

Doença Cardiovascular no Diabetes Melito Tipo 1

RESUMO

O risco de doença arterial coronariana (DAC) nos pacientes com diabetes melito tipo 1 (DM1) é conhecido desde o final dos anos 1970, sendo atualmente a principal causa de mortalidade na população adulta com diabetes tipo 1 de longa duração. A patogênese do processo aterosclerótico nesta doença ainda é obscura, acreditando-se que a hiperglicemia desenvolva aí um papel importante, entretanto vários estudos epidemiológicos mostraram que a associação entre doença coronariana e glicemia, em pacientes com DM1 seja fraca. Dados recentes do estudo DCCT/EDIC mostram que o grupo que recebeu tratamento insulínico intensificado durante o DCCT desenvolveu graus menores de aterosclerose, relacionado aos valores reduzidos de HbA1c durante a fase ativa do estudo, com melhor proteção nos pacientes mais jovens e com menor duração da doença. Há também evidências de que os benefícios são maiores nos pacientes sem nefropatia quando comparados aos com doença renal. Outros fatores de risco importante para o desenvolvimento de DAC em pacientes com DM1 são os mesmos descritos para DM2, incluindo os componentes da síndrome metabólica e marcadores de resistência insulínica. Sugere-se que pacientes com DM1 devam ter o melhor controle glicêmico possível, desde o início da sua doença acrescido de vigilância e tratamento rígido dos fatores de riscos clássicos para DAC, principalmente naqueles com história familiar de DM2. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52/2:387-397)

Descritores: Diabetes melito do tipo 1; Doença arterial coronariana; Síndrome metabólica; Complicações macrovasculares; Controle glicêmico

ABSTRACT

Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus.

The association between type 1 diabetes and coronary heart disease has become very clear since the late 1970. It has been demonstrated that there is an important increased risk in morbidity and mortality caused by coronary artery disease in young adults with type 1 diabetes compared with the non diabetic population. The underlying pathogenesis is still poorly understood. While the role of glycemic control in the development of microvascular disease complication is well established its role in CVD in patients with DM1 remains unclear with epidemiologic studies reporting conflicting data. Recent findings from the DCCT/EDIC showed that prior intensive diabetes treatment during the DCCT was associated with less atherosclerosis, largely because of reduced level of HbA1c during the DCCT. The improvement of glycemic control itself appeared to be particularly effective in younger patients with shorter duration of the disease. Other analyses suggested the glycemia may have a stronger effect on CAD in patients without than in those with albuminuria. Other major determinants of coronary artery disease are the components of

revisão

BERNARDO LÉO WAJCHENBERG
NELSON RASSI
ALINA COUTINHO R. FEITOSA
ANTONIO CARLOS LERÁRIO
ROBERTO TADEU BARCELOS BETTI

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), SP, Brasil (BLW, ACRF, ACL, RTBB); Hospital Geral de Goiânia, GO, Brasil (NR).

Recebido em 11/02/2008
Aceito em 15/02/2008

metabolic syndrome and the surrogate measure of insulin resistance: eGDR. It is proposed that patients with DM1 should have aggressive medical therapy, risk factor modification and careful monitoring not only of his blood sugar but also of the other processes involved in the atherosclerotic process, mostly the ones with family history of type 2 diabetes. (Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/2:387-397)

Keywords: Type 1 diabetes; Coronary heart disease; Epidemiology; Glycaemic control macrovascular complications; Metabolic syndrome

INTRODUÇÃO

NAS ÚLTIMAS DÉCADAS, TEM sido questionado o clássico conceito de que pacientes com diabetes melito tipo 1 (DM1) falecem principalmente por complicações microangiopáticas, sendo a insuficiência renal crônica a principal causa de óbito. Dahl-Jorgensen e cols. (1) demonstraram que as taxas de morbimortalidade por doença cardiovascular (DCV) apresentam aumento de duas a quatro vezes em pacientes com DM1, valores comparáveis aos de hipercolesterolemia familiar (2).

Krolewski e cols. (3), em estudo observacional, mostraram que 25% dos pacientes com DM1 30 e 55 anos de idade morrem de doença arterial coronariana (DAC) em comparação com 6% da população não-diabética. Estudo semelhante, realizado no Reino Unido, com 23.751 pacientes com diabetes insulino-dependentes diagnosticados antes dos 30 anos de idade entre 1972 e 1993 e acompanhados até o ano 2000, a taxa de mortalidade por 100.000 pessoas/ano mostrou-se 12 vezes maior nos homens entre 20 e 29 anos de idade e 7 vezes maior naqueles entre 30 e 39 anos em comparação com a população geral do Reino Unido, sendo estes valores mais expressivos no sexo feminino: 14 e 48 vezes, respectivamente (4).

Larsen e cols. (7) acompanharam pacientes adultos (idade média 43 anos) com DM1 diagnosticado na infância (duração média 30 anos) sem sintomas cardiovasculares, submetidos à ultra-sonografia intravascular (IVUS) das artérias coronarianas, sendo demonstrado processo aterosclerótico clinicamente importante em todos eles. Quando comparados com grupo-controle não diabético, todos os indicadores de aterosclerose coronariana, a área e o volume da placa, a área do lúmen e a espessura < máxima da placa) eram de maior gravidade no grupo diabético (8). Estudo angiográfico demonstrou que 34% dos pacientes com DM1 tinham estenose superior a 50%, mas apenas 15% deles apresentavam teste ergométrico positivo (7). Estes achados de-

monstram dois fatos importantes: a alta prevalência de aterosclerose silenciosa em pacientes adultos com DM diagnosticados na infância e a baixa sensibilidade do teste ergométrico para o diagnóstico de DAC no DM1, entretanto deve ser ressaltado que os achados ultra-sonográficos nem sempre se correlacionam com os da angiografia quantitativa (9) e freqüentemente obstruções coronarianas importantes (> 70%) não são as responsáveis pelas síndromes coronarianas agudas que surgem principalmente de placas menores, não necessariamente obstrutivas, mas pela instabilidade tornam-se focos tromboembólicos (10).

Embora as complicações clínicas da aterosclerose geralmente ocorram na vida adulta, estudos de autópsia têm demonstrado que o processo aterosclerótico começa na infância e se torna mais acelerado na presença de fatores de risco (11,12). Estudo mais recente (13) demonstrou que crianças com DM1 já nos primeiros anos da doença apresentam espessamento da íntima-média, Rodrigo e cols. compararam 52 pacientes com DM1 e 47 controles com idade média 11,8 a 3,1 e 11,8 a 2,8, respectivamente, com duração de diabetes, no grupo estudo, de 4,8 a 3,2. Um aumento significativo da espessura da íntima-média da artérias carótidas foi encontrado no DM1 quando comparado com controle (0,463-0,4 versus 0,441-0,04, p = 0,001). Achados semelhantes foram descritos em crianças com idade média de 11 anos e duração média do diabetes de 4,4 de anos (14). Vários outros estudos têm documentado que pacientes com DM1 possuem doença coronariana com maior grau de estenose, envolvimento de todas as três artérias coronarianas, incluindo os segmentos distais (15). Estes dados sugerem que a hiperglicemia ativar fenômenos múltiplos, provocando disfunção endotelial e favorecendo o desenvolvimento da aterosclerose (16,17). Os estudos de Laine e cols. sugerem que a redução de óxido nítrico nos pacientes com DM1 possa ser um dos primeiros eventos, favorecendo a gênese do processo aterosclerótico (18).

CONTROLE GLICÊMICO E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Em pacientes com DM1, o papel do controle glicêmico na prevenção das complicações microvasculares, como retino e nefropatias tem sido bem estabelecido por vários estudos (19,20), entretanto a sua importância na profilaxia das DCV permanece indefinida com vários estudos epidemiológicos mostrando resultados conflitantes. Lehto e cols. (21) acompanharam por oito anos 170 pacientes com DM1 com idades entre 40 e 64 anos e mais de 30 anos de diabetes, sem nefropatia, demonstrando uma significativa associação entre HbA1c e eventos coronarianos em homens, mas não em mulheres, independentemente da presença de outros fatores de risco cardiovascular. Quatro outros estudos prospectivos falharam em demonstrar esta associação.

The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), o primeiro estudo, foi realizado com 996 pacientes com DM1, examinados inicialmente entre 1980 e 1982, e 4, 10, 14 e 20 anos mais tarde foi demonstrado que os valores de HbA1c estavam associados com mortalidade de qualquer causa cardiovascular (estudo não controlado para doença renal), mas não havendo, entretanto, relação significativa com o infarto do miocárdio e a angina (22).

O segundo estudo foi o *Eurodiab Prospective Complication Study* desenhado com objetivo de examinar os fatores de risco cardiovasculares em 2.329 pacientes com DM1, sem doença coronariana prévia, recrutados de 31 centros europeus e reexaminados após 7 anos. Destes, 151 desenvolveram doença coronariana com incidência no sexo masculino de oito por 1.000 pacientes-ano e 10,2 no sexo feminino. A relação de DAC com idade e duração do diabetes desapareceu após ajuste estatístico para outros fatores de risco, sendo demonstrado que microalbuminúria basal é um forte fator de previsão da doença coronariana no DM1, outros fatores de risco, como hipertensão sistólica, dislipidemia (triglicérides ou HDL) e relação cintura-quadril foram também fatores de previsão de DAC (23).

Rossing e cols. (24) acompanharam 939 adultos com DM1 na Steno Diabetes Centre (Dinamarca) durante 10 anos com mortalidade de 22% neste período, visto que albuminúria, hiperglicemia e baixa estatura foram os principais fatores de risco independentes para mortalidade por todas as causas. Enquanto microalbuminúria, nefropatia, hipertensão arterial, tabagismo e idade foram fatores de previsão de eventos cardiovasculares, o mesmo não ocor-

reu com a HbA1c, mostrando em análise univariada risco relativo 1,11 (95% intervalo confiança 0,96 a 1,27), embora o autor sugira que isso possa ter ocorrido pelo pequeno número de eventos.

O *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study* (EDC) acompanhou, durante 10 anos, 603 pacientes DM1 diagnosticados antes dos 18 anos de idade, idade média e duração do diabetes na vista inicial eram 28 e 19 anos, respectivamente. Eventos coronarianos ocorreram em 18% desta população (2,8% de alterações isquêmicas no eletrocardiograma, 8,2% de angina, 2% de revascularização do miocárdio, 0,8% de infarto agudo do miocárdio fatal e 4,2% não-fatal. Não foi encontrada relação significativa entre a glicemia basal (25,26) ou tempo de exposição à glicose e à incidência de DAC. Curiosamente, o controle glicêmico apresentou forte correlação com doença arterial de membros inferiores, enquanto os outros fatores de risco coronariano (hipertensão arterial, tabagismo, HDL baixo, LDL alto e contagem de leucócitos) apresentaram maior poder de previsão para doença coronariana do que para aterosclerose de extremidades inferiores.

Selvin e cols. (27) em um estudo de metanálise de hemoglobina glicada e DCV observaram que o risco relativo agrupado de três estudos prospectivos (19, 20,23) entre hemoglobina glicada e DAC foi um não significativo 1,15 (95% IC, 0,92 a 1,43) para cada aumento de 1% na hemoglobina glicada, entretanto, para os dois estudos que analisaram a relação hemoglobina glicada e doença arterial periférica em DM1 foi encontrado o risco relativo significativo de 1,32 (95% IC, 1,19 a 1,45).

Dados recentes, trazidos pelo EDIC, mostraram estudo observacional que acompanhou 93% dos pacientes do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) após o seu término em 1993 até fevereiro 2005 (28). Durante o período observacional médio de 17 anos (DCCT + EDIC), o grupo anteriormente tratado com terapia insulínica intensificada mostrou redução de 42% (95% IC, 9 a 63, $p = 0,02$) no risco de qualquer evento de DCV e redução de 57% (95% IC, 12 a 79, $p = 0,02$) no risco de infarto do miocárdio não-fatal, acidente vascular cerebral (AVC) ou morte por DCV quando comparado com o grupo anteriormente tratado convencionalmente. Ao término do DCCT, os dois grupos se divergiam quanto aos valores da HbA1c ($9,1 \pm 1,5\%$ no grupo intensificado *versus* $7,4 \pm 1,1\%$ no grupo convencional $p < 0,01$), mas já no décimo primeiro ano do EDIC, a diferença nos valores

absolutos das hemoglobinas glicadas entre os dois grupos havia se reduzido para valor não significativo de 0,1% ($7,9 \pm 1,3\%$ versus $7,8 \pm 1,3\%$ grupo anteriormente intensificado versus grupo anteriormente convencional, respectivamente). Estes dados demonstram, pela análise dos autores, que a redução da hemoglobina glicada durante o período do DCCT, foi o fator que significativamente determinou o efeito positivo na redução do risco cardiovascular, enfatizando, portanto, a importância do benefício do controle glicêmico o mais precocemente possível para a prevenção da doença arterial macrovascular.

Clery e cols. publicaram recentemente um estudo analisando o efeito do tratamento intensificado no índice de calcificação das artérias coronarianas (CAC) nos pacientes com DM1 que participaram do DCCT/*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DCCT/EDIC) (29). Sete a nove anos, após o término do DCCT, 1.207 pacientes tiveram suas artérias coronárias estudadas pela tomografia computadorizada de múltiplos cortes, mostrando a prevalência de 7% de CAC clinicamente significativo (> 200 unidades Agatston) no grupo anteriormente intensificado e de 9,9% no grupo anteriormente convencional. Embora o CAC seja um marcador quantitativo de aterosclerose coronariana correlacionando-se positivamente com DAC avaliada por angiografia, não existem evidências de que a redução dos valores de CAC necessariamente reflita a diminuição de eventos cardiovasculares. Sabe-se, entretanto que a relação cintura/quadril, o tabagismo, a hipertensão e a hipercolesterolemia estão significativamente associados com CAC em análises uni e multivariadas.

Todos estes estudos corroboram a idéia de que a redução da glicemia com tratamento intensificado é importante, principalmente na prevenção primária da doença aterosclerótica, devendo, portanto, ser obtido o mais cedo possível na evolução do DM1.

Stettler e cols. (30) fizeram uma metanálise de grandes estudos clínicos randomizados analisando a associação do controle glicêmico com doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes dos tipos 1 e 2. Os estudos com DM1 foram 8 que incluíram 1.800 pacientes, 80% do DCCT (31) apresentando 134 eventos cardiovasculares (40 cardíacos, 88 arteriais periféricos, 6 cerebrovasculares) acompanhamento de 11.293 pessoas/ano.

Os estudos de DM2 eram 6 que incluíram 4.472 pacientes, 92% provenientes do *UK Prospective Diabe-*

tes Study (UKPDS) com 1.587 eventos cardiovasculares (1.197 cardíacos, 87 arteriais periféricos, 303 cerebrovasculares) acompanhamento 43.607 pessoas/ano. Ressalta-se que as populações estudadas, tanto as do DM1 quanto as do DM2, eram, no início dos estudos, heterogêneas em relação à idade e aos valores da HbA1c. Os pacientes com DM1 iniciaram com hemoglobinas glicadas variando entre 8,8% a 11,8%, e na conclusão, após 2 a 8 anos, dos estudos a diferença entre os grupos, tratamento intensificado versus convencional, variou entre $-0,5\%$ a $-1,9\%$ com risco relativo combinado para qualquer evento macrovascular de 0,38 (96 IC, 0,26 a 0,56).

Os pacientes com DM2 apresentaram inicialmente HbA1c entre 7,0% a 9,5% e na conclusão, após 2,3 a 10,7 anos, as diferenças nas hemoglobinas glicadas entre os grupos tratados de maneira intensificada e convencional eram de $-0,3\%$ a $-2,2\%$ com risco relativo combinado para qualquer evento macrovascular de 0,81 (95 IC, 0,73 a 0,91). Os autores calcularam, a partir destes resultados, que o número de pacientes que necessitariam receber tratamento intensificado por 10 anos para prevenir um evento macrovascular seria 16 para DM1, 14 para DM2 de baixo risco e 7 para DM2 de alto risco. O efeito protetor do tratamento intensificado no DM1 foi principalmente na redução de eventos vasculares cardíacos e periféricos, enquanto o DM2 teve diminuição mais acentuada nos eventos cerebrovasculares e vasculares periféricos. Estas informações sugerem que o controle glicêmico é uma estratégia importante não somente na bem documentada redução de eventos microvasculares (31), mas também contribui de maneira importante na diminuição das doenças macrovasculares. Em pacientes com DM2, a melhora do controle glicêmico tem uma contribuição menor para redução das complicações macrovasculares. Deve ser enfatizado que o efeito protetor do controle das glicemias parece ser particularmente mais efetivo em pacientes mais jovens com menor duração do diabetes.

Com o propósito de explicar porque em alguns estudos (22-25) os dados não demonstraram benefício do controle glicêmico na redução da incidência de DCV, após ajuste para os fatores de risco cardiovasculares clássicos, outros, notavelmente o DCCT/EDIC (28), mostraram benefício do controle, obtido por tratamento insulínico intensificado, na redução de eventos macrovasculares.

Prince e cols. (32) realizaram uma análise prospectiva dos efeitos das mudanças dos valores da Hb glico-

silada no risco de DAC em 469 pacientes que iniciaram DM1 após os 16 anos de idade, acompanhados a cada dois anos, participantes do *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study* (EDC). Os valores de HbA1c do EDC foram convertidos para os padrões de HbA1c do DCCT e as alterações da HbA1c foram calculadas (final – HbA1c inicial). DAC foi definido como angina, infarto miocárdico, isquemia, revascularização ou morte por doença coronariana. Os autores concluíram que as alterações nas hemoglobinas glicadas diferiram de maneira significativa entre os pacientes que desenvolveram DAC ($+0,62 \pm 1,8\%$) e os que não desenvolveram ($-0,09 \pm 1,9\%$), sendo então um fator de previsão independente para DAC maior nos pacientes do que nos com albuminúria. Existe, portanto, a possibilidade de que o benefício do controle glicêmico na prevenção de doenças coronarianas, observado no DCCT/EDIC, deveu-se a menor prevalência de envolvimento renal neste estudo do que no EDC ou no Eurodiab.

RESISTÊNCIA INSULÍNICA E OUTROS FATORES DE RISCO PARA DAC NO DM1

Inúmeros estudos têm demonstrado que pacientes com DM1 podem apresentar aumento da resistência insulínica (RI), o que dificultaria o controle metabólico predispondo-os ao desenvolvimento de complicações macrovasculares semelhantes aos do DM2 (33-39). Heptulla e cols. (40), em estudo de clampe euglicêmico, compararam 10 adolescentes com DM1 mal controlado com seis adolescentes não-diabéticos e não-obesos, mostrando que a supressão da glicose hepática nos dois grupos era idêntica, mas o consumo periférico de glicose estava diminuído em 40% no grupo diabético; a concentração de glicerol, oriunda dos tecidos musculares e gordurosos, era maior nos pacientes diabéticos, evidenciando então a dificuldade da insulina, nestes pacientes, de suprimir a lipólise. Este estudo sugere que a sensibilidade insulínica seria normal no fígado, mas reduzida no músculo e no tecido adiposo em adolescentes com DM1. Para determinar se este seria um dos fatores determinantes na piora do controle glicêmico em DM1 durante a puberdade, Amiel e cols. (41) compararam os resultados de estudo de clampe euglicêmico em adultos e crianças com e sem DM1. Os dados obtidos mostraram redução do metabolismo glicêmico estimulado pela insulina nos grupos púberes diabéticos e não-diabéticos, mais acentuadamente no primeiro gru-

po, quando comparados com crianças normais e adultos diabéticos e não-diabéticos. Os adolescentes diabéticos possuíam níveis mais elevados de HbA1c e necessitavam de uma quantidade substancialmente maior de insulina para o controle glicêmico. Em todos os grupos de crianças estudadas (adolescentes e não-adolescentes), a sensibilidade insulínica estava inversamente relacionada à produção do hormônio do crescimento nas 24 horas. O aumento da resistência insulínica nesta mesma população é seletivo à glicose, sendo absolutamente normal quanto ao seu efeito no metabolismo de aminoácidos e proteínas (42). Alguns estudos demonstram que a metformina adicionada à insulino-terapia em DM1 foi capaz de reduzir as necessidades insulínicas e melhorar o controle glicêmico (43,44). Hamilton e cols. (45) avaliaram o efeito da adição de metformina no tratamento de 27 adolescentes com DM1 descompensado (HbA1c > 8%), RI aumentada e necessidade terapêutica de altas doses de insulina (> 1 unidade/kg/dia). Após quatro meses de tratamento houve melhora do controle glicêmico evidenciada pela redução dos níveis de HbA1c ($-0,6\%$), com menores doses de insulina, sem que houvesse redução do IMC. Há a descrição de dois pacientes com DM1, obesidade mórbida e evidências clínicas de aumento de RI com controle glicêmico ruim apesar da terapia insulínica intensificada com altas doses. Após a cirurgia bariátrica houve importante redução de peso (25% e 29%), melhora substancial do controle glicêmico com menores doses de insulina, normalização da pressão arterial e do perfil lipídico. Os autores atribuíram os benefícios obtidos nestes dois pacientes à redução da resistência insulínica (46).

Orchard e cols. (25) analisaram 603 pacientes do Pittsburgh EDC, diagnosticados antes dos 18 anos de idade, entre 1950 e 1980, com idade média no início do estudo de 28 anos (8 a 47) e duração do diabetes de 19 anos (7 a 37) acompanhados por 10 anos, todos os pacientes com DAC foram excluídos na fase de recrutamento. Eventos coronarianos ocorreram em 108 indivíduos (18% dos homens e 17% das mulheres), sendo 17 com alterações isquêmicas no eletrocardiograma, 49 anginas e 42 casos de eventos maiores (5 mortes por DAC, 21 infartos do miocárdio não-fatal, 4 infartos silenciosos com onda Q e, 12 com estenose coronariana > 50%, demonstrada por cateterismo). A duração do diabetes foi o principal fator de previsão para DAC, outros fatores independentes foram hipertensão, contagem de leucócitos, HDL-colesterol, não-HDL colesterol e tabagismo. Para os eventos coronarianos maiores, a du-

ração do diabetes e a taxa de consumo periférico de glicose estimada (eGDR) (marcador de resistência insulínica), foram fatores independentes, enquanto para angina foram encontrados, além da duração, a hipertensão arterial, a depressão e o tabagismo.

Williams e cols. (47) elaboraram uma fórmula matemática, validada por estudos de clampe euglicêmico-hiperinsulinêmicos, usando diferentes fatores clínicos para avaliar a taxa de consumo periférico de glicose (e GDR): $24,31 - 12,22 (\text{WHR}) - 3,29 (\text{HTN}) - 0,47(\text{HbA1c})$, em que WHR (*waist-to-hip ratio*) é a relação cintura-quadril, HTN representa a história de hipertensão (0 = não, 1 sim) e HbA1c representa o percentual. Este estudo foi o primeiro a mostrar que fatores de risco cardiovascular associados com escores de resistência insulínica são fortemente associados com resistência insulínica no DM1. Os melhores fatores de previsão da resistência insulínica no DM1 foram o aumento da relação cintura/quadril, a hipertensão da história familiar de DM2 e a hemoglobina glicada. Uma outra publicação (48) avaliou a relação entre a história familiar de DM2 e a presença de DAC em um grupo de crianças com DM1 participantes do Pittsburgh EDC, confirmando que a história familiar de DM2, possivelmente por meio da resistência insulínica elevada, aumenta o risco de DAC.

Para obter o valor de HbA1 a partir da HbA1c foi usada a seguinte fórmula (49): $\text{HbA1} = 1,18 \times \text{HbA1c} + 1,67$.

Dabelea e cols. (50), com o objetivo de determinar se a resistência insulínica e os fatores a ela relacionados estariam associados com CAC em pacientes com DM1, estudaram 1.421 participantes do *Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study* (CACT1). Foram selecionados 656 pacientes com DM1 e 764 controles com idade entre 20 e 55 anos, visto que o diagnóstico do diabetes foi feito antes dos 30 anos de idade e a duração da doença verificada foi de $23,6 \pm 8,9$ anos em homens e $22,7 \pm 8,7$ anos nas mulheres, HbA1c inicial $7,8 \pm 1,2\%$ e $7,9 \pm 1,3\%$ nos grupos masculino e feminino, respectivamente. A resistência insulínica avaliada pela fórmula de Williams (47), mencionada anteriormente, mostrou valores mais altos em homens e mulheres com DM1 quando comparado com os indivíduos controles do mesmo sexo ($p < 0,001$). Após ajuste para faixa etária, a prevalência de calcificação coronariana mostrou-se 2,1 e 3,6 vezes maior nos pacientes com DM1 dos sexos masculino e feminino, respectivamente, quando comparados com os indivíduos controles. Os autores observaram que após ajuste para relação

cintura-quadril ou gordura visceral (avaliada por tomografia computadorizada) a diferença na prevalência de CAC entre os dois sexos, nos pacientes com diabetes, deixou de existir. É possível, portanto, que a diferença do nível de resistência à insulina dependente da distribuição de gordura corporal entre os sexos, explique porque, no DM1, a prevalência de calcificação coronariana seja mais frequente no sexo masculino.

Costacou e cols. (51) avaliaram a progressão da CAC em um grupo de 222 pacientes com DM1 diagnosticados antes dos 17 anos de idade e com mais de 20 anos de doença, selecionados do Pittsburgh EDC e submetidos a estudos tomográficos das coronárias a intervalos de 4 anos. Os autores concluíram, após ajuste para duração do diabetes e valor inicial de CAC, que os fatores de risco IMC, não-HDL colesterol e albuminúria estavam associados com a progressão da calcificação coronariana. Como neste estudo não ocorreu redução significativa no valor da HbA1c, este fator não pôde ser relacionado ao desenvolvimento de CAC.

A presença de síndrome metabólica (SM) em pacientes com DM1 tem sido documentada por vários autores, Rassi e Rassi (52) estudando um grupo de 107 pacientes com DM1 (73 adultos e 34 crianças) acompanhados no ambulatório de endocrinologia do Hospital Geral de Goiânia, GO, encontraram a presença de três componentes da SM em 9% destes pacientes, dois em 14% e um em 22%. Estes dados são semelhantes aos da pesquisa feita pela divisão de endocrinologia da Universidade Federal São Paulo (Unifesp) que estudou 170 crianças e adolescentes com DM1, encontrando a prevalência 14,7% de SM completa (52). Uma das principais fontes de informações científicas nesta área tem sido o *Eurodiab Insulin Dependent Diabetes*, estudo clínico com a participação de 138 centros europeus desenhado para avaliar o papel dos diferentes fatores de risco na gênese das complicações micro e macrovasculares do diabetes. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentavam hipercolesterolemia total (> 200 mg/dl), 45% com LDL > 130 mg/dl, 10% com HDL < 35 mg/dl e triglicérides > 150 mg/dl. A dislipidemia destes pacientes mostrou-se diretamente relacionada com outros fatores de risco: hiperglicemia (HbA1c), pressão arterial, cintura abdominal, redução da atividade física, tabagismo e idade. Schalkwijk e cols. (53), comparando os níveis de proteína C reativa (PCR) entre pacientes com DM1 não-fumantes e sem doença micro ou macrovascular ($n = 40$) e controles, encontraram valores de PCR significativamente mais altos nos DM1 compa-

rados aos controles: 1,20 (0,06 – 21,64) versus 0,51 (0,04 – 9,44) mg/l; $p < 0,02$). Os valores de PCR no grupo DM1 correlacionou positivamente com o fator de von Willebrand ($r = 0,439$, $p < 0,005$) e VCAM – 1 (moléculas adesão células vasculares) $r = 0,384$, $p < 0,02$. A correlação entre a PCR com os marcadores de disfunção endotelial sugere a relação entre ativação do endotélio e inflamação crônica em pacientes com DM1 sem doença macrovascular aparente. Lechleitner e cols. (54), com objetivo de avaliar a associação entre valores de TNF-alfa (*tumor necrosis factor alfa*) com controle glicêmico e fatores de risco cardiovascular no DM1, estudaram 44 pacientes (15 mulheres e 29 homens) com DM1 (duração de $11,2 \pm 8,7$ anos) e 24 voluntários não-diabéticos. Os níveis plasmáticos de TNF-alfa encontravam-se mais altos em pacientes diabéticos ($19,3 \pm 7,5$ pg/ml), do que nos normais ($11,1 \pm 5,8$ pg/ml) revelando também correlação positiva significativa com hemoglobina glicada ($r = 0,43$; $p < 0,004$) e frutosemina ($r = 0,31$; $p < 0,049$) e correlação negativa com colesterol HDL ($r = -0,36$; $p < 0,018$) e apolipoproteína 1 (Apo1) ($r = -0,37$; $p < 0,015$). Estas relações foram observadas tanto em pacientes com duração do diabetes maior do que cinco anos quanto naqueles com duração inferior a cinco anos. A conclusão do estudo é de que os dados são indicativos de aumento de TNF-alfa em pacientes com DM1 e associação significativa com parâmetros de controle glicêmico e lipídico: HbA1c, frutosemina, colesterol HDL e Apo1.

Schram e cols. (55) desenvolveram um estudo caso-controle do *Eurodiab Prospective Complication Study* com 543 indivíduos com DM1 (278 homens) diagnosticado antes dos 36 anos de idade. Os pacientes-casos (348) possuíam uma ou mais complicações do diabetes, enquanto os controles ($n = 195$) eram livres de quaisquer evidências de complicações crônicas da doença. Foram mensurados os níveis séricos de PCR, interleucina-6 e TNF-alfa, combinados no chamado “escore geral dos marcadores inflamatórios”, sendo investigado suas associações com fatores de risco cardiovascular e marcadores de disfunção endotelial por meio da análise de regressão linear múltipla. Os resultados mostraram que os marcadores inflamatórios (escore geral dos marcadores inflamatórios) estavam associados com sexo, duração do diabetes, controle glicêmico, concentração dos produtos finais da glicosilação, IMC, HDL-C, triglicérides e pressão arterial sistólica [$0,15$ ($p = 0,002$), $0,15$ ($p = 0,006$), $0,18$ ($p < 0,0001$), $0,12$ ($p = 0,005$), $0,10$ ($p = 0,057$), $-0,15$ ($p = 0,001$), $0,16$ ($p < 0,0001$)

e $0,09$ ($p = 0,042$), respectivamente]. Os marcadores inflamatórios estavam também fortemente associados aos marcadores de disfunção endotelial VCAM e selectina E solúvel [$0,28$ ($p < 0,0001$) e $0,19$ ($p < 0,0001$)]. Os autores concluíram que os fatores de risco convencionais para doença vascular e as moléculas de adesão endotelial são determinantes importantes na inflamação nos indivíduos com DM1, sugerindo que estratégias para diminuir a atividade inflamatória no DM1 não deveriam se ater apenas ao controle dos fatores de risco convencionais, mas também na melhora da função endotelial.

Como já mencionado anteriormente, a resistência insulínica, documentada no DM (56) pode contribuir para o maior risco de DAC nestes pacientes. Excesso de calcificação coronariana tem sido descrito em pacientes com tolerância à glicose alterada e aumento de resistência insulínica (57). Com o objetivo de avaliar a presença de SM e verificar se está associada com nefropatia diabética ou controle glicêmico inadequado, Thorn e cols. (58) estudaram 2.415 pacientes com DM1 (51% homens, idade média 37 anos, duração do diabetes 22 anos) participantes do estudo multicêntrico *Finish Diabetic Nephropathy* (FinnDiane). A SM foi definida pelos critérios do *National Cholesterol Education Program* (NCEP). Os pacientes foram divididos em quatro grupos: normoalbuminúria ($n = 1,261$), microalbuminúria ($n = 326$), macroalbuminúria ($n = 383$) e estágio final doença renal ($n = 164$). O controle glicêmico foi classificado como bom (HbA1c $< 7,5\%$), regular ($7,5-9,0\%$) ou ruim ($> 9\%$). A prevalência de SM foi de 38% na população masculina e 40% na feminina, 28% nos indivíduos com excreção normal de albumina, 44% nos microalbuminúricos, 62% nos macroalbuminúricos e 68% nos pacientes com nefropatia avançada. Os pacientes com SM possuíam risco 3,75 maior para o desenvolvimento de nefropatia diabética (95% IC, 2,89 – 4,85). A prevalência de SM foi de 31% em pacientes com controle glicêmico bom, 36% naqueles com controle regular e 51% nos com controle glicêmico ruim. Esta associação foi vista em todos os pacientes independentemente da função renal, mas um efeito sinérgico do controle glicêmico com o *status* renal foi observado neste estudo.

Recentemente, Pambianco e cols. publicaram (59) os resultados de um estudo que incluiu 514 (78%) indivíduos participantes do EDC (*Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study*) acompanhados por 12 anos, avaliando a prevalência de SM pelas três defini-

ções: *Adult Treatment Panel III* (ATP III) modificada pela American Heart Association (ATP/AHA) (60), International Diabetes Federation (IDF) (61) e Organização Mundial da Saúde (OMS) (62) e a sua importância na previsão dos principais eventos, incluindo DAC, insuficiência renal e óbito, relacionada ao diabetes nesta população. A prevalência de SM foi de 8% pelos critérios do IDF, 12% pelos do ATP/AHA e 21% pelos da OMS, números estes bem inferiores aos do *FinnDiane Study* (58) mencionados anteriormente, o que pode ser explicado pelo fato de que os participantes de Pambianco apresentavam com menor resistência insulínica. Todas as três definições de SM mostraram boa especificidade (> 83%) para qualquer um dos eventos, entretanto, a definição pela OMS foi a mais sensível delas com exceção da insuficiência renal, na qual a sensibilidade insulínica periférica definida pelo eGDR teve melhor *performance*. Outra informação importante neste estudo foi a de que os componentes individuais forneceram melhor previsão para eventos adversos do que quando agrupados, independente de qualquer definição para a SM. Pelos critérios da IDF e da ATP/AHA, os triglicérides foram superiores à previsão para mortalidade relacionada ao diabetes, possivelmente relacionada ao controle glicêmico, enquanto microalbuminúria foi o melhor de todos, sendo superior mesmo à HbA1c. Das três definições para SM, a da OMS foi a que melhor previu eventos, o que possivelmente ocorreu por ter microalbuminúria como um dos seus componentes.

A microalbuminúria além de refletir aumento da resistência insulínica (possivelmente o principal fator na gênese do DAC no DM1) é também marcador de lesão renal na sua fase inicial, portanto a sua presença pode representar não apenas um fator de risco, mas, também, lesão vascular difusa, como proposto pelo *Steno Investigators* (63). A disfunção endotelial que costuma preceder, em dois a três anos, a microalbuminúria (64) é possivelmente o elo entre o desenvolvimento das complicações renais e das complicações cardiovasculares frequentemente vistas nos pacientes com DM1. Chen e cols. (65), para examinar a associação entre SM ATP e risco para microalbuminúria e doença renal crônica (DRC), estudaram 6.217 pacientes com DRC e 6.125 com microalbuminúria, todos acima de 20 anos de idade, participantes do III NHANES (*The Third National Health and Nutrition Examination Survey*), com achados mostrando que a SM seria um fator importante como causa de DRC. Como DAC, em pacientes com

DM1, é frequentemente associado à doença renal, como anteriormente indicado, pode-se levantar a hipótese de que SM seja também útil para prever três das principais complicações do DM1: mortalidade, DAC e insuficiência renal crônica. Zigbor e cols. (66), com o objetivo de examinar a especificidade e a sensibilidade dos modelos atuais de previsão para DAC: *Framingham Risk Score* e *UK Prospective Diabetes Study Risk Engine*, analisaram dados de 658 pacientes com DM1 do Pittsburgh EDC, diagnosticados entre 1950 e 1980, inicialmente vistos entre 1986 e 1988, acompanhados por 10 anos. Estas informações foram usadas para calcular o risco de DAC pelos modelos de Framingham e do UKPDS, ambos subestimando a probabilidade de eventos mesmo nos escores mais altos, demonstrando a necessidade de outros modelos para previsão de eventos cardiovasculares no DM1, além de questionar se a SM não deveria ser definida de maneira diferente nos pacientes com DM1. Indivíduos com DM1 e SM, comparados com os DM2 e SM, a hipertensão arterial é mais comum no primeiro, enquanto a dislipidemia tem maior prevalência no segundo grupo (67). Deve-se acrescentar que a hiperglicemia, por si só, pode estar associada com vários componentes da SM, como hipertrigliceridemia e HDL-col diminuído, e que o simples controle da glicemia pode normalizar estes dois componentes da SM que então deixaria de existir (68), portanto, em pacientes com hiperglicemia, o principal componente no diagnóstico de SM é a hipertensão (58).

CONCLUSÕES

As primeiras evidências do aumento da prevalência de DAC em pacientes com diabetes tipo começaram a ser publicadas no final dos anos 1970, sendo então a hiperglicemia considerada o principal fator de risco, entretanto vários estudos epidemiológicos demonstraram que a associação entre glicemia e eventos cardiovasculares é fraca (69) exceto por um estudo finlandês (20) com pacientes DM1 sem nefropatia. Entretanto, dados mais recentes do estudo DCCT/EDIC evidenciam que o controle glicêmico mais precoce reduz o número de eventos cardiovasculares (28). Novas análises do *Pittsburgh EDC* e do *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* indicam que o controle glicêmico interfere positivamente na prevenção da doença arterial periférica, amputação e AVC (69).

Orchard e cols. (69), para explicar por que o controle glicêmico protege a doença aterosclerótica das artérias dos membros inferiores e cerebrais, mas não das coronarianas, levantou a seguinte hipótese: o controle glicêmico teria importância no retardo da progressão do processo aterosclerótico crônico da doença arterial das extremidades, mas não evitaria a ruptura das placas do fenômeno responsável pelos eventos coronarianos agudos.

Como a maioria da DAC no DM1 ocorre nos pacientes com doença renal e sendo a resistência insulínica um importante determinante para o desenvolvimento de ambas, DAC e doença renal, mostrando o papel fundamental da resistência insulínica na patogênese do processo aterosclerótico nessa população. Outras observações, que reforçam a importância da resistência insulínica, são as de estudos demonstrando que pacientes com DM1 e história familiar positiva para DM2 possuem maior prevalência de DAC quando comparados com os de história familiar negativa. Purnell e cols. (70) analisaram dados do DCCT para determinar o efeito do ganho de peso nos níveis pressóricos e lipídicos, sendo demonstrado que um subgrupo de pacientes quando tratados com terapia insulínica intensificada aumentam o peso, a resistência insulínica, os níveis de colesterol total, LDL colesterol, triglicérides, ApoB e a pressão arterial. Entretanto, como os dados de Lehto e cols. (21) sugerem que a importância da glicemia pode estar restrita aos pacientes com DAC sem envolvimento renal, mais provável de ocorrer no DCCT por causa do menor risco de envolvimento renal nessa população, em virtude do melhor controle glicêmico.

O algoritmo diagnóstico proposto por Bax e cols. (71), para indivíduos assintomáticos com diabetes tipo 2, pode ser utilizado naqueles com DM1, em que pacientes com aterosclerose importante no exame tomográfico com múltiplos cortes (escore de cálcio > 400 UI agaston) devem ser encaminhados para estudo cintilográfico para avaliação da perfusão do miocárdio. Nos pacientes com calcificação moderada (entre 100 e 400 UI agaston), a conduta dependerá de outros dados, como presença de SM, retinopatia, nefropatia e duração do diabetes > 10 anos, uma vez que eles representam fatores de risco importantes semelhantes àqueles com valores elevados de escore de cálcio na tomografia. Posteriormente, se o estudo cintilográfico demonstrar isquemia moderada a grave, o estudo angiográfico deverá ser considerado, enquanto os com pequenos defeitos de perfusão deverão ser encaminhados ao cardiologista para

decisão final quanto a necessidade ou não de estudo invasivo angiográfico. Pacientes com DM1 devem, de qualquer maneira, ser tratados com terapia insulínica, objetivando o melhor controle glicêmico possível e modificações dos fatores de risco.

REFERÊNCIAS

1. Dahl-Jorgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia*. 2005;48:1445-53.
2. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ*. 2001;322:1019-23.
3. Krolewski AK, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busik EJ, Asmal AC, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin dependent diabetes mellitus *Am J Cardiol*. 1987;59:750-55.
4. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:760-5.
5. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, et al. Incidence of CVD in type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia*. 1998;41:784-90.
6. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care*. 1998;21:69-75.
7. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes*. 2002;51:2637-41.
8. Larsen JR, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Intracoronary ultrasound examinations reveal significantly more advanced coronary atherosclerosis in people with DM1 than in age- and sex-matched non-diabetic controls. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4:62-5.
9. Schoenhagen P, Nissen SE. Coronary atherosclerotic disease burden: an emerging endpoint in progression/regression studies using intravascular ultrasound. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2003;3:218-26.
10. Nissen SE. Pathobiology, not angiography, should guide management in acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the non-interventionist's perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1035-12.
11. Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: the PDAY study (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth). *Ann NY Acad Sci*. 1997;817:179-88.
12. Wissler RW, Strong JP. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: the PDAY research group (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth). *Am J Pathol*. 1998;153:1023-33.
13. Rodrigo RR, Gomez-Dias RA, Haj JT, Garnica FJA, Soriano ER, et al. Carotida intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:2602-7.
14. Järvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*. 2001; 104:2943-7.

15. Valsania P, Zarich SW, Kowalchuk GJ, Kosinski E, Warram JH, Krolewski AS. Severity of CAD in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1991;122:695-700.
16. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813-20.
17. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113:1888-904.
18. Laine H, Sundell J, Nuutila P, et al. Insulin induced increase in coronary flow reserve is abolished by dexamethasone in young men with uncomplicated type 1 diabetes. *Heart*. 2004;90:270-6.
19. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA*. 1988;260:2864-71.
20. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;332:1251-5.
21. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Poor glycemic control predicts coronary heart disease events in patients with DM1 without nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1014-9.
22. Klein BE, Klein R, McBride PE, et al. CVD, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med*. 2004;164:1917-24.
23. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, et al. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2004;27:530-7.
24. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ*. 1996; 313:779-84.
25. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predicts CAD in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2003;26:1374-9.
26. Forrest KY, Becker DJ, Kuller LH, Wolfson SK, Orchard TJ. Are predictors of coronary heart disease and lower-extremity arterial disease in DM1 the same? A prospective study. *Atherosclerosis*. 2000;148:159-69.
27. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and CVD in diabetes mellitus. *Ann Int. Med*. 2004;141:421-31.
28. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and CVD in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
29. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2006;55:3556-65.
30. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006;152:27-38.
31. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The DCCT Research Group. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-86.
32. Prince CT, Becker DJ, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Changes in glycaemic control and risk of CAD in DM1 mellitus: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC). *Diabetologia*. 2007;50:2280-8.
33. Eckel RH. Obesity: a disease or a physiologic adaptation for survival? In: Eckel RH, editor. *Obesity mechanisms and clinical management*. Philadelphia: Lipincott, William and Wilkins, 2003, p. 3-30.
34. Hauner H, Schmid P, Pfeiffer EF. Glucocorticoids and insulin promote the differentiation of human adipocyte precursors cells into fat cells. *J Clin Endocr Metab*. 1987;64:832-5.
35. De Fronzo RA, Simonson D, Ferranin E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent diabetes) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1982;23:313-19.
36. De Fronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent-diabetes. *Diabetes*. 1982;31:795-801.
37. Del Prato S, Nosadini R, Tiengo A, Tessari P, Ayogaro A, Trevisan, et al. Insulin-mediated glucose disposal in type 1 diabetes: evidence for insulin resistance. *J Clin Endr. Metab* 1983;57:904-10.
38. Makimattila S, Virkamaki A, Malmstrom R, Utriainen T, Yki Jarvinen H. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus: a major role for reduced glucose extraction. *J Clin Endocr Metab*. 1996;81:707-12.
39. 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 Endocr Metab*. 2002;87:1036-42.
40. Heptulla AR, Stewart A, Enocksson S, Rife F, Ma TY, Sherwin RS, et al. In situ evidence that peripheral insulin resistance in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes is associated with impaired suppression of lipolysis: a microdialysis study. *Pediatr Res*. 2003;53:830-35.
41. Amiel AS, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA. Tamborlane, impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986;315:215-19.
42. Caprio S, Cline G, Boulware S, Permanent C, Shulman GI, Sherwin RS, et al. Effects of puberty and diabetes on metabolism of insulin-sensitive fuels. *Am J Physiol*. 1994;266:E885-91.
43. Coscelli C, Palmari V, Saccardi F, Alpi O, Bonora E. Evidence that metformin addition to insulin induces amelioration of glycaemic profile in type 1 (insulin dependent diabetes mellitus). *Cur Ther Res Clin Exp*. 1984;35:1058-64.
44. Janssen M, Rillaerts E, De Leeuw I. Effects of metformin on haemorheology, lipid parameters and insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients (IDDM). *Biomed Pharmacother*. 1991;45:363-7.
45. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2003;138-43.
46. Czupryniak L, Strzelczk J, Cypryk K, Pawlowski M, Szymanski D, Lewinski A, et al. Gastric by-pass surgery in severely obese type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004;27:2561-2.
47. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000;49:626-32.
48. Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The association between a family history of DM2 and CAD in a DM1population. *Diabetes Care*. 1998;21:610-4.

49. James TM, Davis JE, McDonald JM, Santiago JV, Ladenson JH. Comparison of hemoglobin A1c and hemoglobin A1 in diabetic patients. *Clin Biochem*. 1981;14:25-7.
50. Dabelea D, Kinney G, Snell-Bergeon JK, et al. Effect of DM1 on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in DM1(CACTI) Study. *Diabetes*. 2003;52:2833-9.
51. Costacou T, Edmundowicz D, Prince C, Conway B, Orchard TJ. Progression of coronary artery calcium in DM1 mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;100:1543-7.
52. Rassi N, Rassi TO. Síndrome metabólica no diabetes tipo 1. In: Lyra R, Cavalcanti N, editores. *Diabetes mellitus*. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora, 2006. p. 203-11.
53. Schalkwijk CG, Poland DC, van Kijk W, Kok A, Emeis JJ, Drager AM, et al. Plasma concentration of C reactive protein is increased in type 1 diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers for endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia*. 1999;42:351-7.
54. Lechleitner M, Koch T, Herold M, Dzien A, Hoppichler F. Tumor necrosis factor alpha plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors. *J Intern Med*. 2000;248:67-76.
55. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giogino F, Ebiling P, Fuller JH, et al. The EURODIAB Prospective Complication Study Group. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinant of inflammatory markers in type 1 diabetes. The EURODIAB Prospective Complication Study. *Diabetes Care*. 2003;26:2165-73.
56. Greenbaum CJ. Insulin resistance in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18:192-200.
57. Meigs JB, Larson MG, D'Agostino RB, et al. Coronary artery calcification in DM2 and insulin resistance: the Framingham offspring study. *Diabetes Care*. 2002;25:1313-9.
58. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, et al. MS in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*. 2005;28:2019-24.
59. 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.
60. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev*. 2005;13:322-7.
61. International Diabetes Federation: the IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [acesso em 2007 Nov 28]. Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/IDFMeta-def_final.pdf.
62. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report for a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva; 1999, p. 31-33.
63. 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.
64. Stehouwer CD, Fischer HR, van Kuijk AW, Polak BC, Donker AJ. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes*. 1995;44:561-4.
65. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The MS and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004;140:167-74.
66. Zgibor JC, Piatt GA, Ruppert K, Orchard TJ, Roberts MS. Deficiencies of cardiovascular risk prediction models for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1860-5.
67. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-9.
68. Idzior-Walus B, Mattock MB, Solnica B, Stevens L, Fuller JH. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in DM-1 mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2001;18:786-96.
69. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. DM1 and CAD. *Diabetes Care*. 2006;29:2528-38.
70. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of DM1 on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *JAMA*. 1998;280:140-6.
71. Bax JJ, Inzucchi SE, Bonow RO, Schuijff JD, Freeman MR, Barrett EJ. Cardiac imaging for risk stratification in diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1295-304.

Endereço para correspondência:

Bernardo Leo Wajchenberg
Rua Itapeva, 490 – 5ª and.
01332-902 São Paulo, SP
E-mail: bernarwaj@globocom