





Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma
de Barcelona

TESI DOCTORAL

DIABETIS MELLITUS TIPUS 1:
RESISTÈNCIA A LA INSULINA,
RIGIDESA ARTERIAL
I RISC CARDIOVASCULAR

Albert Cano Palomares



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina
Departament de Medicina
Programa de Doctorat en Medicina

TESI DOCTORAL

**DIABETIS MELLITUS TIPUS 1: RESISTÈNCIA A LA INSULINA, RIGIDESA
ARTERIAL I RISC CARDIOVASCULAR**

Albert Cano Palomares

2021

Directors de la tesi:

José Miguel González Clemente, Gemma Llauradó Cabot

Tutor de la tesi:

Rafael Simó Canonge

“No conozco la clave del éxito, pero sé que la clave del fracaso es tratar de complacer a todo el mundo”

Woody Allen

Agraïments

Aquest projecte finalitza gràcies a la col·laboració de moltes persones que m'han acompanyat al llarg d'aquests anys. Ha sigut un camí llarg i difícil, però el seu suport constant i incondicional m'ha permès mantenir la motivació necessària per portar-lo a terme. Arribo al final d'aquesta etapa amb molta satisfacció personal per l'esforç realitzat i amb una gran il·lusió per començar nous projectes.

En primer lloc, voldria agrair als directors d'aquest projecte per transmetre'm el seu coneixement científic i per la confiança dipositada en mi. Tenen la meva admiració pel gran esforç que representa liderar una línia d'investigació de qualitat i amb tant rigor científic al llarg de tots aquests anys. Al Dr. José Miguel González Clemente, per fer-me participar d'aquest projecte, per la seva sinceritat, per les hores de treball dedicades i la revisió crítica d'aquesta tesi. A la Dra. Gemma Llauradó Cabot, per acceptar la co-direcció de la tesi, pel treball de camp realitzat a les fases inicials, per les hores de treball dedicades, per la seva disponibilitat a l'hora de resoldre els meus dubtes, per les aportacions a nivell metodològic i per la revisió crítica d'aquest treball.

Al Dr. Rafael Simó Canonge, tutor de la tesi doctoral, pel seu coneixement i revisió crítica d'aquesta.

Als pacients que han participat en aquest projecte, per la seva plena disposició a col·laborar-hi i pel seu temps prestat. Sense ells, aquest projecte no hagués estat possible.

A l'Anna Marí Palau, per la seva ajuda i celeritat en la correcció en català del text d'aquesta tesi doctoral.

A la Lara Albert i l'Isa Mazarico, pel treball de camp realitzat durant aquests últims anys. Heu buscat el temps necessari per col·laborar, tot i les dificultats, i això requereix molt d'esforç.

A la Rocío Pareja, per tota la feina realitzada amb les extraccions i processament de les mostres. Mai tens un 'no' com a resposta i això s'agraeix.

A tots els membres del Servei d'Endocrinologia i Nutrició del Parc Taulí Hospital Universitari. A la Dra. Mercedes Rigla Cros, per confiar en mi i per facilitar-me compaginar la meva activitat assistencial amb l'elaboració d'aquest

projecte. A la Dra. Assumpta Caixàs i Pedragós, per motivar-me a acabar aquest projecte, pels seus consells i per escoltar-me sempre que ho he necessitat. A la resta de l'equip del servei, per fer tan fàcil treballar al seu costat.

A la Raquel Tirado, la Marta Bueno i la Maria Villaplana, les meves "R grans", per tot el que em vau ensenyar durant els anys de residència i pels vostres ànims per seguir endavant.

A la Maria, la Cris, el Guillem i el Pedro, per les "risas" que ens hem fet des de que tot això va començar, ara farà uns 20 anys. Tot i la distància amb alguns de vosaltres, us sento molt a prop meu.

Al Mariano, perquè junts vam començar aquesta aventura i junts l'acabem, per tenir-me sempre present, per totes les tardes de coaching compartides i per tots els "Primavera Sound" viscuts.

Al Marc, el Xavi, el Vela, l'Ori i el Jordi, per estar al meu costat des de fa 30 anys. Sou els meus germans.

Al Ramon i la Cesca, per haver-me acollit de la manera que ho han fet i fer-me sentir com a casa des del primer dia que els vaig conèixer.

Als meus pares, Joan i Marta, perquè tot el que tinc i el que sóc és gràcies a vosaltres, per estar al meu costat, per transmetre'm el vostre optimisme i visió positiva, i per inculcar-me la cultura de l'esforç des de ben petit. Al Guille, el meu germà, perquè sempre has estat el meu referent, tant a nivell personal com professional, i per cuidar tant de nosaltres tot i la distància.

I per últim, a la Montse. Gràcies pel teu suport incondicional, pels teus consells, per creure en mi, per totes les tardes i caps de setmana que he hagut de dedicar a aquest projecte i, tot i això, quedar-te al meu costat pel que necessités, per aguantar-me quan tinc un mal dia i ho veig tot negatiu, per fer-me riure, per les teves abraçades i per acompanyar-me en aquest camí. Però sobretot, per estimar-me com ho fas. Em sento molt afortunat de tenir-te al meu costat.

Abreviacions

ADA: *American Diabetes Association*

AHA: *American Heart Association*

CAC: calci arterial coronari

CACTI: *Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes*

DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*

DIAD: *Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*

DM: diabetis mellitus

DM1: diabetis mellitus tipus 1

DM2: diabetis mellitus tipus 2

ECG: electrocardiograma

EDC: *Epidemiology of Diabetes Complications*

EDIC: *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*

ESC: *European Society of Cardiology*

FinnDiane: *Finnish Diabetic Nephropathy*

FRCV: factor de risc cardiovascular

GIMc: gruix de l'íntima mitja carotídia

GIR: *glucose infusion rate*

HbA1c: hemoglobina glicada

HR: *hazard ratio*

HTA: hipertensió arterial

IA: índex d'augmentació

IAM: infart agut de miocardi

IC95%: interval de confiança del 95%

IDF: *International Diabetes Federation*

IMC: índex de massa corporal

IMS: isquèmia miocardiaca silent

MAC: malaltia arterial coronària

MCV: malaltia cardiovascular

NCEP-ATP III: *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel*

III

NDR: *National Diabetes Register*

OR: *odds ratio*

PA: pressió arterial

PAD: pressió arterial diastòlica

PAS: pressió arterial sistòlica

PPc: pressió de pols central

RA: rigidesa arterial

RI: resistència a la insulina

RMN: ressonància magnètica nuclear

ROC: *Receiver-Operating Characteristic*

RR: risc relatiu

SI: sensibilitat a la insulina

Sle: sensibilitat a la insulina estimada

Sle-EDC: sensibilitat a la insulina estimada desenvolupada a partir de l'estudi *Pittsburgh EDC*

Sle-CACTI: sensibilitat a la insulina estimada desenvolupada a partir de l'estudi *CACTI*

SPECT: *Single Photon Emission Computed Tomography*

ST1RE: *Steno Type 1 Risk Engine*

TC: tomografia computada

TFGe: taxa de filtrat glomerular estimada

UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

VOP: velocitat de l'ona de pols

VOPa: velocitat de l'ona de pols aòrtica

WHO: *World Health Organization*

Índex

Summary	11
Resum	15
1. Introducció	19
1.1. Diabetis mellitus tipus 1 i malaltia cardiovascular	21
1.1.1. Epidemiologia	21
1.1.2. Factors de risc cardiovascular.....	23
1.1.3. Avaluació del risc cardiovascular a la diabetis mellitus tipus 1	27
1.2. Resistència a la insulina i diabetis mellitus tipus 1	30
1.2.1. Diabetis doble: definició i característiques clíniques associades a la resistència a la insulina	30
1.2.2. Mesura de la resistència a la insulina.....	31
1.2.3. Paper de la resistència a la insulina en la patogènia de la malaltia cardiovascular	35
1.3. Isquèmia miocardiaca silent	36
1.4. Rigidesa arterial	40
1.4.1. Patogènia de la malaltia cardiovascular en la rigidesa arterial.....	40
1.4.2. Mesura no invasiva de la rigidesa arterial: velocitat de l'ona de pols aòrtica.....	41
1.4.3. Rigidesa arterial i diabetis mellitus tipus 1.....	43
1.5. Justificació	45
2. Hipòtesis	47
3. Objectius	51
4. Compendi de publicacions	55
4.1. Article 1: Cano A, Llauradó G, Albert L, Mazarico I, Astiarraga B, González-Sastre M, Martínez L, Fernández-Veledo S, Simó R, Vendrell J, González-Clemente JM. Utility of insulin resistance in estimating	

cardiovascular risk in subjects with type 1 diabetes according to the scores of the Steno Type 1 Risk Engine. J Clin Med 2020; 9(7): 2192.	57
4.2. Article 2: Llauradó G, Cano A, Hernández C, González-Sastre M, Rodríguez AA, Puntí J, Berlanga E, Albert L, Simó R, Vendrell J, González-Clemente JM. Type 1 diabetes: developing the first risk-estimation model for predicting silent myocardial ischemia. The potential role of insulin resistance. PLoS One 2017; 12(4):e017460.	71
4.3. Article 3: Llauradó G, Cano A, Albert L, Ballesta S, Mazarico I, Luchtenberg MF, González-Sastre M, Megía A, Simó R, Vendrell J, González-Clemente JM. Arterial stiffness is highly correlated with the scores obtained from the Steno Type 1 Risk Engine in subjects with T1DM. PLoS One 2019; 14(9): e0220206.	87
5. Resum global dels resultats	101
6. Resum global de la discussió	107
7. Conclusions	121
8. Línies de futur	125
9. Bibliografia	129
10. Annex	153
10.1. Finançament	155

Summary

Summary

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) remains a serious chronic disorder with an estimated life expectancy loss of about 11 years in men and 13 years in women, mainly due to cardiovascular disease (CVD). Conventional CVD risk scores, developed from the general population and people with type 2 diabetes, clearly underestimate CVD risk in T1DM. The Steno Type 1 Risk Engine (ST1RE) is the only available tool for estimating 10-year CVD risk among subjects with T1DM and no previous CVD. Although it has shown an excellent discriminative ability to predict CVD events, it is not currently used in routine clinical practice. Hence, there is the need to develop novel and easy-to-use tools in order to improve cardiovascular risk stratification in T1DM.

Firstly, the term double diabetes has been used to refer to individuals with T1DM and insulin resistance, a condition associated with an increased cardiovascular risk. The first study aimed to explore the potential role of estimated insulin sensitivity (eIS) for predicting 10-year CVD risk in adults with T1DM according to the ST1RE score. One-hundred and seventy-nine adults with T1DM and without CVD were evaluated. Two different equations for quantifying eIS, developed and validated against euglycemic-hyperinsulinemic clamp technique, were used (eIS developed from the Epidemiology of Diabetes Complications Study –eIS-EDC–, eIS developed from the Coronary Artery Calcification in T1DM Study –eIS-CACTI–). The present study showed that both eIS-EDC and eIS-CACTI correlated negatively with the ST1RE score. Nevertheless, the correlation was higher when using the eIS-EDC compared with the eIS-CACTI and was even maintained after adjusting for traditional cardiovascular risk factors. In addition, the eIS-EDC performed better than the eIS-CACTI for estimating 10-year CVD risk, making its cut-off points superior for detecting subjects at the highest risk.

Secondly, the prevalence of silent myocardial ischemia (SMI) in subjects with T1DM range between 12-62% being its predictive value for cardiovascular events well demonstrated. Therefore, early identification of SMI is essential. The second study aimed to evaluate the prevalence of SMI assessed by stress myocardial perfusion gated SPECT and to develop a risk estimation model for

predicting SMI in a subgroup of 84 subjects with T1DM of at least 10 years duration and no previous CVD. The results showed a relative high prevalence of SMI (11.9%). The study provided the first risk estimation model ever developed for predicting SMI in T1DM, where eIS-EDC and active smoking were the main factors associated with SMI. Additionally, this model significantly enhanced the discriminative ability to detect SMI compared with current risk estimation models for predicting clinical CVD.

Finally, arterial stiffness (AS) is an early indicator of arteriosclerosis and predicts cardiovascular events independently of classical cardiovascular risk factors. However, prospective studies assessing its prognostic value in T1DM are lacking. Against this background, the third study aimed to assess the relationship between the ST1RE and AS in the same cohort of adults with T1DM included in the first study. Moreover, the study sought to select cut-off points of interest in clinical practice that could clearly identify subjects at the highest CVD risk. AS was measured by aortic pulse wave velocity (aPWV). The main finding of the present study was that aPWV was highly correlated with the scores obtained from the ST1RE. Furthermore, aPWV had an excellent discriminative ability to predict CVD risk. Finally, the study identified potential cut-off points that could clearly discriminate moderate/high- and high-risk subjects with T1DM.

Resum

Resum

La diabetis mellitus tipus 1 (DM1) s'associa a una reducció de l'esperança de vida d'11 anys en homes i 13 anys en dones, i la malaltia cardiovascular (MCV) n'és la principal responsable. Els models de predicció del risc de MCV convencionals, derivats a partir de població general i amb diabetis mellitus tipus 2, subestimen el risc de MCV a la DM1. L'*Steno Type 1 Risk Engine (ST1RE)* constitueix l'únic model de predicció del risc de MCV a 10 anys en persones amb DM1 i sense MCV prèvia. Tot i que aquest presenta una capacitat de predicció d'esdeveniments cardiovasculars excel·lent, el seu ús no ha estat àmpliament incorporat a la pràctica clínica. Així doncs, és necessari desenvolupar estratègies noves i simples per millorar l'estratificació del risc cardiovascular a la DM1.

Primerament, el terme diabetis doble s'utilitza per referir-se a les persones amb DM1 i resistència a la insulina, condició associada amb un risc cardiovascular incrementat. El primer estudi es va centrar en avaluar el paper de la sensibilitat a la insulina estimada (Sle) en la predicció del risc de MCV a 10 anys en persones amb DM1 segons l'*ST1RE*. Es van incloure 179 adults amb DM1 sense MCV. La Sle es va obtenir mitjançant dues equacions desenvolupades i validades amb la tècnica del clamp euglucèmic-hiperinsulinèmic (Sle desenvolupada a partir de l'estudi *Epidemiology of Diabetes Complications –Sle-EDC–*, Sle desenvolupada a partir de l'estudi *Coronary Artery Calcification in T1DM –Sle-CACTI–*). En el present estudi, la Sle-EDC i la Sle-CACTI es van correlacionar de forma negativa amb l'estimació de risc segons l'*ST1RE*. Malgrat això, la correlació va ser superior amb l'ús de la Sle-EDC i es va mantenir significativa després d'ajustar per als factors de risc cardiovascular clàssics. Addicionalment, comparat amb la Sle-CACTI, la Sle-EDC va presentar una capacitat de predicció del risc de MCV superior, de manera que els punts de tall van resultar més útils per identificar les persones amb un risc més elevat.

En segon lloc, la prevalença d'isquèmia miocardiàca silent (IMS) en DM1 oscil·la entre el 12-62% i es considera un predictor d'esdeveniments cardiovasculars. Així doncs, la seva identificació precoç és primordial. El segon

estudi es va basar en estudiar la prevalença d'IMS avaluada mitjançant *SPECT* de perfusió miocardiàca d'estrès i elaborar un model d'estimació del risc d'IMS en un subgrup de 84 persones amb DM1 de ≥ 10 anys d'evolució i sense MCV prèvia. En el present estudi, la prevalença d'IMS va ser relativament elevada (11,9%). Es va proporcionar el primer model d'estimació del risc d'IMS en DM1, on la Sle-EDC i el tabaquisme actiu van resultar els seus principals factors associats. Addicionalment, el model va millorar la capacitat de discriminació per a la detecció d'IMS comparat amb els models d'estimació del risc de MCV clínica existents.

Finalment, la rigidesa arterial (RA) es considera un signe precoç d'arteriosclerosi i un predictor independent d'esdeveniments cardiovasculars. Tanmateix, no existeixen estudis que avaluïn el seu valor pronòstic en DM1. El tercer estudi es va centrar en avaluar l'associació entre l'*ST1RE* i la RA en la mateixa cohort d'adults amb DM1 inclosos en el primer estudi, com també establir punts de tall útils per identificar les persones amb un risc de MCV més elevat. La RA es va mesurar mitjançant la velocitat d'ona de pols aòrtica (VOPa). Es va observar una elevada correlació entre la VOPa i l'estimació del risc de MCV segons l'*ST1RE*. Alhora, la VOPa va presentar una capacitat de predicció del risc de MCV excel·lent. En darrer lloc, es van establir punts de tall que van permetre identificar les persones amb DM1 amb un risc moderat/alt i alt.

1. Introducció

1. Introducció

1.1. Diabetis mellitus tipus 1 i malaltia cardiovascular

1.1.1. Epidemiologia

La diabetis mellitus tipus 1 (DM1) representa entre el 5-10% de tots els casos de diabetis i es caracteritza per un dèficit d'insulina com a conseqüència de la destrucció de les cèl·lules β pancreàtiques (1). La DM1 és la forma més comú de diabetis mellitus (DM) a la infància i a l'adolescència, amb un pic d'incidència entre els 10-14 anys (2), tot i que es pot presentar a qualsevol edat. La seva patogènia és complexa i resulta de la interacció entre factors ambientals, genètics i immunològics (3). A nivell mundial, la incidència n'ha augmentat un 3-4% per any durant les últimes tres dècades, especialment en poblacions amb susceptibilitat genètica moderada (4). Tot i que s'hi han implicat diversos factors ambientals, cap d'ells sembla justificar completament aquest augment d'incidència (5).

La malaltia cardiovascular (MCV) constitueix la causa principal de morbimortalitat en persones amb DM1. A l'edat dels 20 anys, la DM1 s'associa a una reducció de l'esperança de vida d'11 anys en homes i 13 anys en dones, i la MCV n'és responsable del 40% d'aquesta reducció (6). Diversos estudis han observat un risc elevat de mortalitat per MCV en població amb DM1, que és fins a 10 vegades superior segons el grau de control glucèmic i fins a 8 vegades superior segons la franja d'edat, comparat amb població sense DM (7). Els resultats de l'estudi *Diabetes United Kingdom Cohort*, on es van incloure 23.751 subjectes amb DM1 diagnosticats abans dels 30 anys entre 1972-1993, van mostrar una taxa de mortalitat estandarditzada per malaltia arterial coronària (MAC) de 4,5 (interval de confiança del 95% –IC95%– 3,9-5,1) en homes i 8,8 (IC95% 7,4-10,3) en dones, comparat amb població sense DM. La taxa de mortalitat estandarditzada més elevada es va observar a la franja d'edat entre els 20-29 anys, que va ser de l'11,8 (IC95% 5,4-22,4) i 44,8 (IC95% 20,5-85,0) en homes i dones, respectivament (8). No obstant això, estudis epidemiològics més recents han descrit una reducció significativa de la mortalitat per MCV d'aquesta població, especialment en el sexe femení, amb taxes de mortalitat

1. Introducció

estandarditzades de 3,4 (IC95% 2,7-4,2) i 3,5 (IC95% 2,4-4,9) en homes i dones, respectivament (9).

En població amb DM1, els esdeveniments cardiovasculars són més freqüents i es caracteritzen per una presentació precoç. Segons les dades de la *General Practice Research Database*, on es van incloure 7.479 persones amb DM1 durant el període 1992-1999, els esdeveniments cardiovasculars majors es van presentar entre 10 i 15 anys abans en comparació amb població general, amb una incidència de MCV superior a l'1% anual a partir dels 45 anys i al 3% anual a partir dels 55 anys (10). Per altra banda, els resultats del seguiment a 12 anys de l'estudi *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC)* van reportar una incidència de MAC del 0,98% anual en adults joves (28-38 anys) amb DM1 (11).

La diferència del risc de MCV entre homes i dones característica de la població sense DM es veu atenuada en persones amb DM1. S'ha demostrat que les dones amb DM1 presenten un excés de risc de mortalitat per MCV superior al 80%, comparat amb el sexe masculí (12), i que la MAC afecta a ambdós sexes per igual en franges d'edat inferiors als 40 anys (8). D'altra banda, l'edat d'inici de la DM1 s'ha establert com un factor determinant per a l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars. Les persones amb DM1 diagnosticades abans dels 10 anys presenten un risc de MAC fins a 30 vegades superior durant l'edat adulta, independentment dels anys d'evolució de la DM (13). Malgrat que l'increment del risc de mortalitat per MCV s'ha atribuït clàssicament a la presència de nefropatia diabètica (14), dades més recents mostren que aquest risc es manté substancialment elevat, tot i l'absència d'aquesta (6, 9).

En resum, els estudis epidemiològics han posat de manifest una incidència de MCV elevada en població amb DM1. La millora de maneig dels factors de risc cardiovascular (FRCV) tradicionals s'ha traduït en una reducció significativa del risc de MCV durant les últimes dècades (15). Això no obstant, el risc de mortalitat per MCV en subjectes amb DM1 continua sent excessivament elevat, especialment en el sexe femení. Determinats aspectes específics de la MAC, com ara el seu inici precoç, el curs asimptomàtic i l'afectació coronària extensa i difusa (16), contribueixen a un pitjor pronòstic de la MCV en persones amb DM1 (17).

1.1.2. Factors de risc cardiovascular

Els estudis epidemiològics han identificat els factors de risc implicats en l'augment d'incidència i prevalença de la MCV a la DM1. La hipertensió (HTA), la dislipèmia, l'obesitat i el control glucèmic han esdevingut els objectius terapèutics principals per reduir el risc cardiovascular a la DM1. Al mateix temps, el risc de MCV es veu incrementat pels hàbits i estils de vida no saludables, com ara el sedentarisme, el consum de tabac i la dieta. La patogènia de la MCV difereix entre la DM1 i la diabetis mellitus tipus 2 (DM2), de manera que determinats factors específics poden tenir un paper destacat en població amb DM1. Per altra banda, s'ha demostrat que els anomenats FRCV clàssics no expliquen completament l'excés de risc de MCV present a la DM1. En concret, dades del *Swedish National Diabetes Register (NDR)*, amb 33.170 persones amb DM1 i un seguiment de 8 anys, van observar que el risc d'infart agut de miocardi (IAM) o mortalitat per MAC era significativament superior en persones amb DM1 amb una hemoglobina glicada (HbA1c) $\leq 6,9\%$ i normoalbuminúria comparat amb el grup control, especialment en el sexe femení (18). Aquests resultats suggereixen que l'increment del risc cardiovascular a la DM1 no només s'associa als FRCV clàssics, sinó que hi participen altres FRCV, coneguts com FRCV no clàssics o emergents (Taula 1). Tot seguit, ens centrarem en determinats FRCV clàssics. La resistència a la insulina (RI), considerada un FRCV emergent en DM1, serà tractada en un apartat específic atesa la seva rellevància en aquest projecte de tesi doctoral.

Taula 1. Factors de risc cardiovascular

Clàssics	No clàssics
Dieta	Hipoglucèmia i variabilitat glucèmica
Sedentarisme	Complicacions microvasculars
Tabaquisme	Resistència a la insulina
Hipertensió	Disfunció endotelial
Dislipèmia	Inflamació sistèmica de baix grau
Hiperglucèmia	Estrès oxidatiu
Obesitat i síndrome metabòlica	Estat protrombòtic i alteració de la fibrinòlisi

Dieta, activitat física i tabaquisme

Les persones amb DM1 presenten un risc elevat de desenvolupar la MCV i la dieta es considera un FRCV important modificable. El consum excessiu de greixos, en particular de greixos saturats, s'ha associat amb diversos FRCV, com el colesterol total, el colesterol LDL, l'obesitat i el mal control glucèmic (19). Estudis prospectius han descrit una relació inversa entre el consum de fibra i el risc de MCV i mortalitat global en adults amb DM1 (20).

En DM1, s'ha descrit una prevalença elevada de sedentarisme (21), arribant a ser superior al 60% en determinades cohorts d'adults amb DM1 i superior a l'observada en població general (22). Diversos estudis prospectius han observat que l'activitat física s'associa a una reducció de la morbiditat cardiovascular a la DM1 (23-25).

Tal com succeeix en la població general, el tabaquisme es considera un FRCV major a la DM1. El tabaquisme actiu ha esdevingut un predictor independent de MCV a les cohorts dels estudis *Diabetes Control and Complications Trial*/*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC)* (26) i *Pittsburgh EDC* (27). Estudis en població adolescent amb DM1 han demostrat que el consum de tabac s'associa a un control glucèmic pitjor i un perfil de risc cardiovascular desfavorable, comparat amb els no fumadors (28). Tot i això, la prevalença de tabaquisme és elevada a la DM1, especialment en població adolescent (29). L'estudi *SEARCH CVD* va descriure una prevalença de tabaquisme actiu del 20% en adolescents amb DM1, comparable a l'observada en adolescents sense DM1 (30).

Hipertensió

La HTA és més prevalent en persones amb DM1 comparat amb població general i és un factor de risc destacat per a la MCV (31). L'elevació de la pressió arterial sistòlica (PAS) i de la pressió arterial diastòlica (PAD) s'han associat a un increment del risc de MCV a la DM1 (32).

Dislipèmia

La dislipèmia es considera un factor de risc de MCV a la DM1. El colesterol LDL i els triglicèrids han esdevingut predictors independents d'esdeveniments cardiovasculars majors a la cohort de l'estudi *DCCT/EDIC* (26) i els nivells baixos de colesterol HDL s'han associat a un risc incrementat de MCV a l'estudi *Pittsburgh EDC* (33).

Les persones amb DM1 i un control glucèmic adequat presenten un perfil lipídic convencional òptim, caracteritzat per nivells de triglicèrids i colesterol LDL normals o lleugerament disminuïts, i nivells de colesterol HDL normals o lleugerament augmentats, comparat amb població sense DM (34). En canvi, el control glucèmic deficient, l'increment de pes i la RI promouen l'aparició d'alteracions lipídiques quantitatives caracteritzades per l'augment dels nivells plasmàtics de triglicèrids i colesterol LDL (35, 36). Independentment del control glucèmic, la DM1 s'associa a una sèrie d'alteracions qualitatives i funcionals de les lipoproteïnes involucrades en el procés d'arteriosclerosi a la DM1 (34).

Hiperglucèmia

La hiperglucèmia crònica és un dels factors principals implicats en el desenvolupament de la MCV a la DM1. Tanmateix, diversos estudis observacionals prospectius rellevants en aquesta població no van confirmar inicialment aquesta associació (33, 37, 38). Les dades més rellevants provenen de l'estudi *DCCT/EDIC*. Els resultats van demostrar que l'HbA1c mitjana durant el seguiment de 27 anys era un predictor independent de l'esdeveniment primari compost (IAM fatal/no fatal o accident cerebrovascular) i de qualsevol MCV (IAM fatal/no fatal, accident cerebrovascular, IAM silent, revascularització coronària o insuficiència cardíaca), i que se n'incrementava el risc un 42% i un 31% per cada augment de l'1% en l'HbA1c, respectivament (26). D'altra banda, la reducció de l'HbA1c associada a l'ús de teràpia intensiva reduïa el risc d'esdeveniments cardiovasculars majors (IAM no fatal, accident cerebrovascular o mortalitat per MCV) en un 57%, comparat amb els subjectes amb DM1 aleatoritzats a teràpia convencional (39). Finalment, segons els resultats d'un metaanàlisi d'assaigs clínics controlats que comparaven els efectes de la teràpia intensiva amb el

tractament convencional en població amb DM1, la millora del control glucèmic es va associar a una reducció substancial del risc de MCV (risc relatiu –RR– 0,38, IC95% 0,26-0,56) (40).

Obesitat i síndrome metabòlica

Durant les darreres dècades, la prevalença de sobrepès i obesitat ha augmentat en població amb DM1. Aquest increment s'ha relacionat amb l'augment de prevalença a la població general, la millora del control glucèmic i els propis efectes de la teràpia intensiva d'insulina. Segons dades de l'estudi *DCCT/EDIC*, la prevalença d'obesitat va augmentar de l'1% al 31% als 12 anys de seguiment (41). Anàlisis secundaris van demostrar que l'increment de l'índex de massa corporal (IMC) $> 4.39 \text{ kg/m}^2$ en els participants aleatoritzats a teràpia intensiva s'associava a un augment dels FRCV (42) i del gruix de l'íntima mitjana carotídia (GIMc), com a mesura d'arteriosclerosi subclínica (43). Recentment, dades del *Swedish NDR*, amb 26.125 persones amb DM1 i un seguiment d'11 anys, van observar una relació entre l'augment de pes i l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars majors, hospitalitzacions per insuficiència cardíaca i mortalitat cardiovascular (44).

La prevalença de síndrome metabòlica a la DM1 varia entre el 8-45%, depenent de la població estudiada i dels criteris utilitzats per definir-la (Taula 2) (45). Les persones amb DM1 i síndrome metabòlica presenten un risc cardiovascular incrementat. En estudis transversals, la prevalença de MCV va ser més elevada en les persones DM1 i síndrome metabòlica, segons els criteris de la *World Health Organization (WHO)* (46) i la *International Diabetes Federation (IDF)* (47). Pel que respecta a estudis prospectius, Thorn *et al.* van demostrar que el diagnòstic de la síndrome metabòlica, segons els criteris de la *WHO*, s'associava a un increment del risc d'esdeveniments cardiovasculars dues vegades superior, independentment dels FRCV clàssics i la presència de microalbuminúria (48). No obstant això, el valor predictiu per l'aparició de complicacions cròniques de cada component que integra la síndrome metabòlica va ser superior al valor predictiu de la pròpia síndrome (49). Per aquest motiu, i atenent les limitacions que presenten les diferents definicions pel seu ús en

persones amb DM1, diversos autors han qüestionat el paper de la síndrome metabòlica com a FRCV a la DM1 (45).

Taula 2. Definicions de la síndrome metabòlica

	WHO	NCEP-ATP III modificat	IDF
General	Hiperglucèmia + 2 components	≥ 3 components	Obesitat abdominal + 2 components
Obesitat abdominal	IMC > 30 kg/m ² i/o índex cintura-maluc H > 0,9, D > 0,85	Circumferència de cintura H ≥ 102 cm, D ≥ 88 cm	Circumferència de cintura H ≥ 94 cm, D ≥ 80 cm
Hipertensió	≥140/90 mmHg	≥130/85 mmHg o tractament	≥ 130/85 mmHg o tractament
Colesterol HDL	H < 35 mg/dL, D < 39 mg/dL	H < 40 mg/dL, D < 50 mg/dL	H < 40 mg/dl, D < 50 mg/dL
Triglicèrids	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL o tractament	≥ 150 mg/dL o tractament
Hiperglucèmia	Diabetis o GPD ≥ 110 mg/dL	GPD ≥ 100 mg/dL o tractament	Diabetis o GPD ≥ 100 mg/dL
Microalbuminúria	Microalbuminúria ≥ 20 µg/min o ratio microalb/creatinina 30 mg/g	-	-

WHO: World Health Organization; NCEP-ATP III: Third National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; IDF: International Diabetes Federation; IMC: índex de massa corporal; H: home; D: dona; GPD: glucosa plasmàtica en dejú.

1.1.3. Avaluació del risc cardiovascular a la diabetis mellitus tipus 1

Els models de predicció de risc de MCV proporcionen una estimació del risc de presentar un esdeveniment cardiovascular en un període de temps determinat i resulten útils a l'hora de seleccionar una estratègia d'intervenció adequada. En absència de models de predicció de risc dissenyats específicament per a les persones amb DM1, l'estratificació del risc de la MCV en aquesta població es basa en l'aplicació de models i estratègies diagnòstiques utilitzades en població general, segons les recomanacions de l'*American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (AHA)* (50). A la pràctica

clínica habitual, es disposa de diversos models de predicció de risc elaborats a partir de població general (*Framingham Risk Score*) (51) i amb DM, majoritàriament limitada a subjectes amb DM2 (*United Kingdom Prospective Diabetes Study –UKPDS– Risk Engine*) (52). Això no obstant, s'ha observat que l'ús d'aquests models convencionals subestima el risc de presentar un esdeveniment cardiovascular futur en la població amb DM1, especialment en el subgrup de risc cardiovascular més elevat (53). Aquest fet podria justificar l'adopció d'estratègies de prevenció de MCV menys agressives (54). Per tant, i amb l'objectiu de millorar l'estratificació del risc de MCV, la *AHA* i la *American Diabetes Association (ADA)* han destacat la necessitat d'elaborar nous models de predicció específics per a la DM1 (55).

Existeixen diverses limitacions per a l'ús dels models de predicció del risc cardiovascular convencionals en població amb DM1. En primer lloc, l'equació *Framingham Risk Score* es va desenvolupar a partir d'una cohort de 5.209 subjectes on només el 6% dels homes i el 8% de les dones presentaven DM, la majoria dels quals es tractaven de persones amb DM2 (56). En segon lloc, la MCV s'estableix precoçment a la DM1, mentre que les dades de l'estudi *Framingham* i d'altres estudis observacionals sobre el risc de MCV a 10 anys en adults joves són molt escasses, de manera que l'evidència respecte al seu ús en aquesta població és limitada (50). A més, tenint en compte que la DM1 es presenta majoritàriament a la infància o a l'adolescència, el temps d'exposició als FRCV és superior respecte a la DM2 i població general. En tercer lloc, les equacions de *Framingham Risk Score* i *UKPDS Risk Engine* no incorporen alguns dels factors predictors d'esdeveniments coronaris a la DM1, com ara la presència de microalbuminúria o els anys d'evolució de la DM1, fet que podria justificar la manca d'exactitud d'aquests models (57). En quart lloc, s'han evidenciat diferències entre la DM1 i la DM2 en relació a l'impacte dels FRCV sobre el desenvolupament de la MCV, amb importància superior de la hiperglucèmia sobre la mortalitat cardiovascular en població amb DM1, fet que suggereix la presència de mecanismes fisiopatològics diferents entre ambdues poblacions (58). Finalment, els models de predicció existents han estat dissenyats amb l'objectiu d'estimar el risc d'esdeveniments cardiovasculars clínics, sense tenir en compte els silencis. Malgrat això, la isquèmia miocardiàca

silent (IMS) és més prevalent a la DM1 en comparació amb la població general i s'associa a un pitjor pronòstic cardiovascular (59).

Com alternativa als models convencionals, Zgibor *et al.* van elaborar al 2010 el primer model de predicció específic a partir de la cohort prospectiva de l'estudi *Pittsburgh EDC* amb l'objectiu d'estimar el risc de MAC a 10 anys en persones amb DM1 i sense esdeveniments coronaris previs (*EDC Risk Score*). Aquest model va incloure variables com ara el recompte leucocitari, l'índex cintura-maluc, la malaltia renal i els anys d'evolució de la diabetis, variables no incloses en algorismes previs (60). El segon model (*Swedish Type 1 Diabetes Risk Score*) es va desenvolupar a partir de les dades del registre nacional suec amb l'objectiu d'estimar el risc de MCV a 5 anys en població amb DM1, amb o sense MCV prèvia (61). Finalment, Vistisen *et al.* van elaborar i validar un model de predicció del risc de MCV a 10 anys (*Steno Type 1 Risk Engine –ST1RE–*) a partir de la cohort danesa de l'*Steno Diabetes Center*. El model de predicció va incloure 10 variables: edat, sexe, anys d'evolució de la diabetis, PAS, colesterol LDL, HbA1c, albuminúria, taxa de filtrat glomerular estimada (TFGe), tabaquisme i activitat física regular. La validació externa del model va mostrar una bona capacitat de discriminació, amb una àrea sota la corba *ROC (Receiver-Operating Characteristic)* de 0,803 (IC95% 0,767-0,839) (62). Per la seva banda, l'*European Society of Cardiology (ESC)*, en col·laboració amb l'*European Association for the Study of Diabetes*, va proposar una estratificació de risc cardiovascular específica per a la DM, incloent a les persones amb DM1 (63). Estudis posteriors van evidenciar una manca de concordança entre la classificació de risc proposada per l'*ESC* i la predicció del risc de MCV segons el model *ST1RE*, especialment en persones menors de 35 anys (64). Finalment, tot i que l'*ST1RE* ha demostrat una capacitat de predicció superior a la dels models derivats de població general i amb DM2, el seu ús no ha estat àmpliament incorporat a la pràctica clínica habitual (62).

Així doncs, tenint en compte que els models de predicció convencionals subestimen el risc de MCV i que és necessari validar els models específics per a la DM1 en cohorts més extenses, actualment encara no es recomana l'ús d'aquestes eines de predicció de risc de forma rutinària. La identificació de nous factors de risc, més enllà dels FRCV clàssics, permetria millorar la capacitat de predicció del risc cardiovascular. En aquest sentit, durant els últims anys s'ha

reconegut el paper de la RI en el desenvolupament de la MCV a la DM1 (65). De la mateixa manera, donada la prevalença elevada d'IMS en aquesta població, l'elaboració de nous algoritmes de predicció útils per a la detecció d'IMS i la identificació dels seus factors predictors permetrien optimitzar l'estratificació de risc cardiovascular. Finalment, la mesura de marcadors d'arteriosclerosi subclínica, com ara la rigidesa arterial (RA), també constituiria una eina de gran utilitat per detectar les persones amb DM1 amb un risc cardiovascular més elevat. Per tant, en els següents apartats ens centrarem en l'avaluació de la RI i els mecanismes implicats en l'excés de risc de MCV, l'avaluació de la IMS i el seu valor pronòstic, així com en l'avaluació de la RA i els seus determinants principals en persones amb DM1.

1.2. Resistència a la insulina i diabetis mellitus tipus 1

1.2.1. Diabetis doble: definició i característiques clíniques associades a la resistència a la insulina

Tot i que la DM1 es caracteritza pel dèficit absolut d'insulina com a conseqüència de la destrucció autoimmune de les cèl·lules β pancreàtiques, diversos estudis han observat la presència de RI en aquesta població, condició coneguda com a diabetis doble (66-68). Així doncs, la RI és una característica comú en adolescents i adults amb DM1, inclús en aquells amb normopès (69, 70). Actualment, no es disposa d'uns criteris clars per definir aquest grup d'individus, de manera que el seu diagnòstic es basa en la identificació de les característiques clíniques associades a la RI (71). Atesa la manca de criteris ben definits, la prevalença de diabetis doble no està ben establerta. Tot i que estudis previs consideraven la hiperglucèmia crònica com l'únic factor causant (66), tot seguit es presenten diversos factors que s'han relacionat amb la presència de RI a la DM1.

En primer lloc, la prevalença d'obesitat ha augmentat considerablement en el decurs de les últimes dècades a la població amb DM1 (Figura 1). Tal com hem comentat anteriorment, aquest increment s'ha relacionat amb l'augment de prevalença a la població general, la millora del control glucèmic i els propis efectes de la teràpia intensiva d'insulina. Per altra banda, el diagnòstic de la

síndrome metabòlica, que integra paràmetres d'obesitat central i altres FRCV clàssics, s'ha proposat com un marcador útil per identificar les persones amb diabetis doble. En segon lloc, alguns estudis han descrit una predisposició genètica a la RI en la població amb DM1, especialment en aquells individus amb història familiar de DM2. Dades de l'estudi *DCCT* van evidenciar una relació entre els antecedents familiars de DM2 i l'increment de pes, l'augment dels requeriments d'insulina diària i la presència d'alteracions lipídiques característiques de la DM2 (41). Finalment, l'absència del gradient d'insulina portal-perifèrica present a la DM1 també s'ha considerat un factor implicat en l'aparició de la RI. L'administració subcutània d'insulina resulta en una hiperinsulinèmia perifèrica i una insulinoèmia portal relativa, fet que pot alterar l'expressió i l'activitat dels receptors d'insulina a teixits perifèrics i disminuir així la captació de glucosa, al mateix temps que augmenta la producció hepàtica de glucosa (72).

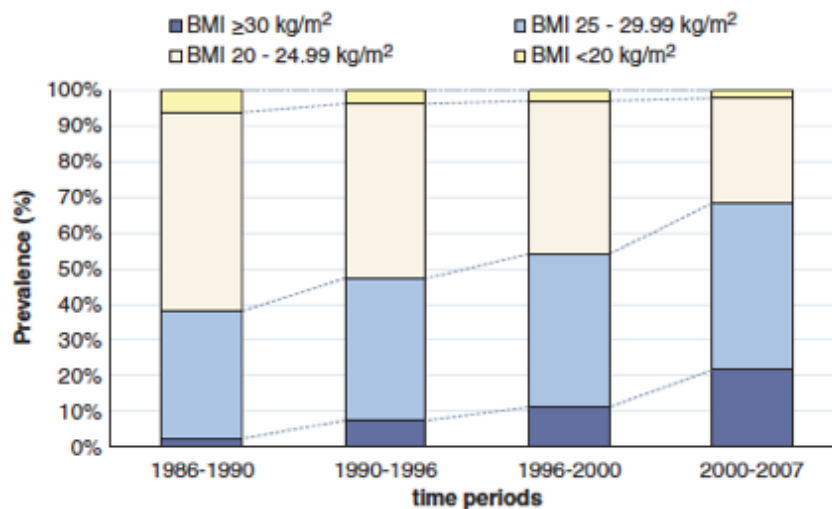


Figura 1. Patrons temporals d'obesitat i sobrepès en DM1. *Kietsiroje N et al. Double diabetes: a distinct high-risk group? Diabetes Obes Metab 2019;21(12):2609-18.*

1.2.2. Mesura de la resistència a la insulina

La tècnica del clamp euglucèmic-hiperinsulinèmic, descrita per De Fronzo *et al.* al 1979, es considera el mètode *gold standard* per a la mesura de la sensibilitat a la insulina (SI) (Figura 2) (73). Breument, la insulina s'administra per via endovenosa amb l'objectiu d'assolir una concentració *plateau* d'insulinèmia plasmàtica, al mateix temps que la velocitat d'infusió de glucosa endovenosa

1. Introducció

varia per tal de mantenir l'estat d'euglucèmia. En absència de RI, la captació de glucosa a nivell de teixit muscular i adipós es veu incrementada, mentre que s'inhibeix la lipòlisi i la producció hepàtica de glucosa. En subjectes sense DM, la supressió de la producció hepàtica de glucosa s'assoleix ja amb taxes d'infusió d'insulina de $0,5 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, sense condicionar encara la captació de glucosa a nivell perifèric. Amb taxes d'infusió més elevades, habitualment d' $1 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, la supressió de la producció hepàtica de glucosa és completa, permetent valorar les diferències a nivell de captació perifèrica (74). En aquestes condicions, la taxa d'infusió de glucosa (*glucose infusion rate –GIR–*) és igual a la taxa de captació de glucosa als teixits perifèrics. Així doncs, la *GIR* és un paràmetre que mostra la captació perifèrica de glucosa per acció de la insulina i es considera una mesura de la SI global o perifèrica. El grau de RI està inversament relacionat amb la taxa d'infusió de glucosa necessària per mantenir l'euglucèmia. Quan la tècnica de clamp es combina amb l'ús d'isòtops marcats, és possible quantificar la SI específica de cada teixit. La RI es manifesta per l'augment de la producció hepàtica de glucosa, l'elevació dels àcids grassos no esterificats com a conseqüència de la manca de supressió de la lipòlisi al teixit adipós i la disminució de la captació de glucosa als teixits perifèrics.

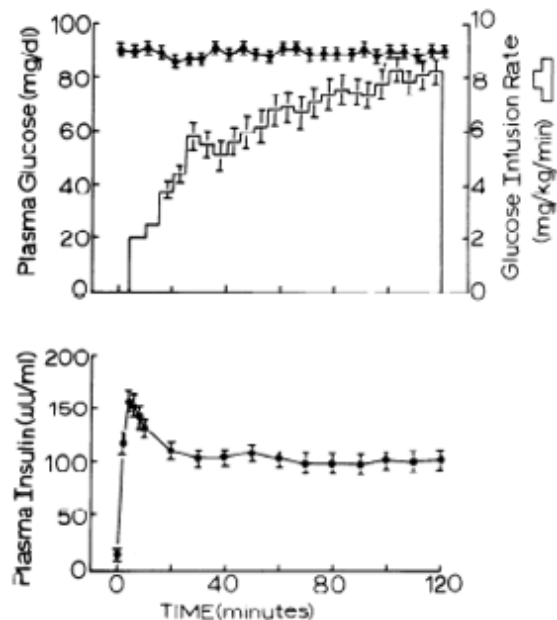


Figura 2. Insulina plasmàtica, glucosa plasmàtica i taxa d'infusió de glucosa durant la fase d'estabilitat del clamp euglucèmic-hiperinsulinèmic. DeFronzo RA et al. *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol* 1979;237(3):E214-23.

Els estudis de clamp euglucèmic-hiperinsulinèmic combinats amb isòtops marcats que avaluen la SI hepàtica són escassos i amb resultats discordants. Alguns autors han demostrat que els subjectes amb DM1 presenten una producció de glucosa endògena a nivell hepàtic més elevada i una supressió menor d'aquesta durant el clamp euglucèmic-hiperinsulinèmic (75-77). Per contra, altres autors no han objectivat diferències (78) i d'altres han observat l'efecte contrari, descrivint que les persones amb DM1 presenten una millor SI a nivell hepàtic en comparació amb les persones sense DM1 emparellades per edat, sexe i IMC (79). Diferències en les dosis d'insulina administrades durant la tècnica del clamp i les característiques de les cohorts estudiades podrien explicar, en part, els resultats discrepants descrits. Pel que fa a la sensibilitat a la insulina a nivell de teixit adipós, un metaanàlisi publicat el 2015 en que es van incloure un total de 38 estudis de clamp, dels quals 9 estudis reportaven dades sobre les concentracions d'àcids grassos no esterificats basals i durant el clamp, va demostrar que els subjectes amb DM1 presentaven un augment de les concentracions basals d'àcids grassos no esterificats i una manca de supressió de la lipòlisi (80). En darrer lloc, resultats del mateix metaanàlisi descriuen una disminució de la captació de glucosa al teixit perifèric en adults amb DM1 comparat amb el grup control, dades que indicarien clarament una reducció de la SI perifèrica en aquesta població (80). Tal com hem comentat anteriorment, la hiperinsulinèmia perifèrica podria jugar un paper destacat en la seva aparició (81).

Estimació de la resistència a la insulina

El clamp euglucèmic-hiperinsulinèmic és una tècnica invasiva, costosa, llarga i tècnicament complexa, així que resulta de poca utilitat per a estudis epidemiològics i la seva pràctica es limita a l'àmbit de la investigació científica. S'han desenvolupat mètodes d'estimació de la SI, com ara el *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)* (82) i el *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)* (83). Malgrat això, aquests mètodes requereixen la preservació del funcionament de la cèl·lula β pancreàtica, de manera que no resulten útils en DM1. Per aquest motiu, són necessaris mètodes específics per aquesta població.

Durant les darreres dècades, s'han elaborat diverses equacions amb l'objectiu d'estimar diferents paràmetres de captació de glucosa al teixit perifèric (per exemple, *GIR*) a partir de variables clíniques i, d'aquesta manera, obtenir una mesura de la SI global o perifèrica (sensibilitat a la insulina estimada –*Sle*–). Aquestes equacions han estat validades amb la tècnica del clamp euglucèmic-hiperinsulinèmic. La primera equació, validada àmpliament a diferents poblacions i utilitzada a la pràctica clínica, va ser desenvolupada per Williams *et al.* a partir d'un subgrup de 24 participants amb DM1 de l'estudi *Pittsburgh EDC* (84), posteriorment adaptada per a l'ús de l'HbA1c en comptes de l'HbA1 (sensibilitat a la insulina estimada desenvolupada a partir de l'estudi *Pittsburgh EDC –Sle-EDC–*) (85). Recentment, Duca *et al.* van desenvolupar una segona equació específica per a la DM1 a partir de la cohort de l'estudi *Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI)* (sensibilitat a la insulina estimada desenvolupada a partir de l'estudi *CACTI –Sle-CACTI–*) (86). Finalment, es va desenvolupar una tercera equació a partir d'un subgrup de participants de l'estudi *SEARCH for Diabetes in Youth* amb l'objectiu d'estimar la SI en població adolescent amb DM1, DM2 i sense DM, de manera que no es considera un mètode específic per a la DM1 (87). Totes aquestes equacions proporcionen estimacions de la SI global o de la seva funció inversa, la RI.

La *Sle* es considera un marcador útil per identificar les persones amb diabetis doble, condició associada a un risc més gran de complicacions micro i macrovasculars (88). Recentment, Nyström *et al.* van demostrar que un valor de *Sle-EDC* $< 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ s'associava a un risc significatiu de mortalitat global i cardiovascular en una cohort sueca de 17.050 persones amb DM1 (89) (Figura 3). Alhora, comparat amb els criteris clínics utilitzats per definir la síndrome metabòlica, la *Sle* va resultar un predictor d'esdeveniments cardiovasculars més adequat (85). Per tant, la mesura de la *Sle* a partir de variables clíniques és una estratègia fàcilment accessible a la pràctica clínica habitual i útil per millorar l'estratificació del risc cardiovascular a la DM1. A més, en tractar-se d'un valor numèric, a diferència del diagnòstic de la síndrome metabòlica, permet monitoritzar la resposta a les diferents intervencions específiques per disminuir la RI en aquesta població (71).

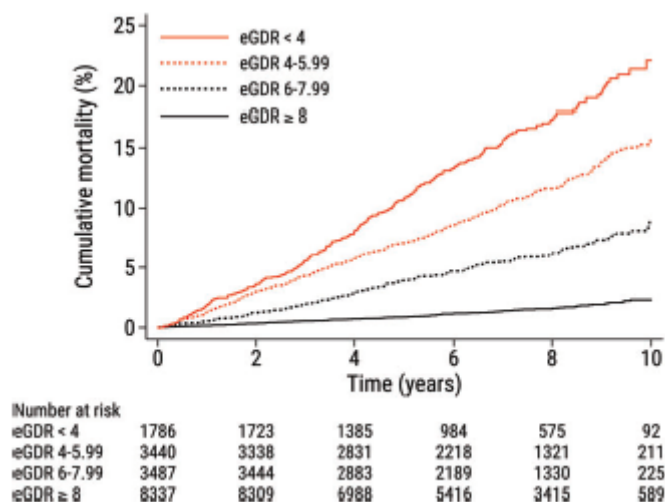


Figura 3. Corbes Kaplan-Meier de mortalitat global en 17.050 persones amb DM1 en funció de la Sle-EDC. Nyström T et al. *Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab* 2018;20(3):556-63.

1.2.3. Paper de la resistència a la insulina en la patogènia de la malaltia cardiovascular

Diversos mecanismes associats a la RI s'han implicat en l'excés del risc de MCV a la DM i, per tant, justificarien el possible paper de la RI en la patogènia de la malaltia cardiovascular:

- **Dislipèmia.** La RI augmenta la lipòlisi a nivell del teixit adipós, provocant l'alliberació d'àcids grassos lliures no esterificats a la circulació i afavorint la producció hepàtica de partícules de colesterol VLDL (90). Per acció de la proteïna colesterol-ester-transferasa, augmenta el contingut de triglicèrids a les lipoproteïnes LDL i HDL (91). Les lipoproteïnes de mida mitjana riques en triglicèrids penetren a l'íntima arterial, on són captades directament pels macròfags, convertint-se aquests en una de les cèl·lules primordials de la placa d'aterosclerosi, les cèl·lules escumoses riques en colesterol no degradable (92). La hidròlisi dels triglicèrids a nivell de l'íntima arterial provoca l'alliberació de substàncies tòxiques que participen en la resposta inflamatòria (92). Les partícules LDL riques en triglicèrids es converteixen en partícules LDL petites i denses, associades a una activitat aterogènica superior (93). Per la seva banda, les lipoproteïnes HDL riques en triglicèrids perden les seves propietats antiaterogèniques (94, 95).

- **Cardiomiopatia diabètica.** La cardiomiopatia diabètica es caracteritza per: hipertròfia cardíaca, apoptosi dels cardiomiòcits, fibrosi intersticial i disfunció diastòlica seguida de disfunció sistòlica (96). En presència de RI, es produeix un augment de la captació d'àcids grassos lliures al cardiomiòcit, fet que provoca l'acumulació de lípids intramiocardiàcs (97). L'oxidació d'aquests àcids grassos lliures genera una sèrie de metabòlits intermediaris implicats en l'aparició de la inflamació de baix grau, la producció de radicals lliures, la disfunció mitocondrial, les alteracions de l'homeòstasi del calci i de les vies de senyalització de la insulina (98). Al mateix temps, l'acumulació de lípids intramiocardiàcs promou l'activació dels macròfags M1, responsables de la secreció de citoquines proinflamàtores, i la inhibició dels macròfags M2, implicats en la resposta antiinflamatòria (99). Finalment, l'activació inapropiada de l'eix renina-angiotensina-aldosterona i del sistema nerviós simpàtic també s'han implicat en el desenvolupament de la cardiomiopatia diabètica (100, 101).

- **Disfunció endotelial.** En presència de RI, s'altera selectivament la producció d'òxid nítric per acció de la insulina a través de la via de senyalització *phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3k/Akt)*, mentre que es manté l'activació de la via de senyalització *mitogen-activated protein kinase (MAPK)*, afavorint la vasoconstricció arterial, la proliferació de cèl·lules musculars llises vasculars, l'activitat proinflamatòria i l'alliberació de factors protrombòtics (96).

1.3. Isquèmia miocardiàca silent

La IMS es defineix com la presència d'isquèmia miocardiàca en absència de simptomatologia acompanyant (102). En població amb DM, la prevalença oscil·la entre el 12-62% (103), mentre que en població general és de l'1-4% (104, 105). L'elevada discrepància entre les dades de prevalença descrites en població amb DM s'explica, principalment, per les diferències en les cohorts avaluades i el mètode diagnòstic d'IMS seleccionat. D'altra banda, la majoria d'estudis que avaluen la prevalença d'IMS en persones amb DM inclouen subjectes amb DM2 i no disposen d'un grup control. A més, els resultats es basen en proves d'imatge no invasives sense confirmar la presència de lesions coronàries obstructives

mitjançant angiografia coronària, de manera que la prevalença real d'IMS a la DM1 no està ben establerta.

Atesa la dificultat de realitzar el cribratge a tota la població amb DM, diversos estudis han avaluat els factors predictors d'IMS amb l'objectiu d'identificar les persones amb un risc més elevat de presentar-ne. Tot i això, i tal com s'ha comentat prèviament, la majoria d'estudis es centren en població amb DM2. En relació als FRCV clàssics, els principals predictors d'IMS descrits en aquesta població han estat el sexe masculí, l'edat, la HTA, la dislipèmia i el tabaquisme. Malgrat això, cap d'aquest FRCV ha resultat útil a l'hora d'identificar els candidats a cribratge d'IMS (106). Quant a les variables relacionades amb la DM, només un estudi ha demostrat una associació independent entre la durada de la diabetis i la presència de MAC significativa avaluada mitjançant angiografia coronària per tomografia computada (TC) en persones amb DM2 i sense MCV prèvia (107). Pel que respecta a les complicacions microvasculars, la presència de microalbuminúria i retinopatia diabètica també s'han associat de forma independent a la MAC en població asimptomàtica amb DM2 (105, 108-110). Finalment, s'ha descrit una prevalença més elevada de neuropatia autonòmica en persones amb DM i IMS (111). De fet, la neuropatia autonòmica es considera un dels factors causants de la naturalesa silent de la MAC en aquesta població. Segons els resultats del l'estudi *Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD)*, la resposta anòmala de la freqüència cardíaca a les maniobres de Valsava, un signe de neuropatia autonòmica cardiovascular, va ser el factor predictor més important d'IMS en persones amb DM2 i sense MAC prèvia (112).

En població amb DM1, els estudis que avaluen els factors predictors d'IMS són escassos. Larsen *et al.* van demostrar una associació entre el control glucèmic i la presència de MAC significativa (estenosi > 50%) avaluada mitjançant angiografia coronària en una cohort de 29 persones amb DM1 asimptomàtiques (113). Recentment, els resultats de l'estudi Dialong han corroborat l'associació entre la HbA1c i la MAC significativa, en aquest cas detectada mitjançant angiografia coronària per TC (114). Per altra banda, la IMS s'ha demostrat que és més prevalent en persones amb DM1 que presentaven complicacions microvasculars (115, 116).

Estudis prospectius han descrit una associació entre la IMS i l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars en població amb DM (59, 117). Així mateix,

s'ha observat que la seva avaluació millora la capacitat de predicció del risc de MCV en comparació amb els models de predicció convencionals (118). Atesa la dificultat d'estudiar tota la població amb DM, alguns autors han proposat estratègies de cribratge d'IMS basades en l'estratificació del risc cardiovascular. Amb aquest objectiu, el 1998 l'ADA va publicar un consens on es recomanava el cribratge d'IMS en persones amb DM que presentaven ≥ 2 FRCV (colesterol total ≥ 240 mg/dL i/o colesterol LDL ≥ 160 mg/dL i/o colesterol HDL < 35 mg/dL; pressió arterial (PA) $> 140/90$ mmHg; tabaquisme actiu; antecedents familiars de cardiopatia isquèmica precoç; micro- o macroalbuminúria) (119). Posteriorment, es van elaborar altres recomanacions per a l'avaluació de la IMS en persones amb DM (120, 121). No obstant això, l'avaluació del conjunt de FRCV clàssics no va resultar una estratègia eficaç a l'hora d'identificar la IMS en població amb DM no seleccionada (112, 122). Per altra banda, l'extensió del calci arterial coronari (CAC) mesurada per TC ha demostrat ser un predictor independent de MCV incident i s'ha associat a la presència d'isquèmia detectada per *Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)* de perfusió miocàrdica d'estrès en població amb DM2 (123). Per aquests motius, l'*American College of Cardiology* considera apropiada la mesura del CAC per optimitzar l'estratificació del risc cardiovascular en persones amb DM2 asimptomàtiques i, alhora, seleccionar els candidats a realitzar proves funcionals per a la detecció d'isquèmia (124). En l'actualitat, no existeixen dades prospectives sobre la utilitat del CAC en la predicció del risc cardiovascular en població amb DM1. Davant l'absència de recomanacions específiques per a persones amb DM1, el 2014, l'*AHA/ADA* van publicar el primer consens específic sobre DM1 i MCV (55). En aquest document, i tenint en compte la manca d'evidència al respecte, els autors desaconsellen realitzar el cribratge rutinari d'IMS en persones asimptomàtiques i proposen aplicar les mateixes recomanacions establertes prèviament per a la població general: la realització d'un electrocardiograma (ECG) en repòs (125). Els autors únicament aconsellen la pràctica de proves addicionals en aquelles persones que presenten símptomes suggestius de MAC, un ECG en repòs alterat o bé un risc de MCV moderat/alt d'acord amb els models de predicció de risc ja existents, tot i les limitacions que aquests presenten (55, 125).

Actualment, existeix controvèrsia sobre els beneficis del cribratge d'IMS en població amb DM. La majoria d'estudis prospectius no han observat una

reducció significativa dels esdeveniments cardiovasculars als pacients sotmesos a proves de detecció d'IMS. L'estudi *DIAD*, amb una cohort de 1.123 subjectes amb DM2, entre 50-75 anys i sense MAC coneguda, aleatoritzats a cribratge sistemàtic d'IMS mitjançant *SPECT* de perfusió miocardiàica d'estrès (n = 522) i seguiment convencional (n = 562), no va mostrar una reducció significativa de la taxa d'esdeveniments cardíacs al grup de subjectes sotmesos a cribratge amb un seguiment de 5 anys (*hazard ratio* –*HR*– 0,88, IC95% 0,44-1,80; p = 0,73) (126). L'assaig clínic Factor-64, on es van incloure 899 persones amb DM2 (n = 791) o DM1 (n = 108) de risc cardiovascular elevat, aleatoritzats a cribratge mitjançant angiografia coronària per TC (n = 452) vs. seguiment convencional (n = 447), tampoc va evidenciar una reducció significativa de l'objectiu primari compost (mortalitat per qualsevol causa, IAM no fatal o angina inestable) als 4 anys de seguiment, amb una *HR* 0,80 (IC95% 0,49-1,32; p = 0,38) (127). Finalment, el metanàlisi dels estudis *Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes (DYNAMIT)* i *DIAD* no va mostrar beneficis del cribratge sistemàtic d'isquèmia miocardiàica en subjectes amb DM2 de risc cardiovascular elevat (128). Tot i que els autors van concloure que no es disposa de l'evidència suficient per recomanar el cribratge rutinari d'IMS en persones amb DM, la manca d'estudis que avaluin l'efecte d'una intervenció específica associada a aquest cribratge constitueix la limitació principal a l'hora de demostrar els beneficis del cribratge rutinari d'IMS. D'altra banda, cal destacar que no es disposa d'estudis centrats exclusivament en població amb DM1.

A dia d'avui, no s'han dissenyat estudis que avaluin el benefici de la revascularització coronària en pacients diagnosticats d'IMS. Tal com s'ha comentat, l'estudi *DIAD* no va ser dissenyat com un estudi d'intervenció, de manera que el nombre d'angiografies coronàries i revascularitzacions no va diferir entre els dos grups d'aleatorització, cosa que resta vàlida als resultats de l'estudi (112). Altrament, la relació entre la IMS i la MAC significativa no sempre és constant i s'ha demostrat que el valor pronòstic de la IMS depèn principalment de la presència de lesions coronàries significatives (129). En conseqüència, alguns autors recomanen realitzar l'angiografia coronària a tots els pacients amb IMS per tal d'identificar aquells candidats a procediments de revascularització coronària (120). Així doncs, són necessaris estudis

d'intervenció controlats amb l'objectiu de demostrar la millora en el pronòstic associada al cribratge d'IMS.

1.4. Rigidesa arterial

1.4.1. Patogènia de la malaltia cardiovascular en la rigidesa arterial

La RA és una de les primeres manifestacions que es detecten com a conseqüència de la interacció entre els canvis dinàmics i crònics dels elements estructurals i cel·lulars de la paret arterial relacionats amb el procés d'arteriosclerosi (130). La formació dels productes de glicosilació avançada (131, 132), la inflamació sistèmica de baix grau (133), la disfunció endotelial (134) i determinats mediadors de la mineralització òssia (135) s'han proposat com a possibles mecanismes responsables d'aquest increment de rigidesa de la paret arterial a la DM1.

Actualment, la mesura de la velocitat de l'ona de pols aòrtica (VOPa o caròtida-femoral) es considera el mètode *gold standard* per a l'avaluació de la RA regional (136). La velocitat de propagació de l'ona de pols, formada per l'ona anterògrada i l'ona de reflexió, està inversament relacionada amb la distensió de la paret arterial. D'aquesta manera, la conseqüència d'un sistema arterial més rígid és l'increment en la velocitat de propagació de l'ona de pols. En condicions normals, les ones de reflexió generades a nivell de les artèries perifèriques arriben durant la diàstole, afavorint així la perfusió miocardiàca. En canvi, en un sistema arterial més rígid, el retorn prematur de les ones de reflexió durant la fase final de la sístole provoca un increment de la pressió de pols central (PPc), que es traduirà en una sobrecàrrega del ventricle esquerre i, per tant, una demanda més gran d'oxigen del miocardi (137). De fet, la RA s'associa a la hipertròfia ventricular esquerra, considerada un factor de risc d'esdeveniments coronaris (138). Simultàniament, l'augment de la PPc i el descens de la PAD provoquen una disminució del flux coronari durant la diàstole, afavorint l'aparició de la isquèmia subendocardiàca (136) (Figura 4). Per acabar, l'increment de la VOPa també reflecteix les alteracions de la paret arterial a nivell de les artèries coronàries (136).

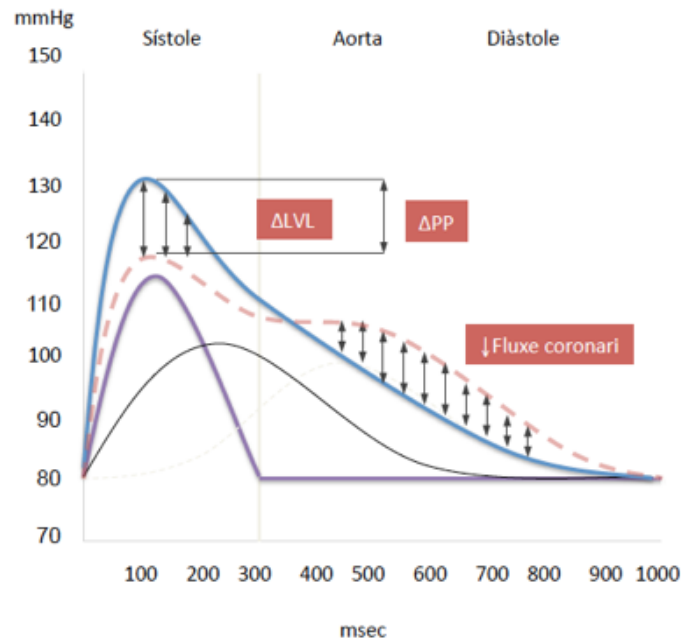


Figura 4. Ona de puls formada per l'ona anterògrada (línia lila) i l'ona de reflexió (línia negra). En condicions normals (línia discontinua), les ones de reflexió arriben durant la diàstole, afavorint la perfusió miocardiàca. En un sistema arterial rígid (línia blava), el retorn prematur de l'ona de reflexió durant la fase final de la sistole provoca l'increment de la pressió de puls (ΔPP), l'increment de la sobrecàrrega del ventricles esquerres (ΔLVL) i la disminució del flux arterial coronari. *Llauradó G. Diabetes mellitus tipus 1 i rigidesa arterial: avaluació no invasiva i mecanismes fisiopatològics implicats. [Tesi doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2013.*

1.4.2. Mesura no invasiva de la rigidesa arterial: velocitat de l'ona de puls aòrtica

La VOPa es considera el mètode d'elecció per a la mesura de la RA regional, atesa la seva validesa, senzillesa, precisió i reproductibilitat (136). Actualment, la mesura de la VOPa mitjançant tonometria d'aplanament és la tècnica que disposa de més evidència quant al seu valor pronòstic, mentre que la velocitat de l'ona de puls (VOP) mesurada en altres territoris, com ara la VOP braquial o femoro-tibial, no han demostrat el seu valor predictiu de MCV (139). La tonometria d'aplanament permet el registre de l'ona de puls mitjançant l'aplicació d'un sensor de pressió sobre la paret arterial. El registre de les ones s'obté de forma transcutània a nivell de l'artèria caròtide comuna dreta i l'artèria femoral comuna dreta, i es mesura el temps que triga el peu de l'ona en recórrer una distància determinada (temps de trànsit $-\Delta t-$). Aquesta mesura es pot obtenir de forma simultània o seqüencial mitjançant l'enregistrament electrocardiogràfic simultani (Figura 5). La distància recorreguda per l'ona de puls s'assumeix com la distància entre els dos punts d'enregistrament (ΔD). Així

1. Introducció

doncs, la VOP es calcula dividint la distància entre el temps de trànsit ($VOP = \Delta D / \Delta t$) (136).

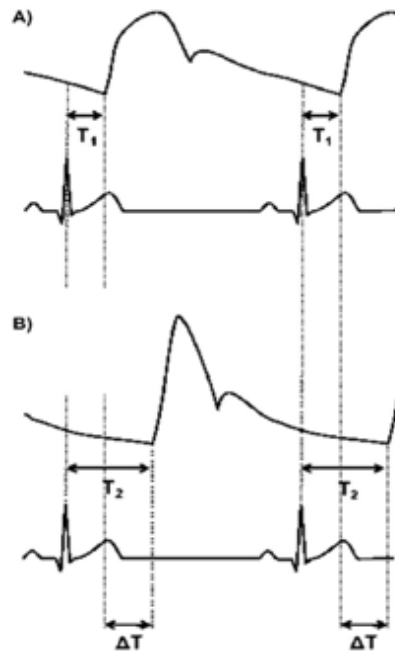


Figura 5. Càlcul del temps de trànsit (Δt) mitjançant el mètode *foot-to-foot*. $VOP = \Delta D / \Delta t = \Delta D / (T_2 - T_1)$ (m/s). (A) Temps entre l'ona R de l'ECG i el peu de l'ona de pulsos carotídia (T_1). (B) Temps entre l'ona R de l'ECG i el peu de l'ona de pulsos femoral (T_2). Sulakova T et al. *The importance of pulse wave velocity measurement in paediatric population with increased risk of cardiovascular diseases – Type 1 diabetes and chronic kidney disease*. *Cor et vasa* 2016;58:e623-e630.

El principal inconvenient de la mesura de la VOPa mitjançant tonometria d'aplanament és que la distància utilitzada és una estimació de la distància real entre els dos punts d'enregistrament, fet que pot influir de forma significativa en els valors de la VOPa (140). Tot i que s'han proposat diverses estratègies per obtenir la distància estimada, no existeix consens sobre quina és la mesura més adequada. Els estudis demostren que la mesura de la distància total entre el punt de registre carotídi i femoral sobreestima la distància real mesurada mitjançant RMN un 25,4%, mentre que altres mètodes subestimen la distància real entre el 10,3 i el 29,2% (140). Per tal d'estandarditzar la mesura de la distància, el 2011 es va publicar un nou consens on es va proposar utilitzar el 80% de la distància total entre l'artèria caròtide comuna i l'artèria femoral comuna com a mesura de la distància estimada més precisa, sobreestimant la distància real només un 0,4% (141). Posteriorment, s'han proposat altres estratègies per calcular la distància estimada mitjançant models de regressió lineal múltiple que tenen en

compte l'edat i el pes, però que resulten de poca utilitat en la pràctica clínica habitual (142).

L'ecocardiograma i la RMN constitueixen altres mètodes disponibles per a l'avaluació de la RA regional. Tot i que la mesura de la VOPa mitjançant ecocardiograma es correlaciona amb la mesura per tonometria d'aplanament (143), el seu ús no ha estat tan estès i l'evidència sobre el seu valor pronòstic és escassa (130). Per la seva banda, l'avaluació de la VOPa mitjançant RMN permet el registre simultani a dos punts de l'artèria aorta i la mesura exacta de la distància entre els dos punts d'enregistrament (144). Tanmateix, l'escassa evidència disponible comparat amb altres mètodes de mesura, el temps necessari per realitzar l'exploració i el seu cost elevat limiten el seu ús.

1.4.3. Rigidesa arterial i diabetis mellitus tipus 1

A l'actualitat, nombrosos estudis han confirmat l'increment de la RA avaluada mitjançant la VOPa en adolescents i adults amb DM1 comparat amb població sense DM, inclús després d'ajustar pels FRCV (133, 145-148). Els diferents mètodes de mesura de la VOPa, com ara la tonometria d'aplanament, els mètodes oscil·lomètrics i, recentment, la RMN, han descrit aquest increment de la RA en població amb DM1. A diferència d'aquests resultats, Bradley *et al.* no han observat diferències en la VOPa en adolescents amb DM1 respecte al grup control (149).

Els paràmetres de l'anàlisi de la ona de pols, principalment l'índex d'augmentació (IA), s'han utilitzat com a marcadors indirectes de la RA. Tot i que alguns estudis han descrit un increment de l'IA en DM1 (150), d'altres no han evidenciat diferències respecte al grup control (151). De fet, s'ha demostrat que els valors de l'IA no es correlacionen amb la VOPa després d'ajustar pels FRCV a la DM1 (152). Així doncs, no es recomana la determinació de l'IA com a substitut de la VOPa per a l'avaluació de la RA en aquesta població.

Tot i que els mecanismes responsables de l'increment precoç de la rigidesa de la paret arterial es desconeixen, s'ha demostrat una associació entre la VOPa i els diferents FRCV clàssics en persones amb DM1. En primer lloc, s'ha descrit una associació entre el control glucèmic i la VOPa en adolescents i adults joves amb DM1, independentment de la resta de FRCV (153, 154). Alguns autors

han proposat que la variabilitat glucèmica podria participar en l'increment de la RA i, al mateix temps, l'ús de la teràpia amb infusor subcutani continu d'insulina s'ha associat a un increment menor de la VOPa en adults amb DM1 (148). No obstant això, estudis amb monitorització contínua de glucosa no han descrit una correlació entre les mesures de variabilitat glucèmica i la VOPa (155).

Els resultats de l'estudi *SEARCH for Diabetes in Youth* han demostrat que la PA i les alteracions lipídiques són factors determinants de la RA en anàlisis transversals (146, 154, 156) i contribueixen a la progressió de la RA en estudis prospectius (157). Estudis recents han demostrat una associació entre l'increment de la VOPa i alteracions lipídiques proaterogèniques avaluades mitjançant l'anàlisi de lipoproteïnes amb RMN en adults amb DM1, tot i presentar un perfil lipídic convencional menys aterogènic (158). Per altra banda, els nivells d'apolipoproteïna B han esdevingut predictors de la VOPa en adolescents amb DM1 que presenten un perfil lipídic convencional sense alteracions, independentment dels nivells de colesterol LDL i de la resta de FRCV clàssics (159).

La RI contribueix significativament a l'envelliment de la paret vascular i a l'increment de la RA (160). S'ha demostrat que la RI és un predictor independent d'increment de la VOPa durant un seguiment de 5 anys a la cohort prospectiva de l'estudi *SEARCH CVD*. D'altra banda, l'adipositat central, un altre dels components principals de la síndrome metabòlica, també s'ha associat a la RA en població adolescent amb DM1 (157, 161). Els mecanismes responsables de la relació entre la RI i la RA a la DM1 no són ben coneguts. En presència de RI, la disminució de la producció d'òxid nítric dependent d'insulina a través de la via de senyalització *PI3k/Akt*, la inflamació sistèmica de baix grau, l'estrès oxidatiu i l'activació inapropiada del sistema nerviós simpàtic representen alguns dels possibles mecanismes que afavoririen l'aparició de la RA (96, 101, 162).

Finalment, la RA es considera un signe precoç d'arteriosclerosi i dany vascular (163), de manera que la seva avaluació pot ajudar a entendre el desenvolupament de la MCV abans de l'aparició d'un esdeveniment cardiovascular. De fet, la VOPa ha esdevingut un predictor independent de mortalitat global i morbimortalitat cardiovascular en diferents poblacions (164-167). En persones amb DM1, estudis transversals han observat una associació entre la VOPa i la presència de complicacions cardiovasculars (168). No obstant

això, actualment no es disposa d'estudis prospectius que avaluin el valor predictiu de la VOPa en aquesta població.

1.5. Justificació

En resum, la DM1 s'associa a un excés de risc de MCV no explicat completament pels FRCV clàssics. S'ha demostrat que els models de predicció del risc de MCV convencionals subestimen el risc de presentar un esdeveniment cardiovascular en persones amb DM1. Per aquest motiu, existeix la necessitat d'elaborar nous models de predicció de risc específics per a la DM1. En aquest sentit, l'*ST1RE*, específicament dissenyat per aquesta població, ha demostrat una capacitat de discriminació superior a la dels models de predicció convencionals. No obstant això, aquest model va ser desenvolupat i validat a partir d'una cohort formada per població majoritàriament danesa, de manera que actualment es desconeix la seva validesa per identificar les persones amb un risc cardiovascular elevat en àrees geogràfiques diferents. D'altra banda, l'*ST1RE* té en compte un nombre considerable de variables per obtenir l'estimació del risc de MCV, cosa que podria desincentivar el seu ús a la pràctica clínica diària. Per aquests motius, són necessàries noves estratègies per simplificar i millorar l'estratificació del risc cardiovascular.

En primer lloc, la Sle es considera un marcador útil per identificar les persones amb diabetis doble i s'ha associat de forma independent a la presència de MCV en persones amb DM1. En canvi, no s'ha avaluat el seu paper potencial com a predictor en models de risc específics, tot i que, a dia d'avui, es disposi de diferents equacions relativament senzilles d'aplicar. En segon lloc, la prevalença d'IMS és elevada a la DM1 i la seva presència s'associa a un pitjor pronòstic, de manera que la seva identificació precoç és primordial. Malgrat això, no es disposa d'evidència suficient per recomanar el seu cribratge rutinari ni de models de risc específics per identificar el subjectes amb un risc més elevat de presentar-ne. Per últim, la RA es considera un signe precoç d'arteriosclerosi i ha demostrat ser un predictor independent de MCV en diferents poblacions. No obstant això, no existeixen estudis que avaluin el valor predictiu de la VOPa en la predicció del risc cardiovascular en població amb DM1.

1. Introducció

Tenint en compte aquestes premisses, ens vam plantejar avaluar el paper de la Sle en la predicció del risc de MCV a 10 anys segons l'*ST1RE*. Al mateix temps, ens vam proposar identificar els factors predictors de la IMS, amb especial interès en el paper de la Sle, com també elaborar el primer model de predicció específic per a la detecció d'IMS en persones amb DM1 i sense MCV prèvia. Finalment, vam avaluar la relació entre la VOPa, com a signe d'arteriosclerosi subclínica, i la predicció del risc de MCV a 10 anys segons l'*ST1RE*.

2. Hipòtesis

2. Hipòtesis

Tenint en compte els aspectes desenvolupats a l'apartat anterior, les nostres hipòtesis de treball són:

1. L'avaluació de la RI mitjançant la Sle permetrà identificar els adults amb DM1 i sense MCV prèvia que presenten un risc cardiovascular més elevat i, d'aquesta manera, simplificarà l'estratificació del risc de MCV en aquesta població.
2. La IMS serà prevalent en adults amb DM1 de ≥ 10 anys d'evolució i sense MCV prèvia, i l'avaluació de la RI mitjançant la Sle permetrà identificar aquelles persones amb un risc més elevat de presentar-ne. Al mateix temps, l'elaboració del primer model específic permetrà millorar la predicció d'IMS en aquest mateix grup d'individus, comparat amb els models de predicció prèviament existents.
3. L'avaluació de la VOPa, com a mesura no invasiva de RA central, permetrà identificar els adults amb DM1 i sense MCV que presenten un risc cardiovascular més elevat.

3. Objectius

3. Objectius

Objectiu primari

1. Avaluar el paper de la Sle en la predicció del risc de MCV a 10 anys en adults amb DM1 i sense MCV prèvia segons l'*ST1RE*, com també establir punts de tall de la Sle útils per identificar els individus amb un risc de MCV més elevat.

Objectius secundaris




1. Avaluar la prevalença d'IMS detectada per *SPECT* de perfusió miocardiàca d'estrès en adults amb DM1 de ≥ 10 anys d'evolució i sense MCV prèvia, com també desenvolupar un model de predicció de risc específic per a la detecció d'IMS, centrant-nos principalment en el paper de la Sle, en aquest mateix grup d'individus.
2. Avaluar el paper de la VOPa, com a mesura no invasiva de RA central, en la predicció del risc de MCV a 10 anys en adults amb DM1 i sense MCV prèvia segons l'*ST1RE*, i també establir punts de tall de la VOPa útils per identificar els individus amb un risc de MCV més elevat.

4. Compendi de publicacions

4.1. Article 1: Cano A, Llauradó G, Albert L, Mazarico I, Astiarraga B, González-Sastre M, Martínez L, Fernández-Veledo S, Simó R, Vendrell J, González-Clemente JM. Utility of insulin resistance in estimating cardiovascular risk in subjects with type 1 diabetes according to the scores of the Steno Type 1 Risk Engine. J Clin Med 2020; 9(7): 2192.

Article

Utility of Insulin Resistance in Estimating Cardiovascular Risk in Subjects with Type 1 Diabetes According to the Scores of the Steno Type 1 Risk Engine

Albert Cano ^{1,†}, Gemma Llauradó ^{2,3,4,†} , Lara Albert ¹ , Isabel Mazarico ¹, Brenno Astiarraga ^{3,4,5}, Montserrat González-Sastre ⁶, Laia Martínez ⁵, Sonia Fernández-Veledo ^{3,4,5}, Rafael Simó ^{4,7} , Joan Vendrell ^{3,4,5} and José-Miguel González-Clemente ^{1,3,4,*}

- ¹ Department of Endocrinology and Nutrition, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí 1, 08208 Sabadell, Spain; ACANO@tauli.cat (A.C.); LAlbert@tauli.cat (L.A.); imazarico@tauli.cat (I.M.)
 - ² Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Universitat Autònoma de Barcelona, Pg. Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain; gllauradoc@gmail.com
 - ³ Institut d'Investigacions Sanitàries Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira i Virgili, Avda. de la Universitat, 43204 Reus, Spain; bdastiarraga@gmail.com (B.A.); sonia.fernandezveledo@gmail.com (S.F.-V.); jvortega2002@gmail.com (J.V.)
 - ⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, 08029 Madrid, Spain; rafael.simo@vhir.org
 - ⁵ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, C. Dr Mallafré Guasch 4, 43005 Tarragona, Spain; laiamguasch@gmail.com
 - ⁶ Ophthalmology Department, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí 1, 08208 Sabadell, Spain; montse_gonzalez_sastre@hotmail.com
 - ⁷ Diabetes and Metabolism Research Unit, Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Pg. de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain
- * Correspondence: josmi.gonza@gmail.com; Tel.: +34-93-745-84-12
 † These authors also contributed equally to this work.

Received: 5 June 2020; Accepted: 8 July 2020; Published: 11 July 2020



Abstract: Background: We sought to assess the potential of insulin resistance (IR) for estimating cardiovascular disease (CVD) risk in adults with type 1 diabetes (T1DM) according to the scores of the Steno Type 1 Risk Engine (ST1RE). Methods: A total of 179 adults with T1DM (50.8% men, age 41.2 ± 13.1 years, duration of T1DM 16 (12–23) years) without established CVD were evaluated. IR was assessed by the estimation of insulin sensitivity (eIS) using two validated prediction equations: the estimated insulin sensitivity developed from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (eIS-EDC) and the estimated insulin sensitivity developed from Coronary Artery Calcification in T1DM Study (eIS-CACTI) ST1RE was used to estimate 10-year CVD risk and to classify subjects into three groups according to their risk: low ($<10\%$; $n = 105$), moderate ($10\text{--}20\%$; $n = 53$), and high ($\geq 20\%$; $n = 21$). Results: Both eIS-EDC and eIS-CACTI correlated negatively with ST1RE scores (eIS-EDC: $r = -0.636$, $p < 0.001$; eIS-CACTI: $r = -0.291$, $p < 0.001$). The C-statistic for predicting moderate/high risk and high risk was 0.816 (95% confidence interval (CI): 0.754–0.878) and 0.843 (95% CI: 0.772–0.913), respectively, for the eIS-EDC equation, and was 0.686 (95% CI: 0.609–0.763) and 0.646 (95% CI: 0.513–0.778), respectively, for the eIS-CACTI equation. The eIS-EDC equation had a significantly higher C-statistic both for moderate-/high-risk ($p = 0.001$) and high-risk ($p = 0.007$) subjects. Two cut-off points of eIS-EDC were identified for detecting moderate/high risk ($8.52 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; sensitivity 74% and specificity 76%) and high risk ($8.08 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$;

sensitivity 65% and specificity 95%) with potential applicability in clinical practice. Conclusions: eIS negatively correlates with the score of CVD risk in the ST1RE. Two cut-off points of eIS are reported with potential utility in clinical practice for detecting adults with T1DM with the highest CVD risk.

Keywords: type 1 diabetes; cardiovascular risk; steno type 1 risk engine; estimated insulin sensitivity; insulin resistance

1. Introduction

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) remains a serious chronic disorder with an estimated life-expectancy loss of about 11 years in men and 13 years in women, mainly due to cardiovascular disease (CVD), with coronary artery disease (CAD) representing up to one-third of this loss [1]. Indeed, CVD is the leading cause of death in people with T1DM, with an estimated relative incidence 2–8 times higher than that reported in people without the condition [2–5]. While recent epidemiological studies have reported lower relative risk of CVD and CAD than previously described [4], CVD risk remains unacceptably high for people with T1DM [6,7], and simple and easy-to-use scores for accurately classifying people with T1DM according to their estimated CVD risk are still urgently needed as a first step for decreasing CVD burden in T1DM.

Several risk scores for estimating CVD risk have been developed both in the general population (e.g., Framingham Risk Score) [8] and in people with type 2 diabetes (United Kingdom Prospective Diabetes Study-UKPDS-Risk Engine) [9], but these scores clearly underestimate CVD risk in T1DM [10]. In the last 10 years, three risk scores have been specifically developed for estimating CVD risk in people with T1DM. The first score was initially developed in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) study, and was aimed to estimate CAD risk [11]. The second one, from the Swedish National Diabetes Register, was developed in people with T1DM with or without previous CVD and estimated 5-year CVD risk [12]. The third risk score was developed in a large cohort of the Steno Diabetes Center for estimating 10-year CVD risk using the Steno Type 1 Risk Engine (ST1RE) [13]. Of note, the ST1RE was published shortly after the release from the American Heart Association/American Diabetes Association of a Scientific Statement on T1DM and CVD in which the need for developing such tools was specified as a priority line of research [2]. The three scores consider 4–10 clinical variables for classifying subjects according to their estimated risk, which might discourage their routine use. In fact, none of the aforementioned risk scores seem to be used widely in clinical practice. Consequently, from a clinical point of view, it would seem that simpler scores might be better suited to routine clinical practice.

It is well known that some patients with T1DM can also have a certain degree of insulin resistance (IR)—a condition that has been termed “double diabetes” [14,15]. Patients with double diabetes have an increased risk for CVD events. The homeostasis model of assessment for insulin resistance (HOMA-IR) [16] was developed to estimate insulin sensitivity in non-diabetic individuals and those with non-insulin-dependent diabetes. In contrast to healthy subjects, in whom insulin secretion adapts to insulin resistance, subjects with T1DM lack endogenous insulin secretion, and therefore measurements of insulin concentrations by immunoassays or by insulin resistance indices such as HOMA-IR are not helpful in assessing insulin sensitivity [17,18]. Since 2000, several equations have been developed and validated against data from euglycemic-hyperinsulinemic clamp tests (the gold standard) to estimate whole-body insulin sensitivity or its inverse function, insulin resistance, in this population [19–21]. In contrast to the aforementioned scores for estimating CVD risk, these equations need fewer clinical characteristics to be run, ranging from 3 to 5, which could be an advantage for their implementation in clinical practice if they are proven to be good tools for estimating CVD risk. To the best of our knowledge, however, no previous attempt has been made to evaluate the potential relationship between the estimation of insulin sensitivity (eIS) and the estimated CVD risk assessed by

risk prediction models in T1DM. Accordingly, the present study aimed to explore the potential of the estimation of IR (or its inverse function: $-eIS$) for the prediction of 10-year CVD risk in adults with T1DM according to the scores of the ST1RE. For this purpose, we evaluated a group of adults with T1DM with similar clinical characteristics to those of the cohort of the Steno Diabetes Center where the ST1RE was developed.

2. Methods

2.1. Study Subjects

One hundred and seventy-nine patients aged 18–65 years, with T1DM of at least 10 years duration and without established CVD (CAD, cerebrovascular accident, or peripheral artery disease), were included in the study. Subjects were consecutively recruited from our outpatient clinic. Exclusion criteria included the following: (i) chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation [22]) <60 mL/min/1.73 m²), (ii) any other acute/chronic condition associated with an inflammatory response (e.g., acute or chronic inflammatory or infectious diseases), (iii) use of anti-inflammatory drugs in the previous 6 months, (iv) malignant disease in the previous 5 years (except basal cell carcinoma), (v) hospitalization in the previous 2 months, (vi) arrhythmia (other than atrial premature complex), and (vii) pregnancy. The study protocol was approved by our hospital ethics committee (Parc Taulí Research Ethics Committee, reference number 2013563, date of approval 18/6/2013) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All subjects gave their written informed consent before participating in the study.

2.2. Study Design

The study methods have been previously described in detail [23]. All subjects underwent standardized clinical anamnesis and physical examination. The following information was recorded using a predefined standardized form: age, sex, diabetes duration, family history of premature CVD (defined as CVD occurring before the age of 55 in males and 65 in female first-degree relatives), physical activity (International Physical Activity Questionnaire) [24], active smoking, alcohol intake, insulin dose, and the use of any other medication. Body weight, height, and waist and hip circumferences were registered. Systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, respectively) were measured and mean arterial pressure (MAP) was calculated as $1/3$ SBP + $2/3$ DBP. After overnight fasting, venous blood samples were taken and complete blood counts, fasting plasma glucose, HbA_{1c}, creatinine, and lipid profile were determined. Hypertension was defined as BP $> 140/90$ mmHg [25] and/or taking antihypertensive drugs. Dyslipidemia was defined as having concentrations of total cholesterol > 200 mg/dL, triglycerides > 150 mg/dL, HDL-cholesterol < 40 mg/dL, LDL-cholesterol > 130 mg/dL [26], and/or receiving drug treatment for dyslipidemia.

2.2.1. Laboratory Analyses

HbA_{1c} was determined by high-performance liquid chromatography (Menarini Diagnostics, Firenze, Italy). Total serum cholesterol, triglycerides, and HDL-cholesterol were measured using standard enzymatic methods. LDL-cholesterol was estimated with the Friedewald formula [27].

2.2.2. Insulin Resistance

Two different equations previously developed and validated against euglycemic-hyperinsulinemic clamp data in two independent studies (Pittsburgh EDC Study and Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes -CACTI- Study) for estimating IR in adults with T1DM were used in the present study. As both equations provide an eIS , the lower the eIS , the higher the IR. The EDC equation was initially developed in the Pittsburgh EDC Study [19] and subsequently adapted by Kilpatrick et al. for the use of HbA_{1c}, instead of HbA₁ in the DCCT/EDIC cohort [28]. The EDC equation considers glycemic control, waist-to-hip ratio (WHR) and BP (eIS -EDC = $24.31 - 12.22 \times (WHR) -$

$3.29 \times (\text{hypertension } 0 = \text{No}; 1 = \text{Yes}) - 0.57 \times (\text{HbA}_{1c}, \%)$ [28]. The CACTI equation considers waist circumference, daily insulin dose per kilogram body weight, triglycerides and DBP (eIS-CACTI = $4.1075 - 0.01299 \times (\text{waist, cm}) - 1.05819 \times (\text{insulin dose, UI}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}) - 0.00354 \times (\text{triglycerides, mg/dL}) - 0.00802 \times (\text{DBP, mmHg})$) [21].

2.2.3. Assessment of Microvascular Complications

Peripheral polyneuropathy was assessed through a previously described two-step protocol combining the 15-item Michigan Neuropathy Screening Instrument questionnaire and a physical examination [29]. The same ophthalmologist, who was unaware of the clinical characteristics of participants, always evaluated the presence and degree of diabetic retinopathy. Subjects were classified into the following three groups according to the degree of retinopathy: no retinopathy, non-proliferative retinopathy or proliferative retinopathy. Nephropathy was assessed by the measurement of urinary albumin/creatinine ratio. Subjects with a ratio greater than 30 mg/g [30], or previously treated with converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (for microalbuminuria or macroalbuminuria), were classified as having diabetic nephropathy.

2.2.4. Steno Type 1 Risk Engine

The clinical characteristics of subjects included in the present study were used to estimate their 10-year risk of CVD events according to the ST1RE [13], accessible at www.sdcc.dk/T1riskengine. The ST1RE considers the following clinical characteristics: age, sex, smoking habit, exercise, T1DM duration, SBP, LDL-cholesterol, HbA_{1c}, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation), and micro/macroalbuminuria. Based on the obtained score, subjects were classified into 3 groups according to their risk: low (<10%; $n = 105$), moderate (10–20%; $n = 53$), and high ($\geq 20\%$; $n = 21$).

2.3. Statistical Analyses

All data were tested for normality using the Shapiro–Wilk test. Data are presented as percentages, means (standard deviation (SD)) for normally distributed quantitative variables, or medians (interquartile ranges) for non-normally distributed quantitative variables. Non-normally distributed quantitative variables were used after performing a \log_{10} transformation. One-way analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal–Wallis test was used for comparisons between groups of normally and non-normally distributed quantitative variables, as needed. The Bonferroni procedure (parametric) and the Dunn’s test (non-parametric) were used for post hoc analyses for multiple comparisons. Spearman coefficients were calculated to assess potential correlations among variables of interest. Multivariate linear regression analyses were performed to assess the potential independent relationships between 10-year CVD risk according to the ST1RE and the eIS-EDC and the eIS-CACTI equations. We tested both eIS-EDC and eIS-CACTI for discrimination using the C-statistic from logistic regression models. The C-statistic, also known as the area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve (AUC), is an overall measure of goodness of fit for binary outcomes. Thus, it represents the probability that a randomly selected subject who experienced the outcome will have a higher predicted probability of having the outcome occur than a randomly selected subject who did not experience the outcome. ROC curves were constructed to represent C-statistic values and the prediction of 10-year CVD risk in the ST1RE. ROC curves were plotted for both moderate/high- and high-risk groups according to either eIS-EDC or eIS-CACTI results. Subsequently, the equality between the different ROC curve areas obtained with eIS equations for each risk group was tested. The best eIS cut-off point for each equation and each risk group was selected based on the Youden Index calculation. Two-tailed p -values < 0.05 were considered statistically significant. The calculations and figures were made using STATA v.13.1 for Mac (StataCorp LP, College Station, TX, USA) and GraphPad Prism software v 6.0 for Mac (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

3. Results

A total of 179 patients with T1DM were included in the study. Their main clinical characteristics stratified by estimated CVD risk (low, moderate, and high) are shown in Table 1. When compared with the low- and moderate-risk groups, subjects in the high-risk group were older and had a higher prevalence of hypertension and dyslipidemia. They also had worse glycemic control, longer diabetes duration, higher prevalence of microvascular complications, and greater higher body-mass index and WHR. Finally, eIS decreased as estimated CVD risk increased (Figure 1, panel A and B).

Table 1. Clinical and metabolic characteristics of patients with type 1 diabetes stratified by 10-year cardiovascular disease (CVD) risk according to the Steno Type 1 Risk Engine.

	Whole Population (n = 179)	Low-Risk (n = 105)	Moderate-Risk (n = 53)	High-Risk (n = 21)	p for Trend
Clinical Characteristics					
Age (Years)	41.2 (13.1)	32.5 (8.3)	50.8 (6.0) *	60.7 (6.6) ^{†‡}	<0.001
Sex (Male/Female), n	91/88	52/53	29/24	10/11	NS
Current Smokers, n (%)	57 (31.8)	31.0 (29.5)	21 (39.6) *	5 (23.8)	0.012
Regular Exercise, n (%)	142 (79.3)	86 (81.9)	40 (75.5)	16 (76.2)	0.597
Family History of Premature CVD, n (%)	16 (8.9)	7 (6.7)	6 (11.3)	3 (14.3)	NS
Family History of T2DM, n (%)	37 (20.7)	16 (15.2)	15 (28.3)	6 (28.6)	NS
Hypertension, n (%)	49 (27.4)	15 (14.3)	20 (33.7) *	14 (66.7) ^{†‡}	<0.001
Dyslipidemia, n (%)	98 (54.6)	40 (38.1)	40 (75.5) *	18 (85.7) [†]	<0.001
Diabetes					
Diabetes Duration (years)	16 (12–23)	14 (20–22)	18 (15–27) *	20 (15–29) [†]	<0.001
Total Insulin Doses (UI/kg·day)	0.6 (0.5–0.8)	0.6 (0.5–0.8)	0.7 (0.6–0.8)	0.6 (0.5–0.7)	NS
Microvascular Complications, n (%)	68 (38.4)	28 (27.2)	23 (43.4)	18 (81.0) ^{†‡}	<0.001
Retinopathy, n (%)					NS
None, n (%)	138 (77.1)	86 (81.9)	40 (75.5)	12 (57.1)	
Non-Proliferative, n (%)	20 (11.2)	9 (8.6)	6 (11.3)	5 (23.8)	
Proliferative, n (%)	21 (11.7)	10 (9.5)	7 (13.2)	4 (19.1)	
Nephropathy, n (%)	41 (23.2)	14 (13.6)	15 (28.3)	12 (57.1) ^{†‡}	<0.001
Neuropathy, n (%)	7 (3.9)	1 (1.0)	3 (5.7)	3 (14.3) [†]	0.011
Anthropometric Measurements					
Weight (kg)	71.7 (13.0)	69.8 (12.4)	75.2 (14.3) *	72.0 (10.7)	0.045
BMI (kg/m ²)	25.4 (3.7)	24.3 (3.2)	26.6 (3.8) *	27.8 (4.4) [†]	<0.001
Waist-to-hip ratio	0.88 (0.81–0.94)	0.84 (0.77–0.90)	0.93 (0.86–0.99) *	0.94 (0.90–0.98) [†]	<0.001
Blood Pressure					
SBP (mmHg)	125.6 (12.1)	121.8 (11.0)	128.8 (11.2) *	136.9 (10.7) ^{†‡}	<0.001
DBP (mmHg)	72.0 (8.9)	70.1 (8.2)	74.4 (8.7) *	75.7 (10.1) [†]	0.002
MAP (mmHg)	89.9 (9.1)	87.3 (8.4)	92.5 (8.5)	96.1 (9.6)	<0.001
Laboratory Parameters					
Fasting Plasma Glucose (mmol/L)	8.2 (3.8)	7.8 (3.5)	8.4 (3.8)	9.5 (4.5)	NS
HbA _{1c} (%)	7.8 (1.0)	7.6 (1.0)	8.0 (1.0)	8.5 (1.1) [†]	<0.001
HbA _{1c} (mmol/mol)	61.8 (11.4)	59.2 (11.0)	63.7 (10.5)	69.9 (11.6)	
Urinary ACR (mg/g)	4.7 (2.7–10.6)	4.1 (2.4–7.7)	6.1 (3.0–9.8)	14.0 (5.3–54.0) ^{†‡}	<0.001
eGFR (mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)	103.4 (91.2–113.6)	108.7 (05.0–117.7)	99.2 (91.8–104.0) *	83.2 (73.3–93.6) ^{†‡}	<0.001
Total Cholesterol (mg/dL)	177.9 (158.5–201.1)	174.0 (154.7–197.2)	181.7 (166.3–201.1)	197.2 (170.1–224.3)	NS
HDL-Cholesterol (mg/dL)	65.7 (50.3–77.3)	61.9 (50.3–73.5)	65.7 (54.1–81.2)	65.7 (58.0–85.1) [†]	0.40
LDL-Cholesterol (mg/dL)	96.7 (81.2–112.1)	96.7 (85.1–112.1)	92.8 (81.2–108.3)	100.5 (88.9–119.9)	NS
Triglycerides (mg/dL)	64.6 (53.1–79.7)	63.8 (47.8–77.9)	64.7 (55.8–79.7)	67.3 (60.2–97.4)	NS
Estimated Insulin Sensitivity					
eIS-EDC (mg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	8.6 (6.1–10.0)	9.5 (8.4–10.4)	6.9 (5.4–8.8) *	5.6 (4.1–6.8) ^{†‡}	<0.001
eIS-CACTI (mg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	4.4 (3.4–5.5)	4.9 (3.5–6.0)	4.0 (3.3–4.6) *	3.6 (2.7–5.0) [†]	<0.001

Data are given as percentages, mean (SD) or median (interquartile range). CVD: cardiovascular disease. T2DM: type 2 diabetes. BMI: body mass index. WHR: waist-to-hip ratio. SBP: systolic blood pressure. DBP: diastolic blood pressure. MAP: mean arterial pressure. ACR: urinary albumin to creatinine ratio. eGFR: estimated glomerular filtration rate. HDL: high-density lipoprotein. LDL: low-density lipoprotein. eIS-EDC: estimated insulin sensitivity developed from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. eIS-CACTI: estimated insulin sensitivity developed from Coronary Artery Calcification in T1DM Study. * $p < 0.05$ for moderate-risk compared with low-risk; [†] $p < 0.05$ for high-risk compared with low-risk; and [‡] $p < 0.05$ for high-risk compared with moderate-risk.

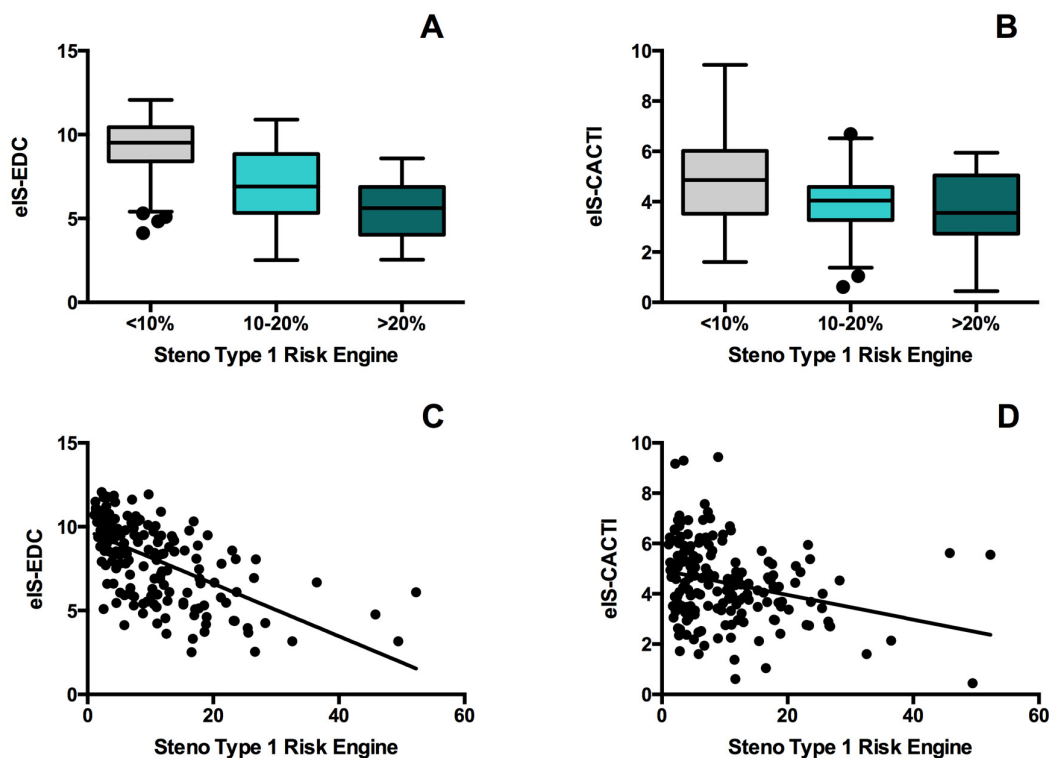


Figure 1. Comparison of eIS-EDC (estimated insulin sensitivity developed from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study) (A) and eIS-CACTI (estimated insulin sensitivity developed from Coronary Artery Calcification in T1DM Study) (B) for the Steno Type 1 Risk Engine low (<10%), moderate (10–20%) and high-risk ($\geq 20\%$) groups. Spearman correlation coefficient for the association between eIS-EDC (C) and eIS-CACTI (D) and Steno Type 1 Risk Engine risk score.

Spearman coefficients for correlations of eIS-EDC and eIS-CACTI with clinical characteristics are shown in Table 2. In univariate analyses, both eIS-EDC and eIS-CACTI correlated negatively with the ST1RE score (eIS-EDC: $r = -0.635$, $p < 0.001$; eIS-CACTI: $r = -0.291$, $p < 0.001$) (Figure 1, panel C and D). In addition, a positive correlation between eIS-EDC and eIS-CACTI was found ($r = 0.487$, $p < 0.001$). The correlation between the eIS-EDC with the ST1RE score was maintained ($\beta = -0.231$; $p = 0.011$) after adjusting for the rest of traditional cardiovascular risk factors (age, gender, smoking, hypertension, dyslipidemia, and BMI). Nevertheless, the association between the eIS-CACTI with the ST1RE score was lost ($\beta = -0.104$; $p = 0.061$).

To evaluate the potential of eIS for predicting the estimated CVD risk according to the ST1RE, we developed one regression model for moderate/high-risk patients and another for high-risk patients. The C-statistic of eIS-EDC was 0.816 (95% confidence interval (CI): 0.754–0.878) for predicting moderate/high risk and 0.843 (95%CI: 0.772–0.913) for predicting high risk according to the ST1RE (Figure 2, panel A and C). The best cut-off points of eIS-EDC were $8.52 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (sensitivity 74%; specificity 76%) and $8.08 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (sensitivity 65%; specificity 95%) for moderate/high and high risk, respectively. The C-statistic of eIS-CACTI was 0.686 (95%CI: 0.609–0.763) for predicting moderate/high risk and 0.646 (95%CI: 0.513–0.778) for predicting high risk (Figure 2, panel B and D). The best cut-off points of eIS-CACTI were $4.66 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (sensitivity 58%; specificity 79%) and $3.43 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (sensitivity 78%; specificity 50%) for moderate/high and high risk, respectively. The area under the ROC curve for predicting the estimated CVD risk (according to the ST1RE) was significantly higher for the eIS-EDC equation than for the eIS-CACTI equation, both for moderate/high-risk subjects (0.816 vs. 0.686; $p = 0.001$) and for high-risk subjects (0.843 vs. 0.646; $p = 0.007$).

Table 2. Spearman coefficients (rho) for correlations of the two estimated insulin sensitivity equations with clinical factors.

	eIS-EDC		eIS-CACTI	
	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>
Clinical Characteristics				
Age (Years)	−0.545	<0.001	−0.189	0.012
Female Sex	0.382	<0.001	0.338	<0.001
Family History of T2DM	−0.079	0.296	−0.082	0.275
Hypertension	−0.726	<0.001	−0.135	0.072
Dyslipidemia	−0.382	<0.001	−0.308	<0.001
Diabetes				
Diabetes Duration (Years)	−0.255	<0.001	−0.010	0.891
Total Insulin Doses (UI/kg·day)	−0.092	0.223	−0.744	<0.001
Microvascular Complications	−0.490	<0.001	−0.045	0.551
Retinopathy	−0.251	<0.001	−0.014	0.859
Nephropathy	−0.580	<0.001	−0.113	0.137
Peripheral Neuropathy	−0.058	0.444	−0.057	0.453
Anthropometric Measurements				
Weight (kg)	−0.333	<0.001	−0.543	<0.001
BMI (kg/m ²)	−0.380	<0.001	−0.507	<0.001
WHR	−0.748	<0.001	−0.563	<0.001
Blood Pressure				
SBP (mmHg)	−0.435	<0.001	−0.359	<0.001
DBP (mmHg)	−0.422	<0.001	−0.382	<0.001
Laboratory Parameters				
HbA _{1c} (%)	−0.354	<0.001	−0.280	<0.001
Urinary ACR (mg/g)	−0.125	0.095	0.048	0.523
Total Cholesterol (mg/dL)	0.002	0.980	−0.020	0.824
HDL-Cholesterol (mg/dL)	0.156	0.078	0.365	<0.001
LDL-Cholesterol (mg/dL)	−0.049	0.583	−0.100	0.259
Triglycerides (mg/dL)	−0.207	0.019	−0.550	<0.001
Steno Type 1 Risk Engine				
ST1RE Score	−0.635	<0.001	−0.291	<0.001
Estimated Insulin Sensitivity				
eIS-EDC (mg·kg ^{−1} ·min ^{−1})	-	-	0.487	<0.001
eIS-CACTI (mg·kg ^{−1} ·min ^{−1})	0.487	<0.001	-	-

T2DM: type 2 diabetes mellitus. BMI: body mass index. WHR: waist-to-hip ratio. SBP: systolic blood pressure. DBP: diastolic blood pressure. ACR: urinary albumin to creatinine ratio. ST1RE: Steno Type 1 Risk Engine. eIS-EDC: estimated insulin sensitivity developed from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. eIS-CACTI: estimated insulin sensitivity developed from Coronary Artery Calcification in T1DM Study.

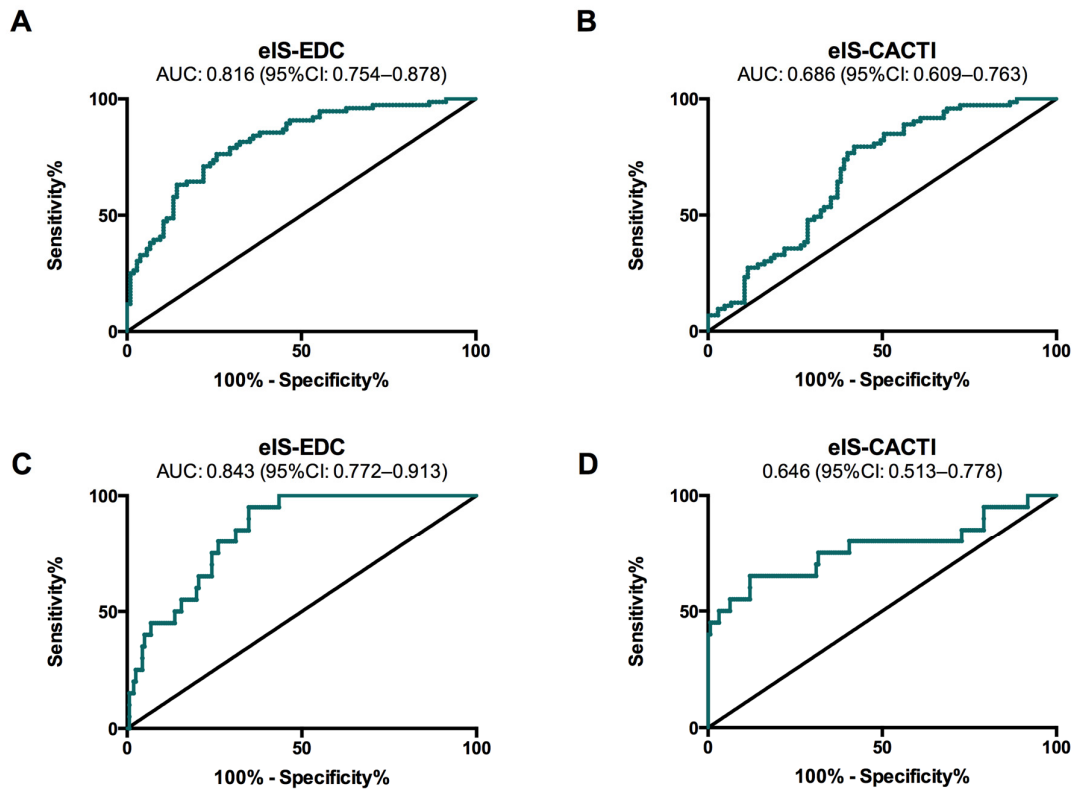


Figure 2. ROC curves for eIS-EDC and eIS-CACTI to identify cardiovascular risk according to the Steno Type 1 Risk Engine for moderate/high (A,B) and high-risk (C,D) groups.

4. Discussion

The present study shows that, among adults with T1DM and no previous clinical CVD, eIS is negatively associated with estimated 10-year CVD risk in the ST1RE. Additionally, we provide two cut-off points of eIS-EDC, which outperformed the eIS-CACTI equation, for detecting adults with T1DM at the highest CVD risk. These cut-off points only require three standard clinical characteristics to be calculated, which could be important for their implementation in routine clinical practice.

From a clinical perspective, the only available tool for estimating 10-year CVD risk in subjects with T1DM and no previous CVD events was the ST1RE [13]. Most of the clinical characteristics of subjects in the present study are quite similar to those of the Steno Diabetes Center cohort where the ST1RE was initially developed, supporting the use of the ST1RE in our study. These clinical characteristics were age, proportion of men, diabetes duration, body-mass index, regular exercise, proportion of people with hypertension, lipid profile, and estimated glomerular filtration rate. Because most of these characteristics influence insulin sensitivity, the negative correlation found between the scores of the ST1RE and the eIS and the good accuracy of the ROC curves was not surprising. Nevertheless, the correlation was much higher when using the eIS-EDC equation ($r = -0.635$) than when using the eIS-CACTI equation ($r = -0.291$) and was even maintained after adjusting for traditional cardiovascular risk factors. In addition, the eIS-EDC equation also outperformed eIS-CACTI in terms of C-statistic of the ROC curves, making its cut-off points superior for detecting subjects at the highest CVD risk. The differences between the two equations for eIS could be driven by how the euglycemic-hyperinsulinemic clamp studies were performed in the different studies [19,21]. Indeed, the total infused dose of insulin when validating the eIS-CACTI equation was much lower than that used when validating the eIS-EDC, which would have led to an incomplete suppression of hepatic glucose production and, consequently, to an underestimation of insulin sensitivity. This possibility is

supported by the numbers given by the eIS-CACTI equation, which are much lower than those given by the eIS-EDC equation.

Simple and easy-to-use tools are essential in clinical practice for the routine measurement of variables. In this line, several equations have been developed for quantifying eIS [19–21], but only the two tested in the present study (eIS-EDC and eIS-CACTI) were specifically developed in adults with T1DM. Both equations require fewer clinical variables than the ST1RE. We show that the eIS-EDC performs much better than the eIS-CACTI for estimating 10-year CVD risk in the ST1RE, which would support its use in clinical practice after validation in independent cohorts.

From a pathophysiological perspective, our results are consistent with the recognized fact that IR is associated with higher CVD risk in T1DM [15]. In fact, in the prospective DCCT/EDIC cohort, some clinical characteristics clearly associated with IR, including increased HbA_{1c}, BP, or body weight gain, were associated with an increase in the risk of CVD events [31,32]. In addition, and as mentioned above, most clinical characteristics associated with higher CVD risk in the ST1RE are associated with higher IR levels, such as age, smoking, T1DM duration, systolic blood pressure, HbA_{1c}, estimated glomerular filtration rate, or albuminuria, supporting the potential role of IR in the prediction of CVD in T1DM.

The IR calculated from the eIS-EDC equation has previously been shown to be independently associated with a higher risk of CAD events in the Pittsburgh EDC Study [33], a higher risk of CVD events in the DCCT/EDIC Study [28], with preclinical carotid atherosclerosis [34] and even a higher risk of silent myocardial ischemia in a small cross-sectional study [35]. Likewise, the IR calculated from the eIS-CACTI equation has been independently associated with a higher risk of coronary artery calcifications [36,37]. Indeed, it has been suggested that IR could be even more important than HbA_{1c} for the prediction of CVD risk [15]. Consequently, some features have been proposed to identify people with highest IR (i.e., those with so-called double diabetes), such as the need for higher doses of insulin with progressive central obesity development, the presence of family history of type 2 diabetes, the presence of hypertension, and relatively lower levels of HDL-cholesterol or lower values for eIS.

There are some limitations in the present study that are worthy of mention. First, the study was small and cross-sectional, and a larger and prospective cohort with CVD outcomes would have been the ideal design. Instead, we took advantage of the clinical characteristics of our study subjects for estimating their 10-year CVD according to the ST1RE. Second, the study used equations for eIS previously validated against the euglycemic-hyperinsulinemic clamp, and it would have been better to develop such a type of equation in a subgroup of the evaluated subjects. Nevertheless, the negative correlation between eIS and CVD risk was found with both equations used for eIS calculations, which supports the reported results. Last but not least, the present results need to be confirmed in larger groups of adults with T1DM, especially in prospective cohorts of subjects with T1DM.

5. Conclusions

In conclusion, we show that eIS is negatively associated with estimated 10-year CVD risk according to the ST1RE in people with T1DM and no previous clinical CVD. In addition, we provide two cut-off points of eIS-EDC that could be of interest in routine clinical practice as only three routine clinical characteristics need to be calculated (HA_{1c}, WHR, and hypertension). We are aware that more studies are warranted to confirm these results, especially in large prospective cohorts of people with T1DM in which CVD outcomes are recorded in a pre-specified manner.

Author Contributions: Conceptualization, G.L. and J.-M.G.-C.; methodology, G.L., B.A., and J.-M.G.-C.; formal analysis, G.L. and B.A.; investigation, A.C., G.L., L.A., I.M., B.A., M.G.-S., and L.M.; resources, A.C., G.L., L.A., I.M., B.A., M.G.-S., L.M., and S.F.-V.; writing—original draft preparation, A.C. and G.L.; writing—review and editing, S.F.-V., R.S., J.V., and J.-M.G.-C.; visualization, G.L.; supervision, J.-M.G.-C.; project administration, J.V. and J.-M.G.-C.; and funding acquisition, J.-M.G.-C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Financial support was provided through the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) PI09/01360 PI12/00954 and PI15/00567 as part of the National R+D+I Plan and was co-financed by the Instituto de Salud Carlos III-General Evaluation Branch (Spanish Ministry of Economy and Competitiveness) and the European Regional Development Fund (ERDF).

Acknowledgments: We wish to particularly acknowledge all subjects enrolled in this study and their physicians for their participation, and the Biobanc-IISPV (B.0000853 + B.0000854), part of the Spanish National Biobanks Network (RD09/0076/0049) for its cooperation and Kenneth McCreath for review of the English version of the manuscript. The Spanish Biomedical Research Center in Diabetes and Associated Metabolic Disorders (CIBERDEM) (CB07708/0012) is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III. S.F.-V. is recipient of the Miguel Servet tenure-track program (CP10/00438 and CPII16/00008) from the Fondo de Investigación Sanitaria, co-financed by the ERDF.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Livingstone, S.J.; Levin, D.; Looker, H.C.; Lindsay, R.S.; Wild, S.H.; Joss, N.; Leese, G.; Leslie, P.; McCrimmon, R.J.; Metcalfe, W.; et al. Scottish Diabetes Research Network epidemiology g., Scottish Renal R. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA* **2015**, *313*, 37–44. [[CrossRef](#)]
- de Ferranti, S.D.; de Boer, I.H.; Fonseca, V.; Fox, C.S.; Golden, S.H.; Lavie, C.J.; Magge, S.N.; Marx, N.; McGuire, D.K.; Orchard, T.J.; et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* **2014**, *37*, 2843–2863. [[CrossRef](#)]
- Lind, M.; Svensson, A.M.; Kosiborod, M.; Gudbjornsdottir, S.; Pivodic, A.; Wedel, H.; Dahlqvist, S.; Clements, M.; Rosengren, A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 1972–1982. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Rawshani, A.; Rawshani, A.; Franzen, S.; Eliasson, B.; Svensson, A.M.; Miftaraj, M.; McGuire, D.K.; Sattar, N.; Rosengren, A.; Gudbjornsdottir, S. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376*, 1407–1418. [[CrossRef](#)]
- Rawshani, A.; Sattar, N.; Franzen, S.; Rawshani, A.; Hattersley, A.T.; Svensson, A.M.; Eliasson, B.; Gudbjornsdottir, S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: A nationwide, register-based cohort study. *Lancet* **2018**, *392*, 477–486. [[CrossRef](#)]
- Livingstone, S.J.; Looker, H.C.; Hothersall, E.J.; Wild, S.H.; Lindsay, R.S.; Chalmers, J.; Cleland, S.; Leese, G.P.; McKnight, J.; Morris, A.D.; et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med.* **2012**, *9*, e1001321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Harding, J.L.; Pavkov, M.E.; Magliano, D.J.; Shaw, J.E.; Gregg, E.W. Global trends in diabetes complications: A review of current evidence. *Diabetologia* **2019**, *62*, 3–16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kannel, W.B.; McGee, D.L. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. *Circulation* **1979**, *59*, 8–13. [[CrossRef](#)]
- Stevens, R.J.; Kothari, V.; Adler, A.I.; Stratton, I.M.; United Kingdom Prospective Diabetes Study 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*, 671–679. [[CrossRef](#)]
- Zgibor, J.C.; Piatt, G.A.; Ruppert, K.; Orchard, T.J.; Roberts, M.S. Deficiencies of cardiovascular risk prediction models for type 1 diabetes. *Diabetes Care* **2006**, *29*, 1860–1865. [[CrossRef](#)]
- Zgibor, J.C.; Ruppert, K.; Orchard, T.J.; Soedamah-Muthu, S.S.; Fuller, J.; Chaturvedi, N.; Roberts, M.S. Development of a coronary heart disease risk prediction model for type 1 diabetes: The Pittsburgh CHD in type 1 diabetes risk model. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2010**, *88*, 314–321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Cederholm, J.; Eeg-Olofsson, K.; Eliasson, B.; Zethelius, B.; Gudbjornsdottir, S.; Swedish National Diabetes Register. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet. Med.* **2011**, *28*, 1213–1220. [[CrossRef](#)]
- Vistisen, D.; Andersen, G.S.; Hansen, C.S.; Hulman, A.; Henriksen, J.E.; Bech-Nielsen, H.; Jorgensen, M.E. Prediction of first cardiovascular disease event in type 1 diabetes mellitus: The steno type 1 risk engine. *Circulation* **2016**, *133*, 1058–1066. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Chillaron, J.J.; Goday, A.; Flores-Le-Roux, J.A.; Benaiges, D.; Carrera, M.J.; Puig, J.; Cano-Perez, J.F.; Pedro-Botet, J. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *94*, 3530–3534. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Cleland, S.J. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus—When two worlds collide. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2012**, *8*, 476–485. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Matthews, D.R.; Hosker, J.P.; Rudenski, A.S.; Naylor, B.A.; Treacher, D.F.; Turner, R.C. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **1985**, *28*, 412–419. [[CrossRef](#)]
17. Agin, A.; Jeandidier, N.; Gasser, F.; Grucker, D.; Sapin, R. Use of insulin immunoassays in clinical studies involving rapid-acting insulin analogues: Bi-insulin IRMA preliminary assessment. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2006**, *44*, 1379–1382. [[CrossRef](#)]
18. Janssen, J.; Llauro, G.; Varewijck, A.J.; Groop, P.H.; Forsblom, C.; Fernandez-Veledo, S.; van den Dungen, E.S.R.; Vendrell, J.; Hofland, L.J.; Yki-Jarvinen, H. Serum insulin bioassay reflects insulin sensitivity and requirements in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2017**, *102*, 3814–3821. [[CrossRef](#)]
19. Williams, K.V.; Erbey, J.R.; Becker, D.; Arslanian, S.; Orchard, T.J. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* **2000**, *49*, 626–632. [[CrossRef](#)]
20. Dabelea, D.; D'Agostino, R.B.J.; Mason, C.C.; West, N.; Hamman, R.F.; Mayer-Davis, E.J.; Maahs, D.; Klingensmith, G.; Knowler, W.C.; Nadeau, K. Development, validation and use of an insulin sensitivity score in youths with diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetologia* **2011**, *54*, 78–86. [[CrossRef](#)]
21. Duca, L.M.; Maahs, D.M.; Schauer, I.E.; Bergman, B.C.; Nadeau, K.J.; Bjornstad, P.; Rewers, M.; Snell-Bergeon, J.K. Development and validation of a method to estimate insulin sensitivity in patients with and without type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 686–695. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Levey, A.S.; Stevens, L.A.; Schmid, C.H.; Zhang, Y.L.; Castro, A.F., 3rd; Feldman, H.I.; Kusek, J.W.; Eggers, P.; Van Lente, F.; Greene, T.; et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* **2009**, *150*, 604–612. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Llauro, G.; Cano, A.; Albert, L.; Ballesta, S.; Mazarico, I.; Luchtenberg, M.F.; Gonzalez-Sastre, M.; Megia, A.; Simo, R.; Vendrell, J.; et al. Arterial stiffness is highly correlated with the scores obtained from the Steno Type 1 Risk Engine in subjects with T1DM. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0220206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Hallal, P.C.; Victora, C.G. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Med. Sci. Sports Exerc.* **2004**, *36*, 556. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Agabiti Rosei, E.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.L.; Coca, A.; de Simone, G.; Dominiczak, A.; et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart. J.* **2018**, *39*, 3021–3104. [[CrossRef](#)]
26. National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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) final report. *Circulation* **2002**, *106*, 3143–3421. [[CrossRef](#)]
27. Friedewald, W.T.; Levy, R.I.; Fredrickson, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* **1972**, *18*, 499–502. [[CrossRef](#)]
28. Kilpatrick, E.S.; Rigby, A.S.; Atkin, S.L. 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*, 707–712. [[CrossRef](#)]
29. Gonzalez-Clemente, J.M.; Mauricio, D.; Richart, C.; Broch, M.; Caixas, A.; Megia, A.; Gimenez-Palop, O.; Simon, I.; Martinez-Riquelme, A.; Gimenez-Perez, G.; et al. Diabetic neuropathy is associated with activation of the TNF-alpha system in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **2005**, *63*, 525–529. [[CrossRef](#)]
30. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* **2019**, *42* (Suppl. 1), S124–S138. [[CrossRef](#)]
31. Bebu, I.; Braffett, B.H.; Pop-Busui, R.; Orchard, T.J.; Nathan, D.M.; Lachin, J.M.; Group, D.E.R. The relationship of blood glucose with cardiovascular disease is mediated over time by traditional risk factors in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study. *Diabetologia* **2017**, *60*, 2084–2091. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

32. Purnell, J.Q.; Braffett, B.H.; Zinman, B.; Gubitosi-Klug, R.A.; Sivitz, W.; Bantle, J.P.; Ziegler, G.; Cleary, P.A.; Brunzell, J.D.; Group, D.E.R. Impact of excessive weight gain on cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: Results from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (dcct/edic) study. *Diabetes Care* **2017**, *40*, 1756–1762. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Orchard, T.J.; Olson, J.C.; Erbey, J.R.; Williams, K.; Forrest, K.Y.; Smithline Kinder, L.; Ellis, D.; Becker, D.J. 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*, 1374–1379. [[CrossRef](#)]
34. Pane, A.; Conget, I.; Boswell, L.; Ruiz, S.; Vinals, C.; Perea, V.; Gimenez, M.; Cofan, M.; Blanco, J.; Vinagre, I.; et al. Insulin resistance is associated with preclinical carotid atherosclerosis in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2020**, e3323. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Llauro, G.; Cano, A.; Hernandez, C.; Gonzalez-Sastre, M.; Rodriguez, A.A.; Punti, J.; Berlanga, E.; Albert, L.; Simo, R.; Vendrell, J.; et al. Type 1 diabetes: Developing the first risk-estimation model for predicting silent myocardial ischemia. The potential role of insulin resistance. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0174640. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Dabelea, D.; Kinney, G.; Snell-Bergeon, J.K.; Hokanson, J.E.; Eckel, R.H.; Ehrlich, J.; Garg, S.; Hamman, R.F.; Rewers, M. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: A role for insulin resistance? The coronary artery calcification in type 1 diabetes (CACTI) Study. *Diabetes* **2003**, *52*, 2833–2839. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Bjornstad, P.; Maahs, D.M.; Duca, L.M.; Pyle, L.; Rewers, M.; Johnson, R.J.; Snell-Bergeon, J.K. Estimated insulin sensitivity predicts incident micro- and macrovascular complications in adults with type 1 diabetes over 6 years: The coronary artery calcification in type 1 diabetes study. *J. Diabetes Complicat.* **2016**, *30*, 586–590. [[CrossRef](#)]



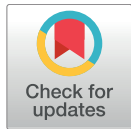
© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

4.2. Article 2: Llauradó G, Cano A, Hernández C, González-Sastre M, Rodríguez AA, Puntí J, Berlanga E, Albert L, Simó R, Vendrell J, González-Clemente JM. Type 1 diabetes: developing the first risk-estimation model for predicting silent myocardial ischemia. The potential role of insulin resistance. PLoS One 2017; 12(4):e017460.

RESEARCH ARTICLE

Type 1 diabetes: Developing the first risk-estimation model for predicting silent myocardial ischemia. The potential role of insulin resistance

Gemma Llauradó^{1,2}, Albert Cano³, Cristina Hernández^{2,4}, Montserrat González-Sastre⁵, Ato-Antonio Rodríguez⁶, Jordi Puntí⁷, Eugenio Berlanga⁸, Lara Albert³, Rafael Simó^{2,4}, Joan Vendrell^{2,9}, José-Miguel González Clemente^{2,3}*



1 Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, **2** Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, **3** Department of Endocrinology and Nutrition, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain, **4** Diabetes and Metabolism Research Unit, Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **5** Ophthalmology Department, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain, **6** Nuclear Medicine Department, UDIAT Centre Diagnòstic, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain, **7** Cardiology Department, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain, **8** Biochemistry Department, UDIAT Centre Diagnòstic, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain, **9** Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Institut d'Investigacions Sanitàries Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

☞ These authors contributed equally to this work.

‡ These authors also contributed equally to this work.

* josmi.gonza@gmail.com

OPEN ACCESS

Citation: Llauradó G, Cano A, Hernández C, González-Sastre M, Rodríguez A-A, Puntí J, et al. (2017) Type 1 diabetes: Developing the first risk-estimation model for predicting silent myocardial ischemia. The potential role of insulin resistance. *PLoS ONE* 12(4): e0174640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174640>

Editor: Doan TM Ngo, University of Adelaide, AUSTRALIA

Received: October 23, 2016

Accepted: March 13, 2017

Published: April 3, 2017

Copyright: © 2017 Llauradó et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: Financial support was provided through a grant from the Associació Catalana de Diabetis (Beca Gonçal Lloveras 2012) and the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) PI12/00954 as part of the National R+D+I (2008–2011) and was cofinanced by the Instituto de Salud Carlos III - General Evaluation Branch (Spanish Ministry of

Abstract

Objectives

The aim of the study was to develop a novel risk estimation model for predicting silent myocardial ischemia (SMI) in patients with type 1 diabetes (T1DM) and no clinical cardiovascular disease, evaluating the potential role of insulin resistance in such a model. Additionally, the accuracy of this model was compared with currently available models for predicting clinical coronary artery disease (CAD) in general and diabetic populations.

Research, design and methods

Patients with T1DM (35–65years, >10-year duration) and no clinical cardiovascular disease were consecutively evaluated for: 1) clinical and anthropometric data (including classical cardiovascular risk factors), 2) insulin sensitivity (estimate of glucose disposal rate (eGDR)), and 3) SMI diagnosed by stress myocardial perfusion gated SPECTs.

Results

Eighty-four T1DM patients were evaluated [50.1±9.3 years, 50% men, 36.9% active smokers, T1DM duration: 19.0(15.9–27.5) years and eGDR 7.8(5.5–9.4)mg·kg⁻¹·min⁻¹]. Of these,

Economy and Competitiveness) and the European Regional Development Fund (ERDF). G. Llauradó was supported by a "Río Hortega" research fellowship (CM12/00044) from the Instituto de Salud Carlos III (Spain).

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

ten were diagnosed with SMI (11.9%). Multivariate logistic regression models showed that only eGDR (OR = -0.593, $p = 0.005$) and active smoking (OR = 7.964, $p = 0.018$) were independently associated with SMI. The AUC of the ROC curve of this risk estimation model for predicting SMI was 0.833 (95%CI:0.692–0.974), higher than those obtained with the use of currently available models for predicting clinical CAD (Framingham Risk Equation: 0.833 vs. 0.688, $p = 0.122$; UKPDS Risk Engine (0.833 vs. 0.559; $p = 0.001$) and EDC equation: 0.833 vs. 0.558, $p = 0.027$).

Conclusion

This study provides the first ever reported risk-estimation model for predicting SMI in T1DM. The model only includes insulin resistance and active smoking as main predictors of SMI.

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM)[1], representing around 40–47% of deaths in certain cohorts [2,3]. Coronary artery disease (CAD) is its principal clinical manifestation [4]. The relative risk of death by CAD in T1DM can be as much as ten times greater than in the non-diabetic population, especially in women, and it is even greater than the relative risk in type 2 diabetes (T2DM)[1,5]. It causes a life-expectancy loss of about four years, which represents one-third of these subjects' total life-expectancy loss [6]. Additionally, CAD produces important disabilities (e.g., heart failure, angina), which cause quality of life to deteriorate and involve considerable economic costs.

In T1DM, CAD is usually diagnosed in advanced stages and is associated with a worse prognosis compared with the non-diabetic population [7]. This delayed diagnosis is partially explained by a higher prevalence of silent myocardial ischemia (SMI), being silent approximately half of all the myocardial infarctions [8].

SMI is defined as the presence of myocardial ischemia without symptoms and it is usually present long before the first CAD event occurs. The prevalence of SMI in subjects with T1DM is in the range 15–43% [9–11], while it affects 1–4% of non-diabetic subjects [12]. Its presence is associated with a worse prognosis and it predicts major cardiovascular events [13–15]. Therefore, early identification of SMI in subjects with T1DM is essential. However, performing a screening test for SMI in the whole T1DM population is unfeasible (both from a clinical and economic point of view), making such identification a real challenge.

The recent Scientific Statement from the American Heart Association (AHA) and the American Diabetes Association (ADA) on cardiovascular disease in T1DM discourages routine CAD screening beyond resting ECG [4]. The ADA/AHA guidelines recommend performing additional testing for CAD on any patient (including those with T1DM) who has symptoms, an abnormal resting ECG or a clustering of cardiovascular risks factors that yields an intermediate/high risk (based on general algorithms)[4]. However, it is also pointed out that neither general (Framingham) nor T2DM (UKPDS) risk algorithms are good enough for risk prediction in T1DM, suggesting the use of models specifically obtained from T1DM cohorts (such as the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC) cohort) [4]. Finally, there is an urgent need to find novel risk-estimation tools for better prediction of cardiovascular events in T1DM [4].

The aim of the current study was to develop a novel, specific SMI-risk estimation model to identify those patients with T1DM at highest risk of SMI as the initial step in improving prevention, treatment and prognosis of CAD events. To this end, we evaluated 84 patients with T1DM, aged 35–65 years old, with at least 10-year illness duration and no previous clinical cardiovascular disease and consecutively recruited at an outpatient clinic. As, in T1DM, insulin resistance has been associated with incident cardiovascular disease, as shown in the DCCT/EDIC, the Pittsburgh EDC and the FinnDiane studies [16–19], we additionally hypothesized that it might play a key role in identifying patients at highest risk of SMI. Finally, we examined the accuracy of current models for predicting clinical CAD (Framingham, UKPDS and EDC Study) in the prediction of SMI in our population.

Materials and methods

Study subjects

Eighty-four patients aged 35–65 years, with T1DM of at least 10-year duration and without established CVD (CAD, cerebrovascular accident or peripheral artery disease) were included in the study. Subjects with T1DM were consecutively recruited from our outpatient clinic. Exclusion criteria included: i) chronic kidney disease with renal failure (estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI) $<60\text{ml/min/1.73 m}^2$), ii) any other acute/chronic condition associated with an inflammatory response (e.g., acute or chronic inflammatory or infectious diseases), iii) use of anti-inflammatory drugs in the previous 6 months, iv) malignancy disease in the previous 5 years (except basal cell carcinoma), v) hospitalization in the previous 2 months, vi) arrhythmia (except atrial premature complex) and vii) pregnancy. The study protocol was approved by our hospital ethics committee (Parc Taulí Ethics Comitee) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All subjects gave their written informed consent before participating in the study.

Study design

All subjects underwent standardized anamnesis and physical examination. The following information was recorded using a predefined standardized form: age, sex, diabetes duration, family history of premature CVD (defined as CVD occurring before the age of 55 in male and 65 in female first-degree relatives), physical activity (International Physical Activity Questionnaire)[20], active smoking, alcohol intake, insulin dose and the use of any other medication. Body weight, height, and waist and hip circumferences were registered. Systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, respectively) were measured and mean arterial pressure (MAP) was calculated as $1/3\text{ SBP} + 2/3\text{ DBP}$. After overnight fasting, venous blood samples were taken and complete blood counts, fasting plasma glucose, HbA_{1c}, creatinine and lipid profile were determined. Hypertension was defined as having BP $>140/90$ [21] and/or taking antihypertensive drugs. Dyslipidaemia was defined as having concentrations of total cholesterol $>5.2\text{mmol/L}$, triglycerides $>1.7\text{mmol/L}$, HDL cholesterol $<1.03\text{mmol/L}$, LDL-cholesterol $>3.4\text{mmol/L}$ [22] and/or receiving drug treatment for dyslipidaemia.

Laboratory analyses. HbA_{1c} was determined by high-performance liquid chromatography (Menarini Diagnostics, Firenze, Italy). Total serum cholesterol, triglycerides and HDL cholesterol were measured using standard enzymatic methods. LDL cholesterol was estimated through the Friedewald formula [23].

Metabolic syndrome and insulin-resistance. The metabolic syndrome was assessed according to each of the following three definitions: the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), as modified by the AHA/National Heart,

Lung, and Blood Institute [24]; the International Diabetes Federation (IDF) [25]; and the World Health Organization (WHO) [26].

To estimate insulin resistance, we used the formula proposed by Williams *et al* for patients with T1DM, subsequently adapted for the use of HbA_{1c} rather than HbA₁ by Kilpatrick *et al* for its use in the DCCT/EDIC cohort [17,27]. It yields an estimate of the glucose disposal rate (eGDR), taking into account glycaemic control, waist-to-hip ratio (WHR) and blood pressure (eGDR = 24.31–12.22*(WHR)–3.29*(Hypertension 0 = No; 1 = Yes)–0.57*(HbA_{1c}))[17]. The formula was validated against euglycemic-hyperinsulinemic clamp in a group of patients with T1DM clinically similar to the subjects evaluated in the current study. Lower eGDR values reflect higher insulin-resistance levels.

Assessment of microvascular complications. Peripheral polyneuropathy was assessed through a previously described two-step protocol combining the 15-item MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) questionnaire and a physical examination [28]. Retinopathy was always evaluated by the same ophthalmologist. Subjects were classified into three groups according to the degree of retinopathy: no retinopathy, non-proliferative retinopathy or proliferative retinopathy. Nephropathy was assessed by the measurement of urinary albumin/creatinine ratio (ACR). Subjects with an urinary ACR greater than 3.4 mg/mmol [29], or previously treated with converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (for microalbuminuria or macroalbuminuria), were considered as having diabetic nephropathy.

Measurement of arterial stiffness. Arterial stiffness (AS) is an early sign of atherosclerosis [30]. In several populations, AS predicts cardiovascular events independently of classical cardiovascular risk factors [31]. Aortic pulse wave velocity (aPWV) is the gold standard for measuring AS [32]. We measured aPWV according to the recommendations of a recent international consensus [32]. The method has been previously described in detail [33]. In brief, aPWV was determined by sequential applanation tonometry using a Millar tonometer (SPC-301, Millar Instruments, Houston, TX, USA) at the carotid and femoral arteries, gated to a three-lead electrocardiography (ECG) using the SphygmoCor[®] system (AtCor Medical Pty Ltd, West Ryde (Sydney), NSW, Australia). Those aPWV recordings not satisfying the automatic quality controls specified by the SphygmoCor[®] software were rejected. The mean of two aPWV measurements was taken for each subject for all calculations. Data were available for all the participants included in the study.

SMI assessment. All patients were screened for SMI with rest/stress myocardial perfusion imaging (MPI) using 99m-technetium Tetrofosmin single-photon emission computed tomography (SPECT). One-day protocol gated SPECT was used: a first endovenous dose of 370 MBq, administered at rest (30 minutes before image acquisition) and a second dose of 1110 MBq, given at the point of maximum effort on the treadmill exercise.

Imaging acquisition was performed by a Siemens ECAM dual head 90° gamma camera with a low energy high-resolution collimator and a 180° semi-circular orbit, with images every 3 degrees. Acquisition was synchronized with the electrocardiogram R-wave, with an 8-frame/cardiac cycle. Images were reconstructed using filtered back-projection. The calculation of left ventricular ejection fraction and ventricular volumes were automatically assessed with the quantitative software QGS[®] (Cedars Sinai Medical Centre, Los Angeles, CA). Quantitative and qualitative analyses were performed. To quantify perfusion, the left ventricle was divided into 17 segments, each scored from 0 to 4 (0 = normal perfusion, 1 = mild hypo-perfusion, 2 = moderate hypo-perfusion, 3 = severe hypo-perfusion, and 4 = no perfusion). The summed rest score and the summed stress score were obtained, with the summed score difference as the difference between the two. Myocardial ischemia was defined as showing a summed score difference (SSD) ≥ 2. Three levels of ischemia were considered: mild (SSD = 2–3), moderate

(SSD = 4–6), and severe (SSD > 7). Asymptomatic patients with abnormal ECG stress test and/or myocardial perfusion defects (SSD > = 2) were diagnosed with SMI.

Models

In order to assess the suitability of the current recommendations for performing additional testing for CAD (see above), our data were used to calculate the 10-year probability of CAD according to the Framingham Risk Equation [34], the UKPDS Risk Engine [35] and the equation developed in the EDC cohort (specifically designed for patients with T1DM and validated in the cohort from the EURODIAB Prospective Complications Study)[36].

Statistical analyses

All data were tested for normality using the Shapiro-Wilk test. Data are presented as percentage, mean (SD) for normally distributed quantitative variables, or median (interquartile range) for non-normally distributed quantitative variables. Differences between groups (patients with SMI vs. patients without SMI) were analysed using the χ^2 test for comparisons of proportions, and the unpaired t-test or the Mann-Whitney U test for comparisons of normally and non-normally distributed quantitative variables, as needed. To identify the factors independently related to SMI, backward stepwise logistic regression analyses were performed. All variables associated in the univariate analyses ($0.67 < \text{OR} < 1.67$ and $p < 0.2$) and those variables known or likely to be associated with SMI (based on previous literature) were included in those logistic regression models as potential independent variables. Non-normally distributed quantitative variables were used after performing a \log_{10} -transformation. Receiver-operating characteristic (ROC) curves were developed to represent the prediction of SMI (based on the equations obtained from calculated logistic regression models and on the Framingham, UKPDS and EDC risk scores), in which sensitivity is plotted as a function of 1-specificity. Subsequently, the equality between the different ROC areas obtained was tested. To test the potential relationship between the degree of SMI and the eGDR, an ordered logistic regression model with SMI as the dependent variable and eGDR as the independent one was used. Two-tailed p-values < 0.05 were considered statistically significant. The calculations were made using STATA v.13.1 for Mac (StataCorp LP, College Station, TX).

Results

SMI was diagnosed in 10 out of 84 (11.9%) patients with T1DM (7 with mild, 2 with moderate and 1 with severe ischemia). The main clinical and analytical characteristics of the study population are shown in Table 1. Patients with T1DM and SMI, as compared with those without SMI, were more hypertensive (70.0% vs. 36.5%; $p = 0.044$), had more insulin resistance (5.5 (4.8 – 6.7) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ vs. 8.1 (5.9 – 9.5) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; $p = 0.010$) and had a tendency toward a worse glycaemic control (HbA_{1c} : 8.3 (7.9 – 9.4)% vs. 7.7 (7.1 – 8.6)%; $p = 0.053$) although it did not reach statistical significance. There were no significant differences between groups regarding other traditional cardiovascular risk factors (such as age, gender, smoking habit, dyslipidaemia or family history of premature CVD) or the prevalence of metabolic syndrome. There were no significant differences for aPWV between groups ($p = 0.885$). In the univariate analyses, SMI was associated with SBP (OR = 1.062, $p = 0.049$), HbA_{1c} (OR = 1.936, $p = 0.050$) and eGDR (OR = 0.671, $p = 0.016$) (Table 2). In addition, there was an inverse relationship between the degree of SMI and eGDR values (OR = -0.435; $p = 0.013$).

To evaluate the independent factors associated with SMI, backward stepwise logistic regression models were calculated. The best logistic regression model obtained showed that just two variables, eGDR (OR = -0.593, $p = 0.005$) and active smoking (OR = 7.964, $p = 0.018$), were

Table 1. Clinical and metabolic characteristics of patients with type 1 diabetes.

	Total (n = 84)	No SMI (n = 74)	SMI (n = 10)	p
Clinical characteristics				
Age (yrs.)	50.1 (9.3)	50.0 (9.4)	50.5 (9.0)	0.825
Gender (male/female), n	42/42	35/39	7/3	0.172
Current smokers, n (%)	31.0 (36.9)	25.0 (33.8)	6.0 (60.0)	0.264
Alcohol intake (g/day)	1.4 (0.0–5.0)	1.1 (0–4.3)	2.9 (0–7.1)	0.542
Physical activity (MET-min/s)	1386 (693–2286)	1386 (693–2079)	1386 (924–3093)	0.551
Family history of premature CVD, n (%)	14.0 (16.7)	12.0 (16.2)	2.0 (20.0)	0.768
Family history of T2DM, n (%)	23.0 (27.4)	20.0 (27.0)	3.0 (30.0)	0.844
Hypertension, n (%)	34 (40.5)	27 (36.5)	7 (70.0)	0.044
Dyslipidaemia, n (%)	59 (70.2)	50 (67.6)	9 (90.0)	0.112
Diabetes				
Diabetes duration (yrs.)	19.0 (15.0–27.5)	19.0 (15.0–27.0)	18.5 (15.0–33.0)	0.857
Total insulin doses (UI/kg·day)	0.60 (0.53–0.72)	0.60 (0.53–0.73)	0.63 (0.52–0.72)	0.978
Microvascular complications, n (%)	43 (51.2)	36 (48.7)	7 (70.0)	0.199
Retinopathy, n (%)				0.500
- None, n (%)	59 (70.2)	53 (71.6)	6 (60.0)	
- Non-proliferative, n (%)	13 (15.5)	12 (16.2)	1 (10.0)	
- Proliferative, n (%)	12 (14.3)	9 (12.2)	3 (30.0)	
Nephropathy, n (%)	27 (32.1)	23 (31.1)	4 (40.0)	0.577
Peripheral neuropathy, n (%)	5 (6.0)	3 (4.1)	2 (20.0)	0.095
Anthropometric measurements				
Weight (kg)	71.8 (13.5)	72.3 (13.4)	68.4 (15.2)	0.400
BMI (kg/m ²)	26.0 (4.2)	26.2 (4.3)	24.5 (3.3)	0.384
Waist-to-hip ratio	0.91 (0.85–0.96)	0.90 (0.84–0.95)	0.91 (0.90–1.02)	0.186
Blood pressure				
SBP (mmHg)	126.4 (12.4)	125.4 (11.8)	133.8 (14.7)	0.045
DBP (mmHg)	71.9 (9.1)	71.7 (8.6)	73.6 (12.8)	0.544
MAP (mmHg)	90.1 (9.3)	89.6 (8.6)	93.7 (13.0)	0.197
Laboratory parameters				
White blood cells	6.1 (5.3–7.5)	5.8 (5.2–7.5)	6.5 (6.3–7.3)	0.122
Fasting plasma glucose (mmol/L)	7.4 (5.1–10.6)	7.1 (5.0–10.1)	8.3 (7.7–11.8)	0.266
HbA _{1c} (%)	7.9 (7.1–8.7)	7.7 (7.1–8.6)	8.3 (7.9–9.4)	0.053
HbA _{1c} (mmol/mol)	62 (54–72)	61 (54–71)	67 (63–79)	0.053
Urinary ACR (mg/mmol)	5.1 (3.2–12.5)	4.8 (3.1–12.5)	6.3 (4.3–16.6)	0.407
Total cholesterol (mmol/L)	4.6 (4.2–5.2)	4.6 (4.2–5.2)	4.7 (4.5–5.5)	0.595
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.7 (1.4–2.2)	1.8 (1.4–2.2)	1.7 (1.3–1.9)	0.320
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.4 (2.1–2.9)	2.4 (2.1–2.8)	3.6 (2.4–3.1)	0.281
Triglycerides (mmol/L)	0.7 (0.6–1.3)	0.7 (0.6–0.8)	0.8 (0.7–1.8)	0.423
Metabolic syndrome and Insulin resistance				
Metabolic syndrome				
- NCEP/ATPIII modified	26 (31.0)	23 (31.1)	3 (30.0)	1.000
- IDF definition	30 (35.7)	25 (33.8)	5 (50.0)	0.484
- WHO definition	27 (32.1)	22 (29.7)	5 (50.0)	0.279
eGDR (mg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	7.8 (5.5–9.4)	8.1 (5.9–9.5)	5.5 (4.8–6.7)	0.010
Arterial stiffness				

(Continued)

Table 1. (Continued)

	Total (n = 84)	No SMI (n = 74)	SMI (n = 10)	p
aPWV (m/s)	7.9 (6.9–9.1)	7.9 (7.0–8.9)	8.1 (6.8–9.4)	0.885

Data are given as percentages, mean (SD) or median (interquartile range). CVD: Cardiovascular disease. T2DM: type 2 diabetes. BMI: body mass index. WHR: waist-to-hip ratio. SBP: systolic blood pressure. DBP: diastolic blood pressure. MAP: mean arterial pressure. ACR: Urinary albumin to creatinine ratio. NCEP/ATPIII: National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III. IDF: International Diabetes Federation. WHO: World Health Organization. eGDR: estimation of glucose disposal rate. aPWV: aortic pulse wave velocity.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174640.t001>

independently associated with SMI, after adjusting for potential confounders (Table 3). The ROC area under the curve (AUC) for the model including eGDR and active smoking was 0.833 (95% confidence interval (CI): 0.692–0.974). The best cut-off point derived from the ROC curve showed a sensitivity of 70% and specificity of 86.3% and correctly classified 84.3% of patients (corresponding to an eGDR = 3.836 for non-smokers and eGDR = 7.338 for active-smokers).

To assess the accuracy of the previous existing risk scores for predicting clinical CAD events in the setting of the SMI prediction, Framingham, UKPDS and EDC risk scores were used and their ROC curves were developed. The AUCs for the prediction of SMI for each of these ROC curves were 0.688 (95% CI: 0.545–0.830) for the Framingham risk score, 0.559 (95% CI: 0.424–0.693) for the UKPDS and 0.558 (95% CI: 0.352–0.763) for the EDC. All three equations, when compared with our model, underestimate the SMI risk, non-significantly in the case of the Framingham risk score (0.833 vs. 0.688, $p = 0.122$) but significantly in the case of the UKPDS (0.833 vs. 0.559, $p = 0.001$) and EDC risk scores (0.833 vs. 0.558, $p = 0.027$) (Fig 1).

Discussion

The present study provides, for the first time, a good, sensitive risk-estimation model for predicting SMI in T1DM. Furthermore, it also shows that SMI (detected by stress MPI-SPECT tests) is relatively common in patients with T1DM of at least ten-year duration and no previous clinical cardiovascular disease and that it is associated with active smoking and insulin-resistance in this population. These results have the potential to lead to improvements in CAD care in T1DM through a strategy focused on accurate, cost-effective detection of SMI.

Studies evaluating the prevalence of SMI in subjects with T1DM are scarce and differ in both the clinical characteristics of patients included and the techniques used to evaluate SMI. Larsen *et al* found a prevalence of SMI of 15% using exercise ECG in 45 asymptomatic patients with T1DM and without macro-vascular complications [9]. Sultan *et al.* described a prevalence of 22% using stress MPI tests in 135 asymptomatic patients with T1DM (but including patients with peripheral artery disease) [11], while in the study performed by Senior *et al.* SMI (assessed by coronary angiographies) was diagnosed in 30 out of 53 T1DM candidates for islet transplantation (56.6%) [10]. In our study we found a prevalence of 11.9% in 84 patients with T1DM and without clinical CVD. All these results confirm a higher prevalence of SMI in patients with T1DM compared with the general population, where it is considered to affect 1–4% of subjects [12]. However, at the moment there are no specific recommendations for SMI screening in T1DM. Consequently, the ADA/AHA guidelines recommend performing additional CAD testing on any patient (including those with T1DM) based on global risk scores derived from general or T2DM population cohorts [34]. This strategy is based on the fact that no previous study has demonstrated that the use of any of the available tests for detecting SMI was cost-effective in T2DM [37]. Nevertheless, this global strategy has several flaws,

Table 2. Unadjusted odds ratio for the presence of SMI (univariate analysis).

<i>Variables</i>	OR (95% CI)	p
Age (yrs.)	1.005 (0.936–1.078)	0.890
Gender	0.385 (0.092–1.603)	0.190
Smoking habit	1.678 (0.766–3.676)	0.196
Physical activity	1.000 (0.999–1.000)	0.227
Family history of premature CVD	1.292 (0.244–6.869)	0.764
Family history of T2DM	1.157 (0.272–4.916)	0.843
Hypertension	4.062 (0.969–17.022)	0.055
Dyslipidaemia	4.320 (0.517–36.082)	0.177
Diabetes duration (yrs.)	1.020 (0.949–1.096)	0.589
Total insulin doses (U/kg-day)	0.358 (0.012–11.160)	0.559
Microvascular complications, n (%)	2.463 (0.591–10.264)	0.216
Retinopathy		
- Non-proliferative	0.736 (0.081–6.695)	0.786
- Proliferative	2.944 (0.621–13.951)	0.174
Nephropathy	1.478 (0.380–5.746)	0.573
Peripheral neuropathy	5.917 (0.856–40.874)	0.071
Weight (kg)	0.977 (0.927–1.031)	0.396
BMI (kg/m ²)	0.894 (0.745–1.074)	0.231
Waist	0.993 (0.940–1.050)	0.807
SBP (mmHg)	1.062 (1.000–1.128)	0.049
DBP (mmHg)	1.023 (0.952–1.098)	0.539
MAP (mmHg)	1.049 (0.976–1.128)	0.196
Fasting plasma glucose (mmol/L)	1.004 (0.995–1.013)	0.370
HbA _{1c} (%)	1.936 (1.000–3.747)	0.050
Urinary ACR (mg/mmol)	0.997 (0.981–1.013)	0.711
Total cholesterol (mmol/L)	1.007 (0.989–1.026)	0.426
HDL-cholesterol (mmol/L)	0.982 (0.948–1.018)	0.325
LDL-cholesterol (mmol/L)	1.107 (0.996–1.039)	0.112
Triglycerides (mmol/L)	1.003 (0.991–1.016)	0.608
Metabolic syndrome		
- NCEP/ATPIII modified	0.950 (0.225–4.008)	0.945
- IDF definition	1.920 (0.508–7.263)	0.337
- WHO definition	2.364 (0.621–8.991)	0.207
eGDR (mg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	0.671 (0.485–0.928)	0.016
aPWV (m/s)	1.111 (0.838–1.474)	0.464

OR: Odds ratio. 95% CI: 95% confidence interval. CVD: Cardiovascular disease. T2DM: type 2 diabetes. BMI: body mass index. SBP: systolic blood pressure. DBP: diastolic blood pressure. MAP: mean arterial pressure. ACR: Urinary albumin to creatinine ratio. NCEP/ATPIII: National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III. IDF: International Diabetes Federation. WHO: World Health Organization. eGDR: estimation of glucose disposal rate. aPWV: aortic pulse wave velocity.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174640.t002>

which could hamper any significant advance in CAD care in diabetes, especially in T1DM. Firstly, these models do not identify a substantial proportion of T1DM patients at highest risk of CAD events. In the Pittsburgh EDC cohort, the use of Framingham Heart Study and UKPDS algorithms did not demonstrate good predictive results, underestimating the probability of CAD events in the highest risk deciles [38]. Secondly, and probably more importantly,

Table 3. Best multiple logistic regression model for predicting silent myocardial ischemia.

LR χ^2 13.19, $p = 0.001$	Coefficient	SE	(95% CI)	OR	p
eGDR	-0.593	0.211	-1.006 - -0.179	0.553	0.005
Current smokers	2.074	0.880	0.350–3.799	7.964	0.018
Constant	0.909	1.147	-1.338–3.157	2.483	0.428

Dependent variable: silent myocardial ischemia. Independent variables initially included in the model: estimation of glucose disposal rate (eGDR), age, sex (male/female), BMI, smoking habit, dyslipidaemia (No/Yes), diabetic retinopathy and peripheral neuropathy (No/Yes).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174640.t003>

these models were designed for predicting clinical CAD events, but not the silent ones. However, in the DCCT/EDIC study, half of non-fatal MIs were silent [8]. Thus, any novel risk estimation model aimed at really improving CAD care in T1DM should not overlook this important clinical fact.

The current study provides the first risk estimation model ever developed for predicting SMI in T1DM subjects. This model significantly enhanced our capacity to detect T1DM patients with SMI compared with current risk estimation models for predicting clinical CAD events in people with diabetes. Our model, which combines only two clinical variables (active smoking and insulin-resistance), correctly classified more than eight out of ten of these subjects and significantly improved the results obtained from the use of the current available risk estimation models designed for predicting clinical CAD events in diabetes, such as the UKPDS Risk Engine (T2DM) or the equation derived from the Pittsburgh EDC Study (T1DM).

Interestingly, the main factors associated with SMI in our cohort were active smoking and insulin resistance (measured as eGDR). It is well known that smoking is a major risk factor for CVD. In T1DM, smoking has been associated with several cardiovascular risk factors (such as physical inactivity, worse glycaemic control or more atherogenic lipid profile and endothelial dysfunction)[39,40]. The role of smoking as cardiovascular risk factor in T1DM is strongly supported by a recent risk estimation model for predicting clinical cardiovascular events (a composite of fatal and non-fatal events of CAD, ischemic stroke, heart failure and peripheral artery disease) developed in a large cohort of T1DM subjects, in which smoking was identified as one of its main predictor factors [41]. However, there are no previous studies evaluating the effects of smoking on SMI in T1DM.

Although T1DM is characterized by insulin deficiency, insulin resistance is also a common finding in patients with T1DM, a condition known as double diabetes [42,43]. In our study, the prevalence of metabolic syndrome ranged from 31% (NCEP-ATPIII) to 36% (IDF), similar to previous results [44]. However, we do not find any association between SMI and the three metabolic syndrome definitions assessed. Nonetheless, the current study shows an association between insulin resistance (measured as eGDR) and SMI for the first time in the literature. In accordance with these results, eGDR has been previously associated with the prediction of clinical CAD events in subjects with T1DM from either the Pittsburgh EDC cohort or the DCCT/EDIC cohort [16–18]. These data are in line with our initial hypothesis. In addition, the finding that an inverse association exists between the degree of SMI and eGDR, reinforces the potential role of eGDR for predicting SMI. Consequently, insulin-resistance, assessed as eGDR, would be an important factor in identifying those patients with T1DM at highest risk of SMI.

Microangiopathy has been traditionally linked to CVD and it has been suggested that both micro and macrovascular complications share common pathogenic mechanisms [45]. However, we did not find any significant association between SMI and microvascular complications. Studies evaluating the likely relationship between SMI in T1DM and microvascular

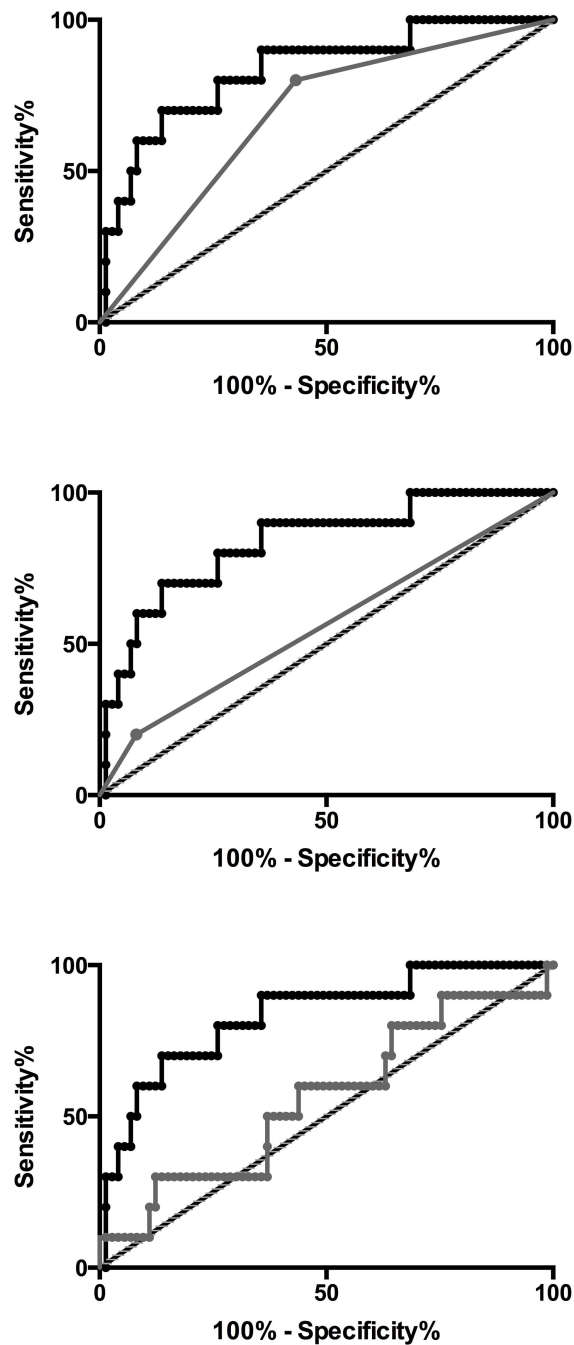


Fig 1. ROC curves to detect Silent Myocardial Ischemia (SMI). The area under the curve (AUC) of the three risk scores tended to underestimate SMI risk when compared with our proposed model. **1A)** Comparison with the Framingham Risk Score [0.833 (95% CI: 0.692–0.974) vs. 0.688 (95% CI: 0.545–0.830, $p = 0.122$)]. **1B)** Comparison with the UKPDS Risk Score [0.833 (95% CI: 0.692–0.974) vs. 0.559 (95% CI: 0.424–0.693), $p = 0.001$]. **1C)** Comparison with the EDC Risk Score [0.833 (95% CI: 0.692–0.974) vs. 0.558 (95% CI: 0.352–0.763), $p = 0.027$].

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174640.g001>

complications are rare. We only have found the study from Sultan *et al* in which an association between SMI and microangiopathy (defined as the presence of albuminuria or diabetic retinopathy) was described, although they did not find any association when each component of the microangiopathy was analysed separately [11]. In contrast with the study of Sultan *et al*, we did not include patients with clinical CVD and our patients had a better glycaemic control, an important factor contributing to lower the prevalence of microvascular complications. In fact, the number of microvascular complications (nephropathy, retinopathy and peripheral neuropathy) was so small that the study was underpowered to evaluate such an association.

In the current study, the lack of association between SMI and T1DM duration deserves further comment. To our knowledge, no previous study has evaluated this likely association. Our study just included those persons with T1DM duration of more than 10 years. This fact lowers the range of T1DM duration and it may justify the described lack of association between SMI and T1DM duration. Thus, the design of the current study was not the most appropriate to evaluate this issue.

The major limitation of the current study is its cross-sectional design, which makes it impossible to determine the temporal ordering of the association between SMI and active smoking or insulin resistance. Nonetheless, it seems reasonable to think that both factors might be involved in the pathogenesis of SMI. In addition, the study was observational in design and consequently complete control of all potential (unknown) confounding factors could not be ensured.

In summary, the current study indicates a relatively high prevalence of SMI in subjects aged 35–65 years with T1DM of at least 10-year duration and no previous clinical cardiovascular disease. Additionally, in these subjects, both active smoking and insulin resistance were independently associated with SMI. Finally, the study reports the first SMI-risk estimation model in T1DM, which could be of great utility in better identification of those individuals at higher risk of SMI. Nevertheless, further studies are needed to validate these results in larger cohorts, to improve the model's accuracy with the addition of novel cardiovascular biomarkers and to test its cost-effectiveness in routine clinical practice.

Supporting information

S1 Data. Dataset file.

(DTA)

Acknowledgments

We wish to particularly acknowledge all subjects enrolled in this study and their physicians for their participation and the Biobanc-IISPV (B.0000853 + B.0000854), part of the Spanish National Biobanks Network (RD09/0076/0049), for its cooperation.

Author Contributions

Conceptualization: GL CH RS JV JMGC.

Data curation: GL AC LA JMGC.

Formal analysis: GL JMGC.

Funding acquisition: GL CH RS JV JMGC.

Investigation: GL AC MGS AAR JP EB LA.

Methodology: GL CH RS JV JMGC.

Project administration: RS JMGC.

Resources: GL AC MGS AAR JP EB LA.

Software: GL JMGC.

Supervision: RS JV JMGC.

Validation: GL CH RS JV JMGC.

Visualization: GL AC CH RS JV JMGC.

Writing – original draft: GL AC CH RS JV JMGC.

Writing – review & editing: GL CH AAR JP RS JV JMGC.

References

1. Libby P, Nathan DM, Abraham K, Brunzell JD, Fradkin JE, Haffner SM, et al. (2005) Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute–National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 111: 3489–3493. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529651> PMID: 15983263
2. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. (2003) Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 46: 760–765. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1116-6> PMID: 12774166
3. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, Laporte RE, Orchard TJ (2010) Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes* 59: 3216–3222. <https://doi.org/10.2337/db10-0862> PMID: 20739685
4. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. (2014) Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 37: 2843–2863. <https://doi.org/10.2337/dc14-1720> PMID: 25114297
5. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW (2006) Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 29: 2528–2538. <https://doi.org/10.2337/dc06-1161> PMID: 17065698
6. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. (2015) Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA* 313: 37–44. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16425> PMID: 25562264
7. Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fenech FF (1993) Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 16: 1615–1618. PMID: 8299458
8. Diabetes C, Complications Trial /Epidemiology of Diabetes I, Complications Study Research G (2016) Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 39: 686–693. <https://doi.org/10.2337/dc15-1990> PMID: 26861924
9. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K (2002) Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 51: 2637–2641. PMID: 12145181
10. Senior PA, Welsh RC, McDonald CG, Paty BW, Shapiro AM, Ryan EA (2005) Coronary artery disease is common in nonuremic, asymptomatic type 1 diabetic islet transplant candidates. *Diabetes Care* 28: 866–872. PMID: 15793187
11. Sultan A, Piot C, Mariano-Goulart D, Rasamisoa M, Renard E, Avignon A (2004) Risk factors for silent myocardial ischemia in high-risk type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 27: 1745–1747. PMID: 15220258
12. Fazzini PF, Prati PL, Rovelli F, Antonucci D, Menghini F, Seccareccia F, et al. (1993) Epidemiology of silent myocardial ischemia in asymptomatic middle-aged men (the ECCIS Project). *Am J Cardiol* 72: 1383–1388. PMID: 8256731
13. Cosson E, Guimack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P (2003) Prognosis for coronary stenoses in patients with diabetes and silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 26: 1313–1314. PMID: 12663617
14. Cosson E, Guimack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P (2003) Are silent coronary stenoses predictable in diabetic patients and predictive of cardiovascular events? *Diabetes Metab* 29: 470–476. PMID: 14631323

15. Valensi P, Paries J, Brulport-Cerisier V, Torremocha F, Sachs RN, Vanzetto G, et al. (2005) Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care* 28: 2722–2727. PMID: [16249546](#)
16. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, et al. (2003) 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* 26: 1374–1379. PMID: [12716791](#)
17. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL (2007) Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 30: 707–712. <https://doi.org/10.2337/dc06-1982> PMID: [17327345](#)
18. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ (2007) 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* 30: 1248–1254. <https://doi.org/10.2337/dc06-2053> PMID: [17303788](#)
19. Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G (2016) Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 65: 1370–1379. <https://doi.org/10.2337/db15-1517> PMID: [26895792](#)
20. Hallal PC, Victora CG (2004) Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Med Sci Sports Exerc* 36: 556. PMID: [15076800](#)
21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. (2007) 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 28: 1462–1536. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm236> PMID: [17562668](#)
22. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A (2002) 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) final report. *Circulation* 106: 3143–3421. PMID: [12485966](#)
23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499–502. PMID: [4337382](#)
24. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112: 2735–2752. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404> PMID: [16157765](#)
25. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online], 2003. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_metasyndrome_definition.pdf. Accessed 15 May 2006.
26. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org., Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999, p. 31–33.
27. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ (2000) Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 49: 626–632. PMID: [10871201](#)
28. Gonzalez-Clemente JM, Gimenez-Perez G, Richart C, Broch M, Caixas A, Megia A, et al. (2005) The tumour necrosis factor (TNF)-alpha system is activated in accordance with pulse pressure in normotensive subjects with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 153: 687–691. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02016> PMID: [16260427](#)
29. American Diabetes A (2011) Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 34 Suppl 1: S11–61.
30. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH (2011) Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 57: 1511–1522. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.12.017> PMID: [21453829](#)
31. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C (2010) Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 55: 1318–1327. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061> PMID: [20338492](#)
32. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. (2006) Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27: 2588–2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254> PMID: [17000623](#)
33. Llaurodo G, Ceperuelo-Mallafre V, Vilardell C, Simo R, Freixenet N, Vendrell J, et al. (2012) Arterial stiffness is increased in patients with type 1 diabetes without cardiovascular disease: a potential role of low-

- grade inflammation. *Diabetes Care* 35: 1083–1089. <https://doi.org/10.2337/dc11-1475> PMID: 22357186
34. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. (2010) 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 122: 2748–2764. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182051bab> PMID: 21098427
 35. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study G (2001) The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 101: 671–679.
 36. Zgibor JC, Ruppert K, Orchard TJ, Soedamah-Muthu SS, Fuller J, Chaturvedi N, et al. (2010) Development of a coronary heart disease risk prediction model for type 1 diabetes: the Pittsburgh CHD in Type 1 Diabetes Risk Model. *Diabetes Res Clin Pract* 88: 314–321. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.02.009> PMID: 20236721
 37. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. (2009) Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 301: 1547–1555. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.476> PMID: 19366774
 38. Zgibor JC, Piatt GA, Ruppert K, Orchard TJ, Roberts MS (2006) Deficiencies of cardiovascular risk prediction models for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29: 1860–1865. <https://doi.org/10.2337/dc06-0290> PMID: 16873793
 39. Schwab KO, Doerfer J, Hallermann K, Krebs A, Schorb E, Krebs K, et al. (2008) Marked smoking-associated increase of cardiovascular risk in childhood type 1 diabetes. *Int J Adolesc Med Health* 20: 285–292. PMID: 19097567
 40. Reynolds K, Liese AD, Anderson AM, Dabelea D, Standiford D, Daniels SR, et al. (2011) Prevalence of tobacco use and association between cardiometabolic risk factors and cigarette smoking in youth with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr* 158: 594–601 e591. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.10.011> PMID: 21129757
 41. Vistisen D, Andersen GS, Hansen CS, Hulman A, Henriksen JE, Bech-Nielsen H, et al. (2016) Prediction of First Cardiovascular Disease Event in Type 1 Diabetes Mellitus: The Steno Type 1 Risk Engine. *Circulation* 133: 1058–1066. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018844> PMID: 26888765
 42. Yki-Jarvinen H, Koivisto VA (1986) Natural course of insulin resistance in type I diabetes. *N Engl J Med* 315: 224–230. <https://doi.org/10.1056/NEJM198607243150404> PMID: 3523247
 43. Cleland SJ (2012) Cardiovascular risk in double diabetes mellitus—when two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol* 8: 476–485. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.47> PMID: 22488644
 44. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. (2005) Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 28: 2019–2024. PMID: 16043748
 45. Orasanu G, Plutzky J (2009) The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 53: S35–42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.055> PMID: 19179216

4.3. Article 3: Llauradó G, Cano A, Albert L, Ballesta S, Mazarico I, Luchtenberg MF, González-Sastre M, Megía A, Simó R, Vendrell J, González-Clemente JM. Arterial stiffness is highly correlated with the scores obtained from the Steno Type 1 Risk Engine in subjects with T1DM. PLoS One 2019; 14(9): e0220206.

RESEARCH ARTICLE

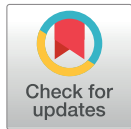
Arterial stiffness is highly correlated with the scores obtained from the Steno Type 1 Risk Engine in subjects with T1DM

Gemma Llauradó^{1,2,3*}, Albert Cano⁴, Lara Albert⁴, Silvia Ballesta¹, Isabel Mazarico⁴, María-Florencia Luchtenberg⁴, Montserrat González-Sastre⁵, Ana Megía^{2,3,6}, Rafael Simó^{3,7}, Joan Vendrell^{2,3,6}, José-Miguel González-Clemente^{2,3,4}*

1 Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain, **2** IISPV Pere Virgili Health Research Institute, Tarragona, Spain, **3** Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, **4** Department of Endocrinology and Nutrition, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain, **5** Ophthalmology Department, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain, **6** Endocrinology and Nutrition Section, Joan XXIII University Hospital, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain, **7** Diabetes and Metabolism Research Unit, Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

* These authors contributed equally to this work.

* gllauradoc@gmail.com (GL); josmi.gonza@gmail.com (JMGV)



OPEN ACCESS

Citation: Llauradó G, Cano A, Albert L, Ballesta S, Mazarico I, Luchtenberg M-F, et al. (2019) Arterial stiffness is highly correlated with the scores obtained from the Steno Type 1 Risk Engine in subjects with T1DM. PLoS ONE 14(9): e0220206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220206>

Editor: Petter Bjornstad, University of Colorado Denver School of Medicine, UNITED STATES

Received: March 23, 2019

Accepted: July 10, 2019

Published: September 4, 2019

Copyright: © 2019 Llauradó et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: Financial support was provided through the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) PI09/01360 (PI: JMCG), PI12/00954 (PI: JMCG) and PI15/00567 (PI: JMCG) as part of the National R+D +I (2008-2011) and was co-financed by the Instituto de Salud Carlos III - General Evaluation Branch (Spanish Ministry of Economy and Competitiveness) and the European Regional

Abstract

Objectives

Currently used risk scores for type 2 diabetes mellitus (T2DM) clearly underestimate cardiovascular risk in type 1 diabetes (T1DM). Hence, there is a need to develop novel and specific risk-estimation tools for this population. We aimed to assess the relationship between the Steno Type 1 Risk Engine (ST1RE) and arterial stiffness (AS), and to identify potential cut-off points of interest in clinical practice.

Design and methods

A total of 179 patients with T1DM (50.8% men, mean age 41.2±13.1 years), without established cardiovascular disease, were evaluated for clinical and anthropometric data (including classical cardiovascular risk factors), and AS measured by aortic pulse-wave velocity (aPWV). The ST1RE was used to estimate 10-year cardiovascular risk and patients were classified into 3 groups: low- (<10%; n = 105), moderate- (10–20%; n = 53) and high-risk (≥20%; n = 21).

Results

When compared with the low- and moderate-risk groups, patients in the high-risk group were older, had higher prevalence of hypertension, dyslipidemia and insulin-resistance, and had higher body-mass index and HbA_{1c}. aPWV increased in parallel with estimated cardiovascular risk (6.4±1.0, 8.4±1.3 and 10.3±2.6m/s; p<0.001). As an evaluation of model

Development Fund (ERDF). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

performance, the C-statistic of aPWV was 0.914 (95% confidence interval [CI]:0.873–0.950) for predicting moderate/high-risk and 0.879 (95%CI:0.809–0.948) for high-risk, according to the ST1RE. The best cut-off points of aPWV were 7.3m/s (sensitivity:86%, specificity:83%) and 8.7m/s (sensitivity:76%, specificity:86%) for moderate/high- and high-risk, respectively.

Conclusions

AS is highly correlated with the scores obtained from the ST1RE. We have identified two cut-off points of AS that can clearly discriminate moderate/high- and high-risk T1DM patients, which could be of great value in clinical practice.

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) [1], with coronary artery disease (CAD) as the principal manifestation [2]. Indeed, the relative risk of death from CAD in T1DM can be ten times greater than that in the non-diabetic population, especially in women, and it is even greater than the relative risk in type 2 diabetes (T2DM) [1, 3]. Moreover, T1DM causes a life expectancy loss of about 11 years for men and 13 years for women, with the largest percentage of the estimated loss in life expectancy related to ischemic heart disease (up to one-third) [4].

Arterial stiffness is an early indicator of arteriosclerosis and vascular damage [5] and, accordingly, its analysis could provide insights into arteriosclerotic mechanisms long before any cardiovascular event occurs. Arterial stiffness predicts cardiovascular events independently of classical cardiovascular risk factors in several populations [6–8], and its estimation has been demonstrated to improve cardiovascular risk prediction beyond the Framingham Risk Score [9, 10]. However, prospective studies assessing the prognostic value of aortic pulse wave velocity (aPWV), a marker of arterial stiffness, in subjects with T1DM are lacking.

Several risk scores have been developed to predict CVD both in the general population and specifically in patients with T2DM. However, neither general (Framingham Risk Score) nor T2DM (UKPDS Risk Engine) risk algorithms are sufficiently robust for risk prediction in T1DM [11, 12]. Accordingly, the Scientific Statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association on CVD points to the need for novel risk-estimation tools for better prediction of cardiovascular events in T1DM and suggests the use of models specifically obtained from T1DM cohorts [2], such as the Steno Type 1 Risk Engine (ST1RE).

Against this background, the aims of the present study were to assess the relationship between the ST1RE and preclinical atherosclerosis measured as arterial stiffness, and to identify potential cut-off points of interest in clinical practice.

Material and methods

Study subjects

One hundred and seventy-nine patients aged 18–65 years, with T1DM and without established CVD were included in the study. Patients were consecutively recruited from our outpatient clinic from November 2008 to February 2014. T1DM was defined as an onset of diabetes before the age of 36 years and undetectable fasting levels of serum C-peptide (<0.6 ng/mL). Exclusion criteria included the following: i) presence of previous clinical CVD (CAD, cerebrovascular disease or peripheral artery disease) based on clinical registers, previous personal

history of CVD and/or the presence of suggestive symptoms, ii) abnormal resting ECG, iii) any other acute/chronic condition associated with an inflammatory response (e.g., acute or chronic inflammatory or infectious diseases), iv) use of anti-inflammatory drugs in the previous 6 months, v) malignant disease in the previous 5 years (except basal cell carcinoma), vi) hospitalization in the previous 2 months, vii) arrhythmia (other than atrial premature complex), and viii) pregnancy. The study protocol was approved by our hospital ethics committee (Parc Taulí Research Ethics Committee) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All subjects gave their written informed consent before participating in the study.

Study design

All subjects underwent standard anamnesis and physical examination, as previously described [13, 14]. The following information was recorded using a predefined standardized form: age, sex, diabetes duration, family history of premature CVD (defined as CVD occurring before the age of 55 in males and 65 in female first-degree relatives), physical activity (International Physical Activity Questionnaire) [15], active smoking, alcohol intake, insulin dose, and the use of any other medication. Body weight, height, and waist and hip circumference were registered. Systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, respectively) were measured and mean arterial pressure (MAP) was calculated as $1/3 \text{ SBP} + 2/3 \text{ DBP}$. Venous blood samples were taken after an overnight fast and complete blood counts, fasting plasma glucose, HbA_{1c}, creatinine and lipid profile were determined. Hypertension was defined as BP >140/90 [16] and/or taking antihypertensive drugs. Dyslipidemia was defined as having concentrations of total cholesterol >5.2mmol/L, triglycerides >1.7 mmol/L, HDL-cholesterol <1.03mmol/L, LDL-cholesterol >3.4mmol/L [17] and/or receiving drug treatment for dyslipidemia.

Laboratory analyses

HbA_{1c} was determined by high-performance liquid chromatography (Menarini Diagnostics, Firenze, Italy). Total serum cholesterol, triglycerides and HDL-cholesterol were measured using standard enzymatic methods. LDL-cholesterol was estimated with the Friedewald formula [18].

Insulin resistance

To estimate insulin resistance, we used the formula proposed by Williams et al. for patients with T1DM [19], subsequently adapted for the use of HbA_{1c} rather than HbA₁ by Kilpatrick et al. for its use in the DCCT/EDIC cohort [20]. It yields an estimate of the glucose disposal rate (eGDR), taking into account glycemic control, waist-to-hip ratio (WHR) and blood pressure ($\text{eGDR} = 24.31 - 12.22 \times [\text{WHR}] - 3.29 \times [\text{hypertension } 0 = \text{No}; 1 = \text{Yes}] - 0.57 \times [\text{HbA}_{1c}]$) [20]. The formula was validated against euglycemic-hyperinsulinemic clamp in a group of patients with T1DM clinically similar to those evaluated in the present study. Lower eGDR values reflect higher insulin resistance levels.

Assessment of microvascular complications

Peripheral polyneuropathy was assessed through a previously described two-step protocol combining the 15-item MNSI questionnaire and a physical examination [21]. The same ophthalmologist evaluated the presence and degree of diabetic retinopathy in all patients, who were then classified into the following three groups according to the degree of retinopathy: no retinopathy, non-proliferative retinopathy, or proliferative retinopathy. Nephropathy was

assessed by the measurement of the urinary albumin/creatinine ratio. Subjects with a ratio greater than 3.4 mg/mmol [22], or previously treated with converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (for microalbuminuria or macroalbuminuria), were classified as having diabetic nephropathy.

Measurement of arterial stiffness

We measured aPWV, a gold standard for measuring arterial stiffness, as recommended by current international consensus [23]. The method has been previously described in detail [14]. Briefly, aPWV was determined by sequential applanation tonometry using a Millar tonometer (SPC-301, Millar Instruments, Houston, TX, USA) at the carotid and femoral arteries, gated to three-lead electrocardiography using the SphygmoCor system (AtCor Medical Pty Ltd., West Ryde (Sydney), NSW, Australia). Those aPWV recordings not satisfying the automatic quality controls specified by the SphygmoCor software were rejected. The mean of two aPWV measurements was used for each subject for all calculations. Data were available for all the participants included in the study.

Steno Type 1 Risk Engine

Our data were used to calculate the 10-year probability of CVD according to the ST1RE [12]. This score considers the following variables: age, gender, smoking habit, exercise, T1DM duration, systolic blood pressure, LDL-cholesterol, HbA_{1c}, renal function and micro-/macroalbuminuria. Based on the score obtained, patients were classified into 3 groups: low- (<10%; n = 105), moderate- (10–20%; n = 53) and high-risk (≥20%; n = 21).

Statistical analyses

All data were tested for normality using the Shapiro-Wilk test. Data are presented as percentage, mean (standard deviation) for normally distributed quantitative variables, or median (interquartile range) for non-normally distributed quantitative variables. One-way analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal-Wallis test was used for comparisons between groups of normally and non-normally distributed quantitative variables, as needed. The Bonferroni procedure (parametric) and the Dunn's test (non-parametric) were used for *post hoc* analyses for multiple comparisons. We tested aPWV discrimination using the C-statistic derived from the logistic regression models. Receiver-operating characteristic (ROC) curves were developed to represent the prediction of 10-year probability of CVD risk (based on the equation obtained from ST1RE), in which sensitivity is plotted as a function of 1-specificity, for both moderate/high- and high-risk groups. The best aPWV cut-off point was selected based on the Youden index calculation. Two-tailed p-values <0.05 were considered statistically significant. All calculations were made using STATA v.13.1 for Mac (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Results

A total of 179 patients with T1DM were included. The main clinical and analytical characteristics of the study population, stratified by CVD risk (low, moderate and high), are shown in Table 1. When compared with the low- and moderate-risk groups, patients in the high-risk group were older and had a higher prevalence of hypertension and dyslipidemia. They also had a higher body-mass index (BMI), higher insulin resistance, worse glycemic control and higher prevalence of microvascular complications. aPWV increased in parallel with estimated cardiovascular risk (Fig 1, panel A).

Table 1. Clinical and metabolic characteristics of patients with type 1 diabetes stratified by 10-year CVD risk according to the Steno Type 1 Risk Engine.

	Whole population (n = 179)	Low-risk (n = 105)	Moderate-risk (n = 53)	High-risk (n = 21)	p for trend
Clinical characteristics					
Age (yrs.)	41.2 (13.1)	32.5 (8.3)	50.8 (6.0)*	60.7 (6.6) ^{†‡}	<0.001
Gender (male/female), n	91/88	52/53	29/24	10/11	NS
Current smokers, n (%)	57 (31.8)	31.0 (29.5)	21 (39.6) *	5 (23.8)	0.012
Family history of premature CVD, n (%)	16 (8.9)	7 (6.7)	6 (11.3)	3 (14.3)	NS
Family history of T2DM, n (%)	37 (20.7)	16 (15.2)	15 (28.3)	6 (28.6)	NS
Hypertension, n (%)	49 (27.4)	15 (14.3)	20 (33.7) *	14 (66.7) [†]	<0.001
Dyslipidemia, n (%)	76 (58.5)	24 (36.4)	35 (77.8) *	17 (89.5) [†]	<0.001
Diabetes					
Diabetes duration (yrs.)	16 (12–23)	14 (20–22)	18 (15–27) *	20 (15–29) [†]	<0.001
Total insulin doses (UI/kg-day)	0.6 (0.5–0.8)	0.6 (0.5–0.8)	0.7 (0.6–0.8)	0.6 (0.5–0.7)	NS
Microvascular complications, n (%)	68 (38.4)	28 (27.2)	23 (43.4)	18 (81.0) ^{†‡}	<0.001
Retinopathy, n (%)					NS
None	138 (77.1)	86 (81.9)	40 (75.5)	12 (57.1)	
Non-proliferative	20 (11.2)	9 (8.6)	6 (11.3)	5 (23.8)	
Proliferative	21 (11.7)	10 (9.5)	7 (13.2)	4 (19.1)	
Nephropathy, n (%)	41 (23.2)	14 (13.6)	15 (28.3)	4 (19.1) [†]	<0.001
Peripheral neuropathy, n (%)	7 (3.9)	1 (1.0)	3 (5.7)	3 (14.3) [†]	0.011
Anthropometric measurements					
Weight (kg)	71.7 (13.0)	69.8 (12.4)	75.2 (14.3)*	72.0 (10.7)	0.045
BMI (kg/m ²)	25.4 (3.7)	24.3 (3.2)	26.6 (3.8)*	27.8 (4.4) [†]	<0.001
Waist-to-hip ratio	0.88 (0.81–0.94)	0.84 (0.77–0.90)	0.93 (0.86–0.99) *	0.94 (0.90–0.98) [†]	<0.001
Blood pressure					
SBP (mmHg)	125.6 (12.1)	121.8(11.0)	128.8(11.2)*	136.9(10.7) ^{†‡}	<0.001
DBP (mmHg)	72.0 (8.9)	70.1 (8.2)	74.4 (8.7)*	75.7 (10.1) [†]	0.002
MAP (mmHg)	89.9 (9.1)	87.3 (8.4)	92.5 (8.5)	96.1 (9.6)	<0.001
Laboratory parameters					
Fasting plasma glucose (mmol/L)	8.2 (3.8)	7.8 (3.5)	8.4 (3.8)	9.5 (4.5)	NS
HbA _{1c} (%)	7.8 (1.0)	7.6 (1.0)	8.0 (1.0)	8.5 (1.1) [†]	<0.001
HbA _{1c} (mmol/mol)	61.8 (11.4)	59.2 (11.0)	63.7 (10.5)	69.9 (11.6)	
Urinary ACR (mg/g)	4.7 (2.7–10.6)	4.1 (2.4–7.7)	6.1 (3.0–9.8)	14.0 (5.3–54.0) ^{†‡}	<0.001
Total cholesterol (mmol/L)	4.6 (4.1–5.2)	4.5 (4.0–5.1)	4.7 (4.3–5.2)	5.1 (4.4–5.8)	NS
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.7 (1.3–2.0)	1.6 (1.3–1.9)	1.7 (1.4–2.1)	1.7 (1.5–2.2)	0.073
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.5 (2.1–2.9)	2.5 (2.2–2.9)	2.4 (2.1–2.8)	2.6 (2.3–3.1)	NS
Triglycerides (mmol/L)	0.73 (0.60–0.90)	0.72 (0.54–0.88)	0.73 (0.63–0.90)	0.76 (0.68–1.1) [†]	NS
Insulin resistance					
eGDR (mg/kg/min)	8.6 (6.1–10.0)	9.5 (8.4–10.4)	6.9 (5.4–8.8)*	5.6 (4.1–6.8) ^{†‡}	<0.001
Arterial stiffness					
aPWV (m/s)	7.5 (1.9)	6.4 (1.0)	8.4 (1.3)*	10.3 (2.5) ^{†‡}	<0.001

Data are given as percentages, mean (SD) or median (interquartile range). CVD: cardiovascular disease. T2DM: type 2 diabetes. BMI: body mass index. WHR: waist-to-hip ratio. SBP: systolic blood pressure. DBP: diastolic blood pressure. MAP: mean arterial pressure. ACR: urinary albumin to creatinine ratio. eGDR: estimation of glucose disposal rate. aPWV: aortic pulse wave velocity.

*p<0.05 for moderate-risk compared with low-risk

[†]p < .05 for high-risk compared with low-risk and

[‡]p<0.05 for high-risk compared with moderate-risk.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220206.t001>

In univariate analyses, age ($r = 0.941$; $p < 0.001$), smoking habit ($r = 0.228$; $p = 0.006$), family history of T2DM ($r = 0.184$; $p = 0.014$), arterial hypertension ($r = 0.415$; $p < 0.001$), SBP ($r = 0.439$; $p < 0.001$), DBP ($r = 0.334$; $p < 0.001$) and MAP ($r = 0.415$; $p < 0.001$), dyslipidemia ($r = 0.518$; $p < 0.001$), total cholesterol ($r = 0.187$; $p = 0.033$), diabetes duration ($r = 0.274$; $p < 0.001$), chronic complications ($r = 0.359$; $p < 0.001$), diabetic nephropathy ($r = 0.360$; $p < 0.001$), peripheral neuropathy ($r = 0.201$; $p = 0.007$), BMI ($r = 0.307$; $p < 0.001$), WHR ($r = 0.563$; $p < 0.001$), HbA_{1c} ($r = 0.252$; $p < 0.001$) and aPWV ($r = 0.777$; $p < 0.001$) were positively associated with the ST1RE score (Fig 1, panel B).

To evaluate the potential role of aPWV for predicting cardiovascular risk according to the ST1RE, we developed one regression model for moderate/high-risk patients and another model for high-risk patients. aPWV was positively associated both with moderate/high- and high-risk according to the ST1RE, with an odds ratio (OR) of 4.73 (95% confidence interval [CI] 3.00–7.45; $p < 0.001$) and 2.28 (95%CI: 1.66–3.12; $p < 0.001$), respectively. The C-statistic of aPWV was 0.914 (95%CI: 0.873–0.95) for predicting moderate/high-risk and 0.879 (95%CI: 0.809–0.948) for high-risk according to the ST1RE (Fig 2). The best cut-off points of aPWV were 7.3 m/s (sensitivity: 86% and specificity: 83%) and 8.7 m/s (sensitivity: 76% and specificity: 86%) for moderate/high and high-risk, respectively.

Discussion

The main finding of the present study is that arterial stiffness is highly correlated with the scores obtained from the ST1RE in patients with T1DM and without previous CVD. In addition, we have identified two cut-off points of arterial stiffness that can clearly discriminate moderate/high- and high-risk T1DM patients, which could be of significant value in clinical practice.

aPWV predicts cardiovascular events and total and cardiovascular mortality in the general population, in the elderly, and in patients with hypertension, end-stage renal failure or T2DM [6]. The independent predictive value of arterial stiffness has been proven after adjustment for classical cardiovascular risk factors and its estimation has also been demonstrated to improve cardiovascular risk prediction beyond the Framingham Risk Score [9, 10]. This suggests that measurement of arterial stiffness could add value to the classical cardiovascular risk factors in

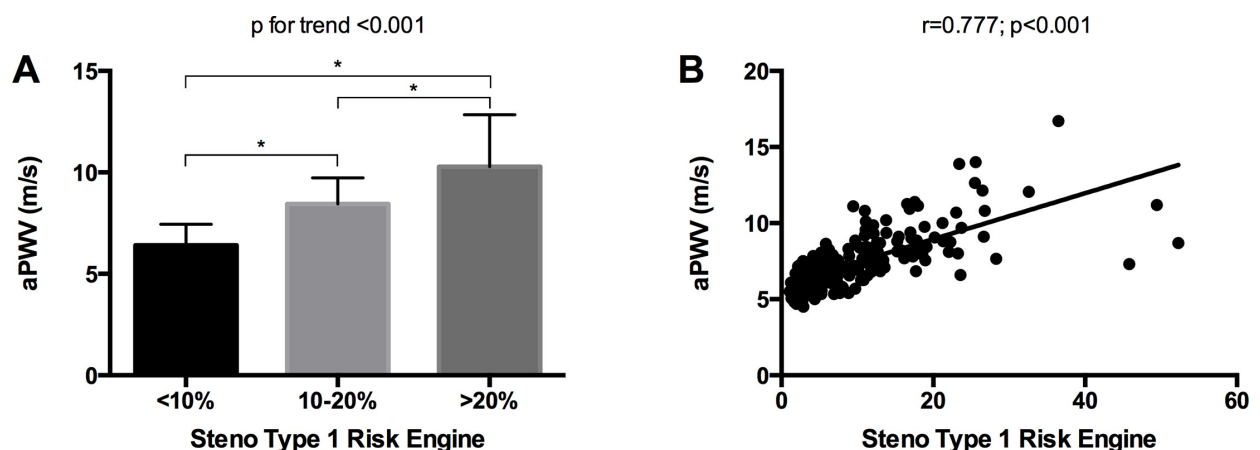


Fig 1. A. Comparison of aortic pulse wave velocity (aPWV) for the Steno Type 1 Risk Engine (ST1RE) low- (<10%), moderate- (10–20%) and high-risk ($\geq 20\%$) groups ($^*p < 0.05$ for multiple comparison). B. Spearman correlation coefficient for the association between aPWV and ST1RE risk score.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220206.g001>

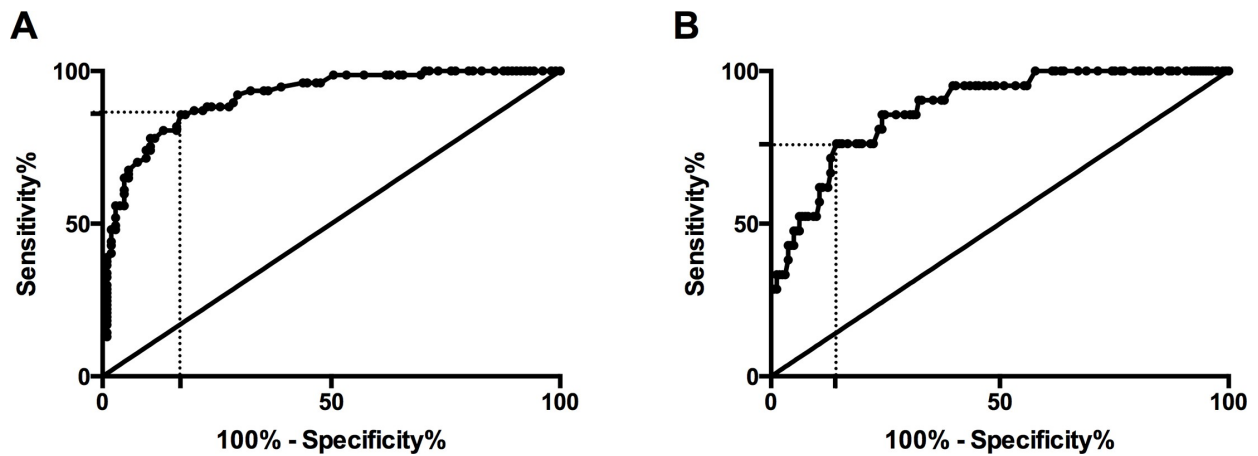


Fig 2. ROC curves for aPWV to identify cardiovascular risk according to the ST1RE for moderate/high- (panel A) and high-risk groups (panel B).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220206.g002>

the prediction of cardiovascular risk. A possible explanation for this is that arterial stiffness integrates the damage of cardiovascular risk factors (known and unknown) on the aortic wall since birth, whereas classical cardiovascular risk factors can fluctuate over time, and hence their value at any given time may not reflect their real impact on arterial wall damage over the lifetime [23].

It has been reported that the currently used risk scores (designed for general or T2DM populations) clearly underestimate cardiovascular risk in the T1DM population [11, 12]. Accordingly, it is of special interest to develop specific cardiovascular risk models for these patients [2].

Three different risk scores have been recently developed for predicting CVD in T1DM, which differ in several aspects such as the number (between 4 and 11) and type of variables employed, and the population used for developing the models. However, none of them have been used thus far in routine clinical practice [2, 24]. The first risk score was developed in a childhood-onset T1DM cohort [25]; the second one, based on the Swedish National Diabetes Register [26], included patients with previous cardiovascular events (including patients in primary and secondary prevention), and the third one, the ST1RE [12], was developed and validated in two cohorts of adult patients with T1DM without established CVD (similar to our patient group).

A possible reason for the high correlation between arterial stiffness and the ST1RE score could be the similarities between the two cohorts in terms of age (41.2 years vs. 42.2 years), gender distribution (50.8% vs. 54.2% of males) and duration of T1DM (16.0 years vs. 16.6 years). Given our results and the fact that arterial stiffness has the potential to improve the value of classical cardiovascular risk factors for predicting CVD, we believe that its assessment could be of great value in clinical practice, improving the cardiovascular risk stratification and the follow-up of patients with T1DM without established CVD.

In this study, we found that the discrimination of aPWV was excellent with a C-statistic of 0.914 for predicting moderate/high-risk, and 0.879 for high-risk. In addition, we identified two potential cut-off points of arterial stiffness that can clearly discriminate moderate/high- (7.3m/s) and high-risk (8.7m/s) T1DM patients, which could be of significant value in clinical practice. Nevertheless, we acknowledge that one important limitation of aPWV is how distance is assessed. In our setting, we used the subtraction of suprasternal notch-to-carotid distance from the suprasternal notch-to-femoral distance, as previously described [14, 23]. Prior studies comparing the distance measured using magnetic resonance imaging (a direct measure of aortic stiffness) have shown that the subtraction method underestimates the distance measurements and

overestimates aPWV. For this reason, some authors have recently proposed new distance measurements that would improve the estimation of the carotid-femoral path length [27]. Of all currently used distances, the 80% of the direct carotid-femoral distance (common carotid artery—common femoral artery \times 0.8) has been proposed as the most accurate. Consequently, a new standard cut-off value aPWV of 10m/s has been proposed as indicative of subclinical organ damage and increased risk for cardiovascular events [28], instead of the previously established cut-off value of 12m/s proposed in 2007 [29]. Thus, it should be acknowledged that the method used to measure the distance needs to be taken into consideration when interpreting our results, as it can clearly modify our proposed cut-off points derived from the ROC curves.

We also acknowledge that prospective studies are needed to investigate the potential role of arterial stiffness for predicting cardiovascular events in subjects with T1DM. To the best of our knowledge, only one such study has attempted to evaluate the relationship between central arterial stiffness and the prediction of cardiovascular events in T1DM. This study showed that central pulse pressure as a measure of central arterial stiffness was more strongly associated with the prediction of cardiovascular events than the augmentation index (an indirect measure of arterial stiffness), but no data on aPWV were reported [30]. We are aware that estimated 10-year CVD risk is an imperfect end-point to test the potential predictive role of aPWV, as it does not represent true disease status and there is the possibility to misclassify patients into the wrong risk group (as in all algorithms designed to predict cardiovascular risk). Also, the validation of ST1RE was performed for the 5-year data and most participants were Danish. Thus, additional studies exploring the potential role of arterial stiffness to predict future events and validated in other populations are needed.

The major limitation of the current study is its cross-sectional design, which makes it impossible to determine the temporal ordering of the association between arterial stiffness and cardiovascular events. In addition, the young age and the small sample size (especially in the high-risk group) could underestimate our results. Nonetheless, it seems reasonable to believe that this score might add predictive value to the classical cardiovascular risk models. In addition, the study was observational in design and consequently complete control of all potential (unknown) confounding factors could not be ensured.

Conclusions

In summary, our study demonstrates that aPWV is highly correlated with the scores obtained from the ST1RE in a Mediterranean cohort of subjects with T1DM without previous CVD. We have identified two cut-off points of arterial stiffness that can clearly discriminate moderate/high- and high-risk patients. These cut-offs could be of great interest in clinical practice. Our findings suggest that measurement of arterial stiffness is a useful tool for detecting subclinical arteriosclerosis and contributes to better cardiovascular prediction in T1DM. Nevertheless, prospective studies are needed to clarify the relationship between arterial stiffness and macrovascular complications in subjects with T1DM.

Supporting information

S1 File. DATA SET.
(DTA)

Acknowledgments

We wish to particularly acknowledge all subjects enrolled in this study and their physicians for their participation. We also thank the Biobanc-IISPV (B.0000853 + B.0000854), part of the

Spanish National Biobanks Network (RD09/0076/0049), for its cooperation. The authors wish to acknowledge Dr. Kenneth McCreath for English language editing.

Author Contributions

Conceptualization: Gemma Llauradó, Rafael Simó, Joan Vendrell, José-Miguel González-Clemente.

Data curation: Gemma Llauradó, Albert Cano, Lara Albert, Silvia Ballesta, Isabel Mazarico, María-Florencia Luchtenberg, Montserrat González-Sastre.

Formal analysis: Gemma Llauradó.

Funding acquisition: Rafael Simó, José-Miguel González-Clemente.

Investigation: Gemma Llauradó, Albert Cano, Lara Albert, Silvia Ballesta, Isabel Mazarico, María-Florencia Luchtenberg, Montserrat González-Sastre.

Methodology: Gemma Llauradó, Albert Cano, Lara Albert, Silvia Ballesta, Isabel Mazarico, María-Florencia Luchtenberg, Montserrat González-Sastre.

Project administration: José-Miguel González-Clemente.

Resources: Joan Vendrell, José-Miguel González-Clemente.

Supervision: José-Miguel González-Clemente.

Visualization: Gemma Llauradó.

Writing – original draft: Gemma Llauradó, Ana Megía, Rafael Simó, Joan Vendrell, José-Miguel González-Clemente.

Writing – review & editing: Gemma Llauradó, Ana Megía, Rafael Simó, Joan Vendrell, José-Miguel González-Clemente.

References

1. Libby P, Nathan DM, Abraham K, Brunzell JD, Fradkin JE, Haffner SM, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2005; 111(25):3489–93. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529651> PMID: 15983263.
2. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014; 37(10):2843–63. Epub 2014/08/13. <https://doi.org/10.2337/dc14-1720> PMID: 25114297; PubMed Central PMCID: PMC4170130.
3. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes care*. 2006; 29(11):2528–38. <https://doi.org/10.2337/dc06-1161> PMID: 17065698.
4. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA*. 2015; 313(1):37–44. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16425> PMID: 25562264; PubMed Central PMCID: PMC4426486.
5. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57(14):1511–22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.12.017> PMID: 21453829.
6. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55(13):1318–27. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061> PMID: 20338492.
7. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(7):636–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063> PMID: 24239664; PubMed Central PMCID: PMC4401072.

8. Zhong Q, Hu MJ, Cui YJ, Liang L, Zhou MM, Yang YW, et al. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2017;3319717742544. <https://doi.org/10.1177/0003319717742544> PMID: 29172654.
9. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010; 121(4):505–11. Epub 2010/01/20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655> PMID: 20083680; PubMed Central PMCID: PMC2836717.
10. van Sloten TT, Sedaghat S, Laurent S, London GM, Pannier B, Ikram MA, et al. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 66(19):2116–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.888> PMID: 26541923.
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(8):1860–5. Epub 2006/07/29. <https://doi.org/10.2337/dc06-0290> PMID: 16873793.
12. Vistisen D, Andersen GS, Hansen CS, Hulman A, Henriksen JE, Bech-Nielsen H, et al. Prediction of First Cardiovascular Disease Event in Type 1 Diabetes Mellitus: The Steno Type 1 Risk Engine. *Circulation*. 2016; 133(11):1058–66. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018844> PMID: 26888765.
13. Laurado G, Cano A, Hernandez C, Gonzalez-Sastre M, Rodriguez AA, Punti J, et al. Type 1 diabetes: Developing the first risk-estimation model for predicting silent myocardial ischemia. The potential role of insulin resistance. *PLoS One*. 2017; 12(4):e0174640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174640> PMID: 28369151; PubMed Central PMCID: PMC5378337.
14. Laurado G, Ceperuelo-Mallafre V, Vilardell C, Simo R, Freixenet N, Vendrell J, et al. Arterial stiffness is increased in patients with type 1 diabetes without cardiovascular disease: a potential role of low-grade inflammation. *Diabetes care*. 2012; 35(5):1083–9. Epub 2012/02/24. <https://doi.org/10.2337/dc11-1475> PMID: 22357186; PubMed Central PMCID: PMC3329819.
15. Hallal PC, Victora CG. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Medicine and science in sports and exercise*. 2004; 36(3):556. PMID: 15076800.
16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018; 39(33):3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339> PMID: 30165516.
17. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. 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) final report. *Circulation*. 2002; 106(25):3143–421. Epub 2002/12/18. PMID: 12485966.
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972; 18(6):499–502. PMID: 4337382.
19. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000; 49(4):626–32. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.4.626> PMID: 10871201.
20. 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(3):707–12. <https://doi.org/10.2337/dc06-1982> PMID: 17327345.
21. Gonzalez-Clemente JM, Gimenez-Perez G, Richart C, Broch M, Caixas A, Megia A, et al. The tumour necrosis factor (TNF)-alpha system is activated in accordance with pulse pressure in normotensive subjects with type 1 diabetes mellitus. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2005; 153(5):687–91. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02016> PMID: 16260427.
22. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes care*. 2011; 34 Suppl 1: S11–61. Epub 2011/01/14. <https://doi.org/10.2337/dc11-S011> PMID: 21193625; PubMed Central PMCID: PMC3006050.
23. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006; 27(21):2588–605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254> PMID: 17000623.
24. American Diabetes A. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018; 41(Suppl 1):S86–S104. <https://doi.org/10.2337/dc18-S009> PMID: 29222380.
25. Zgibor JC, Ruppert K, Orchard TJ, Soedamah-Muthu SS, Fuller J, Chaturvedi N, et al. Development of a coronary heart disease risk prediction model for type 1 diabetes: the Pittsburgh CHD in Type 1

- Diabetes Risk Model. *Diabetes research and clinical practice*. 2010; 88(3):314–21. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.02.009> PMID: 20236721; PubMed Central PMCID: PMC2891292.
26. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjornsdottir S, Swedish National Diabetes R. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med*. 2011; 28(10):1213–20. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03342.x> PMID: 21627687.
 27. Huybrechts SA, Devos DG, Vermeersch SJ, Mahieu D, Achten E, de Backer TL, et al. Carotid to femoral pulse wave velocity: a comparison of real travelled aortic path lengths determined by MRI and superficial measurements. *Journal of hypertension*. 2011; 29(8):1577–82. Epub 2011/06/15. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283487841> PMID: 21666491.
 28. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension*. 2012; 30(3):445–8. Epub 2012/01/27. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0> PMID: 22278144.
 29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2007; 25(6):1105–87. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3281fc975a> PMID: 17563527.
 30. Gordin D, Waden J, Forsblom C, Thorn LM, Rosengard-Barlund M, Heikkila O, et al. Arterial stiffness and vascular complications in patients with type 1 diabetes: The Finnish Diabetic Nephropathy (Finn-Diane) Study. *Annals of medicine*. 2010. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.530681> PMID: 21047152.

5. Resum global dels resultats

5. Resum global dels resultats

En el primer estudi d'aquest projecte, es va determinar el paper de la Sle en la predicció del risc de MCV a 10 anys segons el model de predicció *ST1RE*. La SI es va estimar mitjançant la Sle-EDC i la Sle-CACTI, dues equacions desenvolupades específicament per a la població amb DM1 i validades prèviament amb la tècnica del clamp euglucèmic-hiperinsulinèmic. Es van incloure 179 adults amb DM1 ($41,2 \pm 13,1$ anys, 50,8% homes, anys d'evolució de la DM1 16 (12-23)) i sense MCV prèvia. Primerament, es van analitzar les característiques clíniques dels subjectes inclosos en funció de l'estratificació del risc de MCV (risc baix: < 10%, risc moderat: 10-20%, risc alt: $\geq 20\%$). Comparat amb els grups de risc baix i moderat, les persones amb risc alt tenien més edat i una prevalença més elevada d'HTA i dislipèmia. Alhora, presentaven un pitjor control glucèmic, més anys d'evolució de la DM1, una prevalença més elevada de complicacions microvasculars i, finalment, un IMC i índex cintura-maluc més alts. Pel que respecta a la Sle, aquesta va disminuir a mesura que incrementava el risc de MCV, tant amb la Sle-EDC (risc baix: $9,5 (8,4-10,4) \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, risc moderat: $6,9 (5,4-8,8) \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, risc alt: $5,6 (4,1-6,8) \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; $p < 0,001$) com amb la Sle-CACTI (risc baix: $4,9 (3,5-6,0) \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, risc moderat: $4,0 (3,3-4,6) \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, risc alt: $3,6 (2,7-5,0) \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; $p < 0,001$).

A l'anàlisi univariant, la Sle-EDC i la Sle-CACTI es van correlacionar de forma negativa amb la puntuació del risc de MCV a 10 anys segons l'*ST1RE* (Sle-EDC: $r = -0,635$, $p < 0,001$; Sle-CACTI: $r = -0,291$, $p < 0,001$). Després d'ajustar per a la resta dels FRCV clàssics (edat, sexe, tabaquisme, HTA, dislipèmia i IMC), la correlació entre la Sle-EDC i la puntuació del risc de MCV es va mantenir significativa ($\beta = -0,231$; $p = 0,011$). Tanmateix, la Sle-CACTI no es va associar de forma independent amb la puntuació del risc de MCV ($\beta = -0,104$; $p = 0,061$).

Amb l'objectiu d'avaluar el paper de la Sle en la predicció del risc de MCV a 10 anys segons el model de predicció *ST1RE*, es va desenvolupar un model de regressió logística per al grup de risc moderat/alt i un altre per al grup de risc alt. L'àrea sota la corba ROC de la Sle-EDC va ser 0,816 (IC95% 0,754-0,878) per a la predicció de risc moderat/alt i 0,843 (IC95% 0,722-0,913) per a la

5. Resum global dels resultats

predicció de risc alt. D'acord amb el càlcul de l'índex de *Youden*, els punts de tall òptims de la Sle-EDC van ser $8,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (sensibilitat: 74%, especificitat: 76%) i $8,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (sensibilitat: 65%, especificitat: 95%) per a risc moderat/alt i risc alt, respectivament. L'àrea sota la corba ROC de la Sle-CACTI va ser 0,686 (IC95% 0,609-0,763) per a la predicció de risc moderat/alt i 0,646 (IC95% 0,513-0,778) per a la predicció de risc alt. Els punts de tall òptims de la Sle-CACTI van ser $4,7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (sensibilitat: 58%, especificitat: 79%) i $3,4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (sensibilitat: 78%, especificitat: 50%) per a risc moderat/alt i risc alt, respectivament. Finalment, l'àrea sota la corba ROC per a la predicció del risc de MCV va ser significativament superior amb l'ús de l'equació Sle-EDC en comparació amb l'ús de l'equació Sle-CACTI, tant per als subjectes amb risc moderat/alt (0,816 vs. 0,686; $p = 0,001$) com per als subjectes amb risc alt (0,843 vs. 0,646; $p = 0,007$).

L'objectiu del segon treball va ser l'elaboració d'un nou model d'estimació del risc d'IMS en persones amb DM1 sense MCV prèvia, avaluant específicament el paper potencial de la Sle en aquest model. Amb aquest objectiu, es va estudiar un subgrup de 84 persones amb DM1 de ≥ 10 anys d'evolució, entre 35-65 anys d'edat i sense MCV prèvia, procedents de la mostra original. En aquest estudi, es va estimar la SI mitjançant l'equació Sle-EDC.

La prevalença d'IMS detectada per *SPECT* de perfusió miocardiàca d'estrès va ser del 11,9% (70% isquèmia lleu, 20% isquèmia moderada, 10% isquèmia severa). Comparat amb el grup sense IMS, les persones amb DM1 i IMS eren més hipertenses (70,0% vs. 36,5%; $p = 0,044$), tenien una Sle-EDC més baixa ($5,5 (4,8-6,7) \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ vs. $8,1 (5,9-9,5) \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; $p = 0,010$) i presentaven un pitjor control glucèmic (8,3 (7,9-9,4)% vs. 7,7 (7,1-8,6)%; $p = 0,053$), tot i que la diferència no era estadísticament significativa. En canvi, no es van observar diferències entre ambdós grups pel que respecta a la resta dels FRCV clàssics (edat, sexe, tabaquisme, dislipèmia i antecedents familiars de MCV precoç), la prevalença de síndrome metabòlica i la VOPa, com a mesura d'arteriosclerosi subclínica. A l'anàlisi univariant, la IMS es va associar amb la PAS (*odds ratio* –OR– = 1,06; $p = 0,049$), l'HbA1c (OR = 1,94; $p = 0,050$) i la Sle-EDC (OR = 0,67; $p = 0,016$). Així mateix, es va observar una relació inversa

entre el grau d'IMS i els valors de Sle-EDC (coeficient del model de regressió logística = $-0,435$, $OR = 0,648$; $p = 0,013$).

Es van construir diversos models de regressió logística per tal d'identificar els factors independents associats a la IMS. El millor model de predicció va mostrar que només la Sle-EDC ($OR = 0,59$; $p = 0,005$) i el tabaquisme actiu ($OR = 7,96$; $p = 0,018$) s'associaven de forma independent a la IMS, després d'ajustar per la resta de FRCV. L'àrea sota la corba ROC d'aquest model va ser del $0,833$ (IC95% $0,692-0,974$). El punt de tall òptim derivat de la corba ROC va mostrar una sensibilitat del 70% i una especificitat del 86%, i va permetre classificar correctament el 84% dels pacients (Sle-EDC = $3,8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ per no fumadors i Sle-EDC = $7,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ per fumadors actius).

En darrer lloc, es va avaluar la validesa predictiva d'IMS dels diferents models d'estimació del risc de MCV clínica prèviament existents mitjançant la representació de les corbes ROC. Les àrees sota les corbes ROC del *Framingham Risk Score*, *UKPDS Risk Engine* i *EDC Risk Score* van ser $0,688$ (IC95% $0,545-0,830$), $0,559$ (IC95% $0,424-0,693$) i $0,558$ (IC95% $0,424-0,693$), respectivament. Aquests models subestimaven el risc d'IMS comparat amb el nou model elaborat, de forma no significativa en el cas del *Framingham Risk Score* ($0,833$ vs. $0,688$; $p = 0,122$), però significativament en el cas del *UKPDS Risk Engine* ($0,833$ vs. $0,559$; $p = 0,001$) i l'*EDC Risk Score* ($0,833$ vs. $0,558$; $p = 0,027$).

Finalment, l'objectiu del tercer i últim estudi d'aquest projecte va ser establir l'associació entre el risc de MCV a 10 anys segons el model de predicció *ST1RE* i la RA, com a mesura d'arteriosclerosi subclínica, en la mateixa cohort d'adults amb DM1 inclosos en el primer estudi. La VOPa es va determinar per tonometria d'aplanament, realitzant el registre seqüencial de l'ona de pols a nivell de les artèries caròtide comuna i femoral comuna, mentre es realitzava un registre simultani de l'ECG. La VOPa es va calcular utilitzant la distància entre els dos punts d'enregistrament dividida per el temps de trànsit ($VOPa = \Delta D/\Delta t$).

En aquest estudi vam observar que la VOPa incrementava de forma paral·lela al risc de MCV estimat mitjançant l'*ST1RE* (risc baix: $6,4 \pm 1,0 \text{ m/s}$, risc moderat: $8,4 \pm 1,3 \text{ m/s}$, risc alt: $10,3 \pm 2,5 \text{ m/s}$; $p < 0,001$). A l'anàlisi univariant, es

5. Resum global dels resultats

va observar una correlació positiva entre la VOPa i la puntuació del risc de MCV a 10 anys segons l'*ST1RE* ($r = 0,777$; $p < 0,001$).

Per acabar, i amb l'objectiu d'establir el paper de la VOPa en la predicció del risc de MCV, es van elaborar models de regressió logística per als grups de risc moderat/alt i risc alt. La VOPa es va associar de forma significativa amb el risc moderat/alt i risc alt, amb una *OR* de 4,73 (IC95% 3,00-7,45; $p < 0,001$) i 2,28 (IC95% 1,66-3,12; $p < 0,001$), respectivament. L'àrea sota la corba *ROC* de la VOPa va ser 0,914 (IC95% 0,873-0,950) per a la predicció de risc moderat/alt i 0,879 (IC95% 0,809-0,948) per a la predicció de risc alt, segons el model *ST1RE*. Els punts de tall òptims van ser 7,3 m/s (sensibilitat: 86%, especificitat: 83%) i 8,7 m/s (sensibilitat: 76%, especificitat: 86%) per al risc moderat/alt i risc alt, respectivament.

6. Resum global de la discussió

6. Resum global de la discussió

La MCV és la causa principal de mortalitat en persones amb DM1. Tot i que estudis epidemiològics recents han descrit una reducció significativa del risc de MCV en aquesta població (9), aquest continua sent considerablement elevat i condiona una notable pèrdua d'esperança de vida (6). Els models de predicció de risc convencionals, desenvolupats a partir de la població general o amb DM2, subestimen sistemàticament el risc cardiovascular en aquesta població (53). Tot i l'existència de models de predicció de risc cardiovascular específics per a la DM1, aquests no han estat àmpliament incorporats a la pràctica clínica habitual. En conseqüència, a fi de disminuir l'impacte de la MCV, és necessari disposar de noves estratègies que ajudin a identificar les persones amb DM1 que presenten un risc de MCV més elevat.

Les persones amb DM1 i RI, terme conegut com a diabetis doble, presenten un risc cardiovascular incrementat (65, 72, 169). Actualment, es disposa de diverses equacions per estimar la RI, o la seva funció inversa, la Sle, a partir de variables clíniques fàcilment mesurables (84, 86). Per altra banda, és conegut que les persones amb DM1 presenten una prevalença elevada d'IMS (115), fet que constitueix un factor de mal pronòstic cardiovascular (59). Finalment, nombrosos estudis indiquen que la RA (170, 171), considerada un signe d'arteriosclerosi subclínica, és un factor predictor d'esdeveniments cardiovasculars en diverses poblacions, independentment de la resta de FRCV clàssics (165). Malgrat això, a dia d'avui no s'ha avaluat el paper potencial d'aquests factors a l'hora de desenvolupar nous models de predicció de risc cardiovascular específics per a la DM1, com tampoc existeixen recomanacions específiques sobre el cribratge d'IMS en aquesta població. Per tots aquests motius, vam dissenyar aquest estudi observacional amb l'objectiu d'avaluar el paper de la Sle en la predicció del risc de MCV a 10 anys segons l'*ST1RE* en persones amb DM1 i sense MCV prèvia. En un subgrup de persones amb DM1 de ≥ 10 anys de durada, ens vam proposar elaborar el primer model de predicció del risc d'IMS, centrant-nos específicament en el paper de la Sle. Finalment, vam avaluar la relació entre la RA central, mesurada mitjançant la VOPa, i el risc de MCV a 10 anys segons l'*ST1RE*.

En primer lloc, hem demostrat que la Sle presenta una bona capacitat de predicció del risc de MCV a 10 anys segons el model de predicció *ST1RE*. Així mateix, hem establert punts de tall de la Sle que podrien resultar útils a l'hora d'identificar les persones amb DM1 i un risc cardiovascular més elevat, cosa que permetria simplificar l'estratificació del risc cardiovascular en aquesta població. En segon lloc, hem desenvolupat el primer model de predicció de risc específic per a la detecció d'IMS en persones amb DM1 i sense MCV prèvia, on la Sle jugaria un paper fonamental conjuntament amb l'hàbit tabàquic. Finalment, hem demostrat que la VOPa presenta també una bona capacitat de predicció del risc de MCV a 10 anys i alhora, hem establert punts de tall de la VOPa que permeten identificar les persones amb DM1 amb risc cardiovascular més elevat.

Resistència a la insulina i predicció del risc de malaltia cardiovascular en persones amb diabetis mellitus tipus 1

Tal com hem esmentat anteriorment, el nostre treball ha demostrat que, en adults amb DM1 i sense MCV prèvia, la Sle s'associa de forma negativa a l'estimació del risc de MCV a 10 anys segons l'*ST1RE*. Per altra banda, hem observat que la capacitat de predicció del risc de MCV és superior amb l'ús de la Sle-EDC en comparació amb la Sle-CACTI, fet que ha permès establir punts de tall de la Sle-EDC útils per identificar les persones amb DM1 i un risc de MCV més elevat.

Malgrat l'existència d'altres models desenvolupats específicament a partir de població amb DM1, actualment, l'*ST1RE* constitueix l'únic model de predicció del risc de MCV a 10 anys en persones amb DM1 i sense MCV prèvia (62). L'*EDC Risk Score* va ser dissenyat amb l'objectiu d'estimar el risc de MAC a 10 anys en prevenció primària, però no de MCV (60). Pel que respecta al *Swedish Type 1 Diabetes Risk Score*, aquest model va ser elaborat per estimar el risc de MCV a 5 anys i no a 10 anys, incloent, per tant, prevenció primària com secundària (61). La majoria de les característiques clíniques de les persones amb DM1 incloses en el nostre estudi eren similars a les de la cohort de l'*Steno Diabetes Center* a partir de la qual es va desenvolupar el model *ST1RE*. Aquestes característiques clíniques eren l'edat (41,2 anys vs. 42,2 anys), la proporció d'homes (50,8% vs. 54,2%), els anys d'evolució de la DM (16,0 anys

vs. 16,6 anys), l'IMC (25,4 kg/m² vs. 24,8 kg/m²), la proporció de persones amb HTA (27,4% vs. 28,8%), les xifres de colesterol LDL (96,7 mg/dL vs. 104,3 mg/dL) i la TFGe (103,4 mL·min⁻¹·1,73m⁻² vs. 99,6 mL·min⁻¹·1,73m⁻²). L'ús del model *ST1RE* en persones amb DM1 en prevenció primària, la predicció de l'aparició de MCV i no només de MAC, l'estimació del risc de MCV a 10 anys i no a 5 anys, com també la similitud entre ambdues cohorts, avalen l'ús d'aquest model en el nostre estudi.

Durant les últimes dècades, s'han elaborat diverses equacions validades amb la tècnica del clamp euglucèmic-hiperinsulinèmic amb l'objectiu de quantificar la SI a partir de variables clíniques, tot i que només les dues avaluades en el nostre treball (Sle-EDC i Sle-CACTI) han estat desenvolupades específicament per a persones amb DM1 (84, 86). En el nostre estudi, la correlació entre la Sle i el risc de MCV a 10 anys segons l'*ST1RE* va ser més elevada amb l'ús de la Sle-EDC ($r = -0,635$) que no pas amb la Sle-CACTI ($r = -0,291$), i aquesta associació es va mantenir estadísticament significativa després d'ajustar per a la resta de FRCV clàssics només en el cas de la Sle-EDC. Altrament, la capacitat de discriminació dels models de regressió, en termes d'àrea sota la corba *ROC*, va ser significativament superior amb l'ús de la Sle-EDC comparat amb la Sle-CACTI, de manera que els punts de tall de la Sle-EDC van resultar més útils per identificar les persones amb DM1 que presentaven un risc de MCV més elevat. Les diferències entre Sle-EDC i Sle-CACTI es podrien explicar, en part, per com es va realitzar la tècnica del clamp euglucèmic-hiperinsulinèmic en els diferents estudis (84, 86). La taxa d'infusió d'insulina administrada durant la validació de l'equació Sle-CACTI va ser inferior a l'administrada durant la validació de l'equació Sle-EDC, fet que podria comportar una manca de supressió adequada de la producció hepàtica de glucosa i, conseqüentment, una subestimació de la SI. En aquests sentit, la Sle mitjançant l'equació Sle-CACTI va ser considerablement inferior a l'obtinguda amb l'equació Sle-EDC en els subjectes amb DM1 inclosos al nostre estudi, fet que també aniria a favor d'aquesta hipòtesi.

L'*ST1RE* va ser elaborat després de les recomanacions de l'*AHA/ADA* per desenvolupar nous models de predicció de risc específics per a les persones amb DM1 amb l'objectiu d'optimitzar l'estratificació del risc de MCV (55). Tal com s'ha comentat anteriorment, el model *ST1RE* inclou la mesura de 10 variables

clínicas, fet que dificulta el seu ús a la pràctica clínica habitual. En canvi, les equacions Sle-EDC i Sle-CACTI només requereixen entre 3-4 variables per al seu càlcul. En el nostre estudi, hem demostrat que la capacitat de predicció del risc de MCV a 10 anys segons l'*ST1RE* és superior amb l'ús de l'equació Sle-EDC comparat amb la Sle-CACTI. Així doncs, considerem que la Sle-EDC constituiria una eina útil i senzilla per millorar l'estratificació del risc cardiovascular en aquesta població. Tot i així, caldria validar aquests resultats en altres cohorts independents.

En persones amb DM1, s'ha demostrat una associació independent entre la RI i la MCV. De fet, alguns estudis suggereixen que la RI constitueix un factor predictor de MCV més important que la HbA1c (33, 70). Per aquest motiu, s'han proposat diverses característiques per identificar les persones amb diabetis doble, com serien la dosi diària total d'insulina, els paràmetres d'adipositat central, els antecedents familiars de DM2 i els nivells de colesterol HDL. Malgrat això, aquests marcadors no es consideren fiables per identificar les persones amb DM1 que presenten RI. Tal com hem citat anteriorment, la RI s'ha associat a un augment de la incidència de MCV en estudis prospectius. Els resultats demostren que la Sle-EDC constitueix un predictor independent d'esdeveniments cardiovasculars i de mortalitat a les cohorts de *Pittsburgh EDC* i *DCCT* (33, 85, 172). D'aquesta manera, i d'acord amb els resultats del nostre treball, la seva mesura podria resultar útil per identificar els subjectes amb DM1 amb un risc de MCV més elevat.

Predicció d'isquèmia miocardiaca silent en persones amb diabetis mellitus tipus 1

El nostre treball ha proporcionat, per primera vegada, un model d'estimació del risc d'IMS en persones amb DM1. Hem demostrat que la IMS detectada per *SPECT* de perfusió miocardiaca d'estrès és relativament freqüent en persones amb DM1 de ≥ 10 anys d'evolució i sense MCV coneguda. Finalment, la IMS s'associa de forma significativa a la RI i el tabaquisme actiu.

Encara que la IMS és freqüent a la DM1, els estudis que descriuen la seva prevalença són escassos i heterogenis, ja que difereixen en les característiques dels pacients inclosos i en la prova diagnòstica utilitzada. Segons dades de

l'estudi *DCCT/EDIC*, aproximadament la meitat dels IAM no fatals van ser silencis (173). Larsen *et al.* van descriure una prevalença d'IMS detectada per prova d'esforç convencional del 15% en una mostra de 39 subjectes amb DM1 i sense MCV prèvia. No obstant això, la prevalença de MAC significativa (estenosi > 50% a qualsevol de les artèries coronàries principals) avaluada per angiografia coronària va ser del 34%, cosa que posa de manifest la baixa sensibilitat de la prova d'esforç convencional per a la detecció d'IMS en aquesta població (113). De la mateixa manera, altres autors van observar una prevalença de MAC significativa del 43% en una mostra de 53 persones asimptomàtiques amb DM1 i candidates a transplantament d'illots pancreàtics (174). En 135 persones amb DM1 i risc cardiovascular elevat (edat \geq 60 anys, presència d'un altre FRCV clàssic o malaltia arterial perifèrica), Sultan *et al.* van reportar una prevalença d'IMS detectada per *SPECT* de perfusió miocardiàica d'estrès del 22% (115). Recentment, i posterior a l'elaboració del nostre treball, s'han publicat les dades de l'estudi Dialong, on la prevalença de MAC asimptomàtica avaluada mitjançant angiografia coronària per TC va ser del 24% en persones amb DM1 de llarga evolució i sense MCV prèvia ($n = 88$), comparat amb el 10% en el grup control ($n = 66$), amb una *OR* de 2,8 (IC95% 1,1-7,5; $p = 0,03$) (114).

En el nostre estudi, vam observar una prevalença d'IMS detectada per *SPECT* de perfusió miocardiàica d'estrès del 11,9% en una mostra de 84 persones amb DM1 i sense MCV coneguda. Aquesta prevalença és lleugerament inferior a la descrita per la resta d'estudis publicats en DM1. Les característiques de les cohorts estudiades i la prova seleccionada per a l'avaluació de la IMS podrien justificar aquestes diferències. No obstant això, tot i la manca de grup control en el nostre treball, les dades suggereixen una prevalença elevada d'IMS a la DM1 en comparació amb població general, on la seva prevalença és de l'1-4% (104, 105).

Actualment, es desaconsella el cribratge rutinari d'IMS en persones amb DM1. Per una banda, no existeix evidència sobre el cost-efectivitat de l'avaluació sistemàtica d'IMS en població amb DM. Per altra banda, estudis prospectius han descrit la resolució de la IMS associada a l'ús de la teràpia intensiva pel control estricte dels FRCV en persones amb DM2 (175). Per aquests motius, les guies de l'*ADA*, *AHA* i *American College of Cardiology* recomanen la pràctica de proves addicionals per a la detecció d'IMS a la població amb DM1 en funció de

l'estimació del risc de MCV obtinguda a partir dels models de predicció convencionals i models de predicció específics per a la DM1 (55, 125, 176). Tanmateix, són necessaris més estudis per validar els models de predicció elaborats a partir de població amb DM1. A més, l'estratègia basada en models de predicció del risc de MCV convencionals presenta diverses limitacions. En primer lloc, i tal com s'ha comentat amb anterioritat, aquests models no identifiquen una proporció considerable de persones amb DM1 que presenten un risc elevat de presentar un esdeveniment cardiovascular (53). En segon lloc, els models d'estimació del risc de MCV s'han elaborat amb l'objectiu de predir esdeveniments cardiovasculars clínics però no silencis, tot i la prevalença elevada d'aquests. Finalment, no s'han dissenyat estudis d'intervenció que avaluïn els beneficis del criatge rutinari d'IMS en DM1. Així doncs, els nous models de predicció del risc de MCV específics per a la DM1 han de tenir en compte aquestes consideracions per tal de millorar el maneig de la MCV.

El nostre estudi ha proporcionat el primer model de predicció d'IMS en persones amb DM1. Tal com demostren els nostres resultats, aquest model va permetre millorar la detecció dels subjectes amb DM1 que presentaven IMS comparat amb els models previs. El nostre model, format només per dos variables (tabaquisme actiu i Sle-EDC), va permetre classificar correctament més del 80% dels participants inclosos en el nostre estudi i millorar significativament els resultats obtinguts amb els models de predicció desenvolupats a partir de població amb DM, com ara el *UKPDS Risk Engine* (DM2) (52) i l'*EDC Risk Score* (DM1) (60).

Tal com hem esmentat, en la nostra cohort, els factors associats de forma independent a la IMS van ser el tabaquisme actiu i la RI estimada mitjançant l'equació Sle-EDC. En persones amb DM1, el consum de tabac incrementa el risc de complicacions cròniques microvasculars i macrovasculars associades a la diabetis (177, 178) i s'associa amb diversos FRCV, com ara la manca d'activitat física, l'empitjorament del control glucèmic, el perfil lipídic aterogènic i la disfunció endotelial (179, 180). A més, els models d'estimació del risc de MCV específics per a la DM1 incorporen el tabaquisme com a un dels factors principals associats a la MCV (61, 62), fet que clarament corrobora el paper del tabaquisme actiu com a predictor de MCV en aquesta població. Això no obstant, no existeixen estudis que avaluïn els efectes del tabaquisme sobre la IMS a la DM1.

En el nostre estudi, la prevalença de la síndrome metabòlica va ser del 31,0% segons els criteris del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)*, del 32,1% segons els criteris de la *WHO*, i del 35,7% segons els criteris de la *IDF*, prevalença similar a la reportada per altres treballs (181, 182). En canvi, no vam demostrar una associació entre la síndrome metabòlica i la presència d'IMS. En aquest sentit, diversos autors han descrit la manca d'utilitat de la síndrome metabòlica com a predictor de MCV a la DM1 (85, 183). Per contra, el nostre estudi ha demostrat, per primera vegada, una relació independent entre la Sle-EDC i la IMS. D'acord amb els nostres resultats, i tal com s'ha citat amb anterioritat, la Sle-EDC va esdevenir un predictor independent d'esdeveniments de MAC a la cohort de l'estudi *Pittsburgh EDC* (33), d'esdeveniments de MCV a la cohort de l'estudi *DCCT/EDIC* (85), i es va associar de forma independent a la presència de malaltia arterioscleròtica subclínica (184-187). A més, vam observar una relació inversa entre la Sle-EDC i el grau d'IMS. En conseqüència, la Sle-EDC podria constituir una eina fonamental per identificar les persones DM1 que presenten un risc elevat d'IMS.

Malgrat que les complicacions microvasculars s'han relacionat amb la MCV, els nostres resultats no han evidenciat cap associació entre la IMS i la presència de complicacions microvasculars. En població amb DM1, Sultan *et al.* van descriure una associació entre la IMS i la presència de complicacions microvasculars (definides com la presència d'albuminúria o retinopatia diabètica), tot i que no van trobar cap associació quan s'analitzava cada component de la microangiopatia per separat (115). A diferència d'aquest estudi, les persones incloses a la nostra cohort no tenien MCV prèvia i presentaven un millor control glucèmic, fet que podria justificar la baixa prevalença de complicacions microvasculars reportada en el nostre treball i, conseqüentment, la manca d'associació entre la IMS i les complicacions microvasculars. Segons el nostre coneixement, només un estudi ha descrit una associació entre la IMS i la severitat de la neuropatia autonòmica cardíaca a la DM1 (188). En el nostre cas, la presència de neuropatia autonòmica cardíaca no va ser avaluada. Malgrat això, no vam observar cap relació entre la neuropatia perifèrica i la IMS, probablement per la baixa prevalença de complicacions microvasculars present en la nostra cohort.

En l'estudi actual, no hem observat una associació entre la IMS i la durada de la diabetis. Mentre que la durada de la diabetis va resultar un factor predictor de MAC asimptomàtica detectada mitjançant angiografia coronària per TC en població amb DM2 i sense MCV prèvia (107), no existeixen estudis que demostrin aquesta associació en DM1. En el nostre cas, només vam incloure persones amb DM1 de ≥ 10 anys d'evolució, de manera que considerem que el disseny de l'estudi no és adequat per avaluar aquesta associació.

En resum, el nostre estudi descriu una prevalença elevada d'IMS en persones amb DM1 de ≥ 10 anys d'evolució, entre 35-65 anys i sense MCV prèvia. En aquests subjectes, el tabaquisme actiu i la RI són predictors independents d'IMS. Finalment, hem desenvolupat el primer model de predicció de risc d'IMS en DM1, una que podria resultar de gran utilitat per identificar aquelles persones amb un risc d'IMS elevat.

Rigidesa arterial i predicció del risc de malaltia cardiovascular en persones amb diabetis mellitus tipus 1

El nostre treball demostra, per primer cop, que la RA mesurada mitjançant la VOPa es correlaciona de forma positiva amb el risc de MCV a 10 anys segons l'*ST1RE* en persones amb DM1 i sense MCV coneguda. Al mateix temps, hem establert punts de tall de la VOPa que permeten identificar clarament les persones amb DM1 que presenten un risc de MCV moderat/alt i alt.

Un nombre elevat d'estudis longitudinals han avaluat el paper de la RA, mesurada mitjançant la VOPa, en la predicció de la MCV en diverses poblacions. La VOPa va esdevenir un predictor de mortalitat global i d'esdeveniments cardiovasculars fatals i no fatals en població amb HTA no complicada (166), DM2 (167), insuficiència renal crònica terminal (189), edat avançada (190) i població general (191). El seu valor predictiu es va mantenir significatiu després d'ajustar pels FRCV clàssics. Un dels estudis publicats més rellevants va ser el metanàlisi elaborat per Vlachopoulos *et al.*, on es van incloure 15.877 subjectes amb un període de seguiment mitjà de 7,7 anys. Els subjectes amb VOPa elevada van presentar un RR d'esdeveniments cardiovasculars, mortalitat cardiovascular i mortalitat global de 2,26 (IC95% 1,89-2,70), 2,02 (IC95% 1,68-2,42) i 1,90 (IC95% 1,61-2,24), respectivament, comparat amb els subjectes amb VOPa més

baixa. El valor predictiu de la VOPa va ser superior en les poblacions amb un risc de MCV més elevat (165). Per altra banda, quan la mesura de la VOPa es va incloure en els models de predicció del risc de MCV convencionals, la capacitat predictiva d'aquests models es va veure incrementada, cosa que va permetre optimitzar l'estratificació del risc de MCV (192). Per exemple, a l'estudi prospectiu de base poblacional *Rotterdam*, la mesura de la VOPa va millorar la capacitat de discriminació del model, augmentant significativament l'àrea sota la corba ROC (0,72 (0,68-0,75) vs. 0,70 (0,66-0,74); $p = 0,04$) (193). Al *Framingham Heart Study*, la mesura de la VOPa va permetre reclassificar correctament un 15,7% dels individus amb risc de MCV moderat, augmentant a risc alt el 14,3% i reduint a risc baix el 1,4% dels individus (194). En el nostre estudi, la VOPa va presentar una capacitat de discriminació excel·lent per identificar les persones amb DM1 i un risc de MCV moderat/alt i alt segons l'*ST1RE*, amb una àrea sota la corba ROC de 0,914 (IC95% 0,873-0,950) i de 0,879 (IC95% 0,809-0,948), respectivament. En la mateixa línia, l'estimació del risc de MCV segons l'*ST1RE* s'ha associat de forma significativa a la presència d'aterosclerosi carotídia subclínica en població amb DM1 sense MCV prèvia (195). Els resultats obtinguts en el nostre estudi suggereixen que la mesura de la VOPa aportaria un valor afegit als FRCV clàssics en la predicció del risc cardiovascular. En aquest sentit, es considera que la RA integra el dany dels diferents FRCV, coneguts i no coneguts, sobre la paret arterial durant un llarg període de temps, mentre que els FRCV clàssics poden variar al llarg del temps i la seva mesura en un moment determinat no representaria adequadament l'impacte real sobre la paret arterial (136). Per aquest motiu, d'acord amb els nostres resultats i el paper potencial de la RA en la millora de la predicció de la MCV comparat amb els FRCV clàssics, considerem que l'avaluació de la RA mitjançant la VOPa permetria optimitzar l'estratificació del risc de MCV en persones amb DM1 i sense MCV prèvia.

Si bé és cert que diversos estudis han descrit una relació entre la RA i la MCV en DM1, aquests presenten un disseny transversal o utilitzen mesures indirectes de la RA. La PPc i l'IA, paràmetres derivats de l'anàlisi de l'ona de pols, es van associar de forma independent amb la MCV prevalent (196, 197). La VOPa també es va associar de forma independent a la presència de MCV en una cohort de 635 subjectes amb DM1 procedents de l'*Steno Diabetes Center* (168). Pel que respecta a estudis prospectius, Gordin *et al.* van demostrar que la

PPc, mesurada mitjançant tonometria d'aplanament, era un factor predictor independent d'esdeveniments cardiovasculars (*HR* 1,29, IC95% 1,02-1,62; *p* = 0,03) en un subgrup de 408 subjectes amb DM1 de la cohort *Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane)*, després d'ajustar per als FRCV clàssics (198). Recentment, s'han publicat nous resultats d'aquesta mateixa cohort prospectiva, amb 906 subjectes amb DM1 i un període de seguiment de 8 anys, on s'ha demostrat el paper de l'IA en la predicció de mortalitat per qualsevol causa (*HR* 1,71, IC95% 1,10-2,65; *p* = 0.017) i de l'esdeveniment compost per mortalitat cardiovascular i mortalitat relacionada amb la DM1 (*HR* 2,30, IC95% 1,38-3,83; *p* = 0,001) (199). Això no obstant, són necessaris estudis longitudinals que avaluïn el valor predictiu de la VOPa en DM1.

Adicionalment, hem proposat dos punts de tall de la VOPa, 7,3 m/s i 8,7 m/s, que permeten identificar clarament els subjectes amb un risc de MCV moderat/alt i alt, respectivament, fet que podria ser de gran utilitat a la pràctica clínica diària. Amb relació a la mesura de la VOPa, s'ha de tenir en compte que vam utilitzar el mètode de sostracció per calcular la distància entre els dos punts d'enregistrament. Estudis previs han demostrat que aquest mètode de mesura subestima la distància real mesurada per RMN i, en conseqüència, sobreestima el valor de la VOPa. Alguns autors han proposat que la mesura més precisa és el 80% de la distància total entre el punt de registre carotí i femoral. Per tant, en comptes del valor de tall de 12 m/s acceptat al 2007, es considera un nou valor de tall de la VOPa de 10 m/s com a marcador d'increment del risc de MCV. Així doncs, és necessari tenir present el mètode de mesura de la distància a l'hora d'interpretar els punts de tall de la VOPa proposats al nostre estudi.

Limitacions

Cal destacar una sèrie de limitacions que presenta el nostre treball. En primer lloc, la limitació principal de l'estudi és el seu disseny transversal, de manera que resulta impossible establir una relació de causalitat entre els factors predictors avaluats i el risc de MCV a 10 anys, i també la presència d'IMS. A més, la naturalesa observacional de l'estudi no permet el control adequat dels potencials factors de confusió. L'avaluació d'una cohort prospectiva amb esdeveniments cardiovasculars hagués estat el disseny idoni per establir la

relació entre els factors predictors avaluats i l'aparició de MCV. En canvi, vam utilitzar les característiques clíniques dels subjectes inclosos en el nostre estudi per determinar el risc de MCV a 10 anys segons l'*ST1RE*. L'estimació del risc de MCV a 10 anys segons l'*ST1RE* es considera una mesura imperfecta per avaluar el valor predictiu potencial de la RI i la RA, ja que no representa la MCV real i existeix la possibilitat de classificar erròniament els subjectes en funció del seu risc de MCV. El model de predicció de risc *ST1RE* va ser validat externament en una cohort prospectiva de persones amb DM1, majoritàriament daneses i amb dades del risc de MCV a 5 anys i no a 10 anys, de manera que és necessari validar aquest model de predicció en altres poblacions abans de ser implementat a la pràctica clínica habitual. En segon lloc, vam estimar la RI amb equacions prèviament validades amb la tècnica del clamp euglucèmic-hiperinsulinèmic en diferents cohorts, mentre que hauria estat més adequat desenvolupar una equació a partir d'un subgrup de subjectes avaluats en el nostre treball. Malgrat tot, la correlació negativa entre la Sle i el risc de MCV observada amb les dues equacions (Sle-EDC i Sle-CACTI) recolzen els nostres resultats. En tercer lloc, és conegut que la IMS s'associa a un pitjor pronòstic cardiovascular en presència de lesions coronàries significatives detectades mitjançant procediments invasius. En el nostre estudi, la IMS es va diagnosticar mitjançant proves funcionals no invasives, de manera que no va ser possible conèixer la prevalença real de MAC avaluada mitjançant angiografia coronària, el seu *gold standard*, ni el seu valor pronòstic. Finalment, la mida escassa de la mostra, especialment en el grup de risc de MCV alt i amb presència d'IMS, podria subestimar els nostres resultats. Per tant, són necessaris estudis amb cohorts prospectives més àmplies per confirmar aquests resultats.

7. Conclusions

7. Conclusions

1. La Sle s'associa de forma negativa a l'estimació del risc de MCV a 10 anys segons el model *ST1RE* en adults amb DM1 i sense MCV prèvia. La capacitat de predicció del risc de MCV segons l'*ST1RE* és superior amb l'ús de la Sle-EDC comparat amb la Sle-CACTI, fet que permet establir dos punts de tall de la Sle-EDC útils a l'hora d'identificar les persones amb DM1 i un risc de MCV més elevat.
2. La prevalença d'IMS és elevada en adults amb DM1 de ≥ 10 anys d'evolució, entre 35-65 anys i sense MCV prèvia. A més, la IMS s'associa de forma independent amb la Sle-EDC i el tabaquisme actiu. Finalment, el nou model de predicció específic desenvolupat millora la detecció d'IMS en comparació amb els models de predicció del risc de MCV prèviament existents.
3. La VOPa es correlaciona de forma positiva amb el risc de MCV a 10 anys segons l'*ST1RE* en adults amb DM1 i sense MCV prèvia. Hem establert dos punts de tall de la VOPa que permeten identificar clarament les persones amb DM1 i un risc moderat/alt i alt de MCV segons l'*ST1RE*.

8. Línies de futur

8. Línies de futur

Els resultats obtinguts demostren que tant la Sle com la mesura de la VOPa podrien millorar l'estratificació del risc cardiovascular a la DM1 d'una forma senzilla i no invasiva, de manera que resultarien eines adequades per a la seva implementació a la pràctica clínica. Al mateix temps, la RI ha permès identificar tant les persones amb un risc cardiovascular més elevat com les persones amb IMS, i que, per tant, es podrien beneficiar de la intensificació terapèutica pel control estricte dels FRCV i del tractament precoç de la MAC. En aquest sentit, considerem que són necessaris estudis prospectius que avaluin el valor de la RI, la IMS i la VOPa com a predictors independents d'esdeveniments cardiovasculars en població amb DM1 i sense MCV prèvia.

Finalment, diferents estudis han demostrat que les persones amb DM1 i RI presenten un risc de complicacions cardiovasculars incrementat. No obstant això, el seu maneig no difereix del de la resta de persones amb DM1, de manera que resulta una prioritat establir noves estratègies per reduir aquest risc a la diabetis doble. Recentment, l'estudi *Effects of metformin on cardiovascular function in adolescents with type 1 diabetes (EMERALD)* ha mostrat millores significatives de la RI, mesurada per tècniques de clamp, i de la RA, avaluada per RMN, amb l'ús de la metformina en adolescents amb DM1 (200). Creiem que és necessari dissenyar estudis clínics controlats que avaluin els beneficis de les noves intervencions terapèutiques quant a la reducció del risc de presentar un esdeveniment cardiovascular futur a la DM1.

9. Bibliografia

9. Bibliografia

1. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14-S31.
2. Rogers MAM, Kim C, Banerjee T, Lee JM. Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: a longitudinal study. *BMC Med*. 2017;15(1):199.
3. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449-62.
4. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019;62(3):408-17.
5. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):226-38.
6. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015;313(1):37-44.
7. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1972-82.
8. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760-5.
9. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med*. 2012;9(10):e1001321.
10. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care*. 2006;29(4):798-804.
11. 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(5):1463-9.

12. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(3):198-206.

13. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477-86.

14. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia*. 2010;53(11):2312-9.

15. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16.

16. Pajunen P, Taskinen MR, Nieminen MS, Syvanne M. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2000;86(10):1080-5.

17. Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fenech FF. Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care*. 1993;16(12):1615-8.

18. Matuleviciene-Anangen V, Rosengren A, Svensson AM, Pivodic A, Gudbjornsdottir S, Wedel H, et al. Glycaemic control and excess risk of major coronary events in persons with type 1 diabetes. *Heart*. 2017;103(21):1687-95.

19. Snell-Bergeon JK, Chartier-Logan C, Maahs DM, Ogden LG, Hokanson JE, Kinney GL, et al. Adults with type 1 diabetes eat a high-fat atherogenic diet that is associated with coronary artery calcium. *Diabetologia*. 2009;52(5):801-9.

20. Schoenaker DA, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS, Group EPCS. Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2012;55(8):2132-41.

21. Aman J, Skinner TC, de Beaufort CE, Swift PG, Aanstoot HJ, Cameron F, et al. Associations between physical activity, sedentary behavior, and glycemic control in a large cohort of adolescents with type 1 diabetes: the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(4):234-9.
22. Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, Courneya KS, Sigal RJ, Birkett N, et al. Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(8):1526-34.
23. 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(3):271-6.
24. Tielemans SM, Soedamah-Muthu SS, De Neve M, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, et al. Association of physical activity with all-cause mortality and incident and prevalent cardiovascular disease among patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2013;56(1):82-91.
25. Tikkanen-Dolenc H, Waden J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al. Frequent and intensive physical activity reduces risk of cardiovascular events in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(3):574-80.
26. Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1370-9.
27. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk Factor Modeling for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study: A Comparison With the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Diabetes*. 2019;68(2):409-19.
28. Hofer SE, Rosenbauer J, Grulich-Henn J, Naeke A, Frohlich-Reiterer E, Holl RW, et al. Smoking and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2009;154(1):20-3 e1.
29. Verges B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes: A review of epidemiological data and underlying mechanisms. *Diabetes Metab*. 2020;46(6):442-9.

9. Bibliografia

30. Shah AS, Dabelea D, Talton JW, Urbina EM, D. Agostino RB J, Wadwa RP, et al. Smoking and arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Cardiovascular Disease Study. *J Pediatr.* 2014;165(1):110-6.
31. Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Hokanson J, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population. *Diabetes Care.* 2005;28(2):301-6.
32. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ, Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications S. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1053-9.
33. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, 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(5):1374-9.
34. Verges B. Dyslipidemia in Type 1 Diabetes: A Masked Danger. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(6):422-34.
35. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. The DCCT Research Group. *Diabetes Care.* 1992;15(7):886-94.
36. Maahs DM, Nadeau K, Snell-Bergeon JK, Schauer I, Bergman B, West NA, et al. Association of insulin sensitivity to lipids across the lifespan in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011;28(2):148-55.
37. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G, et al. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2004;27(2):530-7.
38. Forrest KY, Becker DJ, Kuller LH, Wolfson SK, Orchard TJ. Are predictors of coronary heart disease and lower-extremity arterial disease in type 1 diabetes the same? A prospective study. *Atherosclerosis.* 2000;148(1):159-69.
39. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-53.

40. Stettler C, Allemann S, Juni 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(1):27-38.
41. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, Cleary PA, Palmer JP, Hirsch IB, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 2003;52(10):2623-9.
42. 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(2):140-6.
43. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD, Group DER. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation.* 2013;127(2):180-7.
44. Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, Bjorck L, Lind M, Svensson AM, et al. BMI, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Findings Against an Obesity Paradox. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1297-304.
45. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab.* 2017;43(3):217-22.
46. McGill M, Molyneaux L, Twigg SM, Yue DK. The metabolic syndrome in type 1 diabetes: does it exist and does it matter? *J Diabetes Complications.* 2008;22(1):18-23.
47. Metascreen Writing C, Bonadonna R, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. 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(12):2701-7.
48. Thorn LM, Forsblom C, Waden J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(5):950-2.

49. 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(5):1248-54.
50. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):e50-103.
51. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1987;59(14):91G-4G.
52. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study G. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(6):671-9.
53. Zgibor JC, Piatt GA, Ruppert K, Orchard TJ, Roberts MS. Deficiencies of cardiovascular risk prediction models for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1860-5.
54. Dansk Diabetes Database. [http://www.diabetes.dk/fagfolk/til-behandlere/behandlingskvalitet/dansk-voksen-diabetes-database-\(dvdd\).aspx](http://www.diabetes.dk/fagfolk/til-behandlere/behandlingskvalitet/dansk-voksen-diabetes-database-(dvdd).aspx). Accessed February 10, 2016.
55. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2843-63.
56. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13.
57. 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(2):234-7.
58. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care*. 2008;31(4):714-9.

59. Valensi P, Paries J, Brulport-Cerisier V, Torremocha F, Sachs RN, Vanzetto G, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2722-7.
60. Zgibor JC, Ruppert K, Orchard TJ, Soedamah-Muthu SS, Fuller J, Chaturvedi N, et al. Development of a coronary heart disease risk prediction model for type 1 diabetes: the Pittsburgh CHD in Type 1 Diabetes Risk Model. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88(3):314-21.
61. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjornsdottir S, Swedish National Diabetes R. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med*. 2011;28(10):1213-20.
62. Vistisen D, Andersen GS, Hansen CS, Hulman A, Henriksen JE, Bech-Nielsen H, et al. Prediction of First Cardiovascular Disease Event in Type 1 Diabetes Mellitus: The Steno Type 1 Risk Engine. *Circulation*. 2016;133(11):1058-66.
63. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
64. Tecce N, Masulli M, Lupoli R, Della Pepa G, Bozzetto L, Palmisano L, et al. Evaluation of cardiovascular risk in adults with type 1 diabetes: poor concordance between the 2019 ESC risk classification and 10-year cardiovascular risk prediction according to the Steno Type 1 Risk Engine. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):166.
65. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus--when two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):476-85.
66. Yki-Jarvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type I diabetes. *N Engl J Med*. 1986;315(4):224-30.
67. DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1982;31(9):795-801.
68. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet*. 1991;337(8737):361-2.

9. Bibliografia

69. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Hull A, et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):513-21.
70. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs DM, Kretowski A, Eckel RH, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes.* 2011;60(1):306-14.
71. Kietsiroye N, Pearson S, Campbell M, Ariens RAS, Ajjan RA. Double diabetes: A distinct high-risk group? *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(12):2609-18.
72. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, Sattar N, Petrie JR. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia.* 2013;56(7):1462-70.
73. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-23.
74. Yki-Jarvinen H, Young AA, Lamkin C, Foley JE. Kinetics of glucose disposal in whole body and across the forearm in man. *J Clin Invest.* 1987;79(6):1713-9.
75. 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(6):E1174-81.
76. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Costantino F, Canu T, et al. Reduced intrahepatic fat content is associated with increased whole-body lipid oxidation in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2005;48(12):2615-21.
77. Cree-Green M, Stuppy JJ, Thurston J, Bergman BC, Coe GV, Baumgartner AD, et al. Youth With Type 1 Diabetes Have Adipose, Hepatic, and Peripheral Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3647-57.
78. Hother-Nielsen O, Schmitz O, Bak J, Beck-Nielsen H. Enhanced hepatic insulin sensitivity, but peripheral insulin resistance in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1987;30(11):834-40.

79. Llauro G, Sevastianova K, Sadevirta S, Hakkarainen A, Lundbom N, Orho-Melander M, et al. Liver fat content and hepatic insulin sensitivity in overweight patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):607-16.
80. Donga E, Dekkers OM, Corssmit EP, Romijn JA. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(1):101-9.
81. Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2015;64(12):1629-39.
82. 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(7):412-9.
83. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2402-10.
84. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes.* 2000;49(4):626-32.
85. 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(3):707-12.
86. Duca LM, Maahs DM, Schauer IE, Bergman BC, Nadeau KJ, Bjornstad P, et al. Development and Validation of a Method to Estimate Insulin Sensitivity in Patients With and Without Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):686-95.
87. Dabelea D, D'Agostino RB, Jr., Mason CC, West N, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, et al. Development, validation and use of an insulin sensitivity score in youths with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetologia.* 2011;54(1):78-86.
88. Merger SR, Kerner W, Stadler M, Zeyfang A, Jehle P, Muller-Korbsch M, et al. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;119:48-56.

9. Bibliografia

89. Nystrom T, Holzmann MJ, Eliasson B, Svensson AM, Sartipy U. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):556-63.
90. Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia.* 2015;58(5):886-99.
91. Verges B. Lipid disorders in type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2009;35(5):353-60.
92. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res.* 2016;118(4):547-63.
93. Arslanian S, Heil BV, Kalhan SC. Hepatic insulin action in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: relationship with long-term glycemic control. *Metabolism.* 1993;42(3):283-90.
94. Makinen VP, Soininen P, Kangas AJ, Forsblom C, Tolonen N, Thorn LM, et al. Triglyceride-cholesterol imbalance across lipoprotein subclasses predicts diabetic kidney disease and mortality in type 1 diabetes: the FinnDiane Study. *J Intern Med.* 2013;273(4):383-95.
95. Girona J, Amigo N, Ibarretxe D, Plana N, Rodriguez-Borjabad C, Heras M, et al. HDL Triglycerides: A New Marker of Metabolic and Cardiovascular Risk. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13).
96. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018;122(4):624-38.
97. Ritchie RH, Zerenturk EJ, Prakoso D, Calkin AC. Lipid metabolism and its implications for type 1 diabetes-associated cardiomyopathy. *J Mol Endocrinol.* 2017;58(4):R225-R40.
98. Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metab.* 2012;15(6):805-12.
99. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia.* 2018;61(1):21-8.
100. Zhou MS, Schulman IH, Zeng Q. Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease. *Vasc Med.* 2012;17(5):330-41.

101. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuniga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):122.
102. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation*. 2003;108(10):1263-77.
103. Sultan A, Perriard F, Macioce V, Mariano-Goulart D, Boegner C, Daures JP, et al. Evolution of silent myocardial ischaemia prevalence and cardiovascular disease risk factor management in Type 2 diabetes over a 10-year period: an observational study. *Diabet Med*. 2017;34(9):1244-51.
104. Fazzini PF, Prati PL, Rovelli F, Antonucci D, Menghini F, Seccareccia F, et al. Epidemiology of silent myocardial ischemia in asymptomatic middle-aged men (the ECCIS Project). *Am J Cardiol*. 1993;72(18):1383-8.
105. Hernandez C, Candell-Riera J, Ciudin A, Francisco G, Aguade-Bruix S, Simo R. Prevalence and risk factors accounting for true silent myocardial ischemia: a pilot case-control study comparing type 2 diabetic with non-diabetic control subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:9.
106. Cosson E, Attali JR, Valensi P. Markers for silent myocardial ischemia in diabetes. Are they helpful? *Diabetes Metab*. 2005;31(2):205-13.
107. Venuraju SM, Lahiri A, Jeevarethinam A, Cohen M, Darko D, Nair D, et al. Duration of type 2 diabetes mellitus and systolic blood pressure as determinants of severity of coronary stenosis and adverse events in an asymptomatic diabetic population: PROCEED study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):51.
108. Emami T, Naeimeh Z, Salehifard A, Azizmohammadi Z, Iranpour D, Kalantarhormozi M, et al. Significance of Microalbuminuria in Predicting Silent Myocardial Ischemia in Patients with Type 2 Diabetes Using Myocardial Perfusion Imaging. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2019;28(2):62-8.
109. Xiao-Rong Z, Hui-Rong Z, Mei L, Zhen Z, Wei L, Jing L, et al. Risk of silent myocardial ischemia detected by single photon emission computed tomography (SPECT) among asymptomatic Chinese patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15618.
110. Simo R, Baneras J, Hernandez C, Rodriguez-Palomares J, Valente F, Gutierrez L, et al. Diabetic retinopathy as an independent predictor of subclinical cardiovascular disease: baseline results of the PRECISED study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000845.

9. Bibliografia

111. Chico A, Tomas A, Novials A. Silent myocardial ischemia is associated with autonomic neuropathy and other cardiovascular risk factors in type 1 and type 2 diabetic subjects, especially in those with microalbuminuria. *Endocrine*. 2005;27(3):213-7.
112. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1954-61.
113. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes*. 2002;51(8):2637-41.
114. Holte KB, Svanteson M, Hanssen KF, Haig Y, Solheim S, Berg TJ. Undiagnosed coronary artery disease in long-term type 1 diabetes. The Dialong study. *J Diabetes Complications*. 2019;33(5):383-9.
115. Sultan A, Piot C, Mariano-Goulart D, Rasamisoa M, Renard E, Avignon A. Risk factors for silent myocardial ischemia in high-risk type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1745-7.
116. Earle KA, Mishra M, Morocutti A, Barnes D, Stephens E, Chambers J, et al. Microalbuminuria as a marker of silent myocardial ischaemia in IDDM patients. *Diabetologia*. 1996;39(7):854-6.
117. Cosson E, Guimfack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P. Are silent coronary stenoses predictable in diabetic patients and predictive of cardiovascular events? *Diabetes Metab*. 2003;29(5):470-6.
118. Cosson E, Nguyen MT, Chanu B, Banu I, Chiheb S, Balta C, et al. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2101-7.
119. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1551-9.
120. Puel J, Valensi P, Vanzetto G, Lassmann-Vague V, Monin JL, Moulin P, et al. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. *Diabetes Metab*. 2004;30(3 Pt 3):3S-18.
121. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate

Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(23):2201-29.

122. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):43-9.

123. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006;27(6):713-21.

124. Budoff MJ, Raggi P, Beller GA, Berman DS, Druz RS, Malik S, et al. Noninvasive Cardiovascular Risk Assessment of the Asymptomatic Diabetic Patient: The Imaging Council of the American College of Cardiology. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):176-92.

125. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122(25):e584-636.

126. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(15):1547-55.

127. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(21):2234-43.

128. Lievre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes:

results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*. 2011;12:23.

129. Cosson E, Guimfack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P. Prognosis for coronary stenoses in patients with diabetes and silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1313-4.

130. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):1511-22.

131. Sveen KA, Dahl-Jorgensen K, Stensaeth KH, Angel K, Seljeflot I, Sell DR, et al. Glucosepane and oxidative markers in skin collagen correlate with intima media thickness and arterial stiffness in long-term type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(3):407-12.

132. Llauro G, Ceperuelo-Mallafre V, Vilardell C, Simo R, Gil P, Cano A, et al. Advanced glycation end products are associated with arterial stiffness in type 1 diabetes. *J Endocrinol*. 2014;221(3):405-13.

133. Llauro G, Ceperuelo-Mallafre V, Vilardell C, Simo R, Freixenet N, Vendrell J, et al. Arterial stiffness is increased in patients with type 1 diabetes without cardiovascular disease: a potential role of low-grade inflammation. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1083-9.

134. Ferreira I, Hovind P, Schalkwijk CG, Parving HH, Stehouwer CDA, Rossing P. Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction as predictors of pulse pressure and incident hypertension in type 1 diabetes: a 20 year life-course study in an inception cohort. *Diabetologia*. 2018;61(1):231-41.

135. Llauro G, Megia A, Cano A, Gimenez-Palop O, Simon I, Gonzalez-Sastre M, et al. FGF-23/Vitamin D Axis in Type 1 Diabetes: The Potential Role of Mineral Metabolism in Arterial Stiffness. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140222.

136. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.

137. Gordin D, Groop PH. Aspects of Hyperglycemia Contribution to Arterial Stiffness and Cardiovascular Complications in Patients With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(5):1059-64.

138. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *J Hypertens.* 2004;22(8):1633-4; author reply 4.
139. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension.* 2005;45(4):592-6.
140. Huybrechts SA, Devos DG, Vermeersch SJ, Mahieu D, Achten E, de Backer TL, et al. Carotid to femoral pulse wave velocity: a comparison of real travelled aortic path lengths determined by MRI and superficial measurements. *J Hypertens.* 2011;29(8):1577-82.
141. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30(3):445-8.
142. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, et al. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *J Hypertens.* 2009;27(8):1624-30.
143. Jiang B, Liu B, McNeill KL, Chowienczyk PJ. Measurement of pulse wave velocity using pulse wave Doppler ultrasound: comparison with arterial tonometry. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34(3):509-12.
144. van der Meer RW, Diamant M, Westenberg JJ, Doornbos J, Bax JJ, de Roos A, et al. Magnetic resonance assessment of aortic pulse wave velocity, aortic distensibility, and cardiac function in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2007;9(4):645-51.
145. Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, Snively BM, Dolan LM, Daniels SR, et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr.* 2010;156(5):731-7, 7 e1.
146. Shah AS, Wadwa RP, Dabelea D, Hamman RF, D'Agostino R, Jr., Marcovina S, et al. Arterial stiffness in adolescents and young adults with and without type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(5):367-74.

147. Terlemez S, Bulut Y, Unuvar T, Tokgoz Y, Eryilmaz U, Celik B. Evaluation of arterial stiffness in children with type 1 diabetes using the oscillometric method. *J Diabetes Complications*. 2016;30(5):864-7.
148. Heier M, Stensaeth KH, Brunborg C, Seljeflot I, Margeirsdottir HD, Hanssen KF, et al. Increased arterial stiffness in childhood onset diabetes: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):694-700.
149. Bradley TJ, Slorach C, Mahmud FH, Dunger DB, Deanfield J, Deda L, et al. Early changes in cardiovascular structure and function in adolescents with type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:31.
150. Duarte SV, de Souza Rajao J, Pinho JF, Dos Santos LM, Alves-Neves CM, Magalhaes GS, et al. Changes in aortic pulse wave components, pulse pressure amplification, and hemodynamic parameters of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(2):202-9.
151. Lacy PS, O'Brien DG, Stanley AG, Dewar MM, Swales PP, Williams B. Increased pulse wave velocity is not associated with elevated augmentation index in patients with diabetes. *J Hypertens*. 2004;22(10):1937-44.
152. Llauro G, Simo R, Villaplana M, Berlanga E, Vendrell J, Gonzalez-Clemente JM. Can augmentation index substitute aortic pulse wave velocity in the assessment of central arterial stiffness in type 1 diabetes? *Acta Diabetol*. 2012;49 Suppl 1:S253-7.
153. Obermannova B, Petruzelkova L, Sulakova T, Sumnik Z. HbA1c but not diabetes duration predicts increased arterial stiffness in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(4):304-10.
154. Urbina EM, Isom S, Bell RA, Bowlby DA, D'Agostino R, Jr., Daniels SR, et al. Burden of Cardiovascular Risk Factors Over Time and Arterial Stiffness in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e010150.
155. Gordin D, Ronnback M, Forsblom C, Makinen V, Saraheimo M, Groop PH. Glucose variability, blood pressure and arterial stiffness in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(3):e4-7.
156. Alman AC, Talton JW, Wadwa RP, Urbina EM, Dolan LM, Daniels SR, et al. Cardiovascular health in adolescents with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(7):502-10.

157. Dabelea D, Talton JW, D'Agostino R, Jr., Wadwa RP, Urbina EM, Dolan LM, et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3938-43.
158. Llauro G, Amigo N, Cano A, Ballesta S, Albert L, Mazarico I, et al. Specific Nuclear Magnetic Resonance Lipoprotein Subclass Profiles and Central Arterial Stiffness in Type 1 Diabetes Mellitus: A Case Control Study. *J Clin Med*. 2019;8(11).
159. Bjornstad P, Nguyen N, Reinick C, Maahs DM, Bishop FK, Clements SA, et al. Association of apolipoprotein B, LDL-C and vascular stiffness in adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015;52(3):611-9.
160. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015;65(2):252-6.
161. Gourgari E, Stafford JM, D'Agostino R, Jr., Dolan LM, Lawrence JM, Marcovina S, et al. The association of low-density lipoprotein cholesterol with elevated arterial stiffness in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(5):863-70.
162. Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(3):685-711, ix-x.
163. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237-63.
164. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
165. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
166. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.

167. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085-90.
168. Theilade S, Lajer M, Persson F, Joergensen C, Rossing P. Arterial stiffness is associated with cardiovascular, renal, retinal, and autonomic disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(3):715-21.
169. Adeva-Andany MM, Martinez-Rodriguez J, Gonzalez-Lucan M, Fernandez-Fernandez C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1449-55.
170. Ferreira I, Beijers HJ, Schouten F, Smulders YM, Twisk JW, Stehouwer CD. Clustering of metabolic syndrome traits is associated with maladaptive carotid remodeling and stiffening: a 6-year longitudinal study. *Hypertension*. 2012;60(2):542-9.
171. Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension*. 2013;61(5):943-7.
172. Olson JC, Erbey JR, Williams KV, Becker DJ, Edmundowicz D, Kelsey SF, et al. Subclinical atherosclerosis and estimated glucose disposal rate as predictors of mortality in type 1 diabetes. *Ann Epidemiol*. 2002;12(5):331-7.
173. Diabetes C, Complications Trial /Epidemiology of Diabetes I, Complications Study Research G. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686-93.
174. Senior PA, Welsh RC, McDonald CG, Paty BW, Shapiro AM, Ryan EA. Coronary artery disease is common in nonuremic, asymptomatic type 1 diabetic islet transplant candidates. *Diabetes Care*. 2005;28(4):866-72.
175. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2892-8.
176. American Diabetes A. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S111-S34.

177. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;45(5):405-13.
178. Sliwinska-Mosson M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(4):265-76.
179. Schwab KO, Doerfer J, Hallermann K, Krebs A, Schorb E, Krebs K, et al. Marked smoking-associated increase of cardiovascular risk in childhood type 1 diabetes. *Int J Adolesc Med Health.* 2008;20(3):285-92.
180. Kar D, Gillies C, Zaccardi F, Webb D, Seidu S, Tesfaye S, et al. Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):158.
181. 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(8):2019-24.
182. Lee AS, Twigg SM, Flack JR. Metabolic syndrome in type 1 diabetes and its association with diabetes complications. *Diabet Med.* 2020:e14376.
183. Davis TM, Bruce DG, Davis WA. Prevalence and prognostic implications of the metabolic syndrome in community-based patients with type 1 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78(3):412-7.
184. Shah AS, Black S, Wadwa RP, Schmiede SJ, Fino NF, Talton JW, et al. Insulin sensitivity and arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *J Diabetes Complications.* 2015;29(4):512-6.
185. Kupfer R, Larrubia MR, Bussade I, Pereira JRD, Lima GAB, Epifanio MA, et al. Predictors of subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness in asymptomatic young women with type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(2):115-21.
186. Dabelea D, Kinney G, Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Eckel RH, Ehrlich J, et al. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabetes.* 2003;52(11):2833-9.

187. Pane A, Conget I, Boswell L, Ruiz S, Vinals C, Perea V, et al. Insulin resistance is associated with preclinical carotid atherosclerosis in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020:e3323.
188. Pavy-Le Traon A, Fontaine S, Tap G, Guidolin B, Senard JM, Hanaire H. Cardiovascular autonomic neuropathy and other complications in type 1 diabetes. *Clin Auton Res.* 2010;20(3):153-60.
189. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99(18):2434-9.
190. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):2046-50.
191. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006;113(5):664-70.
192. Tomiyama H, Ohkuma T, Ninomiya T, Mastumoto C, Kario K, Hoshida S, et al. Steno-Stiffness Approach for Cardiovascular Disease Risk Assessment in Primary Prevention. *Hypertension.* 2019;73(3):508-13.
193. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2006;113(5):657-63.
194. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;121(4):505-11.
195. Vinals C, Conget I, Pane A, Boswell L, Perea V, Blanco AJ, et al. Steno type 1 risk engine and preclinical atherosclerosis in Mediterranean individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020:e3320.
196. Prince CT, Secrest AM, Mackey RH, Arena VC, Kingsley LA, Orchard TJ. Pulse wave analysis and prevalent cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Atherosclerosis.* 2010;213(2):469-74.
197. Gordin D, Waden J, Forsblom C, Thorn LM, Rosengard-Barlund M, Heikkila O, et al. Arterial stiffness and vascular complications in patients with type 1 diabetes: the Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. *Ann Med.* 2012;44(2):196-204.

198. Gordin D, Waden J, Forsblom C, Thorn L, Rosengard-Barlund M, Tolonen N, et al. Pulse pressure predicts incident cardiovascular disease but not diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes (The FinnDiane Study). *Diabetes Care*. 2011;34(4):886-91.
199. Tynjala A, Forsblom C, Harjutsalo V, Groop PH, Gordin D, FinnDiane Study G. Arterial Stiffness Predicts Mortality in Individuals With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020.
200. Bjornstad P, Schafer M, Truong U, Cree-Green M, Pyle L, Baumgartner A, et al. Metformin Improves Insulin Sensitivity and Vascular Health in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2018;138(25):2895-907.

10.1. Finançament

El projecte ha estat finançat per l'Associació Catalana de Diabetis (Ajut a la Recerca en Diabetis Gonçal Lloveras i Vallès 2012) i pel *Fondo de Investigación Sanitaria* (PI09/01360, PI12/00954 i PI15/00567) com a part del *Plan Nacional I+D+i*, cofinançat per l'*Instituto de Salud Carlos III* i el Fons de Desenvolupament Regional Europeu.

