

Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 1 y resistencia a la insulina



Juan José Chillarón^a, Albert Goday^{a,b} y Juan Pedro-Botet^{b,c}

^aServicio de Endocrinología. Hospital del Mar. Barcelona.

^bDepartament de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

^cServicio de Medicina Interna. Hospital del Mar. Barcelona. España.

Aunque, en general, el término síndrome metabólico se asocia a diabetes mellitus tipo 2, en la presente revisión se destaca su posible presencia en la diabetes tipo 1, así como el impacto de la resistencia a la insulina en las complicaciones micro y macroangiopáticas de la diabetes tipo 1. Los resultados de los grandes estudios de intervención en la diabetes tipo 1 han llevado a generalizar el tratamiento insulínico intensivo, una de cuyas consecuencias ha sido el aumento del peso corporal. Dado que 2 de las características del síndrome metabólico son la obesidad abdominal y la hiperglucemia, no resulta extraño que haya aumentado el porcentaje de síndrome metabólico en los pacientes con diabetes tipo 1, aunque su prevalencia no alcance las cotas descritas para la diabetes tipo 2. Para cuantificar el grado de sensibilidad a la insulina en los pacientes con diabetes tipo 1, es de gran utilidad la tasa estimada de disposición de glucosa (TeDG), una medida basada en variables clínicas que ha confirmado su relación inversa con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares. Además, la identificación de la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 1 puede tener implicaciones terapéuticas.

Palabras clave: Diabetes tipo 1. Enfermedad cardiovascular. Control glucémico. Hiperinsulinemia. Resistencia a la insulina. Síndrome metabólico.

Metabolic syndrome, type 1 diabetes mellitus and insulin resistance

Although metabolic syndrome is generally associated with type 2 diabetes mellitus, the present review emphasizes the possible presence of metabolic syndrome in type 1 diabetes and the impact of insulin resistance on micro- and macrovascular complications. Results of major intervention studies in type 1 diabetes have led to a generalized intensive insulin treatment, being an excessive weight gain one of the consequences. Since abdominal obesity and hyperglycemia are 2 components of the metabolic syndrome, an increase in the percentage of metabolic syndrome in patients with type 1 diabetes is not surprising, though its prevalence does not reach that reported for type 2 diabetes. For insulin sensitivity quantification in patients with type 1 diabetes the estimated glucose disposal rate (eGDR): it consists of calculating a score based on clinical factors of the patient, which shows an inverse relationship with the development of micro- and macrovascular complications. Moreover, insulin-resistance identification in type 1 diabetes may have therapeutic implications.

Key words: Type 1 diabetes. Cardiovascular disease. Glycemic control. Hyperinsulinemia. Insulin-resistance. Metabolic syndrome.

La prevalencia creciente de la obesidad abdominal y de la hipertensión arterial, así como de las alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado, incluso en la población infantil, hace que el síndrome metabólico, independientemente de los criterios diagnósticos utilizados¹, sea cada vez más frecuente en nuestro medio y represente uno de los

principales problemas de salud pública del siglo XXI. Este hecho tiene una enorme trascendencia clínica, ya que el reconocimiento y diagnóstico del síndrome metabólico identifica un fenotipo de pacientes con un riesgo cardiovascular elevado y, por tanto, susceptibles de recibir estrategias terapéuticas, tanto de modificación del estilo de vida como farmacológicas.

Entre 1990 y 2006 se han referido en PubMed más de 15.000 artículos publicados en revistas biomédicas que utilizan «*metabolic syndrome*» como palabra clave y aproximadamente las dos terceras partes de ellos se relacionan con la diabetes mellitus y/o la enfermedad cardiovascular. Estos datos ponen de relieve la importancia clínica y epidemiológica del síndrome metabólico como precursor identificable y corregible de la diabetes tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular. Es bien conocido que la presencia de síndrome metabólico se asocia a un incremento de 5 veces de la prevalencia de diabetes tipo 2, y de 2 a 3 veces de la de enfermedad cardiovascular²⁻⁵.

Por otra parte, en la actualidad las características y el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes tipo 1 son cada vez más similares a las de la diabetes tipo 2. Esto puede atribuirse a diferentes factores, entre los que cabe destacar otras complicaciones de la diabetes tipo 1 como la nefropatía⁶, la menor edad de inicio de la diabetes tipo 1 y, en consecuencia, un potencial mayor período de exposición a los principales factores de riesgo cardiovascular, junto a un documentado deficiente control de éstos^{7,8}. Asimismo, los modelos de predicción de riesgo cardiovascular, tanto el derivado del Framingham Heart Study⁹, utilizado para la población general, como el UKPDS Risk Engine¹⁰, diseñado específicamente para la diabetes tipo 2, no sólo infraestiman el riesgo coronario cuando se aplican a los pacientes con diabetes tipo 1¹¹, sino que además no ponderan el impacto de determinados factores de riesgo en esta población concreta¹². Aunque los avances en el tratamiento de la diabetes tipo 1 y de los factores de riesgo se han acompañado de descensos de las tasas de mortalidad y de complicaciones microvasculares¹³⁻¹⁶, no se ha observado una tendencia análoga en la enfermedad cardiovascular¹⁷. Dado que el término síndrome metabólico se asocia en general a la diabetes mellitus tipo 2, hemos considerado de interés llamar la atención sobre la posible presencia del síndrome metabólico en la diabetes tipo 1 y sobre el impacto de la resistencia a la insulina en las complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas de la diabetes tipo 1.

Resistencia a la insulina en la diabetes mellitus tipo 1

El nexo patogénico entre el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y las complicaciones cardiovasculares es la presencia de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina (fig. 1). En este sentido, la resistencia a la insulina está estrechamente asociada a un gran número de factores de riesgo

Correspondencia: Dr. J. Pedro-Botet.
Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar.
Pg. Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: 86620@imas.imim.es

Recibido el 21-6-2007; aceptado para su publicación el 25-9-2007.

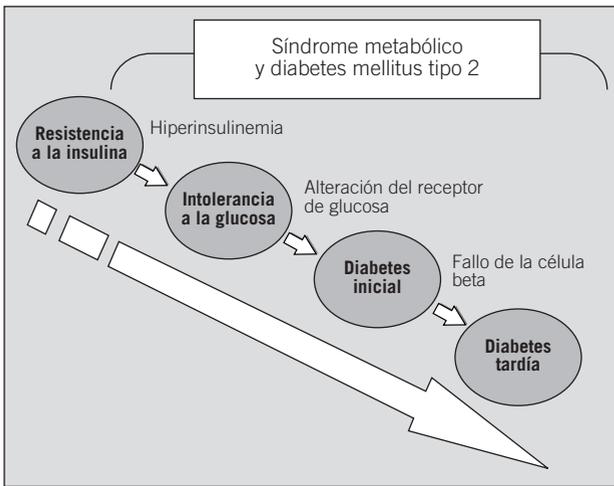


Fig. 1. Evolución fisiopatológica desde la resistencia a la insulina hasta el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2.

cardiovascular (fig. 2) y, de forma global, a la enfermedad cardiovascular¹⁸. Cabe destacar que en el Verona Diabetes Complications Study¹⁹ la resistencia a la insulina, determinada por el HOMA (Homeostatic Model Assessment), demostró ser un factor de riesgo tan potente como el consumo de cigarrillos, y ambos factores comportaron mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular que la edad o el cociente colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

Aunque la diabetes tipo 1 se debe a la destrucción inmunológica de la célula betapancreática, la resistencia a la insulina también puede presentarse en ella²⁰⁻²², lo que conocemos como «diabetes doble» por la suposición de que esta

situación entraña un riesgo muy elevado de enfermedad cardiovascular. Este término fue acuñado en 1991 por Teupe y Bergis²³ para referirse a un grupo de individuos con diabetes tipo 1, hijos de diabéticos tipo 2, con mayor peso corporal, mayores requerimientos de insulina y peor control metabólico que otro grupo sin los antecedentes familiares de diabetes tipo 2.

La cuantificación del grado de resistencia a la insulina en los pacientes con diabetes tipo 1 no puede realizarse mediante métodos sencillos como el HOMA-IR por el hecho de recibir tratamiento con insulina²⁴. Por otra parte, técnicas como el pinzamiento euglicémico hiperinsulinémico resultan demasiado invasivas y costosas para su uso en la población y quedan limitadas al terreno de la investigación. Ante estas dificultades, en la práctica clínica se reconoce con frecuencia a los pacientes con diabetes tipo 1 y resistencia a la insulina por sus mayores requerimientos diarios de ésta; en este sentido, se considera la existencia de resistencia a la insulina cuando dichos requerimientos superan 1 U/kg peso/día. Sin embargo, en los últimos años se ha validado la tasa estimada de disposición de glucosa (TeDG)²⁵, un método basado en parámetros clínicos, para estimar el grado de sensibilidad a la insulina en los pacientes con diabetes tipo 1. Es fácil de calcular (tabla 1) y muestra una buena correlación con la sensibilidad a la insulina determinada mediante el pinzamiento euglicémico hiperinsulinémico.

Pambianco et al²⁶, que analizaron la relación entre este parámetro y el síndrome metabólico según los diferentes criterios diagnósticos en 514 pacientes con diabetes tipo 1 al inicio del Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC)²⁷, constataron valores significativamente menores de TeDG en aquellos que cumplían criterios de síndrome metabólico respecto a los que no lo hacían, tanto según los criterios del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP-III)²⁸ (media [desvia-

TABLA 1

Cálculo de la sensibilidad a la insulina en la diabetes tipo 1 mediante la determinación de la tasa estimada de disposición de glucosa (TeDG)

$$\text{TeDG (mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}\text{)} = 24,31 - 12,22 (\text{CCC}) - 3,29 (\text{HTA}) - 0,57 (\text{Hb}_{\text{A1c}})$$

donde:

CCC es el cociente entre perímetro de cintura y cadera; HTA representa historia de hipertensión arterial, definida como una presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o estar en tratamiento antihipertensivo (0 = no; 1= sí), y Hb_{A1c} corresponde a la cifra de hemoglobina glicosilada en porcentaje

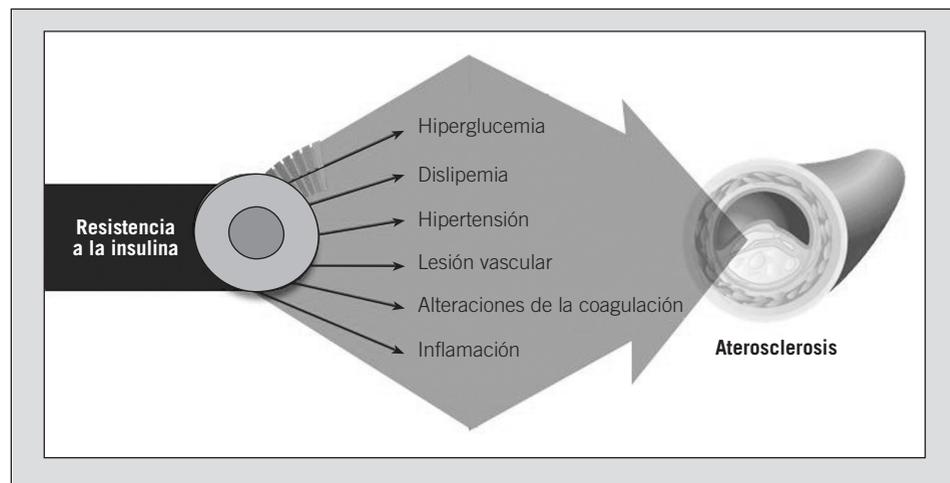


Fig. 2. La resistencia a la insulina está asociada a una gran variedad de factores de riesgo cardiovascular.

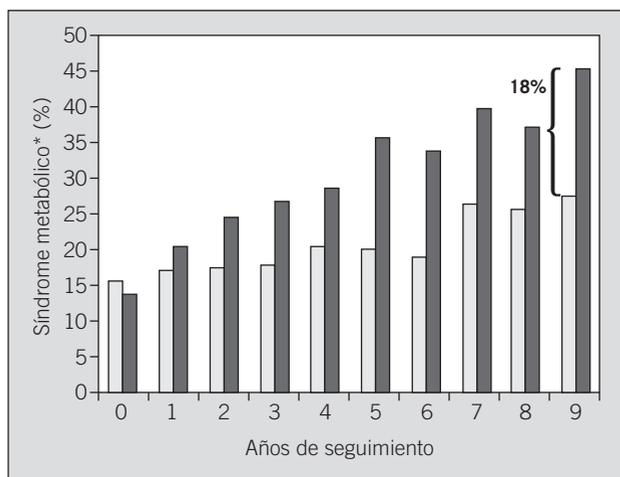


Fig. 3. Prevalencia de síndrome metabólico en la diabetes mellitus tipo 1 según datos del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Barras blancas: grupo de tratamiento convencional; barras negras: grupo de tratamiento intensivo. *Según los criterios de la International Diabetes Federation²⁹. (Adaptada de Kilpatrick et al³⁴.)

ción estándar] de 8,2 [1,6] frente a 6,2 [2,1] mg · kg⁻¹ · min⁻¹) como según los de la International Diabetes Federation (IDF)²⁹ (8,0 [1,7] frente a 7,1 [2,2] mg · kg⁻¹ · min⁻¹) o de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³⁰ (8,5 [1,4] frente a 6,0 [1,8] mg · kg⁻¹ · min⁻¹). Diversos estudios habían señalado con anterioridad, en esta misma cohorte, la existencia de una relación inversa entre una TeDG disminuida (y, por tanto, mayor resistencia a la insulina) y el riesgo incrementado de nefropatía³¹, arteriopatía periférica³² y enfermedad cardíaca coronaria⁶.

En un estudio más reciente derivado del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)³³, Kilpatrick et al³⁴ han puesto de manifiesto la relación entre la TeDG al inicio del estudio y el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares durante el período de seguimiento. Después de ajustar por la edad, el sexo, la duración de la diabetes y el grupo de tratamiento, la principal conclusión fue que los pacientes con mayor resistencia a la insulina son los que tienen mayor riesgo subsiguiente de desarrollar complicaciones vasculares (fig. 3).

Prevalencia de síndrome metabólico en la diabetes mellitus tipo 1

Los grandes estudios de intervención en la diabetes tipo 1, como el DCCT³³, han mostrado los efectos beneficiosos que la intensificación del tratamiento insulínico tiene en la incidencia de microangiopatía y han conducido a generalizar el tratamiento intensivo en los pacientes con diabetes tipo 1, que en ocasiones precisan dosis suprafisiológicas de insulina, con el consiguiente aumento del índice de masa corporal y riesgo de hipoglucemias. En efecto, en dicho estudio el aumento ponderal medio en el grupo de tratamiento intensivo fue de 14 kg, e incluso mayor en los pacientes hijos de diabéticos tipo 2³³. A pesar de ello, es de destacar que al concluir el estudio el 94% de los 730 pacientes incluidos en el grupo de tratamiento convencional pasó a administrarse múltiples dosis diarias de insulina.

Si bien durante el seguimiento del estudio DCCT se confirmó una menor incidencia de complicaciones microvasculares en los pacientes con diabetes tipo 1 al intensificar el tratamiento insulínico, es de subrayar que la prevalencia de

síndrome metabólico según los criterios de la IDF aumentó en ambos grupos, pero de manera mucho más acentuada en el grupo de tratamiento intensivo, donde a los 9 años fue del 45%, frente al 27% en el de tratamiento convencional (fig. 3)³⁴. Además, el aumento ponderal en el grupo de tratamiento intensivo se asoció con un aumento de la adiposidad visceral³⁵ y tuvo un impacto negativo en el perfil lipídico, la presión arterial³⁶ y los parámetros de inflamación³⁷.

En la población norteamericana la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con diabetes tipo 1 oscila entre el 21% según la definición de la OMS, el 12% según los criterios NCEP-ATP-III y el 8% según los de la IDF²⁶. Estudios realizados en Europa en pacientes con diabetes tipo 1, como el FinnDiane³⁸, revelan una prevalencia de síndrome metabólico según los criterios NCEP-ATP-III del 38% en varones y del 40% en mujeres. Se han referido datos similares en el área mediterránea³⁹, donde la prevalencia de síndrome metabólico (NCEP-ATP-III) es del 24,5 y el 43,2% en varones y mujeres con diabetes tipo 1, respectivamente, tasas que contrastan con el 58,8 y el 80,8% descritos en los pacientes con diabetes tipo 2³⁹.

Repercusión del síndrome metabólico en las complicaciones macrovasculares

La enfermedad cardiovascular es la causa de la mayor parte del aumento del riesgo de mortalidad en los pacientes con diabetes tipo 1 y la primera causa de muerte a partir de los 30 años. Entre los 60 y los 84 años, el 56% de las muertes en los varones y el 65% en las mujeres con diabetes tipo 1 se deben a episodios cardiovasculares⁴⁰. En este grupo de pacientes la presencia de síndrome metabólico según los criterios de la IDF es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular después de ajustar por la edad en el momento del diagnóstico, la duración de la diabetes, la hemoglobina glucosilada y la concentración del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (razón de riesgo = 2,05; p = 0,03)³⁹. Estos resultados son concordantes con los obtenidos después de 10 años de seguimiento en el Pittsburg Epidemiology of Diabetes Study^{6,41}, en el que la incidencia anual de enfermedad cardíaca coronaria fue del 1,8% en los varones y del 1,7% en las mujeres, y donde se demostró que la duración de la diabetes, la presencia de hipertensión arterial, el recuento leucocitario, la concentración plasmática de cHDL, de colesterol no HDL y el consumo de cigarrillos eran los factores predictores independientes de un primer episodio cardiovascular. En este estudio la hemoglobina glucosilada no resultó ser un predictor en los análisis univariados y multivariados, aunque hay que resaltar que la cifra de hemoglobina glucosilada era superior al 10% en ambos grupos y, por tanto, muy alejada de los objetivos terapéuticos recomendados en la actualidad.

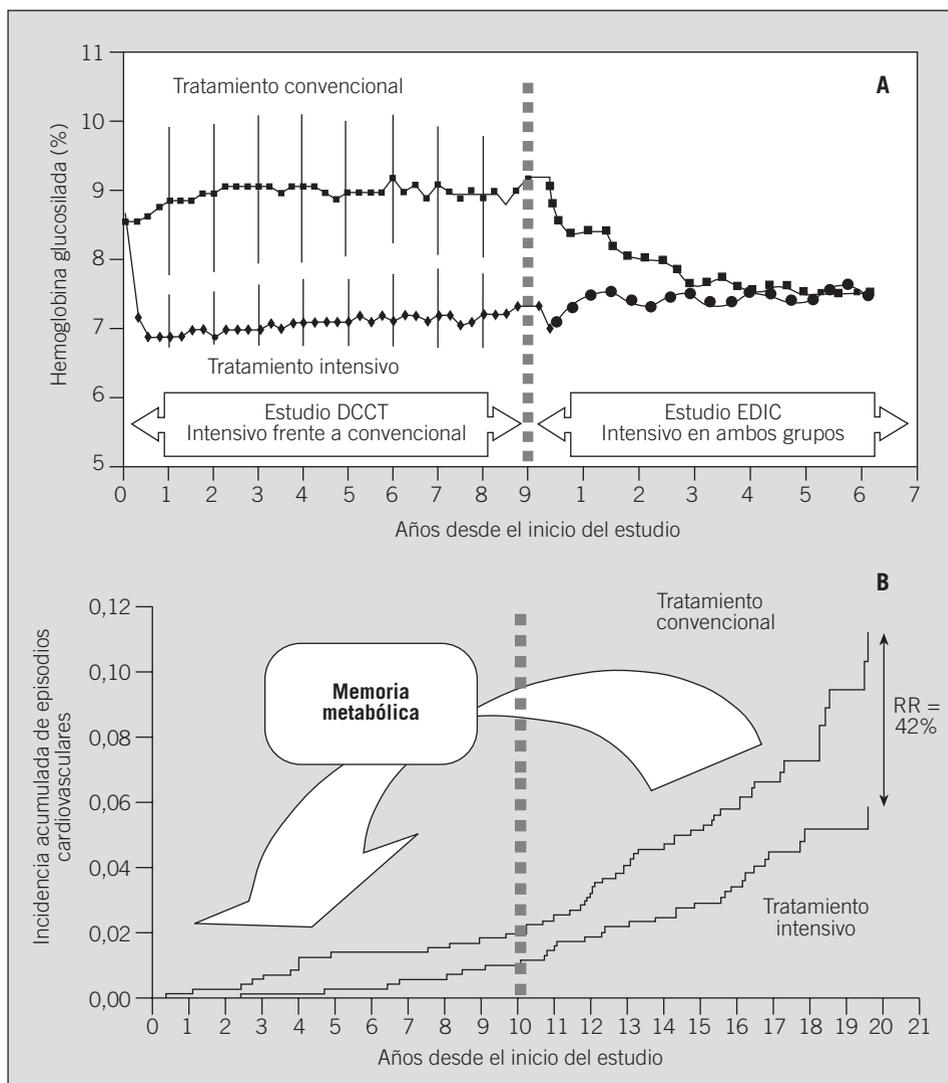
En el estudio EURODIAB^{7,42}, donde se evaluó durante 7 años a 3.250 pacientes de 15 a 60 años de edad con diabetes tipo 1, se observó una incidencia anual de enfermedad cardíaca coronaria del 1%, lo que representa un aumento de riesgo entre el 10 y el 50% para este grupo de edad. Aunque el estudio no valoró de forma específica la presencia o ausencia de síndrome metabólico, los factores predictores fueron el índice cintura/cadera, la trigliceridemia, el cHDL y la hipertensión arterial, además de la edad, la hemoglobina glucosilada y el tabaco, siendo los 4 primeros reconocidos componentes del síndrome metabólico.

Como ya se ha mencionado, el porcentaje de pacientes con síndrome metabólico durante el seguimiento del estudio

Fig. 4. Principales resultados del Diabetes Control and Complications Trial³³/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study⁴⁵ (DCCT/EDIC).

Panel A: valores medios de hemoglobina glucosilada en el grupo de tratamiento insulínico intensivo y en el grupo de tratamiento convencional, durante el período del ensayo clínico DCCT (izqda.) y una vez finalizado (dcha.), cuando ambos grupos recibieron insulino-terapia intensiva (estudio EDIC). Las diferencias en el grado de control sólo se observaron durante el período del ensayo clínico DCCT. Durante la fase de 10 años de seguimiento (estudio EDIC) ambos grupos tuvieron similares valores de hemoglobina glucosilada.

Panel B: incidencia acumulada de episodios cardiovasculares en función del grupo de tratamiento insulínico (intensivo frente a convencional) recibido durante el período del estudio DCCT. A pesar de que ambos grupos pasaron a seguir tratamiento intensivo durante los últimos 10 años del estudio, y de que no tenían valores medios distintos de hemoglobina glucosilada, en el grupo que inicialmente recibió insulino-terapia intensiva se observó una reducción del riesgo (RR) de episodios cardiovasculares del 42%, lo que apuntaba a la existencia de una «memoria metabólica».



DCCT se incrementó en mayor proporción y de manera significativa en el grupo de tratamiento intensivo³⁴. Sin embargo, es conveniente efectuar alguna puntualización. En primer lugar, la estrategia terapéutica intensiva se acompañó de una reducción del 42% del riesgo de presentar cualquier episodio cardiovascular (fig. 4) y del 57% del riesgo de desarrollar episodios catalogados como clínicamente graves, como el infarto de miocardio fatal, el ictus o la muerte cardiovascular⁴³, beneficio atribuido en gran parte a las diferencias en la hemoglobina glucosilada durante los primeros 9 años del estudio DCCT/EDIC (fig. 4). Por lo tanto, estos y otros hallazgos reflejan con claridad los beneficios netos de la mejoría del control metabólico en la diabetes tipo 1^{44,45}, a pesar del aumento de peso resultante. Asimismo, se ha formulado la hipótesis de que el mal control glucémico prolongado, aunque pueda corregirse posteriormente, tiene una repercusión negativa sobre el riesgo cardiovascular, fenómeno denominado «memoria metabólica»⁴³ (fig. 4). Aunque los mecanismos fisiopatológicos están por esclarecer, una posible explicación sería la mayor incidencia de microalbuminuria e insuficiencia renal en el grupo de pacientes con un control metabólico deficiente.

Repercusión del síndrome metabólico en las complicaciones microvasculares

En la población española con diabetes tipo 1, a los 10 años del diagnóstico la prevalencia de retinopatía, microalbuminuria y polineuropatía es del 7,6, el 10,4 y el 4,3%, respectivamente⁴⁶. La presencia de síndrome metabólico y resistencia a la insulina está íntimamente relacionada con la microalbuminuria, tanto en los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 como en los no diabéticos^{47,48}. En la diabetes tipo 1 los pacientes con nefropatía presentan más hipertensión arterial, dislipemia y resistencia a la insulina^{22,31}.

En población finlandesa, Thorn et al³⁸ describieron un aumento progresivo del porcentaje de pacientes con síndrome metabólico afín al empeoramiento de la nefropatía. Entre los pacientes con diabetes tipo 1 y microalbuminuria, el 44% tenía síndrome metabólico; en caso de presentar macroalbuminuria, este porcentaje se elevaba hasta el 62%, y en aquellos con insuficiencia renal terminal alcanzaba el 68%. Asimismo, la sensibilidad a la insulina evaluada mediante la TeDG disminuyó de forma análoga al aclaramiento de creatinina y a la aparición de microalbuminuria y macroalbumi-

nuria. Tras ajustar por la edad, el sexo, el consumo de cigarrillos y la hemoglobina glucosilada, la razón de riesgo para la nefropatía en presencia de síndrome metabólico fue de 3,75 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,89-4,85), y llegó a 11,7 (IC del 95%, 5,74-23,84) cuando estaban presentes todos sus componentes.

En el contexto del estudio DCCT/EDIC, Sibley et al⁴⁹ demostraron una relación directa entre el cociente cintura/cadera y la aparición de microalbuminuria, después de las oportunas correcciones estadísticas para la edad, la hemoglobina glucosilada, el tabaquismo, la duración de la diabetes y la presencia de hipertensión arterial. No se observó relación con el índice de masa corporal y el perímetro de la cintura abdominal en el análisis multivariado. En esta misma cohorte se puso de manifiesto una relación inversa entre la sensibilidad a la insulina al inicio del estudio y la aparición de retinopatía y nefropatía, independientemente del grupo al que posteriormente fueran asignados³⁴. Es decir, la resistencia a la insulina puede atenuar el beneficio obtenido al optimizar el control metabólico. De manera concordante con estos resultados, un estudio realizado en población italiana demuestra la relación entre la presencia de síndrome metabólico, definido tanto por los criterios de la IDF como por los del NCEP-ATP-III, y la presencia de nefropatía y neuropatía en el análisis multivariado³⁹.

Implicaciones terapéuticas

La relación del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina con la aparición de complicaciones macrovasculares y microvasculares en los pacientes con diabetes tipo 1 ha quedado bien establecida en las líneas precedentes. Es habitual considerar que el tratamiento con insulina es el único válido en la diabetes tipo 1, sin tener en cuenta los fármacos sensibilizadores a la insulina como las biguanidas o las tiazolidindionas. La demostración de la conexión existente entre la baja sensibilidad a la insulina y la aparición de complicaciones ha dado pie a nuevos planteamientos terapéuticos. En este sentido, estudios a corto plazo parecen señalar que la adición de metformina al tratamiento habitual de los pacientes con diabetes tipo 1 permite mejorar de forma significativa la hemoglobina glucosilada y reducir los requerimientos de insulina hasta un 17%, y todo ello con una tendencia positiva a la reducción del peso^{50,51}. De manera similar, el tratamiento combinado con insulina y rosiglitazona en un grupo de pacientes con diabetes tipo 1 permitió disminuir la dosis de la primera casi un 3%, mientras que el grupo placebo requirió un incremento del 10%⁵². Sin embargo, debido probablemente a la retención hidrosalina que producen las glitazonas, el grupo de tratamiento activo aumentó 3,3 kg de peso, respecto a los 2,7 kg del grupo placebo. En otro estudio la adición de pioglitazona a pacientes adolescentes con diabetes tipo 1 y control metabólico subóptimo durante 6 meses no demostró ser más beneficiosa que el placebo ni en la reducción de la hemoglobina glucosilada ni en los cambios del perfil lipídico, y produjo un incremento de peso superior⁵³.

Conclusiones

Tradicionalmente las personas afectadas de diabetes tipo 1 presentaban un peso normal o bajo y una tendencia tardía a desarrollar hipertensión arterial y dislipemia, de aparición a menudo paralela a la nefropatía. Hasta hace pocos años las principales causas de muerte en la diabetes mellitus

tipo 1 eran las derivadas de las complicaciones microvasculares que comportaba, en especial la nefropatía⁵⁴. Según las evidencias de los estudios de intervención en la diabetes tipo 1, se recomienda alcanzar una cifra de hemoglobina glucosilada inferior al 7%, para lo cual se precisa en muchos casos dosis elevadas de insulina, y el aumento de peso es una de las consecuencias de la insulino terapia intensiva. Dado que 2 de las características del síndrome metabólico son la obesidad abdominal y la hiperglucemia, no resulta extraño que haya aumentado de forma progresiva su prevalencia en los pacientes con diabetes tipo 1. Sin embargo, no sólo la presencia de síndrome metabólico al inicio del estudio DCCT no se relacionó con el desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares durante el estudio, sino que además el grupo de pacientes que desarrollaron síndrome metabólico durante el seguimiento presentó una menor probabilidad de tener complicaciones microvasculares y cardiovasculares a largo plazo^{43,55}. Aunque el objetivo de la presente revisión no es debatir el «valor» del síndrome metabólico en la diabetes tipo 1, tal como ha sucedido en otras situaciones clínicas^{56,57}, hay que subrayar la importancia de conseguir los objetivos terapéuticos no sólo en lo relacionado con el metabolismo hidrocarbonado, sino también en lo concerniente al resto de los factores de riesgo cardiovascular, principalmente la hipertensión arterial y la dislipemia. Para cuantificar el grado de resistencia a la insulina en los pacientes con diabetes tipo 1 es de gran utilidad la TeDG, una medida basada en variables clínicas, que ha confirmado su relación con la aparición de microangiopatía y macroangiopatía, de forma similar al HOMA-IR en los pacientes con diabetes tipo 2⁵⁸. Además, la identificación de la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 1 puede tener implicaciones terapéuticas, ya que el uso de fármacos sensibilizadores a la insulina, como las biguanidas, puede ser eficaz en el control glucémico, así como en el control del peso. Queda por determinar en estudios clínicos de mayor duración y tamaño muestral la relación con la aparición de las complicaciones macrovasculares típicas del síndrome metabólico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ascaso JF, González-Santos P, Hernández A, Mangas A, Masana L, Millán J, et al. Diagnóstico de síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. *Foro HDL. Clin Invest Arterioscler.* 2006;18:244-60.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24:683-9.
3. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the «metabolic syndrome» and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51:3120-7.
4. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation.* 2004;110:1245-50.
5. Smith SC Jr. Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med.* 2007;120 Suppl 1:3-11.
6. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KYZ, Smithline Kinder L, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10 year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2003;26:1374-9.
7. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboli P, Michel G, et al, for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2004;27:530-7.
8. Zgibor JC, Wilson RR, Orchard TJ. Has control of hypercholesterolemia and hypertension in type 1 diabetes improved over time? *Diabetes Care.* 2005;28:521-6.
9. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation.* 1991;83: 356-62.

10. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*. 2001;101:671-9.
11. 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.
12. Ruppert K, Roberts MS, Orchard TJ, Zgibor JC. Cardiovascular disease risk prediction in type 1 diabetes: accounting for the differences. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78:234-7.
13. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, Becker D, Orchard TJ. Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965-1999. *Diabetes Care*. 2001;24:823-7.
14. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1258-64.
15. Nishimura R, Dorman JS, Bosnyak Z, Tajima N, Becker DJ, Orchard TJ; Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study; Allegheny County Registry. Incidence of ESRD and survival after renal replacement therapy in patients with type 1 diabetes: a report from the Allegheny County Registry. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:117-24.
16. Bosnyak Z, Nishimura R, Hagan Hughes M, Tajima N, Becker D, Tuomilehto J, et al. Excess mortality in black compared with white patients with type 1 diabetes: an examination of underlying causes. *Diabet Med*. 2005;22:1636-41.
17. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006;55:1463-9.
18. Zimmet P. Addressing the insulin resistance syndrome: a role for the thiazolidinediones. *Trends Cardiovasc Med*. 2002;12:354-62.
19. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2002;25:1135-41.
20. DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1982;31:795-801.
21. DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1982;23: 313-9.
22. Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Viberit GC. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet*. 1993;342:883-7.
23. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for «double diabetes». *Lancet*. 1991;337:361-2.
24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
25. Williams K, Erbey J, Becker D, Arslanian S, Orchard T. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000;49: 626-32.
26. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12 year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome, and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care*. 2007;30:1248-54.
27. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Ellis D, LaPorte RE, et al. Factors associated with the avoidance of severe complications after 25 years of insulin-dependent diabetes mellitus: Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study-I. *Diabetes Care*. 1990;13:741-7.
28. 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.
29. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23:469-80.
30. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.
31. Orchard TJ, Chang Y-F, Ferrell RE, Petro N, Ellis DE. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? *Kidney Int*. 2002;62:963-70.
32. Olson JC, Erbey JR, Forrest KYZ, Williams K, Becker DJ, Orchard TJ. Glycemia (or, in women, estimated glucose disposal rate) predict lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes. *Metabolism*. 2002; 51:248-54.
33. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
34. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complications risk in type 1 diabetes: «double diabetes» in the Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care*. 2007;30: 707-12.
35. 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.
36. 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.
37. Schaumberg DA, Glynn RJ, Jenkins AJ, Lyons TJ, Rifai N, Manson JE, et al. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the Diabetes Control and Complications Trial. *Circulation*. 2005;111:2446-53.
38. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*. 2005;28:2019-24.
39. The Metascreen Writing Committee. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care*. 2006;29:2701-7.
40. 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.
41. Wagener DK, Sacks JM, LaPorte RE, MacGregor JM. The Pittsburg Study of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1982;31:136-44.
42. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe: EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 1996;19: 689-97.
43. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
44. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Orchard TJ. Improved glycemic control reduces the impact of weight gain on cardiovascular risk factors in type 1 diabetes. *The Epidemiology of Diabetes Complications Study*. *Diabetes Care*. 1999;22:1084-91.
45. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28:1649-55.
46. Cantón A, Fernández-Castaner M, Conget I, Carreras G, Castell C, Tresserras R. Type 1 diabetes mellitus in Catalonia: chronic complications and metabolic control ten years after onset. *Med Sci Monit*. 2004;10: CR185-90.
47. Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widen E, Groop PH, Teppo AM, et al. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1993; 36:642-7.
48. Chen JW, Muntner P, Hamm L, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med*. 2004;140:167-74.
49. Sibley SD, Thomas W, De Boer I, Brunzell JD, Steffes MW. Gender and elevated albumin excretion in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort: role of central obesity. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47:223-32.
50. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance. A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2003; 26:138-43.
51. Khan AS, McLoughney CR, Ahmed AB. The effect of metformin on blood glucose control in overweight with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2006; 23: 1079-84.
52. Strowig S, Raskin P. The effect of rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1562-7.
53. Zdravkovic V, Hamilton JK, Daneman D, Cummings EA. Pioglitazone as adjunctive therapy in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2006; 149:845-9.
54. Dorman JS, Laporte RE, Kuller LH, Cruickshanks KJ, Orchard TJ, Wagener DK, et al. The Pittsburg Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. Mortality results. *Diabetes*. 1984;33:271-6.
55. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002;287:2563-9.
56. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care*. 2006; 29:1689-92.
57. Kahn R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? *Circulation*. 2007;115:1806-10.
58. Tenenbaum A, Adler Y, Boyko V, Tenenbaum H, Fisman EZ, Tanne D, et al. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007;153:559-65.