Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 1: prevalencia y factores relacionados

Juan J. Chillarón[a,b], Juana A. Flores-Le-Roux[a,b], Alberto Goday[a,b], David Benaiges[a], María J. Carrera[a], Jaume Puig[a], Juan F. Cano-Pérez[a,b] y Juan Pedro-Botet[b,c]

[a]Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar. Barcelona. España.
[b]Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.
[c]Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar. Barcelona. España.

Introducción y objetivos. Numerosas evidencias han puesto de relieve la importancia clínica y epidemiológica del síndrome metabólico como precursor de la enfermedad cardiovascular. El síndrome metabólico se asocia en general a la diabetes tipo 2, pero son escasos los datos en la diabetes tipo 1. En el presente estudio se evalúa la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con diabetes tipo 1 y los factores relacionados.

Métodos. Estudio transversal que incluyó a los pacientes mayores de 18 años de edad con diabetes tipo 1 autoinmune de más de 6 meses de evolución atendidos consecutivamente en la Consulta Externa de Endocrinología del Hospital del Mar de Barcelona durante el año 2008. La identificación del síndrome metabólico se estableció según los criterios modificados del Panel III del National Cholesterol Education Program.

Resultados. Tenía síndrome metabólico el 31,9% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 22,3%-41,5%) de los pacientes con diabetes tipo 1. La edad (*odds ratio* [OR] = 1,09; IC del 95%, 1,029-1,154), el índice de masa corporal (OR = 1,389; IC del 95%, 1,134-1,702) y la glucohemoglobina (OR = 1,745; IC del 95%, 1,081-2,815) fueron los factores que se asociaron de forma independiente y significativa con la presencia de síndrome metabólico en los pacientes con diabetes tipo 1. Se constató una relación directa entre el número de componentes de síndrome metabólico y la prevalencia de microangiopatía, que llegó a ser del 100% en los pacientes que cumplían todos los criterios diagnósticos.

Conclusiones. El síndrome metabólico es frecuente en los pacientes con diabetes tipo 1 y se asocia con las complicaciones microvasculares.

Palabras clave: *Diabetes mellitus. Complicaciones microvasculares. Síndrome metabólico. Insulinorresistencia.*

Metabolic Syndrome and Type-1 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors

Introduction and objectives. Numerous clinical and epidemiological studies have highlighted the fact that metabolic syndrome is an important precursor of cardiovascular disease. Metabolic syndrome is generally associated with type-2 diabetes, and few data exist on its occurrence in type-1 diabetes. The aims of this study were to determine the prevalence of metabolic syndrome in patients with type-1 diabetes and to identify associated factors.

Methods. This cross-sectional study included consecutive patients aged over 18 years with autoimmune type-1 diabetes of more than 6 months' duration who were treated during 2008 at the Outpatient Endocrinology Clinic of the Hospital del Mar, Barcelona, Spain. The presence of metabolic syndrome was determined using the modified criteria proposed by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III.

Results. Overall, 31.9% (95% confidence interval [CI], 22.3%-41.5%) of patients with type-1 diabetes had metabolic syndrome. The following factors were significantly and independently associated with the presence of metabolic syndrome in patients with type-1 diabetes: age (odds ratio [OR]=1.09; 95% CI, 1.029-1.154), body mass index (OR=1.389; 95% CI, 1.134-1.702) and glycosylated hemoglobin level (OR=1.745; 95% CI, 1.081-2.815). In addition, there was a direct relationship between the number of components of metabolic syndrome present and prevalence of microangiopathy, which reached 100% in patients who satisfied all diagnostic criteria.

Conclusions. Metabolic syndrome was common in patients with type-1 diabetes and was associated with microvascular complications.

Key words: *Diabetes mellitus. Microvascular complications. Metabolic syndrome. Insulin resistance.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

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

Recibido el 23 de julio de 2009.
Aceptado para su publicación el 1 de diciembre de 2009.

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, las personas afectadas de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) presentaban un peso normal o bajo y una tendencia tardía a la hiperten-

ABREVIATURAS

DE: desviación estándar.
EUA: excreción urinaria de albúmina.
HDL: lipoproteínas de alta densidad.
NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III.

sión arterial y la dislipemia. Hasta hace pocos años, las principales causas de muerte en la DM1 eran las derivadas de las complicaciones microvasculares, en especial la nefropatía[1]. Aunque los avances terapéuticos de la DM1 y los principales factores de riesgo cardiovascular se han acompañado de significativos descensos de las tasas de mortalidad y de complicaciones microvasculares[2-5], no se ha observado una tendencia análoga en la enfermedad cardiovascular[6].

Aunque la DM1 obedece a la destrucción inmunitaria de las células beta pancreáticas y suele presentarse a edades tempranas, los pacientes que la padecen no están exentos de contraer resistencia a la insulina en algún momento evolutivo de la enfermedad[7-9], lo que se conoce como «diabetes doble». Este fenómeno suele aparecer en pacientes con antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y se asocia a un mayor índice de masa corporal, mayores requerimientos de insulina y peor control metabólico[10]. Además de la resistencia a la insulina, otros factores que podrían explicar que la enfermedad cardiovascular sea la principal causa de muerte en estos pacientes son las complicaciones crónicas de la DM1 como la nefropatía[11] y la menor edad de inicio de la enfermedad y, en consecuencia, un periodo de exposición a los principales factores de riesgo cardiovascular potencialmente más largo, junto con un deficiente control de éstos[12,13]. Consecuentemente, en los últimos años las características fenotípicas y el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes con DM1 son cada vez más similares a las de la DM2.

Desde la descripción del síndrome metabólico por Reaven en 1988[14], múltiples estudios han dejado patente su relación con la morbimortalidad cardiovascular[15-18], datos especialmente relevantes por su elevada prevalencia. El 10,2% de la población laboral española presenta síndrome metabólico, y estas cifras aumentan hasta el 58,4 y el 50,4% en pacientes con DM2 o glucemia basal alterada, respectivamente[19]. La mayor parte de los estudios se han realizado en pacientes mayores de 40 años, muchos de ellos afectos de DM2 o con glucemia basal alterada, mientras que son escasos los datos en la DM1. Dada la escasez de estudios al respecto en nuestro medio, en el presente trabajo se evalúa la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con DM1 y los posibles factores relacionados.

MÉTODOS

Pacientes

Se realizó un estudio transversal de los pacientes con DM1 atendidos consecutivamente en la Consulta Externa de Endocrinología del Hospital del Mar de Barcelona entre enero y diciembre de 2008. Se consideró DM1 autoinmunitaria cuando se cumplían los criterios diagnósticos de diabetes mellitus[20] junto con positividad de los anticuerpos anti-GAD/65Ks o anti-IA2 al inicio y una concentración de péptido C libre < 1,1 ng/ml a los 6 min de la administración de 1 mg de glucagón intravenoso. Se excluyó a los pacientes no caucásicos, los pacientes con variaciones en la concentración de glucohemoglobina > 1% en tres determinaciones bimensuales, las mujeres gestantes, los pacientes con consumo excesivo de alcohol y/o insuficiencia renal crónica terminal y a los trasplantados renales o en programa de hemodiálisis. Ningún paciente seguía tratamiento con fármacos sensibilizadores a la insulina como las tiazolidinedionas o la metformina. El protocolo de estudio, aprobado por el Comité de Ética del centro, incluía un examen físico y una extracción sanguínea. Todos los participantes eran mayores de 18 años, con un tiempo de evolución de la diabetes superior a 6 meses.

De cada paciente se recogieron la edad, el sexo, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la diabetes, los antecedentes de episodios cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio, cirugía de revascularización coronaria, angioplastia, ictus, accidente cerebrovascular isquémico transitorio y enfermedad vascular periférica, definida como presencia de claudicación intermitente o amputación), así como la presencia de complicaciones crónicas microangiopáticas de la diabetes (microalbuminuria o macroalbuminuria, retinopatía, neuropatía periférica o autonómica). La presencia de complicaciones fue evaluada por un diabetólogo experto (JJC), excepto la retinopatía, que fue valorada por un oftalmólogo. Se aplicaron los criterios de la American Diabetes Association para el diagnóstico clínico de las complicaciones[20], y se estimaron los requerimientos de insulina en unidades por kilogramo de peso (U/kg/día). El examen físico incluyó la medida del peso, la talla y el perímetro de cintura abdominal, así como la determinación de la presión arterial según las técnicas estandarizadas.

El estadio renal se clasificó en función de la excreción urinaria de albúmina (EUA): *a)* la ausencia de nefropatía se definió como normoalbuminuria (EUA < 30 mg/24 h); *b)* la nefropatía incipiente,

como microalbuminuria (EUA 30-300 mg/24 h), y *c)* la nefropatía establecida, como macroalbuminuria (EUA > 300 mg/24 h). La EUA se expresó como la media de tres muestras de orina de 24 h tomadas en el domicilio durante un periodo de actividad normal en dos determinaciones separadas por 1 mes de intervalo.

Determinaciones

A los pacientes incluidos en el estudio se les extrajo sangre venosa tras 12 h de ayuno. Se determinaron las concentraciones de colesterol total y triglicéridos mediante métodos enzimáticos en un analizador automático Cobas Mira (Baxter Diagnostics AG, Düdingen, Suiza) y el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), mediante separación por precipitación con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio. La glucemia se determinó por el método de la oxidasa. La glucohemoglobina se cuantificó mediante cromatografía (Biosystem, Barcelona, España) y la excreción urinaria de albúmina, por nefelometría (coeficiente de variación interanalítica, 2%). Se determinó el péptido C libre mediante radioinmunoanálisis a los 6 min de la administración de 1 mg de glucagón intravenoso, en situación de ayunas y con una glucemia basal < 180 mg/dl para evitar la glucotoxicidad en la célula beta, al menos 1 mes después del inicio de la terapia con insulina. La dosis previa de insulina se administró la noche anterior.

Criterios de síndrome metabólico

Según los criterios modificados del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)[21], se efectuó el diagnóstico de síndrome metabólico cuando el paciente presentaba tres o más de los siguientes factores: glucemia plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dl o tratamiento con fármacos hipoglucemiantes, presión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico antihipertensivo, trigliceridemia plasmática en ayunas ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) o tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia, cHDL < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) en varones y < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) en mujeres o tratamiento farmacológico para incrementar la concentración de cHDL, y un perímetro de cintura abdominal ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres.

Análisis estadístico

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 para una precisión de ±10% en un contraste bilateral para una proporción estimada de síndrome metabólico del 40%, se precisaría una muestra aleatoria poblacional de 93 sujetos, asumiendo que la población es de 100.000 sujetos.

Se utilizó la prueba de la t de Student para la comparación de medias y la prueba de la χ^2 para el análisis de las variables categóricas, así como el test de la U de Mann-Whitney para las variables que no siguieran una distribución normal, y el coeficiente de correlación de Pearson para establecer relaciones entre variables cuantitativas. Para evaluar los factores asociados con la presencia de síndrome metabólico (variable dependiente), se aplicó un modelo de regresión logística múltiple que incluía como variables independientes las que mostraron un valor de $p < 0,1$ en el análisis univariable. Para el análisis de los resultados se empleó el programa estadístico SPSS, versión 12.0 para Windows.

RESULTADOS

De los 165 pacientes atendidos durante 2008 en la Consulta Externa de Endocrinología, se excluyó a 56 por falta de confirmación del diagnóstico de DM1 autoinmunitaria, variaciones de la concentración de glucohemoglobina, excesivo consumo de alcohol y/o insuficiencia renal terminal. De los 109 pacientes elegibles, 91 (83,5%) completaron el protocolo de estudio y constituyeron la muestra definitiva. La edad (media ± desviación estándar) de los pacientes fue 39,7 ± 13,2 años; eran 53 varones y 38 mujeres, con una duración media de la DM1 de 16,7 ± 12,9 años y una concentración media de glucohemoglobina de 7,29% ± 1,4%.

Todos los pacientes cumplían el criterio de glucemia plasmática en ayunas elevada; 57 (62,6%) cumplían dos o más; 29 (31,9%), tres o más; 11 (12,1%), cuatro o más, y 2 (2,2%) cumplían todos los criterios de síndrome metabólico. Por lo tanto, 29 pacientes (17 varones, 12 mujeres) presentaban un síndrome metabólico según los criterios modificados del NCEP-ATP III[21], lo que supone una prevalencia general del 31,9% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 22,3%-41,5%). La tabla 1 refleja la

TABLA 1. **Componentes del síndrome metabólico en los 91 pacientes con diabetes mellitus tipo 1**

Variables	Valores
Circunferencia abdominal	
≥ 102 cm en varones	9/53 (16,9)
≥ 88 cm en mujeres	15/38 (39,5)
cHDL	
< 40 mg/dl en varones	9/53 (16,9)
< 50 mg/dl en mujeres	15/38 (39,5)
Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	6 (6,6)
Presión arterial ≥ 130/85 mmHg	33 (36,3)

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.
Los valores expresan n/N (%).

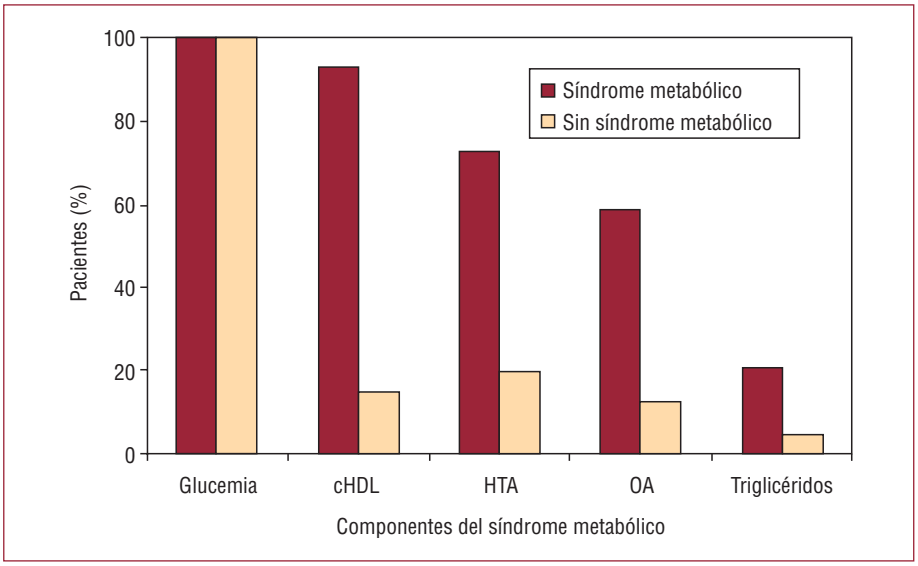

Fig. 1. Proporción de pacientes que cumplen los diferentes criterios de síndrome metabólico. cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; OA: obesidad abdominal.

prevalencia de cada uno de los componentes del síndrome metabólico en el grupo total de pacientes con DM1.

El criterio más frecuente entre los pacientes con síndrome metabólico, además de la glucemia, fue la concentración de cHDL, presente en el 93,1% de los casos, seguido de la hipertensión arterial (72,4%), la obesidad abdominal (58,6%) y la hipertrigliceridemia (20,7%). Estos porcentajes contrastan con los observados en los pacientes con DM1 sin síndrome metabólico (fig. 1).

Los pacientes afectos de DM1 y síndrome metabólico tenían mayor edad, más tiempo de evolución de la diabetes, mayor índice de masa corporal y más prevalencia de sobrepeso que aquellos sin síndrome metabólico (tabla 2). No hubo diferencias en el porcentaje de complicaciones macroangiopáticas; sin embargo, los pacientes con DM1 y síndrome metabólico mostraron una prevalencia significativamente mayor de complicaciones microangiopáticas (retinopatía, neuropatía y nefropatía) que aquellos sin síndrome metabólico. Además, se constató una relación directa entre el número de componentes del síndrome metabólico y la prevalencia de microangiopatía, que llegó a ser del 100% en los pacientes que cumplían todos los criterios diagnósticos de síndrome metabólico (fig. 2). Por otra parte, los requerimientos diarios de insulina fueron similares en los pacientes con y sin síndrome metabólico (0,69 ± 0,2 frente a 0,72 ± 0,3 U/kg/día).

En el modelo logístico de regresión múltiple, la edad, el índice de masa corporal y la glucohemoglo-

TABLA 2. **Asociación de la edad, el sexo, las características clínicas de la diabetes mellitus y las complicaciones crónicas con el síndrome metabólico**

	Con SM	Sin SM	p
Pacientes, n (%)	29 (31,9)	62 (68,1)	
Edad (años)	48,92 ± 12	35,34 ± 11,4	< 0,001
Varones/mujeres, n	17/12	36/26	NS
Duración de la diabetes (años)	22,64 ± 14,5	13,98 ± 11,2	0,003
IMC	27,57 ± 2,9	24,49 ± 3,4	< 0,001
IMC ≥ 25, %	77	45	0,005
HbA_{1c} (%)	7,66 ± 1,1	7,11 ± 1,5	0,09
Retinopatía, %	37,9	3,2	< 0,001
Neuropatía, %	27,6	4,8	< 0,001
Nefropatía, %			
Microalbuminuria	13,8	1,6	< 0,001
Macroalbuminuria	17,2	0	< 0,001
ECC	0	0	NS
Ictus, %	3,4	0	NS
EVP, %	6,9	0	NS

ECC: enfermedad cardiaca coronaria; EVP: enfermedad vascular periférica; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo; SM: síndrome metabólico.

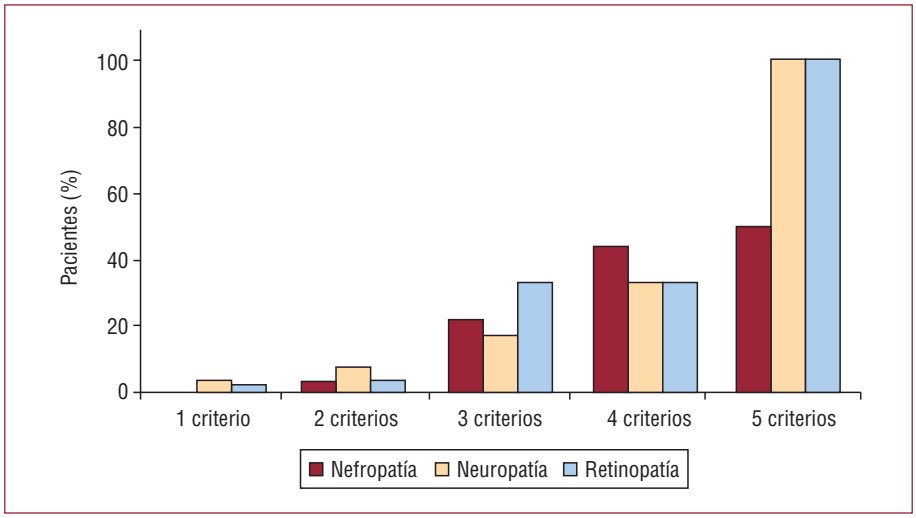

Fig. 2. Prevalencia de complicaciones microvasculares de acuerdo con el número de componentes del síndrome metabólico.

TABLA 3. **Razón de riesgos (HR) e intervalos de confianza (IC) para la presencia de síndrome metabólico según las variables seleccionadas en el análisis de regresión logística**

Variables	HR (IC del 95%)	p
Edad	1,09 (1,029-1,154)	0,003
Duración de la diabetes	1,005 (0,953-1,06)	NS
IMC	1,389 (1,134-1,702)	0,001
HbA_{1c}	1,745 (1,081-2,815)	0,023

HbA_{1c}: glucohemoglobina; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo.

bina mantuvieron una asociación significativa e independiente con la presencia de síndrome metabólico (tabla 3).

DISCUSIÓN

El presente estudio refleja una prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con DM1 del 31,9% (el 31,5% de las mujeres y el 32% de los varones). En estudios con población americana y DM1, oscila entre el 21 y el 8% en función de los criterios diagnósticos utilizados[22]. En Europa, estudios como el FinnDiane[23] muestran una prevalencia de síndrome metabólico del 39% según los criterios del NCEP-ATP III. Se han referido datos similares en el área mediterránea, donde empleando los mismos criterios la prevalencia es del 40,8%[24].

De todos los componentes de síndrome metabólico (independientemente de la glucemia, presente en todos los sujetos), el más frecuente fue la hipoalfalipoproteinemia. En población afecta de DM1 de nuestro entorno se han descrito prevalencias de cHDL bajo (< 35 mg/dl en varones y < 45 mg/dl en mujeres) cercanas al 12% en pacientes con buen control metabólico y al 20% en aquellos con peor control[25].

De cada 3 pacientes con DM1 y síndrome metabólico, 2 presentaban obesidad abdominal según el perímetro de cintura abdominal. Estos datos concuerdan con los obtenidos en la cohorte del DCCT durante el seguimiento[26], en la que el promedio de aumento ponderal tras la insulinización fue de 14 kg. Hay que destacar que en el presente estudio no hubo diferencias en los requerimientos diarios de insulina entre los pacientes con y sin obesidad abdominal (0,69 ± 0,15 frente a 0,72 ± 0,34 U/kg/día), lo que indica que factores como los hábitos dietéticos, el ejercicio o los antecedentes familiares deben de intervenir en el desarrollo de la obesidad visceral.

En cuanto a la repercusión del síndrome metabólico en las complicaciones crónicas, la proporción de pacientes con microangiopatía es claramente mayor entre los que lo sufren, lo que confirma los resultados descritos en otras series europeas, en las que se ha llegado a reflejar una prevalencia de síndrome metabólico de hasta el 62% en pacientes con macroalbuminuria, y una razón de riesgos de 3,75 (IC del 95%, 2,89-4,85) para nefropatía en caso de síndrome metabólico[23]. En el presente estudio, la proporción de pacientes con microangiopatía aumenta de manera paralela al número de componentes del síndrome metabólico, y llega a ser del 100% en los sujetos que cumplían los cinco criterios diagnósticos.

Por otro lado, estudios con un gran número de pacientes y seguimiento a largo plazo han puesto de manifiesto también la relación entre la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la macroangiopatía[12,27,28], hecho no constatado en el presente estudio. En este sentido, el escaso número de casos en ambos grupos, la media de edad de los

pacientes, el buen control metabólico y el tiempo medio de evolución de la diabetes relativamente corto (16,7 años) han podido contribuir a la ausencia de diferencias significativas en las complicaciones macrovasculares. Además, la mayor parte de estos pacientes fueron diagnosticados después de conocerse los resultados del estudio DCCT, por lo que han seguido terapias de insulina intensificadas desde el diagnóstico, lo que ha demostrado reducir la incidencia de episodios cardiovasculares graves en un 42% a 20 años[29]. Por último, se han aplicado criterios estrictos para el diagnóstico de la DM1 autoinmunitaria, con lo que se excluyó a los pacientes jóvenes con DM2, en los que la prevalencia de macroangiopatía al diagnóstico puede llegar hasta el 20% debido a la demora entre el inicio de la hiperglucemia y el diagnóstico[30] por la intensa asociación entre la DM2, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular[31].

El modelo de regresión logística múltiple pone de manifiesto que el grado de control de la glucemia, evaluado mediante la glucohemoglobina, es la variable que más influye en el desarrollo de síndrome metabólico, seguido del índice de masa corporal y la edad. En estudios previos se había señalado que el control metabólico no influye[11], pero es de destacar que la glucohemoglobina en éstos era superior al 10%, prácticamente un 3% superior a la del presente estudio.

Limitaciones

Las limitaciones del presente estudio se derivan de su diseño transversal, por lo que no debemos olvidar, por un lado, las posibles variaciones temporales en los parámetros evaluados y, por otro, que los hallazgos descritos representan sólo asociaciones y no implican causalidad. El tamaño muestral resulta de aplicar criterios estrictos para el diagnóstico de DM1 autoinmunitaria y excluir a los pacientes con escaso tiempo de evolución para evitar los efectos de la insulinopenia en la glucohemoglobina y las variables antropométricas. En cualquier caso, las características basales de los pacientes incluidos en el estudio son las propias de la población con DM1 de nuestro entorno[32].

CONCLUSIONES

El síndrome metabólico es frecuente en los pacientes con DM1, está presente en un tercio de los pacientes con diabetes mellitus de nuestro medio, especialmente los de mayor edad, mayor índice de masa corporal y peor control metabólico. La presencia de síndrome metabólico en este grupo de pacientes se asocia con las complicaciones microvasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chillarón JJ, Goday A, Pedro-Botet J. Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 1 y resistencia a la insulina. Med Clin (Barc). 2008;130:466-71.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. Diabetes. 1982;31:795-801.
8. 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.
9. Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Viberti GC. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. Lancet. 1993;342:883-7.
10. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for «double diabetes». Lancet. 1991;337:361-2.
11. 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 Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes Care. 2003;26:1374-9.
12. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi 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.
13. 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.
14. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.
15. 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.
16. 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.
17. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2005;112:3066-72.
18. Smith SC Jr. Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. Am J Med. 2007;120 Suppl 1:3-11.
19. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas JA, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. Rev Esp Cardiol. 2005;58:797-806.

20. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. Diabetes Care. 2009;32:S13-61.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005;112:2735-52.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Pérez A, Wägner AM, Carreras G, Giménez G, Sánchez-Quesada JL, Rigla M, et al. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. Arch Intern Med. 2000;160:2756-62.
26. 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.
27. 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 in type 1 diabetes. Metabolism. 2002;51:248-54.
28. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2007;30:707-12.
29. 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.
30. Martin S, Schramm W, Schneider B, Neeser K, Weber C, Lodwig V, et al. Epidemiology of complications and total treatment costs from diagnosis of type 2 diabetes in Germany (ROSSO 4). Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007;115:495-501.
31. Alegría Ezquerra E, Castellano Vázquez JM, Alegría Barrero A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. Rev Esp Cardiol. 2008;61:752-64.
32. Cantón A, Fernández Castañer 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.