

**Estudo da prevalência da síndrome metabólica e da
contribuição relativa dos seus componentes em indivíduos
adultos do distrito de Bragança**

José Eduardo de Araújo Teixeira

*Dissertação apresentada à Escola Superior de Educação do Instituto Politécnico de
Bragança para obtenção do grau de Mestre em Exercício e Saúde.*

Orientado por:
José Augusto Afonso Bragada
Pedro Miguel Queirós Pimenta de Magalhães

**Junho
2022**

**Estudo da prevalência da síndrome metabólica e da
contribuição relativa dos seus componentes em indivíduos
adultos do distrito de Bragança**

José Eduardo de Araújo Teixeira

*Dissertação apresentada à Escola Superior de Educação do Instituto Politécnico
de Bragança para a obtenção do grau de Mestre em Exercício e Saúde, ao
abrigo do artigo 20º do Decreto-Lei 74/2006, de 24 de março.*

Orientado por:
José Augusto Afonso Bragada
Pedro Miguel Queirós Pimenta de Magalhães

**Junho
2022**

Esta dissertação foi desenvolvida no âmbito do Projeto GreenHealth – Estratégias digitais baseadas em ativos biológicos para melhorar o bem-estar e promover a saúde verde, com a referência Norte-01-0145-FEDER-000042, financiado pelo Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) através do Programa Operacional Regional do Norte 2020.



Ficha de catalogação

Teixeira, J. (2022). Estudo da prevalência da síndrome metabólica em indivíduos adultos do distrito de Bragança. Escola Superior de Educação, Instituto Politécnico de Bragança. Bragança, Portugal, Abril 2022.

Dedicado aos meus,
(Minha família)

Agradecimentos

Ao Professor José Bragada e ao Professor Pedro Magalhães por serem referências maiores e me proporcionarem um contexto de excelência para a investigação científica. Não fosse esse impulso e não teríamos nenhuma das “cacharrarias”.

À Unidade de Saúde de Santa Maria da Unidade Local de Saúde do Nordeste (ULSNE), especialmente aos médicos de família João A. Bragada, Joana P. Coelho, Isabel G. Pinto e Luís P. Reis, pela oportunidade e colaboração nas fases de rastreio e intervenção do Projeto GreenHealth.

À Professora Paula Odete e à Carla Fontes pelo sempre célere apoio logístico e administrativo na gestão do projeto, bem como pela amabilidade e simpatia.

Ao Carlos Duarte, Laissa Saldanha e João Pontes pelo companheirismo, amizade e trabalho no âmbito do Projeto GreenHealth. A concretização de muitos dos seus objetivos se deveu à vossa inclusão, persistência e dinamismo nesta “*dream team* das metabólicas”.

Aos Professores Jorge Morais e Pedro Forte pelos conselhos, revisões e debates, fomentadores de uma maior maturidade científica e de infundáveis modelos de equações estruturais.

Ao Professor Miguel Monteiro pelo incentivo de que uma coabitação entre o mestrado e o processo de doutoramento seria possível.

À Gi e ao Philippe, pelas constantes conversas e palavras de entusiasmo ao longo deste trajeto, bem como pelo *upgrade* tecnológico nas recolhas de dados do Projeto GreenHealth.

Às minhas irmãs. Por mais que a vida siga o seu curso natural, certo será que nunca deixarei de ser o mais pequeno dos três. Em parte, todos estes graus se devem à vossa pedagogia. Estendo aos meus sobrinhos e aos meus cunhados, porque nada se faz sem a família por perto.

Aos meus padrinhos, por serem sempre, e para sempre, o embalo do seu afilhado.

À minha avó. Resistente de um tempo simples na sua sabedoria, minha matriarca e verdadeira referência. As nossas conversas nunca terminam.

Aos meus pais. Pai e Mãe a vós se deve mais uma vitória, só tive de encostar.

À Sandra, porque se esta viagem tem uma direção se deve ao teu sentido.

Índice

Índice de Tabelas.....	XV
Índice de Figuras.....	XVII
Artigos resultantes do conteúdo da dissertação	I
1. Introdução	1
2. Objetivos do estudo.....	10
3. Hipóteses de estudo	11
4. Material e métodos.....	12
4.1. Tipo de Estudo	12
4.2. População, amostra e processo de amostragem	12
4.3. Procedimentos éticos	13
4.4. Recolha de dados	13
4.4.1. Medidas antropométricas.....	13
4.4.2. Análise laboratorial e pressão arterial	14
4.4.3. Faixas etárias	14
4.5. Definição de SM	15
4.6. Modelo teórico	16
4.7. Procedimentos de análise	17
5. Resultados.....	19
5.1. Prevalência de SM no distrito de Bragança	19
5.2. Alteração do estado de SM	24
5.2.1. Análise descritiva e comparativa	24
5.2.3. Modelo de equações estruturais.....	26
6. Discussão.....	28
6.1. Prevalência da SM no distrito de Bragança	28
6.2. Modificação do estado de SM.....	32
7. Conclusões	36
8. Referências bibliográficas	38
ANEXOS.....	LII

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Prevalência da síndrome metabólica e dos seus componentes de acordo com o sexo.	20
Tabela 2 – Prevalência da SM de acordo com a idade, o IMC, os níveis de HDL-c e TG, a GJA, a PAS, a PAD, o PM e os diagnósticos de DM2, hipertensão e dislipidemia.	21
Tabela 3 – Razão de probabilidade ajustada para a síndrome metabólica de acordo com o sexo e a idade.	23
Tabela 4 – Comparação da variância de cada componente da SM, de acordo com o sexo, as faixas de IMC e o efeito interativo entre a faixa etária e o IMC.	25

Índice de Figuras

Figura 1 – Cronograma dos procedimentos de seleção das amostras de estudo.....	12
Figura 2 – Número de observações entre grupos etários, de acordo com o sexo.	15
Figura 3 – Modelo teórico concebido de acordo com os critérios HARM2009/JIS para medir o efeito direto para cada componente SM e o efeito indireto para a idade e composição corporal. Abreviaturas: IMC - índice de massa corporal; DBP - tensão arterial diastólica; FG – glicose em jejum; TG - triglicéridos; HDL – colesterol lipoproteico de baixa densidade; SBP - tensão arterial sistólica; WC - circunferência da cintura.	16
Figura 4 – Número de casos relatados, considerando a presença de nenhuma a cinco componentes da SM para cada faixa etária nas mulheres (a), nos homens (b) e na população total (c).	22
Figura 5 - Rácio de probabilidade ajustado e prevalência de SM através das faixas etárias.	23
Figura 6 – Modelo ajustado de goodness-of-fit para os efeitos dos componentes MetS. Analisado de acordo com: (A) população total portuguesa (SRMR = 0,0334); (B) apenas subgrupo feminino (SRMR = 0,0326); (C) apenas subgrupo masculino (SRMR = 0,303). $x_i \rightarrow y_i$: y_i depende da variável x_i ; ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$. Abreviaturas: DAP - tensão arterial diastólica; GJ – glicose em jejum; HDL-c - colesterol de lipoproteínas de alta densidade; IMC - índice de massa corporal; p – nível de significância (valor p); PAS – Pressão arterial sistólica; PC – circunferência da cintura; SM – Síndrome metabólica; SRMR – raiz quadrada média residual padronizada; TG – triglicéridos.	27

Resumo

Introdução: A compreensão do fator de ponderação de cada componente na alteração do estado da Síndrome Metabólica (SM) pode ajudar a prever a sua progressão para as doenças cardiovasculares (DCV) e metabólicas. Por outro lado, sabe-se que a prevalência de SM na população portuguesa é elevada, no entanto o último relatório epidemiológico realizado em Portugal reporta-se a 2017, sendo, por isso, necessário uma atualização destes dados.

Objetivos: (1) caracterizar a prevalência do SM e dos seus componentes numa subpopulação portuguesa adulta e idosa do distrito de Bragança, de acordo com a idade e o sexo; (2) desenvolver um modelo confirmatório, por análise de modelos de equações estruturais (MEE), para descrever e explicar o efeito direto e indireto de cada componente na alteração do estado de SM na população em estudo.

Métodos: Realizou-se uma análise observacional, retrospectiva e transversal com base nos registos clínicos de pacientes de dois centros de saúde primários (CSP) do distrito de Bragança, recolhidos entre Janeiro de 2019 e Dezembro de 2020. A amostra de estudo incluiu um total de 6570 indivíduos, com idades compreendidas entre 18 – 102 anos, concretamente 3865 mulheres ($57,37 \pm 18,67$ anos) e 2705 homens ($59,97 \pm 16,76$ anos). A SM foi definida de acordo com a definição harmonizada (HARM2009/JIS), tendo-se realizada uma regressão logística binária para analisar a prevalência da síndrome de acordo com sexo e da idade. Adicionalmente, procedeu-se a uma abordagem de MEE e a uma ANOVA bidirecional (idade \times composição corporal) para comparar a contribuição relativa de cada componente em indivíduos com SM ($n = 3581$).

Resultados: A prevalência de SM no distrito de Bragança foi de 54,51%. A prevalência de SM foi mais elevada nos homens (61,63%) do que nas mulheres (49,52%). Os homens têm 1,53 (95% OR: 1,37 – 1,72; $p < 0,001$) vezes maior probabilidade de vir a desenvolver SM em comparação com as mulheres. O risco de SM aumenta com a idade (OR: 2,68 – 42,57; $p < 0,001$), observando-se um declínio a partir dos oitenta anos (OR: 27,84, 95% IC: 19,19 – 40,38; $p < 0,001$). Os homens apresentaram maior prevalência de excesso de peso (48,50%) e obesidade (28,06%), enquanto as mulheres apresentam maior prevalência de obesidade abdominal (62,07%). O perímetro da cintura (PC) ($\beta = 0,189 - 0,373$, $p < 0,001$), a glicose em

jejum (GJ) ($\beta = 0,168 - 0,199, p < 0,001$) e a pressão arterial sistólica (PAS) ($\beta = 0,140 - 0,162, p < 0,001$) apresentaram o maior efeito direto na alteração do estado de SM na população geral e em ambos os sexos. Além disso, a pressão arterial diastólica (PAD), os triglicéridos (TG) e o colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) exibiram o efeito mais baixo e/ou sem significativo estatístico. Adicionalmente, a idade e a composição corporal apresentaram um efeito indireto na alteração do estado de SM.

Conclusões: O presente estudo observou uma elevada prevalência de SM numa subpopulação portuguesa do distrito de Bragança, apresentando um aumento quase linear ao longo da idade para ambos os sexos com um declínio a partir dos oitenta anos. Adicionalmente, a atual investigação fornece o primeiro modelo multivariado para prever a contribuição relativa de cada componente na alteração do estado de SM, especificamente numa população específica de adultos e idosos portugueses.

Palavras-chave: síndrome metabólica; prevalência regional; modelação multivariada; doenças cardiovasculares; saúde pública.

Abstract

Introduction: Understanding the factor weighting in the development of metabolic syndrome (MetS) may help to predict the progression for cardiovascular and metabolic diseases. MetS prevalence in Portuguese population is high, however an update is needed since the latest Portuguese epidemiological report is from 2017.

Objectives: (1) to examine MetS prevalence and its components in the adult and older Portuguese sub-population (Bragança District); (2) to develop a confirmatory model to describe and explain the direct and indirect effect of each component in MetS status change.

Methods: A retrospective observational cross-sectional was conducted with a community sample collected between January 2019 and December 2020 from patients' clinical records of two primary health care centers in Bragança District. A total of 6570 individuals aged 18–102 years were included for analysis, among which 3865 women (57.37 ± 18.67 years) and 2705 men (59.97 ± 16.76 years). MetS was defined according to harmonize statement (HARM2009/JIS) and a binary logistic regression was performed to analyze the prevalence of the syndrome across sex and age. A structural equation modelling (SEM) approach and a two-way ANOVA (age \times body composition) were performed to compare the relative contribution of each component in individuals with the MetS diagnosis ($n= 3581$).

Results: MetS prevalence in Bragança District was 54.51%. MetS prevalence was higher in men (61.63%) than women (49.52%). Men are 1.53 (95% OR: 1.37–1.72, $p < 0.001$) times more likely of having MetS compared to women. MetS risk increases with age (OR: 2.68–42.57, $p < 0.001$) with a decline from the eighties onwards (OR: 27.84, 95% CI: 19.19–40.38, $p < 0.001$). Men presented higher prevalence of overweight (48.50%) and obesity (28.06%) and women have higher prevalence of abdominal obesity (62.07%). Waist circumference ($\beta = 0.189\text{--}0.373$, $p < 0.001$), fasting glucose ($\beta = 0.168\text{--}0.199$, $p < 0.001$) and systolic blood pressure ($\beta = 0.140\text{--}0.162$, $p < 0.001$) had the highest direct effect on the change in MetS status in the overall population and concerning both sexes. Moreover, diastolic blood pressure (DBP), triglycerides (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) had a low or non-significant effect. Additionally, an indirect effect was reported for age and body composition involving the change in MetS status.

Conclusions: This study reported high prevalence of MetS in the Portuguese sub-population (Bragança District). A quasi-linear increase across age was verified in the MetS prevalence for both sexes with a decline from the eighties onwards. Additionally, current research provides the first multivariate model for predicting the relative contribution of each component in the MetS status change, specifically in a specific population of Portuguese adults and elders.

Keywords: metabolic syndrome; regional prevalence; multilevel modelling; cardiovascular diseases; public health

Lista de abreviaturas

NO₃⁻ – Óxido nítrico

2hPG – 2 horas de glucose plasmática

AACE – Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (em inglês, *American Association of Clinical Endocrinologists*)

AF – Atividade Física

AGL – Ácidos gordos livres

AHA/NHLBI – American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute

AIA – Anticorpos anti-insulina

ANOVA – Análise de variância univariada

ApoB – Apolipoproteína B

AVC – Acidente vasculares cerebrais

COICM – Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas

CSP – Cuidados de saúde primários

DAC – Doenças arteriais coronárias

DCV – Doenças cardiovasculares

DP – Desvio padrão

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

EGIR – Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina (em inglês

European Group for the Study of Insulin Resistance)

FFA – Ácidos gordos livres

FITT – Frequência, intensidade, tipo e tempo (em inglês, *frequency, intensity, type, time*)

GJ – Glicemia em jejum

GJA – Glicemia em jejum aumentada

GLUT4 – Proteínas transportadoras de glucose

HARM2009 – Definição harmonizada

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c

HDL-c – Colesterol de lipoproteínas de alta densidade

HTA – Hipertensão arterial

IC – Intervalos de confiança

IDF – Federação Internacional de Diabetes (em inglês, *International Diabetes Federation*)

IG – Intolerância à glicose

IMC – Índice de massa corporal máxima

INSEF – Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico

JIS – Declaração conjunta interina (*Joint Interim Statement, JIS*)

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

MARE – Síndrome metabólica e investigação das artérias (em inglês, *Metabolic syndrome and Arteries Research*)

MEE – Modelação de equações estruturais (em inglês, *Structural equation modelling, SEM*)

MORGAM – Projeto *Monica Risk, Genetics, Archiving and Monograph*

NCEP-ATP III – Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol Painel de Tratamento de Adultos III (em inglês, *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*)

NUTS – Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos

O₂ – Oxigénio

OMS – Organização Mundial de Saúde (em inglês, *World Health Organization, WHO*)

OR – *Odds ratio* (rácio de probabilidade)

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

PC – perímetro da cintura

PORMETS – Estudo da Síndrome Metabólica Portuguesa (em inglês, *Portuguese Metabolic Syndrome study*)

SM – Síndrome metabólica

SRMR – Raiz quadrada média residual padronizada

TG – Triglicéridos

TTGO – Teste de tolerância à glicose oral

ULSNE – Unidade Local de Saúde do Nordeste

VALSIM – Estudo Epidemiológico de Prevalência da Síndrome Metabólica na População Portuguesa

β – Beta (coeficientes de determinação e/ou coeficientes de regressão padronizados)

η² – Eta ao quadrado

Artigos resultantes do conteúdo da dissertação

Artigos publicados:

Teixeira JE, Bragada JA, Bragada JP, Coelho JP, Pinto IG, Reis LP, et al. Structural Equation Modelling for Predicting the Relative Contribution of Each Component in the Metabolic Syndrome Status Change. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Jan;19(6):3384.

Teixeira JE, Bragada JA, Bragada JP, Coelho JP, Pinto IG, Reis LP, et al. The prevalence of metabolic syndrome and its components in Bragança District, North-Eastern Portugal: A retrospective observational cross-sectional study. *Revista Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo*. 2022 Jul;17(1-2):51–57.

1. Introdução

A Síndrome Metabólica (SM) pode ser definida como uma conjugação de fatores de risco, interrelacionados e de origem metabólica, que são preditores diretos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e metabólicas (1,2). Os fatores de risco considerados para o diagnóstico de SM são a obesidade central, a disglucemia, a dislipidemia e a hipertensão arterial (HTA) (1,3). Mais especificamente, a literatura relata que a combinação destes fatores promove os processos ateroscleróticos, trombóticos e pró-inflamatórios, determinados pelos mecanismos fisiopatológicos associados à dislipidemia aterogénica como a hipertrigliceridemia, os níveis elevados de apolipoproteína B (ApoB), os níveis elevados de partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), os baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c), a hiperglicemia crónica e a hipertensão arterial (4,5). Os estudos epidemiológicos publicados até ao momento determinam, através de rácios de risco relativo (6–9), que indivíduos com SM têm um risco até cinco vezes maior de desenvolver Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) (10–12) e um risco três vezes superior de desenvolver DCV ateroscleróticas, comparativamente a indivíduos sem o diagnóstico desta síndrome (13,14). De facto, a SM assume-se com um preditor independente para os acidentes vasculares cerebrais (AVC) e as doenças arteriais coronárias (DAC), como o enfarte agudo do miocárdio (EAM), tendo sido associado a um aumento de 1,5 vezes na mortalidade cardiovascular e a um aumento de duas vezes da mortalidade em geral (7,8). Por outro lado, vários autores reportaram que cerca de 90% dos diabéticos do tipo 2 têm também o diagnóstico de SM confirmado (15–17). De igual modo, não se pode descurar o papel dos mecanismos fisiopatológicos associados à SM no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (18), oncológicas (19,20) e autoimunes (21,22). Recentemente, alguns estudos têm reportado uma associação entre determinadas componentes individuais da SM e alguns marcadores tumorais, demonstrando que a obesidade visceral, a dislipidemia e a glicemia em jejum aumentada (GJA) estão frequentemente presentes em cancros comuns como o cancro endometrial, o cancro da mama pós-menopausa ou o cancro colorrectal (19,21). Yacin et Yacing (22) expõe ainda uma associação entre a SM e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, concretamente as doenças de Alzheimer, Parkinson ou Huntington, contudo as evidências neste campo ainda são pouco consistentes (23). Quanto à relação entre a SM e as doenças

autoimunes, ambas as condições compartilham o mesmo processo fisiopatológico, intrínsecos ao aumento de radicais livres, à deficiência dos sistemas antioxidantes, ao aumento de citocinas pró-inflamatórias e à lesão endotelial, bem como à subsequente formação e instabilização de placas de ateroma (24,25). Com isto, o estado inflamatório crônico associado a doenças autoimunes, aliado a limitações de mobilidade, ao sedentarismo e ao uso de anti-inflamatórios não hormonais e corticóides, determina a ativação de mecanismos lesivos à circulação e aumenta a predisposição para o desenvolvimento de SM (26). Contudo, a direção da interdependência entre a SM e estas patologias ainda não é muito clara, pelo que a literatura tem-se focado fundamentalmente na relação entre a SM e as patologias cardiovasculares e metabólicas (27,28).

Independentemente das diferentes etiologias patológicas que a SM poderá originar, a literatura descreve um conjunto de mecanismos fisiopatológicos comuns ao desenvolvimento desta síndrome (29,30). Primeiramente, importa clarificar que a SM não é uma patologia *per si*, mas trata-se de uma síndrome que representa um conjunto de consequências cardiometabólicas que podem afetar toda a população, desde a infância à idade adulta, não sendo de todo correto considerá-la como uma entidade clínica distinta (31,32). O primeiro conceito reportado na literatura para a SM definia-se como Síndrome X, proposto por Reaven (33), determinando-se que esta condição era uma característica central para o desenvolvimento de DCV e de DM2, em consequência da resistência dos tecidos-alvo à ação da insulina. O autor referia ainda uma relação entre a resistência à insulina, o nível de insulina plasmática e a intolerância à glicose, determinadas por um grau significativo de alterações num ambiente de elevada concentração plasmática de ácidos gordos livres (AGL). Ainda mais importante, o artigo original alertava que, embora a hiperinsulinemia pudesse impedir a descompensação na homeostase da glicose, essa resposta compensatória das células beta (β) do pâncreas não estaria isenta de consequências quanto ao desenvolvimento progressivo de uma resistência à insulina (29,33). Atualmente, esta assunção é extensamente corroborada por vários autores, descrita como a degradação silenciosa da efetividade da insulina (34–36), dado que durante anos o aumento da glicose em jejum (GJ) ou pós-prandial pode verificar-se, sem que aparentemente se verifique alterações funcionais das células β (7,29). Adicionalmente, a predisposição genética e a exposição crónica a fatores ambientais e comportamentais podem desencadear, de forma

silenciosa e progressiva, a deficiência na secreção de insulina ou uma diminuição da tolerância à glicose (37). Estes mecanismos associados à deterioração da insulina, juntamente com a disfunção do tecido adiposo (adipócitos), são os precursores da obesidade visceral e de outras patologias metabólicas, potenciando a dislipidemia aterogénica, a disfunção endotelial e a rigidez arterial (37,38). Consequentemente, os estudos demonstram que indivíduos hipertensos, sob tratamento ou não, são igualmente resistentes à insulina, hiperglicémicos e hiperinsulinémicos (7,39).

Mais ainda, a SM também se caracteriza pelo *stress* oxidativo, uma condição que resulta no desequilíbrio entre a produção e a inativação de espécies reativas de oxigénio (O_2) (40). As espécies reativas de O_2 , embora desempenhem um papel essencial em múltiplos sistemas fisiológicos, quando se verifica a existência de um *stress* oxidativo, o mesmo pode contribuir para várias disfunções celulares associados às manifestações clínicas da SM (41,42). Por outro lado, as hormonas derivadas dos adipócitos, com especial ênfase para a expressão das adipocinas, medeiam os processos pró-inflamatórios em indivíduos obesos, fornecendo uma ligação entre a obesidade, a sensibilidade insulínica reduzida e os defeitos metabólicos nos tecidos-alvo (43). Consequentemente verifica-se uma redução da ação das adiponectinas, proteínas produzida pelos adipócitos, responsáveis pela inibição da adesão de macrófagos nas células endoteliais decorrentes do processo de formação da aterosclerose (37). Não obstante, existem ainda outros fatores a considerar na fisiopatologia da SM, fundamentalmente os fatores vasculares, hereditários e relacionados com os estilos de vida (44). Adicionalmente, as alterações funcionais associadas ao envelhecimento, as determinantes sociodemográficas e as perturbações mentais e de humor também não devem ser subestimados no diagnóstico de SM (9,45). De facto, a SM é altamente dependente da idade, pelo que o envelhecimento da população portuguesa justifica também uma análise aprofundada da alteração do estado de SM (46,47).

Todos estes pressupostos dariam origem às primeiras definições de SM, no entanto vários outros constructos teóricos e clínicos foram desenvolvidos numa fase inicial, onde se inclui a pioneira síndrome X (33), o Hiperapo B (48), a hiperlipidemia combinada familiar (49–51), a síndrome plurimetabólica (52), a síndrome da gordura visceral (52), a hipertensão dislipidémica familiar (53), o fenótipo da lipoproteína aterogénica (54) e o quarteto fatal (55). Alguns desses conceitos ainda são utilizados atualmente na prática

clínica e na investigação científica, embora a SM tenha vindo a revelar-se como a definição com a maior aplicabilidade clínica em relação às suas precedentes (56–58). Assim, antes de se entender a utilidade do diagnóstico da SM na avaliação e prescrição do exercício físico, bem como para a prática clínica, torna-se fundamental compreender a origem do conceito, a sua evolução e a atual classificação.

Ao longo das últimas décadas foram desenvolvidas várias definições e diretrizes clínicas para o diagnóstico da SM (1,2), em particular as definições da Organização Mundial de Saúde (OMS) (47), do Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina (EGIR) (4,5), do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol Painel de Tratamento de Adultos III (NCEP-ATP III) (59), da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE) (60), da Federação Internacional de Diabetes (IDF) (10) e da Associação Americana do Coração/Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (AHA/NHLBI) (61). O desenvolvimento das várias definições de SM criou alguns problemas na sua aplicabilidade prática (62,63). O exemplo mais evidente desta incongruência verifica-se quando os relatórios epidemiológicos relatam diferentes prevalências de SM na mesma população-alvo, através da aplicação das várias definições que, na sua fundação, consideram critérios e valores de referência distintos para o diagnóstico da síndrome (64,65).

Por outro lado, os Estados Unidos passaram a adotar preferencialmente a NCEP-ATP III (59) e a AHA/NHLBI (61), enquanto na Europa se aplicou fundamentalmente a definição da IDF (10). Com base nesta dissonância, surge a necessidade de se delinear uma definição harmonizada de SM. O artigo original que expõe essa problemática, publicado no *The Lancet* por Alberti et al. (66) em 2005, referia a necessidade de se desenvolver uma definição harmonizada para resolver a crescente incongruência nas definições de SM. No mesmo ano, Eckel et al. (67) expunha a urgência de uma definição harmonizada, dado que a maioria dos relatórios científicos publicados indicavam que a síndrome não previa eventos cardiovasculares e a sua progressão para outras patologias, ou pelo menos não o fazia melhor do que a soma das suas componentes, isoladamente (68,69). Adicionalmente, o relativo valor das definições de SM para a predição da DM2 ainda não havia sido provado indutivamente (70). Com base nestes pressupostos críticos, surge em 2009 a definição harmonizada de SM (66). Atualmente, os problemas parecem ter sido mimetizados com a

publicação dessa definição conjunta, de Alberti et al. (1), num consórcio entre as supraditas organizações cúpula onde se procurou harmonizar os critérios preconizados pelas anteriores definições de SM. A literatura referencia a nova definição como definição harmonizada (HARM2009) ou declaração conjunta interina (*Joint Interim Statement, JIS*), quando redigido na língua inglesa (65,71,72). Contudo, apesar de essa definição vigorar até aos dias de hoje, a mesma ainda não está completamente harmonizada e concordante, mantendo-se alguma controversa na literatura quanto à determinação dos critérios de diagnóstico da SM (62,63).

De acordo com a definição harmonizada, os critérios do SM para o diagnóstico clínico são o elevado perímetro da cintura (PC), os baixos níveis de HDL-c, os elevados níveis de triglicéridos (TG), a GJA e os valores anormais de pressão arterial sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD). O diagnóstico de SM é confirmado na presença de três destes cinco componentes (1,2). De forma sumária, a evolução do conceito e das definições de SM levam a que a atual definição harmonizada, se direcione mais diretamente para o rastreio de DCV. Essa maior ênfase nos fatores de risco de DCV iniciou-se com a definição da NCEP-ATP III (59), proposta em 2001, dado que os seus critérios eram menos centrados nas alterações da glicemia, fornecendo igualmente uma facilidade na aplicação clínica do conceito de SM (59,73). Isto porque, a pioneira definição da OMS para o diagnóstico de SM, publicada em 1998, determinava uma sobrevalorização da diabetes e dos mecanismos de efetividade da insulina. Com base nesta definição, a SM era confirmada caso se verificasse uma resistência à insulina, tolerância diminuída à glicose ou diabetes, em conjunto com pelo menos dois outros critérios como a obesidade, determinada pela relação cintura/anca ou pelo índice de massa corporal (IMC), os elevados níveis de TG, os baixos níveis de HDL, HTA e/ou as alterações das concentrações normativas da microalbuminúria (47). De facto, os critérios de diagnóstico integravam a avaliação da microalbuminúria, uma proteína usada para avaliar o estado nutricional do indivíduo e auxiliar o diagnóstico de doenças renais e hepáticas, sendo que valores de concentração acima de um limiar clínico (~30 mg/L) representam um estado patológico (74). A primeira definição de SM incluía a microalbuminúria com base nas evidências que associavam, de forma independente, este marcador bioquímico a eventos cardiovasculares potencialmente adversos em indivíduos hipertensivos, diabéticos e obesos (74–76). Todavia, para além da microalbuminúria, o

diagnóstico de SM pela definição da OMS estava ainda dependente do teste de tolerância à glicose oral (TTGO) para o diagnóstico da intolerância à glicose (IG) (47). Por conseguinte, esta primeira definição de SM centrava-se essencialmente nas doenças metabólicas, especificamente no diagnóstico de DM2 (47,77). As definições que a procederam excluíram esses marcadores, viabilizando a sua utilização durante a prática clínica (78–80). De facto, as definições de SM, propostas pela EGIR (4,5), NCEP-ATP III (59), AACE (60), IDF (10) e AHA/NHLBI (61) não contemplavam a microalbuminúria, passando a enfatizar uma maior relevância à obesidade visceral, considerando-a como a componente central da SM. A obesidade passa a ser considerada a componente primária da cascata etiológica dos eventos decorrentes da SM, sustentada nas fortes evidências que associam as DCV aos graus de obesidade e aos níveis de aptidão cardiovascular (81). A definição harmonizada passou a considerar apenas o PC para aferição da obesidade visceral, excluindo a utilização do IMC (82,83).

Recentemente, os relatórios epidemiológicos relataram um aumento na prevalência de SM em todo o mundo (84,85). Neste âmbito, a SM começou a ser definida como um problema de Saúde Pública, intrínseco ao elevar do número de casos que deram ao fenómeno os contornos de uma pandemia (79,80,86). A nível mundial, a literatura reporta valores entre 20 a 25 %, havendo vários relatórios científicos regionais, nacionais e internacionais publicados neste âmbito (61,84,85). Dado o elevado número de publicações sobre a situação epidemiológica da SM, torna-se fundamental centrar a problemática no continente europeu e, posteriormente, em Portugal e nas suas diferentes regiões. Os primeiros estudos sobre a prevalência da SM na população portuguesa foram publicados por Santos et al. (64,87), em 2004 e 2007, o Estudo Epidemiológico de Prevalência da Síndrome Metabólica na População Portuguesa (VALSIM) de Fiuza et al. (88), em 2008, e o estudo de Timóteo et al. (89), em 2012. Os dois primeiros estudos incidiam numa amostra populacional da cidade do Porto, de 886 mulheres e 547 homens com idades compreendidas entre os 18 e os 92 anos, tendo apresentado os primeiros dados sobre a prevalência de SM em Portugal. Sendo o estudo prévio à definição harmonizada para o diagnóstico da SM, a prevalência da síndrome foi segmentada nas definições vigentes à época da publicação, concretamente com base nos critérios da OMS (26,4%), NCEP-ATP III (24,0%), IDF (41,9%) e AHA/NHLBI (37,2%). A publicação de Fiuza et al. (88)

reportava-se aos dados do estudo VALSIM, que analisaram a prevalência de SM em utentes com 18 ou mais anos de idade, frequentadores de cuidados de saúde primários (CSP), comparando um distrito de Portugal continental com as Regiões Autónomas dos Açores e da Madeira. Os dados estimaram a prevalência da SM em 27,5%, apresentando valores ligeiramente superiores nas mulheres (28,7%) em relação aos homens (26,0%). A publicação de Timóteo et al. (89) analisou a prevalência da SM em 300 indivíduos com doença cardíaca previamente conhecida, com idades compreendidas entre os 38 e os 86 anos. Os resultados do relatório demonstram uma prevalência ajustada de SM entre 39,3 a 53,8%, considerando as definições publicadas da NCEP-ATP III (39,3%), IDF (53,8%) e AHA/NHLBI (48,4%). Posteriormente, a prevalência da SM em Portugal foi enquadrada no panorama europeu com base no consórcio *Metabolic syndrome and Arteries Research* (MARE) do projeto *Monica Risk, Genetics, Archiving and Monograph* (MORGAM), cujo relatório científico foi publicado em 2015 por Scuteri et al. (3). Os resultados do estudo basearam-se unicamente na definição NCEP-ATP III, determinando-se uma maior prevalência de SM no Sul da Europa em comparação com outros países europeus, concretamente na Itália (31,4%), na Espanha (18,4%) e em Portugal (17,1%). Paralelamente, Gaio et al. (90) apresentou o primeiro Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF), referente à prevalência de sobrepeso e obesidade em Portugal, estimando que cerca de dois terços da população adulta portuguesa (67,6%), entre os 25 e os 74 anos, apresentava sobrepeso (39,1%) ou obesidade (28,6%). O último estudo de referência sobre a prevalência SM foi publicado por Raposo et al. (71), em 2017, no âmbito do Estudo da Síndrome Metabólica Portuguesa (PORMETS), representando o primeiro estudo epidemiológico a analisar todas as regiões portuguesas com base na definição harmonizada de Alberti et al. (1). Os dados apresentados nesse estudo subdividiram as diferentes regiões do país com base a Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos (NUTS), reportando uma prevalência de 31,7 % para o distrito de Bragança. Os resultados demonstram que o distrito de Bragança, juntamente com o distrito de Beja, apresentou a menor prevalência de SM, não se tendo verificado diferenças na prevalência de SM entre o Norte e o Sul do país (71). Mais recentemente, Alves et al. (91) publicaram um estudo que interrelacionava vários fatores de risco à prevalência de SM, demonstrando a presença da síndrome em 33,4% da população portuguesa, com maior incidência nos

homens (35,6%) em relação às mulheres (31,3%). Contudo, esse estudo observacional transversal e descritivo teve por base os dados do INSEF, recolhidos entre 2013 e 2015 (90). Neste âmbito, torna-se crucial uma atualização sobre o atual estado epidemiológico da SM na população portuguesa, concretamente na população adulta e idosa do distrito de Bragança, dado que os últimos dados disponíveis se reportam a 2017 (71).

Os relatórios epidemiológicos relataram igualmente números preocupantes quando se analisa cada uma das componentes de SM, isoladamente, tais como o excesso de peso (39,1%), a obesidade (28,6%) (90,92), a hipertensão (42,2%) (93), o perfil lipídico de alto risco (73,0%) (94–96) e os elevados níveis de resistência à insulina (41,6%) (11,12). Em relação à diabetes, 41,6% da população adulta portuguesa (20-79 anos) tem o diagnóstico confirmado ou hiperglicemia intermédia, o que representa um total de 3,2 milhões de portugueses (97). Concretamente, a prevalência de DM2 na população portuguesa encontra-se nos 13,6%, sendo que 5,9% destes casos não estão diagnosticados (11,12,98). A DM2 possui igualmente uma comprovada interdependência com o excesso de peso e a obesidade, componente central da SM (84,99). De facto, a tendência verificada na literatura para o aumento da prevalência de SM nas últimas décadas, principalmente nos países desenvolvidos, parece dever-se em boa parte aos fatores relacionados com a obesidade como a inatividade física, as dietas hipercalóricas e os estilos de vida sedentários (100,101). Os dados são referentes ao Sistema de Monitorização da Atividade Física, no âmbito do Eurobarómetro “Desporto e Atividade física” publicado a 2017, onde se verifica uma tendência para a diminuição da prática regular de atividade física (AF) nos vinte e oito estados membros da União Europeia, em relação ao relatório homólogo publicado em 2009 (102–104). Objetivamente, apenas 35% da população europeia, com idades superior ou igual a 15 anos, apresentava níveis de AF suficiente (104). Em Portugal, cerca de 46% da população é fisicamente inativa, ou seja, 40% dos homens e 52% das mulheres, com idades superiores a 18 anos, pratica pouca ou nenhuma AF e/ou exercício físico (102,105,106). A percentagem de pessoas, que nunca caminha pelo menos 10 minutos por dia, aumentou de 17% para 47%, sendo que os que raramente ou nunca fazem AF ou exercício físico aumentou de 36% para 64% (107). Inversamente, a percentagem dos indivíduos que praticam outras atividades, com destaque para a utilização da bicicleta como meio de transporte, diminuiu de 17%, em 2009, para 5% em 2017 (103,107). A prática regular de

exercício físico ou atividade desportiva diminuiu de 9%, em 2009, para 5%, em 2017 (107). De igual modo, também diminuiu a percentagem de indivíduos que praticam AF de intensidade moderada (de 14 para 10%) e AF vigorosa a muito vigorosa (de 9 para 7%) (102,105,106). A população portuguesa encontra-se mesmo abaixo da média europeia, situada nos 23%, no que respeita a prática de AF de intensidade moderada. Adicionalmente, o nível de sedentarismo também aumentou de 24% para 34%, comparando os relatórios de 2009 e 2017 (102). Isto significa que em média um indivíduo passa diariamente 5 horas e 30 minutos em comportamento sedentário, provavelmente agravado pela redução de 25% para 17%, entre 2009 e 2017, nos níveis AF realizados durante as deslocações (107). Subsequentemente, a inexistência da função protetora inerente à prática regular de AF e de exercício físico, bem como os elevados níveis de sedentarismo, potenciam as perturbações metabólicas e o agravamento dos principais fatores de risco para as doenças crónicas não transmissíveis associados à SM (46,108).

Assim, torna-se fundamental encontrar estratégias de promoção e prevenção primária do problema de Saúde Pública em que se tornou a SM (79,80). Alguns autores têm enfatizado a importância de monitorizar a progressão, a evolução ou a mudança do estado de SM, no sentido de diminuir a ocorrência de doenças cardiometabólicas ou redundar no desaparecimento desse mesmo estado de SM (29). Estas assunções têm por base o facto da SM não se determinar como uma patologia *per se*, mas sim numa condição que, em determinadas condições, pode regredir para um estado saudável (2). A compreensão dos fatores de maior ponderação no desenvolvimento da SM pode ajudar a prever a progressão para quadros clínicos patológicos, determinando-se quais as componentes da SM poderão ser mais preponderantes para o estado de SM (72,109). Mais importante ainda, essa ponderação para cada fator deve ser esmiuçada para que se torne possível prever a sua contribuição relativa para modificação do estado de SM.

Até agora, a contribuição relativa de cada componente no estatuto de SM tem sido descrita principalmente recorrendo à análise estatística clássica, como a análise de modelos de variância e de regressão (110). Contudo, a modelação de equações estruturais (MEE) poderá ser um procedimento mais útil na recolha de informações sobre os componentes mais críticos da SM (111–114). Na realidade, este facto torna-se mais importante considerando que a morbilidade e a mortalidade cardiometabólica tem um aumento linear

de 2,5 vezes com o aumento do número de componentes da SM (115). A literatura tem relatado que a MEE permite uma suposição mais realista sobre os erros de medição, as cargas de fatores e os índices de melhor ajuste para os modelos em comparação com outras análises multiníveis (116–118). As técnicas de MEE podem ser aplicadas para estimar os percursos de cada componente da SM, considerando as definições acima mencionadas como um modelo teórico (119). Os estudos apontam para a relação entre a SM e os seus preditores independentes, tais como fatores sociodemográficos (111), fatores de risco modificáveis (112), fatores de risco cardiometabólicos (113), fatores neurofisiológicos e determinantes genéticos (114). No entanto, a análise MEE foi aplicada para estimar a ponderação dos fatores no diagnóstico da SM, determinada pela presença ou ausência, negligenciando a contribuição relativa de cada componente na alteração do estado da SM (120). Os estudos anteriores validaram modelos confirmatórios para a pontuação de SM em crianças, adultos e idosos, fornecendo a contribuição diferencial para cada componente no diagnóstico da SM (109,121–123). Nesta base, o risco cardiometabólico pode ser baseado nas pontuações normalizadas (109), fatores latentes (123) ou índices (121,122) de cada componente da SM. Contudo, ainda não se desenvolveu um modelo de confirmação para explicar o efeito direto e indireto de cada componente na alteração do estado de SM (29,46). A compreensão da contribuição relativa de cada componente no desenvolvimento da SM pode ajudar a prever a progressão da síndrome para as doenças cardiometabólicas (122). Além disso, os estudos publicados foram realizadas em populações ou regiões específicas, de países como o Reino Unido, China, Irão, Estados Unidos, Finlândia ou Espanha (111–114). No entanto, e tanto quanto se sabe, ainda não foram desenvolvidos modelos confirmatórios para a previsão do alteração do estatuto de SM na população portuguesa.

2. Objetivos do estudo

Os objetivos da presente dissertação são:

- Caracterizar a prevalência do SM e dos seus componentes numa subpopulação portuguesa adulta e idosa do distrito de Bragança, de acordo com a idade e o sexo;

- Desenvolver um modelo confirmatório, por análise MEE, para descrever e explicar o efeito direto e indireto de cada componente na alteração do estado de SM, especificamente numa comunidade representativa de adultos e idosos portugueses.

3. Hipóteses de estudo

Tendo em consideração os objetivos específicos do estudo, definiu-se as seguintes hipóteses de estudo para a presente investigação:

- Os homens apresentam uma maior prevalência de SM e em todas as suas componentes (124,125);
- O modelo confirmatório permite prever a alteração do estado da SM e das suas componentes. Especificamente, o PC e a GJA apresentam a maior efeito direto para a previsão da alteração do estado de SM (111,119), enquanto a idade apresenta o maior efeito indireto nesta previsão

4. Material e métodos

4.1. Tipo de Estudo

O presente estudo apresenta um delineamento transversal, observacional e retrospectivo (126).

4.2. População, amostra e processo de amostragem

A amostra foi selecionada de dois centros de CSP do distrito de Bragança, tendo-se analisado os dados clínicos de um total de 18890 pacientes. A informação clínica foi recolhida entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020, sendo que 12320 participantes foram excluídos da análise de dados com base nos seguintes critérios de exclusão: (i) participantes com idade <18 anos; (ii) informação em falta sobre critérios clínicos SM, altura, peso, índice de massa corporal (IMC) e considerações demográficas. Após este processo de seleção, a análise incluiu 6570 indivíduos com idades entre os 18 – 102 anos, nos quais 3865 (58,83%) eram mulheres (idade média de $57,37 \pm 18,67$ anos) e 2705 (41,17%) eram homens (idade média de $59,97 \pm 16,76$ anos). No total, 3581 indivíduos apresentavam o diagnóstico de SM, sendo que 1914 eram mulheres ($66,73 \pm 12,89$ anos) e 1667 eram homens (idade média de $64,08 \pm 14,23$ anos); 2989 indivíduos não tinham o diagnóstico SM (ou seja, pelo menos dois ou mais componentes). A análise da prevalência de SM em indivíduos adultos do distrito de Bragança considerou a totalidade da amostra ($n = 6570$), enquanto a elaboração dos modelos confirmatórios considerou apenas os indivíduos com diagnóstico de SM ($n = 3581$). A figura 1 apresenta o processo de seleção da amostra de estudo para as duas investigações científicas desenvolvidas.

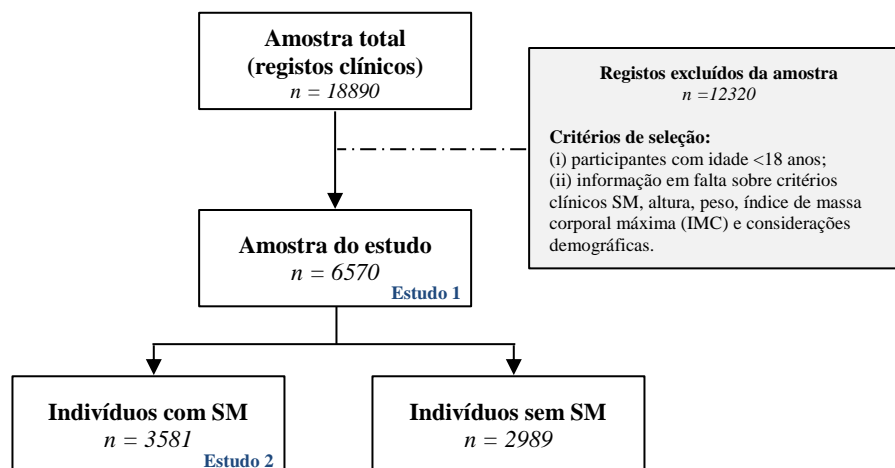


Figura 1 – Cronograma dos procedimentos de seleção das amostras de estudo.

A população a residir no distrito de Bragança compreende 122833 pessoas, tendo por base os Censos 2021, entre os quais 30,9% da população tem mais de 65 anos, 50,4% tem entre 25 e 64 anos e apenas 18,8% tem menos de 24 anos (127). Assim, a população alvo para a amostra de estudo compreendia 81,3% da população a residir no distrito de Bragança, considerando as faixas etárias incluídas para análise: jovens adultos (18–39 anos), adultos de meia idade (40–64 anos) e idosos (≥ 65 anos). Ou seja, em termos líquidos a população alvo em análise era aproximadamente 99863 pessoas. Calculando o tamanho amostral, com uma margem de erro de 0,05 e um Intervalo de Confiança (IC) de 95%, o tamanho mínimo da amostra deverá ser de 383 indivíduos (G*Power, versão 3.1.5.1 Institut für Experimentelle Psychologie, Düsseldorf, Alemanha) (128).

4.3. Procedimentos éticos

Os procedimentos éticos foram assegurados de acordo com as diretrizes para a investigação científica em seres humanos, emanados no Código de Nuremberg, a Declaração de Helsínquia, o Relatório Belmont, as diretrizes do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (COICM) e da OMS (138). A presente investigação científica foi aprovada pelo Comité de Ética da Unidade Local de Saúde do Nordeste (ULSNE) da Unidade de Saúde de Santa Maria (CNPD no.2020/149) (Anexo 1).

4.4. Recolha de dados

4.4.1. Medidas antropométricas

As medidas antropométricas foram avaliadas durante a prática clínica, considerando os procedimentos padrão para o efeito (129). Os dados sobre o peso, a altura e a PC foram recolhidos retrospectivamente dos registos clínicos dos dois centros de CPS. As normas preconizam a sua mensuração destes indicadores com o paciente em posição anatómica de referência, descalço e o mais confortável possível. O peso foi recolhido utilizando uma balança de bioimpedância Tanita MC 780-PMA[®] (Tanita Corporation, Tóquio, Japão), tendo-se deduzido o peso da roupa (1,5kg) do cálculo da composição corporal. O valor do peso foi registado em kg com uma precisão de 100 gramas. As medidas de altura foram recolhidas utilizando um estadiómetro eletrónico (Seca[®], Hamburgo, Alemanha). Os dados da altura foram registados em cm, levando a média de três medições para os 0,1 cm mais

próximos. O PC foi medido através de uma fita flexível colocada no ponto médio acima do topo das cristas ilíacas, em posição anatómica de referência, assegurando-se uma área abdominal relaxada e descoberta (130). Os dados do PC foram registados em cm, considerando-se a média de três medições para os 0,1 cm mais próximos. O IMC foi calculado através da divisão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m). Os valores de cortes utilizados para o IMC tiveram por base as referências para a população europeia, de forma a definir o excesso de peso (25,0 a 29,9 kg/m²) e a obesidade (≥ 30 kg/m²) (131).

4.4.2. Análise laboratorial e pressão arterial

As amostras sanguíneas foram recolhidas de um laboratório colaborativo dos dois centros de CSP, após 9/12 horas de jejum noturno. Todos os sujeitos possuíam pelo menos um registo de análises de sangue, em pelo menos 6 meses, no seu processo clínico. As amostras de sangue foram recolhidas de manhã seguindo procedimentos laboratoriais padrão e os métodos enzimáticos de rotina, através da colheita de uma amostra de sangue venoso de colher 10 ml (132). Assim, a concentrações sanguíneas de HDL-c, TG e GJ foram mensuradas diretamente. A dislipidemia relata unicamente o perfil lipídico sérico com base nos níveis de HDL-c e TG (133). A pressão arterial foi avaliada utilizando um protocolo padrão, a partir do qual se determinou a PAS e PAD, devendo ser medidas três vezes em posição sentada com intervalo de 1 minuto entre as medições (a média das três medições foi considerada para análise). A pressão arterial elevada foi caracterizada de acordo com PAS elevada (≥ 130 mmHg) e/ou PAD elevada (≥ 85 mmHg) (134). A DM2 foi diagnosticado com base em valores de plasma venoso com os seguintes parâmetros na população geral: (a) GJ ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); (b) sintomas clássicos mais glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l); ou c) glucose no sangue ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas no TTGO com 75g de glucose; ou d) hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (135,136).

4.4.3. Faixas etárias

Os indivíduos foram subdivididos em sete faixas etárias e estratificadas por sexo para comparação dos dados. Deste modo, a faixa etária mais representativa foi a de 60 – 69 anos com 802 (55,59%) mulheres e 646 (44,61%) homens seguidos por: faixa etária de 70 – 79

anos com 675 (53,83%) mulheres e 579 (46,17%) homens; faixa etária de 50 – 59 anos com 657 mulheres (59,89%) e 440 (40,11%) homens; faixa etária de 30 – 39 anos com 407 mulheres (64,09%) e 228 (35,91%) homens; mais de 80 anos com 438 (59,03%) mulheres e 304 (40,97%) homens. A faixa etária menos representativa foi a de 18 – 29 anos com 328 (69,64%) mulheres e 143 (30,36%) homens. A figura 1 apresenta a distribuição etária da população em estudo de acordo com o sexo.

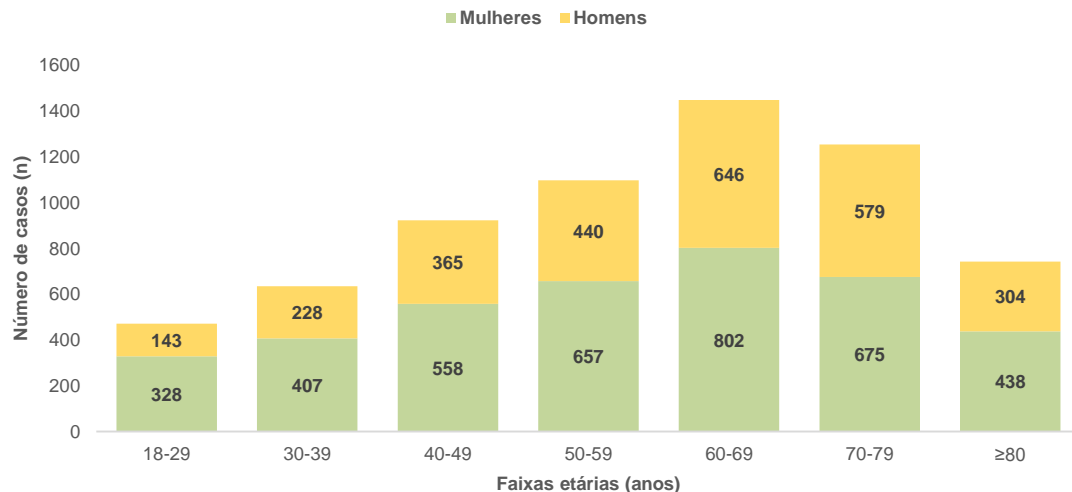


Figura 2 – Número de observações entre grupos etários, de acordo com o sexo.

Na elaboração dos modelos confirmatórios, a amostra foi subdividida em três faixas etárias (137): jovens adultos (18 – 39 anos), adultos de meia idade (40 – 64 anos) e idosos (≥ 65 anos).

4.5. Definição de SM

O diagnóstico da SM baseou-se na definição harmonizada (HARM2009/JIS) (1,2). De acordo com esta definição, o diagnóstico SM é confirmado na presença de pelo menos três dos seguintes cinco componentes: PC elevado (de acordo com as delimitações específicas da população alvo e da sua localização geográfica), TG elevado (≥ 150 mg/dL ou 1,7 mmol/L), HDL-c reduzido (< 40 mg/dL ou 1,0 mmol/L em homens; < 50 mg/dL ou 1,3 mmol/L em mulheres), PAS elevada (≥ 130 mmHg) ou PAD elevada (≥ 85 mmHg) e GJA (≥ 100 mg/dL ou 5,6 mmol/L). Tratando-se de uma população portuguesa, foram considerados os valores de corte europeus para as medições de PC, especificamente: PC

≥ 88 cm nas mulheres e $PC \geq 102$ cm nos homens. Além disso, a prescrição farmacêutica para cada componente da SM foi considerada como um indicador alternativo (1).

4.6. Modelo teórico

O modelo teórico foi igualmente concebido com base nos critérios HARM2009/JIS para a SM (Figura 1), reportando o efeito direto para cada componente da SM e o efeito indireto para a idade e o IMC (111). A inclusão da idade no modelo teórico deve-se ao aumento quase linear da prevalência de SM, verificado ao longo da idade para ambos os sexos, conforme reportado na literatura (79,80,86). Além disso, a disparidade na prevalência da SM entre sexos também se encontra bem documentada para a população portuguesa (3,71). Por outro lado, o IMC integrava as primeiras definições de SM e, apesar de algumas limitações reportadas na literatura para o seu desempenho na aferição da gordura corporal, devido à sua dependência com a proporcionalidade corporal (relação peso/altura), a integração do IMC no modelo deve-se à sua facilidade de mensuração e a sua acessibilidade em estudos epidemiológicos (111). O modelo teórico foi estratificado em dois níveis: (i) o efeito da idade e composição corporal (IMC) em cada componente da SM; (ii) a ponderação de cada componente da SM no diagnóstico da SM.

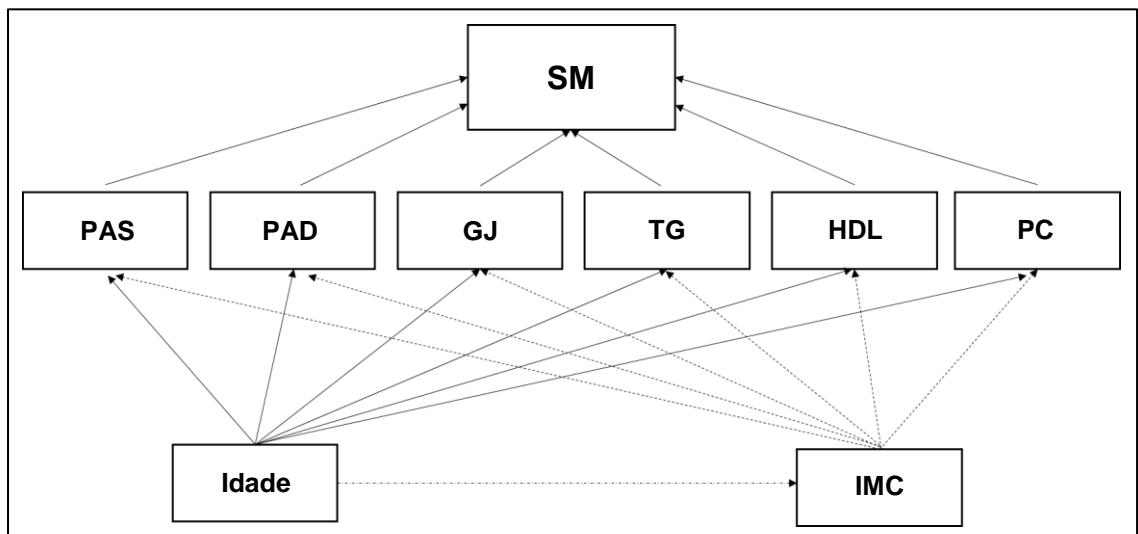


Figura 3 – Modelo teórico concebido de acordo com os critérios HARM2009/JIS para medir o efeito direto para cada componente SM e o efeito indireto para a idade e composição corporal. *Abreviaturas:* GJ – Glicose em jejum; HDL – Colesterol de lipoproteínas de alta densidade; IMC – Índice de massa corporal; PAD - Pressão arterial diastólica; PAS – Pressão arterial sistólica; PC – Perímetro da cintura; TG – Triglicéridos.

4.7. Procedimentos de análise

Nos procedimentos estatísticos desenvolvidos na análise da prevalência de SM, o teste de Kolmogorov-Smirnov e Levene foram utilizados para avaliar a normalidade e a homogeneidade da distribuição dos dados. A estatística descritiva foi apresentada como média \pm desvio padrão (DP), em percentagem (%) e pelos seus respetivos IC a 95%. As variáveis categóricas foram expressas utilizando contagens e proporções. O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram aplicados sempre que apropriado, sendo que para comparar variáveis contínuas foram utilizados o teste *t* de amostra independente ou o teste Mann-Whitney U. O significado estatístico foi fixado em $p \leq 0,05$ (139,140). A prevalência de SM e dos seus componentes foi analisada através de uma regressão logística binária (modelo *log-binary*), ajustado à idade e ao sexo para o cálculo do *odds ratio* (OR) e do respetivo IC a 95%. Os OR ajustados foram calculados para expressar os diferentes fatores de risco na probabilidade de vir a desenvolver SM (141,142).

Adicionalmente, uma análise de variância univariada (ANOVA) bidirecional (idade x IMC) foi aplicada para comparar variáveis independentes contínuas entre a população em geral e ambos os sexos, concretamente as diferenças na variância de cada componente de SM em cada condição. O tamanho do efeito aplicado neste âmbito foi o eta ao quadrado (η^2), calculado e interpretado pelos seguintes valores de corte: (i) sem efeito, se $0 < \eta^2 \leq 0,04$; (ii) mínimo, se $0,04 < \eta^2 \leq 0,25$; (iii) moderado, se $0,25 < \eta^2 \leq 0,64$; e (iv) forte, se $\eta^2 > 0,64$. O significado estatístico foi fixado em $p \leq 0,05$, tal como na análise da prevalência de SM (139,143). Posteriormente, desenvolveu-se uma abordagem MEE, usando um método de fluxo de percurso com uma abordagem de máxima verossimilhança em duas etapas (144,145). Com isto, obteve-se um modelo ajustado (*goodness-of-fit model*) com base em estudos anteriores (116–118): (a) as variáveis independentes foram inseridas dentro de quadrados; (b) as ligações foram representadas por uma seta entre duas variáveis, pressupondo-se que uma variável determina a outra; (c) os valores beta (β) relataram a contribuição de uma variável para a outra. Ou seja, quando as variáveis exógenas, representadas pelas componentes de SM, aumentam uma unidade, a variável endógena, representativa do estado de SM, aumenta igualmente o valor de β ; (d) erros residuais (ϵ) e coeficiente de determinação (R^2) representam o erro preditivo da variável e o valor preditivo da variável, respetivamente; (f) a idade e o IMC representam as variáveis moderadas para

a aferição do estado de SM, sendo também as variáveis exógenas para os componentes da SM.

O modelo confirmatório foi obtido a partir da confirmação do modelo teórico (116). Posteriormente, a análise de fluxo linear foi realizada através da estimativa de coeficientes padronizados de regressão linear entre as variáveis dependentes e as variáveis independentes (116,118). Todas as hipóteses para realizar a análise do fluxo de trajetórias foram consideradas. Assim, quando apropriado, foi calculada uma análise de regressão linear simples ou múltipla de acordo com o modelo teórico, considerando-se os coeficientes de regressão padronizados (β) (117,118). A dimensão do efeito do termo perturbação, refletindo variáveis não medidas, para uma dada variável endógena, foi de $1-R^2$. A significância de cada β foi avaliada com o teste t de *Student* [36]. Para medir a adequação do modelo, foram calculados a raiz quadrada média residual padronizada (SRMR):

$$SRMR = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^q (r_{ij} - p_{ij})^2}{p + q}} \quad (1)$$

No qual, os r são os coeficientes de correlação de *Pearson* e os p a correlação prevista pelo modelo, baseado no efeito total, nos efeitos diretos e indiretos mais os efeitos espúrios quando calculados por r : a) r são os coeficientes de correlação de *Pearson*; e b) p a correlação prevista pelo modelo (116). O SRMR mede a diferença padronizada entre a covariância observada e a covariância prevista, sendo interpretadas com base nas recomendações *gold standard*: (a) SRMR <0,1, quando o modelo se ajusta à teoria; (b) SRMR <0,05, quando o modelo se ajusta muito bem à teoria; e (c) SRMR ~ 0 que o modelo é perfeito [35]. A análise estatística realizada no âmbito foi conduzida utilizando SPSS para Windows Versão 22.0, IBM SPSS AMOS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e software JASP (JASP Team, 2019; jasp-stats.org).

5. Resultados

5.1. Prevalência de SM no distrito de Bragança

A tabela 1 apresenta a estatística descritiva para cada uma das componentes da SM, de acordo com o sexo. Foram encontradas diferenças significativas entre os homens e as mulheres para todos as componentes da SM ($p < 0,001$). A SM estava presente em 3581 (54,51%) indivíduos, sendo que 1914 (49,52%) eram mulheres e 1667 (61,63%) homens. A prevalência dos vários componentes da SM variou entre 41,13% – 66,71% para a população geral. Foram encontrados valores acima da normalidade nos seguintes componentes de SM: TG (49,44%), GJA (41,13%), PAS (66,71%) e PAD (51,57%). Adicionalmente, verificou-se valores abaixo da normalidade para o HDL-c (52,91%). Os homens apresentaram maior prevalência em todos os componentes de SM, exceto no PC. Especificamente, os homens apresentaram o maior número de casos no HDL-c reduzido (68,61%), nos TG elevados (52,94%), na GJA aumentada (52,42%), na PAS elevada (74,23%) e na PAD elevada (56,08%). Por outro lado, as mulheres exibiram um maior número de casos com PC elevado (62,07%). A prevalência de obesidade abdominal, DM2, HTA e dislipidemia na população em geral foi de 52,85%, 17,38%, 43,20%, e 41,43%, respetivamente. Os homens apresentam uma maior prevalência de DM2 (22,18%), HTA (46,69%) e dislipidemia (43,84%). Além disso, os homens tiveram uma prevalência de excesso de peso (47,36%) e obesidade (28,06%), enquanto nas mulheres a maior prevalência se verificou na obesidade abdominal (62,07%). Considerando ambos os sexos, 2667 (40,59%) dos indivíduos analisados apresentavam excesso de peso, 1777 (27,05%) eram obesos e 3472 (52,85%) possuíam obesidade abdominal.

Tabela 1 – Prevalência da síndrome metabólica e dos seus componentes de acordo com o sexo.

Variáveis	Homens (n = 2705)	Mulheres (n = 3865)	Total (n = 6570)	p value
Idade (anos) [Média, DP]	59,97 ± 16,76	57,37 ± 18,67	58,44 ± 17,59	<0,001
Altura (cm) [Média, DP]	170,97 ± 7,20	158,67 ± 6,66	163,33 ± 8,86	<0,001
Peso (kg) [Média, DP]	80,54 ± 13,44	68,69 ± 13,85	73,57 ± 14,87	<0,001
IMC (kg/m ²) [Média, DP]	27,84 ± 4,14	27,30 ± 16,76	27,52 ± 4,88	
Normal [n (%)]	665 (24,58)	1461 (37,80)	2126 (32,26)	<0,001
Sobrepeso [n (%)]	1281 (47,36)	1386 (35,86)	2667 (40,59)	
Obesidade [n (%)]	759 (28,06)	1018 (26,34)	1777 (27,05)	
PC elevado (cm) [n (%)]	1073 (39,67)	2399 (62,07)	3472 (52,85)	<0,001
HDL-c reduzido (mg/dL) [n (%)]	1856 (68,61)	1620 (41,91)	3476 (52,91)	<0,001
TG elevado (mg/dL) [n (%)]	1432 (52,94)	1816 (46,99)	3248 (49,44)	<0,001
GJA (mg/dL) [n (%)]	1418 (52,42)	1284 (33,22)	2702 (41,13)	<0,001
PAS elevado (mmHg) [n (%)]	2008 (74,23)	2375 (61,45)	4383 (66,71)	<0,001
PAD elevado (mmHg) [n (%)]	1517 (56,08)	1871 (48,41)	3388 (51,57)	<0,001
SM [n (%)]	1667 (61,63)	1914 (49,52)	3581 (54,51)	<0,001
DM2 [n (%)]	600 (22,18)	542 (14,02)	1142 (17,38)	<0,001
HTA [n (%)]	1263 (46,69)	1575 (40,75)	2838 (43,20)	<0,001
Dislipidemia [n (%)]	1186 (43,84)	1536 (39,74)	2722 (41,43)	<0,001

Abreviatura: GJA - Glicose em jejum alterada; HDL-c – Colesterol lipoproteico de baixa densidade; HTA – Hipertensão arterial; IMC – Índice de massa corporal; n – número; PAD - Pressão arterial diastólica; PAS – Pressão arterial sistólica; PC – Perímetro da cintura; TG – Triglicéridos.

A tabela 2 apresenta a prevalência da SM para a totalidade da amostra, de acordo com o sexo, idade e componentes da SM. Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para todas as variáveis ($p < 0,001$), considerando os indivíduos com e sem diagnóstico de SM. Os participantes com SM exibiram maior probabilidade de apresentarem valores alterados em todos os componentes da SM, concretamente: HDL-c reduzido (83,30%), TG elevado (80,51%), GJA (63,78%), PAS elevada (87,74%), PAD elevada (71,40%) e PC elevado (70,96%). Além disso, os indivíduos com SM tiveram uma maior prevalência nas seguintes condições: DM2 (29,27%), HTA (63,00%) e dislipidemia (70,23%). As faixas etárias com maior prevalência de SM foram as idades compreendidas entre os 60 – 69 (27,81%) e os 70 – 79 (27,67%) anos, seguidos pelos indivíduos com 50 – 59 anos (16,78%) e idades superiores a 80 anos (14,66%). O sobrepeso e a obesidade estavam mais presentes em indivíduos com SM do que em indivíduos normativos. Dos

quais, 1797 (50,18%) e 1493 (41,69%) tinham excesso de peso e eram obesos, respectivamente. Entre a população sem SM, a prevalência de DM2, HTA e dislipidemia estava presente em 94 (3,14%), 582 (19,47%) e 207 (6,93%) indivíduos, respectivamente.

Entre a população normativa, com menos de 3 componentes SM, também apresentou valores anormais em alguns desses componentes, nomeadamente: PAS elevada (41,52%), PAS elevada (31,15%), PAD elevada (27,80%), HDL-c reduzido (16,49%), GJA aumentada (13,98%) e TG elevados (12,21%). A faixa etária com menor número de casos de SM foi de 18 a 29 anos (1,03%) e a mais alta foi a de 60 a 69 anos (27,81%).

Tabela 2 – Prevalência da SM de acordo com a idade, o IMC, os níveis de HDL-c e TG, a GJA, a PAS, a PAD, o PC e os diagnósticos de DM2, hipertensão e dislipidemia.

Variáveis	Normal (n = 2989)	SM (n = 3581)	Total (n = 6570)	p value
Idade (anos) [n (%)]				<0,001
18 – 29*	434 (14,52)	37 (1,03)	471 (7,17)	
30 – 39	515 (17,23)	120 (3,35)	635 (9,67)	
40 – 49	612 (20,48)	311 (8,68)	923 (14,05)	
50 – 59	496 (16,59)	601 (16,78)	1097 (16,70)	
60 – 69	452 (15,12)	996 (27,81)	1448 (22,04)	
70 – 79	263 (8,80)	991 (27,67)	1254 (19,09)	
>80	217 (7,26)	525 (14,66)	742 (11,29)	
IMC [n (%)]				<0,001
Normal*	1439 (48,14)	687 (19,18)	2126 (32,36)	
Sobrepeso	870 (29,11)	1797 (50,18)	2667 (40,59)	
Obesidade	284 (9,50)	1493 (41,69)	1777 (27,05)	
HDL-c reduzido (mg/dL) [n (%)]	493 (16,49)	2983 (83,30)	3476 (52,91)	<0,001
TG elevado (mg/dL) [n (%)]	365 (12,21)	2883 (80,51)	3248 (49,44)	<0,001
GJA (mg/dL) [n (%)]	418 (13,98)	2284 (63,78)	2702 (41,13)	<0,001
PAS elevada (mmHg) [n (%)]	1241 (41,52)	3142 (87,74)	4383 (66,71)	<0,001
PAD elevada (mmHg) [n (%)]	831 (27,80)	2557 (71,40)	3388 (51,57)	<0,001
PC elevado (cm) [n (%)]	931 (31,15)	2541 (70,96)	3472 (52,85)	<0,001
DM2 [n (%)]	94 (3,14)	1048 (29,27)	1142 (17,38)	<0,001
Hipertensão [n (%)]	582 (19,47)	2256 (63,00)	2838 (43,20)	<0,001
Dislipidemia [n (%)]	207 (6,93)	2515 (70,23)	2722 (41,43)	<0,001

Abreviatura: GJA - Glicose em jejum alterada; HDL-c – Colesterol lipoproteico de baixa densidade; HTA – Hipertensão arterial; IMC – Índice de massa corporal; n – número; PAD – Pressão arterial diastólica; PAS – Pressão arterial sistólica; PC – Perímetro da cintura; TG – Triglicéridos.

A figura 4 apresenta a prevalência de SM, considerando a presença de um a cinco dos componentes da síndrome em cada faixa etária nas mulheres (a), nos homens (b) e na população geral (c). Os indivíduos entre os 18 e os 49 anos de idade foram mais propensos a não ter nenhum, apenas um ou dois componentes de SM. Por outro lado, a presença de três, quatro ou cinco dos componentes da SM foram mais frequentes de acordo com o aumento da idade, especificamente para a faixa etária dos 60 – 69 anos e dos 70 – 79 anos.

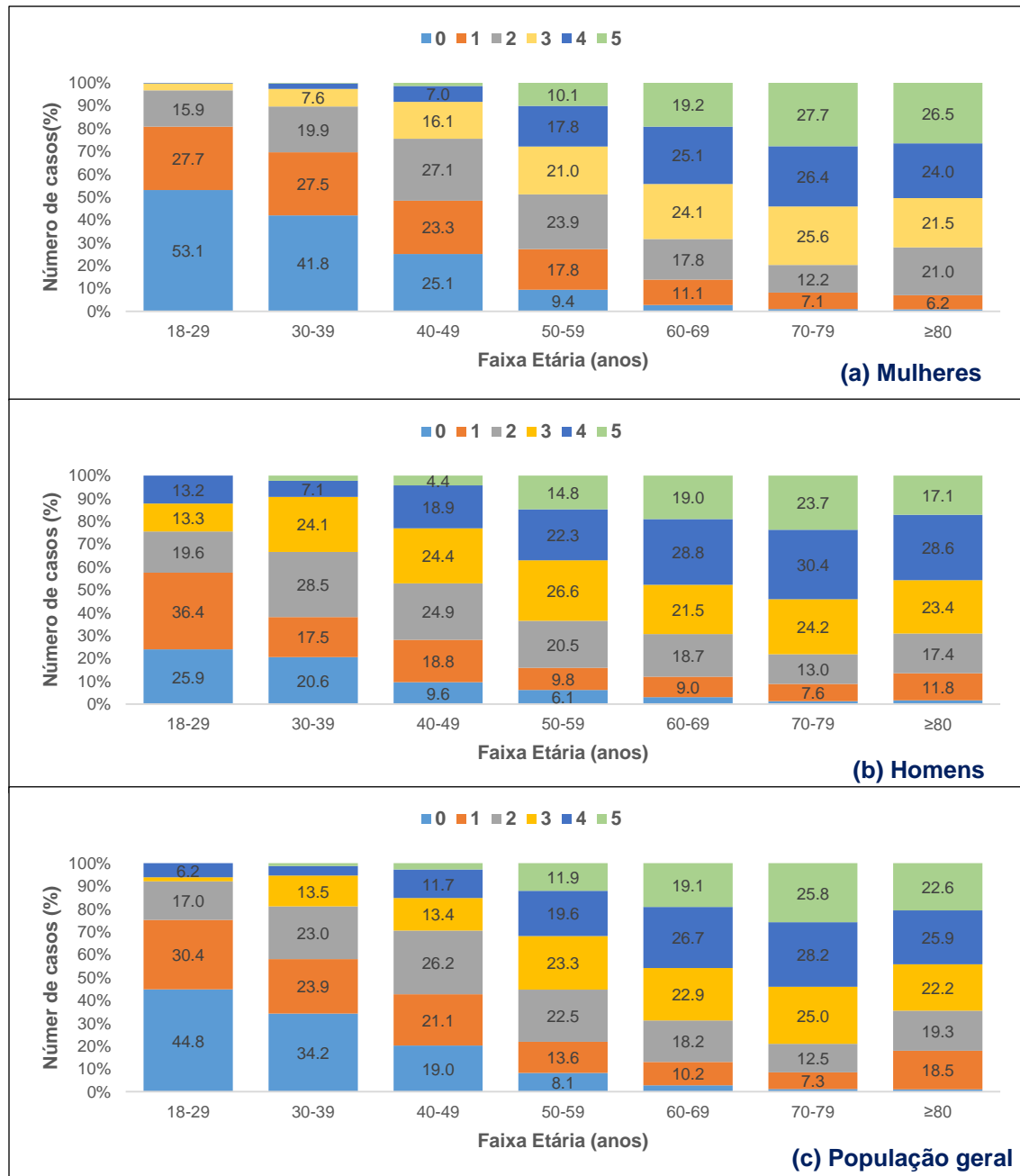


Figura 4 – Número de casos relatados, considerando a presença de nenhuma a cinco componentes da SM para cada faixa etária nas mulheres (a), nos homens (b) e na população em geral (c).

A tabela 3 apresenta o OR ajustado para a SM de acordo com o sexo e a idade. Os homens têm 1,53 vezes mais probabilidades de ter SM em comparação com as mulheres (95% CI: 1,37 – 1,72; $p < 0,001$). O risco de SM aumenta com a idade (OR: 2,68 – 42,57; $p < 0,001$). Os indivíduos com maior risco encontravam-se na faixa etária dos 70 – 79 anos, tendo 42,57 vezes mais probabilidades de desenvolver SM (95% CI: 29,62 – 61,19; $p < 0,001$). Contudo, o OR ajustado parece diminuir a partir dos oitenta anos (OR: 27,84, IC 95%: 19,19 – 40,38; $p < 0,001$).

Tabela 3 – Razão de probabilidade ajustada para a síndrome metabólica de acordo com o sexo e a idade.

Variáveis	OR ajustado	OR (95% IC)	p value
Mulheres*	-	-	-
Homens	1,53	1,37 – 1,72	<0,001
18 – 29*	-	-	-
30 – 39	2,68	1,81 – 3,96	<0,001
40 – 49	5,78	4,03 – 8,32	<0,001
50 – 59	13,89	9,73 – 19,86	<0,001
60 – 69	24,95	17,50 – 35,55	<0,001
70 – 79	42,57	29,62 – 61,19	<0,001
>80	27,84	19,19 – 40,38	<0,001

*Grupo de referência; Abreviaturas: IC – Intervalo de Confiança; OR – Odds Ratio.

A Figura 5 apresenta a evolução do OR ajustado e a percentagem da prevalência do SM entre as faixas etárias. A probabilidade de desenvolver a SM aumenta com a idade, excepto em indivíduos com mais de 80 anos.

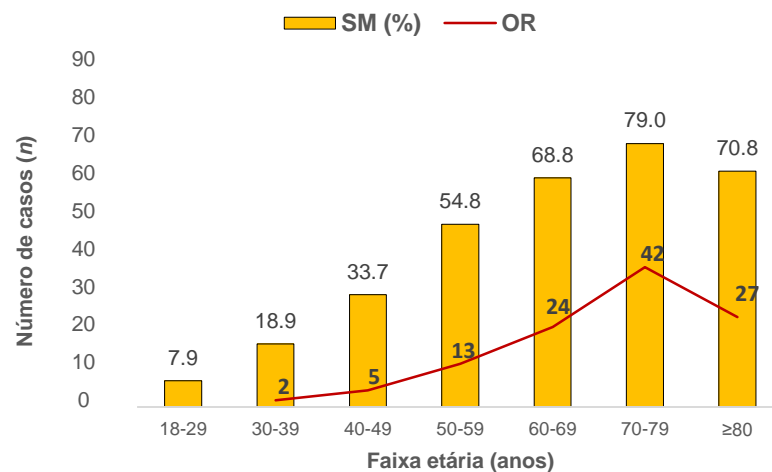


Figura 5 - Rácio de probabilidade ajustado e prevalência de SM através das faixas etárias.

5.2. Alteração do estado de SM

5.2.1. Análise descritiva e comparativa

A Tabela 4 apresenta a análise da variância em cada componente da SM na população em geral, nas mulheres e nos homens, de acordo com as faixas etárias, o IMC e o efeito de interação entre ambos os fatores independentes (idade x IMC). Quando consideradas as faixas etárias, todas as componentes da SM apresentaram diferenças significativas, seja nas mulheres ($F = 9,001 - 122,625$; $\eta^2 = 0,000 - 0,019$, $p < 0,05$ a $p < 0,001$), nos homens ($F = 5,088 - 199,313$; $\eta^2 = 0,003 - 0,100$, $p < 0,05$ a $p < 0,001$) ou na população em geral ($F = 14,066 - 75,807$; $\eta^2 = 0,000 - 0,008$; $p < 0,05$ a $p < 0,001$). Quando consideradas as faixas do IMC, as mulheres apresentaram diferenças significativas para a GJ ($F = 14,067$; $\eta^2 = 0,015$; $p < 0,001$), o HDL ($F = 16,37$; $\eta^2 = 0,017$; $p < 0,001$) e o PC ($F = 262,754$; $\eta^2 = 0,216$; $p < 0,001$). Os homens exibiram diferenças significativas nas faixas do IMC para os TG ($F = 3,785$; $\eta^2 = 0,005$; $p = 0,023$), o HDL ($F = 6,109$; $\eta^2 = 0,007$; $p = 0,002$) e o PC ($F = 408,137$; $\eta^2 = 0,330$; $p < 0,001$). A população em geral apresentou diferenças significativas nas faixas do IMC para a GJ ($F = 5,945$; $\eta^2 = 0,003$; $p = 0,003$), os TG ($F = 5,412$; $\eta^2 = 0,003$; $p = 0,003$), o HDL ($F = 27,302$; $\eta^2 = 0,015$; $p < 0,001$) e o PC ($F = 610,302$; $\eta^2 = 0,255$; $p < 0,001$). Os efeitos de interação entre as faixas etárias e o IMC expuseram diferenças estatisticamente significativas para mulheres nos TG ($F = 2,890$; $\eta^2 = 0,006$; $p = 0,021$).

Tabela 4 – Comparação da variância de cada componente da SM, de acordo com o sexo, as faixas de IMC e o efeito interativo entre a faixa etária e o IMC.

Variables	M ± DP	Faixa Etária				IMC				Faixa etária x IMC		
		F	p	η^2	Pairwise	F	p	η^2	Pairwise	F	p	η^2
Mulheres (n = 1914)												
PAS (mmHg)	134,99 ± 14,02	34,923	0,000	0,035	a,b,c	0,971	0,379	0,001	–	0,728	0,573	0,002
PAD (mmHg)	75,37 ± 9,64	75,807	0,000	0,074	b,c	1,793	0,167	0,002	–	0,756	0,554	0,002
GJ (mg/dL)	107,35 ± 28,18	18,647	0,000	0,019	b,c	14,067	0,000	0,015	a,b,c	1,298	0,269	0,003
TG (mg/dL)	121,04 ± 58,41	14,066	0,000	0,015	b,c	0,856	0,425	0,001	–	2,890	0,021	0,006
HDL (mg/dL)	59,39 ± 14,12	4,821	0,008	0,005	b	16,347	0,000	0,017	a,b,c	0,512	0,727	0,001
PC (cm)	97,69 ± 11,79	17,138	0,000	0,018	–	262,754	0,000	0,216	–	1,213	0,303	0,003
Homens (n = 1667)												
PAS (mmHg)	137,33 ± 13,68	9,001	0,000	0,011	b,c	1,142	0,319	0,001	–	1,606	0,170	0,004
PAD (mmHg)	76,04 ± 10,23	122,625	0,000	0,129	b,c	0,838	0,433	0,001	–	1,782	0,130	0,004
GJ (mg/dL)	116,58 ± 35,23	7,696	0,000	0,009	a,b	0,297	0,743	0,000	–	1,991	0,093	0,005
TG (mg/dL)	130,29 ± 13,68	20,535	0,000	0,024	b,c	3,785	0,023	0,005	b,c	0,990	0,412	0,002
HDL (mg/dL)	51,20 ± 12,77	3,995	0,019	0,005	a,b	6,109	0,002	0,007	b,c	0,188	0,945	0,000
PC (cm)	103,67 ± 10,16	26,481	0,000	0,031	b	408,137	0,000	0,330	c	0,253	0,908	0,001
Total (n = 3581)												
PAS (mmHg)	136,08 ± 13,68	37,574	0,000	0,021	a,b,c	2,444	0,087	0,001	–	1,654	0,158	0,002
PAD (mmHg)	75,69 ± 9,92	199,313	0,000	0,100	b,c	0,970	0,379	0,001	–	2,245	0,062	0,003
GJ (mg/dL)	111,65 ± 31,99	21,831	0,000	0,012	a,b,c	5,945	0,003	0,003	a,b,c	1,446	0,216	0,002
TG (mg/dL)	125,35 ± 78,85	27,960	0,000	0,015	a,b,c	5,412	0,004	0,003	a,b,c	1,584	0,176	0,002
HDL (mg/dL)	55,58 ± 14,11	5,088	0,006	0,003	a,c	27,302	0,000	0,015	a,b,c	0,612	0,654	0,001
PC (cm)	100,47 ± 11,46	30,988	0,000	0,017	a	610,302	0,000	0,255	a,b,c	0,758	0,552	0,001

Foram verificadas diferenças significativas para os *post hoc*s, de acordo com o grupo etário e bandas do IMC: a) Jovens adultos (18-39y) vs Adultos de meia-idade (40-64 anos); b) Jovens adultos (18-39 anos) vs Idosos (>65 anos); c) Adultos de meia-idade (40-64 anos) vs idosos (>65 anos); d) Normal (< 25 Kg/m²) vs Excesso de peso (25–29 Kg/m²); e) Normal (<25 Kg/m²) vs Obesidade (≥ 30 Kg/m²); f) Excesso de peso (25-29,9 Kg/m²) vs Obesidade (≥ 30 Kg/m²). *Abreviaturas*: GJ – glicemia em jejum; HDL – colesterol lipoproteico de baixa densidade; IMC – índice de massa corporal; PAD – pressão arterial diastólica; PAS – pressão arterial sistólica; PC – Perímetro da cintura; TG – triglicéridos.

5.2.3. Modelo de equações estruturais

Utilizando uma abordagem de MEE, determinou-se que o PC teve o maior efeito direto no diagnóstico e na evolução da SM ($\beta = 0,189$ a $0,373$, $p < 0,001$) nas três subamostras (ou seja, população total, mulheres e homens). Posteriormente, a GJ ($\beta = 0,168$ a $0,199$, $p < 0,001$) e a PAS ($\beta = 0,140$ a $0,162$, $p < 0,001$) foram os componentes da SM com o efeito mais elevado. Contrariamente, a PAD teve o efeito mais baixo para a mudança do estado de SM com significado significativo para a população em geral ($\beta = 0,1$, $p < 0,001$) e para as mulheres ($\beta = 0,33$, $p < 0,001$). Adicionalmente, o TG apresentou apenas efeito significativo nos homens ($\beta = 0,048$, $p < 0,001$).

No primeiro nível, a idade e o IMC tiveram um efeito direto em todas as componentes da SM, excepto nas ligações entre a idade \rightarrow HDL na população total e nos homens, entre a idade \rightarrow TG nas mulheres, entre a idade IMC \rightarrow PAS para a população total e para as mulheres. A idade teve um efeito direto no IMC nas três subamostras ($\beta = -0,177$ a $-0,184$, $p < 0,001$). O modelo *goodness-of-fit* (bom ajustamento – SRMR $< 0,05$) foi determinado para a população em geral (Figura 6A), para as mulheres (Figura 6B) e para os homens (Figura 6C).

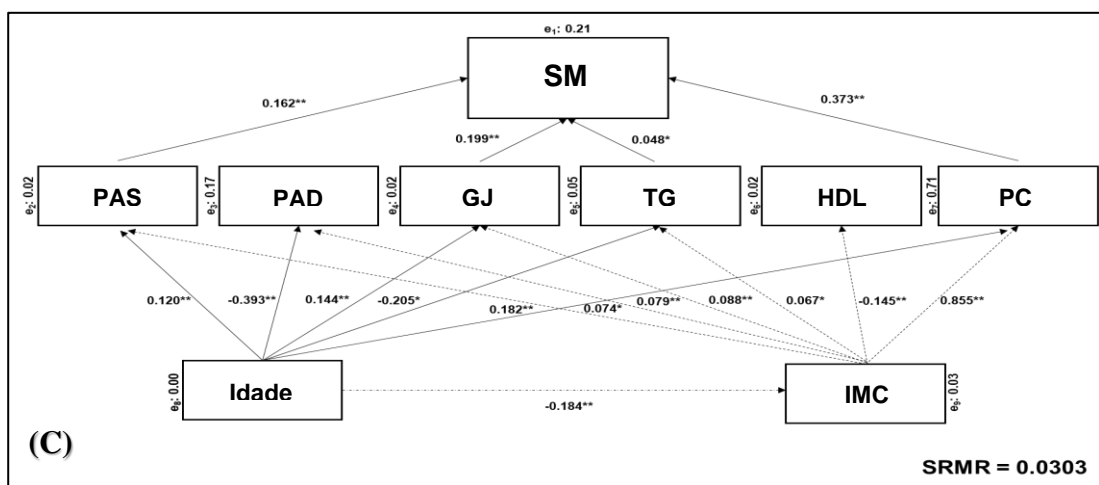
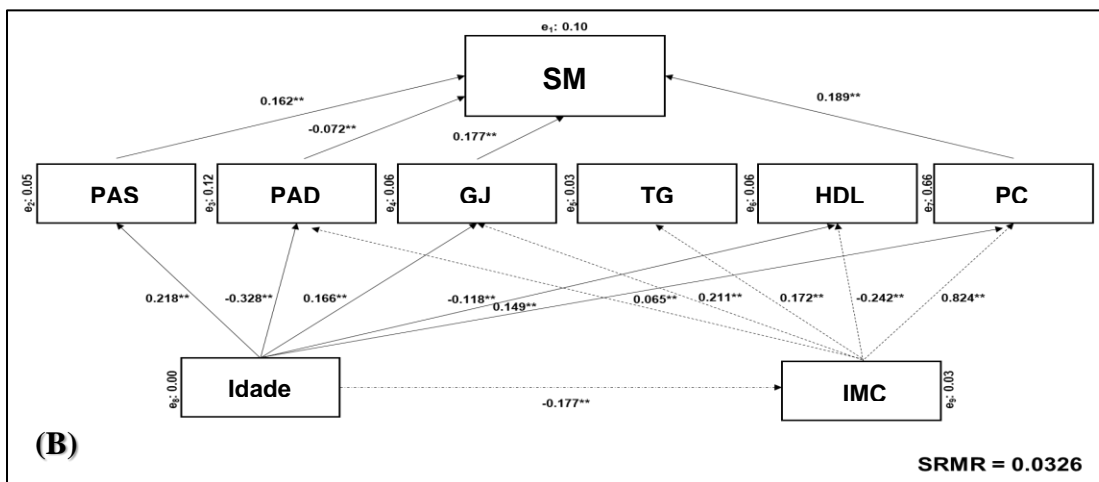
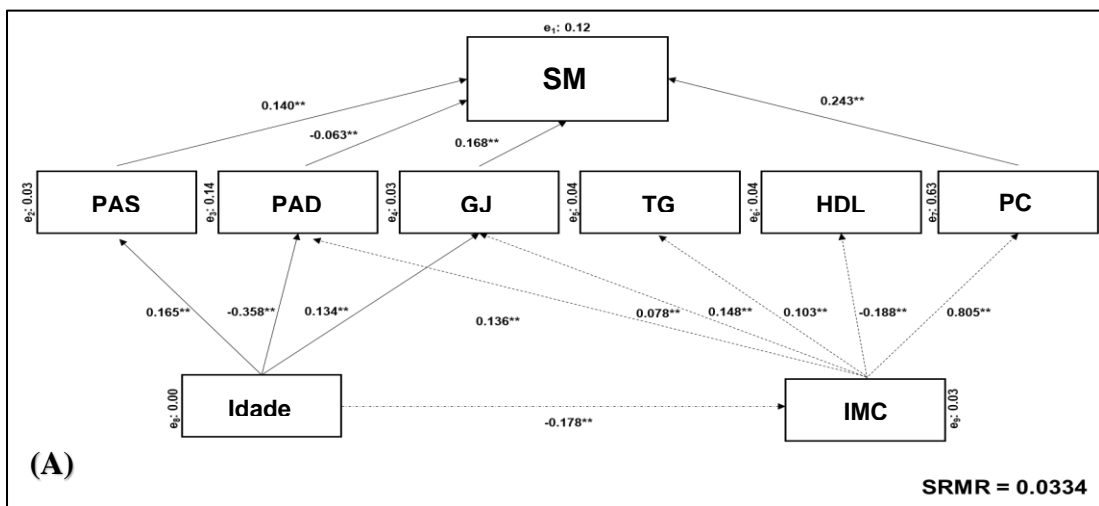


Figura 6 – Modelo ajustado de goodness-of-fit para os efeitos dos componentes MetS. Analisado de acordo com: (A) população total portuguesa (SRMR = 0,0334); (B) apenas subgrupo feminino (SRMR = 0,0326); (C) apenas subgrupo masculino (SRMR = 0,303). $x_i \rightarrow y_i$: y_i depende da variável x_i ; ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$. Abreviaturas: DAP - tensão arterial diastólica; GJ - glicose em jejum; HDL-c - colesterol de lipoproteínas de alta densidade; IMC - índice de massa corporal; p - nível de significância (valor p); PAS - Pressão arterial sistólica; PC - circunferência da cintura; SM - Síndrome metabólica; SRMR - raiz quadrada média residual padronizada; TG - triglicéridos.

6. Discussão

6.1. Prevalência da SM no distrito de Bragança

A prevalência de SM tem vindo a aumentar a nível mundial nos últimos anos, verificando-se o mesmo para a população portuguesa (71,85). Contudo, a elevada prevalência de SM em Portugal fundamenta-se em dados desatualizados desde 2017, justificando a atual atualização epidemiológica sobre o fenómeno (2,3,8,64). Por conseguinte, este subcapítulo fornece uma visão geral da prevalência da SM numa portuguesa adulta e idosa do distrito de Bragança. A presente investigação relatou uma prevalência de SM no distrito de Bragança de 54,51%. (Tabela 1). Em comparação com os relatórios epidemiológicos anteriormente publicados, a atual prevalência de SM parece ser substancialmente mais elevada (64,71). Isto considerando-se os resultados de Raposo et al. (71) e Santos & Barros (64), uma vez que ambos os estudos relataram uma prevalência de SM substancialmente mais baixa (31,7% e 37,2%, respetivamente). Raposo et al. (71) relataram uma prevalência de SM, relativizada ao sexo e à idade, de 35,9% no distrito de Bragança. Contudo, a maior prevalência de SM observada nesta investigação deve ter em conta a técnica de amostragem utilizada, visto que se trata de uma análise retrospectiva e transversal, a partir dos dados clínicos de consultas regulares registados entre 2019 e 2020. Por sua vez, a seleção de amostras do estudo PORMETS (71) utilizou todos os inscritos nos centros de CSP portugueses. De facto, este ponto diferencial entre os dois relatórios epidemiológicos pode constituir um viés de seleção para o atual estudo, caso se admita que aqueles que mais frequentemente vão às consultas são, em princípio, aqueles que terão mais morbidades e comorbidades associadas à SM. No entanto, não se pode deixar de considerar que os resultados da atual investigação foram semelhantes à prevalência de SM que havia sido verificada por Timóteo et al. (8) (55,3%), cuja amostra inclui apenas indivíduos com DCV confirmada. Mais ainda, outro ponto crucial para a validade da comparação dos resultados centra-se no facto de todos os estudos relatarem a prevalência de SM baseada na definição HARM2009/JIS (8,64,71). A prevalência de SM descrita no presente estudo foi também superior aos valores apresentados no estudo de Scuteri et al. (3), realizado no âmbito do Consórcio MARE. Além disso, a atual investigação relata uma prevalência de SM ligeiramente superior nos homens (61,63%) em relação às mulheres (49,52%). De facto, os resultados confirmam que os homens são 1,53 vezes mais propensos a vir a desenvolver

SM em comparação com as mulheres (Tabela 3). Ademais, as diferenças entre sexos observadas nesta dissertação também não foram congruentes com as que haviam sido verificadas no estudo PORMETS (71), onde se relata uma prevalência mais elevada de SM na população feminina (49,41% vs. 39,0%, comparativamente). Em linha com estes resultados, outros estudos de coorte baseados na população também relataram uma prevalência mais elevada de SM nas mulheres (146–149). No entanto, foi igualmente relatada uma prevalência mais elevada de SM nos homens em algumas populações específicas (124,125). Isto pode sugerir uma alta variação na prevalência de SM em diferentes populações, etnias e nacionalidades (2,150).

De acordo com os critérios do HARM2009/JIS, o diagnóstico da SM é confirmado na presença de, pelo menos, três dos cinco componentes da SM (1,2). Com bases neste pressuposto, as componentes da SM mais prevalentes na presente análise foram o PC aumentado nas mulheres (62,07%) e a PAS elevada nos homens (74,23%). Considerando a análise de toda a população, a percentagem de indivíduos com pelo menos três componentes de SM variou entre 33,13% – 68,61%, sendo que os homens apresentaram maior prevalência em todas as componentes da síndrome, exceto no PC (Tabela 1). Estes resultados estão de acordo com o estudo Mendoza-Caamal et al. (149), onde se constatou a obesidade central como as componentes mais frequente nas mulheres (61%). O estudo PORMETS não descreveu as combinações de componentes da SM, ou seja, não estratificou a prevalência da síndrome mediante a presença de três, quatro ou cinco componentes. No entanto, o estudo constatou que a componente mais prevalente na população portuguesa foi os níveis elevados de TG (71).

A distribuição do número de componentes da SM nas diferentes faixas etárias tem sido geralmente abordada em vários estudos epidemiológicos (124,149,151). Quando se considera a estratificação por faixas etárias, o presente relatório epidemiológico verificou diferenças significativas entre sexos na prevalência de SM e na sua distribuição de acordo com o número de componentes confirmados no diagnóstico da síndrome. Na atual investigação, o número de componentes de SM aumentou com a idade, especificamente nas faixas etárias dos 60 – 69 e 70 – 79 anos, isto é se o diagnóstico de SM se confirmava por três, quatro ou cinco componentes (Figura 2). Além disso, os indivíduos na faixa etária dos 70 – 79 anos apresentaram 42,57 (OR: 29,62 – 61,19) vezes maior risco de desenvolver

SM e esse risco parece aumentar com a idade (OR: 2,68 – 42,57) (Tabela 3). Efetivamente, a literatura expõe fortes evidências de como a SM parece apresentar uma associação relacionada com a idade, tanto para homens como para mulheres (71,148,149,151). Os resultados do atual estudo indicam um aumento quase linear ao longo da idade, em ambos os sexos, na prevalência de SM, contudo parece observar-se um declínio a partir dos oitenta anos. A possível explicação para este declínio na prevalência da SM poderia ser atribuída à possibilidade de ocorrência de uma maior proporção de mortalidade em indivíduos com SM nas faixas etárias mais avançadas, em relação às faixas etárias mais jovens, especialmente nas faixas etárias dos 60 – 69 anos e 70 – 79 anos (152). A diminuição na prevalência da SM a partir dos oitenta anos ainda não havia sido relatada na literatura, uma vez que os estudos publicados até ao momento não isolaram a faixa etária acima dos 80 anos de idade (71,146,151). Outra explicação, para esta aparente diminuição do número de casos de SM, pode estar relacionada com o facto de alguns indivíduos normalizarem algumas componentes da SM, a partir dos oitenta anos, contudo esta assunção será menos improvável devido à associação entre esta síndrome e o processo de envelhecimento (153). Assim, os futuros relatórios epidemiológicos deverão considerar a inclusão destas faixas etárias mais avançadas no estudo da prevalência de SM, de forma a entender as particularidades da síndrome ao longo de todas as idades (154). Até porque, este ponto de vista se justifica pelo aumento da esperança média de vida em todo o mundo. Concretamente, em Portugal, a esperança média de vida encontra-se atualmente nos 80,8 anos (155,156). De igual modo, a literatura tem enfatizado o excesso de peso e a obesidade como os principais mediadores envolvidos nos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão, dislipidemia e resistência à insulina (71). A adiposidade visceral desempenha igualmente um papel importante, devido à sua maior implicação nestes processos fisiopatológicos, afigurando-se mais aterogénica em comparação com a obesidade geral (100,157). Consequentemente, estes fatores de agregação estão associados a um risco acrescido de DCV e de perturbações metabólicas (6–9,71). A elevada prevalência da obesidade tornou-a uma pandemia global (79,158), estimando-se que, em Portugal, a prevalência combinada do excesso de peso e da obesidade abrange 66,6% e 57,9% dos homens e mulheres adultos, respetivamente (159). Adicionalmente, estes resultados têm vindo a aumentar nas últimas décadas na população portuguesa (90,92). A hipertensão e o

perfil lipídico de alto risco também foram extensamente documentados na população portuguesa (93,94,96). Por outro lado, a associação entre a SM e a DM2 também tem sido amplamente notificada na literatura para a população portuguesa (10,12,160). Os resultados deste estudo parecem estar de acordo com a literatura prévia, no que se refere à prevalência da obesidade abdominal, da DM2, da HTA e da dislipidemia (52,85%, 17,38%, 43,20% e 41,43%, respetivamente) (Tabela 1). Mais ainda, o atual estudo enfatiza um maior número de casos de excesso de peso (47,36%) e de algum grau de obesidade (28,06%) nos homens, contudo as mulheres demonstraram uma maior prevalência de obesidade abdominal (62,07%). Quando analisada a prevalência das perturbações metabólicas associadas ao diagnóstico de SM, observou-se que a obesidade abdominal, a DM2, a HTA e a dislipidemia estavam presentes em 70,96%, 29,27%, 63,00% e 70,23% da população estudada, respetivamente (Tabela 2).

A investigação desenvolvida apresentou algumas limitações metodológicas, que devem ser consideradas durante a interpretação dos resultados. Em primeiro lugar, os resultados não podem ser generalizados para todas as populações, uma vez que apenas se avaliou uma subpopulação/amostra comunitária do distrito de Bragança. Ou seja, a amostra não é representativa de toda a população adulta e idosa de Portugal. No entanto, a percentagem da população idosa residente em Bragança (25%) parece assemelhar-se ao que se verifica nas áreas metropolitanas do Porto (21%) e de Lisboa (22%) (156,161). Além disso, a população analisada incluiu um maior número de mulheres, apesar da distribuição normal dos dados (Figura 1). Em segundo lugar, a comparação destes resultados com outras populações devem ser interpretadas com uma visão mais ampla. De facto, tanto quanto se sabe, existiam apenas dois relatórios epidemiológicos portugueses sobre a prevalência de SM que precederam este estudo (3,71). Em terceiro lugar, a atual investigação não incluiu variáveis demográficas e comportamentais na sua análise. Por esse motivo, estas variáveis devem ser consideradas em relatórios futuros, dada a influência dos fatores sociodemográficos, dos hábitos alimentares e nutricionais, e dos fatores de risco modificáveis, como por exemplo os hábitos tabágicos e alcoólicos, bem como os baixos níveis de prática de AF e os estilos de vida sedentários. Estas variáveis foram abordadas em investigações anteriores, confirmando-se a sua interdependência com as várias componentes da SM (146,147,162,163). Simultaneamente, as investigações futuras

poderão incluir uma abordagem mais focalizada na evolução da SM para a DM2 e na sua associação com as várias componentes da SM.

6.2. Modificação do estado de SM

O objetivo deste subcapítulo foi desenvolver um modelo confirmatório, através de análise MEE, de forma a descrever e a explicar o efeito direto e indireto de cada componente da SM numa população de adultos e idosos portugueses do distrito de Bragança. Com base neste pressuposto, a contribuição relativa de cada componente foi identificada na predição da alteração do estado de SM. Como hipótese de estudo, havia sido definido que as componentes da SM com maior contribuição relativa na alteração do estado da síndrome seriam o PC, a GJ e a PAS (Figura 6). Os resultados atuais foram congruentes com as diferenças verificadas pela estatística clássica, entre as faixas etárias e as faixas de IMC, reportando um efeito da idade e da composição corporal em todos os componentes da SM, exceto nas ligações entre a Idade → HDL na população geral e nos homens, entre a Idade → TG nas mulheres e entre o IMC → PAS na população geral e nas mulheres (Tabela 4). Outra hipótese confirmada nesta análise MEE centra-se nas diferenças entre os sexos na contribuição relativa de cada componente para a mudança do estado da SM.

A definição harmonizada de SM, proposta por Alberti et al. (1), continua a ser extensivamente analisada utilizando abordagens multivariadas, a fim de avaliar a ponderação de cada componente na alteração do estado de SM (119). No entanto, independentemente dos procedimentos metodológicos adotados, a literatura parece definir claramente a obesidade abdominal e a resistência à insulina como as variáveis mais influentes na expressão da SM (111,119). A investigação atual acrescenta mais evidências neste sentido, relatando um efeito direto mais elevado para a obesidade abdominal ($\beta = 0,189$ a $0,373$, $p < 0,001$) e a GJ ($\beta = 0,168$ a $0,199$, $p < 0,001$) na presença de três, quatro ou cinco componentes da SM. Com isto, estas componentes afiguram-se os fatores mais críticos para a mudança do estado da síndrome nesta população portuguesa em específico (Figura 2). Conceptualmente, o excesso de adiposidade visceral tende a desencadear o desenvolvimento da SM, explicando o motivo pelo qual a hiperinsulinemia pode não estar associada a um aumento da GJ ou da glicemia pós-prandial durante muitos anos (72,109). Contudo, em indivíduos geneticamente mais predispostos, ou mais expostos a fatores

ambientais e comportamentais, tais como o estilo de vida sedentário e os maus hábitos nutricionais, pode-se verificar uma sobrecarga gradual dos mecanismos reguladores da glicose e uma consequente deficiência na secreção e ação da insulina (29,115). Este mecanismo patogénico explica a deficiência relativa ou absoluta da secreção de insulina pelas células β pancreáticas, bem como a maior ou menor resistência a esta hormona por parte das células dos tecidos-alvo (132). Além disso, torna-se difícil a mensuração na prática clínica dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à perda de efetividade da insulina, através de parâmetros analíticos como a GJ ou glicose pós-prandial. Isto porque, o processo inflamatório e patológico comporta-se frequentemente de forma silenciosa, o que pode desencadear um risco acrescido de patologias cardiometabólicas (21,77,164). Adicionalmente, a disfunção do tecido adiposo altera a contribuição significativa das hormonas derivadas dos adipócitos devido à obesidade, responsáveis pela expressão de algumas citocinas (leptina, adiponectina ou interleucina-6, por exemplo), fundamentais para algumas funções vitais imunológicas, cardiovasculares, metabólicas e endócrinas (41,43). Assim, estes mecanismos fisiopatológicos são expressos em defeitos metabólicos associados à obesidade, tais como a dislipidemia aterogénica, a disfunção endotelial e a HTA (99). Neste processo complexo enquadra-se igualmente a resistência à insulina, também associada à obesidade, bem como outros fatores metabólicos que desempenham um papel fundamental na evolução da SM, incluindo os fatores inflamatórios (165), os defeitos na células-alvo, isto é, nos recetor e pós-recetor dessas células (77), o aumento das hormonas contrarreguladoras da insulina e a presença de anticorpos anti-insulina (AIA) (166). Consequentemente, a disfunção endotelial e a dislipidemia leva a mecanismos ateroscleróticos e ao aumento da espessura íntima-média arterial (95,167) e, por conseguinte, a um aumento do risco de complicações micro e macrovasculares em doença crónicas não-transmissíveis, com particular ênfase para a DM2 (77). Estes mecanismos explicam, em parte, a inclusão da PAS, da PAD, dos TG e do HDL na definição harmonizada da SM (1). A HTA tende a ser associada a fatores de risco metabólico, dado que os estudos têm demonstrado que cerca de metade dos doentes hipertensos são igualmente insulinoresistentes (93,167). A dislipidemia inclui os elevados níveis de de ácidos gordos, de ApoB, de TG, de LDL e os níveis baixos de HDL, causando um aumento do risco de DCV (95). Os resultados da presente investigação confirmaram os efeitos

diretos da hipertensão sistólica na alteração do estado de SM; contudo, os restantes indicadores não demonstraram um efeito sustentado na alteração do estado de SM. Com base nesta análise MEE, a TG apenas apresentou efeitos significativos nos homens, tanto quanto a presença da contribuição relativa da HDL na evolução da SM verificou-se apenas para a população em geral (Figura 2). Em linha com estas evidências, Jiang et al. (110) também estabeleceram uma prevalência distinta de SM de acordo com a idade e o sexo. Os estudos de coorte baseados na população relataram uma maior prevalência de SM nas mulheres, sendo que em algumas populações específicas existe uma maior prevalência de SM nos homens (71,85,168). Assim, a prevalência de SM parece ter uma grande variação entre os sexos entre diferentes populações, etnias e nacionalidades (64,169).

Não obstante, o modelo ajustado (*goodness-of-fit model*), obtido na análise MEE, demonstra algumas inconsistências com o modelo teórico que havia sido baseado na definição harmonizada (Figura 1). Até porque, a patogénese da SM permanece pouco clara e vários outros parâmetros específicos têm demonstrado uma maior sensibilidade e especificidade para na predição esta síndrome (62,170). De facto, a definição harmonizada parece não contemplar alguns ajustamentos importantes nas variáveis que relatam cada componente da SM, tais como a razão cintura/altura (170), a razão cintura/quadril (171), a pressão arterial média (172) e os níveis de LDL (173), todos os quais foram relatados como melhor critério de rastreio para a SM. Quanto à aferição da composição corporal, o IMC foi previamente considerado nas definições da AACE e da IDF, sendo que atualmente ainda se preconiza a sua utilidade como parâmetro alternativo para a avaliação da obesidade central (10,60). Contudo, o atual modelo multivariado não relatou efeitos para a PAS na população em geral ou nas mulheres (Figura 2). Além disso, os efeitos interativos entre a idade e o IMC (Tabela 4), em congruência com os efeitos indiretos da idade na SM (Figura 2), demonstram o papel da senescência funcional no declínio progressivo da função metabólica ao longo do processo de envelhecimento (132). Nesta investigação, o IMC e o HDL apresentaram-se significativa e inversamente relacionados na alteração do estado de SM (Figura 2). De facto, a melhoria do perfil lipídico parece estar altamente dependente da redução da gordura corporal e das intervenções nos estilos de vida, fundamentais para controlar os fatores de risco de DCV associados à progressão da SM (95,110,166). Assim, a AF e o exercício físico podem desempenhar um papel fundamental na atenuação dos

efeitos adversos do envelhecimento, bem como nos mecanismos fisiopatológicos relatados na SM (174,175). Portanto, torna-se crucial a implementação de estratégias para a prática de exercício físico, baseadas na perda e manutenção da gordura corporal (176). No entanto, as recomendações mínimas para a AF podem não ser suficientes para o tratamento da obesidade (177). A prescrição individualizada de exercício físico, a promoção de estilos de vida saudáveis e a alteração de hábitos alimentares parecem promover a redução dos fatores de risco cardiovascular associados à SM (178,179). Em geral, todos os tipos de exercício parecem estar associados à diminuição dos biomarcadores clínicos de SM (180). No entanto, o treino aeróbico tende a induzir os melhores resultados na diminuição do número de indicadores da SM, especialmente no que se refere ao treino aeróbico de alta intensidade (181–183). De facto, as adaptações crónicas relacionadas com um otimizado controlo glicémico, a redução da massa gorda e a melhoria da aptidão cardiovascular estão normalmente associadas ao treino aeróbico (165). Além disso, o treino de força parece ter um efeito positivo na prevenção da SM quando combinado com o exercício aeróbico (183). Especificamente, os benefícios do exercício aeróbico incluem um aumento na expressão das proteínas transportadoras de glucose (GLUT4) para as células musculares esqueléticas (184), uma melhoria da função de vasodilatação mediada pelo óxido nítrico (NO_3^-) (185) e uma redução da produção de glucose hepática intrínseco à maior regulação hormonal (186). Além disso, existe um melhor perfil lipídico, um aumento da atividade da lipoproteína lipase ApoB nos capilares musculares e, em subsequência, promove-se uma oxidação dos AGL nas células musculares e uma diminuição da deposição lipídica ectópica e da lipotoxicidade (187). De igual modo, as adipocinas como a leptina, adiponectina, e lipocalina-2, envolvidas na regulação da autoimunidade, levam à modulação do sistema imunitário, da SM e das patologias artríticas [79]. Assim, as futuras investigações devem adicionar mais variáveis independentes no modelo multivariado, de forma a prescrever e controlar a intensidade e o volume do exercício, tendo por base os princípios FITT (*frequency, intensity, type, time*) e os valores de referência preconizadas para a prescrição do exercício em indivíduos com SM (112,188–190). Isto poderia permitir a mensuração dos valores ótimos de intensidade e volume do exercício, de forma a melhorar a eficácia da insulina e a promover ganhos cardiometabólicos (175). Além disso, o controlo do impacto de variáveis sociodemográficas, nutricionais ou comportamentais, associadas a

fatores de risco modificáveis, afigura-se outro ponto a considerar em futuros modelos de previsão da alteração do estado de SM (111,168,179).

A presente análise confirmatória baseia-se nos dados retrospectivos dos registos clínicos de pacientes, recolhidos em dois centros de CSP portugueses de uma única NUTS. Por conseguinte, existem algumas limitações a considerar na interpretação dos atuais resultados. Primeiramente, as diferenças inter-regionais devem ser consideradas na aplicação deste modelo, bem como as restrições inerentes a uma análise epidemiológica de natureza retrospectiva e observacional (3,64,71). Além disso, a avaliação da efetividade da insulina exigiria outros parâmetros relacionados com a diabetes, tais como o TTGO (11,1 mmol/L) de 2 horas de glucose plasmática (2hPG) e/ou HbA1c (77). Por conseguinte, seria interessante alargar o modelo a outras populações comunitárias, incluindo também variáveis comportamentais para compreender o seu efeito nos estilos de vida, hábitos nutricionais e hábitos de AF e exercício relativamente à alteração do estado de SM (168,174). Além disso, estudos vindouros poderiam explorar a relação entre a infância e a idade adulta na mudança do estado de SM (29,109,121,122,191). Os modelos multivariados podem apoiar as tomadas de decisões clínicas associadas à promoção da saúde, de forma a desenvolver estratégias de mitigação e gestão deste crescente problema de Saúde Pública em que se transformou a SM (192).

7. Conclusões

O primeiro estudo relatou uma elevada prevalência de SM numa subpopulação portuguesa adulta e idosa do distrito de Bragança. Concluiu-se que os homens são mais propensos a desenvolver SM, excesso de peso e obesidade geral, enquanto as mulheres demonstraram uma maior prevalência de obesidade abdominal. Além disso, o rácio de probabilidade apresentou um aumento quase linear da SM ao longo da idade, em ambos os sexos, embora se observe um declínio a partir dos oitenta anos. Assim, torna-se crucial a implementação de programas de intervenção baseados na AF, no exercício físico e na alteração dos estilos de vida sedentários, de forma a controlar a tendência crescente para uma maior prevalência de SM na população brigantina e, com isto, reduzir eventuais eventos cardiovasculares associados.

O segundo estudo desenvolveu o primeiro modelo confirmatório (*goodness-of-fit*), ajustado para prever a contribuição relativa de cada componente nas alterações do estado de SM, especificamente numa subpopulação do distrito de Bragança. O modelo multivariado confirmou a maior contribuição relativa para o PC, a GJ e a PAS durante a mudança do estado de SM, isto é, de três para quatro ou cinco componentes da síndrome. De igual forma, relatou-se um efeito indireto para a idade e composição corporal na alteração do estado de SM. A ausência ou efeito direto trivial relatado para os níveis elevados de PAD e TG, bem como os baixos valores de HDL na evolução da síndrome, podem sugerir que outros componentes com maior especificidade e sensibilidade devem ser considerados para validar indutivamente a definição harmonizada de SM. Assim, futuras investigações devem acrescentar variáveis independentes ao modelo multivariado, incidindo igualmente no controlo da intensidade e do volume do exercício na alteração do estado de SM.

8. Referências bibliográficas

1. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
2. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms*. 2009;2(5–6):231–7.
3. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, et al. Metabolic syndrome across Europe: Different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(4):486–91.
4. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest*. 1997;100(5):1166–73.
5. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16(5):442–3.
6. Ladeiras-Lopes R, Araújo M, Sampaio F, Leite-Moreira A, Fontes-Carvalho R. The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(11):789–804.
7. Rocha E. Metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(5):333–5.
8. Timóteo AT, Mota Carmo M, Cruz Ferreira R. Does metabolic syndrome predict significant angiographic coronary artery disease? *Rev Port Cardiol*. 2012;31(12):769–78.
9. Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, Olsen MH, Rietzschel E, Franco OH, et al. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium. *J Hypertens*. 2018;36(12):2340–9.
10. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(6):295–300.
11. Barreto M, Kislaya I, Gaio V, Rodrigues AP, Santos AJ, Namorado S, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes in Portugal: Results from the first National Health Examination Survey (INSEF 2015). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;140:271–8.
12. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med*. 2010;27(8):879–81.
13. Grundy SM. Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Feb 14;59(7):635–43.
14. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Sep 28;56(14):1113–32.

15. Alebiosu CO, Odusan BO. Metabolic syndrome in subjects with type-2 diabetes mellitus. *J Natl Med Assoc.* 2004 Jun;96(6):817–21.
16. Song SH, Hardisty CA. Diagnosing metabolic syndrome in type 2 diabetes: does it matter? *QJM: An International Journal of Medicine.* 2008 Jun 1;101(6):487–91.
17. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003 May;52(5):1210–4.
18. Atti AR, Valente S, Iodice A, Caramella I, Ferrari B, Albert U, et al. Metabolic Syndrome, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2019 Jun 1;27(6):625–37.
19. Yunusova NV, Kondakova IV, Kolomiets LA, Afanas'ev SG, Kishkina AYU, Spirina LV. The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2018 Sep 1;12(5):807–12.
20. Zhang AMY, Wellberg EA, Kopp JL, Johnson JD. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes Metab J.* 2021 Mar 29;45(3):285–311.
21. Santos AP, Santos AC, Castro C, Raposo L, Pereira SS, Torres I, et al. Visceral Obesity and Metabolic Syndrome Are Associated with Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers.* 2018 Sep;10(9):293.
22. Yalcin G, Yalcin G. Metabolic syndrome and neurodegenerative diseases. *Journal of Geriatric Medicine and Gerontology.* 2018;4(2):1–3.
23. Arshad N 128;Ain, Lin TS, Yahaya MF. Metabolic Syndrome and Its Effect on the Brain: Possible Mechanism. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets- CNS & Neurological Disorders).* 2018 Oct 1;17(8):595–603.
24. Assis MR de, Serafim PA. A artrite reumatoide e a síndrome metabólica. *Rev Bras Reumatol.* 2016 Apr;56:93–4.
25. Cunha VR da, Brenol CV, Brenol JCT, Xavier RM. Artrite reumatoide e síndrome metabólica. *Rev Bras Reumatol.* 2011 Jun;51(3):264–8.
26. de Assis MR, Serafim PA. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition).* 2016 Mar 1;56(2):93–4.
27. Nilsson PM, Tuomilehto J, Rydén L. The metabolic syndrome – What is it and how should it be managed? *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Dec 1;26(2_suppl):33–46.
28. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obesity Research.* 2004;12(2):180–6.
29. Hudish LI, Reusch JEB, Sussel L. β Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2019 Oct 1;129(10):4001–8.

30. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *Int J Sports Med.* 2021 Mar;42(3):199–214.
31. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews.* 2008 Dec 1;29(7):777–822.
32. Gale EAM. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia.* 2005 Sep 1;48(9):1679–83.
33. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988 Dec;37(12):1595–607.
34. Felton JL, Conway H, Bonami RH. B Quiet: Autoantigen-specific strategies to silence Raucous B lymphocytes and halt cross-talk with T cells in type 1 diabetes. *Biomedicines.* 2021 Jan;9(1):42.
35. Wang Z hao, Shang Y yuan, Zhang S, Zhong M, Wang X ping, Deng J ti, et al. Silence of TRIB3 suppresses atherosclerosis and stabilizes plaques in diabetic ApoE^{-/-}/LDL receptor^{-/-} mice. *Diabetes.* 2012 Jan 17;61(2):463–73.
36. Yu IC, Tsai YF. From silence to storm – patient illness trajectory from diabetes diagnosis to haemodialysis in Taiwan: a qualitative study of patients’ perceptions. *Journal of Advanced Nursing.* 2013;69(9):1943–52.
37. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-Derived Plasma Protein, Adiponectin, Suppresses Lipid Accumulation and Class A Scavenger Receptor Expression in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Circulation.* 2001 Feb 27;103(8):1057–63.
38. Silva LR, Cavaglieri C udia, Lopes WA, Pizzi J, Coelho-e-Silva MJC, Leite N. Endothelial wall thickness, cardiorespiratory fitness and inflammatory markers in obese and non-obese adolescents. *Brazilian Journal of Physical Therapy.* 2014 Feb 1;18(1):47–55.
39. Morse SA, Zhang R, Thakur V, Reisin E. Hypertension and the metabolic syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2005 Dec 1;330(6):303–10.
40. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sciences.* 2009 May 22;84(21):705–12.
41. Sharma P, Mishra S, Ajmera P, Mathur S. Oxidative stress in metabolic syndrome. *Indian J Clin Biochem.* 2005 Jan 1;20(1):145–9.
42. Vona R, Gambardella L, Cittadini C, Straface E, Pietraforte D. Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2019 May 5;2019:e8267234.
43. Zou C, Shao J. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *J Nutr Biochem.* 2008 May 1;19(5):277–86.
44. Rocha E. Síndrome metabólica: a sua existência e utilidade do diagnóstico na prática clínica. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2012 Oct 1;31:637–9.

45. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones*. 2018;17(3):299–313.
46. Magalhães PM, Appell HJ, Duarte JA. Involvement of advanced glycation end products in the pathogenesis of diabetic complications: the protective role of regular physical activity. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2008 Apr;5(1):17–29.
47. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization. World Health Organization; 1999.
48. Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, Skinner B, Teng B, Kwiterovich PO. Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (beta) lipoproteins]. *PNAS*. 1980 Jan 1;77(1):604–8.
49. Brouwers MCGJ, Graaf J de, Simons N, Meex S, Doeschate S ten, Heertum S van, et al. Incidence of type 2 diabetes in familial combined hyperlipidemia. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020 Mar 1;8(1):e001107.
50. Pajukanta P, Nuotio I, Terwilliger JD, Porkka KVK, Ylitalo K, Pihlajamäki J, et al. Linkage of familial combined hyperlipidaemia to chromosome 1q21–q23. *Nat Genet*. 1998 Apr;18(4):369–73.
51. Berina Š, Faruk Š, Rijad Š, Aiša Š, Melisa Š, Ajla Š, et al. Using Artificial Neural Networks in Diagnostics of Familial Combined Hyperlipidaemia Based on Levels of Certain Blood Parameters and Risk Assessment of Developing Cardiovascular Disease. In: Badnjevic A, Gurbeta Pokvić L, editors. *CMBEBIH 2021*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 224–9. (IFMBE Proceedings).
52. Després JP. 10 Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Dyslipidemia: Contribution of Endurance Exercise Training to the Treatment of the Plurimetabolic Syndrome. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 1997 Jan;25(1):271–300.
53. Williams RR, Hopkins PN, Hunt SC, Schumacher MC, Elbein SC, Wilson DE, et al. Familial dyslipidaemic hypertension and other multiple metabolic syndromes. *Annals of Medicine*. 1992 Jan 1;24(6):469–75.
54. Vergallo R, Porto I, Crea F. Are Atherogenic Lipoprotein Phenotype and Inflammation Indicative of Plaque Phenotype and Clinical Stability in Coronary Artery Disease?—Reply. *JAMA Cardiology*. 2019 Sep 1;4(9):951–2.
55. Standl E. Metabolic syndrome and fatal quartet. *Internist (Berl)*. 1996 Jul;37(7):698–704.
56. Shen BJ, Todaro JF, Niaura R, McCaffery JM, Zhang J, Spiro III A, et al. Are Metabolic Risk Factors One Unified Syndrome? Modeling the Structure of the Metabolic Syndrome X. *American Journal of Epidemiology*. 2003 Apr 15;157(8):701–11.
57. Das UN. Is Metabolic Syndrome X an Inflammatory Condition? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002 Dec 1;227(11):989–97.

58. Samson SL, Garber AJ. Metabolic Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2014 Mar 1;43(1):1–23.
59. Cleeman J, Grundy S, Becker D, Clark L. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–97.
60. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome: 25–26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care*. 2003 Mar 1;26(3):933–9.
61. 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. *Circulation*. 2006;21(1):1–6.
62. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011 May 5;9(1):48.
63. Aguilar-Salinas CA, Viveros-Ruiz T. Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. *F1000Res*. 2019 Apr 3;8:F1000 Faculty Rev-370.
64. Santos AC, Barros H. Impact of metabolic syndrome definitions on prevalence estimates: a study in a Portuguese community. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007;4(4):320–7.
65. Tabatabaei-Malazy O, Moghaddam SS, Rezaei N, Sheidaei A, Hajipour MJ, Mahmoudi N, et al. A nationwide study of metabolic syndrome prevalence in Iran; a comparative analysis of six definitions. *PLoS ONE*. 2021 Mar 3;16(3):e0241926.
66. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005 Sep 24;366(9491):1059–62.
67. Eckel RH, Alberti K, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2010 Jan 16;375(9710):181–3.
68. Koskinen J, Kähönen M, Viikari JSA, Taittonen L, Laitinen T, Rönkä T, et al. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults. *Circulation*. 2009 Jul 21;120(3):229–36.
69. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Jan 30;49(4):403–14.
70. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: Current state of the evidence. *Diabetes Care*. 2008 Sep 1;31(9):1898–904.
71. Raposo L, Severo M, Barros H, Santos AC. The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: the PORMETS study. *BMC Public Health*. 2017;17(1):1–9.

72. Motamed N, Ajdarkosh H, Karbalaie Niya MH, Panahi M, Farahani B, Rezaie N, et al. Scoring systems of metabolic syndrome and prediction of cardiovascular events: A population based cohort study. *Clinical Cardiology*. 2022;1–9.
73. Laakso M, Kuusisto J, Stančáková A, Kuulasmaa T, Pajukanta P, Lusic AJ, et al. The Metabolic Syndrome in Men study: a resource for studies of metabolic and cardiovascular diseases. *Journal of Lipid Research*. 2017;58(3):481–93.
74. Hong Z, Jiang Y, Liu P, Zhang L. Association of microalbuminuria and adverse outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2021 Nov 1;53(11):2311–9.
75. Budhathoki-Uprety J, Shah J, Korsen JA, Wayne AE, Galassi TV, Cohen JR, et al. Synthetic molecular recognition nanosensor paint for microalbuminuria. *Nat Commun*. 2019 Aug 9;10(1):3605.
76. Haukka JK, Sandholm N, Forsblom C, Cobb JE, Groop PH, Ferrannini E. Metabolomic profile predicts development of microalbuminuria in individuals with type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2018 Sep 14;8(1):13853.
77. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2018 Apr 1;42:S10–5.
78. Goswami K, Gandhe M. Evolution of metabolic syndrome and its biomarkers. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018 Nov 1;12(6):1071–4.
79. Groves T. Pandemic obesity in Europe. *BMJ*. 2006;333:1081.
80. Grundy Scott M. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008 Apr 1;28(4):629–36.
81. Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Archives of Internal Medicine*. 2005 Oct 10;165(18):2114–20.
82. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis: Waist-to-height ratio as a screening tool. *Obesity Reviews*. 2012 Mar;13(3):275–86.
83. Aras Ş, Üstünsoy S, Armutçu F. Indices of central and peripheral obesity; anthropometric measurements and laboratory parameters of metabolic syndrome and thyroid Function. *Balkan Med J*. 2015 Oct;32(4):414–20.
84. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015;16(1):1–12.
85. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):1–8.
86. Dicker D, Bettini S, Farpour-Lambert N, Frühbeck G, Golan R, Goossens G, et al. Obesity and COVID-19: The two sides of the coin. *Obesity facts*. 2020;13(4):430–8.

87. Santos AC, Lopes C, Barros H. Prevalence of metabolic syndrome in the city of Porto. *Rev Port Cardiol.* 2004 Jan 1;23(1):45–52.
88. Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, VALSIM study investigators. Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk--results from the VALSIM Study. *Rev Port Cardiol.* 2008 Dec;27(12):1495–529.
89. Timóteo AT, Carmo MM, Ferreira RC. Prevalence of metabolic syndrome and diabetes on a high-risk population with suspected coronary artery disease. *Acta Médica Portuguesa.* 2012;25(2):83–90.
90. Gaio V, Antunes L, Namorado S, Barreto M, Gil A, Kyslaya I, et al. Prevalence of overweight and obesity in Portugal: Results from the First Portuguese Health Examination Survey (INSEF 2015). *Obesity Research & Clinical Practice.* 2018 Jan 1;12(1):40–50.
91. Alves R, Santos AJ, Kislava I, Nunes B, Freire AC. Metabolic Syndrome in Portugal: Prevalence and Associated Factors. *Acta Médica Portuguesa.* 2021 Oct 6;35(13).
92. Carreira H, Pereira M, Azevedo A, Lunet N. Trends of BMI and prevalence of overweight and obesity in Portugal (1995–2005): a systematic review. *Public Health Nutrition.* 2012;15(6):972–81.
93. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *J Hypertens.* 2014;32(6):1211–21.
94. Mariano C, Alves AC, Bourbon M. Characterization of the dyslipidaemia profile in Portugal. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):e134–5.
95. da Silva PM, Duarte JS, von Hafe P, Gil V, de Oliveira JN, de Sousa G. Standardization of laboratory and lipid profile evaluation: A call for action with a special focus in 2016 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines – Full report. *Atheroscler Suppl.* 2018;31:e1–12.
96. da Silva PM, Aguiar C, Morais J. Suboptimal lipid levels in clinical practice among Portuguese adults with dyslipidemia under lipid-lowering therapy: Data from the DISGEN-LIPID study. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(8):559–69.
97. Raposo JF. Diabetes: factos e números 2016, 2017 e 2018. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2020;15(1):19–27.
98. Vinhas J, Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita A, Fona MC, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: data from the PREVADIAB study. *Nephron Clin Pract.* 2011;119(1):c35-40.
99. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018 Jan 1;36(1):14–20.
100. Oliveira A, Araújo J, Severo M, Correia D, Ramos E, Torres D, et al. Prevalence of general and abdominal obesity in Portugal: comprehensive results from the National Food, nutrition and physical activity survey 2015–2016. *BMC Public Health.* 2018;18(1):614.

101. Marinho AR, Severo M, Correia D, Lobato L, Vilela S, Oliveira A, et al. Total, added and free sugar intakes, dietary sources and determinants of consumption in Portugal: the National Food, Nutrition and Physical Activity Survey (IAN-AF 2015–2016). *Public Health Nutr.* 2020 Apr;23(5):869–81.
102. Gomes M, Figueiredo D, Teixeira L, Poveda V, Paúl C, Santos-Silva A, et al. Physical inactivity among older adults across Europe based on the SHARE database. *Age and Ageing.* 2017 Jan 19;46(1):71–7.
103. Programa Nacional para a Promoção da Atividade Física [Internet]. [cited 2022 May 8]. Available from: <https://www.dgs.pt/pns-e-programas/programas-de-saude-prioritarios/atividade-fisica.aspx>
104. Sport and physical activity - March 2018 - - Eurobarometer survey [Internet]. [cited 2022 May 8]. Available from: <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2164>
105. Abdullah A, Rawal L, Choudhury SR, Baral S, Li Jiang, Tao Sha, et al. Use of community health workers to manage and prevent noncommunicable diseases: policy options based on the findings of the COACH study. New Delhi: World Health Organization. Regional Office for South-East Asia; 2018. (Policy Brief;Vol.6, No.1).
106. Cunningham C, O’ Sullivan R, Caserotti P, Tully MA. Consequences of physical inactivity in older adults: A systematic review of reviews and meta-analyses. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.* 2020;30(5):816–27.
107. Shinn C, Salgado R, Rodrigues D. Programa Nacional para a Promoção da Atividade Física: o caso de Portugal. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2020 Apr 6;25:1339–48.
108. Loureiro MI. Promover a saúde: dos fundamentos à acção. *Alm;* 2017.
109. Huo D, Wang W, Li X, Gao Q, Wu L, Luo Y, et al. Evaluation of two single-factor models of metabolic syndrome: a confirmatory factor analysis for an adult population in Beijing. *Lipids Health Dis.* 2013 May 2;12(1):61.
110. Jiang B, Zheng Y, Chen Y, Chen Y, Li Q, Zhu C, et al. Age and gender-specific distribution of metabolic syndrome components in East China: role of hypertriglyceridemia in the SPECT-China study. *Lipids Health Dis.* 2018 Apr 20;17(1):92.
111. Hart PD. Metabolic syndrome, health-related quality of life, and social risk: A structural equation modeling analysis. *J Phy Fit Treatment & Sports.* 2018 Jan 24;1(4):555568.
112. Ma Z, Li D, Zhan S, Sun F, Xu C, Wang Y, et al. Analysis of risk factors of metabolic syndrome using a structural equation model: a cohort study. *Endocrine.* 2019 Jan;63(1):52–61.
113. Khodarahmi M, Asghari-Jafarabadi M, Farhangi MA. A structural equation modeling approach for the association of a healthy eating index with metabolic syndrome and cardio-metabolic risk factors among obese individuals. *PLOS ONE.* 2019 Jul 1;14(7):e0219193.

114. Nock NL, Wang X, Thompson CL, Song Y, Baechle D, Raska P, et al. Defining genetic determinants of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study using association and structural equation modeling methods. *BMC Proceedings*. 2009 Dec 15;3(7):S50.
115. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Byrne CD. Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005 Dec 10;49(1):49.
116. Monteiro AM, Forte P, Carvalho J, Barbosa TM, Morais JE. Relationship between fear of falling and balance factors in healthy elderly women: A confirmatory analysis. *J Women Aging*. 2021 Jan 5;33(1):57–69.
117. Morais JE, Silva AJ, Garrido ND, Marinho DA, Barbosa TM. The transfer of strength and power into the stroke biomechanics of young swimmers over a 34-week period. *Eur J Sport Sci*. 2018 Mar 24;0(0):1–9.
118. Barbosa TM, Costa M, Marinho DA, Coelho J, Moreira M, Silva AJ. Modeling the links between young swimmers' performance: Energetic and biomechanic profiles. *Pediatr Exerc Sci*. 2010 Aug 1;22(3):379–91.
119. Hajian-Tilaki K. Comparison of competitive models of metabolic syndrome using structural equation modeling: A confirmatory factor analysis. *Diabetes Metab J*. 2018 Oct 22;42(5):433–41.
120. Hardy DS, Racette SB, Garvin JT, Gebrekristos HT, Mersha TB. Ancestry specific associations of a genetic risk score, dietary patterns and metabolic syndrome: a longitudinal ARIC study. *BMC Med Genomics*. 2021 May 1;14(1):118.
121. Gurka MJ, Ice CL, Sun SS, DeBoer MD. A confirmatory factor analysis of the metabolic syndrome in adolescents: an examination of sex and racial/ethnic differences. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Oct 13;11(1):128.
122. Martínez-Vizcaíno V, Martínez MS, Aguilar FS, Martínez SS, Gutiérrez RF, López MS, et al. Validity of a single-factor model underlying the metabolic syndrome in children: A confirmatory factor analysis. *Diabetes Care*. 2010 Mar 18;33(6):1370–2.
123. Viitasalo A, Lakka TA, Laaksonen DE, Savonen K, Lakka HM, Hassinen M, et al. Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults. *Diabetologia*. 2014 May 1;57(5):940–9.
124. Al-Rubeaan K, Bawazeer N, Al Farsi Y, Youssef AM, Al-Yahya AA, AlQumaidi H, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Saudi Arabia - a cross sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):1–9.
125. Shin D, Kongpakpaisarn K, Bohra C. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007–2014. *International Journal of Cardiology*. 2018;259:216–9.
126. Mann CJ. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emergency Medicine Journal*. 2003 Jan 1;20(1):54–60.

127. INE. INE - Plataforma de divulgação dos Censos 2021 – Resultados Provisórios [Internet]. [cited 2022 May 18]. Available from: https://www.ine.pt/scripts/db_censos_2021.html
128. Bujang MA, Sa'at N, Sidik TMITAB, Joo LC. Sample size guidelines for logistic regression from observational studies with large population: Emphasis on the accuracy between statistics and parameters based on real life clinical data. *Malays J Med Sci*. 2018 Jul;25(4):122–30.
129. Sagun G, Oguz A, Karagoz E, Filizer AT, Tamer G, Mesci B. Application of alternative anthropometric measurements to predict metabolic syndrome. *Clinics*. 2014;69:347–53.
130. Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition*. 2005;21(9):969–76.
131. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *OFA*. 2008;1(2):106–16.
132. Haeckel R, Wosniok W. The importance of correct stratifications when comparing directly and indirectly estimated reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 2021;
133. Patarrão RS, Wayne Lutt W, Paula Macedo M. Assessment of methods and indexes of insulin sensitivity. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2014 Jan 1;9(1):65–73.
134. Sharman JE, O'Brien E, Alpert B, Schutte AE, Delles C, Hecht Olsen M, et al. Lancet Commission on Hypertension group position statement on the global improvement of accuracy standards for devices that measure blood pressure. *J Hypertens*. 2020 Jan;38(1):21–9.
135. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus - Portal das Normas Clínicas [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/01/14/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus/>
136. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2020 Jan 7;41(2):255–323.
137. Pugh MJV, Copeland LA, Zeber JE, Cramer JA, Amuan ME, Cavazos JE, et al. The impact of epilepsy on health status among younger and older adults. *Epilepsia*. 2005;46(11):1820–7.
138. The Ethics of Research with Human Subjects [Internet]. [cited 2022 May 17]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-68756-8>
139. Bland M. An introduction to medical statistics. 3rd edition. New York: Oxford University Press; 2000.
140. Thabane L, Akhtar-Danesh N. Guidelines for reporting descriptive statistics in health research. *Nurse Researcher*. 2008;15(2):72–81.

141. Hosmer D, Lemeshow S, Rodney X. Applied logistic regression. John Wiley&Sons. 2013.
142. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in Medicine – Reporting of Subgroup Analyses in Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2189–94.
143. Hopkins WG, Marshall SW, Batterham AM, Hanin J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Jan;41(1):3–13.
144. Cid L, Monteiro D, Teixeira D, Teques P, Alves S, Moutão J, et al. The Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire (BREQ-3) Portuguese-Version: Evidence of Reliability, Validity and Invariance Across Gender. *Front Psychol* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 12];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2018.01940/full>
145. Rodrigues F, Teixeira DS, Neiva HP, Cid L, Monteiro D. The bright and dark sides of motivation as predictors of enjoyment, intention, and exercise persistence. *Scand J Med Sci Sports*. 2020;30(4):787–800.
146. Harikrishnan S, Sarma S, Sanjay G, Jeemon P, Krishnan MN, Venugopal K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its risk factors in Kerala, South India: Analysis of a community based cross-sectional study. *PLOS ONE*. 2018;13(3):e0192372.
147. Kwobah E, Koen N, Mwangi A, Atwoli L, Stein DJ. Prevalence and correlates of metabolic syndrome and its components in adults with psychotic disorders in Eldoret, Kenya. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245086.
148. Li Y, Zhao L, Yu D, Wang Z, Ding G. Metabolic syndrome prevalence and its risk factors among adults in China: A nationally representative cross-sectional study. Li Y, editor. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0199293.
149. Mendoza-Caamal EC, Barajas-Olmos F, García-Ortiz H, Cicerón-Arellano I, Martínez-Hernández A, Córdova EJ, et al. Metabolic syndrome in indigenous communities in Mexico: a descriptive and cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1–8.
150. Tillin T, Forouhi N, Johnston DG, McKeigue PM, Chaturvedi N, Godsland IF. Metabolic syndrome and coronary heart disease in South Asians, African-Caribbeans and white Europeans: a UK population-based cross-sectional study. *Diabetologia*. 2005;48(4):649–56.
151. Sigit FS, Tahapary DL, Trompet S, Sartono E, Willems van Dijk K, Rosendaal FR, et al. The prevalence of metabolic syndrome and its association with body fat distribution in middle-aged individuals from Indonesia and the Netherlands: a cross-sectional analysis of two population-based studies. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12(1):1–11.
152. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(10):812–9.
153. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis*. 2015;6(2):109–20.
154. Ahmad OB, Boschi Pinto C, Lopez A, Murray C, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: A new WHO standard. Geneva: World Health Organ. 2001;9(10).

155. Ayuso M, Bravo JM, Holzmann R, Palmer E. Automatic indexation of the pension age to life expectancy: When policy design matters. *Risks*. 2021;9(5):96.
156. Costa FF, Rosário WR, Ribeiro Farias AC, de Souza RG, Duarte Gondim RS, Barroso WA. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(5):809–14.
157. Camões M, Lopes C, Oliveira A, Santos AC, Barros H. Overall and central obesity incidence in an urban Portuguese population. *Preventive Medicine*. 2010;50(1):50–5.
158. Nora C, Morais T, Nora M, Coutinho J, do Carmo I, Monteiro MP. Gastrectomia vertical e bypass gástrico no tratamento da síndrome metabólica. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2016 Jan 1;11(1):23–9.
159. Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, Coelho-e-Silva MJ, Raimundo AM, Moreira H, et al. Prevalence of overweight, obesity, and abdominal obesity in a representative sample of portuguese adults. *PLoS One*. 2012;7(10):e47883.
160. Barreto M, Kislaya I, Gaio V, Rodrigues AP, Santos AJ, Namorado S, et al. Prevalence, awareness and control of diabetes in Portugal: results from the first National Health Examination Survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;(7):5.
161. Anciães PR. Population decline and accessibility in the Portuguese interior. In: *Accessibility, Equity and Efficiency*. Edward Elgar Publishing. 2016.
162. Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutrition Reviews*. 2017;75(5):307–26.
163. Silvestre R, Kraemer WJ, West C, Judelson DA, Spiering BA, Vingren JL, et al. Body composition and physical performance during a National Collegiate Athletic Association Division I men’s soccer season. *J Strength Cond Res*. 2006 Nov;20(4):962–70.
164. Alshammary AF, Alharbi KK, Alshehri NJ, Vennu V, Ali Khan I. Metabolic syndrome and coronary artery disease risk: A meta-analysis of observational studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan;18(4):1773.
165. Serrablo-Torrejón I, Lopez-Valenciano A, Ayuso M, Horton E, Mayo X, Medina-Gomez G, et al. High intensity interval training exercise-induced physiological changes and their potential influence on metabolic syndrome clinical biomarkers: a meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2020 Nov 10;20(1):167.
166. Yoshino H, Kawakami K, Kohriyama K, Yoshino G, Matsunaga S, Takechi H. Long-term follow-up of insulin autoimmune syndrome in an elderly patient. *Clin Case Rep*. 2020;8(12):2940–3.
167. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1817–22.

168. Mahadzir MDA, Quek KF, Ramadas A. Process evaluation of a nutrition and lifestyle behavior peer support program for adults with metabolic syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan;17(8):2641.
169. Raposo L, Severo M, Santos AC. Adiposity cut-off points for cardiovascular disease and diabetes risk in the Portuguese population: The PORMETS study. *PLOS ONE*. 2018 Jan 29;13(1):e0191641.
170. Yang H, Xin Z, Feng JP, Yang JK. Waist-to-height ratio is better than body mass index and waist circumference as a screening criterion for metabolic syndrome in Han Chinese adults. *Medicine* [Internet]. 2017 Sep 29 [cited 2021 Apr 16];96(39). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626323/>
171. Qiao Q, Nyamdorj R. Is the association of type II diabetes with waist circumference or waist-to-hip ratio stronger than that with body mass index? *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jan;64(1):30–4.
172. Hsu CH, Chang JB, Liu IC, Lau SC, Yu SM, Hsieh CH, et al. Mean arterial pressure is better at predicting future metabolic syndrome in the normotensive elderly: A prospective cohort study in Taiwan. *Prev Med*. 2015 Mar 1;72:76–82.
173. Khan SH, Fazal N, Gilani Shah AA, Manzoor SM, Asif N, Ijaz A, et al. Correlation between cholesterol, triglycerides, calculated, and measured lipoproteins: Whether calculated small density lipoprotein fraction predicts cardiovascular risks. *J Lipids*. 2017 Nov 28;2017:e7967380.
174. Paley CA, Johnson MI. Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine? *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2018 May 4;10(1):7.
175. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(S3):1–72.
176. Secor M. Exercise and Obesity: The role of exercise in prevention, weight loss, and maintenance of weight loss. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2020 Jul;32(7):530–7.
177. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O’Connor EA. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Sep 18;320(11):1172–91.
178. Chang JS, Namkung J. Effects of exercise intervention on mitochondrial stress biomarkers in metabolic syndrome patients: A randomized controlled trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Jan;18(5):2242.
179. Marcos-Delgado A, Hernández-Segura N, Fernández-Villa T, Molina AJ, Martín V. The effect of lifestyle intervention on Health-Related Quality of Life in Adults with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Jan;18(3):887.
180. Teixeira JE, Bragada JA, Bragada JP, Coelho J, Pinto I, Reis LP, et al. The effects of aerobic, resistance or combined training on metabolic syndrome clinical biomarkers: a short review. *IV International Scientific Conference - Health, Sport, Recreation*. 2021;299–307.

181. De Tata V. Age-related impairment of pancreatic Beta-cell function: pathophysiological and cellular mechanisms. *Front Endocrinol.* 2014;5:138.
182. Chang CS, Chang YF, Wang MW, Chen CY, Chao YJ, Chang HJ, et al. Inverse relationship between central obesity and osteoporosis in osteoporotic drug naive elderly females: the Tianliao Old People (TOP) Study. *Journal of Clinical Densitometry.* 2013 Apr 1;16(2):204–11.
183. Alizaei Yousefabadi H, Niyazi A, Alae S, Fathi M, Mohammad Rahimi GR. Anti-inflammatory effects of exercise on metabolic syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *Biol Res Nurs.* 2020 Sep 17;1099800420958068.
184. Huang S, Czech MP. The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metab.* 2007 Apr 4;5(4):237–52.
185. Cherukuri L, Birudaraju D, Kinninger A, Chaganti BT, Shekar C, Hamal S, et al. Effect of a plant-based bioequivalent inorganic nitrate (NO₃⁻) complex with vitamins, antioxidants and phytophenol rich food extracts in hypertensive individuals - A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition ESPEN.* 2020 Dec 1;40:327–35.
186. Iaccarino G, Franco D, Sorriento D, Strisciuglio T, Barbato E, Morisco C. Modulation of insulin sensitivity by exercise training: implications for cardiovascular prevention. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021 Apr 1;14(2):256–70.
187. Yun KE, Kim J, Kim M hyun, Park E, Kim HL, Chang Y, et al. Major lipids, apolipoproteins, and alterations of gut microbiota. *J Clin Med.* 2020 May;9(5):1589.
188. Bragada JA, Magalhaes PP, Vasques CS, Barbosa TM, Lopes VP. Net heart rate to prescribe physical activity in middle-aged to older active adults. *J Sport Sci Med.* 2009 Dec;8(4):616–21.
189. Lopes VP, Magalhães P, Bragada J, Vasques C. Actigraph calibration in obese/overweight and type 2 diabetes mellitus middle-aged to old adult patients. *J Phys Act Health.* 2009 Jan 1;6(s1):S133–40.
190. ACSM. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 481 p.
191. Düzel S, Buchmann N, Drewelies J, Gerstorf D, Lindenberger U, Steinhagen-Thiessen E, et al. Validation of a single factor representing the indicators of metabolic syndrome as a continuous measure of metabolic load and its association with health and cognitive function. *PLoS One.* 2018 Dec 12;13(12):e0208231.
192. Pedro-Botet J, Ascaso JF, Barrios V, De la Sierra A, Escalada J, Millán J, et al. COSMIC project: consensus on the objectives of the metabolic syndrome in clinic. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018 Oct 31;11:683–97.

ANEXOS

ANEXO 1 – Parecer do Comité de Ética



SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE



IdeN.º 26/2021

Parecer da Comissão de Ética

Identificação do estudo:

Projeto GreenHealth – Síndrome Metabólico

Parecer da Comissão de Ética:

Em Reunião de 21-07-2021, a CE, deliberou dar **parecer favorável** ao presente estudo, tendo em conta o parecer da CNPD n.º 2020/149 assim como o Parecer do Conselho Nacional Para as Ciências da Vida de 2017.

Fundamentos do Parecer:

O trabalho tem interesse científico para a comunidade científica e para a ULSNE.

Reunião CA 29.07.2021

Aprovado,

Dr. Carlos Alberto Vaz
Presidente do
Conselho de Administração

[Handwritten signature]
2021-07-23

Despacho do P.C.A.: