

## Type 1 Diabetes and Metabolic Syndrome: Exploring a Complex Relationship

### Diabète de Type 1 et Syndrome Métabolique : Exploration d'une Relation Complexe

Dhoha Ben Salah<sup>1</sup>, Mouna Elleuch<sup>1</sup>, Siddiqa Soomauroo<sup>1</sup>, Khoulood Boujelben<sup>1</sup>, Imen Turki<sup>2</sup>, Faten Hadjkacem<sup>1</sup>, Nadia Charfi<sup>1</sup>, Fatma Mnif<sup>1</sup>, Mouna Mnif<sup>1</sup>, Mohamed Abid<sup>1</sup>, Nabila Rekik<sup>1</sup>

1. Service d'Endocrinologie-Diabétologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie
2. Laboratoire de Recherche « Qualité des Soins et Management des Services de Santé Maternelle » LR12ES03, Commission Doctorale « Sciences de la Santé », Faculté de Médecine de Sousse, Université de Sousse, 4002 Sousse, Tunisie

#### RÉSUMÉ

**Introduction:** Le syndrome métabolique (SM) est responsable de l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients présentant un diabète de type 2. Peu d'études se sont intéressées au SM chez les diabétiques de type 1 (DT1).

**Objectif:** Décrire les caractéristiques cliniques, biochimiques et thérapeutiques des DT1 atteints du SM.

**Méthodes:** Une étude rétrospective a été réalisée. Elle a inclus 36 patients, atteints de DT1 et de SM, hospitalisés dans le Service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU Hédi Chaker de Sfax-Tunisie, de 1997 à 2020. Le SM a été défini selon les critères NCEP-ATP III.

**Résultats:** L'âge moyen des patients était de 53 ans. La durée moyenne du diabète était de 15 ans. Le SM est apparu après une durée moyenne du diabète de 13,7 ans. Une HTA a été rapportée chez 21 patients (58,3%). L'IMC moyen était de 26 kg/m<sup>2</sup>. Le taux moyen de cholestérol total était de 4,59 mmol/l±1,18, celui des triglycérides de 1,67 mmol/l±0,81. Le taux moyen d'HDL-cholestérol était de 0,96 mmol/l±0,29. Dans la majorité des cas (80%), le SM s'agissait de l'association d'une dyslipidémie, d'une HTA et d'un diabète. Sur le plan thérapeutique, la dose moyenne d'insuline utilisée était de 0,8 UI/kg/jour. L'association de metformine a été nécessaire dans 18 cas (50%). Les complications microvasculaires étaient présentes chez tous les patients. Le risque cardiovasculaire était très élevé chez tous les patients.

**Conclusion:** La prévalence du SM au cours du DT1 est en augmentation. Il indique un risque accru de complications micro et macrovasculaires.

**Mots clés:** Diabète de type 1, syndrome métabolique, risque cardiovasculaire

#### ABSTRACT

**Introduction:** Metabolic syndrome (MS) is responsible for the increased cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Few studies have focused on MS in type 1 diabetes mellitus (T1DM).

**Aim:** To describe the clinical, biochemical and therapeutic characteristics of T1DM patients affected by MS.

**Methods:** A retrospective study was carried out. It included 36 patients, suffering from T1DM and MS, hospitalized in the Endocrinology-Diabetology Department of the Hédi Chaker University Hospital of Sfax-Tunisia, from 1997 to 2020. MS was defined according to the NCEP-ATP III criteria.

**Results:** The mean age of the patients was 53 years. The mean duration of diabetes was 15 years. The MS appeared after a mean duration of diabetes of 13.7 years. Hypertension was reported in 21 patients (58.3%). The mean BMI was 26 kg/m<sup>2</sup>. The mean total cholesterol level was 4.59 mmol/l ±1.18, and the mean triglycerides level was 1.67 mmol/l ±0.81. The mean HDL-cholesterol level was 0.96 mmol/l ±0.29. In the majority of cases (80%), MS was the combination of dyslipidemia, hypertension and diabetes. Therapeutically, the average dose of insulin used was 0.8 IU/kg/day. The combination of metformin was necessary in 18 cases (50%). Microvascular complications were present in all patients. The cardiovascular risk was very high in all patients.

**Conclusion:** The prevalence of MS during T1DM is increasing. It indicates an increased risk of micro and macrovascular complications.

**Key words:** Cardiovascular risk, Metabolic syndrome, Type 1 diabetes mellitus

#### Correspondance

Imen Turki

Laboratoire de Recherche « Qualité des Soins et Management des Services de Santé Maternelle » LR12ES03, Commission Doctorale « Sciences de la Santé », Faculté de Médecine de Sousse, Université de Sousse, 4002 Sousse, Tunisie

Email: imen\_turki1992@hotmail.fr

## INTRODUCTION

Le syndrome métabolique (SM) consiste en une constellation d'anomalies métaboliques qui confèrent un risque accru de maladie cardiovasculaire (MCV) et de diabète sucré. En 2001, le National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) a élaboré une définition du SM (1), qui a été mise à jour par l'American Heart Association et le National Heart Lung and Blood Institute en 2005 (2). Le SM est lié classiquement à la survenue ultérieure d'un diabète de type 2 (DT2). Pour les personnes atteintes du SM, le risque relatif de développer le DT2 est de l'ordre de 3, mais peu d'études se sont intéressées à l'association SM-DT1, dont la coexistence peut être associée à un risque accru de morbidité et de mortalité liées aux maladies cardiovasculaires (3). L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques chez les DT1 ayant un SM.

## MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective qui a inclus 36 patients atteints d'un DT1 ayant un SM, suivis au service d'endocrinologie diabétologie du CHU Hédi Chaker de Sfax-Tunisie entre 1997 et 2020. Le diagnostic du SM était posé selon les critères du NCEP-ATP III avec la présence d'au moins 3 critères parmi les 5 suivants : tour de taille supérieur à 102 cm chez les hommes ou 88cm chez les femmes, une pression artérielle supérieure à 130/85 mmHg, un taux de triglycérides à jeun supérieur à 150 mg/dl, taux de HDL cholestérol à jeun inférieur à 40 mg/dl (hommes) ou 50 mg/dl (femmes) et glycémie à jeun supérieure à 100 mg/dl. Les paramètres relevés étaient le sexe, l'âge, les antécédents personnels et familiaux, la durée d'évolution du diabète, les complications chroniques, l'équilibre glycémique, la présence du SM, le nombre des critères du SM et les autres facteurs de risque cardiovasculaires (FDR CV) associés. Le risque cardiovasculaire de nos patients était calculé selon le consensus de l'European Society of Cardiology (ESC) 2019 (4).

## RÉSULTATS

L'âge moyen de nos patients était de 53 ans (extrêmes : 26-80). Une prédominance masculine était notée (21 hommes versus 15 femmes) avec un sexe ratio H/F de 1,4. Dix hommes étaient tabagiques. Une seule patiente avait des antécédents de néoplasie et une autre un syndrome des ovaires micropolykystiques. Aucun patient n'avait un antécédent de dysthyroïdie. Ils y avaient comme antécédents familiaux ; 66.7% de DT2, 38.9% DT1, 36.1% d'obésité, 61.1% d'HTA, et 33.3% de dyslipidémie. La sédentarité était notée chez 18 patients (50%).

La durée d'évolution du diabète était de 15 ans avec des extrêmes entre 5 et 40 ans. Le SM était survenu après une durée moyenne de diabète de 13,7 ans (extrêmes entre 1 et 35 ans). L'indice de masse corporelle (IMC)

moyen était de 26 kg/m<sup>2</sup> avec une obésité chez 7 patients (19.4%). Le tour de taille moyen était de 95,5 cm ± 10.7 cm. quatorze femmes sur quinze avaient une obésité abdominale (Tableau 1).

Le taux moyen de cholestérol total était de 4.59mmol/l ± 1.18, celui des triglycérides était de 1.67 mmol/l ± 0.81. Le taux moyen de HDL cholestérol était de 0,96 mmol/l ± 0.29. La glycémie à jeun moyenne était de 14.26 mmol/l ± 6.5, avec une Hb1Ac moyenne de 11.18 % ± 2.8 (Tableau 1). Un seul patient avait une HbA1c inférieure à 7%. Le débit de filtration glomérulaire moyen était de 90 ml/min ± 50.9. L'insuffisance rénale chronique était notée dans 24.2% des cas. Le taux moyen des enzymes hépatiques était de 19.3 mmol/l ± 19 pour l'ASAT et de 18.7 mmol/l ± 9.5 pour l'ALAT. La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) était objectivée chez 22.2% de nos patients. L'indice de stéatose hépatique mesuré était en moyenne de 30,5 (extrêmes : 23-40,7). Un patient avait un syndrome d'apnées de sommeil.

Tableau 1. Caractéristiques anthropométriques et biologiques des patients

	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Age (ans)	26,00	80,00	53,0000	15,11291
Délai d'apparition du SM (ans)	1,00	35,00	13,6944	9,76823
Poids (kg)	51,00	100,00	71,8143	13,29202
Tour de taille (cm)	71,00	128,00	95,5000	10,72647
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20,00	37,00	26,0085	4,20051
HbA1C (%)	6,40	17,00	11,1808	2,80314
Glycémie (mmol/l)	4,79	31,00	14,2653	6,57955
Cholestérol total (mmol/l)	2,36	7,26	4,5909	1,18421
Triglycérides (mmol/l)	,40	4,40	1,6706	0,82856
HDL (mmol/l)	,38	1,84	,9618	0,29775
ASAT (mmol/l)	4,00	109,00	19,3429	19,07870
ALAT (mmol/l)	7,00	51,00	18,7714	9,58579
DFG (ml/min)	5,00	280,00	90,1212	50,90110

Concernant les composantes du SM, après l'hyperglycémie, l'HTA était l'anomalie la plus observée (58,3%), le HDLc était bas chez 55.6%, l'obésité abdominale était observée chez 55.5%, et l'hypertriglycéridémie chez 47.2% des patients.

Le SM était retenu devant 3 des 5 critères chez 22 cas, 4 critères chez 11 cas et 5 critères chez 3 cas. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'une association de dyslipidémie, d'HTA et de diabète (80 %).

Les complications microvasculaires étaient présentes chez tous les patients avec neuropathie (63.9%), rétinopathie (55.6%), et néphropathie (41.7%). Pour les complications macrovasculaires, l'insuffisance coronaire était présente dans 16.7% des cas (figure 1). Le risque cardiovasculaire était jugé très élevé chez tous les patients.

Sur le plan thérapeutique, la dose moyenne d'insuline utilisée était de 0,82 UI/kg/jour (0,33-1,49), 6 patients (16.6%) avaient une dose supérieure à 1 UI/kg/j. vingt-six patients (72.2%) étaient sous insuline humaine. L'association de la metformine était indiquée dans 18 cas

(50%) à la dose moyenne de 2g/24h, sans recours aux autres antidiabétiques oraux.

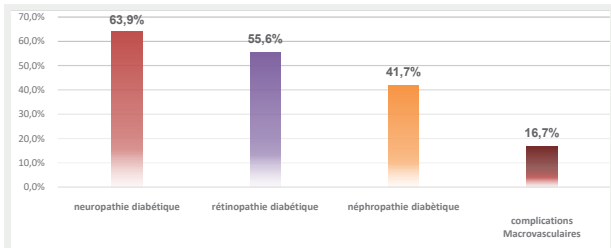


Figure 1. Complications micro et macrovasculaires du DT1

## DISCUSSION

Le SM n'est pas rare chez les DT1. Une étude menée par Lee. AS et al (5), a constaté que près d'un tiers des adultes atteints de DT1 souffraient d'un SM. Ceci correspond généralement à la prévalence déclarée de 15 à 45 % dans d'autres études utilisant la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (6,7).

La prévalence du SM dans les pays développés est de 30-40% dans la population générale d'âge adulte selon les différentes études dont la plus récente datant de 2024 (8-10). Cela suggère que les personnes atteintes de DT1 ne sont pas épargnées de la combinaison des facteurs de risque cardio-métaboliques (3,6).

Bien que la prévalence du SM chez les DT1 n'était pas aussi élevée que chez les patients atteints de DT2. Toutefois, les données d'une étude coréenne menée par Lee. YB et al (11) suggèrent que le SM est également commun chez les personnes atteintes de DT1 et que plus de la moitié des patients atteints du DT1 présentaient un SM après standardisation de l'âge et du sexe.

Dans notre étude, nous avons remarqué que parmi les composantes du SM (indépendamment de la glycémie, qui était présente chez tous les sujets), la plus fréquente était l'HTA suivie par un taux HDL cholestérol bas. Ceci diffère de l'étude menée par Chillarón et al (7) qui a trouvé que la composante la plus fréquente est le HDL cholestérol bas avec un taux de 93.1%. Ils ont aussi constaté que les personnes atteintes de DT1 dans sa région d'étude présentaient de faibles taux de HDL-C (< 35 mg/dL chez les hommes et < 45 mg/dL chez les femmes), environ 12 % chez les patients ayant un bon contrôle métabolique et 20 % chez ceux ayant un mauvais contrôle.

En ce qui concerne la répercussion du SM sur les complications chroniques, la proportion de patients atteints de microangiopathies était de 100%, avec neuropathie (63.9 %), rétinopathie (55.6%), et néphropathie (41.7%). L'insuffisance coronarienne, étaient présente dans 16.7% des cas. Ces résultats étaient concordant avec ceux rapportés dans d'autres séries européennes, qui ont trouvé des taux de prévalence du SM atteignant 62% chez les patients atteints de macroalbuminurie, et un rapport de cotes de 3,75 pour la néphropathie diabétique dans le cas du SM (12,13). Dans des études transversales, le SM s'est avéré associé principalement à un risque élevé de complications microvasculaires. Il a été associé à une néphropathie, une

neuropathie, et une rétinopathie sévère (6,9,13).

Dans l'étude de Chillarón et al, la proportion de patients atteints de microangiopathie a augmenté parallèlement avec le nombre de composantes du SM, atteignant 100% chez les personnes qui avaient tous les critères diagnostiques (7). Tous les patients de notre étude avaient un très haut risque cardiovasculaire, ce risque était évalué selon l'European Society of Cardiology (12). Ces résultats suggèrent le rôle important du SM comme facteur de risque pour les complications cardiovasculaires. Toutefois, on a besoin d'avantage d'études pour établir ce lien indépendamment des autres facteurs de risque y compris l'atteinte microvasculaires engendrée par le DT1. Thorn et al. ont montré, en utilisant la définition du SM selon le NCEP-ATP III, que les composantes de ce dernier prédit indépendamment la néphropathie diabétique (3). L'insulino-résistance a été proposée comme un bon prédicateur des complications du DT1. La « référence » en matière de mesure de la résistance à l'insuline est la pince hyperinsulinémique euglycémique (euglycaemic hyperinsulinaemic clamp), mais elle est invasive, ce qui la rend peu pratique pour une utilisation en milieu clinique. Pour cette raison, des formules utilisant des facteurs de risque cliniques mesurés régulièrement ont été proposées (6,14).

Dans notre étude la dose moyenne d'insuline utilisée était de 0,82 UI/kg/jour± 0.26 (0,33-1,49) avec recours à la metformine dans 50% des cas. Ce résultat est concordant avec l'étude de Chillarón et al, qui a trouvée aucune différence dans les besoins quotidiens en insuline entre les patients avec et sans obésité abdominale. Ceci semble surprenant car l'obésité abdominale est un élément clé de la résistance à l'insuline et un facteur de risque établi de maladie cardiovasculaire (11).

## CONCLUSION

La présence du SM chez les patients atteints de DT1 était associée à des complications microvasculaires chez tous les patients. Cette relation DT1-SM mérite d'être mieux étudiée, avec tout l'intérêt de dépister l'insulino-résistance chez ces patients pour prévenir : les complications micro et macrovasculaires, le recours à des doses importantes d'insuline et enfin le risque très élevé de maladies cardiovasculaires.

## RÉFÉRENCE

1. Eckel RH. The Metabolic Syndrome. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, éditeurs. Harrison's Principles of Internal Medicine [Internet]. 20e éd. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [cité 26 août 2024]. Disponible sur: [accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1183992857](https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1183992857)
2. Alberti KGMM, 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*. 20 oct 2009;120(16):1640-5.
3. Thorn LM, Forsblom C, Wadén J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular

- disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. mai 2009;32(5):950 2.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1 janv 2020;41(1):111 88.
  5. Lee AS, Twigg SM, Flack JR. Metabolic syndrome in type 1 diabetes and its association with diabetes complications. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. févr 2021;38(2):e14376.
  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*. juin 2017;43(3):217 22.
  7. Chillarón 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*. avr 2010;63(4):423 9.
  8. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*. août 2005;28(8):2019 24.
  9. Riaz A, Asghar S, Shahid S, Tanvir H, Ejaz MH, Akram M. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Risk Factors Influence on Microvascular Complications in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. mars 2024;16(3):e55478.
  10. Oza C, Khadiikar V, Karguppikar M, Ladkat D, Gondhalekar K, Shah N, et al. Prevalence of metabolic syndrome and predictors of metabolic risk in Indian children, adolescents and youth with type 1 diabetes mellitus. *Endocrine*. mars 2022;75(3):794 803.
  11. Lee YB, Han K, Kim B, Jin SM, Lee SE, Jun JE, et al. High Proportion of Adult Cases and Prevalence of Metabolic Syndrome in Type 1 Diabetes Mellitus Population in Korea: A Nationwide Study. *Diabetes Metab J*. févr 2019;43(1):76 89.
  12. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. juin 2003;24(11):987 1003.
  13. Huang Q, Yang D, Deng H, Liang H, Zheng X, Yan J, et al. Association between Metabolic Syndrome and Microvascular Complications in Chinese Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. janv 2022;46(1):93 103.
  14. Hanley AJG, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino RB, Wagenknecht LE, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 13 déc 2005;112(24):3713 21.