

*Sergio Atala Dib*

RESUMO

A resistência à insulina (RI) pode desempenhar um papel, na história natural do diabetes melito do tipo 1 (DM1), maior do que o habitualmente reconhecido. Nas últimas décadas, este papel se tornou mais evidente com o aumento da obesidade e da diminuição da atividade física nos jovens. Esta revisão tem como objetivo apresentar e discutir a RI nas diferentes fases do DM1, bem como a prevalência da Síndrome Metabólica (SM) nessa condição. O aumento na RI, concomitante a uma diminuição da massa de células beta, pode alterar o equilíbrio entre a sensibilidade à insulina e a secreção de insulina, e precipitar a hiperglicemia nos indivíduos com pré-DM1. A RI poderia refletir uma forma mais agressiva de doença autoimune, mediada por fatores imuno-inflamatórios, comuns a ambos os processos, que também mediassem a destruição das células beta (TNF- $\alpha$  e IL-6). Estes conceitos fazem parte da "Hipótese Aceleradora". A história familiar de DM2 e a hiperglicemia crônica (glicotoxicidade), durante a fase clínica do DM1, estão associadas a uma diminuição da captação periférica de glicose. A nefropatia diabética (ND), através da inflamação subclínica e do aumento no estresse oxidativo, contribui para a RI e o desenvolvimento da SM. A prevalência da SM no DM1 varia entre 12 a 40%, sendo mais freqüente nos pacientes com ND e controle glicêmico insatisfatório. Estes achados possuem implicações na terapêutica e no prognóstico cardiovascular dos pacientes com DM1. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/2:250-263)

*Disciplina de Endocrinologia,  
Departamento de Medicina,  
Centro de Diabetes da  
Universidade Federal de  
São Paulo (UNIFESP-EPM),  
São Paulo, SP.*

**Descritores:** Resistência à insulina; Síndrome metabólica; Diabetes melito do tipo 1

ABSTRACT

**Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Type 1 Diabetes Mellitus.** Insulin resistance (IR) plays a larger role in the type 1 diabetes mellitus (T1DM) disease process than commonly recognized. Overweight and physical inactivity have increased steadily for the last 20-30 years in children and adolescents in many populations, concurrently with a rising incidence of T1DM. The role of IR in T1DM has only recently been gaining acceptance. This review will focus on how IR influences our current understanding of disease development and metabolic syndrome (MS) in T1DM. Increases in IR by weight gain and sedentarism, associated to decreased beta cell mass by autoimmune process, may disrupt normoglycemia in pre-T1DM individuals. IR may reflect a more aggressive form of autoimmune disease mediated by immuno-inflammatory factors that also mediate beta cell destruction (TNF- $\alpha$  and IL-6). These concepts are included in the "accelerator hypothesis". Moreover, family history of T2DM and chronic hyperglycemia (glucotoxicity), occurring after T1DM diagnosis, contribute to decrease peripheral glucose uptake. The onset of diabetic nephropathy (DN) might also contribute to IR and metabolic syndrome (MS) via low-grade inflammation and increased oxidative stress. MS is found between 12 to 40% in T1DM, especially in patients with

*Recebido em 10/01/06  
Aceito em 17/01/06*

advanced DN and poor glycemic control. These findings have therapeutic and cardiovascular prognostic implications as children make the transition toward adolescence and young adulthood T1DM. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/2:250-263)

**Keywords:** Insulin resistance, Metabolic syndrome; Type 1 diabetes mellitus

**O** AUMENTO DA PREVALÊNCIA DE OBESIDADE na infância e na adolescência durante as últimas décadas (1,2) e a possibilidade de se fazer o diagnóstico do diabetes melito do tipo 1 (DM1) em uma fase mais precoce (3) provocaram, em uma porcentagem desses jovens, uma mudança no seu fenótipo. Atualmente, estes podem apresentar, por ocasião do diagnóstico ou durante a sua evolução, além dos sinais típicos de deficiência de insulina, também algumas características relacionadas à resistência à insulina (4). Paralelamente, mesmo com os recursos terapêuticos atuais (5), o DM1 possui um risco de mortalidade aumentado quando comparado à população geral, em grande parte devido às doenças cardiovasculares (6-8).

Estes dados (4-8) colaboraram para que a resistência à insulina voltasse a ser estudada no DM1. No último ano, a síndrome metabólica (SM), frequentemente associada ao diabetes melito do tipo 2, passou a ser considerada também no DM1.

Esta revisão tem como objetivo apresentar os estudos sobre as alterações na sensibilidade à insulina durante a história natural do DM1, e a prevalência e impacto da SM nessa endocrinopatia, primariamente de etiologia autoimune.

### Resistência à insulina antes do diabetes melito do tipo 1 clínico

Indivíduos com função de célula beta normal podem alterar a secreção de insulina para acomodar os diferentes graus de sensibilidade à insulina e, deste modo, manter a glicemia dentro dos valores normais. Estudos de corte em jovens adultos saudáveis demonstram uma relação curvilínea entre a secreção de insulina e a sensibilidade à insulina (9), de modo que o desenvolvimento da resistência à insulina, tanto como consequência da puberdade, inatividade física ou obesidade, em jovens com função de célula beta normal, está associado a um aumento na secreção de insulina, o que permite a manutenção da tolerância à glicose normal.

Defeitos na secreção de insulina, tanto pela destruição autoimune das células beta como pela sua disfunção, são características proeminentes no DM1. Vários estudos têm documentado a perda progressiva da

função das células beta durante o processo da doença, nos seus períodos pré-clínico e pós-diagnóstico.

Estudos em modelos experimentais de diabetes insulino-pênico (por exemplo, *baboons* tratados com estreptozotocina) mostram que, para se obter uma tolerância à glicose, nitidamente anormal, é necessária uma perda acentuada da massa de células beta ou uma diminuição moderada dessas células associada à indução de resistência à insulina (10). Uma lesão moderada nas células beta desses animais é provavelmente um modelo análogo à redução na secreção de insulina encontrada em parentes com anticorpos positivos como ocorre no pré-DM1. Nesses indivíduos, tanto a presença de resistência à insulina como a perda adicional de células beta resulta na piora da tolerância à glicose, que pode levar a hiperglicemia manifesta.

Nesse sentido, o resultado da relação entre a secreção de insulina e a ação da insulina é importante também para a compreensão dos vários estádios de progressão do DM1.

A perda da primeira fase de secreção de insulina (PFSI) é um marcador importante, entre os parentes de DM1 com autoanticorpos contra as células beta positivos, dos que desenvolverão a doença manifesta. Entretanto, a velocidade de progressão para a hiperglicemia persistente obedece a variações individuais (11,12). Uma parcela dessas variações na expressão da doença pode ser explicada por diferenças na sensibilidade à insulina.

A adolescência e a gestação são duas das condições fisiológicas de resistência à ação da insulina que podem ser responsáveis pela eclosão do DM1. A incidência de DM1 aumenta durante a puberdade (13,14) e a gravidez pode levar à manifestação de um DM1 sub-clínico pré-gestacional (15,16). A resistência à insulina, associada às infecções, também pode contribuir para a deterioração da glicemia, e é frequente o relato destas intercorrências pelos pacientes ou seus familiares, por ocasião do diagnóstico clínico do DM1.

Estudos que avaliaram diretamente a sensibilidade à insulina, durante a fase pré-clínica, no DM1 são raros. Os primeiros trabalhos (12), apesar de demonstrarem que parentes em primeiro grau de DM1, com autoanticorpos anti-ilhota positivos, apresentam diferentes graus de resistência à insulina, não conseguiram verificar a influência de alterações na sensibilidade à insulina na velocidade de evolução para o DM1 manifesto.

Dois achados interessantes, em outro modelo experimental de DM1, os camundongos *non-obese diabetic*, são que a hiperinsulinemia, um marcador de

resistência à insulina, precede o diabetes clínico (17), e a incidência de diabetes é reduzida após o tratamento com rosiglitazona, uma droga que diminui a resistência à insulina (18).

Um estudo prospectivo que avaliou a resistência à insulina e a secreção de insulina em um grupo de parentes em primeiro grau de DM1 (PPGDM1) e positivos para os autoanticorpos anti-ilhotas, para verificar se a resistência à insulina, por si só, é um fator de risco de progressão para a doença clínica em humanos, foi publicado recentemente (19). Nesse estudo, um grupo de 21 indivíduos que evoluíram para o DM1 clínico em 4 anos, foram comparados a outros 21 que não evoluíram, mas que tinham o mesmo padrão de fatores genéticos [*Histocompatibility Leucocyte Antigen* (HLA) de risco] e imunológicos (número de autoanticorpos anti-ilhotas), com relação à secreção de insulina (PFSI) e resistência à insulina (HOMA-R). Os PPGDM1, positivos para os anticorpos anti-ilhota, que evoluíram mais rapidamente para o diabetes clínico, apresentaram um valor do HOMA-R tanto no basal [2,4 (1,7–4,8) vs. 1,4 (1,0–1,8);  $p=0,0001$ ] como após o seguimento [2,1 (1,5–3,2) vs. 1,4 (0,8–1,9);  $p=0,003$ ] superior aos que permaneceram com a tolerância à glicose normal. Um dos achados importantes desse trabalho foi que os PPGDM1 que progrediram mais rapidamente poderiam ser identificados precocemente, através da análise da RI, mesmo quando a glicemia, insulinemia de jejum e a PFSI estão dentro dos valores normais. Outro dado interessante deste estudo foi que o HOMA-R é interpretado melhor quando analisado no contexto da secreção de insulina, isto é, o logaritmo da relação HOMA-R/PFSI. Este índice estava aumentado, não apenas no basal, mas também durante o seguimento e a progressão para o diabetes. A análise deste parâmetro foi mais importante do que a do HOMA-R ou a da PFSI, isoladamente, para avaliar o risco de progressão para o DM1.

A resistência à insulina em indivíduos com autoimunidade contra as ilhotas pode estar relacionada a fatores genéticos — constitucionais ou secundários ao próprio processo da doença autoimune.

Com o objetivo de testar a hipótese de que alterações geneticamente determinadas na secreção de insulina ou na sensibilidade à insulina predispoem ao DM1, foi realizado um estudo prospectivo em gêmeos idênticos de DM1, inicialmente discordante para a doença (20). Nesse estudo, foram avaliados prospectivamente 27 gêmeos e 14 indivíduos controles durante um período de 18 anos. Destes 27 gêmeos, 15 foram considerados de baixo risco por não terem evoluído

para o DM1, e os 12 restantes, como gêmeos pré-diabéticos, pois evoluíram para o DM1 durante o período estudado. Nesse trabalho, os indivíduos foram testados ainda quando não eram diabéticos, em pelo menos duas ocasiões, com relação à PFSI, o *clearance* de glicose (kg), o HOMA-R e a relação HOMA-R/PFSI. Os gêmeos de baixo risco e os controles foram semelhantes com relação à glicemia de jejum, valores de insulinemia, PFSI, kg, HOMA-R e ao índice HOMA-R/PFSI, tanto na avaliação inicial como na final. Por outro lado, os gêmeos pré-diabéticos, quando comparados aos controles, tinham valores mais baixos da PFSI ( $245 \pm 129$  vs.  $796 \pm 622$  mUI.ml<sup>-1</sup>.10 min<sup>-1</sup>) e do kg ( $1,5 \pm 0,6$  vs.  $2,6 \pm 0,8\%$  por min) e maior do índice HOMA-R/PFSI ( $0,007 \pm 0,005$  vs.  $0,001 \pm 0,0009$ ) (todos com  $p < 0,01$ ), tanto na avaliação inicial como na final. Nós não podemos excluir a possibilidade de que técnicas mais sensíveis para avaliar a capacidade de secreção ou a sensibilidade à insulina poderiam detectar alterações mais sutis nos gêmeos idênticos com baixo risco para o DM1, entretanto os dados deste trabalho não foram capazes de dar suporte à hipótese de que alterações na secreção de insulina ou na sua ação, geneticamente determinadas, colaboram na predisposição para o DM1.

Por outro lado, a resistência à insulina poderia refletir uma forma mais agressiva de doença autoimune mediada, por exemplo, por fatores imuno-inflamatórios que também mediassem a destruição das células beta. Tais fatores incluiriam o *Tumor Necrosis Factor*  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a Interleucina 6 (IL-6) (21), que também estão implicados em ambos os processos (autoimunidade e resistência à insulina) (22,23).

Como já discutida anteriormente, a resistência à insulina pode precipitar a eclosão da hiperglicemia quando a função das células beta não consegue acompanhar o aumento das necessidades de insulina por estar comprometida, no caso do DM1, devido a um processo autoimune. Além disso, a hiperglicemia secundária à resistência à insulina poderia aumentar o processo inflamatório na ilhota e a morte das células beta. Existem estudos demonstrando que a glicose induz a produção de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), que é uma das citocinas pró-inflamatórias nas ilhotas (24), regula a expressão do receptor FAS (25) e de autoantígenos (26,27) nas células beta, e é capaz de induzir a apoptose dessas células (28). Estudos demonstram também que a hiperglicemia proveniente da dieta também pode modular a apoptose das células  $\beta$  (29).

O balanço entre a replicação e apoptose das células beta no período fetal e neonatal, que pode alterar a vida média dessas células e contribuir para o

seu hipodesenvolvimento e secreção de insulina posterior, pode ser prejudicado também por uma dieta hipoprotéica durante a gestação, quando estas células são “programadas” (30).

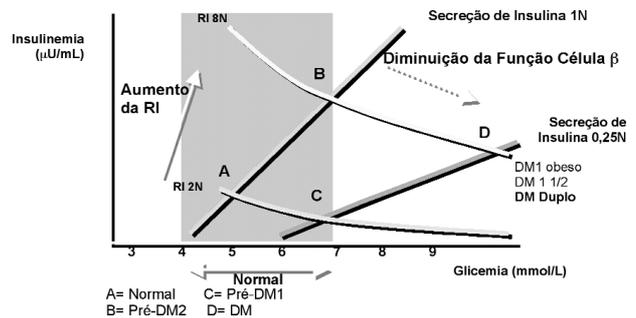
A inter-relação entre fatores dietéticos, apoptose e autoimunidade é reforçada por estudos experimentais que demonstram que a autoimunidade poderia ser desencadeada por ondas de apoptose intensa, durante o início do período neonatal (31).

Um dos vários pontos que permanecem controversos na etiopatogenia do DM1 é se os eventos autoimunes são a “causa” da lesão nas ilhotas ou a “resposta” a um processo anterior.

A resistência à insulina, a autoimunidade contra as células beta e a apoptose destas células constituem os três fatores da denominada “Hipótese Aceleradora”, proposta pelo Prof. T.J. Wilkin (32). Esta hipótese procura contemplar os fatores que estão presentes nos dois tipos mais freqüentes de diabetes, ou seja, o Diabetes Mellito do tipo 2 (DM2) e do tipo 1. Dos três fatores aceleradores, um é intrínseco e dois, adquiridos. O primeiro fator acelerador é uma velocidade constitucional (intrínseca) elevada de apoptose das células beta. Esta seria necessária para o desenvolvimento do diabetes, mas raramente suficiente. O segundo fator acelerador é resistência à insulina, como resultado do ganho de peso e da inatividade física que, por diferentes mecanismos, alguns já discutidos acima, aumentam a velocidade de apoptose das células beta e concorrem para o aumento da incidência tanto do DM1 como do DM2. Por último, o terceiro fator acelerador, é a autoimunidade contra as células beta pancreáticas.

Um pequeno e geneticamente determinado grupo de indivíduos pode, então, ter uma lesão intrínseca das células beta (predisposição para apoptose, por exemplo), resistência à insulina, desenvolverem uma autoimunidade contra aquelas células e evoluírem para o DM1.

Na figura 1 são apresentados 4 exemplos da análise da secreção de insulina no contexto da resistência à insulina. O indivíduo **A** tem uma resistência à insulina duas vezes maior que o normal (2N), mas uma capacidade de secreção de insulina 100% normal (1N) que é capaz de manter a tolerância à glicose normal. Os indivíduos **B** e **C** estão em processo de descompensação da glicemia, mas por razões diferentes. No indivíduo **B**, a resistência à insulina é 8 vezes a normal (8N), mas a capacidade de secreção de insulina permaneceu apenas 100% da normal (1N). Estas alterações podem ser encontradas no pré-diabetes do tipo 2, que se apresenta com altos níveis de insulina circulante mas com deterioração da tolerância



**Figura 1.** Associação entre a resistência à insulina (RI) e a capacidade secretora de insulina (função da célula beta) no controle da glicemia. (Adaptado da ref. 32)

à glicose. No indivíduo **C**, a resistência à insulina é duas vezes a normal (2N), mas a capacidade de secreção de insulina é reduzida para 25% da normal (0,25N), o que pode ocorrer no pré-DM1. Por último, o indivíduo **D** apresenta o diabetes manifesto como resultado da combinação de um aumento da resistência à insulina e da baixa secreção de insulina, o que pode ocorrer no DM1 obeso, DM tipo 1 1/2 ou Duplo.

Esta hipótese pode colaborar na explicação do aumento da sobreposição de características dos dois principais tipos de diabetes, em um mesmo indivíduo, documentado recentemente e associado às alterações observadas na composição corporal e no grau de atividade física das populações, nas últimas décadas, de modo que podemos encontrar pacientes (jovens ou adultos) com marcadores de auto-anticorpos contra as células beta positivos mas com fenótipo de DM2 (geralmente obesos e com resistência à insulina) (33), que poderiam ser classificados como do tipo 1,5 (34) ou duplo. Em resumo, a obesidade não exclui a autoimunidade e vice-versa.

### Resistência à insulina após o diabetes mellito do tipo 1 manifesto

A resistência à insulina pode ter um papel significativo também após o diagnóstico clínico do DM1.

Há duas décadas, o Professor G.M. Reaven comparou a diminuição na captação de glicose nos tecidos periféricos, estimulada pela insulina, no DM1 com a que ocorre no DM2. Na ocasião, o Prof. Reaven observou que as características desta alteração metabólica eram significativamente diferentes nestas duas condições (35). A resistência à insulina no DM1 parecia ser secundária e diretamente proporcional à hiperglicemia de jejum e poderia ser corrigida após o estabelecimento do controle glicêmico. Deste modo, o autor sugeria que a resistência à captação de glicose,

mediada pela insulina, não seria primária na patogênese do DM1. Entretanto, a presença desta alteração poderia ser de relevância clínica e modificar a resposta ao tratamento no DM1 em determinadas situações.

Por exemplo, a melhora da sensibilidade à insulina colabora para o denominado período de “Lua de Mel”, a fase de remissão do diabetes, bem conhecida pelos clínicos, e que pode ocorrer em até 50% dos pacientes, durante o primeiro ano da doença (36). Yki-Jarvinen e col. (37) estudou a sensibilidade à insulina, utilizando a técnica do *clamp* euglicêmico-hiperglicêmico, em 15 pacientes com DM1 adultos, e Índice de Massa Corpórea (IMC) normal, durante as primeiras 2 semanas, 3 meses e 1 ano após o diagnóstico clínico. Nas primeiras duas semanas do diagnóstico, estes apresentavam uma diminuição na sensibilidade à insulina quando comparados aos controles. Entretanto, 3 meses após o diagnóstico, houve uma melhora na sensibilidade à insulina nesses pacientes, e esta se tornou semelhante à dos controles. É importante ressaltar que essa melhora na sensibilidade à insulina coincidiu com o período de “Lua de Mel” nesses pacientes, e apresentou uma boa correlação com os valores de HbA1c e com as doses de insulina no tratamento. A sensibilidade à insulina dos pacientes que entraram em remissão clínica era 40% superior à dos que não apresentaram essa condição. Estes achados foram confirmados em outro estudo que constatou que a saída do período de remissão estava associada a um aumento na resistência à insulina nos pacientes com DM1 (39).

Os dados de evolução da resistência à insulina em pacientes com DM1 com mais tempo de diagnóstico são mais raros. No mesmo estudo da Dra. Yki-Jarvinen (37), foi observado que os pacientes com DM1 divididos em grupos com 2–10 anos, 11–20 anos e mais de 20 anos de diagnóstico, apresentavam uma redução acentuada da sensibilidade à insulina quando comparados aos com menos de 1 ano de duração da doença. Paralelamente, eles apresentavam diminuição no peptídeo-C de jejum, aumento na dose de insulina e na HbA1c em relação àqueles durante o primeiro ano de diagnóstico.

Outros estudos nesse sentido (40,41) mostraram uma heterogeneidade nos resultados, talvez relacionada ao nível do controle glicêmico dos pacientes. Pois todos os estudos, no entanto, sugerem que a glicotoxicidade é responsável por uma grande parcela da RI no DM1.

Corroborando com esta hipótese, um estudo recente (42), utilizando a técnica do *clamp* euglicêmico, mostrou uma correlação significativa entre a resis-

tência à insulina e o grau de hiperglicemia (glicotoxicidade) avaliado pelo valor da HbA1c em pacientes com DM1 de diagnóstico recente.

No estudo do DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), os valores de HbA1c, obtidos nos adolescentes, foram em média 1% superior ao conseguido nos adultos, tanto no grupo em tratamento convencional como em intensivo, apesar de estarem recebendo mais insulina (unidades por kilo de peso) (43).

A tríade valores elevados de HbA1c, necessidades de insulina maiores e ganho exagerado de peso no DM1, sugere que a insulina administrada está sendo menos efetiva em controlar a glicemia (resistência à insulina).

Um dos importantes fatores hormonais que levam ao aumento da resistência à insulina no DM1 é a secreção exagerada de hormônio de crescimento durante a puberdade (44). A insulina, administrada subcutaneamente, ultrapassa a circulação portal, o que provoca uma diminuição no seu efeito intra-hepático. A menor concentração da insulina no fígado ocasiona uma diminuição na síntese de GHBP (*Growth Hormone Binding Protein*) (45). Esta redução nos valores da GHBP leva a uma diminuição na ação do GH, dos valores de IGF-1 e da contra-regulação inibitória desse hormônio, resultando em uma secreção exagerada de GH e aumento da resistência à insulina (46).

Estudos em jovens adultos com DM1, IMC normal e bom controle glicêmico, com o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, mostraram uma associação entre a homeostase da glicemia, da SHBG (*sex-hormone binding globulin*) e do SDHEA (sulfato de dehidroepiandrosterona), sugerindo uma inter-relação entre esses fatores na regulação da sensibilidade à insulina também no DM1 (47). No entanto, os resultados de outros estudos, nesse sentido, não são homogêneos. Mulheres em pré-menopausa (idade 38,8 ± 6,5 anos) com DM1 e IMC normal, mas com longo tempo de diagnóstico do diabetes (23,8 ± 9,9 anos), estudadas também com o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico e comparadas a um grupo de mulheres normais, com as mesmas características antropométricas, demonstrou que as pacientes com DM1 tinham um maior grau de resistência à insulina, mas que esta não estava relacionada à adiposidade abdominal, ao perfil lipídico ou aos valores de testosterona (48).

A realização de um controle glicêmico estrito do DM1, de acordo com as orientações atuais, muitas vezes leva à utilização de doses supra fisiológicas de insulina, o que poderia resultar em uma estimulação da síntese androgênica, mediada pela insulina, como ocorre nos casos de resistência à insulina. Nesse senti-

do, a prevalência da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e outros sintomas e sinais de hiperandrogenismo foram avaliados em um grupo de 85 pacientes com DM1 (49). A SOP foi definida pela presença de alterações menstruais e evidência clínica ou laboratorial de hiperandrogenismo. Outras causas de elevação dos hormônios androgênicos foram excluídas. Dezoito mulheres normais eumênorréicas serviram como controle. Trinta e três pacientes (38%) com DM1 apresentaram alterações associadas a um hiperandrogenismo (16 SOP e 17 hirsutismo sem alterações menstruais). As pacientes com DM1 e SOP tinham valores elevados de testosterona total, livre e de androstenediona, mas valores normais de SHBG e SDHEA. No entanto, apesar do encontro de uma alta prevalência de hiperandrogenismo (incluindo SOP e hirsutismo), não houve diferença entre as variáveis clínicas, tais como duração do diabetes, idade ao diagnóstico, tratamento com insulina convencional ou intensivo, dose diária média de insulina ou grau de controle glicêmico, entre as pacientes DM1 com e sem hiperandrogenismo nesse estudo. É importante recordar que esta prevalência (38%) de SOP é bem superior à relatada em mulheres durante a idade reprodutiva (5 a 10%) (50). A resistência à insulina é frequentemente observada em pacientes magras ou obesas com SOP (50).

A divulgação de índices ou métodos para avaliar a resistência à insulina, e que sejam simples, baratos e factíveis de serem utilizados, é importante para trabalhos de pesquisa clínica e mesmo na rotina assistencial (51).

Há alguns anos, o *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) study* avaliou um grupo de 24 pacientes com DM1 em relação à presença dos cinco principais fatores de risco para RI [hipertensão arterial, relação cintura/quadril, valores de triglicérides e HDL-colesterol (ajustados para idade e sexo) e presença do antecedente familiar para DM2], além da HbA1c, pois, como já foi discutido, o mau controle glicêmico pode aumentar a RI no DM1. Além destes parâmetros clínicos e laboratoriais, o GDR (*glucose disposal rate*) nos últimos 30 minutos das 3 horas de um *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico (60 mU.m<sup>-2</sup>.min<sup>-1</sup>) também foi mensurado. Nesse estudo foi desenvolvida uma equação para estimar o GDR em mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> a partir de dados clínicos (relação cintura/quadril e presença de hipertensão arterial) e laboratorial (HbA1) passíveis de serem obtidos na rotina clínica (52). Nesta equação:

$$\text{GDR (mg.kg}^{-1}\text{.min}^{-1}\text{)} = 24,31 - 12,22 \text{ (C/Q)} - 3,29 \text{.(HA)} - 0,57 \text{.(HbA1)}$$

onde C/Q é a relação cintura quadril, HA representa a presença ou não de hipertensão arterial (0=

não e 1= sim) e o valor da HbA1 (%). Posteriormente, esta equação foi modificada (53) para se utilizar a HbA1c no lugar da HbA1, sendo atualmente:

$$\text{eGDR (mg.kg}^{-1}\text{.min}^{-1}\text{)} = 24,4 - 12,97 \text{ (C/Q)} - 3,39 \text{.(HA)} - 0,60 \text{.HbA1c}$$

Recentemente, nós aplicamos (54) esta equação a um grupo de 141 jovens com DM1 (Média de idade= 16 anos), diferentes tempos de diagnóstico clínico e valores de HbA1c e IMC normais (22 ± 3,1 kg/m<sup>2</sup>). Nós encontramos um GDR= 7,9 ± 1,8mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, o que, de acordo com os dados do trabalho original (52), corresponde a uma redução moderada na sensibilidade à insulina nesses pacientes. No mesmo estudo, nós verificamos que o GDR médio desses pacientes apresentava uma correlação negativa e significativa (r= -0,277; p= 0,004;) (figura 2) com os valores de triglicérides, que é um dos componentes da SM.

### Síndrome metabólica no diabetes melito do tipo 1

A experiência clínica tem mostrado que, à medida que o DM1 evolui, este começa a apresentar vários componentes da SM, o que potencialmente pode contribuir para um aumento no risco de ocorrência de eventos cardiovasculares. No entanto, a prevalência e o significado da SM no contexto da história natural do DM1 não estão tão bem estudados como no DM2.

A obesidade está presente na grande maioria dos indivíduos com SM, e classicamente os indivíduos com DM1 são magros. Os efeitos do ganho de peso em pacientes com DM1 não têm sido muito estudados. Existe um relato (55) de que os pacientes que receberam o tratamento intensivo no DCCT estavam

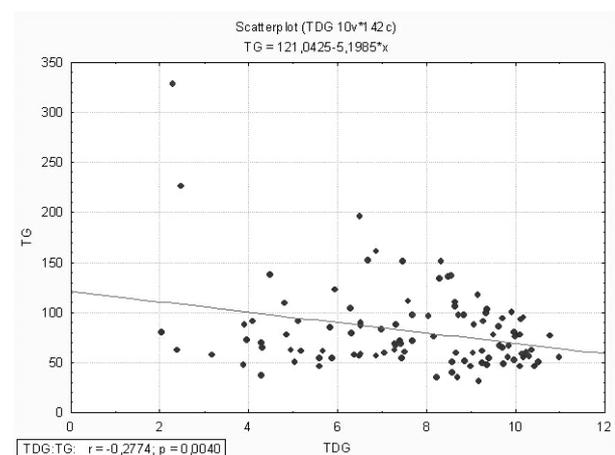


Figura 2. Relação entre a velocidade de desaparecimento da glicose periférica (TDG (mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)) e os valores de triglicéride sérico em pacientes com diabetes melito do tipo 1. (ref. 54)

dentro do último quartil de alteração no IMC. Estes pacientes ganharam em média 14 kg durante o curso do estudo. O grau de ganho de peso nestes indivíduos foi cerca de duas vezes o ganho de peso equivalente ao terceiro quartil dos mesmos e do último quartil dos pacientes em tratamento convencional. Os pacientes com o maior ganho de peso apresentavam os maiores valores da relação C/Q, de pressão arterial e necessidades de insulina, quando comparados ao grupo com o mesmo grau de controle glicêmico e também em tratamento intensivo, mas que não ganharam tanto peso. Estes jovens também apresentavam um perfil lipídico relativamente aterogênico, com elevações aos valores de triglicérides (TG), LDL colesterol e apolipoproteína-B (apoB) quando comparados aos seus pares, também intensivamente tratados, mas sem ganho de peso semelhante. Em resumo, esses achados sugerem que o tratamento insulínico intensivo pode desmascarar a obesidade central ou a SM em um grupo de indivíduos com DM1.

Um estudo (56), com o objetivo de analisar a etiopatogenia dessas alterações, avaliou 61 pacientes DM1 pertencentes ao grupo do DCCT durante 4 anos após o término desse protocolo. Este estudo mostrou que a gordura intra-abdominal estava positivamente relacionada ao nível de atividade da lipase hepática ( $p < 0,001$ ), ao log TG ( $p < 0,001$ ) e a ApoB ( $p < 0,001$ ) e negativamente ao log HDL2-c ( $p = 0,001$ ). A atividade da lipase hepática era responsável pela maior parte da relação entre a gordura intra-abdominal com o log HDL2-c, mas não influenciava a relação entre a gordura intra-abdominal e os TG ou a ApoB. O estudo mostrou também que a alteração do IMC desses pacientes, que ocorreu durante o DCCT, foi a responsável por grande parte da variação da gordura intra-abdominal, medida quatro anos mais tarde ( $p < 0,001$ ). Em resumo, a gordura intra-abdominal aumentada nos indivíduos com DM1 estava relacionada a um perfil lipídico aterosclerótico semelhante ao observado nos indivíduos sem diabetes mas com SM.

Como é de conhecimento geral, o DM2 está relacionado a uma elevada predisposição genética e associado, em 90% dos indivíduos, com a obesidade, de modo que uma história familiar de DM2 poderia ser um marcador genético de susceptibilidade para o ganho de peso com o tratamento insulínico intensivo no DM1. Um estudo (57), do mesmo grupo de pesquisadores do trabalho citado acima, mostrou que a presença de história familiar de DM2 foi um dos fatores preditivos fortes para o ganho de peso em indivíduos com DM1 que realizaram o tratamento intensivo com insulina no DCCT. Nos indivíduos com antecedente familiar de

DM2, o ganho de peso, o peso final, a distribuição de gordura central, avaliada pela cintura abdominal, a dose de insulina (unidades/kg/dia) e o grau de dislipidemia foram maiores do que naqueles sem história familiar de DM2. A dislipidemia incluía aumento nos triglicérides, no VLDL e nas partículas IDL (*intermediate-density lipoprotein*), que são alterações comuns nos indivíduos com adiposidade central (58) e DM2 (59). Isto poderia corresponder à manifestação de genes de predisposição para o DM2 nessa população. Embora a necessidade de quantidades maiores de insulina neste grupo seja sugestiva de um grau de resistência à insulina associada à obesidade central, a sensibilidade à insulina não foi medida diretamente neste estudo e necessita uma confirmação posterior. Em resumo, os achados desse estudo confirmam a hipótese de que o tratamento insulínico intensivo possibilita a manifestação de vários componentes da SM em indivíduos com DM1 que possuem história familiar para DM2, como também sugere que este grupo deve ser monitorado mais precocemente e mais rigorosamente em relação ao seu potencial de desenvolver as complicações cardiovasculares.

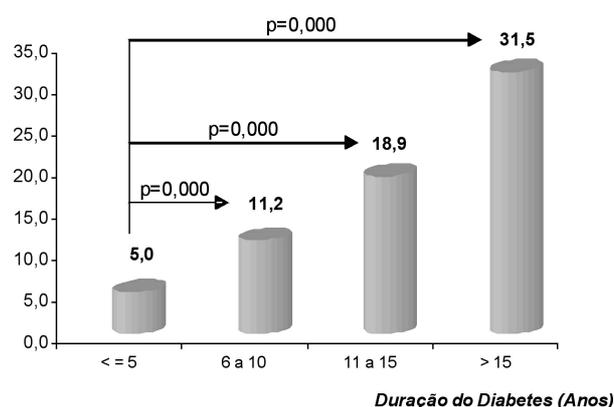
A doença cardiovascular é responsável pela maior parte do aumento, superior a três vezes o da população geral, no índice de mortalidade encontrado nos pacientes com DM1 (60).

Mesmo em crianças com uma média de idade igual a 11 anos e duração do diabetes de apenas 4 anos, a espessura da camada íntima média das carótidas e da aorta foi significativamente maior do que a de controles da mesma idade (61). O espessamento foi mais pronunciado na aorta do que nas carótidas, e a magnitude do aumento foi semelhante ao observado em crianças com hipercolesterolemia. Um estreitamento mais intenso, comprometimento de um número maior e de seguimentos mais distais das artérias coronárias, tem sido encontrado em pacientes com DM1 quando comparados a indivíduos não diabéticos (62).

Uma maior prevalência de doenças cardiovasculares (DCV) ou o risco maior em desenvolvê-las nos indivíduos com SM é relatada por estudos de conhecimento geral (63). Nesses estudos, o aumento no risco de desenvolvimento da DCV variou de 30 a 400%. Esta variação ampla pode ser devida à população estudada, a definição de SM utilizada e a duração do seguimento. A maioria dos estudos foi realizada em indivíduos adultos ou com DM2.

Como já considerado no início deste capítulo, os estudos para caracterização da SM no DM1 e a sua relação com o tempo de diagnóstico da doença, grau de controle glicêmico e a presença de outras complicações crônicas são raros.

Recentemente, nós realizamos um estudo piloto de corte, multicêntrico (64), para determinar a prevalência da SM em um grupo de pacientes com DM1 e verificar a sua relação com o tempo de diagnóstico. Esse estudo incluiu 524 (276 do sexo feminino) DM1 (de acordo com o critério da Sociedade Brasileira de Diabetes e Associação Americana de Diabetes) com idade média igual a  $20 \pm 9$  anos e divididos de acordo com o tempo de diagnóstico do DM1 em 4 grupos: G-I,  $\leq 5$  anos ( $n= 264$ ); G-II, 6–10 anos ( $n= 108$ ); G-III, 11–15 anos ( $n= 96$ ) e G-IV,  $> 15$  anos ( $n= 56$ ). Nestes grupos foram analisados o IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), doses totais diárias de insulina para o tratamento ( $\text{U}/\text{kg}/\text{dia}$ ) e os valores de HbA1c (valor normal: 4–6%), além da prevalência da SM. O critério utilizado para caracterização da SM foi o da Organização Mundial de Saúde, ou seja, Diabetes Melito e 2 ou mais das seguintes características: aumento na circunferência abdominal (CA) (critério ajustado para jovens) (65);  $\text{TG} \geq 150 \text{ mg}/\text{dL}$  ou  $\text{HDL-c} < 40 \text{ mg}/\text{dL}$  (sexo masculino) e  $< 50 \text{ mg}/\text{dL}$  (sexo feminino), excreção urinária de albumina ( $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ ) e hipertensão arterial (de acordo com critérios ajustados para idade e sexo) (66). A dose diária de insulina e os valores de HbA1c foram significativamente menores no G I do que nos outros grupos (G-I:  $0,7 \pm 0,3$ ; G-II:  $1,1 \pm 0,3$ ; G-III:  $1,0 \pm 0,3$  e G-IV:  $0,8 \pm 0,2 \text{ U}/\text{kg}/\text{dia}$ ;  $p= 0,000$ ) e (G-I:  $8,7 \pm 2,6$ ; G-II:  $9,5 \pm 2,2$ ; G-III:  $9,5 \pm 2,3$  e G-IV:  $9,4 \pm 2,8\%$ ;  $p= 0,000$ ), respectivamente. Ocorreu um aumento significativo nos valores da CA (G-I:  $71,9 \pm 2,2$ ; G-II:  $75,7 \pm 11,1$ ; G-III:  $76,5 \pm 8,4$  e G-IV:  $80,2 \pm 7,5 \text{ cm}$ ;  $p= 0,000$ ) e do IMC (G-I:  $20,6 \pm 3,8$ ; G-II:  $22,4 \pm 3,6$ ; G-III:  $22,5 \pm 3,1$  e G-IV:  $23,1 \pm 4,1 \text{ kg}/\text{m}^2$ ;  $p= 0,000$ ) após 5 anos de diagnóstico do DM1. Entretanto, é importante salientar que os valores de IMC não estavam superiores aos critérios clássicos de obesidade ou até de sobrepeso. A prevalência de SM (G-I: 5,1; G-II: 11,2; G-III: 18,9 e G-IV: 31,5%;  $p= 0,000$ ) aumentou com o tempo de diagnóstico da doença (figura 3). O OR (*odds ratio*) para o desenvolvimento da SM nos outros grupos em relação ao G-I foi significativo do G-III em diante, sendo igual a 3,59 para este e 7,18 para o G-IV em relação ao G-I, ambos com  $p= 0,001$ . Ou seja, o *odds* para o desenvolvimento da SM em pacientes com DM1 e mais de 15 anos de diagnóstico é 618% superior ao dos com menos de 5 anos de doença. Do mesmo modo, o *odds* para o desenvolvimento da SM para pacientes com DM1 entre 11 e 15 anos de duração é de 259% superior àqueles com menos de 5 de doença, nesse grupo de pacientes. Outros fatores relacionados à resistência à insulina, tais como a gor-



**Figura 3.** Prevalência da síndrome metabólica em pacientes com diabetes melito do tipo 1, de acordo com a duração da doença. (ref. 64)

dura visceral (CA), IMC e triglicérides, mesmo quando considerados isoladamente, também aumentaram com o tempo de duração da doença.

Em um outro estudo (67), com 500 pacientes DM1 [idade  $19,7 \pm 8,9$  anos (média  $\pm$  DP); 52% do sexo feminino], nós observamos que, também analisados isoladamente, a prevalência de microalbuminúria (G-I: 24,1%; G-II: 25,0%; G-III: 31,0% e G-IV: 55,6%;  $p < 0,05$ ) e de hipertensão arterial (G I; 8,3%; G-II: 13,6%; G-III: 28,6% e G-IV: 44,4%;  $p= 0,000$ ) aumentaram de acordo com tempo de duração da doença.

Os dados desses estudos sugerem que a glicotoxicidade crônica (valores elevados de HbA1c) e fatores inerentes à nefropatia diabética (microalbuminúria e hipertensão arterial) podem estar entre os mecanismos para o desenvolvimento da SM no DM1.

Com o objetivo de avaliar a prevalência da SM em uma população de DM1 finlandeses e analisar a sua associação com o controle glicêmico e a nefropatia diabética, foram estudados 2.415 pacientes (média de idade igual a 37 anos; 51% do sexo masculino e de duração média do diabetes igual a 22 anos) que participam de um estudo multicêntrico nacional (*Finnish Diabetic Nephropathy — FinnDiane*) (53). O critério utilizado para o diagnóstico da SM nesse estudo foi o do *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III* (68). Os pacientes foram divididos de acordo com a Excreção Urinária de Albumina (EUA) em normal ( $n= 1.261$ ); microalbuminúrico ( $n= 326$ ); macroalbuminúrico ( $n= 383$ ) ou insuficiência renal terminal – IRT ( $n= 164$ ). Quanto ao controle glicêmico, foram divididos em bom ( $\text{HbA1c} < 7,5\%$ ); intermediário (7,5 a 9,0%) e mau ( $> 9,0\%$ ) controle. No grupo total, a prevalência de SM foi de 38% no sexo masculino e 40% no sexo feminino. Quando os pacientes foram divididos de acordo com as faixas

etárias, a prevalência de SM foi respectivamente: grupo de 18 a 30 anos: 33%; 30–40 anos: 40%; 40–50 anos: 41% e > 50 anos: 47%). De acordo com a EUA, a prevalência de SM foi de 28% nos normoalbuminúricos, 44% nos microalbuminúricos, 62% nos macroalbuminúricos e 68% nos com insuficiência renal terminal. Os pacientes com SM tinham um OR igual a 3,75 para nefropatia diabética (2,89–4,84; IC 95%) e todos os componentes isolados da SM estavam independentemente associados com a nefropatia diabética. Com relação ao controle glicêmico, a prevalência da SM foi de 31% nos bem controlados, 36% nos com controle intermediário e 51% nos com mau controle ( $p < 0,001$ ). Do mesmo modo, a prevalência de SM aumentava com a piora do *clearance* de creatinina estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault. Em resumo, a SM foi um achado freqüente também em DM1 finlandeses, principalmente nos com nefropatia diabética avançada e com mau controle glicêmico.

Com o objetivo também de verificar a relação entre a SM com a microangiopatia e o controle glicêmico no DM1, um estudo italiano (69) que faz parte do *EURODIAB IDDM Complications Study* avaliou 978 DM1 (52% do sexo masculino). A prevalência de SM, de acordo com o critério do ATP-III, foi de 13,2% (12% no sexo masculino e 14,6% no sexo feminino). A prevalência de SM aumentava de acordo com os *quartis* (Q) da HbA1c (8,2% no Q1; 10,7% no Q2; 14,7% no Q3 e 22,6% no Q4;  $p < 0,001$ ). Os fatores que contribuíram para o aumento da SM com a HbA1c foram a elevação dos triglicérides ( $p < 0,001$ ) e a diminuição do HDL ( $p = 0,016$ ), mas a obesidade ( $p = 0,32$ ) e a hipertensão arterial ( $p = 0,16$ ) não foram significantes nesse sentido. Na análise inversa, as prevalências de microalbuminúria (mA: 27% vs. 18%) e nefropatia clínica (NC: 21% vs. 5%) foram maiores nos pacientes DM1 com SM ( $p < 0,0001$ ). As prevalências de retinopatia *background* (rb: 38% vs. 31%) e proliferativa (rp: 22% vs. 6%) também foram maiores no grupo com SM ( $p < 0,0001$ ). Estes dados foram confirmados pela análise de regressão (*stepwise*), que demonstrou que a presença de nefropatia diabética se correlacionava com a da SM ( $p < 0,0001$ ), além de com o tempo de diagnóstico do DM1 ( $p = 0,0005$ ), com o valor colesterol total ( $p = 0,005$ ) e com o da HbA1c ( $p = 0,009$ ). A presença de retinopatia diabética se correlacionava também com a da SM ( $p = 0,001$ ), além de com o tempo de diagnóstico do DM1 ( $p < 0,0001$ ), de modo que o presente trabalho também demonstrou a relação da SM com o tempo de diagnóstico da doença, com o grau de controle glicêmico e com a presença das microangiopatias diabéticas (retino e nefropatia) em um grupo de DM1.

Um estudo em uma amostra de DM1A do Havaí com antecedentes de várias etnias mostrou que a prevalência de SM, de acordo com o critério do ATP-III, foi igual a 15% (70).

Com o objetivo de comparar a prevalência da SM, utilizando também o critério do ATP-III, modificado para a faixa etária, no nosso grupo de DM1, nós estudamos 521 (51,2% do sexo feminino; idade:  $20 \pm 9$  anos; tempo de diagnóstico do diabetes:  $7,7 \pm 6,9$  anos e HbA1c:  $9,0 \pm 2,4\%$ ) e verificamos que esta era igual a 12% (dados não publicados). Como podemos observar, esta prevalência (12%) é semelhante à encontrada no estudo italiano (13,2%) (69) e do Havaí (13,2%) (70), mas inferior ao finlandês (38 e 40%, respectivamente, no sexo masculino e feminino) (53). Um das explicações para essa diferença é a faixa etária e o tempo de diagnóstico do diabetes do estudo finlandês, que são superiores aos dos outros estudos analisados e aos da nossa população de DM1 estudada, além do fato de aquele estudo ter incluído pacientes DM1 em IRT.

No entanto, as prevalências de SM no DM1 são ainda bem inferiores à observada em 870 DM2 (idade:  $Mi = 62,5$  anos; 42 a 87; tempo de diagnóstico de diabetes: 12,5 anos; 0–30 anos), do Centro de Diabetes da UNIFESP, que foi de 88,4% pelo critério da OMS e de 83,3% pelo critério da ATP-III (dados não publicados), e semelhantes aos encontrados na literatura (63).

Esta disparidade na prevalência da SM entre o DM1 e o DM2 provavelmente reflete diferenças nas características da população, incluindo duração do diabetes, idade, perfil lipídico e prevalência de hipertensão arterial, que podem independentemente se associar com a SM.

Entretanto, permanece ainda a ser esclarecido se a SM “tal qual” é observada nos pacientes com DM1 é a mesma SM dos DM2. Com relação ao papel da RI, como um fator de risco cardiovascular, este parece ser igualmente importante em ambos os tipos de diabetes (71,72).

Nós podemos considerar que o encontro da SM em pacientes com DM1 possa refletir em parte um epifenômeno de sua herança. Como já discutido na sessão anterior, os pacientes DM1 com antecedentes familiares de DM2 podem apresentar características da SM após o tratamento intensivo com insulina.

Do mesmo modo, a hiperglicemia crônica pode reduzir a sensibilidade à insulina (glicotoxicidade) e explicar parcialmente a SM nos pacientes com mau controle glicêmico crônico. A hiperglicemia, por si só, pode se associar a vários componentes da SM, tais como aumento nos triglicérides e diminuição nos va-

lores de HDL. Com relação à aterosclerose, especificamente, a exposição prolongada à hiperglicemia induz um grande número de alterações que potencialmente promovem a sua progressão. Atualmente, três mecanismos principais têm sido implicados na origem e progressão da macroangiopatia em estudos experimentais e em humanos. O primeiro é a glicação não-enzimática de proteínas e lipídios; o segundo é o aumento do estresse oxidativo e o terceiro, a ativação da proteína quinase-C. É importante considerar que esses mecanismos não são independentes, isto é, o estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia promove a formação de produtos finais de glicação avançada e a ativação da proteína quinase-C (73).

Vários estudos têm mostrado que níveis elevados de insulinemia estão associados a um risco aumentado de DCV. Considerando que valores elevados de insulina endógena estão causalmente relacionados às DCV, nós poderíamos esperar alterações associadas a um aumento no risco de DCV em pacientes tratados com insulina, como resultado dos valores elevados de insulina circulante. Estes valores poderiam ser ainda mais elevados nos pacientes com DM1, desde que com os métodos atuais de administração de insulina; temos uma grande possibilidade de deixá-los com uma hiperinsulinemia periférica para atingirmos níveis adequados no sistema porta hepático. Entretanto, até o momento, os dados dos estudos que avaliaram os efeitos da exposição a elevados níveis de insulina exógena e o risco de DCV são conflitantes (74,75).

Nesse sentido, é importante considerar uma publicação recente (76) do EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) que mostrou, após 17 anos de seguimento, uma redução de 42% (IC 95%; 9–63;  $p=0,02$ ) na ocorrência de qualquer DCV e de 57% (IC 95%; 12–79;  $p=0,02$ ) no risco de infarto do miocárdio não-fatal, acidente vascular cerebral ou óbito por DCV no grupo em tratamento intensivo com insulina quando comparado ao grupo em tratamento convencional com insulina. Esta proteção permaneceu significativa mesmo após os dados serem ajustados para a presença de micro ou albuminúria ( $p<0,05$ ).

Nos trabalhos até o momento, existe uma relação forte entre a prevalência da SM e o grau de albuminúria. É bem conhecido que a microalbuminúria persistente, além de corresponder à 3ª fase da nefropatia diabética, pode refletir também uma disfunção vascular generalizada (isto é, a disfunção endotelial), que se correlaciona com a resistência à insulina (78). Existem estudos demonstrando que a resistência à insulina pode ser um fator preditivo do

aumento na EUA e pode preceder a microalbuminúria no DM1 sem complicações, e talvez esteja relacionada a uma predisposição genética (79).

Rossing e col. (80) demonstraram que pacientes DM1 com microalbuminúria ou proteinúria progredem 2 a 10 vezes mais rapidamente para as complicações cardíacas e vasculares quando comparados aos com normoalbuminúria. O desenvolvimento combinado de complicações cardiovasculares e renais é referido como síndrome cárdio-renal. As causas do desenvolvimento dessa denominada síndrome no DM1 não estão bem compreendidas. Os autores sugerem que a disfunção endotelial e o processo aterosclerótico concomitantes podem levar ao desenvolvimento e progressão simultâneos das patologias renais e cardíacas, quando a disfunção endotelial está presente desde os estádios iniciais do DM1. A disfunção endotelial nesses pacientes pode induzir um aumento na permeabilidade da parede vascular e reações inflamatórias e, deste modo, acelerar a progressão da aterosclerose generalizada (81).

O início da nefropatia diabética poderia, então, contribuir para a instalação da SM através de um baixo grau de inflamação e aumento no estresse oxidativo. Estes processos levariam a uma diminuição na sensibilidade à insulina que diminuiria paralelamente à severidade da função renal (81).

### Parâmetros de controle para síndrome metabólica em crianças e adolescentes com DM1

Nós podemos sugerir que os parâmetros de controle para a SM em crianças e adolescentes com DM1 são semelhantes às recomendações da ADA (82) para o DM1 e DM2 nesta faixa etária, com as modificações que contemplam a presença de um risco para DCV maior desses jovens. Os objetivos para o controle dos diferentes componentes da SM e para a prevenir a DCV, em crianças e adolescentes com DM1, foram adaptados da referência (83) e resumidos na tabela 1.

É importante salientar que estes objetivos gerais podem ser individualizados de acordo com a condição clínica e estágio do DM1. Do mesmo modo, as intervenções terapêuticas com sensibilizadores à insulina, tais como a metformina (84) e a rosiglitazona (85), ainda são pouco estudadas nos DM1 com características da SM.

## CONCLUSÃO

A resistência à insulina pode desempenhar um papel no desenvolvimento do DM1 maior do que o comu-

**Tabela 1.** Objetivos para o controle dos componentes da Síndrome Metabólica no Diabetes Mellito do Tipo 1.

Parâmetro	Objetivo
Dieta	Ingesta calórica apropriada para um crescimento e desenvolvimento normal; Gordura <30% do total diário de calorias, gordura saturada <10% do total de calorias diárias; fibras 25-35 g/dia; aumento na ingestão de frutas e vegetais frescos; hidrato de carbono e proteínas adequados para o estágio do DM1
Atividade física	> 1h de atividade física moderada por dia
Atividades sedentárias	< 2h por dia
IMC	< 95º percentil
Pressão arterial	< 90º para idade sexo e altura
HbA1c (v.n. de 6%)	≤ 7,0 sem hipoglicemia severa Objetivos diferentes são indicados na primeira infância e pré-escolares (< 6 anos): HbA1c < 8,5% e na idade escolar (6-12 anos): HbA1c < 8,0% quando o risco de hipoglicemia severa é maior
Triglicérides	< 150 mg/dl
LDL colesterol	< 100 mg/dl
HDL colesterol	> 40 mg/dl
Microalbuminúria	< 20 µg/min
Aspirina	Não deve ser recomendada para indivíduos com idade inferior a 21 anos devido ao risco de Síndrome de Reye
Fumo	Suspender

mente reconhecido. Este papel já foi citado há algumas décadas pela manifestação da doença junto com infecções ou início da puberdade, situações associadas à resistência à insulina. Nos últimos anos, este papel se tornou mais evidente com a mudança do biótipo (aumento do peso) e na atividade física (diminuição) de uma grande porcentagem da população jovem. Estas duas condições estão reconhecidamente relacionadas à diminuição da sensibilidade à insulina. Estas situações podem alterar a inter-relação entre a sensibilidade à insulina e a deficiência de insulina, resultante de um processo autoimune em evolução, e precipitar a hiperglicemia. Estes processos têm a participação de interleucinas comuns às duas condições, ou seja, a autoimunidade e a resistência à insulina associada à obesidade. Uma das implicações para estes achados é que o grau de resistência à insulina deve ser incluído na avaliação do risco de desenvolver o DM1, ao lado dos autoanticorpos anti-ilhota e da análise da primeira fase de secreção de insulina, como, também, estudos futuros para verificar se a redução da resistência à insulina com drogas sensibilizadoras à insulina, dieta e exercício poderiam retardar o início do DM1 clínico.

Após o diagnóstico do DM1, a presença de antecedente familiar de DM2 ou obesidade pode associar o tratamento intensivo com insulina a um ganho de peso maior e ao aparecimento de outras características da SM.

O descontrole crônico da glicemia (valores mais elevados de HbA1c) através da glicotoxicidade também pode modificar a resposta à insulina através da diminuição da ação da insulina nos tecidos periféricos (resistência à insulina).

Por último, a nefropatia diabética com as alterações associadas, principalmente as inflamatórias e o aumento no estresse oxidativo, pode acelerar a instalação da SM.

Em resumo, a resistência à insulina e a SM podem estar presentes no DM1. As implicações desses achados na terapia e prognóstico cardiovascular dos pacientes com DM1 permanecem a serem esclarecidas.

Entretanto, a abordagem atual dos pacientes com DM1 deve acontecer à semelhança do que é feito no DM2, multifatorial, com uma monitoração precoce e intensiva do estilo de vida, da glicemia, da pressão arterial e dos lipídios, com o objetivo de identificar, corrigir estes fatores e potencialmente reduzir o risco elevado para as doenças cardiovasculares nesses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Strauss RS, Pollock HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *JAMA* 2001;286:2845-8.
2. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 2001;9:228S-33S.
3. Kimpimaki T, Kupila A, Hamalainen A-M, Kukko M, Kulmala P, Savola K, et al. The first signs of  $\beta$ -cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: the Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4782-8.
4. Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, LaPorte RE, Becker DJ. Changing prevalence of overweight children and adolescent at onset of insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2871-5.
5. Gomez-Perez FJ, Rull JA. Insulin therapy: current alternatives. *Arch Med Res* 2005;36:258-72.

6. Skirivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. **Diabetologia** 2005;20:1-8.
7. Senior PA, Welsh RC, Mc Donald CG, Paty BW, Shapiro AMJ, Ryan EA. Coronary artery disease is common on nonuremic, asymptomatic type 1 diabetic islet transplant candidates. **Diabetes Care** 2005;28:866-72.
8. Agardh CD, Agradh E, Torffvit O. The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5-year follow-up of 442 adult patients in routine care. **Diabetes Res Clin Pract** 1997;35:113-21.
9. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. **Diabetes** 1993;42:1663-72.
10. McCulloch DK, Kahn SE, Schwartz MW, Koerker DJ, Palmer JP. Effect of nicotinic acid-induced insulin resistance on pancreatic B cell function in normal and streptozotocin treated baboons. **J Clin Invest** 1991;40:166-80.
11. McCulloch DK, Klaff LJ, Kahn SE, Schoenfeld SL, Greenbaum CJ, Mauseth RS, et al. Nonprogression of subclinical beta-cell dysfunction among first-degree relatives of IDDM patients. 5-yr follow-up of the Seattle Family Study. **Diabetes** 1990;39:549-56.
12. Greenbaum CJ, Sears KL, Kahn SE, Palmer JP. Relationship of beta-cell function and autoantibodies to progression and nonprogression of subclinical type 1 diabetes: follow-up of the Seattle Family Study. **Diabetes** 1999;48:170-5.
13. Smith CP, Archibald HR, Thomas JM, Tarn AC, Williams AJ, Gales EA, et al. Basal and stimulated insulin levels rise with advancing puberty. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1988;28:7-14.
14. Acerini CL, Vheetham TD, Ege JA, Dunger DB. Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes vary with growth hormone concentrations and with age. **Diabetologia** 2000;43:61-8.
15. Buschard K, Buch I, Molsted-Pedersen L, Hougaard P, Kuhl C. Increased incidence of true type 1 diabetes acquired during pregnancy. **Br Med J (Clin Res Ed)** 1987;294(6567):275-9.
16. Buschard K, Hougaard P, Molsted-Pedersen L, Kuhl C. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus diagnosed during pregnancy: a clinical and prognostic study. **Diabetologia** 1990;33:31-5.
17. Armani A, Durant S, Throsby M, Coulad J, Dardenne M, Homo-Delarche F. Glucose homeostasis in the nonobese diabetic mouse at the pre-diabetic stage. **Endocrinology** 1998;139:1115-24.
18. Beales PE, Pozzili P. Thiazolidinediones for the prevention of diabetes in the non-obese diabetic (NOD) mouse: implications for human type 1 diabetes. **Diabetes Metab Res Rev** 2002;18:114-7.
19. Fourlanos S, Narendran P, Byrnes GB, Colman PG, Harrinson LC. Insulin resistance is a risk factor for progression to Type 1 diabetes. **Diabetologia** 2004;47:1661-7.
20. Hawa MI, Bonfanti R, Valeri C, Castelli MD, Beyan H, Leslie RD. No evidence for genetically determined alteration in insulin secretion or sensitivity predisposing to type 1 diabetes. A study of identical twins. **Diabetes Care** 2005;28:1415-8.
21. Campbell IL, Harrison LC. A new view of the beta cell as an antigen-presenting cell and immunogenic target. **J Autoimmun** 1990;3:53-62.
22. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K, Takarada Y, Ito K, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:859-62.
23. Hak AE, Pols HA, Stehouwer CD, Meijer J, Kiliaan AJ, Hofman A, et al. Markers of inflammation and cellular adhesion molecules in relation to insulin resistance in nondiabetic elderly: the Rotterdam study. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:4398-405.
24. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA, et al. Glucose-induced beta cell production of IL-beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. **J Clin Invest** 2002;110:851-60.
25. Maedler K, Spinas GA, Lehmann R, Sergeev P, Weber M, Fontana A, et al. Glucose induces beta-cell apoptosis via up regulation of the Fas receptor in human islets. **Diabetes** 2001;50:1683-90.
26. Aaen K, Rygaard J, Josefsen K, Petersen H, Brogren CH, Horn T, et al. Dependence of antigen expression on functional state of beta-cells. **Diabetes** 1990;39:697-701.
27. Bjork E, Kampe O, Karlsson FA, Pipeleers DG, Andersson A, Hellerstrom C, et al. Glucose regulation of the autoantigen GAD65 in human pancreatic islets. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:1574-6.
28. Donath MY, Gross DJ, Cerasi E, Kaiser N. Hyperglycemia-induced beta-cell apoptosis in pancreatic islets of *Psammomys obesus* during development of diabetes. **Diabetes** 1999;48:738-44.
29. Pick A, Clark J, Kubstrup C, Levisetti M, Pugh W, Bonner-Weir, et al. Role of apoptosis in failure of cell mass compensation for insulin resistance and cell defects in the male Zucker fatty rat. **Diabetes** 1998;47:358-64.
30. Petrik J, Reusens B, Arany E, Remacle C, Coelho C, Hoet JJ, et al. A low protein diet alters the balance of islet replication and apoptosis in fetal and neonatal rat and is associated with a reduced expression of insulin-like growth factor II. **Endocrinology** 1999;140:4861-73.
31. Trudeau JD, Dutz JP, Arany E, Hill DJ, Fieldus WE, Finegood DT. Neonatal cell apoptosis: a trigger for autoimmune diabetes? **Diabetes** 2000;49:1-7.
32. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. **Diabetologia**. 2001;44:914-22.
33. Carlsson A, Sundkvist G, Groop L, Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressive autoimmune diabetes (LADA). **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:76-80.
34. Hirsch IB, Palmer JP. What's in a name? Latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2003;26:536-8.

35. Reaven GM. Insulin-stimulated glucose disposal in patients with Type I (IDDM) and type II (NIDDM) diabetes mellitus. **Adv Exp Med Biol** 1985;189:129-36.
36. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual beta-cell function: observations during eligibility testing for the Diabetes control and Complications Trial (DCCT). **J Clin Endocrinol Metab** 1987;65:30-6.
37. Yki-Jarvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type 1 diabetes. **N Engl J Med** 1986;315:224-30.
38. Makimattila S, Virkmaki A, Malmstrom R, Utriainen T, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance in type I diabetes mellitus: a major role for reduced glucose extraction. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:707-12.
39. Hramiak IM, Dupre J, Finegood DT. Determinants of clinical remission in recent-onset IDDM. **Diabetes Care** 1993;16:125-32.
40. DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. **Diabetes** 1982;31:795-801.
41. Kerner W, Navascues I, von Schrenk T, Fussganger R, Arias P, Pfeiffer EF. Characterization of insulin resistance in type 1 diabetes. **Klin Wochenschr** 1985;63:545-53.
42. Pacula P. Insulin sensitivity measured with euglycemic clamp technique in newly diagnosed diabetes mellitus. **Pol Arch Med Wewn** 2001;106:647-55.
43. DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. **J Pediatr** 1994;125:177-88.
44. Edge JA, Dunger DB, Matthews DR, Gilbert JP, Smith CP. Increased overnight growth hormone concentrations in diabetic compared with normal adolescents. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:1356-62.
45. Connors MH. Growth in the diabetic child. **Pediatr Clin North Am** 1997;44:301-6.
46. Bereket A, Lang CH, Wilson TA. Alterations in the growth hormone-insulin-like growth factor axis in insulin dependent diabetes mellitus. **Horm Metab Res** 1999;31:172-81.
47. Ebeling P, Stenman UH, Seppala M, Koivisto VA. Androgens and insulin resistance in type 1 diabetic men. **Clin Endocrinol** 1995;43:601-7.
48. Greenfield JR, Samaras K, Chisholm DJ. Insulin resistance, intra-abdominal fat, cardiovascular risk factors, and androgens in healthy young women with type 1 diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1036-40.
49. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:4182-7.
50. Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment over the short and long term. **Cleve Clin J Med** 2003;70:31-45.
51. Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Yanovski JA. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. **Diabetes Care** 2002;25:2081-7.
52. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arsianian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? **Diabetes** 2000;49:626-32.
53. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al; on Behalf of the 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.
54. Gabbay MAL, Manno C, Neves MDF, Dib SA. Prevalência da Síndrome Metabólica (SM) em pacientes com diabetes mellito tipo 1 (DM1) comparados a adolescentes obesos com história familiar de diabetes. **Arq Bras Endocr Metab** 2005;49:S983.
55. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight-gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. Diabetes Control and Complications Trial. **JAMA** 1998;280:140-6.
56. 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.
57. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, Cleary PA, Palmer JP, Hirsch IB, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and auto antibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. **Diabetes** 2003;52:2623.
58. Terry RB, Wood PDS, Haskell WL, Stefanick ML, Krauss RM. Regional adiposity patterns in relation to lipids, lipoprotein cholesterol, and lipoprotein subfraction mass in men. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;68:191-9.
59. Brunzell JD, Chait A. Diabetic dyslipidemia: pathology and treatment. In: Porte D, Sherwin J (eds.). **Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus**. 5<sup>th</sup> ed. Norwalk:Appleton and Lange; 1997. p.1077-98.
60. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, et al. The British Diabetic Association Cohort Study II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. **Diabet Med** 1999;16:466-71.
61. Jarvisalo MJ, Jarhti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Harttala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. **Circulation** 2001;104:2493-7.
62. Vlasania P, Zarich SW, Kowalchuk GJ, Kosinski E, Warram JH, Krolewski AS. Severity of coronary artery disease in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **Am Heart J** 1991;122:695-700.
63. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. **Atherosclerosis** 2004;173:309-14.
64. Gabbay MAL, Gomes MB, Pires AC, Dib SA. Prevalence and trends of metabolic syndrome in type 1 diabetes according to duration of the disease. **Diabetes** 2005;54(suppl.1):A176.
65. Freedman D, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumference and skin fold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. **Am J Clin Nutr** 1999;69:308-17.

66. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia 2002 IV. **Diretrizes Brasileiras de hipertensão arterial.** p.5-7.
67. Giuffrida FMA, Gabbay MAL, Pires AC, Brito M, Dib SA. Desenvolvimento dos sinais da síndrome metabólica em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 de acordo com o tempo de duração da doença. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49:S96.
68. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA** 2001;285:2486-97.
69. Penno G, Miccoli R, Pucci L, Lucchesi D, Bandinelli S, Fotino C, et al. Metabolic syndrome and nephropathy in type 1 diabetes: the Italian cohort of the EURODIAB IDDM complications study. **Diabetes** 2005;54(suppl.1):A-211.
70. Rodriguez B, Mayer-Davis E, Bell R, Palla S, Pihoker C, Liu L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among youth with diabetes: the search for diabetes in youth study. **Diabetes** 2005;54(suppl.1):A64.
71. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithkline KL, 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;26:1629-30.
72. Pyörälä K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. **Diabetes Care** 1979;2:131-41.
73. Aronson D, Rayfield E. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. **Cardiovasc Diabetol** 2002;1:1-10.
74. Muis MJ, Bots ML, Grobbee DE, Stolk RP. Insulin treatment and cardiovascular disease: friend or foe? A point of view. **Diabet Med** 2005;22:118-26.
75. Muis MJ, Bots ML, Bilo HJ, Hoogma RP, Hoekstra JB, Grobbee DE, et al. High cumulative insulin exposure: a risk factor of atherosclerosis in type 1 diabetes? **Atherosclerosis** 2005;181:185-92.
76. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al; Diabetes Control and Complications Trial. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study research group. **N Engl J Med** 2005;353:2707-9.
77. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. **Diabetologia** 1989;32:219-26.
78. Cleland SJ, Petrie JR, Small M, Elliot HL, Connell JM. Insulin function is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. **Hypertension** 2000;35:507-11.
79. Ekstrand AV, Groop PH, Grönhagen-Riska. Insulin resistance precedes microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **Nephrol Dial Transplant** 1998;13:3079-83.
80. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen, Parving HH. Predictors of mortality in IDDM: 10-year observational follow-up study. **BMJ** 1996;313:779-84.
81. Shestakova M, Jarek-Martynowa IR, Ivanishina NS, Kuharenko SS, Yadrinhinskaya MN, Aleksandrov AA, et al. Role of endothelial dysfunction in the development of cardio renal syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus. **Diab Res Clin Pract** 2005;S65-S72.
82. Anonymous standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care** 2005;28:S4-S36.
83. Dahl-Jorgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type diabetes: early disease, early treatment? **Diabetologia** 2005;48:1445-53.
84. 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 trial. **Diabetes Care** 2003;26:138-9.
85. Strowig SM, Raskin P. The effect of Rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2005;28:1562-7.

**Endereço para correspondência:**

Sergio Atala Dib  
Disciplina de Endocrinologia – UNIFESP  
Rua Botucatu 740, 2º andar  
Cx. Postal 20266  
04034-970 São Paulo, SP  
E-mail: sadib@endocrino.epm.br