Debora Sitnik

Glicemia de jejum, diabetes incidente, aterosclerose subclínica e eventos cardiovasculares não-fatais numa amostra de adultos aparentemente saudáveis reavaliados após 12 anos.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de Concentração: Educação e Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Judith Martins
Benseñor

São Paulo

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

	<u>Sitnik, Debora</u>	
	Glicemia de jejum, diabetes incidente, aterosclerose subclínica e eventos cardiovasculares não-fatais numa amostra de adultos aparentemente saudáveis reavaliados após 12 anos. / Debora <u>Sitnik</u> . -- São Paulo, 2016.	
	<u>Tese(doutorado)</u> --Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Educação e Saúde.	
	Orientadora: Isabela Judith Martins <u>Benseñor</u>	
	Descritores: 1. <u>Diabetes mellitus</u> 2. <u>Glicemia</u> 3. <u>Hiperglicemia</u> 4. <u>Intolerância à glicose</u> 5. <u>Pré-diabetes</u> 6. <u>Complicações do diabetes</u> 7. <u>Aterosclerose</u> 8. <u>Espessura íntima-média carotídea</u> 9. <u>Doenças cardiovasculares</u> 10. <u>Infarto do miocárdio</u> 11. <u>Fatores de risco</u> 12. <u>Epidemiologia</u>	
	USP/FM/DBD-323/16	

Para Itamar

Por acreditar que é possível superar todo e qualquer obstáculo.

Sem você, este trabalho não existiria.

Para Cadu (Carlos Eduardo)

Porque basta um sorriso seu e esse par de olhos de jabuticaba

para a vida fazer algum sentido.

Agradecimentos

Este é um trabalho feito a muitas mãos.

*Mãos dos profissionais que avaliaram os pacientes em 1998,
quando minha realidade era o início da graduação.*

*Mãos que coletaram tantos, tantos dados à época, cujo agradecimento
projeto nas figuras do Professor Lotufo e Doutora Vilma. Muito obrigada.*

*Mãos que reconvocaram, reavaliaram estes e tantos outros
pacientes no ELSA-Brasil e registraram tudo com tanto
carinho e cuidado. Muito obrigada à Roberta, Angelita
e todos os demais os profissionais deste tão grande projeto.*

*Mãos que orientaram os caminhos,
revisaram vezes sem fim minhas anotações,
meus erros e minhas insistências:
Professora Isabela, (professor) Itamar,
muito obrigada pela paciência,
pela presença e pelos ensinamentos.*

*Mãos que seguraram meu pequeno grande amor no colo,
acalmaram-nos e permitiram que o trabalho da tese continuasse.*

*A minha mãe, Reveka, minha sogra, Abigail e
minha eterna ajudante Josefa, muito obrigada.*

*Muito obrigada também aos pacientes, que anonimamente
estão aqui representados.*

Sem vocês, nada disto teria sido possível.

*Por fim, meus agradecimentos ao DECIT, FINEP, CNPq
e FAPESP, pelo apoio ao estudo ELSA-Brasil.*

*“Para tudo há um tempo apropriado sob os Céus:
Um tempo para nascer e um tempo para morrer,
um tempo para plantar e um tempo para colher;
Um tempo para exterminar e um tempo para curar,
um tempo para destruir e um tempo para construir;
Um tempo para chorar e um tempo para sorrir,
um tempo para lamentar e um tempo para dançar;
Um tempo para jogar pedras e um tempo para juntá-las,
um tempo para abraçar e um tempo para partir;
Um tempo para buscar e um tempo para abandonar,
um tempo para guardar e um tempo para se desfazer;
Um tempo para rasgar e um tempo para coser,
um tempo para o silêncio e um tempo para se pronunciar,
Um tempo para amar e um tempo para odiar,
um tempo para a guerra e um tempo para a paz”.*
(Eclesiastes, Cap. 3)

*“Quem é sábio? É aquele que aprende com cada Homem
Quem é rico? É aquele que se contenta com a sua parte
Quem é um herói? É aquele que vence seus próprios instintos
Quem é honrado? É aquele que honra todas as criaturas”.*
(Ética dos Pais 4:1)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1. Introdução	2
1.1. Diabetes mellitus e estágios intermediários de tolerância à glicose	2
1.2. Prevalência e carga de doença	5
1.3. Incidência de diabetes mellitus	9
1.4. Associação entre estágios intermediários de tolerância à glicose e doença cardiovascular	11
2. Objetivos	17
3. Métodos	19
3.1. Desenho do Estudo	19
3.1.1. Avaliação de saúde em 1998	19
3.1.2. Linha de base do estudo ELSA-Brasil	20
3.2. Criação do banco e definição da amostra	21
3.2.1. Diagnóstico de diabetes, hipertensão e dislipidemia	22
3.2.2. Espessura de íntima-média de carótidas	24
3.2.3. Escore de cálcio coronariano	24
3.2.4. Desfechos clínicos	25

3.2.5. Outras variáveis	26
3.3. Análise estatística	26
4. Resultados	30
5. Discussão	52
5.1. Resumo dos principais achados	52
5.2. Contextualização dos achados do estudo	53
5.3. Produção decorrente	59
5.4. Forças e limitações	59
6. Conclusões.....	63
Referências.....	66

Listas de abreviaturas, siglas e símbolos

CACS	<i>Coronary artery calcium score</i> (escore de cálcio coronariano)
DP	Desvio padrão
DM	Diabetes mellitus
DECODE	<i>Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe</i>
EIMC	Espessura de íntima-média de carótidas
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto
et al.	E outros
GJ	Glicemia de jejum
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de massa corpórea
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
MESA	<i>Multiethnic Study of Atherosclerosis</i>
mg/dl	Miligramas por decilitro
MHz	Megahertz
mm	Milímetros
mm Hg	Milímetros de mercúrio
N	Número de participantes
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
USPSTF	<i>United States Preventive Services Task Force</i>
>	Maior que
<	Menor que
=	Igual a
≥	Maior ou igual a
≤	Menor ou igual a

Tabela 1. Valores de referência para diagnóstico de diabetes e estados intermediários de tolerância à glicose	4
Tabela 2. Características da amostra de acordo com os níveis glicêmicos na avaliação de 1998	31
Tabela 3. Características da amostra de acordo com a ocorrência de diabetes mellitus incidente durante o seguimento	33
Tabela 4. Densidades de incidência brutas e padronizadas para idade e sexo (com intervalos de confiança de 95%) para diabetes, de acordo com os níveis glicêmicos na avaliação de 1998	36
Tabela 5. Hazard ratios brutos e ajustados (com intervalos de confiança de 95%) para diabetes incidente, de acordo com os níveis glicêmicos na avaliação de 1998	38
Tabela 6. Beta-coeficientes (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre os valores de espessura de íntima-média de carótidas (em mm) e os níveis glicêmicos na avaliação de 1998	41
Tabela 7. Beta-coeficientes (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre os valores de espessura de íntima-média de carótidas (em mm) e os níveis glicêmicos na avaliação de 1998, excluídos os participantes que apresentaram diabetes incidente durante o seguimento	41
Tabela 8. Beta-coeficientes (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre os valores de espessura de íntima-média de carótidas (em mm) e a ocorrência de diabetes incidente durante o seguimento	42
Tabela 9. Razões de chances (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre escore de cálcio coronariano na linha de base do ELSA-Brasil e níveis glicêmicos na avaliação de 1998 nos modelos multinomiais	44
Tabela 10. Razões de chances (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre escore de cálcio coronariano na linha de base do ELSA-Brasil e níveis glicêmicos na avaliação de 1998 nos modelos multinomiais, excluídos os participantes que apresentaram diabetes incidente durante o seguimento	45
Tabela 11. Razões de chances (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre escore de cálcio coronariano na linha de base do ELSA-Brasil e diabetes incidente durante o seguimento nos modelos multinomiais	46

Tabela 12. Razões de chances (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre o desfecho combinado (escore de cálcio coronariano ≥ 400 na linha de base do ELSA-Brasil e/ou incidência de eventos cardiovasculares durante o seguimento) e níveis glicêmicos na avaliação de 1998	48
Tabela 13. Razões de chances (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre o desfecho combinado (escore de cálcio coronariano ≥ 400 na linha de base do ELSA-Brasil e/ou incidência de eventos cardiovasculares durante o seguimento) e níveis glicêmicos na avaliação de 1998, excluídos os participantes que apresentaram diabetes incidente durante o seguimento	49
Tabela 14. Razões de chances (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre o desfecho combinado (escore de cálcio coronariano ≥ 400 na linha de base do ELSA-Brasil e/ou incidência de eventos cardiovasculares durante o seguimento) e níveis e diabetes incidente durante o seguimento	50

Sitnik D. *Glicemia de jejum, diabetes incidente, aterosclerose subclínica e eventos cardiovasculares não-fatais numa amostra de adultos aparentemente saudáveis reavaliados após 12 anos*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: Glicemia de jejum alterada tem sido associada a maior risco de desenvolver diabetes, comparando a indivíduos normoglicêmicos. Apesar de diabetes ser relacionado a aterosclerose e a piores desfechos cardiovasculares, os dados de literatura relacionando glicemia de jejum alterada à doença aterosclerótica são conflitantes. Os objetivos deste trabalho foram determinar (a) a incidência de diabetes em indivíduos com glicemia de jejum normal ou alterada em 1998 após um seguimento de até 12 anos; (b) se a glicemia de jejum alterada em 1998 e/ou diabetes incidente estiveram associados com aterosclerose subclínica no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) ou à variável combinada de eventos clínicos não-fatais e escore de cálcio coronariano maior ou igual a 400. **Métodos:** Avaliamos 1.536 trabalhadores da Universidade de São Paulo, que participaram de um programa de avaliação em 1998 (idade 23-63 anos) e da linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010). Apresentamos as taxas de incidência de diabetes brutas e ajustadas para todos os indivíduos e também estratificados por gênero e por índice de massa corpórea (IMC) em 1998. Utilizamos modelos de regressão brutos e ajustados para estimar a associação entre glicemia de jejum alterada em 1998 ou diabetes incidente com a espessura de íntima-média de carótidas (EIMC), escore de cálcio coronariano (CACS, do inglês *Coronary Artery Calcium Score*) e a variável composta $CACS \geq 400$ ou eventos cardiovasculares incidentes (infarto do miocárdio ou revascularização). **Resultados:** Encontramos diabetes incidente em 177 indivíduos. A incidência de diabetes em nossa amostra foi de 9,8/1.000 pessoas-ano (Intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 7,7-13,6). A incidência foi mais elevada entre os homens (11,2/1.000 pessoas-ano, IC95%: 8,6-15,0) do que entre as mulheres

Resumo

(8,5/1.000 pessoas-ano, IC95%: 5,3-15,3). Glicemia de jejum alterada em 1998 mostrou associação com maior risco de progressão para diabetes ao longo do seguimento (*hazard ratio* [HR]: 3,17; IC95%: 2,14-4,68) e HR: 7,42; IC95%: 4,75-11,57 para glicemias de jejum entre 100 e 109mg/dl e entre 110 e 125mg/dl, respectivamente). Glicemias entre 110 e 125mg/dl em 1998 foram associadas a maiores valores de EIMC ($\beta=+0,028$; IC95%: 0,003 a 0,053) na linha de base do ELSA-Brasil. Ao excluir da análise aqueles com diabetes incidente, houve associação limítrofe, não-significativa, entre maiores valores de EIMC e glicemia de jejum entre 110 e 125mg/dl em 1998 ($\beta=0,030$; IC95%: -0,005 a 0,065). Ambos os níveis de glicemia de jejum alterada em 1998 não se mostraram associados ao CACS ou à variável composta de CACS $\geq$ 400 ou eventos cardiovasculares incidentes nos modelos de ajuste completo. Diabetes incidente foi associado a maiores valores de EIMC (em milímetros) ($\beta=0,034$; IC95%: 0,015 a 0,053), a CACS $\geq$ 400 (Razão de chances=2,84; IC95%: 1,17–6,91) e ao desfecho combinado de CACS $\geq$ 400 ou eventos cardiovasculares incidentes (Razão de chances=3,50; IC95%: 1,60–7,65). **Conclusões:** Glicemia de jejum alterada em 1998, especialmente nos valores mais próximos dos limiares de corte para diabetes, foram associados a maior incidência de diabetes ao longo do seguimento e a maiores valores de EIMC quando da avaliação inicial do ELSA-Brasil. Diabetes incidente entre as avaliações foi associado a maior risco cardiovascular.

Descritores: Diabetes mellitus, glicemia, hiperglicemia, intolerância à glicose, pré-diabetes, complicações do diabetes, aterosclerose, espessura íntima-média carotídea, doenças cardiovasculares, infarto do miocárdio, fatores de risco, epidemiologia.

Sitnik D. *Fasting plasma glucose, incident diabetes, subclinical atherosclerosis and non-fatal cardiovascular events in an apparently healthy adult sample reevaluated after a 12 years interval*. [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Introduction: Impaired fasting glucose has been associated with higher risk of incident diabetes, compared to normoglycemic individuals. Although diabetes mellitus is related to atherosclerosis and higher long-term cardiovascular burden, there are conflicting data about the association between impaired fasting glucose and atherosclerotic disease. We aimed (a) to determine diabetes incidence rates in individuals with normal or impaired fasting glucose in 1998 after follow-up of up to 12 years, (b) whether impaired fasting glucose in 1998 and/or incident diabetes were associated with subclinical atherosclerosis in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) or the combined variable of non-fatal clinical events or a coronary calcium score ≥ 400 . **Methods:** We evaluated 1,536 civil servants from the University of São Paulo, who participated in both 1998 (aged 23–63 years) and ELSA-Brasil baseline (2008-2010) assessments and had complete data. We presented crude and adjusted diabetes incident rates for all individuals and then stratified by sex and body mass index (BMI) in 1998. We used crude and adjusted regression models to estimate the association between impaired fasting glucose in 1998 or incident diabetes and coronary intima-media thickness (CIMT), coronary artery calcium score (CACS) and the composite variable of a $CACS \geq 400$ or incident cardiovascular events (myocardial infarction or revascularization). **Results:** We found incident diabetes in 177 individuals. Diabetes incidence in our sample was 9.8/1,000 person-years (95% confidence interval [95%CI]: 7.7-13.6). Diabetes incidence was higher in men (11.2/1,000 person-years, 95%CI: 8.6-15.0) than women (8.5/1,000 person-years, 95%CI: 5.3 to 15.3). Impaired fasting glucose in 1998 was associated with a higher risk of progression to diabetes during follow-up (hazard ratio [HR]: 3.17; 95%CI:

Abstract

2.14-4.68 and HR: 7.42; 95%CI: 4.75-11.57 for a fasting plasma glucose between 100 to 109mg/dl and 110 to 125 mg/dl, respectively). Fasting plasma glucose levels between 110 to 125 mg/dl in 1998 were associated with higher CIMT ($\beta=+0.028$; 95%CI: 0.003 to 0.053) in ELSA-Brasil baseline. Excluding those with incident diabetes, there was a non-significant borderline association between higher CIMT (in mm) and fasting plasma glucose 110 to 125mg/dl ($\beta=0.030$; 95%CI: -0.005 to 0.065). Fasting plasma glucose levels in 1998 were not associated with CACS or the composite variable of a CACS $\geq$ 400 or incident cardiovascular events in full-adjusted models. Incident diabetes was associated with higher CIMT (in mm) ($\beta=0.034$; 95%CI: 0.015 to 0.053), CACS $\geq$ 400 (OR=2.84; 95%CI: 1.17–6.91) and the combined outcome of a CACS $\geq$ 400 or incident cardiovascular event (OR=3.50; 95%CI: 1.60–7.65). **Conclusions:** Elevated fasting plasma glucose in 1998, especially those near diabetes diagnosis limits were associated with higher diabetes incidence during follow-up and higher CIMT in ELSA-Brasil baseline assessment. Incident diabetes between assessments was associated with higher cardiovascular burden.

Descriptors: *Diabetes mellitus, glycemia, hyperglycemia, glucose intolerance, pre-diabetes, diabetes complications, atherosclerosis, carotid intima-media thickness, cardiovascular disease, myocardial infarct, risk factors, epidemiology.*

1. Introdução

1.1. *Diabetes mellitus e estágios intermediários de tolerância à glicose*

Diabetes Mellitus (DM) é um conjunto de condições caracterizadas por alterações metabólicas de diferentes etiologias, que cursam com hiperglicemia e distúrbios da metabolização de carboidratos, gorduras e proteínas. Pode ter origens diversas, seja como resultado de defeitos na secreção de insulina, seja por alterações no efeito desta insulina ou por combinação de ambas estas condições^{1,2}. A hiperglicemia crônica, mesmo quando assintomática *per se*, é associada ao desenvolvimento de lesões de longo prazo, disfunção e falência de diferentes órgãos³. É importante causa de doenças cardiovasculares, especialmente insuficiência coronariana, acidentes vasculares cerebrais, insuficiência arterial periférica e consequentes amputações, cegueira secundária a retinopatia e insuficiência renal crônica, como consequência de nefropatia diabética, resultando em importante perda de anos trabalhados⁴. É bem estabelecido na literatura que a identificação e tratamento adequado do diabetes têm impacto determinante na progressão dessas lesões.

O diabetes cursa, caracteristicamente, com longos períodos assintomáticos que, quando não identificados e tratados adequadamente, podem levar a importante carga de doença, incluindo os quadros clínicos

Introdução 3

mediados pelo desenvolvimento de aterosclerose. O fato de o diabetes apresentar um longo curso pré-clínico assim como a alta disponibilidade da glicemia de jejum como teste diagnóstico na prática médica, são características que favorecem o estabelecimento de estratégias de rastreamento.

O *United States Preventive Services Task Force*⁵ (USPSTF), em recomendação atualizada em dezembro de 2015, recomenda o rastreamento de diabetes tipo 2 em adultos de 40 a 70 anos que tenham sobrepeso ou obesidade. Podem ser utilizados, para essa finalidade, a glicemia de jejum, hemoglobina glicada ou o teste de tolerância oral à glicose (avaliando-se a glicemia duas horas depois da ingestão de 75 gramas de glicose anidra).

A homeostase do metabolismo da glicose, na maioria dos casos, sofre alterações graduais. Desta forma, é possível detectar com programas de rastreamento tanto os indivíduos com diabetes mellitus não diagnosticada previamente, como pessoas em estágios intermediários de tolerância à glicose. Nesses indivíduos, é possível verificar alteração em um ou mais dos testes laboratoriais citados acima (glicemia de jejum, hemoglobina glicada e teste de tolerância oral à glicose), sem atingir níveis para o diagnóstico de diabetes. Os critérios atuais para a definição de diabetes e para os estágios intermediários de tolerância à glicose estão explicitados na tabela 1^{6,7}. Entretanto, esses critérios não são consensuais em todos os documentos. A Organização Mundial da Saúde, por exemplo, considera como limite superior da normalidade para a glicemia de jejum o valor de 110 mg/dl⁷.

Tabela 1 - : Valores de referência para diagnóstico de diabetes e estados intermediários de tolerância à glicose

	Normal	Categorias intermediárias	Diabetes
GLICEMIA DE JEJUM (mg/dl)	<100	100-125	≥126
TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE ORAL (mg/dl)	<140	140-199	≥200
HEMOGLOBINA GLICADA (%)	<5,7	5,7-6,4	≥6,5

Estudos têm tentado esclarecer a partir de qual valor de glicemia iniciam-se as lesões micro e macrovasculares, caracteristicamente encontradas nos pacientes diabéticos. Há evidências de que estas lesões já possam estar associadas aos estágios intermediários de tolerância à glicose. O nadir da curva avaliando o risco de morte de acordo com a glicemia encontra-se entre 81 e 90mg/dl segundo o Estudo Prospectivo de Paris⁸, em aproximadamente 95mg/dl para o grupo DECODE⁹ e entre 85 e 99mg/dl segundo Park et al¹⁰. Em todos os casos, nota-se que, por esses estudos, existe um risco aumentado de morte, inclusive nos níveis atualmente descritos como pertencentes aos estágios intermediários de tolerância à glicose. Adiante na presente tese retomaremos, com maior detalhe, os estudos que avaliaram a associação entre os estágios intermediários de tolerância à glicose e as doenças cardiovasculares.

1.2. Prevalência e carga de doença

Diabetes mellitus é uma condição altamente prevalente¹¹, estando muito ligada ao estilo de vida e aos hábitos alimentares – o chamado estilo de vida “ocidental” e o sedentarismo se associam ao aumento de sua incidência. Atualmente, diabetes é considerada como epidêmica^{12,13}. O número de casos vem aumentando em razão da somatória do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da crescente prevalência de obesidade e sedentarismo e da maior sobrevida dos diabéticos.

Os dados da edição de 2013 do *Global Burden of Disease* ressaltam a importância do diabetes no quadro de carga de doença global. Segundo as estimativas do grupo, o número de casos de diabetes no mundo em 2013 era de aproximadamente 409 milhões, o que corresponde a um aumento de 44,8% na taxa de prevalência ajustada para idade entre 1990 e 2013¹⁴. Diabetes esteve associado a 29 milhões de anos vividos com incapacidade em 2013, sendo a sétima e a quarta maior causa de anos vividos com incapacidade no mundo e no Brasil, respectivamente. Além disso, o *Global Burden of Disease* 2013 estimou o nível de risco teórico mínimo (*Theoretical Minimum Risk Exposure Level*) para a glicemia de jejum entre 86 e 97 mg/dl. Utilizando esse corte, o grupo apontou que 54,3% da população mundial apresenta níveis de glicemia acima desse nível - e a glicemia elevada foi o quinto maior contribuinte para os anos de vida ajustados à incapacidade no mundo e no Brasil¹⁵.

Introdução 6

A prevalência mundial de diabetes é estimada pela *International Diabetes Federation* (IDF) em 8,8% (mesmo valor ajustado para a idade), com distribuição desigual pelo mundo. Na Europa, este valor é de 9,1% (7,3% após ajuste para a idade) e na América do Norte, de 12,9% (11,5% ajustado para a idade). Alguns países do Oriente Médio têm prevalências acima de 15%, como é o caso do Bahrein (15,6%) e da Arábia Saudita (17,6%). Em determinadas ilhas do Pacífico, como em Nauru, a prevalência chega a 23,8%¹⁶. Estima-se que a prevalência global esteja aumentando em 2,2% ao ano, e boa parte dos casos (mais de 40%) permaneça sem diagnóstico^{16,17}.

A prevalência dos estágios intermediários de tolerância à glicose varia de acordo com a população estudada e metodologia empregada. Frequentemente ultrapassa 10% da população, e costuma ser mais frequente em mulheres que em homens⁷. O Estudo DECODE¹⁸, em uma comparação entre 13 estudos de coorte europeus sobre tolerância à glicose, encontrou uma prevalência de indivíduos portadores de glicemia após sobrecarga de glicose entre 140 e 200mg/dl variando de 3,0% (entre homens com idade entre 30 e 39 anos) a 15,1% (homens na faixa etária entre 70 e 79 anos). Entre as mulheres, encontrou prevalência de 4,5% e 16,9% nos mesmos grupos etários.

O estudo NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*), em levantamento feito entre 1988 e 1994 na população americana, obteve uma prevalência de indivíduos com glicemia de jejum entre 110 e 125 mg/dl de 6,9% entre os indivíduos acima de 20 anos de idade sem diagnóstico

Introdução 7

prévio de diabetes¹¹. Usando como critério definidor de glicemia de jejum alterada a faixa entre 100 e 125 mg/dl, essa prevalência foi de 12,3%. Estes números estão em ascensão. Nova publicação do grupo estimou que 26% da população americana apresentava glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl em 2003, e, na avaliação feita em 2005-2006, estimou-se uma prevalência de 34,6% de indivíduos com estágios intermediários de tolerância à glicose, usando como critérios tanto a glicemia de jejum como o teste de tolerância oral à sobrecarga de glicose¹⁹.

Num estudo brasileiro recente, Rodrigues Junior et al. encontraram em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, prevalência dos estágios de tolerância intermediária à glicose (utilizando teste de tolerância oral à glicose) de 7,1% (IC95%: 5,7-8,4%) entre 1.429 participantes com idades entre 30 e 69 anos²⁰.

A Pesquisa Nacional de Saúde, realizada em 2013 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) indicou prevalência de diabetes (auto-referida) de 6,2% (IC95%=5,9-6,6%), sendo 5,4% entre os homens (IC95%=4,8-5,9%) e 7,0% entre as mulheres (IC95%=6,5-7,5%)²¹. Os processos de transição demográfica, epidemiológica, nutricional, urbanização, crescimento econômico e social são apontados como tendo contribuição para o maior risco de desenvolvimento de doenças crônicas em nossa população²².

Dados de entrevistas telefônicas do estudo Vigitel²³, com 54.144 participantes moradores de capitais brasileiras, encontrou prevalência de diabetes (também auto-referida) de 6,3% (6,6% em mulheres e 5,9% em

homens), variando com a idade: de 0,5% entre aqueles com idade entre 18 e 24 anos até 21,4% entre aqueles acima de 65 anos. A prevalência aumentava com incrementos no IMC (3,7% entre aqueles com peso normal até 11,1% entre os obesos). Foi observada relação inversa com a escolaridade: prevalência de 10,6% entre aqueles com estudo até oito anos e de 3,1% entre aqueles com 12 ou mais anos de educação formal. Diabetes foi 35% mais frequente entre negros em comparação com os brancos e não se encontrou diferenças entre as diversas regiões do Brasil. 92,6% dos participantes que se reportaram diabéticos relataram estar em acompanhamento médico e 79,7% usavam medicação antidiabética. 33,5% dos participantes diabéticos afirmaram ter recebido este diagnóstico antes dos 45 anos de idade.

Dados confiáveis para a prevalência dos estados intermediários de tolerância à glicose no Brasil são mais raros. De acordo com estimativa da *International Diabetes Federation* (IDF), o Brasil é o sexto país em número de casos no mundo, com cerca de 11 milhões de indivíduos¹⁶. O Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é um estudo de coorte com 15.105 participantes com idade entre 35 e 74 anos na linha de base em seis centros brasileiros. O estudo será descrito em maior detalhe no decorrer desta tese. Os participantes do estudo ELSA-Brasil foram submetidos, na linha de base, à determinação de glicemia de jejum, hemoglobina glicada e teste de tolerância oral à glicose. A frequência dos estados intermediários de tolerância à glicose variou, como esperado, de acordo com a metodologia e pontos de corte empregados. A presença de glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl, glicemia de

jejum ≥ 110 mg/dl, glicemia no teste de tolerância oral à glicose (aferida duas horas após a sobrecarga) ≥ 140 mg/dl e hemoglobina glicada $\geq 5,7\%$ ocorreram, respectivamente, em 52,6%, 19,1%, 20,3% e 16,1% da amostra²⁴.

1.3. *Incidência de diabetes mellitus*

As diversas mudanças de critérios diagnósticos adotadas entre o final dos anos 1990 e a primeira década deste século dificultam a avaliação dos estudos de progressão de diabetes. Há diferenças importantes entre os estudos, incluindo variações no tempo de seguimento. Além disso, podemos apontar que, no Brasil, predominam os estudos sobre a incidência de diabetes tipo 1²⁵, e há pouca informação sobre a incidência de diabetes tipo 2. Nos Estados Unidos, o *Centers for Disease Control and Prevention* estima para o ano de 2014 uma densidade de incidência de diabetes na população americana de 3,2; 10,5 e 12,1/1.000 pessoas-ano para indivíduos adultos com idade de 18 a 44, 45 a 64 e 65 a 79 anos, respectivamente²⁶. Uma revisão sistemática incluindo 33 estudos com 386.803 participantes no Japão encontrou uma densidade de incidência de 8,8/1.000 pessoas-ano naquele país (intervalo de confiança de 95%, 7.4–10.4)²⁷.

Fatores associados a maior incidência de diabetes²⁸ incluem obesidade, idade, dislipidemias, antecedente familiar, antecedente pessoal de diabetes

gestacional ou pertencer a determinadas etnias^{7,29}. Independente das diferenças metodológicas entre os estudos, a literatura mostra consistentemente que as categorias de tolerância intermediária à glicose são um fator de risco importante para o desenvolvimento de diabetes. Além disso, mesmo dentro da faixa de “normalidade” da glicemia de jejum, há evidências de que indivíduos com maiores valores de glicemia apresentam risco aumentado para diabetes incidente. Tirosh et al³⁰ acompanharam 13.163 homens jovens, com média de idade de 32 anos (variando entre 26 e 45 anos), todos com glicemia de jejum abaixo de 100mg/dl, durante 5,7 anos em média. Avaliando os participantes de acordo com a glicemia de jejum na linha de base, categorizada em quintis, encontraram maior risco de diabetes incidente nos quintis mais elevados. Para o quinto quintil (glicemia entre 91 e 99 mg/dl), o *hazard ratio* para diabetes incidente foi de 3,05 (intervalo de confiança de 95%, 1,78-5,18), sendo ainda maior quando avaliados, em separado, os indivíduos com obesidade.

O Estudo de Hoorn é uma coorte prospectiva realizada na cidade de mesmo nome, na Holanda, a partir do qual têm sido publicados diversos trabalhos acerca de diabetes e dos estados intermediários de glicemia. O estudo acompanha indivíduos com idades entre 50 e 74 anos na linha de base, em busca de fatores de risco para desenvolver diabetes. Dados publicados após seguimento médio de 36 meses³¹ mostraram que, dos 158 participantes diagnosticados como tendo tolerância à glicose diminuída (constatada pela

média dos resultados de dois exames de tolerância após sobrecarga), a incidência cumulativa de diabetes foi de até 34% (IC95%: 16,9-45,1%).

Yeboah et al³², no Estudo MESA (Multi-Ethnic Study for Atherosclerosis), acompanhou 6.753 participantes, com idades entre 45 e 84 anos no momento da entrada no estudo, ao longo de 7,5 anos. Observou que, entre aqueles com glicemia de jejum alterada (entre 100 e 125mg/dl), o *hazard ratio* de desenvolver diabetes foi de 13,2 (IC95%: 10,8-16,2, $p < 0,001$), em comparação com os normoglicêmicos.

1.4. *Associação entre estágios intermediários de tolerância à glicose e doença cardiovascular*

É bem reconhecido que os indivíduos com estágios intermediários de tolerância à glicose têm maior prevalência de outros fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, dislipidemia e obesidade³³ em comparação à população. Isto se reflete em uma maior carga aterosclerótica, como observado na revisão sistemática publicada por Brohall et al³⁴. Naquela revisão, a análise de dados de 23 estudos, incluindo 24.111 participantes, observou um aumento médio de 0,042 mm (intervalo de confiança de 95%: 0,014 a 0,071 mm) na espessura de íntima-média de carótidas de indivíduos com estágios intermediários de tolerância à glicose comparados aos

normoglicêmicos. Nos últimos anos, tem sido objeto de grande interesse uma potencial associação independente entre esses estágios intermediários de tolerância à glicose e as doenças cardiovasculares, especialmente aquelas mediadas pela aterosclerose. Esses estudos têm apresentado resultados heterogêneos.

Levitzky et al³⁵ analisaram os dados de 4.058 participantes (2.163 mulheres, com média de idade de 48 anos, e 1.895 homens, com média de idade de 49 anos) da coorte de *Framingham Offspring* e reportaram que uma glicemia de jejum entre 110 e 125 mg/dl estava associada a um maior risco de incidência de doença coronariana em quatro anos de seguimento nas mulheres, mas não nos homens, quando comparados a seus pares com glicemia de jejum abaixo de 100 mg/dl.

Brunner et al³⁶ analisaram dados de 17.869 homens trabalhadores em Londres, com idade entre 40 e 64 anos que realizaram um teste de tolerância oral à glicose no estudo Whitehall. A linha de base do estudo ocorreu entre 1967 e 1970, e os indivíduos foram seguidos por 33 anos. Embora possam ser apontadas limitações quanto à metodologia do teste de tolerância utilizada à época, os autores verificaram que havia um crescimento monotônico do *hazard ratio* para morte por doença coronariana com níveis mais elevados de glicemia no teste de tolerância oral na linha de base, comparado aos normoglicêmicos.

Hyvärinen et al³⁷ estudaram dados de 9 coortes europeias, com 18.360 indivíduos no total para verificar se os valores de glicemia de jejum e após

sobrecarga de glicose, em indivíduos não diabéticos, associavam-se a um maior risco de acidente vascular encefálico isquêmico. Em modelos ajustados para idade, índice de massa corpórea, colesterol total, tabagismo, pressão arterial, sexo e coorte de procedência, o aumento de um desvio padrão na glicemia de jejum esteve associado a um *hazard ratio* de 1,12 [IC95%=1,02-1,22], e o aumento de um desvio padrão na glicemia duas horas após a sobrecarga de glicose foi associado a um *hazard ratio* de 1,14 [IC95%=1,05-1,24] para acidente vascular encefálico isquêmico, evidenciando um maior risco nos indivíduos com estágios intermediários de tolerância à glicose.

Recentemente, Altin et al³⁸ avaliaram dados transversais de 246 participantes (133 homens e 113 mulheres), não-diabéticos, com média de idade de 57,4 anos, e verificaram que indivíduos com estágios intermediários de tolerância à glicose tinham maior espessura de íntima-média de carótidas e maior espessura de gordura epicárdica que indivíduos normoglicêmicos. Nos modelos ajustados, os valores de glicemia pós-prandiais permaneceram significativamente associados a ambas as medidas.

Moebus et al³⁹ avaliaram dados transversais de 2.184 participantes (1.200 mulheres e 984 homens) do *Heinz Nixdorf Recall Study*, um estudo de base populacional na Alemanha, com participantes entre 45 e 75 anos de idade, para verificar a associação entre glicemia de jejum alterada (110 – 125 mg/dl) e o escore de cálcio coronariano. Nos modelos ajustados, os autores encontraram uma chance significativamente maior da presença de cálcio

(escore de cálcio coronariano > 0) entre os homens (razão de chances: 1,63; intervalo de confiança de 95%: 1,33 – 2,70) e de um escore acima do percentil 75 para idade e sexo entre as mulheres (razão de chances: 1,41; intervalo de confiança de 95%: 1,02 – 1,94) com glicemia de jejum alterada comparado aos indivíduos com glicemia abaixo de 110 mg/dl.

Por outro lado, Yeboah et al³² analisaram dados de 6.753 participantes (52,9% mulheres) do já citado *Multiethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), com idade entre 45 e 84 anos na linha de base. Naquele estudo, uma glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl na linha de base não esteve independentemente associada com morte ou incidência de eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, angina pectoris e/ou acidente vascular encefálico) após 7,5 anos de seguimento, comparados aos indivíduos com glicemia de jejum menor que 100 mg/dl na linha de base.

O estudo EpiDREAM⁴⁰ é um estudo de coorte, observacional, com 18.990 participantes em 191 centros de 21 países, que não preenchiam os critérios necessários, ou optaram por não participar de um estudo clínico (*DREAM*). Estes participantes tinham idade entre 30 e 85 anos de idade e fatores de risco adicionais para o desenvolvimento de diabetes. No EpiDREAM, os autores não encontraram uma maior incidência do desfecho combinado de eventos cardiovasculares ou morte nos indivíduos com estágios intermediários de tolerância à glicose comparados aos normoglicêmicos.

Ando et al⁴¹ avaliaram a associação entre a velocidade da onda de pulso (medida de rigidez arterial) e a presença de estágios intermediários de tolerância à glicose em 2.842 indivíduos (1.721 homens e 1.121 mulheres) participantes de um programa de check-up em um hospital no Japão. Os autores demonstraram uma associação significativa, direta, nos modelos ajustados entre os valores de glicemia de jejum e pós-prandial (como variáveis contínuas) e a velocidade de onda de pulso (refletindo maior rigidez arterial). Porém, essa análise não excluiu participantes com níveis glicêmicos compatíveis com o diagnóstico de diabetes. Outras análises do estudo, não ajustadas para os demais fatores de risco cardiovascular, sugerem que a velocidade de onda de pulso nos pacientes com estágios intermediários de tolerância à glicose era menor que nos participantes com diabetes. Desta forma, não é possível inferir que os resultados dos modelos ajustados permaneceriam os mesmos se a análise excluísse os participantes com diabetes. Finalmente, este estudo também procurava avaliar a associação entre o índice tornozelo-braquial (marcador de aterosclerose periférica) e a presença de estágios intermediários de tolerância à glicose. Entretanto, como todos os participantes apresentavam índice tornozelo-braquial normal, essa análise foi prejudicada.

2. Objetivos

Os objetivos da presente tese são:

1. Determinar a incidência de diabetes em participantes da avaliação de saúde na Universidade de São Paulo em 1998, que também foram avaliados na linha de base do estudo ELSA-Brasil (2008 – 2010);
2. Avaliar se a glicemia de jejum alterada em 1998 ou diabetes incidente (entre 1998 e 2008-2010) estiveram associados a marcadores de aterosclerose subclínica (espessura de íntima-média de carótidas e escore de cálcio coronariano) na linha de base do estudo ELSA-Brasil ou com uma variável combinada de eventos clínicos não-fatais e escore de cálcio coronariano maior ou igual a 400 pontos.

3. Métodos**3.1. Desenho do Estudo****3.1.1. Avaliação de saúde em 1998**

Todos os funcionários públicos ativos da Universidade de São Paulo foram convidados em 1998 pelo Serviço de Saúde Ocupacional da Universidade (Serviço Especializado em Engenharia de Segurança e em Medicina do Trabalho – SESMT) a participar de um programa de avaliação de saúde e rastreamento.

Essa avaliação inclui a coleta de dados clínicos e laboratoriais com o objetivo de identificar fatores de risco cardiovascular. De todos os funcionários ativos à época, 6.859 voluntários foram submetidos a uma consulta clínica com coleta de dados sociodemográficos, história médica de hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo e aferições de pressão arterial, peso e altura. Além disso, determinações da glicemia de jejum e o colesterol total (LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides foram obtidos em uma subamostra).

3.1.2. *Linha de base do estudo ELSA-Brasil*

O Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é um estudo de coorte com 15.105 participantes, funcionários ativos ou aposentados voluntários de seis centros de pesquisa em seis capitais brasileiras (São Paulo, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Vitória e Salvador). O maior centro de investigação se encontra na cidade de São Paulo, no qual foram recrutados 5.061 participantes do estudo. Detalhes do protocolo e objetivos do estudo⁴², e o perfil da coorte⁴³ podem ser encontrados em dois artigos publicados.

Os critérios de elegibilidade incluíam idade entre 35 e 74 anos e ausência dos critérios de exclusão: gestação atual ou recente (há menos de 4 meses), intenção em deixar o trabalho na instituição no futuro próximo, déficit cognitivo ou de comunicação graves e, se aposentado, residência fora da área metropolitana do centro. A avaliação de linha de base no ELSA-Brasil ocorreu entre os anos de 2008 e 2010. Essa avaliação incluiu questionários sobre antecedentes pessoais e familiares, hábitos, história médica (incluindo a data de diagnóstico), uso de medicamentos, e exames antropométricos, clínicos, laboratoriais e radiológicos. No centro de investigação de São Paulo, todos os participantes foram convidados a realizar uma tomografia computadorizada com o objetivo de quantificar o escore de cálcio coronariano.

Este estudo está de acordo com a Declaração de Helsinki e foi aprovado pelos comitês de ética de cada um dos centros participantes. Especificamente no centro de investigação em São Paulo, o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP, sob o número de aprovação 659/09. Todos os indivíduos assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2. *Criação do banco e definição da amostra*

Neste estudo, os critérios de inclusão consistiam em (1) ser funcionário da Universidade de São Paulo participante tanto da avaliação de saúde em 1998 como da avaliação de linha de base do estudo ELSA-Brasil; (2) ter determinações de glicemia de jejum válidas em ambas as avaliações; e (3) não ter diagnóstico de diabetes (conforme definido adiante) em 1998.

Os dados foram cruzados utilizando como chaves principais os registros de identificação dos participantes no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, nome completo e data de nascimento.

Foram identificados 1.545 indivíduos, com idade entre 23 e 63 anos quando da avaliação inicial (1998) com todas as condições acima descritas. Foram excluídos nove (0,9%) participantes que reportaram desfechos que não puderam ser validados em revisão de prontuários. Desta forma, a amostra do presente estudo consiste em 1.536 participantes.

Variáveis do estudo

3.2.1. Diagnóstico de diabetes, hipertensão e dislipidemia

O diagnóstico de diabetes foi definido por história médica de diabetes ou por glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl. Definimos glicemia de jejum alterada pela presença de glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl na ausência de diagnóstico de diabetes. Neste estudo, na maior parte das análises, a presença de glicemia de jejum alterada foi estratificada em dois níveis: glicemia de jejum alterada nível 1 (100 a 109 mg/dl) e glicemia de jejum alterada nível 2 (110 a 125 mg/dl). Optamos por adotar estes dois valores diversos a fim de permitir comparação com outros autores^{32,40}.

As amostras de sangue foram coletadas após jejum noturno de 12 horas. A dosagem da glicemia foi realizada no mesmo laboratório em ambas as avaliações. Em 1998, utilizou-se o método da glucose-oxidase, e em 2008-2010, o método da hexoquinase. Apesar de haver diferenças metodológicas, há uma excelente concordância entre os métodos⁴⁴, sendo possível comparar os resultados obtidos nos dois períodos.

Apesar dos valores de hemoglobina glicada e teste de tolerância oral à glicose com 75 g de glicose anidra estarem disponíveis na linha de base do estudo ELSA-Brasil, optamos por não utilizar esses dados no presente estudo. Como esses resultados não estavam disponíveis em 1998, sua utilização apenas na linha de base do ELSA-Brasil poderia levar a uma superestimativa da incidência de diabetes na amostra.

Dislipidemia foi definida por história médica de dislipidemia ou por uma determinação de colesterol total ≥ 240 mg/dl. Optamos por este critério, e não pelo uso de frações do colesterol ou triglicérides, por estes estarem disponíveis em uma amostra muito reduzida dos participantes em 1998.

Hipertensão arterial sistêmica foi definida como uma história médica de hipertensão ou pela medida de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg. Estas medidas foram realizadas após repouso de cinco minutos em posição sentada, num ambiente tranquilo e com temperatura controlada (entre 20 e 24°C), em três medidas, com um minuto de intervalo entre cada uma delas⁴⁵.

Diabetes, hipertensão ou dislipidemia prevalentes foram determinados pela presença de algum dos critérios definidores em 1998. Diabetes, hipertensão ou dislipidemia incidentes, pela ausência dos critérios definidores em 1998, com novo diagnóstico entre 1999 e a avaliação de linha de base do estudo ELSA-Brasil.

3.2.2. *Espessura de íntima-média de carótidas*

A espessura de íntima-média de carótidas (EIMC) é um marcador não invasivo de aterosclerose subclínica, que se encontra alterada desde fases iniciais da doença aterosclerótica⁴⁶. O protocolo de mensuração da EIMC no ELSA-Brasil foi publicado anteriormente⁴⁷⁻⁴⁹. A EIMC foi avaliada utilizando um aparelho Toshiba (Aplio XG™), com transdutor linear de 7,5 MHz. A leitura das imagens foi padronizada utilizando o software MIA. Este software realiza uma medida automatizada de múltiplas imagens, acoplados ao registro eletrocardiográfico (*ECG gated*) e obtidas durante três ciclos cardíacos. O técnico que operava a leitura das imagens estava cegado com relação ao diagnóstico de diabetes.

No ELSA-Brasil, foram obtidas imagens da parede posterior de ambas as artérias carótidas comuns, em um segmento de um centímetro de comprimento, um centímetro abaixo da bifurcação da carótida. Neste trabalho, a definição de EIMC foram os valores médios dessa medida, obtidos em ambas as artérias carótidas comuns para cada indivíduo.

3.2.3. *Escore de cálcio coronariano*

O protocolo de mensuração do escore de cálcio coronariano (*coronary artery calcium score*, CACS) no centro de investigação em São Paulo foi obtido

num scanner de tomografia computadorizada com 64 detectores (*Brilliance 64, Philips Healthcare, Best, Holanda*), com registro eletrocardiográfico acoplado. As imagens foram reconstruídas com espessura de 2,5mm utilizando projeção retrógrada filtrada e padronizada. O CACS foi avaliado de forma cegada por um cardiologista experiente, utilizando um software semiautomático (*Calcium Scoring, Philips Workstation*), segundo o método descrito por Agatston⁵⁰. Num segundo momento, os valores obtidos após o cálculo do CACS foram categorizados em quatro grupos: 0 (zero); 0,1 a 99,9; 100 a 399,9 e ≥ 400 unidades Agatston. Escore de cálcio coronariano de zero (ausência de cálcio) foi usado como referência para os modelos de regressão logística.

3.2.4. Desfechos clínicos

Os participantes que referiam ter tido um infarto do miocárdio ou revascularização miocárdica até 1998 foram considerados com eventos clínicos prevalentes. Desfechos clínicos incidentes foram aqueles que ocorreram em participantes que não tinham estas condições prevalentes e receberam o diagnóstico de infarto do miocárdio ou foram submetidos a revascularização miocárdica entre 1999 e sua entrada no ELSA-Brasil. Casos de diabetes incidente foram validados utilizando dados de prontuário, exames de laboratório e uso de medicação hipoglicemiante na avaliação de linha de base do estudo ELSA-Brasil. Também foram revisados prontuários para validar

relatos auto-referidos de infarto do miocárdio e revascularização coronariana ocorridos entre 1998 e a entrada no estudo.

3.2.5. *Outras variáveis*

Raça foi definida por auto-declaração na linha de base do estudo ELSA-Brasil. O índice de massa corpórea foi calculado da forma habitual (peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura, em metros), baseado nas medidas antropométricas em 1998 e na linha de base do estudo ELSA-Brasil. Os participantes foram inquiridos quanto ao status tabágico (nunca, prévio ou atual) na linha de base do estudo ELSA-Brasil, a idade em que iniciou e cessou o tabagismo, e estimada a carga tabágica total (maços-ano).

3.3. *Análise estatística*

Foram utilizados os testes de qui-quadrado, teste exato de Fisher e de Kruskal-Wallis para comparar as variáveis categóricas e contínuas entre grupos, quando aplicável.

São apresentadas as densidades de incidência de diabetes, brutas e ajustadas (por 1.000 pessoas-ano), para todos os indivíduos, bem como estratificada por sexo e por índice de massa corpórea em 1998 (18,5 a 24,99

kg/m² e ≥ 25 kg/m²). As taxas de incidência foram padronizadas por sexo e idade, utilizando como referência dados da população brasileira entre 20 e 69 anos, provenientes do Censo Brasileiro realizado em 2000. Utilizamos modelos de regressão de Cox para determinar o risco de diabetes incidente entre os indivíduos com glicemia de jejum alterada nível 1 (valores entre 100 e 109mg/dl) ou glicemia de jejum alterada nível 2 (entre 110 e 125mg/dl) em 1998.

Foram utilizadas três estratégias de modelos de regressão para estudar a associação entre doença aterosclerótica clínica e subclínica com (1) os níveis glicêmicos em 1998 e (2) a ocorrência de diabetes incidente durante o seguimento. Modelos de regressão linear (brutos e ajustados) avaliaram a associação com EIMC. Modelos de regressão multinomial (brutos e ajustados) foram construídos utilizando como variável dependente o escore de cálcio coronariano categorizado em zero (referência), 0,1 a 99,9; 100 a 399,9 e ≥ 400 pontos. Por fim, modelos de regressão logística binária também foram construídos utilizando como variável dependente a ocorrência de escore de cálcio ≥ 400 pontos na linha de base do estudo ELSA-Brasil ou incidência de eventos cardiovasculares, conforme descrito anteriormente. Os modelos ajustados, em todos os casos, incluíram dentre as variáveis independentes (1) idade, sexo e raça; ou (2) idade, sexo, raça, índice de massa corpórea em 1998, diferença no índice de massa corpórea entre as avaliações, carga tabágica, e o diagnóstico de hipertensão e dislipidemia em ambas as avaliações.

Adicionalmente, repetimos as análises para a associação entre os valores de glicemia e os marcadores subclínicos de aterosclerose, excluindo desta nova análise os indivíduos que evoluíram com diabetes incidente. As análises foram realizadas utilizando o software R⁵¹ na versão 3.1.2. O nível de significância foi estabelecido em 0,05.

4. Resultados

A amostra em estudo incluiu 1536 indivíduos, correspondendo a 16.891 pessoas-ano e um seguimento médio de 11,0 anos. As tabelas 2 e 3 mostram as características da amostra de acordo com (1) os níveis glicêmicos na avaliação de 1998 e (2) a ocorrência de diabetes incidente durante o seguimento. Em 1998, 50,5% dos participantes tinham menos de 40 anos de idade e 50,2% tinham índice de massa corpórea de 25kg/m² ou mais. Em comparação com aqueles participantes com glicemia de jejum normal, aqueles com níveis mais elevados em 1998 eram mais velhos ($p<0,001$), mais frequentemente do sexo masculino ($p<0,001$) e de raça não branca ($p=0,005$), tinham uma maior frequência de hipertensão ($p<0,001$) e IMC mais alto ($p<0,001$). Aqueles que cursaram com diabetes incidente ao longo do seguimento também eram mais velhos ($p<0,001$), mais frequentemente homens ($p<0,001$), não brancos ($p=0,01$), tinham maiores frequências de hipertensão e dislipidemia ($p<0,001$ para ambos) e maior índice de massa corpórea, em comparação com aqueles que não progrediram para diabetes.

.

Tabela 2. Características da amostra de acordo com os níveis glicêmicos na avaliação de 1998

Variáveis		GJ < 100 mg/dl N= 1 170	GJ 100–109 mg/dl N= 277	GJ 110–125 mg/dl N= 89	TOTAL N= 1 536
Idade em 1998 (anos; média ± DP)		39,5 ± 7,8	42,2 ± 8,0	43,6 ± 7,4	40,3 ± 7,9
Sexo feminino (%)		689 (58,9%)	98 (35,4%)	31 (34,8%)	818 (53,3%)
Raça	Branca	697 (60,1%)	148 (54%)	41 (46,1%)	886 (58,2%)
	Parda	256 (22,1%)	67 (24,5%)	25 (28,1%)	348 (22,9%)
	Negra	149 (12,9%)	31 (11,3%)	16 (18,0%)	196 (12,9%)
	Outras	57 (4,9%)	28 (10,2%)	7 (7,9%)	92 (6,0%)
Hipertensão (%)	Em 1998	208 (17,9%)	86 (31,4%)	35 (39,8%)	329 (21,6%)
	Na linha de base do ELSA-Brasil	411 (35,4%)	147 (53,6%)	50 (56,8%)	608 (39,9%)
Dislipidemia (%)	Em 1998	201 (17,8%)	54 (20,1%)	22 (25,3%)	277 (18,6%)
	Na linha de base do ELSA-Brasil	495 (43,8%)	133 (49,4%)	50 (57,5%)	678 (45,6%)
IMC (kg/m ² ; média ± DP)	Em 1998	25,2 ± 4,2	26,5 ± 4,0	28,4 ± 4,9	25,6 ± 4,3
	Na linha de base do ELSA-Brasil	26,8 ± 5,0	27,8 ± 4,4	27,8 ± 4,3	27,1 ± 4,8

continua

Variáveis		GJ < 100 mg/dl N=1 170	GJ 100–109 mg/dl N=277	GJ 110–125 mg/dl N=89	TOTAL N=1 536
Tabagismo atual (%)	Em 1998	160 (14,7%)	38 (15,3%)	14 (18,2%)	212 (15,0%)
	Na linha de base do ELSA-Brasil	187 (16,0%)	36 (13,0%)	15 (16,9%)	238 (15,5%)
Escore de cálcio coronariano (<i>Agatston units</i>)	0	796 (73,6%)	160 (64%)	37 (48,7%)	993 (70,5%)
	0.1 – 99.9	190 (17,6%)	57 (22,8%)	22 (28,9%)	269 (19,1%)
	100 – 399.9	66 (6,1%)	23 (9,2%)	9 (11,8%)	98 (7,0%)
	≥ 400	30 (2,8%)	10 (4,0%)	8 (10,5%)	48 (3,4%)
EIMC na linha de base do ELSA-Brasil (mm; média ± DP)		0,592 ± 0,123	0,627 ± 0,136	0,661 ± 0,135	0,602 ± 0,127

GJ: Glicemia de jejum. DP: Desvio-padrão IMC: Índice de massa corpórea. EIMC: Espessura de íntima-média de carótidas.

Conclusão

Tabela 3. Características da amostra de acordo com a ocorrência de diabetes mellitus incidente durante o seguimento

Variável		Sem DM incidente N = 1 359	DM incidente N = 177	Todos N = 1 536
Idade em 1998 (anos; média ± DP)		39,7 ± 7,8	44,6 ± 7,3	40,3 ± 7,9
Sexo feminino (%)		748 (55,0%)	70 (39,5%)	818 (53,3%)
Raça	Branca	802 (59,6%)	84 (47,7%)	886 (58,2%)
	Parda	303 (22,5%)	45 (25,6%)	348 (22,9%)
	Negra	166 (12,3%)	30 (17,0%)	196 (12,9%)
	Outras	75 (5,6%)	17 (9,7%)	92 (6,0%)
Hipertensão (%)	Em 1998	251 (18,6%)	78 (44,8%)	329 (21,6%)
	Na linha de base do ELSA-Brasil	490 (36,3%)	118 (67,8%)	608 (39,9%)
Dislipidemia (%)	Em 1998	223 (17,0%)	54 (31,4%)	277 (18,6%)
	Na linha de base do ELSA-Brasil (%)	572 (43,5%)	106 (61,6%)	678 (45,6%)

continua

Variável		Sem DM incidente N = 1 359	DM incidente N = 177	Todos N = 1 536
IMC (kg/m ² ; média ± DP)	Em 1998	25,2 ± 4,0	28,7 ± 4,8	25,6 ± 4,3
	Na linha de base do ELSA-Brasil	26,8 ± 4,7	29,5 ± 4,9	27,1 ± 4,8
Tabagismo atual (%)	Em 1998 (%)	189 (15,1%)	23 (13,9%)	212 (15,0%)
	Na linha de base do ELSA-Brasil (%)	208 (15,3%)	30 (16,9%)	238 (15,5%)
Escore de cálcio coronariano (Agatston units)	0	914 (72,5%)	79 (53,4%)	993 (70,5%)
	0.1 – 99.9	231 (18,3%)	38 (25,7%)	269 (19,1%)
	100 – 399.9	84 (6,7%)	14 (9,5%)	98 (7,0%)
	≥ 400	31 (2,5%)	17 (11,5%)	48 (3,4%)
EIMC na linha de base do ELSA-Brasil (mm; média ± DP)		0,591 ± 0,120	0,687 ± 0,148	0,602 ± 0,127

DM: diabetes mellitus. DP: desvio-padrão. IMC: Índice de massa corpórea. EIMC: Espessura de íntima-média de carótidas.

conclusão

Diabetes incidente ocorreu em 66 (5,6%), 63 (22,7%) e 48 (53,9%) indivíduos com glicemia normal e glicemia de jejum alterada níveis 1 e 2 em 1998, respectivamente. A tabela 4 mostra a densidade de incidência de diabetes na amostra, para todos os indivíduos, bem como estratificada por sexo e por índice de massa corpórea em 1998 (18,5 a 24,99 kg/m² e ≥ 25 kg/m²). As densidades padronizadas utilizam como referência a população brasileira entre 20 e 69 anos em 2000, de acordo com o Censo Nacional.

Tabela 4. Densidades de incidência brutas e padronizadas para idade e sexo (com intervalos de confiança de 95%) para diabetes, de acordo com os níveis glicêmicos na avaliação de 1998.

	N	Bruto <i>(por 1.000 pessoas-ano)</i>	Padronizado <i>(por 1.000 pessoas-ano)</i>
Toda a amostra	1 536	10,7 (9,2 – 12,4)	9,8 (7,7 – 13,6)
GJ < 100 mg/dl	1 170	5,2 (4,1 – 6,6)	4,9 (3,5 – 9,7)
GJ 100 – 109 mg/dl	277	21,5 (16,8 – 27,5)	18,0 (12,7 – 28,2)
GJ 110 – 125 mg/dl	89	56,6 (42,7 – 75,0)	101,1 (23,3 – 341,1)
Homens	718	13,9 (11,5 – 16,8)	11,2 (8,6 – 15,0)
GJ < 100 mg/dl	481	5,9 (4,2 – 8,4)	5,3 (3,1 – 9,5)
GJ 100 – 109 mg/dl	179	24,5 (18,4 – 32,6)	20,0 (12,6 – 34,1)
GJ 110 – 125 mg/dl	58	51,6 (36,3 – 73,7)	47,6 (30,5 – 77,1)
Mulheres	818	7,9 (6,3 – 10,0)	8,5 (5,3 – 15,3)
GJ < 100 mg/dl	689	4,7 (3,4 – 6,5)	4,6 (2,8 – 13,7)
GJ 100 – 109 mg/dl	98	16,2 (10,2 – 26,0)	15,3 (8,7 – 35,7)
GJ 110 – 125 mg/dl	31	67,4 (42,8 – 106,5)	135,5 (19,3 – 535,5)
IMC normal em 1998 [†]	687	4,1 (2,9 – 5,9)	3,9 (2,3 – 11,0)
GJ < 100 mg/dl	576	2,1 (1,2 – 3,5)	1,8 (0,8 – 8,8)
GJ 100 – 109 mg/dl	86	7,5 (3,7 – 15,4)	7,3 (1,7 – 23,8)
GJ 110 – 125 mg/dl	25	42,6 (24,0 – 76,3)	29,7 (12,4 – 102,6)
Sobrepeso ou obesidade em 1998	714	16,4 (13,8 – 19,6)	14,7 (10,2 – 23,5)
GJ < 100 mg/dl	489	8,7 (6,5 – 11,6)	8,1 (5,1 – 22,7)
GJ 100 – 109 mg/dl	169	27,1 (20,5 – 36,0)	23,5 (14,2 – 43,4)
GJ 110 – 125 mg/dl	56	58,7 (41,5 – 83,3)	136,4 (35,4 – 433,5)

Densidades de incidência padronizadas utilizaram como população de referência a população brasileira em 2000, de acordo com o Censo Nacional. GJ: Glicemia de jejum. IMC: Índice de massa corpórea. [†] IMC normal: definido entre 18,5 kg/m² e 25 kg/m².

Os modelos de regressão de Cox (tabela 5) evidenciaram um risco significativamente aumentado de diabetes incidente entre os indivíduos com glicemia de jejum alterada nível 1 e nível 2, em todos os subgrupos, em comparação com os participantes euglicêmicos em 1998. A única exceção foi a presença de uma tendência a um maior risco de diabetes incidente em mulheres com glicemia de jejum alterada nível 1, para o qual não se atingiu diferença estatisticamente significativa ($p=0,097$). Além da glicemia de jejum alterada, os modelos com ajuste completo incluindo toda a amostra evidenciaram que idade ($p<0,001$), IMC em 1998 ($p<0,001$) e hipertensão prevalente ou incidente ($p=0,027$ e $p=0,022$, respectivamente) também foram preditores significativos para diabetes incidente.

Tabela 5. *Hazard ratios* brutos e ajustados (com intervalos de confiança de 95%) para diabetes incidente, de acordo com os níveis glicêmicos na avaliação de 1998

Grupos (n)	Glicemia de jejum (mg/dl)	N	Bruto	Ajustado para sexo, idade e raça	Modelo completo
Amostra total (1 536)	< 100	1 170	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
	100 – 109	277	4,43 (3,14 – 6,26)	3,53 (2,47 – 5,05)	3,17 (2,14 – 4,68)
	110 – 125	89	13,37 (9,21 – 19,42)	10,08 (6,79 – 14,96)	7,42 (4,75 – 11,57)
Homens (718)	< 100	481	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
	100 – 109	179	4,35 (2,76 – 6,86)	3,97 (2,5 – 6,31)	3,62 (2,22 – 5,89)
	110 – 125	58	10,06 (6,09 – 16,64)	8,33 (4,97 – 13,96)	5,93 (3,38 – 10,40)
Mulheres (818)	< 100	689	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
	100 – 109	98	3,65 (2,04 – 6,53)	2,15 (1,16 – 3,98)	1,85 (0,90 – 3,81)
	110 – 125	31	18,92 (10,63 – 33,66)	16,51 (9,13 – 29,86)	14,16 (6,64 – 30,22)
IMC normal em 1998 (687)	< 100	576	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
	100 – 109	86	3,79 (1,51 – 9,49)	2,68 (1,03 – 6,93)	2,68 (1,01 – 7,09)
	110 – 125	25	23,86 (10,68 – 53,31)	19,56 (8,41 – 45,48)	19,38 (7,61 – 49,36)
Sobrepeso ou obesidade em 1998 (714)	< 100	489	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
	100 – 109	169	3,35 (2,24 – 5,02)	2,90 (1,91 – 4,42)	2,93 (1,90 – 4,53)
	110 – 125	56	8,29 (5,25 – 13,10)	6,80 (4,16 – 11,11)	5,61 (3,37 – 9,36)

Os modelos completos incluem idade, sexo, raça, índice de massa corpórea em 1998, diferença no índice de massa corpórea entre as avaliações, carga tabágica, e o diagnóstico de hipertensão e dislipidemia em ambas as avaliações. IMC: índice de massa corpórea

Quanto à avaliação de marcadores subclínicos de aterosclerose, (espessura de íntima-média de carótidas e escore de cálcio coronariano), foram excluídos 11 indivíduos (0,7%), que tiveram eventos clínicos prevalentes ou para os quais havia informações incompletas. Obtivemos imagens dos demais 1.525 participantes, sendo 1.481 (97,1%) com espessura de íntima-média de carótidas e 1.397 (91,6%) com escore de cálcio coronariano. Nove indivíduos sofreram infarto do miocárdio ou revascularização miocárdica durante o período de seguimento. Para o desfecho combinado de escore de cálcio coronariano maior ou igual a 400 e/ou desfechos cardiovasculares incidentes, foram reincluídos dois participantes que haviam sido excluídos da análise anterior por não terem realizado a avaliação de escore de cálcio, resultando em 1.399 participantes (91,7%).

As tabelas 6 a 8 mostram os resultados dos modelos de regressão linear (simples e múltiplo) para a associação entre os valores de espessura de íntima-média de carótidas na linha de base do estudo ELSA-Brasil e (a) níveis glicêmicos em 1998; (b) níveis glicêmicos em 1998, excluindo da análise os participantes que evoluíram com diabetes incidente durante o seguimento; e (c) diabetes incidente durante o seguimento. Encontramos a glicemia de jejum alterada nível 2 como um preditor independente e significativo de maiores valores de espessura de íntima-média de carótidas quando da avaliação inicial do ELSA-Brasil ($p=0,021$ nos modelos de ajuste completo). A glicemia de jejum alterada nível 1 não se mostrou um preditor independente, uma vez que a associação perdeu significância a partir dos modelos ajustados para idade, sexo e raça ($p=0,60$). Quando restringimos as análises àqueles indivíduos que

Resultados 40

não progrediram para diabetes, encontramos uma associação significativa entre glicemia de jejum alterada nível 2 e maiores valores da espessura de íntima-média de carótidas após ajuste para idade, sexo e raça ($\beta=0,037$; intervalo de confiança de 95%: 0,003 a 0,070; $p=0,033$). Houve uma tendência não significativa na mesma direção nos modelos de ajuste completo ($\beta=0,030$; intervalo de confiança de 95%: -0,005 a 0,065; $p=0,093$). Com relação à associação com diabetes incidente, nota-se que indivíduos que desenvolveram diabetes durante o período de seguimento tiveram valores mais altos de espessura de íntima-média de carótidas quando comparados àqueles que não progrediram para diabetes ($p<0.001$).

Tabela 6. Beta-coeficientes (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre os valores de espessura de íntima-média de carótidas (em mm) e os níveis glicêmicos na avaliação de 1998

Glicemia de jejum	N	Bruto	Ajustado para sexo, idade e raça	Modelo completo
< 100 mg/dl	1 134	Referência (0)	Referência (0)	Referência (0)
100 – 109 mg/dl	264	0,032 (0,015 a 0,049)	0,004 (-0,011 a 0,019)	-0,004 (-0,019 a 0,011)
110 – 125 mg/dl	83	0,070 (0,042 a 0,098)	0,029 (0,004 a 0,053)	0,028 (0,003 a 0,053)

Tabela 7. Beta-coeficientes (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre os valores de espessura de íntima-média de carótidas (em mm) e os níveis glicêmicos na avaliação de 1998, excluídos os participantes que apresentaram diabetes incidente durante o seguimento

Glicemia de jejum	N	Bruto	Ajustado para sexo, idade e raça	Modelo completo
< 100 mg/dl	1 072	Referência (0)	Referência (0)	Referência (0)
100 – 109 mg/dl	204	0,022 (0,004 a 0,040)	0,000 (-0,016 a 0,016)	-0,008 (-0,024 a 0,009)
110 – 125 mg/dl	38	0,061 (0,022 a 0,100)	0,037 (0,003 a 0,070)	0,030 (-0,005 a 0,065)

Tabela 8. Beta-coeficientes (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre os valores de espessura de íntima-média de carótidas (em mm) e a ocorrência de diabetes incidente durante o seguimento

Grupo	N	Bruto	Ajustado para sexo, idade e raça	Modelo completo
Sem DM incidente	1 314	Referência (0)	Referência (0)	Referência (0)
DM incidente	167	0,094 (0,074 a 0,114)	0,050 (0,032 a 0,068)	0,034 (0,015 a 0,053)

DM: Diabetes mellitus.

Resultados 43

As tabelas 9 a 11 mostram os resultados dos modelos de regressão multinomial para a associação entre os valores de escore de cálcio coronariano na linha de base do estudo ELSA-Brasil, estratificados em (a) zero (referência); (b) 0,1 a 99,9 pontos; (c) 100 a 399,9 pontos; e (4) ≥ 400 pontos e (a) níveis glicêmicos em 1998; (b) níveis glicêmicos em 1998, excluindo os participantes que evoluíram com diabetes incidente durante o seguimento; e (c) diabetes incidente durante o seguimento. A glicemia de jejum alterada nível 1 não esteve significativamente associada a maiores valores de escore de cálcio coronariano nos modelos ajustados. A glicemia de jejum alterada nível 2 esteve significativamente associada à presença de escore de cálcio coronariano maior ou igual a 400 pontos nos modelos ajustados para idade, sexo e raça (Razão de chances: 3,47; intervalo de confiança de 95%: 1,26-9,55). Esta associação, entretanto, desapareceu no modelo com ajuste completo ($p=0,14$). Ao restringir esta avaliação apenas aos participantes que não evoluíram com diabetes incidente, não se encontrou qualquer associação entre os níveis glicêmicos em 1998 e o escore de cálcio coronariano na linha de base do estudo ELSA-Brasil. Entretanto, esta avaliação pode ter sido prejudicada pelo menor número de participantes nesta subamostra.

A ocorrência de diabetes incidente durante o seguimento esteve significativamente associada à presença de escore de cálcio maior ou igual a 400 pontos nos modelos completos (razão de chances: 2,84; IC95%: 1,17-6,91).

Tabela 9. Razões de chances (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre escore de cálcio coronariano na linha de base do ELSA-Brasil e níveis glicêmicos na avaliação de 1998 nos modelos multinomiais

Nível de Glicemia de Jejum (mg/dl)	Valor do CACS (<i>Agatston Units</i>)	N	Bruto	Ajustado para sexo, idade e raça	Modelo completo
Nível 1: 100-109	CACS 0	159	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
	CACS 0.1 – 99.9	56	1,47 (1,04 – 2,07)	1,01 (0,70 – 1,48)	0,94 (0,63 – 1,42)
	CACS 100 – 399.9	22	1,69 (1,01 – 2,82)	0,98 (0,56 – 1,72)	0,94 (0,52 – 1,72)
	CACS ≥ 400	9	1,55 (0,72 – 3,33)	0,71 (0,30 – 1,67)	0,74 (0,29 – 1,88)
Nível 2: 110-125	CACS 0	36	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
	CACS 0.1 – 99.9	21	2,43 (1,39 – 4,27)	1,72 (0,94 – 3,15)	1,64 (0,86 – 3,13)
	CACS 100 – 399.9	9	3,05 (1,41 – 6,61)	1,85 (0,80 – 4,29)	1,73 (0,69 – 4,32)
	CACS ≥ 400	8	6,08 (2,59 – 14,23)	3,47 (1,26 – 9,55)	2,43 (0,74 – 7,96)

CACS: Escore de cálcio coronariano (*coronary artery calcium score*). A categoria de referência para os níveis glicêmicos na avaliação de 1998 é glicemia de jejum < 100 mg/dl (N=1077).

Tabela 10. Razões de chances (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre escore de cálcio coronariano na linha de base do ELSA-Brasil e níveis glicêmicos na avaliação de 1998 nos modelos multinomiais, excluídos os participantes que apresentaram diabetes incidente durante o seguimento

Nível de glicemia de jejum (mg/dl)	Valor do CACS (<i>Agatston Units</i>)	N	Bruto	Ajustado para sexo, idade e raça	Modelo completo
Nível 1: 100-109	CACS 0	126	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
	CACS 0.1 – 99.9	45	1,58 (1,08 - 2,31)	1,07 (0,71 - 1,63)	1,04 (0,67 - 1,62)
	CACS 100 – 399.9	20	2,06 (1,20 - 3,54)	1,22 (0,67 - 2,23)	1,19 (0,63 - 2,24)
	CACS ≥ 400	3	0,73 (0,22 - 2,45)	0,30 (0,08 - 1,13)	0,40 (0,10 - 1,57)
Nível 2: 110-125	CACS 0	19	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
	CACS 0.1 – 99.9	11	2,56 (1,20 - 5,48)	2,17 (0,96 - 4,91)	1,92 (0,78 - 4,68)
	CACS 100 – 399.9	3	2,05 (0,59 - 7,12)	1,65 (0,44 - 6,24)	1,39 (0,34 - 5,75)
	CACS ≥ 400	2	3,22 (0,71 - 14,59)	2,13 (0,33 - 13,69)	1,21 (0,14 - 10,75)

CACS: Escore de cálcio coronariano (*coronary artery calcium score*). A categoria de referência para os níveis glicêmicos na avaliação de 1998 é Glicemia de jejum < 100 mg/dl (N=1022)

Tabela 11. Razões de chances (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre escore de cálcio coronariano na linha de base do ELSA-Brasil e diabetes incidente durante o seguimento nos modelos multinomiais

Grupos por valor do CACS (Agatston Units)	N	Bruto	Ajustado para sexo, idade e raça	Modelo completo
CACS 0	78	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
CACS 0.1 – 99.9	38	1,94 (1,28 – 2,93)	1,29 (0,82 – 2,02)	0,94 (0,56 – 1,56)
CACS 100 – 399.9	14	1,99 (1,08 – 3,67)	1,11 (0,57 – 2,15)	0,79 (0,38 – 1,66)
CACS ≥ 400	16	6,22 (3,25 – 11,91)	4,32 (1,99 – 9,38)	2,84 (1,17 – 6,91)

CACS: Escore de cálcio coronariano (*coronary artery calcium score*). A categoria de referência são os indivíduos sem diabetes incidente (N=1251).

Resultados 47

As tabelas 12 a 14 mostram os resultados dos modelos de regressão logística binária para a associação entre a variável combinada de escore de cálcio coronariano maior ou igual a 400 pontos na avaliação de linha de base do estudo ELSA-Brasil e/ou incidência de eventos cardiovasculares durante o seguimento e (a) níveis glicêmicos em 1998; (b) níveis glicêmicos em 1998, excluindo os participantes que evoluíram com diabetes incidente durante o seguimento; e (c) diabetes incidente durante o seguimento. Assim como na análise feita apenas com os valores de escore de cálcio coronariano, a glicemia de jejum alterada nível 1 não esteve significativamente associada à variável combinada. A glicemia de jejum alterada nível 2 esteve associada ao desfecho combinado nos modelos ajustados para idade, sexo e raça (razão de chances: 3,17; intervalo de confiança de 95%: 1,31-7,66), porém essa associação desapareceu no modelo com ajuste completo ($p=0,085$) e na análise restrita aos indivíduos que não evoluíram com diabetes incidente.

A ocorrência de diabetes incidente durante o seguimento esteve significativamente associada à presença do desfecho combinado (razão de chances: 3,50; IC95%: 1,60-7,65).

Tabela 12. Razões de chances (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre o desfecho combinado (escore de cálcio coronariano ≥ 400 na linha de base do ELSA-Brasil e/ou incidência de eventos cardiovasculares durante o seguimento) e níveis glicêmicos na avaliação de 1998

Glicemia de jejum (mg/dl)	N	Bruto	Ajustado para sexo, idade e raça	Modelo completo
< 100	1 077	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
100 – 109	248	1,72 (0,87 – 3,39)	0,86 (0,40 – 1,84)	0,86 (0,38 – 1,97)
110 – 125	74	5,27 (2,48 – 11,23)	3,17 (1,31 – 7,66)	2,47 (0,88 – 6,89)

CACS: Escore de cálcio coronariano (*coronary artery calcium score*).

Tabela 13. Razões de chances (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre o desfecho combinado (escore de cálcio coronariano ≥ 400 na linha de base do ELSA-Brasil e/ou incidência de eventos cardiovasculares durante o seguimento) e níveis glicêmicos na avaliação de 1998, excluídos os participantes que apresentaram diabetes incidente durante o seguimento

Glicemia de jejum (mg/dl)	N	Bruto	Ajustado para sexo, idade e raça	Modelo completo
< 100	1 022	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
100 – 109	195	0,78 (0,27 - 2,24)	0,36 (0,11 - 1,14)	0,44 (0,13 - 1,47)
110 – 125	35	2,23 (0,51 - 9,79)	1,18 (0,20 - 6,94)	0,68 (0,09 - 5,03)

CACS: Escore de cálcio coronariano (*coronary artery calcium score*).

Tabela 14. Razões de chances (com intervalos de confiança de 95%) para a associação entre o desfecho combinado (escore de cálcio coronariano ≥ 400 na linha de base do ELSA-Brasil e/ou incidência de eventos cardiovasculares durante o seguimento) e diabetes incidente durante o seguimento

Grupos	N	Bruto	Ajustado para sexo, idade e raça	Modelo completo
Sem DM incidente	1 252	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
DM incidente	147	5,32 (2,95 – 9,59)	4,31 (2,18 – 8,56)	3,50 (1,60 – 7,65)

CACS: Escore de cálcio coronariano (*coronary artery calcium score*). DM: Diabetes mellitus.

5. Discussão

5.1. *Resumo dos principais achados*

Neste trabalho, encontramos evidências de que a presença de glicemia de jejum maior ou igual a 110 mg/dl em 1998 foi preditora da existência de marcadores de aterosclerose subclínica alterados na linha de base do estudo ELSA-Brasil. Em específico, isto foi evidente quando a aterosclerose subclínica foi mensurada através da espessura íntima-média de carótidas. Nos modelos completamente ajustados, notamos que a presença de glicemia de jejum acima ou igual a 110 mg/dl estava associada a um aumento estimado na espessura de íntima-média de carótidas de 0,029 mm (intervalo de confiança de 95%: 0,003 a 0,054 mm) em comparação aos indivíduos euglicêmicos. Além disso, em modelos ajustados para idade, sexo e raça, a presença de glicemia de jejum de 110 mg/dl ou mais em 1998 também esteve associada a uma maior chance da ocorrência de escore de cálcio coronariano maior ou igual a 400 pontos e/ou ocorrência de desfechos clínicos não-fatais (infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica) durante o período de seguimento (razão de chances: 3,17; intervalo de confiança de 95%: 1,31 – 7,66). O diagnóstico de diabetes incidente também foi associado a uma maior expressão de aterosclerose subclínica na linha de base do estudo ELSA-Brasil, evidenciada nos modelos completos ao se analisar tanto a espessura de íntima

média de carótidas (aumento estimado de 0,034mm; intervalo de confiança de 95%: 0,015 a 0,053), quanto o escore de cálcio coronariano maior ou igual a 400 pontos (razão de chances: 2,84; intervalo de confiança de 95%: 1,17 – 6,91) ou pela ocorrência do desfecho combinado de escore de cálcio coronariano maior ou igual a 400 pontos e/ou ocorrência de desfechos clínicos não-fatais durante o período de seguimento (razão de chances: 3,50; intervalo de confiança de 95%: 1,60 – 7,65).

5.2. *Contextualização dos achados do estudo*

Apesar de diabetes e glicemia de jejum alterada serem condições frequentes no Brasil⁵², dados sobre sua incidência são escassos. Gimeno et al⁵³ avaliaram uma amostra de 253 descendentes de japoneses radicados no Brasil entre 40 e 79 anos de idade, com glicemia normal na avaliação inicial e encontrou uma incidência de 30,9 casos novos por 1.000 pessoas-ano. Entretanto, a população nipo-brasileira tem risco sabidamente elevado para diabetes⁵⁴, mas representam uma porção diminuta da população brasileira, de modo que estas altas incidências provavelmente não refletem o cenário nacional. A densidade de incidência de diabetes encontrada em nosso estudo, após padronização para a estrutura populacional brasileira dos indivíduos entre 20 e 69 anos em 2000 foi de 9,8/1.000 pessoas-ano. Este valor é similar ao encontrado em outro estudo concluído em 2011 em Teerã⁵⁵, com 9,9 casos por

1.000 pessoas-ano. Mais uma vez, a população do Oriente Médio tem reconhecidamente uma frequência de diabetes acima da média mundial⁵⁶, e este pode ser o cenário também em nossa amostra²⁴.

Edelstein et al²⁸ fizeram uma revisão de seis estudos em 1997, compreendendo portadores de tolerância à glicose diminuída (glicemia de jejum abaixo de 140mg/dl e glicemia após sobrecarga com 75g de glicose entre 140 e 199mg/dl), num total de 2.389 indivíduos, e 16.775 pessoas-ano. Obtiveram uma incidência geral de diabetes média de 57,2/1.000 indivíduos, variando entre os estudos de 35,8 a 87,3/1.000, em dados brutos. Os participantes eram de grupos heterogêneos, incluindo etnias sabidamente propensas a desenvolver diabetes (índios Pima e Nauru). Foram associados à incidência de diabetes os valores mais elevados de glicemia de jejum (no quartil superior, ou seja, acima de 108mg/dl), maiores valores de glicemia após sobrecarga, maiores valores de índice de massa corpórea, circunferência abdominal e relação cintura-quadril. Este estudo, entretanto, deve ser analisado dentro de seu contexto. Foram utilizados critérios diagnósticos anteriores a 1997, de modo que muitos indivíduos então classificados como intolerantes, nos dias atuais, receberiam o diagnóstico de diabetes. Mesmo com as diferenças metodológicas, neste estudo - assim como no nosso - não se mostrou diferença significativa no risco de progressão para diabetes nos valores de glicemia de jejum até 108mg/dl.

Em nosso estudo, a progressão para diabetes e a associação com doença aterosclerótica foi distinta entre os indivíduos com glicemia de jejum

entre 100 e 109 mg/dl em 1998 e aqueles com glicemia de jejum entre 110 e 125 mg/dl. A Organização Mundial da Saúde mantém como definição de glicemia de jejum normal os valores abaixo de 110mg/dl⁷, enquanto a *American Diabetes Association* recomendou a redução do valor de corte para 100mg/dl^{7,13}. Entre as justificativas apresentadas pela *American Diabetes Association* para este valor mais estrito é que este identificaria indivíduos que resultariam intolerantes no teste com sobrecarga de glicose. Entretanto, há diversos estudos comparando estas duas metodologias, e aparentemente, os quadros de glicemia de jejum alterada e de tolerância à glicose diminuída não são completamente superponíveis⁵⁷. Desta forma, a estratégia de estabelecer um ponto de corte mais baixo para a glicemia de jejum não parece ser acurada para identificar os indivíduos com estágios intermediários de tolerância à glicose. Por este motivo, a Organização Mundial da Saúde não adota estes valores e mantém a recomendação de realizar o teste de tolerância à sobrecarga de glicose naqueles indivíduos de alto risco para diabetes, como os idosos, hipertensos, pessoas com antecedente familiar de diabetes e naqueles com glicemia de jejum entre 110 e 125mg/dl¹⁶.

Nossos resultados sugerem uma associação entre a presença de glicemia maior ou igual a 110 mg/dl e a presença de uma maior carga aterosclerótica após 10 a 12 anos, embora a associação com o escore de cálcio coronariano ou com a variável composta (ocorrência de escore de cálcio coronariano maior ou igual a 400 pontos e/ou infarto ou revascularização miocárdicos incidentes durante o seguimento) ter se enfraquecido nos modelos de ajuste completo. Estes achados sugerem que a glicemia se comporta como

uma variável contínua de risco cardiovascular⁶ e são consistentes com aqueles reportados por Moebus et al³⁹, no Estudo Heinz Nixdorf Recall. Conforme descrito anteriormente, este estudo alemão, de base populacional, avaliou 2.184 indivíduos com idade entre 45 e 75 anos. O objetivo era estudar uma potencial associação, em corte transversal, entre o escore de cálcio coronariano e a presença de glicemia de jejum entre 110 e 125 mg/dl, comparado aos indivíduos com valores de glicemia menores que 110 mg/dl. Os autores descrevem uma associação positiva entre essas duas condições nos modelos ajustados para idade, tanto em homens quanto em mulheres. Ainda nesse estudo, mesmo após ajuste para outros fatores de risco cardiovascular (índice de massa corpórea, tabagismo, pressão arterial, colesterol total e HDL-colesterol), a associação permaneceu significativa nos homens, mas não nas mulheres. É importante ressaltar algumas diferenças entre o estudo Heinz Nixdorf Recall e as análises desta tese. Os participantes do presente estudo tinham uma idade média em torno de 40 anos em 1998 (e, portanto, pouco mais de 50 anos na linha de base do estudo ELSA-Brasil). Na análise do Heinz Nixdorf Recall, os participantes eram mais idosos na linha de base, com uma média de idade próxima aos 60 anos. Isto se reflete diretamente na distribuição dos valores do escore de cálcio coronariano. No nosso trabalho, os indivíduos dessa faixa etária representam 29,5% dos participantes analisados, enquanto no estudo Heinz Nixdorf Recall eles compõem 64,6% da amostra. Ainda como reflexo da inclusão de indivíduos mais jovens, apenas 3,4% dos indivíduos da amostra analisada nesta tese tinham um escore de cálcio coronariano acima ou igual a 400 (estrato no qual encontramos a associação positiva com a presença

de glicemia de jejum entre 110 e 125 mg/dl nos modelos ajustados para idade, sexo e raça). Essa característica dificulta a avaliação de subgrupos estratificados por sexo no presente estudo.

O também já mencionado Estudo EpiDREAM⁴⁰ é uma coorte com 18.990 participantes, com idades entre 30 e 85 anos, que tinham alto risco de desenvolver diabetes (definido por antecedente familiar, etnia, obesidade abdominal ou antecedente pessoal de diabetes gestacional). Neste estudo, os autores não encontraram uma alta incidência de eventos cardiovasculares entre os indivíduos com estágios intermediários de tolerância à glicose (HR=1,17; IC95%= 0,89-1,53). Entretanto, os critérios de seleção para entrada no estudo EpiDREAM incluíam apenas indivíduos com alto risco para diabetes, podendo refletir uma população diferente da nossa (de modo que outros fatores de risco para doença cardiovascular estivessem significativamente presentes mesmo entre os que não desenvolveram diabetes ou mantinham glicemia normal, diluindo o risco associado). No Estudo MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), Yeboah et al³² também não encontraram uma associação significativa entre a glicemia de jejum alterada e a incidência de eventos cardiovasculares nos modelos ajustados. Entretanto, neste estudo, a glicemia de jejum alterada foi definida como a faixa compreendida entre os valores 100 e 125mg/dl, e não foram realizadas análises separadamente no subgrupo de indivíduos com glicemia de jejum acima ou igual a 110 mg/dl.

É razoável inferir que glicemias mais próximas daquelas do valor de corte para diabetes estejam mais associadas ao desenvolvimento de

aterosclerose, quando comparados a valores alterados, porém mais baixos. Park et al¹⁰ observaram que a curva que reflete a associação entre o valor da glicemia e a gênese de doença cardiovascular parece encontrar um nadir entre os valores de 85 e 99mg/dl, e, a partir dessa faixa, a associação com doença cardiovascular tem uma intensidade gradualmente ascendente. Este achado é consistente com o nosso, de maiores graus de lesão cardiovascular entre aqueles portadores de glicemias de jejum mais elevadas. Entretanto, não conseguimos demonstrar associação positiva entre maior risco cardiovascular e glicemia de jejum entre 100 e 109 mg/dl quando comparado àqueles participantes euglicêmicos. É possível que nosso estudo não tenha poder estatístico suficiente para detectar associações mais fracas, como é razoável que seja o caso nesse subgrupo.

Em nosso estudo, encontramos ainda associação entre diabetes incidente ao longo do seguimento e maiores valores de espessura de íntima-média de carótidas, do escore de cálcio coronariano e com a variável composta escore de cálcio coronariano ≥ 400 pontos e/ou incidência de eventos clínicos. Indivíduos diabéticos frequentemente têm outros fatores de risco cardiovasculares associados, como hipertensão, obesidade e dislipidemia, se comparados à população como um todo. Napoli et al⁵⁸, em estudo com 183 participantes diabéticos recentemente diagnosticados, encontrou valores de espessura de íntima-média de carótidas mais elevados em comparação ao grupo controle. Nossos achados permitem um passo além, demonstrando que a associação entre diabetes incidente (ou seja, de curto período de duração) e

marcadores de aterosclerose subclínica manteve-se mesmo após ajuste para outros fatores de risco cardiovascular.

5.3. *Produção decorrente*

Os resultados desta tese encontram-se publicados no periódico indexado (ISI/Web of Science) *Diabetes and Vascular Disease Research*. O título do artigo é “*Fasting glucose levels, incident diabetes, subclinical atherosclerosis and cardiovascular events in apparently healthy adults: A 12-year longitudinal study*”

5.4. *Forças e limitações*

Este estudo apresenta algumas fortalezas. Trata-se de uma amostra grande de adultos brasileiros inicialmente não diabéticos, com um longo período entre as reavaliações. Utilizamos técnicas de imagem cardiovascular (espessura de íntima-média de carótidas e escore de cálcio coronariano) como estratégia adicional para avaliação dos danos cardiovasculares.

O presente estudo também apresenta algumas limitações. Não foram utilizados dados de hemoglobina glicada ou do teste de tolerância oral à glicose para o diagnóstico de diabetes em 1998. É importante ressaltar que este é um

reflexo da prática clínica adotada naquela época. Por outro lado, o uso exclusivo da glicemia de jejum para definição de diagnóstico de diabetes também foi utilizado por outros autores^{11,32,59}. Além disto, como um dos objetivos desta tese era estimar a incidência na nossa amostra utilizando os dados da avaliação de saúde de 1998 e da linha de base do estudo ELSA-Brasil, seria importante utilizar a mesma estratégia diagnóstica para ambas as situações. Um segundo ponto de limitação foi a impossibilidade de estudar a progressão da espessura de íntima-média de carótidas e do escore de cálcio coronariano durante o seguimento, porque estas técnicas não foram realizadas na primeira avaliação. Em terceiro lugar, os resultados dos exames realizados pelos participantes em 1998 foram avaliados por médicos, que realizavam aconselhamento e, possivelmente, proviam encaminhamentos de acordo com seus resultados. Isto pode ter resultado em diferentes oportunidades de avaliação e intervenção durante o período de seguimento. Embora não exista informação disponível e sistemática sobre intervenções ou exames para rastreamento de diabetes nesses indivíduos ao longo do período de seguimento, foi possível minimizar este viés com a coleta de glicemia para a totalidade dos participantes em ambas as avaliações, permitindo encontrar casos ainda não diagnosticados de diabetes na amostra. O pequeno número de eventos cardiovasculares não-fatais não permitiu que fosse realizada uma análise utilizando exclusivamente esta informação como variável dependente. Entretanto, este dado foi considerado em conjunto com o resultado do escore de cálcio coronariano. Embora não seja possível afirmar categoricamente, uma vez que este exame não foi realizado durante a avaliação de saúde de 1998, é

Discussão 61

razoável supor que a maior parte dos resultados de escore de cálcio coronariano com pontuação maior ou igual a 400 não estivesse presente naquela data. A idade média da amostra em 1998 era de 40 anos, idade na qual a frequência de pontuações altas no escore de cálcio coronariano é bastante rara. Assim, pode-se considerar, com algum grau de imprecisão, que a variável composta que a presente tese propôs seja consistente com a presença de eventos incidentes durante o seguimento. Cabe lembrar, ainda, que este estudo não foi feito em amostra populacional, de modo que extrapolações para a população brasileira em geral devem ser feitas com cuidado.

Conclusões

Retomando os objetivos da presente tese, foi possível alcançar as seguintes conclusões:

1. A densidade de incidência de diabetes na amostra estudada, após ajuste para a estrutura populacional do Censo Brasileiro de 2000 entre 20 e 69 anos foi de 9,8 / 1.000 pessoas-ano;
2. A presença de glicemia de jejum acima ou igual a 110 mg/dl em 1998, foi preditora da existência de marcadores de aterosclerose subclínica alterados na linha de base do estudo ELSA-Brasil. Houve associação com maior espessura de íntima-média de carótidas, nos modelos completos, e com uma maior chance da ocorrência de escore de cálcio coronariano maior ou igual a 400 pontos ou com a variável combinada escore de cálcio coronariano maior ou igual a 400 pontos e/ou ocorrência de infarto do miocárdio ou revascularização miocárdica durante o período de seguimento nos modelos ajustados para idade, sexo e raça.
3. O diagnóstico de diabetes incidente durante o seguimento esteve associado a uma maior expressão de aterosclerose subclínica na linha de base do estudo ELSA-Brasil, quando estudada a espessura de íntima média de carótidas, escore de cálcio coronariano maior ou igual a 400 pontos ou pela ocorrência da variável combinada escore de cálcio coronariano maior ou igual a 400 pontos e/ou ocorrência de infarto do

miocárdio ou revascularização miocárdica durante o período de seguimento. Neste caso, todas as associações permaneceram significativas nos modelos completos.

Referências

1. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. January 2010 ed. Diabetes Care 2010. p. s5-s10.
2. Organization WH, Federation ID. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus - Abbreviated Report of a WHO Consultation. 2011.
3. Harris MI. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. Diabetes Care. 1993;16(4):642-52.
4. Sartorelli DS, Franco LJ. [Trends in diabetes mellitus in Brazil: the role of the nutritional transition]. Cad Saude Publica. 2003;19 Suppl 1:S29-36.
5. Siu AL, Force USPST. Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2015;163(11):861-8.
6. Diabetes SBd. Novas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015. 2015.
7. Organization WH, Federation ID. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation 2006.
8. Charles MA, Fontbonne A, Thibault N, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege E. Risk factors for NIDDM in white population. Paris prospective study. Diabetes. 1991;40(7):796-9.
9. DECODE Study Group ErDEG. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care. 2003;26(3):688-96.
10. Park C, Guallar E, Linton JA, Lee DC, Jang Y, Son DK, et al. Fasting glucose level and the risk of incident atherosclerotic cardiovascular diseases. Diabetes Care. 2013;36(7):1988-93.
11. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose

tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21(4):518-24.

12. Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 3:C11-4.

13. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.

14. Collaborators GBoDS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800.

15. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(10010):2287-323.

16. FEDERATION I-ID. IDF DIABETES ATLAS. 7th ed. www.diabetesatlas.org2015.

17. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.

18. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999;354(9179):617-21.

19. Karve A, Hayward RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2355-9.

20. Rodrigues W, Gaban SC, Pontes ER, Souza CC, Gimenes LP, Lacerda PF, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in urban adult population. *Rev Assoc Med Bras*. 2014;60(2):118-24.

21. Malta DC, Stopa SR, Szwarcwald CL, Gomes NL, Silva Júnior JB, Reis AA. Surveillance and monitoring of major chronic diseases in Brazil - National Health Survey, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18 Suppl 2:3-16.

22. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.
23. Iser BP, Malta DC, Duncan BB, de Moura L, Vigo A, Schmidt MI. Prevalence, correlates, and description of self-reported diabetes in Brazilian capitals - results from a telephone survey. *PLoS One*. 2014;9(9):e108044.
24. Schmidt MI, Hoffmann JF, de Fátima Sander Diniz M, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:123.
25. Negrato CA, Dias JP, Teixeira MF, Dias A, Salgado MH, Lauris JR, et al. Temporal trends in incidence of Type 1 diabetes between 1986 and 2006 in Brazil. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(6):373-7.
26. Incidence of Diagnosed Diabetes per 1,000 Population Aged 18-79 Years, by Age, United States, 1980-2014. 2015.
27. Goto A, Goto M, Noda M, Tsugane S. Incidence of type 2 diabetes in Japan: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e74699.
28. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes*. 1997;46(4):701-10.
29. Soares LP, Fabbro AL, Silva AS, Sartorelli DS, Franco LF, Kuhn PC, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Brazilian Xavante indigenous population. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:105.
30. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med*. 2005;353(14):1454-62.
31. Nijpels G, Popp-Snijders C, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Cardiovascular risk factors prior to the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in persons with impaired glucose tolerance: the Hoorn Study. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(9):1003-9.
32. Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, Post WS, Burke GL. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular

events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(2):140-6.

33. Valentino G, Kramer V, Orellana L, Bustamante MJ, Casasbellas C, Adasme M, et al. Impaired Fasting Glucose in Nondiabetic Range: Is It a Marker of Cardiovascular Risk Factor Clustering? *Dis Markers*. 2015;2015:804739.

34. Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med*. 2006;23(6):609-16.

35. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):264-70.

36. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care*. 2006;29(1):26-31.

37. Hyvärinen M, Tuomilehto J, Mähönen M, Stehouwer CD, Pyörälä K, Zethelius B, et al. Hyperglycemia and incidence of ischemic and hemorrhagic stroke-comparison between fasting and 2-hour glucose criteria. *Stroke*. 2009;40(5):1633-7.

38. Altin C, Sade LE, Gezmis E, Ozen N, Duzceker O, Bozbas H, et al. Assessment of Subclinical Atherosclerosis by Carotid Intima-Media Thickness and Epicardial Adipose Tissue Thickness in Prediabetes. *Angiology*. 2016.

39. Moebus S, Stang A, Möhlenkamp S, Dragano N, Schmermund A, Slomiany U, et al. Association of impaired fasting glucose and coronary artery calcification as a marker of subclinical atherosclerosis in a population-based cohort--results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Diabetologia*. 2009;52(1):81-9.

40. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, Diaz R, Probstfield J, Freeman R, et al. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: the EpiDREAM cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(4):755-64.

41. Ando T, Okada S, Niijima Y, Hashimoto K, Shimizu H, Tsuchiya T, et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is a risk factor for early-stage atherosclerosis. *Diabet Med*. 2010;27(12):1430-5.

42. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315-24.
43. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):68-75.
44. Neeley W. Simple Automated Determination of Serum or Plasma Glucose by a Hexokinase/Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Method. *Clinical Chemistry* [Internet]. 1972; 6:[509-15 pp.].
45. Lotufo PA, Pereira AC, Vasconcellos PS, Santos IS, Mill JG, Bensenor IM. Resistant Hypertension: Risk Factors, Subclinical Atherosclerosis, and Comorbidities Among Adults-The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014.
46. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
47. Santos IS, Bittencourt MS, Oliveira IR, Souza AG, Meireles DP, Rundek T, et al. Carotid intima-media thickness value distributions in The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis*. 2014;237(1):227-35.
48. Santos IS, Alencar AP, Rundek T, Goulart AC, Barreto SM, Pereira AC, et al. Low Impact of Traditional Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness: The ELSA-Brasil Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(9):2054-9.
49. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. [Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil]. *Rev Saude Publica*. 2013;47 Suppl 2:54-62.
50. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.
51. Team RDC. A language and environment for statistical computing. 2015.

52. Rodrigues Júnior W, Gaban SCN, Pontes ERJC, Souza CC, Gimenes LP, Lacerda PF, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in urban adult population. *Rev Assoc Med Bras.* 2014. p. 118-24.
53. Gimeno SG, Ferreira SR, Franco LJ, Hirai AT, Matsumura L, Moisés RS. Prevalence and 7-year incidence of Type II diabetes mellitus in a Japanese-Brazilian population: an alarming public health problem. *Diabetologia.* 2002;45(12):1635-8.
54. Ferreira SR, Iunes M, Franco LJ, Iochida LC, Hirai A, Vivolo MA. Disturbances of glucose and lipid metabolism in first and second generation Japanese-Brazilians. Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996;34 Suppl:S59-63.
55. Derakhshan A, Sardarinia M, Khalili D, Momenan AA, Azizi F, Hadaegh F. Sex specific incidence rates of type 2 diabetes and its risk factors over 9 years of follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *PLoS One.* 2014;9(7):e102563.
56. Majeed A, El-Sayed AA, Khoja T, Alshamsan R, Millett C, Rawaf S. Diabetes in the Middle-East and North Africa: an update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):218-22.
57. de Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 1998;21(10):1686-90.
58. Napoli N, Zardi E, Strollo R, Arigliani M, Daverio A, Olearo F, et al. Increased carotid thickness in subjects with recently-diagnosed diabetes from rural Cameroon. *PLoS One.* 2012;7(8):e41316.
59. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1263-8.