

ANALYSIS OF INSULIN RESISTANCE LEVELS IN PATIENTS WITH
TYPE 1 DIABETESANALIZA NIVOVA INSULINSKE REZISTENCIJE U PACIJENATA SA
TIPOM 1 DIJABETESAAnja Marjanović¹, Milica Marković¹, Tanja Miličić^{1,2}¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Beograd, Srbija**Correspondence:** marjanovic.anja@yahoo.com**Abstract****Introduction:** Numerous studies have identified the presence of insulin resistance (IR) so far in type 1 diabetes (T1D), for which the estimated glucose disposal rate (eGDR) is determined.**Aim:** Analysis of IR levels in patients with T1D and comparison according to the presence of chronic complications of diabetes.**Material and methods:** The research was done in the form of a retrospective analysis of the database of medical records of 180 patients of both sexes with T1D, disease duration greater than one year in the period 2016 - 2021, who were divided into two groups based on eGDR levels - IRG (N = 86, eGDR < 8) and ISG (N = 94, eGDR ≥ 8).**Results:** Patients with IRG were statistically significantly older (39.35 ± 1.39 vs. 32.13 ± 0.90 , $p < 0.01$), higher BMI (25.93 ± 0.59 vs. 21.78 ± 0.36 kg/m², $p < 0.01$), HbA1c levels (9.63 ± 0.24 vs. $8.30 \pm 0.15\%$, $p < 0.01$) and daily insulin dose (46.51 ± 1.89 vs. 35.89 ± 1.34 j/day, $p < 0.01$) compared with ISG patients. At the same time, IRG patients had significantly higher cholesterol levels (4.97 ± 0.14 vs. 4.51 ± 0.10 mmol/l, $p < 0.01$), LDL (2.97 ± 0.13 vs. 2.51 ± 0.09 mmol/l, $p < 0.01$) and tgc (1.65 ± 0.16 vs. 1.01 ± 0.06 mmol/l, $p < 0.01$) compared to ISG. The IRG has a statistically significantly higher percentage of hypertension (97.27 vs. 2.73%, $p < 0.01$), retinopathy (25.83 vs. 14.57%, $p < 0.01$), neuropathy (31.79 vs. 25.16%, $p = 0.021$) and nephropathy (27.03 vs. 12.16%, $p < 0.01$) compared with ISG.**Conclusion:** Patients with T1D and IR were older, with higher BMI, HbA1c, and daily insulin doses, with a more atherogenic lipid profile, higher incidence of hypertension, and more frequent microvascular and macrovascular complications.**Keywords:**T1D,
IR,
cardiovascular
risk,
eGDR

Sažetak

Uvod: Brojne dosadašnje studije utvrdile su prisustvo insulinske rezistencije (IR) kod tipa 1 dijabetesa (T1D), zarad čije procene se određuje procenjena stopa preuzimanja glukoze (engl. *estimated glucose disposal rate* - eGDR).

Cilj: Cilj rada je analiza nivoa IR u pacijenata sa T1D i poređenje prema prisustvu hroničnih komplikacija dijabetesa.

Materijal i metode: Istraživanje je rađeno u formi retrospektivne analize baze podataka medicinske dokumentacije 180 pacijenata oba pola sa T1D, dužine trajanja bolesti veće od godinu dana u periodu 2016 - 2021. godine, koji su na osnovu nivoa eGDR podeljeni u dve grupe - grupu sa insulinskom rezistencijom (IRG) (N = 86, eGDR < 8) i grupu sa insulinskom senzitivnošću (ISG) (N = 94, eGDR ≥ 8).

Rezultati: Ustanovili smo da su pacijenti iz IRG bili statistički značajnije starije životne dobi ($39,35 \pm 1,39$ vs. $32,13 \pm 0,90$, $p < 0,01$), višeg indeksa telesne mase ($25,93 \pm 0,59$ vs. $21,78 \pm 0,36$ kg/m², $p < 0,01$), nivoa glikoziliranog hemoglobina ($9,63 \pm 0,24$ vs. $8,30 \pm 0,15$ %, $p < 0,01$) i dnevne doze insulina ($46,51 \pm 1,89$ vs. $35,89 \pm 1,34$ j/dan, $p < 0,01$) u poređenju sa pacijentima iz ISG. Istovremeno, pacijenti IRG su imali značajno viši nivo holesterola ($4,97 \pm 0,14$ vs. $4,51 \pm 0,10$ mmol/l, $p < 0,01$), lipoproteina male gustine ($2,97 \pm 0,13$ vs. $2,51 \pm 0,09$ mmol/l, $p < 0,01$) i triglicerida ($1,65 \pm 0,16$ vs. $1,01 \pm 0,06$ mmol/l, $p < 0,01$) u poređenju sa ISG. U IRG je statistički značajno veći procenat hipertenzije (97,27 vs. 2,73%, $p < 0,01$), retinopatije (25,83 vs. 14,57%, $p < 0,01$), neuropatije (31,79 vs. 25,16%, $p = 0,021$) i nefropatije (27,03 vs. 12,16%, $p < 0,01$) u poređenju sa ISG.

Zaključak: Pacijenti sa T1D i IR bili su starije životne dobi, viših vrednosti ITM, HbA1c, dnevne doze insulina, sa aterogenijim lipidnim profilom, većom učestalošću hipertenzije, češćim mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama.

Ključne reči:

T1D,
IR,
kardiovaskularni
rizik,
eGDR

Uvod

Insulinska rezistencija (IR) je metaboličko stanje u kom ciljane ćelije nisu u stanju da adekvatno odgovore na stimulaciju insulinom. Poznato je da je IR glavna metabolička karakteristika tipa 2 dijabetesa, ali su dosadašnje brojne studije utvrdile njeno prisustvo i kod T1D (1-9).

U skorašnjim istraživanjima je primećeno da postoji fenotip T1D, koji pokazuje karakteristike nedostatka insulina, koji je istovremeno vezan za autoimuni proces i IR. Dokazano je i da IR povećava vaskularnu endotelnu disfunkciju (10) i stimuliše citokinima posredovanu inflamatornu reakciju (11), što povećava rizik od nastanka komplikacija dijabetesa (12).

Iz ovih razloga su izuzetno značajni identifikacija, praćenje i kvantifikovanje IR. Zlatni standard je euglikemijski hiperinsulinemijski klamp, ali je veliki nedostatak ove metode dugotrajan, skup i invazivan postupak, koji samim tim otežava rutinsku primenu u kliničkim uslovima (13). Kao alternativni metod, za koji se pokazalo da ima visok stepen preciznosti u poređenju sa zlatnim standardom, koristi se određivanje procenjene stope preuzimanja glukoze (engl. *estimated glucose disposal rate* - eGDR), koja je pouzdan marker i praktična mera u proceni IR kod pacijenata sa T1D (14-17). Velika prednost ovog markera jeste što za izračunavanje koristi osnovne kliničke parametre - glikozilirani hemoglobin (HbA1c), prisustvo hipertenzije i indeks telesne mase (ITM)/obim struka, što je naročito značajno kod ispitivanja velike populacije (11,15).

Na osnovu svega navedenog, cilj našeg rada jeste poređenje pacijenata prema vrednostima HbA1c, ITM,

lipidnom statusu, ali i propisanoj dnevnoj dozi insulina. U skladu s tim, analiziramo nivoe IR u pacijenata sa T1D i izvršimo poređenje prema prisustvu hroničnih mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa.

Materijal i metode

Retrospektivnom analizom baze podataka medicinske dokumentacije pacijenata sa T1D, u ispitivanje u okviru ovog rada uključeno je 180 bolesnika, oba pola, dužine trajanja bolesti više od godinu dana, koji su lečeni na Odeljenju za metaboličke poremećaje, intenzivirani tretman i ćelijsku terapiju u dijabetesu, Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu 2016 - 2021. godine.

Kod svih pacijenata određivali smo eGDR na osnovu formule: $eGDR_{ITM} = 19,02 - (0,22 \times ITM \text{ [kg/m}^2\text{]}) - (3,26 \times HTN) - (0,61 \times HbA1c \text{ [\%]})$ (18), u koju smo uneli prikupljene podatke o prisustvu hipertenzije (da = 1, ne = 0), vrednosti HbA1c i ITM. Na osnovu izračunatog nivoa eGDR ispitanici su podeljeni u dve grupe - grupu sa insulinskom rezistencijom (IRG), (N = 86) sa eGDR < 8, odnosno višom IR i grupu sa insulinskom senzitivnošću (ISG), (N = 94), u kojoj su pacijenti sa eGDR ≥ 8, odnosno nižom IR i višom insulinskom senzitivnošću (IS) (14, 16).

Analizirani su demografski, antropometrijski podaci, parametri glikoregulacije, lipidnog profila, urinarna ekskrecija albumina/dan (UEA), doza insulina, eGDR, prisustvo mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa (dijabetesna retinopatija, polineuropatija, nefropatija), kao i makrovaskularnih komplikacija (prisustvo hipertenzije, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja,

periferne arterijske bolesti).

Na osnovu telesne težine (TT) u kilogramima (kg) i telesne visine (TV) u metrima, za svakog bolesnika je izračunat indeks telesne mase prema formuli: $ITM [kg/m^2] = TT [kg] / TV [m^2]$.

U analizi su primenjeni parametrijski i neparametrijski statistički testovi. Rezultati su izraženi kao srednja vrednost \pm standardna greška. Značajnost razlika ispitivana je Studentovim t- testom i Man-Vitnijevim (*Mann-Whitney*) U-testom za varijable koje nisu imale normalnu distribuciju, pomoću statističkog programa SPSS, verzija 21 za Windows.

Rezultati

Ispitivano je 180 pacijenata prosečne starosti 35,47 \pm 10,68 godina, oba pola (ženski: 126, muški: 54), prosečnog ITM 23,71 \pm 4,67 kg/m², sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom (8,86 \pm 1,79%) i prosečnom dnevnom dozom insulina 42,25 \pm 16,38 j/dan (**tabela 1**).

U dobijenim rezultatima pokazano je da su bolesnici iz IRG bili značajno stariji od bolesnika iz ISG (srednja vrednost godina: 39,35 \pm 1,39 vs. 32,13 \pm 0,90, $p < 0,01$) (**tabela 2**).

Analizom vrednosti indeksa telesne mase dobijena je značajna razlika među grupama koje smo poredili u smislu statistički značajno viših vrednosti indeksa telesne mase u IRG u odnosu na ISG (25,93 \pm 0,59 vs. 21,78 \pm 0,36 kg/m², $p < 0,01$) (**tabela 2**).

Dobijeni rezultati pokazuju da su vrednosti HbA1c značajno više kod osoba iz IRG (9,63 \pm 0,24 vs. 8,30 \pm 0,15%, $p < 0,01$), kao i dnevna doza insulina koja je propisana pacijentima (46,51 \pm 1,89 vs. 35,89 \pm 1,34 j/dan, $p < 0,01$) (**tabela 2**).

Dobijeni podaci pokazali su statistički značajnu razliku u vrednostima UEA između pacijenata iz IRG i ISG (131,11 \pm 43,11 vs. 33,98 \pm 21,07 mg/24h, $p = 0,047$) (**tabela 2**).

Istovremeno, praćenjem lipidnog profila utvrđeno je postojanje značajno viših vrednosti ukupnog holesterola, LDL i triglicerida (tgc) kod bolesnika iz IRG u odnosu na one iz ISG, dok nije uočena statistički značajna razlika vrednosti HDL između dve grupe (hol: 4,97 \pm 0,14 vs. 4,51 \pm 0,10 mmol/l, $p < 0,01$; HDL: 1,39 \pm 0,05 vs. 1,49 \pm 0,05 mmol/l, $p = 0,142$; LDL: 2,97 \pm 0,13 vs. 2,51 \pm 0,09 mmol/l, $p < 0,01$; tgc: 1,65 \pm 0,16 vs. 1,01 \pm 0,06 mmol/l, $p < 0,01$) (**grafikon 1**).

Analizom statističkih podataka vezanih za mikrovaskularne komplikacije utvrđen je značajno veći procenat slučajeva retinopatije u IRG u poređenju sa ISG (25,83 vs. 14,57%, $p < 0,01$), što važi i za neuropatiju (31,79 vs. 25,16%, $p = 0,021$) i nefropatiju (27,03 vs. 12,16%, $p < 0,01$) (**tabela 3, tabela 4**).

Podaci su pokazali i da je od ukupnog broja pacijenata sa T1D, kod kojih je dijagnostikovana hipertenzija, značajno veći procenat pacijenata sa hipertenzijom u IRG u poređenju sa ISG (97,27 vs. 2,73%, $p < 0,01$) (**grafikon 2**), dok su u okviru ukupnog broja praćenih pacijenata

zabeležena dva slučaja infarkta miokarda i jedan srčane insuficijencije, pri čemu svi pacijenti pripadaju IRG. Cerebrovaskularni insult, kao moguća komplikacija T1D, zabeležen je kod dva pacijenta, takođe iz IRG.

Tabela 1. Opšte karakteristike ispitivane grupe.

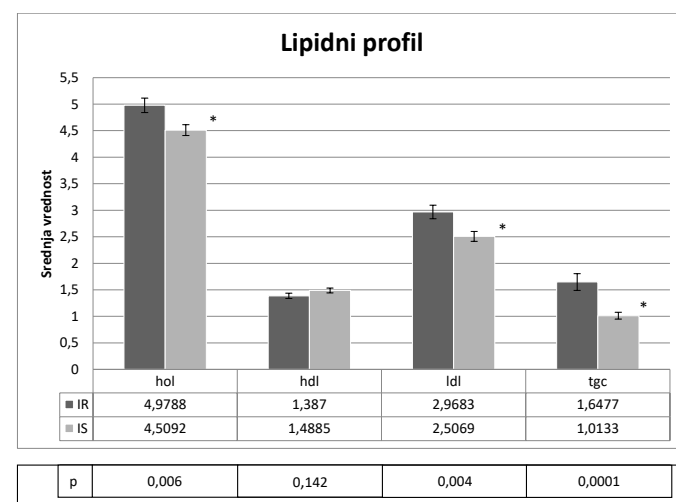
	Srednja vrednost
Starost	35,47 \pm 10,68
Pol	ženski 126
	muški 54
ITM (kg/m ²)	23,71 \pm 4,67
HbA1c (%)	8,86 \pm 1,79
Dnevna doza insulina (j/dan)	42,25 \pm 16,38

Rezultati su izraženi kao srednja vrednost \pm standardna greška

Tabela 2. Karakteristike pacijenata sa T1D u kojih je analiziran nivo eGDR: poređenje IRG i ISG.

		N	Srednja vrednost	p
Starost	IR	86	39,35 \pm 1,39	0,0001
	IS	94	32,13 \pm 0,90	
ITM (kg/m ²)	IR	86	25,93 \pm 0,59	0,0001
	IS	94	21,78 \pm 0,36	
HbA1c (%)	IR	86	9,63 \pm 0,24	0,0001
	IS	94	8,30 \pm 0,15	
Dnevna doza insulina (j/dan)	IR	86	46,51 \pm 1,89	0,0001
	IS	94	35,89 \pm 1,34	
UEA (mg/24h)	IR	100	131,11 \pm 43,11	0,047
	IS	80	33,98 \pm 21,07	

Rezultati su izraženi kao srednja vrednost \pm standardna greška. Značajnost razlike ispitivana je Studentovim t-testom. Statistički značajna razlika je nađena poređenjem IRG i ISG, $p < 0,01$



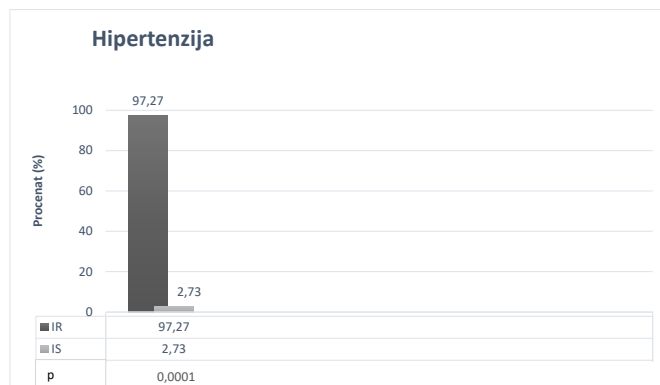
Grafikon 1. Lipidni profil pacijenata sa T1D u kojih je analiziran nivo eGDR: poređenje IRG i ISG. Rezultati su izraženi kao srednja vrednost \pm standardna greška. Značajnost razlike ispitivana je Studentovim t-testom.

Tabela 3. Prisustvo mikrovaskularnih komplikacija kod ispitivanih pacijenata.

	Prisutna mikrovaskularna komplikacija		Bez mikrovaskularne komplikacije	
	N	Procenat	N	Procenat
Retinopatija	151	83,9%	29	16,1%
Neuropatija	151	83,9%	29	16,1%
Nefropatija	148	82,2%	32	17,8%

Tabela 4. Mikrovaskularne komplikacije pacijenata u kojih je analiziran nivo eGDR: poređenje IRG i ISG.

Mikrovaskularna komplikacija		Procenat pacijenata		p
		IS	IR	
Retinopatija	ne	37,75%	21,85%	0,001
	da	14,57%	25,83%	
Neuropatija	ne	27,15%	15,89%	0,021
	da	25,16%	31,79%	
Nefropatija	ne	40,54%	20,27%	0,0001
	da	12,16%	27,03%	

**Grafikon 2.** Hipertenzija pacijenata sa T1D u kojih je analiziran nivo eGDR: poređenje IRG i ISG. Rezultati su izraženi u procentima (%).

Diskusija

Naše istraživanje je utvrdilo da su pacijenti sa nižim vrednostima eGDR, odnosno višim nivoom IR bili starije životne dobi u poređenju sa grupom sa višim nivoom eGDR, odnosno IS, dok je ITM za IRG je bio u rangu preterano uhranjenih, a ISG normalno uhranjenih. Istovremeno, pokazano je da se IRG karakteriše višim vrednostima HbA1c, lošijom metaboličkom kontrolom, ali i većom propisanom dnevnom dozom insulina. U kliničkoj praksi, pod definicijom IR smatraju se dnevne potrebe za insulinom koje prelaze jednu međunarodnu jedinicu (IU)/kg/dan. Rezultati su pokazali značajno više nivoe ukupnog holesterola, LDL i triglicerida kod pacijenata iz IRG u poređenju sa ISG, što ukazuje na prisustvo ateroslijeg lipidnog profila.

Kada su u pitanju mikrovaskularne komplikacije, jasno zaključujemo da su retinopatija, neuropatija i nefropatija značajno češće u IRG, što se poklapa sa rezultatima prethodno rađenih istraživanja (17). Pored toga, u našem radu su praćene pojava i učestalost makrovaskularnih komplikacija, pri čemu je uočeno da od svih pacijenata sa dijagnozom hipertenzije čak 97,29% pripada IRG, dok su u okviru ukupnog broja praćenih pacijenata zabeležena dva slučaja infarkta miokarda i jedan srčane insuficijencije, pri čemu su svi pacijenti pripadali IRG. Cerebrovaskularni insult, kao moguća komplikacija T1D, zabeležen je kod dva pacijenta, takođe iz IRG.

Studije koje su do sada rađene ukazale su na to da je hiperinsulinemija, kao glavni marker IR, usko povezana sa povećanim rizikom od nastanka kardiovaskularne bolesti (19-22), tj. da je upravo IR kod T1D faktor rizika za nastanak i razvoj kardiovaskularnih bolesti (23, 24), retinopatije (25) i prerane smrti (26). Za sindrom insulinske rezistencije (IRS) karakteristično je prisustvo hipertenzije, abdominalne gojaznosti, visokih vrednosti triglicerida i niskog nivoa HDL (19, 20, 27), a rizik od pojave IR raste ukoliko je prisutna i porodična istorija T2D (28-30).

Zapravo, smatra se da bi prevencija IR dovela do smanjenja aterosklerozne bolesti čak do 40%, bez obzira na druge poznate faktore rizika poput hipertenzije, hiperlipidemije, hiperglikemije ili gojaznosti, koji su uključeni u stanje insulinske rezistencije (31).

Dosadašnja istraživanja koja su se bavila praćenjem korisnosti eGDR pokazala su da su nefropatija (32), periferna vaskularna bolest (33), bolest koronarnih arterija (34,35) i mortalitet (35) u direktnoj vezi sa nižim vrednostima eGDR, ali i da eGDR, osim dijagnostičkog, ima i prognostički značaj, s obzirom na to da su niske vrednosti ovog markera povezane sa povećanim rizikom od vaskularnih komplikacija, kao i mortalitetom u T1D (14, 19).

Glavno ograničenje naše studije jeste njena priroda preseka, na osnovu koga se ne može utvrditi kauzalitet između parametara.

Zaključak

Pacijenti sa T1D iz IRG su bili starije životne dobi, sa višim vrednostima ITM, HbA1c i većom propisanom dnevnom dozom insulina. Kod pacijenata iz IRG prisutni su aterogeniji lipidni profil, veća učestalost hipertenzije, ali i značajno češće mikrovaskularne (retinopatija, neuropatija i nefropatija) i makrovaskularne komplikacije dijabetesa.

Modulacija insulinske rezistencije, kao i redukcija gojaznosti, poboljšanje glikoregulacije i lipidnog profila mogli bi doprineti redukciji mikro- i makrovaskularnih komplikacija T1D, što je važno sa aspekta razvoja preventivnih strategija. Dobijeni rezultati su značajni sa aspekta šire upotrebe eGDR kao parametra za procenu IR, s obzirom na to da ga je lako izračunati na osnovu osnovnih kliničkih parametara (HbA1c, ITM i prisustvo HTN).

Literatura

1. DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1982; 23(4):313–19.
2. DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1982; 31(9):795–801.
3. Chillarón JJ, Flores-Le-Roux JA, Goday A, Benaiges D, Carrera JM, Puig J, et al. Metabolic syndrome and type-1 diabetes mellitus: prevalence and associated factors. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(4):423–29.
4. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas CM, Pettrsson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. FinnDiane Study Group. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*. 2005; 28(8):2019–24.
5. Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL. Metabolic syndrome, insulin resistance and cardiovascular disease in type-1 diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94(1):134–9.
6. Martin FIR, Stocks AE. Insulin sensitivity and vascular disease in insulin-dependent diabetes. *Br Med J*. 1968; 2(5597):81–2.
7. Martin FIR, Warne GL. Factors influencing the prognosis of vascular disease in insulin-deficient diabetics of long duration: a seven-year follow-up. *Metabolism*. 1975; 24(1):1–9.
8. Martin FIR, Hopper JL. The relationship of acute insulin sensitivity to the progression of vascular disease in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1987; 30(3):149–53.
9. Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Viberti GC. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet*. 1993; 342(8876):883–7.
10. DeFronzo RA, Del Prato S. Insulin resistance and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 1996; 10(5):243–5.
11. Kietsirirote N, Pearson S, Campbell M, S Ariëns AR. Double diabetes: a distinct high-risk group? *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(12):2609–18.
12. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017; 9(5):434–9.
13. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237(3):214–3.
14. Nystrom T, Holzmann MJ, Eliasson B, Svensson A-M, Sartipy U. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(3):556–63.
15. 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.
16. Epstein EJ, Osman JL, Cohen HW, Rajpathak SN, Lewis O, Crandall JP. Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(8):2280–5.
17. Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Carrera JM, Puig J, et al. 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(9):3530–4.
18. Zheng X, Huang B, Luo S, Yang D, Bao W, Li J, et al. A new model to estimate insulin resistance via clinical parameters in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 33(4).
19. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14(3):173–94.
20. Reaven GM. The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. *Metabolism*. 1992; 41:16–9.
21. Depres J, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996; 334(15):952–7.
22. Reaven GM. Insulin resistance and its consequences: non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary heart disease in *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, Eds. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p. 509–18.
23. Donga E, Dekkers OM, Corssmit E, 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.
24. 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.
25. Chaturvedi N, Sjoelie A-K, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songini M, et al. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care*. 2001; 24(2):284–9.
26. Makinen V-P, Forsblom C, Thorn LM, Waden J, Gordin D, Heikkila O, et al. Metabolic phenotypes, vascular complications, and premature deaths in a population of 4,197 patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008; 57(9):2480–7.
27. Stuhldreher WL, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, Kuller LH, Wolfson SK, et al. The association of waist/hip ratio with diabetes complications in an adult IDDM population. *J Clin Epidemiol*. 1994; 47(5):447–56.
28. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK, Ferrannini E. Parental history of diabetes is associated with increased cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis*. 1989; 9(6):928–33.
29. Ishikawa M, Pruneda ML, Adams-Huet B, Raskin P. Obesity-independent hyperinsulinemia in nondiabetic first-degree relatives of individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 1998; 47(5):788–92.
30. Wingard DL, Barrett-Connor E. Family history of diabetes and cardiovascular risk factors and mortality among euglycemic, borderline hyperglycemic, and diabetic adults. *Am J Epidemiol*. 1987; 125(6):948–58.
31. Eddy D, Schlessinger L, Kahn R, Peskin B, Schiebinger R. Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease: a mathematical analysis. *Diabetes Care*. 2009; 32(2):361–6.
32. Orchard TJ, Chang Y-F, Ferrell RE, Petro N, Ellis DE. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Kidney Int*. 2002; 62(3):963–70.
33. Olson JC, Erbey JR, Forrest KY, Williams K, Becker DJ, Orchard TJ. Glycemia (or, in women, estimated glucose disposal rate) predict lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes. *Metabol Clin Exp*. 2002; 51(2):248–54.
34. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY-Z, Kinder LS, 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.
35. 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.