

MARINA GABRIELA BIRCK

**Função tireoidiana e incidência de diabetes após
seguimento de quatro anos do Estudo
Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

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

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e
Saúde

Orientadora: Prof^a D^{ra} Isabela Judith
Martins Benseñor

**São Paulo
2021**

MARINA GABRIELA BIRCK

**Função tireoidiana e incidência de diabetes após
seguimento de quatro anos do Estudo
Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

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

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e
Saúde

Orientadora: Prof^a D^{ra} Isabela Judith
Martins Benseñor

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Birck, Marina Gabriela
Função tireoidiana e incidência de diabetes após
seguimento de quatro anos do Estudo Longitudinal de
Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) / Marina Gabriela
Birck. -- São Paulo, 2021.
Tese (doutorado) -- 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.Tireotropina 2.Hormônios tireóideos
3.Tiroxina 4.Tri-iodotironina 5.Diabetes
6.Epidemiologia 7.Fatores de risco

USP/FM/DBD-361/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

*Aos meus pais Vania e Luiz, e minha irmã Juliana, que
me apoiaram e entenderam minha ausência para
concluir mais essa etapa da vida.*

*Ao meu sobrinho Otávio, mais novo membro da
família, que espero servir de exemplo.*

AGRADECIMENTOS

À Professora Isabela, por todos esses anos de trabalho e por ter continuado me guiando e orientando em mais essa etapa. Obrigada pela confiança, pela parceria, e por ter me ajudado nas mais diversas formas!

Aos professores Paulo Lotufo, Itamar e Alessandra, que contribuíram para o meu desenvolvimento profissional e deste trabalho.

Às minhas colegas e amigas do ELSA – Ana, Susi, e Mari – que compartilharam bons momentos no dia-a-dia. Um agradecimento especial a Ana, minha companheira de pós-graduação.

Aos demais colegas do ELSA, pela parceria e apoio.

E aos participantes do estudo, sem os quais nada disso seria possível.

À minha família, minha base, que entendeu minha ausência e continuou ao meu lado.

Às minhas amigas de longa data – Re, Tau e Ma (in memoriam) – que passaram por muitos desafios comigo, mesmo à distância.

A todos os amigos de São Paulo, um dos presentes indiretos que a pós-graduação me deu, que tornaram minha estadia mais leve.

A todos que de alguma forma contribuíram, direta ou indiretamente, para esta tese e para o meu desenvolvimento profissional e pessoal.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE QUADROS.....	xii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT	xv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Diabetes <i>mellitus</i>	1
<i>Homeostase glicêmica e desenvolvimento do diabetes</i>	1
<i>Diabetes</i>	2
<i>Epidemiologia do diabetes</i>	3
1.2. Função tireoidiana.....	4
<i>Regulação tireoidiana e suas disfunções</i>	4
1.3. Relação entre a função tireoidiana e o diabetes.....	6
2. JUSTIFICATIVA.....	10
3. HIPÓTESE	11
4. OBJETIVOS	12
<i>Principal</i>	12
<i>Secundários</i>	12
5. MATERIAIS E MÉTODOS	13
5.1. ELSA-Brasil.....	13
5.2. População de estudo	13
5.3. Variáveis utilizadas	14
5.3.1. Função tireoidiana e variáveis relacionadas.....	15
5.3.2. Diabetes e variáveis relacionadas.....	16
5.3.3. Outras variáveis	17

5.4.	Análise estatística	18
5.5.	Questões éticas	20
6.	RESULTADOS	21
6.1.	Características da coorte	21
6.2.	Função tireoidiana e a incidência de diabetes em quatro anos	28
6.3.	Função tireoidiana e progressão de pré-diabetes e normoglicemia para diabetes	33
6.4.	Função tireoidiana e incidência de pré-diabetes em indivíduos com normoglicemia na linha de base	36
7.	DISCUSSÃO	37
	<i>Estudos com associação da função tireoidiana e diabetes</i>	37
	<i>Diferença entre homens e mulheres</i>	41
	<i>Pré-diabetes</i>	41
	<i>Possíveis mecanismos de associação entre função tireoidiana e o diabetes</i>	42
	<i>Relevância clínica</i>	43
	<i>Pontos fortes</i>	44
	<i>Limitações</i>	45
8.	CONCLUSÃO	46
	<i>Conclusão geral</i>	46
	<i>Conclusões específicas por objetivo</i>	46
9.	TRABALHOS FUTUROS	48
10.	BIBLIOGRAFIA	49
11.	ANEXOS	63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
DALY	Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (disability adjusted life years)
DP	Desvio padrão
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
HOMA- β	<i>Homeostasis Model Assessment for β-cell function</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance</i>
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
HR	<i>Hazard ratio</i>
HT	Hormônio(s) tireoidiano(s)
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IMC	Índice de massa corpórea
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física (<i>International Physical Activity Questionnaire</i>)
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade (<i>low density lipoprotein</i>) – colesterol
NHANES	National Health and Nutritional Examination Survey
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
Q	Quartil(is)
RI	Resistência à insulina
RR	Risco relativo
SMART	<i>Second Manifestation of Arterial disease study</i>
SPAH	<i>São Paulo Ageing & Health Study</i>
T3	Triiodotironina
T3-L	Triiodotironina livre
T4	Tiroxina
T4-L	Tiroxina livre
TTOG	Teste de tolerância oral à glicose
TRH	Hormônio liberador da tireotrofina (<i>thyrotropin-releasing hormone</i>)
TSH	Hormônio tireoestimulante ou tirotrófina (<i>thyroid stimulating hormone</i>)
Vs	versus
YLD	Anos vividos com incapacidade (years lived with disability)
YLL	Anos de vida perdidos por morte prematura (years of life lost)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais da coorte na linha de base, estratificado por homem e mulher.	23
Tabela 2. Características da coorte conforme quintis de TSH na linha de base.	24
Tabela 3. Características da coorte conforme quintis de T4-livre na linha de base.	25
Tabela 4. Características da coorte conforme quintis de T3-livre na linha de base.	26
Tabela 5. Características da coorte conforme quintis da razão T3-livre:T4-livre (razão de conversão) na linha de base.	27
Tabela 6. Incidência de diabetes em quatro anos, conforme quintis de TSH e hormônios relacionados a função tireoidiana na linha de base, em indivíduos eutireoideos (n=8.383).	29
Tabela 7. Incidência de diabetes estratificado por homens e mulheres eutireoideos. .	30
Tabela 8. Incidência de diabetes em indivíduos eutireoideos estratificado em idosos e adultos.	31
Tabela 9. Incidência de diabetes em eutireoideos, comparando ao primeiro quintil dos hormônios relacionados a função tireoidiana (n=8.383).	32
Tabela 10. Incidência de diabetes em indivíduos eutireoideos normoglicêmicos (sem diabetes ou pré-diabetes) (n=3.625).	34
Tabela 11. Incidência de diabetes em indivíduos eutireoideos com pré-diabetes (n=4.668).	35
Tabela 12. Incidência de pré-diabetes em indivíduos eutireoideos com homeostase glicêmica dentro da normalidade (sem pré-diabetes) (n=3.393).	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (33).....	5
Figura 2. Fluxograma de seleção da população em estudo.....	14

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Prevalência das disfunções tireoidianas no Brasil [% (IC95%)].	6
Quadro 2. Resumo das variáveis da linha de base e do seguimento de quatro anos..	15
Quadro 3. Critérios para classificação da disfunção tireoidiana.	15

RESUMO

Birck MG. *Função tireoidiana e incidência de diabetes após seguimento de quatro anos do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: Existem poucos dados e ainda conflitantes a respeito da associação da função tireoidiana e a incidência de diabetes. Por isso, esse estudo tem por objetivo avaliar prospectivamente os quintis (Q) do hormônio tireotropina ou tireoestimulante (TSH), tiroxina livre (T4-L), da tri-iodotironina livre (T3-L), e da sua razão de conversão periférica (T3-L:T4-L), com a incidência de diabetes em indivíduos eutireoideos. A hipótese é de que esta associação é uma curva em U. **Método:** O ELSA-Brasil é uma coorte de adultos com idade entre 35-74 anos na linha de base, de população brasileira miscigenada. Os níveis de TSH, T4-L, T3-L, e a razão de conversão foram avaliados na linha de base (2008-2010) e o diabetes incidente no seguimento de quatro anos (2012-2014), com tempo médio de 3,86 anos. O risco de diabetes foi calculado conforme os quintis (Q) de TSH, T4-L, T3-L e T3-L:T4-L, usando regressão de Poisson com variância robusta e apresentado como risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) após múltiplos ajustes (idade, sexo, nível educacional, raça autorreferida, IMC, consumo de álcool e cigarro, dislipidemia e atividade física no lazer). Q3 foi usado como referência para avaliar a curva em U. **Resultados:** Foi incluído 8.383 participantes (idade média de 50,3 anos, desvio-padrão 8,7; 53,8% mulheres), sem diabetes e com função tireoidiana normal (eutireoideo) na linha de base. Desses, 571 (6,8%) desenvolveram diabetes em 3,86 (0,4) anos de seguimento. O risco de desenvolver diabetes foi maior no Q1 de TSH (RR 1,28; IC95% 1,02-1,65) comparado ao Q3. O Q5 da conversão T3-L:T4-L foi associado com risco maior para o diabetes na amostra (RR 1,35; IC95% 1,06-0,73) e em mulheres (RR 1,58; 95%CI 1,13-2,21). Baixo T3-L apresentou efeito protetor para o diabetes em mulheres (RR 0,59; 95% CI 0,48-0,99). Não foi observada associação com os quintis de T4-L. **Conclusão:** Não foi encontrada associação em forma de U da função tireoidiana em indivíduos eutireoideos com a incidência de diabetes em 3,86 anos nessa população miscigenada. Baixo TSH e alta conversão (T3-L:T4-L), dentro da normalidade, apresentaram risco para o desenvolvimento de diabetes em um curto período de seguimento; baixo T3-L mostrou-se protetor para o diabetes nas mulheres. Esses achados sugerem que TSH, T3-L e a conversão periférica para T3-L, mesmo dentro da faixa de normalidade, podem contribuir como um fator de risco adicional para o desenvolvimento do diabetes.

Descritores: Tireotropina; Hormônios tireóideos; Tiroxina; Tri-iodotironina; Diabetes; Epidemiologia; Fatores de risco.

ABSTRACT

Birck MG. *Thyroid function and incidence of diabetes after four years of follow-up of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Background: There are scarce and conflicting data regarding the association of thyroid function with incident diabetes. We aimed to prospectively investigate thyrotropin or thyroid-stimulating hormone (TSH), free-thyroxine (FT4), free-triiodothyronine (FT3), and its conversion ratio (FT3:FT4) with the risk of developing diabetes in euthyroid subjects. Our hypothesis is that this relationship is a U-shaped curve. **Methods:** ELSA-Brasil is a highly admixed cohort study of adults aged 35-74 years at baseline. Levels of TSH, FT4, FT3, and FT3:FT4 ratio were evaluated at baseline (2008-2010) and incidence of diabetes was estimated in the 4-year follow-up (2012-2014), over an average of 3.86 years. The risk of diabetes was evaluated according to quintiles of TSH, FT4, FT3 and conversion ratio (FT3:FT4 ratio) using Poisson Regression with robust variance presented as relative risk (RR) with 95% Confidence Interval (95%CI) after multivariate adjustment for age, gender, education attainment, self-reported race, BMI, smoking, alcohol intake, dyslipidemia and practice of physical activity at leisure. The 3rd quintile was used as the reference. **Results:** We included 8,383 (mean age, 50.3 (\pm 8.7) years; 53.8% of women) euthyroid participants without diabetes at baseline. Of those, 571 (6.8%) had incident diabetes. The risk of developing diabetes was higher in the 1st quintile of TSH (RR, 1.28; 95%CI, 1.02-1.65) compared to the 3rd. The 5th quintile of FT3:FT4 ratio was associated with increased risk of diabetes in the entire sample (RR, 1.35; 95%CI, 1.06-1.73) and in women (RR, 1.58; 95%CI, 1.13-2.21). Low-normal FT3 levels were protective for diabetes in women (RR, 0.59; 95% CI, 0.48-0.99). No association was found with FT4. **Conclusion:** We did not find a U-shaped curve in this highly admixed sample not explored in previous analyses. Low-normal TSH levels and high-normal FT3:FT4 ratio increased the risk of developing diabetes in the entire sample after a short follow-up while low-normal FT3 were protective for diabetes risk in women. These findings suggest that TSH, FT3 and the conversion rate even in the reference range may be additional risk factors associated to diabetes development.

Descriptors: Thyrotropin; Thyroid hormones; Thyroxine; Triiodothyronine; Diabetes; Epidemiology; Risk factors.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes, sobretudo o diabetes *mellitus* tipo 2, é uma doença crônica altamente prevalente com aumento crescente do número de indivíduos com a doença nas últimas décadas no Brasil (1–4). É reconhecida como um problema importante de saúde pública, visto sua relação com diversas complicações – como o aumento do risco cardiovascular, problemas renais e oftalmológicos, e o pé diabético – o que conseqüentemente onera o uso de recursos em saúde (5,6). Além disso, o diabetes se associa à aumento da mortalidade (6–8). Com o envelhecimento da população, a obesidade crescente e hábitos de vida pouco saudáveis, o número de indivíduos com diabetes tende a aumentar nas próximas décadas (1–4,7,8).

O diabetes caracteriza-se pela hiperglicemia, decorrente principalmente da resistência à insulina (RI) periférica e/ou da deficiência na secreção de insulina pelo pâncreas (9–15). Entender os seus mecanismos fisiopatológicos e quais indivíduos estão sob maior risco para o desenvolvimento do diabetes é essencial para melhorar sua prevenção e controle. Isto é, entender os fatores de risco, sejam eles clássicos ou não, ajuda a compreender a história natural das doenças, sua epidemiologia e na implementação de medidas de saúde pública para sua prevenção e controle.

Assim como o diabetes, as disfunções tireoidianas são frequentes na população (1,16–21), e sua alta frequência em indivíduos com diabetes, e de diabetes naqueles com disfunção tireoidiana sugere que ambas as doenças compartilham mecanismos fisiopatológicos (22–25). De fato, a função tireoidiana como responsável pela manutenção do metabolismo atua na homeostase glicêmica (26,27), e, portanto, existe plausibilidade biológica para a associação entre a tireoide e o diabetes (28–31).

Logo, entender a relação entre a função tireoidiana com o risco do diabetes é importante.

1.1. Diabetes *mellitus*

Homeostase glicêmica e desenvolvimento do diabetes

A manutenção da concentração sérica de glicose é baseada nos níveis dos hormônios insulina e glucagon (14,15). A insulina é o principal regulador da homeostase glicêmica, sendo responsável por levar a glicose do sangue para as células, para serem utilizadas como fonte energética ou estoque de energia. A insulina, então, atua na redução do estado hiperglicêmico, como, por exemplo, no período pós-prandial. O

glucagon, no entanto, tem uma função antagônica, promovendo a glicogenólise (quebra do glicogênio em glicose) e, conseqüentemente, aumentando os níveis glicêmicos em estados de hipoglicemia (14,15).

Para redução e manutenção da glicemia, a insulina age de diversas formas: no fígado, reduzindo a produção hepática da glicose ao diminuir a gliconeogênese e glicogenólise; e nas células dos tecidos periféricos (como muscular e adiposo), aumentando a captação celular da glicose (9–13). O aumento de glicose sérica sinaliza e estimula a produção e secreção de insulina no pâncreas. Uma vez na corrente sanguínea, a insulina, quando ligada aos seus receptores, estimula a expressão e translocação dos transportadores de glicose (GLUT) para a membrana plasmática das células, o que favorece a captação e entrada de glicose sanguínea para as células. Portanto, o efeito regulador da insulina depende da sua ação nas células periféricas (sensibilidade celular) e da sua disponibilização sérica (conforme a capacidade de secreção insulínica pelas células β -pancreáticas) (12,13).

Diabetes

O diabetes ocorre quando há um desbalanço na homeostase glicêmica, caracterizado pela hiperglicemia. O diabetes pode ser classificado em diversos tipos, sendo o diabetes *mellitus* tipo 2 mais frequente, representando aproximadamente 80-90% dos casos (3). A fisiopatologia é complexa e ainda não totalmente elucidada, mas sabe-se que o envelhecimento, o estilo de vida sedentário e os hábitos alimentares inadequados, bem como presença de outras comorbidades, aumentam o risco do seu desenvolvimento (14,15).

A resistência à insulina (RI), caracterizada pela baixa capacidade de produzir seu efeito fisiológico esperado, e a disfunção pancreática, que leva a baixa secreção insulínica, são dois fatores metabólicos relacionados com a etiologia do diabetes *mellitus* tipo 2. Ambas são interrelacionadas, uma vez que em um estado de RI, pode haver uma hiperinsulinemia compensatória, com aumento da secreção insulínica pelas células β -pancreáticas, enquanto essas ainda continuam com sua atividade normal, numa tentativa de reduzir e manter as concentrações normais de glicose sanguínea (12,13). A redução da secreção β -pancreática e o agravamento da RI podem ocorrer simultaneamente, sendo mecanismos importantes na fisiopatologia do diabetes (9–15).

Por outro lado, o diabetes *mellitus* tipo 1, menos comum que o tipo 2, é mais frequente em crianças e adolescentes do que em adultos. A sua fisiopatologia também

não é inteiramente conhecida, porém sabe-se que o componente genético é um dos principais fatores de risco para o tipo 1 (14,15).

Epidemiologia do diabetes

O Brasil é um dos países com maior número absoluto de indivíduos com diabetes, com cerca de 16,8 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] de 15-18,7) milhões de pessoas entre 20 e 79 anos, com estimativa de atingir 26,0 (IC95% 23,2-28,7) milhões em 2045 (1). Dados do inquérito telefônico VIGITEL de 2019 mostram uma prevalência de diabetes de 7,4% na população brasileira acima de 18 anos (mulheres: 7,8%; homens: 7,1%), chegando a 23,0% (IC95% 21,7-24,3) em brasileiros com 65 anos ou mais (21).

De forma geral, o diabetes é uma das principais causas de mortalidade cardiovascular em adultos, aumentando o risco de ir a óbito em até 57% quando comparado a população em geral (7). Além disso, dados de 2013 mostraram que cerca de 9% das mortes ocorridas em brasileiros entre 35 e 80 anos foi atribuída ao diabetes (8).

Também é um dos principais causadores de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY, *disability adjusted life years*), tendo sido a terceira causa mais importante em mulheres e a sexta em homens no Brasil. Ademais, representa uma parcela importante em outros indicadores epidemiológicos, como os anos de vida perdidos por morte prematura (YLL, *years of life lost*) e anos vividos com incapacidade (YLD, *years lived with disability*), em que as complicações crônicas do diabetes representam cerca de 80% do YLD no país (3).

O diabetes é considerado um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, aumentando em até duas vezes o risco excessivo de doenças cardio e cerebrovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (5). Além disso, é um dos fatores mais significativos de mortalidade cardiovascular (5), sendo atribuída ao diabetes 10% dos casos de óbito por doença vascular em países desenvolvidos (5).

Além das doenças cardiovasculares, o diabetes também é fator de risco para outras doenças e complicações, sendo que cerca de 7% dos pacientes com diabetes possuem uma ou mais complicações da própria doença (7). Isso gera uma significativa carga clínica e econômica tanto para o indivíduo quanto para os sistemas de saúde (4,7,32).

1.2. Função tireoidiana

Regulação tireoidiana e suas disfunções

Os hormônios tireoidianos (HT) atuam na regulação metabólica, crescimento, desenvolvimento e manutenção do organismo humano. Para realizar suas funções adequadamente, sua síntese e secreção é regulada por mecanismos de feedback sensíveis a pequenas variações de suas concentrações séricas.

A regulação dos níveis hormonais, feita pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, envolve quatro principais hormônios: o hormônio liberador da tireotropina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*), hormônio tireoestimulante ou tireotropina (TSH, *thyroid stimulating hormone*), e os hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3). O TRH, secretado no hipotálamo, estimula a liberação de TSH pela pituitária, que por sua vez, age na tireoide, estimulando a secreção de T4 e T3 na circulação sanguínea. Os HT têm efeito inibidor na secreção de TSH e de TRH. Portanto, maiores concentrações séricas de T4 e T3 levam a uma diminuição da secreção de TRH e TSH, que conseqüentemente reduz a secreção dos HT. E na presença de concentrações séricas menores de T4 e T3, há um aumento da secreção de TRH e conseqüentemente TSH, e, por fim, de T4 e T3 (**Figura 1**) (33–35). Mesmo pequenas variações dos HT são capazes de causar uma variação significativa da concentração sérica de TSH, em uma relação log-linear, com alterações exponenciais do nível de TSH. Por isso, o TSH é considerado um dos principais e mais sensíveis marcadores da função tireoidiana, sendo o principal biomarcador na avaliação de disfunções tireoidianas (36).

Os HT circulam pelo organismo ligados a proteínas plasmáticas, e apenas uma pequena quantidade encontra-se livre (~0,03% de T4 e 0,3% de T3). Quando livres (T4-L e T3-L) são capazes de agir nas células-alvo, levando ao seu efeito fisiológico (33–35).

O T3 é a forma ativa do hormônio tireoidiano, responsável pela ação fisiológica. A forma T3 é secretada em menor quantidade (~20%) pela tireoide que o T4, e sua concentração depende principalmente da conversão periférica de T4 em T3, catalisada por uma deiodinase (33–35).

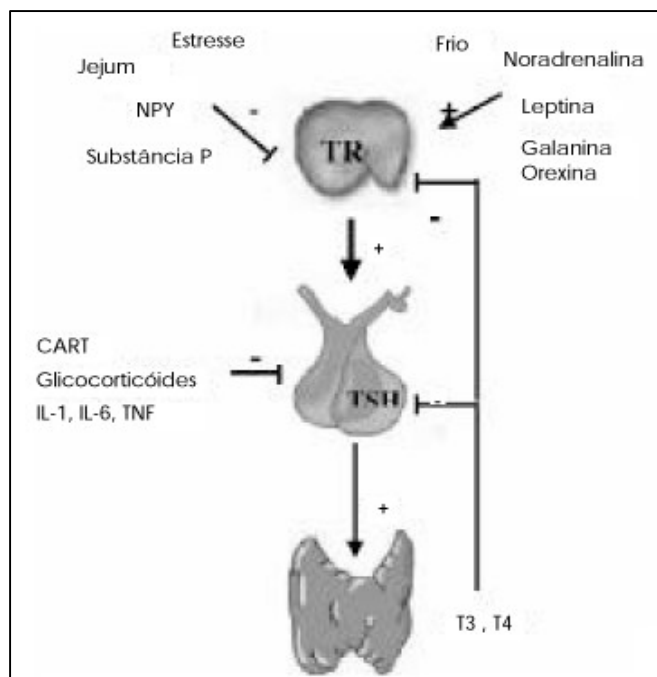


Figura 1. Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (33).

Disfunções tireoidianas ocorrem quando há um desbalanço nos níveis de TSH e/ou HT, definidas bioquimicamente pelo aumento ou diminuição dos seus níveis séricos. A disfunção pode apresentar-se quando há uma hiperatividade da função tireoidiana – hipertireoidismo; ou quando há uma diminuição da sua atividade – hipotireoidismo (37,38). Podem ser consideradas como uma disfunção (a) clínica, quando tanto o TSH quanto os HT estão fora da normalidade; ou (b) subclínica, quando apenas o TSH encontra-se alterado com HT em níveis normais. Por ser o hormônio mais sensível da cadeia de regulação tireoidiana - em que pequenas alterações lineares (mesmo dentro da normalidade) de HT aumentam exponencialmente os níveis de TSH - o rastreamento e diagnóstico de disfunções subclínicas é baseado, sobretudo, nos níveis de TSH (37,38).

A prevalência de disfunções tireoidianas varia com a idade e sexo, e depende da ingestão alimentar de iodo da população, sendo no geral: hipertireoidismo subclínico, de 0,7 a 12,4% (37,38); hipertireoidismo clínico, de 0,2 a 1,3% (39); hipotireoidismo subclínica, de 4 a 20% (37,38); e hipotireoidismo clínico, de 0,2 a 5,3% (39). No Brasil, poucos estudos avaliaram a frequência das doenças tireoidianas em amostras populacionais. O **Quadro 1** sumariza as prevalências encontradas em quatro estudos brasileiros (16–20).

Quadro 1. Prevalência das disfunções tireoidianas no Brasil [% (IC95%)].

Estudo	Hipotireoidismo subclínico	Hipotireoidismo	Hipertireoidismo subclínico	Hipertireoidismo
Sichieri et al (2007) (16)	M: 12,3% (16% apresentavam a doença clínica)		-	-
Sgarbi et al (2010) (20)	8,7%	-	6,2%	-
Benseñor et al (2011) - SPAH (19)	6,5 (5,2-7,8) M: 6,7 (5,0-8,4) H: 6,1 (4,1-8,2)	5,7 (4,5-6,9) M: 5,9 (4,3-7,5) H: 5,4 (3,5-7,3)	2,4 (1,6-3,2) M: 2,8 (1,6-3,9) H: 1,9 (0,7-3,0)	0,7 (0,2-1,1) M: 0,8 (0,2-1,5) H: 0,4 (0,01-0,9)
Olmos et al (2015) - ELSA-Brasil (18)	5,4 (3,8-7) M: 2,9 (1,3-4,5) H: 2,5 (0,9-4,1)	7,4 (5,8-9) M: 6,2 (4,6-7,8) H: 1,2 (0-2,8)	1,3 (0-2,9) M: 0,8 (0-2,1) H: 0,5 (0-2,2)	0,7 (0-2,4) M: 0,4 (0-2,1) H: 0,3 (0-2)
a. Mulheres com 35+ anos; Rio de Janeiro b. Homens e mulheres brasileiros de origem japonesa c. Homens e mulheres com 65+ anos; de regiões de São Paulo d. Homens e mulheres 35-74 anos; 6 capitais do Brasil H: homens; M: mulheres.				

1.3. Relação entre a função tireoidiana e o diabetes

Os hormônios tireoidianos são importantes reguladores do metabolismo corporal e, conseqüentemente, com efeito na homeostase glicêmica (22,40). Logo, alterações na regulação tireoidiana podem levar a alterações na regulação glicêmica, aumentando o risco de diabetes (22).

O diabetes e as disfunções tireoidianas são duas condições endócrinas muito prevalentes, sendo as disfunções tireoidianas mais frequentes em indivíduos com diabetes do que na população em geral (22,41). De forma semelhante, vários estudos mostraram uma associação entre a prevalência de diabetes e as disfunções tireoidianas, tanto em indivíduos com hipertireoidismo clínico e subclínico (22,41,42) quanto no hipotireoidismo clínico e subclínico (22,41,43–46). Esses resultados reforçam que as disfunções tireoidianas e o diabetes podem compartilhar mecanismos fisiopatológicos, em que a presença de um aumenta o risco de desenvolvimento da outra.

Mecanismos de autoimunidade parecem estar envolvidos na associação do diabetes tipo 1 e as disfunções tireoidianas autoimunes (47,48). Por outro lado, os mecanismos para o desenvolvimento do tipo 2 parecem mais relacionados a parâmetros metabólicos, como intolerância a glicose, RI e deficiência na secreção de insulina (27,49).

De fato, o hipertireoidismo já foi associado com o aumento da gliconeogênese (50), aumento da glicemia após teste de tolerância oral à glicose (TTOG) (51) e degradação insulínica (52) e RI (51,53). Indivíduos com hipertireoidismo tem um aumento da glicemia pelo estímulo da produção de glicose hepática (pela gliconeogênese) e consequente aumento na secreção de insulina, porém com intolerância a glicose e RI, que resulta na hiperglicemia e no diabetes (54–57). Por outro lado, o hipotireoidismo também foi associado a diversos marcadores de alterações da homeostase glicêmica, resultando em aumento da glicemia. Dentre eles a diminuição do uso periférico de glicose (58), maiores níveis séricos de glicose (59), diminuição da oxidação da glicose e síntese do glicogênio (60), degradação insulínica (61–63), intolerância a glicose e RI (62,64–66). Outros mecanismos podem estar envolvidos com o desenvolvimento do diabetes em indivíduos com hipotireoidismo, como a diminuição da expressão dos transportadores de glicose (GLUT) na parede celular (61–63,67) e a associação do hipotireoidismo com diversos marcadores da síndrome metabólica (67). Além disso, o tratamento de hipotireoidismo também foi relacionado a uma melhora da sensibilidade à insulina (65,68,69). Esses achados reforçam que ambas as condições são inter-relacionadas.

Os HT são os responsáveis pela atividade fisiológica da tireoide, e estão diretamente envolvidos com o controle da secreção da insulina e balanço glicêmico (27,70). Além de regular a secreção de insulina nas células β -pancreáticas (56,71), os HT também estimulam a expressão dos transportadores GLUT para maior captação de glicose pela célula (67) e absorção intestinal de glicose (31), levando, assim, ao controle da homeostase glicêmica. Os HT também já foram associados com a manutenção da viabilidade e a proliferação das células β -pancreáticas em estudos com modelos animais (72,73). Estudos mostram que o excesso desses hormônios aumenta a gliconeogênese hepática e RI periférica, associado com a intolerância a glicose (74–77); no entanto, a deficiência de HT também está relacionada com a redução da sensibilidade a insulina e a intolerância a glicose (68).

Na literatura, o T3-L já foi associado a maior secreção de insulina em indivíduos com pré-diabetes (56), e com relação positiva com a glicemia em jejum (78,79) e RI (54,80); no entanto, uma relação negativa também já foi evidenciada (30,81). O T4-L já foi associado com maior (54,80) e menor (78) glicemia em jejum, e relacionado inversamente com a insulinemia em jejum e RI (61,82–84), apesar de alguns estudos também mostrarem uma relação positiva com RI (54), ou nenhuma relação (80,82,85). A conversão periférica de T4-L em T3-L também foi associada a uma glicemia em jejum mais elevada e RI (86).

O TSH, além de agir indiretamente na homeostase glicêmica por regular as concentrações séricas de HT, também já foi associado, em modelos animais, diretamente com o aumento da secreção de insulina (87), e com a manutenção das células β -pancreáticas (88), como parte de suas ações extratireoidianas. Alguns estudos mostram uma relação positiva entre o TSH e a hiperglicemia (82) e a RI (61,82–84), enquanto outros não encontraram associação (80,89–91).

Como o metabolismo e regulação da glicose e da insulina são parte da fisiopatologia do diabetes, e considerando a influência do TSH e dos HT nessa regulação, é plausível que a função tireoidiana seja um fator de risco envolvido no desenvolvimento do diabetes.

Poucos estudos longitudinais avaliaram a relação entre a função tireoidiana com a incidência de diabetes, sendo a maioria em populações europeias e asiáticas, e com resultados conflitantes. A coorte de Rotterdam, estudo prospectivo de base populacional que incluiu holandeses eutireoideos ($n=8.452$, 42% homens, idade média de 65 anos), mostrou que níveis maiores de TSH e menores de T4-L estavam associados a maior incidência de diabetes em 7,9 anos de seguimento (92). No entanto, outro estudo prospectivo com população holandesa ($n=5.542$, 65% homens, idade média de 56 anos) não encontrou associação entre TSH e o diabetes (93). Dois estudos com população coreana ($n=6.235$, 58% homens, idade média de 50 anos (94); e $n=17.061$, 60% homens, idade média de 50 anos (95)) não encontraram associação entre os níveis basais de TSH, T4-L e T3-L com a incidência de diabetes ao longo do tempo (94,95). No entanto, nos mesmos estudos, os autores encontraram que variações maiores de TSH e HT entre a linha de base e o seguimento estavam associados ao diabetes incidente (94,95), sugerindo que alterações dos hormônios ao longo do tempo podem aumentar o risco de diabetes. Ainda, um estudo prospectivo com população de Taiwan ($n=25.121$, 50-60% homens, idade média de 48 anos) não encontrou associação de TSH com a incidência de diabetes ou pré-diabetes, apesar de ter encontrado que concentrações mais elevadas de TSH se associavam a maior incidência de síndrome metabólica (96). Adicionalmente, um estudo de corte transversal com população chinesa ($n=15.269$, 59% homens, idade média de 46-55 anos) encontrou uma maior prevalência de diabetes em menor concentração de TSH, T4-L e conversão de T4-L em T3-L, e maior prevalência em maior T3-L (97).

Considerando os resultados conflitantes dentre os estudos com TSH e HT, bem como os de disfunção tireoidiana, com a associação com o diabetes e/ou alguns de seus mecanismos patológicos (RI e glicemia), mais evidências são necessárias para reduzir

a incerteza em torno dessa relação. Tendo em vista a plausibilidade biológica e as evidências já publicadas na literatura, acredita-se que tanto a hiperatividade quanto a supressão da atividade tireoidiana possam estar associadas ao desenvolvimento do diabetes ao longo do tempo, como uma associação em forma de U com níveis baixos e níveis elevados do TSH se associando a risco mais alto de diabetes.

2. JUSTIFICATIVA

Com alta prevalência e crescente aumento do número de casos no país, e com alta relação com morbimortalidade, o diabetes é uma doença crônica de relevância clínica e de saúde pública.

Os fatores de risco clássicos têm sido muito estudados, mas eles não explicam toda progressão e epidemiologia associada ao diabetes. Por isso, é importante que se busquem novos fatores de risco.

A prevalência alta e concomitante de disfunções tireoidianas e diabetes sugere um possível mecanismo comum que explique essa associação (22,41). Como tanto o hipertireoidismo (22,41,42) quanto o hipotireoidismo (22,41,43,44) já foram associados ao diabetes e seus marcadores fisiopatológicos, presume-se que tanto a hiperatividade quanto a supressão da atividade tireoidiana estejam relacionada ao desenvolvimento do diabetes - como uma associação em U com a função tireoidiana. Diversos estudos que avaliaram a associação do TSH e/ou HT dentro dos níveis de referência com a incidência de diabetes mostram resultados conflitantes, sendo a maior parte realizada com populações da Europa (92,93) e da Ásia (94–97).

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é uma coorte prospectiva, conduzida desde 2008, que permite essa investigação em uma amostra diferente das populações já analisadas na literatura. O ELSA-Brasil já contribuiu com diversos estudos relacionados ao diabetes e as disfunções tireoidianas (98,99). Dentre elas, uma análise transversal da linha de base mostrou uma associação positiva entre TSH e RI, reforçando a hipótese de uma possível associação com o diabetes (99).

Com a disponibilização dos dados do seguimento de quatro anos do ELSA-Brasil, pode-se avaliar prospectivamente a associação da função tireoidiana na linha de base (onda 1) com a incidência de diabetes após quatro anos de seguimento (onda 2), com múltiplos ajustes para fatores de confusão.

3. HIPÓTESE

A hipótese principal do estudo é que a relação tanto dos níveis baixos quanto dos níveis elevados de TSH, categorizados em quintis, e a incidência de diabetes em quatro anos de seguimento seja uma curva em U, mesmo considerando-se os níveis de TSH dentro da normalidade, usando-se como referência o terceiro quintil (Q3) de TSH.

4. OBJETIVOS

Principal

Avaliar a associação de quintis de TSH na linha de base do estudo com a incidência de diabetes no seguimento de quatro anos em participantes eutireoideos sem diagnóstico de diabetes na linha de base do ELSA-Brasil.

Secundários

- Avaliar a associação entre T4-L e do T3-L e a razão de conversão na linha de base com o risco de diabetes incidente em indivíduos eutireoideos na linha de base.
- Avaliar a associação entre a função tireoidiana na linha de base e a progressão de pré-diabetes para diabetes em indivíduos eutireoideos na linha de base.
- Avaliar a associação entre a função tireoidiana na linha de base e a progressão para diabetes em indivíduos eutireoideos normoglicêmicos na linha de base.
- Avaliar a associação entre a função tireoidiana na linha de base e a incidência de pré-diabetes em indivíduos eutireoideos normoglicêmicos na linha de base.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. ELSA-Brasil

O ELSA-Brasil é um estudo de coorte prospectivo, multicêntrico, que tem por objetivo investigar doenças crônicas, em especial as cardiovasculares e o diabetes, sua progressão e associação com fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais e sociais (100–103). Os centros de investigação do estudo estão distribuídos em seis estados do Brasil em instituições de ensino e pesquisa: Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Universidade de São Paulo (USP) (100–103).

Na linha de base do estudo, que ocorreu entre 2008 e 2010, foram incluídos 15.105 participantes, de ambos os sexos, com idade entre 35 e 74 anos, funcionários ativos ou aposentados das seis instituições (104,105). Não foram incluídos (critérios de exclusão) indivíduos que tinham intenção de deixar a instituição em futuro próximo, grávidas ou mulheres que deram à luz há menos de quatro meses, pessoas que residiam fora da região metropolitana em que se situa o centro de investigação, e também aqueles que apresentavam alterações cognitivas ou de comunicação que dificultassem a aplicação do protocolo do estudo (104,105).

Como parte do protocolo de pesquisa, os participantes são convidados a retornar ao centro de pesquisa a intervalos de quatro a cinco anos para realização de novos exames e entrevistas (100). Com isso, entre os anos de 2012 e 2014, os participantes foram avaliados novamente, sendo essa a segunda visita do estudo (seguimento de quatro anos). Dos 15.105, 14.014 (93%) compareceram à visita 2 – os motivos para o não comparecimento foram falecimento (182; 1,2%), recusa a participar da onda 2 ou continuar no estudo (555; 3,7%), participante não localizado (52; 0,3%), entre outros (302; 2,0%). Diversos exames clínicos e laboratoriais, bem como entrevistas, foram realizados na primeira e na segunda onda, realizados por pessoal treinado e certificado, seguindo protocolos padronizados nos seis centros (106–109).

5.2. População de estudo

O presente estudo é uma análise prospectiva do ELSA-Brasil, considerando sua linha de base (visita 1) e quatro anos de seguimento (visita 2). Para isso, foram selecionados os participantes que compareceram em ambas as visitas e que tinham informação suficiente para que se pudesse definir a função tireoidiana e o diabetes.

Foram incluídos todos os participantes eutireoideos sem diabetes na linha de base, e que não estavam utilizando medicação que pudesse alterar a função tireoidiana. A população final utilizada para as análises corresponde a 8.383 participantes eutireoideos sem diabetes na linha de base (**Figura 2**).

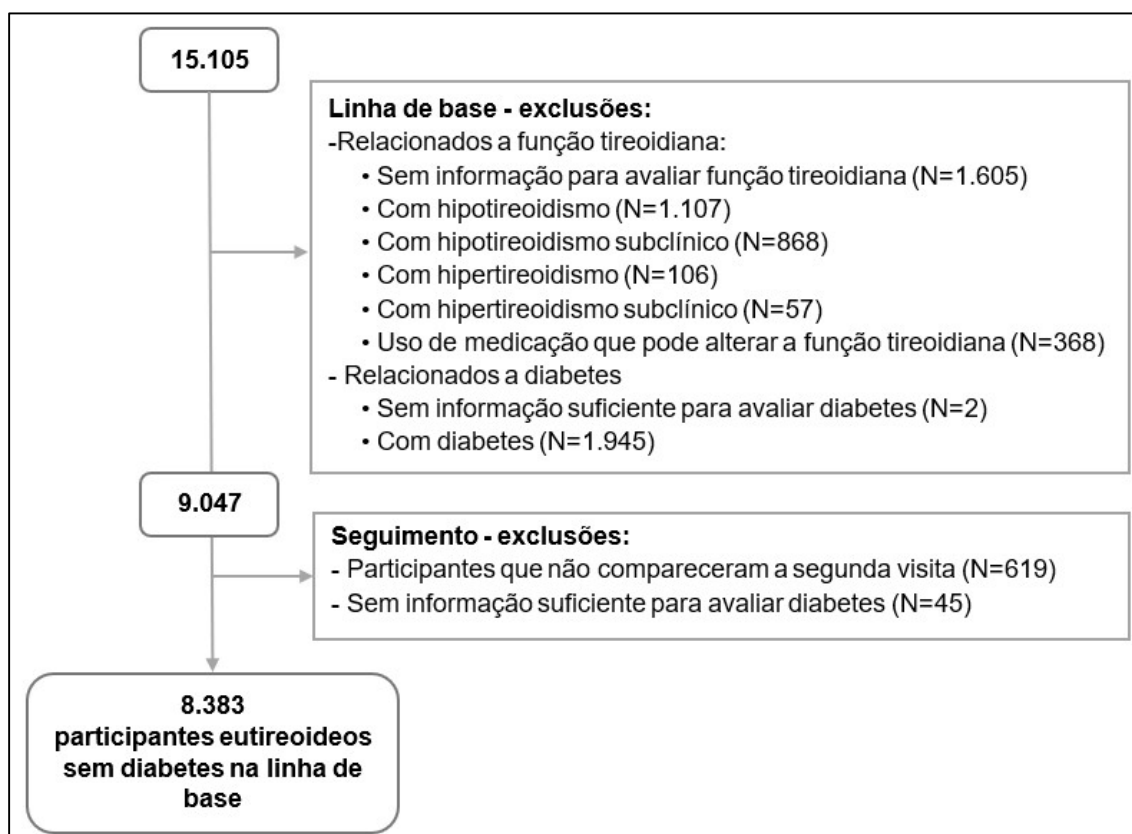


Figura 2. Fluxograma de seleção da população em estudo.

5.3. Variáveis utilizadas

Foram utilizadas variáveis da linha de base do estudo e do seguimento de quatro anos, conforme resumido no **Quadro 2** e descrito na sequência:

Quadro 2. Resumo das variáveis da linha de base e do seguimento de quatro anos.

Linha de base
<p><i>Variáveis de interesse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Função tireoidiana <ul style="list-style-type: none"> ○ Eutireoideo ○ TSH, T4-L, T3-L, razão T3-L:T4-L (conversão periférica) • Diabetes <p><i>Outras variáveis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade • Sexo • Raça • Educação • Consumo de álcool • Consumo de cigarro • Atividade física no lazer • Hipertensão • Dislipidemia • Nível de glicose • Nível de insulina • Hemoglobina glicada • HOMA-IR e HOMA-β • Uso de medicação
Seguimento de quatro anos
<p><i>Variáveis de interesse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes incidente

5.3.1. Função tireoidiana e variáveis relacionadas

As dosagens de TSH, T4-L e T3-L foram realizadas por ensaio imunoenzimático de terceira geração (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany) em soro obtido a partir de amostras de sangue venoso centrifugadas após jejum de 12 horas.

Neste estudo, a faixa de referência (ou normalidade) para TSH foi de 0,4 a 4,0 mUI/L (110,111); para T4-L, de 0,93 a 1,7 ng/dL; e para T3-L de 0,20 a 0,44 pg/mL. Os participantes foram, então, classificados conforme sua função tireoidiana (níveis de TSH e T4-L) e uso de tratamento para disfunções tireoidianas (**Quadro 3**):

Quadro 3. Critérios para classificação da disfunção tireoidiana.

	TSH mUI/L	T4-L ng/dL	Uso de medicação	Utilização no estudo
Eutireoidismo	0,4-4,0	-	Não	População em estudo
Hipotireoidismo subclínico	>4,0	0,93-1,7	Não	Critério de exclusão
Hipotireoidismo clínico	>4,0	<0,93	Levotiroxina	Critério de exclusão
Hipertireoidismo subclínico	<0,4	0,93-1,7	Não	Critério de exclusão
Hipertireoidismo clínico	<0,4	>1,7	Propiltiouracil ou metimazol	Critério de exclusão

Ademais, foram excluídos participantes que estavam fazendo uso de medicações que pudessem alterar a função tireoidiana: ácido valpróico, amiodarona, carbamazepina, carbidopa, fenitoína, furosemida, haloperidol, heparina, interferon, levodopa, lítio, metoclopramida, propranolol, primidona e rifampicina.

Neste estudo, a função tireoidiana foi avaliada conforme quintis dos hormônios TSH, T4-L e T3-L, bem como da razão de conversão de HT (razão T3-L:T4-L).

5.3.2. Diabetes e variáveis relacionadas

Diabetes foi definido se o participante tivesse pelo menos um dos critérios a seguir:

- a. diagnóstico médico prévio;
- b. uso de medicamentos para tratamento do diabetes nos últimos 15 dias;
- c. glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L);
- d. glicemia após 2h de sobrecarga ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L);
- e. níveis de hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ ($\geq 47,5$ mmol/mol).

Diagnóstico médico prévio e uso de medicamento para tratamento do diabetes (como metformina, insulina, entre outros) foram autorreferidos durante entrevista. A glicose plasmática foi mensurada por método da hexoquinase (Siemens, Deerfield, USA), usando amostra colhida (a) após jejum de 12 horas e (b) após 2 horas da sobrecarga de glicose – TTOG – após ingestão de 75g de glicose. A hemoglobina glicada, por sua vez, foi determinada por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) (Bio-Rad, Hercules, USA) (109).

Além disso, a concentração de insulina em jejum e após sobrecarga foi determinada utilizando ensaio imunoenzimático (Siemens, Deerfield, USA). Com os níveis de insulina e glicose, calculou-se os índices de homeostase glicêmica (HOMA, *Homeostasis Model Assessment*), utilizados como marcadores de resistência à insulina (HOMA-IR, *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*) e de função das células β -pancreáticas (HOMA- β , *Homeostasis Model Assessment for β -cell function*), frequentemente usados em estudos epidemiológicos. Ambos foram calculados conforme equações abaixo (11,110):

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{(\text{glicose em jejum (mg/dL)} \times 0,0555) \times \text{insulina em jejum (\mu\text{UI/mL})}}{22,5}$$

$$\text{HOMA} - \beta = \frac{20 \times \text{insulina em jejum (\mu\text{UI/mL})}}{(\text{glicose em jejum (mg/dL)} \times 0,0555) - 3,5}$$

5.3.3. Outras variáveis

O questionário respondido pelos participantes englobou variáveis como idade (diferença entre a data de nascimento e a data da entrevista da primeira visita), raça autorrelatada conforme pergunta do Censo Brasileiro 2010 (branca, parda, preta, amarela e indígena), escolaridade (ensino fundamental, ensino médio completo e superior incompleto ou mais), consumo de cigarro e álcool (nunca, ex e atual) - todos autorreferidos. Todos os participantes foram questionados sobre a utilização de medicações, de uso contínuo ou esporádico, nas últimas duas semanas que antecederam a entrevista; todos foram instruídos a levar prescrições médicas, caixas, frascos ou blisters de suas medicações.

A atividade física no lazer foi avaliada pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*), versão longa, que consiste em questões sobre intensidade, frequência e duração da atividade física (106,111,112). A atividade física foi classificada conforme as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) em: fisicamente ativo (≥ 150 minutos/semana de atividade física moderada ou caminhada e/ou ≥ 75 minutos/semana de atividade vigorosa), insuficientemente ativo (< 150 minutos/semana de atividade física moderada ou caminhada e/ou < 75 minutos/semana de atividade vigorosa) e inativo (não atendia as recomendações da OMS).

As medidas antropométricas foram obtidas utilizando protocolos padronizados (113). O peso corporal foi aferido com o indivíduo descalço, com uniforme padrão sobre as roupas íntimas e em jejum, utilizando-se balança eletrônica. A altura foi medida no período inspiratório do ciclo respiratório, com o indivíduo em posição supina, descalço, encostando cabeça, nádegas e calcanhares na parede com olhar fixo na linha do horizonte, em estadiômetro de parede fixado à parede lisa e sem rodapé. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado pela divisão do peso do participante (kg) pelo quadrado da altura (m^2) (107).

Definiu-se hipertensão arterial como autorrelato de uso de medicamento anti-hipertensivo, e/ou pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg. A pressão arterial de repouso foi aferida três vezes, na posição sentada após 5 minutos de repouso, com aparelho oscilométrico validado. Foi considerada a média da segunda e terceira aferição (107,108).

Para a dislipidemia, definiu-se pelo uso de medicamentos hipolipemiantes ou LDL-colesterol (LDL-c) ≥ 130 mg/dL. O LDL-c foi determinado pelo método enzimático colorimétrico homogêneo sem precipitação assay (ADVIA 1200, Siemens), se o triglicerídeo determinado fosse > 400 mg/dL. Do contrário, o LDL-c foi calculado a partir da equação de Friedewald, descrita abaixo. Colesterol total e HDL-c foram mensurados por método enzimático colorimétrico e triglicérides por método colorimétrico enzimático com glicerol-fosfato peroxidase (Siemens, Deerfield, USA) (107,108).

$$LDL = \frac{\text{colesterol total (mg/dL)} - \text{HDL (mg/dL)} - \text{triglicerídeo (mg/dL)}}{5}$$

5.4. Análise estatística

Todas as análises foram feitas utilizando o software R versão 3.5.3 (R Core Team, Vienna, Austria). P-valor $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo, quando calculado.

As variáveis categóricas estão apresentadas como proporções e foram analisadas pelo teste de qui-quadrado, quando aplicável. A distribuição das variáveis contínuas foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e avaliada por ANOVA (expressas como média e desvio-padrão), conforme necessário. Todas as variáveis aderiram a curva de normalidade, e por isso, testes não-paramétricos para variáveis contínuas não foram utilizados. Os resultados estão apresentados como média e desvio padrão (DP).

Para as avaliações prospectivas da incidência de diabetes foram utilizados modelos de regressão de Poisson com variância robusta. Optou-se por esse método por se tratar de avaliação de incidência (desfecho de contagem). Além disso, o fator tempo tem pouca variabilidade, uma vez que os exames foram realizados a intervalos regulares de quatro anos, o que comprometeria o uso do modelo de riscos proporcionais de Cox. Em relação a regressão logística que calcula a razão de chances, a regressão de Poisson é mais indicada para desfechos de contagem e taxa, e permite o cálculo

direto da razão de risco, sendo mais indicada em um estudo prospectivo e podendo apresentar o resultado como risco relativo (RR).

Os resultados da regressão estão expressos como RR com IC95%, em modelos sem ajuste, ajustados por idade e sexo, bem como com múltiplos ajustes. Os fatores incluídos como ajuste foram selecionados para controlar fatores de confusão sociodemográficos (idade, sexo, raça e nível educacional) e de risco cardiovascular (IMC, tabagismo, consumo de álcool, atividade física no lazer e dislipidemia) - esses fatores foram selecionados usando método de seleção para frente (*forward stepwise approach*).

As avaliações de risco foram feitas considerando quintis (Q1-5) dos hormônios relacionados a função tireoidiana:

- **TSH**: principal marcador de função e disfunção tireoidiana, pois pequenas alterações nas concentrações dos hormônios tireoidianos livres resultam em grandes alterações do TSH, o que o torna o melhor indicador de alterações, mesmo discretas, da função tireoidiana. Mesmo dentro da faixa de normalidade, o TSH pode estar associado a desbalanço metabólico e conseqüentemente estar envolvido, direta ou indiretamente, ao desenvolvimento do diabetes.
- **Hormônios tireoidianos - T4-L e T3-L**: são os hormônios responsáveis pela atividade e regulação metabólica, sendo o T3-L a forma ativa. Por terem ação direta no metabolismo, podem estar relacionados ao desbalanço glicêmico e conseqüentemente ao diabetes.
- **Razão de conversão para T3-L (razão T3-L:T4-L)**: a maior parte do T3-L é proveniente da conversão periférica do T4-L; sendo a razão de conversão um marcador de atividade da deiodinase periférica, enzima responsável por catalisar a conversão; com isso, a razão de conversão está diretamente relacionada a taxa metabólica basal, a qual é relacionada a fisiopatologia do diabetes.

Dentre as análises deste estudo encontram-se:

- **Incidência de diabetes de acordo com a função tireoidiana na linha de base usando o Q3 como a referência**: foi avaliado o risco relativo de diabetes no seguimento de quatro anos conforme os quintis de TSH, e também de T4-L, T3-L e a razão de conversão, usando o Q3 como referência. Dessa forma, pode-se avaliar se ambos os valores mais extremos dos hormônios mesmo dentro da

normalidade estão associados com o desenvolvimento de diabetes. Essa análise foi estratificada por (a) sexo, pois diferenças hormonais estão relacionadas a diferentes riscos para disfunções tireoidianas e diabetes; e (b) por idade, considerando idosos (≥ 60 anos) e adultos (< 60 anos), visto que a idade é um fator de risco não modificável associado com a função tireoidiana e o diabetes.

- **Incidência de diabetes conforme função tireoidiana na linha de base usando o Q1 como a referência:** muitos estudos avaliaram a associação da função tireoidiana usando o primeiro quantil como referência, o que compara o aumento crescente dos níveis dos hormônios relacionados a função tireoidiana com o risco de diabetes. A mesma avaliação foi feita neste estudo, com uma população diferente da já utilizada na literatura.
- **Incidência de diabetes de acordo com a função tireoidiana na linha de base em indivíduos normoglicêmicos e também com pré-diabetes na linha de base usando o Q3 como referência:** considerando que pré-diabetes coloca o indivíduo em maior risco para o desenvolvimento de diabetes, a avaliação da função tireoidiana em U e o risco de progressão para o diabetes foi estratificada em eutireoideos com pré-diabetes e aqueles com normoglicemia na linha de base.
- **Incidência de pré-diabetes conforme a função tireoidiana na linha de base em indivíduos eutireoideos com normoglicemia utilizando o Q3 como referência:** como pré-diabetes é um dos indícios de desbalanço glicêmico e coloca o indivíduo em maior risco para o diabetes, a incidência de pré-diabetes em indivíduos normoglicêmicos na linha de base também foi avaliada.

5.5. Questões éticas

O estudo ELSA-Brasil foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) de cada instituição participante em ambas as visitas. Todos os participantes deram seu consentimento e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em ambas as ondas (114).

O presente estudo foi aprovado pelo CEP do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, conforme Anexo A.

6. RESULTADOS

6.1. Características da coorte

Dos 8.383 participantes eutireoideos sem diabetes na linha de base, 571 (6,8%) apresentaram diabetes incidente [homens: 7,1% (276/3.872); mulheres: 6,5% (295/4.511)], com tempo médio de seguimento de 3,86 (DP 0,4) anos.

A população em análise é representada por 54% de mulheres, com idade média de 50 anos (DP 8,7), raça branca (53%), e com ensino superior incompleto ou mais de escolaridade (55%). Dos hábitos de vida, 59% reportaram nunca terem fumado, sendo essa proporção maior nas mulheres que em homens (63,5% vs 53,6%, respectivamente). Cerca de 72% reportou consumir bebida alcoólica, principalmente os homens (77,7%); e poucos (26%) eram fisicamente ativos, sendo os homens mais ativos que as mulheres (31% vs 22%, respectivamente). Cerca de 28% apresentava hipertensão arterial e 56% dislipidemia, sendo mais prevalente em homens do que nas mulheres. A média de IMC foi de 26,4 kg/m² (DP 4,45), semelhante para ambos os sexos (**Tabela 1**).

Adicionalmente, as características da população foram detalhadas conforme os quintis de TSH, HT e da razão de conversão, medidos na linha de base do estudo (**Tabelas 2-5**). Os pontos de corte de TSH foram (em mUI/L): Q1 de 0,40-1,25; Q2 de 1,26-1,67; Q3 de 1,68-2,12; Q4 de 2,13-2,73; e Q5 de 2,74-4,00. Não houve diferença em idades médias ou distribuição de sexo dentre os quintis de TSH. No entanto, observou-se que o Q1 apresentou uma maior proporção de fumantes e menor de fisicamente ativos que os demais quintis (**Tabela 2**). Para o T4-L, os pontos de corte foram (em ng/dL): Q1 de 0,18-1,06; Q2 de 1,07-1,15; Q3 de 1,16-1,22; Q4 de 1,23-1,32; e Q5 de 1,33-2,42. Não houve diferença entre as idades, porém uma maior proporção de mulheres foi observada nos primeiros quintis. Participantes com maiores níveis de T4-L também eram mais fumantes e consumidores de bebida alcoólica, e mais ativos no lazer (**Tabela 3**). Para o T3-L, os pontos de corte foram (em pg/mL): Q1 de 0,18-0,29; Q2 de 0,30-0,31; Q3 de 0,32-0,33; Q4 de 0,34-0,35; e Q5 de 0,36-0,71. Participantes com níveis menores de T3-L eram ligeiramente mais velhos, e com uma proporção maior de mulheres, principalmente no Q1 (76,1%, contrastando 26,6% no Q5). Não houve diferença entre os quintis quanto ao atual consumo de álcool e atividade física; no entanto, níveis mais altos de T3-L tiveram maior proporção de fumantes (**Tabela 4**). E por fim, os cortes para a razão de conversão (T3-L:T4-L) foram: Q1 de 0,013-0,023; Q2 de 0,024-0,025; Q3 de 0,026-0,027; Q4 de 0,028-0,030; e Q5 de 0,031-0,100. Semelhante aos quintis de T3-L, participantes com menor razão de conversão

eram ligeiramente mais velhos, mais mulheres e menos fumantes; porém mais ativos em razões de conversão mais altas (**Tabela 5**).

Com relação aos marcadores relacionados ao diabetes, observou-se algumas diferenças entre os quintis de TSH, de HT e da razão de conversão (**Tabelas 2-5**). Para os quintis de TSH, não houve diferença estatisticamente significativa nas medidas de glicose e insulina sérica, bem como dos índices de homeostase (HOMA-IR e HOMA- β) (**Tabela 2**). Já para o T4-L, observou-se que níveis mais baixos (primeiros quintis) apresentaram maior glicemia após TTOG, maior insulinemia (jejum e após TTOG) e maiores índices HOMA (**Tabela 3**). De maneira oposta para o T3-L, foi encontrado que maiores níveis desse hormônio apresentavam maiores níveis de glicose, insulina e índices HOMA (**Tabela 4**). T3-L:T4-L seguiu o mesmo padrão dos achados do T3-L, em que maior razão de conversão também apresentou glicemia, insulina e índices HOMA mais elevados (**Tabela 5**).

Tabela 1. Características gerais da coorte na linha de base, estratificado por homem e mulher.

	Total	Homens	Mulheres
	8.383	3.872	4.511
Idade (anos)*	50,3 (8,71)	50,4 (8,91)	50,3 (8,54)
Mulheres (%)	4511 (53,8)	-	-
Raça (%)			
Branco	4401 (53,1)	2058 (53,9)	2343 (52,4)
Pardo	2310 (27,9)	1129 (29,6)	1181 (26,4)
Preto	1288 (15,5)	510 (13,4)	778 (17,4)
Asiático	207 (2,50)	68 (1,78)	139 (3,11)
Indígena	83 (1,00)	51 (1,34)	32 (0,72)
Educação (%)			
Ensino fundamental	845 (10,1)	516 (13,3)	329 (7,29)
Ensino médio completo	2941 (35,1)	1288 (33,3)	1653 (36,6)
Ensino superior incompleto ou mais	4597 (54,8)	2068 (53,4)	2529 (56,1)
Fumante (%)			
Nunca	4941 (58,9)	2077 (53,6)	2864 (63,5)
Ex	2323 (27,7)	1241 (32,1)	1082 (24,0)
Atual	1119 (13,3)	554 (14,3)	565 (12,5)
Consumo de álcool (%)			
Nunca	830 (9,91)	171 (4,42)	659 (14,6)
Ex	1527 (18,2)	694 (17,9)	833 (18,5)
Atual	6020 (71,9)	3006 (77,7)	3014 (66,9)
Atividade física no lazer (%)			
Inativo	5057 (61,3)	2082 (54,7)	2975 (66,9)
Insuficientemente ativo	1037 (12,6)	547 (14,4)	490 (11,0)
Ativo	2162 (26,2)	1180 (31,0)	982 (22,1)
Hipertensão (%)	2330 (27,8)	1250 (32,3)	1080 (23,9)
Dislipidemia (%)	4702 (56,1)	2279 (58,9)	2423 (53,7)
IMC (kg/m²)*	26,4 (4,45)	26,4 (4,02)	26,4 (4,78)
Glicemia em jejum (mg/dL)*	99,1 (8,48)	101 (8,17)	97,0 (8,20)
Glicemia após 2h sobrecarga (mg/dL)*	118 (27,4)	120 (27,9)	117 (26,8)
Hemoglobina glicada (%)*	5,15 (0,50)	5,14 (0,49)	5,15 (0,50)
Insulinemia em jejum (μUI/mL)*	10,9 (6,66)	11,5 (6,96)	10,5 (6,36)
Insulinemia após 2h sobrecarga (μUI/mL)*	77,2 (64,5)	78,3 (69,1)	76,2 (60,2)
HOMA-IR*	2,71 (1,76)	2,90 (1,86)	2,55 (1,64)
HOMA-β*	111 (67,5)	109 (64,2)	113 (70,2)
TSH (mUI/L)*	1,99 (0,82)	2,01 (0,81)	1,98 (0,83)
T4-L (ng/dL)*	1,19 (0,16)	1,22 (0,16)	1,16 (0,15)
T3-L (pg/mL)*	0,32 (0,04)	0,33 (0,04)	0,30 (0,04)
T3-L:T4-L (pg/mL)*	0,03 (0,00)	0,03 (0,00)	0,03 (0,00)

*média (DP)

Tabela 2. Características da coorte conforme quintis de TSH na linha de base.

	TSH (mUI/L)					p
	Q1 0,40-1,25	Q2 1,26-1,67	Q3 1,68-2,12	Q4 2,13-2,73	Q5 2,74-4,00	
Idade (anos)*	50,2 (8,77)	50,0 (8,53)	50,1 (8,76)	50,5 (8,73)	51,0 (8,74)	0,008
Mulheres (%)	939 (56,0)	898 (53,3)	903 (54,0)	879 (52,4)	892 (53,4)	0,301
Raça (%)						<0,001
Branco	749 (45,0)	836 (50,2)	890 (54,1)	924 (55,7)	1002 (60,5)	
Pardo	502 (30,2)	485 (29,1)	446 (27,1)	460 (27,7)	417 (25,2)	
Preto	365 (21,9)	268 (16,1)	241 (14,6)	227 (13,7)	187 (11,3)	
Asiático	31 (1,86)	53 (3,19)	49 (2,98)	32 (1,93)	42 (2,53)	
Indígena	16 (0,96)	22 (1,32)	20 (1,22)	16 (0,96)	9 (0,54)	
Educação (%)						<0,001
Ensino fundamental	198 (11,8)	169 (10,0)	157 (9,40)	171 (10,2)	150 (8,98)	
Ensino médio completo	663 (39,5)	616 (36,6)	566 (33,9)	537 (32,0)	559 (33,5)	
Ensino superior incompleto ou mais	817 (48,7)	899 (53,4)	948 (56,7)	971 (57,8)	962 (57,6)	
Fumante (%)						<0,001
Nunca	904 (53,9)	988 (58,7)	997 (59,7)	1025 (61,0)	1027 (61,5)	
Ex	458 (27,3)	447 (26,5)	450 (26,9)	468 (27,9)	500 (29,9)	
Atual	316 (18,8)	249 (14,8)	224 (13,4)	186 (11,1)	144 (8,62)	
Consumo de álcool (%)						0,032
Nunca	191 (11,4)	182 (10,8)	137 (8,22)	175 (10,4)	145 (8,68)	
Ex	316 (18,8)	309 (18,3)	294 (17,6)	295 (17,6)	313 (18,7)	
Atual	1170 (69,8)	1193 (70,8)	1236 (74,1)	1208 (72,0)	1213 (72,6)	
Atividade física no lazer (%)						0,005
Inativo	1099 (65,9)	1013 (60,9)	974 (59,2)	985 (60,0)	986 (60,1)	
Insuficientemente ativo	189 (11,3)	199 (12,0)	217 (13,2)	208 (12,7)	224 (13,7)	
Ativo	380 (22,8)	451 (27,1)	453 (27,6)	448 (27,3)	430 (26,2)	
Hipertensão (%)	466 (27,8)	487 (28,9)	457 (27,3)	477 (28,4)	443 (26,5)	0,572
Dislipidemia (%)	938 (55,9)	929 (55,2)	934 (55,9)	946 (56,3)	955 (57,2)	0,837
IMC (kg/m²)*	26,2 (4,18)	26,5 (4,40)	26,4 (4,57)	26,4 (4,50)	26,7 (4,56)	0,043
Glicemia em jejum (mg/dL)*	98,8 (8,49)	99,2 (8,57)	98,9 (8,50)	99,3 (8,47)	99,0 (8,34)	0,441
Glicemia após 2h sobrecarga (mg/dL)*	120 (27,6)	118 (27,4)	117 (26,9)	118 (27,9)	118 (26,9)	0,222
Hemoglobina glicada (%)*	5,17 (0,50)	5,15 (0,50)	5,14 (0,50)	5,13 (0,49)	5,14 (0,49)	0,105
Insulinemia em jejum (μUI/mL)*	10,6 (6,25)	11,0 (6,64)	11,0 (7,22)	11,0 (6,46)	11,2 (6,69)	0,141
Insulinemia após 2h sobrecarga (μUI/mL)*	75,4 (63,4)	76,7 (64,1)	78,9 (66,2)	76,9 (62,8)	78,0 (65,9)	0,590
HOMA-IR*	2,62 (1,64)	2,73 (1,76)	2,71 (1,86)	2,74 (1,72)	2,77 (1,79)	0,128
HOMA-β*	109 (61,6)	111 (64,1)	113 (75,7)	110 (71,4)	114 (63,7)	0,216

*média (DP)

Tabela 3. Características da coorte conforme quintis de T4-livre na linha de base.

	T4-L (ng/dL)					p
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
	0,18-1,06	1,07-1,15	1,16-1,22	1,23-1,32	1,33-2,42	
Idade (anos)*	50,6 (8,39)	50,3 (8,50)	50,3 (8,68)	50,1 (8,92)	50,3 (9,09)	0,665
Mulheres (%)	1165 (66,5)	1052 (58,9)	835 (52,9)	839 (49,7)	620 (39,3)	<0,001
Raça (%)						<0,001
Branco	897 (51,6)	881 (49,8)	863 (55,5)	904 (54,2)	856 (54,9)	
Pardo	493 (28,4)	528 (29,9)	407 (26,2)	460 (27,6)	422 (27,1)	
Preto	299 (17,2)	303 (17,1)	236 (15,2)	248 (14,9)	202 (13,0)	
Asiático	28 (1,61)	39 (2,21)	38 (2,44)	42 (2,52)	60 (3,85)	
Indígena	21 (1,21)	17 (0,96)	11 (0,71)	15 (0,90)	19 (1,22)	
Educação (%)						<0,001
Ensino fundamental	165 (9,42)	171 (9,58)	142 (8,99)	174 (10,3)	193 (12,2)	
Ensino médio completo	658 (37,6)	682 (38,2)	518 (32,8)	563 (33,3)	520 (33,0)	
Ensino superior incompleto ou mais	929 (53,0)	932 (52,2)	919 (58,2)	952 (56,4)	865 (54,8)	
Fumante (%)						0,009
Nunca	1073 (61,2)	1066 (59,7)	917 (58,1)	995 (58,9)	890 (56,4)	
Ex	463 (26,4)	504 (28,2)	458 (29,0)	433 (25,6)	465 (29,5)	
Atual	216 (12,3)	215 (12,0)	204 (12,9)	261 (15,5)	223 (14,1)	
Consumo de álcool (%)						0,015
Nunca	178 (10,2)	190 (10,7)	172 (10,9)	160 (9,48)	130 (8,24)	
Ex	358 (20,4)	324 (18,2)	255 (16,2)	310 (18,4)	280 (17,8)	
Atual	1215 (69,4)	1270 (71,2)	1151 (72,9)	1217 (72,1)	1167 (74,0)	
Atividade física no lazer (%)						0,006
Inativo	1099 (63,7)	1112 (63,4)	935 (60,2)	973 (58,5)	938 (60,1)	
Insuficientemente ativo	213 (12,3)	227 (12,9)	201 (13,0)	201 (12,1)	195 (12,5)	
Ativo	414 (24,0)	415 (23,7)	416 (26,8)	488 (29,4)	429 (27,5)	
Hipertensão (%)	462 (26,4)	473 (26,5)	440 (27,9)	454 (26,9)	501 (31,7)	0,003
Dislipidemia (%)	1008 (57,5)	993 (55,6)	895 (56,7)	912 (54,0)	894 (56,7)	0,280
IMC (kg/m²)*	27,3 (4,69)	26,7 (4,56)	26,3 (4,44)	25,9 (4,15)	25,8 (4,19)	<0,001
Glicemia em jejum (mg/dL)*	98,9 (8,46)	99,0 (8,70)	99,0 (8,46)	98,9 (8,53)	99,5 (8,18)	0,198
Glicemia após 2h sobrecarga (mg/dL)*	121 (28,3)	119 (27,1)	118 (28,2)	117 (26,3)	117 (26,6)	0,001
Hemoglobina glicada (%)*	5,17 (0,51)	5,17 (0,49)	5,14 (0,48)	5,12 (0,50)	5,12 (0,49)	0,001
Insulinemia em jejum (μUI/mL)*	11,7 (7,03)	11,4 (6,82)	10,8 (6,71)	10,4 (6,86)	10,2 (5,59)	<0,001
Insulinemia após 2h sobrecarga (μUI/mL)*	86,5 (70,8)	79,9 (66,4)	76,6 (64,8)	72,3 (60,0)	69,5 (57,5)	<0,001
HOMA-IR*	2,90 (1,85)	2,82 (1,83)	2,69 (1,77)	2,58 (1,78)	2,55 (1,49)	<0,001
HOMA-β*	120 (69,2)	116 (69,2)	110 (64,6)	107 (67,4)	102 (65,1)	<0,001

*média (DP)

Tabela 4. Características da coorte conforme quintis de T3-livre na linha de base.

	T3-L (pg/mL)					p
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
	0,18-0,29	0,30-0,31	0,32-0,33	0,34-0,35	0,36-0,71	
Idade (anos)*	51,0 (8,82)	50,6 (8,56)	50,4 (8,86)	50,0 (8,59)	49,0 (8,47)	<0,001
Mulheres (%)	1839 (76,1)	1028 (59,9)	803 (48,1)	491 (38,6)	348 (26,6)	<0,001
Raça (%)						<0,001
Branco	1306 (54,6)	918 (54,1)	887 (53,9)	650 (51,7)	638 (49,3)	
Pardo	598 (25,0)	445 (26,2)	456 (27,7)	390 (31,0)	421 (32,5)	
Preto	416 (17,4)	264 (15,6)	242 (14,7)	175 (13,9)	191 (14,8)	
Asiático	53 (2,21)	51 (3,01)	43 (2,61)	33 (2,62)	27 (2,09)	
Indígena	20 (0,84)	19 (1,12)	17 (1,03)	10 (0,79)	17 (1,31)	
Educação (%)						<0,001
Ensino fundamental	170 (7,04)	151 (8,79)	162 (9,71)	160 (12,6)	202 (15,5)	
Ensino médio completo	821 (34,0)	603 (35,1)	592 (35,5)	447 (35,1)	477 (36,5)	
Ensino superior incompleto ou mais	1425 (59,0)	963 (56,1)	915 (54,8)	665 (52,3)	628 (48,0)	
Fumante (%)						<0,001
Nunca	1507 (62,4)	1018 (59,3)	976 (58,5)	740 (58,2)	699 (53,5)	
Ex	628 (26,0)	498 (29,0)	472 (28,3)	345 (27,1)	379 (29,0)	
Atual	281 (11,6)	201 (11,7)	221 (13,2)	187 (14,7)	229 (17,5)	
Consumo de álcool (%)						0,624
Nunca	263 (10,9)	169 (9,84)	159 (9,54)	119 (9,36)	120 (9,19)	
Ex	452 (18,7)	307 (17,9)	309 (18,5)	219 (17,2)	240 (18,4)	
Atual	1699 (70,4)	1241 (72,3)	1198 (71,9)	934 (73,4)	946 (72,4)	
Atividade física no lazer (%)						0,083
Inativo	1453 (60,6)	1022 (60,4)	990 (60,4)	765 (61,2)	826 (64,8)	
Insuficientemente ativo	310 (12,9)	205 (12,1)	196 (12,0)	164 (13,1)	162 (12,7)	
Ativo	635 (26,5)	464 (27,4)	454 (27,7)	322 (25,7)	286 (22,4)	
Hipertensão (%)	578 (23,9)	469 (27,3)	475 (28,5)	377 (29,6)	431 (33,0)	<0,001
Dislipidemia (%)	1368 (56,6)	954 (55,6)	988 (59,2)	708 (55,7)	683 (52,3)	0,005
IMC (kg/m²)*	26,0 (4,40)	26,4 (4,62)	26,5 (4,41)	26,8 (4,40)	26,8 (4,33)	<0,001
Glicemia em jejum (mg/dL)*	97,3 (8,42)	98,8 (8,17)	99,7 (8,42)	100 (8,41)	101 (8,47)	<0,001
Glicemia após 2h sobrecarga (mg/dL)*	115 (27,9)	118 (26,8)	119 (26,8)	121 (27,4)	120 (27,3)	<0,001
Hemoglobina glicada (%)*	5,13 (0,49)	5,15 (0,49)	5,16 (0,50)	5,16 (0,50)	5,13 (0,50)	0,292
Insulinemia em jejum (μUI/mL)*	9,63 (5,61)	10,7 (6,66)	11,3 (6,27)	11,9 (7,92)	12,4 (7,12)	<0,001
Insulinemia após 2h sobrecarga (μUI/mL)*	69,9 (59,0)	75,9 (65,6)	79,9 (64,7)	82,5 (67,0)	83,3 (68,6)	<0,001
HOMA-IR*	2,34 (1,46)	2,63 (1,77)	2,81 (1,65)	2,97 (2,03)	3,12 (1,92)	<0,001
HOMA-β*	104 (57,3)	109 (62,8)	112 (71,9)	118 (79,2)	120 (71,1)	<0,001

*média (DP)

Tabela 5. Características da coorte conforme quintis da razão T3-livre:T4-livre (razão de conversão) na linha de base.

	Razão T3-L:T4-L					p
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
	0,013-0,023	0,024-0,025	0,026-0,027	0,028-0,030	0,031-0,100	
Idade (anos)*	51,0 (9,07)	50,4 (8,74)	50,4 (8,72)	50,0 (8,63)	49,9 (8,35)	0,002
Mulheres (%)	1023 (60,9)	1001 (59,7)	919 (54,6)	820 (48,5)	746 (45,1)	<0,001
Raça (%)						<0,001
Branco	924 (55,7)	923 (55,7)	867 (52,3)	890 (53,2)	795 (48,5)	
Pardo	419 (25,3)	415 (25,0)	480 (29,0)	459 (27,4)	537 (32,8)	
Preto	243 (14,6)	256 (15,4)	258 (15,6)	270 (16,1)	261 (15,9)	
Asiático	59 (3,56)	49 (2,96)	39 (2,35)	35 (2,09)	25 (1,53)	
Indígena	14 (0,84)	15 (0,90)	13 (0,78)	20 (1,19)	21 (1,28)	
Educação (%)						<0,001
Ensino fundamental	142 (8,46)	168 (10,0)	150 (8,92)	165 (9,76)	220 (13,3)	
Ensino médio completo	524 (31,2)	554 (33,0)	578 (34,4)	646 (38,2)	638 (38,6)	
Ensino superior incompleto ou mais	1013 (60,3)	955 (56,9)	954 (56,7)	879 (52,0)	795 (48,1)	
Fumante (%)						0,140
Nunca	984 (58,6)	1000 (59,6)	1036 (61,6)	965 (57,1)	955 (57,8)	
Ex	478 (28,5)	459 (27,4)	447 (26,6)	471 (27,9)	467 (28,3)	
Atual	217 (12,9)	218 (13,0)	199 (11,8)	254 (15,0)	231 (14,0)	
Consumo de álcool (%)						0,695
Nunca	155 (9,24)	169 (10,1)	170 (10,1)	166 (9,83)	170 (10,3)	
Ex	296 (17,7)	291 (17,4)	309 (18,4)	305 (18,1)	326 (19,7)	
Atual	1226 (73,1)	1217 (72,6)	1202 (71,5)	1217 (72,1)	1156 (70,0)	
Atividade física no lazer (%)						<0,001
Inativo	957 (57,2)	1002 (60,5)	1010 (61,2)	1032 (62,2)	1055 (65,3)	
Insuficientemente ativo	209 (12,5)	208 (12,6)	202 (12,2)	218 (13,1)	200 (12,4)	
Ativo	506 (30,3)	447 (27,0)	439 (26,6)	408 (24,6)	361 (22,3)	
Hipertensão (%)	450 (26,8)	461 (27,5)	448 (26,7)	478 (28,3)	493 (29,8)	0,232
Dislipidemia (%)	955 (56,9)	948 (56,5)	930 (55,3)	954 (56,4)	914 (55,3)	0,826
IMC (kg/m²)*	25,4 (4,11)	25,9 (4,33)	26,4 (4,44)	26,7 (4,35)	27,6 (4,68)	<0,001
Glicemia em jejum (mg/dL)*	98,0 (8,38)	98,3 (8,50)	99,0 (8,50)	99,4 (8,22)	101 (8,52)	<0,001
Glicemia após 2h sobrecarga (mg/dL)*	114 (27,2)	117 (26,6)	118 (27,4)	119 (26,9)	123 (27,9)	<0,001
Hemoglobina glicada (%)*	5,12 (0,49)	5,12 (0,49)	5,16 (0,49)	5,16 (0,49)	5,18 (0,51)	0,001
Insulinemia em jejum (μUI/mL)*	9,26 (5,21)	10,0 (6,08)	10,9 (7,36)	11,5 (6,44)	13,0 (7,36)	<0,001
Insulinemia após 2h sobrecarga (μUI/mL)*	63,6 (52,2)	71,2 (61,8)	78,6 (64,9)	79,9 (65,2)	92,6 (73,0)	<0,001
HOMA-IR*	2,27 (1,37)	2,47 (1,61)	2,70 (1,93)	2,85 (1,68)	3,28 (1,96)	<0,001
HOMA-β*	96,3 (62,6)	105 (58,3)	112 (70,8)	116 (65,8)	128 (74,9)	<0,001

*média (DP)

6.2. Função tireoidiana e a incidência de diabetes em quatro anos

Não foi encontrada associação em forma de U para a incidência de diabetes, em que ambas as concentrações extremas dos hormônios foram comparadas com Q3 (referência). Houve uma associação do Q1 de TSH com risco de diabetes (RR=1,30; IC95% 1,02-1,65) e do Q5 da razão T3-L:T4-L também com risco de diabetes (RR=1,35; IC95% 1,06-1,73) (**Tabela 6**).

Dos 3.872 homens incluídos, 276 (7,1%) apresentaram diabetes incidente, enquanto das 4.511 mulheres incluídas, 245 (5,4%) apresentaram diabetes incidente. Quando estratificado por sexo, a razão de conversão se manteve estatisticamente significativa nas mulheres (Q5 vs Q3: RR=1,58; IC95% 1,13-2,21), porém a associação com o TSH perdeu significância. Ademais, houve uma associação do Q1 de T3-L com uma proteção para o diabetes (RR=0,59; IC95% 0,42-0,82). Não foi encontrada nenhuma associação para os homens (**Tabela 7**).

Como fator de risco não modificável tanto para as disfunções tireoidianas quanto para o diabetes, a idade pode ser um fator confundidor importante para a incidência de diabetes. Por isso, além de utilizado como fator de ajuste, foi feita análise estratificada de acordo com a idade em ≥ 60 anos [n=1.351; 16,1%] e < 60 anos [n=7.032; 83,9%]. Dos indivíduos eutireoideos acima dos 60 anos, 10,5% (142) apresentaram diabetes. Não foi encontrada nenhuma associação entre a função tireoidiana (TSH, HT e T3-L:T4-L) e o diabetes incidente. Por outro lado, nos indivíduos com menos de 60 anos, 6,1% (429) apresentaram diabetes incidente. Não foi encontrada nenhuma associação da idade com o diabetes incidente para o TSH, T4-L e T3-L, porém para a razão de conversão encontrou-se uma associação do Q5 usando-se o Q3 como referência (RR=1,43; IC95% 1,07-1,91) (**Tabela 8**).

Além disso, avaliou-se a incidência de diabetes comparando os níveis de TSH, HT e a razão de conversão de HT com seus menores níveis (usando Q1 como referência), conforme feito em diversos estudos publicados na literatura (**Tabela 9**). Observou-se que o TSH exerce um efeito protetor para o aparecimento do diabetes conforme o aumento dos seus níveis séricos (Q3: RR=0,77 [IC95% 0,61-0,98]; Q4: RR=0,76 [IC95% 0,60-0,97]; e Q5: RR=0,49 [IC95% 0,49-0,82]). Um risco aumentado para o diabetes foi encontrado nos Q2-5 da razão T3-L:T4-L (Q2: RR=1,40 [IC95% 1,06-1,85]; Q4: RR=1,43 [IC95% 1,08-1,88], e Q5: RR=1,61 [IC95% 1,23-2,11]), bem como para o Q5 de T3-L sérica (Q5: RR=1,38; IC95% 1,06-1,80).

Tabela 6. Incidência de diabetes em quatro anos, conforme quintis de TSH e hormônios relacionados a função tireoidiana na linha de base, em indivíduos eutireoideos (n=8.383).

Diabetes incidente após 4 anos de seguimento				
RR (IC95%)				
	N (%)	Sem ajuste	Ajustado por sexo e idade	Múltiplo ajuste*
TSH^a				
Q1 (0,40-1,25)	140 (8,3)	1,30 (1,02 - 1,66)	1,30 (1,02 - 1,65)	1,28 (1,02 - 1,65)
Q2 (1,26-1,67)	122 (7,2)	1,13 (0,88 - 1,45)	1,14 (0,89 - 1,47)	1,12 (0,87 - 1,44)
Q3 (1,68-2,12)	107 (6,4)	referência	referência	referência
Q4 (2,13-2,73)	108 (6,4)	1,01 (0,78 - 1,30)	0,99 (0,77 - 1,28)	0,99 (0,76 - 1,28)
Q5 (2,74-4,00)	94 (5,6)	0,88 (0,67 - 1,15)	0,85 (0,65 - 1,11)	0,82 (0,63 - 1,08)
T4-L^b				
Q1 (0,18-1,06)	143 (8,2)	1,16 (0,92 - 1,47)	1,17 (0,92 - 1,48)	1,08 (0,85 - 1,38)
Q2 (1,07-1,15)	130 (7,3)	1,04 (0,81 - 1,32)	1,04 (0,82 - 1,33)	0,97 (0,76 - 1,25)
Q3 (1,16-1,22)	111 (7,0)	referência	referência	referência
Q4 (1,23-1,32)	92 (5,4)	0,78 (0,59 - 1,01)	0,77 (0,59 - 1,01)	0,81 (0,62 - 1,06)
Q5 (1,33-2,42)	95 (6,0)	0,86 (0,66 - 1,12)	0,84 (0,64 - 1,09)	0,90 (0,69 - 1,18)
T3-L^c				
Q1 (0,18-0,29)	139 (5,8)	0,83 (0,65 - 1,05)	0,81 (0,64 - 1,03)	0,88 (0,69 - 1,13)
Q2 (0,30-0,31)	122 (7,1)	1,02 (0,80 - 1,31)	1,02 (0,80 - 1,30)	1,07 (0,86 - 1,37)
Q3 (0,32-0,33)	116 (7,0)	referência	referência	referência
Q4 (0,34-0,35)	89 (7,0)	1,01 (0,77 - 1,31)	1,03 (0,79 - 1,34)	1,03 (0,78 - 1,35)
Q5 (0,36-0,71)	105 (8,0)	1,16 (0,70 - 1,49)	1,23 (0,95 - 1,59)	1,22 (0,94 - 1,58)
T3-L:T4-L^d				
Q1 (0,013-0,023)	79 (4,7)	0,78 (0,59 - 1,04)	0,76 (0,57 - 1,01)	0,84 (0,63 - 1,13)
Q2 (0,024-0,025)	114 (6,8)	1,13 (0,87 - 1,47)	1,13 (0,88 - 1,47)	1,18 (0,91 - 1,53)
Q3 (0,026-0,027)	101 (6,0)	referência	referência	referência
Q4 (0,028-0,030)	127 (7,5)	1,25 (0,97 - 1,61)	1,27 (0,99 - 1,64)	1,20 (0,93 - 1,55)
Q5 (0,031-0,100)	150 (9,1)	1,51 (1,19 - 1,93)	1,55 (1,21 - 1,97)	1,35 (1,06 - 1,73)

a. mUI/L. b. ng/dL. c. pg/mL. d. T4-L e T3-L em pg/mL. *Ajustado por idade, sexo, raça, nível educacional, IMC, fumante, uso de álcool, atividade física no lazer e dislipidemia.

Tabela 7. Incidência de diabetes estratificado por homens e mulheres eutireoideos.

Diabetes incidente após 4 anos de seguimento				
RR (IC95%)				
	N (%)	Sem ajuste	Ajustado por sexo e idade	Múltiplo ajuste*
Homens (n=3.872)				
TSH^a				
Q1 (0,40-1,28)	68 (8,6)	1,22 (0,87 - 1,72)	1,22 (0,87 - 1,71)	1,22 (0,86 - 1,72)
Q2 (1,29-1,69)	61 (7,9)	1,11 (0,78 - 1,58)	1,15 (0,81 - 1,63)	1,16 (0,82 - 1,65)
Q3 (1,70-2,14)	54 (7,1)	referência	referência	referência
Q4 (2,15-2,74)	51 (6,6)	0,93 (0,64 - 1,34)	0,93 (0,65 - 1,35)	0,91 (0,63 - 1,33)
Q5 (2,75-4,00)	42 (5,5)	0,77 (0,52 - 1,14)	0,76 (0,51 - 1,12)	0,70 (0,47 - 1,05)
T4-L^b				
Q1 (0,48-1,09)	72 (9,1)	1,42 (0,99 - 2,04)	1,35 (0,94 - 1,93)	1,25 (0,87 - 1,79)
Q2 (1,10-1,18)	65 (7,6)	1,18 (0,82 - 1,71)	1,14 (0,79 - 1,65)	0,98 (0,67 - 1,43)
Q3 (1,19-1,25)	44 (6,4)	referência	referência	referência
Q4 (1,26-1,36)	45 (5,5)	0,85 (0,57 - 1,28)	0,86 (0,58 - 1,28)	0,93 (0,62 - 1,39)
Q5 (1,37-2,42)	50 (7,0)	1,09 (0,74 - 1,61)	1,08 (0,73 - 1,60)	1,17 (0,79 - 1,74)
T3-L^c				
Q1 (0,19-0,30)	69 (7,9)	1,13 (0,81 - 1,58)	0,98 (0,71 - 1,36)	1,13 (0,81 - 1,59)
Q2 (0,31-0,32)	42 (5,2)	0,75 (0,52 - 1,10)	0,72 (0,49 - 1,06)	0,77 (0,51 - 1,14)
Q3 (0,33-0,34)	61 (6,9)	referência	referência	referência
Q4 (0,35-0,36)	43 (6,7)	0,97 (0,66 - 1,41)	1,00 (0,69 - 1,45)	1,02 (0,70 - 1,50)
Q5 (0,36-0,62)	61 (9,1)	1,31 (0,93 - 1,84)	1,41 (1,01 - 1,98)	1,40 (0,99 - 1,97)
T3-L:T4-L^d				
Q1 (0,013-0,024)	44 (5,7)	0,92 (0,62 - 1,37)	0,86 (0,58 - 1,28)	0,93 (0,62 - 1,38)
Q2 (0,025-0,026)	52 (6,7)	1,08 (0,74 - 1,58)	1,04 (0,72 - 1,52)	1,06 (0,72 - 1,56)
Q3 (0,027-0,028)	48 (6,2)	referência	referência	referência
Q4 (0,029-0,031)	67 (8,7)	1,42 (0,99 - 2,02)	1,45 (1,01 - 2,06)	1,21 (0,83 - 1,74)
Q5 (0,032-0,051)	65 (8,4)	1,37 (0,95 - 1,96)	1,44 (1,00 - 2,06)	1,20 (0,83 - 1,73)
Mulheres (n=4.511)				
TSH^a				
Q1 (0,40-1,23)	71 (7,8)	1,30 (0,92 - 1,82)	1,29 (0,92 - 1,81)	1,28 (0,92 - 1,78)
Q2 (1,24-1,66)	62 (6,8)	1,12 (0,79 - 1,60)	1,11 (0,78 - 1,58)	1,08 (0,77 - 1,53)
Q3 (1,67-2,10)	55 (6,1)	referência	referência	referência
Q4 (2,11-2,73)	55 (6,2)	1,03 (0,71 - 1,47)	1,00 (0,70 - 1,43)	0,99 (0,69 - 1,42)
Q5 (2,74-4,00)	52 (5,8)	0,95 (0,66 - 1,38)	0,91 (0,63 - 1,31)	0,89 (0,61 - 1,29)
T4-L^b				
Q1 (0,18-1,04)	74 (7,5)	1,03 (0,75 - 1,42)	1,03 (0,75 - 1,43)	0,91 (0,66 - 1,26)
Q2 (1,05-1,12)	57 (6,6)	0,91 (0,64 - 1,23)	0,91 (0,64 - 1,28)	0,86 (0,61 - 1,21)
Q3 (1,13-1,19)	64 (7,3)	referência	referência	referência
Q4 (1,20-1,28)	46 (5,1)	0,70 (0,49 - 1,01)	0,70 (0,49 - 1,01)	0,69 (0,48 - 0,99)
Q5 (1,29-2,19)	54 (6,0)	0,82 (0,58 - 1,17)	0,79 (0,56 - 1,12)	0,81 (0,57 - 1,14)
T3-L^c				
Q1 (0,18-0,28)	58 (4,4)	0,54 (0,39 - 0,75)	0,55 (0,40 - 0,75)	0,59 (0,42 - 0,82)
Q2 (0,29-0,29)	34 (6,4)	0,78 (0,53 - 1,15)	0,77 (0,53 - 1,14)	0,79 (0,53 - 1,16)
Q3 (0,30-0,31)	84 (8,2)	referência	referência	referência
Q4 (0,32-0,33)	54 (6,7)	0,82 (0,59 - 1,14)	0,81 (0,58 - 1,12)	0,83 (0,60 - 1,15)
Q5 (0,34-0,71)	65 (7,7)	0,95 (0,70 - 1,29)	0,92 (0,68 - 1,26)	0,92 (0,67 - 1,25)
T3-L:T4-L^d				
Q1 (0,013-0,023)	36 (4,0)	0,72 (0,48 - 1,10)	0,71 (0,47 - 1,07)	0,78 (0,51 - 1,18)
Q2 (0,024-0,025)	60 (6,7)	1,21 (0,84 - 1,73)	1,22 (0,85 - 1,76)	1,29 (0,90 - 1,86)
Q3 (0,026-0,027)	50 (5,5)	referência	referência	referência
Q4 (0,028-0,030)	60 (6,7)	1,21 (0,84 - 1,74)	1,21 (0,84 - 1,75)	1,17 (0,81 - 1,69)
Q5 (0,031-0,100)	89 (9,9)	1,79 (1,28 - 2,50)	1,80 (1,29 - 2,51)	1,58 (1,13 - 2,21)

a. mUI/L. b. ng/dL. c. pg/mL. d. T4-L e T3-L em pg/mL. *Ajustado por sexo, raça, nível educacional, IMC, fumante, uso de álcool, atividade física no lazer e dislipidemia.

Tabela 8. Incidência de diabetes em indivíduos eutireoideos estratificado em idosos e adultos.

Diabetes incidente após 4 anos de seguimento				
RR (IC95%)				
	N (%)	Sem ajuste	Ajustado por sexo e idade	Múltiplo ajuste*
Eutireoideos ≥ 60 anos (n=1.351)				
TSH^a				
Q1 (0,40-1,27)	37 (13,7)	1,34 (0,84 - 2,12)	1,33 (0,84 - 2,11)	1,32 (0,84 - 2,08)
Q2 (1,28-1,72)	28 (10,4)	1,02 (0,62 - 1,67)	1,02 (0,62 - 1,67)	1,06 (0,65 - 1,73)
Q3 (1,73-2,19)	28 (10,2)	referência	referência	referência
Q4 (2,20-2,80)	25 (9,4)	0,92 (0,55 - 1,54)	0,94 (0,56 - 1,56)	0,95 (0,56 - 1,60)
Q5 (2,81-4,00)	24 (8,9)	0,87 (0,52 - 1,46)	0,89 (0,53 - 1,49)	0,91 (0,54 - 1,53)
T4-L^b				
Q1 (0,70-1,05)	37 (13,2)	1,28 (0,81 - 2,02)	1,32 (0,84 - 2,08)	1,27 (0,80 - 2,02)
Q2 (1,06-1,14)	34 (12,1)	1,17 (0,74 - 1,87)	1,19 (0,75 - 1,89)	1,09 (0,68 - 1,74)
Q3 (1,15-1,22)	29 (10,3)	referência	referência	referência
Q4 (1,23-1,32)	18 (7,1)	0,69 (0,39 - 1,21)	0,68 (0,39 - 1,20)	0,68 (0,40 - 1,16)
Q5 (1,33-1,95)	24 (9,4)	0,91 (0,55 - 1,52)	0,89 (0,53 - 1,49)	0,87 (0,52- 1,46)
T3-L^c				
Q1 (0,20-0,27)	27 (9,6)	1,07 (0,64 - 1,79)	1,14 (0,67 - 1,95)	1,17 (0,70 - 1,98)
Q2 (0,28-0,29)	32 (10,9)	1,22 (0,75 - 1,99)	1,24 (0,76 - 2,04)	1,19 (0,73 - 1,94)
Q3 (0,30-0,31)	26 (8,9)	referência	referência	referência
Q4 (0,32-0,33)	29 (12,2)	1,37 (0,83 - 2,26)	1,33 (0,81 - 2,18)	1,13 (0,69 - 1,84)
Q5 (0,34-0,45)	28 (11,4)	1,27 (0,77 - 2,11)	1,22 (0,74 - 2,02)	1,07 (0,66 - 1,74)
T3-L:T4-L^d				
Q1 (0,013-0,022)	23 (8,5)	0,89 (0,52 - 1,52)	0,93 (0,54 - 1,58)	0,95 (0,56 - 1,61)
Q2 (0,023-0,024)	27 (10)	1,05 (0,63 - 1,76)	1,08 (0,65 - 1,79)	1,10 (0,67 - 1,80)
Q3 (0,025-0,026)	26 (9,5)	referência	referência	referência
Q4 (0,027-0,029)	25 (9,4)	0,98 (0,58 - 1,66)	0,99 (0,59 - 1,67)	0,84 (0,50 - 1,42)
Q5 (0,030-0,048)	41 (15,2)	1,59 (1,01 - 2,53)	1,56 (1,01 - 2,54)	1,49 (0,95 - 2,32)
Eutireoideos < 60 anos (n=7.032)				
TSH^a				
Q1 (0,40-1,24)	106 (7,5)	1,29 (0,97 - 1,70)	1,27 (0,96 - 1,68)	1,23 (0,98 - 1,70)
Q2 (1,25-1,65)	88 (6,3)	1,08 (0,81 - 1,45)	1,07 (0,80 - 1,43)	1,03 (0,77 - 1,38)
Q3 (1,66-2,10)	83 (5,8)	referência	referência	referência
Q4 (2,11-2,71)	82 (5,9)	1,01 (0,75 - 1,35)	0,99 (0,74 - 1,34)	0,98 (0,73 - 1,33)
Q5 (2,72-4,00)	70 (5,0)	0,87 (0,64 - 1,18)	0,84 (0,61 - 1,14)	0,78 (0,57 - 1,07)
T4-L^b				
Q1 (0,18-1,05)	106 (7,2)	1,13 (0,86 - 1,49)	1,12 (0,85 - 1,48)	1,00 (0,76 - 1,32)
Q2 (1,06-1,14)	96 (6,4)	0,99 (0,75 - 1,33)	1,01 (0,76 - 1,34)	0,91 (0,69 - 1,21)
Q3 (1,15-1,21)	85 (6,4)	referência	referência	referência
Q4 (1,22-1,31)	73 (5,1)	0,80 (0,59 - 1,09)	0,82 (0,60 - 1,11)	0,84 (0,62 - 1,14)
Q5 (1,32-2,42)	69 (5,3)	0,83 (0,61 - 1,13)	0,84 (0,62 - 1,15)	0,93 (0,69 - 1,26)
T3-L^c				
Q1 (0,18-0,28)	94 (4,8)	0,76 (0,57 - 1,01)	0,72 (0,54 - 0,96)	0,81 (0,61 - 1,09)
Q2 (0,29-0,30)	91 (6,3)	1,00 (0,75 - 1,33)	0,96 (0,73 - 1,28)	1,04 (0,78 - 1,39)
Q3 (0,31-0,32)	87 (6,3)	referência	referência	referência
Q4 (0,33-0,34)	68 (6,2)	0,99 (0,73 - 1,35)	0,99 (0,73 - 1,36)	0,99 (0,72 - 1,35)
Q5 (0,35-0,71)	89 (7,8)	1,23 (0,93 - 1,64)	1,31 (0,99 - 1,75)	1,31 (0,97 - 1,76)
T3-L:T4-L^d				
Q1 (0,012-0,023)	56 (3,9)	0,75 (0,53 - 1,05)	0,75 (0,53 - 1,05)	0,88 (0,63 - 1,24)
Q2 (0,024-0,025)	83 (5,9)	1,13 (0,84 - 1,54)	1,12 (0,83 - 1,52)	1,23 (0,90 - 1,68)
Q3 (0,026-0,027)	74 (5,2)	referência	referência	referência
Q4 (0,028-0,029)	98 (7,0)	1,34 (0,99 - 1,79)	1,35 (1,01 - 1,81)	1,29 (0,96 - 1,75)
Q5 (0,030-0,100)	118 (8,4)	1,61 (1,21 - 2,13)	1,62 (1,22 - 2,15)	1,43 (1,07 - 1,91)

a. mUI/L. b. ng/dL. c. pg/mL. d. T4-L e T3-L em pg/mL. *Ajustado por sexo, raça, nível educacional, IMC, fumante, uso de álcool, atividade física no lazer e dislipidemia.

Tabela 9. Incidência de diabetes em eutireoideos, comparando ao primeiro quintil dos hormônios relacionados a função tireoidiana (n=8.383).

Diabetes incidente após 4 anos de seguimento				
RR (IC95%)				
	N (%)	Sem ajuste	Ajustado por sexo e idade	Múltiplo ajuste*
TSH^a				
Q1 (0,40-1,25)	140 (8,3)	referência	referência	referência
Q2 (1,26-1,67)	122 (7,2)	0,87 (0,69 - 1,10)	0,88 (0,70 - 1,11)	0,86 (0,68 - 1,09)
Q3 (1,68-2,12)	107 (6,4)	0,77 (0,60 - 0,98)	0,77 (0,61 - 0,98)	0,77 (0,61 - 0,98)
Q4 (2,13-2,73)	108 (6,4)	0,77 (0,61 - 0,98)	0,76 (0,60 - 0,97)	0,76 (0,60 - 0,97)
Q5 (2,74-4,00)	94 (5,6)	0,67 (0,52 - 0,87)	0,66 (0,51 - 0,84)	0,64 (0,49 - 0,82)
T4-L^b				
Q1 (0,18-1,06)	143 (8,2)	referência	referência	referência
Q2 (1,07-1,15)	130 (7,3)	0,89 (0,71 - 1,12)	0,891 (0,71 - 1,12)	0,90 (0,71 - 1,13)
Q3 (1,16-1,22)	111 (7,0)	0,86 (0,68 - 1,09)	0,855 (0,67 - 1,08)	0,92 (0,73 - 1,17)
Q4 (1,23-1,32)	92 (5,4)	0,67 (0,52 - 0,86)	0,662 (0,51 - 0,85)	0,75 (0,58 - 0,97)
Q5 (1,33-2,42)	95 (6,0)	0,74 (0,57 - 0,95)	0,715 (0,56 - 0,92)	0,83 (0,65 - 1,08)
T3-L^c				
Q1 (0,18-0,29)	139 (5,8)	referência	referência	referência
Q2 (0,30-0,31)	122 (7,1)	1,24 (0,98 - 1,56)	1,26 (0,99 - 1,60)	1,22 (0,96 - 1,55)
Q3 (0,32-0,33)	116 (7,0)	1,21 (0,95 - 1,53)	1,23 (0,97 - 1,57)	1,14 (0,89 - 1,46)
Q4 (0,34-0,35)	89 (7,0)	1,22 (0,94 - 1,57)	1,27 (0,98 - 1,66)	1,17 (0,89 - 1,53)
Q5 (0,36-0,71)	105 (8,0)	1,40 (1,09 - 1,78)	1,52 (1,17 - 1,96)	1,38 (1,06 - 1,80)
T3-L:T4-L^d				
Q1 (0,013-0,023)	79 (4,7)	referência	referência	referência
Q2 (0,024-0,025)	114 (6,8)	1,45 (1,09 - 1,91)	1,49 (1,13 - 1,96)	1,40 (1,06 - 1,85)
Q3 (0,026-0,027)	101 (6,0)	1,28 (0,96 - 1,70)	1,31 (0,99 - 1,74)	1,19 (0,89 - 1,59)
Q4 (0,028-0,030)	127 (7,5)	1,60 (1,22 - 2,10)	1,67 (1,27 - 2,19)	1,43 (1,08 - 1,88)
Q5 (0,031-0,100)	150 (9,1)	1,93 (1,48 - 2,51)	2,03 (1,56 - 2,64)	1,61 (1,23 - 2,11)

a. mUI/L. b. ng/dL. c. pg/mL. d. T4-L e T3-L em pg/mL. *Ajustado por idade, sexo, raça, nível educacional, IMC, fumante, uso de álcool, atividade física no lazer e dislipidemia.

6.3. Função tireoidiana e progressão de pré-diabetes e normoglicemia para diabetes

Na análise principal apresentada anteriormente, tanto participantes com normoglicemia (n=3.625; 43,2%) quanto com pré-diabetes (n=4.668; 55,7%) foram incluídos. Adicionalmente, avaliou-se a progressão para o diabetes em indivíduos eutireoideos com pré-diabetes na linha de base, e naqueles com normoglicemia.

Dos 3.625 participantes eutireoideos com normoglicemia na linha de base, 78 (2,15%) apresentaram diabetes incidente. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os níveis de TSH, HT e da conversão T3-L:T4-L com a incidência de diabetes neste grupo (**Tabela 10**).

Dos 4.668 participantes eutireoideos com pré-diabetes na linha de base, 481 (10,5%) apresentaram diabetes em quatro anos, proporção maior do que o encontrado em indivíduos normoglicêmicos. Não foi encontrada diferença entre os quintis de TSH ou dos HT em relação a incidência de diabetes; no entanto, encontrou-se risco no Q5 da razão de conversão T3-L:T4-L (RR=1,32; IC95% 1,02-1,71) (**Tabela 11**).

Tabela 10. Incidência de diabetes em indivíduos eutireoideos normoglicêmicos (sem diabetes ou pré-diabetes) (n=3.625).

Diabetes incidente após 4 anos de seguimento				
RR (IC95%)				
	N (%)	Sem ajuste	Ajustado por sexo e idade	Múltiplo ajuste*
TSH^a				
Q1 (0,40-1,25)	18 (2,5)	1,29 (0,65 - 2,58)	1,30 (0,65 - 2,58)	1,30 (0,67 - 2,54)
Q2 (1,26-1,68)	19 (2,6)	1,39 (0,70 - 2,75)	1,41 (0,71 - 2,78)	1,35 (0,69 - 2,66)
Q3 (1,69-2,14)	14 (1,9)	referência	referência	referência
Q4 (2,15-2,75)	13 (1,8)	0,95 (0,45 - 2,00)	0,94 (0,44 - 1,98)	0,81 (0,37 - 1,81)
Q5 (2,76-4,00)	14 (1,9)	1,02 (0,49 - 2,13)	1,00 (0,48 - 2,11)	0,88 (0,41 - 1,89)
T4-L^b				
Q1 (0,48-1,05)	18 (2,4)	0,88 (0,47 - 1,67)	0,89 (0,47 - 1,69)	0,73 (0,38 - 1,42)
Q2 (1,06-1,14)	17 (2,2)	0,80 (0,42 - 1,53)	0,80 (0,42 - 1,54)	0,72 (0,37 - 1,42)
Q3 (1,15-1,21)	19 (2,7)	referência	referência	referência
Q4 (1,22-1,30)	13 (1,8)	0,67 (0,33 - 1,34)	0,67 (0,33 - 1,34)	0,63 (0,30 - 1,32)
Q5 (1,31-1,89)	11 (1,5)	0,56 (0,27 - 1,17)	0,55 (0,26 - 1,16)	0,53 (0,25 - 1,11)
T3-L^c				
Q1 (0,18-0,27)	12 (1,4)	0,63 (0,30 - 1,32)	0,61 (0,28 - 1,29)	0,65 (0,30 - 1,39)
Q2 (0,28-0,29)	18 (2,4)	1,07 (0,55 - 2,08)	1,05 (0,54 - 2,03)	1,07 (0,55 - 2,09)
Q3 (0,30-0,31)	16 (2,2)	referência	referência	referência
Q4 (0,32-0,33)	13 (2,1)	0,96 (0,47 - 1,99)	0,99 (0,48 - 2,03)	0,92 (0,44 - 1,94)
Q5 (0,34-0,71)	19 (2,8)	1,25 (0,65 - 2,40)	1,32 (0,69 - 2,52)	1,25 (0,63 - 2,45)
T3-L:T4-L^d				
Q1 (0,014-0,023)	6 (0,8)	0,50 (0,19 - 1,32)	0,49 (0,19 - 1,31)	0,51 (0,20 - 1,34)
Q2 (0,024-0,024)	17 (2,3)	1,41 (0,68 - 2,93)	1,41 (0,68 - 2,94)	1,27 (0,59 - 2,72)
Q3 (0,025-0,026)	12 (1,7)	referência	referência	referência
Q4 (0,027-0,029)	24 (3,3)	2,00 (1,01 - 3,97)	2,03 (1,02 - 4,03)	1,88 (0,95 - 3,71)
Q5 (0,030-0,052)	19 (2,6)	1,58 (0,77 - 3,24)	1,63 (0,79 - 3,34)	1,28 (0,61 - 2,70)

a. mUI/L. b. ng/dL. c. pg/mL. d. T4-L e T3-L em pg/mL. *Ajustado por idade, sexo, raça, nível educacional, IMC, fumante, uso de álcool, atividade física no lazer e dislipidemia.

Tabela 11. Incidência de diabetes em indivíduos eutireoideos com pré-diabetes (n=4.668).

Diabetes incidente após 4 anos de seguimento				
RR (IC95%)				
	N (%)	Sem ajuste	Ajustado por sexo e idade	Múltiplo ajuste*
TSH^a				
Q1 (0,40-1,24)	121 (12,8)	1,24 (0,97 - 1,60)	1,23 (0,96 - 1,59)	1,22 (0,95 - 1,57)
Q2 (1,25-1,65)	97 (10,3)	0,99 (0,77 - 1,30)	0,99 (0,76 - 1,30)	0,99 (0,76 - 1,29)
Q3 (1,66-2,10)	97 (10,3)	referência	referência	referência
Q4 (2,11-2,71)	95 (10,3)	0,99 (0,76 - 1,30)	0,99 (0,76 - 1,31)	1,02 (0,78 - 1,34)
Q5 (2,72-4,00)	81 (8,8)	0,85 (0,64 - 1,13)	0,84 (0,64 - 1,12)	0,82 (0,62 - 1,09)
T4-L^b				
Q1 (0,18-1,05)	125 (12,6)	1,20 (0,93 - 1,55)	1,18 (0,91 - 1,52)	1,16 (0,90 - 1,49)
Q2 (1,06-1,14)	113 (11,4)	1,08 (0,83 - 1,40)	1,07 (0,83 - 1,39)	1,03 (0,79 - 1,34)
Q3 (1,15-1,21)	92 (10,5)	referência	referência	referência
Q4 (1,22-1,31)	76 (8,4)	0,80 (0,60 - 1,06)	0,79 (0,59 - 1,06)	0,85 (0,63 - 1,13)
Q5 (1,32-2,42)	85 (9,3)	0,89 (0,67 - 1,17)	0,89 (0,67 - 1,17)	0,98 (0,74 - 1,30)
T3-L^c				
Q1 (0,18-0,28)	120 (10,4)	1,01 (0,79 - 1,30)	0,95 (0,74 - 1,22)	1,02 (0,78 - 1,32)
Q2 (0,29-0,30)	101 (11)	1,06 (0,82 - 1,38)	1,04 (0,80 - 1,34)	1,08 (0,83 - 1,41)
Q3 (0,31-0,32)	102 (10,3)	referência	referência	referência
Q4 (0,33-0,34)	77 (9,6)	0,93 (0,70 - 1,23)	0,96 (0,72 - 1,27)	0,99 (0,74 - 1,31)
Q5 (0,35-0,62)	91 (11,3)	1,10 (0,84 - 1,43)	1,17 (0,90 - 1,54)	1,21 (0,92 - 1,59)
T3-L:T4-L^d				
Q1 (0,013-0,023)	82 (8,7)	0,89 (0,67 - 1,19)	0,86 (0,65 - 1,14)	0,96 (0,72 - 1,28)
Q2 (0,024-0,025)	95 (10,3)	1,05 (0,80 - 1,39)	1,03 (0,79 - 1,36)	1,13 (0,85 - 1,48)
Q3 (0,026-0,027)	91 (9,7)	referência	referência	referência
Q4 (0,028-0,029)	104 (11,2)	1,15 (0,88 - 1,50)	1,18 (0,90 - 1,53)	1,14 (0,87 - 1,50)
Q5 (0,030-0,100)	119 (12,8)	1,31 (1,01 - 1,70)	1,35 (1,04 - 1,75)	1,32 (1,02 - 1,71)

a. mUI/L. b. ng/dL. c. pg/mL. d. T4-L e T3-L em pg/mL. *Ajustado por idade, sexo, raça, nível educacional, IMC, fumante, uso de álcool, atividade física no lazer e dislipidemia.

6.4. Função tireoidiana e incidência de pré-diabetes em indivíduos com normoglicemia na linha de base

Também foi explorada a incidência de pré-diabetes nos quatro anos. Dos 3.393 indivíduos eutireoideos normoglicêmicos, 27,6% (936) apresentaram pré-diabetes em quatro anos. No entanto, também não foi encontrado risco para diabetes incidente em ambos os extremos de TSH, HT e T3-L:T4-L (**Tabela 12**).

Tabela 12. Incidência de pré-diabetes em indivíduos eutireoideos com homeostase glicêmica dentro da normalidade (sem pré-diabetes) (n=3.393).

Incidência de pré-diabetes após 4 anos de seguimento				
RR (IC95%)				
	N (%)	Sem ajuste	Ajustado por sexo e idade	Múltiplo ajuste*
TSH^a				
Q1 (0,40-1,25)	248 (36,2)	1,14 (0,98 - 1,32)	1,15 (0,99 - 1,33)	1,11 (0,96 - 1,30)
Q2 (1,26-1,69)	232 (33,9)	1,07 (0,92 - 1,24)	1,08 (0,92 - 1,25)	1,06 (0,91 - 1,24)
Q3 (1,70-2,14)	213 (31,7)	referência	referência	referência
Q4 (2,15-2,75)	234 (34,7)	1,09 (0,94 - 1,27)	1,08 (0,93 - 1,26)	1,09 (0,94 - 1,28)
Q5 (2,76-4,00)	257 (38,0)	1,20 (1,03 - 1,39)	1,17 (1,01 - 1,35)	1,16 (0,99 - 1,34)
T4-L^b				
Q1 (0,48-1,05)	247 (35,7)	1,12 (0,97 - 1,31)	1,15 (0,99 - 1,34)	1,09 (0,94 - 1,27)
Q2 (1,06-1,14)	248 (34,3)	1,08 (0,93 - 1,26)	1,09 (0,94 - 1,27)	1,06 (0,91 - 1,23)
Q3 (1,15-1,21)	204 (31,8)	referência	referência	referência
Q4 (1,22-1,30)	237 (35,7)	1,12 (0,96 - 1,31)	1,10 (0,95 - 1,28)	1,08 (0,92 - 1,26)
Q5 (1,31-1,89)	248 (36,7)	1,15 (0,99 - 1,34)	1,11 (0,96 - 1,29)	1,10 (0,95 - 1,29)
T3-L^c				
Q1 (0,18-0,27)	247 (30,9)	0,87 (0,75 - 1,00)	0,91 (0,79 - 1,05)	0,93 (0,80 - 1,08)
Q2 (0,28-0,29)	240 (34,4)	0,97 (0,84 - 1,12)	0,98 (0,85 - 1,14)	0,99 (0,86 - 1,15)
Q3 (0,30-0,31)	242 (35,6)	referência	referência	referência
Q4 (0,32-0,33)	218 (38,3)	1,08 (0,93 - 1,25)	1,06 (0,92 - 1,23)	1,05 (0,91 - 1,21)
Q5 (0,34-0,71)	237 (36,6)	1,03 (0,89 - 1,19)	1,01 (0,87 - 1,16)	0,97 (0,84 - 1,13)
T3-L:T4-L^d				
Q1 (0,014-0,022)	224 (32,8)	0,98 (0,85 - 1,14)	0,98 (0,85 - 1,14)	1,04 (0,89 - 1,21)
Q2 (0,023-0,024)	225 (33,3)	0,99 (0,86 - 1,16)	0,99 (0,86 - 1,16)	1,05 (0,90 - 1,22)
Q3 (0,025-0,026)	227 (33,4)	referência	referência	referência
Q4 (0,027-0,029)	252 (37,1)	1,11 (0,96 - 1,28)	1,10 (0,95 - 1,26)	1,08 (0,94 - 1,25)
Q5 (0,030-0,052)	256 (37,8)	1,13 (0,98 - 1,31)	1,12 (0,97 - 1,29)	1,10 (0,95 - 1,28)

a. mUI/L. b. ng/dL. c. pg/mL. d. T4-L e T3-L em pg/mL. *Ajustado por idade, sexo, raça, nível educacional, IMC, fumante, uso de álcool, atividade física no lazer e dislipidemia.

7. DISCUSSÃO

Nessa análise prospectiva do ELSA-Brasil, 6,8% (571/8.383) dos participantes eutireoideos na linha de base desenvolveram diabetes em 3,86 (DP 0,4) anos de seguimento. Diferentemente de estudos anteriores (92–96,115), este estudo teve como hipótese que valores muito baixos e muito altos de TSH poderiam se associar à incidência de diabetes (curva em U) mesmo dentro da faixa de normalidade. Neste estudo, a função tireoidiana foi avaliada de forma mais abrangente, considerando não apenas o TSH, mas ambos HT e a sua taxa de conversão periférica. Além disso, a população do ELSA-Brasil apresenta características diferentes das amostras da Europa e da Ásia incluídas em estudos anteriores - a amostra do ELSA-Brasil é miscigenada e inclui um grande número de participantes que se classificam como pretos e pardos.

Os resultados deste estudo não confirmaram a hipótese de associação em uma curva em U em indivíduos eutireoideos na linha de base com o diabetes incidente. No entanto, comparado ao Q3 (TSH: 1,68-2,12 mUI/L; conversão: 0,026-0,027), menores níveis de TSH (0,40-1,25 mUI/L) e conversão T3-L:T4-L maior (0,031-0,100) apresentaram risco aumentado para o diabetes. Este estudo também mostrou, quando comparado ao Q1, um efeito protetor em maiores níveis de TSH (de 1,68 até 4,0 mUI/L) quando comparado aos níveis mais baixos (0,40-1,25 mUI/L), e maior risco de diabetes incidente em T3-L mais alto (0,36-0,71 vs 0,18-0,29 ng/dL) e conversão hormonal maior (0,024-0,025, e de 0,028 até 0,100 vs 0,013-0,023). Os achados reforçam que a função tireoidiana, mesmo dentro da normalidade, pode contribuir como um fator de risco adicional para o desenvolvimento de diabetes na população em geral.

Estudos com associação da função tireoidiana e diabetes

Seis estudos publicados avaliaram a associação da função tireoidiana (TSH, T4-L, T3-L, ou razão de conversão) e a incidência ou prevalência de diabetes, sendo dois com população holandesa e quatro asiática.

Chaker et al (2016) (92), no estudo de base populacional de Rotterdam, incluiu 8,452 participantes eutireoideos, com idade média de 65 (maior que no presente estudo), e 42% de homens (pouco menor que este estudo). Os autores usaram a mesma faixa de normalidade para o TSH (0,4-4,0 mUI/L) que o ELSA-Brasil. O estudo encontrou uma incidência de 9,4% (798 casos) de diabetes em 7,9 anos de seguimento, maior do que a que encontrada neste estudo (92).

Outro estudo prospectivo com população holandesa incluiu indivíduos com alto risco cardiovascular do estudo SMART (*Second Manifestation of Arterial disease*) (93). Para as análises, de Vries et al (2019) (93), incluíram 5.542 participantes eutireoideos (TSH entre 0,35 e 5,00 mUI/L, diferente do utilizado no ELSA-Brasil), com idade média pouco maior que a do presente estudo (56 anos), mas com predominância de homens (65%), e encontraram uma incidência de diabetes de 5,2% em 5,5 (2,9-8,3) anos de seguimento.

Jun et al (2016) (94) incluíram indivíduos que faziam exames de rotina anuais ou a cada dois anos no Samsung Medical Center. Com essa coorte de população coreana, os autores selecionaram 6.235 indivíduos eutireoideos (com TSH entre 0,4-4,2 mUI/L), que apresentaram idade média de 50 anos (semelhante à deste estudo), e 58% de homens (frequência maior). A incidência de diabetes no estudo foi de 3,7% (229) em um seguimento de 7 anos.

Em um segundo estudo, Jun et al (2017) (95) utilizaram dados de indivíduos que realizaram exames de rotina no *Health Promotion Center of Samsung Seoul Hospital*. Esse estudo incluiu 17.061 coreanos eutireoideos (com TSH entre 0,4-4,2 mUI/L), com idade média semelhante à do presente estudo (50 anos), porém com predominância de homens (60%). O estudo encontrou 956 casos de diabetes incidente em 84,595 pessoas-ano de seguimento, contabilizando cerca de 5,6% da população desenvolvendo diabetes ao longo do tempo.

Já Zhou et al (2018) (96), em um estudo populacional na Tailândia, incluiu 25.121 participantes que realizaram exames no *Health Management Center in Tri-Service General Hospital*, com idade semelhante (48 anos), mas também com predominância de homens (50-60%). O estudo comparou em análise transversal a prevalência de diabetes de acordo com a função tireoidiana, porém não deixou claro o número de casos ou a faixa de TSH utilizada.

Outro estudo transversal, de Gu et al (2017) (97), incluiu 15.269 chineses eutireoideos (TSH de 0,55-4,78 mUI/L) da coorte *The Tianjin Chronic Low-grade Systemic Inflammation and Health*. A idade média da população analisada é semelhante à deste estudo (46-55 anos), porém com predominância masculina (59% homens). Os autores encontraram uma prevalência de 12,7% de diabetes nessa amostra.

Comparação com TSH

Os resultados dos estudos, incluindo a presente análise, são conflitantes entre si (92–96). Três estudos reportaram uma associação entre TSH maior e maior incidência de diabetes, diferindo dos achados deste trabalho. Chaker et al (2016) encontraram risco para o diabetes incidente em níveis maiores de TSH, com *hazard ratio* (HR) de 1,14 (IC95% 1,02-1,27) a cada aumento de uma unidade de TSH, bem como um HR de 1,47 (IC95% 1,13-1,92) e 1,37 (IC95% 1,05-1,78) para o segundo (1,44-2,19 mUI/L) e terceiro tercil (2,19-3,97 mUI/L) de TSH, respectivamente (92). Apesar de Jun et al, em seus dois estudos (94,95), não terem encontrado associação entre os níveis basais de TSH com o diabetes incidente, ambos os estudos mostraram que maiores alterações de TSH ao longo do tempo tinham maior risco para desenvolver diabetes. Em um dos estudos (94), Jun et al encontraram que indivíduos com maior aumento de TSH (2,5 a 4,2 mUI/L) ao longo do tempo tinham maior risco de diabetes incidente (HR=1,44; IC95% 1,04-1,98) comparado aqueles com reduções de TSH (-4,1 a -0,5 mUI/L). Similarmente no outro estudo (95), os autores encontraram risco de diabetes (HR=1,25; IC95% 1,05-1,48) nos indivíduos com maior variação de TSH (terceiro tercil, com variação de 0,41 a 10,84 mUI/L) comparados ao com redução de TSH (primeiro tercil, com variação -4,08 a 0,34 mUI/L); os autores também encontraram que o aumento de 1 mUI/L no TSH aumentava o risco de diabetes, com HR de 1,13 (IC95% 1,07-1,20).

No entanto, os estudos de Zhou et al (2018) (96) e de Vries et al (2019) (93) corroboram em partes com os achados do presente estudo, uma vez que não encontraram associação entre os níveis de TSH basais com diabetes.

O presente estudo está em linha com o achados do estudo transversal de Gu et al (97), em que encontraram uma associação entre TSH maior com menor número de casos de diabetes nos homens (p de tendência de 0,01). No entanto, eles não encontraram nenhuma associação nas mulheres como encontrado neste estudo, mas é importante observar que o número de mulheres no estudo chinês foi inferior ao dos homens, o que pode explicar parcialmente os resultados (97).

Comparação com hormônios tireoidianos

Poucos estudos avaliaram os HT com a incidência de diabetes. Os achados do presente estudo corroboram, em partes, com Chaker et al (2016) (92). Os autores encontraram que quanto maior os níveis de T4-L, menor o risco de diabetes incidente, com HR de 0,94 (IC95% 0,90-0,98) a cada aumento em uma unidade de T4-L. Quando

comparado ao primeiro tercil de T4-L (0,86-1,15 ng/dL), o terceiro tercil (1,29-1,81 ng/dL) apresentou proteção, com HR de 0,70 (IC95% 0,53-0,92) (92), semelhante ao deste estudo, em que foi encontrado efeito protetor no quarto quintil (1,23-1,32 ng/dL) comparado ao primeiro (0,18-1,06 ng/dL). Jun et al (2016) (94) não encontraram risco para diabetes incidente com níveis basais de T3 e T4-L, porém encontraram que o aumento de T3 ao longo do tempo (16,3-104,7 ng/dL) e de T4-L (0,2-1,6 ng/dL), comparado com redução dos hormônios (primeiro tercil, de -76,5 a -1,8 ng/dL, e de -0,6 a 0,0 ng/dL, respectivamente), eram protetores para o diabetes, com HR de 0,60 (IC95% 0,43-0,85; p de tendência de 0,0002) e 0,34 (IC95% 0,24-0,48; p de tendência de <0,001), respectivamente (94). Importante notar que no estudo coreano, os autores avaliaram as concentrações de T3, e não sua forma livre. Apesar dos achados do presente estudo corroborarem com Gu et al (97) na avaliação do TSH, e em partes com o T4-L, eles são conflitantes na análise de T3-L. No estudo chinês, os autores encontraram que maior concentração de T3-L tinha menor prevalência de diabetes (p de tendência <0,0001 para homens, e <0,01 para mulheres). Por outro lado, apenas a maior concentração de T4-L (Q5 em homens de 1,44-1,76; e em mulheres de 1,33-1,75 ng/dL), comparada a menor (Q1 em homens de 0,89-1,17; e em mulheres de 0,89-1,09 ng/dL), foi associada a um maior número de diabetes tanto em homens quanto em mulheres, apresentando *odds ratio* (OR) de 1,29 (IC95% 1,07-1,56) e 1,66 (IC95% 1,24-2,24), respectivamente (97).

A razão de conversão de T4-L em T3-L também pode ser outro marcador relacionado a função tireoidiana, dado que indica a atividade da deiodinase, enzima responsável pela conversão periférica de T4-L para T3-L (a forma ativa dos HT). Ela também pode indicar a taxa metabólica basal, uma vez que uma menor taxa de conversão leva a menor concentração de T3-L, resultando em menor atividade fisiológica, e vice-versa (97,116–119). Essa conversão de HT foi explorada apenas no estudo transversal de Gu et al (97), em que a temporalidade para o desenvolvimento do diabetes não pode ser avaliada. Com isso, o presente estudo traz como vantagem, frente aos outros, de avaliar de forma mais completa a função tireoidiana além de considerar o fator tempo para o desenvolvimento do diabetes. Porém, os achados contradizem os de Gu et al (97), que mostrou uma associação inversa entre razão de conversão e prevalência de diabetes em homens e mulheres (p de tendência <0,001).

As diferenças encontradas entre todos os estudos, incluindo o presente, podem ser explicadas, pelo menos parcialmente, pelas diferenças em: (a) etnia, com

populações asiáticas (94–97), europeias (92,93) e brasileira com grande miscigenação (presente estudo); (b) ingestão de iodo na alimentação; (c) tipo de participante incluído, como de alto risco cardiovascular (93), que frequentavam alguma unidade de saúde (94–96), ou que foram voluntariamente incluídos em estudos de coorte (92,97), como o deste estudo; (d) desenho de estudos, como transversais (96,97), que não avaliam o componente temporalidade, e prospectivos (92–95), como o presente estudo; (e) tempo de seguimento, nos estudos longitudinais; (f) faixa etária; (g) distribuição de sexo na amostra, com mais homens que mulheres, por exemplo (93–97); faixa de referência de TSH, com alguns incluindo de 0,4-4,0 mUI/L (92) como o presente estudo, e outros de 0,4-4,2 mUI/L (94,95), de 0,35-5,00 mUI/L (93) e 0,55-4,78 mUI/L (97).

Diferença entre homens e mulheres

Observou-se uma diferença na associação da função tireoidiana e a incidência de diabetes entre os sexos, pois as mulheres com menores níveis de T3-L apresentaram efeito protetor para o desenvolvimento de diabetes, e risco em conversão T3-L:T4-L maior, enquanto os homens não alcançaram significância estatística. Como o número de homens e mulheres nessa amostra e a proporção de eventos de diabetes eram semelhantes entre os sexos, acredita-se que o resultado não significativo para os homens não foi devido a uma falta de poder estatístico neste grupo.

Outros confundidores poderiam explicar esta diferença, como os hormônios sexuais, que são conhecidos por afetar uma variedade de mecanismos fisiológicos. O diabetes é mais frequente nos homens, mas a menopausa nas mulheres aumenta seu risco de diabetes (120,121). Como a idade média na linha de base era de cerca de 50 anos, espera-se que algumas mudanças nos níveis hormonais nas mulheres, ao passo que muitas já estavam ou entraram em menopausa até o seguimento, podem ter aumentado o risco de diabetes, de maneira mais significativa que nos homens (120–122).

Pré-diabetes

O pré-diabetes coloca o indivíduo em um risco maior para o diabetes. No entanto, não houve diferença no risco de diabetes incidente conforme a função tireoidiana em indivíduos com pré-diabetes ou com normoglicemia, quando avaliados separadamente neste estudo. Exceto para a conversão de HT, em que indivíduos com pré-diabetes na linha de base apresentaram maior risco de diabetes em razão de conversão maior. Isso

indica que, apesar de poder aumentar o risco, o estado de pré-diabetes não explica toda a incidência de diabetes nesta coorte. Comparado com a literatura, os achados de progressão de pré-diabetes em diabetes divergem de Chaker et al (2016) (92), que encontraram maior risco de progressão quanto maior TSH (HR=1,13 [IC95% 1,03-1,24] a cada aumento de uma unidade de TSH) e menor T4-L (HR=0,93 [IC95% 0,89-0,98]).

Além disso, também foi avaliada a incidência de pré-diabetes nos participantes eutireoideos normoglicêmicos na linha base, visto que é um dos indícios de desbalanço na homeostase glicêmica. Porém, não foi encontrada maior incidência de pré-diabetes nos diferentes quintis dos hormônios relacionados a função tireoidiana. Nenhum dos estudos longitudinais publicados avaliou essa relação; no entanto, os resultados do presente estudo estão em linha com o estudo Zhou et al (2018) (96), em que não encontraram maior prevalência de pré-diabetes conforme os níveis de TSH.

Possíveis mecanismos de associação entre função tireoidiana e o diabetes

O complexo mecanismo pelo qual a função tireoidiana aumenta o risco de diabetes é ainda incerto (22,27,46). A insulina e os hormônios da tireoide desempenham papéis vitais no metabolismo corporal, e alterações em um deles pode influenciar a regulação e funcionamento do outro (123,124). Um possível mecanismo para explicar os achados deste estudo pode estar relacionado ao desequilíbrio do balanço insulínico (123,124), com aumento da RI e/ou diminuição da secreção de insulina pelas células β -pancreáticas, dois mecanismos independentes que podem levar ao diabetes (125,126).

Evidências mostram que o excesso dos hormônios tireoidianos aumenta a gliconeogênese hepática, RI periférica, e é associado com a intolerância a glicose (71–74). Neste estudo, o T3-L mostrou-se associado com maior risco de diabetes, o qual pode ser resultado de uma maior indução da gliconeogênese hepática pelo T3-L, mesmo em indivíduos eutireoideos (84,127,128). Outro mecanismo potencialmente envolvido é de RI periférica maior, visto que T3-L e T4-L, mesmo com alterações pequenas dentro da normalidade, já foram positivamente associadas a RI (54,80,128). A conversão periférica de T4-L em T3-L também já foi associada a uma glicemia maior e RI (86), corroborando com o estudo.

O TSH, que se mostrou protetor neste estudo, também pode estar relacionado direta e indiretamente com os mecanismos fisiopatológicos do diabetes. Indiretamente, pois é responsável pela regulação dos níveis séricos de HT, que estão diretamente relacionados ao controle glicêmico e de insulina, conforme descrito anteriormente. Por

outro lado, o TSH pode ter uma ação direta por mecanismos extratireoidianos. Evidências sugerem que o TSH age como modulador da função das células β -pancreáticas, ou seja, regulando a secreção de insulina (87,88,129). Um estudo com modelo de rato mostrou que o TSH aumenta a secreção de insulina pelo pâncreas ao induzir maior expressão do GLUT2, receptor de glicose localizado no pâncreas que serve como primeiro sensor de glicose sanguínea e induz a secreção de insulina pelas células pancreáticas (87). Outro estudo com ratos mostrou que o TSH atua na viabilidade da células β quando ligado a seu receptor – em um estado de supressão de TSH, houve um aumento da apoptose celular das células β -pancreáticas, o que leva a uma redução da secreção de insulina (88). Isso sugere que, em um estado de TSH em menores concentrações, a secreção de insulina poderia ser reduzida, corroborando com os resultados deste estudo. Entretanto, são necessárias outras avaliações em humanos para esclarecer esta hipótese.

A obesidade também é um importante fator de risco para o desenvolvimento do diabetes, e está muito relacionada a função tireoidiana. Alterações do IMC, tanto o aumento quanto a diminuição, estão associados à RI e ao comprometimento da secreção de insulina (125,130–133). O funcionamento da tireoide é responsável pela regulação do gasto energético e, conseqüentemente, influencia no peso corporal e no IMC. Embora esta seja uma hipótese plausível, não foram encontradas diferenças clinicamente significativas nas médias de IMC entre os quintis dos hormônios e, os riscos relativos encontrados permaneceram estatisticamente significativos mesmo após o ajuste do IMC. Portanto, isso sugere que o IMC não moderou completamente a associação da função tireoidiana e diabetes incidente neste estudo.

Ademais, o envelhecimento é um fator de risco não modificável tanto para disfunções tireoidianas quanto para o diabetes, e poderia estar envolvido no maior risco de diabetes conforme a função tireoidiana. Os resultados estratificados por adultos e idosos neste estudo, no qual o risco de diabetes se manteve significativo apenas em adultos, sugerem que o envelhecimento não foi o modificador mais importante do efeito de risco de diabetes incidente na função tireoidiana aumentada, corroborando que outros mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos.

Relevância clínica

O Brasil é um país com alta prevalência (19,20) e incidência (17) de hipotireoidismo, e apesar de frequência menor, o hipertireoidismo já vem sendo associado a diversos desfechos no país. Várias análises em diferentes amostras no país

mostraram uma associação de baixos níveis de TSH ou hipertireoidismo subclínico com outros desfechos (134–138). A associação entre baixos níveis de TSH e demência, por exemplo, foi encontrada em uma análise transversal de base populacional (SPAH, *São Paulo Ageing & Health Study*) (19,134) e na linha de base da ELSA-Brasil (139). Para os níveis T4-L, foi encontrada uma curva em forma de U para o desempenho em testes cognitivos (137). Níveis baixos de TSH também foram associados à depressão incidente (136). Para aterosclerose subclínica, uma curva em forma de U foi detectada para o cálcio da artéria coronária em mulheres (138). Assim, esses achados prévios e os deste estudo sugerem uma estreita relação de baixos níveis de TSH com várias disfunções em saúde, reforçando a importância de se avaliar e manter a função tireoidiana.

A prevalência e incidência de diabetes está aumentando e compreender seus fatores de risco pode ajudar a melhorar sua prevenção e seus agravos. Embora encontrado um risco leve de diabetes com a função tireoidiana, o seu impacto pode ser grande, dado que o número absoluto de pessoas com fatores de risco para diabetes é alto e crescente, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil (140–142).

As análises deste estudo podem apoiar tomadas de decisões em saúde. Os achados podem indicar a necessidade de triagem do diabetes em indivíduos com disfunção tireoidiana, ou mesmo de triagem de disfunção tireoidiana em indivíduos com múltiplos fatores de risco para diabetes. Ademais, a triagem e o tratamento de alterações subclínicas da tireoide ainda estão em debate, portanto, resultados como os deste estudo são necessários para apoiar tomadas de decisão.

Pontos fortes

Este estudo tem como pontos fortes o grande tamanho amostral, o desenho prospectivo, e a disponibilidade de diversos dados de fatores de confusão, utilizados como ajuste nas análises. Além disso, o ELSA-Brasil é um estudo que segue padrões rigorosos de coleta de dados, assegurando dados de boa qualidade (143).

A amostra do ELSA-Brasil é de população brasileira, representada por uma heterogeneidade étnica, incluindo indivíduos que se consideram pretos e pardos, o que possibilitou a avaliação da função tireoidiana e diabetes em uma amostra diferente da já estudada na literatura - europeia (92,93) e asiática (94–97).

O diagnóstico de diabetes é robusto e baseado na combinação de diversos parâmetros, como história médica anterior, uso de medicamentos para tratar diabetes, níveis de glicose plasmática em jejum e após sobrecarga, e hemoglobina glicada.

Diferente de TSH e T4-L, T3-L não é comumente avaliado na prática clínica e em alguns estudos epidemiológicos. O ELSA-Brasil conta com dosagem bioquímica de T3-L, o que também possibilita o cálculo da conversão periférica dos HT, o que permitiu uma avaliação mais abrangente da função tireoidiana com risco de diabetes.

Limitações

A principal limitação foi o curto espaço de tempo de seguimento analisado (quatro anos). Entretanto, mesmo com um tempo de seguimento curto observou-se uma associação. As avaliações feitas neste estudo poderão ser refeitas utilizando os dados das demais visitas do estudo, como do seguimento de 8 anos.

A avaliação do TSH e dos hormônios tireoidianos foi feita apenas uma vez. Dessa forma, não foi avaliado se as alterações ou os níveis foram persistentes, transitórios ou se evoluíram para disfunções tireoidianas.

Apesar da inclusão de múltiplos fatores de ajuste nas análises, não se pode excluir totalmente a possibilidade de influência de outros fatores não identificados.

8. CONCLUSÃO

Conclusão geral

Com a coorte de participantes eutireoideos do ELSA-Brasil, não foi encontrada associação em forma de U entre a função tireoidiana dentro da normalidade na linha de base com o risco de diabetes incidente em 3,86 anos de seguimento. No entanto, observou-se um efeito protetor do TSH para o diabetes. Os achados deste estudos reforçam que a função tireoidiana pode contribuir como um fator de risco adicional para o desenvolvimento de diabetes na população em geral.

Conclusões específicas por objetivo

Objetivo principal: Avaliar a associação de quintis de TSH na linha de base do estudo com a incidência de diabetes no seguimento de quatro anos em participantes eutireoideos sem diagnóstico de diabetes na linha de base do ELSA-Brasil.

Não foi encontrada associação em forma de U entre os níveis de TSH com o diabetes incidente. Níveis de TSH menores (Q1) mostraram risco para diabetes quando comparados a Q3. Níveis maiores (Q2-5) mostraram efeito protetor comparado aos menores níveis (Q1).

Objetivo secundário 1: Avaliar a associação entre T4-L e do T3-L e a razão de conversão na linha de base com o risco de diabetes incidente em indivíduos eutireoideos na linha de base.

Não foi encontrada associação em forma de U entre os níveis de T4-L, T3-L e da razão de conversão, com o diabetes incidente. Razão de conversão mais elevada (Q5) apresentou risco para diabetes incidente comparado ao Q3 e ao Q1. Níveis maiores de T3-L (Q5) foram associados a maior risco de diabetes incidente comparado aos níveis menores (Q1).

Objetivo secundário 2: Avaliar a associação entre a função tireoidiana na linha de base e a progressão de pré-diabetes para diabetes em indivíduos eutireoideos na linha de base.

Não foi encontrado maior risco de progressão de pré-diabetes em diabetes conforme níveis de TSH, e de HT, mas maior razão de conversão de T3-L:T4-L (Q5) apresentou risco para diabetes comparado a Q3.

Objetivo secundário 3: Avaliar a associação entre a função tireoidiana na linha de base e a progressão para diabetes em indivíduos eutireoideos normoglicêmicos na linha de base.

Em indivíduos normoglicêmicos e eutireoideos na linha de base, não foi encontrada associação entre a função tireoidiana (quintis de TSH, T4-L, T3-L, e razão de conversão) e o diabetes incidente, usando Q3 como referência.

Objetivo secundário 4: Avaliar a associação entre a função tireoidiana na linha de base e a incidência de pré-diabetes em indivíduos eutireoideos normoglicêmicos na linha de base.

Não foi encontrada associação em forma de U entre a função tireoidiana na linha de base e a incidência de pré-diabetes em indivíduos eutireoideos e normoglicêmicos na linha de base.

9. TRABALHOS FUTUROS

- Reavaliação das análises com maior tempo de seguimento, considerando os dados de 8 e 12 anos de seguimento do ELSA-Brasil.
- Avaliação da incidência de outros fatores de risco cardiovasculares – como hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina, e síndrome metabólica – de acordo com a função tireoidiana. Algumas dessas análises já estão em andamento com os dados prospectivos do ELSA-Brasil.
- Revisão sistemática e meta-análise para englobar e sumarizar todos os achados já publicados com a associação entre diabetes e a função tireoidiana.
- Estudos exploratórios – in sílico, in vitro ou in vivo – para avaliar a relação fisiopatológica dos hormônios tireoidianos e/ou disfunções tireoidianas com o desenvolvimento de diabetes.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019;157:107843. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
2. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 Feb;103(2):137–49. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822713003859>
3. Costa AF, Flor LS, Campos MR, de Oliveira AF, Costa M de F dos S, da Silva RS, et al. Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2017;33(2):1–14.
4. Abdul M, Khan B, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10:107–11.
5. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9733):2215–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
6. Leon BM, Maddox T. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015;6(13):1246.
7. Bertoldi AD, Kanavos P, França GVA, Carraro A, Tejada CAO, Hallal PC, et al. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: A comprehensive literature review. *Global Health*. 2013;9(1):1–12.
8. Bracco PA, Gregg EW, Rolka DB, Schmidt MI, Barreto SM, Lotufo PA, et al. A nationwide analysis of the excess death attributable to diabetes in Brazil. *J Glob Health*. 2020;10(1):1–10.
9. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. Measurement of insulin sensitivity and β -cell glucose

- sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest.* 1981;68(6):1456–67.
10. Carvalheira JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de Sinalização da Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2002;46(4):419–25.
 11. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412–9.
 12. Matthews DR. Insulin resistance and β -cell function - A clinical perspective. *Diabetes, Obes Metab.* 2001;3(SUPPL. 1):28–33.
 13. Vasques A, Rosado L, Alfenas R, Geloneze B. Análise crítica do uso dos índices HOMA na avaliação da RI e capacidade funcional das células beta pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;2(1):32–9.
 14. Kaul K, Tarr JM, Ahmad S, Kohner EM, Chibber R. Introduction To Diabetes Mellitus. *Diabetes: An Old Disease, a New Insight.* 2012. 1–11 p.
 15. Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *Crit Care Nurs Q.* 2004;27(2):113–25.
 16. Sichieri R, Baima J, Marante T, de Vasconcellos MTL, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Jun;66(6):803–7.
 17. Benseñor IM, Sgarbi JA, Janovsky CCPS, Pittito BA, Diniz M de FHS, Almeida M da CC de, et al. Incidence of thyroid diseases: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Apr 12;
 18. Olmos RD, De Figueiredo RC, Aquino EM, Lotufo PA, Benseñor IM. Gender, race and socioeconomic influence on diagnosis and treatment of thyroid disorders in the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Brazilian J Med Biol Res.* 2015;48(8):751–8.
 19. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cad Saude Publica.* 2011 Jan;27(1):155–61.

20. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, Ferreira SR, Maciel RMB. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese–Brazilian thyroid study. *Eur J Endocrinol*. 2010 Mar;162(3):569–77.
21. Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil 2019: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico* [Internet]. *Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados*. 2020. 139 p. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/27/vigitel-brasil-2019-vigilancia-fatores-risco.pdf>
22. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus : Two Closely Associated Disorders Thyroid dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2019;40:789–824.
23. Díez JJ, Sánchez P, Iglesias P. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011 Apr;119(04):201–7.
24. Hage M, Zantout MS, Azar ST, Bernal J. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *Res J Thyroid Res* [Internet]. 2011;2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3139205/pdf/JTR2011-439463.pdf>
25. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2010 Jun 16 [cited 2019 Mar 29];64(8):1130–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20642711>
26. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. Vol. 40, *Endocrine Reviews*. 2018. 789–824 p.
27. Crunkhorn S, Patti M-E. Links between Thyroid Hormone Action, Oxidative Metabolism, and Diabetes Risk? *Thyroid*. 2008 Feb;18(2):227–37.
28. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *J Diabetes Res* [Internet]. 2013;2013. Available from: <http://dx>.
29. Boelen A. Thyroid hormones and glucose metabolism: the story begins before

- birth. *Exp Physiol*. 2009 Oct 1;94(10):1050–1.
30. Dimitriadis G, Raptis S. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001 Nov 23;109(Suppl 2):S225–39.
 31. Brenta G. Diabetes and thyroid disorders. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2010 Jul 5;10(4):172–7.
 32. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leo MPS, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian Public Health System. *Value Heal [Internet]*. 2011;14(5 SUPPL.):S137–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.009>
 33. de Moura EG, de Moura CCP. Regulação da síntese e secreção de tireotrofina. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(1):40–52.
 34. Barra GB, Neves FAR. Mecanismo Molecular da Ação do Hormônio Tireoideano. 2004;48:25–39.
 35. Nussey S, Whitehead S. The thyroid gland. In: *Endocrinology: An Integrated Approach*. BIOS Scientific Publishers; 2001.
 36. Carvalho GA de, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]*. 2013;57(3):193–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23681265>
 37. Biondi B, Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76–131.
 38. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142–54.
 39. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol [Internet]*. 2018;14(5):301–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
 40. Coller FA, Huggins CB. Effect of hyperthyroidism upon diabetes mellitus: striking improvement in diabetes mellitus from thyroidectomy. *Ann Surg*. 1927 Dec;86(6):877–84.
 41. Chen R-H, Chen H-Y, Man K-M, Chen S-J, Chen W, Liu P-L, et al. Thyroid diseases increased the risk of type 2 diabetes mellitus: A nation-wide cohort study. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2019 May [cited 2019 Aug 13];98(20):e15631.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31096476>

42. Brandt F, Thvilum M, Almind D, Christensen K, Green A, Hegedüs L, et al. Morbidity before and after the Diagnosis of Hyperthyroidism: A Nationwide Register-Based Study. *PLoS One*. 2013;8(6):4–9.
43. 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* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2019 Aug 13];38(9):1657–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070591>
44. 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;8(9):1–6.
45. Song F, Bao C, Deng M, Xu H, Fan M, Paillard-Borg S, et al. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017 Jan 1;55(1):179–85.
46. 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. Veves A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Aug 13 [cited 2019 Apr 2];10(8):e0135233. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0135233>
47. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2014 Feb;31(2):126–35.
48. Barker JM. Type 1 Diabetes-Associated Autoimmunity: Natural History, Genetic Associations, and Screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1210–7.
49. 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. Veves A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(8):e0135233. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0135233>
50. Foss MC, Paccola GMGF, Saad MJA, Pimenta WP, Piccinato CE, Iazigi N. Peripheral Glucose Metabolism in Human Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Apr;70(4):1167–72.
51. 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;160:785–90.

52. Randin J-P, Tappy L, Scazziga B, Jequier E, Felber J-P. 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.
53. Rezzonico J, Niepomniszcze H, Rezzonico M, Pusiol E, Alberto M, Brenta G. The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2011;21(9):945–9.
54. Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Raptis AE, Tountas N, Raptis SA, et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes. *Endocrine*. 2011 Feb 13;39(1):28–32.
55. Shen D-C, Davidson MB. Hyperthyroid Graves'Disease Causes Insulin Antagonism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985 May;60(5):1038–41.
56. Oda T, Taneichi H, Takahashi K, Togashi H, Hangai M, Nakagawa R, et al. Positive association of free triiodothyronine with pancreatic β -cell function in people with prediabetes. *Diabet Med*. 2015 Feb;32(2):213–9.
57. CAVALLO-PERIN P, BRUNO A, BOINE L, CASSADER M, LENTI G, PAGANO G. Insulin resistance in Graves' disease: a quantitative in-vivo evaluation. *Eur J Clin Invest*. 1988 Dec;18(6):607–13.
58. 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.
59. Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I, et al. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: The health, ageing and body composition study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;
60. 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.
61. Roos A, Bakker SJL, Links TP, Gans ROB, Wolffenbuttel BHR. Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb 1;92(2):491–6.
62. 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;160(5):785–90.

63. Visser WE, Heemstra KA, Swagemakers SMA, Özgür Z, Corssmit EP, Burggraaf J, et al. Physiological Thyroid Hormone Levels Regulate Numerous Skeletal Muscle Transcripts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep 1;94(9):3487–96.
64. Vyakaranam S, Vanaparthi S, Nori S, Palarapu S, Varma A. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism. *Int J Heal Sci Res.* 2014;4(9):147–53.
65. Handisurya A, Pacini G, Tura A, Gessl A, Kautzky-Willer A. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Dec;69(6):963–9.
66. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, et al. Insulin Action in Adipose Tissue and Muscle in Hypothyroidism. 2006; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/91/12/4930/2656434>
67. Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid Hormones and the Metabolic Syndrome. *Eur Thyroid J.* 2013;2(2):83–92.
68. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci (Lond) [Internet].* 2003 Jan;104(1):7–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519082>
69. Stanická S, Vondra K, Pelikánová T, Vlček P, Hill M, Zamrazil V. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med [Internet].* 2005 Jan 1;43(7). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2005.121/html>
70. Bertrand C, Blanchet E, Pessemesse L, Annicotte JS, Feillet-Coudray C, Chabi B, et al. Mice Lacking the p43 Mitochondrial T3 Receptor Become Glucose Intolerant and Insulin Resistant during Aging. *Laudet V, editor. PLoS One [Internet].* 2013 Sep 30;8(9):e75111. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0075111>
71. Kim T, Lee J, Jung H, Ha T, Kim S, Han N, et al. Triiodothyronine Induces Proliferation of Pancreatic β -cells through the MAPK/ERK Pathway. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014 Mar 12;122(04):240–5.
72. Verga Falzacappa C, Mangialardo C, Raffa S, Mancuso A, Piergrossi P, Moriggi G, et al. The thyroid hormone T3 improves function and survival of rat pancreatic islets during in vitro culture. *Islets [Internet].* 2010 Mar 27 [cited 2019 Oct 3];2(2):96–103. Available from:

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/isl.2.2.11170>

73. Verga Falzacappa C, Panacchia L, Bucci B, Stigliano A, Cavallo MG, Brunetti E, et al. 3,5,3'-triiodothyronine (T3) is a survival factor for pancreatic β -cells undergoing apoptosis. *J Cell Physiol.* 2006 Feb;206(2):309–21.
74. Sestoft L. Influence of thyroid state on the effects of glycerol on gluconeogenesis and energy metabolism in perfused rat liver. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 1977 Aug 25;499(1):119–30.
75. Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Insulin action in hyperthyroidism: A focus on muscle and adipose tissue. Vol. 31, *Endocrine Reviews.* 2010. p. 663–79.
76. Feng X, Jiang Y, Meltzer P, Yen PM. Thyroid Hormone Regulation of Hepatic Genes in Vivo Detected by Complementary DNA Microarray. *Mol Endocrinol.* 2000 Jul 1;14(7):947–55.
77. Dimitriadis G, Baker B, Marsh H, Mandarino L, Rizza R, Bergman R, et al. Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 1985 May [cited 2019 Aug 13];248(5):E593–601. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.1985.248.5.E593>
78. De Pergola G, Ciampolillo A, Alò D, Sciaraffia M, Guida P. Free triiodothyronine is associated with smoking habit, independently of obesity, body fat distribution, insulin, and metabolic parameters. *J Endocrinol Invest.* 2010 Dec 11;33(11):815–8.
79. Taneichi H, Sasai T, Ohara M, Honma H, Nagasawa K, Takahashi T, et al. Higher Serum Free Triiodothyronine Levels within the Normal Range Are Associated with Metabolic Syndrome Components in Type 2 Diabetic Subjects with Euthyroidism. *Tohoku J Exp Med.* 2011;224(3):173–8.
80. Luna-Vazquez F, Cruz-Lumbreras R, Rodríguez-Castelán J, Cervantes-Rodríguez M, Rodríguez-Antolín J, Arroyo-Helguera O, et al. Association between the serum concentration of triiodothyronine with components of metabolic syndrome, cardiovascular risk, and diet in euthyroid post-menopausal women without and with metabolic syndrome. *Springerplus.* 2014;3(1):266.
81. Chin K-Y, Ima-Nirwana S, Mohamed IN, Aminuddin A, Johari MH, Ngah WZW. The Relationships between Thyroid Hormones and Thyroid-stimulating Hormone with Lipid Profile in Euthyroid Men. *Int J Med Sci.* 2014;11(4):349–55.

82. Park SB, Choi HC, Joo NS. The Relation of Thyroid Function to Components of the Metabolic Syndrome in Korean Men and Women. *J Korean Med Sci.* 2011;26(4):540.
83. Mehran L, Amouzegar A, Tohidi M, Moayedi M, Azizi F. Serum Free Thyroxine Concentration is Associated with Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects. *Thyroid.* 2014 Nov;24(11):1566–74.
84. Garduño-Garcia J de J, Alvirde-Garcia U, López-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol.* 2010 Aug;163(2):273–8.
85. Roef G, Lapauw B, Goemaere S, Zmierzak H-G, Toye K, Kaufman J-M, et al. Body composition and metabolic parameters are associated with variation in thyroid hormone levels among euthyroid young men. *Eur J Endocrinol.* 2012 Nov;167(5):719–26.
86. Kim HJ, Bae JC, Park HK, Byun DW, Suh K, Yoo MH, et al. Triiodothyronine Levels Are Independently Associated with Metabolic Syndrome in Euthyroid Middle-Aged Subjects. *Endocrinol Metab.* 2016;31(2):311.
87. Lyu J, Imachi H, Yoshimoto T, Fukunaga K, Sato S, Iyata T, et al. Thyroid stimulating hormone stimulates the expression of glucose transporter 2 via its receptor in pancreatic β cell line, INS-1 cells. *Sci Rep.* 2018;8:1986.
88. Yang Y, Chen Y, Chen J, Zhang D, Wang J, Mao X, et al. The Adverse Effects of Thyrotropin Absence on Pancreatic β Cell Function in Mice. *J Diabetes Res.* 2019;2019:9536032.
89. Bakiner O, Bozkirli E, Cavlak G, Ozsahin K, Ertorer E. Are Plasma Thyroid-Stimulating Hormone Levels Associated with Degree of Obesity and Metabolic Syndrome in Euthyroid Obese Patients? A Turkish Cohort Study. *ISRN Endocrinol.* 2014 Jan 2;2014:1–7.
90. Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M, et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J.* 2011;
91. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Hong SC, Kim T, et al. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas.* 2009 Mar;62(3):301–5.
92. Chaker L, Ligthart S, Korevaar TIM, Hofman A, Franco OH, Peeters RP, et al.

- Thyroid function and risk of type 2 diabetes: A population-based prospective cohort study. *BMC Med.* 2016;1–8.
93. de Vries TI, Kappelle LJ, van der Graaf Y, de Valk HW, de Borst GJ, Nathoe HM, et al. Thyroid-stimulating hormone levels in the normal range and incident type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2019 Apr 27;56(4):431–40.
 94. Jun JE, Jee JH, Bae JC, Jin S-M, Hur KY, Lee M-K, et al. Association Between Changes in Thyroid Hormones and Incident Type 2 Diabetes: A Seven-Year Longitudinal Study. *Thyroid.* 2016;27(1):29–38.
 95. Jun JE, Jin S-M, Jee JH, Bae JC, Hur KY, Lee M-K, et al. TSH increment and the risk of incident type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. *Endocrine.* 2017 Mar 2;55(3):944–53.
 96. Zhou Y-C, Fang W-H, Kao T-W, Wang C-C, Chang Y-W, Peng T-C, et al. Exploring the association between thyroid- stimulating hormone and metabolic syndrome: A large population-based study. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199209.
 97. Gu Y, Li H, Bao X, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. The Relationship Between Thyroid Function and the Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in Euthyroid Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:434–42.
 98. Bensenor IM. Thyroid disorders in Brazil: the contribution of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2019 Feb 14 [cited 2019 Sep 11];52(2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2019000200303&lng=en&tlng=en
 99. Benseñor IM, Goulart AC, Molina M del CB, Peixoto de Miranda ÉJ, Santos IS, Lotufo PA. Thyrotropin Levels, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Analysis in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(8):362–9.
 100. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort profile: Longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):68–75.
 101. Duncan BB, Chor D, Aquino EML, Bensenor IM, Mill JG, Schmidt MI, et al. [Chronic non-communicable diseases in Brazil: priorities for disease management and research]. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2012 Dec [cited 2019 Sep 11];46 Suppl 1:126–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532314>

102. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. [ELSA Brasil: the greatest epidemiological study in Latin America]. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2009 Feb [cited 2019 Sep 11];43(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19169569>
103. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315–24.
104. Aquino EML, Araujo MJ, da Conceição C Almeida M, Conceição P, de Andrade CR, Cade NV, et al. Participants recruitment in ELSA Brasil (Brazilian longitudinal study for adult health). *Rev Saude Publica*. 2013;
105. 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* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2019 Sep 11];44(1):68–75. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyu027>
106. Chor D, de Mello Alves MG, Giatti L, Cade NV, Nunes MA, Molina M del CB, et al. Questionnaire development in ELSA-Brasil: Challenges of a multidimensional instrument. *Rev Saude Publica*. 2013;47:27–36.
107. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo P, et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(Supl 2):54–62.
108. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP de, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Rotinas de organizacao de exames e entrevistas no centro de investigacao ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013 Jun;47(suppl 2):37–47.
109. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logistica de coleta e transporte de material biologico e organizacao do laboratorio central no ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013 Jun;47(suppl 2):63–71.
110. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004 Jun 1;27(6):1487–95.
111. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381–95.
112. Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al.

- Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. RBAFS. 2001;6(1):1–14.
113. Lohman T, Roche A, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, Illinois; 1988. 60–119 p.
 114. Aquino EML, Vasconcellos-Silva PR, Coeli CM, Araújo MJ, Santos SM, de Figueiredo RC, et al. Ethical issues in longitudinal studies: The case of ELSA-Brasil. Rev Saude Publica. 2013;47(Supl 2):19–26.
 115. Gu Y, Li H, Bao X, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. The relationship between thyroid function and the prevalence of type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2017.
 116. Brenta G. Why Can Insulin Resistance Be a Natural Consequence of Thyroid Dysfunction? J Thyroid Res. 2011 Sep 19;2011:1–9.
 117. Köhrle J. Thyroid hormone transporters in health and disease: advances in thyroid hormone deiodination. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007 Jun;21(2):173–91.
 118. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, et al. Cellular and Molecular Basis of Deiodinase-Regulated Thyroid Hormone Signaling. Endocr Rev. 2008 Dec 1;29(7):898–938.
 119. Gökmen F, Ahabab S, Ataoğlu H, Türker B, Çetin F, Türker F, et al. FT3/FT4 ratio predicts non-alcoholic fatty liver disease independent of metabolic parameters in patients with euthyroidism and hypothyroidism. Clinics. 2016 Apr 15;71(4):221–5.
 120. Mauvais-Jarvis F. Gender differences in glucose homeostasis and diabetes. Physiol Behav. 2018;187:20–3.
 121. Benseñor I. Screening for thyroid disorders in asymptomatic adults from Brazilian populations. Sao Paulo Med J. 2002 Jul;120(5):146–51.
 122. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. Endocr Rev. 2013 Jun;34(3):309–38.
 123. Li Q, Lu M, Wang Njian, Chen Y, Chen Ychao, Han B, et al. Relationship between Free Thyroxine and Islet Beta-cell Function in Euthyroid Subjects. Curr Med Sci. 2020;40(1):69–77.
 124. 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 Clin Res Rev*. 2019;13(4):2513–7.
125. Tatsumi Y, Morimoto A, Miyamatsu N, Noda M, Ohno Y, Deura K. Effect of body mass index on insulin secretion or sensitivity and diabetes. *Am J Prev Med*. 2015 Feb 1;48(2):128–35.
 126. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard B V, Kuller LH, Nathan L, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women’s Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(7):1747–52.
 127. Kim S., Tull E., Talbott E., Vogt M., Kuller L. A hypothesis of synergism: the interrelationship of T3 and insulin to disturbances in metabolic homeostasis. *Med Hypotheses*. 2002 Nov;59(6):660–6.
 128. Yavuz DG, Yuksel M, Deyneli O, Ozen Y, Aydin H, Akalin S. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2004 Oct [cited 2020 Jan 25];61(4):515–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.2004.02123.x>
 129. Williams GR. Extrathyroidal expression of TSH receptor. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011 Apr 1;72(2):68–73.
 130. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4019–24.
 131. Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obes*. 2006;30:100–5.
 132. Chung JO, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Associations among Body Mass Index, Insulin Resistance, and Pancreatic β -Cell Function in Korean Patients with New-Onset Type 2 Diabetes. *korean j intern med*. 2012;27:66–71.
 133. Sengupta S, Jaseem T, Ambalavanan J, Hegde A. Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR 2) in Mild Subclinical Hypothyroid Subjects. *Indian J Clin Biochem*. 2018 Apr 1;33(2):214–7.
 134. Benseñor IM, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Subclinical hyperthyroidism and dementia: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *BMC Public Health*. 2010 Dec 1;10(1):298.

135. Szlejf C, Suemoto CK, Santos IS, Lotufo PA, Haueisen Sander Diniz M de F, Barreto SM, et al. Thyrotropin level and cognitive performance: Baseline results from the ELSA-Brasil Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;
136. Varella AC, Benseñor IM, Janovsky CCPS, Goulart AC, Birck MG, Santos IS, et al. Thyroid-stimulating hormone levels and incident depression: Results from the ELSA-Brasil study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 May 14;94(5):858–65.
137. Szlejf C, Kimie Suemoto C, Castro Porto Silva Janovsky C, Bertola L, Maria Barreto S, Andrade Lotufo P, et al. Subtle Thyroid Dysfunction Is Not Associated with Cognitive Decline: Results from the ELSA-Brasil. *J Alzheimer's Dis*. 2021 May;1–12.
138. 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;
139. Szlejf C, Suemoto CK, Santos IS, Lotufo PA, Haueisen Sander Diniz M de F, Barreto SM, et al. Thyrotropin level and cognitive performance: Baseline results from the ELSA-Brasil Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Jan;87:152–8.
140. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;10(1):107.
141. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. 2020 Dec;10(1):14790.
142. Duncan BB, França EB, Passos VM de A, Cousin E, Ishitani LH, Malta DC, et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil and its states: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017 May;20(suppl 1):90–101.
143. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, Menezes GM de S, et al. Estrategias e desenvolvimento de garantia e controle de qualidade no ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013 Jun;47(suppl 2):105–12.

11. ANEXOS

ANEXO A. Carta do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.



São Paulo, 29 de agosto de 2018.

H^{mo(a)}, S^{ra(a)}.

Profa. Dra. Isabela Judith Martins Benseñor

Pesquisador(a) responsável

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** "Doença Tireoidiana Subclínica na linha de base e a incidência de Hipertensão Arterial, Diabetes, Dislipidemia e Síndrome Metabólica após 4 anos de seguimento: resultados prospectivos do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)"

Pesquisadora executante: Marina Gabriela Birck

CAAE: 94726218.9.0000.0076

Registro CEP-HU/USP: 1735/18

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 17 de agosto de 2018 analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais semestrais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra "d".

O primeiro relatório está previsto para 17 de fevereiro de 2019.

Atenciosamente,


Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP