

Aída de Melo Spilack

**Diabetes, disfunção tireoidiana subclínica e aterosclerose subclínica
medida pelo escore de cálcio e a espessura de íntima-média das
carótidas: resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
(ELSA-Brasil)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Mestre em Ciências

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Judith Martins
Benseñor

**São Paulo
2022**

Aída de Melo Spilack

**Diabetes, disfunção tireoidiana subclínica e aterosclerose subclínica
medida pelo escore de cálcio e a espessura de íntima-média das
carótidas: resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
(ELSA-Brasil)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Educação e Saúde
Orientadora: Profa. Dra. Isabela Judith Martins
Benseñor

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Spilack, Aida de Melo

Diabetes, disfunção tireoidiana subclínica e
aterosclerose subclínica medida pelo escore de
cálcio e a espessura de íntima-média das carótidas :
resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do
Adulto (ELSA-Brasil) / Aida de Melo Spilack. -- São
Paulo, 2022.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de
Concentração: Educação e Saúde.

Orientadora: Isabela Judith Martins Benseñor.

Descritores: 1.Espessura íntima-média carotídea
2.Cálcio coronário 3.Diabetes mellitus
4.Hipotireoidismo 5.Aterosclerose 6.Doenças
cardiovasculares

USP/FM/DBD-414/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------------|---|
| IDF | Federação Internacional do Diabetes |
| ELSA-Brasil | Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto |
| TSH | Hormônio tireoestimulante |
| T3 | Triiodotironina |
| T4-livre | Tiroxina livre |
| RC | Razão de Chances |
| CAC | Cálcio Coronário |
| EIMC | Espessura de Íntima-média das Carótidas |
| MESA | Estudo Multiétnico da Aterosclerose |
| LDL | Lipoproteína de baixa densidade |
| HDL | Lipoproteína de alta densidade |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| CI | Centros de Investigação |
| CI SP | Centro de Investigação da Universidade de São Paulo |
| CI | Centro de Investigação |
| HbA1c | Hemoglobina Glicada |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| QIAF | Questionário Internacional de Atividade Física |
| CC | Circunferência de cintura |
| IMC | Índice de massa corporal |
| IC 95% | Intervalo de confiança de 95% |
| P75 | Percentil 75% |
| HiperCL | Hipertireoidismo clínico |
| HiperSub | Hipertireoidismo subclínico |
| HipoCL | Hipotireoidismo clínico |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Fluxograma de participantes incluídos na análise da EIMC - ELSA-Brasil - 2017 a 2019..... | 23 |
| Figura 2. Fluxograma de participantes incluídos na análise do CAC - ELSA-Brasil - 2008 a 2010..... | 30 |
| Figura 3. Fluxograma de participantes incluídos na análise do hipertireoidismo subclínico - ELSA-Brasil - 2008 a 2010..... | 37 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Pontos de corte utilizados na mensuração da glicemia e da hemoglobina glicada..... | 15 |
| Tabela 2 – Pontos de corte para determinação da função tireoidiana neste estudo..... | 16 |
| Tabela 3 - Características gerais e clínicas da amostra de acordo com a presença ou não de hipotireoidismo subclínico e diabetes - ELSA-Brasil - 2017 a 2019..... | 25 |
| Tabela 4 - Razão de Chances (IC 95%) da associação do diabetes, hipotireoidismo subclínico e ambas as doenças com a EIMC >P75% - ELSA-Brasil - 2017 a 2019..... | 27 |
| Tabela 5 - Beta (IC 95%) da associação do diabetes, hipotireoidismo subclínico e ambas as doenças com a EIMC contínuo - ELSA-Brasil - 2017 a 2019..... | 28 |
| Tabela 6 - Características gerais e clínicas da amostra de acordo com a presença ou não de hipotireoidismo subclínico ou diabetes - ELSA-Brasil - 2008 a 2010..... | 32 |
| Tabela 7 - A Razão de Chances (IC 95%) da associação do hipotireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças com o escore de cálcio coronário expresso como CAC> 0 e CAC>100 - ELSA-Brasil - 2008 a 2010..... | 34 |
| Tabela 8 - Beta (IC 95%) da associação do hipotireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças com Log CAC+1 - ELSA-Brasil - 2008 a 2010..... | 35 |
| Tabela 9 - Características gerais e clínicas da amostra de acordo com a presença ou não de diabetes ou hipertireoidismo subclínico - ELSA-Brasil - 2008 a 2010..... | 39 |
| Tabela 10 - Razão de Chances (IC 95%) da associação do hipertireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças com o escore de cálcio coronário expresso como CAC> 0 e CAC≥100 - ELSA-Brasil - 2008 a 2010..... | 41 |
| Tabela 11 – Razão de Chances (IC 95%) da associação do hipertireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças com a espessura de íntima-média das carótidas (EIMC) expresso como EIMC> P75% - ELSA-Brasil - 2008 a 2010..... | 42 |
| Tabela 12 - Beta (IC 95%) da associação do hipertireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças com EIMC - ELSA-Brasil - 2008 a 2010..... | 43 |

Esta dissertação 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.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| Lista de abreviaturas e siglas | |
| Lista de figuras | |
| Lista de tabelas | |
| Resumo | |
| Abstract | |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2. OBJETIVOS..... | 9 |
| 2.1. Objetivo primário..... | 9 |
| 2.2. Objetivo secundário..... | 9 |
| 3. MÉTODOLOGIA..... | 10 |
| 3.1. Coleta, processamento e análise do material biológico..... | 12 |
| 3.2. Dosagens laboratoriais..... | 13 |
| 3.3. Definição de diabetes..... | 14 |
| 3.4. Definição da função tireoidiana..... | 15 |
| 3.5. Mensuração do escore de cálcio coronário..... | 17 |
| 3.6. Mensuração da Espessura de Íntima-média das Carótidas..... | 17 |
| 3.7. Atividade física..... | 18 |
| 3.8. Antropometria..... | 18 |
| 3.9. Medida da pressão arterial casual..... | 19 |
| 3.10. Dislipidemia..... | 19 |
| 3.11. Outras variáveis..... | 20 |
| 3.12. Análise estatística..... | 20 |
| 3.12.1. Testes estatísticos para avaliação da Espessura de Íntima-média das carótidas..... | 20 |
| 3.12.2. Testes estatísticos para a avaliação do escore de cálcio coronário..... | 21 |
| 4. RESULTADOS..... | 22 |
| 4.1. Resultados obtidos sobre a Espessura da Íntima-média das carótidas..... | 22 |
| 4.2. Resultados obtidos sobre o escore de cálcio coronário..... | 29 |
| 4.3. Resultados da primeira análise considerando o hipertireoidismo subclínico..... | 36 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 44 |
| 6. CONCLUSÕES..... | 50 |
| 6.1. Conclusão primária..... | 50 |
| 6.2. Conclusão secundária..... | 50 |
| REFERÊNCIAS..... | 51 |

RESUMO

Spilack AM. Diabetes, disfunção tireoidiana subclínica e aterosclerose subclínica medida pelo escore de cálcio e a espessura de íntima-média das carótidas: resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

A associação entre o diabetes e as doenças tireoidianas subclínicas pode aumentar o risco das doenças cardiovasculares. Nosso objetivo foi avaliar a associação do diabetes e do hipotireoidismo subclínico com a aterosclerose subclínica medida pelo escore de cálcio coronário (CAC) e pela espessura da íntima-média de carótidas (EIMC) a partir dos dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Foram realizadas duas avaliações transversais, uma com os dados da linha de base (2008-2010) para a avaliação do CAC e outra com as informações obtidas durante a terceira visita (2017-2019) para a avaliação da EIMC. Em ambas as análises foram aplicados modelos logísticos – para EIMC > percentil 75 e CAC > 0 – e modelos lineares – para EIMC como variável contínua e Log de CAC+1. Os resultados foram apresentados sem ajuste, com ajustes para variáveis sociodemográficas (idade, sexo, raça e nível educacional) e o ajuste multivariável para fatores sociodemográficos mais fatores de risco cardiovascular (IMC, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, atividade física) foram incluídos. Para a avaliação da EIMC, após exclusões de participantes com história de doença cardiovascular prévia, foram incluídos 5.077 indivíduos sem doença, 1.578 com apenas diabetes, 662 com apenas hipotireoidismo subclínico e 234 com ambas as doenças. O modelo de regressão linear apresentou uma associação do EIMC com diabetes (β : 0,019; 95% IC, 0,012-0,027; $P < 0,0001$) e com o subgrupo que apresentava hipotireoidismo subclínico e diabetes (β : 0,03; 95% IC 0,010-0,047, $P < 0,0001$). No modelo de regressão logística houve apenas associação do EIMC > percentil 75 com o diabetes (RC: 1,49, 95% IC, 1,30-1,71). Nenhuma interação entre o diabetes e o hipotireoidismo subclínico foi encontrada usando-se a EIMC como variável contínua ($P = 0,29$) ou como variável categórica ($P = 0,92$). Para avaliação do CAC, após exclusões, foram incluídos 3.809 participantes distribuídos nos subgrupos: sem doença (2.885), com apenas hipotireoidismo subclínico (297), com apenas diabetes (572) e ambas as doenças (55). Após os ajustes houve associação de CAC > 0 apenas com o subgrupo diabetes (RC: 1,31; 95% IC, 1,05-1,63), mas não com o subgrupo que apresentava hipotireoidismo subclínico e diabetes. O modelo de regressão linear apresentou associação do Log de CAC + 1 com diabetes (Beta 0,236; 0,163-0,403, $P < 0,0001$), mas não com o subgrupo que apresentava ambas as doenças. Nenhuma interação entre o diabetes e o hipotireoidismo subclínico para o CAC como uma variável categórica ($P = 0,29$) e como variável contínua ($P = 0,11$) foi detectada. Nossos resultados mostraram uma associação do diabetes com a aterosclerose subclínica medida pelo CAC e pelo EIMC, entretanto, não foi encontrado efeito aditivo do diabetes com o hipotireoidismo subclínico sobre o aumento da carga da aterosclerose subclínica.

Palavras-chave: Espessura íntima-média carotídea. Cálcio coronário. Diabetes mellitus. Hipotireoidismo. Aterosclerose. Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Spilack AM. Diabetes, subclinical thyroid dysfunction and subclinical atherosclerosis measured by coronary artery calcium and carotid intima-media thickness: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Br) [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Diabetes and subclinical thyroid diseases may increase cardiovascular disease risk. Our goal was analyzing the association between diabetes and subclinical hypothyroidism with subclinical atherosclerosis measured by coronary artery calcium (CAC) and carotid intima-media thickness (cIMT) using data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Br) data. This is a cross-sectional evaluation with data from baseline (2008-2010) for the analysis of CAC and data from the third visit for cIMT. It was built logistics models – cIMT $>percentil\ 75$ and CAC >0 – and linear models – cIMT as a continuous variable and Log CAC+1. Results were presented without adjustment, adjusted for sociodemographic variables (age, sex, self-reported race and educational level) and multivariable including sociodemographic and cardiovascular risk factors (BMI, hypertension, dyslipidemia, smoking and physical activity). For cIMT, after exclusions of patients with previous cardiovascular disease, 5,077 participants with no diseases, 1578 with diabetes, 662 with subclinical hypothyroidism, and 234 with both diseases were included in the analysis. Linear regression models showed an association of cIMT with only diabetes (β 0.019; 95%CI, 0.012 to 0.027; $P<0.0001$) and subclinical hypothyroidism more diabetes (β , 0.03; 95%CI 0.010-0.047, $P<0.0001$). The logistic regression model reported an association between diabetes and CIMT higher than P75% (OR 1.49, 95%CI, 1.30-1.71). No interaction between diabetes and subclinical hypothyroidism was detected using cIMT respectively as a continuous ($P=0.29$) or as a categorical variable ($P=0.92$). For CAC, after exclusions 3,809 participants were analyzed for subclinical hypothyroidism. Subgroups were sorted as no disease (2,885), only subclinical hypothyroidism (297), only diabetes (572) and both diseases (55). After adjustment, there was an association of CAC >0 with diabetes (OR, 1.31; 95%CI, 1.05-1.63) but not with subclinical hypothyroidism or the association of diabetes with subclinical hypothyroidism. Linear regression models showed an association of log (CAC+1) with diabetes (Beta 0.236; 0.163 to 0.403, $P <0.0001$), but not with only subclinical hypothyroidism or both diseases. No interaction between diabetes and subclinical hypothyroidism for CAC as a categorical variable ($P=0.29$) or as a continuous variable was found ($P=0.11$). Our results showed an association of diabetes with subclinical atherosclerosis measured by CAC and cIMT, however, it was not found any additive effect of diabetes and subclinical hypothyroidism with an increased burden of subclinical atherosclerosis.

Keywords: Carotid intima-media thickness. Coronary artery calcium. Diabetes mellitus. Hypothyroidism. Atherosclerosis. Cardiovascular diseases.

1. INTRODUÇÃO

A Federação Internacional do Diabetes (IDF) (2019), em sua nona edição do Diabetes Atlas, estimou que em 2019 mais de 400 milhões de adultos, entre 20-79 anos, viviam com o diagnóstico de diabetes no mundo e a prevalência para a população brasileira estaria entre 9 a 12%. (Federação Internacional do Diabetes, 2019). No Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) a prevalência do diabetes atingiu altos valores, 19,2%. (Schmidt et al, 2014). Na última atualização do Diabetes Atlas, estima-se que já se atingiu 537 milhões de indivíduos com diabetes – um aumento de 16% e uma projeção próxima do esperado para o ano de 2030 em 2019. (Federação Internacional do Diabetes, 2019; Federação Internacional do Diabetes, 2021) No entanto, estes números podem estar subestimados e serem ainda mais elevados nos próximos anos. Tönnies et al. (2021), em uma análise recente, utilizou os dados publicados pelo IDF sobre a prevalência do diabetes e suas projeções entre os anos de 2003 e 2019 e detectou uma prevalência mundial subestimada em 194,5 milhões ao longo destes anos. A explicação concerne ao tipo de metodologia aplicada nas projeções, desta forma, a estimativa do IDF é mais simples, baseando-se na prevalência atual idade-específica multiplicada pela distribuição etária futura da população e ignora as tendências de mortalidade e incidência do diabetes. (Tönnies et al., 2021)

As disfunções tireoidianas também apresentam alta prevalência ao redor do mundo – seja o hipotireoidismo ou hipertireoidismo, clínico ou subclínico – especialmente quando consideradas as doenças tireoidianas subclínicas (Cooper e Biondi, 2012; Chaker et al., 2017; De Leo et al., 2016). Biondi et al. (2019), estimou em sua revisão de literatura, a partir de 3 estudos sobre a população do Estados Unidos da América e Europa, a

prevalência da disfunção tireoidiana em adultos de aproximadamente 6,6%. (Biondi et al., 2019) Alguns fatores de risco parecem ser muito frequentes em pacientes com hipotireoidismo e o hipertireoidismo tais como: o sexo feminino e a raça branca, apesar dos dados sobre etnia serem escassos. (De Leo et al., 2016; Chaker et al., 2017) Em contraste, tabagismo e consumo de álcool foram associados a redução do risco do hipotireoidismo. (Chaker et al., 2017) Idade avançada e deficiência de iodo também são fatores de risco conhecidos que corroboram para o desenvolvimento do hipotireoidismo. (De Leo et al., 2016; Chaker et al., 2017)

A alteração subclínica denota a presença de uma doença em seus estágios iniciais e, nem sempre, cursa com sintomatologia óbvia. Desta forma, a disfunção tireoidiana subclínica é determinada a partir da avaliação bioquímica, ou seja, níveis alterados do hormônio tireoestimulante (TSH) e, em contrapartida, níveis normais de triiodotironina (T3) e tiroxina livre (T4-livre). Estima-se que o hipotireoidismo subclínico ocorra entre 4-20% da população mundial, enquanto o hipertireoidismo subclínico varie entre 0,7-9,8%, atingindo seus mais altos valores na população dinamarquesa, que apresenta como fator determinante a deficiência de iodo. (Cooper e Biondi, 2012) Mesmo assim, a grande maioria dos pacientes permanecem não diagnosticados na prática clínica. Na metanálise de Madariaga et al. (2014), envolvendo 7 estudos europeus, estima-se que a prevalência de hipotireoidismo e hipertireoidismo não diagnosticado foi de aproximadamente 7%. Nesta mesma análise, 80,1% das disfunções tireoidianas não diagnosticadas eram de origem subclínicas e, também, houve uma predominância da população feminina para ambas as análises (Hipotireoidismo e hipertireoidismo), este fator foi principalmente evidenciado no hipotireoidismo, onde atingiu-se uma prevalência global (clínico e subclínico) de 6,40% nas mulheres, enquanto o hipertireoidismo uma prevalência global

de 1,71% nesta mesma população. Além disso, em ambas as análises de prevalência global o sexo feminino superou a frequência do sexo masculino. (Madariaga et al., 2014)

A disfunção tiroideiana é mais comum em indivíduos com diabetes tipo 2 do que na população em geral. Sendo assim, a associação do diabetes com o hipotireoidismo subclínico já é reconhecida na literatura e sugere-se que a concomitância das duas doenças no mesmo paciente não seja pelo acaso. (Han et al., 2015; Biondi et al., 2019) A alta frequência de diabetes em pacientes com hipotireoidismo clínico (Thvilum et al., 2013; Gronich et al., 2015) e subclínico (Gronich et al., 2015) mostram que essa associação é provavelmente bidirecional. Nesse sentido, alguns estudos apresentam uma alta prevalência do hipotireoidismo subclínico (Al-Geffari et al., 2013; Wang et al., 2013; Han et al., 2015), e menos frequente do hipertireoidismo subclínico, em pacientes com diabetes do tipo 2. (Díez e Iglesias, 2012; Al-Geffari et al., 2013) A fisiopatologia da disfunção tiroideiana, seja o hipertireoidismo ou hipotireoidismo, pode influenciar negativamente o controle metabólico. Desta forma, o hipotireoidismo é caracterizado pelo prejuízo na absorção e metabolização da glicose em diversos tecidos e pode influenciar também a ação da insulina, processos estes que, por si só, já estão alterados nos pacientes com diabetes. (Biondi et al., 2019) Na metanálise de Han et al. (2015), a prevalência do hipotireoidismo subclínico (10,2%) foi maior no grupo com diabetes tipo 2 quando com a população em geral, além disso, quando ambas as doenças estavam presentes, estes indivíduos foram mais propensos a desenvolver complicações diabéticas. Os fatores de risco reportados associados ao hipotireoidismo subclínico foram: hipertensão, altos níveis de colesterol e nível anormal de homocisteína, além disso, estes indivíduos estavam em risco também para: síndrome metabólica, aterosclerose, eventos cardiovasculares e mortalidade. (Han et al.; 2015) Já o hipertireoidismo é associado a um estado hipermetabólico refletido pelo aumento do gasto energético, perda de peso apesar do

aumento do apetite e do consumo de alimentos, redução dos níveis de colesterol, aumento a lipólise e gliconeogênese e, por fim, resistência a insulina - devido ao aumento da intolerância a glicose e da secreção de insulina, bem como o aumento da apoptose das células beta – este pode ser um dos maiores elementos responsáveis pela deterioração da tolerância à glicose na tireotoxicose levando a hiperglicemia. Consequentemente, o diabetes mellitus preexistente é exacerbado pelo hipertireoidismo. (Biondi et al., 2019) Além disso, a idade avançada e a presença de bócio parecem ser fatores relacionados a presença do hipertireoidismo subclínico na população com diabetes. (Diez e Iglesias, 2012)

As complicações diabéticas são desfechos obtidos a partir da exposição glicêmica crônica aos tecidos, gerando dano, disfunção e falência de órgãos no longo prazo. Sendo assim, a associação entre o hipotireoidismo subclínico e diabetes também é demonstrada com a predisposição para as complicações diabéticas nesta mesma população. (Han et al., 2015) Ou seja, pacientes com diabetes e hipotireoidismo subclínico são mais prováveis de apresentarem complicações microvasculares do diabetes como: nefropatia diabética (Jia et al., 2015; Mansournia et al., 2017; Xie et al., 2019; Reddy et al., 2020), retinopatia (Reddy et al., 2020) e neuropatia periférica, quando comparados aos indivíduos com apenas diabetes. (Allam et al., 2021) Porém, estes achados não foram confirmados em outros estudos com dados discordantes (Gopinath et al., 2008; Ishay et al., 2009; Fleiner et al., 2016). Também foi avaliado o efeito sinérgico do diabetes e do hipotireoidismo subclínico com complicações macrovasculares do diabetes, como a doença cardíaca coronária (Han et al., 2015; Jia et al., 2015). Han et al. (2015), em sua revisão de literatura e metanálise, reportou uma associação não significativa entre o diabetes e o hipotireoidismo subclínico com a doença cardíaca coronária (Razão de Chances (RC): 1,59, 95% IC, 0,92-2,76). (Han et al., 2015) Em contraste a estes achados, Jia et al. (2015)

reportou uma associação significativa usando o mesmo desfecho (RC: 1,993; IC 95%; 1,135-3,497; P=0,016). (Jia et al., 2015) Portanto, os dados disponíveis na literatura sobre a possível associação sinérgica do diabetes e hipotireoidismo subclínico com as complicações micro e macrovasculares em pacientes com ambas as doenças ainda são conflitantes.

O escore de cálcio coronário (CAC) e a espessura de íntima-média das carótidas (EIMC) são marcadores da aterosclerose subclínica que podem detectar a doença cardiovascular precoce e prever possíveis eventos cardiovasculares futuros. (Blankstein et al, 2011; Gao et al., 2013; Silverman et al., 2014; Lorenz et al., 2015; Jeevarethinam et al., 2017) Diversos autores têm lançado mão de análises de associação tanto do CAC quanto a EIMC, seja para a avaliação do diabetes ou hipotireoidismo subclínico e outros desfechos com o CAC, como também para o diabetes ou hipotireoidismo subclínico e outros desfechos com a EIMC. Além disso, a EIMC também tem sido utilizada como parte da avaliação da função endotelial em alguns estudos que comparam hipertireoidismo subclínico, hipotireoidismo subclínico e controles. – Abaixo veremos em detalhes alguns destes. Um ponto importante é que, até o momento, não foi encontrado estudo que avaliasse associação de ambas as doenças, diabetes e hipotireoidismo subclínico, com a aterosclerose subclínica medida pelo CAC.

Blankstein et al. (2011), em um estudo realizado a partir de dados do Estudo Multiétnico da Aterosclerose (MESA), demonstrou o valor preditivo do cálcio coronário em indivíduos assintomáticos e com baixos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL). O CAC>0 ofereceu um valor prognóstico incremental para a doença coronária nesta população, mesmo quando considerados outros fatores de risco já conhecidos, tais como: idade avançada, sexo masculino, hipertensão, diabetes e baixos níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL). Apesar de não ser uma análise custo-efetiva, em

população específica pode oferecer informação relevante para a avaliação da terapia com estatina. Neste estudo, participantes de meia idade que apresentavam dois ou menos fatores de risco para doença coronária e ausência de CAC apresentaram baixa taxa de eventos em 6 anos de seguimento. (Blankstein et al., 2011) Já o estudo de Mamudu et al. (2018), uma análise transversal, avaliou a aterosclerose subclínica por meio do cálcio coronário em indivíduos assintomáticos com diabetes e demonstrou que o diabetes é um dos maiores fatores de risco associados a presença e extensão da aterosclerose subclínica, principalmente quando combinado com obesidade, hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo ou estilo de vida sedentário. (Mamudu et al., 2018) Já Posadas-Romero et al. (2014) estudou a associação do hipotireoidismo subclínico e a estenose hepática com a aterosclerose subclínica e demonstrou associação significativa com $CAC > 0$ (RC: 3,05 IC 95%: 1,20-7,76), bem como com a síndrome metabólica e resistência à insulina, porém, esta associação não foi demonstrada em pacientes que apresentavam apenas hipotireoidismo subclínico. Apesar disso, Zhang et al. (2014) sugeriu que variações nos níveis dos hormônios tireoidianos, mesmo dentro dos valores de referência considerados normais para eutireoidianos, poderiam ter um importante papel na patogênese da aterosclerose. Neste estudo, homens e mulheres com níveis normais de T4-livre e TSH foram associados uma alta prevalência de doença coronariana e com um alto grau de calcificação coronária. Nesta mesma direção, um estudo preliminar do ELSA-Brasil de Peixoto de Miranda et al. (2017) demonstrou, em uma análise transversal, a associação entre os níveis de TSH dentro da faixa do hipertireoidismo e valores normais no limiar inferior tiveram altos valores da razão de chances para o escore de cálcio. (Peixoto de Miranda et al., 2017) Por fim, Silverman et al. (2014) demonstrou, a partir de dados do MESA, que a avaliação do cálcio coronário tem potencial de estratificar ainda mais o

risco para futuros eventos da doença arterial coronariana em indivíduos com extremas cargas de fatores de risco cardiovascular. (Silverman et al., 2014)

Ainda, a análise de Blankstein et al. (2011), comentada anteriormente, também contemplou a avaliação da EIMC. Desta forma, foi considerada a EIMC >1mm e em quartis, porém ambas não apresentaram associação significativa com eventos coronários em indivíduos assintomáticos e com baixos níveis de LDL (Blankstein et al., 2011) A metanálise de Gao et al. (2013) que incluiu 8 estudos observacionais, sendo sete caso-controle e um transversal, demonstrou a associação do hipotireoidismo subclínico com a EIMC quando comparado a população eutireoidiana. A estimativa combinada da diferença da média ponderada do aumento da EIMC foi de 0,056 mm (IC 95%; 0,020-0,092; P=0,002), porém, cabe ressaltar que este estudo apresentou heterogeneidade estatisticamente significativa (P=0.000, I²=84.3%). Em contrapartida, Lorenz et. al (2015) realizou uma abrangente metanálise envolvendo dados de participantes reunidos a partir de coortes observacionais publicadas. Esta avaliação incluiu 20 estudos observacionais que possuíam: desenho prospectivo, investigavam sujeitos com diabetes ou a população em geral, critérios de inclusão e recrutamento bem definidos e divulgados. ao menos duas avaliações da EIMC e uma visita de seguimento para avaliação clínica após a última medição da EIMC com registros sobre infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte. Entretanto, o estudo não conseguiu demonstrar associação entre a progressão da EIMC sob um segmento de 3,6 anos e risco de evento futuro em diabéticos. (Lorenz et al., 2015)

Cikim et al. (2004) estudou a função endotelial a partir do EIMC em pacientes com hipotireoidismo subclínico, com hipertireoidismo subclínico e com função normal da tireoide. As espessuras de íntima-média das carótidas foram muito parecidas em termos de valores (0,55±0,14; 0,52±12; 0,54±0,14 respectivamente) e nenhuma associação

significativa foi encontrada. (Cikim et al., 2004) Neste mesmo objetivo, Hosseini et al. (2016) lançou mão da medição da EIMC para avaliar a função endotelial de pacientes com hipertireoidismo comparando-os aos controles, em duas visitas consecutivas, mas nenhuma diferença estatística foi encontrada também ($p=0,459$). (Hosseini et al., 2016) Em contraponto, uma análise post-hoc revelou que pacientes com hipertireoidismo subclínico possuem valores médios de EIMC maiores do que aqueles com hipotireoidismo subclínico e eutireoidianos ($P<0,001$), resultados similares aos de Volzke et al. (2004). Neste mesmo estudo em uma análise univariada o EIMC foi alto entre homens, não fumantes, em sujeitos com hipertensão, diabetes ou eventos cardiovasculares prévios. (Delitala et al., 2015)

O presente estudo teve como objetivo realizar uma análise transversal para avaliar a associação do diabetes, hipotireoidismo subclínico e ambas as doenças com a aterosclerose subclínica mensurada pelo Cálculo Coronário e a Espessura de Íntima-média das Carótidas utilizando dados coletados no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto. Valeram-se das informações da linha de base, entre 2008-2010, para a avaliação do CAC e da terceira visita, entre 2017 e 2019, para a EIMC. Nossa hipótese é de que a associação do diabetes e do hipotireoidismo subclínico resultaria em mais doença aterosclerótica subclínica ou doença cardiovascular precoce, refletida pela forte associação da presença das duas doenças com a EIMC e os altos escores de cálcio coronário quando comparados aos grupos sem doenças, com somente diabetes ou somente hipotireoidismo subclínico.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo primário

O objetivo primário deste estudo foi avaliar se o subgrupo com diabetes e hipotireoidismo subclínico apresentava mais aterosclerose subclínica refletida pela forte associação com a EIMC e os altos escores de CAC quando comparado aos subgrupos: sem doença, com apenas diabetes e com apenas hipotireoidismo subclínico, a partir dos dados do ELSA-Brasil.

2.2. Objetivo secundário

O objetivo secundário deste estudo foi avaliar as características descritivas sociodemográficas e do perfil cardiometabólico dos participantes que apresentavam o diagnóstico de diabetes e hipotireoidismo subclínico no ELSA-Brasil e compará-los aos participantes sem doença, com apenas diabetes e com apenas hipotireoidismo subclínico, bem como identificar se houve alteração significativa em termos de valores da EIMC entre os grupos.

3. MÉTODOS

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), financiado a partir de investimento público nacional (Ministério da Saúde e Ministério da Ciência e Tecnologia), é uma coorte prospectiva desenhada para investigar as doenças cardiovasculares e diabetes. (Aquino et al., 2012; Bensenor et al., 2013)

O estudo arrolou 15.105 servidores públicos de cinco universidades públicas e um instituto de pesquisa, localizados nos estados da Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e São Paulo. (Aquino et al., 2012; Bensenor et al., 2013; Schmidt et al., 2015) Todos os funcionários ativos e aposentados, entre 35-74 anos, das 6 instituições eram elegíveis para participar do estudo. Critérios de exclusão foram: gravidez atual ou recente (<4 meses antes da primeira entrevista), intenção de deixar de trabalhar na instituição em um futuro próximo, prejuízo cognitivo ou comunicativo grave e, se aposentado, residência fora da área metropolitana correspondente ao centro do estudo. (Aquino et al., 2012) A inclusão de participantes mais jovens, a partir dos 35 anos, em comparação a outras coortes com objetivos similares foi estratégica, visando identificar preditores precoces da aterosclerose e aterosclerose subclínica, para os quais, possivelmente, políticas de prevenção seriam de maior utilidade. (Mill et al., 2013) Além disso, o estudo incluiu muitas variáveis psicossociais que foram menos exploradas em outros estudos de coorte. Outro ponto a ser destacado foi a inclusão de uma população multirracial única, como é a população do Brasil.

A Primeira Onda – aquisição de dados da linha de base – foi realizada em duas fases entre os anos de 2008 e 2010. A Fase 1 ocorreu no posto de trabalho ou no centro de pesquisa – quando as unidades se localizavam próximas – e durava em média uma hora

e meia. Após o recrutamento voluntário, os primeiros 10 minutos eram destinados à leitura e coleta da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, no decorrer dos próximos 40 minutos, uma entrevista padronizada era aplicada. Os minutos finais eram destinados a passar instruções sobre as atividades da próxima fase, tais como: coleta da urina de 12 horas e jejum na noite precedente a visita do centro investigador. (Aquino et al., 2012; Bensenor et al., 2013)

Para a realização da Fase 2 lembretes telefônicos ocorriam 48 horas e/ou 24 horas antes do agendamento. Essas ligações serviam para orientações sobre a preparação para as atividades previstas nesta fase, esclarecimento de dúvidas e reforço da necessidade de trazer consigo os medicamentos em uso. A Fase 2 era sempre realizada nos Centros de Investigação (CIs) e durava em média cinco a seis horas. (Aquino et al., 2012; Bensenor et al., 2013) Quando o participante não conseguia ficar 5 ou 6 horas no centro de pesquisa durante esta fase, como por exemplo tabagistas, priorizavam-se os procedimentos definidos como critérios mínimos para a participação que incluíam: os exames de glicemia em jejum, pressão arterial, eletrocardiograma e algumas entrevistas. Em seguida uma nova data era agendada para a realização das atividades faltantes. (Aquino et al., 2012; Bensenor et al., 2013)

Para a garantia e o controle da qualidade, o ELSA-Brasil contou com uma equipe de supervisoras de questionário e de realização de exames que foram treinadas centralmente e conduziam a capacitação das equipes de entrevistadores nos CIs. Após o treinamento, todos os entrevistadores eram certificados e recertificados periodicamente para a realização dos procedimentos do protocolo de estudo e a organização das rotinas. (Aquino et al., 2012; Bensenor et al., 2013) Além disso, uma série de pequenos estudos pilotos foram realizados para corrigir possíveis falhas nos instrumentos e procedimentos. (Aquino et al., 2012)

Além da aprovação do protocolo de estudo realizada pelos comitês de ética locais de cada instituição e do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (Aquino et al., 2012), uma nova aprovação no CEP local foi realizada para este projeto em específico e foi registrado sob o número do CAAE 42178221.8.0000.0076 na Plataforma Brasil

Este estudo desenvolveu duas análises transversais: uma da subamostra de participantes da linha de base (2008-2010) provenientes do Centro de Investigação da Universidade de São Paulo (CI SP) para avaliação do CAC e, também, uma análise transversal da terceira onda – realizada 9 anos após o início do estudo (seguimento de 8 anos realizado entre 2017-2019) – para a avaliação da EIMC incluindo todos os participantes do ELSA-Brasil.

3.1. Coleta, processamento e análise do material biológico

Do ponto de vista operacional, o ELSA-Brasil optou desde o seu início pela visita do voluntário ao centro de investigação (CI) para realização de todas as aferições e coleta de material biológico seguindo o modelo de outras coortes como o *Multi Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) e o *Atherosclerosis in Risk Study* (ARIC). (Fedeli et al., 2013) Um grande leque de exames relacionados às doenças cardiovasculares e o diabetes foram realizados em toda a coorte. (Mill et al., 2013)

Por ser um estudo multicêntrico as análises de sangue e urina foram realizadas de forma centralizada, à exceção do hemograma realizado de forma automatizada e localmente. Um dos motivos de escolha do laboratório central do Hospital Universitário-USP (HU-USP), justificou-se pelos bons resultados em pesquisas anteriores conduzidas pelos pesquisadores do CI SP. O ELSA-Brasil reformou a estrutura do laboratório do HU-

USP para a instalação de novos equipamentos e implementação da logística, o que capacitou o hospital a receber projetos de pesquisa de grande porte. (Fedeli et al., 2013)

A análise em um único laboratório ofereceu grandes vantagens, tais como: diminuição da variabilidade interlaboratorial e a utilização dos mesmos insumos e consumíveis. Em contra ponto, as variáveis pré-analíticas podem contribuir para a diminuição da acurácia de um teste laboratorial, sendo responsáveis por 32% a 75% da variância total dos resultados atribuídos a erros (excluindo-se a variabilidade biológica). Visando minimizar possíveis erros sistemáticos, os procedimentos de coleta e processamento de amostras biológicas foram padronizados para garantir a uniformidade em todos os CIs, bem como foram descritos detalhadamente em manuais específicos para cada etapa do processo. Outro ponto importante foi o treinamento centralizado, pela equipe do laboratório central HU-USP, de todos os profissionais de laboratório dos outros CIs, além da certificação e recertificação periódica para verificar a adesão aos protocolos. (Fedeli et al., 2013)

3.2. Dosagens laboratoriais

Todos os exames de laboratório foram coletados após jejum de 12 horas entre 6:30 e 9:00 da manhã. (Fedeli et al., 2013)

3.3. Definição de diabetes

O diagnóstico prévio de diabetes foi classificado quando respondido “sim” à pergunta “Você já foi informado por um médico que você tem/teve diabetes (açúcar no sangue)? ou “Você usou medicamento para o diabetes nas últimas duas semanas?”. A coleta de sangue em jejum de 12 horas foi realizada em todos os participantes pela manhã após a chegada no CI. (Fedeli et al., 2013; Schmidt et al., 2014) A mensuração da glicemia plasmática foi avaliada pelo método enzimático da Hexoquinase (ADVIA 1200 Siemens®). Para avaliação da hemoglobina glicada (HbA1c), também testada em jejum, foi utilizado o método de cromatografia líquida de alta pressão (Variant Bio Rad®). (Fedeli et al., 2013)

Nos participantes sem diabetes diagnosticado, foi realizado um teste oral de tolerância à glicose de 75g (TTOG) padronizado utilizando uma solução de glicose anidra. (Schmidt et al., 2014) O diagnóstico de diabetes foi classificado com base nos valores laboratoriais ao atingir o limiar para glicemia de jejum (≥ 126 mg/dL, glicemia de 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TTOG) ≥ 200 mg/dL; ou hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$; ≥ 140 mg/dL. (Schmidt et al., 2014)

Tabela 1 - Pontos de corte utilizados na mensuração da glicemia e da hemoglobina glicada

| | MÉTODO | VALORES DE REFERÊNCIA PARA DIAGNÓSTICO DE DIABETES |
|----------------------------|---------------------------------------|--|
| Glicose plasmática | Enzimático da Hexoquinase | Jejum: ≥ 126 mg/dL Após 2 horas do TTOG ≥ 200 mg/dL |
| Hemoglobina glicada | Cromatografia líquida de alta pressão | HbA1c $\geq 6,5\%$; ≥ 140 mg/dL |

FONTE: Fedeli et al., 2013.

NOTA: Tabela adaptada.

3.4. Definição da função tireoidiana

O hormônio tireoestimulante e a tiroxina-livre foram determinados por método de terceira geração imunoenzimático (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany). A disfunção tireoidiana foi avaliada pelos níveis de TSH e T4-livre ou pelo uso de medicamentos para o tratamento do hipertireoidismo (propiltouracil ou metimazol) e do hipotireoidismo (levotiroxina). Foram considerados os seguintes pontos de corte definidos: para o TSH níveis normais entre 0,4 a 4,0 mIU/L e para a T4-livre níveis normais entre 0,8 a 1,9 ng/dL, (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany). (Olmos et al., 2015) Baseado na dosagem dos hormônios e no uso de medicamentos, os participantes foram classificados como: eutireoideos, hipertireoidismo subclínico, hipotireoidismo subclínico, hipertireoidismo clínico e hipotireoidismo clínico. (Tabela 2)

Tabela 2 – Pontos de corte para determinação da função tireoidiana neste estudo

| FUNÇÃO TIROIDIANA | CLASSIFICAÇÃO |
|------------------------------------|---|
| Hipertireoidismo | ↓TSH; ↑T4-livre; ou uso de medicamentos para tratar o hipertireoidismo |
| Hipertireoidismo subclínico | ↓TSH; T4-livre normal; e sem uso de medicamentos para tireoide |
| Eutireoidismo | TSH normal; e sem uso de medicamentos para tireoide |
| Hipotireoidismo | ↑TSH; ↓T4-livre; ou uso de levotiroxina |
| Hipotireoidismo subclínico | ↑TSH; T4-livre; e sem uso de medicamentos para tireoide |

TSH: hormônio tireoestimulante.

T4-livre: tiroxina livre.

Nessa análise, foram excluídos os participantes que apresentavam doença tireoidiana clínica (hipertireoidismo e hipotireoidismo clínico) e participantes que faziam uso de medicações que interferem na função tireoidiana, tais como: amiodarona, carbamazepina, furosemida, haloperidol, heparina, levodopa, lítio, metoclopramida, fenitoína, propranolol, primidona, rifampicina, valproato sódico. (Betty J Dong, 2000; Lai et al., 2013)

3.5. Mensuração do escore de cálcio coronário

Todos os participantes foram submetidos ao exame de cálcio coronário realizado por meio de uma tomografia computadorizada de 64 detectores (Brilliance 64, Philips Healthcare®). O campo de visão foi ajustado para incluir todo o coração e a direção do eixo Z incluiu dados da bifurcação das artérias pulmonares até o ápice do coração durante a pausa expiratória. Após o *scout*, cada paciente foi submetido ao exame prospectivo do escore de cálcio controlado por um eletrocardiograma com um tubo potencial de 120 kV e um tubo corrente ajustado ao *habitus* corporal. As imagens foram reconstruídas em uma espessura de corte de 2,5 mm usando o padrão de retroprojeção filtrada. (Bensensor et al., 2016; Pereira et al., 2016)

O escore de cálcio foi avaliado de forma cega por um cardiologista experiente usando um *software* semiautomático (Calcium Scoring, Philips Workstation®) e expresso em Unidades Agatston. (Agatston et al., 1990) A variável CAC foi apresentada de forma categórica ($CAC > 0$, $CAC < 100$ e $CAC \geq 100$.) para os modelos logísticos ou transformado em $\text{Log}(CAC+1)$ para avaliação no modelo de regressão linear.

3.6. Mensuração da Espessura de Íntima-média das Carótidas

O ELSA-Brasil incluiu a mensuração da Espessura de Íntima-média das Carótidas. A EIMC não é um exame realizado na prática clínica como é o caso do CAC. Até o momento não existe um ponto de corte definido para a EIMC, usa-se o valor acima do *percentil 75* para caracterizar os níveis elevados. (Santos et al., 2014)

No ELSA-Brasil o EIMC foi medido em todos os participantes de forma padronizada em equipamento (Aplio XG™, Toshiba) com transdutor linear de 7,5 MHz. A bifurcação das carótidas foi analisada na extensão de 3 cm para pesquisa de placas, além da coleta da

imagem das carótidas comuns ao longo de 1 cm, iniciando-se 1 cm abaixo da bifurcação. As imagens coletadas nos CIs eram gravadas e remetidas para o Centro de Leitura de ultrassonografia de São Paulo (CI SP). Nesta análise foi considerada a média das medidas obtidas da EIMC. A leitura do exame foi centralizada e automatizada, utilizando-se o software MIATM com imagens de três ciclos cardíacos, sendo o valor do EIMC calculado pela média das carótidas direita e esquerda. (Mill et al., 2013) Neste estudo o EIMC foi definido como como variável contínua (mm) na regressão linear e como acima do *percentil 75* nos modelos logísticos. (Santos et al., 2014)

3.7. Atividade física

A atividade física foi classificada de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) usando a versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física (QIAF), em consonância com o estudo de validação de Matsudo et al. (2001) na população de adultos brasileiros. Sendo os fisicamente ativos definidos como aqueles com pelo menos 150 minutos de atividade aeróbica de intensidade moderada ou 75 min de alta intensidade ou combinação equivalente de ambos a cada semana. Os parcialmente ativos foram classificados como aqueles abaixo do limite anterior estabelecido e os inativos (sedentários). (Matsudo et al., 2001)

3.8. Antropometria

As medidas antropométricas no ELSA-Brasil incluíram peso, altura, circunferência da cintura (CC) e quadril, altura sentada e circunferência do pescoço, coletadas de acordo com técnicas consolidadas. (Lohman et al., 1988) O índice de massa corporal (IMC) foi

calculado a partir do peso (kg) dividido pelo quadrado da estatura (m²). (Mill et al., 2013) A CC foi medida utilizando equipamento e técnicas padronizadas. (Lohman et al, 1988; CDC, 2007) Neste estudo as principais variáveis antropométricas de interesse foram a CC e o IMC.

3.9. Medida da pressão arterial casual

A pressão arterial foi medida após repouso de cinco minutos, com o participante sentado em ambiente silencioso com temperatura controlada (20°C-24°C) utilizando esfigmomanômetro oscilométrico automático (Omron HEM 705CPINT) validado. (Bensenor et al., 2013) Três medidas foram obtidas a intervalos de um minuto. A média das duas últimas medidas foi considerada como pressão arterial casual. (Mill et al, 2013) O diagnóstico de hipertensão foi definido como uso de medicação anti-hipertensiva ou pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg.

3.10. Dislipidemia

Dislipidemia foi definida com o uso de medicação para tratamento do colesterol ou um LDL-colesterol ≥ 130 mg/dL. O colesterol total e o HDL-colesterol foram dosados por método enzimático colorimétrico e os triglicerídeos (glicerol-fosfato peroxidase) foram medidos por ensaio enzimático colorimétrico (Siemens, Deerfield, USA). O LDL-colesterol foi calculado pela equação de *Friedman* exceto quando acima de 400 mg/dL, nestes casos foi usado um ensaio enzimático colorimétrico (ADVIA 1200; Siemens). (Fedeli et al., 2013)

3.11. Outras variáveis

As características sociodemográficas incluídas nesta análise foram: sexo, idade ou estrato etário (anos), nível educacional (menos que o ensino médio, ensino médio e algum ensino superior e ensino superior completo ou mais) e raça autorrelatada (branco, pardo, preto, amarelo e indígena). Tabagismo e consumo de álcool foram categorizados como: nunca, passado e atual. (Aquino et al., 2012)

3.12. Análise estatística

Variáveis categóricas foram apresentadas como números e proporções e analisadas por meio do teste do qui-quadrado. Variáveis contínuas foram apresentadas como média (desvio padrão) e comparadas usando-se o teste da ANOVA quando apresentavam distribuição normal; e para mediana e intervalo interquartil, quando possuíam distribuição não normal, foram aplicados testes não-paramétricos (Teste de Kruskal-Wallis).

Os participantes foram distribuídos em 4 grupos: sem doença, apenas com hipotireoidismo subclínico, apenas com hipertireoidismo subclínico, apenas com diabetes e com doença subclínica mais diabetes.

3.12.1 Testes estatísticos para avaliação da Espessura de Íntima-média das carótidas

A associação dos grupos foi estudada, por um modelo de regressão linear, com a EIMC em sua forma contínua e seus resultados expressos como o valor de Beta (Intervalo de Confiança de 95% - IC 95%) na forma sem ajuste, ajustado para variáveis sociodemográficas (idade por estrato, sexo, escolaridade e raça autorrelatada - Modelo 1) e com ajuste multivariado (Modelo 1 somado as variáveis índice de massa corporal,

hipertensão, dislipidemia, tabagismo e atividade física - Modelo 2). Para os modelos logísticos a variável dependente foi a EIMC em sua forma categórica – $EIMC \geq \textit{percentil}$ 75% (P75) – e seus resultados apresentados como Razão de Chances e IC 95% sem ajuste, com ajuste por variáveis sociodemográficas (Modelo 1) e ajuste multivariado (Modelo 2) já descritos.

3.12.2. Testes estatísticos para a avaliação do escore de cálcio coronário

Na avaliação do CAC como variável categórica foi utilizada a mesma estrutura da EIMC (RC, IC 95%) com os modelos sem ajuste, ajuste sociodemográfico (estrato etário, sexo, nível educacional e raça autorrelatada - Modelo 1) e ajuste multivariado (Modelo 1 mais fatores de risco cardiovascular que incluíam: índice de massa corporal, hipertensão, dislipidemia, tabagismo e atividade física). Para a construção do modelo de regressão logística foi considerada como variável dependente o cálcio coronário expresso pelo escore de Agatston ($CAC=0$ ou $CAC>0$; $CAC<100$ ou $CAC\geq 100$).

Para o $CAC+1$ foi calculado o logaritmo na base 10 do CAC com utilização de modelos lineares sendo seus resultados apresentados como Beta mais IC 95% com e sem ajustes descritos anteriormente.

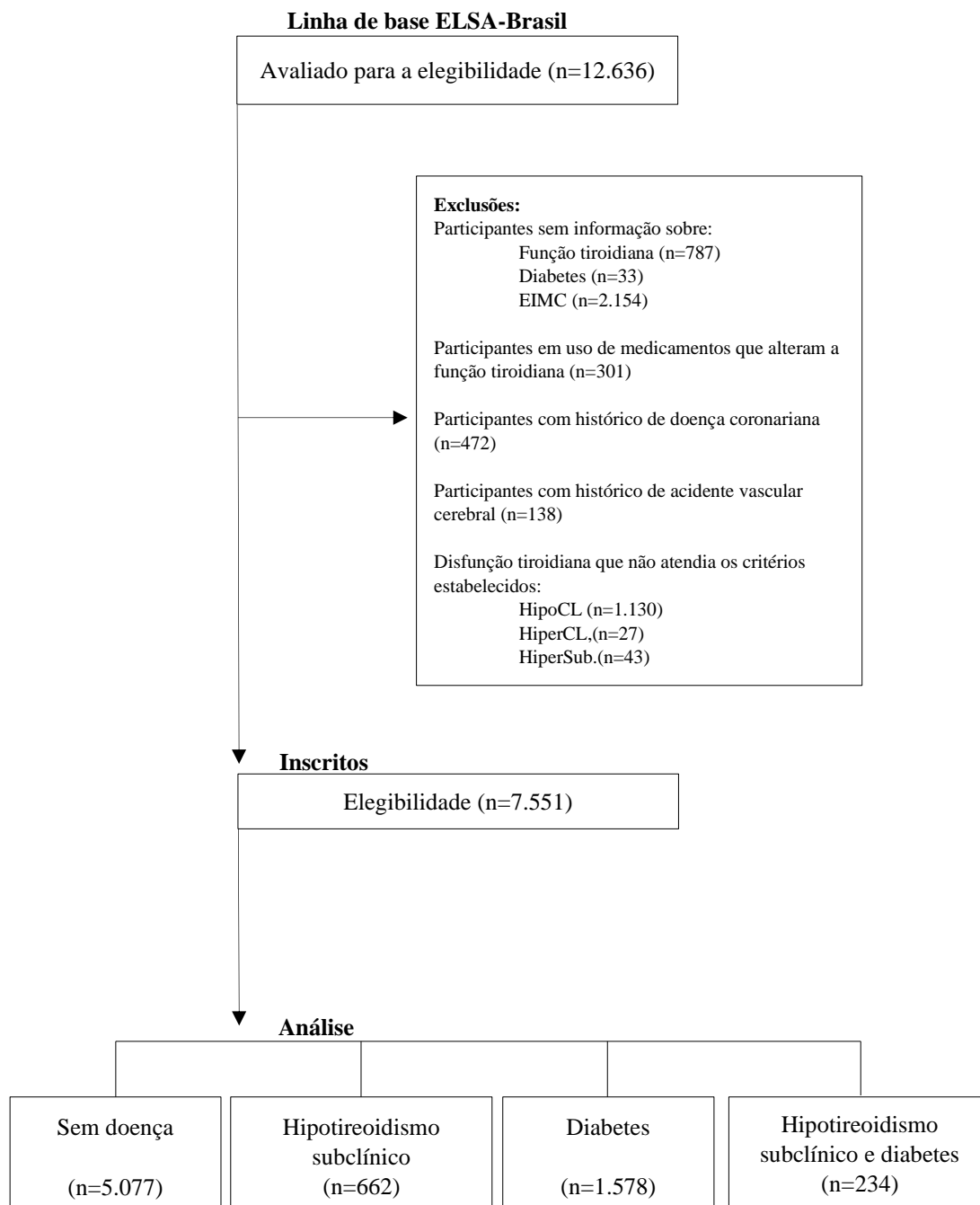
Todas as análises foram realizadas utilizando o pacote estatístico para Ciências Sociais SPSS (IBM) versão 25.0 e foi considerado um p-valor de 5% como significativo ($p<0,05$).

4. RESULTADOS

4.1. Resultados obtidos sobre a Espessura da Íntima-média das carótidas

Na análise do hipotireoidismo subclínico, de 12.636 participantes que compareceram na terceira visita (2017-2019), foram excluídos indivíduos sem informação sobre: disfunção tiroídiana (787), diabetes (33), EIMC (2.154). Também foram retirados da análise, aqueles que estavam em uso de medicamentos que alteram a função tiroídiana (301), com histórico de doença coronariana (472), com história de acidente vascular cerebral (138), com hipotireoidismo clínico (1.130), com hipertireoidismo clínico (27), com hipertireoidismo subclínico (43), resultando em uma amostra remanescente de 7.751 sujeitos de pesquisa: 5.077 não apresentavam doença, 662 com apenas hipotireoidismo subclínico, 1.578 com apenas diabetes e 234 com ambas as doenças – diabetes e hipotireoidismo subclínico. (Figura 1)

Figura 1. Fluxograma de participantes incluídos na análise da EIMC - ELSA-Brasil - 2017 a 2019



HiperCL: Hipertireoidismo Clínico.
 HiperSub: Hipertireoidismo Subclínico.
 HipoCL: Hipotireoidismo Clínico.

A tabela 3 apresenta as características gerais e clínicas de acordo com a presença do hipotireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças, além do grupo sem nenhuma doença. Um aumento progressivo foi observado nas variáveis: idade por estrato, IMC, medida da CC e EIMC como variável contínua (P para tendência $<0,0001$) do subgrupo sem doença até o grupo com ambas as doenças (diabetes e hipotireoidismo subclínico em um mesmo paciente).

Sobre os aspectos demográficos, a frequência de mulheres foi significativamente menor nos subgrupos de pacientes com diabetes e com ambas as doenças ($P<0,0001$), enquanto a frequência da raça preta autorrelatada foi menor no subgrupo com hipotireoidismo subclínico ($P<0,0001$). Ainda, para os fatores de risco cardiovascular, a frequência de pacientes hipertensos foi mais elevada nos grupos com pacientes com diabetes. ($P<0,0001$) e com ambas as doenças ($P<0,0001$), enquanto dislipidemia apresentou-se mais frequente nos participantes que apresentavam ambas as doenças ($P<0,0001$). Apesar de o consumo de álcool diminuir ao longo dos subgrupos ($p<0,0001$), a frequência dos participantes que nunca fumaram foi mais baixa nos subgrupos com diabetes ou com ambas as doenças ($P<0,0001$).

Tabela 3 - Características gerais e clínicas da amostra de acordo com a presença ou não de hipotireoidismo subclínico e diabetes - ELSA-Brasil - 2017 a 2019

| | SEM DOENÇA | HIPOSUB | DIABETES | AMBOS | P-VALOR |
|--------------------------------------|----------------|-----------------|---------------------|---------------------|---|
| | N = 5.077 | N = 662 | N = 1.578 | N = 234 | |
| Idade (anos) | 57,5 (8,4) * | 59,5 (8,6) *†‡ | 60,6 (8,4) *†§ | 63,6 (8,6) * ‡§ | <0,0001 p para tendência <0,0001 |
| Idade por estrato | | | | | |
| 35-44 | 195 (3,8) a | 17 (2,6) a, b | 23 (1,5) b, c | 1 (0,4) c | |
| 45-54 | 1.855(35,5) a | 189 (28,5) b | 389 (24,7) c | 34 (14,5) c | |
| 55-64 | 1.960 (38,6) a | 265 (40,0) a, b | 683 (43,3) b | 106 (40,9) a, b | <0,0001 |
| 65-74 | 895 (17,6) a | 163 (24,6) b | 376 (23,8) b | 82 (35,0) c | |
| 75-84 | 172 (3,4) a | 28 (4,2) b | 107 (6,8) b | 26 (11,1) c | |
| Mulheres (%) | 2.838 (55,9) a | 340 (51,4) b | 730 (43,6) c | 100 (42,7) c | <0,0001 |
| Raça autorrelatada (%) | | | | | |
| Branco | 2.882 (57,4) a | 420 (64,1) b | 763 (48,8) c | 126 (54,1) a, c | |
| Pardo | 1.276 (25,4) a | 154 (23,5) a | 421 (26,9) a | 62 (26,6) a | |
| Negro | 703 (14) a | 59 (9) b | 299 (19,1) c | 33 (14,2) a, c | <0,0001 |
| Asiático | 130 (2,6) a | 14 (2,1) a | 65 (4,2) b | 7 (3,0) a, b | |
| Indígena | 31 (0,6) a | 8 (1,2) a, b | 16 (1,0) a, b | 5 (2,1) b | |
| Escolaridade | | | | | |
| Menos que o ensino médio | 408 (8,0) a | 66 (10,0) a | 237 (15,0) b | 39 (16,7) b | |
| Ensino médio e algum ensino superior | 1.771 (34,9) a | 221 (33,4) a | 590 (37,4) a, b | 102 (43,6) b | <0,0001 |
| Superior completo ou mais | 2.898 (57,1) a | 375 (56,6) a | 751 (47,6) b | 93 (39,7) c | |

| | | | | | |
|--|-----------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| Índice de Massa Corporal (IMC) kg/m ² | 27,1 (4,6) * | 27,6 (5,0) † | 29,6 (5) * † | 29,3 (4,9) †* | <0,0001 p para tendência <0,0001 |
| Circunferência da cintura (cm) | 93,4 (12,4) * | 94,4 (12,6) † | 101,8 (12,8) * † | 101,7 (12,5) * † | <0,0001 p para tendência <0,0001 |
| Hipertensão (%) | 1.849 (36,5) a | 251 (38,1) a | 1.004 (63,9) b | 143 (61,4) b | <0,0001 |
| Dislipidemia (%) | 2.302 (45,3) a | 321 (48,5) a, b | 824 (52,3) b | 129 (55,1) c | <0,0001 |
| Tabagismo (%) | | | | | |
| Nunca | 3.158 (62,4) a | 427 (64,8) a | 826 (52,5) b | 139 (59,4) a | |
| Passado | 1.388 (27,4) a | 184 (27,9) a | 575 (36,6) b | 85 (36,3) b | <0,0001 |
| Atual | 517 (10,2) a | 48 (7,3) b | 171 (10,9) a | 10 (4,3) b | |
| Consumo de álcool (%) | 3.479 (68,7) a | 438 (66,3) a, b | 962 (63,3) b, c | 134 (57,5) c | <0,0001 |
| Atividade física (%) | | | | | |
| Leve | 3.363 (66,4) a | 442 (67,0) a | 1.146 (72,9) b | 167 (71,4) a, b | |
| Moderado | 1.129 (22,3) a | 156 (23,6) a | 317 (20,2) a | 51 (21,8) a | <0,0001 |
| Vigoroso | 569 (11,2) a | 62 (9,4) a, b | 108 (6,9) c | 16 (6,8) b, c | |
| Espessura íntima média das carótidas (mm) | 0,66 (0,13) * | 0,67 (0,13) † | 0,71 (0,16) * † | 0,73 (0,20) * † | <0,0001 p para tendência <0,0001 |
| Espessura íntima média das carótidas ≥P75% | 986 (19,4) a | 135 (20,4) a | 547 (34,7) b | 86 (36,8) b | <0,0001 |

HIPOSUB: Hipotireoidismo subclínico.

IIQ: Intervalo interquartil.

AMBAS: considera-se diabetes e hipotireoidismo subclínico.

Para idade, *Sem doença ≠ *HipoSub, *Diabetes e *Ambas as doenças, para todas p<0,0001; †HipoSub ≠ †Diabetes, p=0,02; ‡HipoSub ≠ ‡Ambas as doenças, p<0,0001; §Diabetes ≠ §Ambas as doenças, p<0,0001;

Para IMC, *Sem doença ≠ *Diabetes e *Ambas as doenças, p<0,0001 para ambas; †HipoSub ≠ †Diabetes ou †Ambas as doenças, p<0,0001 para ambos;

Para CC, *Sem doença ≠ *Diabetes e *Ambas as doenças, p<0,0001 para ambas; †HipoSub ≠ †Diabetes ou †Ambas as doenças, p<0,0001 para ambas;

Para EIMC, *Sem doença ≠ *Diabetes e *Ambas as doenças, p<0,0001 para ambas; †HipoSub ≠ †Diabetes ou †Ambas as doenças, p<0,0001 para ambas;

A tabela 4 apresenta a análise de associação do hipotireoidismo subclínico, diabetes a ambas as doenças com a EIMC usando como referência o subgrupo sem nenhuma das duas doenças. Houve uma associação entre diabetes e $EIMC \geq \text{percentil } 75$ nos modelos logísticos sem e com ajuste sociodemográfico e multivariado para fatores de risco cardiovasculares (RC: 1,49; IC 95%, 1,30-1,71). Nenhuma outra associação foi encontrada.

Tabela 4 - Razão de Chances (IC 95%) da associação do diabetes, hipotireoidismo subclínico e ambas as doenças com a EIMC >P75% - ELSA-Brasil - 2017 a 2019

| | SEM AJUSTE | MODELO 1 | MODELO 2 |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Sem doença | 1,0 (Referência) | 1,0 (Referência) | 1,0 (Referência) |
| Hipotireoidismo subclínico | 1,05 (0,87-1,30) | 0,92 (0,75-1,14) | 0,93 (0,75-1,16) |
| Diabetes | 2,20 (1,94-2,49) | 1,72 (1,50-1,96) | 1,49 (1,30-1,71) |
| Diabetes e hipotireoidismo subclínico | 2,41 (1,83-3,17) | 1,47 (1,10-1,97) | 1,33 (0,99-1,70) |

EIMC: espessura de íntima-média das carótidas.

MODELO 1: ajustado para idade por estrato, sexo, raça autorrelatada e educação.

MODELO 2: modelo 1 somado ao ajuste para as variáveis: IMC, hipertensão, dislipidemia, tabagismo e atividade física.

O modelo de regressão linear (tabela 5) apresentou uma associação da EIMC contínua com o subgrupo de pacientes com diabetes (Beta: 0,019; IC 95%, 0,012-0,027, $P < 0,0001$) e, também, com o subgrupo que apresentava ambas as doenças (Beta: 0,03; 95% IC, 0,010-0,047, $P < 0,0001$).

Também foi analisado se havia uma interação entre diabetes e hipotireoidismo subclínico nos valores da EIMC. No entanto, nenhuma interação significativa em termos de valores contínuos para EIMC foi encontrada ($P = 0,29$), nem para análise categórica de $EIMC \geq \text{percentil } 75$ ($p = 0,92$).

Tabela 5 - Beta (IC 95%) da associação do diabetes, hipotireoidismo subclínico e ambas as doenças com a EIMC contínuo - ELSA-Brasil - 2017 a 2019

| | SEM AJUSTE | MODELO 1 | MODELO 2 |
|---------------------------------------|--|--|--|
| Sem doença | 1,0 (Referência) | 1,0 (Referência) | 1,0 (Referência) |
| Hipotireoidismo subclínico | 0,008 (-0,003 a 0,02) P = 0,16 | -0,002 (-0,012 a 0,009) P = 0,77 | 0,000 (-0,011 a 0,01) P = 0,96 |
| Diabetes | 0,051 (0,043 a 0,059) P < 0,0001 | 0,030 (0,023 a 0,038) P < 0,0001 | 0,019 (0,012 a 0,027) P < 0,0001 |
| Diabetes e hipotireoidismo subclínico | 0,073 (0,055 a 0,092) P < 0,0001 | 0,036 (0,018 a 0,053) P < 0,0001 | 0,03 (0,010 a 0,047) P < 0,0001 |

EIMC: Espessura de íntima-média das carótidas.

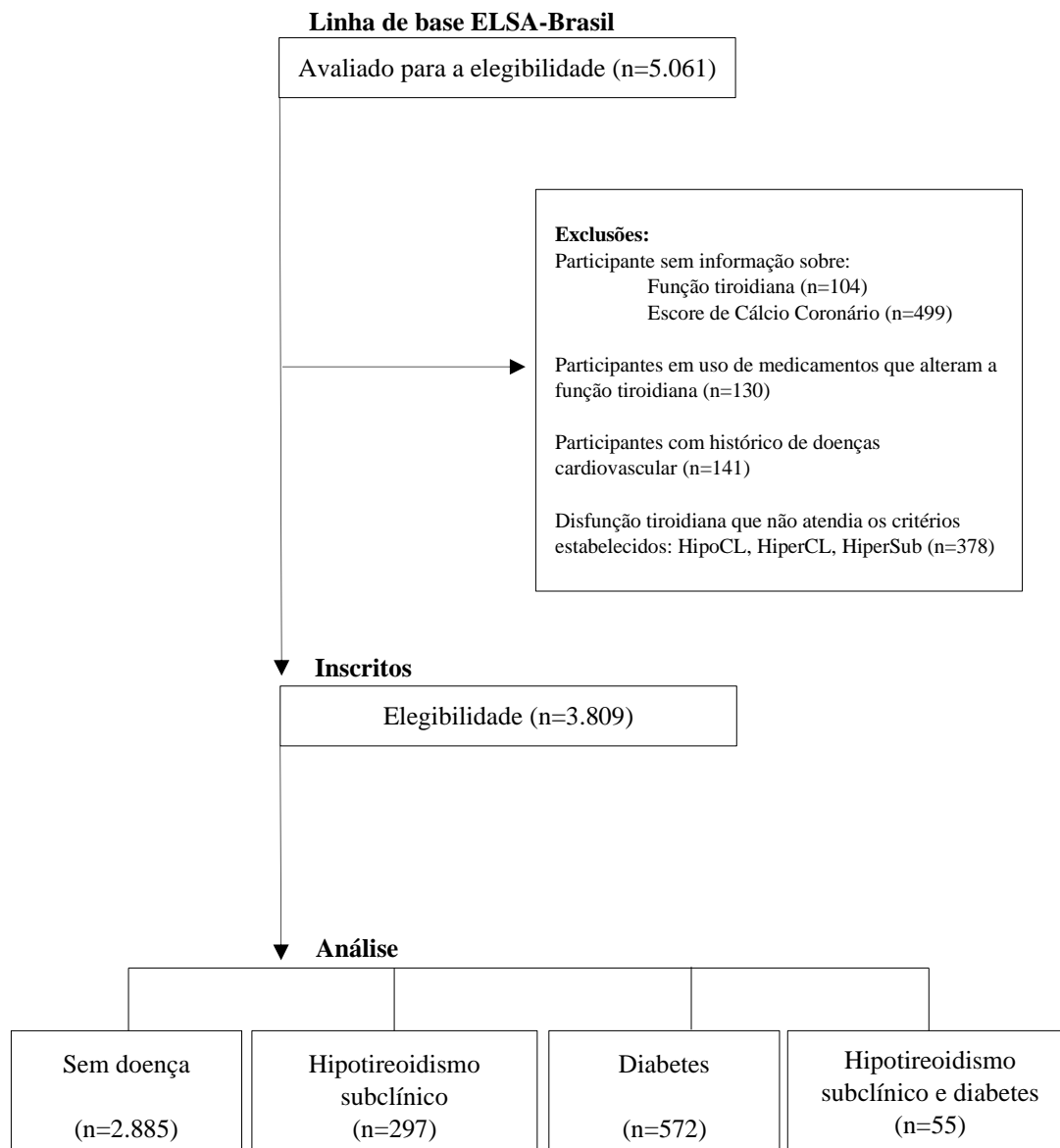
MODELO 1: ajustado para idade por estrato, sexo, raça autorrelatada e educação.

MODELO 2: modelo 1 somado ao ajuste para as variáveis: IMC, hipertensão, dislipidemia, tabagismo e atividade física.

4.2. Resultados obtidos sobre o escore de cálcio coronário

Na figura 2 é possível acompanhar as exclusões e formação dos grupos finais desta análise, que foi realizada a partir das informações de uma subamostra de participantes do ELSA-Brasil, provenientes do CI SP (N=5.061). Destes, 4.547 tinham registro de informação sobre o escore de cálcio coronário na linha de base, 2008-2010. Foram excluídos indivíduos: sem informações sobre função tireoidiana (104) e escore de cálcio coronário (499), em uso de medicamentos que podem alterar a função tireoidiana (130), história prévia de doença cardiovascular (141) e aqueles que apresentavam hipertireoidismo clínico, hipertireoidismo subclínico e hipotireoidismo clínico (378). Sendo assim, 3.809 participantes foram incluídos nesta análise e distribuídos nos subgrupos: sem doença (2.885), apenas hipotireoidismo subclínico (297), apenas diabetes (572) e ambas as doenças (55).

Figura 2. Fluxograma de participantes incluídos na análise do CAC - ELSA-Brasil - 2008 a 2010



HiperCL: Hipertireoidismo Clínico.
 HiperSub: Hipertireoidismo Subclínico.
 HipoCL: Hipotireoidismo Clínico.

A tabela 6 descreve as características da linha de base dos subgrupos: sem doença, hipotireoidismo subclínico, diabetes, e com ambas as doenças para esta análise. Idade, IMC e CC foram progressivamente maiores ao longo dos subgrupos (P para tendência de todas: $<0,0001$). Sobre as variáveis demográficas, a frequência de mulheres foi menor no subgrupo de participantes com diabetes; a frequência de participantes brancos também foi menor nos pacientes com diabetes e nos com elevada escolaridade ($P<0,0001$ para as três comparações). Na análise dos fatores de risco cardiovascular, cabe mencionar que participantes tabagistas atuais foram menos frequentes no subgrupo de participantes com hipotireoidismo subclínico ($P<0,0001$). Além disso, hipertensão e dislipidemia apresentaram altas frequências nos grupos com apenas diabetes e também com ambas as doenças ($P<0,0001$). Os participantes com apenas diabetes apresentaram alta frequência de $CAC>0$ quando comparado aos demais grupos ($P<0,0001$).

Tabela 6 - Características gerais e clínicas da amostra de acordo com a presença ou não do hipotireoidismo subclínico ou diabetes - ELSA-Brasil - 2008 a 2010

| | SEM DOENÇA | HIPOSUB | DIABETES | AMBAS | P-VALOR |
|---|-----------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|---|
| | N = 2.885 | N = 297 | N = 572 | N = 55 | |
| Idade (anos) | 49,5 (8,5) * † | 51 (8,6) * ‡# | 54,4 (8,9) †‡ | 55 (9,3) †‡# | <0,0001 p para tendência <0,0001 |
| Mulheres (%) | 1.548 (53,7) | 155 (52,2) | 233 (40,7) | 35 (63,6) | <0,0001 |
| Raça autorrelatada (%) | | | | | |
| Branco | 1677 (58,8) | 187 (63,2) | 276 (49,1) | 33 (62,3) | |
| Pardo | 632 (22,2) | 66 (22,3) | 135 (24,0) | 10 (18,9) | |
| Preto | 399 (14,0) | 29 (9,8) | 102 (18,1) | 7 (13,2) | <0,0001 |
| Amarelo | 112 (3,9) | 10 (3,4) | 43 (7,7) | 2 (3,8) | |
| Indígena | 30 (1,1) | 4 (1,4) | 6 (1,1) | 1 (1,9) | |
| Escolaridade | | | | | |
| Menos que o fundamental | 384 (13,3) | 49 (16,5) | 136 (23,8) | 13 (23,6) | |
| Ensino médio e superior incompleto | 1231 (42,7) | 116 (39,1) | 228 (39,9) | 24 (43,6) | <0,0001 |
| Superior completo ou Mais | 1270 (44,0) | 132 (44,4) | 208 (12,8) | 18 (32,7) | |
| Índice de Massa Corporal (kg/m ²) | 26.7 (4,6) * | 27.5 (5,1) *† | 29.5 (5,1) * † | 30.6 (6,2) *† | <0,0001 p para tendência <0,0001 |
| Circunferência da cintura (cm) | 88.4 (11,9) * | 90 (12,5) † | 96.8 (12,4) * † | 97,3 (14,4) *† | <0,0001 p para tendência <0,0001 |
| Hipertensão (%) | 676 (23,4) | 77 (25,9) | 329 (57,5) | 31 (56,4) | <0,0001 |
| Dislipidemia (%) | 1156 (40,1) | 113 (38,0) | 299 (52,3) | 27 (49,1) | <0,0001 |
| Tabagismo (%) | | | | | |

| | | | | | |
|---------------------------------|--------------|-----------------|-------------------|------------|---------|
| Nunca | 1559 (54,0) | 170 (57,2) | 279 (48,8) | 34 (61,8) | |
| Passado | 827 (28,7) | 105 (35,4) | 194 (34,4) | 15 (17,3) | <0,0001 |
| Atual | 506 (16,6) a | 22 (7,4) | 96 (16,8) | 6 (10,9) b | |
| Consumo de álcool (%) | | | | | |
| Nunca | 332 (11,5) | 38 (12,8) | 69 (12,1) | 10 (18,2) | |
| Passado | 538 (18,6) | 54 (18,2) | 122 (21,3) | 11 (20,0) | 0,48 |
| Atual | 2015 (69,8) | 205 (69) | 381 (66,6) | 34 (61,8) | |
| Atividade física (%) | | | | | |
| Ativo | 2.184 (78,7) | 214 (75,6) | 447 (79,7) | 41 (80,4) | |
| Insuficientemente ativo | 364 (13,1) | 40 (14,1) | 68 (12,1) | 8 (15,7) | 0,70 |
| Inativo | 228 (8,2) | 29 (10,2) | 46 (8,2) | 2 (3,9) | |
| CAC >0 | 708 (24,5) | 78 (26,3) | 263 (46,0) | 17 (30,9) | <0,0001 |
| CAC (Agatston) mediana (IQR) | 0 (0-0) | 0 (0-1) | 0 (0-56) | 0 (0-26) | <0,0001 |

HIPOSUB: Hipotireoidismo subclínico.

IIQ = Intervalo interquartil.

AMBAS: considera-se diabetes e hipotireoidismo subclínico.

Para idade, *Sem doença ≠ HipoSub, $p=0,04$; †Sem doença ≠ †Diabetes e †Ambas as doenças, $p<0,0001$; ‡HipoSub ≠ ‡Apenas diabetes, $p<0,0001$; #HipoSub ≠ #Ambas as doenças, $p=0,03$.

Para IMC, *Sem doença ≠ Apenas *Diabetes e *Ambas as doenças, $p<0,0001$ para ambas; †Apenas HipoSub ≠ †Apenas diabetes ou †Ambas as doenças, $p<0,0001$ para ambos.

Para CC, *Sem doença ≠ Apenas *diabetes e *ambas as doenças, $p<0,0001$ para ambos; †HipoSub ≠ †Apenas diabetes e †Ambas as doenças, $p<0,0001$ para ambas.

Para EIMC, †*em doença ≠ diabetes e ambas as doenças, $p<0,0001$ para ambas; †HipoSub ≠ †diabetes ou †ambas as doenças, $p<0,0001$ para ambas.

A Razão de Chances (tabela 7) para a associação entre o hipotireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças com o CAC usando o subgrupo sem doenças como a referência estão apresentadas abaixo. No modelo logístico, houve associação entre diabetes e CAC>0, mesmo após os ajustes sociodemográficos e multivariado (RC: 1,31; IC 95%, 1,05-1,63). No entanto, nenhuma associação foi encontrada nos participantes que apresentavam apenas o hipotireoidismo subclínico (0,94; IC 95%, 0,69-1,29) ou com ambas as doenças (RC, 0,63; IC 95%, 0,32-1,23).

Tabela 7 - A Razão de Chances (IC 95%) da associação do hipotireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças com o escore de cálcio coronário expresso como CAC> 0 e CAC>100 - ELSA-Brasil - 2008 a 2010

| | SEM AJUSTE | MODELO 1 | MODELO 2 |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| CAC>0 | | | |
| Hipotireoidismo subclínico | 1,15 (0,89-1,49) | 0,95 (0,70-1,28) | 0,94 (0,69-1,29) |
| Diabetes | 2,65 (2,23-3,15) | 1,68 (1,37-2,07) | 1,31 (1,05-1,63) |
| Diabetes e hipotireoidismo subclínico | 1,20 (0,68-2,12) | 0,79 (0,41-1,52) | 0,63 (0,32-1,23) |

CAC: cálcio coronário.

MODELO 1: ajustado para idade, sexo, raça autorrelatada, e educação.

MODELO 2: modelo 1 somado ao ajuste para as variáveis: tabagismo, consumo de álcool e dislipidemia.

No modelo de regressão linear (tabela 8), mesmo com o ajuste multivariado, foi possível confirmar a associação entre diabetes com o Log (CAC+1) (Beta: 0,236; IC 95%, 0,163-0,403). Nenhuma outra associação significativa foi encontrada considerando apenas hipotireoidismo subclínico ou ambas as doenças. Nenhuma interação foi encontrada entre diabetes e hipotireoidismo subclínico na RC de CAC>0 (P=0,29) ou Log (CAC+1) (P=0,11).

Tabela 8 - Beta (IC 95%) da associação do hipotireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças com Log CAC+1 - ELSA-Brasil - 2008 a 2010

| | SEM AJUSTE | MODELO 1 | MODELO 2 |
|---------------------------------------|---|---|---|
| Hipotireoidismo subclínico | 0,058 (-0,041 a 0,156) P = 0,25 | 0,040 (0,304 a 0,449) P = 0,40 | 0,026 (-0,069 a 0,120) P = 0,60 |
| Diabetes | 0,440 (0,366 a 0,513) P <0,0001 | 0,377 (0,304 a 0,449) P <0,0001 | 0,236 (0,163 a 0,403) P <0,0001 |
| Diabetes e hipotireoidismo subclínico | 0,154 (-0,66 a 0,373) P = 0,17 | 0,189 (-0,026 a 0,403) P = 0,08 | 0,042 (-0,176 a 0,259) P = 0,71 |

CAC: cálcio coronário.

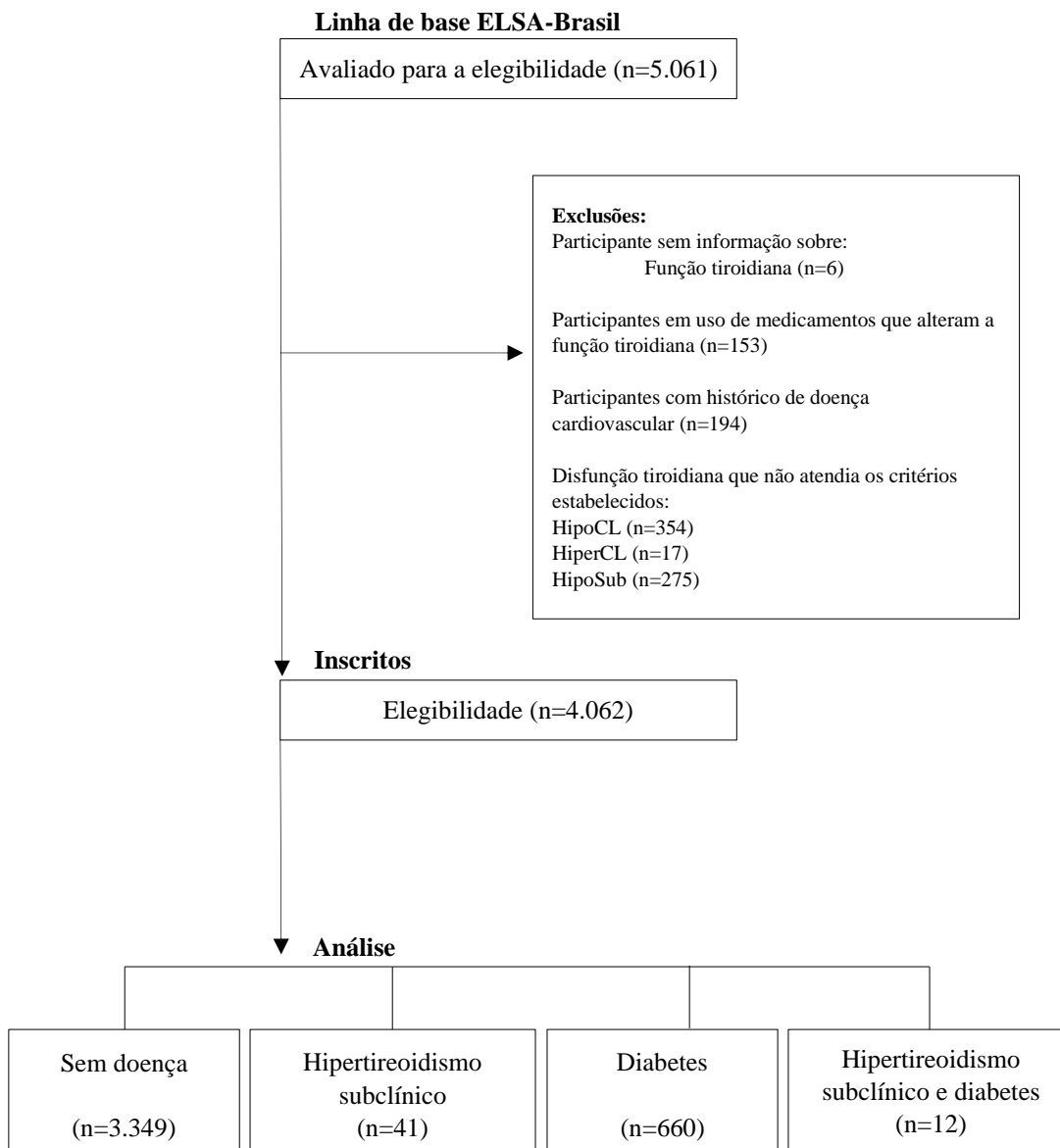
MODELO 1: ajustado para idade, sexo, raça autorrelatada, e educação.

MODELO 2: modelo 1 somado ao ajuste para as variáveis: tabagismo, consumo de álcool e dislipidemia.

4.3. Resultados da primeira análise considerando o hipertireoidismo subclínico

De 5.061 participantes do CI SP, foram excluídos: 194 com história de doença cardiovascular, 153 que usavam medicamentos que alteram a função tiroídiana, 6 participantes sem informação da função tiroídiana, 354 com hipotireoidismo subclínico, 17 com hipertireoidismo clínico e 275 com hipotireoidismo subclínico, resultando em uma amostra remanescente de 4.062 participantes que foi distribuída nos seguintes subgrupos: sem doença (3.349), hipertireoidismo subclínico (41), diabetes (660), ambas as doenças (12).

Figura 3. Fluxograma de participantes incluídos na análise do hipertireoidismo subclínico - ELSA-Brasil - 2008 a 2010



HiperCL: Hipertireoidismo Clínico.

HiperSub: Hipertireoidismo Subclínico.

HipoCL: Hipotireoidismo Clínico.

A tabela 9 apresenta resultados da linha de base para características clínicas e demográficas de acordo com a presença ou não de diabetes e hipertireoidismo subclínico. As mulheres foram mais frequentes no subgrupo que apresentava hipertireoidismo subclínico e ambas as doenças ($P < 0,0001$). Idade, IMC, CC foram altos em participantes com diabetes quando comparados àqueles sem doença, no entanto, nenhuma diferença foi observada quando comparado ao subgrupo com ambas as doenças.

O subgrupo com hipertireoidismo subclínico e com ambas as doenças foi caracterizado por uma frequência mais elevada de pretos e amarelos comparados a brancos e pardos ($P < 0,0001$). O subgrupo com ambas as doenças se associou a uma frequência mais elevada de baixa escolaridade e de hipertensão ($P < 0,0001$ para ambas). Apesar do subgrupo com diabetes ter apresentado as maiores frequências de $CAC > 0$ e $CAC \geq 100$ ($P < 0,0001$), os valores mais elevados de EIMC estavam presentes no subgrupo que apresentava ambas as doenças ($P < 0,0001$).

Tabela 9 - Características gerais e clínicas da amostra de acordo com a presença ou não de diabetes ou hipertireoidismo subclínico - ELSA-Brasil - 2008 a 2010

| | SEM DOENÇA | HIPERSUB | DIABETES | AMBAS | P-VALOR |
|---|----------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---|
| | N = 3.349 | N = 41 | N = 660 | N = 12 | |
| Idade (anos) | 50,1 ± 8,7*† | 52,7 ± 9,5 | 54,7 ± 8,7* | 54,4 ± 8,8† | <0,0001 P para tendência <0,0001 |
| Mulheres (%) | 1.845 (53,7) a | 25 (61) a | 297 (42,1) b | 9 (75) a | <0,0001 |
| Raça autorrelatada (%) | | | | | |
| Branco | 2.036 (59,9) a | 20 (50) a, b, c | 347 (50,2) c | 2 (18,2) b | |
| Pardo | 731 (21,5) a | 5 (12,5) a | 161 (23,3) a | 3 (27,3) a | |
| Preto | 459 (13,5) a | 11 (27,5) b | 127 (18,4) b | 3 (27,3) a, b | <0,0001 |
| Amarelo | 134 (3,9) a | 4 (10) a, b, c | 47 (6,8) c | 3 (27,3) b | |
| Indígena | 37 (0,9) a | 0 (0) a | 9 (1,3) a | 0 (0) a | |
| Nível educacional | | | | | |
| Menos que o fundamental | 470 (13,7) a | 6 (14,6) a, b | 180 (25,6) b | 4 (33,3) b | |
| Ensino médio e superior incompleto | 1.396 (40,6) a | 15 (36,6) a | 275 (39,1) | 3 (25) a | <0,0001 |
| Superior completo ou mais | 1.570 (45,7) a | 20 (48,8) a, b | 249 (35,4) b | 5 (41,7) a, b | |
| Índice de Massa Corporal (kg/m ²) | 26,8 ± 4,6* | 26,3 (4,7) † | 29,5 ± 5,1*† | 28,2 ± 5,1 | <0,0001 p para tendência <0,0001 |
| Circunferência da cintura (cm) | 88,6 ± 12,2* | 86,6 ± 10,9† | 96,9 ± 12,5*† | 93,3 ± 15,1 | <0,0001 p para tendência <0,0001 |
| Hipertensão (%) | 845 (24,6) a | 11 (26,8) a | 417 (59,3) b | 10 (83,3) a | <0,0001 |
| Dislipidemia (%) | 1.394 (40,6) a | 16 (39) a, b | 382 (54,3) b | 6 (50) a,b | <0,0001 |

| | | | | | |
|--|----------------|----------------|---------------------|----------------------|---|
| Tabagismo (%) | | | | | |
| Nunca | 1.872 (54,5) a | 13 (31,7) b | 339 (48,2) c | 6 (50) a, b, c | |
| Passado | 983 (28,6) a | 16 (39) a, b | 244 (34,7) b | 4 (33,3) a, b | 0,003 |
| Atual | 581 (16,9) a | 12 (29,3) b | 121 (17,2) a | 2 (16,7) a, b | |
| Consumo de álcool (%) | | | | | |
| Nunca | 398 (11,6) a | 5 (12,2) a | 92 (13,1) a | 3 (25) a | |
| Passado | 659 (19,2) a | 13 (1,5) b | 163 (23,2) b | 4 (33,3) a, b | 0,01 |
| Atual | 2.378 (69,2) a | 23 (56,1) a, b | 449 (63,8) b | 5 (41,7) b | |
| Atividade física (%) | | | | | |
| Ativo | 2.167 (65,3) a | 24 (61,5) a | 47 (68,2) a | 8 (66,7) a | |
| Insuficientemente Ativo | 370 (11,2) a | 4 (10,3) a | 89 (12,9) a | 1 (8,3) a | 0,22 |
| Inativo | 781 (23,5) | 11 (28,2) a, b | 131 (19) b | 3 (25) a, b | |
| Espessura de íntima-média das carótidas (mm) | 0.59 ± 0.13*† | 0.59 ± 0.1‡# | 0.67 ± 0.15*‡ | 0.71 ± 0.13†# | <0,0001 p para tendência <0,0001 |
| EIMC>P75% | 954 (28,5) a | 9 (22,5) a | 341 (51,1) b | 8 (66,7) b | <0,0001 |
| CAC >0 | 774 (24,8) a | 11 (28,2) a | 280 (45,1) b | 3 (33,3) a, b | <0,0001 |
| CAC>100 | 236 (7,6) a | 5 (12,8) a, b | 107 (17,2) b | 1 (11,1) a, b | <0,0001 |
| CAC (Agatston) mediana (IQR) | 0 (0-51,3) | 0 (0-8) | 0 (0-54) | 0 (0-21,5) | <0,0001 |

HIPERSUB: Hipertireoidismo subclínico.

IIQ = Intervalo interquartil.

AMBAS: considera-se diabetes e hipotireoidismo subclínico.

Para idade, *Sem doença ≠ Apenas diabetes, P <0.0001; †Sem doença ≠ ambas as doenças, P =0.001.

Para IMC, *Sem doença ≠ Apenas diabetes; †Apenas hipotireoidismo ≠ Apenas diabetes.

Para CC, *Sem doença ≠ Apenas diabetes, †Apenas hipotireoidismo ≠ Apenas diabetes.

Para EIMC, *Sem doença ≠ Apenas diabetes P <0.0001, †Sem doença ≠ ambas as doenças, P = 0.007;

‡Apenas hipotireoidismo ≠ Apenas diabetes, P <0.0001; #Apenas hipotireoidismo ≠ Ambas as doenças, P = 0.02.

A tabela 10 apresenta a Razão de Chances para associação entre o hipertireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças com o escore de cálcio coronário. Neste modelo logístico, houve associação de $CAC > 0$ e $CAC \geq 100$ com o subgrupo diabetes nos modelos sem e com ajuste multivariado para fatores de risco sociodemográficos e cardiovasculares (RC:1,51; IC 95%, 1,24-1,84; RC: 1,32; 11,06-1,65 respectivamente). Não foi observada associação entre o escore de cálcio coronário e o grupo com ambas as doenças para $CAC > 0$ e $CAC \geq 100$ (RC: 1,66; 0,45-6,06; RC: 1,90; 0,51-7,05 respectivamente).

Tabela 10 - Razão de Chances (IC 95%) da associação do hipertireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças com o escore de cálcio coronário expresso como $CAC > 0$ e $CAC \geq 100$ - ELSA-Brasil - 2008 a 2010

| | SEM AJUSTE | MODELO 1 | MODELO 2 |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| $CAC > 0$ | | | |
| Hipertireoidismo subclínico | 1,01 (0,52-1,96) | 0,80 (0,38-1,67) | 0,79 (0,37-1,66) |
| Diabetes | 2,33 (1,97-2,76) | 1,47 (1,21-1,78) | 1,51 (1,24-1,84) |
| Diabetes e hipertireoidismo subclínico | 2,18 (0,70-6,77) | 1,07 (0,3-3,84) | 1,66 (0,45-6,06) |
| $CAC \geq 100$ | | | |
| Hipertireoidismo subclínico | 1,09 (0,48-2,47) | 0,89 (0,38-2,14) | 0,85 (0,35-2,05) |
| Diabetes | 2,00 (1,65-2,43) | 1,29 (1,05-1,60) | 1,32 (1,06-1,65) |
| Diabetes e hipertireoidismo subclínico | 2,65 (0,79-8,82) | 1,40 (0,38-5,15) | 1,90 (0,51-7,05) |

CAC: cálcio coronário.

MODELO 1: ajustado para idade, sexo, raça autorrelatada, e educação.

MODELO 2: modelo 1 somado ao ajuste para as variáveis: tabagismo, consumo de álcool e dislipidemia.

A Razão de Chances (tabela 11) para associação entre o hipertireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças e a EIMC estão descritas abaixo. Houve apenas associação do *percentil* ≥ 75 da EIMC com o subgrupo diabetes mesmo após o ajuste multivariado (RC: 1,73; 1,41-2,11), para ambas as doenças houve associação fraca no modelo sem ajuste (RC: 5,11; 1,54-17,0) que perdeu força nos modelos ajustados.

Tabela 11 – Razão de Chances (IC 95%) da associação do hipertireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças com a espessura de íntima-média das carótidas (EIMC) expresso como EIMC > P75% - ELSA-Brasil - 2008 a 2010

| | SEM AJUSTE | MODELO 1 | MODELO 2 |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Hipertireoidismo subclínico | 0,74 (0,35-1,56) | 0,49 (0,22-1,13) | 0,44 (0,19-1,03) |
| Diabetes | 2,65 (2,22-3,15) | 1,79 (1,47-2,17) | 1,73 (1,41-2,11) |
| Diabetes e hipertireoidismo subclínico | 5,11 (1,54-17,0) | 2,61 (0,69-9,82) | 2,29 (0,58-9,05) |

CAC: cálcio coronário.

MODELO 1: ajustado para idade, sexo, raça autorrelatada, e educação.

MODELO 2: modelo 1 somado ao ajuste para as variáveis: tabagismo, consumo de álcool e dislipidemia.

Na tabela 12 está descrito o modelo de regressão linear utilizado para a avaliação da EIMC expressa como uma variável contínua. A associação manteve-se após os ajustes sociodemográficos e cardiovasculares apenas no subgrupo com diabetes. (Beta: 0,03; IC 95%; -0,01 a 0,12). No subgrupo com ambas as doenças não foi encontrada associação após os ajustes. (Beta: 0,05; IC 95%, -0,04 a 0,06).

Tabela 12 - Beta (IC 95%) da associação do hipertireoidismo subclínico, diabetes e ambas as doenças com EIMC - ELSA-Brasil - 2008 a 2010

| | SEM AJUSTE | MODELO 1 | MODELO 2 |
|--|---|---|--|
| Hipertireoidismo subclínico | -0,004 (-0,04 a 0,04) p = 0,001 | -0,02 (-0,06 a 0,01) p = 0,21 | -0,03 (-0,06 a 0,009) p = 0,14 |
| Diabetes | 0,08 (0,07 a 0,20) p < 0,0001 | 0,04 (0,03 a 0,05) p < 0,0001 | 0,03 (-0,01 a 0,12) p < 0,0001 |
| Diabetes e hipertireoidismo subclínico | 0,12 (0,05 a 0,15) p = 0,001 | 0,06 (-0,002 a 0,12) p = 0,06 | 0,05 (-0,04 a 0,06) p = 0,12 |

CAC: cálcio coronário.

MODELO 1: ajustado para idade, sexo, raça autorrelatada, e educação.

MODELO 2: modelo 1 somado ao ajuste para as variáveis: tabagismo, consumo de álcool e dislipidemia.

5. DISCUSSÃO

A hipótese deste estudo consistia na maior frequência de aterosclerose subclínica no subgrupo de participantes que apresentavam ambas as doenças – o diabetes e o hipotireoidismo subclínico – em relação ao grupo sem doença e, também, com somente doença subclínica ou somente diabetes, entretanto, os resultados do estudo não comprovaram nossa hipótese. Os principais achados revelaram uma associação entre valores de CAC e EIMC com aterosclerose subclínica somente no grupo dos pacientes com diabetes, nenhuma outra associação foi encontrada para o CAC, já na análise da EIMC, o subgrupo com ambas as doenças apresentou uma associação no modelo de regressão linear, porém nenhum efeito aditivo desta associação foi observado nos pacientes com ambas as doenças.

Desta forma, nossos resultados não confirmaram a hipótese deste estudo e contrastam com os dados obtidos anteriormente no ELSA-Brasil, onde foi encontrado um efeito aditivo nos pacientes com diabetes e hipotireoidismo subclínico em relação a uma piora do controle autonômico cardíaco, o aumento da variabilidade da frequência cardíaca nos pacientes com ambas as doenças. Adicionalmente, na mesma análise, houve uma interação limítrofe significativa para a associação entre a variabilidade da frequência cardíaca com o subgrupo com ambas as doenças. (Hoshi et al., 2020)

Alguns pontos devem ser destacados a fim de explicar os resultados obtidos nesta análise. Para a análise do CAC foram utilizados os dados da linha de base, entre 2008-2010 com idade média dos participantes em torno de 50 anos, ou seja, ainda jovens. A prevalência do diabetes, do hipotireoidismo subclínico e da aterosclerose subclínica aumentam com o envelhecimento. Nesse sentido, seria importante testar esta hipótese

com os dados de seguimento quando a média da idade dos participantes atingisse um valor maior em que a prevalência das duas doenças fosse mais elevada. A análise da EIMC foi realizada a partir dos dados obtidos na terceira visita, 9 anos após a linha de base, quando a idade média da coorte era em torno 59 anos. Embora a média de idade seja mais elevada na Onda 3, ainda assim, trata-se de uma população relativamente jovem. Inicialmente avaliou-se a associação do EIMC na linha de base, os resultados foram negativos. A ideia de usar os dados da Onda 3 em que foi repetido a análise da EIMC mostrou uma associação clara com o diabetes, mas não com ambas as doenças. Além disso, o ELSA-Brasil é um estudo de coorte ocupacional com grande maioria de trabalhadores ativos com um viés do trabalhador saudável. Por fim, é provável que os possíveis efeitos de interação do hipotireoidismo subclínico e diabetes sejam heterogêneos considerando-se desfechos diversos como, por exemplo, apresentando uma associação aditiva com a variabilidade da frequência cardíaca, mas sem associação em relação a aterosclerose subclínica.

Tanto a análise de Peixoto de Miranda et al. (2016) com os dados obtidos no ELSA-Brasil quanto a metanálise de Gao et al. (2012) confirmou-se a associação entre a EIMC e o hipotireoidismo subclínico. (Gao et al., 2012; Peixoto de Miranda et al., 2016) No entanto, até o momento, não foram encontrados estudos que compararam a aterosclerose subclínica entre indivíduos com ambas as doenças – o diabetes tipo 2 e o hipotireoidismo subclínico. Foi possível identificar apenas um estudo no qual avaliou-se o impacto da tireoidite de Hashimoto e diabetes tipo 1 com a EIMC. Nesse estudo, a análise foi distribuída em 3 subgrupos, os participantes com ambas as doenças, os com apenas tireoidite de Hashimoto e os controles. Foi demonstrado que ambos os grupos de participantes com diabetes (com e sem tireoidite de Hashimoto) apresentavam valores mais altos da EIMC quando comparado ao grupo controle, resultados semelhantes ao

presente estudo. No entanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada em relação aos valores da EIMC entre os grupos com apenas diabetes e ambas as doenças em relação ao grupo controle. (Głowinska-Olszewska et al., 2020) Os resultados negativos podem ser explicados pela inclusão de adolescentes e jovens adultos, atingindo uma média de idade de 17 anos por se tratar de um grupo de pacientes com diabetes tipo I, o que dificulta qualquer associação com a EIMC. Embora estes resultados sejam similares aos obtidos neste estudo, cabe ressaltar que há uma diferença importante na amostragem e no perfil dos participantes deste estudo quando comparado ao ELSA-Brasil, uma vez que foram incluídos participantes com diabetes tipo 1 e muito mais jovens.

Alguns estudos avaliaram a associação do diabetes e hipotireoidismo subclínico com um maior número de complicações do diabetes, com resultados conflitantes. A revisão sistemática e a metanálise de Han et al. (2015) reuniu 36 artigos e relatou o impacto da associação do diabetes e do hipotireoidismo subclínico sob o número de complicações do diabetes. Nesse sentido, o hipotireoidismo subclínico foi associado com alta prevalência de um risco global para diabetes e para as complicações específicas do diabetes, tais como: nefropatia, retinopatia, doença arterial periférica e neuropatia (Han et al., 2015). O estudo transversal de Mansournia et al. (2017) relatou uma associação da nefropatia diabética em 255 participantes iranianos com diabetes e hipotireoidismo subclínico. (Mansournia et al., 2017). Por fim, Reddy et al. (2020) relatou uma associação entre a alta frequência de retinopatia e participantes que tinham ambas as doenças (n=500) – diabetes tipo 2 e o hipotireoidismo subclínico. (Reddy et al., 2020). Por fim, Jia et al. (2015) relatou em uma análise transversal de 991 participantes com diabetes e hipotireoidismo subclínico que foi encontrado um valor elevado da razão de chances para a doença cardíaca coronária (Jia et al., 2015). Os autores pontuaram que esse efeito foi

mais forte em indivíduos com 65 anos ou mais quando comparado aos mais jovens (Chen et al., 2007; Cho et al., 2016; Elgazar et al.; 2019). Entretanto, em contraste com os estudos anteriores, Sharma et al. (2020) relatou em uma pequena amostra de pacientes com diabetes que aqueles que apresentavam diabetes e hipotireoidismo subclínico tinham um controle glicêmico similar aos que apresentavam apenas diabetes (Sharma et al., 2020) e a análise de Mehalingam et al. (2020) em 331 pacientes com diabetes mostrou que a presença do hipotireoidismo subclínico não foi associado com complicações mais graves do diabetes em pacientes com ambas as doenças (Mehalingam et al., 2020). Portanto, embora os achados sejam heterogêneos, a maioria dos estudos reportou uma associação do diabetes e hipotireoidismo subclínico com uma alta frequência de complicações do diabetes.

Além disso, alguns estudos encontraram uma associação entre os baixos níveis de TSH com o CAC. (Peixoto de Miranda et al., 2017; Zhang et al., 2014) De fato, no estudo de Peixoto-Miranda et al. (2017), valores baixos e altos níveis de TSH foram associados ao CAC mostrando uma curva em U para as mulheres, mas não para os homens. (Peixoto de Miranda et al., 2017). Adicionalmente, alguns estudos identificaram a associação entre o hipotireoidismo subclínico e o CAC em subgrupos específicos em diferentes cenários, como em um estudo mexicano que incluiu pacientes com esteatose hepática (Posadas-Romero et al., 2014); e uma subamostra de homens com hipotireoidismo subclínico com mais de 55 anos e com um escore de Framingham $\geq 10\%$ (Silva et al., 2014). Em ambos os estudos, os resultados foram negativos quando foi considerada toda a amostra.

Apesar da associação do diabetes com a aterosclerose subclínica, alguns estudos sugerem que a relação entre diabetes e a doença cardiovascular é apenas parcialmente mediada pela carga do CAC. (Yeboah et al., 2014) Embora a maioria dos resultados tenha apresentado uma associação positiva entre o diabetes e a aterosclerose subclínica

mensurada pelo CAC (Nicoll et al., 2016), outras publicações apresentaram resultados conflitantes em torno desta associação (Jeevarethinam et al., 2017; Mamudu et al., 2018; Posadas-Romero et al., 2014), com uma grande heterogeneidade de achados (Malik et al., 2011).

A plausibilidade biológica da nossa hipótese, de uma associação do diabetes e o hipotireoidismo subclínico, pode ser suportada pela evidência científica de que ambos, o hipotireoidismo clínico e subclínico, são associados com altos níveis periféricos de glicose. (Cettour-Rose et al., 2005; Waring et al., 2012), diminuição do consumo da glicose (Brenta et al., 2009) e resistência à insulina (Maratou et al., 2009; Rezzonico et al., 2011). No entanto, há também algumas evidências de que o hipertireoidismo, clínico e subclínico, têm se associado com o aumento da produção hepática da gliconeogênese (Foss et al., 1990), aumento da depuração da insulina (Randin et al., 1986), bem como resistência de resistência à insulina. (Maratou et al., 2010; Vyakaranam et al., 2014)

A ideia original desta análise era avaliar as disfunções tireoidianas subclínicas, no entanto, o número de pacientes com diabetes e hipertireoidismo subclínico foi muito pequeno em ambos os cortes transversais, apenas 3 participantes na linha de base para a avaliação do desfecho CAC e 11 para a avaliação do desfecho de EIMC, o que limitou o poder da análise.

Nosso estudo deve ser lido no contexto que foi proposto: de um desenho transversal que não permite avaliar uma associação causal. O número de casos que apresentavam diabetes e hipotireoidismo subclínico não foi tão alto para as análises transversais, mesmo utilizando-se a amostra da Onda 3, no caso da EIMC, o que limita o poder desta análise. Idealmente seria importante realizar essa mesma análise para os indivíduos com ambas as doenças em faixas etárias mais elevadas, já que as prevalências aumentam com a idade, entretanto, o escore de cálcio foi medido apenas na linha de base.

Este estudo possui, também, alguns pontos fortes. O ELSA-Brasil usou protocolos centralizados para treinar o time de pesquisa sob rigoroso controle de qualidade. O diagnóstico de diabetes foi abrangente, incluindo a história prévia de diagnóstico de diabetes, uso de medicação para tratar o diabetes, glicemia plasmática em jejum e teste de tolerância oral à glicose e hemoglobina glicada. O estudo também descreve uma amostra altamente miscigenada de um país renda média com características muito diferentes quando comparado às amostras analisadas em estudos anteriores, especialmente para a avaliação da EIMC, já que faltam estudos que avaliassem a associação da doença tireoidiana subclínica e o diabetes com a aterosclerose subclínica.

Adicionalmente, há uma escassez de informação sobre a associação de ambas as doenças, diabetes e hipotireoidismo subclínico, usando como desfecho a EIMC, o que dificulta comparações dos nossos dados com outros estudos.

6. CONCLUSÕES

6.1. Conclusão primária

Em conclusão, nossos resultados confirmaram a associação do diabetes com o CAC e o EIMC, mas não apresentaram um efeito sinérgico do diabetes com o hipotireoidismo subclínico na aterosclerose subclínica.

6.2. Conclusão secundária

As características descritivas obtidas nas análises do EIMC e do CAC não apresentaram grandes diferenças entre os grupos diabetes e ambas as doenças (hipotireoidismo subclínico e diabetes), apesar destes grupos exibirem os maiores valores absolutos e frequências para as variáveis analisadas.

REFERÊNCIAS

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9ª edição. 2019.

Schmidt MI, Hoffmann JF, Diniz MFS, 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 Nov 18;6:123.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10ª edição. 2021.

Tönnies T, Rathmann W, Hoyer A, Brinks R, Kuss O. Quantifying the underestimation of projected global diabetes prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Aug;9(1):e002122.

Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012 Mar 24;379(9821):1142-54.

Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1550-1562.

De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):906-918.

Madariaga AG, Palacios SS, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):923-31.

Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, et al. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 13;10(8):e0135233.

Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev*. 2019 Jun 1;40(3):789-824.

Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Brix TH, Hegedüs L. Type and extent of somatic morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism. a nationwide register study. *PLoS One*. 2013 Sep 16;8(9):e75789.

Gronich N, Deftereos SN, Lavi I, Persidis AS, Abernethy DR, Rennert G. Hypothyroidism is a Risk Factor for New-Onset Diabetes: A Cohort Study. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1657-64.

Al-Geffari M, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, Youssef AM, Alnaqeb D, Al-Rubeaan K. Risk Factors for Thyroid Dysfunction among Type 2 Diabetic Patients in a Highly Diabetes Mellitus Prevalent Society. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:417920.

Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *J Diabetes Res*. 2013;2013:390534.

Díez JJ, Iglesias P. Subclinical hyperthyroidism in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*. 2012 Aug;42(1):157-63.

Jia F, Tian J, Deng F, Yang G, Long M, Cheng W, et al. Subclinical hypothyroidism and the associations with macrovascular complications and chronic kidney disease in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2015 Aug;32(8):1097-103.

Mansournia N, Riyahi S, Tofangchiha S, Mansournia MA, Riahi M, Heidari Z, et al. Subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in Iranian patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2017 Mar;40(3):289-295.

Xie J, Wang X, Zhang Y, Li H, Xu Y, Zheng D. The longitudinal effect of subclinical hypothyroidism on urine microalbumin-to-urine creatinine ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2019 Aug 5;19(1):84.

Reddy N, Pradeep TV, Tirupati S, Sarathi V, Kumar D. Thyroid dysfunction and its association with microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus in south India. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):615-617.

Allam MA, Nassar YA, Shabana HS, Mostafa S, Khalil F, Zidan H, et al. Prevalence and Clinical Significance of Subclinical Hypothyroidism in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Int J Gen Med*. 2021 Nov 6;14:7755-7761.

Gopinath B, Wang JJ, Kifley A, Wall JR, Leeder SR, Mitchell P. Type 2 diabetes does not predict incident thyroid dysfunction in the elderly. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Dec;82(3):e11-3.

Ishay A, Chertok-Shaham I, Lavi I, Luboshitzky R. Prevalence of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes. *Med Sci Monit.* 2009 Apr;15(4):CR151-5.

Fleiner HF, Bjørø T, Midthjell K, Grill V, Åsvold BO. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Autoimmune and Type 2 Diabetes: The Population-Based HUNT Study in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):669-77.

Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ, Goff DC Jr, Polak JF, Lima J, et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low low-density lipoprotein cholesterol MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 19;58(4):364-74.

Gao N, Zhang W, Zhang YZ, Yang Q, Chen SH. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2013 Mar;227(1):18-25.

Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, Budoff MJ, Blankstein R, Sibley CT, et al. Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2014 Sep 1;35(33):2232-41.

Lorenz MW, Price JF, Robertson C, Bots ML, Polak JF, Poppert H, et al. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: results from the PROG-IMT collaboration. *Diabetes Care.* 2015 Oct;38(10):1921-9.

Jeevarethinam A, Venuraju S, Dumo A, Ruano S, Mehta VS, Rosenthal M, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and coronary artery calcification in asymptomatic diabetic patients: A prospective multicenter study. *Clin Cardiol.* 2017 Sep;40(9):752-758.

Mamudu HM, Alamian A, Paul T, Subedi P, Wang L, Jones A, et al. Diabetes, subclinical atherosclerosis and multiple cardiovascular risk factors in hard-to-reach asymptomatic patients. *Diab Vasc Dis Res.* 2018 Nov;15(6):519-527.

Posadas-Romero C, Jorge-Galarza E, Posadas-Sánchez R, Acuña-Valerio J, Juárez-Rojas JG, Kimura-Hayama E, et al. Fatty liver largely explains associations of subclinical hypothyroidism with insulin resistance, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol*. 2014 Sep;171(3):319-25.

Zhang Y, Kim BK, Chang Y, Ryu S, Cho J, Lee WY, et al. Thyroid hormones and coronary artery calcification in euthyroid men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Sep;34(9):2128-34.

Peixoto de Miranda ÉJF, Bittencourt MS, Staniak HL, Pereira AC, Foppa M, Santos IS, et al. Thyrotrophin levels and coronary artery calcification: Cross-sectional results of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Nov;87(5):597-604.

Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, et al. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Thyroid*. 2004 Aug;14(8):605-9.

Hosseini SM, Bakhtyari EK, Heshmat-Ghahdarjani K, Khalili N. Evaluation of endothelial function in exogenous subclinical hyperthyroidism and the effect of treatment. *Adv Biomed Res*. 2016 Nov 28;5:173.

Völzke H, Robinson DM, Schminke U, Lüdemann J, Rettig R, Felix SB, et al. Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2145-9.

Delitala AP, Filigheddu F, Orrù M, AlGhatrif M, Steri M, Pilia MG, et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Dec;25(12):1104-10.

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 Feb 15;175(4):315-24.

Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation center. *Rev Saude Publica*. 2013 Jun;47 Suppl 2:37-47.

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 Feb;44(1):68-75.

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 Jun;47 Suppl 2:54-62.

Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil]. *Rev Saude Publica*. 2013 Jun;47 Suppl 2:63-71.

Olmos RD, Figueiredo RC, Aquino EM, Lotufo PA, Bensenor IM. Gender, race and socioeconomic influence on diagnosis and treatment of thyroid disorders in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Braz J Med Biol Res*. 2015 Aug;48(8):751-8.

Dong BJ. How medications affect thyroid function. *West J Med*. 2000 Feb;172(2):102-6.

Lai EC, Yang YH, Lin SJ, Hsieh CY. Use of antiepileptic drugs and risk of hypothyroidism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Oct;22(10):1071-9.

Bensenor IM, Goulart AC, Santos IS, Bittencourt MS, Pereira AC, Santos RD, et al. Association between a healthy cardiovascular risk factor profile and coronary artery calcium score: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Am Heart J*. 2016;174:51-9.

Pereira, AC, Gomez, LM, Bittencourt, MS, Staniak, HL, Sharovsky, R, Foppa, M, et al. Age, Gender, and Race-Based Coronary Artery Calcium Score Percentiles in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Cardiol*, 39: 352-359. 2016.

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, 827-832.

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 Nov;237(1):227-35.

Matsudo SM, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Oliveira LC, Braggion G. International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil]. *Rev Bras Ativ Saude* 2001; 6: 618.

Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign (IL): Human Kinetics Publications; 1988

Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): Anthropometry Procedures Manual*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2004.

Hoshi RA, Santos IS, Dantas EM, Andreão RV, Mill JG, Duncan BB, et al. Diabetes and subclinical hypothyroidism on heart rate variability. *Eur J Clin Invest*. 2020 Dec;50(12):e13349.

Głowinska-Olszewska B, Borysewicz-Sańczyk H, Sawicka B, Klonowska B, Charemska D, Żelazowska-Rutkowska B, et al. Does Hashimoto's Thyroiditis Increase the Risk of Cardiovascular Disease in Young Type 1 Diabetic Patients? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jul 24;11:431.

Chen HS, Wu TE, Jap TS, Lu RA, Wang ML, Chen RL, et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2007 Dec;24(12):1336-44.

Cho JH, Kim HJ, Lee JH, Park IR, Moon JS, Yoon JS, et al. Poor glycemic control is associated with the risk of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Intern Med*. 2016 Jul;31(4):703-11.

Elgazar EH, Esheba NE, Shalaby SA, Mohamed WF. Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Jul-Aug;13(4):2513-2517.

Sharma P, Sinha R, Prasad A, Mitra JK. Lack of Association between Poor Glycemic Control in T2DM and Subclinical Hypothyroidism. *J Thyroid Res*. 2020 Sep 8;2020:8121395.

Mehalingam V, Sahoo J, Bobby Z, Vinod KV. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with diabetic complications. *J Family Med Prim Care*. 2020 Aug 25;9(8):4277-4281.

Yeboah J, Delaney JA, Nance R, McClelland RL, Polak JF, Sibley CT, et al. Mediation of cardiovascular risk factor effects through subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Aug;34(8):1778-83.

Nicoll R, Zhao Y, Ibrahim P, Olivecrona G, Henein M. Diabetes and Hypertension Consistently Predict the Presence and Extent of Coronary Artery Calcification in Symptomatic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2016 Sep 6;17(9):1481.

Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2011 Oct;34(10):2285-90.

Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Asensio C, Klein M, Visser TJ, Burger AG, et al. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia*. 2005 Apr;48(4):624-33.

Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I, et al. Health, Ageing, and Body Composition (Health ABC) Study. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jun;76(6):911-8

Brenta G, Celi FS, Pisarev M, Schnitman M, Sinay I, Arias P. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid*. 2009 Jun;19(6):665-9.

Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2009 May;160(5):785-90.

Rezzonico J, Niepomniszcze H, Rezzonico M, Pusiol E, Alberto M, Brenta G. The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2011 Sep;21(9):945-9.

Foss MC, Paccola GM, Saad MJ, Pimenta WP, Piccinato CE, Iazigi N. Peripheral glucose metabolism in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Apr;70(4):1167-72.

Randin JP, Tappy L, Scazziga B, Jequier E, Felber JP. Insulin sensitivity and exogenous insulin clearance in Graves' disease. Measurement by the glucose clamp technique and continuous indirect calorimetry. *Diabetes.* 1986 Feb;35(2):178-81.

Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2010 Oct;163(4):625-30.

Vyakaranam S, Vanaparthi S, Nori S, Palarapu S, Bhongir AV. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism. *Int J Health Sci Res.* 2014 Sep;4(9):147-153.