

Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento

Metabolic syndrome: diagnosis and treatment

Daniele Q. Fucciolo Penalva¹

Penalva DQF. Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento. Rev Med (São Paulo). 2008 out.-dez.;87(4):245-50.

RESUMO: A síndrome metabólica é definida com um grupo de fatores de risco que diretamente contribuem para o desenvolvimento de doença cardiovascular e/ou diabetes do tipo 2. A obesidade abdominal e a resistência à insulina parecem ter um papel fundamental na gênese desta síndrome. Seu tratamento deve ter como objetivo estimular mudanças no estilo de vida, que promovam a perda de peso.

DESCRITORES: Obesidade. Doenças cardiovasculares. Diabetes Mellitus. Hipertensão. Resistência à insulina.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) tem sido alvo de muitos estudos nos últimos anos. Ela pode ser definida como um grupo de fatores de risco interrelacionados, de origem metabólica, que diretamente contribuem para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) e/ou diabetes do tipo 2. São considerados como fatores de risco metabólicos: dislipidemia aterogênica (hipertrigliceridemia, níveis elevados de apolipoproteína B, partículas de LDL-colesterol pequenas e densas e níveis baixos de HDL-colesterol), hipertensão arterial, hiperglicemia e um estado pró-inflamatório e pró-trombótico¹.

Ainda não se estabeleceu uma causa única ou múltiplas causas para o desenvolvimento da SM, mas

sabe-se que a obesidade abdominal e a resistência à insulina parecem ter um papel fundamental na gênese desta síndrome¹.

Existem muitas definições para a Síndrome Metabólica (SM): NCEP/ATP III¹; IDF², OMS³ e outras, porém a definição da NCEP/ATP III é a mais amplamente usada, tanto na prática clínica como em estudos epidemiológicos. Trata-se de um *guideline* com foco no risco cardiovascular, que não usa como critério obrigatório a evidência de anormalidades na insulina ou na glicemia. Apesar de este *guideline* considerar a doença cardiovascular como desfecho primário da SM, muitos dos portadores desta síndrome apresentam resistência à insulina, o que lhes confere um risco aumentado para o desenvolvimento do diabetes do tipo 2.

Os critérios da NCEP/ATP III encontram-se na Tabela 1.

¹. Residência em Endocrinologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Doutorado pelo Departamento de Clínica Médica em 2007.

Endereço para correspondência: Daniele Q. F. Penalva. Hospital Universitário da USP. Av. Lineu Prestes, 2565 - 4º andar. CEP: 05508-000. São Paulo, SP. E-mail: daniele.penalva@hu.usp.br

TABELA 1. Critérios da NCEP/ATP III

Parâmetro	Número de alterações ≥ 3 de:
Glicose	≥ 100 mg/dL ou em tratamento para hiperglicemia
HDL-colesterol	Homens: < 40 mg/dL ou em tratamento para HDL baixo Mulheres: < 50 mg/dL ou em tratamento para HDL baixo
Triglicérides	≥ 150 mg/dL ou em tratamento para triglicérides elevados
Obesidade	Cintura ≥ 102 cm para homens ou ≥ 88 cm para mulheres
Hipertensão	$\geq 130 \times 85$ mmHg ou em tratamento medicamentoso para HAS

A síndrome metabólica no Brasil

Em 2007, Salaroli et al.⁴ realizaram um estudo transversal em Vitória-ES, com 1.663 indivíduos com idades de 25 a 64 anos e mostraram que a prevalência da SM, de acordo com os critérios da NCEP/ATP III, é de quase 30% para a população geral, sendo maior com o avançar da idade: 15,5% na faixa entre 25 e 34 anos e 48,3% na faixa entre 55 e 64 anos.

Também em 2007, foi publicado um estudo transversal de Marquezine et al.⁵, com 1.561 indivíduos de uma área urbana, que mostrou uma prevalência de SM de 25,4% nesta população estudada, sendo cada vez maior com o avançar da idade, especialmente em mulheres, e com a piora do nível sócio-econômico.

Nakazone et al.⁶, em 2007, realizaram um estudo para analisar o perfil bioquímico e caracterizar SM a partir de critérios propostos por NCEP/ATP III e IDF, com o intuito de verificar a predisposição para doença cardiovascular em 340 indivíduos (200 pacientes e 140 controles). A prevalência de SM no grupo de pacientes foi de 35,5%, segundo os critérios na NCEP/ATP III, e de 46%, segundo os critérios da IDF.

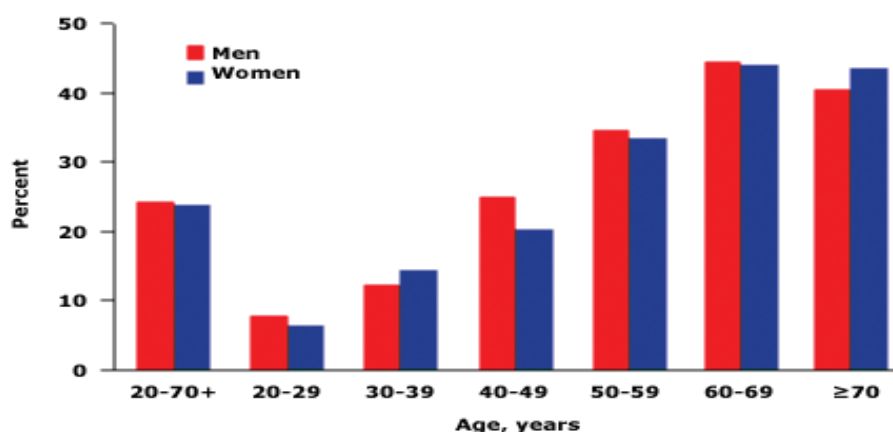
Marcondes et al.⁷ realizaram um estudo trans-

versal com o objetivo de determinar a prevalência, características e preditores da síndrome metabólica em 73 mulheres com a síndrome dos ovários policísticos. A prevalência da síndrome metabólica foi de 38,4%, estando ausente nas mulheres com índice de massa corporal normal ($n = 18$) e presente em 23,8% das com sobrepeso ($n = 17$), 62,9% das obesas ($n = 28$) e 85,5% das obesas mórbidas ($n = 7$). Quando comparadas, as mulheres com síndrome metabólica apresentaram uma idade mais avançada ($27,3 \pm 5,3$ vs. $24,2 \pm 4,6$ anos; $p = 0,031$) e um índice de massa corporal maior ($36,3 \pm 7,7$ vs. $26,9 \pm 5,4$; $p < 0,001$) que as mulheres sem a síndrome.

A síndrome metabólica no mundo

Em 2002, Ford et al.⁸ publicaram os resultados de um estudo transversal que tinha como objetivo determinar a prevalência da SM nos Estados Unidos de acordo com os critérios da ATP III. Foram analisados 8814 indivíduos com 20 anos de idade ou mais. A prevalência de SM foi de 21,8% (sem ajuste para idade) e 23,7% (ajustada para idade), sendo mais alta em pessoas mais velhas (43,5% em indivíduos com idades entre 60 e 69 anos).

GRÁFICO 1. Prevalência de SM nos Estados Unidos, segundo faixa etária



Adaptado de: Jama. 2002;287:356-9.

Um estudo publicado em 2003 de Park et al.⁹ demonstrou que a SM estava presente em mais de 20% da população adulta americana e que variava significativamente de acordo com a etnia: 13,9% em homens negros e 27,2% em mulheres de origem hispânica.

Em 2003, Miccoli et al.¹⁰ realizaram um estudo transversal com 2.100 indivíduos na região de Lucca, na Itália, que mostrou uma prevalência de SM na população geral de 18% em mulheres e 15% em homens, segundo os critérios da ATP III. Além disso, notaram que, em pessoas mais velhas, a prevalência era maior (25% em indivíduos com mais de 70 anos).

Hu et al.¹¹, em 2004, publicaram um estudo que avaliou 11 coortes européias, totalizando 6156 homens e 5356 mulheres, não-diabéticos, com idades entre 30 e 89 anos, com cerca de 8 anos de seguimento. Segundo os critérios modificados da OMS utilizados, a prevalência de SM entre os europeus é de 15% (15,7% em homens e 14,2% em mulheres).

Fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica

O excesso de peso é o principal fator de risco para o desenvolvimento da SM. O estudo NHANES III⁹ mostrou que de acordo com os critérios da ATP III, teriam síndrome metabólica:

- 4,6% dos homens com IMC normal;
- 22,4% dos homens com sobrepeso;
- 59,6% dos homens obesos;
- 6,2% das mulheres com IMC normal;
- 28,1% das mulheres com sobrepeso;
- 50,0% das mulheres obesas.

A obesidade contribui para a hipertensão, níveis elevados de colesterol total, baixos níveis de HDL-colesterol e hiperglicemia, que por si próprios estão associados a um risco elevado de doença cardiovascular. A obesidade abdominal se correlaciona com fatores de risco metabólicos, pois o excesso de tecido adiposo libera produtos que aparentemente exacerbam este risco. O *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS)¹² mostrou que o melhor preditor para SM seria a circunferência abdominal elevada. Em homens, com a circunferência abdominal > 102 cm, a incidência de SM em 5 anos poderia chegar a 46%.

Um outro fator de risco para a SM é a resistência à insulina, que geralmente acompanha a obesidade¹³. Porém, em algumas populações, como os sul-asiáticos, por exemplo, existe um componente genético que pode levar à resistência à insulina mesmo em pessoas com peso normal ou sobrepeso,

contribuindo para uma alta prevalência de diabetes e de doença cardiovascular prematura. A resistência à insulina nos músculos predispõe intolerância à glicose, que pode ser exacerbada pela gliconeogênese hepática, devido à resistência à insulina no fígado.

A prevalência da SM aumenta com o avançar da idade, alcançando o pico na sexta década de vida para homens e na oitava década de vida para mulheres. A prevalência também é maior em pessoas de baixa renda (principalmente em mulheres), em tabagistas e em homens sedentários⁹.

A síndrome metabólica como fator de risco cardiovascular

A SM aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardio-vasculares, provavelmente devido à resistência à insulina e não tanto à obesidade. Meigs et al.¹⁴ demonstraram esta associação em um estudo longitudinal com 2902 indivíduos, divididos em 3 grupos: peso normal (IMC < 25 Kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 Kg/m²) e obesidade (IMC > 30 Kg/m²). Entre os indivíduos de peso normal, 7% eram portadores da SM, e o risco relativo para DCV foi de 3,01 (IC 95%, 1,68-5,41). Entre os obesos, 37% não preenchem critérios para SM e o risco relativo para DCV foi de 2,13 (IC 95%, 1,43-3,18).

Uma meta-análise publicada em 2006 mostrou a evidência de que a SM aumenta o risco de DCV, sobretudo em mulheres. O risco relativo (RR) para eventos cardio-vasculares e óbito em pessoas com SM foi de 1,78 (IC 95%, 1,58-2,00). Mesmo ajustando-se para os tradicionais fatores de risco cardiovasculares, a associação permanece (RR 1,54, IC 95%, 1,32-1,79)¹⁵.

Uma outra meta-análise, publicada em 2005, mostrou que, quando se utilizam as definições da NCEP para SM, o risco relativo para DCV é de 1,65 (IC 95%, 1,38-1,99) e, quando a definição de SM é feita pelos critérios da OMS, o risco relativo para DCV fica em torno de 1,93 (IC 95%, 1,39-2,67)¹⁶.

Recentemente, demonstrou-se que a elevação da proteína C reativa (preditor de eventos cardiovasculares)¹⁷, bem como do fator inibidor da ativação do plasminogênio (PAI-1) e do fibrinogênio¹⁸, que caracterizam um estado pró-inflamatório e pró-trombótico, está associada à resistência à insulina.

A síndrome metabólica como fator de risco para diabetes

O diabetes mellitus é uma doença complexa causada por fatores genéticos e ambientais. Muitos pacientes diabéticos apresentam resistência à insulina e SM antes mesmo do diagnóstico de diabetes, o que foi comprovado por vários estudos, que demonstraram

a forte associação entre a SM e o risco de desenvolvimento de diabetes.

O estudo de Meigs¹⁴ de 2006 demonstrou que, em indivíduos com peso normal, 7% eram portadores da SM e o risco relativo para diabetes foi de 3,97 (IC 95%, 1,35-11,6). Entre os obesos, 37% não preenchiavam critérios para SM e o risco relativo para diabetes foi de 10,3 (IC 95%, 5,44-19,5).

A meta-análise publicada por Ford¹⁶ em 2005 mostrou que o risco relativo para diabetes era de 2,99 (IC 95%, 1,96-4,57), quando a definição de SM era feita pelos critérios da NCEP.

O estudo *Framingham Offspring*¹⁹ utilizou os critérios da NCEP modificados para definir SM e determinar a prevalência de diabetes em uma coorte de 3323 indivíduos de meia-idade, com seguimento de 8 anos. O risco relativo para diabetes em homens foi de 6,92 (IC 95%, 4,47-10,81) e 6,90 (IC 95%, 4,34-10,94) para mulheres. Além disso, demonstrou que o risco atribuível na população para diabetes associado com a SM foi de 62% em homens e 47% em mulheres.

Tratamento

A ATPIII recomenda que a obesidade seja o alvo principal do tratamento da SM²⁰. A perda de peso melhora o perfil lipídico, abaixa a pressão arterial e a glicemia, além de melhorar a sensibilidade à insulina, reduzindo o risco de doença aterosclerótica. Este tratamento deve ser baseado em modificações do estilo de vida: aumento da atividade física e modificação da alimentação, evitando uma dieta aterogênica.

A dieta recomendada para os portadores de SM deve ser composta por carboidratos complexos e integrais (representando entre 45 e 65 % do valor

calórico total diário), proteínas (10-35% do valor calórico diário total) e gorduras (20-35% do valor calórico diário total), dando-se preferência às gorduras mono e poliinsaturadas. Além disso, deve haver um controle da ingestão de sódio, que tem significativo impacto no controle da pressão arterial²⁰.

Em relação aos exercícios físicos, o recomendado é praticar pelo menos 30 minutos de atividade aeróbica de moderada intensidade, diariamente. Mesmo que o exercício físico não promova uma perda de peso significativa, existem evidências de que haja redução do tecido adiposo visceral. A atividade aeróbica melhora a homeostase da glicose, promovendo o transporte de glicose e a ação da insulina na musculatura em exercício. Além disso, melhora o perfil lipídico, aumentando os níveis de HDL-colesterol e diminuindo os triglicérides²⁰.

Além do tratamento da obesidade, o tratamento medicamentoso dos componentes da SM deve ser considerado, quando não há melhora destes apesar das mudanças de estilo de vida, para que haja diminuição do risco de doença aterosclerótica. Até o momento não existe nenhuma droga específica recomendada para tratamento da SM. As recomendações para o tratamento medicamentoso devem seguir os *guidelines* estabelecidos para cada fator de risco.

O uso das estatinas no tratamento da dislipidemia aterogênica reduz o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com SM. Os fibratos também melhoram o perfil lipídico desses pacientes, com capacidade de reduzir a aterogênese²¹. O mesmo é válido para o tratamento da hipertensão arterial e da hiperglicemia.

A Tabela 2 sumariza a proposta da *American Heart Association* e do *National Heart, Lung and Blood Institute* para o tratamento da SM²²:

TABELA 2. Proposta da *American Heart Association* e do *National Heart, Lung and Blood Institute* para o tratamento da SM

	Objetivos
Estilo de vida Obesidade Abdominal	Ano 1: Reduzir o peso corporal em 7-10% Depois, tentar alcançar o IMC < 25 Kg/m ²
Sedentarismo	Mínimo de 30' de exercício moderado/intenso, no min. 5x/semana
Dieta aterogênica	↓ gordura saturada, ↓ gordura trans, ↓ colesterol
HAS	Reduzir a pressão arterial para < 140 x 90 mmHg
Hiperglicemia	Glicemia de jejum alterada: ↓ peso e ↑ atividade física DM2: Manter HbA1C < 7%
Estado pró-trombótico	AAS em baixas doses para pacientes de alto risco

Adaptado de: *Circulation*. 2005;112:2735.

CONCLUSÃO

A Síndrome Metabólica é uma entidade complexa, sem ainda uma causa bem estabelecida. Sua prevalência aumenta com o excesso de peso, principalmente com a obesidade abdominal, e está associada a um aumento de risco de doenças cardiovasculares e de diabetes do tipo 2. Independentemente dos critérios utilizados para seu diagnóstico, é de comum acordo que mudanças no estilo de vida, com o objetivo primário de perda de peso, sejam introduzidas.

Casos clínicos para discussão

Caso Clínico 1

FCP, 39 anos, masculino. Procurou um cardiologista pois, durante exames de rotina, apresentou níveis elevados de triglicérides. Refere ter boa saúde, nega tabagismo e etilismo, mas é sedentário.

Ao exame físico, o que chama a atenção é PA 142 x 94 mmHg e a circunferência abdominal de 104 cm. Peso 83,6 Kg, Altura 1,78m, IMC 26,38. O restante do exame físico não apresenta alterações.

Exames laboratoriais:

Glicemia 98 mg/dL, Colesterol total 173 mg/dL, HDL 37 mg/dL, LDL 80 mg/dL, Triglicérides 270 mg/dL

Caso Clínico 2

DGB, 45 anos, feminino. Procurou cardiologista para fazer um "check up". Sente-se muito gorda e está preocupada com sua saúde. Nega doenças. Refere fazer caminhadas 2 vezes por semana, por cerca de 30 minutos. Fuma ½ maço/dia há 20 anos. Nega etilismo.

Ao exame físico, apresentava PA 124 x 86 mmHg, peso 92,5Kg, Altura 1,63m, IMC 34,82, circunferência abdominal 99,8.

Exames laboratoriais:

Glicemia 95 mg/dL, Colesterol total 208 mg/dL, HDL 67 mg/dL, LDL 122 mg/dL, Triglicérides 93 mg/dL

Perguntas

1. Qual deste pacientes apresenta síndrome metabólica?

Resposta: O paciente do caso clínico 1 preenche 4 critérios para ser definido como portador de síndrome metabólica, de acordo com a definição da NCEP/ATP III: circunferência abdominal > 102 cm, HDL baixo (< 40 mg/dL), triglicérides elevados (>150 mg/dL) e hipertensão arterial (> 130 x 85 mmHg). Embora o paciente do caso clínico 2 seja obeso, e a obesidade por si só é um fator de risco para doenças cardiovasculares, esse paciente não preenche os critérios necessários para ser definido como portador de síndrome metabólica.

2. Quais são as orientações que o paciente do caso clínico 1 deve receber?

Resposta: Este paciente não está muito acima do peso, mas como tem síndrome metabólica e, por isso, apresenta um risco bastante elevado de desenvolver doenças cardiovasculares e/ou diabetes, deve ser encorajado a mudar seu estilo de vida: adotar uma alimentação mais saudável e praticar atividades físicas aeróbicas, como caminhar diariamente por pelo menos 30 minutos.

Espera-se que com estas mudanças ele perca peso, para manter seu ICM < 25 Kg/m² e sua circunferência abdominal < 102 cm. Além disso, espera-se que melhore seus níveis pressóricos e seu perfil lipídico. Caso não consiga melhorar estes parâmetros só com medidas não-farmacológicas, o médico deve considerar um tratamento medicamentoso.

3. Quais são as orientações que o paciente do caso clínico 2 deve receber?

Resposta: A paciente do caso clínico 2 deve perder peso, adotando hábitos de vida saudáveis: melhorar a qualidade da alimentação e aumentar a frequência da atividade física que já pratica. Além disso, deve ser fortemente encorajada a parar de fumar. Caso não consiga melhorar a perda de peso só com medidas não-farmacológicas, o médico deve considerar um tratamento medicamentoso.

Penalva DQF. Metabolic syndrome: diagnosis and treatment. Rev Med (São Paulo). 2008 out.-dez.;87(4):245-50.

ABSTRACT: The metabolic syndrome is defined as a group of risk factors that contribute to the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes. Central obesity and insulin resistance may play a role in the genesis of this syndrome. The main objective of the treatment is to lose weight by promoting lifestyle changes.

KEYWORDS: Obesity. Cardiovascular diseases. Diabetes Mellitus. Hypertension. Insulin resistance.

REFERÊNCIAS

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckert RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52; erratum in 2005;112(17):e285-e290.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23:469-80.
3. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999 [cited 2009 Jan 21]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf.
4. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MCB. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES – Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(7):1143-52.
5. Marquezine GF, Oliveira CM, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: Social class and gender-specific interaction. *Int J Cardiol*. 2008;129(2):259-65.
6. Nakazone MA, Pinheiro A, Braile MC, Pinhel MA, de Sousa GF, Pinheiro S Jr, et al. Prevalence of metabolic syndrome using NCEP-ATPIII and IDF definitions in Brazilian individuals. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(5):407-13.
7. Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(6):972-9.
8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
9. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):427-3.
10. Marccoli R, Bianchi C, Odoguardi L et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15:250-4.
11. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K, DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066-76.
12. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004;27(3):788-93.
13. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):937-43.
14. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2906-12.
15. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Ervin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):403-14.
16. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. A summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1769-78.
17. Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Mukkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation*. 2000;102(1):42-7.
18. Festa A, D'Agostino Jr R, Mykkanen L et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:562.
19. Wilson PW, D'Agostino Jr R, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066-72.
20. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29(7):777-822.
21. Grundy SM, Brewer Jr B, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C, American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
22. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckert RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.