

Université de Montréal

**Prise en charge nutritionnelle et gestion du surpoids dans
le diabète de type 1**

par Andréanne Fortin

Département de Nutrition
Faculté de Médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maitrise avec mémoire
en Nutrition

Mai, 2018

© Andréanne Fortin, 2018

Résumé

Les patients avec un diabète de type 1 (DT1) sous insulinothérapie intensive se doivent de pratiquer le calcul des glucides (CG), mais cette tâche ajoute un fardeau à la gestion de la maladie. De plus, cette méthode contribue à une approche nutritionnelle glucocentrique non axée sur la qualité alimentaire. En effet, un questionnaire nous a démontré que les patients avec un DT1 avaient certaines difficultés dans son application et des études antérieures ont prouvé que ces patients avaient une faible qualité alimentaire. Parallèlement, le profil des patients DT1 a beaucoup changé, en particulier avec la progression des problèmes de surpoids et d'obésité qui contribuent à une prévalence de syndrome métabolique allant jusqu'à 45%, un statut associé à une majoration du risque cardiovasculaire (CV). En l'absence de recommandations spécifiques pour ce groupe à ce jour, nous avons démontré qu'une intervention nutritionnelle axée sur la qualité alimentaire (diète faible en gras et méditerranéenne) était faisable et menait à une amélioration du profil cardiométabolique. L'absence de différences significatives sur le profil CV et la composition corporelle entre ces deux diètes suggère que l'individualisation de l'approche nutritionnelle serait nécessaire pour les patients avec un DT1 pour la réduction du risque CV. Des études supplémentaires sont cependant requises pour optimiser l'enseignement et changer l'approche glucocentrique afin de faire une promotion plus importante de la qualité nutritionnelle s'intégrant dans de saines habitudes de vie.

Mots-clés : Diabète de type 1, syndrome métabolique, calcul des glucides, diète méditerranéenne, risque cardiométabolique, étude d'intervention, qualité alimentaire

Abstract

Patients with type 1 diabetes (T1D) on intensive insulin therapy are required to practice carbohydrate counting, but this task adds a burden to the daily management of the disease. Moreover, this method contributes to the glucocentric nutritional approach that isn't focussed on nutritional quality. A questionnaire allowed us to demonstrate that patients with T1D have difficulties with the application of carbohydrate counting and previous studies have proved that T1D patients have poor nutritional quality. In parallel, the profile of T1D patients has drastically changed over the years, with the progression of overweight and obesity, which could explain the prevalence of up to 45% of metabolic syndrome, a status associated with an increased cardiovascular risk. In the absence of specific recommendations for this group at this point, we have demonstrated that a nutritional intervention focusing on nutritional quality (low-fat diet and Mediterranean diet) was feasible and led to an improved cardiometabolic profile. The absence of significant differences between both dietary interventions suggest that individualization of the dietary approach is necessary and future studies are required to optimize the teaching and change the glucocentric approach for the promotion of nutritional quality integrated in healthy lifestyle habits.

Keywords: Type 1 diabetes, metabolic syndrome, carbohydrate counting, Mediterranean diet, cardiometabolic risk, interventional study, nutritional quality

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des tableaux Article Questionnaire calcul des glucides.....	vii
Liste des tableaux Article MEDIT.....	vii
Liste des tableaux Annexe 2.....	vii
Liste des figures.....	vii
Liste des figures Article questionnaire calcul des glucides.....	viii
Liste des figures Article MEDIT.....	viii
Liste des sigles et abréviations.....	ix
Remerciements.....	xii
Introduction.....	1
CHAPITRE 1 : DIABÈTE DE TYPE 1.....	4
1.1 Définition.....	4
1.2 Traitement et prise en charge.....	5
1.2.1 Insulinothérapie intensive.....	5
1.2.2 Calcul des glucides.....	8
1.2.3 Situation actuelle.....	10
CHAPITRE 2 : RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE ET SYNDROME MÉTABOLIQUE..	11
2.1 Définitions et classification.....	11
2.1.1 Risque cardiométabolique.....	11
2.1.2 Syndrome métabolique.....	13
2.2 Prévalence du SM et risques associés.....	17
2.2.1 Stratégies de réduction du risque de SM dans le DT1.....	19
2.3 Situation actuelle.....	20
CHAPITRE 3 : THÉRAPIE NUTRITIONNELLE POUR LE DIABÈTE DE TYPE 1.....	22
3.1 Recommandations nutritionnelles.....	22

3.2 Situation actuelle.....	23
3.2.1 Interventions nutritionnelles testées.....	25
CHAPITRE 4 : DIÈTE MÉDITÉRANNÉNE	26
4.1 Généralités et caractéristiques.....	26
4.1.1 Historique.....	26
4.1.2 Pyramide méditerranéenne.....	27
4.1.3 Teneurs en nutriments.....	30
4.1.4 Autres caractéristiques	32
4.2 Bénéfices dans les études d'intervention	32
4.2.1 Étude PREDIMED et les autres grandes études épidémiologiques.....	34
4.2.2 Réduction du risque de SM et de ses composantes.....	34
4.2.2.1 Sujets sains.....	34
4.2.2.2 Sujets en surpoids ou avec un Db	36
4.2.3 Réduction du risque de maladies CV.....	37
4.2.4 Impact sur le poids et la composition corporelle	38
4.2.5 Impact sur le profil lipidique.....	40
4.2.6 Impact sur fragilité, les capacités cognitives, la démence et l'ostéoporose.....	41
4.2.7 Impact sur le risque de maladies hépatiques et de cancer.....	42
4.2.8 Réduction du risque de mortalité	43
4.2.9 Autres considérations.....	43
CHAPITRE 5 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS	44
5.1 Hypothèses.....	45
5.2 Objectifs.....	45
5.2.1 Objectif 1	45
5.2.2 Objectif 2	45
5.3 Contribution de l'étudiante	46
CHAPITRE 6 : MÉTHODOLOGIE	47
6.1 Projet 1	47
6.1.1 Design de l'étude et participants.....	47
6.1.2 Collecte de données	47
6.1.3 Analyses statistiques	47

6.2	Projet 2	48
6.2.1	Articles préparatifs	48
6.2.2.	Design de l'étude pilote et participants	48
6.2.3	Collecte de données	50
6.2.4	Interventions	51
6.2.5	Analyses statistiques	52
CHAPITRE 7 : RÉSULTATS		53
7.1	Projet 1	53
7.2	Projet 2	82
7.2.1	Article de revue de littérature	82
7.2.2	Analyse critique de la définition du SM en DT1	82
7.2.3	Projet pilote étude MEDIT	83
CHAPITRE 8 : DISCUSSION		106
	Risque cardiométabolique et SM dans le DT1	107
	Approche glucocentrique	108
	Interventions nutritionnelles en DT1	109
	Forces et limites des projets	115
CHAPITRE 9 : IMPLICATIONS CLINIQUES		118
CHAPITRE 10 : PERSPECTIVES DE RECHERCHE		120
CHAPITRE 11: CONCLUSION		122
Bibliographie		123
Annexe 1		142
Annexe 2		156

Liste des tableaux

Tableau I.	Critères diagnostiques du diabète	4
Tableau II.	Différentes définitions et critères diagnostiques du SM.....	14
Tableau III.	Critères diagnostiques du SM selon le communiqué consensus de 2009 (58) 15	
Tableau IV.	Prévalence du SM chez les sujets avec un DT1 selon la définition utilisée*	18
Tableau V.	Avantages ou associations démontrés avec l'adhérence à une diète MED	33
Tableau VI.	Critères d'inclusion et d'exclusion pour le projet 1	47
Tableau VII.	Critères d'inclusion et d'exclusion pour l'essai randomisé (Étude MEDIT)	49
Tableau VIII.	Déroulement des visites de l'étude MEDIT.....	51
Tableau IX.	Caractéristiques des interventions de l'étude MEDIT	52

Liste des tableaux Article Questionnaire calcul des glucides

Table 1. Overall characteristics of participants (n=180).....	77
Table 2. Specific CC difficulties identified in patients with type 1 diabetes.....	78
Table 3. Perceived level of confidence, difficulty and importance in CC	81

Liste des tableaux Article MEDIT

Table 1. Overall characteristics of participants (n=180).....	77
Table 2. Specific CC difficulties identified in patients with type 1 diabetes.....	78
Table 3. Perceived level of confidence, difficulty and importance in CC	81

Liste des tableaux supplémentaires Article MEDIT

Table S 1 Dietary characteristic of both interventions.....	104
Table S 2 Division of teachings and measures during the study.....	105

Liste des tableaux Annexe 2

Table A 0-1 Definitions of the metabolic syndrome.....	167
Table A 0-2 Prevalence of the metabolic syndrome and associated complications among type 1 diabetes patients.....	169
Table A 0-3 Insulin sensitivity estimation formulas in type 1 diabetes.....	171

Liste des figures

Figure 1. Cibles glycémiques (HbA1c) *.....	6
Figure 2. Effets de l'insulinothérapie intensive *.....	7
Figure 3. Facteurs de risques CV qui contribuent au RCM	12
Figure 4. Cercle vicieux de complications en présence d'un SM, DT1 et résistance à l'insuline	19

Figure 5.	Première pyramide MED de 1992 (103, 106).....	27
Figure 6.	Nouvelle pyramide de la diète MED	29
Figure 7.	Effets similaires des deux interventions après 6 mois	111
Figure 8.	Effets discordants des deux interventions après 6 mois.....	112
Figure 9.	Impact des interventions selon le sexe.....	114

Liste des figures Article questionnaire calcul des glucides

Figure 1.	Constraints to diabetes treatment that patient would like to be liberated from (%). .	79
Figure 2.	Use of technologies currently available and perceptions towards future technologies to simplify CC.....	80
Figure 3.	Perceived level of confidence, difficulty and importance in CC.....	81

Liste des figures Article MEDIT

Figure 1.	Constraints to diabetes treatment that patient would like to be liberated from (%). .	79
Figure 2.	Use of technologies currently available and perceptions towards future technologies to simplify CC.....	80
Figure 3.	Perceived level of confidence, difficulty and importance in CC.....	81

Liste des sigles et abréviations

ALT: Alanine aminotransférase

AST : Aspartate aminotransférase

Apo-B: Apolipoprotéine-B

CG : Calcul des glucides

cm: Centimètres

CV : Cardiovasculaire

DCCT : *Diabetes Control and Complications Trial*

Db : Diabète

DEXA : *Dual Energy X-ray Absorptiometry*

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

EDC : *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes and Complications*

EDIC: *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*

eGDR: *Estimated glucose disposal rate*

EPIC: *European Prospective Investigation of Cancer*

EURODIAB : *European Diabetes Prospective Complications Study*

FFQ: *Food frequency questionnaire*

FinnDiane: *Finnish Diabetic Nephropathy Study*

g : Gramme

GGT : Gamma-glutamyl transférase

GLP-1 : *Glucagon-like peptide-1*

HbA1c: Hémoglobine glyquée

HDL-C: Lipoprotéines à haute densité- Cholestérol

IDF : *International Diabetes Federation*

IMC : Indice de masse corporelle

IRCM: Institut de recherches cliniques de Montréal

kcal: Kilocalorie

kg : Kilogramme

kg/m² : Kilogramme par mètres cubes

L : Litres

LDL-C: Lipoprotéines de faible densité- Cholestérol

MED : Méditerranéenne

MEDIT: *Alimentation et Diabète de Type 1*

mg : Milligramme

mmHg : Millimètre de mercure

mmol/L : Millimole par litre

NCEP-ATP : *National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PREDIMED : *Prevención con Dieta Mediterránea*

RCM : Risque cardiométabolique

SGLT-2 : Sodium-glucose co-transporteur 2

SM : Syndrome métabolique

SUN : *Seguimiento Universidad de Navarra*

TG : Triglycérides

VLDL : Lipoprotéines à très faible densité

Ce mémoire est dédié à toutes personnes qui, par leur temps ou support, m'ont permis de compléter cette étape de ma vie. Cette maîtrise m'a fait grandir et acquérir de l'expérience précieuse, mais surtout je me suis découverte une passion pour la diabétologie.

Remerciements

Ce mémoire et cette maîtrise n'auraient pas été possibles sans l'aide précieuse de plusieurs personnes, mais principalement deux. Tout d'abord, mon directeur de recherche Dr Rabasa-Lhoret m'a gentiment acceptée dans son laboratoire et son équipe et m'a permise de réaliser ma maîtrise, tout en m'aidant continuellement à travers ces deux années, soit dans l'écriture de lettres de recommandation, de demandes de bourse ou en révisant mes articles. Ensuite, le succès de ma maîtrise n'aurait certainement pas été possible sans Véronique Gingras, ma mentore. Elle a été mon bras droit, celle qui m'a supportée dans tous mes questionnements et m'a guidée dans les nombreuses demandes de bourse en plus de me donner des commentaires constructifs sur tous mes projets. Son expérience et le temps qu'elle me dédiait quotidiennement durant la 1^{ère} année de maîtrise m'ont permis de compléter cette étape de ma vie avec succès. Sa productivité, son écoute et sa détermination m'ont impressionnée. En elle, j'ai découvert une amie, une personne qui restera je l'espère un précieux contact dans ma vie future.

J'aimerais également remercier mes parents qui m'ont supportée et encouragée vers la poursuite de mes études aux cycles supérieurs, tant financièrement que moralement. Un merci également à mon frère Vincent, qui m'a distraite quand nous travaillions ensemble dans un café et qui rendait ces séances de rédaction beaucoup moins productives.

J'aimerais également remercier toute l'équipe de l'IRCM qui m'ont aidée dans les différentes étapes de mon projet de recherche, incluant les infirmières (Jennifer R, Marie R, Annie G, Annie M, Danijela B), les nutritionnistes (Katherine D, Catherine L) ou la coordinatrice de recherche Virginie Messier et tous les stagiaires et étudiants, plus précisément certaines qui m'ont marquée par leurs passages (Lisa Bonato, Charlotte Cameli). De plus, j'aimerais remercier la nutritionniste de la clinique de lipides de l'IRCM, Chantal Blais, de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis de faire ses remplacements, une expérience qui m'a énormément plu et qui m'a permis de gagner de l'expertise dans le volet clinique.

Finale­ment, certains étudiants du laboratoire de Dr Rabasa sont devenus plus que des collègues au travers de ma maîtrise et je l'espère, seront présents dans ma vie future. Je pense plus particulière­ment à Catherine Lehoux-Dubois et Amélie Roy-Fleming, qui m'ont suivie dans mon parcours de maîtrise, ainsi que Valérie Boudreau, Jessica Bonneau et les collègues du laboratoire de May Faraj. Nos sorties à l'extérieur du travail et les congrès dans le cadre de nos études nous ont permis de créer de beaux liens d'amitié.

Introduction

Le diabète touchait 3,4 millions de Canadiens en 2015, représentant un peu plus de 9% de la population. On estime que cette prévalence augmentera de 44% dans les 10 prochaines années (1). Le diabète de type 1 (DT1) représente environ un cas de diabète sur dix. Il est caractérisé par une destruction de nature auto-immune des cellules bêta du pancréas, menant à une déficience totale en insuline et conséquemment à une hyperglycémie (2). Le DT1 se différencie du diabète de type 2 (DT2) par une absence totale de la sécrétion d'insuline contrairement à une résistance à son action ou une anomalie de sa sécrétion dans le DT2 (2). De plus, le DT1 est souvent diagnostiqué à un plus jeune âge que le DT2 et, pour cette raison, il était autrefois appelé le diabète juvénile. Par contre, ceci tend à changer depuis les dernières années avec un diagnostic à l'âge adulte de plus en plus fréquent (3). L'insulinothérapie intensive (trois à quatre injections d'insuline par jour) est la recommandation actuelle de Diabète Canada pour le traitement du DT1 (4). Les résultats de l'étude d'envergure *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) ont démontré que l'insulinothérapie intensive retardait et ralentissait la progression des complications microvasculaires et macrovasculaires chez les patients avec un DT1 (5). Par contre, malgré les nombreux avantages de l'insulinothérapie intensive, une prise pondérale a souvent été associée avec l'intensification du traitement (6). L'augmentation du poids dans la population générale dans les dernières années a même été plus rapide chez les patients avec un DT1, avec actuellement environ 50% des patients DT1 en surpoids ou obèses (7). De plus, avec l'augmentation de l'obésité chez ces patients, combinée à l'augmentation de l'âge de survenue du DT1, la distinction entre le DT1 et le DT2 devient moins claire (7).

Dans les dernières années, le syndrome métabolique (SM) a émergé et est reconnu comme un ensemble de facteurs de risque qui augmentent le risque de maladies cardiovasculaires (CV) et de DT2 (8, 9). Le SM augmenterait le risque de maladies CV de 1,5 à 2 fois (2, 10). Il a été démontré que jusqu'à 80% des patients avec un DT2 et jusqu'à 45% des patients avec un DT1 auraient le SM (11). La coexistence du DT1, du SM et d'une résistance à l'insuline engendre donc de multiples complications.

Les patients avec un DT1 font maintenant face à deux batailles distinctes, soit atteindre un bon contrôle glycémique tout en maintenant un poids santé (12).

Ainsi, les patients sous insulinothérapie intensive doivent ajuster la quantité d'insuline administrée aux repas à leur consommation de glucides puisque les glucides représentent le macronutriment ayant le plus grand impact sur la glycémie (4, 13-15). Par contre, cette tâche est complexe et demande une précision importante tout en ajoutant un fardeau supplémentaire à la gestion déjà ardue de la maladie.

Il est intéressant de constater que l'alimentation des patients avec un DT1 est sous-optimale. Les patients sont avisés de suivre une alimentation équilibrée et de pratiquer le calcul des glucides (CG) quotidiennement (15). Dans le DT2, quelques patrons alimentaires, comme la diète méditerranéenne (MED), ont démontré des avantages sur le contrôle glycémique et le risque CV, mais aucun de ceux-ci n'a prouvé ses avantages dans le DT1, principalement dû au manque d'études à ce jour (15). Ceci fait en sorte que l'enseignement nutritionnel clinique en DT1 est présentement axé sur les glucides.

En somme, le profil des patients avec un DT1 a grandement évolué à travers les années, avec, entre autres, une augmentation de la prévalence de surpoids et du risque CV. Cependant, ces patients ont une alimentation sous-optimale qui pourrait être secondaire à des conseils nutritionnels glucocentriques et peu d'emphase sur la qualité alimentaire. Ce présent mémoire se penchera sur cette problématique et tentera d'évaluer des stratégies de meilleures prises en charge nutritionnelle chez les patients avec un DT1 à plus haut risque de complications CV.

Le premier chapitre introduit le DT1 et la prise en charge présentement recommandée, incluant l'insulinothérapie intensive et le CG. Le chapitre 2 définit le risque cardiométabolique et le SM, incluant sa définition et sa prévalence en DT1. Le chapitre 3 explore la thérapie nutritionnelle en DT1 avec les recommandations actuelles et les interventions testées à ce jour. Dans le chapitre 4, la diète méditerranéenne, avec un bref historique, sa définition et les bénéfices et associations démontrés dans diverses études à travers les années, est présentée. Par la suite, le chapitre 5 explique les objectifs et hypothèses de ce mémoire tandis que le

chapitre 6 porte sur la méthodologie des deux projets en lien avec le mémoire. Le chapitre 7 est consacré aux résultats présentés dans le cadre de ce mémoire sous forme d'articles (trois articles publiés, dont deux en annexe, et un article soumis). Finalement, les chapitres 8 à 11 sont consacrés à la discussion et la conclusion de ce mémoire.

CHAPITRE 1 : DIABÈTE DE TYPE 1

1.1 Définition

Le diabète (Db) est une maladie métabolique causant une hyperglycémie due à un défaut dans la sécrétion de l'insuline, une hormone sécrétée par le pancréas. L'hyperglycémie chronique augmente le risque de complications microvasculaires (rétinopathie, neuropathie, néphropathie) et macrovasculaires (maladies CV) (2).

Le DT1 est une maladie de nature auto-immune qui se distingue du DT2 par une absence totale de la sécrétion d'insuline causée par une destruction des cellules bêta du pancréas, comparativement à la combinaison d'une déficience partielle de la sécrétion d'insuline combinée à une résistance à son action qui caractérise le DT2 (2). La mise en évidence d'un processus auto-immun n'est pas requise pour établir le diagnostic de DT1. Plus souvent, le DT1 débute durant l'enfance chez des sujets minces, mais ces dernières années, il a été observé que le diagnostic est de plus en plus porté à l'âge adulte (3). Le **Tableau I** décrit les critères diagnostiques pour le DT1 et le DT2.

Tableau I. Critères diagnostiques du diabète

Tests diagnostiques	*1 test positif qui est confirmé par un 2 ^e test une seconde journée
Glycémie à jeun	≥ 7 mmol/L
Hémoglobine glyquée (HbA1c)	$\geq 6,5\%$
Glycémie 2h après le test de glycémie orale provoquée de 75g de glucose (OGTT)	$\geq 11,0$ mmol/L
Glycémie aléatoire	$\geq 11,1$ mmol/L

1.2 Traitement et prise en charge

1.2.1 Insulinothérapie intensive

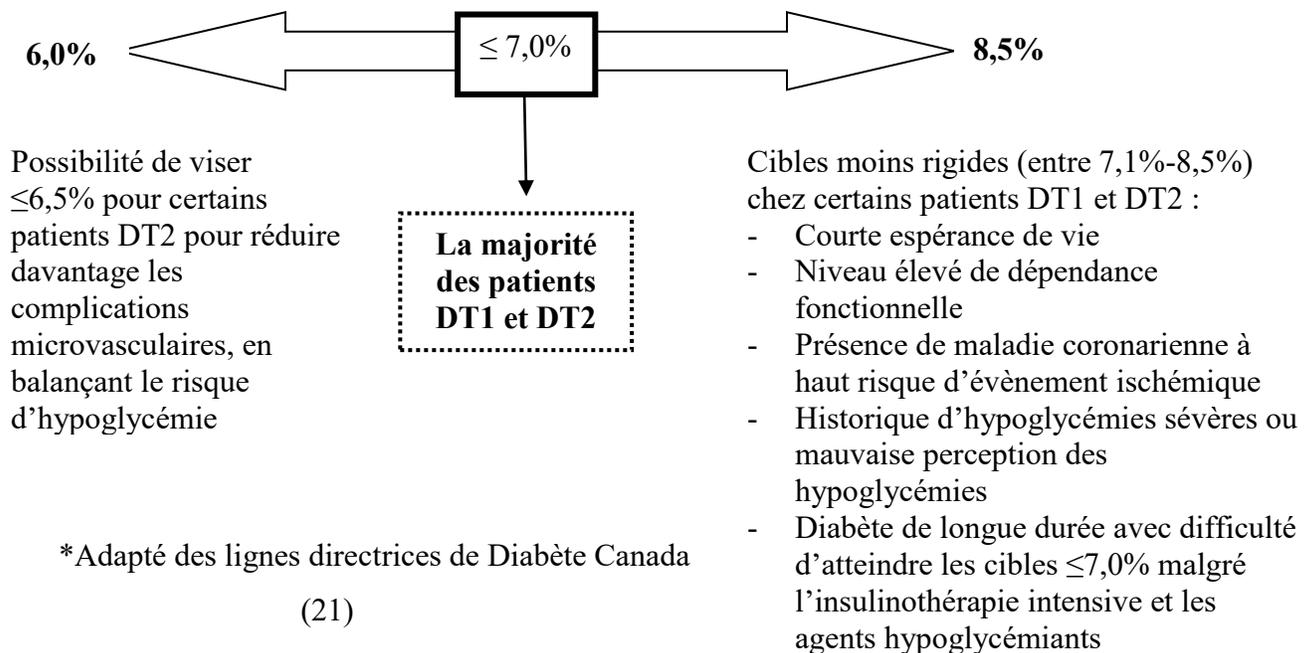
L'insulinothérapie intensive, qui consiste le plus souvent en un régime d'insuline basale administrée une ou deux fois par jour et l'injection d'un bolus d'insuline rapide aux repas pour imiter la fonction normale d'un pancréas, est la recommandation actuelle de Diabète Canada (4). L'étude *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) a démontré que l'insulinothérapie intensive (3-4 injections d'insuline par jour pour lesquelles les doses étaient ajustées en fonction de la glycémie, de l'exercice et de l'alimentation), comparativement au traitement conventionnel (1 à 2 injections d'insuline par jour, le plus souvent à doses fixes), retardait et ralentissait la progression des complications microvasculaires et macrovasculaires chez les patients avec un DT1 (5). Par exemple, l'étude DCCT a montré que pour chaque diminution de 10% de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), le risque de rétinopathie était de 43% inférieur (16). De plus, des effets bénéfiques de l'insulinothérapie intensive ont été observés à long terme avec l'étude *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), l'étude de suivi observationnelle de l'étude randomisée DCCT, qui a démontré une diminution du risque de maladies CV de 30% et même de la mortalité avec la thérapie intensive (17, 18). Chaque augmentation de 1% de l'HbA1c était associée à une élévation du risque relatif de mortalité de 74%, un effet qui est plus important chez les femmes que les hommes (19). Cette thérapie s'avère de plus en plus commune, avec, en 2007, 82% des patients avec le DT1 de la cohorte *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes and Complications* (EDC) sous insulinothérapie intensive comparativement à seulement 7% en 1986 (20).

L'insulinothérapie intensive est néanmoins associée à des risques, tels qu'une augmentation des risques d'hypoglycémies modérées et sévères (besoin de l'aide d'une tierce personne). Dans l'étude du DCCT, 65% des patients sous insulinothérapie intensive avaient eu un épisode d'hypoglycémie sévère comparativement à 35% pour la thérapie conventionnelle (4, 5). Les lignes directrices de Diabète Canada mentionnent des stratégies pour réduire ces risques, tels qu'une éducation appropriée sur l'autosurveillance de la glycémie, l'explication du risque lié à l'activité physique et la prise d'alcool, les cibles glycémiques adéquates et adaptées, le

possible intérêt de la prise d'une collation en soirée, l'utilisation d'un lecteur de glycémie en continu et le support d'une équipe de professionnels (4).

Diabète Canada recommande donc aux patients avec un DT1 et DT2 de viser une HbA1c $\leq 7,0\%$ pour la majorité d'entre eux tout en minimisant les épisodes d'hypoglycémie (Voir **Figure 1**) (21). Pour atteindre ces cibles, il est conseillé de viser des glycémies entre 4,0-7,0 mmol/L avant les repas et entre 5,0-10,0 mmol/L 2 heures après les repas (21). Chez certains patients, il peut être acceptable d'avoir des cibles plus élevées, par exemple en cas d'épisodes récurrents d'hypoglycémies sévères (Voir **Figure 1**).

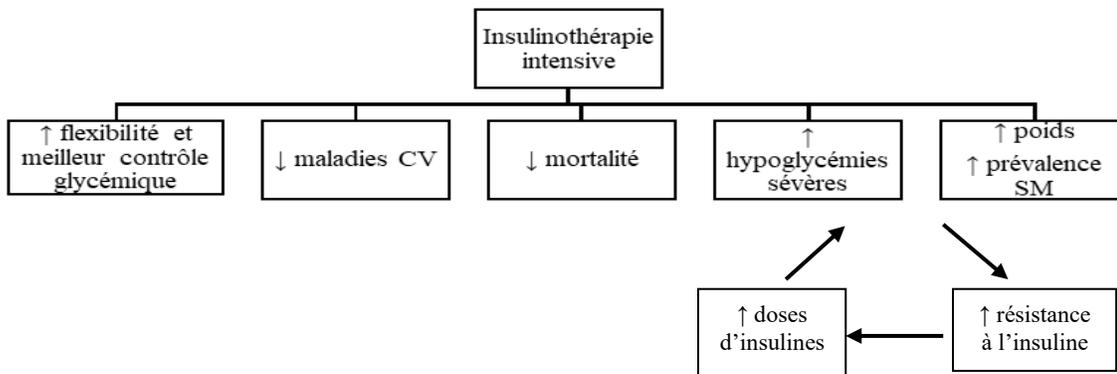
Figure 1. Cibles glycémiques (HbA1c) *



Malgré les nombreux avantages de l'insulinothérapie intensive, une prise pondérale a souvent été associée avec l'intensification du traitement. Le suivi sur 6 ans de l'étude DCCT a démontré une augmentation du poids plus importante dans le groupe de patients sous insulinothérapie intensive que pour le groupe exposé à la thérapie conventionnelle, avec une prévalence d'obésité de 33,1% contre 19,1% et une prise pondérale plus importante pour les

patients du groupe intensif (+5.1 kg vs +2.4 kg) (6). La différence de prise de poids était particulièrement nette pendant la première année d'introduction de la thérapie intensive (7, 22, 23). Les patients ayant pris le plus de poids dans la thérapie intensive étaient également ceux ayant des niveaux supérieurs de triglycérides (TG), cholestérol total, lipoprotéines de faible densité-Cholestérol (LDL-C) et apolipoprotéine-B (Apo-B), en plus d'avoir une pression artérielle supérieure (22). L'analyse de la cohorte de EDIC a démontré une prévalence de sept fois supérieure de l'obésité sur une période de suivi de 18 ans chez une population adulte avec un DT1, tandis que la prévalence de surpoids a augmenté de 47% (3,3% en 1986 vs 22,7% en 2004) (20). Les causes expliquant ce gain de poids sont multifactorielles et incluent probablement l'effet anabolique et lipogénique de l'insuline, les collations pour prévenir et traiter les hypoglycémies, l'hyperphagie qui peut accompagner les épisodes d'hypoglycémies et le manque d'activité physique (12, 24). Parmi les autres inconvénients associés à l'insulinothérapie intensive, on peut citer le besoin d'un CG rigoureux pour atteindre les objectifs glycémiques postprandiaux (25). Le besoin d'un calcul précis est une tâche dont l'importance est bien comprise par les patients, mais la réalisation est ardue et les imprécisions sont associées à des fluctuations glycémiques (26, 27). La **Figure 2** démontre les avantages et inconvénients de l'insulinothérapie intensive.

Figure 2. Effets de l'insulinothérapie intensive *



*Adapté de Chillaron et al. (11)

1.2.2 Calcul des glucides

Le facteur principal de l'excursion glycémique post-prandiale est la quantité de glucides consommés (28). Les patients sous insulinothérapie intensive doivent donc ajuster la quantité d'insuline administrée aux repas à leur consommation de glucides. Cette méthode est définie comme le CG et est recommandée par Diabète Canada pour tous les patients sous insulinothérapie intensive (4, 13-15). Le CG est un principe utilisé depuis de nombreuses années comme thérapie pour le diabète. Dans l'étude DCCT de 1993, le CG a été décrit comme une des thérapies nutritionnelles qui a démontré son efficacité et le groupe traité de façon intensive ajustant les doses d'insuline prandiale aux glucides consommés avait une HbA1c près de 0,5% plus basse que les patients qui n'ajustaient pas les doses prandiales en fonction du contenu en glucides (29, 30). Le CG amène aussi une plus grande flexibilité dans le type et le moment du repas (31). Plusieurs études, dont deux méta-analyses, ont révélé que le CG, comparativement à une autre méthode du calcul des doses d'insuline (doses fixes par exemple) permet d'améliorer la qualité de vie et de réduire jusqu'à 1,2% l'HbA1c, sans changement significatif sur le risque d'hypoglycémies, les doses d'insuline ou sur l'indice de masse corporelle (IMC) (32-36). Une étude multicentrique au Royaume-Uni va dans la même direction et a démontré qu'un cours intensif de 5 jours en petits groupes sur l'ajustement de la dose d'insuline au contenu en glucides (*dose adjustment for normal eating*; DAFNE) chez 169 adultes avec un DT1 menait à un meilleur contrôle glycémique, une amélioration de la qualité de vie et une plus grande liberté dans les choix alimentaires, sans augmentation des hypoglycémies ou du risque CV (37).

En revanche, le CG peut être un fardeau pour plusieurs patients avec un DT1, rajoutant une tâche complexe à leur gestion quotidienne du Db. Une étude effectuée chez des enfants et adolescents sous pompe à insuline a démontré que le contenu en glucides était le plus souvent sous-estimé, probablement en raison d'une peur de l'hypoglycémie avec une relation inverse entre une estimation inadéquate du contenu en glucides et la glycémie postprandiale (38). Un outil développé aux États-Unis pour évaluer les connaissances des patients pédiatriques sur le CG a montré qu'un score plus élevé (démontrant une meilleure connaissance du contenu en glucides et de l'insuline) était lié à une meilleure HbA1c et que les jeunes avec un DT1 avaient des lacunes dans leurs connaissances du CG, avec un score selon les populations étudiées entre 69-87%. De façon intéressante, les patients sous pompe semblaient mieux performer pour le CG

(39, 40). Les patients diabétiques adultes éprouvent également des difficultés avec cette technique. Une étude faite par notre équipe à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) a démontré que les patients adultes DT1 faisaient une erreur moyenne de 15g de glucides par repas, représentant 20,9% du contenu total du repas (27). De son côté, un groupe des États-Unis a voulu évaluer à quel point les patients comptaient adéquatement les glucides et a observé, sur un échantillon de 61 patients avec un DT1 ou DT2, que 59% comptaient les glucides correctement (± 5 g de la valeur actuelle) (41). Un autre groupe a démontré que le contenu en glucides des repas avait tendance à être surestimé pour les petits repas à faible contenu en glucides et sous-estimé pour les repas riches en glucides (42).

De plus, plusieurs facteurs peuvent jouer sur le contrôle glycémique et le complexifier davantage, comme le stress, l'activité physique, un épisode récent d'hypoglycémie, la consommation d'alcool, une infection et certains autres nutriments. Des chercheurs ont démontré que les apports en lipides et en protéines peuvent influencer le profil glycémique postprandial et les besoins en insuline au-delà du contenu en glucides (43-45). Ainsi, les méthodes proposées par les auteurs ajoutent au CG une équation pour les protéines et les lipides qui complexifie davantage la tâche et multiplie les risques d'erreurs pour les patients. À ce jour, Diabète Canada ne recommande aucun ajustement pour les lipides et protéines tandis que l'Association Américaine du Diabète recommande que les patients qui ont une bonne connaissance du calcul avancé des glucides reçoivent des informations supplémentaires sur l'impact des protéines et lipides (15, 46). En l'absence de consensus à ce jour, l'individualisation pour l'enseignement de la technique avancée du CG tenant compte de l'impact des autres macronutriments que les glucides est essentielle (46).

Une étude randomisée a également démontré que, sur un an, un enseignement du CG assisté d'un calculateur de bolus automatisé (prenant en considération la glycémie pré-repas, la cible glycémique, le facteur de correction, le ratio insuline/glucides, l'insuline active et le moment de la journée) menait à une plus grande réduction de l'HbA1c de 0,5% chez plus de 100 patients traités sous injections multiples et diminuait la peur de l'hypoglycémie (47, 48). Ce type de fonction est incorporé dans la plupart des pompes à insuline.

Malgré les nombreux avantages du CG, certaines études démontrent que les patients avec un DT1 qui l'utilisent ont un IMC plus élevé, puisqu'un plan alimentaire plus flexible pourrait mener les patients à faire des choix alimentaires plus diversifiés (12, 49). De plus, les patients peuvent avoir tendance à consommer plus d'aliments transformés (souvent plus riches en gras et en calories) pour avoir accès à un tableau de valeur nutritive et ainsi faciliter la tâche du CG. Un trop grand accent sur les glucides influencerait en effet les choix alimentaires des jeunes et de leurs parents selon une étude américaine ayant effectué des groupes de discussion (50). Le CG aurait aussi le désavantage d'entraîner une préoccupation autour des apports, pouvant même mener à des troubles alimentaires chez certains patients (12). En effet, près de 30% des jeunes femmes avec un DT1 présentent des symptômes compatibles avec un trouble du comportement alimentaire (51, 52). Les hypoglycémies récurrentes peuvent également avoir un impact sur la prise pondérale, avec l'obligation dans ces situations de baisse glycémique de consommer des aliments sucrés créant parfois une hyperphagie (*binge-eating*) et un cercle vicieux de trouble alimentaire (12). Une étude récente de notre groupe a rapporté que la prise alimentaire moyenne des patients à l'occasion des épisodes d'hypoglycémie non sévère était le double de ce qui est présentement recommandé (32 vs 15g) et que la prise de glucides pour traiter et prévenir les hypoglycémies représentait près de 10% des apports caloriques totaux quotidiens (53).

1.2.3 Situation actuelle

Bien que le DT1 ait été longtemps connu comme un diabète juvénile survenant durant l'enfance chez des personnes minces ou avec un poids normal, la situation a beaucoup évolué au cours des dernières années. En effet, la prévalence de surpoids et d'obésité est identique ou même supérieure à la population générale, avec 50% des adultes avec un DT1 en surpoids ou obèses (54). Une plus grande durée du Db, une HbA1c plus élevée et de plus grandes doses d'insuline sont des caractéristiques présentes chez les patients en surpoids avec un DT1. Des facteurs psychologiques comme des symptômes dépressifs, une plus faible qualité de vie, un plus grand stress, un plus faible support social et une faible estime personnelle sont également liés à un IMC plus élevé chez ceux-ci (12). Le changement de portrait des patients DT1 est associé à une modification du risque de complications avec un plus grand risque de complications microvasculaires et macrovasculaires de même qu'un risque plus élevé de mortalité (55).

En **résumé**, le DT1 est une maladie auto-immune et chronique liée à un manque d'insuline. L'arrivée de l'insulinothérapie intensive a mené à plusieurs avantages sur le contrôle et la diminution du risque de complications, avec, parallèlement, un plus haut risque d'hypoglycémie et une prise pondérale. De plus, avec l'insulinothérapie intensive, les patients doivent pratiquer le CG, ce qui augmente la flexibilité des apports, mais accentue le fardeau quotidien de la gestion de la maladie. Finalement, le portrait typique des dernières années des patients avec le DT1 tend à changer avec une augmentation de la prévalence d'obésité similaire à la population générale, une situation qui est associée, à ce jour, à un manque de recommandations spécifiques pour ce nouveau profil de patients.

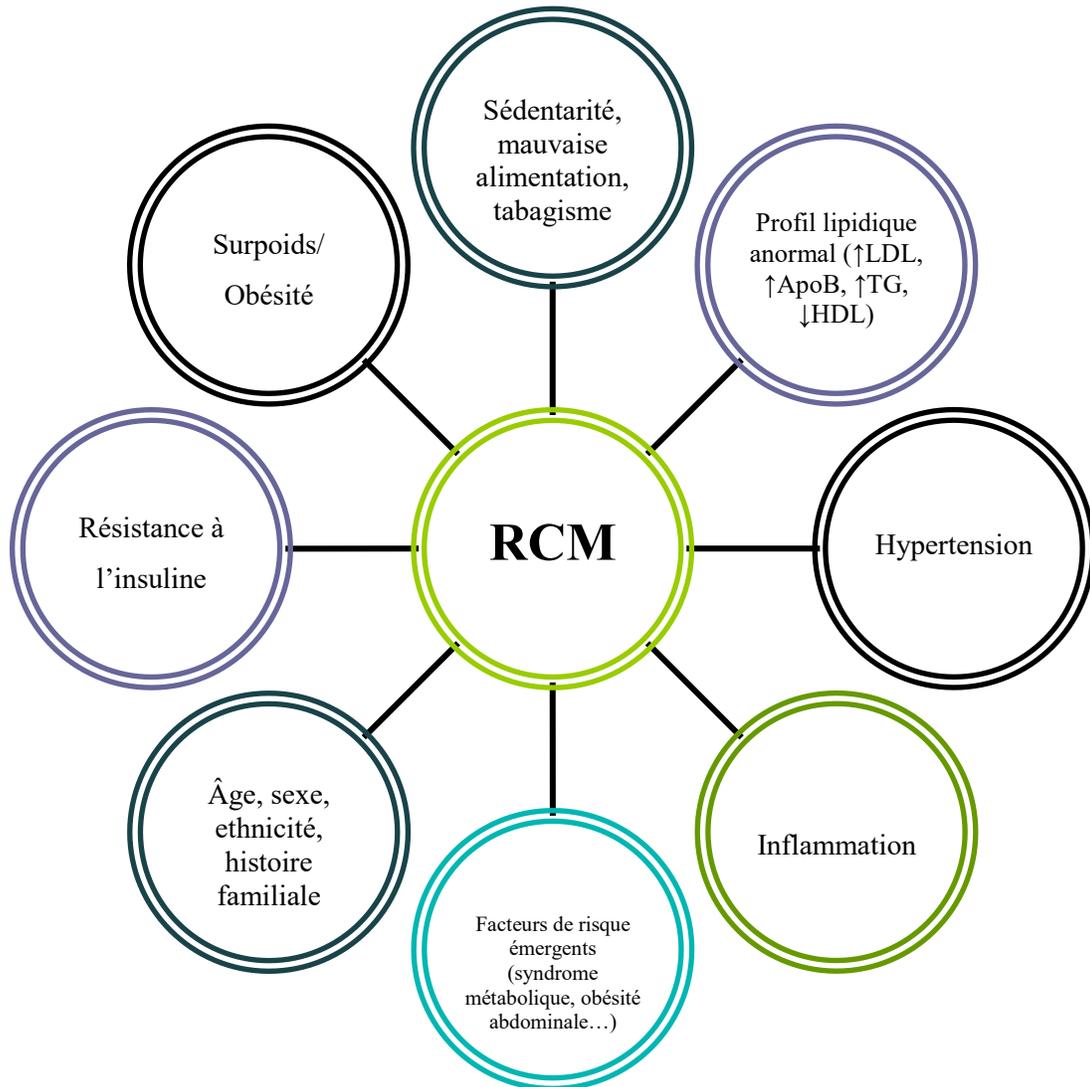
CHAPITRE 2 : RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE ET SYNDROME MÉTABOLIQUE

2.1 Définitions et classification

2.1.1 Risque cardiométabolique

L'expression risque cardiométabolique (RCM) est un terme parapluie qui définit tous les facteurs de risque pour la survenue du DT2 et des maladies CV (8, 25). Ce terme, plus global que le syndrome métabolique (SM) (Voir **Section 2.1.2** p.13), inclut les facteurs de risques traditionnels et émergents (Voir **Figure 3**) (8). Dans les dernières années, en raison du gain de poids, de la faible qualité alimentaire, de la prévalence importante de la sédentarité et de la persistance d'un taux élevé de tabagisme, une augmentation de la prévalence des patients avec un DT1 et un RCM élevé a été observée (25).

Figure 3. Facteurs de risques CV qui contribuent au RCM



L'infarctus du myocarde, une complication CV commune, pourrait être expliqué à 90% par neuf facteurs de risque modifiables: bilan lipidique anormal, tabagisme, hypertension, diabète, obésité abdominale, stress psychologique, faible consommation de fruits et légumes, sédentarité et consommation d'alcool (10).

2.1.2 Syndrome métabolique

Le SM se distingue du RCM dans le sens qu'il représente un sous-ensemble du RCM augmentant le risque relatif de maladies CV et de DT2 et est souvent relié à une résistance à l'insuline et à une inflammation subclinique (8, 9). Les facteurs qui sont inclus dans la définition du SM sont une obésité abdominale, une tension artérielle élevée, une dyslipidémie, et une élévation de la glycémie, augmentant ainsi le risque de maladies CV de 1,5 à 2 fois (2, 10). Une méta-analyse de 21 études réalisée en 2006 a révélé une augmentation de la mortalité de 35% et de maladies CV de 74% chez les sujets avec un SM, une association qui s'est avérée plus élevée chez les femmes (56).

Quoique de nombreuses définitions et critères diagnostiques aient été proposés au cours des dernières années, un consensus a été émis en 2009 par la *International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention*, le *National Heart, Lung, and Blood Institute*, l'*American Heart Association*, le *World Heart Federation*, le *International Atherosclerosis Society* et le *International Association for the Study of Obesity* (57). Le **Tableau II** présente les trois définitions les plus communes du SM avec leurs seuils et le **Tableau III** décrit les critères diagnostiques du consensus de 2009. Compte tenu du risque variable selon le sexe et l'origine ethnique, les seuils pour définir une répartition androïde du poids ont été individualisés.

Tableau II. Différentes définitions et critères diagnostiques du SM

	Organisation mondiale de la santé (OMS) (58)	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III) (59)	International Diabetes Federation (IDF) (60)
Critères diagnostiques	Db, intolérance au glucose, hyperglycémie à jeun ou résistance à l'insuline + ≥ 2 critères	≥ 3 critères	Obésité abdominale + ≥ 2 critères
Glycémie	Db, glycémie à jeun $\geq 6,1$ mmol/L Ou Résistance à l'insuline	Glycémie à jeun $\geq 6,1$ mmol/L	Db Ou Glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L
Pression artérielle	$\geq 140/\geq 90$ mmHg	$\geq 130/\geq 85$ mmHg	$\geq 130/\geq 85$ mmHg Ou médication
Triglycérides	$\geq 1,7$ mmol/L	$\geq 1,7$ mmol/L	$> 1,7$ mmol/L Ou médication
Cholestérol-HDL	♂ $< 0,9$ mmol/L ♀ $< 1,0$ mmol/L	♂ $< 1,0$ mmol/L ♀ $< 1,3$ mmol/L	♂ $< 1,03$ mmol/L ♀ $< 1,29$ mmol/L Ou médication
Obésité abdominale	IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ <i>Et/ou</i> Ratio tour de taille/tour de hanche ♂ $> 0,90$; ♀ $> 0,85$	Tour de taille : ♂ > 102 cm ♀ > 88 cm	Tour de taille (ou critères ethniques) : ♂ ≥ 94 cm ♀ ≥ 80 cm
Fonction rénale	<i>Microalbuminurie :</i> Excrétion urinaire d'albumine $\geq 20 \mu\text{g/min}$ Ou Ratio albumine/créatinine ≥ 30 mg/g		

Tableau III. Critères diagnostiques du SM selon le communiqué consensus de 2009 (57)

Mesures	Valeurs seuils : ≥ 3 critères pour le diagnostic	
	Homme	Femme
<u>Circonférence de taille (cm)</u>		
Canada/États-Unis	≥ 102	≥ 88
Européen, Africain, méditerranéen, Moyen-Orient	≥ 94	≥ 80
Asiatique, Japonais, Amérique du Sud ou Amérique centrale	≥ 90	≥ 80
Triglycérides (mmol/L) *	$\geq 1,7$	
Cholestérol-HDL (mmol/L) *	$\leq 1,0$	$\leq 1,3$
Pression artérielle (mmHg) *	Systolique ≥ 130 et/ou diastolique ≥ 85	
Glycémie à jeun (mmol/L) *	$\geq 5,6$	
* Ou prise de médication antihypertensive, hypolipémiante ou hypoglycémiante		

Les composantes du SM les plus souvent observées chez les patients avec un DT1 sont l'obésité chez près 50% des patients, un faible taux de HDL cholestérol (HDL-C) chez 20% des patients avec un DT1, une hypertriglycéridémie chez 13 à 30% des patients et une hypertension chez 11 à 59% des patients (11).

Dans l'étude DCCT, à la suite du suivi de 6 ans, les patients DT1 avec la plus forte augmentation de poids présentaient plus d'hypertension et nécessitaient des doses plus élevées d'insuline, une situation pouvant augmenter le risque CV avec les années et qui est reliée à la prise pondérale chez les patients avec un DT1 (55). L'augmentation du poids, avec une masse adipeuse localisée surtout au niveau du tronc, est plus marquée chez les femmes et associée à une plus grande résistance à l'insuline dans l'étude DCCT et son suivi EDIC (61). Par contre, les

participants sous insulinothérapie intensive dans l'étude DCCT avaient des valeurs plus faibles de LDL-C et TG comparativement aux patients randomisés à la thérapie conventionnelle (61).

Dans la population générale, la définition, les seuils à utiliser et même l'utilité du SM font l'objet de nombreuses controverses (62). La situation est probablement encore plus complexe pour les patients atteints du DT1. Nous nous sommes penchés sur l'utilité et les lacunes dans la définition du SM chez une population avec un DT1, qui a mené à un article critique sur la définition du SM (Voir **Annexe 2**) (55). En bref, l'utilisation très fréquente de médication antihypertensive ou hypolipémiante de manière préventive plutôt que curative ainsi que le critère de glycémie à jeun comme diagnostic, qui est automatiquement rencontré pour les patients avec le DT1, augmentent faussement la prévalence du SM chez cette population (55). C'est pour cette raison qu'il a été suggéré de remplacer le critère de glycémie à jeun par une mesure ou une estimation de la résistance à l'insuline qui est au cœur des anomalies du SM. Quoique le clamp euglycémique hyperinsulinémique soit la méthode de référence pour mesurer la sensibilité à l'insuline, la complexité de cette technique et son coût ne permettent pas son utilisation en dehors d'un contexte de recherche. Il est donc nécessaire de trouver une méthode alternative plus pratique et peu coûteuse. Quelques équations pour estimer la sensibilité/résistance à l'insuline ont été testées et validées en comparaison avec un clamp (55). Un groupe de Pittsburgh a développé une équation basée sur les données de 24 sujets de l'étude EDC et a déterminé que le ratio tour de taille/tour de hanche était le plus grand prédicteur de la résistance à l'insuline, tandis que la présence d'hypertension et d'une HbA1c élevée étaient aussi des facteurs prédictifs (63). D'après une analyse de régression linéaire, une équation du taux d'élimination du glucose (*estimated glucose disposal rate* : eGDR) a été proposé comme méthode simplifiée pour estimer la résistance à l'insuline chez les patients DT1 (63). La résistance à l'insuline, définie comme le eGDR dans le DT1, serait associée à de nombreuses complications microvasculaires et macrovasculaires (11).

$$\text{eGDR} = 24,31 - 12,22 (\text{Tour de taille/Tour de hanche}) - 3,29 (\text{Hypertension (Oui =1; Non=0)}) - 0,57 (\text{HbA1c})$$

En **résumé**, le SM et le RCM sont deux termes qui définissent des facteurs de risque de Db et/ou de maladies CV. La présence d'un SM est associée à une majoration importante du risque de maladies CV. De nombreuses définitions ont émergé pour classer les patients avec un SM, mais son applicabilité pour le DT1 a soulevé des limites, d'où la nécessité d'adapter certains critères diagnostiques avec l'ajout de la résistance à l'insuline en remplacement au critère de la glycémie à jeun. De plus, la prévalence du SM est en rapide augmentation et celui-ci est associé à de nombreux risques de complications.

2.2 Prévalence du SM et risques associés

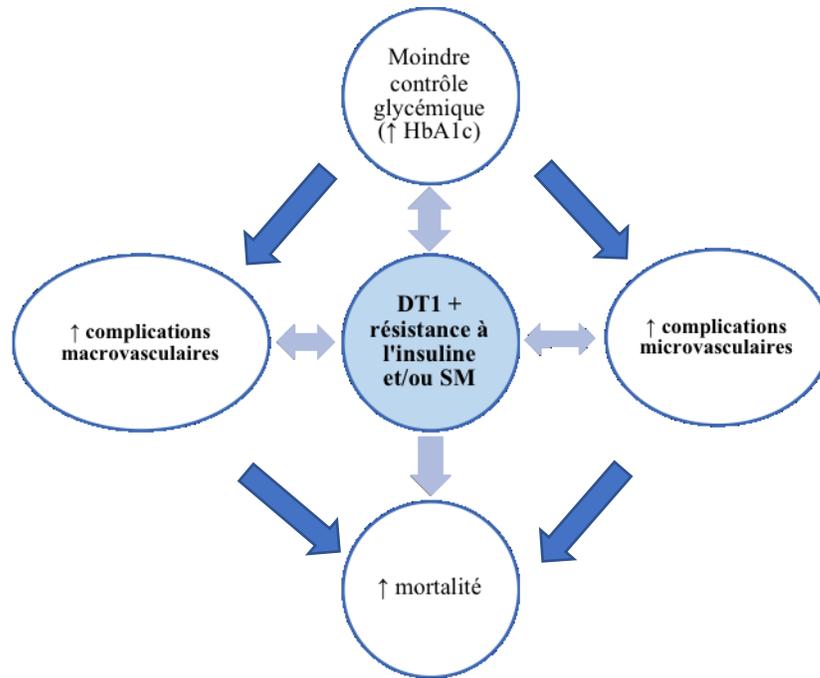
La prévalence du SM dans la population avec un DT1 varie selon la définition et la cohorte étudiée (voir **Tableau IV**) (55).

Une des caractéristiques centrales du SM est la présence d'une résistance à l'insuline, liée à une augmentation du risque de maladies CV, autant chez les patients avec un DT2 que dans la population générale (64, 65). Des études transversales et prospectives ont démontré les mêmes effets dans la population avec un DT1, soit qu'une résistance à l'insuline et/ou un eGDR faible étaient associées à des complications microvasculaires et macrovasculaires et à un moindre contrôle glycémique (66-70). Dans l'étude prospective DCCT, un eGDR faible à l'inclusion était associé au développement de neuropathie, néphropathie et maladies CV (71). La coexistence du DT1, du SM et d'une résistance à l'insuline engendre un cercle vicieux de complications, tel qu'illustré dans la **Figure 4**.

Tableau IV. Prévalence du SM chez les sujets avec un DT1 selon la définition utilisée*

	Études	Année	Nombre de sujets	Âge moyen	Définition du SM	Prévalence du SM
Études transversales	<i>Thorn et al., 2005</i> FinnDiane Study, Finlande	2004	2415	37	NCEP-ATP III	39 %
	<i>McGill et al., 2008</i> Base de données du Diabetes Centre, Australie	1988- 2003	427	30-35	IDF OMS	41% 15%
	<i>Chillaron et al., 2010</i> Clinique externe d'endocrinologie, Espagne	2008	91	40	NCEP-ATP III	32%
	<i>Ghosh et al., 2010</i> Base de données de l'hôpital, Écosse	2007	365	39-55	OMS	31%
	<i>Momesso et al., 2011</i> Institut de l'État de Diabète et Endocrinologie, Brésil	2011	45 femmes	36	OMS	45%
Études prospectives	<i>Davis et al., 2007</i> Étude Fremantle Diabetes, Australie	1996- 2006	127	42	OMS NCEP-ATP III IDF	45% 42% 39%
	<i>Kilpatrick et al., 2007</i> Étude DCCT, États- Unis	1983 1992	1427 244	27 36	IDF IDF	15% 36%
	<i>Pambianco et al., 2007</i> Étude EDC, États-Unis	1988- 1994	514	29	OMS IDF	21% 8%
	<i>Thorn et al., 2009</i> Étude FinnDiane, Finlande	1997- 2002	3783	37	WHO IDF NCEP-ATP III	44% 36% 35%
	<i>Merger et al., 2016</i> Registre du Diabète, Allemagne et Autriche	<2013	31 119	36-45	NCEP-ATP III	25%
<p>DCCT: <i>Diabetes Control and Complications Trial</i>; EDC: <i>Pittsburgh Epidemiology of Diabetes and Complications</i>; OMS: <i>Organisation Mondiale de la santé</i>; NCEP-ATP III : <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel</i>; IDF : <i>International Diabetes Federation</i></p> <p>*Adaptée de Gingras et al. (55)</p>						

Figure 4. Cercle vicieux de complications en présence d'un SM, DT1 et résistance à l'insuline



2.2.1 Stratégies de réduction du risque de SM dans le DT1

Quelques stratégies ont démontré leur efficacité pour réduire le risque de développer le SM et diminuer le RCM. Le fondement de ces stratégies est de réduire l'apparition des facteurs modifiables de risque de SM et de RCM (Voir **Figure 3** p.12) (72). Dans ce sens, la modification des habitudes de vie s'avère la stratégie primaire de réduction du risque. L'atteinte d'un poids santé, la cessation du tabagisme, une saine alimentation et la pratique d'activité physique régulière sont les principales recommandations (73-75).

Tout d'abord, l'activité physique a démontré des bénéfices tant au niveau du contrôle glycémique, de la sensibilité à l'insuline et de la diminution du risque CV (↑ HDL-C, ↓ LDL-C, ↓ circonférence de taille, ↓ pression artérielle) (76, 77).

Un bon contrôle glycémique est également essentiel pour une réduction du risque CV, tel que démontré dans l'étude DCCT et son suivi EDIC et selon les recommandations de Diabète Canada (17, 21).

D'un point de vue pharmacologique, selon une revue systématique de 2010, l'utilisation de la metformine chez des adultes avec le DT1 a démontré dans quelques études une diminution de l'HbA1c, des doses d'insuline, du poids et du cholestérol total (78).

L'atteinte des cibles de pression artérielle et de profil lipidique, avec l'utilisation en première ligne au besoin de statines, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un bloqueur du récepteur d'angiotensine permettrait de réduire le risque et les complications CV chez les adultes avec un DT1 (75).

En **résumé**, la prévalence du SM dans la population avec un DT1 varie entre 8 et 45%. La combinaison du DT1 et du SM augmente considérablement le risque de complications microvasculaires et macrovasculaires. Plusieurs stratégies existent pour prévenir le développement ou diminuer les complications du SM, comme de saines habitudes de vie, mais également l'atteinte d'un contrôle glycémique optimal ainsi que les cibles lipidiques et de pression artérielle.

2.3 Situation actuelle

Malgré les avancées thérapeutiques, le risque CV des patients atteints du DT1 reste élevé (79). L'augmentation de ce risque CV serait dû à une accélération de l'athérosclérose, causé par un ensemble de facteurs incluant l'hyperglycémie, un changement dans la structure et la fonction des lipoprotéines, la gluco-oxidation, les marqueurs inflammatoires, des facteurs prothrombotiques et un excès de gras viscéral (61).

Une étude de cohorte ayant suivi plus de 23 751 sujets avec un DT1 sur une période allant jusqu'à 29 ans ainsi qu'une revue narrative a démontré que le risque de mortalité de maladies cardiaques ischémiques et de maladies CV était supérieur à celui de la population générale (80, 81). De plus, ces deux manuscrits ont démontré un plus grand risque absolu chez les femmes que chez les hommes (80, 81). Dans la cohorte européenne prospective EURODIAB

(*European Diabetes Prospective Complications Study*) incluant 3250 patients, la prévalence de maladies CV était de 9% chez les hommes et de 10% chez les femmes avec une prévalence supérieure chez les sujets plus âgés et avec une plus grande durée de Db (82). Une autre étude de cohorte ayant suivi 2583 sujets sur une période de 10 ans a rapporté que la présence d'un SM (basé sur la définition NCEP ATP III) chez les patients DT1 était associée à 83% plus de risque de développer une maladie CV (9). D'après une analyse de la cohorte multinationale de l'Organisation Mondiale de la Santé, 44% des causes de décès en DT1 sont de nature CV (83).

L'augmentation du poids dans la population générale dans les dernières années a été plus rapide chez les patients avec un DT1, avec actuellement environ 50% des patients DT1 qui sont en surpoids ou obèses (7). Cette situation est souvent associée à des besoins plus élevés en insuline, à un moindre contrôle glycémique et à une augmentation des hospitalisations pour maladies CV (11). De plus, un moindre contrôle glycémique est souvent associé à une augmentation du risque de maladies CV, avec pour chaque augmentation de 1% de l'HbA1c, un risque supérieur de 31% d'évènements CV selon les données de l'études DCCT et de son suivi EDIC (61).

De plus, avec l'augmentation de l'obésité chez ces patients combinée à l'augmentation de l'âge de survenue, la distinction entre le DT1 et le DT2 devient moins évidente (7).

En ce qui a trait au SM, sa prévalence serait de 20 à 50% dans la population générale, jusqu'à 80% chez les patients avec un DT2 et entre 8 et 45% chez la population avec un DT1 (11). Dans la population américaine avec un DT1, une augmentation de 4% de la prévalence du SM a été notée dans les 15 dernières années (84).

En bref, d'après les études, les cohortes et la définition du SM, sa prévalence varie entre 8 et 45% chez la population avec un DT1, avec une prévalence généralement supérieure dans les cohortes plus âgées (55).

En **résumé**, le portrait des patients avec un DT1 a beaucoup évolué dans les dernières années, avec une plus grande prévalence d'obésité et du SM, augmentant parallèlement le risque de complications et de maladies CV.

CHAPITRE 3 : THÉRAPIE NUTRITIONNELLE POUR LE DIABÈTE DE TYPE 1

3.1 Recommandations nutritionnelles

L'objectif de la thérapie nutritionnelle pour le DT1 est d'améliorer la qualité de vie des patients, de prévenir les complications aiguës (hypoglycémie, acidocétose diabétique) et les complications à long terme du diabète (macrovasculaires et microvasculaires) (15). Généralement, il est conseillé aux personnes avec un DT1 de suivre une diète équilibrée suivant les recommandations du Guide alimentaire canadien, en mettant une emphase sur les aliments à faible densité énergétique pour augmenter la satiété et limiter les excès alimentaires (15). Les besoins en termes de calories et macronutriments des personnes ayant un DT1 sont les mêmes que pour la population générale (85). Contrairement aux patients atteints de DT2, les recherches ne démontrent aucune répartition idéale en macronutriments ou patrons alimentaires bénéfiques pour les patients avec un DT1 (15).

Certaines recommandations sont toutefois émises pour quelques nutriments. Un apport en fibres entre 25 et 50 g par jour, ou 15 à 25g par tranche de 1000 kcal par jour, est souhaité (15). Les lignes directrices de Diabète Canada mentionnent que l'apport en lipides chez la personne avec un DT1 devrait être le même que pour la population générale, soit 20-35 % des calories pour les gras totaux en limitant les gras saturés à ≤ 7 % des calories et évitant le plus possible les gras trans. La consommation de gras insaturés devrait être privilégiée, avec les gras monoinsaturés jusqu'à 20 % des calories et les gras polyinsaturés jusqu'à 10 % des calories (15). Aux États-Unis, une limite de 10% en gras saturés et 300 mg de cholestérol est recommandée (31).

Puisque les personnes avec un DT1 sont 10 fois plus à risque de développer une maladie CV que la population générale et que ces maladies CV sont les principales causes de décès chez les patients avec un DT1, des recommandations spécifiques en ce qui concerne la prévention CV sont émises par certaines associations (25, 86). Pour améliorer le profil lipidique chez ces patients, il est recommandé de suivre une alimentation équilibrée faible en cholestérol, gras

saturés, gras trans et sucres raffinés en incluant des fibres solubles, stérols végétaux, noix, protéines de soya et avec une consommation modérée d'alcool, tandis qu'une restriction calorique peut être bénéfique dans le cas d'un surplus de poids (86).

L'Association Américaine du Diabète aborde dans le même sens en indiquant que la thérapie nutritionnelle devrait être individualisée à chacun, en prenant en considération les préférences, l'horaire, l'activité physique, les capacités d'autogestion et le niveau de compétence du patient (87). Les patients avec un surplus de poids sont également avisés de suivre une approche vers une réduction pondérale (87).

En revanche, à l'heure actuelle, aucune thérapie nutritionnelle spécifique n'a démontré son efficacité pour réduire le poids corporel pour les patients avec DT1 (31).

En **résumé**, les recommandations pour les patients avec un DT1 sont plutôt similaires à la population générale, avec quelques spécificités pour la prévention des maladies CV pour les gens à plus haut risque, mais sans recommandations claires et distinctes actuellement.

3.2 Situation actuelle

Plusieurs études confirment que les patients avec un DT1 ne suivent pas les recommandations nutritionnelles. Une étude a observé, chez plus de 500 patients avec un DT1, que leur alimentation était plus riche en gras, gras saturés et protéines et plus faible en glucides que le groupe contrôle sans Db (62). De plus, moins de la moitié des patients avec un DT1 suivaient les recommandations pour les lipides et glucides, et seulement 16% consommaient moins que 10% des calories en gras saturés. L'apport en fibres était également inférieur aux recommandations, mais sans différence significative avec le groupe sans Db. Cette étude a également trouvé une association entre une diète plus riche en gras chez les patients avec un DT1 et un moindre contrôle glycémique ainsi qu'un profil lipidique détérioré (élévation du cholestérol total et LDL-C) en plus d'une plus grande adiposité et la présence d'hypertension (88).

Une étude transversale faite chez une population montréalaise de 118 adultes avec un DT1 a révélé que 1/3 des patients avec un DT1 atteignaient les recommandations pour les fibres et le sodium, seulement 8% suivaient les recommandations pour l'apport en gras saturés, mais

que 50% des sujets suivaient les recommandations pour l'apport en calories, glucides, protéines et lipides totaux (89). Chez cette même population, seulement 11% d'entre eux adoptaient un mode de vie sain d'après des critères qui incluent une saine alimentation, l'activité physique et le non-tabagisme. Une plus grande adhérence aux recommandations pour un mode de vie sain était positivement associée à un IMC, un tour de taille et un pourcentage de gras plus faible (90).

Des résultats comparables à ceux observés à Montréal ont été observés dans d'autres milieux. Dans une étude observationnelle finlandaise de la cohorte FinnDiane (*Finnish Diabetic Nephropathy Study*), presque la moitié des sujets avec un DT1 avaient un apport plus faible en glucides et plus riche en lipides que les recommandations, tandis que 2/3 consommaient plus de lipides saturés et 95% n'atteignaient pas les recommandations pour les fibres (91). Dans le même sens, une analyse de l'alimentation de plus de 1000 patients avec un DT1 inclus dans l'étude prospective multicentrique de la cohorte EURODIAB a révélé que seulement 34% des sujets suivaient les recommandations d'apports en lipides totaux et 11% pour les lipides saturés et seulement 2,4% consommaient plus de 15 g de fibres par tranche de 1000 calories. De plus, aucun changement significatif après la période de suivi de 7 ans n'a été observé dans les apports (92). Cette étude a également démontré une association entre des doses plus élevées d'insuline, un plus faible apport en glucides et un apport plus élevé en lipides totaux, saturés et monoinsaturés avec un moindre contrôle glycémique au suivi de 5 ans (93).

À l'opposé, l'étude DCCT a démontré une amélioration du profil nutritionnel avec les années, alors que les 532 participants randomisés à la thérapie intensive présentaient une diminution significative de l'apport en lipides totaux (38,5% à l'inclusion vs 36,8% au suivi de 5 ans de l'apport calorique) et saturés (13,5% à l'inclusion versus 12,7% au suivi de 5 ans) au suivi de 5 ans de l'étude, en étant par contre toujours au-deçà des cibles (93).

Il semble donc que les patients avec un DT1 suivent peu les recommandations nutritionnelles, possiblement parce qu'ils partagent le même environnement obésogène que la population générale, les mettant ainsi aussi à risque de maladies CV et augmentant la prévalence du RCM (25). Il est aussi possible que l'éducation très centrée sur les glucides (CG, collations pour prévenir et traiter les épisodes d'hypoglycémie, etc.) laisse peu de place à l'éducation sur une saine alimentation.

En **résumé**, les études démontrent que les patients avec un DT1 ne suivent pas les recommandations générales pour une saine alimentation, augmentant ainsi leurs risques de complications.

3.2.1 Interventions nutritionnelles testées

À ce jour, peu d'études ont testé des interventions nutritionnelles chez des sujets avec un DT1, dont la plupart ont été effectués chez une population jeune, souvent à moindre risque CV ou avec un échantillon de petite taille, contrairement aux nombreuses études réalisées sur le DT2.

Une étude italienne a testé l'enseignement d'une diète méditerranéenne (MED) chez 96 enfants avec un âge moyen de 12 ans sur une période de 6 mois. Les résultats de cette intervention démontrent que, pour ce groupe, la diète MED mène à une réduction de l'apport en cholestérol alimentaire et en lipides totaux et à une augmentation de l'apport en fibres, réduisant ainsi les niveaux sanguins de LDL-C et de cholestérol non-HDL (94).

Quelques petites études interventionnelles ont comparé une diète faible en gras à une diète standard. La première, une étude en chassé-croisé chez 10 sujets avec un DT1 a comparé l'impact d'une diète isocalorique faible en gras (25% ou moins de gras) à une diète standard (30% de gras) sur une période de 3 mois et a observé une réduction significative de la résistance à l'insuline, mesurée avec un clamp euglycémique-hyperinsulinémique, sans impact sur le contrôle glycémique (95). Une seconde intervention, chez 30 adultes sains avec un DT1, a plutôt montré des effets positifs avec une alimentation plus faible en glucides et riche en gras monoinsaturés sur le poids et les niveaux de TG comparativement à une alimentation riche en glucides et faible en gras (96).

Une étude randomisée contrôlée a testé l'impact et l'applicabilité d'une restriction glucidique chez des adultes avec un DT1 sur le contrôle glycémique sur une période de 12 semaines chez 10 adultes (âge moyen : 44,6 ans; IMC moyen : 27,6 kg/m²) en comparant un groupe avec enseignement de base du calcul des glucides (groupe contrôle) à un groupe avec le même enseignement en plus d'une restriction glucidique à 75g par jour. Les résultats démontrent que les participants dans le groupe de restriction glucidique ont réduit plus significativement leur HbA1c comparativement au groupe contrôle (-0,5% groupe avec restriction calorique vs aucun

changement pour groupe contrôle) en plus d'une perte pondérale importante, quoique non significativement différente de celle du groupe contrôle après 12 semaines (-5,2 kg vs -0,4 kg groupe contrôle) (97).

Finalement, une intervention comportementale en nutrition ayant comme objectif l'augmentation de la consommation de produits végétaux chez de jeunes patients avec un DT1 sur une période de 18 mois a montré une association entre un meilleur contrôle glycémique et un apport supérieur en fibres, en glucides à indice glycémique faible et plus faible en lipides, spécialement en lipides saturés (98).

En **résumé**, peu d'études interventionnelles ont été effectuées chez une population avec un DT1. Celles publiées ont été faites souvent chez des sujets jeunes ou sur des petits échantillons, d'où la nécessité d'établir des recommandations nutritionnelles spécifiques et favorables pour les patients avec un DT1, surtout pour ceux plus à risque de maladies CV.

CHAPITRE 4 : DIÈTE MÉDITÉRANNÉENNE

4.1 Généralités et caractéristiques

4.1.1 Historique

La diète MED a été initialement définie comme l'alimentation typiquement consommée dans les années 1960 en Crète, en Grèce et dans le sud de l'Italie, soit les régions bordant la mer Méditerranée (99).

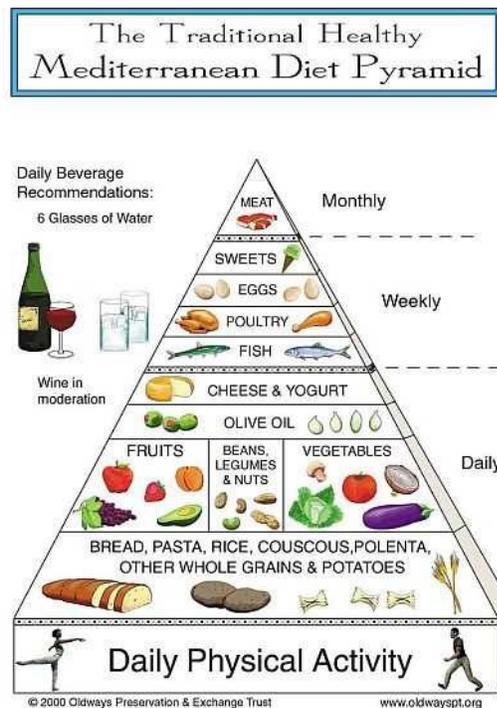
L'intérêt pour la diète MED a débuté il y a plus de 50 ans avec l'étude de *Seven Country Study* par le scientifique américain Ancel Keys (100). Cette étude avec un suivi de plus de 25 ans a observé des différences allant jusqu'à un facteur 10 pour le risque de maladies coronariennes dans les 14 cohortes de sept pays étudiés (Finlande, Hollande, Italie, États-Unis, Grèce, Japon et Yougoslavie) et que l'apport en gras saturés dans ces populations était fortement associé au risque de mortalité de maladies coronariennes (101, 102). L'étude phare de Keys a également

montré 2 à 4 fois moins de mortalité de maladies cardiaques coronariennes sur une période de 15 ans dans les régions méditerranéennes comparativement à l'Europe du Nord ou aux États-Unis (103). Il a été également rapporté que l'espérance de vie des populations suivant une diète MED était une des plus élevées dans le monde avec des taux de maladies CV, de cancer et de maladies chroniques des plus faibles (99).

4.1.2 Pyramide méditerranéenne

La définition de la diète MED proposée par Keys en 1960 a grandement évolué (104). L'idée de la pyramide pour décrire visuellement la diète MED a émergé pour la 1^{re} fois en 1992 par le Département d'Agriculture des États-Unis (102) (**Figure 5**).

Figure 5. Première pyramide MED de 1992 (102, 105)

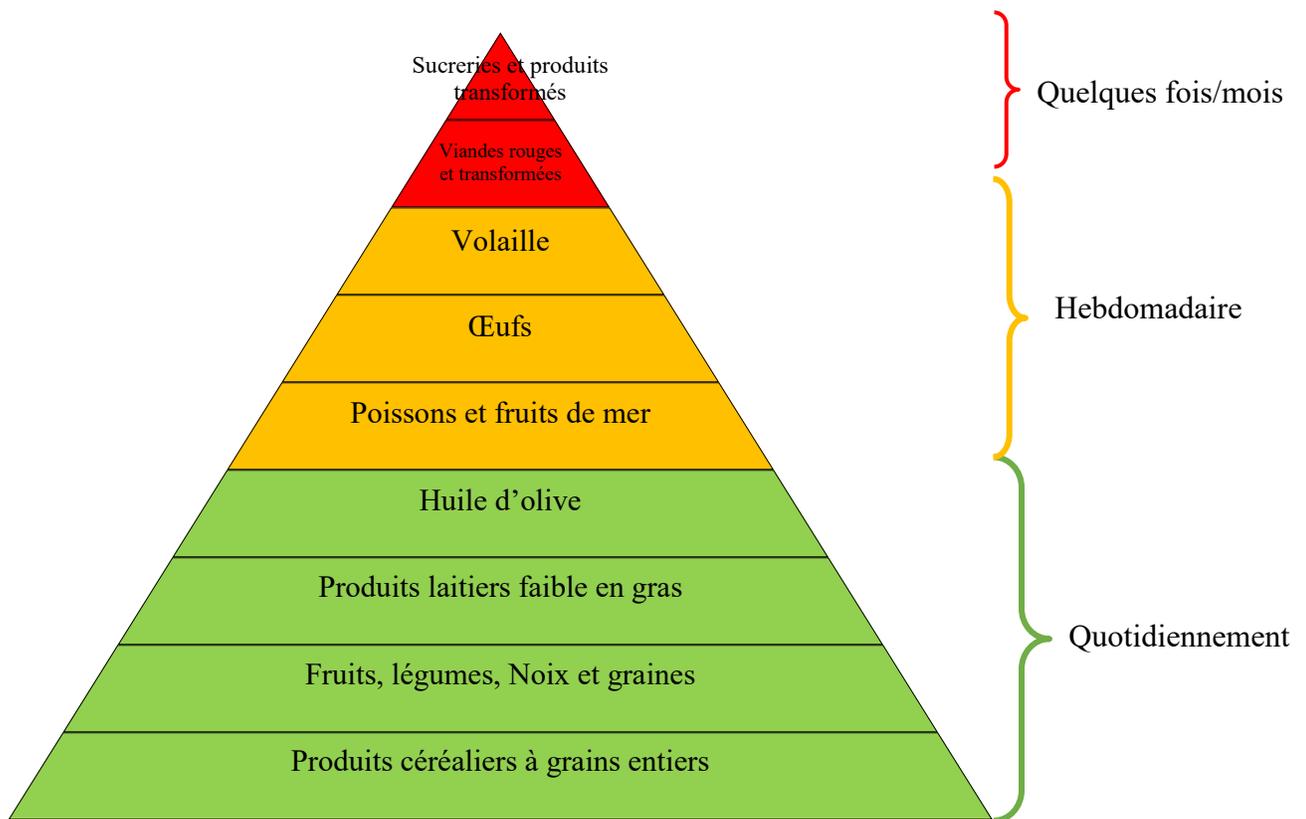


Aujourd'hui, l'adhérence à la diète est mesurée à l'aide d'équations élaborées à partir des données de différentes études, qui permettent de calculer un score pour chacun des éléments composants la pyramide (89). Un pointage supérieur est alloué pour une plus grande

consommation d'aliments bénéfiques et une plus faible consommation d'aliments dommageables (104). Il n'existe malheureusement pas de définition unifiée et au-delà des grands principes, ce qui a abouti à des façons très variables d'établir les scores (106). Par contre, un score d'adhésion à la diète MED a été validé par Goulet et al. pour une population nord-américaine en 2003 (107).

La **Figure 6** présente une nouvelle pyramide de la diète MED, prenant en considération la consommation typique des années 60, la pyramide présentée pour la 1^{re} fois en 1992 et enfin celle validée par Goulet en 2003 (99, 102). Les éléments de la diète sont séparés selon leur fréquence de consommation. Ceux qui devraient être consommés quotidiennement se situent au bas de la pyramide : Produits céréaliers à grains entiers, 2-3 portions de légumes, 1-2 portions de fruits, 1,5-2,0 L d'eau, produits laitiers faibles en gras, huile d'olive, olives, noix et graines, utilisation d'épices et d'herbes et une consommation modérée d'alcool. Par la suite, le 2^e pallier de la pyramide comprend les aliments qui devraient être consommés de façon hebdomadaire : ≥ 2 portions de poissons, 2 portions de volailles, 2-4 portions d'œufs, ≤ 2 portions de viandes rouges et < 1 portion de viandes transformées. Le sommet de la pyramide inclut les aliments qui doivent être consommés de façon occasionnelle, dont les produits transformés riches en gras et en sucres (108).

Figure 6. Nouvelle pyramide de la diète MED



Une revue de la littérature de 2015 basée sur une étude observationnelle (réalisée en Espagne) et des études interventionnelles (réalisées en France, Australie, Espagne, Suède) a établi que la diète MED apportait, en moyenne, 5% de l'apport calorique en acides gras polyinsaturés, 18% en gras monoinsaturés, 9% en gras saturés et 33g de fibres par jour et fournissait une moyenne de 7 portions de produits céréaliers, 5 portions de légumes, 1,5 portion de fruits, 0,5-0,75 portion de viande, 0,5 portion de fromage, 1 portion de produits laitiers, 1 portion de noix et 3 portions par semaine de légumineuses et de poissons (104). Ces moyennes concordent avec la pyramide décrite plus haut, mais avec une plus forte consommation de légumes.

En **résumé**, l'intérêt pour la diète MED qui a débuté dans les années 60 persiste, même si les caractéristiques ont évolué avec les années. Une pyramide permet visuellement de montrer la

consommation typique de ce patron alimentaire et permet de voir les aliments qui devraient être plus fréquemment consommés.

4.1.3 Teneurs en nutriments

Plusieurs s'entendent pour dire que les bienfaits de la diète MED ne peuvent pas être attribués à un seul nutriment ou aliment, mais ses avantages sont plutôt dus à la synergie des éléments qui la composent (84).

Les aliments qui composent la diète apportent une forte teneur en antioxydants, caroténoïdes, composés phytochimiques, gras monoinsaturés et polyinsaturés, fibres, vitamines et minéraux et ont un faible indice glycémique, apportant des bénéfices majeurs sur la santé et aidant à l'atteinte des recommandations nutritionnelles (102, 104, 109, 110). D'après Altomare et al., les bienfaits chez les sujets adhérents à une diète MED sont également en lien avec une balance équilibrée entre l'apport calorique et la dépense énergétique avec la pratique régulière d'activité physique, car, en effet, les sujets qui adhèrent à cette diète ont souvent globalement un mode de vie plus sain (102).

Fidanza et al. ont constaté que plus de 80% de l'apport calorique de la diète MED traditionnelle provenait des produits céréaliers, de l'huile d'olive, des fruits, des légumes, des noix, des poissons et de vin rouge, tandis que moins de 20% des apports caloriques provenaient des produits animaux (œufs, produits laitiers, viande) (106).

Chaque groupe alimentaire de la pyramide apporte ses avantages. Par exemple, la présence quotidienne de produits céréaliers à grains entiers, riches en fibres, en vitamines du groupe B et avec un indice glycémique plus faible, est associée à un risque réduit de maladies cardiaques et de DT2 (101, 102). L'abondance quotidienne de fruits et légumes rend la diète MED riche en une multitude de vitamines, minéraux, fibres et riche en eau, et sa teneur faible en sodium et riche en potassium, magnésium et calcium pourrait expliquer en partie ses bienfaits sur la pression artérielle (102, 111). L'apport en poisson, consommé de façon hebdomadaire, a lui aussi été associé avec plusieurs bénéfices sur le risque de maladies. Par exemple, le *Physicians' Health Study* a rapporté que de consommer du poisson deux fois ou plus par semaine était associé à une réduction du risque de mortalité de moitié comparativement à ceux qui ne

consommaient pas de poisson (112). De plus, des études ont démontré que la consommation de poissons et fruits de mer était associée à une réduction du risque de maladies cardiaques coronariennes (108). Une partie de ces bénéfices cardioprotecteurs pourraient être liés à la présence dans les produits marins d'une grande concentration en acides gras polyinsaturés oméga-3 qui ont montré leur capacité à réduire l'accumulation des lipides, à réduire les enzymes hépatiques, à améliorer la sensibilité à l'insuline et à des capacités anti-inflammatoires (84, 108, 113). De plus, l'alimentation MED est associée à une réduction des apports en acides gras polyinsaturés oméga-6 qui ont des propriétés pro-inflammatoires, ce qui permet un meilleur ratio oméga-3/oméga-6, lui aussi associé à des effets positifs sur la santé (114).

L'apport en lipides de la diète, plus libéral, a mené plusieurs à douter de l'efficacité de la diète MED pour la perte de poids. En revanche, des études ont démontré que cette diète pouvait générer une perte pondérale (-2,3% à -5,1% de poids) (115, 116). Les raisons pouvant expliquer une perte de poids incluent les changements globaux de la qualité de l'alimentation et un apport plus élevé en fibres, fruits et légumes qui pourraient augmenter la satiété et ainsi prévenir le gain de poids (117). Par contre, une intervention alimentaire faisant la promotion de la diète MED n'est pas systématiquement liée à une augmentation de l'apport en lipides, avec l'augmentation de l'apport en huile d'olive souvent contrebalancée par une moindre consommation de gras provenant de viandes rouges et de produits transformés (117). L'huile d'olive, élément central de la diète MED, quant à elle, est riche en acides gras monoinsaturés, polyphénols, faible en gras saturés et s'avère aussi une bonne source de vitamine E (84, 99, 102). Ces caractéristiques améliorent la sensibilité à l'insuline, les capacités antioxydantes et antithrombotiques et diminuent les marqueurs inflammatoires en plus du risque coronarien (84, 99, 102). De plus, deux grandes études randomisées ont rapporté une diminution du risque de mortalité et de maladies CV variant entre 7 et 10% pour chaque augmentation de 10g par jour d'huile d'olive (106).

Les produits laitiers dans la diète MED amènent aussi les quantités recommandées de protéines, calcium et de certaines autres vitamines et minéraux, et ceux recommandés dans la diète MED sont faibles en gras (102).

Le vin rouge, consommé de façon quotidienne aux repas dans la diète MED traditionnelle, est riche en polyphénols, des composés qui ont des capacités antioxydantes en plus de pouvoir moduler et modifier favorablement le profil lipoprotéique (84). Des études ont également démontré une association entre une consommation modérée de vin rouge et un plus faible risque de maladies CV (118).

En **résumé**, chaque aliment consommé fréquemment dans la diète MED lui confère un éventail de nutriments qui pourrait expliquer les avantages de cette diète sur le risque de maladies. L'apport en fibres, la teneur faible en gras saturés et riches en gras monoinsaturés et oméga-3, la présence d'antioxydants, l'abondance de fruits et légumes riches en vitamines et minéraux sont quelques-unes des caractéristiques bénéfiques.

4.1.4 Autres caractéristiques

Au-delà des apports nutritionnels, la pyramide traditionnelle des années 60 comprend également de multiples aspects de mode de vie. Par exemple, la pratique régulière d'activité physique, le partage des repas en famille, des repas faits maisons et une sieste après le repas constituent une agrégation de facteurs centraux pouvant ainsi diminuer le niveau de stress, augmenter la sensation de bien-être et mener à une meilleure santé globale (99). Un autre avantage autre que sur la santé des individus de la diète MED est qu'elle est principalement composée de végétaux, contribuant ainsi à la préservation de l'environnement et une réduction des demandes en énergie et en eau grâce à la plus faible consommation de produits animaux (108). La diète MED a donc un faible impact environnemental, une riche biodiversité et est durable (109, 110).

De plus, en 2013, l'UNESCO a reconnu la diète MED comme Patrimoine Culturel Immatériel de l'Humanité (119).

4.2 Bénéfices dans les études d'intervention

Plusieurs études d'intervention effectuées pour une population en santé, avec un DT2 ou une population en surpoids ont démontré de nombreux bénéfices sur la santé. Le **Tableau IV**

résume les avantages de la diète tandis que les paragraphes suivants décrivent en détail les études qui ont mené à ces conclusions.

Tableau V. Avantages ou associations démontrés avec l'adhérence à une diète MED

Avantages ou associations démontrées	Population générale	Population avec DT2	Étude PREDIMED : Population DT2 ou à haut risque CV
Mortalité	↓		↓ mortalité du cancer
Évènements CV	↓		↓
Profil lipidique	↓ cholestérol total, ↓ Apo-B, ↓ LDL, ↓ TG, ↓ VLDL, ↑ HDL	↓ TG; ↓ cholestérol; ↑ HDL	↓ TG
Composition corporelle	↓ poids ↓ tour de taille ↓ % gras corporel	↓ poids ↓ tour de taille	↓ poids
Facteurs de risques cardiométaboliques	↓ SM ↓ pression artérielle (systolique et diastolique)		
Diabète	Meilleure sensibilité à l'insuline (↑ eGDR)	↓ HbA1c ↓ glycémie à jeun	
Cancer			↓ risque de cancer du sein ↓ incidence du cancer colorectal et du poumon
Maladies hépatiques	↓ gras hépatique; ↓ ALT; ↑ adiponectine; ↓ sévérité stéatose		
Fonctions cognitives	↓ fragilité ↓ démence ↑ capacités cognitives		
Autres	↑ capacités antioxydantes totales ↓ protéine C-réactive Prévention ostéoporose et fractures		
<p>DT2 : diabète de type 2; HbA1c : hémoglobine glyquée; TG : triglycérides; Apo-B : apolipoprotéine-B; LDL : lipoprotéine à faible densité; HDL : lipoprotéine à haute densité; VLDL : lipoprotéine de très basse densité; CV : cardiovasculaire; SM : syndrome métabolique; eGDR : <i>estimated glucose disposal rate</i>; ALT : alanine aminotransférase</p>			

4.2.1 Étude PREDIMED et les autres grandes études épidémiologiques

L'étude multicentrique randomisée contrôlée PREDIMED (*Prevención con Dieta Mediterránea*) réalisée en Espagne est une des plus importantes études sur la diète MED avec plus de 7000 adultes avec un DT2 ou à haut risque CV (55-80 ans; 58% de femmes; IMC moyen de 29,9). Les participants étaient randomisés en trois groupes parallèles sans restriction calorique ni conseil sur l'activité physique; 1) Diète MED avec huile olive extra-vierge (1L d'huile d'olive/semaine remis aux participants); 2) Diète MED avec noix (30g/jour remis aux participants); 3) Groupe contrôle avec suivi d'une diète faible en gras. Ces patients ont été suivis sur une période de 4,8 ans. Cette étude lui donne une grande validité due à son design randomisé contrôlé contrairement aux études observationnelles. En plus des principales conclusions de l'étude qui sont décrites plus bas, de multiples sous-analyses de la cohorte ont été effectuées par la suite.

4.2.2 Réduction du risque de SM et de ses composantes

Un des grands avantages démontrés de la diète MED, comparativement à d'autres diètes comme la diète faible en gras, comprend la diminution du risque ou de l'incidence du SM et/ou de ces composantes individuelles chez des sujets sains, en surpoids ou avec un DT2.

Dans l'étude PREDIMED, une des premières études sur la diète MED décrite plus haut, les participants ayant la plus grande adhésion à la diète MED avaient un risque plus faible de 56% de SM lorsque comparés au quartile de participants adhérents le moins à la diète MED. De plus, la consommation d'huile d'olive, de légumineuses et de vin rouge était associée significativement à l'incidence de SM dans cette cohorte (120). Des études observationnelles ont quant à elles démontré qu'une plus grande adhérence à la diète MED pourrait réduire le risque de développer le SM de 15 à 80% (121, 122).

4.2.2.1 Sujets sains

Une méta-analyse de 2011 chez plus de 500 000 sujets sans Db a démontré une réduction du risque de SM de 31% avec l'adhérence à la diète MED. De plus, cette même méta-analyse a rapporté une association entre l'adhérence à la diète MED et les composantes individuelles du

SM avec un moindre tour de taille, un HDL-C plus élevé, et des valeurs plus basses de TG, de pression systolique et diastolique et de glycémie à jeun (123). Une seconde revue systématique de 2006 a démontré une amélioration de multiples composantes du profil lipidique (\downarrow cholestérol total, \downarrow LDL-C, \downarrow TG, \downarrow Apo-B, \downarrow VLDL, \uparrow HDL-C), de la résistance à l'insuline et de l'incidence du SM avec la diète MED (124). De plus, des études de cohorte ont étudié l'incidence et la survenue du SM avec le temps. Une analyse prospective sur une période de 7 ans de la cohorte *Framingham Heart Study Offspring* chez plus de 3000 patients sans Db (âge moyen : 54,0 ans; IMC moyen : 26,7 kg/m²), a montré que les patients les plus adhérents à la diète MED avaient un tour de taille, une résistance à l'insuline, une glycémie à jeun et des TG significativement inférieurs et un HDL-C supérieur comparativement aux sujets avec une plus faible adhérence à la diète, en plus d'avoir une plus faible incidence du SM (risque supérieur du SM de 7,7% dans le quartile des sujets avec les plus faibles scores d'adhérence) (125). Des résultats similaires ont été observés dans la cohorte SUN (*Seguimiento Universidad de Navarra*) ayant suivi 2563 étudiants espagnols sans SM ou autres facteurs de risques à l'inclusion (âge moyen : 37,0 ans; IMC moyen à l'inclusion : 23,4 kg/m²) sur une période de 6 ans, avec une réduction de l'incidence du SM et un HDL-C supérieur chez les sujets les plus adhérents à la diète MED (121). Une autre étude randomisée contrôlée prospective avec un suivi de 7,5 ans d'une cohorte en France chez 13 017 adultes (âge moyen : 49,7 ans; 61% femmes; IMC moyen : 23,8 kg/m²) a elle aussi rapporté une diminution du risque de SM avec un plus haut score d'adhésion à la diète MED (126).

Plus récemment, une étude d'intervention a comparé sur une période de 3 mois, dans une population à haut risque CV (116 sujets; 45% femmes; âge moyen : 58 ans; IMC moyen : 32,0 kg/m²), une intervention MED avec des repas fournis et conseils nutritionnels hebdomadaires versus un groupe contrôle recevant des conseils nutritionnels chaque mois par un professionnel de la santé. Une plus grande réduction de la glycémie, des TG et de la pression artérielle ainsi qu'une augmentation du HDL-C ont été observées dans le groupe d'intervention. Enfin, dans le sous-groupe de patients avec DT2, une réduction significativement plus élevée de l'HbA1c a également été notée (127).

4.2.2.2 Sujets en surpoids ou avec un Db

Des résultats bénéfiques ont aussi été observés chez la population en surpoids ou avec un Db. Une méta-analyse a évalué les études randomisées contrôlées comparant la diète MED à une diète contrôle faible en gras sur une période minimale de 6 mois dans une population en surpoids ou obèse (âge : 35-68 ans; IMC à l'inclusion : 29-35 kg/m²). Les auteurs ont mis en évidence des bénéfices supérieurs sur la perte de poids, la pression artérielle, la glycémie à jeun, le cholestérol total et la protéine C-réactive (un marqueur de l'inflammation subclinique qui est associé au risque de maladies CV) pour la diète MED (128, 129). Pour les patients atteints ou à risque de DT2, une revue systématique comprenant huit méta-analyses et cinq études randomisées contrôlées d'une durée de plus de 6 mois avec au moins 30 participants dans chaque intervention a conclu que la diète MED réduit l'HbA1c de 0,3% à 0,47%, diminue le cholestérol sanguin, augmente le HDL-C et diminue le poids corporel de 0,29 kg à 2,2 kg (130). Les études sur les sujets atteints de DT1 sont plus rares, mais, dans une étude transversale réalisée à Montréal (âge moyen : 44,3 ans; IMC moyen : 26,0 kg/m²), les sujets avec une plus grande adhérence à la diète MED avaient un IMC, un tour de taille et un pourcentage de gras du tronc plus bas en plus d'avoir une plus faible pression artérielle systolique et diastolique et une résistance à l'insuline plus faible (eGDR), tous des critères inclus dans la définition du SM (89).

Un des critères diagnostiques du SM est la présence d'hypertension et une méta-analyse de six essais randomisés contrôlés a rapporté une diminution de 1,44 mmHg de la pression systolique et 0,70 mmHg de la pression diastolique pour les interventions de plus d'un an avec la diète MED, tandis qu'une revue systématique de 2016 a démontré les bienfaits de la diète MED sur deux autres composantes du SM, soit une glycémie à jeun inférieure (-0.89 à -4.30 mmol/L) et des TG plus faibles (-0,25 à -1,50 mmol/L) (111, 131).

En **résumé**, plusieurs études, tant observationnelles, interventionnelles que randomisées, ont démontré des avantages de la diète MED sur la réduction du SM ou de ses composantes individuelles, tant chez une population saine, avec un Db, en surpoids ou à haut risque CV.

4.2.3 Réduction du risque de maladies CV

Dans le contexte d'un essai randomisé contrôlé, qui réduit de beaucoup le risque de biais, l'étude PREDIMED a observé une diminution de 30% du risque relatif d'évènements CV pour les deux groupes MED (groupe supplémenté avec noix ou huile d'olive) (132).

Une méta-analyse d'études prospectives a démontré que chaque augmentation du score d'adhésion de la diète de deux points sur un total de neuf est associée à une réduction du risque relatif de maladies CV de 11% (110). Une revue systématique récente a démontré que l'adhérence à une diète MED réduirait les risques d'arrêt cardiaque ou de dégradation de la fonction cardiaque (133).

Des études prospectives ont également observé des bienfaits de la diète MED. Par exemple, l'étude prospective de cohorte EPIC (*European Prospective Investigation of Cancer*) chez plus de 25 000 sujets sains (âge moyen : 58,8 ans; IMC moyen : 26,3 kg/m²) a montré sur une période de suivi de 3,7 ans qu'une plus grande adhérence à la diète MED était associée à une plus faible incidence de maladies CV, avec 3,9% des maladies CV et 12,5% des mortalités CV en lien avec une plus faible adhérence à cette diète. Dans cette cohorte, les sujets adhérents à une diète MED étaient également plus actifs, avaient une meilleure éducation et un meilleur statut socioéconomique, tous des éléments importants qui peuvent eux aussi contribuer au plus faible risque CV (134). Une importante cohorte italienne de 18 991 sujets (âge moyen : 54,9 ans; 70% de la cohorte avec un IMC ≥ 25 kg/m²) a elle aussi exploré les associations entre le risque de maladies CV et l'adhérence à une diète MED sur une période de 4,3 ans et a démontré qu'un plus haut score d'adhésion à la diète était associé à une réduction du risque CV de 15% (135). Par contre, l'association était seulement présente chez les sujets plus éduqués (>secondaire) et avec un plus grand revenu (>40 000€/année) (135).

L'impact de ce schéma alimentaire sur le risque de maladies CV est encore d'actualité, avec des études toujours en cours. Par exemple, une étude randomisée contrôlée en Espagne chez plus de 1000 patients avec une maladie cardiaque coronarienne compare l'effet d'une diète MED et d'une diète faible en gras sur le risque de maladies CV sur une période de 7 ans, avec les résultats finaux anticipés pour 2019 (136).

En **résumé**, des études randomisées et prospectives ont démontré une diminution du risque CV avec l'adhésion à une diète MED, avec une diminution du risque relatif allant jusqu'à 30% d'événements CV.

4.2.4 Impact sur le poids et la composition corporelle

L'adhérence à une diète MED a aussi démontré des effets positifs sur le poids et la composition corporelle.

Le suivi de presque 5 ans de l'étude PREDIMED, l'étude phare de la diète MED, a démontré une perte de poids dans les trois groupes d'interventions (moyenne -0,63 kg après 5 ans). Après ces 5 années, il y avait une perte de poids significativement plus grande dans le groupe avec la diète MED enrichie en huile d'olive comparativement au groupe contrôle (réduction supérieure de 0,43 kg). Par contre, malgré cette perte de poids, les auteurs ont observé une augmentation du tour de taille dans les trois groupes (moyenne +0,62 cm). Cette augmentation du tour de taille est cependant comparable à celle observée normalement avec le vieillissement (137).

Des revues systématiques ont également montré des effets positifs de la diète MED sur le poids. Une récente revue systématique de 2017, comprenant des études d'intervention, a étudié l'effet d'une diète MED sur l'obésité abdominale. Des 18 études analysées, 72% ont montré une réduction significative de l'obésité abdominale avec la diète MED, quoique près de la moitié d'entre-elles ont utilisé une réduction calorique et seulement le quart a observé un effet significativement supérieur de la diète MED par rapport au groupe contrôle (138). Une seconde revue systématique chez 998 sujets a évalué l'effet de la diète MED sur la perte de poids à long terme et a pour sa part conclu que ce schéma alimentaire est bénéfique pour la perte de poids et la réduction du risque CV (pression artérielle et bilan lipidique) chez les patients en surpoids, mais pas plus que d'autres diètes comparables (comparaison avec diète faible en gras, faible en glucides, avec restriction calorique ou traitement usuel) (131).

Plusieurs études ayant démontré les bienfaits de la diète MED sur la composition corporelle ont inclus une restriction calorique dans leur devis de recherche et ont été effectuées chez une population en surpoids. Une étude randomisée récente d'une durée de 3 mois

comparant chez des sujets en surpoids une diète végétarienne versus une diète MED avec chacune une restriction calorique a montré une réduction du poids similaire avec les deux types de diètes (-1,88 kg diète végétarienne vs -1,77 kg diète MED) (139). Une étude prospective a testé une diète italienne MED hypocalorique (restriction calorique quotidienne de 500 calories) sur une période de 6 mois chez 96 adultes obèses avec le SM. Une perte de poids (-10,2 kg), une réduction du pourcentage de gras corporel (-2,7%), surtout localisé dans la région abdominale, et une diminution de la prévalence du SM de 47% chez les femmes et de 56% chez les hommes ont été observées avec la diète MED (140). Une seconde étude dans un contexte de restriction calorique, chez des sujets obèses, a comparé trois diètes sur une période de 2 ans, soit une diète faible en glucides, une diète MED et une diète faible en gras. Une perte de poids a été observée dans tous les groupes, mais celle-ci était supérieure avec la diète faible en glucides et la diète MED (-4,4 kg diète MED; -4,7 kg groupe faible en glucides; -2,9 kg groupe faible en gras). Il est intéressant de noter que la perte de poids maximale a été atteinte après 6 mois. Une diminution de la circonférence de taille a également été observée dans tous les groupes, avec une diminution sur 2 ans de 3,5 cm avec la diète MED (-2,8 cm avec la diète faible en gras; -3,8 cm avec la diète faible en glucides) (141). Les autres effets de la diète MED qui ont été démontrés dans cette étude sont une diminution de 21% de la protéine C-réactive et, pour le sous-groupe de patients diabétiques, une diminution de la glycémie à jeun de 1,82 mmol/L et de l'HbA1c de 0,5 %. Les auteurs ont conclu qu'en raison des effets bénéfiques des trois interventions sur la perte de poids, l'approche nutritionnelle devrait être individualisée selon les intérêts et les besoins des individus, car aucune diète ne semble significativement supérieure tant pour la perte de poids que pour le profil métabolique (141). Une restriction calorique a aussi été employée dans une étude chez une population DT2 en surpoids (âge moyen : 55 ans; IMC moyen : 31,4 kg/m²) et a comparé une diète MED faible en glucides, une diète traditionnelle MED et une diète suivant les recommandations de l'Association Américaine du Diabète sur une période de 12 mois. Les résultats de cette étude indiquent que la diète MED faible en glucides apporte le plus de bénéfices au niveau du HDL-C et LDL-C et du contrôle glycémique, mais que les trois interventions nutritionnelles mènent à une perte de poids (moyenne de -8,3 kg) et de circonférence de taille similaire (moyenne de -9,6 cm) (142).

Une étude d'intervention chez 77 femmes en santé de la région de Québec a rapporté une réduction du poids significative en 12 semaines de 0,4 kg et une réduction du tour de taille de 0,3 cm. En revanche, au suivi de 24 semaines, un gain de poids a été noté, mais la circonférence de taille est demeurée significativement plus basse qu'à l'inclusion. Selon le questionnaire de fréquence alimentaire, le gain de poids entre les semaines 12 et 24 pourrait être expliqué par l'augmentation de la consommation d'aliments sucrés et la diminution de consommation de poisson, noix, graines et légumineuses (107).

Finalement, chez des sujets à haut risque CV, une récente étude d'intervention faisant la promotion de la diète MED a montré que le groupe ayant été randomisé à la diète MED avait eu une plus grande réduction du poids après 3 mois que le groupe contrôle incluant des rendez-vous mensuels avec conseils nutritionnels par un professionnel de la santé (-6,8 kg vs -0,7 kg) et que cette perte de poids a persisté dans le groupe d'intervention après 9 mois, mais pas dans le groupe contrôle (127).

En **résumé**, la diète MED semble avoir des bienfaits sur la composition corporelle, mais les bénéfices ne sont parfois pas supérieurs aux autres diètes. De plus, le fait que la plupart des études ayant montré des bienfaits aient une restriction calorique dans le devis de l'étude ajoute un biais aux résultats et conclusions.

4.2.5 Impact sur le profil lipidique

Dans l'étude PREDIMED, une diminution du cholestérol total plus importante a été observée avec la diète contrôle faible en gras comparativement aux deux types de diètes MED. Inversement, les deux diètes MED étaient associées à une diminution du contenu en TG dans le noyau des particules de HDL et à une augmentation de leur capacité d'efflux du cholestérol comparativement à la diète faible en gras (143).

Une récente étude randomisée a aussi montré des effets variables, dont une plus grande réduction des TG (-5,91%) dans le groupe ayant suivi la diète avec restriction calorique MED tandis qu'une réduction plus significative du LDL-C a été observée avec la diète végétarienne (-5,44%) (139).

Une étude d'intervention de 12 semaines faisant la promotion de la diète MED chez des femmes dans la région de Québec a rapporté une diminution du cholestérol sanguin après 6 semaines, mais cette baisse n'était plus significative après 12 semaines. Après 12 semaines, seulement l'Apo-B était significativement plus basse, sans aucun autre changement pour les autres mesures lipidiques (107).

Une étude prospective d'une cohorte en Grèce chez plus de 3000 sujets sains à l'inclusion (âge moyen : 46 ans; IMC moyen : 26,4 kg/m²) a observé une concentration de LDL-C plus faible chez les sujets ayant une plus grande adhérence à la diète MED (144). Il est intéressant de noter qu'une partie des effets de la diète MED sont observables dès le premier repas. En effet, une étude a comparé la consommation d'un seul repas de type méditerranéen enrichi en tocophérols versus un repas riche en gras d'un restaurant de restauration rapide chez 25 sujets en santé et a montré qu'avec un seul repas méditerranéen, les niveaux de LDL oxydés étaient significativement diminués (145).

En **résumé**, les effets de la diète MED sur le profil lipidique sont variables avec certaines études rapportant une baisse du LDL-C ou des TG, mais parfois aucun effet supérieur à une autre diète d'intervention ou au contrôle.

4.2.6 Impact sur fragilité, les capacités cognitives, la démence et l'ostéoporose

Des effets sur les capacités cognitives, la mémoire et une diminution du risque de démence et de déficience cognitive légère ont été observés avec l'analyse des données de l'étude PREDIMED (amélioration du score aux tests neuropsychologiques pour les diètes MED comparativement au groupe contrôle; $p=0,049$). Il est possible que l'impact soit dû au contenu de la diète MED en antioxydants (spécialement les polyphénols) qui limiteraient le déclin cognitif associé à l'âge chez les patients âgés à haut risque CV (146-148). Une méta-analyse de quatre études incluant 5789 patients non diabétiques a montré qu'une plus grande adhésion à la diète MED était liée à une plus faible fragilité chez une population âgée (149). D'autres études ont associé une plus grande adhérence à la diète MED avec une réduction du risque de maladie d'Alzheimer et de déclin cognitif (118). Dans le même sens, de plus longs télomères, souvent associés à une plus grande espérance de vie, ont aussi été observés chez les femmes de la *Nurses*

Health Study ayant une plus grande adhésion à la diète MED (150). Une récente étude observationnelle (103 femmes post-ménopausées; âge moyen :55 ans) a également démontré que les femmes ayant une plus grande adhérence à une diète MED avaient une plus grande masse musculaire et densité osseuse dans la colonne vertébrale, suggérant un risque moindre d'ostéoporose et de fractures (151).

En **résumé**, les études suggèrent que la diète MED aurait des effets positifs sur le vieillissement, les capacités cognitives et l'ostéoporose.

4.2.7 Impact sur le risque de maladies hépatiques et de cancer

Premièrement, la diète MED semblerait bénéfique pour les maladies hépatiques non alcooliques, avec un score MED plus élevé associé à une diminution de l'alanine aminotransférase (ALT) et une diminution de la sévérité de la stéatose, tandis que chez des patients obèses suivant la diète MED, une réduction du gras hépatique a été observée (113). De plus, une analyse récente des données de 1521 sujets de la cohorte *Framingham Heart Study* a montré que chaque augmentation du score d'un point d'adhésion à la diète MED était associée à une diminution du gras hépatique et à une diminution de 26% des probabilités de développer une maladie hépatique (152).

Des effets sur le cancer ont été observés dans l'étude PREDIMED, avec un plus faible risque de cancer du sein chez les femmes randomisées aux deux interventions MED (supplémenté en noix ou huile d'olive) (118, 153). De plus, une plus grande adhésion à une diète MED serait associée à un risque de 14% inférieur de mortalité de cancer et à une diminution de l'incidence du cancer colorectal et du poumon (118, 147, 153). Les effets anticancérigènes de la diète MED pourraient être dus aux antioxydants (incluant les caroténoïdes), fibres, fruits, légumes et acides gras polyinsaturés contenus dans la diète (84, 118).

En **résumé**, la diète MED réduirait les risques de développer certains cancers et maladies hépatiques.

4.2.8 Réduction du risque de mortalité

Une méta-analyse de 2014 chez plus de 4 172 412 sujets adultes a pour sa part rapporté une réduction de 8% de mortalité de toutes causes, 10% moins de maladies CV et 4% moins d'incidence de cancer avec chaque incrément de deux points sur un maximum de 18 de la diète MED (154). Une étude randomisée de prévention secondaire d'infarctus du myocarde réalisée dans la région de Lyon en France (423 sujets <70 ans; IMC moyen : 26,6 kg/m²) a comparé le risque de mortalité avec l'adhésion à une diète faible en gras, suivant les recommandations de l'*American Heart Association*, à une diète semblable à la diète crétoise (diète MED) sur une période de 5 ans. Le risque de mortalité était réduit de 70% avec la diète MED comparativement à la diète contrôle (101). De plus, une réduction du risque de mortalité de 25% pour chaque augmentation du score d'adhésion à la diète MED de deux points (sur un maximum de neuf) a été observée dans une large étude prospective en Grèce (22 043 adultes; 64% femmes; 20-86 ans; IMC moyen 28,5 kg/m²), avec une période de suivi de 44 mois, mais cette association était seulement présente chez les sujets âgés de plus de 55 ans (155).

En **résumé**, la diète MED serait associée à une diminution du risque de mortalité de toutes causes et de mortalité CV selon des études prospectives et interventionnelles.

4.2.9 Autres considérations

Malgré ses nombreux avantages, quelques limites et craintes sur l'applicabilité de la diète MED ont été soulevées avec le temps.

Un des enjeux soulevés est son coût, mais une étude québécoise d'intervention de 12 semaines a montré qu'une adhésion à une diète MED n'était pas associée à un coût supérieur du panier d'épicerie (156). Ainsi, cette étude contredit la barrière économique souvent perçue pour l'adhésion à une meilleure alimentation.

De plus, plusieurs auteurs se sont questionnés sur l'efficacité et l'applicabilité de ce schéma alimentaire chez une population vivant en dehors de la région méditerranéenne. Une équipe de l'Université Laval de Québec a démontré qu'une intervention de la diète MED chez des femmes en santé menait à des bénéfices sur la composition corporelle, sur le bilan lipidique

et les participantes démontraient une augmentation significative de l'apport en fibres et une diminution de l'apport en gras saturés. De façon intéressante, les effets de l'intervention étaient supérieurs chez les femmes ayant un profil métabolique davantage détérioré à l'inclusion (107).

Récemment, Martinez-Gonzalez et al. se sont également penchés sur l'applicabilité de cette diète chez les nord-américains et soulèvent que, même si ce schéma alimentaire a montré des bénéfices chez une population non méditerranéenne (population nord-américaine), des changements à la structure, l'offre et la vision alimentaire en Amérique du Nord doivent être apportés pour rendre plus accessible cette diète afin que la population puisse bénéficier de tous ces avantages. Ils suggèrent aussi le besoin de plus d'études d'intervention chez ces populations (110).

Une intéressante lettre d'opinion a également évalué s'il serait plus avantageux pour les Canadiens de consommer une alimentation suivant le Guide alimentaire canadien ou la diète MED et a conclu que les deux types d'alimentation ont des inconvénients et mentionnent des lacunes possibles pour la diète MED au Canada. Le faible apport en vitamine D qu'apporte la diète MED en lien avec la consommation modérée de produits laitiers pourrait augmenter la déficience en cette vitamine dans notre population due à une faible exposition au soleil et ainsi augmenter le risque d'ostéoporose tandis que la promotion d'une consommation modérée de vin rouge pourrait augmenter le risque de certains cancers et une prise pondérale (157).

En **résumé**, la barrière monétaire et l'enjeu de la transférabilité de la diète MED à une population nord-américaine semblent moins une problématique que prétendue par le passé et ne devraient pas limiter son application dans notre population pour tirer avantage de ces bienfaits.

CHAPITRE 5 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS

Ce mémoire se base sur deux projets touchant la problématique du traitement nutritionnel actuel pour le DT1 qui est principalement glucocentrique (CG, collations pour traiter ou prévenir les hypoglycémies) ce qui pourrait amener à négliger des aspects de qualité alimentaire et qui expliquerait en partie l'augmentation du poids et du risque cardiométabolique qui a été observée

chez cette population dans les vingt dernières années. Pour tenter de répondre à cette problématique, nous avons élaboré deux projets. Les hypothèses et objectifs de ces deux projets sont expliqués de façon distincte.

5.1 Hypothèses

- 1) La vaste majorité des patients avec un DT1 éprouvent des difficultés et des contraintes avec le CG, la thérapie nutritionnelle actuelle pour la détermination des doses d'insuline à administrer aux repas.
- 2) L'augmentation du surpoids et de la prévalence du SM pourraient être partiellement dues à l'approche glucocentrique du CG. Une intervention faisant la promotion de la diète MED permettrait de réduire plus significativement la circonférence de taille qu'une diète contrôle faible en gras (recommandations actuelles) et ainsi améliorer le RCM chez ses patients à risque.

5.2 Objectifs

5.2.1 Objectif 1

Caractériser les patients avec un DT1 sous insulinothérapie intensive en termes de :

- 1) Habitudes et difficultés du CG et du traitement du Db
- 2) Perceptions et attentes vis-à-vis le CG et de nouvelles avenues thérapeutiques

5.2.2 Objectif 2

- 1) Faire une revue de la littérature sur la situation actuelle en termes de qualité alimentaire et recommandations pour les patients avec un DT1.
- 2) Projet pilote visant à comparer les effets d'une intervention de 6 mois chez des adultes avec un DT1 et un SM faisant la promotion d'une diète MED comparativement à une diète contrôle faible en gras sur le tour de taille (objectif primaire) et sur le profil

nutritionnel, anthropométrique, métabolique et sur le contrôle glycémique (objectifs secondaires).

5.3 Contribution de l'étudiante

L'atteinte de ces objectifs s'est faite à travers la réalisation de deux projets principaux. Le **Projet 1** a été réalisé au début de ma maîtrise dans le but d'évaluer l'état de la situation face aux difficultés du CG. Le questionnaire était déjà élaboré, mais j'ai été la personne responsable de l'analyse des résultats et de la rédaction de l'article. Cet article original, dont je suis la 1^{ère} auteure, a été publié en février 2017 dans la revue *Diabetes Research and Clinical Practice*. Les résultats ont également mené à un article de vulgarisation dans le numéro d'automne 2016 dans la revue *Plein Soleil* pour patients diabétiques. Le **Projet 2** fut mon principal projet de maîtrise. Le tout a débuté avec une revue de la littérature de la situation actuelle de la problématique du surplus de poids chez la population avec un DT1. Cette revue a mené à la rédaction d'un article comme 1^{re} auteure, en février 2017 dans la section *Pour la pratique* de la revue française *Médecine des Maladies Métaboliques*. Par la suite, avec d'autres membres de l'équipe de l'IRCM, nous nous sommes questionnés sur l'utilité et l'application du SM chez une population avec un DT1. Ceci a mené à la rédaction d'un article d'analyse critique dans la revue *Diabetes Metabolism* en juin 2017 comme coauteure. J'ai par la suite mené l'essai randomisé contrôlé sur l'impact d'une intervention nutritionnelle chez des patients avec un DT1 et le SM. Le protocole et l'approbation éthique étant déjà réalisés avant mon arrivée, j'ai recruté tous les participants et réalisé toutes les interventions de l'étude ainsi que l'analyse des résultats et la rédaction de l'article. La rédaction de cet article est terminée et la soumission initiale a été faite en mai 2018 dans la revue *American Journal of Clinical Nutrition*. L'article a ensuite été resoumis en juillet 2018 dans la revue *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*.

CHAPITRE 6 : MÉTHODOLOGIE

6.1 Projet 1

6.1.1 Design de l'étude et participants

Les participants ont été recrutés à la clinique de diabète de l'IRCM. De plus, des publicités sur le site internet et la page *Facebook* de l'organisme provincial Diabète Québec et sur les réseaux sociaux de l'IRCM ont permis de recruter un plus grand bassin de participants à travers la province.

Le questionnaire fut élaboré spécifiquement pour cette étude par des professionnels de la santé et basé sur leurs expériences cliniques. Il comprenait 30 questions fermées, soit à choix multiples ou sur une échelle de Linkert à cinq niveaux.

Tableau VI. Critères d'inclusion et d'exclusion pour le projet 1

Critères d'inclusion	Critères d'exclusions
Hommes et femmes ≥ 18 ans	Incapacité mentale, refus ou barrières linguistiques affectant les capacités à répondre au questionnaire.
DT1 sous insulinothérapie intensive (injections multiples ou pompe à insuline)	

6.1.2 Collecte de données

Les participants étaient invités à compléter le questionnaire web en ligne via la plateforme sécurisée *SurveyMonkey*®. Les réponses ont été collectées entre septembre 2015 et mars 2016. Les résultats étaient par la suite convertis en fichier Excel pour analyses.

6.1.3 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées via le logiciel SPSS V23.0. Les analyses descriptives avec la moyenne et l'écart-type ont été effectuées pour les données de statut socio-

économique et démographique. Les différences entre les différents niveaux de confiance des participants ont été analysées avec des modèles généraux linéaires pour les variables continues et avec des tests de Chi-carré pour les distributions de fréquence. Un test de McNemar a également été effectué pour mesurer les difficultés particulières des participants avec le CG. Des groupes dichotomiques ont été effectués pour les questions avec l'échelle de Likert. Les résultats étaient jugés significatifs si $p \leq 0,05$.

6.2 Projet 2

6.2.1 Articles préparatifs

En préparation pour l'étude pilote du **Projet 2**, deux articles ont été rédigés, une première revue de la littérature fait sur *PubMed* en 2017 de l'état actuel des connaissances et un article sur les limites du SM dans le DT1.

6.2.2. Design de l'étude pilote et participants

Le projet s'est déroulé à la Plateforme de recherche en obésité, métabolisme et diabète de l'IRCM. Tout comme pour le **Projet 1**, les patients de la clinique de l'IRCM furent contactés pour savoir s'ils accepteraient de participer à l'étude MEDIT (*Alimentation et Diabète de Type 1*). De plus, des publicités sur le site internet et la page *Facebook* de l'organisme provincial Diabète Québec et sur les réseaux sociaux de l'IRCM ont permis de recruter davantage de participants à travers la province. Le **Tableau VII** présente les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude. Le projet a été approuvé par le comité éthique de l'IRCM et tous les participants ont signé un formulaire de consentement au début de l'étude. Une visite médicale par un endocrinologue à la visite d'inclusion a confirmé l'éligibilité du participant.

Tableau VII. Critères d'inclusion et d'exclusion pour l'essai randomisé (Étude MEDIT)

Critères d'inclusion	Critères d'exclusions
Hommes et femmes entre 18 et 65 ans	Incapacité mentale, refus ou barrières linguistiques
DT1 diagnostiqué depuis ≥ 12 mois	Grossesse en cours
Sous insulinothérapie intensive (injections multiples ou pompe à insuline)	Alimentation correspondant aux critères de l'alimentation méditerranéenne (score MED ≥ 27)
IMC $\geq 25 \text{kg/m}^2$	Végétarisme
Si applicable : Dose stable de médicaments depuis ≥ 3 mois pour glande thyroïde, hypertension ou dyslipidémie	Complications majeures associées au Db selon le jugement de l'investigateur
Avoir un SM (présenter au moins 3 des 5 critères suivants) : <ul style="list-style-type: none"> - Circonférence de taille $\text{♂} > 102 \text{ cm}$ ou $\text{♀} > 88 \text{ cm}$ - TG $> 1,7 \text{ mmol/L}$ ou médication - HDL-C $\text{♂} < 1,0 \text{ mmol/L}$ ou $\text{♀} < 1,3 \text{ mmol/L}$ ou médication - Pression artérielle $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ ou médication - Résistance à l'insuline estimée (eGDR $< 6,29$) 	

Suite à la confirmation de l'éligibilité des participants à la visite d'admission, ceux-ci étaient randomisés de manière aléatoire à la diète méditerranéenne (MED) ou à la diète contrôle faible en gras. Une randomisation par bloc (sexe) a été réalisée par une tierce personne avec un ratio de 1 :1, dans le but d'avoir 7 femmes et 7 hommes suivant la diète MED et 7 femmes et 7 hommes suivant la diète contrôle.

L'étude était d'une durée totale de 9 mois, comprenant une intervention de 6 mois avec un suivi de 3 mois post-intervention. Les participants pouvaient commencer l'étude au moment de leur convenance. L'étude prévoyait 12 visites sur une période de 9 mois, avec une visite par mois (huit au total) à l'IRCM afin de réaliser les mesures de poids et de tour de taille.

6.2.3 Collecte de données

Le **Tableau VIII** montre les visites d'intervention avec les enseignements et les mesures effectués.

La majorité des mesures étaient effectuées à la visite d'admission, après 3 mois et à nouveau à 6 mois. La taille était seulement mesurée à l'inclusion à l'aide d'un stadiomètre au 0,1 cm près. Le poids était mesuré à l'aide d'une balance calibrée au 0,1kg près avec le sujet sans souliers et en vêtements légers (sous-vêtements avec jaquette d'hôpital). Avec les données de poids et de taille, l'IMC était calculé. Le tour de taille (mesure au-dessus de la crête iliaque) et de hanche (partie la plus large des hanches) étaient mesurés au 0,1 cm près avec un ruban à mesurer avec la moyenne de trois mesures utilisées pour les analyses. La pression artérielle était mesurée avec un tensiomètre en position assise après une période de repos de 5 minutes et la moyenne de trois mesures consécutives de pression était utilisé pour les analyses. Un DEXA-scan (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*) a également été effectué à trois reprises durant l'étude pour mesurer la composition corporelle (masse maigre et masse grasse). Une prise de sang à jeun permettait de recueillir le bilan lipidique (cholestérol total, HDL-C, LDL-C, TG, Apo-B), le bilan inflammatoire (protéine C-réactive), le bilan hépatique (ALT, AST, GGT), le contrôle glycémique (HbA1c) et la fonction rénale (urée, potassium, sodium, créatinine, micro-albuminurie). Avec les données de tour de taille et de hanche, de l'HbA1c et de la pression artérielle, la sensibilité à l'insuline était calculée à ces trois visites à l'aide d'une équation validée (Voir **Section 2.1.2** p.16) (63).

Tableau VIII. Déroulement des visites de l'étude MEDIT

Semaines	Visites	Mesures	Enseignements
0	Admission & Inclusion	Prise de sang, DEXA, poids, taille, tour hanche, tour taille, TA, FFQ, accéléromètre, questionnaires	
1	1		Diètes respectives, Traitement des hypoglycémies, révision calcul glucides
2	2		Matières grasses
3	3		Viandes et substituts
4 (1 mois)	4	Poids, tour hanche, tour taille	Produits céréaliers
5			
6	5		Produits laitiers
7			
8 (2 mois)	6	Poids, tour hanche, tour taille	Fruits et légumes
9-11			
12 (3 mois)	7	FFQ, DEXA, prise de sang, TA, poids, tour hanche, tour taille	
13-15			
16 (4 mois)	8	Poids, tour hanche, tour taille	Desserts/collations, sel
17-19			
20 (5 mois)	9	Poids, tour hanche, tour taille	Densité énergétique des aliments, restaurants
21-23			
24 (6 mois)	10	Prise de sang, DEXA, poids, taille, tour hanche, tour taille, TA, FFQ, accéléromètre, questionnaires	
36 (9 mois)	11	FFQ, tour de taille, tour de hanche	
FFQ: Questionnaire de fréquence alimentaire; TA: tension artérielle			

6.2.4 Interventions

Les deux interventions n'incluaient aucune restriction calorique et demandaient aux participants de conserver leur niveau d'activité physique usuel. Les interventions étaient

également qualitatives plutôt que quantitatives. Pour que les participants débutent les interventions avec les mêmes connaissances du traitement du Db, les principes de base du CG et du traitement des hypoglycémies étaient révisés à la visite 1. Les interventions et enseignements nutritionnels pour chacune des diètes étaient effectués par une seule nutritionniste (moi-même) dans le but d’uniformiser le message pour tous les sujets. Les deux groupes recevaient un document incluant les principes de la diète en question et plus de 40 recettes. Les caractéristiques des deux interventions sont présentées dans le **Tableau IX**.

Tableau IX. Caractéristiques des interventions de l’étude MEDIT

Diète Méditerranéenne	Diète contrôle faible en gras
Glucides: 45-55% Protéines: 15-20% Lipides: 30-35% Gras saturés: ≤7%	Glucides: ≥45% Protéines: 15-20% Lipides: ≤30% Gras saturés: ≤7%
Utilisation de l’huile d’olive comme source principale de matière grasse	Utilisation de margarine, huiles et vinaigrettes faibles en gras
Consommation modérée de vin	-
Plusieurs portions de poisson par semaine	≥2 portions de poisson par semaine
Quelques portions de volaille et d’œufs par semaine	Préparer la volaille avec peu ou pas de matières grasses (enlever la peau), éviter les mets frits et riches en cholestérol
Consommation limitée de viande rouge (quelques fois par mois)	Choisir des coupes de viande maigre préparées avec peu ou pas de matières grasses

6.2.5 Analyses statistiques

Les deux groupes ont été comparés à l’inclusion en utilisant un test de Student pour les variables continues et un test de Chi-Carré pour les variables catégoriques. Les données sociodémographiques avec une différences significative à l’inclusion entre les groupes (statut marital et niveau d’éducation) ont été incluent dans les modèles en tant que facteurs fixes. L’impact de l’intervention sur la circonférence de taille a été analysé avec un modèle mixte pour des variables répétées pour déterminer les interactions par temps et entre le temps et le traitement.

Les différences pairées ont été examinées davantage avec des ajustements *Tukey-Kramer* lorsqu'un effet significatif de traitement était observé. Les mêmes analyses ont été répétées pour les variables secondaires. L'analyse a été réalisée par intention de traiter, c'est à dire que les analyses ne prenaient pas en considération les patients ayant moins bien adhéré aux interventions ou les abandons. Les variables anormalement distribuées ont été transformées en log avant d'effectuer les analyses. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9.4.

CHAPITRE 7 : RÉSULTATS

Les résultats des deux projets décrits plus haut sont présentés dans ce mémoire sous forme d'articles publiés ou en préparation.

7.1 Projet 1

Le **Projet 1** a mené à un article publié en février 2017 dans la revue *Diabetes Research and Clinical Practice*. Les résultats de cette étude ont été présentés par affiche : (1) à la Journée de la recherche du département de nutrition en avril 2016, (2) au 2^e symposium de la Chaire de recherche en nutrition de la fondation J.A. De Sève en mai 2016, (3) au congrès annuel de l'Association Canadienne du Diabète en octobre 2016, (4) à la retraite annuelle du Centre de recherche du diabète de Montréal en février 2017, (5) au congrès annuel de la Société Canadienne de Nutrition à Montréal en mai 2017 et (6) au congrès annuel de la Société Francophone du Diabète en France en mars 2017. Les résultats ont également été présentés à l'oral en septembre 2016 au congrès du Club de Recherches Cliniques du Québec.

Article intitulé «Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes - Results from an online survey »

Par: **Andréanne Fortin**, Rémi Rabasa-Lhoret, Amélie Roy-Fleming, Katherine Desjardins, Anne-Sophie Brazeau, Martin Ladouceur, Véronique Gingras

Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes – Results from an online survey

Andréanne Fortin¹⁻², Rémi Rabasa-Lhoret¹⁻⁵, Amélie Roy-Fleming¹⁻², Katherine Desjardins¹, Anne-Sophie Brazeau⁵, Martin Ladouceur⁴, Véronique Gingras¹⁻²

¹Institut de Recherches Cliniques de Montréal, 110 Pins Avenue West, H2W 1R7, Montreal, Quebec, Canada

²Department of nutrition, University of Montréal, Montreal, 2375 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, H3T 1A8, Montréal, QC, Canada

³Montreal Diabetes Research Center (MDRC), 900 Saint-Denis, H2X 0A9, Montreal, Quebec, Canada

⁴Research Center of the University of Montréal Hospital Center (CRCHUM), 900 Saint-Denis, H2X 0A9, Montreal, Quebec, Canada

⁵Division of Experimental Medicine, McGill University, 1110 Pins Avenue, H3A 1A3, Montreal, Quebec, Canada

Address for correspondence and reprints requests:

Véronique Gingras, DtP, MSc.

PhD Candidate

Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

110 Pins Avenue West, H2W 1R7, Montreal, QC, Canada

Telephone: (514) 987-5500

Email: veronique.gingras@ircm.qc.ca

Sources of support: This work is supported by J.A. De Sève Foundation to RRL. VG and RRL are research scholars of *Fonds de Recherche du Québec en Santé*.

Running title: Diabetes and carbohydrate counting

Number of words in the abstract: 247

Number of words: 3542

ABSTRACT

Aims: Characterize adult patients with diabetes on intensive insulin therapy in terms of: a) practices and perceived difficulties relative to carbohydrate counting (CC) and diabetes treatment, and b) their perceptions and expectations relative to CC.

Methods: Participants completed a 30-question web-based questionnaire.

Results: Participants with type 1 diabetes (T1D) and using CC as part of their treatment plan (n=180) were included in this analysis. Participants were predominantly women (64%), aged 42 ± 13 years old and had diabetes for 22 ± 13 years. A large proportion of participants reported being confident in applying CC (78%) and considered precise CC as being important for glycemic control (91%), while only 17% reported finding CC difficult. Despite the low perceived difficulty associated with CC, many specific difficulties were encountered by patients such as the perception that glycemia fluctuates even with appropriate CC and that CC complicates the management of diabetes. A larger proportion of participants with a lower level of education (<university degree) and current or history of depression reported not feeling confident in applying CC. Most respondents believed that new technologies could facilitate CC (57%) and would be interested in such technology (62%).

Conclusions: Although a majority of participant reported being confident in applying CC, many difficulties and constraints associated with CC have been identified. These results highlight that patients with a lower level of education and with a history or current depression could benefit from specific CC education strategies. Future studies should examine the efficacy of technology tools to facilitate CC.

INTRODUCTION

Diabetes treatment aims for optimal glucose control to lower the risk of micro or macrovascular complications [1, 2]. Intensive insulin therapy using basal-prandial insulin regimen is the recommended treatment for most patients with type 1 diabetes. Patients are either on multiple daily injections (MDI) and receive basal insulin administered once or twice per day or on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and have insulin delivered continuously throughout the day. In both types of treatment, a bolus of insulin is generally administered with each food intake.

Postprandial glycemc excursions are a major determinant of overall glycemc control [3]. The aim is, for most patients, to maintain 2-hour postprandial glycemc <10.0 mmol/L [4]. Patients need to adjust the insulin dose to the dominant factor of post-prandial glucose excursion that is the quantity of carbohydrate ingested. This method is referred as carbohydrate counting (CC) [5-7]. In the context of intensive insulin therapy, patients need to calculate the quantity of carbohydrates included in their meal or snack and, based on their insulin-to-carbohydrate ratio, determine the appropriate insulin bolus to give. A precise CC is therefore essential to achieve optimal postprandial glucose control and minimize the risk of administrating an insulin dose that is too high or too low, that would result respectively in hypoglycemia or hyperglycemia [3, 8]. Indeed, a meta-analysis including 5 studies conducted in the adult population with type 1 diabetes using CC revealed a significantly lower glycated hemoglobin by 0.64 percent point compared to patients using alternative advices [9]. In addition, within patients using CC, an accurate CC is associated with an improved glycemc control [10, 11]. However, many other factors can also lead to glycemc variations and can be puzzling for patients, including the effect

of other nutrients (e.g. fat, proteins or fiber), recent physical activity practice, alcohol consumption, stress, infections, previous hypoglycemia, etc. [12, 13].

Moreover, CC requires a certain knowledge, discipline and precision which implicates identifying carbohydrate containing foods, estimating portion sizes and reading nutrition labels of packaged products. Thus, accurate CC can be a challenging task. A study in adults with type 1 diabetes found a mean error of 15 g of carbohydrate per meal, representing approximately 20% of the meal content [10] while a second study showed a tendency, in children and adolescents, to underestimate the carbohydrate content of larger meals and overestimate snacks [14]. Whether patients voluntarily avoid counting all their carbohydrates, over-simplify the calculation to reduce treatment burden, lack knowledge on the amount of carbohydrates in food or have a difficulty in evaluating it remains unknown.

Very limited data is available about patient's level of confidence and perceived level of difficulty with CC. While Souto et al. showed that a majority (77%) of type 1 diabetic participants reported not having any difficulty with CC [15], Lancaster et al. showed that many patients find CC inconvenient and not fitting with their variable lifestyle [16]. Yet, no study has looked specifically at the difficulties that patients encounter daily. Furthermore, new strategies or technologies (e.g. new insulin pumps or web-based applications) could possibly alleviate or simplify CC and ease the life of patients while improving their glycemic control. However, we have no information about patient's perception and expectations in relation with the potential ability of emerging technologies to simplify this aspect of their treatment.

Identifying specific difficulties and needs from patients would be helpful to improve clinicians' teaching strategies and develop appropriate tools to improve, simplify and facilitate CC. We thus performed a descriptive study that aimed to characterize type 1 diabetes patients, with intensive

insulin therapy, in terms of 1) practices and perceived difficulties regarding CC and diabetes treatment, and 2) perceptions and expectations towards CC. We hypothesized that patients would encounter important challenges for CC and have high expectations towards new technologies to reduce CC burden.

SUBJECTS, MATERIALS AND METHODS

Participants

Adults with diabetes were invited to complete an online survey in French or English through; 1) the diabetes clinics from the Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM) and the Montreal University Hospital Center during the routine care of patients, 2) the clinical research database of patients from the IRCM and 3) an advertisement via the Website and the social media site (Facebook) of Diabète Québec, the provincial diabetes organization. Exclusion criteria were; language or intellectual barriers affecting the ability to complete the questionnaire. Prior to completing the survey, all subjects electronically gave their consent. Ethical approval was obtained from the IRCM ethic review board. As an incentive to participate to the survey, an electronic tablet was drawn between all the participants. To exclude the possibility of having a participant complete the questionnaire more than once, only one questionnaire by IP address was accepted.

Questionnaire and data collection

This study consists of a web-based questionnaire specifically developed for this study and filled by participants between September 1st, 2015 and March 15th, 2016. The questionnaire was designed by health care professionals and was based on clinical experiences regarding the challenges and barriers faced by patients. The questionnaire was created using the Survey Monkey® Gold platform. It included 30 questions, three of which contained 7, 12 and 5 sub

questions each. The questions were closed questions: either multiple choices questions or Likert-type scales with 5 levels (strongly disagree; disagree; neither agree nor disagree; agree; strongly agree). One open-ended question assessed any additional difficulties perceived by patients. The first 6 questions were related to socio-economic status and demographics. Diabetes complications as well as HbA1c values were self-reported by participants. The following 9 questions were related to general diabetes management and practices while the 13 subsequent questions were specifically assessing practices and perceptions towards CC, and finally, the last two questions were related to expectations relative to technology in diabetes care. A pre-test was conducted with five patients with type 1 diabetes and minor edits to the questionnaire were then performed. These 5 participants were not included in the analysis. Approximately 15 minutes were required to complete the questionnaire. The full version of the questionnaire (English and French version) is available as supplementary material.

Statistical analysis

Results from the survey were extracted and converted to an Excel file from the Survey Monkey® web page. Descriptive statistics (mean and standard deviation (SD) for continuous variables or percentage for categorical variables) were computed for the socio-economic status and demographics (Table 1). Differences between participants according to whether they feel confident or not and whether they find CC difficult or not were examined with general linear models (continuous variables) or Chi-Squared tests (frequency distributions). The McNemar test was performed to examine specific difficulties relative to CC that were reported by participants (Table 2). For analysis purposes, answers “never” and “sometimes” were grouped as “no”, and answer “always” was defined as “yes”. Also, for the Likert-type scale questions, dichotomous groups were computed based on the answers. For example, when participants reported being

“confident” or “very confident”, they were categorized as being “confident”, and when they reported being “not at all confident”, “a little confident” or “moderately confident”, they were categorized as “not confident”. The same grouping was performed for other Likert-type questions (perceived level of difficulty and importance of CC for glycemic control). The complete division of the Likert scale answers is available as supplementary material. Frequency distributions (%) were used in Figure 1 and 2. All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences 23.0 (SPSS 23, Inc, 2015) and statistical significance was defined as $p \leq 0.05$.

RESULTS

A total of 307 participants consented and completed the survey. Of these participants, 95 were excluded because CC was not part of their regular treatment plan (they were not adapting the insulin doses to the carbohydrate content of their meals or snacks) and an additional 5 were excluded because they were <18 years old. Of the remaining 207 participants, only the 180 participants with type 1 diabetes were included in the present analysis. Type 2 diabetic patients (n=27) were excluded since the number of respondents was much lower and participants were significantly different from T1D patients for multiple characteristics (e.g. age, diabetes duration, diabetes treatment, complications).

Subjects' characteristics are presented in Table 1. Participants were predominantly women (64%), aged 42 ± 13 years old and had diabetes for 22 ± 13 years. One third of participants reported a glycated hemoglobin value at their latest testing $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol). They were mainly living in urban area (85%). Almost half the participants (49%) had a university degree or above and 96% of subjects were Caucasian. As for diabetes treatment, 46% were on CSII compared to 54% on MDI.

Looking at the tools patients use to facilitate CC, 89% read nutrition facts labels of packaged products to know their carbohydrate content and 35% consulted nutritive value tables or used carbohydrate factor tables when the product didn't have a nutrition facts label. Only 29% used measuring instruments to precisely quantify their portions, while 20% admitted regularly consuming processed products to have access to a nutrition facts label and facilitate CC. In addition, 42% of respondents reported having a revision of CC with a health professional in the previous year. Time since last revision of CC was not associated with reported HbA1c value ($p=0.14$).

Results from this survey also showed that a large proportion of adults with type 1 diabetes report being confident in incorporating CC into their daily life (78%) and consider precise CC as being important in improving the control of their glycemia (91%), while a small proportion of participant report finding CC difficult (17%). We examined the characteristics of participants in accordance with their level of confidence in applying CC. A greater proportion of participants with a high level of education (university degree and above) and no current or history of depression reported being confident in applying CC (86% vs. 69%; $p=0.006$ and 64% vs. 81%; $p=0.03$, respectively). Participants with a history or current depression also found CC significantly more difficult than those without the disease (33% vs. 11%; $p=0.01$). No significant association was found between the participants' characteristics and whether they find CC important for diabetes management ($p>0.05$). Moreover, no significant association was found between the duration of diabetes or time since last CC revision and level of difficulty or confidence ($p>0.05$).

Table 2 presents, in order of importance, specific difficulties related to CC and the proportion of participants who reported facing them. Although a small proportion of participants affirmed

finding CC difficult, a large proportion of participants reported facing challenges relative to CC. More than two thirds of participants stated that CC is difficult because they have the perception that glycemia fluctuates a lot despite CC and that CC complicates the management of diabetes. All difficulties described in Table 2 were statistically related to patient's global perception of difficulty with CC, except a single statement: CC prevents me from eating a variety of food ($p \geq 0.05$). No additional CC difficulty from the list provided in the survey was mentioned in the open-ended question.

The main constraints of diabetes management from which patients would strongly or extremely like to be liberated from are presented in Figure 1. The most important constraint is hypoglycemia management (78%), while CC falls fourth in order of importance (63%).

The use of technologies by participants to simplify CC and their perceptions towards its future implication in the facilitation or simplification of CC is presented in Figure 2. The use of available technologies by participants appears to be uncommon, with only 9% using web-based or smartphone applications on a regular basis. Continuous glucose monitoring systems (CGMS), which captures more easily post-prandial glucose excursions than traditional self-blood glucose monitoring, are used by 26% of participants, a higher percentage than the 9% found in a previous study [17], possibly explained by the larger proportion of participants on CSII in this survey. Also, the subgroup of participants on CSII widely uses the additional functions of their pumps that facilitate the calculation of the insulin dose (e.g. bolus calculator), with 82% of participants using this function regularly. Moreover, participants on insulin pump therapy had a higher tendency to use a CGMS (54% vs. 3%; $p < 0.001$) but were not using mobile or online applications more often ($p > 0.05$). Finally, participants had positive expectations for the future of technology and its use to simplify CC, with 57% agreeing it could be useful. Of all the

participants, 62% would also be interested in a new type of insulin pump that would require minimal CC (e.g. semi-quantitative size of a meal rather than CC), a proportion that increases to 77% when looking uniquely at participants that are already on CSII.

DISCUSSION

The results of the online survey revealed that a majority of participants are confident in applying CC daily, find CC important for diabetes management and don't find CC difficult. The perceived level of confidence was significantly associated with the education level and depression while the perception of difficulty was associated only with depression. When asked about the difficulties and constraints that come with CC, many obstacles arose with the most important challenges faced by more than two thirds of participants identified as; the impression that glycemia fluctuates even with CC, and that CC complicates the management of diabetes.

There has been a limited number of studies so far that evaluated the level at which patients find CC difficult and their confidence in applying it on a daily basis. One study looked uniquely at type 2 diabetic patients [18] while other ones didn't identify the specific barriers encountered by patients. Our results were divergent from the study with type 2 diabetes patients which revealed that 66% of participants found CC difficult, but feasible [18]. On the other hand, Souto et al. showed that 77% of type 1 diabetic participants had no difficulty with CC, a percentage closer to our findings [15]. However, this study compared basic and advanced CC method and participants had three months of intensive nutritional counselling, possibly explaining the lower perceived difficulty. On the other hand, an additional study in type 1 diabetes revealed that the level of confidence is significantly associated with glycated hemoglobin level and that many find CC inconvenient and not fitting with their variable lifestyle [16]. Leung S. et al. conducted various focus groups (n=19) and 26% of their participants reported a high confidence level in applying

CC. Although this proportion of participants with a high level of confidence is quite different from the one reported in our study, two challenges that arose from the sessions were similar to our findings; eating outside of home and perceived lack of efficacy [19]. Overall, it is to be noted that other studies have determined that patients find CC difficult and some are less confident in its application, which reinforces the importance of finding adequate strategies to alleviate this struggle [16, 18, 19].

In contrast with other studies, our survey evaluated specific challenges associated with the perceived level of difficulty relative to CC. This information is important to tailor the interventions and specifically address these issues. The difficulty identified about determining the right dose of insulin to inject before a meal suggests patients would benefit from a revision of strategies that could help in some challenging scenarios like buffet dinner or long duration meals. Also, future ultra-fast acting insulins [20] could potentially allow, in some cases, to inject just at the end of the meal and could diminish some difficulty associated with CC. In addition, participants find it challenging to estimate the amount of insulin needed for meals higher in fat. Educating patients on CSII on the advanced functions of their pumps to spread the prandial insulin bolus or a corresponding method for MDI patients, or even the option of adding additional insulin in some meal scenario, could help manage the late postprandial hyperglycemia associated with high fat meals [12, 21]. The other challenges identified by participants also support the need for more frequent discussion on CC to empower patients in more challenging situations specific to them, like eating at restaurants. Moreover, the first specific difficulty identified, which suggested that participants have the impression their glycemia fluctuates even with CC, indicates that, although they feel confident in using CC, they might make mistakes that would explain the fluctuations or, that even with precise CC, the multiple other factors affecting

post-prandial glucose interfere on a regular basis with CC. Altogether, the specific difficulties identified suggest the need for improved CC education, which should include real-life scenarios as well as regular revision to increase patients' level of confidence [22, 23]. Our results also highlight that other constraints associated with diabetes need to be addressed, mainly hypoglycaemia management, as it was the main diabetes-related constraint reported by participants.

We also identified some characteristics significantly associated with a lower level of confidence in CC: present or history of depression and lower level of education defined by college education or below. There is a 3-fold increase in percentage of patients reporting that CC is difficult with history or current depression compared to those with no depression. This information supports the importance to tailor the intervention for CC for these participants by adapting CC education to the patient's health literacy and numeracy level, two essential concepts in self-management of diabetes [24] and also taking into account the high level of mental health problems observed in the adult population with type 1 diabetes [25]. A study by Cavanaugh highlighted the importance to develop programs and tools tailored for patients with lower numeracy level as they found that lower numeracy skills are associated with worsened perceived self-efficacy in diabetes management [26].

Duration of diabetes does not seem to affect the perceived level of confidence and difficulty in our study, or even CC accuracy, as found by a study performed by Brazeau et al. [10], which support the importance and benefit of reminders regarding tools that can facilitate CC. A majority (89%) of patients do report reading nutrition facts labels of packaged products, but very few (35%) use alternative tools (e.g. glycemic index factors or food composition tables) to identify the carbohydrate content of a product without label. In addition, 20% admitted regularly

consuming processed products to have access to a nutrition facts label and facilitate CC. This finding is consistent with a previous study showing that overemphasis on CC in patients' teaching could lead patients to choose pre-packaged processed foods in order to avoid difficulties encountered with CC [11]. However, excessive intake of pre-packaged processed foods can negatively influence dietary patterns [27, 28].

The proportion of patients currently using technology on a regular basis was fairly low, especially with regards to phone or web-based applications that are designed to facilitate CC. Greater promotion and advertisement of these tools, especially those that could target the main challenges identified, like eating at restaurants, might help increase their ability to apply CC efficiently. A major drawback is that most of these new applications are not well validated. However, despite low current use of these tools, there is an interest for them and thus opportunities in the development of adequate and validated applications for the future. Understanding the current barriers that participants face towards technology usage could allow the development of tools more tailored to their needs.

A purpose of this survey was also to evaluate if patients had an interest towards new technologies to reduce CC burden. Our results indicate that more than half of patients believe new technologies could facilitate CC and would be interested in using such technology. Developments of continuous glucose sensors and insulin infusion pumps have led towards "closed-loop" strategies to regulate glucose levels in patients with type 1 diabetes [29]. In a closed-loop strategy, the insulin pump infusion rate is altered based on a computer-generated recommendation that rely on continuous glucose sensor readings. Closed-loop glucose control is very efficient compared to conventional CSII in multiple conditions [29, 30] and various approaches have been tested for meal control with this strategy, including omission of meal

boluses [31-33] or partial prandial boluses independent or partially dependent of CC, such as body-weight based boluses [34] or boluses based on semi-quantitative meal-size assessment [35, 36]. Our results indicate that patients would be interested in such technology especially if it could simplify or alleviate CC.

To our knowledge, this is the first study examining the specific difficulties that patients with type 1 diabetes face with CC and their specific level of confidence in applying this technique via a survey, reaching a large pool of participants. Using online survey is an efficient and low cost way to obtain patients perceptions and expectations but it conversely is exposed to recruitment and reporting biases [37]. Our sample is representative in terms of diabetes treatment, with 46% of participants on insulin pump, a value similar to the prevalence (44%) of patients on CSII found by a Canadian national study in 2016 [38]. Prevalence of micro and macrovascular complications (35% and 6%, respectively) as well as depression (23%) is corresponding to levels reported in similar cohorts of adults [25, 39]. However, with 96% of participants being Caucasian, the ethnic diversity of our population is far lower than the Canadian population [40], yet, this difference is to be expected considering that the prevalence of type 1 diabetes in Caucasians is much greater than any other ethnicity [41]. Moreover, the percentage of patients reporting reaching glucose control target (34% with HbA1c \leq 7.0% (\leq 53 mmol/mol)) is higher than results found in other cohorts [39], including one in our research center [42]. We however didn't evaluate metabolic control with hypoglycaemia frequency or severity and if it had an impact on level of confidence or difficulty, which would be an interesting possibility for future work. On the other hand, our sample is fairly more educated than the national population, with a two-fold higher proportion of participants with a university degree or above (49%) [43]. Thus it is possible that difficulties and expectations for CC could be different in non-Caucasians, poorly

controlled or less educated patients. Another limitation of this online study is that it probably selected patients that are more at ease with technologies by excluding the one not having access to Internet. Patients who aren't regularly using technologies could be more reluctant towards pumps or applications that aid CC and alternative strategies need to be designed for those patients too. Moreover, the questionnaire designed for this study was not extensively validated. It was pilot tested with clinicians and among 5 patients. It would also have been interesting to validate the questionnaire with a larger sample and to examine if answers corresponded to their usual behaviors.

Some limitations need to be considered in this study. First, this questionnaire examined only the sub-population of type 1 diabetes patients that use CC as part of their treatment plan with the objective to identify specific barriers and develop effective teaching strategies. Yet, it did not allow exploring the perceptions of patients who do not use this technique. We acknowledge that it would have been interesting to understand why some patients do not use CC. In this case, a large proportion of the respondents who did not use CC had type 2 diabetes (87%) and did not use insulin (67%), situations in which CC is often not indicated. A complementary questionnaire targeting patients who don't use CC as part of their treatment plan could help understanding barriers for CC implementation. Moreover, a survey as a research method limits participants in their answers and the possibility to give feedback. Conducting focus groups with diabetic patients could now be an interesting addition to explore patients' needs and perceptions on how to overcome the identified barriers and their expectations and potential barriers to new technologies.

CONCLUSION

In conclusion, although a majority of patient report being confident in applying CC daily, many specific difficulties and constraints associated with CC have been identified, such as the impression that glycemia fluctuates even with CC and that CC complicates the management of diabetes. Specific strategies might also be needed for patients with a lower level of education and with a history or current depression considering their lower perceived level of confidence. Overall, a low proportion of participants use available technologies for CC, but a high proportion of participants believe new technologies could facilitate CC and would be interested in using such technology. Future studies should examine the current barriers to technology usage, the efficacy of new technologies in improving patient's confidence, and improving CC accuracy and glucose control.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the J.A. deSève chair awarded to RRL. RRL and VG are research scholar of FRQS (Fonds de Recherche du Québec en Santé). We would also like to express our gratitude to Diabète Québec for their help with the recruitment. No potential conflicts of interest related to this article were reported.

REFERENCES

- (87) 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;329(14):977-86.
- [2] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-53.

- [3] Scavone G, Manto A, Pitocco D, Gagliardi L, Caputo S, Mancini L, et al. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in Type 1 diabetic subjects: a pilot study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(4):477-9.
- [4] Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and the Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37(suppl 1).
- [5] Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):S36-46.
- [6] Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(12):1852-89.
- [7] Association CD. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and the Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2008;32(suppl 1).
- [8] Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care*. 1999;22(5):667-73.
- [9] 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. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(2):133-40.
- [10] Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoé JM, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013;99(1):19-23.

- [11] Mehta SN, Quinn N, Volkening LK, Laffel LM. Impact of carbohydrate counting on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1014-6.
- [12] Smart CE, Evans M, O'Connell SM, McElduff P, Lopez PE, Jones TW, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes care*. 2013;36(12):3897-902.
- [13] Lodefalk M, Åman J, Bang P. Effects of fat supplementation on glycaemic response and gastric emptying in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2008;25(9):1030-5.
- [14] Smart CE, Ross K, Edge JA, King BR, McElduff P, Collins CE. Can children with Type 1 diabetes and their caregivers estimate the carbohydrate content of meals and snacks? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(3):348-53.
- [15] 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;30(3):286-90.
- [16] Lancaster BM, Pfeffer B, McElligott M, Ferguson AT, Miller M, Wallace D, et al. Assessing treatment barriers in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;90(3):243-9.
- [17] Bode BW, Battelino T. Continuous glucose monitoring in 2014. *Diabetes technology & therapeutics*. 2015;17:12-20.
- [18] Martins MR, Ambrosio AC, Nery M, Aquino Rde C, Queiroz MS. Assessment guidance of carbohydrate counting method in patients with type 2 diabetes mellitus. *Primary care diabetes*. 2014;8(1):39-42.

- [19] Leung S, Broughton T, Scott A, Haniak P. Assessing Barrier to Carbohydrate Counting in Adults with Diabetes on Intensive Insulin Therapy. *Canadian Journal of Diabetes: Supplement*. 2014;38(5):S29-S.
- [20] Hermansen K, Bohl M, Schioldan AG. Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: 15 Years of Clinical Experience. *Drugs*. 2016;76(1):41-74.
- [21] Bell KJ, Brand-Miller JC, Bell KJ, Wolpert HA, Smart CE, King B, et al. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: Implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1008-15.
- [22] Bell KJ, King BR, Smart CE, King BR, Smart CE, Shafat A. The relationship between carbohydrate and the mealtime insulin dose in type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2015;29(8):1323-9.
- [23] Ulrike F, Radomir D, Lars S, Martin T, Michael D, Gertie JO, et al. Training of Carbohydrate Estimation for People with Diabetes Using Mobile Augmented Reality. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2015;9(3):516-24.
- [24] Bowen ME, Cavanaugh KL, Wolff K, Davis D, Gregory RP, Shintani A, et al. The diabetes nutrition education study randomized controlled trial: A comparative effectiveness study of approaches to nutrition in diabetes self-management education. *Patient Education and Counseling*. 2016;99(8):1368-76.
- [25] Gendelman N, Snell-Bergeon JK, McFann K, Kinney G, Paul Wadwa R, Bishop F, et al. Prevalence and correlates of depression in individuals with and without type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(4):575-9.

- [26] Cavanaugh K, Huizinga MM, Wallston KA, Gebretsadik T, Shintani A, Davis D, et al. Association of numeracy and diabetes control. *Annals of internal medicine*. 2008;148(10):737-46.
- [27] 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;32(12):2174-6.
- [28] Leroux C, Gingras V, Desjardins K, Brazeau AS, Ott-Braschi S, Strychar I, et al. In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(5):444-51.
- [29] Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(7):385-95.
- [30] Haidar A, Legault L, Dallaire M, Alkhateeb A, Coriati A, Messier V, et al. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. *Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(4):297-305.
- [31] Atlas E, Nimri R, Miller S, Grunberg EA, Phillip M. MD-logic artificial pancreas system: a pilot study in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 33(5):1072-6.
- [32] El-Khatib FH, Russell SJ, Nathan DM, Sutherlin RG, Damiano ER. A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Sci Transl Med*. 2010;2(27):27ra.
- [33] Dassau E, Bequette BW, Buckingham BA, Doyle FJ, 3rd. Detection of a meal using continuous glucose monitoring: implications for an artificial beta-cell. *Diabetes Care*. 2008;31(2):295-300.

- [34] Haidar A, Farid D, St-Yves A, Messier V, Chen V, Xing D, et al. Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared to weight-dependent bolus. *Diabetes & metabolism*. 2014;40(3):211-4.
- [35] Gingras V, Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R. A Simplified Semi-quantitative Meal Bolus Strategy Combined with Single- and Dual-hormone Closed-loop Delivery in Patients with Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016.
- [36] Gingras V, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Ladouceur M, Legault L, Haidar A. Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting burden of type 1 diabetes: A randomized crossover trial. *Diabetes Metab*. 2016;42(1):47-54.
- [37] Vicente P, Reis E. Using Questionnaire Design to Fight Nonresponse Bias in Web Surveys. *Social Science Computer Review*. 2010;28(2):251-67.
- [38] Boulet G, Halpern EM, Lovblom LE, Weisman A, Bai JW, Eldelekli D, et al. Prevalence of Insulin Pump Therapy and Its Association with Measures of Glycemic Control: Results from the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2016;18(5):298-307.
- [39] Lee SI, Patel M, Jones CM, Narendran P. Cardiovascular disease and type 1 diabetes: prevalence, prediction and management in an ageing population. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2015;6(6):347-74.
- [40] Chui T, Statistics C. Immigration and ethnocultural diversity in Canada : National Household Survey, 2011. 2013.
- [41] Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481-97.

[42] Desjardins K, Brazeau AS, Strychar I, Leroux C, Gingras V, Rabasa-Lhoret R. Association between post-dinner dietary intakes and nocturnal hypoglycemic risk in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106(3):420-7.

[43] Ferguson SJ, Zhao JZ, Statistics C. Education in Canada : attainment, field of study and location of study : National Household Survey, 2011. 2013.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Overall characteristics of participants (n=180)

		Mean ± SD	Overall n (%)
Age (years)		42.4 ±13.7	-
Duration of diabetes (years)		22.4 ± 13.7	-
Glycated hemoglobin	≤ 7.0% (≤ 53 mmol/mol)		58 (34%)
	> 7.0% (> 53 mmol/mol)		113 (66%)
Sex	Women		116 (64%)
	Men		64 (36%)
Education level	University		88 (49%)
	College or less		91 (51%)
Living area	City		153 (85%)
	Rural		27 (15%)
Hypertension or dyslipidemia	Yes		85 (49%)
	No		89 (51%)
Cardiovascular disease	Yes		10 (6%)
	No		164 (94%)
Microvascular complications	Yes		61 (35%)
	No		115 (65%)
History or curent depression	Yes		39 (23%)
	No		133 (77%)
Insulin treatment	MDI		97 (54%)
	CSII		83 (46%)
Using CGMS	Yes		47 (26%)
	No		116 (64%)

Table 2. Specific CC difficulties identified in patients with type 1 diabetes

Specific difficulties with CC application	Number (%) of participants who agree or strongly agree with this statement
You feel like your glycemia fluctuates a lot even with CC	140 (78%)*
It complicates the management of your diabetes	125 (69%)*
You find it difficult to estimate the carbohydrate quantity before starting your meal (e.g. long duration meals, buffet dinner, unsure about appetite)	113 (64%)*
You find it difficult to give the right amount of insulin with certain types of meals like fat-rich meals (e.g. pizza, fast-food, etc.) or protein-rich meals (e.g. large serving of meat)	111 (62%)*
You do not feel able to apply it when eating out (restaurant, friends, etc.)	78 (43%)*
It takes time and delays the beginning of your meal	57 (32%)*
You have to measure your glycemia 2 h post meal to control your glycemia and adjust your insulin to carbohydrates ratio	58 (32%)*
It prevents you from eating a great variety of food	25 (14%)

**p<0.01

***p<0.001

Figure 1. Constraints to diabetes treatment that patient would like to be liberated from (%)

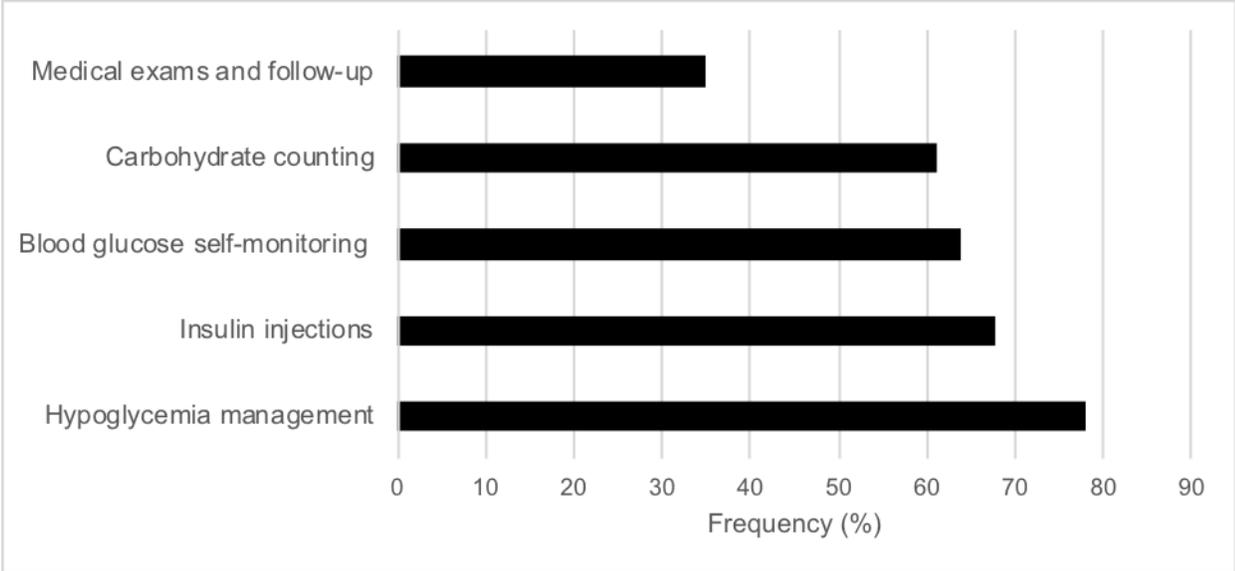
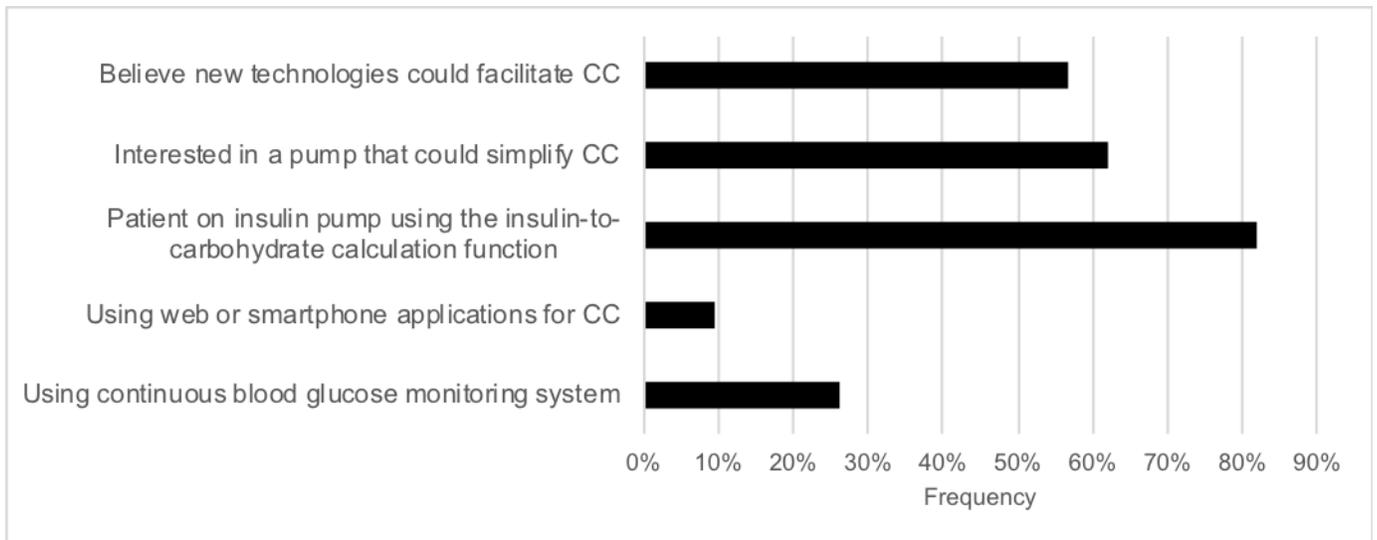


Figure 2. Use of technologies currently available and perceptions towards future technologies to simplify CC



Supplementary material

Figure 3. Perceived level of confidence, difficulty and importance in CC

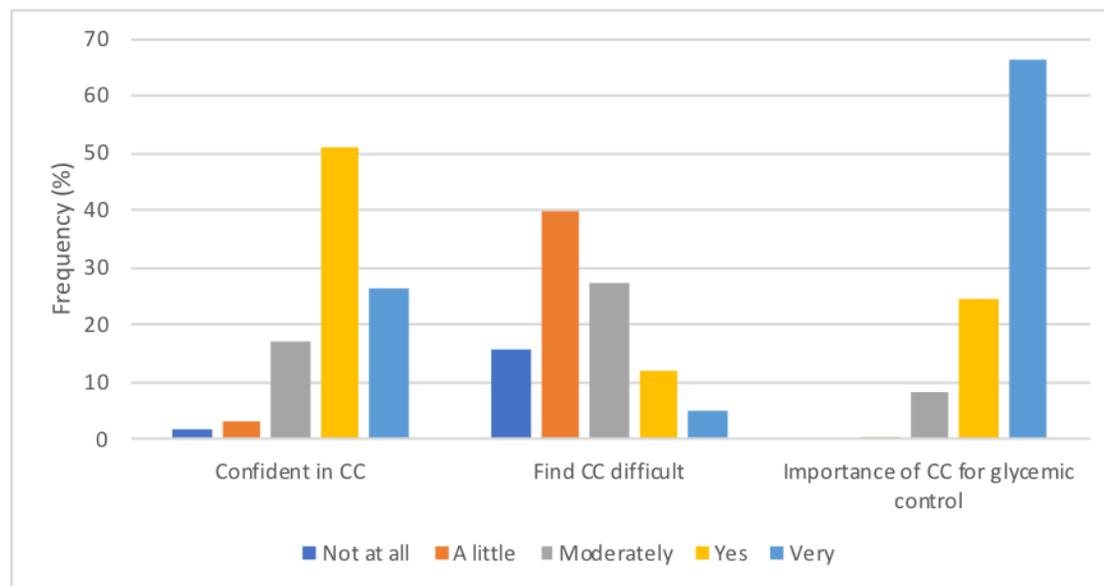


Table 3. Perceived level of confidence, difficulty and importance in CC

Frequency (%)	Not at all	A little	Moderately	Yes	Very
Confident in CC	1,7	3,3	17,1	50,8	26,5
Find CC difficult	15,5	39,8	27,1	12,2	5
Importance of CC for glycemic control	0	0,6	8,3	24,3	66,3

7.2 Projet 2

Le Projet 2 a mené à l'écriture de trois articles :

7.2.1 Article de revue de littérature

Article complet en **Annexe 1**

« **Diabète de type 1 et surplus de poids : Au-delà des glucides** »

Par : **Andréanne Fortin**, Valérie Boudreau, Rémi Rabasa-Lhoret, Véronique Gingras

Article **publié** en février 2017 dans la revue *Médecine des Maladies Métaboliques*, Vol 11

En **résumé**, une augmentation de la prévalence de surpoids et de complications cardiométaboliques, causée par de mauvaises habitudes de vie, est observée chez les patients avec un DT1. Tandis que la qualité alimentaire des patients est sous-optimale, les recommandations nutritionnelles sont concentrées sur le CG, avec peu d'emphasis sur la qualité alimentaire. Des études supplémentaires sont donc requises pour établir des recommandations pour améliorer la qualité alimentaire et la gestion du poids corporel chez ses patients à risque.

7.2.2 Analyse critique de la définition du SM en DT1

Article complet en **Annexe 2**.

« **Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components** »

Par : Véronique Gingras, Catherine Leroux, **Andréanne Fortin**, Laurent Legault, Rémi Rabasa-Lhoret

Article **publié** en juin 2017 dans la revue *Diabetes and Metabolism*, Volume 43 (3)

(<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.10.007>)

En **résumé**, le SM toucherait entre 8 et 45% des patients avec un DT1. Par contre, l'application des définitions actuelles du SM en DT1 soulève quelques limites, comme la présence de critères qui surestiment sa prévalence : le critère de glycémie à jeun qui est automatiquement rencontré et l'utilisation courante de médication anti-hypertensive ou hypolipémiante de manière préventive. L'identification des patients diabétiques à plus haut risque CV est essentiel du point de vue préventif, mais, présentement, la définition du SM pour les patients DT1 n'est pas adéquate. L'article propose plutôt d'adapter l'évaluation du risque avec des critères adaptés pour le DT1 du SM ou une validation d'une formule prédictive. Des études prospectives sont cependant nécessaires pour établir l'application en pratique d'une meilleure identification des patients à risque élevé.

7.2.3 Projet pilote étude MEDIT

Les résultats du projet pilote de l'essai randomisé du **Projet 2** ont été soumis dans la revue *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* en juillet 2018. Les résultats préliminaires de cette étude ont été présentés par affiche : (1) au congrès annuel de l'Association Canadienne du Diabète en octobre 2016, (2) à la retraite annuelle du Centre de recherche du diabète de Montréal en février 2017 et 2018 (3) au congrès annuel de la Société Canadienne de Nutrition à Montréal en mai 2017, (4) au congrès annuel de la Société Francophone du Diabète en France en mars 2017 et mars 2018, (5) à la 18^e réunion annuelle de la SQLNM, du CMDO et de COLosSUS en février 2018. Les résultats finaux de l'étude ont été présentés par affiche au congrès annuel de la Société Francophone du Diabète en France en mars 2018. Les résultats ont également été présentés à l'oral (1) au congrès annuel de la Société Canadienne de Nutrition à Halifax en mai 2018, (2) au Symposium des membres étudiants de l'INAF en avril 2018 et (3) deux années consécutives, en avril 2017 et en avril 2018, à la Journée de la recherche du Département de Nutrition de l'Université de Montréal, la première fois avec les résultats préliminaires et la seconde fois avec les résultats finaux.

Article intitulé « Comparison of a Mediterranean to a low-fat diet intervention in adults with type 1 diabetes and metabolic syndrome: A 6-month randomized trial»

Par : **Andréanne Fortin**, Rémi Rabasa-Lhoret, Simone Lemieux, Marie-Ève Labonté, Véronique Gingras

Article **soumis** le 2 juillet 2018 dans la revue *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*

Comparison of a Mediterranean to a low-fat diet intervention in adults with type 1 diabetes and metabolic syndrome: A 6-month randomized trial

Authors: Fortin, A. (a,b), Rabasa-Lhoret, R. (a,b), Lemieux, S. (c,d), Labonté, M-E. (c,d), Gingras, V. (a,b)

Author's affiliations :

- (a) Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- (b) Department of nutrition, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- (c) Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels, Laval University, Quebec, Canada
- (d) School of Nutrition, Laval University, Quebec, Canada

Corresponding author:

Rémi Rabasa-Lhoret, MD. Ph.D.
Endocrinologist and Assistant Professor
Department of Nutrition, Montreal University
Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)
110 avenue des Pins Ouest, Montréal (Québec) H2W 1R7
Telephone: (514) 987-5500; Fax: (514) 987-5532
Email: remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca

Keywords: Type 1 diabetes, metabolic syndrome, Mediterranean diet, nutritional intervention, low-fat diet

Abbreviations: Type 1 diabetes (T1D); Mediterranean (MED); Body mass index (BMI); Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM); Montreal University Hospital Center (CHUM); Estimated glucose deposit rate (eGDR); Food frequency questionnaire (FFQ); Nutrition Data System for Research (NDS-R); C-reactive protein (hs-CRP); Glycated hemoglobin (HbA1c); Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA-scan); Metabolic equivalents of task (MET); Physical activity level (PAL); Metabolic syndrome (MS); Waist circumference (WC)

Word counts: 2997 (Abstract: 243 words)

Number of references: 29 Tables: 3 Figures: 1

Clinical Trial Registry: NCT02821585 (<https://clinicaltrials.gov/>)

ABSTRACT

Background and Aims: The metabolic syndrome (MS) is an emerging complication in patients with type 1 diabetes (T1D), with no preventive or therapeutic treatment reported yet. We wanted to compare the impact of two 6-month nutritional interventions, based on a Mediterranean (MED) or a low-fat diet, on waist circumference, anthropometric and metabolic outcomes in patients with both T1D and the MS. **Methods and Results:** Participants were randomized into 2 intervention groups: 1) MED-diet or 2) low-fat diet. The 6-month study included 9 teaching sessions with a registered dietitian. Anthropometric (primary outcome: waist circumference), metabolic and nutritional assessments were performed at inclusion, 3 and 6 months. We used mixed effects models to assess the effects of both interventions. 28 participants were included (50.9 ± 10.3 years old) with a mean BMI of 30.7 ± 3.3 kg/m² and a waist circumference of 105.5 ± 8.9 cm at inclusion. A trend towards a greater reduction of dietary fat intakes in the low-fat diet group was observed (P-interaction=0.09). Waist circumference was reduced at 6-month in both groups (-3.5cm low-fat; -1.5cm MED-diet) with no significant difference between groups (P-interaction=0.43). Body mass index also significantly decreased in both groups (-0.7kg/m² low-fat; -1.1kg/m² MED-diet; P-interaction=0.56). No significant differences between groups were observed for other metabolic parameters. **Conclusions:** This study suggests that a non-restrictive dietary intervention over 6 months in patients with T1D and MS could contribute to weight management. Further studies should investigate the long-term benefits of these dietary approaches.

INTRODUCTION

Observational studies have shown that dietary quality is not optimal in patients with type 1 diabetes (T1D)[1, 2], which has been associated with cardiovascular risk factors in T1D, including elevated waist circumference (WC) and increased insulin resistance[2, 3]. Increased overweight/obesity rates along with impaired insulin sensitivity are rising concerns in the T1D population[4, 5]. Recent data has shown that 8-45% of patients with T1D have the metabolic syndrome (MS)[6], a condition associated with increased risk for micro- and macro-vascular complications[7]. Yet, no preventive or therapeutic treatment have been reported, including no specific evidence-based nutritional approaches.

A balanced low-fat diet is often recommended to improve the lipid profile and reduce cardiovascular risk[8]. However, recent studies have demonstrated many health benefits associated with the Mediterranean(MED)-diet, which is more liberal in terms of fat intake, especially monounsaturated fat. These benefits include the reduction of the incidence of MS, many cardiometabolic risk factors, and improvement in body composition, particularly WC[9-12]. Whether a MED diet-based dietary intervention could favorably impact the cardiometabolic risk profile of patients with T1D has not been studied and no specific dietary pattern is recommended yet for patients with T1D[13].

The objective of the study is to compare the effect of two 6-month nutritional interventions, a MED-diet and a low-fat diet, on WC in patients with T1D and the MS. Secondary outcomes included changes in patients' nutritional, anthropometric, and metabolic profiles, and in their measures of glycemic control. We hypothesized that patients with both T1D and the MS taught a MED-diet will present a greater WC reduction following a 6-month dietary intervention compared to those receiving the control low-fat diet teaching.

METHODS

Study Population

Participants were recruited through the diabetes clinic of the Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), the Montreal University Hospital Center, and Web-based advertisement. We included participants aged 18-65 years old, having T1D for ≥ 12 months, being treated with intensive insulin therapy (multiple daily injections or insulin pump), having a BMI ≥ 25 kg/m², and having stable weight and medication dosages (medication for thyroid hormone, lipid lowering or anti-hypertensive) for the past 3-month. Participants also needed to meet the criteria for the MS, based on a modified version of the definition from the consensus of the International Diabetes Federation[14]. At least three of these five characteristics were required: 1) WC > 102 cm for men or > 88 cm for women, 2) triglycerides > 1.7 mmol/L or medication, 3) HDL-cholesterol < 1.0 mmol/L for men or < 1.3 mmol/L for women, or medication, 4) blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or medication, 5) estimated glucose disposal rate (eGDR; calculated as: $24.31 - 12.22$ (waist-to-hip ratio) $- 3.29$ (hypertension; 1=yes, 0=no) $- 0.57$ (glycated hemoglobin %) [15] < 6.29 mg/kg-1 \square min-1). We substituted the hyperglycemia

criterion for eGDR, an insulin resistance estimation validated in patients with T1D[15], which we defined as the lowest tertile of eGDR from a cohort study[16, 17] from our research group (unpublished results). Exclusion criteria included: ongoing/planned pregnancy, vegetarianism/veganism or major dietary restrictions, major diabetes complications, and inability to give informed consent. Participants who already adhered to the MED-diet (score $\geq 27/44$ calculated from a pre-inclusion food frequency questionnaire (FFQ)) were also excluded[18]. This trial is registered as NCT02821585. The research has been approved by the IRCM ethics committee on human experimentation and written informed consent was obtained from each participant.

Interventions

Participants were randomized into 2 groups; teaching of a 1) MED-diet (n=14) and 2) low-fat diet (n=14). We used a blocked randomization by sex with an allocation ratio of 1:1. Principles of carbohydrate counting and hypoglycemia treatment were reviewed with a trained dietitian at the first intervention visit to ensure even diabetes-treatment knowledge between groups. The teaching sessions were provided by a unique registered dietitian based on standardized protocols to ensure consistency and to avoid an intervener effect.

The group allocated to the MED-diet received a document including the principles of the dietary pattern, including the Mediterranean pyramid, and 40 recipes based on these principles. Specific characteristics include, for example, the use of olive oil as the main source of fat, multiple servings of fish per week and a limited intake of red and processed meat. The second group received a similar document, but with principles of the low-fat diet, the Canada's Food Guide recommendations, and 40 recipes that followed these principles. The low-fat diet group was instructed to limit total fat intake, choose lean cuts of meat and limit fried and cholesterol-rich foods (Supplementary Table 1). Interventions were non-restrictive in terms of caloric intake and focused on dietary quality rather than quantities.

The interventions lasted 6 months, with follow-up 3 months afterwards. The dietary teachings were individualized, but the topics of these teachings were pre-determined and divided into 8 categories. The sessions with the registered dietitian were scheduled once a week for the first month, bi-weekly for the second month, and then monthly. Dietary teaching

sessions lasted 30-45 minutes. Some sessions could be done over the phone, but most had to be in-person.

Anthropometric, metabolic and dietary assessments were performed at admission, 3 and 6 months as well as at the follow-up visit 3 months after the end of the intervention (Supplementary Table 2).

Dietary assessment

Participants completed a web-based, bilingual FFQ including 136 questions (30-45 minutes) which included food items generally consumed in the province of Quebec, Canada, and previously validated with a 3-day food record in a sample of 74 French-Canadian adults[19]. The daily nutrient intakes were calculated using the Nutrition Data System for Research software V4.03[19]. Based on the FFQ data, we calculated the MED-diet score for each participant [18]. Eleven components were attributed a score between 0-4. The total score ranges between 0-44, with a score of 44 corresponding to a diet most compatible with a MED-diet eating pattern. Detailed score calculations have been described previously[18]. The score was calculated at inclusion to assess eligibility and to provide baseline assessment and then recalculated after 3 and 6-month, and at the 3-month follow-up.

Anthropometric assessment

Anthropometric assessment included weight, height, and waist and hip circumferences measured with light clothing. We measured height with a stadiometer to the nearest 0.1cm, weight with a calibrated scale to the nearest 0.1kg and WC (measured above the iliac crest) and hip circumference (largest region of the hips) to the nearest 0.1cm with a Gulick II measuring tape (Performance Health, Illinois, United States). The average of 3 consecutive measures for waist and hip circumferences were used for analysis[20]. We also calculated fat and fat-free mass using a DEXA-scan (Dual Energy X-Ray Absorpiometry)[21]. Measurements were performed at inclusion, 3 and 6-month, and at the 3-month follow-up.

Metabolic and glycemic control assessment

We collected blood samples for each participant at admission, 3 and 6-month after an overnight fast of 12-h. From the fasting blood samples, we measured blood lipids (total-, HDL- and LDL-cholesterol, triglycerides and apolipoprotein-B), glycated hemoglobin

(HbA1c) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). In addition, we asked participants to complete a journal of glycemia during 4-day at admission and 6-month, including hypoglycemia episodes.

Covariates

At admission, participants had a medical visit with an endocrinologist to assess their eligibility. We recorded the medication list, presence of diabetic complications and duration of diabetes. Participants also completed a socio-demographic questionnaire to collect age, ethnicity, education level, annual household income and marital status. Participants completed a well-being questionnaire (WHO-5; World Health Organization Five Well-Being Index) at admission and 6-month[22]. We measured baseline physical activity level for all participants at admission and after the intervention with the SenseWear Armband® worn for 7-day, which allowed the evaluation of the physical activity level (PAL), calculated by dividing total energy expenditure by the estimated resting energy expenditure[23].

Statistical analysis

We compared groups' characteristics at baseline using T-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables (Table 1). We examined the effect of the interventions on outcomes at 3 and 6-month, and at the 3-month follow-up using mixed models for repeated measurements to determine time effect, treatment effect, and treatment by time interactions. Socio-demographic covariates that were significantly different at baseline between both groups (marital status and education level) were included in the models as fixed effects and use of antihypertensive medication was added as a covariate in the analysis with blood pressure only. Pairwise differences were further examined with Tukey-Kramer adjustments when significant time or treatment by time interaction effects were found. We also explored sex interactions (sex*time*group effects) for the analyses presented in Table 2 and Table 3 (Supplementary Tables 2-3). We conducted intention-to-treat analysis and all participants were analyzed according to the randomization scheme independently of compliance and drop-outs. Triglycerides, hs-CRP and eGDR were right-skewed and were log10-transformed prior to analysis. Untransformed values are presented to facilitate interpretation. Power analysis was performed based on the present data, and the included

number of participants (N=28; 14/group) achieved 89% power for the difference of evolution between the two groups for WC. The repeated measures of WC presented a base correlation of 0.96 and a decay rate of approximately 0.8. The SD of the change from baseline was 3.8 and a type 1 error rate of 0.017 (0.05/3) was considered. Power calculations were performed using GLIMMPSE version 2.2.8 [24]. Statistical analysis was conducted using SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., USA).

RESULTS

A total of 29 participants were recruited (January 2016 to August 2017), of which one participant dropped out before the intervention (unable to comply to study protocol). From the 28 participants randomized and included, 2 participants from the MED-diet group dropped-out during the intervention (non-compliance to visits' schedules and unplanned pregnancy) (Figure 1). Participants were 50.9 ± 10.3 years-old, with a diabetes duration of 26.8 ± 15.2 years, and they were mostly Caucasian (96%) (Table 1). Half of participants were on insulin pump therapy and they had a mean HbA1c of $7.5 \pm 0.8\%$. Mean BMI was $30.7 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ and mean WC was $105.5 \pm 8.9 \text{ cm}$, with no differences between groups at inclusion. However, participants from the low-fat diet group had a higher education level, were more likely to be married or in partnership and were less likely to be using antihypertensive medication.

The MED-diet score increased in both groups during the intervention ; by 2.9 points in the low-fat and by 4.7 points in the MED-diet group (P-interaction=0.50) (Table 2). In both groups the MED-diet scores were the highest at 3-month and in the low-fat diet group, the score at 6-month was no longer different compared to baseline. The change in egg consumption over 6-month was different for the low-fat compared to the MED-diet group (-2.8 units/week vs. $+0.5 \text{ units/week}$; P-interaction=0.046) and the change in percentage of energy from fat tended to be different (-4.0% low-fat vs. $+1.4\%$ MED-diet group; P-interaction=0.09). A trend towards different changes in olive oil consumption was observed ($+0.1 \text{ teaspoon/day}$ in the low-fat vs. $+1.2 \text{ teaspoon/day}$ in the MED-diet group; P-interaction=0.06). Total energy, percentage of energy from saturated fat and red/processed meat servings decreased over time while whole grains, legumes, nuts and seeds, and fish and sea foods servings increased, with no significant differences between groups.

Overall, no differences between groups for changes from baseline to 6-month were observed for any anthropometric and metabolic outcomes (Table 3). For WC, it decreased by 3.3cm in the low-fat group and by 1.5cm in the MED-diet group. In the low-fat diet group, WC was significantly different from baseline at all time points, including the 3-month follow-up. Body weight, BMI, body fat percentage, and triglycerides also decreased over the 6-month period with no significant differences between groups. No differences were observed for other variables of the metabolic profile including eGDR, HbA1c, and number of hypoglycemia episodes.

In exploratory analyses, we found sex*time*intervention group interactions in the dietary and in the metabolic profiles (Supplementary Table 3). For the dietary profile, interactions were found for energy intake, fruits, legumes, nuts and seeds, and olive oil consumption. For example, for energy intake, it decreased in both intervention groups in men, while in women, it decreased in the low-fat diet group but increased in the MED-diet group. For the anthropometric and metabolic profiles, interactions were found for eGDR, diastolic blood pressure and HDL-cholesterol. For example, HDL-cholesterol decreased in men in the low-fat diet group and remained stable in the MED-diet group while in women, it remained stable in the low-fat diet group but increased in the MED-diet group.

At the 3-month follow-up, the changes observed for the dietary characteristics were no longer significant except for total energy intake and percentage of energy from saturated fat which remained lower compared to baseline in the low-fat diet group. Changes in the anthropometric and metabolic profiles observed following the intervention were also attenuated at the 3-month follow-up except for WC which remained lower compared to baseline in the low-fat diet group.

Finally, participants were asked not to alter their physical activity level during the intervention, and activity induced energy expenditure and PAL did not differ between admission and 6-month (Data not shown). Interestingly, a trend towards a difference between groups for change in well-being score over the 6-month was observed (-5.4 points low-fat vs. +5.3 points MED-diet group; P-interaction=0.08).

DISCUSSION

The results of this study support the benefits of a non-restrictive nutritional intervention in patients with T1D and the MS to improve the dietary and anthropometric profiles. Following the intervention, both groups increased their MED-diet score and had a reduction in BMI. No significant differences in WC reduction over time by diet group were observed, however, WC was significantly reduced at 3 and 6 months compared to baseline only in the low-fat diet group. In this group with relatively good diabetes control, we found no significant impact of the interventions on HbA1c and hypoglycemia frequency, which indicate that the interventions didn't worsen glycemic control.

Prior to the intervention, most participants did not follow current nutritional guidelines. Participants had a diet high in total fat with two-third of participants exceeding the recommended intake, and high in saturated fat with all participants exceeding the recommended intake. In addition, approximately half of the participants had low intakes of dietary fiber. These findings are similar to previous observations from cohorts of patients with T1D[2, 25]. Following the intervention, both groups had increased their MED-diet score and improved several components of their dietary profile including for example, saturated fat intake and whole grains consumption. Although the dietary advice for the low-fat diet group focused on fat intake, as reflected by the 4.0% reduction in the percentage of energy from fat in this group, several dietary recommendations were also similar to the MED-diet group (e.g. fruits and vegetables, and whole grains) which explains why both groups improved their MED-diet score after 6-month.

Both interventions tested yielded reductions in anthropometric profile variables at 6-month. To our knowledge, only two small studies investigated the effect of a low-fat diet in patients with T1D and found, in the first study (n=10) a stable weight after 3-month but a significant improvement in insulin sensitivity[26] while, in the second study, a low-fat dietary intervention over 4 weeks (n=6) resulted in a decrease in total- and LDL-cholesterol, but an increase in TG levels[27]. No study yet investigated the effects of a MED-diet in patients with T1D. Findings from the present study suggest that both interventions (low-fat and MED-diet) could contribute to improve the dietary and anthropometric profiles and should be tested for a longer duration to investigate long-term adherence and associated benefits.

Considering the modest effects observed following the interventions, it seems likely that additional strategies might be needed to improve adherence and to improve weight loss and cardiometabolic risk. Indeed, some dietary recommendations were poorly followed in both groups. For example, the percentage of energy from saturated fat was higher than recommended for both groups after 6-month, even if it decreased as compared to baseline. In addition, we decided a priori to include an even number of men and women in each group to reduce effects associated with sex. However, sex-specific differences in adherence to diets were found, which suggests that it could be beneficial to tailor our interventions to sex/gender. Altogether, these results indicate that additional strategies should be investigated to address the challenges in dietary adherence.

Also, although this intervention focused on the impact of nutrition alone, there are benefits associated with the addition to physical activity for weight loss in obese subjects[28]. Specifically in patients with T1D, physical activity can lead to a decreased cardiovascular risk and improved lipid profile[29]. Moreover, there is currently growing research and interest in pharmacological adjunct treatment for patients with T1D including effect on weight of different medications (e.g. metformin, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 analogs and amylin analogs) which showed some benefits for patients with T1D for weight loss and reduction of cardiovascular risk factors[13]. Combining dietary, physical activity and/or pharmacological therapy could potentially improve management of obesity and associated unfavourable cardiometabolic profile in patients with T1D.

To our knowledge, this is the first study investigating nutritional interventions for patients with T1D and the MS. The study was performed in uncontrolled conditions with no specific daily dietary plan, but rather non-restrictive recommendations focused on dietary quality. The lower adherence to the diets with this approach could explain the modest benefits observed. In addition, we included participants with T1D and the MS with the objective of testing our interventions in a group of patients who could potentially benefit most from weight loss, and for whom there is currently no dietary recommendations tailored to them. Yet, there is no recognized definition of the MS in patients with T1D [16] and the large proportion of participants using antihypertensive and lipid-lowering medication (68 and 93%) probably limited the ability to detect effects of the diet on the lipid profile and blood pressure.

Moreover, the relatively small sample size in this study may limit the detection of significant differences between interventions for secondary outcomes and for sex interactions.

CONCLUSION

Results indicate that non-restrictive nutritional interventions based on the MED-diet or a low-fat diet over 6 months allow improvements in the dietary and anthropometric profiles. These dietary approaches should be tested in a larger trial with additional strategies to favor adherence, and sex-specific adherence and associated benefits should be further explored.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the J.A. deSève chair awarded to RRL. AF is a research scholar of FRQS (Fonds de Recherche du Québec en Santé) and IRSC (Institut de Recherches en Santé du Canada). VG is a research scholar of FRQS. We would also like to express our gratitude to Diabète Québec for their help with the recruitment. The authors' responsibilities were as follows: RRL and VG designed the research; AF conducted the research and performed the interventions; AF and VG analyzed the data; AF and VG wrote the paper; MEL and SM shared and gave us access to the food frequency questionnaire used; MEL, SM and RRL read, commented and approved the final manuscript. No potential conflicts of interest related to this article were reported.

REFERENCES

- (87). Ahola AJ, Mikkila V, Makimattila S, Forsblom C, Freese R, Groop PH, FinnDiane Study G. Energy and nutrient intakes and adherence to dietary guidelines among Finnish adults with type 1 diabetes. *Ann Med*. 2012;44(1):73-81.
- [2]. Snell-Bergeon JK, Chartier-Logan C, Maahs DM, Ogden LG, Hokanson JE, Kinney GL, Eckel RH, Ehrlich J, Rewers M. Adults with type 1 diabetes eat a high-fat atherogenic diet that is associated with coronary artery calcium. *Diabetologia*. 2009;52(5):801-9.
- [3]. van Bussel BC, Soedamah-Muthu SS, Henry RM, Schalkwijk CG, Ferreira I, Chaturvedi N, Toeller M, Fuller JH, Stehouwer CD, Group EPCS. Unhealthy dietary patterns associated with inflammation and endothelial dysfunction in type 1 diabetes: the EURODIAB study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(8):758-64.
- [4]. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, Orchard TJ. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(4):398-404.
- [5]. Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(4):277-82.
- [6]. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab*. 2017.
- [7]. Leroux C, Desjardins K, Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R. Potential Risk Factors of Double Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37(1):61-2.
- [8]. Association CD. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and the Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2008;32(suppl 1).

[9]. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.

[10]. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2015;5(8):e008222.

[11]. Bendall CL, Mayr HL, Opie RS, Bes-Rastrollo M, Itsiopoulos C, Thomas CJ. Central obesity and the Mediterranean diet: A systematic review of intervention trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017:1-15.

[12]. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, Briel M. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*. 2011;124(9):841-51 e2.

[13]. Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O. Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity. *Curr Diab Rep*. 2017;17(10):92.

[14]. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr., 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;120(16):1640-5.

[15]. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000;49(4):626-32.

[16]. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab*. 2017;43(3):217-22.

[17]. Desjardins K, Brazeau AS, Strychar I, Leroux C, Gingras V, Rabasa-Lhoret R. Association between post-dinner dietary intakes and nocturnal hypoglycemic risk in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(3):420-7.

[18]. Goulet J, Lamarche B, Nadeau G, Lemieux S. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on plasma lipids, lipoproteins and body weight in healthy French-Canadian women. *Atherosclerosis*. 2003;170(1):115-24.

[19]. Labonte ME, Cyr A, Baril-Gravel L, Royer MM, Lamarche B. Validity and reproducibility of a web-based, self-administered food frequency questionnaire. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(2):166-73.

[20]. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, Kahn R. Waist Circumference and Cardiometabolic Risk: a Consensus Statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(5):1061-7.

[21]. Haarbo J, Gotfredsen A, Hassager C, Christiansen C. Validation of body composition by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). *Clin Physiol*. 1991;11(4):331-41.

[22]. Health PRU-WCCiM. The WHO-five Well-being Index (WHO-5) 1999 [Available from: https://www.psykiatri-regionh.dk/who-5/Documents/WHO5_French.pdf].

[23]. Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 8th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 380 p.

[24]. Kreidler SM, Muller KE, Grunwald GK, Ringham BM, Coker-Dukowitz ZT, Sakhadeo UR, Baron AE, Glueck DH. GLIMMPSE: Online Power Computation for Linear Models with and without a Baseline Covariate. *J Stat Softw*. 2013;54(10).

[25]. Gingras V, Leroux C, Desjardins K, Savard V, Lemieux S, Rabasa-Lhoret R, Strychar I. Association between Cardiometabolic Profile and Dietary Characteristics among Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(12):1965-74.

[26]. 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;23(4):384-92.

[27]. Hollenbeck CB, Connor WE, Riddle MC, Alaupovic P, Leklem JE. The effects of a high-carbohydrate low-fat cholesterol-restricted diet on plasma lipid, lipoprotein, and

apoprotein concentrations in insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Metabolism*. 1985;34(6):559-66.

[28]. Miller CT, Fraser SF, Levinger I, Straznicky NE, Dixon JB, Reynolds J, Selig SE. The effects of exercise training in addition to energy restriction on functional capacities and body composition in obese adults during weight loss: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(11):e81692.

[29]. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*. 2012;55(3):542-51.

Figure 1 Flow chart of the study participants

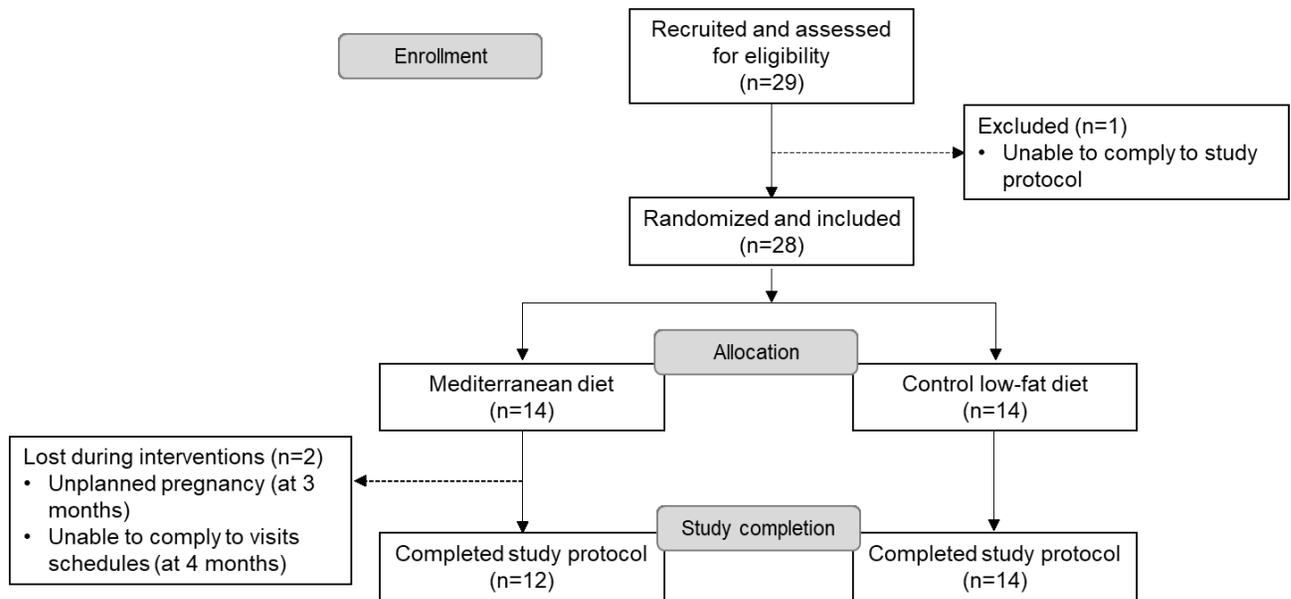


Table 1 . Baseline characteristic of study participants

	Overall (n=28)	Low-fat Diet (n=14)	MED diet (n=14)	P
Sex, n (% male)	16 (57%)	9 (64%)	7 (47%)	0.13
Age, years	50.9 (10.3)	49.8 (11.2)	52.1 (9.7)	0.57
Body weight, kg	89.5 (14.5)	88.2 (16.7)	90.7 (12.5)	0.66
Waist circumference, cm	105.5 (8.9)	104.4 (9.4)	106.3 (8.5)	0.51
BMI (kg/m ²)	30.7 (3.3)	29.8 (2.6)	31.5 (3.8)	0.18
HbA1c (%)	7.5 (0.8)	7.4 (0.7)	7.5 (0.8)	0.86
Estimated glucose disposal rate (eGDR)	6.1 (2.2)	6.7 (2.3)	5.7 (2.1)	0.14
Diabetes duration (years)	26.8 (15.2)	22.2 (12.8)	31.3 (16.4)	0.12
Diabetes treatment				
Multiple daily injection	14 (50%)	8 (57%)	6 (43%)	0.57
Insulin pump therapy	14 (50%)	6 (43%)	8 (57%)	
Race/Ethnicity				
Caucasian	27 (96.4%)	13 (92.9%)	15 (100.0%)	0.31
Hispanic	1 (3.6%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	
Marital status				
Married or in partnership	22 (84.6%)	14 (100.0%)	8 (66.7%)	0.02
Other	4 (15.4%)	0 (0.0%)	4 (33.3%)	
Education level				
< College degree	3 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (27.3%)	0.04
≥ College degree	21 (87.5%)	13 (100.0%)	8 (72.7%)	
Annual household income				
< 49 000 Can\$	4 (16.0%)	1 (7.1%)	3 (27.3%)	0.17
≥ 49 000 Can\$	21 (84.0%)	13 (92.9%)	8 (72.7%)	
Well-being score (out of 100) ¹	63.5 (21.2)	62.0 (16.1)	65.3 (26.7)	0.70
Medication use				
Antihypertensive, n (% yes)	19 (67.9%)	7 (50.0%)	12 (85.7%)	0.04
Lipid-lowering, n (% yes)	26 (92.8%)	12 (85.7%)	14 (100.0%)	0.14
Presence of chronic complications				
Retinopathy, n (% yes)	11 (39%)	5 (36%)	6 (43%)	0.70
Nephropathy, n (% yes)	3 (11%)	0 (0%)	3 (21%)	0.07
Neuropathy, n (% yes)	6 (21%)	2 (14%)	4 (29%)	0.36
Cardiovascular, n (% yes)	3 (11%)	1 (7%)	2 (14%)	0.54

Data are presented as number (%) or mean (SD)

¹ Measured with the well-being questionnaire adapted from the WHO Collaborating Centre in Mental Health score ranges from 0 to 100 with a higher score denoting higher well-being

Table 2. Dietary characteristics of participants in the low-fat and the MED diet groups over time

	Low-fat diet					MED diet						
	Baseline	3 months	6 months	3 months follow-up	Time effect <i>P</i>	Baseline	3 months	6 months	3 months follow-up	Time effect <i>P</i>	Group effect <i>P</i>	Group*time effect <i>P</i>
MED diet score¹	18.4 ± 3.4	23.0 ± 4.9 ^a	21.3 ± 3.3	20.0 ± 4.1	19.2 ± 5.2	25.9 ± 6.5 ^a	23.9 ± 5.1 ^a	23.8 ± 6.4	<0.001	0.045	0.50	18.4 ± 3.4
Energy (kcal)	2418 ± 1238	2193 ± 951	2001 ± 1003 ^a	1942 ± 1011 ^a	2319 ± 805	2116 ± 718	2117 ± 744	2031 ± 702	0.002	0.62	0.55	2418 ± 1238
Protein (% of energy)	16.9 ± 1.9	16.8 ± 2.9	17.1 ± 2.1	18.4 ± 2.3	17.2 ± 3.0	17.3 ± 2.5	17.6 ± 4.3	17.1 ± 3.4	0.66	0.65	0.36	16.9 ± 1.9
Fat (% of energy)	38.3 ± 7.1	33.2 ± 5.6	34.3 ± 4.5	33.0 ± 3.8	36.3 ± 5.2	36.4 ± 7.5	37.7 ± 6.8	36.9 ± 6.8	0.22	0.31	0.09	38.3 ± 7.1
Saturated fat (% of energy)	13.8 ± 3.3	10.4 ± 2.5 ^a	10.3 ± 1.9 ^a	11.2 ± 2.6 ^a	11.8 ± 2.1	9.9 ± 2.0	10.3 ± 1.3	10.3 ± 2.1	<0.0001	0.07	0.30	13.8 ± 3.3
Carbohydrate (% of energy)	44.0 ± 9.1	46.8 ± 10.8	47.3 ± 9.8	48.0 ± 7.8	43.0 ± 7.2	44.0 ± 6.6	41.4 ± 6.6	43.1 ± 7.2	0.43	0.43	0.39	44.0 ± 9.1
Fibers (g)	24.1 ± 9.6	25.2 ± 9.9	24.0 ± 10.6	22.9 ± 10.4	25.7 ± 8.6	27.9 ± 10.8	28.6 ± 13.0	24.0 ± 9.2	0.16	0.99	0.62	24.1 ± 9.6
Whole grains (servings/day)	1.6 ± 1.4	2.5 ± 1.4 ^a	2.3 ± 1.7	1.9 ± 1.2	1.8 ± 1.3	2.0 ± 1.4	2.1 ± 1.5	1.8 ± 1.6	0.004	0.14	0.48	1.6 ± 1.4
Vegetables (servings/day)	3.7 ± 2.7	3.4 ± 1.2	3.3 ± 1.6	3.2 ± 1.4	4.6 ± 2.4	4.0 ± 1.2	5.0 ± 2.7	3.9 ± 2.4	0.37	0.09	0.56	3.7 ± 2.7
Fruits (servings/day)	2.9 ± 1.9	3.3 ± 2.1	3.0 ± 1.9	2.8 ± 2.1	2.7 ± 1.9	3.3 ± 2.3	2.2 ± 1.5	2.7 ± 2.1	0.28	0.73	0.74	2.9 ± 1.9
Legumes, nuts and seeds (servings/day)	0.5 ± 0.4	0.7 ± 0.8	0.7 ± 0.5	0.5 ± 0.4	0.7 ± 0.9	1.2 ± 1.2 ^a	1.0 ± 0.9	0.7 ± 0.7	0.009	0.10	0.32	0.5 ± 0.4
Olive oil (teaspoons/day)	1.0 ± 1.3	1.0 ± 0.8	1.1 ± 0.9	0.5 ± 0.7	1.2 ± 1.6	2.8 ± 2.9	2.4 ± 2.4	2.6 ± 1.9	0.20	0.002	0.06	1.0 ± 1.3
Dairy products (servings/day)	2.7 ± 1.9	2.5 ± 1.4	2.2 ± 1.5	2.5 ± 2.1	2.5 ± 1.5	2.5 ± 1.1	2.5 ± 1.7	2.3 ± 1.5	0.53	0.70	0.54	2.7 ± 1.9
Fish and sea foods (servings/week)	2.1 ± 2.5	3.9 ± 4.3	3.4 ± 3.2	3.1 ± 3.7	3.4 ± 3.8	5.0 ± 3.3	5.8 ± 6.8	4.2 ± 2.4	0.02	0.34	0.56	2.1 ± 2.5
Poultry (servings/week)	3.0 ± 2.2	2.9 ± 3.3	2.4 ± 2.4	3.6 ± 2.6	3.2 ± 3.4	3.7 ± 3.7	4.1 ± 3.0	3.7 ± 3.3	0.81	0.77	0.33	3.0 ± 2.2
Eggs (unit/week)	5.1 ± 5.0	2.3 ± 1.8	2.3 ± 1.9	2.3 ± 1.9	3.9 ± 4.4	4.8 ± 3.8	4.4 ± 3.7	3.4 ± 4.3	0.04	0.58	0.05	5.1 ± 5.0
Sweets (servings/week)	9.2 ± 12.4	8.2 ± 11.9	7.4 ± 10.4	7.4 ± 8.0	6.9 ± 7.7	3.9 ± 5.4	5.4 ± 8.5	4.5 ± 8.9	0.14	0.24	0.85	9.2 ± 12.4
Red meat/processed meat (servings/week)	11.4 ± 9.7	8.0 ± 6.4	7.6 ± 5.6	7.7 ± 6.7	8.0 ± 6.0	2.8 ± 2.2 ^a	2.2 ± 1.7 ^a	5.2 ± 5.0	<0.001	0.08	0.46	11.4 ± 9.7

^a Different from baseline¹ Adapted from Goulet. et al.

Table 3. Anthropometric and metabolic profile of participants in the low-fat and the MED diet groups over time

	Low-fat Diet					MED diet					Time effect <i>P</i>	Group Effect <i>P</i>	Group*time effect <i>P</i>
	Baseline	3 months	6 months	3 months follow-up	Time effect <i>P</i>	Baseline	3 months	6 months	3 months follow-up				
BMI (kg/m ²)	29.8 ± 2.6	29.3 ± 2.8	29.1 ± 2.7^a	29.3 ± 2.9	31.7 ± 3.7	31.4 ± 3.6	30.6 ± 3.6^a	30.6 ± 3.8	0.0002	0.24	0.56	29.8 ± 2.6	
Weight (kg)	88.2 ± 16.7	86.7 ± 17.2	86.0 ± 16.4^a	86.8 ± 17.2	90.7 ± 12.0	90.2 ± 12.0	90.2 ± 12.0	89.5 ± 12.0	0.0005	0.96	0.66	88.2 ± 16.7	
Waist circumference (cm)	104.4 ± 9.4	102.0 ± 9.6^a	100.9 ± 9.8^a	101.1 ± 10.5^a	106.3 ± 8.5	105.8 ± 8.1	104.8 ± 8.8	104.5 ± 9.6	<0.0001	0.93	0.43	104.4 ± 9.4	
HbA1c (%)	36.2 ± 5.5	35.5 ± 5.8	34.9 ± 6.2^a	-	39.4 ± 8.0	39.2 ± 8.1	41.4 ± 7.0	-	0.01	0.27	0.17	36.2 ± 5.5	
Hypoglycemia episode per day	7.4 ± 0.7	7.4 ± 0.8	7.4 ± 0.9	-	7.5 ± 0.8	7.6 ± 0.9	7.5 ± 1.0	-	0.79	0.70	0.76	7.4 ± 0.7	
eGDR	0.5 ± 0.4	-	0.3 ± 0.4	-	0.4 ± 0.4	-	0.4 ± 0.3	-	0.20	0.85	0.43	0.5 ± 0.4	
% body fat	6.7 ± 2.3	7.0 ± 1.9	7.0 ± 1.9	-	5.7 ± 2.1	5.4 ± 1.9	5.2 ± 1.7	-	0.23	0.19	0.23	6.7 ± 2.3	
SBP (mmHg)	124 ± 10	122 ± 8	121 ± 9	-	137 ± 20	135 ± 19	134 ± 17	-	0.15	0.21	0.82	124 ± 10	
DBP (mmHg)	77 ± 7	77 ± 6	75 ± 7	-	79 ± 9	78 ± 9	77 ± 10	-	0.08	0.76	0.79	77 ± 7	
Total-C (mmol/L)	3.91 ± 0.59	3.84 ± 0.56	3.83 ± 0.62	-	4.21 ± 0.95	4.13 ± 0.81	3.91 ± 0.86	-	0.86	0.61	0.72	3.91 ± 0.59	
HDL-C (mmol/L)	1.46 ± 0.33	1.53 ± 0.42	1.41 ± 0.36	-	1.78 ± 0.75	1.77 ± 0.68	1.68 ± 0.75	-	0.27	0.10	0.85	1.46 ± 0.33	
LDL-C (mmol/L)	1.97 ± 0.46	1.97 ± 0.44	1.94 ± 0.51	-	1.92 ± 0.67	1.94 ± 0.58	1.81 ± 0.61	-	0.92	0.89	0.98	1.97 ± 0.46	
TG (mmol/L)	1.05 ± 0.58	0.95 ± 0.42	1.04 ± 0.51	-	1.14 ± 0.69	0.92 ± 0.46	0.93 ± 0.44	-	0.049	0.61	0.25	1.05 ± 0.58	
Apo-B (g/L)	0.57 ± 0.10	0.61 ± 0.12	0.62 ± 0.07	-	0.70 ± 0.16	0.66 ± 0.14	0.61 ± 0.14	-	0.82	0.10	0.20	0.57 ± 0.10	
CRP (mg/L)	2.09 ± 1.49	2.01 ± 1.38	1.86 ± 1.39	-	2.35 ± 2.03	1.91 ± 0.92	2.35 ± 1.17	-	0.68	0.84	0.95	2.09 ± 1.49	

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; Total-C: total cholesterol; TG: triglycerides; Apo-B: apolipoprotein-B; CRP: C-reactive protein; egdr: estimated glucose disposal rate; HbA1c: glycated hemoglobin

^a Different from baseline; ^b Different from 3 months

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table S 1 Dietary characteristic of both interventions

Low-Fat Diet	Mediterranean Diet
Carbohydrates: $\geq 45\%$	Carbohydrates: 45-55%
Proteins: 15-20%	Proteins: 15-20%
Lipids: $\leq 30\%$	Lipids: 30-35%
Saturated fat: $\leq 7\%$	Saturated fat: $\leq 7\%$
Limited use of margarine, oils and vinaigrettes	Use of olive oil as principal source of fat
-	Moderate consumption of wine
≥ 2 servings of fish per week	Multiple servings of fish per week
Prepare poultry with few or no fat (remove skin of poultry), avoid fried foods and foods rich in cholesterol	A few servings of poultry and eggs per week
Choose lean cuts of meat prepared with little or no fat	Limited consumption of red meat (a few servings per month)

Table S 2 Division of teachings and measures during the study

Week	Visits	Measurements	Dietary teaching
0	Admission + Inclusion	FFQ, DEXA, blood sample, BP, weight, waist and hip circumference, accelerometer	-
1	1	-	Principles of the respective diet, revision of hypoglycemia treatment and carbohydrate counting
2	2	-	Fat
3	3	-	Meat and substitutes
4	4	Weight, hip and waist circumference	Grain products
5	-	-	-
6	5	-	Dairy products
7	-	-	-
8	6	Weight, hip and waist circumference	Fruits and vegetables
9 to 11	-	-	-
12	7	FFQ, DEXA, blood sample, BP, weight, waist and hip circumference	
13 to 15	-	-	-
16	8	Weight, hip and waist circumference	Desserts, snacks and salt intake
17 to 19	-	-	-
20	9	Weight, hip and waist circumference	Restaurants
21 to 23	-	-	-
24	10	FFQ, DEXA, blood sample, BP, weight, waist and hip circumference, accelerometer	-
Follow-up 36	11	FFQ, weight, waist and hip circumference	-

FFQ: Food frequency questionnaire, BP: blood pressure, DEXA: Dual Energy X-Ray absorptiometry

CHAPITRE 8 : DISCUSSION

Avec la première publication de l'étude du DCCT en 1993, nous avons obtenu la confirmation des multiples bénéfices de l'insulinothérapie intensive pour les patients avec un DT1 avec une diminution du risque d'apparition ou de progression des complications microvasculaires puis, dans le suivi épidémiologique EDIC, une baisse du risque de complication macrovasculaires et de la mortalité en très grande partie reliée à un meilleur contrôle glycémique (5, 17, 19). En revanche, ces avantages se sont accompagnés, d'une part, d'un risque accru d'hypoglycémie, qui fait l'objet de multiples recherches et d'autre part, d'une prise pondérale souvent négligée dans les études (4, 5). Avec les années, la prise pondérale est significative et influencerait négativement le profil de risque CV et l'image corporelle des patients (6, 20). À ce jour, la prévalence d'obésité dans le DT1 est similaire et même supérieure à la population générale, ce qui entraîne des complications et comorbidités peu explorées par le passé (20).

Avec l'insulinothérapie intensive vient également le besoin pour les patients avec un DT1 de pratiquer le CG quotidiennement. Plus ce calcul est précis, meilleur sera le contrôle glycémique (27, 33), mais cette tâche rajoute un fardeau supplémentaire pour les patients et met énormément l'emphase sur les glucides en s'attardant peu à la qualité alimentaire. Ainsi, nos travaux avaient comme objectifs d'aller au-delà de l'approche glucocentrique des actuelles recommandations nutritionnelles en DT1 et d'évaluer l'efficacité d'une intervention nutritionnelle sur la qualité alimentaire chez les patients DT1 en surpoids à haut risque CV. Tout d'abord, à travers l'élaboration et la distribution d'un questionnaire, nous avons ainsi constaté que les patients avaient moins de difficultés et étaient plus confiants dans l'application du CG dans leur quotidien que nous ne l'avions anticipé, même si de nombreuses contraintes demeuraient présentes. De plus, le projet pilote comparant deux interventions portant sur la qualité alimentaire (diète faible en gras versus diète MED) nous a confirmé qu'une intervention nutritionnelle qualitative était faisable chez cette population à risque (patients DT1 avec surpoids et risque CV accru), mais que, contrairement à nos anticipations et aux bénéfices antérieurement découverts de la diète MED, il n'y avait pas de différence

majeure entre les deux diètes, quoiqu'une baisse supérieure du tour de taille avec la diète faible en gras après 6 mois ait été observée.

Risque cardiométabolique et SM dans le DT1

Le profil des patients avec un DT1 change de plus en plus, rendant la distinction entre le DT1 et le DT2 de moins en moins claire, avec, chez les patients DT1, une fréquence de plus en plus courante d'un diagnostic après l'âge de 20 ans et une prévalence du surpoids et d'obésité en rapide augmentation (3, 20). Cette prise pondérale est associée à une fréquence accrue du SM, un ensemble de facteurs de risque qui est associé à une majoration importante du risque de maladies CV chez les patients avec un DT1 (7, 11).

De nombreuses définitions ont émergé pour classer les patients avec un SM, mais nous avons soulevé les limites dans leur applicabilité pour le DT1 (55). En effet, les conclusions d'une analyse critique à laquelle j'ai collaborée montrent que de nombreuses lacunes existent dans la caractérisation des patients avec un SM et DT1 avec l'utilisation d'une des définitions classiques. En particulier, le critère d'une hyperglycémie utilisé dans chacune des trois principales définitions (Voir **Tableau II** p.14) est forcément rencontré pour les patients DT1, ce qui peut mener à une surévaluation de la présence du SM en DT1. Puisque la résistance à l'insuline est un bon prédicteur de complications en DT1 tout en étant une composante centrale et possiblement précurseur du SM, nous avons proposé de substituer le critère d'hyperglycémie par un critère de résistance à l'insuline (55). De nombreuses formules prédictives validées avec la méthode de référence de clamp euglycémique-hyperinsulinémique pour caractériser plus facilement les patients DT1 avec une résistance à l'insuline ont été développées. Malheureusement, comme pour le DT2, le seuil diagnostique varie d'une étude à l'autre et l'absence de standardisation du dosage de l'insuline limitent les comparaisons et la capacité à proposer une valeur de référence (158, 159). Dans le cadre de nos recherches et pour notre étude pilote, nous avons utilisé la valeur de 6,29 d'après la valeur définie par le tertile inférieur d'une étude de cohorte de notre groupe (160). Une autre limite de l'utilisation des définitions classiques du SM est l'utilisation courante chez cette population de médication hypertensive ou hypolipémiante de manière préventive, ce qui pourrait

amener à surestimer la prévalence du SM dans le DT1. En effet, les lignes directrices de Diabète Canada recommandent de débiter une médication hypolipidémiante de manière préventive pour les patients diabétiques âgés de plus de 40 ans ou ayant plus de 30 ans et un diagnostic de Db depuis plus de 15 ans et de débiter une médication agissant sur le système rénine-angiotensine pour les patients âgés de plus de 55 ans avec un facteur de risque CV additionnel (161). Malgré ses limites, notre revue de la littérature nous a permis d'établir que la prévalence du SM dans la population avec un DT1 variait entre 8 et 45% selon les cohortes ou les définitions utilisées dans les analyses transversales. De plus, des études prospectives observationnelles ou d'interventions ont permis de démontrer que cette prévalence était en rapide augmentation et associée à de nombreux risques de complications (55).

Approche glucocentrique

Malheureusement, à l'heure actuelle, l'accent est mis sur le CG comme principale thérapie nutritionnelle en DT1, car ce sont les glucides qui ont l'impact le plus important sur la glycémie postprandiale et parce que l'atteinte des cibles glycémiques postprandiale est un élément clef pour atteindre la cible d'HbA1c de 7% recommandée pour la plupart des patients (Voir **Figure 1** p.6) (15). Il a été précédemment montré que beaucoup de patients avec un DT1 faisaient des erreurs significatives dans le CG et donc que la précision du calcul n'était pas optimale (27). Nous voulions maintenant évaluer les perceptions des patients face à cette tâche quotidienne et les difficultés les plus communes rencontrées puisque peu d'études se sont penchées sur ceci à ce jour. Nos résultats montrent que 78% des répondants au questionnaire étaient confiants avec l'application du CG et que seulement 17% trouvaient cela difficile. En revanche, nous avons pu constater que des difficultés demeurent, comme l'impression que le CG mène tout de même à des fluctuations glycémiques et que cette tâche alourdit la tâche quotidienne de la maladie. De façon encore plus intéressante, nos résultats ont permis d'identifier des sous-groupes de patients ayant le plus de difficulté dans cette pratique, soit ceux avec un historique ou actuellement en dépression et ceux ayant un plus faible niveau d'éducation. Ces résultats supportent l'importance d'adapter l'enseignement du CG pour ces sous-groupes, mais aussi d'évaluer plus périodiquement les connaissances du CG. De plus, les nouvelles technologies dans ce domaine semblent prometteuses, par exemple les applications

pour téléphones intelligents qui permettent à l'aide de photos d'évaluer le contenu en glucides ou le pancréas artificiel à boucle fermée qui permettrait une évaluation semi-qualitative du contenu en glucides des repas (162-164). Les patients sondés démontrent de l'intérêt pour ces avancées, mais leur validité demeure à vérifier dans un plus grand nombre d'études. D'autre part, l'utilisation du CG quotidiennement combinée à l'éducation sur les collations pour prévenir ou traiter les hypoglycémies met principalement l'emphase sur les glucides, en négligeant encore une fois l'aspect de la qualité alimentaire. Mon expérience clinique à côtoyer les patients DT1 à la clinique de Db de l'IRCM jumelée aux dernières recherches renforce mon impression qu'une révision plus fréquente du CG est nécessaire, avec des exemples concrets et des situations de vie réelle. De plus, valider leurs connaissances avec quelques questions simples permettrait de rapidement dépister les patients qui pourraient avoir une plus grande difficulté et qui mériteraient une révision plus approfondie. Également, peu de patients sont au fait des nombreux outils ou technologies présentement disponibles pour faciliter le CG, alors ceux-ci devraient être plus souvent présentés en clinique de diabète (ex : guide de Diabète Québec pour les restaurants, applications web).

Interventions nutritionnelles en DT1

Comme nous l'avions anticipé, une revue de littérature nous a permis de constater que peu d'interventions nutritionnelles portant sur la qualité alimentaire ont été effectuées chez une population avec un DT1 (Voir **Annexe 1**) (165). Ceci contribue à expliquer la raison pour laquelle l'approche nutritionnelle en DT1 est actuellement axée sur les glucides. De plus, plusieurs études de notre groupe à l'IRCM ou dans d'autres cohortes ont permis d'établir que l'alimentation des patients avec un DT1 est sous-optimale. Le même constat a été confirmé dans le cadre de notre projet pilote, où, à l'inclusion, 2/3 des participants avaient une consommation excessive de gras totaux alors que tous les sujets consommaient trop de gras saturés (moyenne de 12,7% des calories totales) tout en ne consommant pas suffisamment de fibres chez 50% des sujets de notre groupe.

Dans les dernières années, de nombreuses études d'interventions et de cohortes ont constaté l'intérêt grandissant pour une alimentation de type MED. En revanche, ces études sont principalement effectuées chez une population saine, en surpoids, avec un DT2 ou à

risque CV élevé (120, 124, 154). Il n'existait aucune étude d'intervention ayant testé la diète MED chez des patients avec un DT1 à notre connaissance. Cette constatation a été le point de départ dans l'élaboration du projet pilote de l'essai randomisé que j'ai mené durant ma maîtrise (étude MEDIT dans le cadre du **Projet 2**).

En ce qui concerne la faisabilité, nos travaux nous ont permis de constater qu'une intervention nutritionnelle basée sur la qualité alimentaire était réaliste, surtout pour le sous-groupe de la population avec un DT1 en surpoids avec un SM qui est, d'après nous, le plus susceptible de bénéficier de recommandations adaptées pour diminuer le risque CV. Une modeste amélioration de la composition corporelle a été observée avec les deux interventions après 6 mois, avec une réduction significative du tour de taille après 6 mois, mais seulement observée avec la diète faible en gras. Une amélioration de certains paramètres a été observée avec les deux interventions, avec parfois des différences significatives entre les deux interventions ou avec une amélioration significative durant les 6 mois d'intervention (Voir **Figure 7**). Par exemple, le score d'adhésion à la diète MED a augmenté significativement durant les 6 mois tandis que le poids a significativement diminué dans les deux groupes, sans différence significative entre les interventions (diète MED vs diète faible en gras). En revanche, quoique non significatifs, certains effets étaient discordants entre les diètes, avec une amélioration de la variable avec l'une des interventions et une détérioration avec l'autre (Voir **Figure 8**). Les résultats nous ont permis de constater que bien que nous ayons mis l'emphase sur la qualité alimentaire sans consigne hypocalorique et en demandant un maintien du niveau habituel d'activité physique, les deux diètes ont permis une perte pondérale. De plus, une tendance non significative a été notée en faveur de la diète faible en gras pour la magnitude de la réduction du tour de taille et du pourcentage de gras corporel mesuré avec un DEXA-scan. À l'opposé, bien que les participants soient dans une large proportion sous médication hypolipidémiante, nous observons avec la diète MED une diminution de l'Apo-B, un marqueur important du risque de maladie CV, et des TG après 6 mois, contrairement à une élévation ou une stabilité de cette mesure dans la diète faible en gras. Des effets positifs sur l'Apo-B avec l'adoption d'une diète MED ont aussi été observés dans l'étude d'intervention de Goulet et al. faisant la promotion de la diète MED sur une période de 12 semaines chez des femmes en santé et dans l'étude randomisée contrôlée PREDIMED (107, 166). En résumé, les

effets de l'enseignement principalement de nature qualitative pour les deux diètes a entraîné des effets globalement positifs, même si leur magnitude est modeste et qu'il existe certaines différences entre les deux approches. Pour certains facteurs de RCM, il est intéressant de voir émerger certaines différences dans un contexte de pharmacothérapie. De façon très importante pour des patients atteints de DT1, il n'y a pas d'effet délétère de ces interventions sur le contrôle glycémique, observé par une valeur relativement stable d'HbA1c et près d'un contrôle optimal et une fréquence inchangée d'épisodes d'hypoglycémies durant l'intervention de 6 mois.

Figure 7. Effets similaires des deux interventions après 6 mois

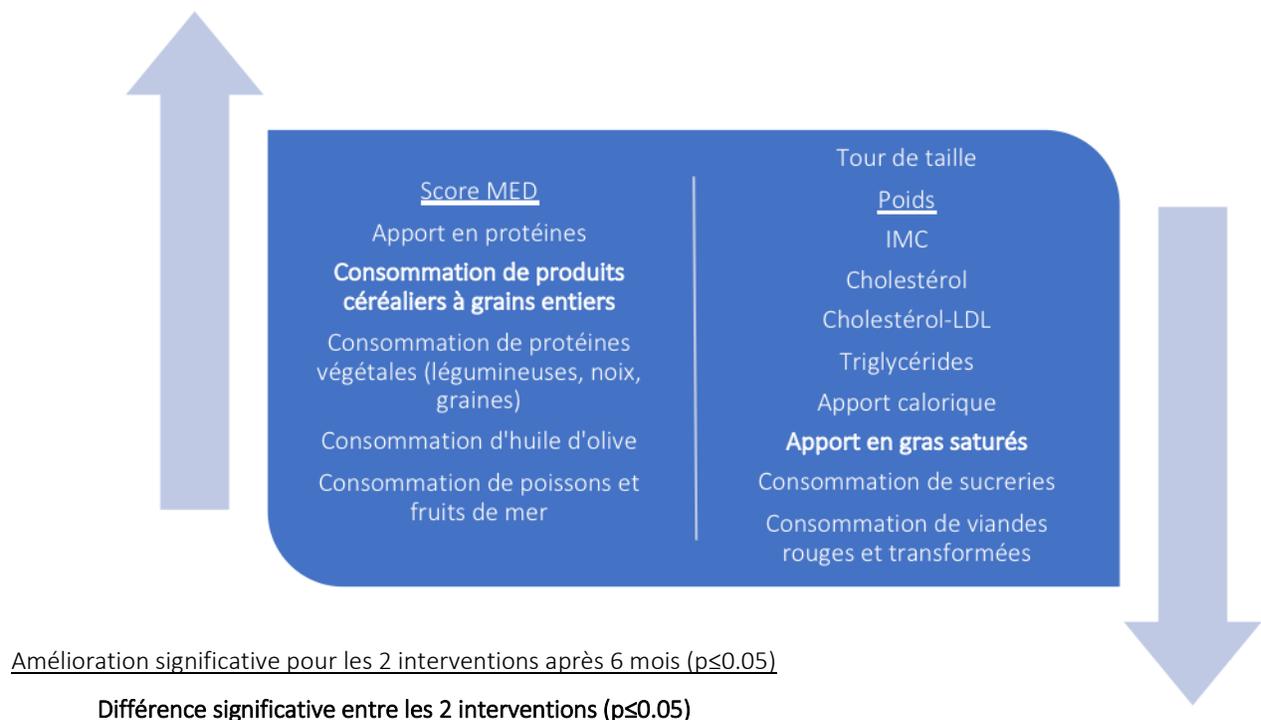
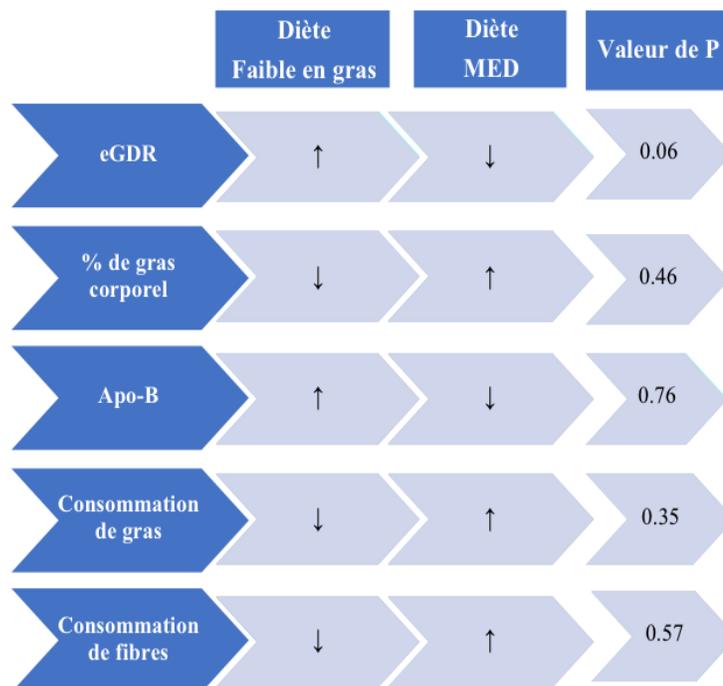


Figure 8. Effets discordants des deux interventions après 6 mois



En comparant les bienfaits de la diète MED obtenus avec notre étude pilote et les bienfaits mis en lumière par les études précédentes dans la population générale ou avec un DT2 (Voir **Tableau V** p.33), nos résultats concordent sur certains points, sans avoir des effets aussi importants que rapportés par d'autres études. Par exemple, tout comme précédemment rapporté, les participants randomisés à la diète MED sur la période de 6 mois ont diminué leur poids et leur tour de taille, mais, paradoxalement, cette baisse est associée à une augmentation du pourcentage de gras corporel. De plus, les effets sur le profil lipidique ont été observés avec notre intervention, sauf pour les taux de HDL-C qui ont diminués. Il est possible que l'importante prévalence de la pharmacothérapie explique cette observation. En ce qui a trait à la protéine C-réactive, un marqueur de l'inflammation subclinique, celle-ci a diminué après 3 mois d'intervention pour revenir à sa valeur initiale après 6 mois. Il est généralement admis qu'une protéine C-réactive élevée marque un risque CV accru et qu'elle constitue une cible potentielle pour réduire ce risque (167-169), mais il est très probable que la taille de notre groupe soit insuffisante pour en observer une variation avec des implications cliniques. De

plus, les interventions nutritionnelles au long court ayant rapporté les effets sur la protéine C-réactive ont rapporté des résultats inconsistants (170). Les pressions artérielles systoliques et diastoliques moyennes ont également diminué de façon modeste, mais potentiellement cliniquement significative durant les 6 mois d'intervention avec la diète MED. Cependant, les bienfaits sur le profil lipidique et sur la pression artérielle sont à prendre modestement dû à l'utilisation courante de médicaments antihypertensives et hypolipémiants dans notre groupe, quoique les doses de médicaments soient demeurées stables tout au long de l'étude. Des études antérieures ont montré une amélioration de la sensibilité à l'insuline avec la diète MED (171, 172), mais, dans notre étude, nous avons plutôt observé une légère diminution, non significative, estimée à l'aide d'une équation de la sensibilité à l'insuline (eGDR).

De façon intéressante, malgré la petite taille de notre échantillon, nous avons tout de même pu observer des différences significatives entre les sexes au niveau du profil nutritionnel et métabolique (Voir **Figure 9**). Par exemple, l'apport calorique a diminué durant les 6 mois d'interventions chez les hommes et femmes randomisés à la diète faible en gras et chez les hommes randomisés à la diète MED tandis que l'apport calorique a augmenté chez les femmes de la diète MED. Les apports en fruits, huile d'olive et œufs ont également entraîné des changements significativement différents selon le sexe durant l'intervention. D'un point de vue métabolique, des effets distincts de la réponse aux interventions des femmes et hommes ont été observés au niveau de la résistance à l'insuline (eGDR), de la pression artérielle diastolique, du cholestérol total et du HDL-C. En effet, le HDL-C a augmenté seulement chez les femmes dans les deux interventions tandis que le cholestérol total a seulement diminué chez les hommes randomisés à la diète faible en gras et les femmes de la diète MED. Ces résultats suggèrent la nécessité de faire des recommandations spécifiques et distinctes pour les hommes et femmes, quoique des études avec un plus grand nombre de sujets demeurent nécessaires.

Figure 9. Impact des interventions selon le sexe

	Hommes		Femmes		p
	Diète Faible en gras	Diète MED	Diète faible en gras	Diète MED	
Apport calorique	↓	↓	↓	↑	0,0047
Consommation de fruits	↑	↓	↓	-	0,004
Consommation d'huile d'olive	↑	↓	-	↑	0,009
Consommation d'œufs	↓	↓	-	↑	0,04
eGDR	↑	-	↓	↓	0,004
Cholestérol total	↓	-	-	↓	0,046
Cholestérol HDL	↓	-	↑	↑	0,02
Pression artérielle diastolique	↓	-	↑	↓	0,0009

Finalement, une des associations montrées dans les études antérieures avec un enseignement ou une promotion de la diète MED était une diminution du SM. Dans notre étude pilote, cependant, aucun participant randomisé à la diète MED n'a perdu son diagnostic de SM, tandis que 14% des participants (deux sur les 14) randomisés à la diète faible en gras ont perdu leur diagnostic de SM après 6 mois, et ce, grâce aux critères de tour de taille et de TG. Encore une fois, l'important recours à la pharmacothérapie hypolipidémiante et antihypertensive, compte tenu des indications de prévention puis du traitement, limite largement la capacité à démontrer une baisse du SM pour lequel une définition acceptable dans un contexte de DT1 reste à établir (55).

De plus, la durée et le design de notre étude pilote ne nous permet pas d'établir ou de mesurer si les participants randomisés à la diète MED ont pu bénéficier des multiples autres bienfaits associés ou démontrés avec l'adhérence à une diète MED dont certains sont très pertinents pour les patients atteints de DT1. En effet, certaines études ont rapporté des effets

bénéfiques de la diète MED sur les taux d'évènements CV, de cancer, de mortalité, sur l'amélioration de la fonction cognitive ou le moindre risque d'ostéoporose (110, 118, 132, 147, 151, 153, 154). Avant d'envisager une étude de plus grande envergure et de durée plus longue, il reste à établir la ou les façons d'enseigner ces diètes de façon plus efficace et aussi d'établir si une intervention multifactorielle incorporant par exemple une composante hypocalorique, des éléments de promotion de l'activité physique (7, 25), et/ou l'ajout d'une pharmacothérapie ayant des effets bénéfiques sur le poids (metformine, analogue du GLP-1, amyline ou inhibiteur de la SGLT2) (173, 174) seraient plus efficace. Enfin, dans le cas des thérapies pharmacologiques, il existe des effets secondaires possibles comme des problèmes gastro-intestinaux avec la metformine, les analogues du GLP-1 et l'amyline ou encore un risque accru d'acidocétose avec les inhibiteurs de la SGLT2 (4). Dans tous les cas, il sera essentiel de s'assurer que ces interventions ne majorent pas le risque d'hypoglycémie.

De plus, les résultats de l'étude vis-à-vis l'adhérence aux diètes et mon expérience à guider les patients dans les interventions m'ont permis de constater que certaines recommandations étaient plus difficiles à suivre pour la majorité des participants, comme les apports en gras saturés et gras totaux ainsi que la consommation de sucreries qui demeurent excessives chez la plupart des participants. La variabilité inter-participant dans l'adhérence suggère que nous devrions en pratique clinique et dans les futures études individualiser les recommandations selon le mode de vie et les caractéristiques des participants et patients. De plus, nous devrions trouver des stratégies appropriées pour augmenter la motivation des patients et leur fournir des conseils adaptés et personnalisés dans l'espoir d'améliorer l'efficacité et l'impact des interventions sur leur profil cardiométabolique et la perte de poids. En plus, il m'a paru bénéfique de suivre les participants fréquemment durant les 6 mois d'intervention, renforçant l'idée que des rappels, du renforcement positif ou un suivi plus rigoureux augmentent l'adhérence (175).

Forces et limites des projets

Les deux projets présentés dans le cadre de ce mémoire comprennent des forces et limites importantes à considérer. Une des forces du **Projet 1** sur le CG est la nouveauté apportée par nos données, en étant un des premiers questionnaires à ce jour à évaluer

spécifiquement les barrières et difficultés rencontrées par les patients DT1 face au CG. Le questionnaire web est une méthode de collecte de données simple et peu onéreuse qui permet de rejoindre un grand nombre de sujets avec une répartition géographique beaucoup plus large que ce qu'une enquête menée dans quelques centres hospitaliers peut permettre. Cependant, une des limites est que ce questionnaire en ligne a sûrement exclu les participants moins à l'aise avec les technologies ou sans accès à Internet. De plus, nous avons seulement étudié les participants avec un DT1, car ceux-ci utilisent le CG, tandis que certains patients avec un DT2, surtout ceux qui s'injectent de l'insuline, utilisent également cette technique. Finalement, une dernière limite du **Projet 1** est que le questionnaire limitait les participants dans leurs réponses avec des choix prédéfinis. Pour les enquêtes actuelles, nous compensons en partie cette limite grâce à une validation préalable à la fois avec un groupe de professionnels de la santé (ce qui a été fait pour le **Projet 1**), mais aussi avec des patients partenaires représentant une large diversité (sexe, âge, durée de DT1, type de traitement, etc.) pour que les questions soient bien comprises des participants et reflètent leur situation et enjeux. En plus d'identifier deux groupes de patients plus à risque de ressentir des difficultés avec le CG (épisode actuel ou antécédent de dépression et faible niveau d'éducation), le **Projet 1** nous a permis de constater le besoin d'aider l'ensemble des patients dans le CG, que ce soit pour faciliter la précision ou encore pour réduire le fardeau associé à cette tâche. Nos données indiquent que les patients ont l'espoir que les nouvelles technologies simplifient largement cette tâche. Notre groupe a, par exemple, montré qu'avec le pancréas artificiel, il est possible d'obtenir un contrôle glycémique similaire avec une simple évaluation qualitative de contenu en glucides du repas (petit, usuel, plus large, exceptionnel) qu'avec un CG précis (162, 163, 176). Ce type d'approche permettra un enseignement simplifié du CG, laissant plus de temps pour que l'enseignement nutritionnel aborde la qualité alimentaire, une lacune dans l'approche actuelle. Notre équipe s'est aussi attaquée à un autre aspect du traitement qui favorise une approche trop glucocentrique, soit la prévention et le traitement des épisodes d'hypoglycémie modérée qui occasionnent des apports alimentaires souvent significatifs. D'une part, nous tentons de réduire les épisodes d'hypoglycémie reliés à l'exercice (j'ai participé à la mise en place d'une étude en cours visant à étudier différentes modalités d'administrer une collation lors d'une activité physique modérée de 60 minutes) et d'autre part, nous tentons de réviser la règle datant d'une trentaine d'années et basée sur une petite

étude du traitement des hypoglycémies qui recommande 15 g toutes les 15 minutes (177, 178) et tentons plutôt d'évaluer une approche individualisée basée sur le niveau de glycémie au moment du traitement (53, 179).

En ce qui a trait au **Projet 2**, la plus grande force du projet est qu'il s'agit d'une des premières interventions nutritionnelles effectuées chez des sujets DT1 à haut risque CV. À notre connaissance, il s'agit de la première intervention visant l'enseignement d'une diète MED pour les patients avec un DT1. Cependant, le design du projet pilote amène plusieurs limites, principalement attribuable au petit nombre de participants. Ce point est crucial compte tenu de la variabilité de la réponse observée pour plusieurs paramètres. Malgré tout, cette étude était randomisée contrôlée et les interventions étaient effectuées par la même nutritionniste, minimisant ainsi les biais et la variabilité dans le message et les conseils. L'utilisation d'une mesure objective d'activité physique (accéléromètre validé (180, 181)) pour s'assurer que les participants n'altéraient pas leur niveau d'activité est une autre force et augmente la précision tout en limitant la subjectivité qu'apporte un questionnaire d'activité physique. Nous avons également inclus un nombre égal d'hommes et de femmes dans les deux groupes et avons ainsi pu observer des différences significatives dans la réponse aux interventions avec une adhésion différente aux consignes nutritionnelles en fonction du sexe, ce qui suggère d'une part que notre approche était appropriée et aussi qu'il faudra considérer développer des outils et des approches différentes pour les hommes et les femmes. Une limite souvent mentionnée dans les études nutritionnelles est la mesure de l'apport nutritionnel, avec chaque méthode de collecte de données comprenant des limites et biais. Nous avons opté pour un questionnaire de fréquence alimentaire validé dans une population nord-américaine pour son côté pratique, mais il demeure moins précis dans la quantification des apports quotidiens puisqu'il fait une moyenne des apports du dernier mois (182). De plus, un aspect qui peut tant être vu comme une force qu'une faiblesse est le fait que notre projet pilote ait été effectué dans une situation de vie réelle, sans plan alimentaire strict, mais plutôt avec des recommandations qualitatives d'adhérence aux diètes spécifiques. La plus faible adhérence aux diètes avec cette approche dans une situation de vie réelle pourrait expliquer les résultats modestes observés. La force de cette approche est qu'elle est beaucoup plus représentative des pratiques usuelles et donc applicable. Inversement, elle peut induire plus de biais et de facteurs confondants qui

pourraient jouer sur l'adhérence à la diète. Finalement, nous avons décidé d'inclure des participants avec un DT1 et un SM dans le but de tester une intervention nutritionnelle chez un groupe de sujets qui bénéficieraient le plus d'une perte pondérale et d'une amélioration du profil nutritionnel. Cependant, il n'existe aucun consensus à ce jour sur la définition du SM dans le DT1 et la forte prévalence d'utilisation de médication préventive pour les lipides et la pression artérielle limite la détection d'effets significatifs sur le profil lipidique et la pression artérielle. En plus, le petit échantillon de cette étude pilote pourrait limiter la détection de changements significatifs entre les deux groupes, quoique nous avons tout de même pu observer des différences significatives.

CHAPITRE 9 : IMPLICATIONS CLINIQUES

Les projets présentés dans le cadre de ce mémoire amènent de bonnes pistes pour la pratique clinique en DT1. Les professionnels de la santé œuvrant dans le milieu du DT1 se doivent premièrement de prendre conscience de l'évolution du profil des patients avec un DT1 avec une augmentation de la prévalence d'obésité et de complications CV chez cette population. La revue de littérature effectuée dans le cadre du **Projet 2** visait spécifiquement les professionnels de la santé de 1^{re} ligne en diabétologie pour mettre en évidence la problématique actuelle. L'essai randomisé qui a découlé du **Projet 2** ciblait cette population à risque. De plus, les données publiées dans le cadre de l'article d'analyse critique (**Annexe 2**) démontrent que, selon la population et la définition utilisée, de 8% à 45% des patients atteints de DT1 présentent un SM (55). L'identification des patients à risque et une prise en charge adéquate est primordiale dans le but de discuter le plus tôt possible des possibilités pour la prévention primaire par des mesures d'amélioration du mode de vie. Une approche nutritionnelle au-delà du CG doit être privilégiée pour améliorer la qualité alimentaire tandis que des stratégies pour limiter les barrières à l'activité physique et encourager sa pratique se doivent d'être discutées régulièrement (90). Notre groupe a rapporté une association très forte entre un mode de vie sain (bonne qualité alimentaire, activité physique régulière, absence de tabagisme) et un meilleur profil cardiométabolique. En effet, dans cette étude, même dans un contexte de pharmacothérapie intense pour la pression artérielle et les lipides, tel qu'observé

dans notre étude pilote, plus les patients adhéraient aux bonnes habitudes de mode de vie, meilleur était l'IMC, le tour de taille, le pourcentage de gras corporel, le cholestérol total, le cholestérol non-HDL, les TG et la pression artérielle systolique (90).

Tout en admettant qu'il faille être prudent en raison de la taille de notre échantillon, des implications cliniques peuvent être tirées des conclusions du **Projet 2** (étude MEDIT). Tout d'abord, il a été démontré qu'une intervention nutritionnelle pour les patients DT1 avec un SM est faisable, car ce type de patient n'avait, auparavant, jamais été étudié. De plus, les deux interventions ont mené à des bénéfices modestes, mais probablement cliniquement significatifs pour la composition corporelle et le profil lipidique après 6 mois. L'absence de différence significative entre les deux diètes pour la majorité des paramètres pourrait indiquer que les consignes devraient être moins strictes, autorisant plus de flexibilité et l'individualisation de la thérapie nutritionnelle, ce qui pourrait être plus avantageux que la prescription d'un schéma alimentaire unique. De plus, la grande variabilité dans l'impact des interventions ainsi que dans l'adhérence aux diètes soulève l'importance de trouver des stratégies pour améliorer l'efficacité, l'adhérence aux consignes et le maintien des changements alimentaires à long terme.

Le **Projet 1** a mis en lumière les difficultés auxquelles les patients avec le DT1 font face vis-à-vis le CG. Cette étude a aussi montré que les patients ont l'impression que le CG complique leur gestion du Db sans permettre de contrôler les fluctuations glycémiques qui caractérisent le DT1. Il a également été mis en évidence que les patients avec un niveau d'éducation plus faible et avec un historique de dépression étaient moins confiants avec la technique du CG. Au-delà du besoin général de mieux enseigner et de vérifier les acquis du CG pour tous les patients atteints de DT1, ces points supportent le besoin de trouver des stratégies adaptées pour certains sous-groupes de patients (faible niveau d'éducation, historique de dépression), avec des rendez-vous additionnels ciblant ces patients, des outils de vulgarisation du CG simplifiés comprenant moins de texte, plus d'images et avec des exemples concrets. Bien que cela n'ait pas été l'objet de ce projet et que la littérature scientifique sur ce sujet soit très restreinte, il nous apparaît que des révisions plus fréquentes du CG lors du suivi seraient avantageuses. Des études visant à établir la fréquence et les modalités les plus adaptées de révision du CG sont requises pour améliorer les connaissances

des patients et ainsi contribuer à un meilleur équilibre du DT1. De plus, certains patients ont mentionné des difficultés à estimer le contenu en glucides, ce qui démontre le besoin d'outils pour encourager les efforts des patients. Dans ce domaine, l'évolution de la technologie avec l'apparition d'applications pour téléphone cellulaire qui estiment le CG à partir d'une photo offre des perspectives, sous réserve que la validité de ces estimations ne soit pas bien établie (183). Un autre point régulièrement soulevé par les patients concerne l'impact des aliments plus riches en gras. À ce jour, aucun consensus n'existe sur la meilleure méthode pour prendre en considération les besoins en insuline reliés à la prise d'un repas riche en gras. En revanche, expliquer aux patients que ce type de repas nécessite plus d'insuline, que le profil glycémique est modifié (pic glycémique écrêté, mais hyperglycémie tardive) et que la répartition du bolus d'insuline doit donc être modifiée est essentiel (44, 46). Illustrer les options qui s'offrent à eux pour ces repas (ex : utilisation du bolus carré ou étendu pour les patients sous pompe ou séparer la dose d'insuline pour les patients sous injections multiples) s'avère un bon point de départ. Notre équipe vient de montrer que ce problème existe même avec la technologie du pancréas artificiel (184) et se penche actuellement sur cette problématique avec le nouvel analogue ultrarapide de l'insuline (FiASP).

Bien qu'il puisse y avoir un biais de recrutement significatif, nous avons noté une grande satisfaction des patients pour le programme d'éducation nutritionnelle que nous avons proposé. L'approche basée sur une révision des bases du traitement puis d'une série de visites avec chacune un thème distinct et des suivis plus fréquents au début est donc une modalité d'enseignement appropriée pour une éducation sur la qualité alimentaire.

CHAPITRE 10 : PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Les conclusions des deux projets de ce mémoire mènent à des perspectives intéressantes pour de futures recherches. Premièrement, le questionnaire web du **Projet 1** nous a permis d'avoir un état de la situation actuelle, mais effectuer des groupes de discussion permettrait d'entendre les idées des patients DT1 pour améliorer l'enseignement du CG ainsi que de saisir d'autres problématiques qui n'auraient pas été soulevées dans le questionnaire. Comme indiqué plus haut, les modalités, la fréquence et les possibles besoins particuliers de certains

sous-groupes de patients pour l'enseignement initial puis la révision du CG restent à établir. Il faudra aussi établir des modalités simples pour simplifier les implications des repas riches en lipides et/ou en protéines sur le CG. Il est surprenant de constater le peu d'études qui se consacrent à cette problématique qui touche les patients de façon quotidienne.

Le **Projet 2** a soulevé la faible qualité alimentaire des patients avec un DT1 et, en lien avec le questionnaire, l'approche glucocentrique actuelle du traitement nutritionnel qui pourrait engendrer des répercussions négatives sur leur qualité alimentaire. Il est évident que la priorité dans l'éducation doit porter sur les glucides afin d'avoir un CG optimal, mais aussi de prévenir et traiter les épisodes d'hypoglycémie. Pour faire suite aux résultats de l'essai clinique randomisé du **Projet 2**, des interventions nutritionnelles individualisées avec des conseils selon les préférences et habitudes actuelles des patients, ainsi que des suivis plus réguliers avec une nutritionniste pour s'assurer du maintien de la motivation seraient probablement bénéfiques. De plus, une combinaison d'une intervention nutritionnelle avec une composante d'activité physique permettrait d'évaluer si l'ajout d'une dépense énergétique en plus de l'amélioration de la qualité alimentaire est faisable à long terme et mène à des bénéfices supérieurs que juste la composante alimentaire. Une large partie du programme de recherche de notre groupe vise à réduire le risque d'hypoglycémie induite par l'exercice qui a été identifiée comme la principale barrière pour la pratique régulière de l'activité physique (185). Finalement, puisqu'il y a de larges indications pour les traitements pharmacologiques (statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) visant à prévenir puis à traiter les complications cardiométaboliques (75), il sera important d'établir les modalités (type de patients, type de traitement en place, présence ou non de complication, niveau d'HbA1c, etc.) d'une combinaison synergique avec les programmes visant à optimiser le mode de vie. En effet, les données publiées d'une étude transversale de notre équipe suggèrent un effet additif des deux approches (mode de vie et pharmacologie) (90).

Finalement, il a été documenté dans les dernières années que les troubles alimentaires sont une problématique de plus en plus courante dans le DT1, reliée à une omission volontaire d'insuline, à l'utilisation du CG et à une insatisfaction de l'image corporelle (186). Récemment, il a été démontré qu'une intervention sur la qualité alimentaire n'augmentait pas

le risque de développer un trouble alimentaire (187). Cependant, il demeure important de garder en tête les problématiques de plus en plus courantes de troubles alimentaires ou même de dépression dans l'élaboration d'études futures et dans la méthode la plus appropriée pour divulguer ces recommandations alimentaires.

CHAPITRE 11: CONCLUSION

Le CG, une pratique essentielle dans une bonne gestion des glycémies en DT1, ajoute un fardeau supplémentaire aux patients et certains sous-groupes sont moins confiants dans son application. De plus, cette méthode met l'emphasis uniquement sur les glucides, contribuant à une approche nutritionnelle glucocentrique et non axée sur la qualité alimentaire. Nos résultats suggèrent l'importance de développer des approches qui facilitent le CG afin de réduire le fardeau pour les patients et de pouvoir recentrer une partie de l'enseignement sur la qualité alimentaire car il a été montré que les patients avec un DT1 ne suivaient pas les recommandations alimentaires. En parallèle, le profil des patients avec un DT1 a beaucoup changé, en particulier avec la progression des problèmes de surpoids et d'obésité qui contribuent largement à une prévalence de SM allant jusqu'à 45%, un statut qui est associé à une majoration du risque CV. En l'absence de recommandations spécifiques pour ce groupe à l'heure actuelle, nous avons montré qu'une intervention nutritionnelle axée sur la qualité alimentaire était faisable et menait à une amélioration modeste du profil cardiometabolique. L'absence de différences significatives entre les deux interventions (diète faible en gras et diète MED) nous suggère que l'individualisation serait nécessaire et des études supplémentaires sont requises pour optimiser l'enseignement et changer l'approche glucocentrique afin de faire une promotion plus large de la qualité nutritionnelle qui devra s'intégrer dans de saines habitudes de vie (activité physique, tabagisme, réduction du stress, etc.).

Bibliographie

1. Canada D. Statistiques sur le diabète au Canada [cited 2018].
2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S8-11.
3. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):122-9.
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, McGibbon A, Richardson C, Hernandez C, Dornan J. Pharmacotherapy in type 1 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S56-60.
5. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
6. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1988;11(7):567-73.
7. Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O. Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity. *Curr Diab Rep*. 2017;17(10):92.
8. Cardiometabolic Risk Working Group: Executive C, Leiter LA, Fitchett DH, Gilbert RE, Gupta M, Mancini GB, et al. Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group. *Can J Cardiol*. 2011;27(2):e1-e33.
9. Kastorini CM, Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Laskaris A, Skourlis N, Zana A, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(3):223-31.
10. Cardiometabolic Risk Working Group: Executive C, Leiter LA, Fitchett DH, Gilbert RE, Gupta M, Mancini GB, et al. Identification and management of cardiometabolic risk in Canada: a position paper by the cardiometabolic risk working group (executive summary). *Can J Cardiol*. 2011;27(2):124-31.

11. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014;63(2):181-7.
12. Driscoll KA, Corbin KD, Maahs DM, Pratley R, Bishop FK, Kahkoska A, et al. Biopsychosocial Aspects of Weight Management in Type 1 Diabetes: a Review and Next Steps. *Curr Diab Rep*. 2017;17(8):58.
13. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the american diabetes association. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2266-71.
14. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(12):1852-89.
15. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, et al. Nutrition therapy. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S45-55.
16. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44(8):968-83.
17. Diabetes C, Complications Trial /Epidemiology of Diabetes I, Complications Study Research G. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686-93.
18. Writing Group for the DERG, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015;313(1):45-53.
19. Diabetes C, Complications Trial /Epidemiology of Diabetes I, Complications Study Research G. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1378-83.
20. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(4):398-404.
21. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Targets for glycemic control. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S31-4.

22. 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;280(2):140-6.
23. 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;24(10):1711-21.
24. Pinhas-Hamiel O, Levek-Motola N, Kaidar K, Boyko V, Tisch E, Mazor-Aronovitch K, et al. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31(1):76-84.
25. Leroux C, Brazeau AS, Gingras V, Desjardins K, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Lifestyle and cardiometabolic risk in adults with type 1 diabetes: a review. *Can J Diabetes.* 2014;38(1):62-9.
26. Fortin A, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Desjardins K, Brazeau AS, Ladouceur M, et al. Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes - Results from an online survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:214-21.
27. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoe JM, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99(1):19-23.
28. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care.* 1999;22(5):667-73.
29. 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;16(11):1453-8.
30. Anderson EJ, Richardson M, Castle G, Cercone S, Delahanty L, Lyon R, et al. Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *J Am Diet Assoc.* 1993;93(7):768-72.

31. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3821-42.
32. Schmidt S, Schelde B, Norgaard K. Effects of advanced carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2014;31(8):886-96.
33. Fu S, Li L, Deng S, Zan L, Liu Z. Effectiveness of advanced carbohydrate counting in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:37067.
34. Trento M, Trinetta A, Kucich C, Grassi G, Passera P, Gennari S, et al. Carbohydrate counting improves coping ability and metabolic control in patients with Type 1 diabetes managed by Group Care. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(2):101-5.
35. Brown RJ, Wijewickrama RC, Harlan DM, Rother KI. Uncoupling intensive insulin therapy from weight gain and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(4):457-60.
36. Bowen ME, Cavanaugh KL, Wolff K, Davis D, Gregory RP, Shintani A, et al. The diabetes nutrition education study randomized controlled trial: A comparative effectiveness study of approaches to nutrition in diabetes self-management education. *Patient Educ Couns*. 2016;99(8):1368-76.
37. Group DS. 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;325(7367):746.
38. Deeb A, Al Hajeri A, Alhmoudi I, Nagelkerke N. Accurate Carbohydrate Counting Is an Important Determinant of Postprandial Glycemia in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):753-8.
39. Koontz MB, Cuttler L, Palmert MR, O'Riordan M, Borawski EA, McConnell J, et al. Development and validation of a questionnaire to assess carbohydrate and insulin-dosing knowledge in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(3):457-62.
40. Finner N, Quinn A, Donovan A, O'Leary O, O'Gorman CS. Knowledge of carbohydrate counting and insulin dose calculations in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *BBA Clin*. 2015;4:99-101.
41. Meade LT, Rushton WE. Accuracy of Carbohydrate Counting in Adults. *Clin Diabetes*. 2016;34(3):142-7.

42. Kawamura T, Takamura C, Hirose M, Hashimoto T, Higashide T, Kashihara Y, et al. The factors affecting on estimation of carbohydrate content of meals in carbohydrate counting. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2015;24(4):153-65.
43. Hibbert-Jones E. Fat and protein counting in type 1 diabetes. *Practical Diabetes*. 2016;33.7.
44. Smart CE, Evans M, O'Connell SM, McElduff P, Lopez PE, Jones TW, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3897-902.
45. Lodefalk M, Åman J, Bang P. Effects of fat supplementation on glycaemic response and gastric emptying in adolescents with Type 1 diabetes. *DME Diabetic Medicine*. 2008;25(9):1030-5.
46. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1008-15.
47. Schmidt S, Vistisen D, Almdal T, Hommel E, Norgaard K. Exploring factors influencing HbA1c and psychosocial outcomes in people with type 1 diabetes after training in advanced carbohydrate counting. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:61-6.
48. Hommel E, Schmidt S, Vistisen D, Neergaard K, Gribhild M, Almdal T, et al. Effects of advanced carbohydrate counting guided by an automated bolus calculator in Type 1 diabetes mellitus (StenoABC): a 12-month, randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2017;34(5):708-15.
49. 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;30(3):286-90.
50. 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;32(12):2174-6.
51. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ*. 2000;320(7249):1563-6.

52. Peveler RC, Bryden KS, Neil HA, Fairburn CG, Mayou RA, Dunger DB, et al. The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(1):84-8.
53. Savard V, Gingras V, Leroux C, Bertrand A, Desjardins K, Mircescu H, et al. Treatment of Hypoglycemia in Adult Patients with Type 1 Diabetes: An Observational Study. *Can J Diabetes*. 2016;40(4):318-23.
54. Simmons JH, Chen V, Miller KM, McGill JB, Bergenstal RM, Goland RS, et al. Differences in the management of type 1 diabetes among adults under excellent control compared with those under poor control in the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3573-7.
55. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab*. 2017;43(3):217-22.
56. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119(10):812-9.
57. 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;120(16):1640-5.
58. 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;15(7):539-53.
59. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
60. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.

61. Subramanian S, Hirsch IB. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus: Implications of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study 30-Year Follow-up. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(1):65-79.
62. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011;9:48.
63. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes.* 2000;49(4):626-32.
64. 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;25(7):1135-41.
65. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2010;375(9710):181-3.
66. Metascreen Writing C, 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;29(12):2701-7.
67. 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;94(9):3530-4.
68. 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;63(4):423-9.
69. 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;96(3):e70-2.
70. 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;22(1):18-23.

71. 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;30(3):707-12.
72. De Flines J, Scheen AJ. Management of metabolic syndrome and associated cardiovascular risk factors. *Acta Gastroenterol Belg*. 2010;73(2):261-6.
73. McPherson R, Frohlich J, Fodor G, Genest J, Canadian Cardiovascular S. Canadian Cardiovascular Society position statement--recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2006;22(11):913-27.
74. 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;129(25 Suppl 2):S76-99.
75. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Stone JA, Fitchett D, Grover S, Lewanczuk R, Lin P. Vascular protection in people with diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S100-4.
76. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus--when two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):476-85.
77. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinass GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care*. 1997;20(10):1603-11.
78. 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;53(5):809-20.
79. 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;29(4):798-804.
80. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760-5.
81. Lee SI, Patel M, Jones CM, Narendran P. Cardiovascular disease and type 1 diabetes: prevalence, prediction and management in an ageing population. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(6):347-74.

82. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 1996;19(7):689-97.
83. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S14-21.
84. Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*. 2017;8(5):8947-79.
85. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Nutrition Intervention Evidence Reviews and Recommendations. *J Acad Nutr Diet*. 2017.
86. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Mancini GB, Hegele RA, Leiter LA. Dyslipidemia. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S110-6.
87. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL, Type 1 Diabetes Sourcebook A. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-54.
88. 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;52(5):801-9.
89. Gingras V, Leroux C, Desjardins K, Savard V, Lemieux S, Rabasa-Lhoret R, et al. Association between Cardiometabolic Profile and Dietary Characteristics among Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(12):1965-74.
90. Leroux C, Gingras V, Desjardins K, Brazeau AS, Ott-Braschi S, Strychar I, et al. In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(5):444-51.
91. Ahola AJ, Mikkila V, Makimattila S, Forsblom C, Freese R, Groop PH, et al. Energy and nutrient intakes and adherence to dietary guidelines among Finnish adults with type 1 diabetes. *Ann Med*. 2012;44(1):73-81.

92. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Fuller JH, Toeller M, Group EPCS. 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;52(7):1701-10.
93. 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;89(2):518-24.
94. 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;35(2):160-8.
95. 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;23(4):384-92.
96. Strychar I, Cohn JS, Renier G, Rivard M, Aris-Jilwan N, Beaugard 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;32(9):1597-9.
97. Krebs JD, Parry Strong A, Cresswell P, Reynolds AN, Hanna A, Haeusler S. A randomised trial of the feasibility of a low carbohydrate diet vs standard carbohydrate counting in adults with type 1 diabetes taking body weight into account. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(1):78-84.
98. Nansel TR, Lipsky LM, Liu A. Greater diet quality is associated with more optimal glycemic control in a longitudinal study of youth with type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(1):81-7.
99. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(6 Suppl):1402S-6S.
100. Smit L, van Duin, S., Waterham, E., Kromhout, D. The Seven Country Study [Available from: <https://www.sevencountriesstudy.com/>].
101. Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr.* 2006;9(1A):105-10.

102. Altomare R, Cacciabaudo F, Damiano G, Palumbo VD, Gioviale MC, Bellavia M, et al. The mediterranean diet: a history of health. *Iran J Public Health*. 2013;42(5):449-57.
103. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*. 1986;124(6):903-15.
104. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*. 2015;7(11):9139-53.
105. Food Pyramid in the Mediterranean Diet. Oldways Preservation & Exchange Trust: Iranian Public Health Association & Tehran University of Medical Sciences; 2000.
106. Fidanza F, Alberti A, Lanti M, Menotti A. Mediterranean Adequacy Index: correlation with 25-year mortality from coronary heart disease in the Seven Countries Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14(5):254-8.
107. Goulet J, Lamarche B, Nadeau G, Lemieux S. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on plasma lipids, lipoproteins and body weight in healthy French-Canadian women. *Atherosclerosis*. 2003;170(1):115-24.
108. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14(12A):2274-84.
109. Aboussaleh Y, Capone R, Bilali HE. Mediterranean food consumption patterns: low environmental impacts and significant health-nutrition benefits. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(4):543-8.
110. Martinez-Gonzalez MA, Hershey MS, Zazpe I, Trichopoulou A. Transferability of the Mediterranean Diet to Non-Mediterranean Countries. What Is and What Is Not the Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2017;9(11).
111. Nissensohn M, Roman-Vinas B, Sanchez-Villegas A, Piscopo S, Serra-Majem L. The Effect of the Mediterranean Diet on Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Educ Behav*. 2016;48(1):42-53 e1.
112. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA*. 1998;279(1):23-8.
113. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int*. 2017;37(7):936-49.

114. Guebre-Egziabher F, Rabasa-Lhoret R, Bonnet F, Bastard JP, Desage M, Skilton MR, et al. Nutritional intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio increases adiponectin concentration and fatty acid oxidation in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(11):1287-93.
115. Archer WR, Lamarche B, Deriaz O, Landry N, Corneau L, Despres JP, et al. Variations in body composition and plasma lipids in response to a high-carbohydrate diet. *Obes Res.* 2003;11(8):978-86.
116. Castagnetta L, Granata OM, Cusimano R, Ravazzolo B, Liquori M, Polito L, et al. The Mediet Project. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;963:282-9.
117. Goulet J, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on anthropometric profile in healthy women from the Quebec city metropolitan area. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(11):1293-300.
118. Romagnolo DF, Selmin OI. Mediterranean Diet and Prevention of Chronic Diseases. *Nutr Today.* 2017;52(5):208-22.
119. UNESCO. La diète méditerranéenne: UNESCO; 2013 [Available from: <https://ich.unesco.org/fr/RL/la-diete-mediterraneenne-00884>].
120. Babio N, Bullo M, Basora J, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Ballart J, Marquez-Sandoval F, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(8):563-70.
121. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nunez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care.* 2007;30(11):2957-9.
122. Rumawas ME, Dwyer JT, McKeown NM, Meigs JB, Rogers G, Jacques PF. The development of the Mediterranean-style dietary pattern score and its application to the American diet in the Framingham Offspring Cohort. *J Nutr.* 2009;139(6):1150-6.
123. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(11):1299-313.
124. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev.* 2006;64(2 Pt 2):S27-47.

125. Rumawas ME, Meigs JB, Dwyer JT, McKeown NM, Jacques PF. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(6):1608-14.
126. Kesse-Guyot E, Ahluwalia N, Lassale C, Hercberg S, Fezeu L, Lairon D. Adherence to Mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: a 6-year prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(7):677-83.
127. Grimaldi M, Ciano O, Manzo M, Rispoli M, Guglielmi M, Limardi A, et al. Intensive dietary intervention promoting the Mediterranean diet in people with high cardiometabolic risk: a non-randomized study. *Acta Diabetol.* 2017.
128. Willcox BJ, Abbott RD, Yano K, Rodriguez BL, Willcox DC, Curb JD. C-reactive protein, cardiovascular disease and stroke: new roles for an old biomarker. *Expert Rev Neurother.* 2004;4(3):507-18.
129. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med.* 2011;124(9):841-51 e2.
130. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open.* 2015;5(8):e008222.
131. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med.* 2016;129(4):407-15 e4.
132. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279-90.
133. Sanches Machado d'Almeida K, Ronchi Spillere S, Zuchinali P, Correa Souza G. Mediterranean Diet and Other Dietary Patterns in Primary Prevention of Heart Failure and Changes in Cardiac Function Markers: A Systematic Review. *Nutrients.* 2018;10(1).
134. Tong TY, Wareham NJ, Khaw KT, Imamura F, Forouhi NG. Prospective association of the Mediterranean diet with cardiovascular disease incidence and mortality and its population impact in a non-Mediterranean population: the EPIC-Norfolk study. *BMC Med.* 2016;14(1):135.

135. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Pounis G, Costanzo S, Persichillo M, Cerletti C, et al. High adherence to the Mediterranean diet is associated with cardiovascular protection in higher but not in lower socioeconomic groups: prospective findings from the Moli-sani study. *Int J Epidemiol.* 2017;46(5):1478-87.
136. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Alcalá-Díaz JF, Perez-Caballero AI, Gomez-Delgado F, et al. CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study (the CORDIOPREV study): Rationale, methods, and baseline characteristics: A clinical trial comparing the efficacy of a Mediterranean diet rich in olive oil versus a low-fat diet on cardiovascular disease in coronary patients. *Am Heart J.* 2016;177:42-50.
137. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Fito M, Chiva-Blanch G, et al. Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(8):666-76.
138. Bendall CL, Mayr HL, Opie RS, Bes-Rastrollo M, Itsiopoulos C, Thomas CJ. Central obesity and the Mediterranean diet: A systematic review of intervention trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017:1-15.
139. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Cesari F, Gori AM, Sereni A, et al. Low-Calorie Vegetarian Versus Mediterranean Diets for Reducing Body Weight and Improving Cardiovascular Risk Profile: CARDIVEG Study (Cardiovascular Prevention With Vegetarian Diet). *Circulation.* 2018.
140. Di Daniele N, Petramala L, Di Renzo L, Sarlo F, Della Rocca DG, Rizzo M, et al. Body composition changes and cardiometabolic benefits of a balanced Italian Mediterranean Diet in obese patients with metabolic syndrome. *Acta Diabetol.* 2013;50(3):409-16.
141. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008;359(3):229-41.
142. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(3):204-9.

143. Hernaez A, Castaner O, Elosua R, Pinto X, Estruch R, Salas-Salvado J, et al. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017;135(7):633-43.
144. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(3):694-9.
145. De Lorenzo A, Bernardini S, Gualtieri P, Cabibbo A, Perrone MA, Giambini I, et al. Mediterranean meal versus Western meal effects on postprandial ox-LDL, oxidative and inflammatory gene expression in healthy subjects: a randomized controlled trial for nutrigenomic approach in cardiometabolic risk. *Acta Diabetol*. 2017;54(2):141-9.
146. Valls-Pedret C, Lamuela-Raventos RM, Medina-Rejon A, Quintana M, Corella D, Pinto X, et al. Polyphenol-rich foods in the Mediterranean diet are associated with better cognitive function in elderly subjects at high cardiovascular risk. *J Alzheimers Dis*. 2012;29(4):773-82.
147. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):491-500.
148. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martinez-Gonzalez MA, et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1094-103.
149. Kojima G, Avgerinou C, Iliffe S, Walters K. Adherence to Mediterranean Diet Reduces Incident Frailty Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018.
150. Crous-Bou M, Fung TT, Prescott J, Julin B, Du M, Sun Q, et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study. *BMJ*. 2014;349:g6674.
151. Silva TR. Mediterranean Diet May Help Protect Bones in Postmenopausal Women. In: Alegre GEUaHdCdP, editor. ENDO 2018: The Endocrine Society Annual Meeting 2018.
152. Ma J, Hennein R, Liu C, Long MT, Hoffmann U, Jacques PF, et al. Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat-Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018.

153. Toledo E, Salas-Salvado J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(11):1752-60.
154. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* 2014;17(12):2769-82.
155. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2599-608.
156. Goulet J, Lamarche B, Lemieux S. A nutritional intervention promoting a Mediterranean food pattern does not affect total daily dietary cost in North American women in free-living conditions. *J Nutr.* 2008;138(1):54-9.
157. Downs SM, Willows ND. Should Canadians eat according to the traditional Mediterranean diet pyramid or Canada's food guide? *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33(3):527-35.
158. Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard JP. How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes Metab.* 2011;37(3):179-88.
159. Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Bastard JP. Is it important to consider how hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp results are expressed? *Diabetes Metab.* 2011;37(5):460-1.
160. Desjardins K, Brazeau AS, Strychar I, Leroux C, Gingras V, Rabasa-Lhoret R. Association between post-dinner dietary intakes and nocturnal hypoglycemic risk in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106(3):420-7.
161. Committee DCCPGE. Cardiovascular Protection in People With Diabetes *Canadian Journal of Diabetes.* 2018;42:S162-S9.
162. Gingras V, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Ladouceur M, Legault L, Haidar A. Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting burden of type 1 diabetes: A randomized crossover trial. *Diabetes Metab.* 2016;42(1):47-54.
163. Gingras V, Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R. A Simplified Semiquantitative Meal Bolus Strategy Combined with Single- and Dual-Hormone

Closed-Loop Delivery in Patients with Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(8):464-71.

164. Domhardt M, Tiefengrabner M, Dinic R, Fotschl U, Oostingh GJ, Stutz T, et al. Training of carbohydrate estimation for people with diabetes using mobile augmented reality. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(3):516-24.

165. Fortin A, Boudreau, V., Rabasa-Lhoret, R., Gingras, V. . Diabète de type 1 et surplus de poids : au-delà des glucides. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2017;11(2):131-5.

166. Sola R, Fito M, Estruch R, Salas-Salvado J, Corella D, de La Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on apolipoproteins B, A-I, and their ratio: a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis.* 2011;218(1):174-80.

167. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31.

168. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, et al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2007;115(12):1528-36.

169. Libby P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(18):2278-89.

170. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycosylated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):114-25.

171. Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Estruch R, Corella D, Fito M, Ros E, et al. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(1):50-60.

172. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;59(1):138-43.

173. Priya G, Kalra S. A Review of Insulin Resistance in Type 1 Diabetes: Is There a Place for Adjunctive Metformin? *Diabetes Ther.* 2018;9(1):349-61.

174. Bacha F, Klinepeter Bartz S. Insulin resistance, role of metformin and other non-insulin therapies in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(8):545-58.
175. Crichton GE, Howe PR, Buckley JD, Coates AM, Murphy KJ, Bryan J. Long-term dietary intervention trials: critical issues and challenges. *Trials*. 2012;13:111.
176. Gingras V, Taleb N, Roy-Fleming A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loop systems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):245-56.
177. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunpath I, Letanoux M, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med*. 1990;150(3):589-93.
178. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA*. 1984;252(24):3378-81.
179. Gingras V, Desjardins K, Smaoui MR, Savard V, Messier V, Haidar A, et al. Treatment of mild-to-moderate hypoglycemia in patients with type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: are current recommendations effective? *Acta Diabetol*. 2018;55(3):227-31.
180. 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;85(3):742-9.
181. 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;28(1):225-7.
182. Labonte ME, Cyr A, Baril-Gravel L, Royer MM, Lamarche B. Validity and reproducibility of a web-based, self-administered food frequency questionnaire. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(2):166-73.
183. Anthimopoulos M, Dehais J, Shevchik S, Ransford BH, Duke D, Diem P, et al. Computer vision-based carbohydrate estimation for type 1 patients with diabetes using smartphones. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(3):507-15.
184. Gingras V, Bonato L, Messier V, Roy-Fleming A, Smaoui MR, Ladouceur M, et al. Impact of macronutrient content of meals on postprandial glucose control in the context of closed-loop insulin delivery - a randomized cross-over study. *Diabetes Obes Metab*. 2018.

185. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2108-9.
186. Philippi ST, Cardoso MG, Koritar P, Alvarenga M. Risk behaviors for eating disorder in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(2):150-6.
187. Eisenberg Colman MH, Quick VM, Lipsky LM, Dempster KW, Liu A, Laffel LMB, et al. Disordered Eating Behaviors Are Not Increased by an Intervention to Improve Diet Quality but Are Associated With Poorer Glycemic Control Among Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(4):869-75.
188. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. 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;285(19):2486-97.

Annexe 1

Article intitulé « Diabète de Type 1 et surplus de poids : Au-delà des glucides »

Par : **Andréanne Fortin**, Valérie Boudreau, Rémi Rabasa-Lhoret, Véronique Gingras

Article **publié** en février 2017 dans la revue Médecine des Maladies Métaboliques, Vol 11

Titre: Diabète de type 1 et surplus de poids : Au-delà des glucides

Title: Type 1 diabetes and excess body weight: Beyond carbohydrates

Auteurs : Andréanne Fortin¹⁻², Valérie Boudreau¹⁻², Rémi Rabasa-Lhoret¹⁻⁴, Véronique Gingras¹⁻²

¹Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montréal, Québec, Canada

²Département de nutrition, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

³Centre de Recherche du Diabète de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁴ Département de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Résumé

Une augmentation de la prévalence de surpoids et de complications cardiométaboliques, possiblement secondaire à une faible adhésion à de saines habitudes de vie, a été observée chez les patients atteints de diabète de type 1, ce qui pourrait majorer leur risque cardiovasculaire. Tandis que la qualité alimentaire des patients est sous-optimale, les recommandations nutritionnelles sont concentrées sur le comptage des glucides. Des études sont nécessaires pour établir des recommandations pour améliorer la qualité alimentaire et la gestion du poids corporel.

Summary:

An increase in the prevalence of excess body weight and cardiometabolic complications, possibly secondary to a low adherence to healthy lifestyle habits was observed in type 1 diabetic patients, which could increase their cardiovascular risk. While the nutritional quality of those patients is suboptimal, nutritional recommendations are focused on carbohydrate counting. Studies are necessary to establish new recommendations to improve the nutritional quality and weight management of those patients.

Points essentiels :

- Depuis les dernières décennies, les patients avec un DT1 présentent de plus en plus de caractéristiques classiquement associées aux patients DT2, dont un surplus de poids, ce qui pourrait contribuer à majorer le risque de complications cardiovasculaires.
- Plusieurs études ont démontré que l'alimentation des patients atteints de DT1 n'est pas optimale et les études ayant tenté d'évaluer l'impact d'une intervention nutritionnelle chez ces patients sont peu nombreuses et souvent de courte durée.
- Les recommandations nutritionnelles actuelles sont centralisées sur la quantité de glucides, notamment pour le comptage des glucides, avec très peu de conseils pour la qualité alimentaire.
- Des études sont nécessaires pour établir des recommandations plus précises et valider l'utilité de schémas nutritionnels spécifiques chez cette population, en particulier pour améliorer la qualité alimentaire et la gestion du poids corporel.

Mots clés

Diabète de type 1; glucides; surplus de poids; alimentation ; recommandations

Key words :

Type 1 diabetes; carbohydrates; excess body weight; diet; recommendations

Introduction

En raison de la destruction auto-immune des cellules β du pancréas et de l'absence de production d'insuline qui en résulte, l'insulinothérapie intensive est la pierre angulaire du traitement du diabète de type 1 (DT1) (1). L'objectif de l'insulinothérapie intensive est d'optimiser le contrôle de la glycémie tout en réduisant le risque d'hypoglycémie, et tenter d'atteindre une hémoglobine glyquée (HbA1c) $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) chez la majorité des patients (2). L'étude du DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) et son suivi observationnel EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) ont démontré sans équivoque des bénéfices majeurs liés à un bon contrôle glycémique (3, 4). Malgré cette démonstration ainsi que des avancées majeures dans le traitement du DT1, une majorité des patients n'atteignent pas les cibles glycémiques tout en présentant une fréquence élevée d'hypoglycémies modérées et sévères (5, 6), ce qui majore le risque de complications aiguës et chroniques (7). Les complications principales associées au DT1 sont d'ordres microvasculaires (ex. rétinopathie) et macrovasculaires (ex. infarctus). Les patients avec le DT1 ont dix fois plus de risque de développer une maladie cardiovasculaire comparativement à une population non-diabétique appariée (5). Les maladies cardiovasculaires s'avèrent la principale cause de mortalité chez les patients atteints de DT1 (8).

Par ailleurs, on observe depuis 20 ans chez les patients DT1 une augmentation considérable de la prévalence de facteurs de risques cardiométaboliques tels que l'embonpoint et l'obésité, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle (9). Parmi les facteurs pouvant contribuer à ce profil cardiométabolique défavorable, on retrouve la faible adhésion à de saines habitudes de vie, incluant une qualité alimentaire sous-optimale (10).

Diabète de type 1 et surpoids

Alors que les patients DT1 étaient traditionnellement reconnus pour avoir un poids normal et présenter une prévalence de surpoids inférieure à celle observée dans la population générale (11), des données récentes suggèrent que la prévalence de l'embonpoint et de l'obésité a augmenté dans les 30 dernières années chez ces patients (12). Dans une étude de cohorte de plus de 21 000 participants, l'indice de masse corporelle (IMC) médian était de 27

kg/m², ce qui signifie que la majorité des participants avaient un surplus de poids (embonpoint ou obésité) (13). Une cohorte de Lituanie de plus de 500 enfants et adolescents a observé une prévalence de 13% d'embonpoint (14) tandis qu'une cohorte d'adultes DT1 en Espagne a pour sa part constaté que 15% des patients étaient obèses (15).

Les études observationnelles prospectives démontrent qu'il y a eu, dans les dernières décennies, une majoration importante de la prévalence de surpoids et des complications cardiométaboliques qui y sont associées pour les patients atteints de DT1. Comme le montre l'étude Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications, qui a suivi 589 patients DT1 sur une période de 18 ans, il y a eu une augmentation de la prévalence d'embonpoint de 47% (29% à l'inclusion et 42% au suivi après 18 ans) tandis que la prévalence d'obésité était 7 fois plus élevée (3% à l'inclusion et 23% au suivi de 18 ans) (16). Les facteurs qui ont été associés au gain de poids incluent une HbA1c plus élevée à l'inclusion et le fait d'avoir intensifié l'insulinothérapie pendant le suivi (3). Dans l'étude DCCT, après 6,1 années de suivi, les patients qui avaient un gain de poids dans le quartile supérieur présentaient davantage d'hypertension artérielle et de dyslipidémie en plus de nécessiter des doses d'insuline plus importantes (4).

Dans le cadre d'un traitement intensif (sous pompe à insuline ou ≥ 3 injections d'insuline par jour), plusieurs facteurs peuvent mener à une balance énergétique positive chez les patients atteints de DT1. Une réduction de la glycosurie (présence de sucres dans l'urine), l'effet anabolique de l'insuline sur la masse grasse et musculaire, la surcorrection des épisodes d'hypoglycémies et une réduction des signaux de satiété peuvent mener à une augmentation du poids corporel (17). L'hypoglycémie, définie comme un taux de glucose plasmatique ≤ 4 mmol/L (≤ 0.72 g/L) (18), peut augmenter les « rages alimentaires » chez les patients DT1 et ces derniers ont souvent tendance à surcorriger leurs hypoglycémies, entraînant une prise alimentaire excessive (19-21). D'autre part, le risque d'hypoglycémie reliée à la pratique de l'activité physique est une barrière majeure (22) qui se traduit par une prévalence élevée de la sédentarité (23).

La prise de poids observée pourrait être un déclencheur important de l'apparition de facteurs de risque cardiovasculaire. Elle pourrait aussi favoriser le développement de la résistance à l'insuline et ainsi augmenter les doses d'insuline requises pour obtenir et

maintenir un bon contrôle glycémique (24). De plus, une grande proportion de patients avec un DT1 présenteraient des facteurs de risques cardiométaboliques additionnels, incluant l'hypertension et la dyslipidémie. Par exemple, une cohorte espagnole a rapporté que plus du tiers des patients atteints de DT1 présentent une dyslipidémie (15), alors que la moitié des patients inclus dans le suivi observationnel EDIC de l'étude DCCT en étaient atteints (4). En ce qui attrait à l'hypertension, la prévalence rapportée varie entre 8% et 37% à travers les études chez des adultes avec un DT1 (25).

Alors que le syndrome métabolique (ensemble de facteurs de risques incluant l'obésité abdominale, l'hypertension, un taux de cholestérol HDL faible, des triglycérides élevés et une hyperglycémie ou une résistance à l'insuline) était classiquement associé au DT2, il est estimé que 8 à 45% des patients atteints de DT1 présentent un syndrome métabolique (24, 26). Pour ces patients atteints de DT1 qui présentent des caractéristiques habituellement observées dans le DT2, on parle de double diabète (24). Les études observationnelles disponibles suggèrent que le risque cardiovasculaire de ces patients atteints de double diabète est considérablement augmenté (24, 27).

Habitudes alimentaires et DT1

Une qualité alimentaire défavorable avec une composition en macronutriments inadéquate représente un facteur de risque du syndrome métabolique (28). Plusieurs études ont démontré que l'alimentation des patients atteints de DT1 n'est pas optimale (29-31). L'étude FinnDiane chez 817 patients avec un DT1 a montré qu'ils consommaient une diète faible en glucides, mais élevée en lipides (29). De plus, l'apport en fibres alimentaires était insuffisant pour 95% des participants alors que deux-tiers des patients dépassaient l'apport maximal recommandé en acides gras saturés (29). Une seconde étude a rapporté que moins de 50% des patients avec le DT1 atteignent les recommandations nutritionnelles pour les glucides, les lipides et les acides gras saturés (30). Cet apport excessif en lipides est associé à une augmentation de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire dont l'IMC, le cholestérol total, le cholestérol-LDL, l'Apolipoprotéine B, l'hypertension, la fonction endothéliale et la résistance à l'insuline (30). Une étude incluant 118 adultes DT1 a pour sa part observé une association entre un score d'adhésion à la diète méditerranéenne plus élevé et une plus petite

circonférence de la taille, un IMC plus faible, une pression artérielle systolique et diastolique plus faible et une estimation de la sensibilité à l'insuline plus élevée (31).

Études interventionnelles en nutrition en DT1

Les études ayant tenté d'évaluer l'impact d'une intervention nutritionnelle chez les patients avec un DT1 sont peu nombreuses et souvent de courte durée. Une étude canadienne de 2009 a comparé sur une période de 6 mois une diète faible en glucides et riche en gras mono-insaturés à une diète riche en glucides et faible en gras sur le taux de triglycérides sanguins chez des sujets DT1 sains avec un bon contrôle glycémique. Les résultats ont montré qu'une diète faible en glucides et riche en gras mono-insaturés réduisait les taux de triglycérides sanguins, mais elle était également associée à un gain de poids de $1,6 \pm 1,8$ kg (32). Une seconde étude en Italie a testé, pour sa part, l'effet de l'enseignement d'un régime méditerranéen chez une population pédiatrique avec le DT1. L'enseignement d'une alimentation méditerranéenne pendant 6 mois améliorait le profil lipidique des enfants et des adolescents (33).

L'indice glycémique est une façon de classifier les glucides en définissant la réponse glycémique d'un aliment en comparaison avec celle du glucose. Les aliments à faible indice glycémique présentent une excursion glycémique plus lente (34). Une étude pilote a évalué l'effet de ce type d'alimentation à faible indice glycémique, privilégiant les glucides d'absorption lente, chez des enfants avec le DT1. Avec la diète à faible indice glycémique, un apport supérieur en fibres et plus faible en gras avec une réduction des hyperglycémies ont été observés (34).

Quoique les études aient montré des effets positifs des diètes testées, les participants choisis, soit les enfants et les adolescents ou encore des sujets sans surplus de poids, ne permettent pas de généraliser les résultats à une population avec le DT1 et avec un surplus de poids, et donc davantage d'études sont requises. Il est surprenant de constater l'absence d'étude d'intervention spécifique pour les patients atteints de DT1 en surpoids ou obèses.

Recommandations nutritionnelles

La majorité des recommandations nutritionnelles pour les patients DT1 mettent l'accent sur le comptage des glucides dans le but d'ajuster les doses d'insuline à la quantité de

glucides consommés pour ainsi réduire l'excursion glycémique postprandiale (16, 35-37). La thérapie nutritionnelle suggérée pour les patients DT1 par trois associations nationales est résumée ci-dessous.

Au Canada, l'Association Canadienne du Diabète (ACD) mentionne que la thérapie nutritionnelle pourrait réduire l'HbA1c de 1-2% (2). Les recommandations nutritionnelles sont principalement axées sur la teneur en nutriments de l'alimentation et sur le calcul des glucides. Les recommandations pour les patients atteints de DT1 encouragent un apport en fibres plus élevé que ceux recommandés pour la population générale (25 à 50g par jour) et privilégient des aliments à faible indice glycémique pour contribuer à un meilleur contrôle glycémique (2).

Pour sa part, l'American Diabetes Association (ADA) aux États-Unis mentionne que la thérapie nutritionnelle permettrait de réduire l'HbA1c de 0,3-1% chez les patients atteints de DT1 (35) tandis que l'utilisation du calcul des glucides pour établir les doses d'insuline aux repas permet d'améliorer le contrôle glycémique (36). Pour l'apport en fibres, contrairement à l'ACD, l'ADA recommande une consommation équivalente à la population générale, mais suggère de consommer au moins la moitié des produits céréaliers sous forme de grains entiers. Les recommandations pour les apports en gras totaux, saturés et trans sont aussi équivalentes à la population générale. L'ADA mentionne également l'importance pour tout patient atteint de diabète de consulter une nutritionniste (diététicienne) pour un suivi nutritionnel adéquat et personnalisé. Par contre, une étude américaine auprès de 18 404 patients DT1 a montré que seulement 9% de ces patients avaient consulté une nutritionniste au cours des 9 dernières années (36).

Finalement, en France, la Fédération française des diabétiques (FFD) recommande une alimentation équilibrée contenant chacun des groupes alimentaires (38). Un référentiel portant sur les nouvelles recommandations vis-à-vis les glucides a également été émis en septembre 2016 par un groupe de travail commun de la SFD (Société Francophone du Diabète) et de l'AFDN (Association Française des Diététicien-Nutritionnistes) (37). Ce rapport discute de l'importance de regarder au-delà de la quantité de glucides des aliments et de s'attarder également à leur indice glycémique, en privilégiant les aliments à faible indice glycémique. De plus, ce référentiel évoque l'importance de regarder l'impact d'un aliment glucidique consommé seul ou associé à un aliment riche en lipides ou protéines, car ces macronutriments

peuvent prolonger l'excursion glycémique (37). Un second guide dédié aux médecins préparé par la Haute Autorité de Santé (HAS) mentionne que les adultes DT1 devraient s'attarder à lutter contre la sédentarité et suivre une planification alimentaire appropriée (39).

Dans ces trois pays, les associations indiquent que la thérapie nutritionnelle doit être individualisée, mais aucune ne propose un schéma alimentaire particulier (2, 36). Par ailleurs, alors que la prévalence du surpoids et de l'obésité est en nette augmentation dans la population atteinte de DT1, seule l'HAS suggère que les patients DT1 devraient atteindre ou maintenir un poids normal, soit un IMC ≤ 25 kg/m² (39).

Les bénéfices associés à certains schémas alimentaires chez les patients avec le DT2 peuvent difficilement être extrapolés aux patients avec le DT1 sans études préalables chez ce groupe. Des études qui démontrent des bénéfices suite à l'adoption d'un patron alimentaire spécifique pour les patients DT1 sont nécessaires pour établir des recommandations qui cibleront la qualité alimentaire et pas seulement la quantité de glucides de l'alimentation.

Conclusion

La prise en charge du DT1 se fait habituellement par une équipe multidisciplinaire de professionnels de la santé et a pour objectifs, entre autres, la gestion de l'insulinothérapie, le contrôle glycémique, la planification des repas et le comptage des glucides, ainsi que le dépistage et le suivi des complications associées au diabète (2). Depuis les dernières décennies, les patients avec un DT1 présentent de plus en plus de caractéristiques classiquement associées aux patients DT2, ce qui pourrait contribuer à majorer le risque de complications cardiovasculaires. L'alimentation pourrait jouer un rôle important pour amenuiser ou prévenir ce fardeau, tout comme la pratique régulière d'une activité physique. Toutefois, les recommandations nutritionnelles actuelles sont centralisées sur la quantité de glucides avec très peu de conseils pour la qualité alimentaire. Des études sont nécessaires pour établir des recommandations plus précises et valider l'utilité de schémas nutritionnels spécifiques chez cette population, en particulier pour améliorer la qualité alimentaire et la gestion de leur poids corporel.

Conflits d'intérêt :

A.F. : Aucun conflit d'intérêt

V.B. : Aucun conflit d'intérêt

R.R-L : Bourses : FRQ-S senior (Bourse; 2011-2015); Fonds de recherche : Canadian Diabetes Association, Astra-Zeneca, E Lilly, Cystic Fibrosis Canada, IRSC-foundation, JDRF, Merck, NIH, Novo-Nordisk, Société Francophone du Diabète, Sanofi-Aventis ; Consultation/ Comité avisé : Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer, Carlina Technology, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda ; Honoraires de conférences : Abbott, Astra-Zeneca, Boehringer, E Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis ; Dons matériel: Animas, Medtronic, Roche ; Subvention sans restriction pour activités cliniques et éducatives : E Lilly Lifescan, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, Sanofi ; Brevet : Biomarqueurs de risque de T2D ; Déclaration d'intervention: Pancréas artificiel & prolongement de la durée de vie de cathéters

V.G. : Aucun conflit d'intérêt

Bibliographie

1. 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;46(6):760-5.
2. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and the Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37(suppl 1).
3. 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;329(14):977-86.
4. 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;353(25):2643-53.
5. Laing SP. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:760-5.
6. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(7):937-48.
7. Aye T, Block J, Buckingham B. Toward closing the loop: an update on insulin pumps and continuous glucose monitoring systems. *Endocrinol Metab Clin North Am*.39(3):609-24.
8. Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344.
9. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus-when two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol*. 2012.
10. Leroux C, Gingras V, Desjardins K, et al. In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. 2015;25(5):444-51.
11. Conway B. Temporal patterns in overweight and obesity in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27:398-404.

12. van Dijk SB, Takken T, Prinsen EC, et al. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Netherlands Heart Journal*. 2012;20(5):208-18.
13. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, et al. Risk of Cardiovascular Disease and Total Mortality in Adults with Type 1 Diabetes: Scottish Registry Linkage Study. *PLoS Medicine*. 2012;9(10).
14. Dobrovolskiene R, Mockeviciene G, Urbonaite B, et al. The risk of early cardiovascular disease in Lithuanian diabetic children and adolescents: A type 1 diabetes register database based study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013;100(1):119-25.
15. Sastre J, Pinés PJ, Moreno J, et al. Metabolic control and treatment patterns in patients with type 1 diabetes in Castilla-La Mancha: The DIAbetes tipo 1 in Castilla La Mancha study. *Endocrinología y nutrición (English Edition)*. 2012;59(9):539-46.
16. Association CD. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and the Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2008;32(suppl 1).
17. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes - causes, effects and coping strategies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007;9(6):799-812.
18. Clayton D, Woo V, Yale JF, et al. Hypoglycemia. *Canadian Journal of Diabetes*. 2015;39:6-8.
19. Strachan MWJ, Ewing FME, Frier BM, et al. Food cravings during acute hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Physiology & Behavior Physiology & Behavior*. 2004;80(5):675-82.
20. Banck-Petersen P, Larsen T, Pedersen-Bjergaard U, et al. Adherence to guidelines for self-treatment of mild hypoglycaemia in type 1 diabetes. *European Diabetes Nursing*. 2007;4(1):18-22.
21. Savard V, Gingras V, Leroux C, et al. Treatment of Hypoglycemia in Adult Patients with Type 1 Diabetes: An Observational Study. *Canadian Journal of Diabetes*. 2016;40(4):318-23.

22. Brazeau AS, Gingras V, Leroux C, et al. A pilot program for physical exercise promotion in adults with type 1 diabetes: the PEP-1 program. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2014;39(4):465-71.
23. Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, et al. Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2006;38(8):1526-34.
24. 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;32(5):950-2.
25. Lee SI, Patel M, Jones CM, et al. Cardiovascular disease and type 1 diabetes: prevalence, prediction and management in an ageing population. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2015;6(6):347-74.
26. Gingras V, Leroux C, Fortin A, et al. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes and Metabolism*. 2017.doi:10.1016/j.diabet.2016.10.007.
27. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus--when two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):476-85.
28. Cardiometabolic Risk Working Group: Executive C, Leiter LA, Fitchett DH, et al. Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group. *Can J Cardiol*. 2011;27(2):e1-e33.
29. 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;44(1):73-81.
30. 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;52(5):801-9.

31. Gingras V, Leroux C, Desjardins K, et al. Association between Cardiometabolic Profile and Dietary Characteristics among Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Acad Nutr Diet*. 2015.
32. 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;32(9):1597-9.
33. 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. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2012;35(2):160-8.
34. 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. *Journal of the American Dietetic Association*. 2009;109(2):303-7.
35. American Diabetes A. 3. Foundations of Care and Comprehensive Medical Evaluation. *Diabetes Care*. 2016;39:23-35.
36. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3821-42.
37. Gazagnes AS, Bertoglio J, Martineau C. Regard nouveau sur les glucides pour la pratique en Diabétologie SFD, Septembre 2016.
38. FFD. L'équilibre alimentaire: Fédération Française des Diabétiques; [Available from: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/alimentation-diabete/equilibre-alimentaire>].
39. HAS. ALD 8 – Diabète de type de type 1 de l'adulte Juillet 2007.

Annexe 2

Article intitulé «Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components»

Par : Véronique Gingras, Catherine Leroux, **Andréanne Fortin**, Laurent Legault, Rémi Rabasa-Lhoret

Article **publié** en juin 2017 dans la revue *Diabetes and Metabolism*, Volume 43 (3)

(<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.10.007>)

Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes - A critical analysis of the metabolic syndrome and its components

Véronique Gingras a,b, Catherine Leroux a, Andréanne Fortin a,b, Laurent Legault a,c, and Rémi Rabasa-Lhoret a-b,d-e

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

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

c Montreal Children's Hospital, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada

d Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montreal, Quebec, Canada

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

Abbreviated title: Metabolic syndrome and type 1 diabetes

Word count: 3046

Number of Tables: 3

Address for correspondence and reprints requests:

Rémi Rabasa-Lhoret, MD., Ph.D.

Endocrinologist and Full Professor, Department of Nutrition, Montreal University

Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

110 avenue des Pins Ouest, Montréal (Québec) H2W 1R7,

Telephone: +15149875666, Fax: +15149875670

remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca

ABSTRACT

Patients with type 1 diabetes present an increased risk for cardiovascular diseases. The metabolic syndrome, a complex disorder defined by a cluster of interconnected factors including abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia and insulin resistance, has been proposed to identify patients with type 1 diabetes at high cardiovascular risk. The metabolic syndrome has been identified in 8 to 45% of patients with type 1 diabetes depending on the definition and cohort studied. However, clinicians and researchers face several issues with the criteria for metabolic syndrome in patients with type 1 diabetes, questioning its value in routine care. For example, three criteria can lead to overestimation of the metabolic syndrome prevalence; the impaired fasting glucose criterion is irrelevant as it is automatically fulfilled, and the large use of antihypertensive and lipid-lowering medications for cardiac and renal preventive purpose can contribute to overestimate the prevalence of elevated blood pressure and elevated triglycerides. In cross-sectional studies, the metabolic syndrome has been associated mostly with increased risk for microvascular complications while the predictive value of the metabolic syndrome for micro and macrovascular outcomes was inconsistent in prospective cohorts. Identifying diabetic patients at increased risk for cardiovascular complications and early mortality is crucial from a preventive standpoint, however, for patients with type 1 diabetes, the current metabolic syndrome definition may not be the most suitable tool. The aims of the present article are to review the applicability and limitations of the metabolic syndrome in patients with type 1 diabetes and to discuss alternative avenues to identify high-risk patients.

Keywords: Type 1 diabetes, metabolic syndrome, definition, insulin resistance, cardiovascular risk

1. METABOLIC SYNDROME

Definition

In the general population, the metabolic syndrome (MetS) is defined by a cluster of interconnected factors, which confers a 2-fold increase in the risk of cardiovascular atherosclerotic diseases and a 5-fold increase in the risk of type 2 diabetes mellitus [1]. The MetS has been studied for several decades with the objective of identifying patients who would most benefit from specific preventive or therapeutic interventions (lifestyle or pharmacotherapy). The pathophysiology and the definition of the MetS have been largely

debated and various definitions and criteria have been proposed (Table 1) [1-4]. Recently, the International Diabetes Federation (IDF) and the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) representatives agreed on the criteria for the clinical diagnosis of the MetS including elevated waist circumference, elevated triglycerides, reduced HDL-cholesterol, elevated blood pressure and elevated fasting glucose (Table 1) (87).

Ongoing issues with metabolic syndrome

The MetS has been widely debated about its definition, its underlying mechanisms and its association with cardiovascular risk. In a critical appraisal of the MetS, Kahn et al. identified several concerns including ambiguity about criteria and thresholds, and the unclear value of the “syndrome” compared to each component alone for risk identification and treatment [5]. For example, the dysglycemia criterion has been modified considerably throughout the multiple definitions. In the World Health Organization (WHO) definition, insulin resistance was the central component for diagnosis and it was defined as either type 2 diabetes, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, or hyperinsulinemia. In the subsequent definitions, increased fasting blood glucose (with various thresholds) or diabetes diagnostic were used as a more realistic assessment in larger populations. Also, there is no agreement on the measuring method for certain criteria, which makes it difficult to compare studies; e.g. the WHO suggests to measure waist circumference at the midpoint between the lowest point of the last rib and the top of the iliac crest [6] while the National Institutes of Health (NIH) suggests to measure it at the top of the iliac crest [7]. Still, both measures appear to be good clinical markers of cardiometabolic risk [8]. However, to avoid differences in measurement from one professional to another, a rigorous and consistent technique is necessary. Moreover, sex-specific thresholds have been identified for waist circumference and HDL-cholesterol, but it has also been suggested that ethnic-specific thresholds may be required for certain criteria and in the most recent definition of the MetS, waist circumference cut-offs based on ethnicity have been proposed (87). It is also debated whether the MetS as a whole is more important than the sum of its components. Still, a meta-analysis suggested that the MetS is a strong risk factor of morbidity and mortality [9]. Despite the general concerns associated with the MetS, its diagnosis in the general population has been widely used as a simple and practical tool for identifying patients who deserve greater attention for cardiovascular disease and diabetes prevention [10]. However, additional issues arise with regards to the MetS definition and

usefulness in patients with type 1 diabetes, a population characterized by insulin deficiency. The following article aims to review the applicability and limitations of the MetS (definition and threshold values) in patients with type 1 diabetes and discuss other potential avenues to identify patients with an increased cardiovascular disease risk.

A critical analysis of metabolic syndrome criteria for type 1 diabetes

Elevated fasting glucose

All the actual definitions of the MetS present limitations for studies in type 1 diabetes, since the hyperglycemia criterion is automatically fulfilled, likely leading to a prevalence overestimation. Although the first MetS definition by the WHO included several markers of impaired glucose metabolism such as hyperinsulinemia, the subsequent definitions simplified this criterion by including only elevated fasting blood glucose. For patients with type 1 diabetes, replacing elevated fasting blood glucose by an estimation of insulin resistance suitable for type 1 diabetes could be more appropriate. Insulin sensitivity estimation formulas and their potential application in type 1 diabetes are discussed in a section below.

Elevated triglycerides (or treatment)

Patients with type 1 diabetes are often treated with lipid-lowering medications for preventive rather than curative purpose, at least initially. According to the 2013 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines on vascular protection in people with diabetes, patients aged > 40 years or having ≥ 15 years of diabetes duration as well as those having micro or macrovascular complications should be on anti-hypertensive drugs targeting the renin-angiotensin system and statins for cardiac and renal preventive purpose [11]. In most patients, it is virtually impossible to isolate if the treatment was implemented exclusively for primary prevention reasons, which should probably not be considered a criterion for the MetS, or if the treatment was implemented because the patient had reached the threshold for treatment, which should indeed fulfill the criterion for MetS.

Elevated blood pressure (or treatment)

As for the triglycerides criterion, the elevated blood pressure criterion is associated with issues for patients with type 1 diabetes. Current recommendations include the use of antihypertensive medication targeting the renin-angiotensin system for a wide range of patients for renal preventive purpose [11]. Assuming healthcare professionals would implement all recommended cardiac and renal preventive pharmacological treatments, all patients with at

least 15 years of diabetes and/or aged above 40 years will fulfill the 3 required criteria (diabetes, hypertension and dyslipidemia) to establish MetS in most definitions, which clearly lead to overestimation of the prevalence in this very large subgroup of patients.

Reduced HDL-Cholesterol

HDL-Cholesterol is a routinely accessible lipoprotein measurement, and lower values are associated with increased cardiovascular risk in type 1 diabetes [12, 13]. However, partially due to the low portal insulin concentration, patients with type 1 diabetes are usually characterized with higher HDL-cholesterol concentrations than non-diabetic patients [14]. Thereby, the “low HDL-cholesterol” cut-off in the MetS criteria definition might need to be re-evaluated at a higher level in patients with type 1 diabetes compared to the general population.

Elevated waist circumference

As in the general population, elevated waist circumference has been associated with insulin resistance in type 1 diabetes [15] and it is an accessible measurement in clinical setting. Considering the increased adiposity observed in the type 1 diabetes population over the last decades and its adverse effects on blood pressure, blood lipids and insulin requirements [16], waist circumference probably represents an important clinical marker which could be modified positively with lifestyle interventions [17]. Overall, for patients with type 1 diabetes, waist circumference appears less prone to bias than other MetS criteria.

2. METABOLIC SYNDROME AND TYPE 1 DIABETES

Metabolic syndrome as a risk indicator in type 1 diabetes

MetS prevalence as well as diabetes-associated complications have been measured in several large cohorts of type 1 diabetes patients, using different definitions. Table 2 presents the cross-sectional studies and prospective cohorts examining the MetS in type 1 diabetes, including the prevalence and associated complications. Studies in adults with type 1 diabetes published before October 2016, available in English or French, were included. The MetS prevalence varies from 8 to 45%, depending on the studied population, age of the cohort and the definition used. The prevalence is higher in older cohorts [18, 19] and slightly higher using the WHO definition as compared to other definitions in the same cohorts [19-21]. The higher prevalence observed with the WHO definition could be explained by the addition of the microalbuminuria criterion. Results on the association between the MetS and diabetes-related

outcomes vary widely depending on the definitions used and outcomes examined. In cross-sectional studies, MetS was found to be associated mostly with elevated risk of microvascular complications. It has been associated with nephropathy [18, 22, 23], neuropathy [18, 23, 24] and severe retinopathy [25, 26]. Thorn et al. showed, using the NCEP-ATP III definition, that all individual components of the MetS also independently predicted diabetic nephropathy [22], while McGill et al. found no predictive value of individual components of the MetS with the WHO definition for their micro and macrovascular outcomes [26]. Only the studies using the WHO definition [24, 26, 27] or the IDF [28] have identified an increased prevalence of macrovascular complications or greater risk factors. Prospective studies have also examined the association between the MetS and the development of micro and macrovascular complications, and the different definitions have been compared. Thorn et al. [20] showed that, despite similar prevalence of the MetS across definitions, the WHO definition was associated with the highest risk of cardiovascular outcomes, while the IDF definition was a weaker predictor. Overall, their results identified the MetS as a risk factor for cardiovascular outcomes beyond the traditional risk associated with the presence of albuminuria [20]. This is, however, inconsistent with the findings from Pambianco et al. who showed a similar association between all the MetS definitions with diabetes-related mortality, renal failure and coronary artery disease [21]. However, the individual components of the MetS were better predictor individually than the MetS as a whole, while the microalbuminuria criterion was the strongest predictor of all outcomes [21]. Merger et al. found an association between the MetS using the NCEP ATP III definition with micro and macrovascular complications independently of age, sex, diabetes duration and glycemic control, but has not examined individual MetS components [29]. On the other hand, using the IDF definition of the MetS in the DCCT study, Kilpatrick et al. found no predictive value of the MetS for any micro or macrovascular outcomes [30] while Davis et al. also found no association between any definition of the MetS and cardiac or all-cause mortality after adjustment for age and eGDR in the Fremantle Diabetes Study [19]. Altogether, the findings on the association between the MetS and micro and macrovascular outcomes are inconsistent with regards to the outcomes and the predictive value beyond individual components. Combined with the limitations relative to its criteria in type 1 diabetes, the MetS appears as an inconclusive marker for the prediction of cardiovascular risk in this population.

Cardiometabolic risk in type 1 diabetes

Patients with type 1 diabetes present a 10-fold increased risk of developing cardiovascular disease as compared with an age-matched non-diabetic population with cardiovascular event as the leading cause of mortality in this population [31]. Early identification of very high-risk individuals is crucial from a preventive standpoint. First, patients' profile appears to have unfavourably evolved over the last decades. Overweight and obesity is now common in patients with type 1 diabetes [32]. In the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study, the prevalence of overweight increased from 29% at inclusion to 42% at follow-up (18 years) and obesity rates increased from 3% to 23% over the same timeframe [32]. In parallel with the temporal trend in overweight and obesity rates comparable to the one observed in the general population, insulin-treated patients might be more prone to weight gain over time [16]. As reviewed by Cleland et al. [33], the balance between glycemic control and weight gain for cardiovascular outcomes in type 1 diabetes patients on intensive insulin regimen is complex and needs to be further addressed. Indeed, weight gain in patients with type 1 diabetes could further increase their cardiovascular risk. In the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) study, after 6.1 years of follow-up, patients in the upper quartile of weight gain presented more hypertension, dyslipidemia and required higher insulin doses, all factors predisposing to cardiovascular diseases [16]. Overall, good glycemic control remains a priority in type 1 diabetes with multiple proven benefits [34, 35], but it is possible that important weight gain could, at least in part, mitigate the benefits of good glycemic control. The term "Double diabetes" has emerged to describe a combination of type 1 diabetes and features of type 2 diabetes including obesity, insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, and other cardiometabolic risk factors [36, 37]. Recent studies defined double diabetes as the combination of type 1 diabetes with the MetS [29, 30]. Other potential characteristics of double diabetes have been proposed and include, for example; hepatic steatosis, smoking, strong family history of type 2 diabetes, and insulin resistance estimated either from high insulin doses (unit/kg) or a low estimated glucose disposal rate (eGDR) [37]. Whether the identification of the MetS in patients with type 1 diabetes is a useful marker of insulin resistance remains uncertain, as described above. Identifying, in clinical settings, patients with type 1 diabetes at higher cardiovascular risk is important. Available literature clearly indicates that factors such as age, diabetes duration, chronic hyperglycemia, presence of microvascular

complications, especially microalbuminuria, and impaired renal function or nephropathy, do identify higher risk patients [37-39]. Whether the modification of the MetS criteria, insulin resistance estimation or cardiovascular risk prediction formulas can provide additional value and/or easier diagnosis remains an open question.

Estimated insulin resistance/sensitivity

Insulin resistance has been proposed as a good predictor of complications in type 1 diabetes [25, 37, 40]. The gold standard for insulin resistance measurement is the euglycemic-hyperinsulinemic clamp [41]. However, this measure is invasive, costly, as well as time and personnel consuming which makes it unpractical for use in clinical setting. Formulas using clinical risk factors measured in routine care have been proposed and validated with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp (Table 3). First, the estimated glucose disposal rate (eGDR; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) study) has been validated in a relatively small sample (n=24) of patients with type 1 diabetes [15]. The eGDR has been associated with higher risk for complications in type 1 diabetes in several studies [25, 42, 43]. However, there is no accepted cut-off to define insulin resistance, both with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and with the eGDR. Various cut-off values have been identified: Chillarón et al. showed an increased prevalence of complications (micro or macroalbuminuria, retinopathy, neuropathy) in the lowest eGDR tertile (<8.16 mg/kg/min) [25], Bulum et al. found that, in a cohort of 353 patients, eGDR <7.82 mg/kg/min was associated with a higher urinary albumin excretion [42], while Olson et al. showed that low baseline eGDR (<6.22 mg/kg/min) was a strong predictor for mortality over a 10-year period [43]. Prospective studies are needed to validate an appropriate cut-off to identify patients at higher cardiovascular risk and to address some of the following limitations. First, the eGDR uses hypertension in its calculation. As mentioned above, patients are often treated with anti-hypertensive medications for cardiac and renal prevention. In such cases, it is likely that insulin resistance would be overestimated. Also, the eGDR formula would need to be validated in different ethnic groups considering it includes waist-to-hip ratio, a measure that varies according to ethnicity (87). More recently, Dabelea et al. developed a different insulin sensitivity score based in a sample of 53 youths with various ethnic origins (SEARCH for diabetes in Youth study) [44]. In their models, most of the insulin sensitivity variability was explained by waist circumference alone. This formula would need to be validated in adults.

Also, it was developed in a mixed group of patients with type 1 and type 2 diabetes, which could offer a large applicability, but it could also limit its ability to provide refined diagnosis for patients with type 1 diabetes. Finally, Duca et al. also developed an insulin sensitivity estimation formula in adults (n=36 with type 1 diabetes and n=41 non-diabetic) from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study [45]. Their best fit model also included adiponectin, however as this measure is infrequently available and non-standardized, the model proposed for clinical use excluded this variable. When compared to previous estimated insulin sensitivity formulas (EDC eGDR and SEARCH eIS), the CACTI eIS formula had a better correlation with clamp-measured insulin sensitivity. However, this was established in a small subsample of 12 patients [45]. In a subsequent prospective observational study, the CACTI eIS was shown to predict the odds of developing albuminuria, diabetic retinopathy and coronary artery calcium deposition over a 6-year period in adults with type 1 diabetes [46]. This formula is promising and based on easily available measures. Future studies should aim at determining a cut-off value and validating its use for cardiovascular risk prediction in various populations. Other prognostic models for cardiovascular risk estimation, also using clinical risk factors, have recently been developed and are discussed below.

Prognostic Models for cardiovascular risk

Prognostic models have been derived from large type 1 diabetes cohorts to predict the risk of coronary heart disease [47] and major vascular outcomes [13]. After having demonstrated that the Framingham risk equation was a poor predictor of coronary heart disease in type 1 diabetes in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC) cohort [48], a subsequent model was developed and validated in this same cohort [47]. Different characteristics were identified for coronary heart disease prediction in each gender; in men: high white blood cell count, micro or macroalbuminuria, low HDL-cholesterol and longer diabetes duration; in women: larger waist-to-hip ratio, higher non-HDL-cholesterol, higher systolic blood pressure, use of blood pressure medication, and longer diabetes duration. Interestingly, HbA1c and eGDR, two variables included in the study, did not appear in their final model. Another predictive model for type 1 diabetes was also developed by Soedamah-Muthu et al. [13] This model has been derived from the EURODIAB Prospective Complications Study and it has been validated in 3 large prospective cohorts to predict major vascular outcomes. The final model included age, HbA1c level, waist-to-hip ratio,

albumin/creatinine ratio, and HDL-cholesterol, and it was able to identify patients with either a good or poor prognosis for the evaluated outcomes. Both models are derived from indicators accessible in clinical care and could be very useful to identify high-risk individuals who would benefit from targeted interventions. Again, the “blood pressure medication” criterion is used in one of the formula and could represent a limitation. Also, no study has compared these models and no model has been implemented in clinical care settings to examine the acceptability and usefulness of such indicators for physicians.

3. CONCLUSION

Patients with type 1 diabetes are at very high risk for cardiovascular complications. With the increasing prevalence of obesity and associated cardiometabolic risk factors, this risk has probably evolved over the last decades. Early identification of patients at very high risk is important in order to propose preventive strategies. Using the MetS has been proposed to identify such patients. However, considerable limitations exist with regards to the criteria and/or cut-off values. Mainly, the wide use of antihypertensive and lipid-lowering medications for cardiac and renal preventive purpose as well as the irrelevance of the impaired fasting glucose criterion in type 1 diabetes are likely to generate an overestimation of the MetS prevalence. In addition, the association between the MetS and micro and macrovascular complications varies widely based on the population and definition used, questioning its usefulness to predict long-term risk in these patients. Adapting the risk assessment for type 1 diabetes population is required, with either a revised version of the MetS criteria (e.g. different threshold for HDL-cholesterol and surrogate insulin resistance marker instead of hyperglycemia) or a validation of predictive formulas, which have been shown to be promising. Prospective studies are required to explore their applicability in clinical practice to identify high-risk subgroups of patients. Meanwhile, in addition to optimal glucose control as well as timely implementation of cardiometabolic preventive pharmacotherapy, guiding patients to optimize their lifestyle appears a reasonable first line preventive and treatment measure. Future research should focus on the identification of high-risk individuals in clinical settings and on the development of targeted lifestyle or pharmacological interventions.

Disclosure of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

Funding: VG and RRL are research scholar of FRQS (Fonds de Recherche du Québec en Santé). The J-A DeSève research chair to RRL supported this work

Table A 0-1 Definitions of the metabolic syndrome

	WHO 1999 (2)	NCEP-ATP III 2001 (188)	IDF 2005 (60)	Consensus (IDF and AHA/NHLBI) 2009 (1)
General	Hyperglycemia + 2 components	≥3 components	Abdominal obesity + 2 components	≥3 components
Abdominal obesity	BMI >30 kg/m ² and/or WHR M >0.90 F >0.85	Waist circumference M >102 cm F >88 cm	Waist circumference (ethnic dependent) M ≥94 cm F ≥80 cm	Waist circumference (ethnic dependent) M ≥102 cm F ≥88 cm
Hypertension	≥140/≥90 mmHg	≥130/≥85 mmHg	≥130/≥85 mmHg or treatment	≥130/≥85 mmHg or treatment
HDL cholesterol	M <0.9 mmol/L F <1.0 mmol/L	M <1.0 mmol/L F <1.3 mmol/L	M <1.03 mmol/L F <1.29 mmol/L or treatment	M <1.0 mmol/L F <1.3 mmol/L or treatment
Triglycerides	≥1.7 mmol/L	≥1.7 mmol/L	>1.7 mmol/L or treatment	>1.7 mmol/L or treatment
Hyperglycemia	Diabetes diagnostic or fasting blood glucose ≥6.1mmol/L or hyperinsulinemia	Fasting blood glucose ≥6.1 mmol/L	Diabetes diagnostic or fasting blood glucose ≥5.6 mmol/L	Diabetes diagnostic or fasting blood glucose ≥5.6 mmol/L
Microalbuminuria	Urinary albumin secretion rate ≥20 µg/min or albumin-to- creatinine ratio 30 mg/g	-	-	-

WHO = World Health Organization

NCEP = National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

IDF = International Diabetes Federation

AHA/NHLBI = American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute

M = Male; F = Female; WHR = Waist-to-hip ratio

Table A 0-2 Prevalence of the metabolic syndrome and associated complications among type 1 diabetes patients

Reference, study and country	Year	N	Age (mean)	Definition	Prevalence	Associated complications
Cross-Sectional Studies						
Thorn et al. 2005 (22) FinnDiane; Finland	2004	2415	37	NCEP-ATP III	39%	The MetS was independently associated with diabetic nephropathy, as were all individual components.
Metascreen Writing Committee. 2006 (18) Metascreen survey; Italy	2002	638	48	AHA/NHLBI IDF	34% 41%	AHA/NHLBI MetS definition was independently associated with nephropathy and neuropathy while the IDF definition was additionally associated with cardiovascular disease.
McGill et al. 2008 (26) Diabetes Center Database; Australia	1988 to 2003	427	30-35	WHO**	15%	Among patients with ≥ 20 years duration of diabetes, the MetS was associated with stroke, peripheral vascular disease and severe retinopathy. Individual components alone did not predict the outcomes.
Chillarón et al. 2010 (23) Outpatient Endocrinology Clinic; Spain	2008	91	40	NCEP-ATP III	32%	The MetS was associated with microvascular (retinopathy, neuropathy and nephropathy) but not macrovascular complications.
Ghosh et al. 2010 (28) Hospital-based database; Scotland	2007	365	39-55	WHO***	31%	The MetS was associated with neuropathy and macrovascular events (ischaemic heart disease and myocardial infarction).
Momesso et al. 2011 (27) State Institute for Diabetes & Endocrinology; Brazil	-	45 women	36	WHO	45%	Mean epicardial adipose tissue is higher in patients with the MetS as well as in patients with central obesity.
Prospective Cohorts						
Davis et al. 2007 (19) * Fremantle Diabetes Study; Australia	1996 to 2006	127	42	WHO NCEP-ATP III IDF	45% 42% 39%	All MetS definitions had no predictive value for cardiac or all-cause mortality in age and eGDR adjusted models.
Kilpatrick et al. 2007 (31) DCCT; United States	1983	1427	27	IDF*	15%	The MetS had no predictive value for retinopathy, nephropathy, cardiovascular or any macrovascular outcomes.

	1992	244	36	IDF*	36%	
Pambianco et al. 2007 (21) †	1988 to 1994	514	29	WHO AHA/NCEP‡ IDF	21% 12% 8%	All MetS definitions predicted diabetes-related mortality, renal failure and coronary artery disease. Individual components of the MetS alone better predicted the outcomes than overall MetS.
Thorn et al. 2009 (20) †	1997 to 2002	3783	37	WHO NCEP-ATP III IDF	44% 35% 36%	The WHO definition was the only predictor for cardiovascular and mortality outcomes independently of traditional risk factors and nephropathy. All individual components of the MetS except obesity were independent predictors of examined outcomes.
Merger et al. 2016 (30)	< 2013	31119	36-45	NCEP-ATP III	25%	The MetS was associated with a higher prevalence of macro (coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease and diabetic foot syndrome) and microvascular (retinopathy and nephropathy) complications, independently of sex, age and diabetes duration as well as glucose control (HbA1c < or > 7%).

* Waist circumference criteria replaced with BMI criteria ($\geq 25 \text{ gm/m}^2$); ** Modified, did not include waist-to-hip ratio; *** Obesity defined only with BMI; † Differs from the NCEP-ATPIII definition for HDL-Cholesterol (<0.9 mmol/l in men and <1.1 mmol/l in women); ‡ N, Age and Prevalence at baseline; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; EDC Study: Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study

Table A 0-3 Insulin sensitivity estimation formulas in type 1 diabetes

Study	Formula	Sample from which the formula was derived
Estimated glucose disposal rate (eGDR); Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) study; 2000 (15)	$\text{eGDR} = 24.31 - 12.22 (\text{waist-to-hip ratio}) - 3.29 (\text{hypertension; } 1=\text{yes, } 0=\text{no}) - 0.57 (\text{glycated hemoglobin, in percentage})$	24 Adults (20-49 years old) with type 1 diabetes
Estimated Insulin sensitivity (eIS); SEARCH for diabetes in Youth study; 2011 (45)	$\log_e \text{IS} = 4.64725 - 0.02032 (\text{waist, in cm}) - 0.09779 (\text{glycated hemoglobin, in percentage}) - 0.00235 (\text{triglycerides, in mg/dl})$	53 Youths (12-19 years old) with type 1 or type 2 diabetes
Insulin sensitivity estimation (ISe); Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study; 2016 (46)	$\text{ISe} = \exp (4.1075 - 0.1299 (\text{waist, in cm}) - 1.05819 (\text{insulin dose, in daily units per kg}) - 0.00354 (\text{triglycerides, in mg/dl}) - 0.00802 (\text{diastolic blood pressure, in mmHg}))$	36 Adults with type 1 diabetes and 41 non-diabetic adults

REFERENCES

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. 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, 120(16):1640-1645.
2. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003, 290(16):2159-2167.
3. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J: The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005, 12(6):295-300.
4. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A: 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, 285(19):2486-2497.
5. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, American Diabetes A, European Association for the Study of D: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28(9):2289-2304.
6. Organization WH: Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 8-11 December 2008. Geneva, Switzerland: WHO; 2011. In.
7. Health. NIO: The Practical Guide to the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. National Institutes of Health: Bethesda, MD, 2000 (NIH publication no. 00-4084).
8. Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, Janssen I, Kahn HS, Katzmarzyk PT, Kuk JL, Seidell JC, Snijder MB, Sorensen TI et al: Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev* 2008, 9(4):312-325.

9. Galassi A, Reynolds K, He J: Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006, 119(10):812-819.
10. Cardiometabolic Risk Working Group: Executive C, Leiter LA, Fitchett DH, Gilbert RE, Gupta M, Mancini GB, McFarlane PA, Ross R, Teoh H, Verma S et al: Identification and management of cardiometabolic risk in Canada: a position paper by the cardiometabolic risk working group (executive summary). *Can J Cardiol* 2011, 27(2):124-131.
11. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Booth G, Cheng AY: Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Methods. Can J Diabetes* 2013, 37 Suppl 1:S4-7.
12. Hero C, Svensson AM, Gidlund P, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K: LDL cholesterol is not a good marker of cardiovascular risk in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2016, 33(3):316-323.
13. Soedamah-Muthu SS, Vergouwe Y, Costacou T, Miller RG, Zgibor J, Chaturvedi N, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, Rewers M, Forsblom C et al: Predicting major outcomes in type 1 diabetes: a model development and validation study. *Diabetologia* 2014, 57(11):2304-2314.
14. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Costantino F, Canu T, Scifo P, De Taddeo F, Maffi P, Secchi A et al: Reduced intrahepatic fat content is associated with increased whole-body lipid oxidation in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005, 48(12):2615-2621.
15. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ: Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000, 49(4):626-632.
16. 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, 280(2):140-146.
17. Leroux C, Gingras V, Desjardins K, Brazeau AS, Ott-Braschi S, Strychar I, Rabasa-Lhoret R: In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015, 25(5):444-451.
18. 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, 29(12):2701-2707.

19. 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, 78(3):412-417.

20. Thorn LM, Forsblom C, Waden J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, Groop PH, Finnish Diabetic Nephropathy Study G: Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32(5):950-952.

21. 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, 30(5):1248-1254.

22. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, Waden J, Ronnback M, Rosengard-Barlund M, Bjorkesten CG et al: Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 2005, 28(8):2019-2024.

23. Chillaron JJ, Flores-Le-Roux JA, Goday A, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, Cano-Perez JF, Pedro-Botet J: [Metabolic syndrome and type-1 diabetes mellitus: prevalence and associated factors]. *Rev Esp Cardiol* 2010, 63(4):423-429.

24. Ghosh S, et al., Metabolic syndrome in type 1 diabetes. *International Journal of Diabetes Mellitus*, 2010: p. 38-42.

25. Chillaron JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, Cano-Perez JF, Pedro-Botet J: Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(9):3530-3534.

26. 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, 22(1):18-23.

27. 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, 91(1):47-53.
28. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC: The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005, 366(9491):1059-1062.
29. Merger SR, Kerner W, Stadler M, Zeyfang A, Jehle P, Muller-Korbsch M, Holl RW, Initiative DPV, German BCNDm: Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016, 119:48-56.
30. 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, 30(3):707-712.
31. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC: Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003, 46(6):760-765.
32. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, Orchard TJ: Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010, 27(4):398-404.
33. 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, 56(7):1462-1470.
34. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B, Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005, 353(25):2643-2653.
35. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 1995, 47(6):1703-1720.
36. Teupe B, Bergis K: Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet* 1991, 337(8737):361-362.
37. Cleland SJ: Cardiovascular risk in double diabetes mellitus--when two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol* 2012, 8(8):476-485.

38. Allen KV, Walker JD: Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26(8):2389-2391.
39. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B, Brunzell JD, Diabetes C et al: Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* 2011, 171(5):412-420.
40. Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL: [Metabolic syndrome, insulin resistance and cardiovascular disease in type-1 diabetes mellitus]. *Arq Bras Cardiol* 2010, 94(1):134-139.
41. Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard JP: How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes Metab* 2011, 37(3):179-188.
42. Bulum T, Duvnjak L, Prkacin I: Estimated glucose disposal rate in assessment of renal function in patients with type 1 diabetes. *Coll Antropol* 2012, 36(2):459-465.
43. Olson JC, Erbey JR, Williams KV, Becker DJ, Edmundowicz D, Kelsey SF, Tyrrell KS, Orchard TJ: Subclinical atherosclerosis and estimated glucose disposal rate as predictors of mortality in type 1 diabetes. *Ann Epidemiol* 2002, 12(5):331-337.
44. Dabelea D, D'Agostino RB, Jr., Mason CC, West N, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Maahs D, Klingensmith G, Knowler WC, Nadeau K: Development, validation and use of an insulin sensitivity score in youths with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetologia* 2011, 54(1):78-86.
45. Duca LM, Maahs DM, Schauer IE, Bergman BC, Nadeau KJ, Bjornstad P, Rewers M, Snell-Bergeon JK: Development and Validation of a Method to Estimate Insulin Sensitivity in Patients With and Without Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101(2):686-695.
46. Bjornstad P, Maahs DM, Duca LM, Pyle L, Rewers M, Johnson RJ, Snell-Bergeon JK: Estimated insulin sensitivity predicts incident micro- and macrovascular complications in adults with type 1 diabetes over 6 years: the coronary artery calcification in type 1 diabetes study. *J Diabetes Complications* 2016, 30(4):586-590.
47. Zgibor JC, Ruppert K, Orchard TJ, Soedamah-Muthu SS, Fuller J, Chaturvedi N, Roberts MS: Development of a coronary heart disease risk prediction model for type 1 diabetes: the Pittsburgh CHD in Type 1 Diabetes Risk Model. *Diabetes Res Clin Pract* 2010, 88(3):314-321.

48. Ruppert K, Roberts MS, Orchard TJ, Zgibor JC: Cardiovascular disease risk prediction in type 1 diabetes: accounting for the differences. *Diabetes Res Clin Pract* 2007, 78(2):234-237.