

## Síndrome Metabólico, Resistencia a la Acción de la Insulina y Enfermedad Cardiovascular en la Diabetes Mellitus Tipo 1

Ticiania C. Rodrigues<sup>1,2</sup>, Luis Henrique Canani<sup>1,2</sup>, Jorge L. Gross<sup>1,2</sup>

Serviço de Endocrinologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre<sup>1</sup>; Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>2</sup>, Porto Alegre, RS - Brasil

### Resumen

El síndrome metabólico (SM) es un trastorno complejo representado por un conjunto de factores de riesgo cardiovasculares relacionados al depósito central de grasa y a la resistencia a la acción de la insulina (RI), y se asocia a mortalidad precoz en individuos no diabéticos y en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2.

La presencia del SM y sus componentes viene siendo descrita también en pacientes con DM tipo 1 y puede contribuir al elevado riesgo de enfermedad cardiovascular observado en esta población de pacientes.

El objetivo de este trabajo fue revisar las evidencias disponibles sobre el papel del SM y de la RI en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con DM tipo 1.

### Introducción

El síndrome metabólico (SM) es un trastorno complejo representado por un conjunto de factores de riesgo cardiovasculares relacionados al depósito central de grasa y a la resistencia a la acción de la insulina (RI)<sup>1</sup>. Entre estos factores de riesgo, se incluyen la dislipidemia, la obesidad centrípeta, la alteración en la homeostasis glucémica y la hipertensión arterial sistémica. La prevalencia de SM en la población en general es de aproximadamente el 24%<sup>2</sup>, llegando a más del 80% entre los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2<sup>3</sup>. El SM es un importante factor de riesgo de mortalidad precoz en individuos no diabéticos<sup>4,5</sup> y en pacientes con DM tipo 2<sup>4</sup>. Sin embargo, se ha cuestionado recientemente el papel del SM como entidad independiente y asociada a un mayor riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares<sup>6</sup>.

La presencia del SM y sus componentes está siendo descrita también en pacientes con DM tipo 1 y puede estar asociada a la presencia de nefropatía diabética (ND) y al deterioro del control de la glucemia<sup>7</sup>.

### Palabras clave

Síndrome metabólico, resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 1.

Correspondencia: Ticiania C. Rodrigues •

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Prédio 12, 4º andar - Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - 90035-003 - Porto Alegre, RS - Brasil  
E-mail: ticianacr@yahoo.com.br

Artículo recibido el 14/04/08; revisado recibido el 20/05/08; aceptado el 26/05/08.

Aún cuando el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con DM tipo 1 sea menor que en los pacientes con DM tipo 2, está drásticamente elevado si se compara con los individuos no diabéticos de la misma edad<sup>8</sup>. Los factores de riesgo clásicos y la presencia de ND explican sólo parcialmente esta observación<sup>9</sup>. La hipótesis de que la presencia del SM en pacientes con DM tipo 1 podría constituirse en un factor de riesgo para ECV presenta un fundamento teórico. Se viene describiendo la presencia de RI en pacientes con DM tipo 1<sup>9-11</sup> y puede contribuir al elevado riesgo de ECV observado en esa población de pacientes. Los estudios que analizaron el papel del SM como factor de riesgo para las complicaciones micro y macrovasculares son escasos y fueron llevados a cabo en poblaciones seleccionadas.

El objetivo de este trabajo fue revisar las evidencias disponibles del papel del SM y de la RI en el desarrollo de ECV en pacientes con DM tipo 1.

### Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

Existen varias propuestas de definición clínica de SM. Tres son las más utilizadas: Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>12</sup>, *National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III)<sup>13</sup> y, más recientemente, la *International Diabetes Federation* (IDF)<sup>14</sup>. La definición de la OMS fue propuesta en 1998 y preconiza como punto de partida la evaluación de la RI o del trastorno del metabolismo de la glucosa e incluye la medición de la albuminuria y por eso es más compleja su evaluación. La definición del NCEP-ATP III fue desarrollada para uso clínico y no exige la comprobación de RI. Por su simplicidad y practicidad, ésta es la definición recomendada por la I Directriz Brasileña de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Metabólico<sup>15</sup>. Durante la convención sobre SM y prediabetes, realizada en Berlín en el año 2005, se presentó otra definición que señala la adiposidad central como componente principal. Además, los puntos de corte de circunferencia de cintura son más bajos que en la definición del NCEP, y hay valores específicos para los diferentes grupos étnicos<sup>14,16</sup>. Los criterios de las tres propuestas están descritos en la Tabla 1.

### Métodos de evaluación de resistencia a la acción de la insulina

Se cree que la RI es el principal factor patogénico del SM<sup>17</sup>. Tradicionalmente, el concepto de RI se define como un defecto en la acción de la insulina que resulta en una

**Tabla 1 – Criterios diagnósticos del SM según las tres definiciones más utilizadas: OMS, NCEP-ATP III e IDF**

OMS exige la presencia de resistencia a la acción de la insulina o de hiperglucemia y otros dos componentes		Niveles
Presencia de hipertensión*		≥ 140/90 mmHg
IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> y/o relación cintura/cadera	Masculino	> 0,90
	Femenino	> 0,85
Presencia de micro u macroalbuminuria		≥ 20 µg/min
Triglicéridos*		≥ 150 mg/dl
HDL colesterol*	Masculino	< 35 mg/dl
	Femenino	< 39 mg/dl
Glucemia*		≥ 110 mg/dl
El NCEP-ATP III exige la presencia de por lo menos tres de los siguientes componentes		Niveles
Presión arterial*		≥ 130 mmHg PAS o ≥ 85 mmHg PAD
Circunferencia abdominal	Masculino	≥ 102 cm
	Femenino	≥ 88 cm
Triglicéridos*		≥ 150 mg/dl
HDL colesterol*	Masculino	< 40mg/dl
	Femenino	< 50 mg/dl
Glucemia *		≥ 100 mg/dl
El IDF exige la presencia de obesidad abdominal y de por lo menos otros dos componentes		Niveles
Presencia obligatoria de obesidad abdominal		
Para europeos y árabes	Masculino	≥ 94 cm
	Femenino	≥ 80 cm
Para asiáticos, latinos de América Central y del Sur	Masculino	≥ 90cm
	Femenino	≥ 80 cm
Presión arterial*		≥ 130 mmHg PAS o ≥ 85 mmHg PAD
Triglicéridos*		≥ 150 mg/dl
HDL colesterol*	Masculino	< 40mg/dl
	Femenino	< 50 mg/dl
Glucemia*		≥ 100 mg/dl

\*O en uso de medicación específica, se considera como con este componente presente en el criterio de síndrome metabólico.

hiperinsulinemia compensatoria, para mantener los niveles de glucemia dentro de la normalidad. Un importante factor que contribuye a la RI es la presencia de niveles séricos elevados de ácidos grasos libres, provenientes del aumento de la movilización de triglicéridos del tejido adiposo<sup>17</sup>.

El patrón-oro para la evaluación de la RI es el estudio de *clamp* hiperinsulinémico euglucémico<sup>18</sup>. De forma simplificada, éste se realiza a través de un acceso venoso con administración de insulina, con el objetivo de suprimir la producción endógena de glucosa y aumentar su captación fisiológica. Para mantener

el nivel de la glucemia entre 90 y 140 mg/dl, está la infusión de glucosa intravenosa. La sensibilidad a la acción de la insulina se cuantifica mediante la tasa de infusión de glucosa necesaria para mantener los niveles glucémicos dentro de las metas establecidas<sup>18</sup>. En razón de la dificultad de ejecución de los estudios de clampeo, se desarrollaron otras formas de evaluación de la RI. Durante más de dos décadas, la insulina de ayuno se utilizó como marcador de sensibilidad insulínica en varios estudios epidemiológicos, asumiendo que la insulina de ayuno sería un equivalente de RI<sup>18,19</sup>. Sin embargo, la insulina de ayuno no puede explicar más del 30% al 40% de la variación de sensibilidad insulínica encontrada en el clampeo<sup>20</sup>. Un método mejor, - aunque aún no ideal -, de estimar la RI, es el Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) desarrollado por Matthews et al<sup>21</sup>, utilizando un modelo matemático que toma en consideración los niveles de glucemia y de insulina séricos. El HOMA-IR posee una correlación estrecha con los resultados del clampeo en relación con la RI<sup>21,22</sup>. Sin embargo, en pacientes que utilizan insulina, como en los pacientes con DM tipo 1, tanto la dosis de insulina sérica como la utilización del HOMA son inválidas, haciéndose necesaria otra forma de evaluación de la RI.

Los marcadores clínicos pueden identificar a pacientes con RI<sup>23</sup>. Además de las tradicionales características clínicas de hipertensión arterial, relación cintura/cadera, historia familiar de DM tipo 2, niveles de triglicéridos y HDL colesterol, también el mal control de la glucemia y la dosis total de insulina están asociados a la RI<sup>24</sup>. A partir de estas informaciones, fue desarrollado y validado un score de evaluación de RI, denominado *glucose disposal rate* (GDR), utilizando la técnica de *clamp* hiperinsulinémico euglucémico (60 mU. m<sup>2</sup>.min<sup>-1</sup>)<sup>24</sup> en un grupo de pacientes con DM tipo 1. Esa evaluación dio origen a la siguiente ecuación:

$$\text{GDR (mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}) = 24,31 - 12,22 \times (\text{relación cintura/cadera}) - 3,29 \times (\text{presencia de hipertensión arterial}) - 0,57 \times (\text{HbA1c})$$

Presencia de hipertensión arterial = 1 y ausencia = 0. Esta ecuación fue modificada para la utilización de Hb<sub>A1c</sub> en el lugar de HbA1 (7), y tiene actualmente la siguiente descripción:

$$\text{GDR (mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}) = 24,4 - 12,97 \times (\text{razón cintura/cadera}) - 3,39 \times (\text{presencia de hipertensión arterial}) - 0,60 \times (\text{Hb}_{\text{A1c}})$$

Diversos estudios vienen utilizando esta ecuación como método de evaluación de RI en pacientes con DM tipo 1<sup>7,9,25,26</sup>.

## La enfermedad cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus tipo 1

La ECV aterosclerótica, especialmente la enfermedad arterial coronaria (EAC), es la principal causa de mortalidad y morbilidad en el paciente con DM<sup>27</sup>. La mayor ocurrencia de mortalidad por EAC en pacientes con DM tipo 1 ya ha sido relatada desde la década de 1970<sup>28</sup>. Krolewski et al<sup>29</sup> demostraron que a los 55 años la tasa de mortalidad acumulativa en esta población era del 30%-40%, comparada a la mortalidad del 4%-8% en pacientes no diabéticos descrita en el estudio Framingham. Datos del *Wisconsin Epidemiologic*

*Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) refieren un riesgo de mortalidad por EAC del 9,1 para hombres y del 13,5 para mujeres, en pacientes con diagnóstico de diabetes antes de los 30 años de edad en relación con la población general en el período de 8 años de seguimiento<sup>30</sup>. Recientemente, un estudio prospectivo que acompañó una cohorte de más de siete mil pacientes con DM tipo 1 con 7 años de seguimiento demostró que el riesgo relativo de eventos cardiovasculares fue del 3,6 (95% IC 2,9-4,5) para hombres y del 7,7 (95% IC 5,5-10,7) para mujeres, si se comparaba con individuos no diabéticos<sup>31</sup>. Ese mismo estudio estimó en un 5% el riesgo de ECV fatal en los próximos 10 años para un individuo diabético con 50 años de edad, lo que corresponde a 10 a 15 años antes de que el mismo riesgo se haga presente en la población no diabética. El seguimiento de 23.751 pacientes con DM diagnosticada antes de los 30 años de edad y tratados con insulina mostró tasas de mortalidad semejantes a las descritas previamente y evidenció que otras formas de ECV, como hipertensión arterial, enfermedad valvular, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular, también están elevadas en esta población de pacientes<sup>32</sup>. Estudios anatomopatológicos y de ultrasonografía endovascular demostraron ateromatosis y anomalías en la pared coronaria consistentes con EAC precoz en pacientes con DM tipo 1<sup>33,34</sup>.

Aún cuando la asociación de ECV precoz en pacientes con DM tipo 1 sea conocida desde hace mucho tiempo, todavía no está completamente entendida la patogénesis involucrada. La hiperglucemia es, *a priori*, el factor más importante responsable por la elevada incidencia de ECV<sup>35</sup>. Sin embargo, a pesar de existir evidencia reciente de que el mejor control de la glucemia se ha asociado a la reducción de ECV<sup>36</sup>, la literatura es contradictoria en la asociación de ECV y glucemia en pacientes con DM tipo 1. Mientras algunos estudios afirman que el control de la glucemia, tras el ajuste por los factores de riesgo tradicionales de ECV, no está significativamente asociado a eventos cardiovasculares<sup>9,37-39</sup>, otros estudios apuntan a una asociación positiva<sup>36,40-42</sup>. Un metaanálisis reciente de ensayos clínicos mostró que el mejor control de glucemia redujo la incidencia de ECV en pacientes con diabetes tipo 1 y 2<sup>41</sup>. El efecto benéfico del control intensivo de la glucemia durante 6 años en los eventos cardiovasculares fue confirmado tras 11 años de seguimiento en pacientes con DM tipo 1<sup>42</sup>. Más recientemente, un análisis, tras 16 años de seguimiento, mostró que la variación positiva de hemoglobina glucosilada se asoció fuertemente a la ECV y a la EAC y que, parte de las discrepancias en los resultados de los estudios anteriores pueden ser consecuencia de las diferencias en la prevalencia de enfermedad renal<sup>36</sup>.

Las recomendaciones europeas no consideran al paciente con DM tipo 1 como de alto riesgo, a menos que exista microalbuminuria<sup>43</sup>. Un estudio reciente, que evaluó un grupo de pacientes con DM tipo 1 con enfermedad de larga data y sin síntomas cardiovasculares, observó una asociación de enfermedad aterosclerótica en las coronarias, pero no en la aorta, con la nefropatía diabética<sup>44</sup>. Pacientes con DM tipo 1 y pérdida de función renal generalmente desarrollan enfermedad aterosclerótica generalizada<sup>45</sup>.

El elevado riesgo de ECV observado en pacientes de sexo femenino con DM tipo 1 no se explica por los factores de riesgo de ECV tradicionales<sup>46</sup>, y aún no se conocen

completamente los mecanismos comprometidos.

Un estudio prospectivo que evaluó los factores de riesgo asociados al desarrollo de ECV observó que nefropatía (especialmente en hombres), hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, síntomas depresivos y RI se relacionaron todos a eventos CV en pacientes con DM tipo 1<sup>9</sup>. El control de la glucemia no se asoció con eventos cardiovasculares, pero mantuvo su relación estrecha con la enfermedad microvascular.

La presencia de calcificaciones en arterias coronarias (CAC) tiene una excelente correlación ( $r > 0,9$ ) con la aterosclerosis coronaria, y es útil como marcador de la extensión de la aterosclerosis<sup>47</sup>. La presencia de CAC es predictora de eventos cardiovasculares, especialmente en individuos asintomáticos<sup>48</sup>. Pacientes con DM tipo 1 poseen mayor cantidad de CAC en comparación con individuos no diabéticos<sup>49,50</sup>, lo que favorece la hipótesis de aterosclerosis acelerada en estos pacientes. La presencia de CAC en este grupo de pacientes fue asociada a la enfermedad clínica y a la presencia de factores de riesgo de ECV<sup>51</sup>. La evaluación de estudios con la presencia de CAC en pacientes con DM tipo 1 mostró que la presencia de cualquier cantidad de calcio aumenta el riesgo de ECV<sup>52</sup>. Estudios previos están confirmando el mayor riesgo de EAC en mujeres con DM tipo 1<sup>31,49</sup>. La evaluación de un grupo de pacientes con DM tipo 1 mostró que la presencia de CAC en las mujeres puede deberse a la mayor RI observada en este grupo de pacientes, especialmente asociada a la distribución de grasa corporal<sup>49</sup>.

### El impacto del síndrome metabólico y de la resistencia a la acción de la insulina en la diabetes mellitus tipo 1

El primer estudio que evaluó a pacientes con DM tipo 1 y la presencia de SM observó una prevalencia del 38% en hombres y del 40% en mujeres<sup>7</sup>. En los pacientes sin enfermedad renal, en los microalbuminúricos, en los macroalbuminúricos y en los pacientes con enfermedad renal terminal, la prevalencia de SM observada fue del 28%, 44%, 62% y 68%, respectivamente<sup>7</sup>. La frecuencia de SM también fue mayor cuanto peor era el control de la glucemia de esos pacientes. Todos los componentes del síndrome se asociaron separadamente a la ND. Más recientemente, la prevalencia del SM en pacientes con DM tipo 1 fue desigual, con variaciones entre el 12,5% y el 42%<sup>26,31,52</sup>. Estas variaciones pueden explicarse por diferentes niveles de RI y de intervalo de edad entre las poblaciones estudiadas.

El SM y la RI son características de la DM tipo 2. La presencia de SM según los criterios de OMS está asociada a la presencia de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con DM tipo 2<sup>3,53</sup>. En pacientes con DM tipo 1 es necesario entender mejor esa asociación, pero con relación a la RI parece ser semejante, siempre que se asoció la RI a la presencia de retinopatía diabética (RD)<sup>54</sup>, ND<sup>53,55-57</sup> y ECV<sup>25</sup>.

Pacientes con DM tipo 1 y microalbuminuria con discreta reducción de la tasa de filtrado glomerular (TFG) poseen mayor grado de RI, si se comparan a pacientes con microalbuminuria sin reducción de la TFG y pacientes sin nefropatía<sup>56</sup>. Sin embargo, pacientes con nefropatía poseen niveles elevados de presión arterial, dislipidemia, bajo grado de inflamación

y RI secundaria a la insuficiencia renal, tomando difícil la distinción entre nefropatía y SM<sup>56,58</sup>. La RI evaluada mediante utilización del *clamp* hiperinsulinémico euglucémico es capaz de predecir el desarrollo de microalbuminuria<sup>57</sup>.

Datos de estudios prospectivos nos ayudan en la comprensión de esas relaciones. Un análisis que evaluó pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 demostró que, en los primeros, la presencia de SM se asoció al desarrollo de nefropatía y de neuropatía<sup>53</sup>. Una evaluación realizada tras 9 años de seguimiento demostró que la RI estimada mediante la ecuación GDR fue capaz de identificar pacientes que desarrollaron nefropatía, retinopatía y ECV<sup>59</sup>. La presencia de SM o la dosis de insulina inicialmente administrada no tuvieron ese poder. Los pacientes que participaron del grupo de tratamiento intensivo y que presentaron mayor aumento de peso tuvieron mayor incidencia de SM<sup>59</sup>. Otra evaluación prospectiva de 11 años de seguimiento en un pequeño grupo de pacientes con DM tipo 1 tampoco mostró asociación entre la presencia de SM y el desarrollo de ECV, el SM no agregó valor pronóstico a los ya tradicionales factores de riesgo de ECV<sup>52</sup>. Apenas un único estudio observó que la presencia de SM, por los 3 criterios conocidos (OMS, NCEP y IDF), fue capaz de predecir riesgo de EAC y enfermedad renal en pacientes con DM tipo 1, pero sus componentes individuales tuvieron mayor poder, especialmente la presencia de microalbuminuria en el criterio de la OMS<sup>26</sup>.

A pesar de ser la deficiencia insulínica el defecto metabólico primario en los pacientes con DM tipo 1, los estudios descritos aquí demuestran que la RI es un hallazgo frecuente y que, en parte, puede contribuir a los elevados índices de eventos vasculares en esta población.

La administración exógena de insulina, suficiente para alcanzar niveles adecuados en la circulación portal y mantener la euglucemia, produce hiperinsulinemia sistémica. Se viene proponiendo que esa hiperinsulinemia puede ser responsable de la acumulación de grasa abdominal en los pacientes con DM tipo 1<sup>60</sup>. El mecanismo propuesto es que la insulina aumenta la actividad de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, especialmente en los adipocitos del epiplón, favoreciendo el hipercortisolismo y aumentando la diferenciación de las células estromales hacia adipocitos, promoviendo obesidad abdominal<sup>61-63</sup>.

Un análisis realizado cuatro años después de la finalización del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demostró que los pacientes sometidos al tratamiento intensivo y que mostraron mayor aumento de peso presentaban un índice cintura/cadera aumentado, mayores niveles de presión arterial y mayor requerimiento de insulina para un mejor control metabólico, comparados a los pacientes que no mostraron un aumento de peso exagerado. Estos pacientes también presentaron un perfil lipídico más aterogénico, así como alteración de enzimas hepáticas, lo que podría ser explicado como una consecuencia del SM en función del aumento de peso en este grupo de pacientes con DM tipo 1<sup>59</sup>.

La evaluación de pacientes con DM tipo 1, clasificados de acuerdo a su peso corporal, demostró que pacientes con sobrepeso poseen mayor prevalencia de retinopatía y neuropatía diabéticas, aunque, después del análisis de regresión, los mayores determinantes fueron todavía el control de la glucemia y la duración de la DM<sup>54</sup>.

El uso de sensibilizador de insulina (rosiglitazona) en pacientes con DM tipo 1 con exceso de peso resulta en mejora de la glucemia y control de los niveles de presión arterial, sin necesidad de aumento de la dosis de insulina. Este resultado fue más pronunciado en pacientes con marcadores de RI, especialmente en aquellos con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup><sup>64</sup>. La utilización de otro sensibilizador de insulina (metformina) en adultos y adolescentes con DM tipo 1 también mejora el control glucémico y reduce el requerimiento de insulina en estos pacientes<sup>65-68</sup>.

En una gran cohorte de pacientes con DM tipo 1, los niveles de lípidos se asociaron al hábito de fumar y a la adiposidad abdominal, caracterizando el síndrome de RI<sup>69</sup>.

Realizamos un estudio transversal en 100 pacientes con DM tipo 1 para evaluar la asociación de SM y presencia de CAC. Observamos una asociación entre la presencia de CAC y SM, especialmente en pacientes de sexo femenino. La hipertensión arterial fue el factor de riesgo individual del SM asociado a la presencia de CAC. Esa observación refuerza el papel de la RI en el paciente con DM tipo 1. El SM puede tener un impacto clínico y repercusión más severa en la aterosclerosis en pacientes con DM tipo 1 de sexo femenino<sup>70</sup>.

## Conclusión

La ECV es la principal causa de mortalidad en pacientes con DM tipo 1, así como en los pacientes con DM tipo 2.

Los marcadores de RI se asocian a complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con DM tipo 1. La RI es uno de los pilares del SM. En individuos con diabetes tipo 2 y en no diabéticos, el SM es un importante factor de riesgo cardiovascular. En los pacientes con DM tipo 1, la asociación de SM y RI con nefropatía es bastante evidente, pero el SM aisladamente no parece predecir ECV. La presencia del SM puede tener un impacto más acentuado en la aterosclerosis en pacientes de sexo femenino con DM tipo 1.

Los beneficios de mejorar el control de la DM aún no parecen haber reducido la mortalidad por ECV en los pacientes con DM tipo 1. Posiblemente debamos cambiar nuestra consideración sobre esos pacientes; además de perseguir las metas ideales de control de glucemia, presión y lípidos, también debemos intensificar los esfuerzos en el control del peso corporal, un factor de riesgo modificable y asociado a la presencia de RI.

## Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

## Fuentes de Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado por FAPERGS (Fundación de Amparo a la Investigación del Rio Grande do Sul).

## Vinculación Académica

Este artículo forma parte de la tesis de Doctorado de Ticiane da Costa Rodrigues por la Universidad Federal de Rio Grande do Sul.

### Referencias

1. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28:2289-304.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287: 356-9.
3. Costa LA, Canani LH, Lisbôa HR, Tres GS, Gross JL. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004; 21:252-5.
4. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-9.
5. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709-16.
6. Gale EA. Should we dump the metabolic syndrome? *Yes*. *BMJ*. 2008; 336: 640-1.
7. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. FinnDiane Study Group. Metabolic syndrome in type 1 diabetes. Association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 2005; 28: 2019-24.
8. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007; 30: 162- 72.
9. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY-Z, Smithline Kinder L, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10 year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study. *Diabetes Care*. 2003; 26:1374-9.
10. Stuhldreher WL, Orchard TJ, Ellis D. The association of waist-hip ratio and risk factors for development of IDDM complications in an IDDM adults population. *Diabetes Res Clin Pract*. 1992; 17: 99-109.
11. Stuhldreher WL, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, Kuller LH, Wolfson SK, et al. The association of waist-hip ratio with diabetes complications in an adult IDDM population. *J Clin Epidemiol*. 1994; 47: 447-56.
12. Alberti KG, Zimmet PZ for the WHO Consultation. 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: 539-53.
13. Grundy SM, Cleeman JJ, 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: 2735-52.
14. The IDF consensus world definition of the metabolic syndrome. [Accessed 2008 Mar 22]. Available from [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metas\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metas_def_final.pdf).
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84:01-28.
16. Holt RI. International Diabetes Federation Re-defines the Metabolic Syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7: 618- 20.
17. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365:1415-28.
18. DeFronzo RA. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia, and atherosclerosis. *Neth J Med*. 1997; 50: 191-7.
19. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1989; 320:703-6.
20. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol*. 1993; 137: 959-65.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-9.
22. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck Study. *Diabetes*. 1998; 47: 1643-9.
23. De Fronzo, Simon D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 and type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1982; 23: 313-9.
24. Willians KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 Diabetes? *Diabetes*. 2000; 49: 626-32.
25. Olson JC, Erbey JR, Forrest KYZ, Williams K, Becker DJ, Orchard TJ. Glycemia (or, in women, estimated glucose disposal rate) predict lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes. *Metabolism*. 2002; 51: 248-54.
26. 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: 1248-54.
27. Consensus development on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998. Miami, Florida: American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1551-9.
28. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. Factors influencing the prognosis. *Diabetologia*. 1978; 14: 371-7.
29. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset insulin-dependent diabetes. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 750-5.
30. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health*. 1991; 81: 1158-62.
31. Soedamah-Muthu SS, Fuler 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: 798-804.
32. 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: 760-5.
33. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcolm GT, Herderick BS, et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000; 102: 374-9.
34. Tzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada K, Hobbs R, Mccarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. *Circulation*. 2001; 103: 2705-10.
35. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2528-38.
36. Price CT, Becker DJ, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 diabetes mellitus: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC). *Diabetologia*. 2007; 50: 2280-8.
37. Klein BE, Klein R, McBride PE, Cruickshanks KJ, Palta M, Knudtson MD, et al. Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1917-24.
38. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *Br Med J*. 1996; 313: 779-84.
39. Forrest KY, Becker DJ, Kuller LH, Wolfson SK, Orchard TJ. Are predictors of coronary heart disease and lower extremity arterial disease in type 1 diabetes the same? A prospective study. *Atherosclerosis*. 2000; 148: 159-69.

40. Lehto S, Ronnemaa T, Pyorata K, Laako M. Poor glycaemic control predicts coronary heart disease events in patients with type 1 diabetes without nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 1014-9.
41. Stettler C, Allemann S, Juni P. Glycaemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2006; 152: 27-38.
42. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2643-53.
43. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1601-10.
44. Kim WY, Astrup AS, Stuber M, Tarnow L, Falk E, Botnar RM et al. Subclinical Coronary and Aortic Atherosclerosis Detected by Magnetic Resonance Imaging in Type 1 Diabetes with and without Diabetic Nephropathy. *Circulation.* 2007; 115: 228-35.
45. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barret EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2729-36.
46. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2004; 27: 530-7.
47. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis in highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 126-33.
48. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1860-70.
49. Dabalea D, Kinney G, Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Eckel RH, Ehrlich J, et al. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabetes.* 2003; 52: 2833-9.
50. Colhoun HM, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The effect of type 1 diabetes mellitus on the gender difference in coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 2160-7.
51. Olson JC, Edmundowicz D, Becker DJ, Kuller LH, Orchard TJ. Coronary calcium in adults with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2000; 49: 1571-8.
52. Davis TME, 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: 412-7.
53. Metascreen Writing Committee. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2701-7.
54. Chatuverdi N, Sjoelie AK, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songigi M, et al. The EURODIAB Prospective Complications Study Group. Markers of Insulin Resistance are Strong Risk Factors for Retinopathy Incidence in Type 1 Diabetes. The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2001; 24: 284-9.
55. Orchard TJ, Chang Y-F, Ferrel RE, Petro N, Ellis DE. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Kidney Int.* 2002; 62: 963-70.
56. Svensson M, Yu ZW, Eriksson JW. A small reduction in glomerular filtration is accompanied by insulin resistance in type I diabetes patients with diabetic nephropathy. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32:100-9.
57. Ekstrand AV, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Insulin resistance precedes microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 3079-83.
58. Hasslacher C, Stech W, Wahl P, Ritz E. Blood pressure for nephropathy in type 1 (insulin-dependents) diabetes. *Diabetologia.* 1985; 28: 6-11.
59. 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: 707-12.
60. Sibley SD, Palmer JP, Hirsch IB, Brunzell JD. Visceral obesity, hepatic lipase activity, and dyslipidemia in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3379-84.
61. Kabadi UM, Vora A, Kabadi M. Hyperinsulinemia and central adiposity. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1024-5.
62. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet.* 1997; 349: 1210-3.
63. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1649-55.
64. Strowic SM, Raskin P. The effect of rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1562-7.
65. Pagano G, Tagliaferro V, Carta Q, Caselle MT, Bozzo C, Vitelli F, et al. Metformin reduces insulin requirement in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1983; 24: 351-4.
66. Meyer L, Bohme P, Delbachian I, Leher P, Cugnardey N, Drouin P, et al. The benefits of metformin therapy during continuous subcutaneous insulin infusion treatment of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2002; 25: 2153-8.
67. Sarnblad S, Kroon M, Aman J. Metformin's additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 323-9.
68. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2003; 26: 138-43.
69. Idzior-Walus B, Mattock MB, Solnica B, Stevens L, Fuller JH and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic Medicine.* 2001; 18: 786-96.
70. Rodrigues TC. Síndrome metabólica, cálcio coronário e homeostase pressórica em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. [Tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.