

Prevención cardiovascular (V)

## Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica

Eduardo Alegría Ezquerro, José M. Castellano Vázquez y Ana Alegría Barrero

Departamento de Cardiología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

Obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 son tres enfermedades interrelacionadas que comparten mecanismos de aparición y evolución y con frecuencia se van combinando sucesivamente y ocasionan complicaciones cardiovasculares. Su prevalencia crece alarmantemente y debería impulsar a los profesionales de la salud y a los gestores a implantar medidas urgentes para prevenir la aparición de complicaciones. Las más eficaces, aunque menos practicadas, son las relacionadas con el estilo de vida. También son necesarios tratamientos farmacológicos destinados al control de los factores de riesgo (hipertensión, dislipemias, trombofilia), las alteraciones metabólicas y el propio exceso de peso.

**Palabras clave:** Diabetes. Síndrome metabólico. Obesidad.

### Obesity, Metabolic Syndrome and Diabetes: Cardiovascular Implications and Therapy

Obesity, metabolic syndrome and type-2 diabetes mellitus are three interrelated conditions that share a number of pathophysiological mechanisms and that are frequently observed to lead, in succession, to cardiovascular complications. The fact that their prevalence is increasing alarmingly should prompt all healthcare professionals urgently to implement measures to prevent these complications. The most effective, though also the least adopted, are those related to lifestyle modification. Drug treatment targeted at controlling risk factors (e.g., hypertension, dyslipidemia, and thrombophilia), metabolic abnormalities, and excess weight is also necessary.

**Key words:** Diabetes. Metabolic syndrome. Obesity.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

Pocos disientirán de la afirmación de que la obesidad está erigiéndose en el problema de salud pública más serio del siglo XXI. Se trata de un trastorno que comienza en la infancia, florece en la edad adulta y da origen a múltiples problemas de salud. Factores genéticos y moleculares, junto con circunstancias coadyuvantes y desencadenantes ambientales y conductuales, intervienen en su patogenia y condicionan su tratamiento de forma decisiva<sup>1</sup>. Por su parte, la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica que se debe a defectos en la acción de la insulina en los tejidos periféricos. La hiperglucemia crónica resul-

tante se acompaña de lesión y disfunción de varios órganos, en especial los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y las arterias.

En el presente artículo se revisan las definiciones y la fisiopatología de la obesidad y sus enfermedades relacionadas, el síndrome metabólico (SM) y la DM2, sus implicaciones y complicaciones cardiovasculares y las medidas preventivas y terapéuticas del trastorno endocrinometabólico y del riesgo cardiovascular acompañante.

## DEFINICIONES

### Obesidad

La obesidad se define como un exceso de adiposidad corporal. Por razones prácticas, el peso corporal se ha utilizado como medida indirecta del grado de adiposidad, que no es fácil de medir con las pruebas habituales. En la década de los años ochenta se introdujo el concepto de índice de masa corporal (IMC) y se delimitaron los puntos de corte para definir el sobrepeso y la obesidad en mujeres y varones adultos<sup>2</sup>. Posterior-

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. E. Alegría.  
Dpto. de Cardiología. Clínica Universitaria de Navarra.  
Avda. Pío XII, s/n. 31008 Pamplona. Navarra. España.

## ABREVIATURAS

DM2: diabetes mellitus de tipo 2.  
 ECV: enfermedad cardiovascular.  
 HDL: lipoproteínas de alta densidad.  
 HTA: hipertensión arterial.  
 IMC: índice de masa corporal.  
 SM: síndrome metabólico.

mente se añadieron los mismos valores para los niños y adolescentes (tabla 1)<sup>3,4</sup>.

Con independencia de que aisladamente las cifras de IMC altas se asocian con perfiles de riesgo adversos de morbilidad y mortalidad, en especial relación con la DM2 y la enfermedad cardiovascular (ECV) aterotrombótica, dentro del concepto de obesidad se han descrito algunos subtipos que complementan la relación aparente dosis-respuesta que existe entre el IMC y sus consecuencias para la salud. Los más clásicos son los que corresponden a la obesidad androide (abdominal) y la ginoide (tren inferior)<sup>5,6</sup>. Otros, menos conocidos, también son de interés. Así, se ha observado la existencia de un fenotipo correspondiente a individuos con peso normal pero metabólicamente obesos (en inglés, *metabolically obese normal-weight* [MONW]); es decir, tienen un IMC normal pero presentan las alteraciones típicas de los pacientes obesos: resistencia a la insulina, adiposidad central, bajas cifras de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y elevadas concentraciones de triglicéridos, así como hipertensión arterial (HTA)<sup>7</sup>. Al mismo tiempo, existen los que se han denominado obesos metabólicamente sanos (*metabolically healthy obese* [MHO])<sup>8</sup>. Estos individuos tienen IMC > 30, pero ninguna de las alteraciones metabólicas típicas de los individuos obesos.

Estos dos subtipos «paradójicos» llevaron a que en las últimas dos décadas se realizaran varios estudios de caracterización metabólica y cuantificación del tejido adiposo visceral en contraposición al subcutáneo. Dichos estudios han puesto de manifiesto que la cantidad de tejido adiposo visceral se correlaciona de manera directa, tanto en varones como en mujeres, con un perfil de riesgo metabólico gravemente alterado, que precede al desarrollo de DM2 y enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, aunque es cierto que la obesidad incrementa el riesgo de enfermedades crónicas, parece claro que son los pacientes con obesidad visceral los que forman el subgrupo de individuos con las alteraciones más graves del metabolismo. Así, se ha demostrado que la acumulación regional de grasa en los depósitos viscerales es factor predictivo de riesgo cardiovascular más fiable que la cantidad total de grasa corporal. El estudio multinacional de casos y controles INTERHEART confirmó la importancia de la

**TABLA 1. Definiciones de obesidad según el índice de masa corporal<sup>3,4</sup>**

Categoría	Niños y adolescentes <sup>a</sup>	Adultos <sup>b</sup>
Peso escaso	< p5	< 18,5
Peso normal	p5-85	18,5-24,9
Riesgo de sobrepeso	p85-90	—
Sobrepeso	> p95	25-29,9
Obesidad de grado 1	—	30-34,9
Obesidad de grado 2	—	35-39,9
Obesidad mórbida	—	40-49,9
Obesidad supermórbida	—	> 50

<sup>a</sup>Percentil de IMC para su edad (Centers for Disease Control and Prevention)<sup>3</sup>.

<sup>b</sup>Índice de masa corporal (IMC) = peso (en kg)/cuadrado de la estatura (en m) (NIH y OMS)<sup>4</sup>; p = percentil.

adiposidad, en particular de la adiposidad abdominal, como factor de riesgo de infarto agudo de miocardio<sup>9</sup>.

### Síndrome metabólico

En los últimos años, el SM ha causado una auténtica revolución en la estratificación del riesgo vascular y ha pasado a ser uno de los conceptos más utilizados en el área de ciencias de la salud. Describe la agrupación en un individuo de varios trastornos muy prevalentes en el mundo occidental, que son factores de riesgo de ECV y DM2. Los dos mecanismos subyacentes al SM son la adiposidad abdominal y la resistencia a la insulina<sup>10</sup>. Los factores que lo exacerban son la edad, los condicionantes genéticos y un estilo de vida inadecuado, en el que se incluye la inactividad física y el consumo de alimentos hipercalóricos y ricos en grasas saturadas, hidratos de carbono concentrados y sal. La concomitancia de estas alteraciones metabólicas es más frecuente de lo que se esperaría por mera casualidad y su agrupación añade riesgo cardiovascular más allá del que aporta cada uno de los factores por separado<sup>11</sup>.

Hay numerosas definiciones del SM. Aunque todas las clasificaciones incluyen los componentes esenciales del síndrome, difieren en los detalles o en la inclusión de componentes difícilmente mensurables. Las dos más usadas, muy parecidas entre sí, son la de la International Diabetes Federation<sup>12</sup> y la última revisión de la clasificación conocida como ATP-III (Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program estadounidense)<sup>13</sup>. Ambas se resumen en la tabla 2.

Los factores de riesgo que componen el SM son la dislipemia aterógena, la HTA, las disglucosias y la exacerbación de la inflamación y la trombosis. Es decir, salvo el tabaquismo, los antecedentes familiares y la edad, todos los factores de riesgo principales clásicos. La dislipemia aterógena incluye el aumento de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B y de los

**TABLA 2. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico**

International Diabetes Federation (2005) <sup>12</sup>
Adiposidad central (perímetro de la cintura para europeos: varones, > 94; mujeres, > 80 cm) y dos o más de:
Triglicéridos > 150 mg/dl o tratamiento específico
HDL < 40 (varones) o < 50 mg/dl (mujeres) o tratamiento
Presión arterial > 130/85 mmHg o tratamiento por hipertensión
Glucemia basal > 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes
National Cholesterol Education Program (ATP-III) (2002) <sup>13</sup>
Tres o más de los siguientes criterios:
Glucemia en ayunas > 110 mg/dl [100]
Presión arterial > 130/85 mmHg [o tratamiento]
Triglicéridos > 150 mg/dl [o tratamiento]
Colesterol de las HDL [o tratamiento]
< 40 mg/dl en varones
< 50 mg/dl en mujeres
Adiposidad abdominal
Cintura > 102 cm (varones)
Cintura > 88 cm (mujeres)

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

Los detalles entre corchetes corresponden a los añadidos en 2005 para adecuarse a la definición IDF.

triglicéridos, mayor número de partículas lipoproteínicas de baja densidad (LDL) pequeñas (con mayor contenido de colesterol aterogénico) y bajas concentraciones de HDL. Aunque no se incluyen en la definición de SM, en ocasiones pueden ser útiles otros marcadores biológicos, como los relacionados con el tejido adiposo (porcentaje de grasa abdominal en los estudios de tomografía digital, cociente leptina/adiponectina), otros marcadores de dislipemia (apolipoproteína B o tamaño de las LDL), disfunción endotelial (medida por la respuesta vasodilatadora en la arteria humeral), marcadores de inflamación (proteína C reactiva) o marcadores de trombosis (fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno 1)<sup>13</sup> (tabla 3).

## Diabetes

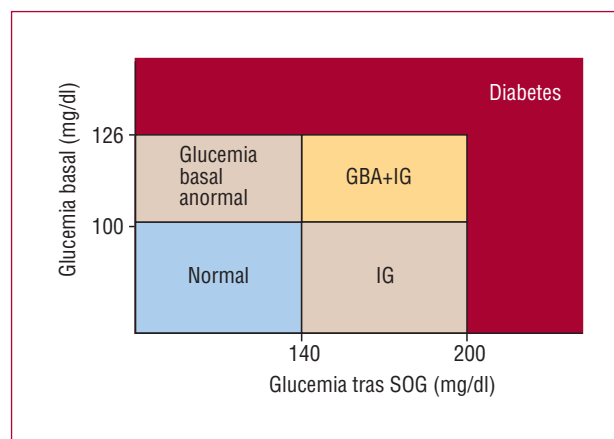
Los criterios para el diagnóstico de diabetes de la American Diabetes Association son claros<sup>14</sup>: a) glucemia casual > 200 mg/dl en un paciente con síntomas característicos (se define como casual un análisis practicado en cualquier momento del día independientemente de la hora de la última ingesta), poliuria, polidipsia y pérdida ponderal; o b) glucemia en ayunas > 126 mg/dl confirmada en dos determinaciones (en ayunas se define como la ausencia de ingestión calórica por lo menos durante 8 h), o c) valores de glucemia tras 2 h de la sobrecarga oral de glucosa > 200 mg/dl; el test debe realizarse según las directrices de la OMS, usando una bebida estándar que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.

Además de la diabetes, hay otros síndromes prediabéticos, englobados en el concepto de disglucosis, que

**TABLA 3. Otros componentes del síndrome metabólico**

Criterio	Marcadores
Adiposidad	Adiposidad visceral (TD) Esteatohepatitis no alcohólica
Marcadores de tejido adiposo	Leptina, adiponectina
Dislipemia	Apolipoproteína B Tamaño de las partículas de las LDL
Resistencia insulínica	Cálculo directo Test de tolerancia oral a glucosa
Disfunción endotelial	Respuesta vasodilatadora humeral Albuminuria
Inflamación o trombosis	PCR, TNF $\alpha$ , IL-6 PAI-1, fibrinógeno

IL: interleucina; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno; PCR: proteína C reactiva; TD: tomografía digital; TNF: factor de necrosis tumoral.



**Fig. 1.** Concepto de disglucosis (criterios de la American Diabetes Association<sup>14</sup>). Se diagnostica diabetes cuando varias determinaciones de glucemia basal (tras 12 h de ayuno) superan los 126 mg/dl o si la glucemia a las 2 h de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa (SOG) supera los 200 mg/dl. Cifras de glucemia basal entre 100 y 126 mg/dl señalan el diagnóstico de «glucemia basal anormal» (GBA) y entre 140 y 200 mg/dl de glucemia tras SOG indican «intolerancia a la glucosa» (IG).

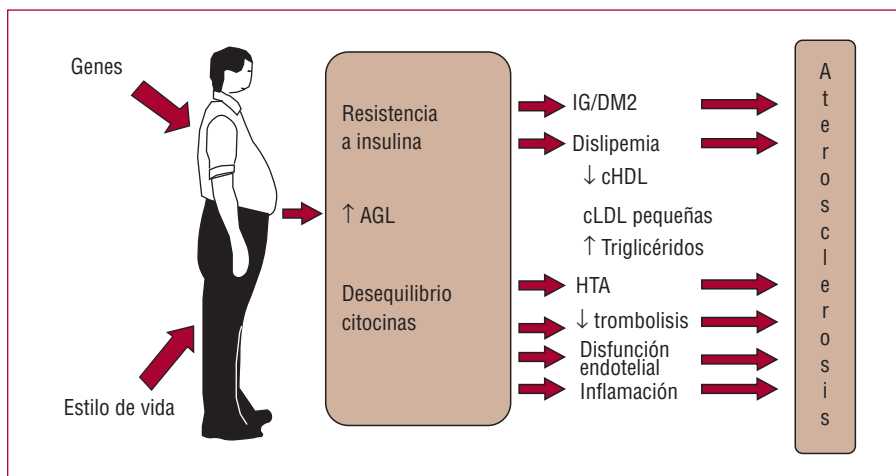
se diagnostican en pacientes que no alcanzan los criterios de diabetes pero superan las cifras de normalidad de la glucemia basal o la glucemia tras la sobrecarga. En la figura 1 se resumen los criterios para el diagnóstico de la glucemia basal alterada y de la intolerancia a la glucosa<sup>14</sup>.

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

No es éste el lugar para detallar los mecanismos que llevan al desarrollo de lesiones vasculares a partir de las tres situaciones interrelacionadas que deben considerarse: obesidad, SM y DM2. Basten unos breves apuntes.

La obesidad es factor de riesgo de aterosclerosis merced a múltiples mecanismos, resumidos en la figu-

**Fig. 2.** Esquema de la patogenia de la aterosclerosis en la obesidad. Los tres mecanismos principales son la resistencia a la insulina, el aumento de los ácidos grasos libres y el desequilibrio de las citocinas. AGL: ácidos grasos libres; DM2: diabetes mellitus de tipo 2; HTA: hipertensión arterial; IG: intolerancia a la glucosa.



ra 2. La resistencia a la insulina, su vínculo común con el SM, genera disglucosia, dislipemia, HTA, disfunción endotelial e inflamación a través de un desequilibrio en las citocinas: se segregan en exceso las dañinas (interleucinas 6 y 18, factor de necrosis tumoral alfa y leptina entre las más importantes) y en cantidad escasa las protectoras (adiponectina)<sup>15</sup>.

La adiposidad central, una de las características principales del SM, es la base de la teoría portal/visceral, la cual formula que el aumento de adiposidad, particularmente en depósitos viscerales, lleva al aumento del flujo de ácidos grasos libres y a la inhibición de la acción de la insulina. La gran cantidad de ácidos grasos no esterificados reduce la utilización de glucosa por el músculo esquelético, estimula la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad y glucosa y potencia la secreción aguda de insulina estimulada por la glucosa. El efecto lipotóxico en las células beta pancreáticas por los ácidos grasos libres a largo plazo podría ser parte del nexo entre la obesidad, la resistencia a la insulina y el desarrollo de DM2. Sin embargo, la teoría portal ha sido puesta en cuarentena y hay datos de que tal modelo no es capaz de explicar por sí solo todas las anomalías metabólicas presentes en individuos con obesidad abdominal<sup>16,17</sup>.

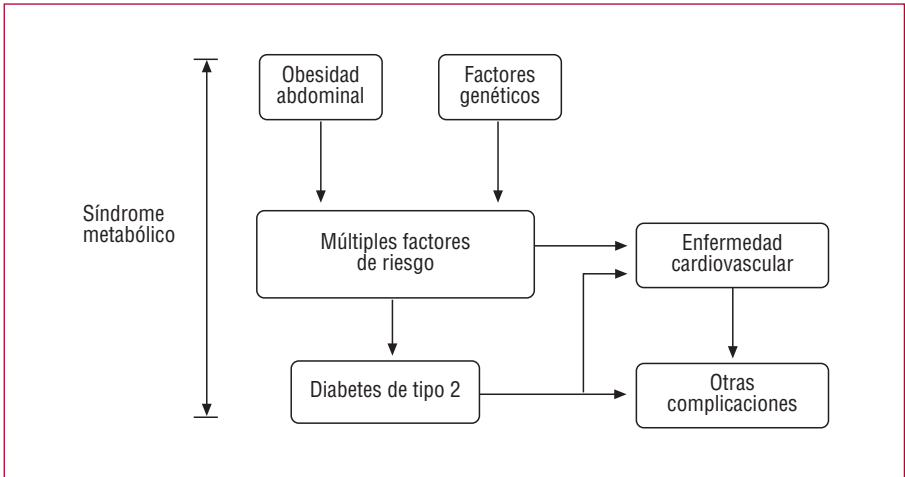
Ha sido polémica la cuestión de si el riesgo de enfermedad cardiovascular que el SM implica es mayor que la suma de los factores que lo componen. La respuesta es afirmativa. En primer lugar, los estudios epidemiológicos demuestran sin género de dudas que el riesgo de la suma de muchos factores de riesgo supera al equivalente a la simple adición de los inherentes a cada uno de ellos considerados individualmente; el riesgo se incrementa de forma geométrica, no linealmente. En segundo lugar, los baremos habituales para el cálculo del riesgo cardiovascular no incluyen diversos factores metabólicos a pesar de que verosímelmente acarrear riesgo independiente de complicaciones

vasculares; entre ellos están el estado protrombótico, la situación inflamatoria y la hipertrigliceridemia, cuyo riesgo adicional supera al que correspondería a los factores de riesgo convencionales. En tercer lugar, parte del riesgo atribuible a los factores clásicos probablemente se deba a otros no considerados o no medidos. Finalmente, como el SM con frecuencia progresa y culmina en el desarrollo de DM2, los riesgos de ésta se añaden a los ya citados. La evolución del SM en cuanto a sus consecuencias patológicas se esquematiza en la figura 3<sup>16</sup>.

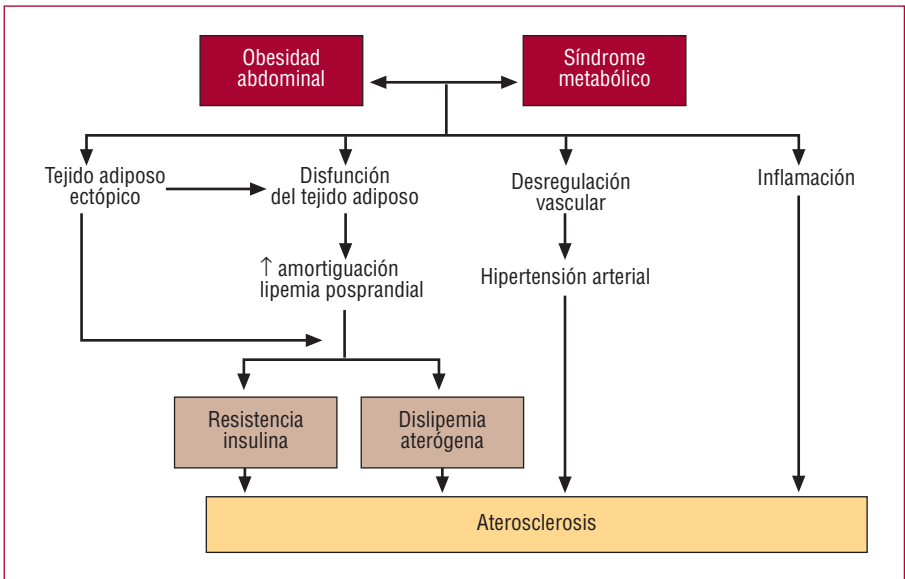
En la figura 4 se resume la teoría más reciente sobre la relación entre la obesidad y el SM; éste no sería sino una disfunción del tejido adiposo, y la resistencia a la insulina aparecería posteriormente al agotarse los mecanismos de respuesta compensadora<sup>17</sup>.

Como consecuencia de lo dicho, es evidente que el SM es un factor de riesgo de primer orden para las complicaciones aterotrombóticas. Por tanto, su presencia o ausencia debe considerarse como marcador de riesgo a largo plazo. En cambio, a corto plazo (5-10 años) el riesgo se calcula mejor con los baremos clásicos (Framingham, SCORE, REGICOR), pues incluyen la edad y el sexo, el colesterol total o las partículas de LDL y el tabaquismo<sup>16</sup>.

Las complicaciones cardiovasculares fundamentales que produce el estado de hiperglucemia en la DM2 son la enfermedad microangiopática (nefropatía diabética, retinopatía y neuropatía diabética) y las ECV (macroangiopatía diabética). Entre éstas se incluyen la enfermedad coronaria y el ictus isquémico como principales complicaciones, aunque la enfermedad arterial periférica también es un proceso común y tiende a ser más grave (mayores índices de isquemia grave y amputaciones) cuando su causa es la diabetes que cuando se produce por otros mecanismos. Las ECV son las complicaciones numérica y clínicamente más importantes de la DM2 y constituyen hasta el 80% de las



**Fig. 3.** Evolución y patología del síndrome metabólico (modificada de Haslam et al<sup>16</sup>).



**Fig. 4.** El síndrome metabólico como disfunción del tejido adiposo (modificada de Laclaustra et al<sup>17</sup>).

complicaciones macrovasculares de esta enfermedad<sup>18,19</sup>. Además de la hiperglucemia, otros factores de riesgo (singularmente la HTA, la dislipemia y la obesidad) son muy prevalentes en los diabéticos.

La microangiopatía y la macroangiopatía concurren y multiplican sus efectos dañinos en la DM2. La lesión del endotelio producida por la acumulación de subproductos de la glucosilación, la reducción de la producción de óxido nítrico y la inflamación endotelial se cuentan entre los mecanismos más sobresalientes implicados en el proceso.

### ALGUNOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Durante los últimos cincuenta años, la humanidad ha experimentado cambios drásticos en su entorno, su comportamiento y su estilo de vida. Estos cambios han derivado en un alarmante incremento global de la inci-

dencia de diabetes y obesidad<sup>20</sup>. El alivio del trabajo manual por la mecanización, el aumento de consumo de «calorías vacías», la globalización de la tecnología y las mejoras del transporte son algunos de los factores que han contribuido a la aparición de esta pandemia<sup>21</sup>. Uno de los últimos estudios de prevalencia de sobrepeso, llevado a cabo por la OMS junto con la International Obesity Task Force, encontró una prevalencia mundial ajustada por diferencias étnicas de 1.700 millones de personas con sobrepeso, de las que 312 millones son obesos<sup>15,20</sup>. La tendencia en las cifras de obesidad ha propiciado que, junto con el hambre, la desnutrición y las enfermedades infecciosas, se la considere una de las mayores amenazas del mundo desarrollado. Los datos de los sucesivos cortes de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)<sup>22</sup> demuestran que el perímetro abdominal promedio de los adultos estadounidenses creció 3,1 cm

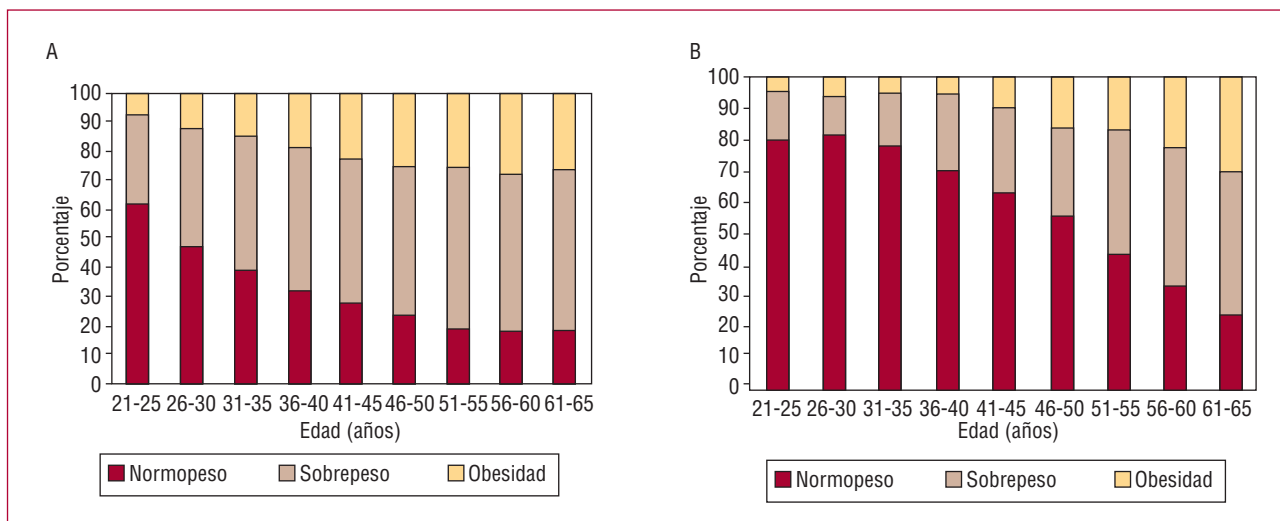


Fig. 5. Prevalencia de alteraciones del peso en varones (A) y mujeres (B) en el registro MESYAS<sup>23</sup> sobre 18.778 varones y mujeres sanos.

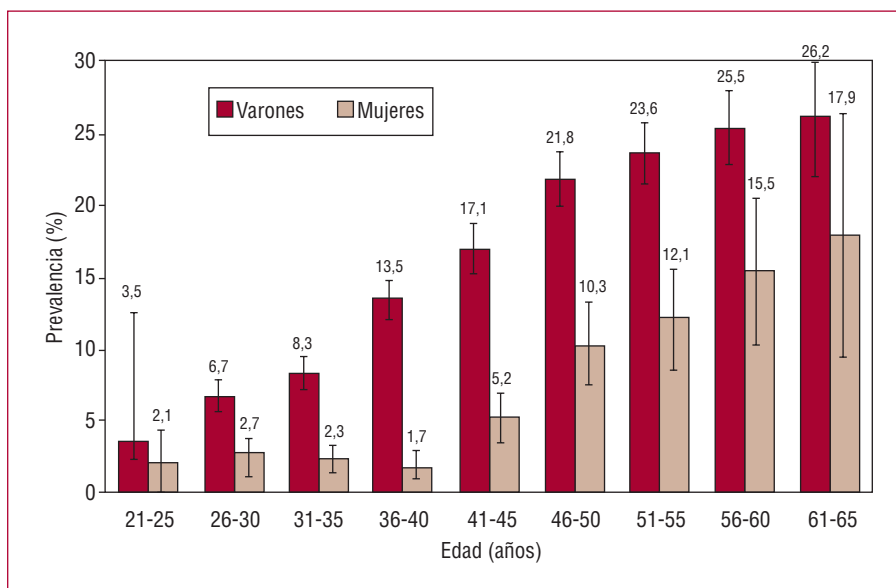


Fig. 6. Prevalencia de síndrome metabólico en el registro MESYAS<sup>23</sup> en función de la edad y el sexo de los 18.778 trabajadores sanos incluidos.

entre la encuesta de 1988-1994 y la de 1999-2000. Tras ajustar los datos por grupos de edad, los incrementos más importantes del perímetro abdominal se observaban en el subgrupo de menor edad (20 a 29 años). En los últimos 20 años las tasas de obesidad se han triplicado en los países en vías de desarrollo, que adoptan estilos de vida occidentales con patrones de disminución de actividad física y consumo excesivo de comidas de alta densidad energética. En cuanto a la prevalencia de exceso de peso en las ECV, en la última encuesta de la European Society of Cardiology (Euro-Heart Survey) sobre 8.547 pacientes con cardiopatía isquémica crónica, la prevalencia de sobrepeso (IMC > 25) fue del 83% y la de obesidad (IMC > 30), del 38%; tenía obesidad central (perímetro de la cintura >

102 cm en varones o > 88 cm en mujeres) el 55% (datos no publicados).

En España hay numerosos estudios sobre prevalencia de obesidad en la población general. En la figura 5 se presentan, a modo de ejemplo, los del registro MESYAS sobre 18.778 trabajadores sanos (el 78% varones)<sup>23</sup>.

Una de las razones que explican que el SM esté de moda es indudablemente su elevada prevalencia: el 12% en el registro MESYAS español sobre trabajadores sanos (fig. 6)<sup>23</sup>; el 22% de la población general española; el 41% de los pacientes con cardiopatías en España, y el 24% en el registro NHANES estadounidense<sup>22</sup>.

Finalmente, la epidemia de DM2 se está extendiendo, principalmente, en los países desarrollados y en

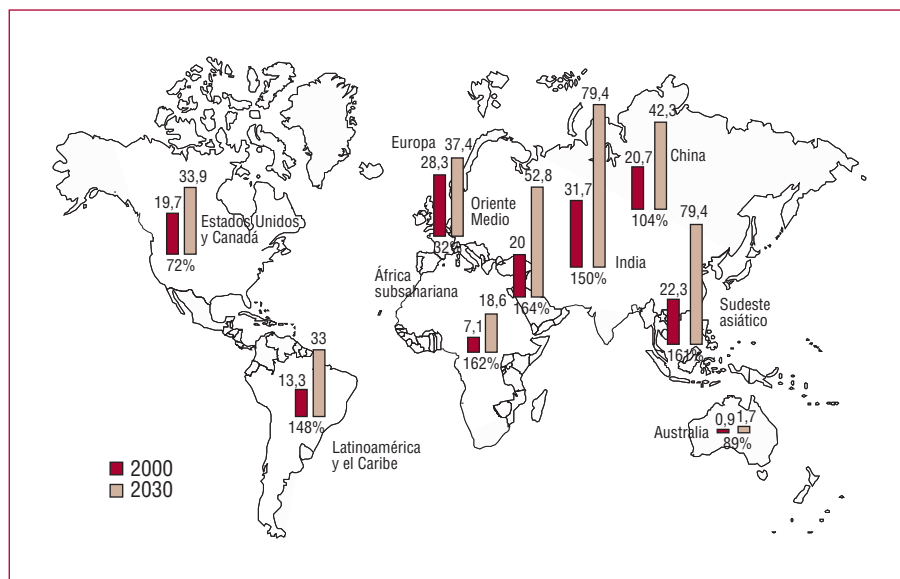


Fig. 7. Casos de diabetes (en millones de personas) en 2000 y predicciones para el 2030<sup>24</sup>.

vías de desarrollo. Las estimaciones son poco halagüeñas y han pillado a los responsables de salud pública por sorpresa: se espera que el número global de personas con diabetes aumente de los 150 millones actuales a 220 millones en 2010 y 300 millones en 2025<sup>24</sup>. La gran mayoría tendrá DM2 en relación con la obesidad y el estilo de vida sedentario. Esta tendencia al aumento de prevalencia de la DM2 y la obesidad supone en la actualidad un auténtico reto para los sistemas de salud pública de prácticamente todo el mundo y continuará siéndolo en el futuro (fig. 7).

## PLANTEAMIENTO DEL DIAGNÓSTICO

### Obesidad y síndrome metabólico

El planteamiento diagnóstico en los individuos con obesidad y SM debe tener en cuenta el carácter progresivo de estos trastornos. En líneas generales, tal evolución puede resumirse en cuatro fases: comienza con la presencia de ciertos factores causales (adiposidad central y resistencia a la insulina, además de los genéticos), que desembocan en la alteración metabólica ya citada (HTA, dislipemia y disglucosis); después se desarrolla la vasculopatía, inicialmente subclínica y finalmente manifiesta en forma de complicaciones aterotrombóticas y de la DM2 características (fig. 3). Conviene, por lo tanto, no circunscribir el diagnóstico a la pura presencia de las alteraciones metabólicas, sino también indagar sobre la posibilidad de que ya haya complicaciones vasculopáticas<sup>13</sup>.

Dado el elevado riesgo a largo plazo que ambas enfermedades acarrearán, parece lógico aconsejar que en todos los individuos obesos o con SM se evalúe el riesgo cardiovascular global. Esta evaluación debe incluir: la propia presencia y la magnitud de los componentes

del SM; los baremos de predicción del riesgo a medio plazo, si es posible ajustados para la población concreta a la que se aplican, y los procedimientos de detección de vasculopatía subclínica que sean precisos.

Los signos de vasculopatía asintomática pueden estudiarse en todos los territorios vasculares más afectados por la aterosclerosis (tabla 4)<sup>25</sup>. Ante la sospecha de enfermedad coronaria, se aplican pruebas de provocación para detectar isquemia miocárdica o alteraciones de la perfusión y estudios anatómicos mediante coronariografía incruenta (tomografía digital multicortes) o la clásica si es necesario. Para estudiar la posibilidad de afección de la circulación cerebral se determina el grosor de la capa íntima-media de la carótida; para la circulación periférica, los procedimientos más precisos son la ecografía abdominal para medir el diámetro de la aorta y el índice tobillo/brazo como método incruento de detección de enfermedad vascular periférica, que además se correlaciona con el riesgo vascular. Otros signos de vasculopatía subclínica de tipo general son la microalbuminuria y la disfunción eréctil<sup>25</sup>.

TABLA 4. Estudio de la vasculopatía subclínica

Territorio	Estudio
Coronario	Pruebas de isquemia Tomografía digital multicorte Coronariografía
Encefálico	GIM carótídea
Periférico	Ecografía abdominal Índice tobillo/brazo
General	Albuminuria Disfunción eréctil Función endotelial

GIM: grosor de la capa íntima-media.

**TABLA 5. Tratamiento general del síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes**

Fundamento	Terapia	Componentes
Esencial	Estilo de vida	Alimentación Ejercicio aeróbico
Complementario	Fármacos vasculoprotectores	Hipotensores Liporreguladores Gluco-reguladores Antitrombóticos
Complicaciones	Fármacos coadyuvantes	Pondorreguladores
	Antiisquémicos	Antagonistas del calcio Nitratos Otros
	Revascularización	Percutánea Quirúrgica

## Diabetes

La diabetes se considera ya como enfermedad vascular aunque no presente complicaciones clínicas. Esta consideración es de evidente importancia a efectos terapéuticos, pero más dudosa desde el punto de vista diagnóstico. De ahí que muchos hayan discrepado de la tajante recomendación de las directrices de práctica clínica sobre diabetes y prediabetes de la European Society of Cardiology, respecto a practicar pruebas de detección de isquemia miocárdica a todo paciente con DM2<sup>26</sup>.

## TRATAMIENTOS PREVENTIVOS

En la tabla 5 se resume el planteamiento general del tratamiento de los síndromes dismetabólicos que estamos considerando<sup>13,27,28</sup>. El objetivo primordial es prevenir la aparición de ECV<sup>29,30</sup>; objetivo del mismo orden es retrasar o evitar la aparición de DM2 si aún no se ha presentado<sup>13</sup>.

### Estilo de vida

Es el componente esencial del tratamiento de la DM2, el SM y la obesidad<sup>13,26</sup>. Si todos ellos se deben a la expresión exagerada de una determinada dotación genética a causa de un estilo de vida inadecuado, el primer paso del tratamiento es adecuarlo. Para ello, los tres componentes fundamentales son la alimentación, el ejercicio y la conducta.

El primer paso esencial es la pérdida de peso (fig. 5). Este aparentemente simple método (que en realidad es el más difícil de conseguir y, por ello, el menos conseguido) ha demostrado numerosos efectos: reducción de la mortalidad, mejora del perfil lipídico, reducción de la presión arterial y de la masa del ventrículo izquierdo en la hipertensión y reducción de los marcadores

**TABLA 6. Componentes de la alimentación y riesgo vascular**

Perjudiciales	Protectores
Exceso de calorías	Dieta mediterránea (pescado, verduras y frutas, aceite de oliva y vino)
Grasas saturadas	Est(er/an)oles vegetales
Sal	
Hidratos de carbono refinados	
Alcohol (en exceso)	

res de inflamación en la DM2. Además, en pacientes con SM se ha demostrado<sup>31</sup> que retarda la evolución a DM2. Los mismos efectos benéficos se han demostrado en pacientes obesos<sup>32</sup>.

Además del aspecto cuantitativo de reducir la ingesta calórica, los componentes de la alimentación también tienen efectos vasculares demostrados. Evitar las grasas que no provengan del aceite de oliva, aumentar el consumo de frutas, verduras y cereales integrales, evitar los productos azucarados industriales y las carnes grasas y consumir pescado blanco y sobre todo azul son algunas de las recomendaciones a este respecto (tabla 6)<sup>33</sup>.

Otro tanto puede decirse del ejercicio y sus múltiples efectos favorables en el SM, la obesidad y la DM2. Además de ayudar a bajar de peso y mantener la reducción, reduce todos los componentes del SM y también la incidencia de ECV<sup>34</sup>.

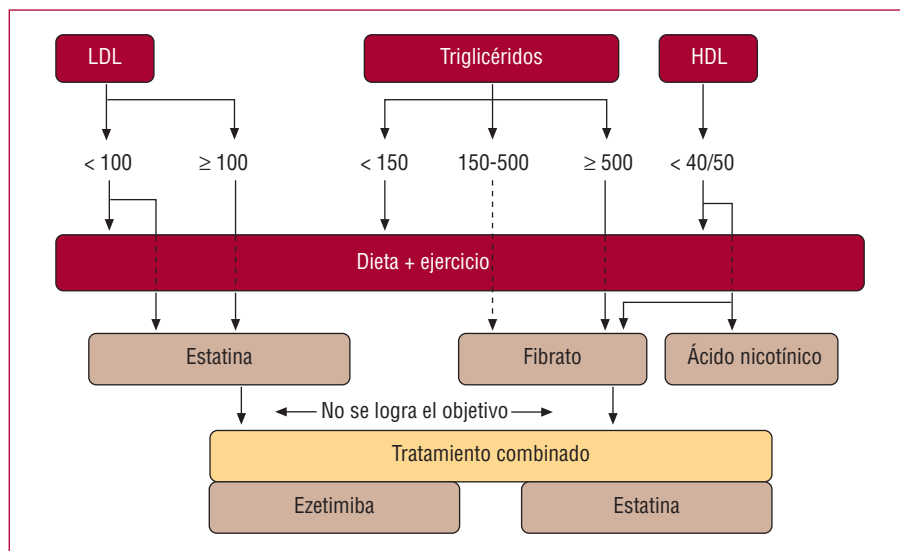
Obvio es señalar que el tabaquismo debe proscribirse. Pero no basta limitarse a un consejo al desgaire; el profesional debe ofrecer la ayuda precisa e integrar esta actuación en todos los niveles del riesgo cardiovascular.

### Tratamiento antihipertensivo

Según las directrices ADA y ESH/ESC<sup>35</sup>, el objetivo de presión arterial en la diabetes mellitus debería ser < 130/80 mmHg. Iguales cifras se aconsejan para los pacientes con SM<sup>13</sup>.

De los inhibidores angiotensínicos se han demostrado múltiples efectos favorables en las complicaciones cardiovasculares; por ello se consideran fármacos de primera elección o indicación preferente, sobre todo si además hay nefropatía establecida o incipiente<sup>35,36</sup>. De los antagonistas del calcio también se ha demostrado eficacia clínica contra la ECV en algunos estudios resonantes<sup>37</sup>. Por lo tanto, en el paciente con DM2 unos, otros o su combinación podrían considerarse la elección más conveniente. Los bloqueadores beta están indicados en caso de enfermedad coronaria conocida o insuficiencia cardíaca. En cuanto a los diuréticos, se ha demostrado su efecto hipotensor adecuado en algunos estudios<sup>38</sup>, pero también empeoran la situación





**Fig. 8.** Esquema de aplicación de los hipolipemiantes en el síndrome metabólico y la diabetes de tipo 2 (valores en mg/dl). HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

metabólica<sup>39</sup> y no tienen efecto en la rigidez arterial. Por eso, se considera que aquéllos y éstos son complementarios de los anteriores, combinándolos juiciosamente para conseguir el control tensional adecuado.

### Tratamiento hipolipemiante

Los hipolipemiantes se aplican según las cifras iniciales de lípidos en sangre, para conseguir los objetivos señalados en las directrices internacionales (fig. 8): LDL < 100 mg/dl (opcionalmente < 70 mg/dl si el riesgo cardiovascular es especialmente elevado) como primer objetivo del tratamiento. Objetivo secundario, pero muy frecuente y decisivo en el SM, la obesidad y la DM2, es reducir las cifras de colesterol distinto del de las HDL a < 130 mg/dl (opcional < 100 mg/dl). Cuando los triglicéridos superan los 500 mg/dl, se constituyen en objetivo primordial con vistas a prevenir la pancreatitis<sup>13,40</sup>.

Las estatinas son los fármacos indicados para reducir las cifras de LDL. Las reducciones relativas de complicaciones cardiovasculares graves alcanzan el 21 y el 23% respectivamente en pacientes diabéticos y no diabéticos, idénticas para prevención «primaria» y «secundaria»<sup>41</sup>. Por lo tanto, las estatinas son fármacos esenciales en el paciente con diabetes mellitus. Las dosis adecuadas son las que se precisan para obtener las reducciones de LDL previstas; en principio puede elegirse cualquiera de los fármacos de este grupo, siempre que se persigan y alcancen dichas dosis y tales objetivos.

Los fibratos se consideran más eficaces que las estatinas para reducir los triglicéridos y aumentar las HDL, efecto debido a su efecto agonista PPAR $\alpha$ . Por ello, podrían parecer ideales para la dislipemia aterogénica de la diabetes mellitus<sup>42</sup>. Sin embargo, en el estudio FIELD el efecto reductor de las complicacio-

nes cardiovasculares con uno de los fibratos más usados, el fenofibrato, fue significativo, no lo fue o tuvo escasa entidad<sup>43</sup>, lo que ha hecho que se cuestione su utilidad preventiva. De todos modos, constituyen la indicación primaria para la hipertrigliceridemia (cifras objetivo < 150 mg/dl).

El ácido nicotínico, no disponible en España, tiene como indicación primaria el aumento de las HDL, usualmente en combinación con una estatina<sup>44</sup>. Otra opción para elevar las HDL es un fibrato<sup>40</sup>, si bien su combinación con una estatina (fenofibrato en este caso) debe hacerse con extrema precaución por la posibilidad de miositis, sobre todo en pacientes con disfunción renal o polimedicados<sup>45</sup>.

### Tratamiento antiagregante

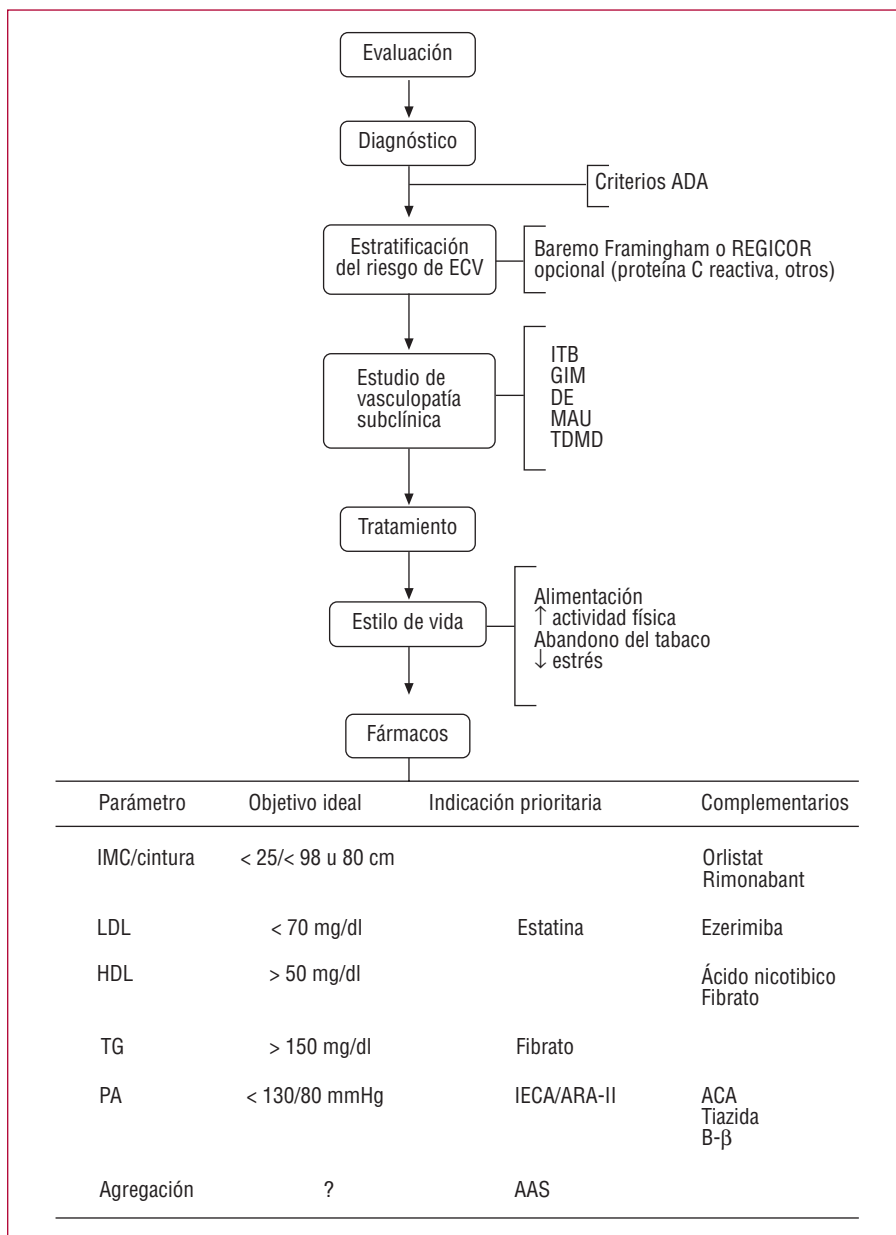
La diabetes, el SM e incluso la obesidad son situaciones protrombóticas, con hiperagregabilidad e hipofibrinólisis. Con el ácido acetilsalicílico se han demostrado efectos preventivos de complicaciones aterotrombóticas<sup>46</sup>, por lo que la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan dosis de 81 a 325 mg/día, salvo contraindicación, en todo paciente con diabetes y SM<sup>14,26</sup>.

En la figura 9 se resume el tratamiento preventivo general del riesgo cardiovascular y metabólico del paciente con DM2<sup>26</sup>, aplicable casi en su totalidad al que padece SM<sup>13</sup>.

## TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

### Hiperglucemia

El objetivo del tratamiento glucorregulador es reducir las cifras de la glucemia basal, la glucohemoglobina (< 7%) y la glucemia posprandial. Los datos acerca



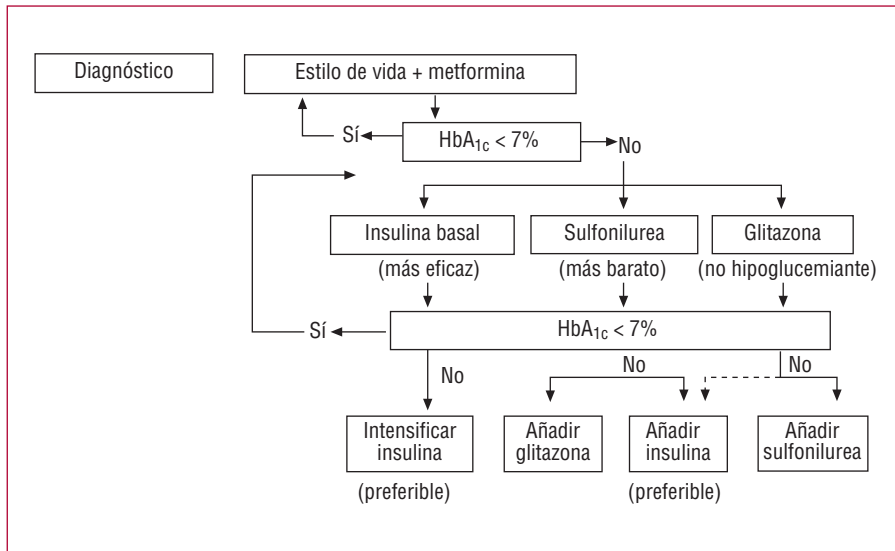
**Fig. 9.** Esquema general del tratamiento preventivo del paciente con diabetes<sup>26</sup>, aplicable también al síndrome metabólico. AAS: ácido acetilsalicílico; ACA: antagonista del calcio; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; Bβ: bloqueadores beta; DE: disfunción eréctil; ECV: enfermedad cardiovascular; GIM: grosor íntima-media carotídea; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IECA: inhibidores de la convertasa angiotensínica; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo/brazo; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MAU: microalbuminuria; PA: presión arterial; TDMD: tomografía digital multidetectores; TG: triglicéridos.

de las estrategias terapéuticas en los pacientes con SM en lo relativo al control del metabolismo de los hidratos de carbono son escasos. Los fármacos más aplicables a la obesidad y el SM son la acarbosa, la metformina y las glitazonas, aplicadas en función de condicionantes específicos de forma aislada o combinados<sup>26</sup>.

En cuanto a la DM2, el algoritmo de tratamiento ADA/EASD aboga por el control estricto de la glucemia con tratamientos múltiples (fig. 10)<sup>47</sup>. La eficacia preventiva del control de las cifras de glucosa se ha demostrado en diversos estudios<sup>48</sup>.

## Obesidad

La pérdida de peso se asocia con reducciones relevantes de las ECV tanto en la DM2 como si no está presente<sup>49</sup>. El objetivo ideal es llegar a IMC de 25 (más realista es conformarse con IMC < 27) o perímetros de cintura por debajo de los indicados como límite en los criterios de SM<sup>13</sup>. Además de la dieta y el ejercicio, hay algunos fármacos de utilidad al respecto. Hasta ahora se han aprobado solamente sibutramina y orlistat, ambos con resultados pobres y tolerabilidad mediana<sup>50</sup>.



**Fig. 10.** Algoritmo para el control glucémico en la diabetes de tipo 2 según la ADA/EASD (modificada de Nathan et al<sup>47</sup>). HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina.

El rimonabant, bloqueador selectivo de los receptores endocannabinoides, consigue pérdidas de peso sustanciales, reducciones de las cifras de triglicéridos y de glucohemoglobina y aumento de las HDL en pacientes con obesidad y específicamente en los diabéticos<sup>51-53</sup>. Sus posibles efectos adversos en la esfera psiquiátrica aún deben estudiarse más a fondo.

La cirugía bariátrica está indicada en la obesidad mórbida o, en casos menos avanzados, si coexiste con ECV o diabetes<sup>54</sup>.

### Complicaciones vasculares

Las complicaciones vasculares periféricas deben manejarse por los procedimientos invasivos percutáneos o quirúrgicos que correspondan en función de la afectación clínica.

En cuanto a las complicaciones cardioisquémicas, el tratamiento se plantea de forma similar a la de cualquier otro caso con angina crónica. Fármacos antianginosos y revascularización se aplican en dependencia del grado funcional y la anatomía coronaria. Los fármacos antianginosos clásicos (nitratos, bloqueadores beta y antagonistas del calcio) son aplicables al paciente con SM y obesidad o al afecto de DM2<sup>28</sup>.

En los síndromes coronarios agudos, es fundamental el control estricto de la glucosa con perfusión de insulina, con lo que se ha demostrado que se reducen algunos desenlaces adversos<sup>55</sup>. En el paciente agudo, las cifras aconsejadas son lo más cercano posible a 110 mg/dl, en todo caso < 180 mg/dl<sup>14</sup>. En los hospitalizados no críticos puede emplearse la insulina prandial, con cifras de control de 90 a 130 mg/dl (ayunas) y < 180 mg/dl posprandiales<sup>14</sup>.

Los criterios de revascularización en el paciente con DM2 están marcados por el mayor riesgo (que conlle-

va el uso de terapias más intensivas) y las menores tasas de éxito de los procedimientos de revascularización<sup>56,57</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *Am J Med Genet.* 2007;143:3016-34.
2. Roche AF, Sievogel RM, Chumlea WC, Webb P. Grading body fatness from limited anthropometric data. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:2831-8.
3. Flegal KM, Ogden CL, Wei R, Kuczmarski RL, Johnson CL. Prevalence of overweight in US children: comparison of US growth charts from the Centers for Disease Control and Prevention with other reference values for body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1086-93.
4. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. *Obes Res.* 1998;6 Suppl 2:S51-209.
5. Allison DB, Heshka S. Toward an empirically derived typology of obese persons. *Int J Obes.* 1991;15:741-54.
6. Walton C, Lees B, Crook D, Worthington M, Goldsland IF, Stevenson JC. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age. *Am J Med.* 1995;99:459-64.
7. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese", normal-weight individual. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34:1617-21.
8. Karelis AD, Faraj B, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4145-50.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005;366:1640-9.
10. Reaven GM. The insulin resistance syndrome. *Curr Atheroscler Rep.* 2003;5:364-71.

11. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*. 2003;108:1546-51.
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-72.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:1-6.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54.
15. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197-209.
16. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1093-100.
17. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:129-39.
18. Lebovitz HE. Insulin resistance: a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:237-49.
19. Thomas JE, Foody JM. The pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus and the future of therapy. *J Cardiometa Syndr*. 2007;2:108-13.
20. Hassain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world: a growing challenge. *N Engl Med*. 2007;352:213-6.
21. Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the doomsday scenario be averted? *J Intern Med*. 2000;247:301-10.
22. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NECP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants aged 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-4.
23. Alegria E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casanovas JA, et al; Investigadores del registro MESYAS. Prevalencia de síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
24. Zimmet P, Alberti KG, Shaw S. Global and societal implications of diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.
25. Cairols M, Castillo J, González-Juanatey JR, Mostaza JM, Pomar JL. Enfermedad arterial asintomática. *Rev Clin Esp*. 2003;203 Suppl 3:1-57.
26. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer M-J, et al. Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:525.e1-e64.
27. Heinig RE. The patient with diabetes: preventing cardiovascular complications. *Clin Cardiol*. 2006;29 Suppl 10:III3-20.
28. Srikanth S, Deedwania P. Management of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Cardiol Rep*. 2007;9:264-71.
29. Hobbs FDR. Reducing cardiovascular risk in diabetes: Beyond glyceimic and blood pressure control. *Int J Cardiol*. 2006;110:137-45.
30. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115:114-26.
31. Toumilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
32. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918.
33. Serra L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*. 2006;64 Suppl 2:S27-47.
34. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006;174:801-9.
35. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:968.e1-e94.
36. González-Juanatey JR, Mazón P, Soria F, Barrios V, Rodríguez L, Bertomeu V. Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:487-97.
37. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
38. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2005;165:1401-9.
39. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201-7.
40. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer JB, Clark LT, Hunninghake DB, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:720-32.
41. Costa J, Borges M, David C, Vaz A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006;332:1115-24.
42. Tsimihodimos V, Miltiadous G, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Fenofibrate: metabolic and pleiotropic effects. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005;3:87-98.
43. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al, for the FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
44. Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L, for the European Consensus Panel. Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:665-82.
45. Davidson MH. Statin/fibrate combination in patients with metabolic syndrome or diabetes: evaluating the risks of pharmacokinetic drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5:145-56.
46. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
47. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the

- European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:173-5.
48. Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, Standl E, Rydén L. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the EuroHeart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J*. 2008;29:177-84.
  49. Sharma AM. The obese patient with diabetes mellitus: from research targets to treatment options. *Am J Med*. 2006;119 Suppl 5A:S17-23.
  50. Ioannidis-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs*. 2005;65:1391-418.
  50. Van Gaal LF, Rissanen Am, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005;365:1389-97.
  51. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patient with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*. 2006;368:1660-72.
  52. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2007;370:1706-13.
  53. Levy P, Fried M, Santini F, Fines N. The comparative effects of bariatric surgery on weight and type 2 diabetes. *Obes Surg*. 2007;17:1248-56.
  54. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-61.
  55. Stone KE, Chiquette E, Chilton RJ. Diabetic endovascular disease: role of coronary artery revascularization. *Am J Cardiol*. 2007;99 Suppl 4A:B105-12.
  56. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med*. 2007; 147:703-16.