

Diabetes mellitus tipo 1 y riesgo cardiovascular

Juan José Chillarón^a, Juan Francisco Cano^{a,b} y Juan Pedro-Botet^{b,c}

^aServicio de Endocrinología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

^bUniversitat Autònoma de Barcelona. España.

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

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más frecuente en la población juvenil, con una incidencia anual en nuestro país de 10,7 casos nuevos por 100.000 habitantes¹. El impacto de las complicaciones microvasculares en la morbimortalidad y en la calidad de vida de los pacientes con diabetes tipo 1 está bien establecido, especialmente la retinopatía y la neuropatía². Sin embargo, las complicaciones macrovasculares, y de forma específica la enfermedad cardíaca coronaria y la arteriopatía periférica, preferentemente se han evaluado en la diabetes mellitus tipo 2.

Los grandes estudios de intervención en pacientes con diabetes tipo 1, como el Diabetes Clinical Complications Trial (DCCT), han demostrado el beneficio de la intensificación del tratamiento con insulina en la aparición de las complicaciones microangiopáticas², sin evidenciar diferencias significativas en la tasa de enfermedad macrovascular después de un seguimiento medio de 6,5 años, muy probablemente debido a su baja incidencia en el grupo de adultos jóvenes, que se estima inferior al 1% anual³. Al igual que en la diabetes tipo 2⁴, hay el convencimiento general que la repercusión del control glucémico intensivo en la diabetes tipo 1 sobre la enfermedad macrovascular es menor que sobre la microangiopatía². Así pues, está ampliamente difundido que el principal objetivo terapéutico en la diabetes tipo 1 es el óptimo control metabólico para reducir la incidencia de microangiopatía. En muchas ocasiones, para conseguirlo se

requieren dosis suprafisiológicas de insulina, con el consiguiente incremento de peso y riesgo de hipoglucemias. Si a este hecho añadimos el aumento en la supervivencia global y en la prevalencia de hipertensión arterial y dislipemia, nos hallamos ante un grupo de pacientes afectados de diabetes tipo 1 con muchas de las características del tipo 2 (hiperinsulinismo, sobrepeso, hipertensión arterial y dislipemia) y, por tanto, no es de extrañar que el aumento de la enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes represente ya la primera causa de muerte en la edad adulta⁵.

A continuación se analizan los principales determinantes del aumento del riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 1 y sus implicaciones clínicas con el objeto de conseguir una mejoría sustancial de su salud cardiovascular.

Breve reseña histórica de la diabetes tipo 1

La primera referencia histórica de los síntomas atribuibles a la diabetes data del año 1550 a. C. en el papiro de Ebers, en el que se atribuía la poliuria al Dios Imhotep. Posteriormente, Arateo en el año 150 d. C. hace referencia a la diabetes como una “afección maravillosa que consiste en la fusión de la carne y las extremidades en la orina” en la que “el paciente vive poco tiempo cuando la enfermedad está totalmente establecida, ya que la fusión es rápida y la muerte sucede pronto”, por clínica progresiva de insulinopenia que conduce a un cuadro de cetoacidosis. No fue hasta enero de 1922 cuando se utilizó por primera vez insulina extraída de páncreas canino para corregir la acidosis metabólica, en un paciente llamado Leonard Thompson, de 14 años, en el Toronto General Hospital de Canadá. A partir de ese momento la morbimortalidad por descompensaciones agudas comenzaron a disminuir de forma progresiva, y en 1923, Joslin describió como, después de 1 año de tratamiento con insulina, 46 de los 48 niños diagnosticados en ese

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

Recibido el 2 de abril de 2008 y aceptado el 11 de abril de 2008.

período continuaban con vida⁶. Fue entonces cuando las complicaciones crónicas de la diabetes empezaron a adquirir relevancia clínica por sus repercusiones en la calidad de vida y la mortalidad.

Complicaciones microvasculares

En población española con diabetes tipo 1, a los 10 años del diagnóstico la prevalencia de retinopatía es del 7,6%, la de microalbuminuria del 10,4% y la de polineuropatía del 4,3%⁷. La diabetes mellitus es la principal causa de ceguera y de hemodiálisis en la población adulta. Desde el inicio del tratamiento con insulina hasta la década de los noventa, estas complicaciones, en especial la nefropatía, constituían la principal causa de muerte⁸.

Como se ha apuntado con anterioridad, el estudio DCCT, publicado en el año 1993, demostró que el tratamiento intensivo con insulina reducía la incidencia de retinopatía en un 50% y la de nefropatía en un 34%², tras lo que se generalizó la terapia con múltiples dosis de insulina en la diabetes tipo 1.

Complicaciones macrovasculares

Diferentes estudios han probado que la aterosclerosis coronaria es más difusa y extensa en la diabetes tipo 1 que en la población no diabética⁹⁻¹¹, tal como ha corroborado el estudio Oslo mediante ultrasonografía intracoronaria¹². Asimismo, hay que resaltar que las alteraciones en la estructura y función vascular tienen lugar en etapas muy tempranas del curso evolutivo de la diabetes tipo 1¹³⁻¹⁶.

La enfermedad cardiovascular es la responsable de la mayor parte del incremento de mortalidad en los pacientes con diabetes tipo 1 y su 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 cardiovasculares⁵. Las causas del aumento progresivo de la enfermedad macrovascular respecto a la microvascular en los últimos años son diversas, y entre éstas cabe citar una menor incidencia de la última tras el tratamiento intensivo con insulina, una mayor supervivencia global en este grupo de pacientes y un aumento de factores de riesgo como la hipertensión arterial y la dislipemia. Sin embargo, y aunque el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular es algo mayor en los pacientes con diabetes tipo 1 tras ajustar por la edad¹⁷, cabe preguntarse si hay factores de riesgo específicos en la diabetes tipo 1. En primer lugar, la presencia de nefropatía emerge con claridad como predictor principal de riesgo cardiovascular, tal y como se ha reconocido durante muchos años^{18,19} y se ha confirmado repetidamente^{20,21}. Sin

embargo, y excluyendo la nefropatía, las tasas de enfermedad cardíaca coronaria siguen siendo excesivamente elevadas¹⁹. En este apartado de factores específicos de la diabetes tipo 1 relacionados con la enfermedad coronaria, hay que citar la neuropatía autonómica²²⁻²⁴, aunque las alteraciones del sistema nervioso autónomo en la diabetes tipo 1 se asocian de forma consistente con la enfermedad renal²⁵. Este hecho podría explicar el elevado riesgo de mortalidad asociado con la neuropatía autonómica^{26,27}, como destacaron por primera vez en un artículo seminal, Ewing et al²³.

Hasta la fecha, los estudios acerca del control glucémico y el riesgo cardiovascular han obtenido resultados dispares. Así, en el Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Study²⁸, la incidencia anual de enfermedad cardíaca coronaria a los 10 años de seguimiento fue del 1,8% en los varones y del 1,7% en las mujeres, demostrando que la duración de la diabetes, la presencia de hipertensión arterial, el recuento leucocitario como marcador de inflamación, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), el colesterol no HDL y el consumo de cigarrillos eran los predictores independientes de un primer episodio cardiovascular. En este estudio, el grado de control metabólico, medido mediante la hemoglobina glucosilada, no resultó ser un factor predictor en el análisis univariado ni en el multivariado, aunque cabe destacar que la hemoglobina glucosilada era superior al 10% en ambos grupos, lejos de los objetivos terapéuticos recomendados en la actualidad. A pesar de que la hiperglucemia per se sólo mostró una débil asociación con los episodios coronarios, de acuerdo con los datos de los estudios Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications y del Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, la glucemia fue un potente predictor de enfermedad arterial periférica²⁹, amputaciones³⁰ e ictus³¹.

Más recientemente se han divulgado los resultados del estudio DCCT/EDIC³, continuación del DCCT que demostró los beneficios del control glucémico en cuanto a la microangiopatía, sin obtener diferencias significativas en cuanto a macroangiopatía. A la vista de estos resultados, los pacientes con diabetes tipo 1 pasaron a recibir tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina y en la segunda parte del estudio DCCT, conocido como Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (EDIC Study)³, se analizó la influencia del control metabólico intensivo en las complicaciones macrovasculares, con un seguimiento medio de 17 años (fig. 1). La prevalencia de cualquier episodio cardiovascular fue de 0,38 por paciente y año

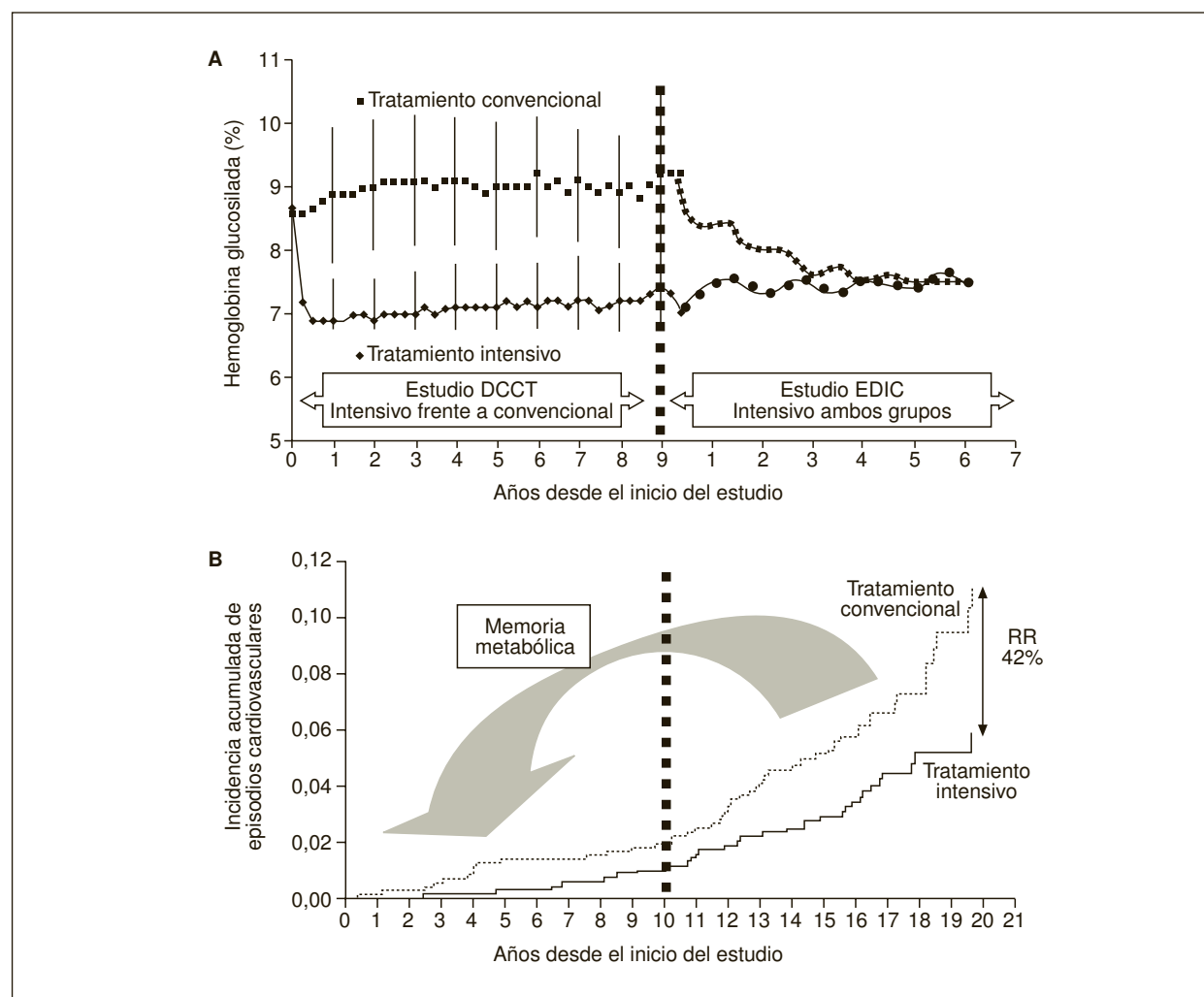


Figura 1. Principales resultados del Diabetes Control and Complications Trial³/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study³ (DCCT/EDIC)

Panel A: valores medios de hemoglobina glucosilada del grupo de tratamiento insulínico intensivo y del grupo de tratamiento convencional, durante el período del ensayo clínico DCCT (parte izquierda de la gráfica), y después de finalizar el ensayo (parte derecha), cuando ambos grupos fueron tratados con insulínica 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 brazo 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 inicialmente tratado con insulínica intensiva se observó una reducción de riesgo de episodios cardiovasculares del 42%, sugiriendo la existencia de una “memoria metabólica”.

RR: riesgo relativo.

en el grupo que recibió tratamiento intensivo los primeros años respecto a 0,80 por paciente y año en el grupo de tratamiento convencional durante el DCCT, lo que representó una reducción de riesgo del 42%. La reducción del riesgo de infarto de miocardio no mortal, ictus o muerte fue del 57%. El fenómeno por el cual el mal control glucémico durante un período aumenta la incidencia de macro-

angiopatía, pese a una optimización metabólica posterior, se ha denominado “memoria metabólica” (fig. 1). Aunque los mecanismos fisiopatológicos de este fenómeno están por esclarecer, puede ser relevante el hecho de que en el grupo que recibió inicialmente tratamiento convencional había mayor prevalencia de microalbuminuria. En cualquier caso, el análisis multivariado demostró un descen-

so de riesgo cardiovascular del 20% al reducir la cifra de hemoglobina glucosilada un 10% respecto al valor inicial. Con anterioridad, en este mismo grupo de pacientes se había objetivado una menor calcificación de las arterias coronarias en el grupo intensivo a los 8 años de finalizado el DCCT. El análisis multivariado demostró una asociación entre la severidad de la calcificación de las arterias coronarias y el índice cintura/cadera, el consumo de cigarrillos, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la hemoglobina glucosilada, tanto durante el DCCT como durante el EDIC³². De forma similar, cuando se valoró la presencia de aterosclerosis extracoronaria subclínica, se documentó una menor progresión del grosor íntima-media carotídeo en el grupo de tratamiento intensivo³³. Un reciente metaanálisis que incluía 1.800 pacientes con diabetes tipo 1 y 4.472 con diabetes tipo 2 reveló una reducción de los episodios macrovasculares, con un mejor control glucémico en ambos casos. Además, sugiere una mayor reducción del riesgo vascular en la diabetes tipo 1 y una menor reducción del riesgo en la diabetes tipo 2 con la optimización del control metabólico³⁴.

Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad cardiovascular

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se ha demostrado una clara relación entre la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular^{35,36}. Aunque la diabetes tipo 1 obedece a la destrucción inmunológica de la célula beta-pancreática, la resistencia a la insulina puede presentarse también en la diabetes mellitus tipo 1, lo que se conoce como "diabetes doble". Este concepto se acuñó por primera vez en 1991 por Teupe y Bergis³⁷ en un grupo de sujetos con diabetes tipo 1, hijos de diabéticos tipo 2, con mayor peso, mayores requerimientos de insulina y peor control metabólico que otro grupo sin antecedentes familiares de diabetes tipo 2. En el Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications la tasa estimada de disposición de glucosa, un método para estimar el grado de sensibilidad a la insulina en los pacientes con diabetes tipo 1, basado en parámetros clínicos, que muestra una buena correlación con la determinada mediante el pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico³⁸, fue, junto con la nefropatía, un excelente predictor de episodios coronarios graves²⁸.

En la población americana, la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 oscila entre el 21% según la definición de la Organización Mundial de la Salud, el

12% según los criterios del Panel III del National Cholesterol Education Program (NCEP), y el 8% según los de la International Diabetes Federation (IDF)³⁹. Otros estudios realizados en Europa en pacientes con diabetes tipo 1, como el FinnDiane Study⁴⁰, revelan una prevalencia de síndrome metabólico según el NCEP del 38% en varones y del 40% en mujeres. Se han referido datos similares en el área mediterránea, donde la prevalencia de síndrome metabólico según criterios del NCEP es del 24,5% en varones y del 43,2% en mujeres con diabetes tipo 1, estadísticas que contrastan con el 58,8 y el 80,8%, respectivamente, descritos en los pacientes con diabetes tipo 2⁴¹.

En el marco del estudio DCCT², el aumento ponderal medio en el grupo de múltiples dosis de insulina fue de 14 kg, e incluso mayor en los pacientes hijos de diabéticos tipo 2², como consecuencia de los mayores aportes de insulina por unidad de peso. A pesar de ello, es de destacar que al finalizar el estudio el 94% de los 730 pacientes incluidos en el grupo de tratamiento convencional intensificó el tratamiento con insulina.

Si bien en los años de seguimiento del estudio DCCT se confirmó una menor incidencia de complicaciones microvasculares en los pacientes con diabetes tipo 1 al intensificar el tratamiento con insulina, es de subrayar que la prevalencia de síndrome metabólico según los criterios de la IDF aumentó en ambos grupos, pero de manera mucho más marcada en el grupo de tratamiento intensivo, siendo a los 9 años del 45% en este grupo y del 27% en el de tratamiento convencional⁴². Además, el aumento ponderal en los pacientes con tratamiento intensivo se asoció con un aumento de la adiposidad visceral⁴³, y tuvo un impacto negativo en el perfil lipídico, la presión arterial⁴⁴ y los parámetros de inflamación⁴⁵. Sin embargo, no debemos olvidar que la estrategia terapéutica intensiva en el DCCT/EDIC se acompañó de una importante y significativa reducción del riesgo cardiovascular y que, no sólo la presencia de síndrome metabólico al inicio del estudio DCCT no se relacionó con el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares durante el estudio sino el grupo de pacientes que desarrolló el síndrome metabólico durante el seguimiento del estudio presentó una menor probabilidad de presentar complicaciones microvasculares y cardiovasculares a largo plazo^{3,46}.

Por otra parte, la presencia de síndrome metabólico según los criterios de la IDF³⁹ es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (razón de riesgo, 2,05; $p = 0,03$), después de ajustar por la edad al diagnóstico, la duración

de la diabetes, la hemoglobina glucosilada y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Muy recientemente, en el marco del estudio EDC, la adiposidad de asoció positivamente con la presencia de enfermedad cardíaca coronaria, pero en cambio la relación con la severidad de ésta fue inversa o inexistente⁴⁷.

Nuevos factores de riesgo cardiovascular y diabetes tipo 1

Desde la última década, la aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria⁴⁸, y varios de los reconocidos factores emergentes de riesgo vascular pueden desempeñar un importante papel en la aterogénesis que acontece en la diabetes tipo 1. En este contexto, es obligado mencionar que la modificación oxidativa de las partículas LDL y la subsecuente respuesta inmune, puede ser uno de estos nuevos factores, habiéndose descrito una asociación entre el título de anticuerpos frente a las LDL oxidadas y la enfermedad cardíaca coronaria en la diabetes tipo 1⁴⁹. Los inmunocomplejos circulantes resultantes pueden inducir la formación de células espumosas y la disfunción endotelial⁵⁰ mediante la activación de los macrófagos y las células endoteliales, y contrarrestando la acción fisiológica del óxido nítrico, con la consiguiente citotoxicidad vascular^{48,51}. Se conoce bien que la capacidad de adhesión de los monocitos juega un importante papel en el inicio de la aterogénesis^{48,52}, por lo que, en este contexto, la selectina E constituye un potente factor predictor independiente de enfermedad cardíaca coronaria en la diabetes tipo 1⁵³.

Aunque es fácil comprender la imposibilidad de analizar de forma extensa e integrada el papel de los cada vez más numerosos marcadores de inflamación en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular de la diabetes tipo 1⁵⁴, cabe indicar que en el estudio Eurodiab la proteína C reactiva, la interleucina (IL) 6 y el factor de necrosis tumoral alfa fueron significativamente diferentes al clasificar a los pacientes según la presencia o ausencia de enfermedad cardíaca coronaria, después de ajustar por la edad, sexo, hemoglobina glucosilada, duración de la diabetes y presión arterial sistólica⁵⁵. Asimismo, el receptor soluble IL-2, un marcador de las células T activadas, se ha asociado con la progresión de la enfermedad cardíaca coronaria en la diabetes tipo 1⁵⁶. Adicionalmente, en la diabetes tipo 1 se ha descrito un aumento de la expresión del ligando CD40 y una regulación al alza del ligando soluble CD40, mecanismos implicados con la activación de las células endoteliales y captación de los monocitos^{57,58}.

La adiponectina, una de las proteínas circulantes más abundantes en el plasma⁵⁹, que se acumula preferentemente en el espacio subintimal de la pared vascular cuando hay una agresión del endotelio, ha despertado un especial interés al demostrarse que tiene propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias⁶⁰. Sin embargo, los estudios en la diabetes tipo 1 son limitados y confusos pues, a pesar del aumento de la incidencia de la enfermedad cardiovascular, se han encontrado concentraciones de adiponectina excesivamente altas comparado con la diabetes tipo 2 o con la situación de tolerancia normal a la glucosa⁶¹⁻⁶³. Dado que la insulina está implicada en la regulación de la expresión de la adiponectina⁶⁴, los valores relativamente elevados de insulinemia en la diabetes tipo 1 deben desempeñar un papel. Asimismo, la elevada prevalencia de macroalbuminuria en las cohortes examinadas de diabetes tipo 1 podrían explicar, al menos en parte, la hiperadiponectinemia hallada, tal como se ha descrito en la insuficiencia renal⁶⁵⁻⁶⁷. A pesar de todo, se ha descrito un riesgo de enfermedad cardíaca coronaria un 64% inferior por cada unidad de desviación estándar (6,3 µg/ml) de incremento en los pacientes con diabetes tipo 1 del estudio EDC⁶⁷, después de ajustar por los factores de riesgo clásicos, incluyendo la excreción urinaria de albúmina. Las investigaciones del Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) han detallado también que las concentraciones más bajas de adiponectina se asocian de forma independiente con una mayor progresión del contenido de calcio intracoronario en la diabetes tipo 1⁶⁸.

Genética, riesgo cardiovascular y diabetes tipo 1

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial cuya expresión fenotípica es fruto de una compleja interacción entre los factores genéticos y los ambientales. En este sentido, diferentes estudios han remarcado el efecto de la historia familiar en el riesgo cardiovascular en general y en la diabetes tipo 1⁶⁹⁻⁷¹. Sin embargo, escasos estudios se han centrado en el análisis de la predisposición genética a la enfermedad cardíaca coronaria en la diabetes tipo 1⁷²⁻⁷⁷ (tabla 1).

Las últimas investigaciones se han encaminado a la genética de la adiponectina, basándose en las crecientes evidencias que apuntan que las variantes genéticas del gen *AMP1* (11391G/-11377 G haplotipo T45G, G276T) determinan, en gran parte, las concentraciones de adiponectina y se asocian con el riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 2, en los sujetos control no diabéticos⁷⁸⁻⁸⁰ y en la diabetes tipo 1 con nefropatía⁸¹.

Tabla 1. Estudios de asociación de genes candidatos para la enfermedad cardíaca coronaria en la diabetes mellitus tipo 1

Referencia	Gen/polimorfismo	Locus	Variante genética	Fenotipo
Pettersson-Fernholm et al ⁷² Van Ittersum et al ⁷³	RAGE; T(-374)A ECA; inserción/delección	6p21.3 17q23	-374AA Genotipo ECA II	Menor frecuencia de ECC, IM Menor frecuencia de ECC
Hokanson et al ⁷⁴ Kretowski et al ⁷⁵	Lipasa hepática; LIPC-480C/T Apolipoproteína A-IV; Gln360His	15q21 11q23	Alelo T Alelo 360His	Mayor proporción de ECC Mayor riesgo de progresión de ECC
Pettersson-Fernholm et al ⁷⁶ Lacquemant et al ⁷⁷	NPY; Leu7Pro Factor de Von Willebrand; Thr789Ala	7p15.1 12p12-pter	Pro7 789A1a	Mayor frecuencia de ECC Mayor riesgo de ECC

ECA: enzima de conversión de la angiotensina; ECC: enfermedad cardíaca coronaria; IM: infarto de miocardio; NPY: neuropéptido Y; RAGE: receptor de los productos avanzados del final de la glucación.

Conclusiones

En las líneas precedentes ha quedado patente que la diabetes tipo 1 presenta un riesgo cardiovascular elevado, que es evidente en los sujetos jóvenes. Debajo de este riesgo cardiovascular elevado subyace la presencia de diferentes factores de riesgo modificables, como los clásicos cardiovasculares u otros más específicos de la diabetes tipo 1 como la nefropatía⁸². La relación entre la glucemia y los episodios clínicos es multifactorial y compleja. Desafortunadamente, los estudios clínicos de intervención en la diabetes tipo 1 para la prevención cardiovascular se limitan al DCCT/EDIC, que demostró el gran beneficio del control glucémico intensivo.

Por otra parte, los pacientes con diabetes tipo 1 presentan varios factores de riesgo cardiovascular a edades tempranas, y muchos de ellos requieren intervenciones terapéuticas a partir de los 25 años de edad⁸³. En la actualidad, muchos de los pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 1 presentan como mínimo 2 de las características principales del síndrome metabólico, el sobrepeso y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. En cualquier caso, más allá de la importancia cardiovascular del síndrome metabólico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, es de destacar que este grupo de pacientes presenta, cada vez más, características comunes a los afectados de diabetes mellitus tipo 2, y que, por tanto, como ha quedado demostrado en éstos^{84,85}, se debería realizar un abordaje intensivo sobre todos los factores de riesgo cardiovascular para reducir las complicaciones macrovasculares, que en este momento representan la primera causa de mortalidad a partir de los 30 años en este grupo de pacientes.

Bibliografía

1. Goday A, Castell C, Tresserras R, Llovetas G, and the Catalan Epidemiology Diabetes Study Group. Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes in Catalonia, Spain. *Diabetologia*. 1992;35:267-71.

2. 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.
3. The Diabetes 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.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
5. 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.
6. Joslin EP. The treatment of diabetes mellitus, with observations based upon three thousand cases. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1923.
7. 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.
8. Dorman JS, Laporte RE, Kuller LH, Cruickshanks KJ, Orchard TJ, Wagener DK, et al. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. Mortality results. *Diabetes*. 1984;33:271-6.
9. Crall FV Jr, Roberts WC. The extramural and intramural coronary arteries in juvenile diabetes mellitus: analysis of nine necropsy patients aged 19 to 38 years with onset of diabetes before age 15 years. *Am J Med*. 1978;64:221-30.
10. Valsania P, Zarich SW, Kowalchuk GJ, Kosinski E, Warram JH, Krolewski AS. Severity of coronary artery disease in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1991;122:695-700.
11. Pajunen P, Taskinen MR, Nieminen MS, Syväne M. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2000;86:1080-5.
12. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atherosclerosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes*. 2002;51:2637-41.
13. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004;109:1750-5.
14. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:661-5.
15. Wadwa RP. Cardiovascular disease risk in youth with diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006;7:197-204.
16. Haller MJ, Stein J, Shuster J, Theriaque D, Silverstein J, Schatz DA, et al. Peripheral artery tonometry demonstrates altered endo-

- thelial function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:193-8.
17. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1987;59:750-5.
 18. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia*. 1987;30:144-8.
 19. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med*. 1985;78:785-94.
 20. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsén T, Rastenyte D, Sarti C, et al. Incidence of cardiovascular disease in type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia*. 1998;41:784-90.
 21. Torffvit O, Lövestam-Adrian M, Agardh E, Agardh CD. Nephropathy, but not retinopathy, is associated with the development of heart disease in type 1 diabetes: as 12-year observation study of 462 patients. *Diabet Med*. 2005;22:723-9.
 22. May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickley H. Cardiovascular autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and estimated risk of coronary heart disease in the general population. *J Inter Med*. 2000;248:483-91.
 23. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*. 1976;1:601-3.
 24. Veglio M, Giunti S, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC; the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia: the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 2002;25:702-7.
 25. Stella P, Ellis D, Maser RE, Orchard TJ. Cardiac autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes: incidence and predictors. *J Diabetes Complications*. 2000;14:1-6.
 26. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1993;10:820-4.
 27. Orchard TJ, Lloyd CE, Maser RE, Kuller LH. Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996;34 Suppl:S165-71.
 28. 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.
 29. Olson JC, Erbey JR, Forrest KY, 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.
 30. Moss SE, Klein BEK, Klein R. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1999;22:951-9.
 31. Klein BEK, Klein R, McBride PE, Cruickshanks KJ, Palta M, Knudtson ML, et al. Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med*. 2004;164:1917-24.
 32. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JC; for the DCCT/EDIC Research Group. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes*. 2006;55:3556-65.
 33. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillonn DJ, Backlund JY, et al; for the Diabetes Control and Complications Trial Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2003;348:2294-303.
 34. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet*. 1991;337:361-2.
 38. Williams D, Erbey J, Becker D, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000;49:626-32.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. Conway B, Millar RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Double-edged relationship between adiposity and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007;4:332-9.
 48. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
 49. Orchard TJ, Virella G, Forrest KYZ, Evans RW, Becker DJ, Lopes-Virella MF. Antibodies to oxidized LDL predict coronary artery disease in type 1 diabetes: a nested case-control study from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 1999;48:1454-8.
 50. Lopes-Virella MF, Virella G. Immune mechanisms of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1992;41 Suppl 2:86-91.
 51. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med*. 1997;337:408-16.
 52. Springer TA, Cybulsky MI. Traffic signals on endothelium for leukocytes in health, inflammation, and atherosclerosis. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 511-38.
 53. Costacou T, Lopes-Virella MF, Zgibor J, Virella G, Otvos J, Walsh M, et al. Markers of endothelial dysfunction in the prediction of coronary artery disease in type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *J Diabetes Complications*. 2005;19:183-93.

54. Festa A, Hafner SM. Inflammation and cardiovascular disease in patients with diabetes. Lessons from the Diabetes Control and Complications Trial. *Circulation*. 2005;111:2414-5.
55. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CDA. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes: the Eurodiab Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2005;48:370-8.
56. Wadwa RP, Kinney GL, Ogden L, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, Cornell E, et al. Soluble interleukin-2 receptor as a marker for progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38:996-1003.
57. Cipollone F, Chiarelli F, Davi G, Ferri C, Desideri G, Fazia M, et al. Enhanced soluble CD40 ligand contributes to endothelial cell dysfunction in vitro and monocyte activation in patients with diabetes mellitus: effect of improved metabolic control. *Diabetologia*. 2005;48:1216-24.
58. Harding SA, Sommerfield AJ, Sarma J, Twomey PJ, Newby DE, Frier BM, et al. Increased CD40 ligand and platelet-monocyte aggregates in patients with type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2004;176:321-5.
59. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79-83.
60. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*. 2000;32:47-50.
61. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, Tanaka S, Nishizawa H, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1665-6.
62. Perseghin G, Lattuada G, Danna M, Sereni LP, Maffi P, De Cobelli F, et al. Insulin resistance, intramyocellular lipid content, and plasma adiponectin in patients with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285:E1174-81.
63. Maahs DM, Ogden LG, Snell-Bergeon JK, Kinney GL, Wadwa RP, Hokanson JE, et al. Determinants of serum adiponectin in persons with and without type 1 diabetes. *Am J Epidemiol*. 2007;166:731-40.
64. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270:26746-9.
65. Looker HC, Krakoff J, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Nelson RG, et al. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in Pima Indians with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4010-7.
66. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:134-41.
67. Costacou T, Zgibor JC, Evans RW, Otvos J, Lopes-Virella MF, Tracy RP, et al. The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia*. 2005;48:41-8.
68. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation*. 2005;111:747-53.
69. Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care*. 1998;21:610-4.
70. Earle K, Walker J, Hill C, Viberti GC. Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 1992;326:673-7.
71. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK, Ferrannini E. Parental history of diabetes is associated with increased cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis*. 1989;9:928-33.
72. Pettersson-Fernholm K, Forsblom C, Hudson BI, Perola M, Grant PJ, Groop PH; the Finn-Diane Study Group. The functional -374 T/A RAGE gene polymorphism is associated with proteinuria and cardiovascular disease in type 1 diabetic patients. *Diabetes*. 2003;52:891-4.
73. Van Ittersum FJ, de Man AM, Thijssen S, de Knijff P, Slagboom E, Smulders Y, et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1000-7.
74. Hokanson JE, Cheng S, Snell-Bergeon JK, Fijal BA, Grow MA, Hung C, et al. A common promoter polymorphism in the hepatic lipase gene (LIPC-480C>T) is associated with an increase in coronary calcification in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:1208-13.
75. Kretowski A, Hokanson JE, McFann K, Kinney GL, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, et al. The apolipoprotein A-IV Gln360His polymorphism predicts progression of coronary artery calcification in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:1946-54.
76. Pettersson-Fernholm K, Karvonen MK, Kallio J, Forsblom CM, Koulou M, Pesonen U, for the FinnDiane Study Group. Leucine 7 to proline 7 polymorphism in the preproenkephalin Y is associated with proteinuria, coronary heart disease, and glycemic control in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004;27:503-9.
77. Lacquemant C, Gaucher C, Delorme C, Chatellier G, Gallois Y, Rodier M, et al. Association between high von Willebrand factor levels and the Thr789Ala vWF gene polymorphism but not with nephropathy in type I diabetes. *Kidney Int*. 2000;57:1437-43.
78. Lacquemant C, Froguel P, Lobbens S, Izzo P, Dina C, Ruiz J. The adiponectin gene SNP+45 is associated with coronary artery disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2004;21:776-81.
79. Bacci S, Menzaghi C, Ercolino T, Ma X, Rauseo A, Salvemini L, et al. The +276 G/T single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene is associated with coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004;27:2015-20.
80. Qi L, Li T, Rimm E, Zhang C, Rifai N, Hunter D, et al. The +276 polymorphism of the APM1 gene, plasma adiponectin concentration, and cardiovascular risk in diabetic men. *Diabetes*. 2005;54:1607-10.
81. Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, Pean F, Tichet J, Roussel R, et al; the SURGENE Study Group, the DESIR Study Group. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetes subjects. *Diabetologia*. 2005;48:1088-92.
82. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2006;29:2528-38.
83. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri O, et al, for the DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care*. 2006;29:218-25.
84. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parkin HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
85. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.