

# Síndrome Metabólica, Resistência à Ação da Insulina e Doença Cardiovascular no Diabetes Mellito Tipo 1

*Metabolic Syndrome, Insulin Resistance and Cardiovascular Disease in Type-1 Diabetes Mellitus*

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

## Resumo

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares relacionados à deposição central de gordura e à resistência à ação da insulina (RI), e está associada à mortalidade precoce em indivíduos não-diabéticos e em pacientes com Diabetes mellito (DM) tipo 2.

A presença da SM e dos seus componentes tem sido descrita também em pacientes com DM tipo 1 e pode contribuir para o elevado risco de doença cardiovascular observado nessa população de pacientes.

O objetivo deste trabalho foi revisar as evidências disponíveis sobre o papel da SM e da RI no desenvolvimento da doença cardiovascular nos pacientes com DM tipo 1.

## Introdução

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares relacionados à deposição central de gordura e à resistência à ação da insulina (RI)<sup>1</sup>. Entre esses fatores de risco, incluem-se a dislipidemia, a obesidade centrípeta, a alteração na homeostase glicêmica e a hipertensão arterial sistêmica. A prevalência de SM na população em geral é de aproximadamente 24%<sup>2</sup>, chegando a mais de 80% entre os pacientes com Diabetes mellito (DM) tipo 2<sup>3</sup>. A SM é um importante fator de risco de mortalidade precoce em indivíduos não-diabéticos<sup>4,5</sup> e em pacientes com DM tipo 2<sup>4</sup>. Entretanto, o papel da SM como entidade independente e associada a um maior risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares tem sido recentemente questionado<sup>6</sup>.

A presença da SM e dos seus componentes tem sido descrita também em pacientes com DM tipo 1 e pode estar associada à presença de nefropatia diabética (ND) e à piora do controle glicêmico<sup>7</sup>.

## Palavras-chave

Síndrome metabólica, resistência à insulina, doenças cardiovasculares, diabetes mellito tipo 1.

**Correspondência:** 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

Artigo recebido em 14/04/08; revisado recebido em 20/05/08; aceito em 26/05/08

Embora o risco absoluto de doença cardiovascular (DCV) em pacientes com DM tipo 1 seja menor do que nos pacientes com DM tipo 2, ele está drasticamente elevado quando comparado aos indivíduos não-diabéticos de mesma idade<sup>8</sup>. Os fatores de risco clássicos e a presença de ND explicam apenas parcialmente essa observação<sup>9</sup>. A hipótese de que a presença da SM em pacientes com DM tipo 1 poderia se constituir em um fator de risco para DCV apresenta uma fundamentação teórica. A presença de RI tem sido descrita em pacientes com DM tipo 1<sup>9-11</sup> e pode contribuir para o elevado risco de DCV observado nessa população de pacientes. Os estudos que analisaram o papel da SM como fator de risco para as complicações micro e macrovasculares são escassos e foram conduzidos em populações selecionadas.

O objetivo deste trabalho foi revisar as evidências disponíveis do papel da SM e da RI no desenvolvimento da DCV em pacientes com DM tipo 1.

## Critérios diagnósticos da síndrome metabólica

Existem várias propostas de definição clínica de SM. Três são as mais utilizadas: Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>12</sup>, *National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III)<sup>13</sup> e, mais recentemente, a *International Diabetes Federation* (IDF)<sup>14</sup>. A definição da OMS foi proposta em 1998 e preconiza como ponto de partida a avaliação da RI ou do distúrbio do metabolismo da glicose e inclui a medida da albuminúria e por isso é mais complexa de ser avaliada. A definição do NCEP-ATP III foi desenvolvida para uso clínico e não exige a comprovação de RI. Pela sua simplicidade e praticidade, esta é a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica<sup>15</sup>. Durante a convenção sobre SM e pré-diabetes, realizada em Berlim no ano de 2005, foi apresentada outra definição que coloca a adiposidade central como componente principal. Além disso, os pontos de corte de circunferência da cintura são mais baixos do que na definição do NCEP, e há valores específicos para os diferentes grupos étnicos<sup>14,16</sup>. Os critérios das três propostas estão descritos na tabela 1.

## Métodos de avaliação de resistência à ação da insulina

Acredita-se que a RI seja o principal fator patogênico da SM<sup>17</sup>. Tradicionalmente, o conceito de RI é definido como um defeito na ação da insulina que resulta em uma hiperinsulinemia compensatória para manter os níveis de

## Artigo de Revisão

glicemia dentro da normalidade. Um importante fator de contribuição para a RI é a presença de níveis séricos elevados de ácidos graxos livres, provenientes do aumento da mobilização de triglicerídeos do tecido adiposo<sup>17</sup>.

**Tabela 1 – Critérios diagnósticos da SM segundo as três definições mais utilizadas: OMS, NCEP-ATP III e IDF**

OMS exige a presença de resistência à ação da insulina ou de hiperglicemia e mais dois outros componentes		Níveis
Presença de hipertensão*		≥ 140/90 mmHg
IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> e/ou relação cintura/quadril	Masculino	> 0,90
	Feminino	> 0,85
Presença de micro ou macroalbuminúria		≥ 20 µg/min
Triglicerídeos*		≥ 150 mg/dl
HDL colesterol*	Masculino	< 35 mg/dl
	Feminino	< 39 mg/dl
Glicemia*		≥ 110 mg/dl
O NCEP-ATP III exige a presença de pelo menos três dos seguintes componentes		Níveis
Pressão arterial*		≥ 130 mmHg PAS ou ≥ 85 mmHg PAD
Circunferência abdominal	Masculino	≥ 102 cm
	Feminino	≥ 88 cm
Triglicerídeos*		≥ 150 mg/dl
HDL colesterol*	Masculino	< 40mg/dl
	Feminino	< 50 mg/dl
Glicemia *		≥ 100 mg/dl
O IDF exige a presença de obesidade abdominal e de pelo menos outros dois componentes		Níveis
Presença obrigatória de obesidade abdominal		
Para europeus e árabes	Masculino	≥ 94 cm
	Feminino	≥ 80 cm
Para asiáticos, latinos das Américas Central e do Sul		
	Masculino	≥ 90cm
	Feminino	≥ 80 cm
Pressão arterial*		≥ 130 mmHg PAS ou ≥ 85 mmHg PAD
Triglicerídeos*		≥ 150 mg/dl
HDL colesterol*	Masculino	< 40mg/dl
	Feminino	< 50 mg/dl
Glicemia*		≥ 100 mg/dl

\*Ou em uso de medicação específica, é considerado como tendo esse componente presente no critério de síndrome metabólica.

O padrão-ouro para a avaliação de RI é o estudo de *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico<sup>18</sup>. De forma simplificada, este é realizado através de um acesso venoso e administração de insulina com o objetivo de suprimir a produção endógena de glicose e aumentar a sua captação fisiológica. Para manter os níveis glicêmicos entre 90 e 140 mg/dl, há a infusão de glicose intravenosa. A sensibilidade à ação da insulina é quantificada pela taxa de infusão de glicose necessária para manter os níveis glicêmicos dentro das metas estabelecidas<sup>18</sup>. Em razão da dificuldade de execução dos estudos de clampeamento, outras formas de avaliação da RI foram desenvolvidas. Por mais de duas décadas, a insulina de jejum foi utilizada como marcador de sensibilidade insulínica em vários estudos epidemiológicos, assumindo que a insulina de jejum seria um equivalente de RI<sup>18,19</sup>. Porém, a insulina de jejum não pode explicar mais de 30% a 40% da variação de sensibilidade insulínica encontrada no clampeamento<sup>20</sup>. Um método melhor, mas ainda não ideal, de estimar a RI é o *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR) desenvolvido por Matthews e cols.<sup>21</sup>, utilizando um modelo matemático que leva em consideração os níveis de glicemia e de insulina séricos. O HOMA-IR possui uma correlação estreita com os resultados do clampeamento em relação à RI<sup>21,22</sup>. Porém, em pacientes usuários de insulina, como nos pacientes com DM tipo 1, tanto a dosagem de insulina sérica quanto a utilização do HOMA são inválidas, fazendo-se necessária uma outra forma de avaliação de RI.

Marcadores clínicos podem identificar pacientes com RI<sup>23</sup>. Além das tradicionais características clínicas de hipertensão arterial, razão cintura/quadril, história familiar de DM tipo 2, níveis de triglicerídeos e HDL colesterol, também o mau controle glicêmico e a dose total de insulina são associados à RI<sup>24</sup>. A partir dessas informações, foi desenvolvido e validado um escore de avaliação de RI, denominado *glucose disposal rate* (GDR), utilizando a técnica de *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico (60 mU. m<sup>-2</sup>.min<sup>-1</sup>)<sup>24</sup> em um grupo de pacientes com DM tipo 1. Essa avaliação deu origem à seguinte equação:

$$\text{GDR (mg.kg}^{-1}\text{.min}^{-1}) = 24,31 - 12,22 \times (\text{razão cintura/quadril}) - 3,29 \times (\text{presença de hipertensão arterial}) - 0,57 \times (\text{HbA1c})$$

Presença de hipertensão arterial = 1 e ausência = 0. Essa equação foi modificada para a utilização de Hb<sub>A1c</sub> no lugar de HbA1 (7), tendo atualmente a seguinte descrição:

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

Diversos estudos têm utilizado essa equação como método de avaliação de RI em pacientes com DM tipo 1<sup>7,9,25,26</sup>.

### A doença cardiovascular no paciente com Diabetes melito tipo 1

A DCV aterosclerótica, especialmente a doença arterial coronariana (DAC), é a principal causa de mortalidade e morbidade no paciente com DM<sup>27</sup>. A maior ocorrência de

mortalidade por DAC em pacientes com DM tipo 1 já tem sido relatada desde a década de 1970<sup>28</sup>. Krolewski e cols.<sup>29</sup> demonstraram que aos 55 anos de idade a taxa de mortalidade cumulativa nessa população era de 30%-40%, comparada à mortalidade de 4%-8% em pacientes não-diabéticos descrita no estudo Framingham. Dados do Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) relatam um risco de mortalidade por DAC de 9,1 para homens e de 13,5 para mulheres, em pacientes com diagnóstico de Diabete antes dos 30 anos de idade em relação à população em geral no período de 8 anos de seguimento<sup>30</sup>. Recentemente, um estudo prospectivo que acompanhou uma coorte de mais de sete mil pacientes com DM tipo 1 com 7 anos de seguimento demonstrou que o risco relativo de eventos cardiovasculares foi de 3,6 (95% IC 2,9-4,5) para homens e de 7,7 (95% IC 5,5-10,7) para mulheres quando comparados com indivíduos não-diabéticos<sup>31</sup>. Esse mesmo estudo estimou em 5% o risco de DCV fatal nos próximos 10 anos para um indivíduo diabético com 50 anos de idade, o que corresponde a 10 a 15 anos antes de o mesmo risco estar presente na população não-diabética. O seguimento de 23.751 pacientes com DM diagnosticado antes dos 30 anos de idade e tratados com insulina observou taxas de mortalidade semelhantes às descritas previamente e evidenciou que outras formas de DCV, como hipertensão arterial, doença valvar, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral, também estão elevadas nessa população de pacientes<sup>32</sup>. Estudos anatomopatológicos e de ultra-sonografia endovascular demonstraram ateromatose e anormalidades na parede coronariana consistentes com DAC precoce em pacientes com DM tipo 1<sup>33,34</sup>.

Embora a associação de DCV precoce em pacientes com DM tipo 1 seja conhecida há bastante tempo, a patogênese envolvida ainda não é completamente entendida. A hiperglicemia é, *a priori*, o mais importante fator responsável pela elevada incidência de DCV<sup>35</sup>. Entretanto, apesar de recente evidência de que o melhor controle glicêmico tenha sido associado à redução de DCV<sup>36</sup>, a literatura é conflitante na associação de DCV e glicemia em pacientes com DM tipo 1. Enquanto alguns estudos afirmam que o controle glicêmico, após ajuste para os tradicionais fatores de risco de DCV, não está significativamente associado com eventos cardiovasculares<sup>9,37-39</sup>, outros estudos apontam para uma associação positiva<sup>36,40-42</sup>. Uma metanálise recente de ensaios clínicos mostrou que o melhor controle glicêmico reduziu a incidência de DCV em pacientes com Diabete tipo 1 e 2<sup>41</sup>. O efeito benéfico do controle glicêmico intensivo por 6 anos nos desfechos cardiovasculares foi confirmado após 11 anos de seguimento em pacientes com DM tipo 1<sup>42</sup>. Mais recentemente, uma análise, após 16 anos de seguimento, mostrou que a variação positiva de hemoglobina glicada foi fortemente associada à DCV e à DAC e que parte das discrepâncias nos resultados dos estudos anteriores podem ser consequência das diferentes prevalências de doença renal<sup>36</sup>.

As recomendações européias não consideram o paciente com DM tipo 1 como de alto risco, a menos que microalbuminúria esteja presente<sup>43</sup>. Um estudo recente que avaliou um grupo de pacientes com DM tipo 1 com doença de longa duração e assintomáticos para queixas cardiovasculares

observou associação de doença aterosclerótica em coronárias, mas não em aorta, com nefropatia diabética<sup>44</sup>. Pacientes com DM tipo 1 e perda de função renal geralmente desenvolvem doença aterosclerótica extensa<sup>45</sup>.

O elevado risco de DCV observado em pacientes do sexo feminino com DM tipo 1 não é explicado pelos tradicionais fatores de risco de DCV<sup>46</sup>, e ainda não são completamente conhecidos os mecanismos envolvidos.

Um estudo prospectivo que avaliou os fatores de risco associados ao desenvolvimento de DCV observou que nefropatia (especialmente em homens), hipertensão, fumo, dislipidemia, sintomas depressivos e RI foram todos relacionados ao desfecho CV em pacientes com DM tipo 1<sup>9</sup>. O controle glicêmico não foi associado com eventos cardiovasculares, mas manteve sua estreita relação com doença microvascular.

A presença de calcificações em artérias coronárias (CAC) tem uma excelente correlação ( $r > 0,9$ ) com aterosclerose coronariana, sendo útil como medida de extensão de aterosclerose<sup>47</sup>. A presença de CAC prediz eventos cardiovasculares especialmente em indivíduos assintomáticos<sup>48</sup>. Pacientes com DM tipo 1 possuem maior quantidade de CAC em comparação com indivíduos não-diabéticos<sup>49,50</sup>, o que favorece a hipótese de aterosclerose acelerada nestes pacientes. A presença de CAC neste grupo de pacientes foi associada à doença clínica e presença de fatores de risco de DCV<sup>51</sup>. A avaliação de estudos com a presença de CAC em pacientes com DM tipo 1 mostrou que a presença de qualquer quantidade de cálcio aumenta o risco de DCV<sup>35</sup>. Estudos prévios têm confirmado o maior risco de DAC em mulheres com DM tipo 1<sup>31,49</sup>. A avaliação de um grupo de pacientes com DM tipo 1 mostrou que a presença de CAC nas mulheres pode se dever à maior RI observada neste grupo de pacientes, especialmente associada à distribuição de gordura corporal<sup>49</sup>.

## O impacto da síndrome metabólica e da resistência à ação da insulina no Diabete melito tipo 1

O primeiro estudo que avaliou pacientes com DM tipo 1 e presença de SM observou uma prevalência de 38% em homens e de 40% em mulheres<sup>7</sup>. Nos pacientes sem doença renal, nos microalbuminúricos, nos macroalbuminúricos e nos pacientes com doença renal terminal, a prevalência de SM observada foi de 28%, 44%, 62% e 68%, respectivamente<sup>7</sup>. A frequência de SM também foi maior quanto pior o controle glicêmico desses pacientes. Todos os componentes separadamente da síndrome foram associados à ND. Mais recentemente, a prevalência da SM em pacientes com DM tipo 1 tem sido mais diversa, variando de 12,5% a 42%<sup>26,31,52</sup>. Essas variações podem ser explicadas por diferentes níveis de RI e de faixa etária entre as populações estudadas.

A SM e a RI são características do DM tipo 2. A presença de SM pelos critérios da OMS está associada à presença de complicações micro e macrovasculares em pacientes com DM tipo 2<sup>3,53</sup>. Em pacientes com DM tipo 1 essa associação

## Artigo de Revisão

precisa ser mais bem entendida, mas em relação à RI parece ser semelhante, uma vez que a RI foi associada à presença de retinopatia diabética (RD)<sup>54</sup>, ND<sup>53,55-57</sup> e DCV<sup>25</sup>.

Pacientes com DM tipo 1 e microalbuminúria com discreta redução da taxa de filtração glomerular (TFG) possuem maior grau de RI, quando comparados a pacientes com microalbuminúria sem redução da TFG e pacientes sem nefropatia<sup>56</sup>. Entretanto, pacientes com nefropatia possuem níveis elevados de pressão arterial, dislipidemia, baixo grau de inflamação e RI secundária à insuficiência renal, tornando difícil a distinção entre nefropatia e SM<sup>56,58</sup>. A RI avaliada pela utilização do *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico é capaz de prever o desenvolvimento de microalbuminúria<sup>57</sup>.

Dados de estudos prospectivos nos auxiliam no entendimento dessas relações. Uma análise que avaliou pacientes com Diabetes tipos 1 e 2 demonstrou que nos primeiros a presença de SM foi associada ao desenvolvimento de nefropatia e de neuropatia<sup>53</sup>. Uma avaliação realizada após 9 anos de seguimento demonstrou que a RI estimada pela equação GDR foi capaz de identificar pacientes que desenvolveram nefropatia, retinopatia e DCV<sup>59</sup>. A presença de SM ou a dose de insulina inicialmente administrada não tiveram esse poder. Os pacientes que participaram do grupo de tratamento intensivo e que apresentaram maior ganho de peso tiveram maior incidência de SM<sup>59</sup>. Outra avaliação prospectiva de 11 anos de seguimento em um pequeno grupo de pacientes com DM tipo 1 também não mostrou associação entre a presença de SM e o desenvolvimento de DCV, a SM não adicionou valor prognóstico aos já tradicionais fatores de risco de DCV<sup>52</sup>. Apenas um único estudo observou que a presença de SM, pelos 3 critérios conhecidos (OMS, NCEP e IDF), foi capaz de prever risco de DAC e doença renal em pacientes com DM tipo 1, mas seus componentes individuais tiveram maior poder, especialmente a presença de microalbuminúria no critério da OMS<sup>26</sup>.

Apesar de a deficiência insulínica ser o defeito metabólico primário nos pacientes com DM tipo 1, os estudos descritos aqui demonstram que a RI é um achado freqüente e que, em parte, pode contribuir para as elevadas taxas de eventos vasculares nessa população.

A administração exógena de insulina suficiente para atingir níveis adequados na circulação portal e manter a euglicemia produz hiperinsulinemia sistêmica. Tem sido proposto que essa hiperinsulinemia seria responsável pelo acúmulo de gordura abdominal nos pacientes com DM tipo 1<sup>60</sup>. O mecanismo proposto é de que a insulina aumenta a atividade da 11 $\beta$ -hidroxiesteróide-desidrogenase, especialmente nos adipócitos do omento, favorecendo o hiper cortisolismo e aumentando a diferenciação das células estromais a adipócitos, promovendo obesidade abdominal<sup>61-63</sup>.

Uma análise realizada quatro anos após o encerramento do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demonstrou que os pacientes submetidos ao tratamento intensivo e que apresentaram maior ganho de peso apresentavam um índice cintura/quadril aumentado, maiores níveis de pressão arterial e maior necessidade de insulina para um melhor controle metabólico quando comparados aos pacientes que não obtiveram um ganho

exagerado de peso. Estes pacientes também apresentaram um perfil lipídico mais aterogênico, assim como alteração de enzimas hepáticas, o que poderia ser explicado por uma consequência da SM em função do ganho de peso neste grupo de pacientes com DM tipo 1<sup>59</sup>.

A avaliação de pacientes com DM tipo 1 classificados de acordo com seu peso corporal demonstrou que pacientes com sobrepeso possuem maior prevalência de retinopatia e neuropatia diabéticas, porém, após a análise de regressão, os maiores determinantes foram ainda controle glicêmico e duração do DM<sup>54</sup>.

O uso de sensibilizador de insulina (rosiglitazona) em pacientes com DM tipo 1 com excesso de peso resulta em melhora glicêmica e controle dos níveis de pressão arterial, sem a necessidade de aumento da dose de insulina. Esse resultado foi mais pronunciado em pacientes com marcadores de RI, especialmente naqueles com IMC >30 kg/m<sup>2</sup><sup>64</sup>. O uso de outro sensibilizador de insulina (metformina) em adultos e adolescentes com DM tipo 1 também melhora o controle glicêmico e reduz a necessidade de insulina nesses pacientes<sup>65-68</sup>.

Em uma grande coorte de pacientes com DM tipo 1, os níveis de lipídeos foram associados ao hábito de fumar e à adiposidade abdominal, caracterizando a síndrome de RI<sup>69</sup>.

Realizamos um estudo transversal em 100 pacientes com DM tipo 1 para a avaliação da associação de SM e presença de CAC. Observamos uma associação entre a presença de CAC e SM, especialmente em pacientes do sexo feminino. A hipertensão arterial foi o fator de risco individual da SM associado à presença de CAC. Essa observação reforça o papel da RI no paciente com DM tipo 1. A SM pode ter um impacto clínico e repercussão mais severa na aterosclerose de pacientes com DM tipo 1 do sexo feminino<sup>70</sup>.

## Conclusão

A DCV é a principal causa de mortalidade em pacientes com DM tipo 1, assim como nos pacientes com DM tipo 2.

Os marcadores de RI estão associados com complicações micro e macrovasculares em pacientes com DM tipo 1. A RI é um dos pilares da SM. Em indivíduos com Diabetes tipo 2 e em não-diabéticos, a SM é um importante fator de risco cardiovascular. Nos pacientes com DM tipo 1, a associação de SM e RI com nefropatia é bastante evidente, mas a SM isoladamente não parece prever DCV. A presença da SM pode ter um impacto mais acentuado na aterosclerose de pacientes do sexo feminino com DM tipo 1.

Os benefícios da melhora no cuidado com o DM ainda não parecem ter reduzido a mortalidade por DCV nos pacientes com DM tipo 1. Possivelmente devemos mudar nosso olhar sobre esses pacientes; além de perseguirmos as metas ideais de controle glicêmico, pressórico e lipídico, também devemos intensificar os esforços no controle de peso corporal, um fator de risco modificável e associado com a presença de RI.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por FAPERGS (Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio Grande do Sul).

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Ticianá da Costa Rodrigues pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

### Referências

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 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: 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, Ferranini 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, 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: 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.

## Artigo de Revisão

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, Ronnema 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 noncalorific 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 1 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, Lehert 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 as 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, Curnmings 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 mellito tipo 1. [Tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.