



Universidad de Valladolid

SÍNDROME METABÓLICO y RIESGO CARDIOVASCULAR

Prof. Dr. Fernando Del Pozo Crespo

Generalidades

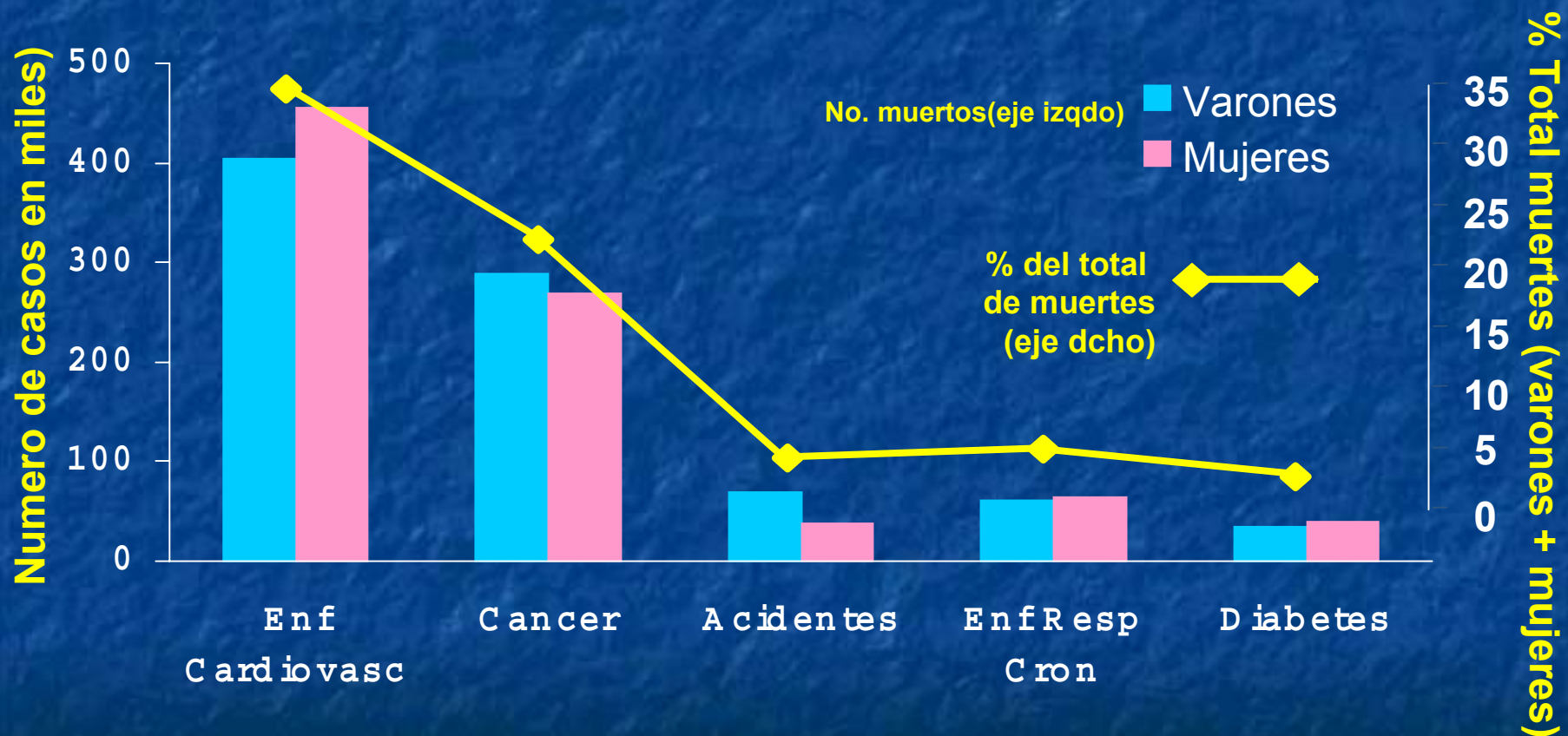
SÍNDROME METABÓLICO

Es una entidad patológica con personalidad propia y que se caracteriza por la convergencia de varios factores de riesgo cardiovascular en la misma persona, con un marcado carácter de enfermedad metabólica subyacente

El S.M. ha sido objeto de gran interés en los últimos años como lo prueba la presencia de más de 1500 artículos referidos EN Medline

- **A pesar de los avances terapéuticos, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de mortalidad**
- **La terapéutica se enfoca sobre el control de los factores de riesgo individual y no sobre la enfermedad cardiometabólica en general**
- **Un incremento del riesgo de desarrollo de la enfermedad cardiometabólica puede atribuirse a la obesidad abdominal (medida de la circunferencia abdominal)**
- **Una causa mayor de enfermedad cardiometabólica (incluyendo, dislipemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, inflamación y trombosis) es la adiposidad intraabdominal(AI)**
- **La circunferencia periabdominal provee un diagnóstico simple de Adiposidad Intraabdominal en pacientes con elevado riesgo cardiovascular**

Mortalidad total y % de las enfermedades en EEUU



National Center for Health Statistics 2004

Concepto y Fisiopatología

El Síndrome Metabólico se reconoce en la actualidad como una entidad patológica con personalidad propia fundamentalmente por tres aspectos:

- Los FRC que componen en SM ocurren con frecuencia en determinada población de forma simultánea
- Estos FRC contribuyen de forma individual al riesgo CV, su adicción lo incrementa
- Varios autores defienden un mecanismo subyacente y causal común que es la Resistencia a la Insulina (RI)

Hoy no encontramos con individuos capaces de un gran ahorro energético y una abundante reserva de grasa en un ambiente de exceso de ingesta y mínimo consumo de reservas.

Este ambiente "tóxico" es un medio de cultivo para el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de las grasas y glúcidos implicados en las grandes plagas del siglo XXI :

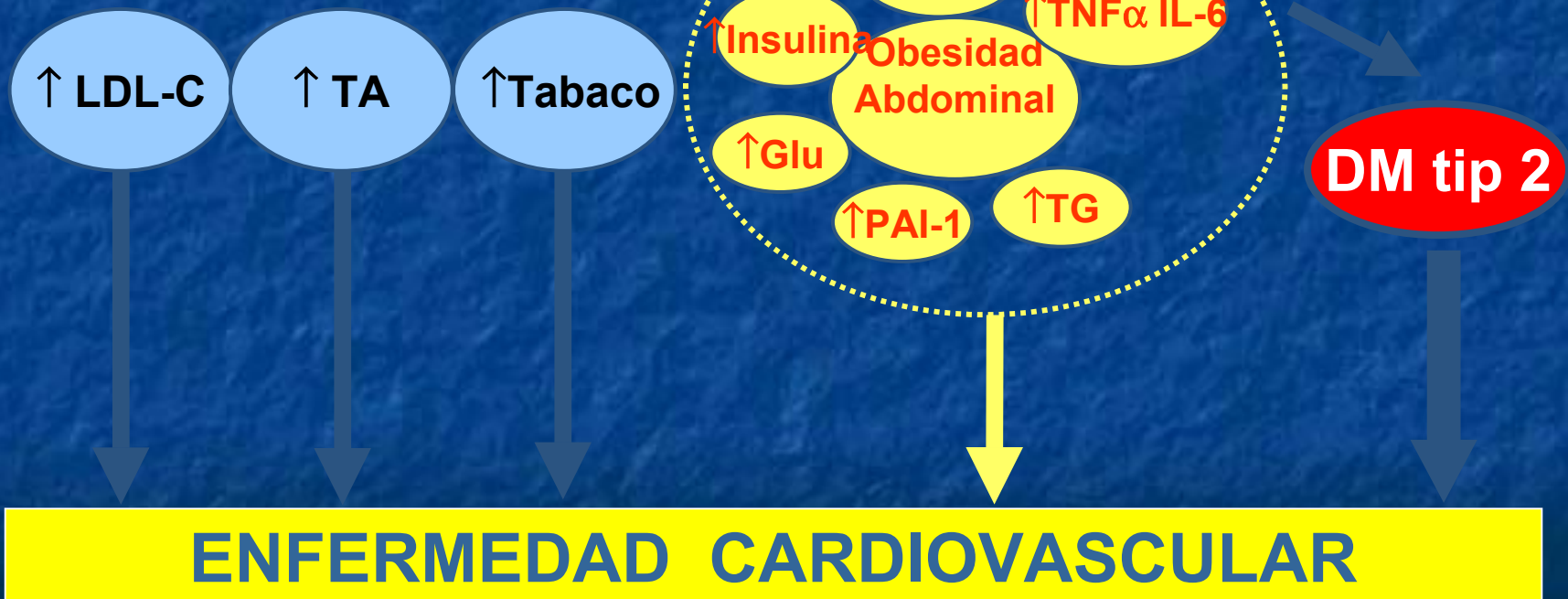
Obesidad, Diabetes, Hipertensión, Dislipemias, todas ellas relacionadas con el Síndrome Metabólico

Hacia donde dirigir nuestras necesidades clínicas en las próximas décadas

Factores de Riesgo CV clásicos

Nuevos Factores de Riesgo

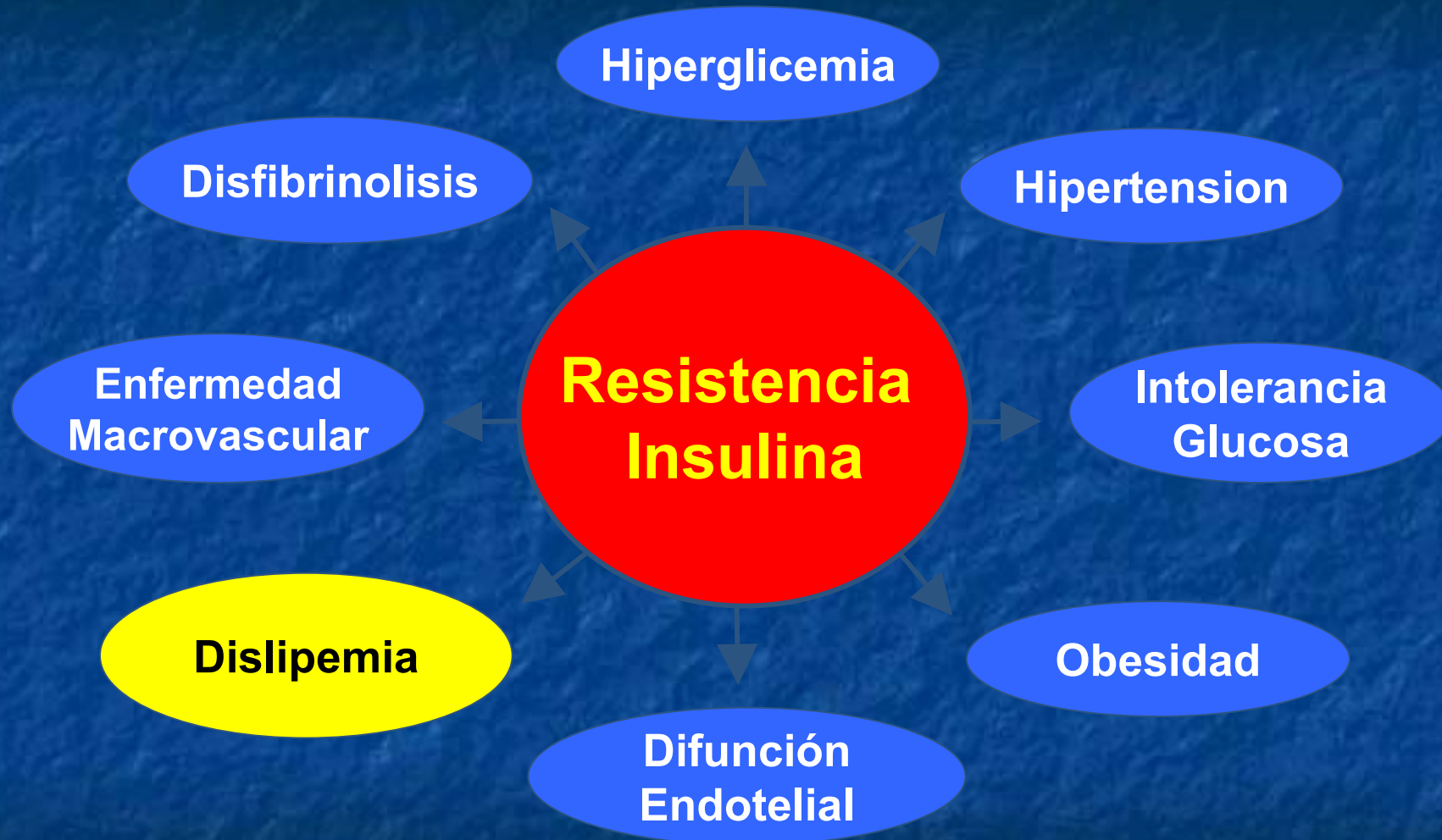
Síndrome Metabólico



Criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico

Criterios OMS	Criterios EGIR	Criterios NCEP-ATP III
<p>Intolerancia a la Glucosa Ó Diabetes Mellitus tipo 2 ó Resistencia a la Insulina</p> <p><u>+ dos o mas</u></p>	<p>Resistencia a la Insulina ó Hiperinsulinemia</p> <p><u>+ dos o mas</u></p>	<p><u>Tres o mas de</u></p>
<p>TA > 140/90</p> <p>Dislipemia Hipertrigliceridemia > 150 mg/dl</p> <p>HDL < 35 mg/dl varones < 39 mg/dl mujeres</p> <p>Obesidad Central o Visceral IMC > 30 Cociente cintura/cadera > 0,9 varones > 0,85 mujeres</p> <p>Microalbuminuria</p>	<p>Hiperglucemia > 110 mg/dl No en rango Diabético</p> <p>TA > 140/90</p> <p>Dislipemia Hipertrigliceridemia > 180 mg/dl HDL < 40 mg/dl</p> <p>Obesidad central IMC > 30 Kg/ m² Cintura/Cadera > 94 cm en varón > 80 cm en mujeres</p>	<p>Obesidad abdominal > 102 cm en varón > 88 cm en mujer</p> <p>Glucosa basal > 110 mg/dl</p> <p>TA > 130 / 85</p> <p>Dislipemia Hiper TG > 150 mg/dl HDL < 40 mg/dl varon < 50 mg/dl mujer</p>

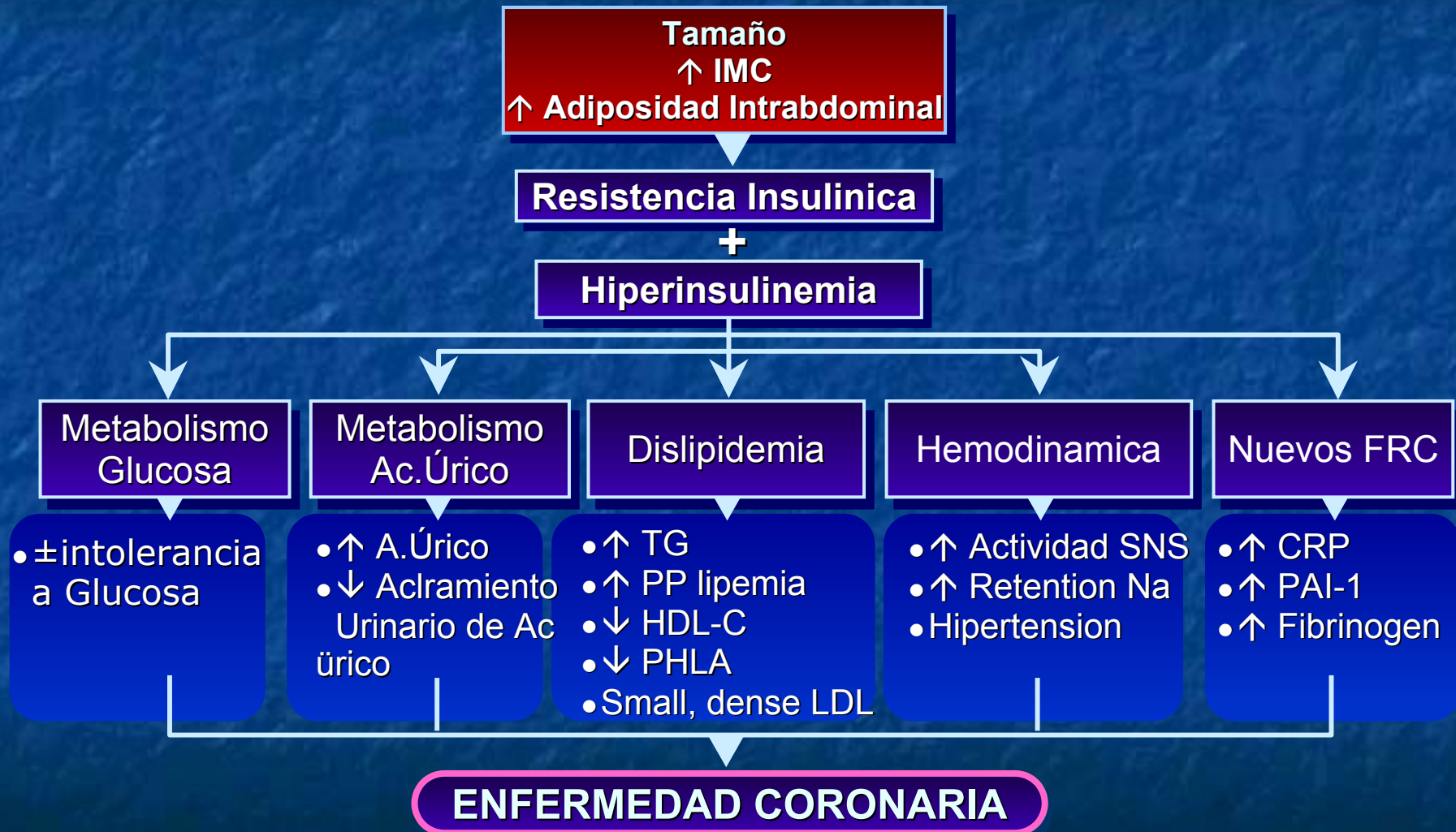
Resistencia a Insulina: Nucleo del Síndrome Metabólico



Adapted from McFarlane SI, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:713-718;
Reusch JEB. *Am J Cardiol.* 2002;90(suppl):19G-26G.

Síndrome Metabólico

Perspectiva



Adapted from Reaven G. Drugs. 1999;58 (suppl):19-20

Anormalidades metabólicas y funcionales asociadas con la insulinorresistencia y la hiperinsulinemia

Cierto grado de intolerancia a la glucosa

Glucemia alterada en ayunas
Tolerancia a la glucosa alterada

Metabolismo del ac. Úrico anormal

▲ Concentración plasmática de Ac.Úrico
▼ Aclaramiento renal de ac. Úrico

Dislipemia

▲ TG
▼ HDL
▼ Diametro particulas LDL
▲ Lipemia postprandrial

Hemodinámica

▲ Actividad del SNS
▲ Retención renal de Na
▲ Presión arterial
(50% de Hipertensos
Son insulinorresistentes)

Hemostasia

▲ Inhibidor del activador del plasminogeno-1
▲ Fibrinógeno

Sistema reproductor

Sdome. del ovario poliquistico

Disfunción Endotelial

▲ Adhesión de mononucleares
▲ Concentración plasmática de moléculas de adhesión celular
▲ Concentración plasmática de dimetil-arginina-asimétrica
▼ Vasodilatación dependiente del endotelio

Síndrome Metabólico

- El ATP III considera que la obesidad es la principal responsable del aumento en la prevalencia del síndrome metabólico.
- La Obesidad contribuye a la hipertensión arterial, colesterol sérico alto, colesterol HDL bajo e hiperglicemia asociadas a un alto riesgo de enfermedad cardiovascular.
- La obesidad abdominal es la que especialmente correlaciona con factores de riesgo metabólico. El exceso de tejido adiposo visceral libera ácidos grasos libres no esterificados (NEFA), factor de necrosis tumoral- α , PAI-1, angiotensinógeno, interleukina 6, y Adiponectina.

Síndrome Metabólico

- Y aunque la célula beta es capaz de compensar la resistencia insulínica con una mayor secreción de insulina, en el largo plazo esta capacidad se ve disminuida provocándose la hiperglicemia.
- Asimismo, la hiperinsulinemia produce aumento de la reabsorción tubular renal de sodio y agua y aumento del gasto cardíaco y vasoconstricción mediado por el sistema simpático, todo lo cual explica el aumento de la presión arterial.
- La mayor liberación de NEFA desde el tejido adiposo visceral provoca un aumento en la síntesis hepática de las lipoproteínas VLDL ricas en triglicéridos.
- La menor actividad de la lipoprotein lipasa impide la metabolización endógena de las VLDL.
- Es así como las VLDL intercambian sus TGS por ésteres de colesterol con las LDL y HDL. Razón por la cual, junto con la hipertrigliceridemia se observa un mayor catabolismo de las HDL y un aumento de las formas densas y pequeñas de LDL.

Obesidad Abdominal: requerimiento para el diagnóstico del Síndrome Metabólico

IDF criterios de Síndrome Metabólico

- **Gran perímetro de cintura**
Más de 2
- ↑ Triglicéridos (≥ 1.7 mmol/L [150 mg/dL])[‡]
- ↓ HDL Colesterol[‡]
 - Hombres < 1.0 mmol/L (40 mg/dL)
 - Mujeres < 1.3 mmol/L (50 mg/dL)
- ↑ Tensión Arter. ≥ 130 / ≥ 85 mm Hg[‡]
- ↑ Glucemia basal (≥ 5.6 mmol/L [100 mg/dL]), o diabetes

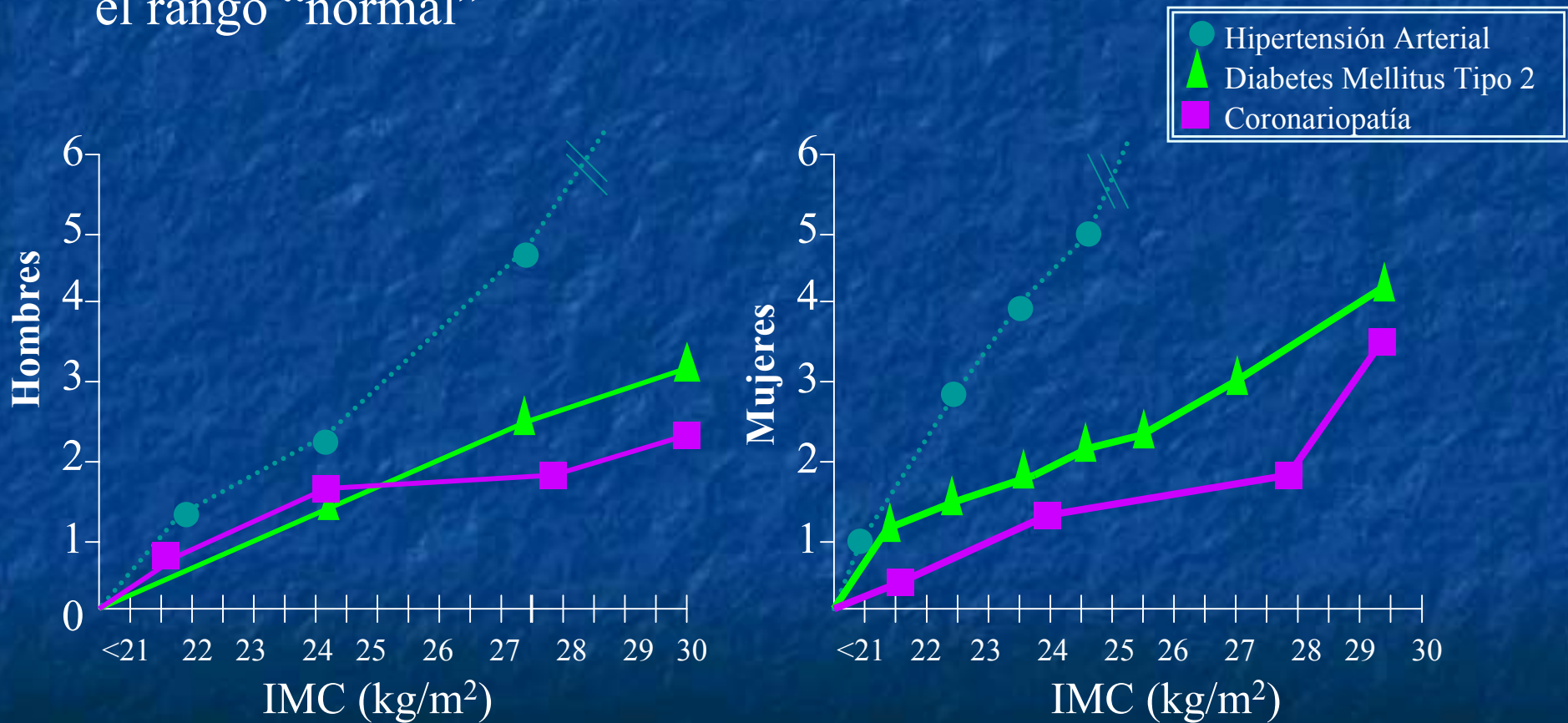
Cuantificación de la RI

- **Métodos de "Asa Cerrada":**
 - Sobrecarga oral de glucosa
 - Sobrecarga intravenosa de glucosa
 - Sobrecarga intravenosa de insulina (IVITT)
- **Métodos de "Asa Abierta":**
 - Clamp euglucémico hiperinsulinémico
 - Test supresión Insulínica (TSI)
- **Métodos de Modelos:**
 - Modelo Mínimo de Bergman
 - CIGMA
 - **HOMA** (Homeostasis Model Assessment)
 - **QUICKI** (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)

Obesidad y componentes del Síndrome Metabólico

Correlación de IMC con Riesgo CV

- La relación entre el IMC y comorbilidad es positiva, incluso en el rango “normal”



Wilet WC, et al. *N Engl J Med* 1999; 341:427-434

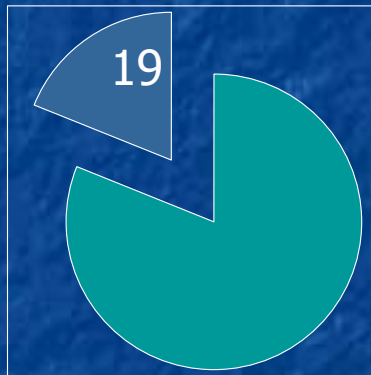
Obesidad Visceral y Riesgo Cardiovascular



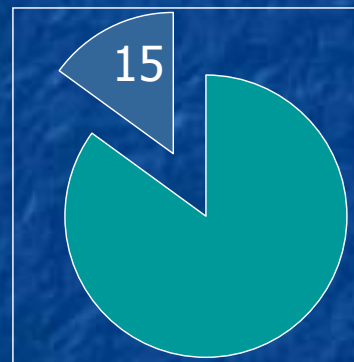
Prevalencia

Prevalencia del Síndrome Metabólico en España

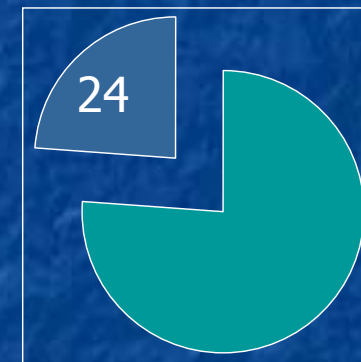
Criterios OMS



Criterios EGIR



Criterios NCEP-ATP III



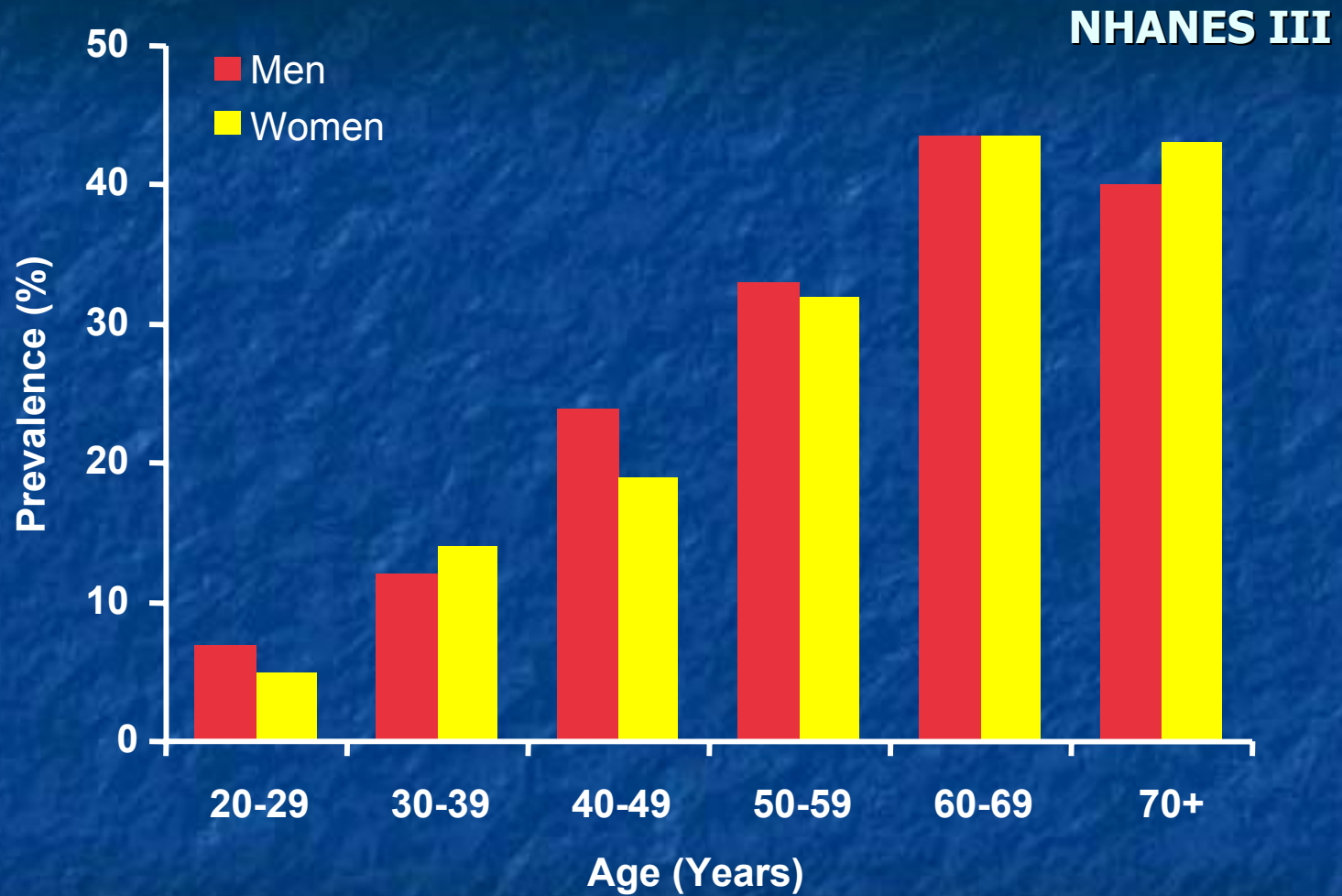
Prevalencia

- Según NHANES III:
 - En EEUU, la prevalencia del síndrome metabólico en adultos >20 años es de 24%, en adultos >50 años alrededor de 30%, y en ≥60 años es de 40%.
 - Hay una leve mayor prevalencia entre mujeres.
 - 24.7% en mujeres vs. 21.7% en hombres (p=0.007)
 - La prevalencia es mayor en la población blanca .
 - 24.1% en blancos, 19.3% en negros, y 16.5% en “otras razas” (p=0.003)

Prevalencia

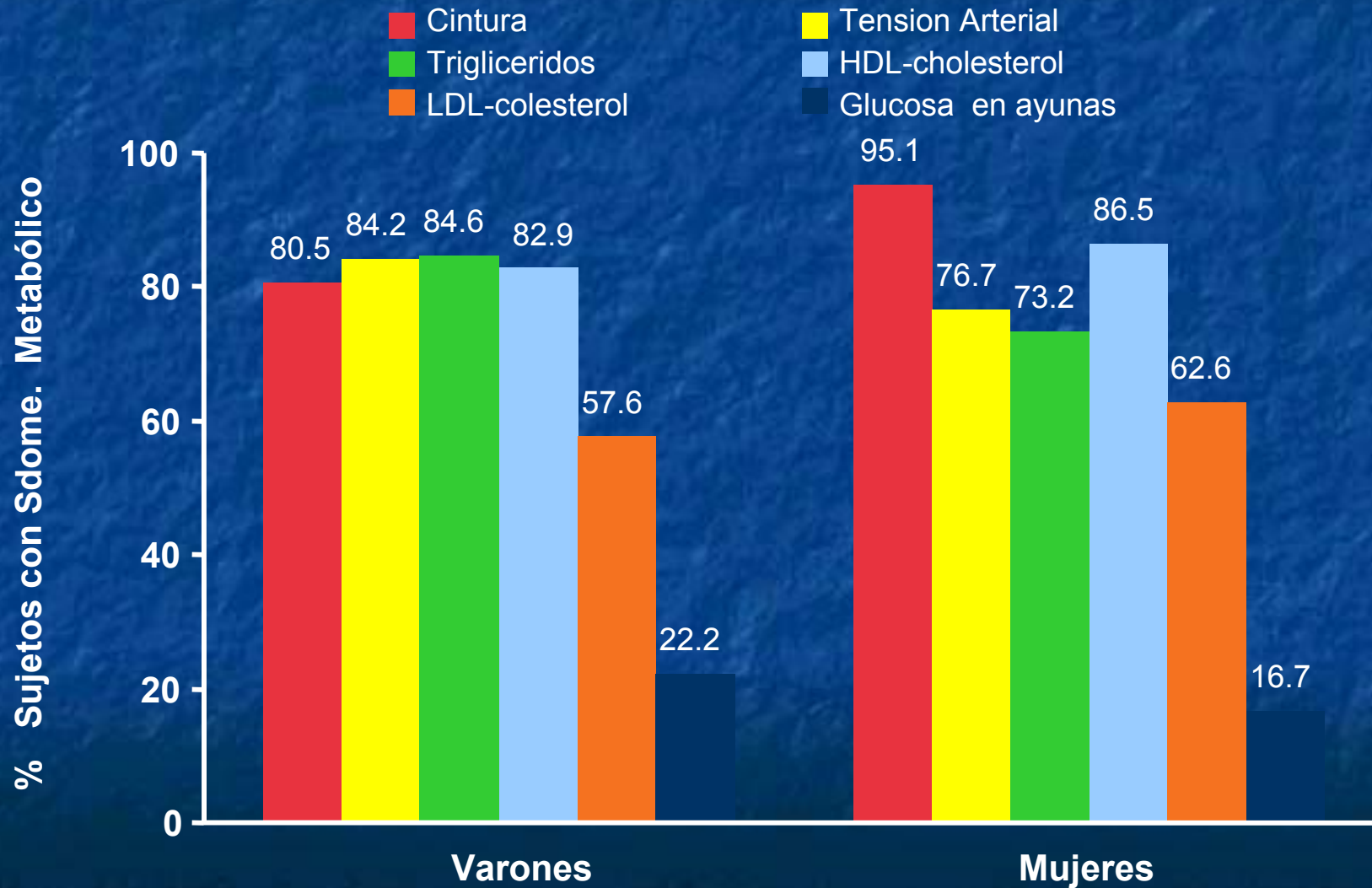
- Según la OMS:
 - La prevalencia en **España es de 19,3%** y afecta al 42% de las mujeres y el 64% de los hombres con intolerancia a la glucosa y al 78% de las mujeres y el 84% de los hombres con DM2.
 - En Inglaterra , la prevalencia del síndrome metabólico es de 45% en hombres y 35% en mujeres.
 - En Holanda estas cifras son de 18% y 8% respectivamente y en la India la proporción es inversa, 37% en hombres y 47% en mujeres.

Prevalencia de Síndrome Metabólico en EEUU



Ford ES et al. *JAMA*. 2002;287:356-359.

Prevalencia de factores de riesgo en sujetos con Sdome Metabólico

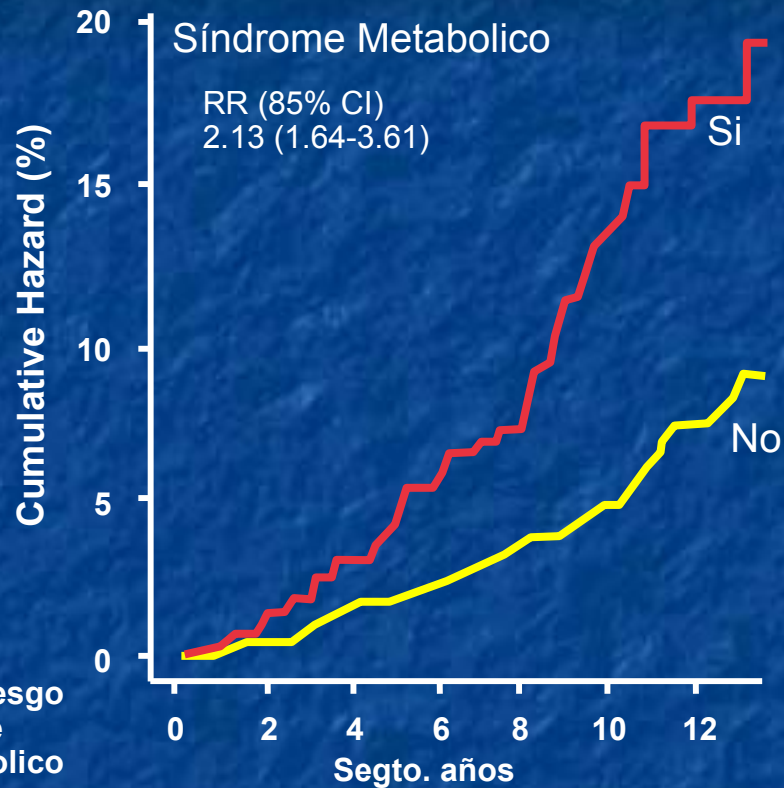


Síndrome Metabólico

Factor de Riesgo Cardiovascular

Sdome Metabólico: Mortalidad total y Cardiovascular en hombres de mediana edad en el Kuopio Heart Study

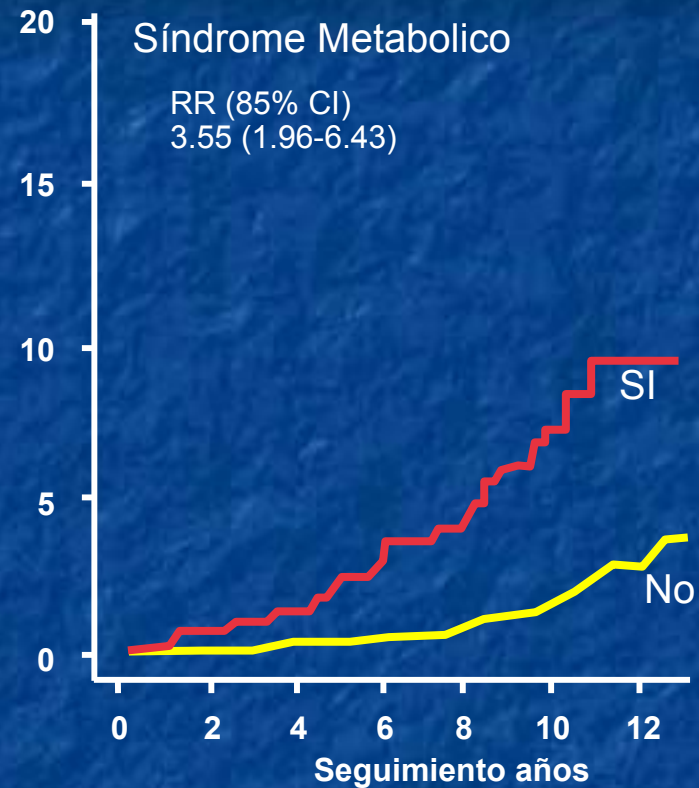
Todas causas de mortalidad



No. Riesgo
Sdome
Metabólico

Yes	866	852	834	292
No	288	279	234	100

Mortalidad por Enf. Cardiovascular

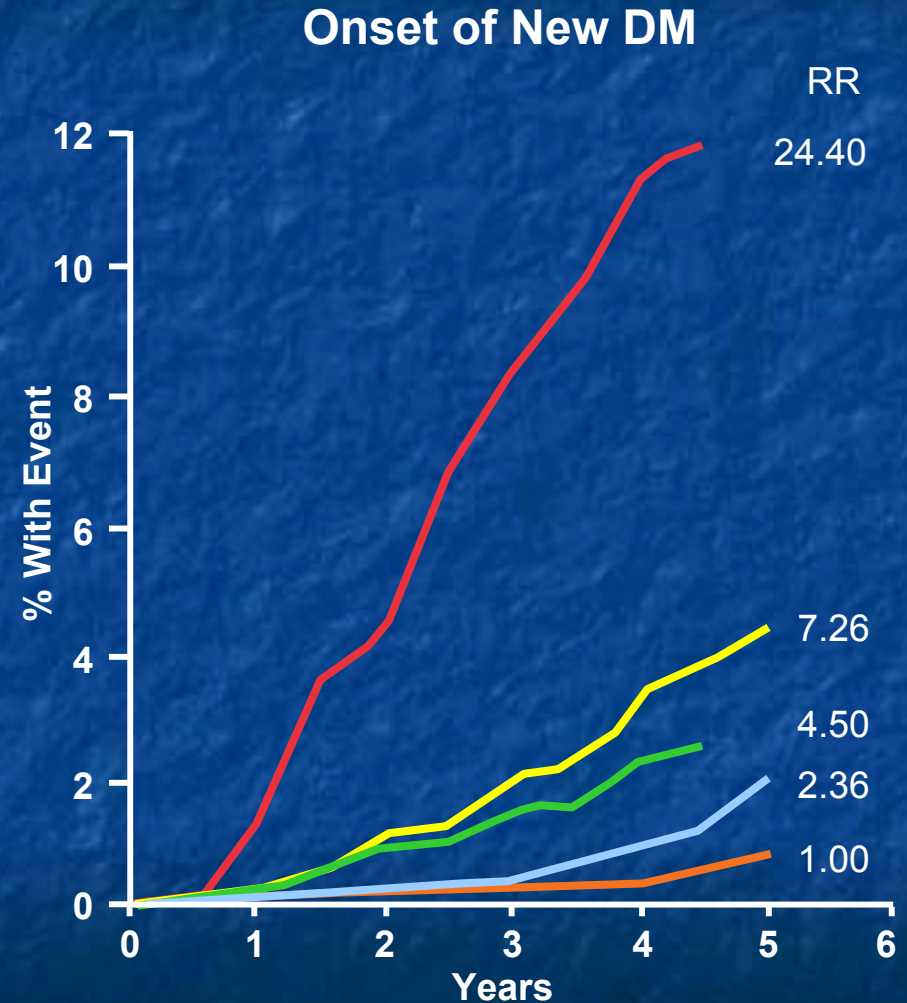
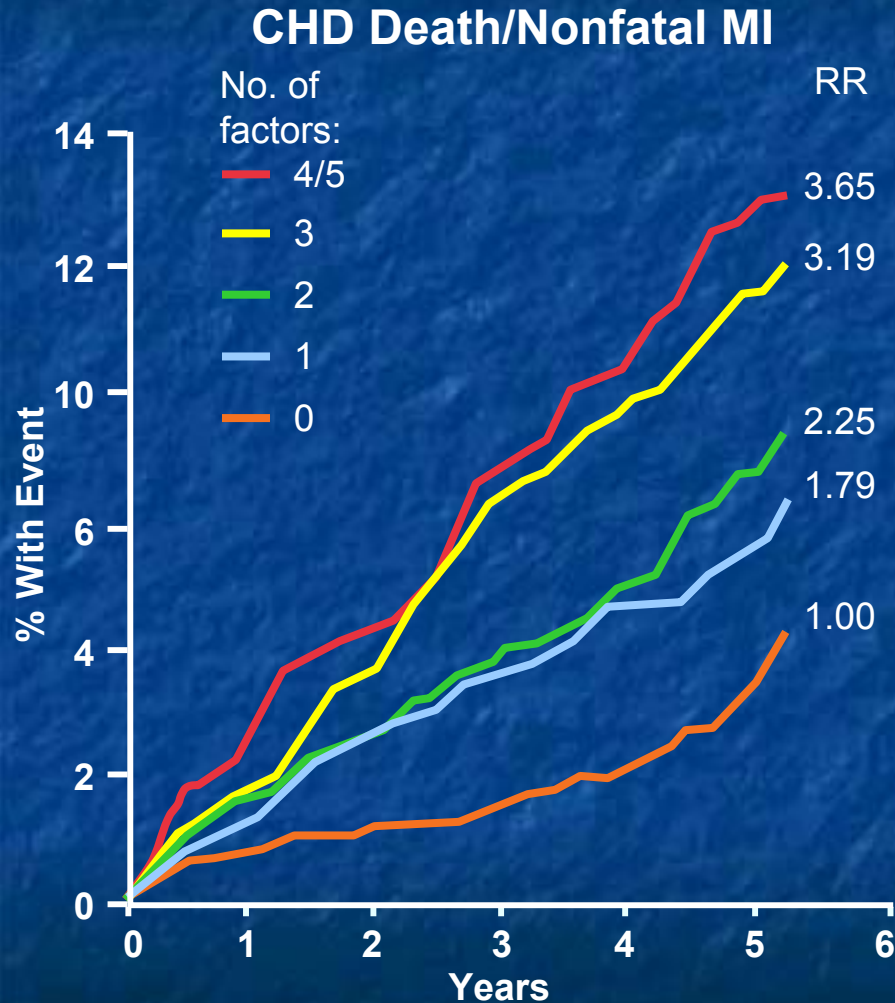


Yes	866	852	834	292
No	288	279	234	100

Media del seguimiento era (range) para supervivientes 11.6 (9.1-19.7) años

Lakka HM et al. *JAMA*. 2002;288:2709-2716.

Sindrome Metabolico como Predictor de C.Isquemica y Diabetes en WOSCOPS (5974 hombres)



WOSCOPS=West of Scotland Coronary Prevention Study.
Sattar N et al. *Circulation*. 2003;108:414-419.

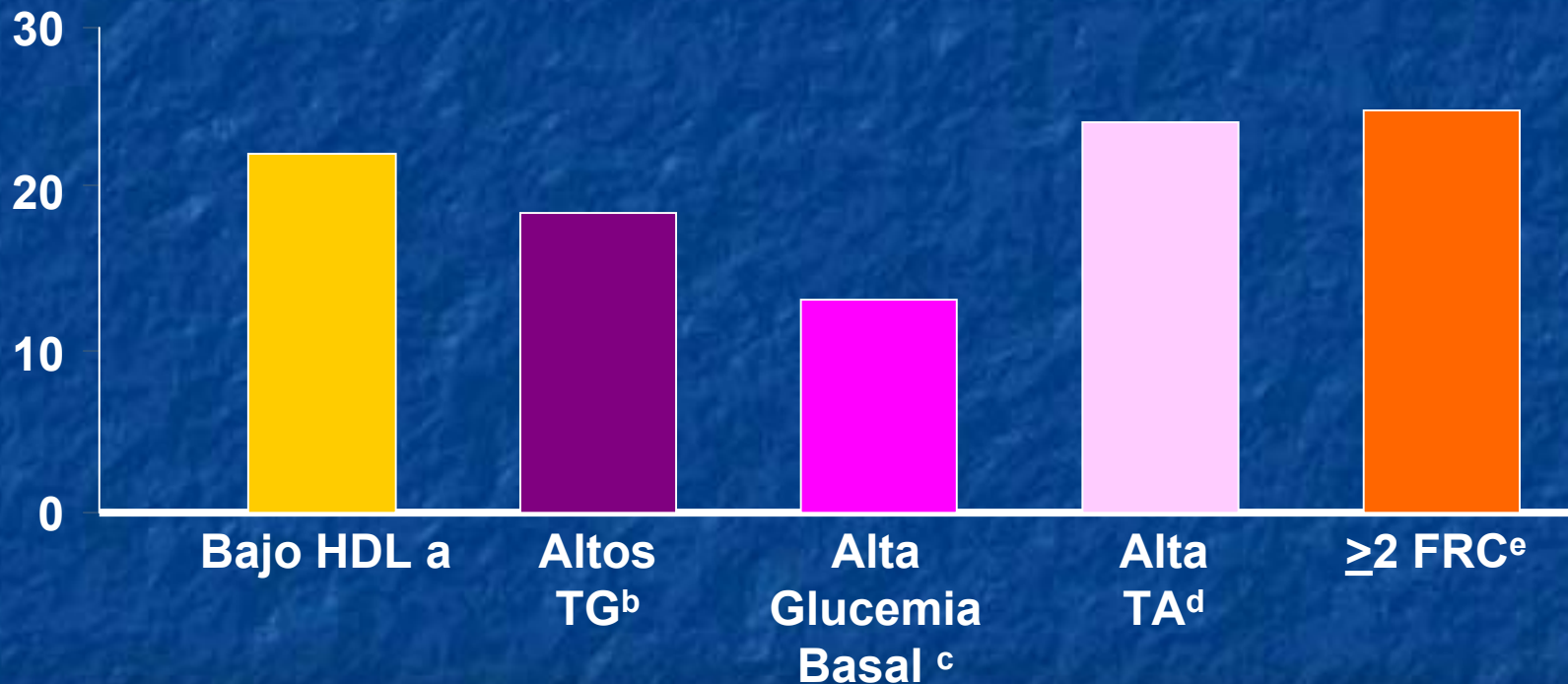
26.2% had metabolic syndrome; CHD event rate in DM=17.6%.

Obesidad Intraabdominal

Gran perímetro de cintura y su asociación con múltiples FRC

Prevalencia del gran perímetro de cintura asociado con (%)

Población en EEUU >20 años

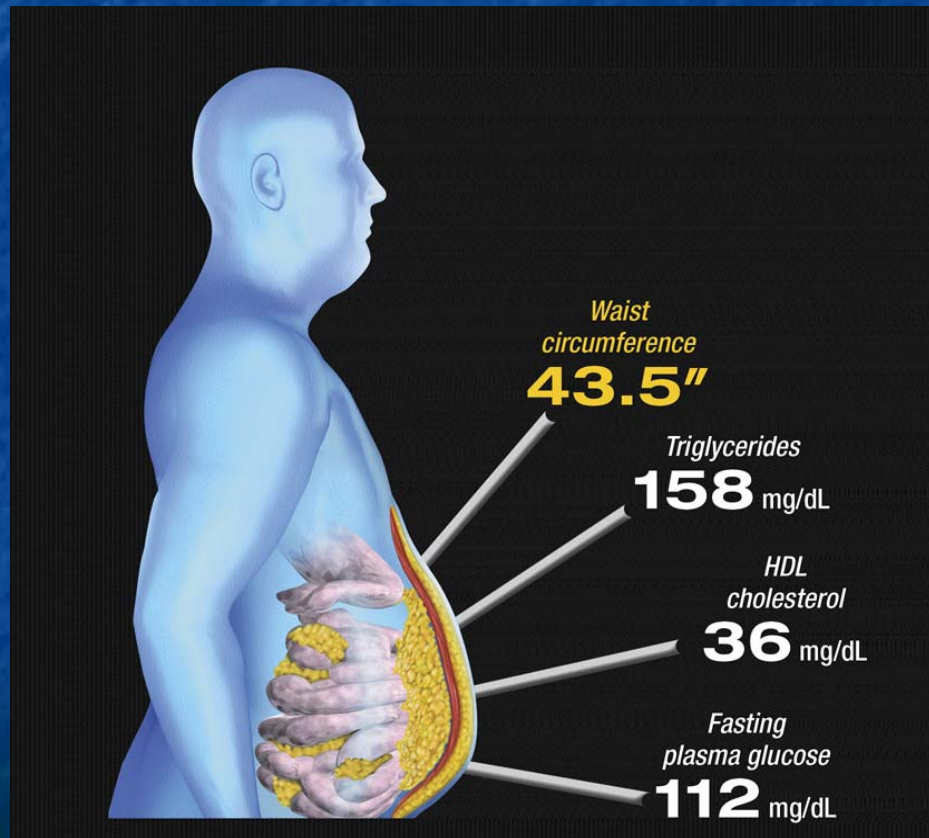


^a<40 mg/dL (hombres) or <50 mg/dL (mujeres); ^b>150 mg/dL; ^c>110 mg/dL; ^d>130/85 mmHg; ^eNCEP/ATP III metabolic syndrome

NHANES 1999–2000 cohort; data on file

Factores relacionados con a Obesidad Abdominal

FRCV en un paciente típico con Obesidad Abdominal



Patients with abdominal obesity (gran perímetro de cintura) a menudo presentan uno o más FRC

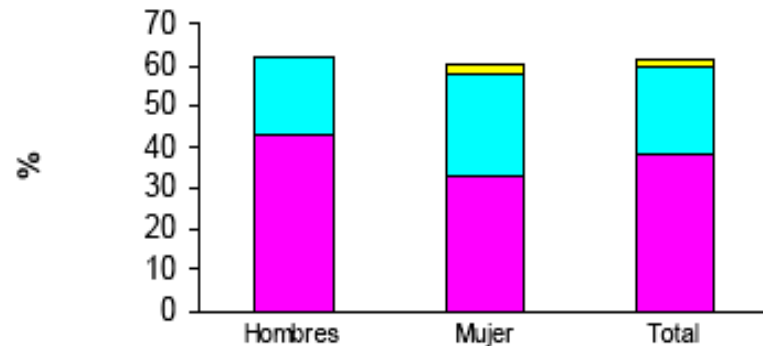
Obesidad

Prevalencia del sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida según sexo y edad



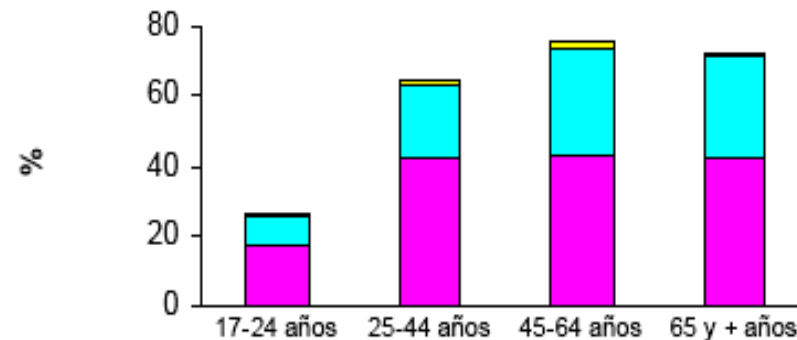
■ Sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida.

Prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida según sexo



■ Obes. Mórbida	0,2	2,3	1,3
■ Obesidad	19	25	22
■ Sobrepeso	43	33	38

Prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida según edad



■ Obes. Mórbida	0,7	1,4	1,8	0,8
■ Obesidad	8,6	20,7	30,5	29,0
■ Sobrepeso	16,8	42,5	43,3	42,2

Es el componente más frecuente, junto con la resistencia a la insulina puede llevar a 1/3 de estos casos a desarrollar el síndrome metabólico.

La Obesidad Abdominal ha alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo

	Hombres (%)	Mujeres (%)	Total (%)
USA ^a	36.9	55.1	46.0
España ^b	30.5	37.8	34.7
Italia ^c	24.0	37.0	31.5
Reino Unido ^d	29.0	26.0	27.5
Francia ^e	—	—	26.3
Holanda ^f	14.8	21.1	18.2
Alemania ^g	20.0	20.5	20.3

Perímetro de cintura: ≥ 102 cm en hombres o ≥ 88 cm en mujeres excepto en Alemania (>103 cm y >92 cm respectivamente)

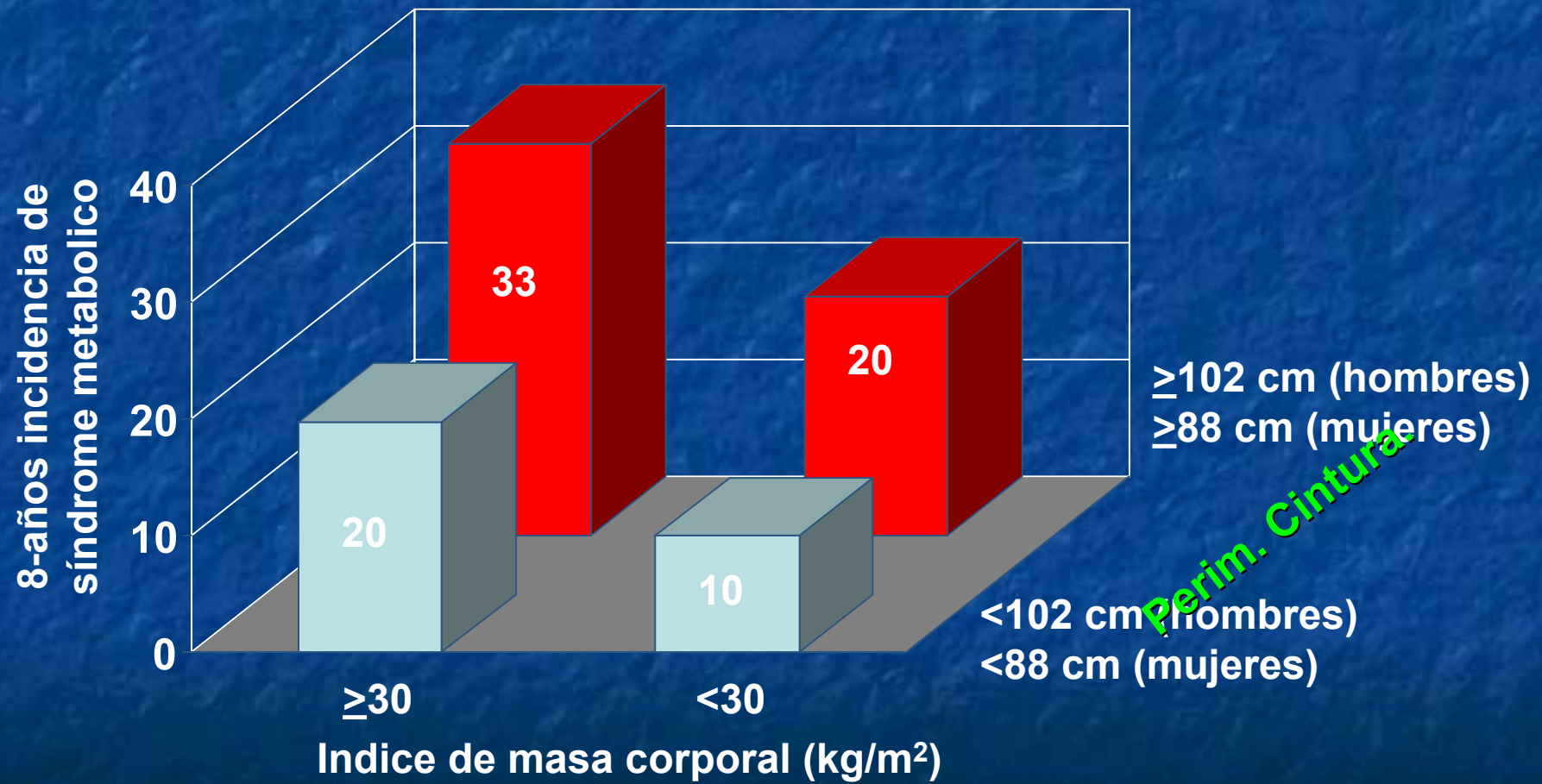
^aFord et al 2003; ^bAlvarez-Leon et al 2003; ^cOECD 2004; ^dRuston et al 2004; ^eObepi 2003; ^fVisscher & Seidell 2004; ^gLiese et al 2001

La Obesidad Abdominal incrementa el riesgo de desarrollo de Diabetes tipo II



Carey et al 1997

La Obesidad Abdominal predice el Síndrome Metabólico



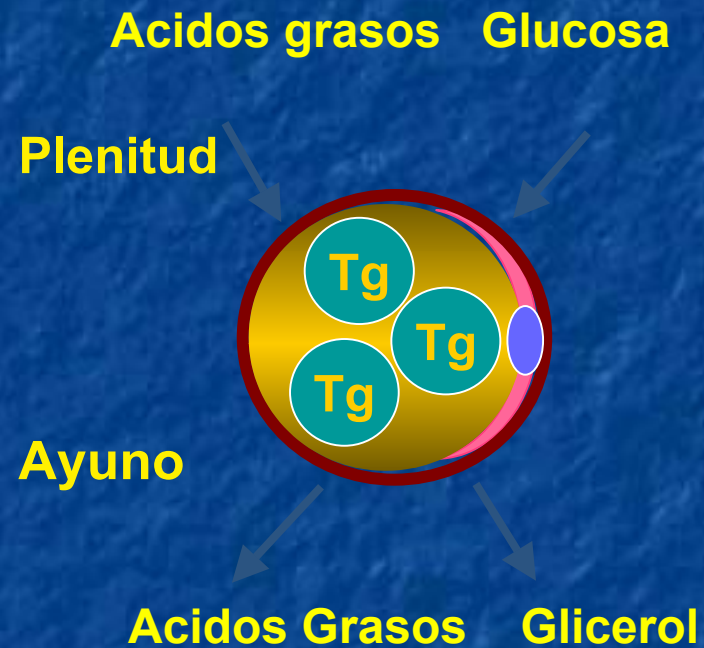
Han et al 2002

PORQUE ES PERJUDICIAL LA OBESIDAD ABDOMINAL ?

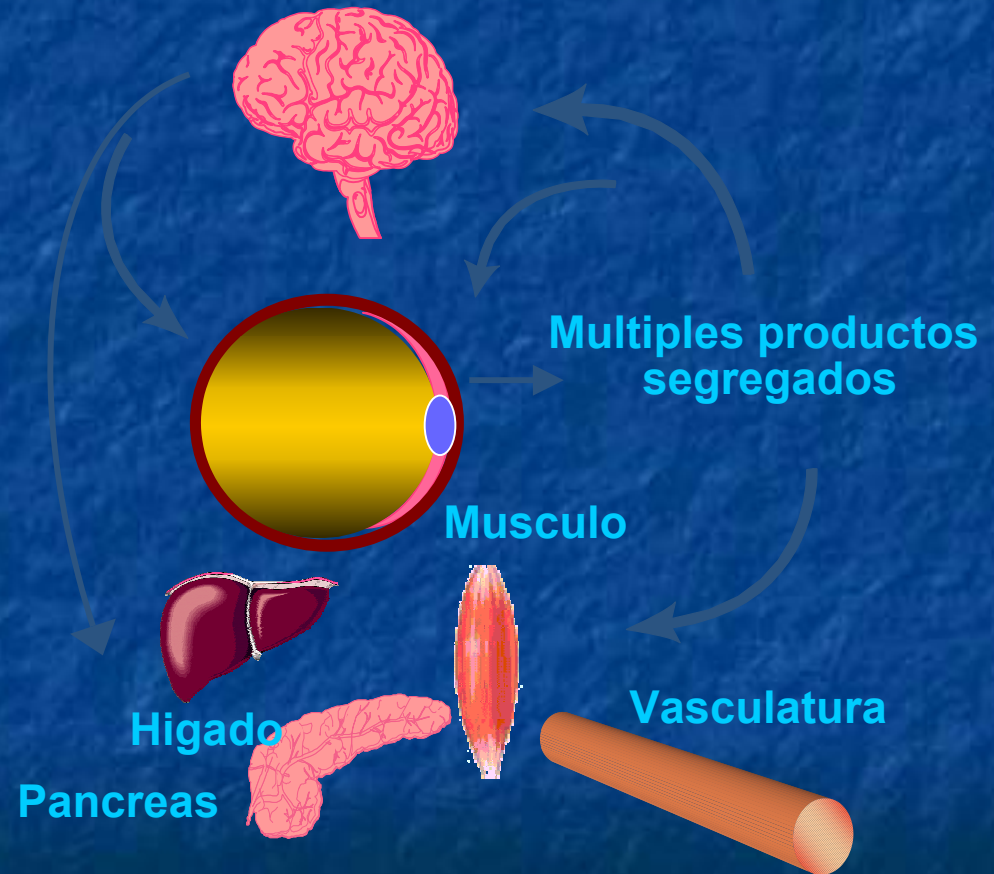
- **Obesidad Abdominal**
 - Es a menudo asociada a otros FRC
 - Es un FRC independiente
- **Los Adipocitos son metabólicamente órganos endocrinos activos, no simples reservorios de grasa**

La evolución del tejido adiposo en órgano endocrino

Vieja visión: Reservorio de grasa



Nueva visión: organo endocrino/secretor

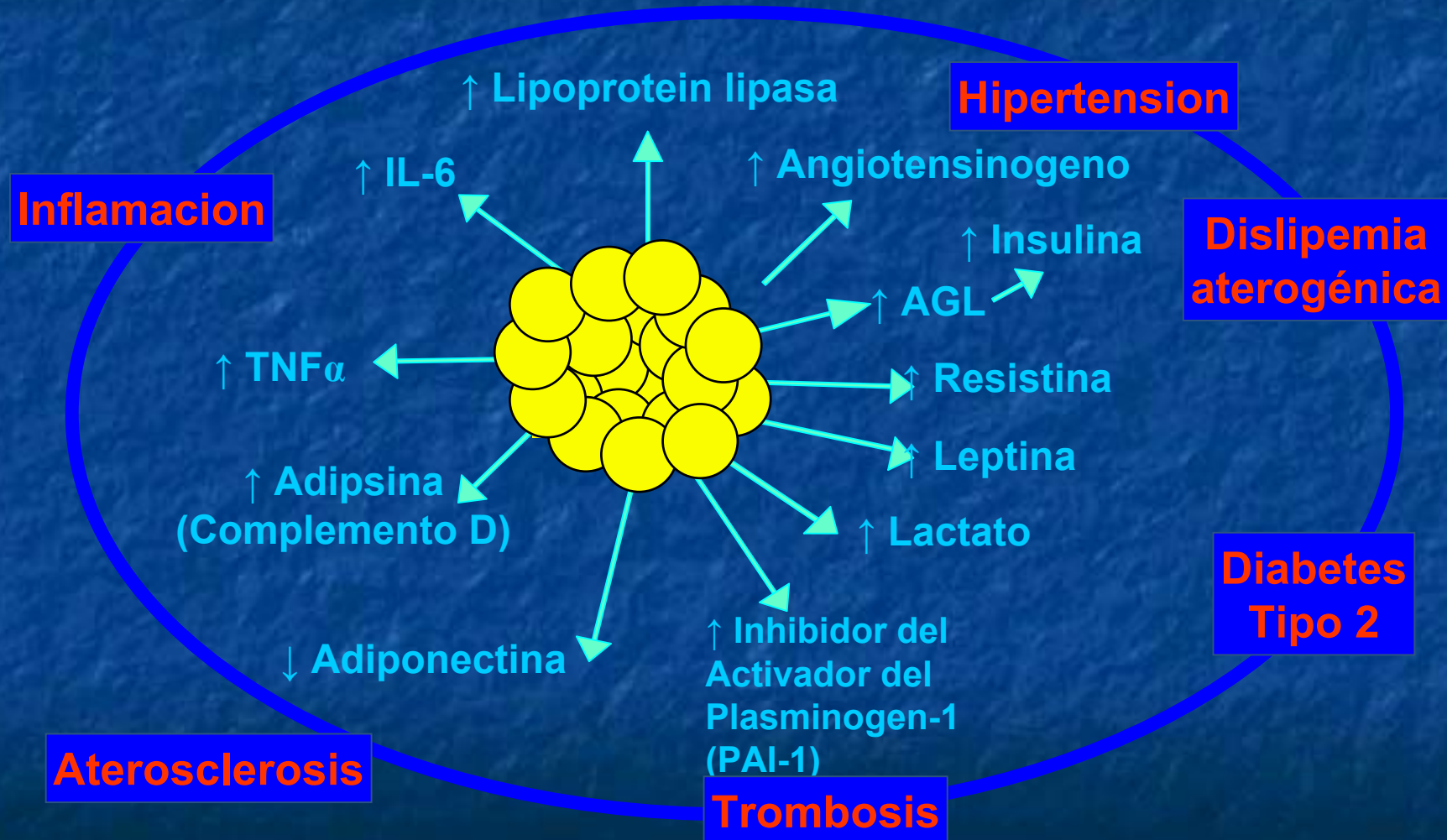


Adiposidad Intrabdominal promueve la Insulino Resistencia e incrementa el riesgo CV



Heilbronn et al 2004; Coppack 2001;
Skurk & Hauner 2004

Efectos Cardiometabólicos adversos de los productos generados por los Adipocitos



Lyon 2003; Trayhurn et al 2004; Eckel et al 2005

Propiedades de las Adipokinas

Adiponectina ↓ En AIA	Antiaterogenico/antidiabetico: ▼ células espumosas ↓ remodelado vascular ↑ sensibilidad a Insulina ↓ producción glucosa hepática
IL-6 ↑ En AIA	Proaterogenico/prodiabetico: ↑ Inflamación Vascular ↓ Señal de Insulina
TNFα ↑ En AIA	Proaterogenico/prodiabetico: ↓ Sensibilidad Insulina en Adipocitos (paracrino)
PAI-1 ↑ En AIA	Proaterogenico: ↑ Riesgo Aterotrombotico

AIA: Adiposidad Intrabdominal

Marette 2002

Síndrome Metabólico e Hipertensión Arterial

Fisopatología de la HTA en el Síndrome Metabólico

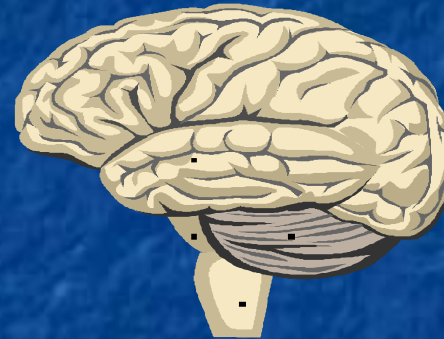
- Retención de Sodio / Expansión de Volumen
- Actividad Simpática ↑ / Leptina?
- Sistema Renina-angiotensina-aldosterona ↑
- Resistencia Insulínica?

Posibles Efectos Cardiorrenales de la Obesidad

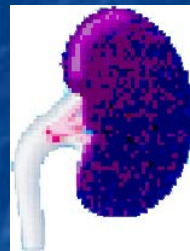


Tejido Adiposo

Leptina



Actividad Simpática ↑



Retención de Volumen ↑

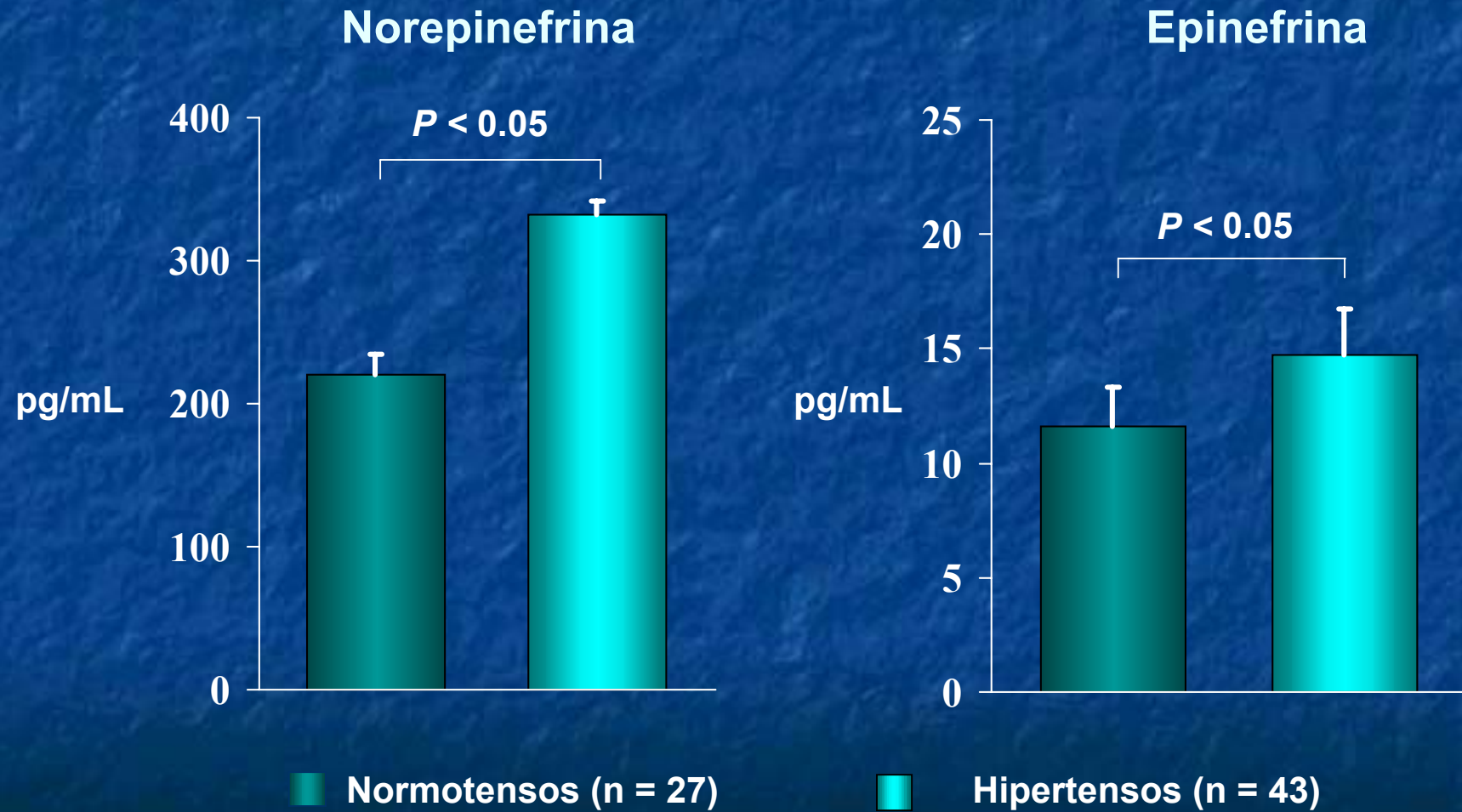


Pulso ↑

Gasto Cardíaco ↑
Presión Arterial ↑

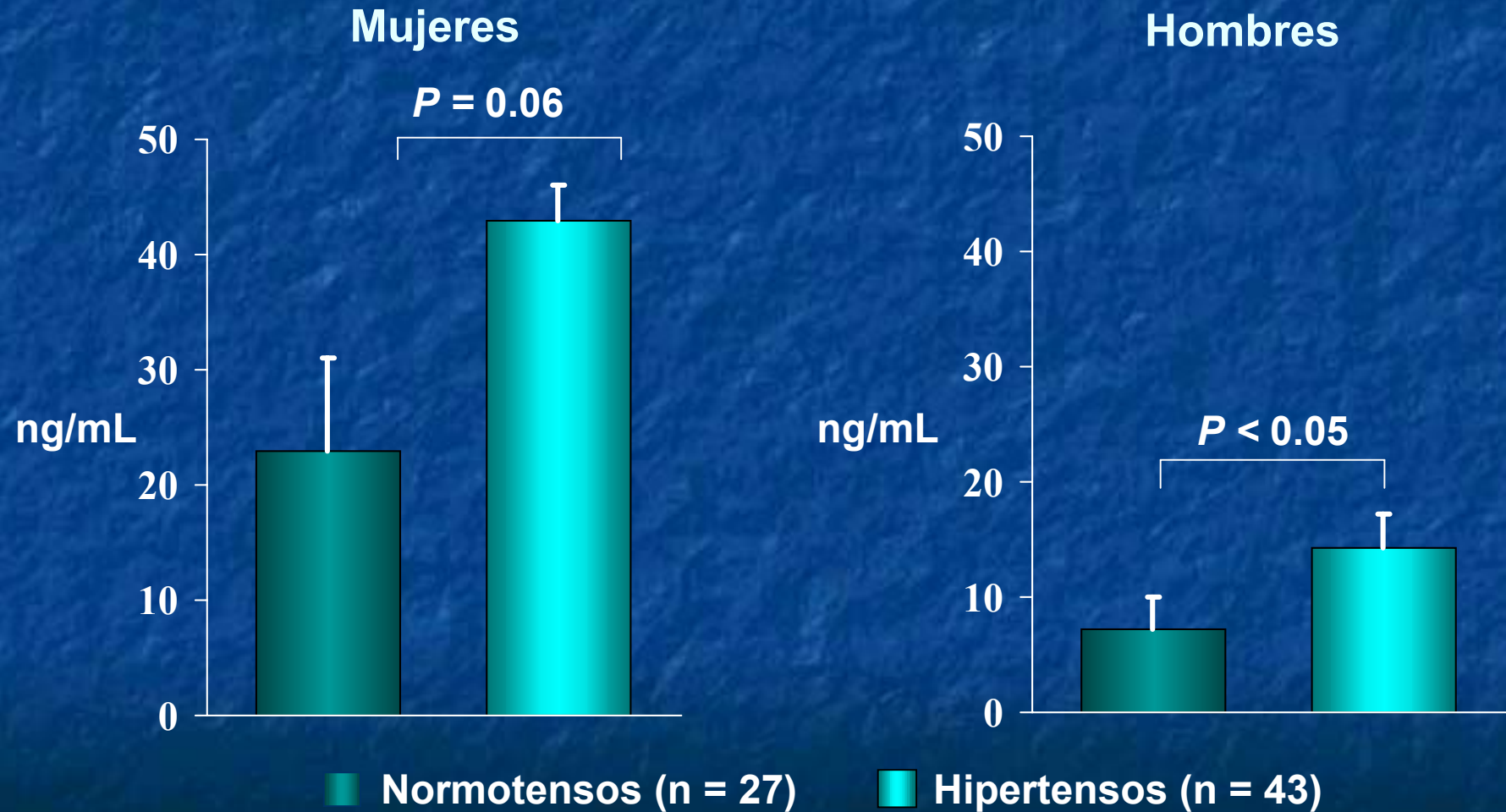


Catecolaminas Plasmáticas

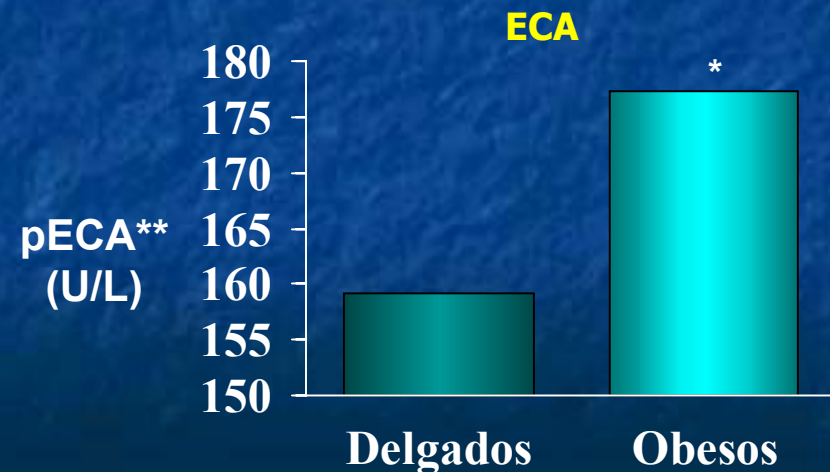
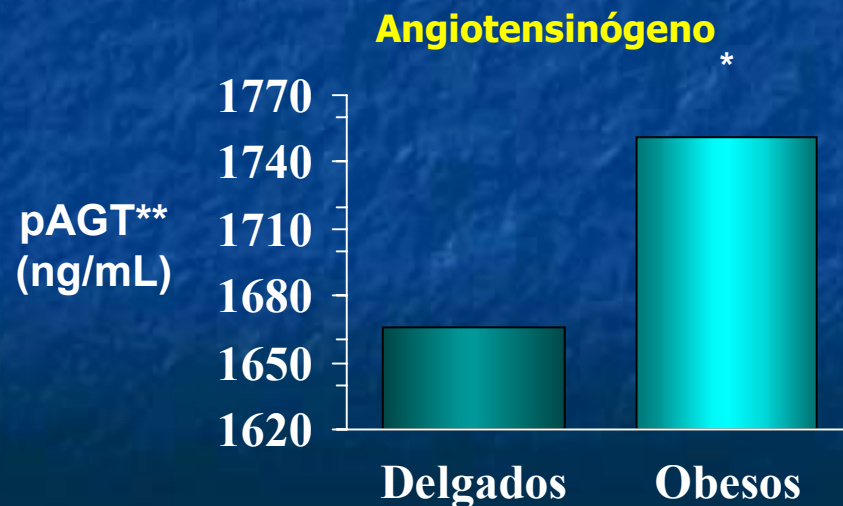
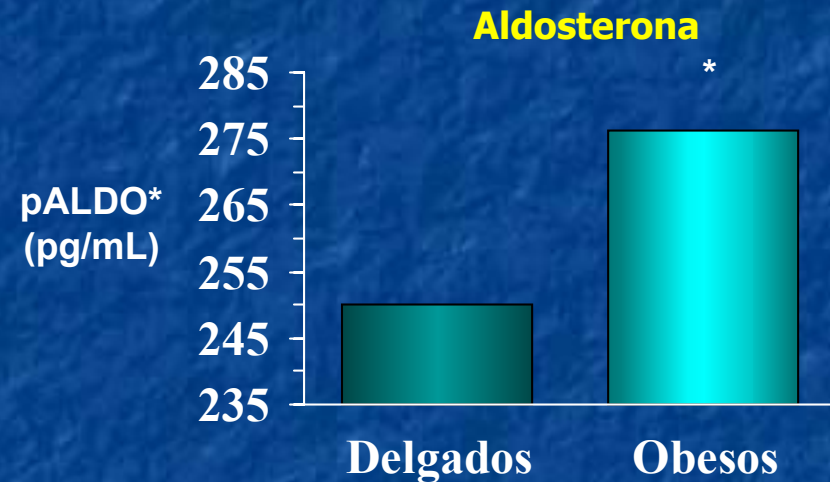
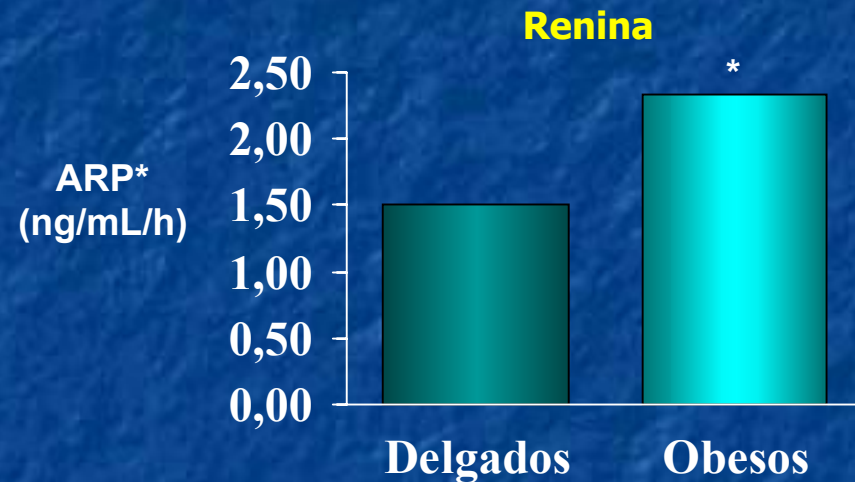


Kunz I et al. *Hypertension*. 2000;36:26-32.

Leptina Plasmática en Obesidad - HTA



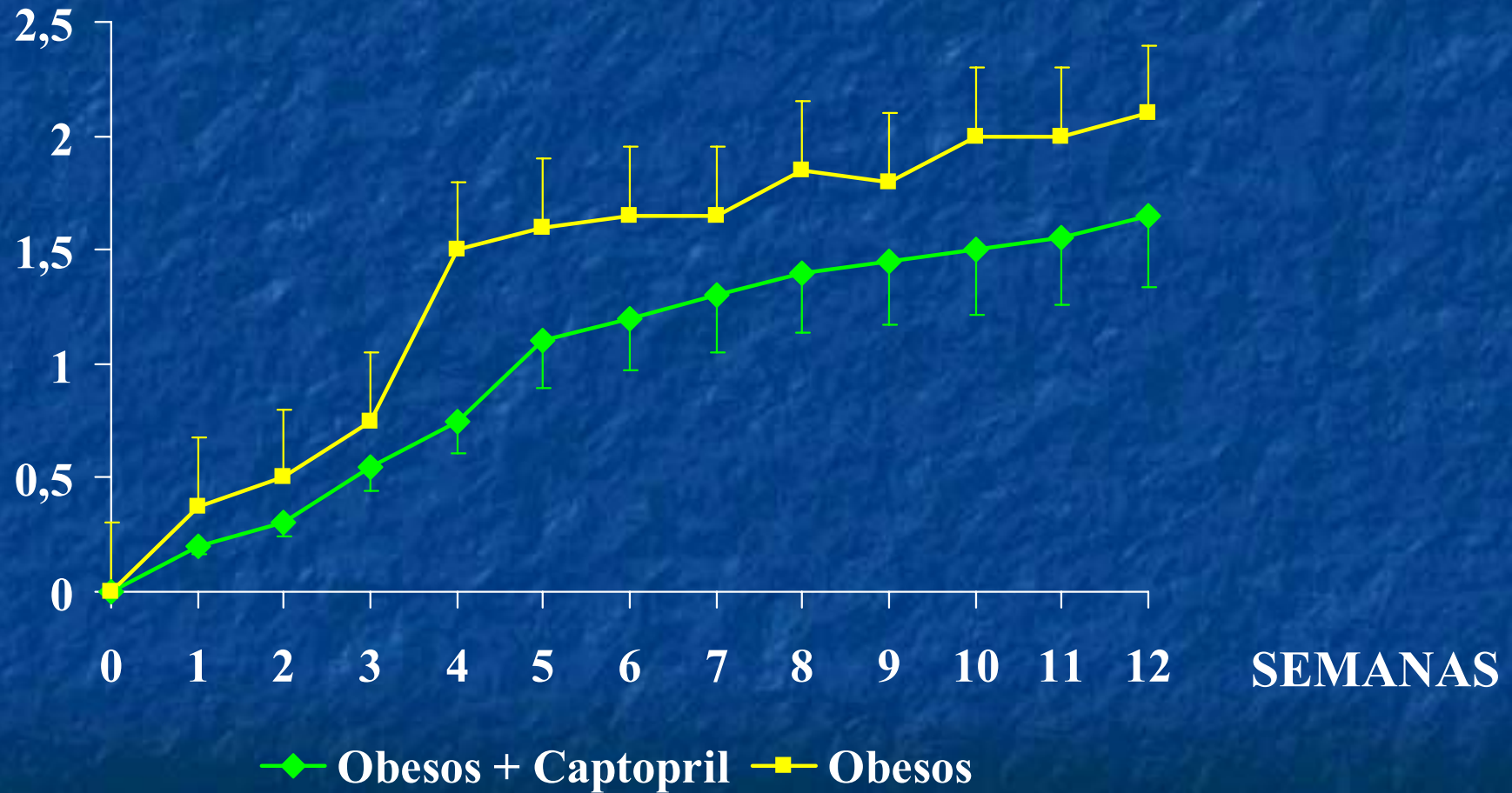
Relación entre el SRAA y Tejido Adiposo



*Licata G et al. *Am J Hypertens.* 1994;7:314-320 (Caucasianos).

**Cooper R et al. *J Hum Hypertens.* 1997;11:107-111 (Jamaicanos).

Peso Corporal y Bloqueo de SRAA



R. García-Robles et al. *AJH* 1993;6:1009-1015

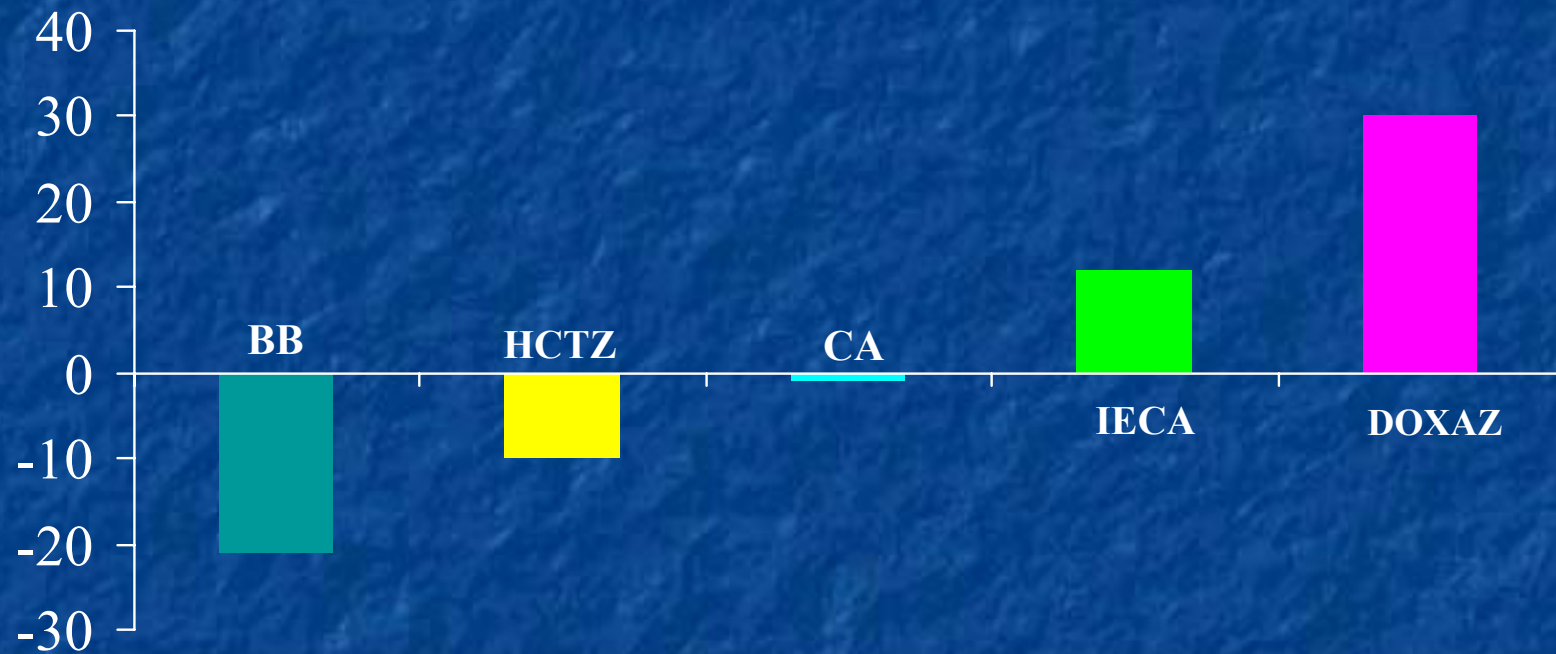
Aspectos Claves de la terapia Antihipertensiva en el Síndrome Metabólico

- Ganancia de peso.
- Riesgo metabólico.
- Activación neuroendocrina.

Fármacos antihipertensivos que han demostrado mejorar la RI

- Bloqueo del SRAA
- Alfabloqueantes
- Moxonidina

Cambios de la sensibilidad a la insulina con el tratamiento antihipertensivo

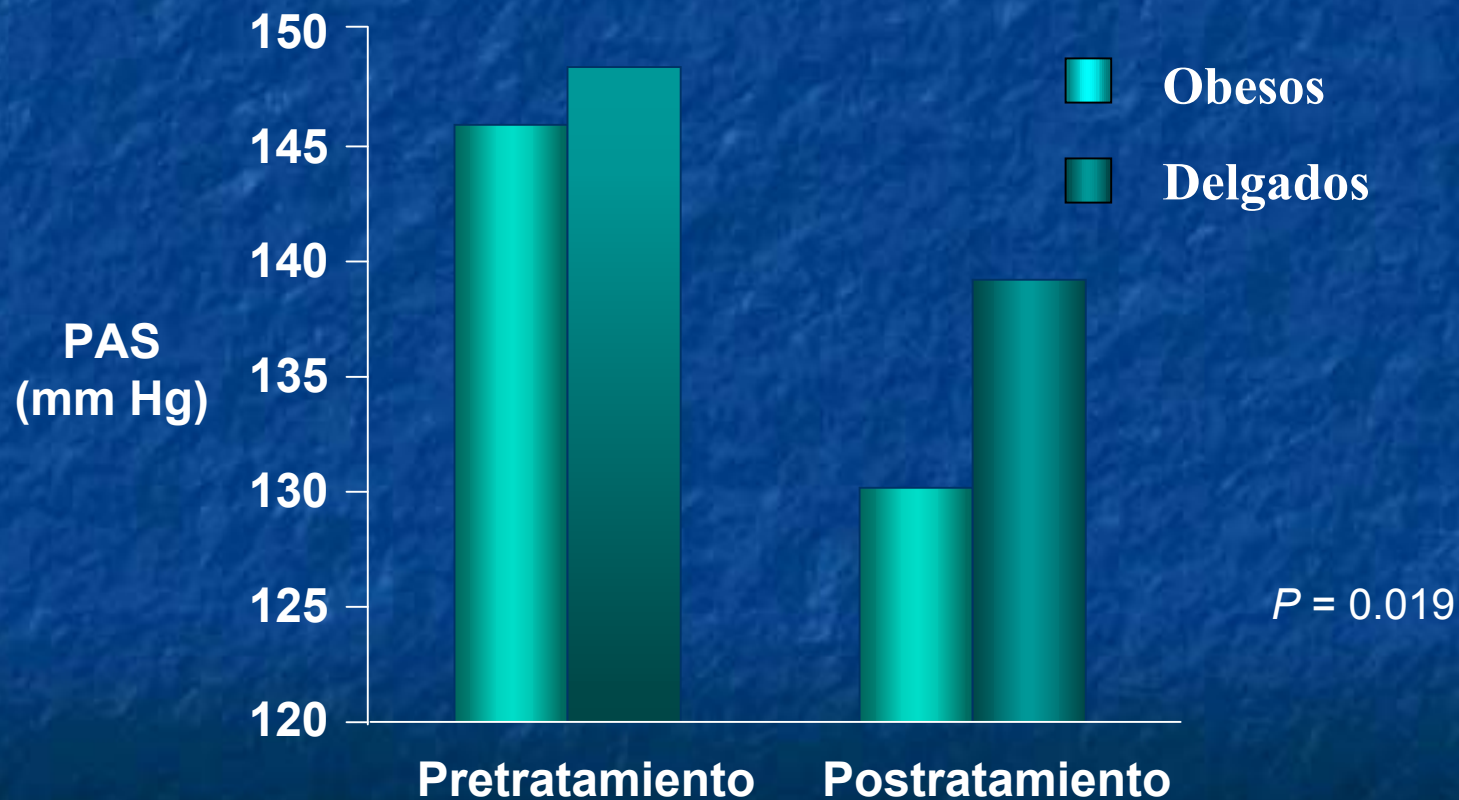


Se utilizó clamp hiperinsulinémico/euglucémico

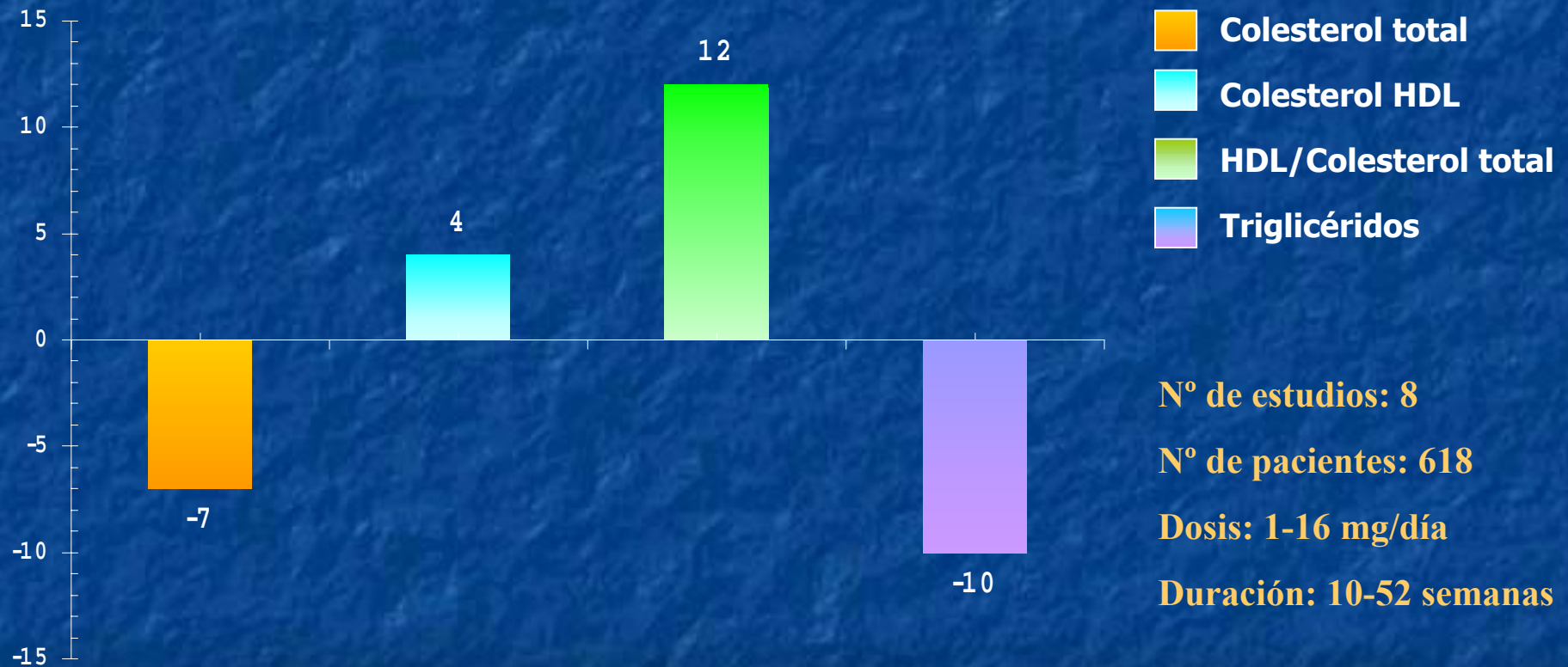
Lithell H. *Diabetes Care* 1991; 14: 203-209.

El Bloqueo Adrenérgico Disminuye la PA más en Obesos que en Delgados

Doxazosina + Atenolol en 13 Obesos y 10 Delgados Hipertensos



Efecto de Doxazosina sobre los lípidos plasmáticos



Taylor SH. *Am Heart J* 1988.

Inconvenientes Potenciales de los Fármacos Antihipertensivos

	Ganancia de Peso	Riesgo Metabólico	Activación Neuroendocrina
Diuréticos	↑↓	↑	↑
β-Bloqueantes	↑	↑	↓
Calcio Antagonistas	↑↓	↑↓	↑
IECAs/ARAs	↑↓	↓	↓
α-Bloqueantes	↑↓	↓	↓

Estado Proinflamatorio

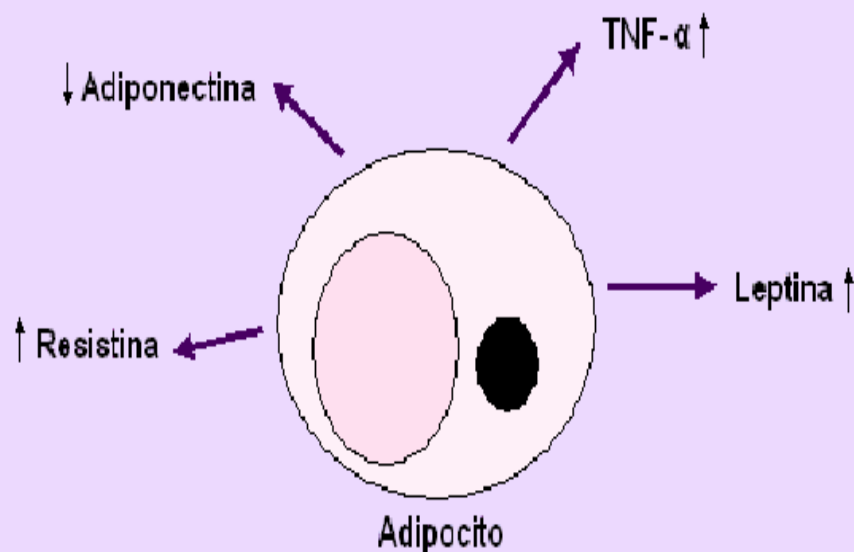
- Dado el exceso de tejido adiposo, lleva a la liberación de citoquinas inflamatorias (IL-6) que pueden provocar niveles más altos de PCR.

Estado Protrombótico

- Está caracterizado por un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y del fibrinógeno (FGN).
- El FGN, un reactante de fase aguda como la PCR, aumentan en respuesta a altos niveles de citoquinas.

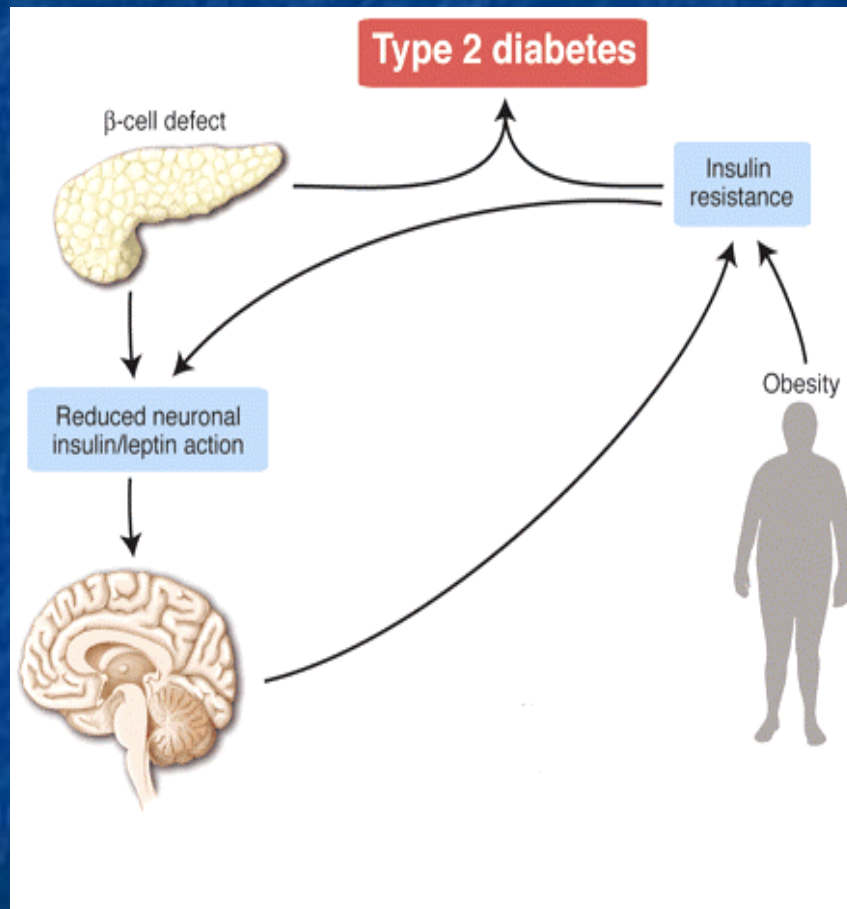
Síndrome Metabólico y Diabetes tipo II

Resistencia a la Insulina



- Es un defecto en la habilidad de la insulina de mediar la disposición de glucosa por el músculo.
- En la obesidad las células adiposas secretan en exceso varias citoquinas que afectan las vías de señalización intracelular de la insulina.

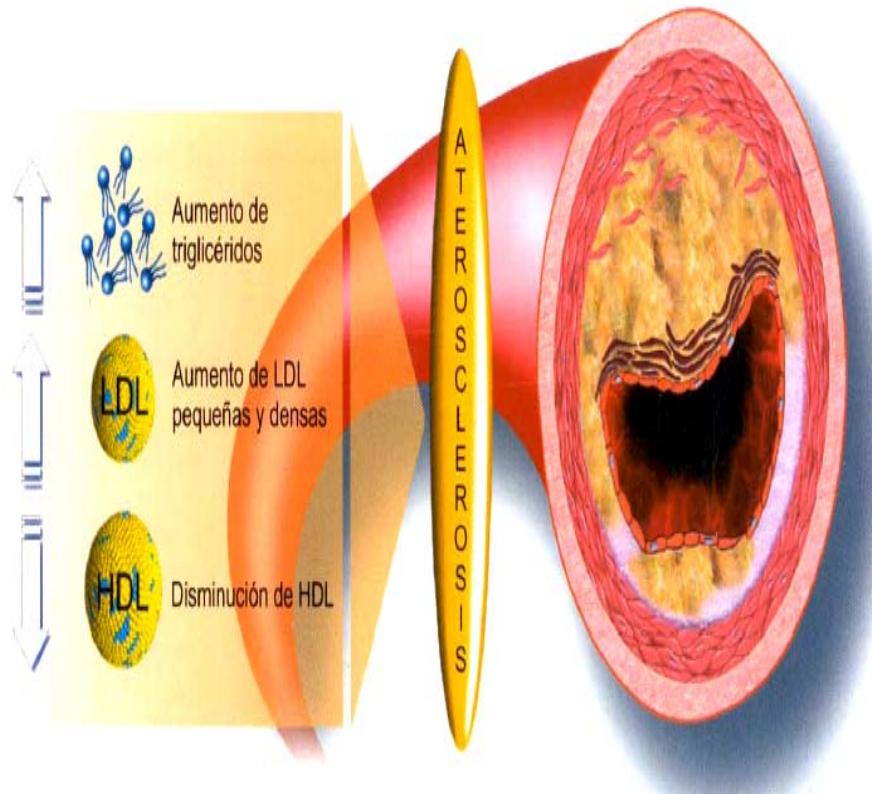
Diabetes tipo 2



- Se caracteriza por defectos a muchos niveles, afectando la concentración de receptores de insulina, mecanismos de transporte de glucosa y la actividad de enzimas intracelulares.
- El incremento en la concentración de glucosa, puede ser dañino a través de su transformación en productos finales avanzados de glicosilación (AGEs).

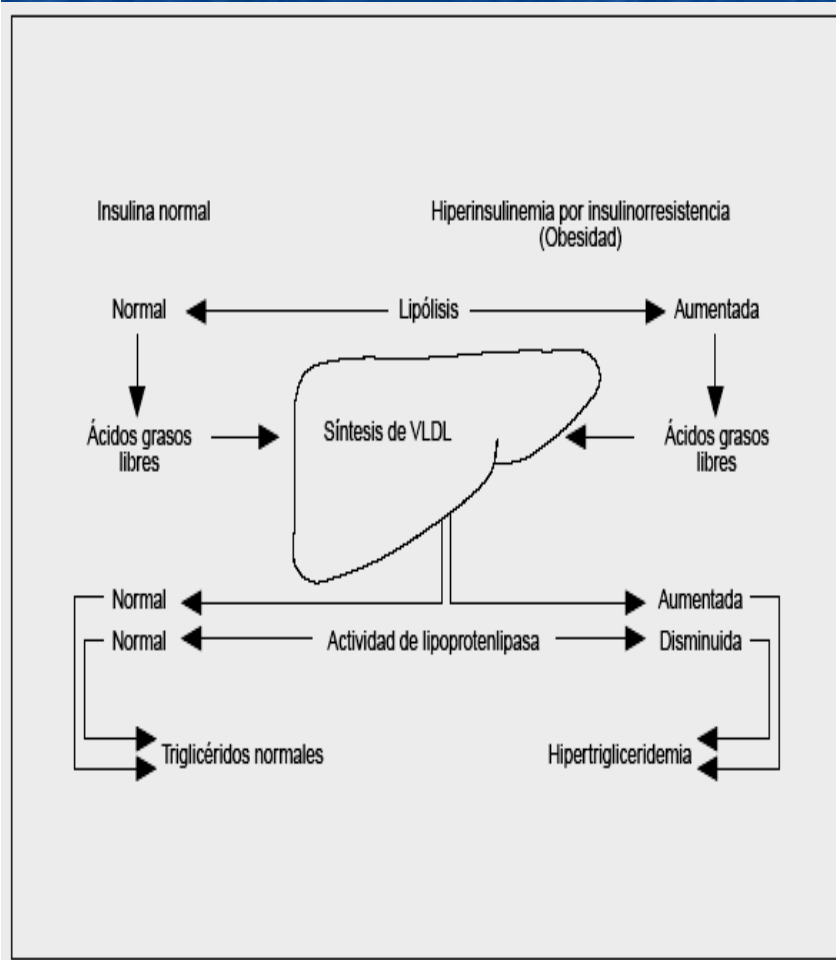
Síndrome Metabólico y Dislipemia

Dislipidemia del SM



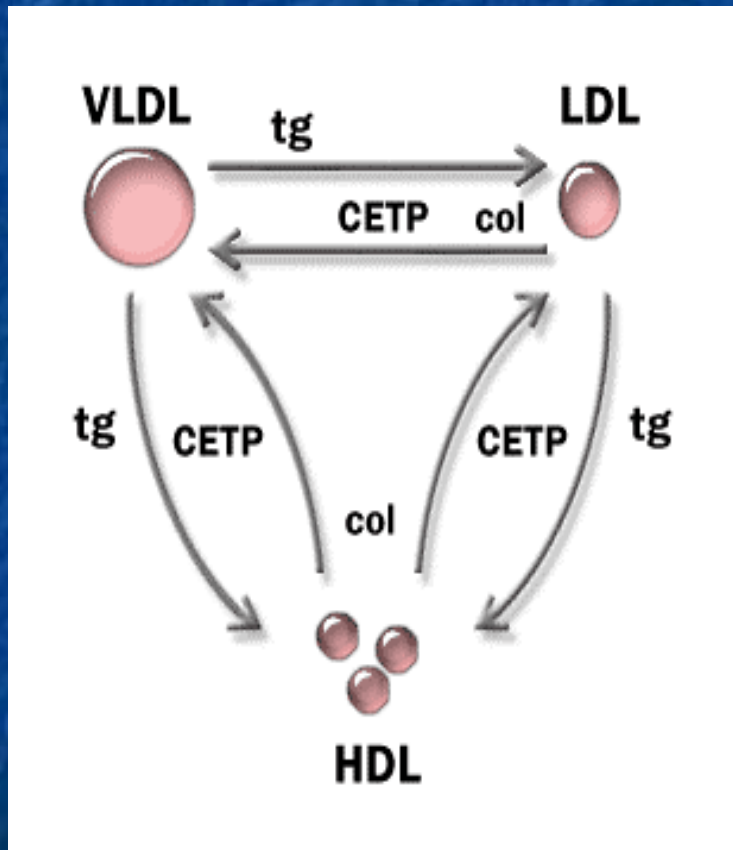
- Las alteraciones lipídicas han sido implicadas, como factores contribuyentes, en el desarrollo y mantenimiento de la resistencia a la insulina.
- Las personas con resistencia a la insulina exhiben una tríada en el perfil lipídico caracterizada por: triglicéridos elevados, disminución de HDLc y LDL pequeñas y densas.

Dislipidemia del SM



- La mayor liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo visceral determina un aumento en la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos (TG).
- Junto con la menor actividad de LPL, responsable de la disminución de la depuración de triglicéridos postprandiales, provocan la hipertrigliceridemia característica del SM.

Dislipidemia del SM



- CETP media el traslado neto de triglicérido de VLDL a LDL y HDLc así como el traslado de esteres de colesterol de LDL y HDLc a VLDL.
- De esta forma, junto con la hipertrigliceridemia se observa un mayor catabolismo de HDLc y un aumento en las formas densas y pequeñas de LDL, altamente aterogénicas.

Tratamiento de RI - HTA: “Opinión Aceptada” en Medicina

IECAs/ARAs	++++
Diuréticos (dosis bajas)	+++
Calcioantagonista(nondihidropiridina)	+++
α -Bloqueantes	+++
Calcioantagonista (dihidropiridina)	++
β -Bloqueantes*	+

*Indicación en Insuficiencia Cardíaca, Coronariopatía y taquiarritmias

¿Qué Necesitamos?

- **Las guías futuras deben especificar el tratamiento farmacológico en el paciente con Síndrome Metabólico en base a:**
 - Análisis 'Post hoc' de ensayos de intervención.
 - Ensayos prospectivos en pacientes obesos con HTA.
 - El papel del tratamiento farmacológico de la Obesidad
 - Papel del Tratamiento Hipolipemiante en monoterapia o asociación.

Asociaciones farmacológicas en los pacientes hipertensos diabéticos.

- IECAs-ARA II / Diuréticos
- IECAs-ARA II / Alfa bloqueantes
- IECAs-ARA II / Moxonidina
- Alfa bloqueantes / Beta bloqueantes
- Alfa bloqueantes / Moxonidina
- IECAs- ARA II / Calcioantagonistas
- Alfa bloqueantes / Calcioantagonistas

Síndrome Metabólico

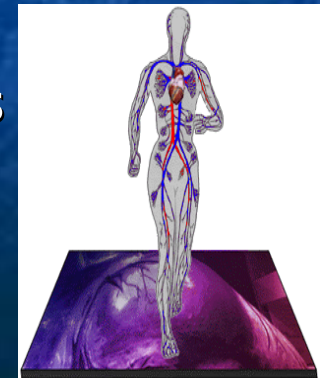
Prevención y Tratamiento

Tratamiento

- Se debe animar a todos los pacientes diagnosticados con síndrome metabólico a que cambien su dieta y hábitos de ejercicio como terapia primaria.

Tratamiento del Síndrome Metabólico

- Los individuos con Síndrome Metabólico son candidatos al establecimiento y mantenimiento de un estilo de vida saludable mediante:
 - Dieta equilibrada
 - Actividad física regular
 - Abandono del hábito tabáquico
- El objetivo es la:
 - Reducción del colesterol de LDL
 - Reducción del peso corporal
 - Tratamiento del colesterol de HDL bajo y los triglicéridos elevados.



Guía de la ATP III para el Tratamiento del Síndrome Metabólico

Colesterol de LDL (mg/dL)

<100	Óptimo
100–129	Aceptable
130–159	Límite alto
160–189	Alto
≥190	Muy alto

Guía de la ATP III para el Tratamiento del Síndrome Metabólico

Factor de Riesgo	Objetivo para LDL (mg/dL)	Nivel de LDL en el cual iniciar cambio de estilo de vida (mg/dL)	Nivel de LDL en el cual considerar terapia con fármacos (mg/dL)
E.Coronaria o riesgo equivalente de CHD (riesgo a 10 años > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100–129: medicamento opcional)
2+ Factores de Riesgo (riesgo a 20 años ≤ 20%)	< 130	≥ 130	Riesgo a 10 años 10–20%: ≥ 130 Riesgo a 10 años <10%: ≥ 160
0–1 Factor de Riesgo	< 160	≥ 160	≥ 190 (160–189: LDL- medicamento opcional)

Guía de la ATP III para el Tratamiento del Síndrome Metabólico

Riesgos que modifican los objetivos del Colesterol LDL

Factor de Riesgo

C-LDL (mg/dL)

ECV y riesgo equivalente a ECV

<100

2 o más factores de riesgo

<130

Cero o 1 factor de riesgo

<160

Guía de la ATP III para el Tratamiento del Síndrome Metabólico

Colesterol Total (mg/dL)

<200	Recomendable
200–239	Límite alto
≥240	Alto

Guía de la ATP III para el Tratamiento del Síndrome Metabólico

Colesterol de HDL (mg/dL)

<40 Bajo

≥60 Alto

Farmacoterapia

Para pacientes cuyos factores de riesgo no están adecuadamente reducidos por los cambios del estilo de vida, la intervención farmacológica es indicada para controlar su presión arterial y los niveles de lípidos.

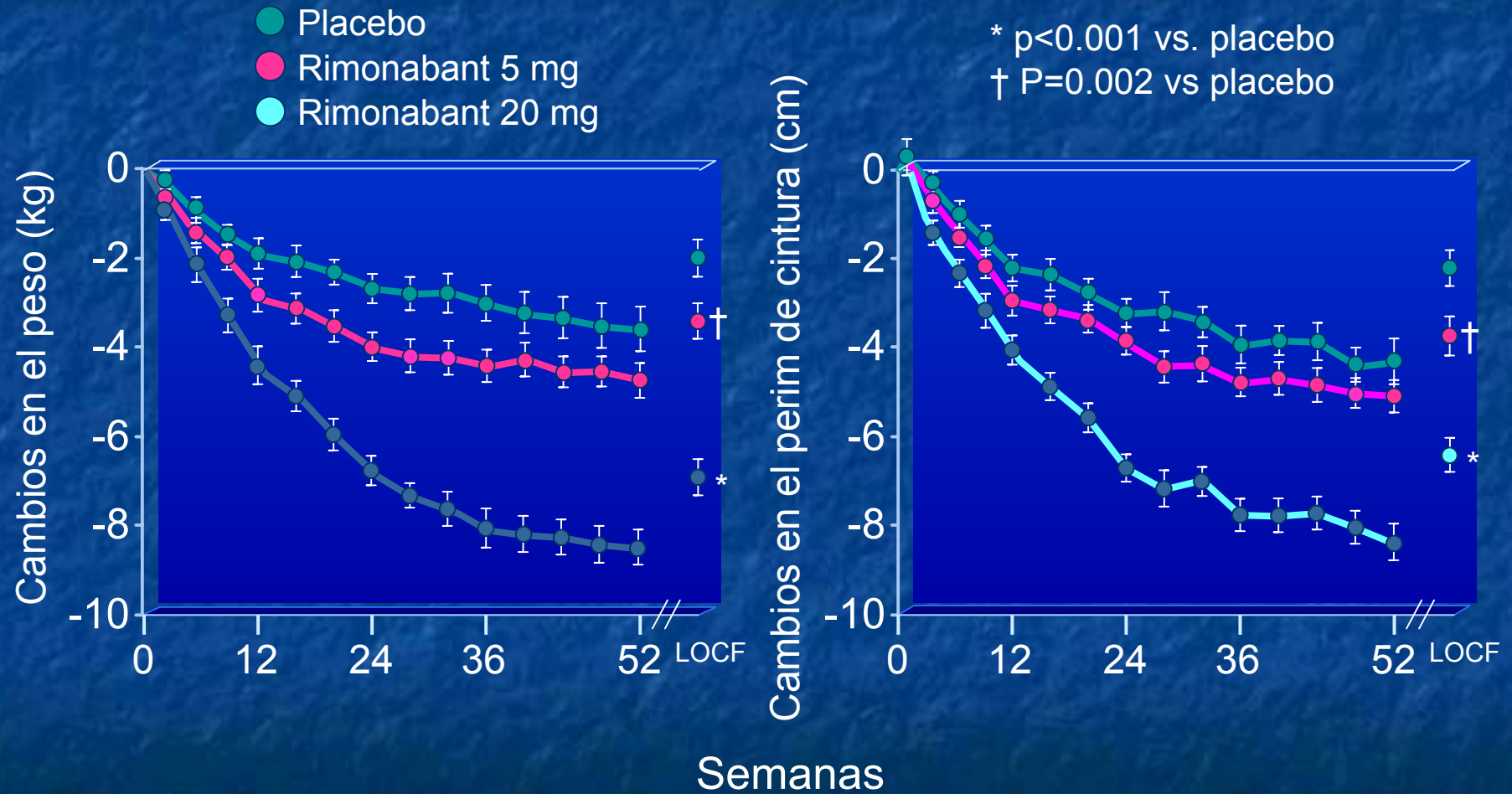
- Biguanidinas.
- Estatinas.
- Derivados del Ácido Fóbrico.
- Tiazolidinadionas.

Fármacos en estudio

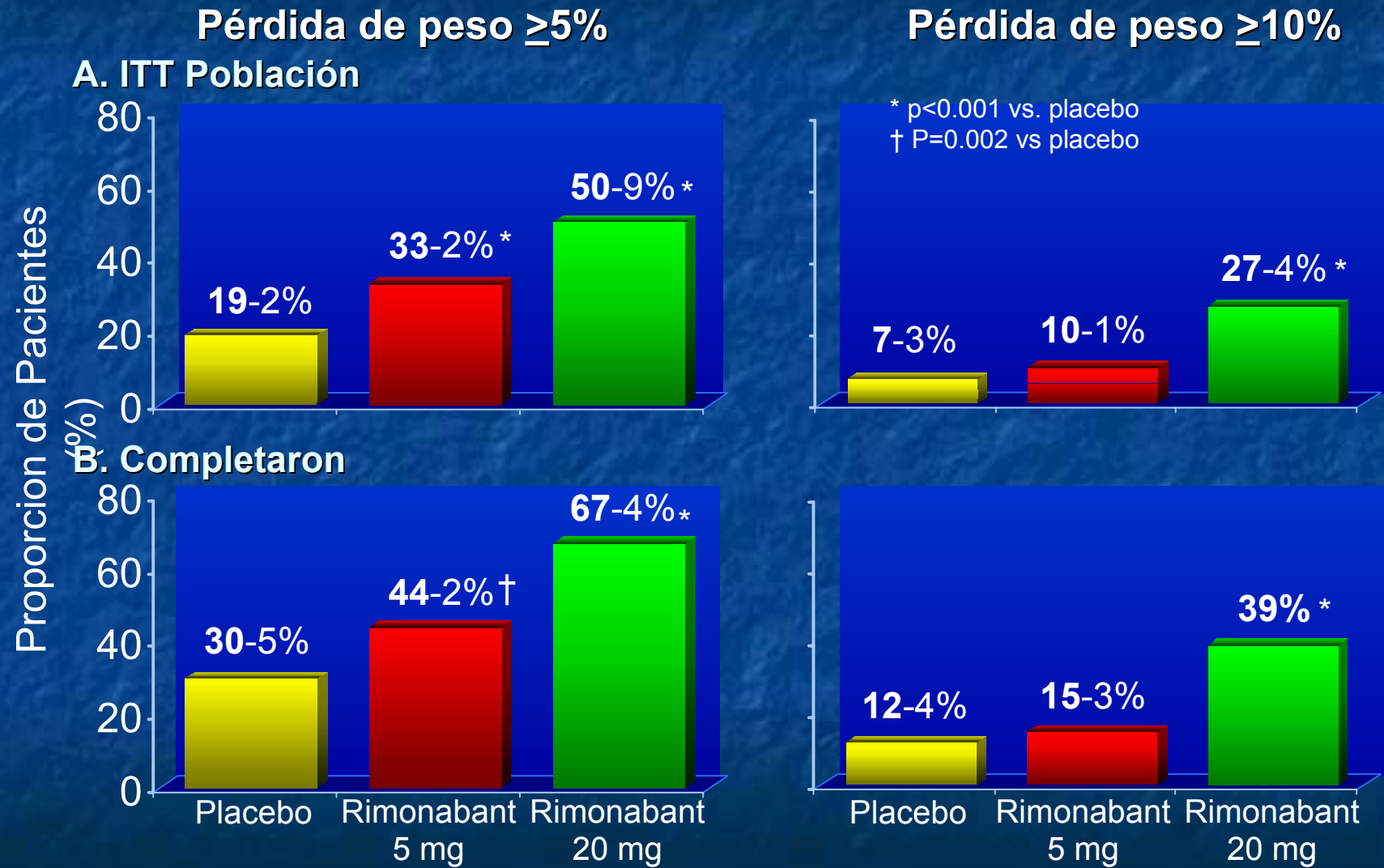
■ Rimonabant

- En fase 3, esperando autorización 2006 de la FDA
- Bloqueador selectivo de los receptores endocannabinoides CB₁
- Actúa en cerebro y tejido adiposo
 - En cerebro reduce el apetito
 - En tejido adiposo – incrementa Adiponectina → potencia sensibilidad a Insulina y bloquea la lipogénesis

RIO-Europe: Cambios en el peso y el perímetro de cintura

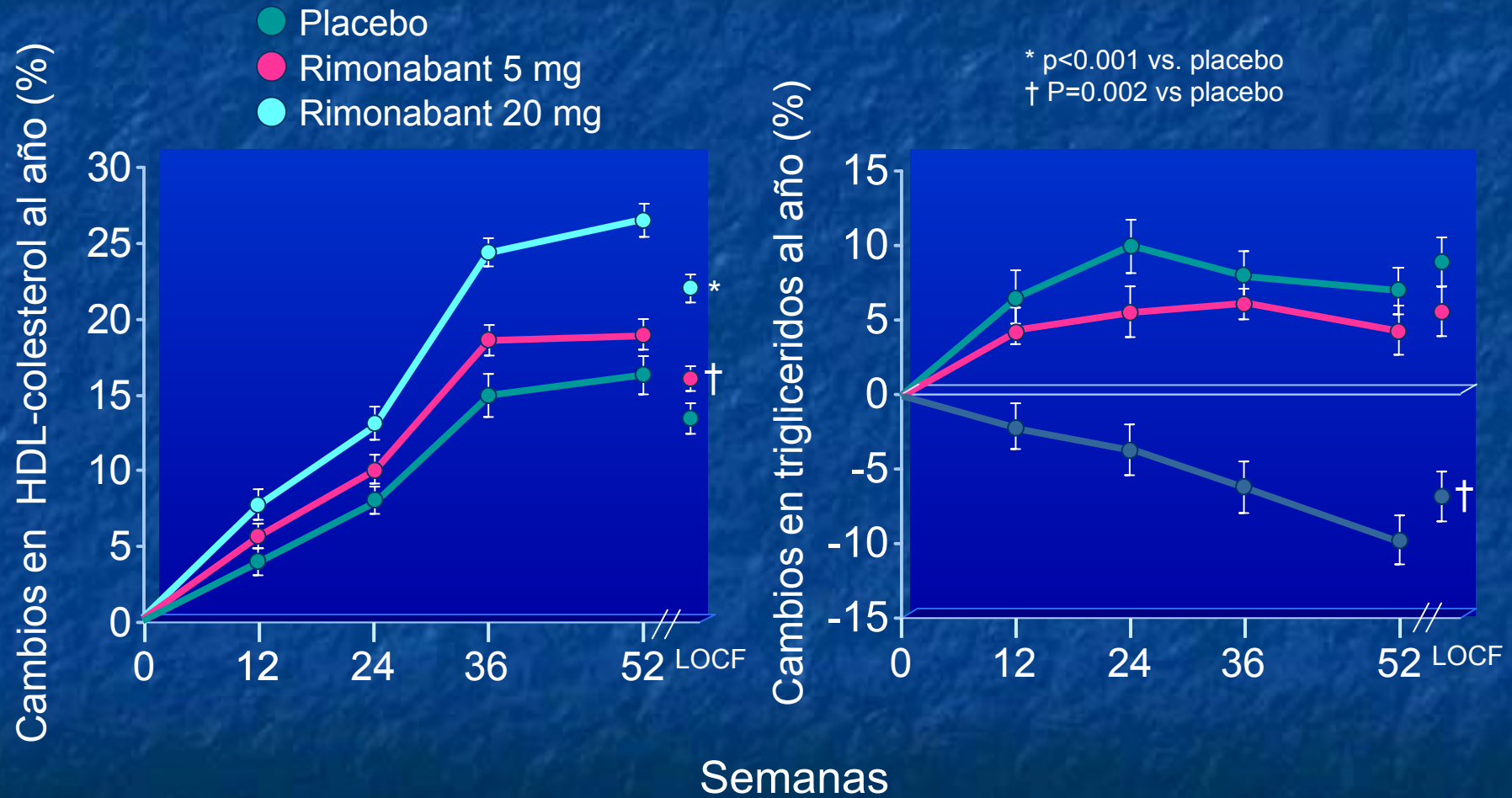


Proporción de pacientes con pérdida de peso $\geq 5\%$ & $\geq 10\%$ respecto a basal : RIO-Europe



Van Gaal LF et al. *Lancet* 2005;365:1389-1397.

Media de % en cambios de HDL-C and TG: RIO-Europe



Van Gaal LF et al. *Lancet* 2005;365:1389-1397.

FIN