

Actitud clínica ante el síndrome metabólico

M. López de la Torre

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Correspondencia: Dr. López de la Torre. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda. Constitución, s/n. 18012-Granada.

Resumen

La evaluación inicial del síndrome metabólico ha de incluir una historia completa y exploración clínicas y la aplicación de ciertas pruebas complementarias, sea a nivel de Atención Primaria o especializada, según el caso. Tras la sospecha clínica y confirmado el diagnóstico del síndrome metabólico, han de evaluarse cada uno de sus componentes, el riesgo cardiovascular global del paciente, diagnosticar el grado de arteriosclerosis, si ya la padece, y detectar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, en concreto diabetes *mellitus*. Interesa por último plantear un tratamiento conjunto de los diversos componentes del síndrome metabólico, y también de la arteriosclerosis y diabetes *mellitus* si ya han aparecido. Ninguna actuación puede evaluarse sin un seguimiento del cumplimiento y resultado de las actuaciones instauradas. Desde la Atención Primaria se derivará a la atención especializada cuando sea necesario.

Summary

The initial evaluation of the metabolic syndrome includes one complete clinical history and exploration and the application of some complementary tests, at level of primary or specialized attention according to the case. The doctor will confirm the diagnose of the metabolic syndrome after making the clinical suspicion. All the components and the global cardiovascular risk of the patient will be evaluated. The arteriosclerosis degree will be diagnosed and alterations of the hydrocarbon metabolism, in concrete diabetes mellitus, will be detected. In the end a joint treatment of all the components of the metabolic syndrome will be considered, and of arteriosclerosis and diabetes mellitus if they have appeared. All the performances need a pursuit of the fulfillment and results obtained. The doctor of primary attention will derive the patient to the specialized attention when necessary.

Saber orientar al paciente con síndrome metabólico es un auténtico ejercicio de destreza clínica por cuanto supone detectar, evaluar y tratar cada uno de los componentes del mismo teniendo en cuenta que el conjunto representa en este caso más que la suma de sus partes y que el grado de relación entre ellos es muy estrecho. La Tabla 1 muestra el esquema que orienta al clínico para abordar ordenadamente en la clínica el síndrome metabólico.

Herramientas para la evaluación del síndrome metabólico

Las herramientas que nos permitirán esta evaluación completa son las propias de la medicina clínica. La evaluación inicial debe incluir:

- Una historia clínica completa: se ha de recoger información acerca de los antecedentes personales y familiares, el entorno socio-personal, el consumo de medicamentos y productos de pa-

Tabla 1. Esquema de evaluación clínica del síndrome metabólico

1. Sospechar y diagnosticar el síndrome metabólico cuando aparezca alguno de sus componentes.
2. Evaluar los componentes del síndrome metabólico:
 - Descartar causas secundarias de resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad.
 - Catalogar el tipo y grado de hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y obesidad.
 - Buscar lesiones producidas sobre los órganos diana de la hipertensión arterial, la dislipemia, obesidad y diabetes *mellitus*.
 - Diagnosticar y tratar otras patologías asociadas al síndrome metabólico, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad y diabetes *mellitus*.
3. Evaluar el riesgo cardiovascular global del paciente y diagnosticar el grado de arteriosclerosis si ya la padece.
4. Detectar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, y en concreto de diabetes *mellitus*.
5. Plantear un tratamiento conjunto de los diversos componentes del síndrome metabólico.
6. Seguimiento del cumplimiento y resultado de las actuaciones instauradas.

rafarmacia, alergias medicamentosas, hábitos tóxicos con especial interés sobre el consumo de tabaco, alcohol y drogas, hábitos de vida, alimento y ejercicio físico, aparición, desarrollo y antigüedad de los diferentes componentes del síndrome metabólico, etc. Interesa especialmente recoger datos sobre la evolución del peso y los hábitos alimentarios y de ejercicio físico. Habrá de concluirse con una rápida anamnesis por órganos y aparatos.

- Una exploración clínica exhaustiva, sin olvidar en ningún caso las medidas antropométricas (peso, talla, diámetro de cintura), auscultación cardipulmonar y de carótidas, exploración de miembros (signos de insuficiencia venosa), palpación de pulsos periféricos (enfermedad arterial periférica), fondo de ojo (retinopatía hipertensiva o diabética), etc.
- Determinación de pruebas analíticas, entre las que no pueden faltar una muestra sanguínea basal para hemograma, glucemia, perfil lipídico, creatinina, urea, iones, ácido úrico, transaminasas, orina elemental y microalbuminuria. Hay que recordar al paciente que la extracción sanguínea en ayunas supone no tomar alimento, excepto agua, durante las 10 a 12 horas previas. Puede ser necesario completar este estudio con otras pruebas, como el test de sobrecarga oral de glucosa, que puede descubrir una intolerancia a la glucosa o una diabetes *mellitus* no detectada por la glucemia basal. Cuando se dis-

pone de insulinemia basal puede calcularse el índice HOMA, de utilidad para diagnosticar el síndrome metabólico por los criterios de la OMS. La determinación de las cifras de TSH es útil cuando se sospecha una disfunción tiroidea o para descartarla en caso de hipercolesterolemia. El estudio hormonal gonadal se ordena si hay clínica de ovarios poliquísticos.

- Se solicitará también un electrocardiograma, interesante para diagnosticar una hipertrofia ventricular izquierda en caso de hipertensión arterial, una coronariopatía silente en diabéticos o cuando hay clínica sugerente, etc.
- Podrán indicarse otras pruebas en caso de sospecha: una ecografía abdominal o pélvica para indagar la existencia de esteatosis hepática, colelitiasis o síndrome de ovarios poliquísticos, la espirometría si se sospecha insuficiencia respiratoria restrictiva en obesidades importantes, la polisomnografía ante un cuadro sospechoso de síndrome de apnea obstructiva del sueño, etc.
- Algunas pruebas pueden no encontrarse fácilmente disponibles en la práctica habitual (proteína C reactiva de alta sensibilidad, ecografía carotídea, ecocardiografía) y otras serán indicadas sólo en casos concretos por la sospecha clínica (determinaciones hormonales, arteriografías, etc.). Cuando se considere necesario, en ambas circunstancias, el paciente habrá de ser derivado al especialista correspondiente.
- Algunos pacientes concretos pueden necesitar estudios dirigidos a problemas más concretos. En una diabetes *mellitus* deben evaluarse las complicaciones crónicas, con un interrogatorio, una exploración y la solicitud de pruebas complementarias dirigidas (por ejemplo, indagar sobre la presencia de disfunción eréctil, hacer una exploración detenida de los pies y de reflejos y sensibilidad, o solicitar en la analítica las cifras de HbA1c).

1. Sospechar y diagnosticar el síndrome metabólico

En la Tabla 2 se relacionan situaciones clínicas de sospecha de síndrome metabólico.

El diagnóstico puede llevarlo a cabo cualquier médico siguiendo los criterios de la NCEP (ATP III) mediante la medida de peso, talla, presión ar-

Tabla 2. Sospecha clínica de síndrome metabólico

| |
|---|
| Obesidad |
| Dislipemia (hipertrigliceridemia o descenso de HDLc) |
| Hipertensión arterial esencial |
| Glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o diabetes <i>mellitus</i> |
| Enfermedad arteriosclerótica coronaria, vascular cerebral o periférica |
| Hiperuricemia |
| Síndrome de ovarios poliquísticos |
| Esteatosis hepática |
| Acantosis <i>nigricans</i> |
| Antecedentes familiares de síndrome metabólico |
| Antecedentes personales de diabetes gestacional |

terial, diámetro de cintura y determinación basal en sangre venosa de glucemia y triglicéridos, todos ellos fácilmente disponibles¹ (Fig. 1). Algunos autores encuentran peor correlación en el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos y obesos con síndrome metabólico cuando se calcula con estos criterios que cuando se hace con la clasificación de la OMS, pero la sencillez de la primera facilita su aplicación² hasta que se unifiquen los criterios.

2. Evaluar los componentes del síndrome metabólico

Diagnosticado el paciente, se iniciará una evaluación de los componentes del SM que padece (Fig. 1):

- Descartar causas secundarias de resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipemia y obe-

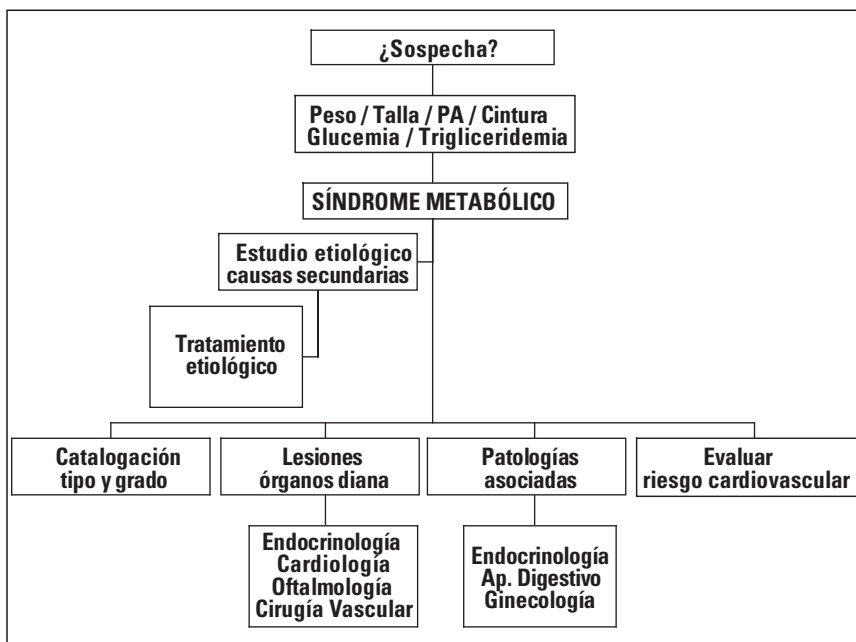
sidad: probablemente el ejercicio práctico más complicado, pero ciertamente rentable, es investigar aquellas causas solucionables de resistencia insulínica, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad.

- Catalogar el tipo y grado de hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y obesidad, tal como se ha explicado en capítulos correspondientes.
- Buscar lesiones producidas sobre los órganos diana de la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad y la diabetes *mellitus*, mediante la determinación de creatinina y microalbuminuria (lesión renal), electrocardiograma (hipertrofia ventricular izquierda), ecografía carotídea (placas de ateroma), fondo de ojo (retinopatía hipertensiva o diabética), etc.
- Diagnosticar y tratar otras patologías asociadas al síndrome metabólico, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad y diabetes *mellitus*. Para ello la orientación clínica es de gran ayuda. La presencia de roncopatía asociada a somnolencia diurna obliga a descartar el síndrome de apnea nocturna del sueño; las alteraciones menstruales asociadas a clínica de hiperandrogenismo, el síndrome de ovarios poliquísticos, etc. En otras ocasiones las determinaciones analíticas básicas serán las que den la pista, como la

sospecha de esteatosis hepática ante una determinación patológica de transaminasas o la sospecha de un hipotiroidismo por una hipercolesterolemia de aparición reciente.

3. Evaluar el riesgo cardiovascular global del paciente y diagnosticar el grado de arteriosclerosis si ya la padece

La mayoría de los sistemas de valoración del riesgo cardiovascular estiman la probabilidad de padecer un evento en un plazo de tiempo determinado, generalmente 10 años. En relación con dicho riesgo se plantean unos objetivos tera-

**Figura 1.** Algoritmo de estudio del síndrome metabólico.

peúuticos concretos, perfectamente definidos para el caso de la dislipemia (ATP III) y la hipertensión arterial (ESH/ESC), y estudiados en los capítulos correspondientes.^{1,3}

Para el cálculo del riesgo la mayoría de las guías sigue el método de Framingham,⁴ que mide riesgo coronario restringido o “eventos duros”, es decir, infarto agudo de miocardio y muerte coronaria, en un período de 10 años, mediante la edad, sexo, presión arterial, niveles séricos de colesterol total y HDLc, y presencia de tabaquismo. La cuantificación puede hacerse mediante un cálculo matemático facilitado por programas informáticos (por ejemplo, el programa CRC o bien *on line* www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol) o mediante tablas. No son válidos para edades extremas (antes de los 30 años o después de los 70).

El ATP III simplifica este cálculo limitándolo a la presencia de un número concreto de factores de riesgo (los referidos anteriormente y los antecedentes familiares de primer grado de coronariopatía precoz). La ESH/ESC, por otro lado, añade para el cálculo otros factores de riesgo (obesidad abdominal y proteína C reactiva) y, además, la presencia de condiciones clínicas asociadas y las lesiones en órganos diana.

Según el riesgo calculado, las guías lo clasifican en:

- Riesgo “bajo”: para el ATP III, cuando el riesgo absoluto es inferior al 10% sin factores de riesgo o con un solo factor de riesgo; y para la ESH/ESC, cuando el riesgo es inferior al 15%.
- Riesgo “moderado”: para el ATP III, si el riesgo absoluto es inferior al 10% junto a la presencia de dos o más factores de riesgo, o bien si el riesgo absoluto se encuentra entre el 10% y el 20%; y para la ESH/ESC, cuando el riesgo se encuentra entre el 15% y 20%.
- Riesgo “alto”: si es superior al 20% (ATP III) o entre 20% y 30% (ESH/ESC). A cualquier paciente con cardiopatía isquémica o equivalente (formas no coronarias de enfermedad arteriosclerótica o diabetes *mellitus*) se le debe considerar incluido en este grupo.
- Riesgo “muy alto”: superior al 30% (ESH/ESC) o cuando la diabetes *mellitus* asocia enfermedad cardiovascular.

Por cuanto el riesgo de la población de Framingham es superior al de la cuenca mediterránea, sería más correcto referir el riesgo a tablas como las del

proyecto SCORE, que reflejan el riesgo (en este caso, de enfermedad cardiovascular “fatal”) diferenciando países con alto riesgo, como los del norte de Europa, y otros de menor riesgo, como los del sur de Europa. Para esta escala sería “riesgo bajo” si el riesgo cardiovascular fatal es inferior al 4%, “moderado” si está entre el 4% y el 5%, “alto” si está entre el 5% y el 8% y “muy elevado” si supera el 8%.⁴

4. Detectar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, y en concreto de diabetes *mellitus*

Según el Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes *Mellitus* se consideran diabéticos ante la presencia de:

1. Síntomas de diabetes *mellitus* (poliuria, polidipsia y pérdida de peso no explicada por otras causas) junto al hallazgo de una glucemia venosa ≥ 200 mg/dl de forma casual (en cualquier momento del día).

2. Glucemia plasmática venosa basal ≥ 126 mg/dl. Entre 110 y 125 mg/dl se habla de “glucemia basal alterada”, aunque recientemente se incluye en este concepto a quienes se encuentran entre 100 y 125 mg/dl.

3. Glucemia plasmática venosa superior a 200 mg/dl después de dos horas de recibir 75 g de glucosa vía oral (“test de tolerancia a la glucosa” o “sobrecarga oral de glucosa”). Si oscila entre 140 y 200 mg/dl después de la sobrecarga oral de glucosa, se habla de tolerancia anormal a la glucosa.

5. Plantear un tratamiento conjunto de los diversos componentes del síndrome metabólico

Tratar los componentes del síndrome metabólico es una tarea fundamentalmente preventiva de enfermedad cardiovascular y diabetes *mellitus*, y como tal es una inversión costosa a corto plazo, pero rentable a más largo plazo cuando se organiza adecuadamente.

Es imprescindible centrar la atención del tratamiento del síndrome metabólico en el de la obesidad, porque es la obesidad abdominal el centro etiopatogénico de muchas de sus consecuencias. Su tratamiento ha demostrado ayudar a controlar otros componentes del mismo y su control mejora la respuesta al tratamiento farmacológico. La

pérdida de peso del paciente con sobrepeso u obesidad produce disminución de la masa de tejido graso visceral, lo que contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina y la presión arterial desde los primeros momentos del descenso de peso, así como a reducir los niveles de triglicéridos y de LDLc, junto a la elevación de los niveles de HDLc. En pacientes con resistencia insulínica y diabetes *mellitus* tipo 2 disminuyen además las cifras de TNF- α y proteína C reactiva, marcadores inflamatorios del síndrome metabólico.⁵ En pacientes sin diabetes *mellitus* la pérdida de peso y el aumento de actividad física reduce el riesgo de desarrollar diabetes en más de un 50%.⁶ Puede plantearse el uso de medicamentos que ayuden a la pérdida de peso, considerando que la respuesta en cuanto a descenso de peso con sibutramina en pacientes obesos con presión arterial controlada o con diabetes *mellitus* tipo 2 es menor que en los estudios de sujetos sin comorbilidades y que la sibutramina no se debe administrar si la presión arterial está mal controlada o hay antecedentes de coronariopatía, fallo cardíaco congestivo, arritmias cardíacas o de accidentes cerebrovasculares. La pérdida de peso conseguida con la ayuda del orlistat también es menor en los diabéticos que en los no diabéticos, aunque puede utilizarse con menor riesgo en estos pacientes. El orlistat tiene la ventaja de disminuir la incidencia de aparición de diabetes *mellitus* y de mejorar los factores de riesgo; en concreto, consigue un descenso del nivel de colesterol mayor de lo esperado por la pérdida de peso.⁷ La inhibición de los receptores CB1 del sistema cannabinoide de próxima introducción son herramientas prometedoras en este sentido, ya que consiguen asociar a la pérdida de peso una reducción del diámetro de la circunferencia de la cintura y mejorías del perfil lipídico mayores a las observadas por la propia pérdida de peso, cambios que parecen justificados por una mejoría de la resistencia insulínica y un descenso del número de pacientes con síndrome metabólico.⁸

Los cambios en los hábitos de vida en el síndrome metabólico adquieren un protagonismo especial, no sólo en cuanto a recomendaciones dietéticas, sino también al ejercicio físico y abandono del hábito tabáquico, evitar el abuso del alcohol y, en el caso de hipertensión arterial, la limitación del sodio. El ejercicio físico mejora la sensibilidad a la in-

sulina incluso sin pérdida de peso,⁹ siempre que se pueda mantener en el tiempo.

El tratamiento de la hipertensión arterial, la dislipemia y la obesidad sigue criterios más estrictos, de forma que los pacientes con diabetes *mellitus* tienen una consideración especial en las guías terapéuticas sobre dislipemia e hipertensión arterial, en función de su especial riesgo cardiovascular.^{10,11} Esta misma razón nos permite ser también estrictos en pacientes con síndrome metabólico que no padezcan diabetes *mellitus* pero se encuentren sometidos a un alto riesgo. No sólo se necesita rigor en el tratamiento, sino también hacer algunas matizaciones en cuanto al tipo de medicación. Por ejemplo, la mejoría de la resistencia a la insulina obtenida frenando el sistema renina-angiotensina-aldosterona como tratamiento de la hipertensión del paciente con síndrome metabólico nos permite retrasar el desarrollo de diabetes *mellitus* y consigue beneficios añadidos en pacientes que ya la padecen.

Por las alteraciones de la coagulación del síndrome metabólico es recomendable la antiagregación plaquetaria, plenamente aceptada para los pacientes con cardiopatía isquémica y en prevención primaria también en los diabéticos a partir de los 30 años, especialmente si padecen alguno de los componentes del síndrome metabólico. Se utiliza generalmente ácido acetil-salicílico a dosis entre 81-325 mg/día,¹² siempre que no haya alergia a la medicación y los pacientes no presenten alguna contraindicación y tengan buena tolerancia. Por el alto riesgo coronario la antiagregación ha de considerarse asimismo adecuada en el síndrome metabólico, aunque estos pacientes no padezcan diabetes *mellitus*.

Como perspectivas farmacológicas específicas para el síndrome metabólico sabemos que tanto la metformina mediante la disminución de la producción hepática de glucosa¹³ como las glitazonas disminuyendo la resistencia insulínica a nivel del músculo esquelético y adiposo mejoran la resistencia a la insulina. Los inhibidores de la α -glucosidasa intestinal mejoran también la resistencia insulínica en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2,¹⁴ mediante la mejoría de la glucemia posprandial. El uso de todos estos medicamentos queda todavía limitado a pacientes diabéticos, aunque han demostrado retrasar la aparición

de diabetes y mejorar otros aspectos del síndrome metabólico.¹⁵

6. Seguimiento del cumplimiento y resultado de las actuaciones instauradas

Procurar la obtención de los objetivos terapéuticos propuestos para el síndrome metabólico es sólo un primer paso, ya que el problema más difícil es conseguir mantenerlos el tiempo suficiente como para prevenir sus consecuencias.

Después de una evaluación inicial y planteado el tratamiento adecuado a cada caso, el seguimiento es individualizado para cada paciente según el número y la gravedad de los factores de riesgo presentes y los objetivos de control buscados inicialmente y conseguidos en cada revisión. Como norma general, el control de objetivos y revisión evolutiva y terapéutica se puede llevar a cabo entre 1 y 3 meses cuando se hagan cambios del estilo de vida o se introduzca algún fármaco, y a los 6 meses cuando el tratamiento se considera establecido. En la revisión anual se solicitará la microalbuminuria, que confiere un alto riesgo de muerte cardiovascular.¹⁶ Una determinación lipídica anual es suficiente en pacientes que han conseguido sus objetivos terapéuticos.

Derivación a la atención especializada

Aunque el cribado de los factores de riesgo cardiovascular, el diagnóstico de síndrome metabólico y el manejo inicial de estos factores corresponden en la mayor parte de los casos a la Atención Primaria, cualquier médico ha de conocerlos y hacer la derivación a otro especialista cuando sea necesario, por ejemplo:

1. Si se quiere confirmar el diagnóstico de síndrome metabólico mediante criterios de la OMS, que necesita determinación de índices de resistencia a la insulina.
2. Si es necesario evaluar causas secundarias del síndrome metabólico, pueden colaborar endocrinólogos (sospecha de feocromocitoma, hipercortisolismo o hiperaldosteronismo), nefrólogos (nefropatía, insuficiencia renal), etc.
3. Si es necesario evaluar las consecuencias del síndrome metabólico, pueden ayudar cardió-

logos (cardiopatía isquémica, anomalías del electrocardiograma, clínica atípica en diabéticos), cirujanos vasculares (arteriopatía periférica), oftalmólogos (retinopatía diabética, hipertensiva, cataratas), etc.

4. Si se necesita un control metabólico multifactorial, el endocrinólogo ayudará en las diabetes *mellitus* y dislipemias de difícil control, y en general en todo paciente diabético complicado.

Bibliografía

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; **110**: 227-39.
2. Vidal J. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. *Endocrinol Nutr* 2004; **51**: 531-3.
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**: 1011-53.
4. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; **83**: 356-62.
5. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; **115**: 375-41S.
6. Toumilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, HamaLainen H, Ilanne-Parikka P, *et al.* Prevention of type 2 diabetes *mellitus* by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001; **344**: 1343-50.
7. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, *et al.* Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease. *Circulation* 2004; **110**: 2952-67.
8. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S, for the RIO-Europe Study Group. 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.
9. Kendall DM, Sobel BE, Coulston AM, Harment ALP, McLean BK, Peragallo-Dittko V, *et al.* The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2003; **14**: 335-48.
10. Einhorn D. American College of Endocrinology position Statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; **9** (supl 2): 5-21.
11. Olefsky J. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *J Clin Invest* 2000; **106**: 467-72.
12. American Diabetes Association. Tratamiento con aspirina en la diabetes. *Diabetes Care* (edición en español) 2003; **4/6**: 329-30.
13. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabet Rev* 1998; **6**: 89-131.
14. Chiasson JL, Josse RG, Leitter LA, Mihic M, Nathan DM, Palmason C, *et al.* The effect of acarbose on insulin sensibility in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1996; **19**: 1190-3.
15. Consenso del grupo de trabajo Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a la diabetes *mellitus* tipo 2. Documentos Medicina Clínica.
16. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; **24**: 683-9.