

ARTIGO ORIGINAL

Influência do estilo de vida na doença cardiovascular prematura e na mortalidade em pacientes com diabetes melito



Gang Liu, PhD,^a Yanping Li, PhD,^a Yang Hu, ScD (cand),^a Geng Zong, PhD,^b Shanshan Li, ScD,^c Eric B. Rimm, ScD,^{a,d,e} Frank B. Hu, MD, PhD,^{a,d,e} Jo Ann E. Manson, MD, Dr, PHD,^{e,f} Kathryn M. Rexrode, MD,^{f,g} Hyun Joon Shin, ScD^h Qi Sun, MD, ScD^{a,e}

RESUMO

CONTEXTO Há evidências limitadas quanto ao impacto de hábitos de vida saudáveis no risco de subseqüentes eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes.

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi examinar as associações entre um estilo de vida geralmente saudável, definido por uma dieta de alta qualidade (dois quintos superiores do Índice de Alimentação Saudável Alternativo), não tabagismo, atividade física moderada a intensa (≥ 150 min/semana) e consumo moderado de álcool (5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens), e o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade por DCV em adultos com diabetes tipo 2 (DT2).

MÉTODOS Esta análise prospectiva incluiu 11.527 participantes com DT2 diagnosticados durante o seguimento (8.970 mulheres do Nurses' Health Study e 2.557 homens do Health Professionals Follow-Up Study) que não apresentavam DCV nem câncer no momento do diagnóstico. Avaliamos repetidamente os fatores nutricionais e de estilo de vida antes e depois do diagnóstico de DT2 a cada intervalo de 2 a 4 anos.

RESULTADOS Houve 2.311 casos de DCV prematura e 858 mortes por DCV em um período médio de seguimento de 13,3 anos. Depois do ajuste multivariado de covariáveis, os fatores de estilo de vida de baixo risco após o diagnóstico de diabetes foram associados a um menor risco de incidência de DCV e mortalidade por DCV. As razões de risco ajustadas para multivariáveis nos participantes com três ou mais fatores de estilo de vida de baixo risco foram de 0,48 (IC 95%: 0,40 a 0,59) para a incidência total de DCV, 0,53 (IC 95%: 0,42 a 0,66) para a incidência de coronariopatias, 0,33 (IC 95%: 0,21 a 0,51) para a incidência de AVC e 0,32 (IC 95%: 0,22 a 0,47) para a mortalidade por DCV (tendência para todos os $p < 0,001$) quando comparadas a 0. O risco atribuível na população para uma baixa adesão a um estilo de vida geralmente saudável (< 3 fatores de baixo risco) foi de 40,9% (IC 95%: 28,5% a 52,0%) para a mortalidade por DCV. Além disso, grandes melhorias nos fatores de estilo de vida saudáveis entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes também estiveram significativamente associadas a um menor risco de incidência de DCV e mortalidade por DCV. Para cada incremento numérico nos fatores de estilo de vida de baixo risco, houve um risco 14% menor de incidência total de DCV, um risco 12% menor de coronariopatias, um risco 21% menor de AVC e um risco 27% menor de mortalidade por DCV (todos os $p < 0,001$). Observamos resultados semelhantes quando as análises foram estratificadas com base na duração do diabetes, sexo/coorte, índice de massa corporal no momento do diagnóstico de diabetes, status de tabagismo e fatores de estilo de vida antes do diagnóstico de diabetes.

CONCLUSÕES A maior adesão a um estilo de vida geralmente saudável está associada a um risco substancialmente menor de incidência de DCV e mortalidade por DCV em adultos com DT2. Esses achados dão maior validação aos imensos benefícios da adoção de um estilo de vida saudável para a redução de subseqüentes complicações cardiovasculares em pacientes com DT2.



Ouçã o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



^a Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, EUA; ^b Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Xanghai, China; ^c Boston University School of Medicine, Clinical Epidemiology Unit, Boston, Massachusetts, EUA; ^d Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, EUA; ^e Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ^f Division of Preventive Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ^g Division of Women's Health, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; e ^h Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Veterans Affairs Boston Healthcare System, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA. Este estudo foi patrocinado por National Institutes of Health, CA186107, CA176726, CA167552, DK082486, HL35464, DK058845, U01 CA167552 e HL034594. Nenhum autor declarou ter conflitos de interesse em relação ao conteúdo deste artigo.

Artigo recebido em 6 de fevereiro de 2018; artigo revisado recebido em 29 de março de 2018, aceito em 3 de abril de 2018.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****CP**, coronariopatia**DCV**, doença cardiovascular**DT2**, diabetes tipo 2**IASA**, Índice de Alimentação Saudável Alternativo**IC**, intervalo de confiança**IM**, infarto do miocárdio**IMC**, índice de massa corporal**RR**, razão de risco

O diabetes tipo 2 (DT2) tornou-se um desafio de saúde pública global, com cerca de 422 milhões de adultos diabéticos no mundo em 2014 (1). A doença cardiovascular (DCV) é uma complicação primária e a principal causa de morte em pacientes com diabetes (2). Nesse contexto, torna-se particularmente importante identificar estratégias custo-efetivas para prevenir ou retardar o desenvolvimento de complicações cardiovasculares em pacientes com DT2.

Além do controle glicêmico, a modificação do estilo de vida é um componente fundamental da autogestão do diabetes (3). Hábitos de vida saudáveis, incluindo uma dieta de alta qualidade, não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa e consumo moderado de álcool, têm sido associados a um menor risco de doenças cardiometabólicas e mortalidade em populações gerais (4, 5), mas as evidências sobre o impacto de um estilo de vida geralmente saudável após o diagnóstico de diabetes no risco de subsequentes eventos cardiovasculares são limitadas (6). Muitos ensaios clínicos que examinaram a eficácia de intervenções multicomponente no estilo de vida demonstraram tremendos benefícios na redução do risco de DT2 e na melhoria da saúde cardiovascular em indivíduos de alto risco (7, 8, 9, 10, 11, 12), embora os benefícios a longo prazo na redução de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos tenham sido menos estabelecidos (6). Os estudos observacionais prospectivos realizados em pacientes diabéticos até agora concentraram-se principalmente nas associações entre hábitos de vida saudáveis e mortalidade total (13, 14, 15), mas ainda há poucos dados específicos sobre o risco de DCV. Além disso, ainda há poucas evidências de que melhorias no estilo de vida entre o diagnóstico de pré-diabetes e o de pós-diabetes produzam algum benefício cardiovascular.

Para preencher essas lacunas críticas no conhecimento, estudamos prospectivamente hábitos de vida saudáveis após o diagnóstico de diabetes, bem como fatores relacionados a mudanças no estilo de vida antes e depois do diagnóstico de diabetes, e sua relação com o risco subsequente de incidência de DCV e mortalidade por DCV em pacientes com DT2 que participaram de dois grandes estudos prospectivos de coorte.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. O Estudo de Saúde em Enfermeiras (Nurses' Health Study, NHS) foi estabelecido em 1976 e contou com uma amostra de 121.700 enfermeiras entre 30 e 55 anos de idade residentes em 11 estados dos Estados Unidos (16). O Estudo de Seguimento de Profissionais da Saúde (Health Professionals

Follow-Up Study, HPFS) foi iniciado em 1986 e incluiu 51.529 profissionais da saúde do sexo masculino, com idade entre 40 e 75 anos, residentes em 50 estados dos Estados Unidos (17). Os detalhes sobre os fatores nutricionais e de estilo de vida, histórico médico e *status* da doença foram atualizados em intervalos de 2 a 4 anos por meio de questionários validados (18). A taxa de resposta cumulativa foi mais de 90% para ambas as coortes. Maiores detalhes foram documentados em outros estudos (19, 20).

Nesta análise, incluímos homens e mulheres com diabetes prematuro diagnosticado durante o período de seguimento até 2012 (datas de início dos estudos: 1980 para o NHS e 1986 para o HPFS, quando os questionários de frequência alimentar foram administrados pela primeira vez). Excluímos os participantes diagnosticados com DT2, DCV ou câncer já no início dos estudos; que tivessem apresentado DCV ou câncer antes do diagnóstico de DT2 durante o seguimento; que mantivessem uma ingestão calórica diária não plausível (<500 ou >3.500 kcal/dia para mulheres e <800 ou >4.200 kcal/dia para homens); ou cujo registro não apresentasse informações sobre o índice de massa corporal (IMC), tabagismo, ingestão de álcool, atividade física, dieta ou diagnóstico de diabetes. Com esses critérios de exclusão, buscamos minimizar o viés de causalidade reversa e reduzir o impacto dos erros de medição e dados incompletos. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 8.790 mulheres do NHS e 2.557 homens do HPFS com casos prematuros de DT2 foram incluídos na análise final, com um período de seguimento médio de 13,3 anos (Figura Online 1). Ao incluir no modelo estatístico os fatores relativos às mudanças no estilo de vida entre o diagnóstico de pré-diabetes e pós-diabetes, excluímos os participantes cujos dados de estilo de vida avaliados antes do diagnóstico de diabetes estivessem ausentes. Para aumentar o poder estatístico, reunimos os participantes de ambas as coortes quando os resultados se mostraram homogêneos.

O presente estudo foi aprovado pelos comitês de revisão institucional da Harvard T.H. Chan School of Public Health e do Brigham and Women's Hospital, e a devolução dos questionários foi considerada consentimento implícito.

DEFINIÇÃO DE FATORES DE ESTILO DE VIDA DE BAIXO RISCO. Neste estudo, consideramos quatro fatores modificáveis de estilo de vida: dieta, tabagismo, ingestão de álcool e atividade física. Os detalhes das avaliações dos fatores de estilo de vida individuais podem ser encontrados no Apêndice Online. Considerando que a flutuação de peso é um dos típicos sintomas do diabetes e que o tratamento também poderia resultar em mudanças de peso após o diagnóstico, o IMC não serviria mais como medida válida de adiposidade. Assim,

TABELA 1 Características dos pacientes com diabetes tipo 2 no momento do diagnóstico

	NHS (n = 8.970)	HPFS (n = 2.557)
Idade, anos	62,5 ± 9,1	63,0 ± 8,8
Caucasiano	96,0	92,1
Índice de massa corporal, kg/m ²	30,9 ± 6,1	29,1 ± 4,6
Índice de Alimentação Saudável Alternativo*	46,0 ± 12,0	47,7 ± 11,0
Atividade física, h/semana	1,3 ± 2,4	2,5 ± 4,3
Ingestão de álcool	49,2	75,9
Ingestão de álcool entre consumidores de bebidas alcoólicas, g/dia	7,6 (2,5-9,8)	13,4 (3,0-17,1)
Tabagismo corrente	13,1	7,7
Hipertensão	70,6	58,0
Hipercolesterolemia	58,1	52,2
Histórico familiar de diabetes	45,5	38,4
Histórico familiar de IM	28,1	33,2
Uso de aspirina	51,1	54,7
Uso de multivitamínicos	53,8	52,9

Os valores foram expressos como média ± DP, % ou mediana (intervalo interquartil). * A classificação do Índice de Alimentação Saudável Alternativo foi de 15,5 a 95,1, com classificações mais altas indicando uma dieta mais saudável. HPFS = Health Professionals Follow-Up Study; IM = infarto do miocárdio; NHS = Nurses' Health Study.

não incluímos o IMC na classificação do estilo de vida a fim de minimizar o viés de causalidade reversa (21).

A qualidade nutricional foi avaliada usando o Índice de Alimentação Saudável Alternativo (IASA) (22), criado com base no Índice de Alimentação Saudável do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, que mede a adesão a diretrizes nutricionais no país (23). Incluímos 10 fatores na classificação da qualidade nutricional: vegetais, frutas, grãos integrais, oleaginosas, ácidos graxos poli-insaturados, ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa, carnes vermelhas e processadas, gordura trans, bebidas adoçadas e sódio. Cada componente foi classificado de 0 a 10 com base no nível de consumo, com 10 indicando adesão completa aos níveis de consumo recomendados e 0 indicando a menor adesão possível. Na nossa análise, o AHEI foi categorizado em quintis. Dietas saudáveis foram definidas como uma classificação AHEI no percentil superior (40%) de cada distribuição de coorte (18, 24). Para o tabagismo, "baixo risco" foi definido como tabagismo não corrente (24). Classificamos atividades físicas de baixo risco como ≥ 150 min/semana de atividades intensas ou vigorosas (intensidade definida como ≥ 3 equivalentes metabólicos) (25, 26). O consumo de álcool de baixo risco foi definido como uma ingestão moderada de até 5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens (27). Vale observar que poucos participantes relataram ingestão pesada de bebidas alcoólicas em nossas coortes; no total, menos de 1% dos participantes disseram consumir mais de 45 g/dia no momento do diagnóstico de diabetes.

Para cada fator de estilo de vida, o participante recebeu 1 ponto caso preenchesse os critérios para

a categoria de baixo risco e 0 pontos caso não os preenchesse. A soma dos quatro fatores resultou em uma classificação final de estilo de vida de baixo risco de 0, 1, 2, 3 ou 4 (quanto maior a classificação, mais saudável o estilo de vida) (27).

As exposições de maior interesse para este estudo foram os fatores de estilo de vida avaliados após o diagnóstico de diabetes e as mudanças no estilo de vida antes e depois do diagnóstico de diabetes. Os fatores de estilo de vida pré-diabetes foram avaliados com base nos questionários mais recentes antes da confirmação do diagnóstico (a duração média entre a devolução do questionário e a data do diagnóstico foi calculada em 11 meses).

CONFIRMAÇÃO DE DT2. Os participantes que relataram um diagnóstico médico de diabetes em qualquer um dos questionários bienais receberam um questionário suplementar validado quanto a testes diagnósticos, sintomas e terapia hipoglicêmica. Aplicamos os critérios do Grupo Nacional de Dados sobre Diabetes (National Diabetes Data Group) e da Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association) para confirmar o diagnóstico de DT2 (Apêndice Online). Nos nossos estudos de validação, 98% dos casos de diabetes (61 de 62) confirmados pelo questionário suplementar foram reconfirmados pela revisão dos prontuários médicos no NHS e 97% (57 de 59) dos casos foram reconfirmados no HPFS (28, 29).

AVALIAÇÃO DE DCV E MORTALIDADE. Os desfechos do presente estudo foram incidência de DCV e mortalidade por DCV. A incidência de DCV foi definida como coronariopatia (CP) fatal e não fatal [incluindo cirurgia de revascularização do miocárdio e infarto do miocárdio (MI) não fatal] e como AVC fatal e não fatal. Pedimos permissão para analisar prontuários médicos nos casos em que os participantes relataram eventos cardiovasculares em qualquer questionário bienal. Médicos cegados para os questionários dos participantes analisaram todos os prontuários. O IM não fatal foi confirmado com base nos critérios da Organização Mundial da Saúde, que incluem sintomas típicos, como níveis elevados de enzimas cardíacas e achados eletrocardiográficos (30). O AVC não fatal foi definido com base nos critérios da National Survey of Stroke (Pesquisa Nacional de Acidentes Vasculares Cerebrais), que exige evidências de déficits neurológicos com início súbito ou rápido e duração mínima de 24h ou até a morte (31). O diagnóstico de cirurgia de revascularização do miocárdio foi baseado em autorrelatos cujas validades tivessem sido demonstradas (32). As mortes foram identificadas com base no National Death Index (Índice Nacional de Mortes) ou em relatos de parentes ou autoridades postais. A taxa de

Tabela 2 Razões de risco (ICs 95%) de incidência de DCV, CP e AVC de acordo com fatores de estilo de vida individuais e combinados após o diagnóstico de diabetes

	Pessoa-anos	Incidência de DCV		Incidência de CP		Incidência de AVC	
		Casos	RR* (IC 95%)	Casos	RR* (IC 95%)	Casos	RR* (IC 95%)
Tabagismo							
Nunca	66.079	902	1,00 (ref)	696	1,00 (ref)	217	1,00 (ref)
Passado	72.009	1.108	1,09 (0,99-1,19)	917	1,14 (1,03-1,26)	207	0,91 (0,75-1,11)
Corrente, 1-14 cigarros/dia	5.669	124	1,78 (1,47-2,16)	94	1,74 (1,40-2,17)	31	1,88 (1,28-2,76)
Corrente, ≥15 cigarros/dia	7.209	177	2,09 (1,76-2,47)	137	2,09 (1,73-2,54)	43	2,08 (1,47-2,95)
Ingestão de álcool, g/dia							
0	81.615	1.286	1,00 (ref)	1.015	1,00 (ref)	288	1,00 (ref)
1,0-4,9	37.982	533	0,89 (0,80-0,99)	423	0,86 (0,77-0,97)	116	0,99 (0,79-1,24)
5,0-14,9	18.333	304	0,93 (0,81-1,06)	249	0,90 (0,78-1,05)	61	1,06 (0,79-1,41)
≥15,0†	13.035	188	0,73 (0,62-0,86)	157	0,71 (0,59-0,85)	33	0,78 (0,53-1,14)
Atividade física, h/semana							
0	85.436	1.421	1,00 (ref)	1.112	1,00 (ref)	326	1,00 (ref)
0,1-0,9	28.895	396	0,94 (0,84-1,06)	323	0,98 (0,86-1,11)	78	0,82 (0,63-1,06)
1,0-3,4	14.680	220	1,02 (0,88-1,18)	183	1,05 (0,90-1,24)	39	0,87 (0,62-1,23)
≥3,5	21.955	274	0,87 (0,76-0,99)	226	0,88 (0,76-1,02)	55	0,86 (0,64-1,17)
Índice de Alimentação Saudável Alternativo, quintis							
Q1	31.223	517	1,00 (ref)	400	1,00 (ref)	121	1,00 (ref)
Q2	30.389	487	0,97 (0,86-1,11)	397	1,02 (0,89-1,18)	100	0,87 (0,66-1,13)
Q3	30.208	437	0,89 (0,79-1,02)	348	0,91 (0,79-1,05)	92	0,83 (0,63-1,09)
Q4	30.604	474	0,93 (0,82-1,06)	379	0,96 (0,83-1,10)	101	0,88 (0,67-1,15)
Q5	28.542	396	0,84 (0,74-0,97)	320	0,87 (0,75-1,02)	84	0,78 (0,59-1,04)
Número de fatores de baixo risco‡							
Nenhum	6.443	148	1,00 (ref)	113	1,00 (ref)	38	1,00 (ref)
1	63.036	987	0,62 (0,52-0,74)	782	0,64 (0,52-0,78)	212	0,52 (0,36-0,74)
2	56.610	840	0,55 (0,46-0,66)	658	0,56 (0,45-0,69)	199	0,54 (0,38-0,78)
3 ou mais	24.877	336	0,48 (0,40-0,59)	291	0,53 (0,42-0,66)	49	0,33 (0,21-0,51)

* Ajustada para idade (anos), sexo (masculino ou feminino), etnia (caucasiano, afroamericano, hispânico ou asiático), IMC no momento do diagnóstico de diabetes (<25,0, 25,0 a 29,9, 30,0 a 34,9 ou ≥35,0 kg/m²), status menstrual (apenas mulheres), histórico familiar de diabetes (sim/não), histórico familiar de IM (sim/não), uso corrente de aspirina (sim/não), uso corrente de multivitamínicos (sim/não) e duração do diabetes (anos). Os fatores de estilo de vida individuais foram ajustados mutuamente. † <1% dos pacientes relataram ingestão de álcool >45 g/dia no momento do diagnóstico do diabetes. ‡ Fatores de estilo de vida de baixo risco: não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa (≥150 min/semana), dieta de alta qualidade (dois quintos superiores do Índice de Alimentação Saudável Alternativo) e consumo moderado de álcool (5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens).
CP = coronariopatia; IC = intervalo de confiança; DCV = doença cardiovascular; RR = razão de risco.

seguimento para o desfecho morte no NHS e no HPFS foi superior a 98%. As CP fatais foram identificadas com base em certificados de óbito que as listavam como *causa mortis* e nos prontuários médicos e relatórios de autópsia que evidenciavam um histórico da condição. Da mesma forma, o AVC fatal foi identificado e confirmado com base na análise de certificados de óbito, históricos médicos e relatórios de autópsia. A mortalidade por DCV foi definida usando a Classificação Internacional de Doenças - 8ª revisão - códigos 390-458 ou 795 (21).

O tempo-pessoa foi calculado desde a data do diagnóstico de diabetes até a data do diagnóstico de DCV, morte ou final do período de seguimento (30 de junho de 2014 para o NHS e 30 de janeiro de 2014 para o HPFS), o que viesse primeiro. Aplicamos o modelo de riscos proporcionais de Cox para calcular a razão de risco (RR) e um intervalo de confiança (IC) de 95% e determinar as associações entre os fatores de estilo de vida individuais, a classificação do estilo de vida saudável geral (contada como número de fatores de

baixo risco e categorizada em 0, 1, 2 ou ≥3) e o risco de DCV total, DAC, incidência de AVC e mortalidade por DCV. Os fatores de estilo de vida individuais e a classificação do estilo de vida saudável foram inseridas no modelo como variáveis alteráveis conforme o tempo. As mudanças no estilo de vida entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes foram definidas como a diferença absoluta entre a classificação de estilo de vida de baixo risco (classificação de estilo de vida de baixo risco pós-diabetes com variáveis alteráveis conforme o tempo menos a classificação de estilo de vida de baixo risco pré-diabetes). Testamos essa tendência linear atribuindo um valor mediano a cada categoria como variável contínua. As covariáveis alteráveis conforme o tempo e avaliadas durante o seguimento foram ajustadas nos modelos multivariados. Dados ausentes relativos à exposição e às covariáveis durante o seguimento foram substituídos por avaliações válidas apenas no primeiro ciclo anterior. Nos modelos multivariados, ajustamos os dados para idade, sexo, etnia, duração do diabetes, IMC no momento do diagnóstico

TABELA 3 Razão de risco (IC 95%) de mortalidade por DCV de acordo com fatores de estilo de vida individuais e combinados após o diagnóstico de diabetes

	Pessoa- anos	Mortalidade por DCV	
		Casos	RR* (IC 95%)
Tabagismo			
Nunca	72.333	320	1,00 (ref)
Passado	79.909	457	1,27 (1,09-1,47)
Corrente, 1-14 cigarros/dia	6.284	35	1,57 (1,10-2,24)
Corrente, ≥15 cigarros/dia	7.989	46	2,21 (1,60-3,04)
Ingestão de álcool, g/dia			
0	92.009	555	1,00 (ref)
1,0-4,9	41.150	163	0,82 (0,69-0,99)
5,0-14,9	19.652	73	0,62 (0,48-0,80)
≥15,0	13.705	67	0,81 (0,62-1,07)
Atividade física, h/semana			
0	95.684	629	1,00 (ref)
0,1-0,9	31.717	121	0,79 (0,65-0,97)
1,0-3,4	15.973	46	0,65 (0,48-0,88)
≥3,5	23.142	62	0,62 (0,47-0,82)
Índice de Alimentação Saudável Alternativo, quintis			
Q1	34.514	213	1,00 (ref)
Q2	33.691	188	0,97 (0,79-1,19)
Q3	33.219	168	0,90 (0,74-1,11)
Q4	33.781	158	0,84 (0,68-1,04)
Q5	31.312	131	0,77 (0,62-0,97)
Número de fatores de baixo risco†			
Nenhum	7.215	47	1,00 (ref)
1	70.510	442	0,63 (0,46-0,86)
2	62.348	294	0,46 (0,34-0,64)
3 ou mais	26.443	75	0,32 (0,22-0,47)
RAP‡, %			40,9 (28,5-52,0)

* Ajustada para idade (anos), sexo (masculino ou feminino), etnia (caucasiano, afroamericano, hispânico ou asiático), IMC no momento do diagnóstico de diabetes (<25,0, 25,0 a 29,9, 30,0 a 34,9 ou ≥35,0 kg/m²), status menstrual (apenas mulheres), histórico familiar de diabetes (sim/não), histórico familiar de IM (sim/não), uso corrente de aspirina (sim/não), uso corrente de multivitamínicos (sim/não) e duração do diabetes (anos). Os fatores de estilo de vida individuais foram ajustados mutuamente. † Fatores de estilo de vida de baixo risco: não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa (≥150 min/semana), dieta de alta qualidade (dois quintos superiores do Índice de Alimentação Saudável Alternativo) e consumo moderado de álcool (5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens). ‡ RAP: teoricamente atribuível à não adesão a 3 ou mais fatores de estilo de vida de baixo risco.
RAP = risco atribuível na população; demais abreviaturas conforme a Tabela 2.

de diabetes, *status* de tabagismo, ingestão de álcool, atividade física, classificação AHEI, *status* menstrual (apenas mulheres), histórico familiar de diabetes, histórico familiar de IM, uso corrente de aspirina, uso corrente de multivitamínicos, presença de hipertensão ou hipercolesterolemia, uso de anti-hipertensivos ou drogas redutoras de colesterol e uso de medicações antidiabéticas. Para controlar fatores de confusão por controle de glicose, os níveis autorrelatados de hemoglobina glicada (HbA1c) foram ajustados em um subconjunto dos participantes do estudo (n = 4.650). Na análise das mudanças no estilo de vida entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes, a classificação de estilo de vida saudável antes do diabetes foi,

ainda, ajustada no modelo multivariado. No presente estudo, testamos a hipótese de riscos proporcionais por meio de um teste de razão de verossimilhança que compara modelos com e sem termos de interação multiplicativos entre a exposição e o ano-calendário. Com isso, não encontramos nenhuma evidência de violação da hipótese de riscos proporcionais. Calculamos o risco atribuível na população (RAP) para estimar a porcentagem de mortalidade por DCV na população do estudo. Teoricamente, isso não teria ocorrido se todos os indivíduos pertencessem à categoria de baixo risco (fatores de risco ≥3) (33).

As análises foram, ainda, estratificadas com base na idade (<65 ou ≥65 anos) e no IMC (<25,0, 25,0 a 29,9 ou ≥30,0 kg/m²) no momento do diagnóstico, *status* de tabagismo após o diagnóstico de diabetes (nunca fumante, ex-fumante ou atual fumante), duração do diabetes (<5, 5 a 9 ou ≥10 anos), sexo/coorte (mulheres/NHS, homens/HPFS) e classificação do estilo de vida antes do diagnóstico de diabetes. Os valores p para os termos do produto entre a classificação contínua do estilo de vida e as variáveis de estratificação foram usados para estimar a significância das interações.

Conduzimos várias análises secundárias/de sensibilidade para demonstrar a solidez dos achados. Primeiramente, usamos médias cumulativas da classificação AHEI, atividade física e ingestão de álcool desde o diagnóstico de diabetes para construir a classificação do estilo de vida geralmente saudável. Em seguida, identificamos os pesos considerados saudáveis (18,5 ≤ IMC <25,0 kg/m²) no momento do diagnóstico de diabetes e os incluímos na classificação de estilo de vida de baixo risco. Em terceiro lugar, examinamos as associações entre diferentes combinações de fatores de baixo risco e a incidência/mortalidade por DCV. Em quarto, analisamos as associações entre os fatores de estilo de vida de baixo risco antes do diagnóstico de diabetes e a incidência de DCV e mortalidade. Em quinto lugar, exploramos as associações entre práticas de estilo de vida saudável e mortalidade em pacientes diabéticos com hipertensão e/ou hipercolesterolemia. Em sexto, excluímos participantes sem dados de exposição/covariáveis durante o seguimento e repetimos as análises. Em sétimo lugar, conduzimos análises usando dados coletados antes e depois de 1998 (média do tempo de seguimento no HPFS), respectivamente. Por fim, excluímos as mortes ocorridas em até quatro anos após o diagnóstico de diabetes para verificar se as nossas análises estavam sendo afetadas pelo viés de causalidade reversa.

Todas as análises estatísticas foram conduzidas com o programa SAS, versão 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, Estados Unidos). Foi considerado estatisticamente significativo um p de dois lados < 0,05.

TABELA 4 Razão de risco (IC 95%) de incidência de DCV e mortalidade por DCV de acordo com alterações na classificação de estilo de vida saudável entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes								
	Incidência de DCV		Incidência de CP		Incidência de AVC		Mortalidade por DCV	
	Casos*	RR† (IC 95%)	Casos	RR† (IC 95%)	Casos	RR† (IC 95%)	Casos*	RR† (IC 95%)
Classificação de alterações no estilo de vida (intervalo)								
Diminuída (-3 a -1)	468	1,13 (1,00-1,27)	364	1,10 (0,96-1,25)	112	1,24 (0,97-1,59)	275	1,61 (1,34-1,93)
Inalterada (0 a 0)	1.278	1,00 (ref)	1008	1,00 (ref)	284	1,00 (ref)	411	1,00 (ref)
Aumentada (1 a 3)	427	0,79 (0,70-0,89)	357	0,82 (0,72-0,94)	76	0,68 (0,52-0,89)	95	0,80 (0,66-0,96)
valor p para tendência		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
RR contínua‡		0,86 (0,80-0,92)		0,88 (0,82-0,95)		0,79 (0,68-0,91)		0,73 (0,66-0,82)
valor p contínuo		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
* Após excluir os participantes sem informações sobre o estilo de vida antes e depois do diagnóstico de diabetes (n = 375), houve 2.173 casos de incidência de DCV e 781 mortes por DCV. † Fatores de estilo de vida de baixo risco: não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa (≥150 min/semana), dieta de alta qualidade (dois quintos superiores do Índice de Alimentação Saudável Alternativo) e consumo moderado de álcool (5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens). Os valores foram ajustados para idade (anos), sexo (masculino ou feminino), etnia (caucasiano, afroamericano, hispânico ou asiático), IMC no momento do diagnóstico de diabetes (<25,0, 25,0 a 29,9, 30,0 a 34,9 ou ≥35,0 kg/m ²), status menstrual (apenas mulheres), histórico familiar de diabetes (sim/não), histórico familiar de IM (sim/não), uso corrente de aspirina (sim/não), uso corrente de multivitamínicos (sim/não), duração do diabetes (anos) e classificação de estilo de vida saudável antes do diagnóstico de diabetes. ‡ Incrementação de 1 número nos fatores de estilo de vida de baixo risco. Abreviaturas conforme a Tabela 2.								

TABELA 5 Análise estratificada da associação da incidência de DCV e mortalidade por DCV com incremento de 1 número nos fatores de estilo de vida de baixo risco*				
	Incidência de DCV		Mortalidade por DCV	
	Casos	RR† (IC 95%)	Casos	RR† (IC 95%)
Idade no momento do diagnóstico de diabetes, anos				
<65	1.299	0,80 (0,74-0,86)	438	0,65 (0,56-0,74)
≥65	1012	0,92 (0,85-1,00)	420	0,78 (0,68-0,90)
IMC no momento do diagnóstico de diabetes, kg/m ²				
<25,0	465	0,85 (0,76-0,95)	245	0,64 (0,53-0,76)
25,0-29,9	882	0,87 (0,80-0,95)	306	0,77 (0,66-0,90)
≥30,0	964	0,79 (0,72-0,87)	307	0,68 (0,57-0,81)
Tabagismo‡				
Nunca	902	0,86 (0,78-0,95)	320	0,70 (0,58-0,84)
Passado	1.108	0,94 (0,86-1,02)	457	0,73 (0,64-0,85)
Atual	301	0,98 (0,82-1,18)	81	0,78 (0,53-1,15)
Duração do diabetes, anos				
<5	1.093	0,85 (0,79-0,92)	160	0,64 (0,52-0,80)
5-9	586	0,87 (0,78-0,98)	210	0,73 (0,60-0,89)
≥10	632	0,81 (0,73-0,90)	488	0,70 (0,61-0,80)
Sexo/coorte				
Mulheres (NHS)	1.624	0,81 (0,76-0,86)	648	0,67 (0,60-0,75)
Homens (HPFS)	687	0,92 (0,84-1,02)	210	0,81 (0,68-0,97)
Classificação de estilo de vida antes do diagnóstico de DT2§				
<2	944	0,80 (0,72-0,89)	348	0,82 (0,69-0,98)
≥2	1.229	0,90 (0,84-0,96)	433	0,70 (0,62-0,79)
* Fatores de estilo de vida de baixo risco: não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa (≥150 min/semana), dieta de alta qualidade (dois quintos superiores do Índice de Alimentação Saudável Alternativo) e consumo moderado de álcool (5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens). † Ajustada para idade (anos), sexo (masculino ou feminino), etnia (caucasiano, afroamericano, hispânico ou asiático), IMC no momento do diagnóstico de diabetes (<25,0, 25,0 a 29,9 ou ≥30,0 kg/m ²), uso corrente de hormônios para a menopausa (sim/não), histórico familiar de diabetes (sim/não), histórico familiar de IM (sim/não), uso corrente de aspirina (sim/não), uso corrente de multivitamínicos (sim/não) e duração do diabetes (anos). A variável dos estratos não foi incluída no modelo ao estratificar por si mesma. ‡ O status de tabagismo não foi incluído entre os fatores de estilo de vida de baixo risco. § Após excluir os participantes sem dados de covariáveis antes do diagnóstico de diabetes, os números totais de casos de incidência de DCV e de mortes por DCV foram, respectivamente, 2.173 e 781. IMC = índice de massa corporal; outras abreviaturas conforme a Tabela 2.				

RESULTADOS

As características dos participantes do estudo no momento do diagnóstico de diabetes estão descritas na Tabela 1. A proporção de participantes com fatores de estilo de vida de baixo risco classificados como 0, 1, 2 e ≥3 foi de 6,6%, 45,9%, 34,6% e 12,9% entre as mulheres e 3,0%, 31,7%, 37,8% e 27,4% entre os homens, respectivamente.

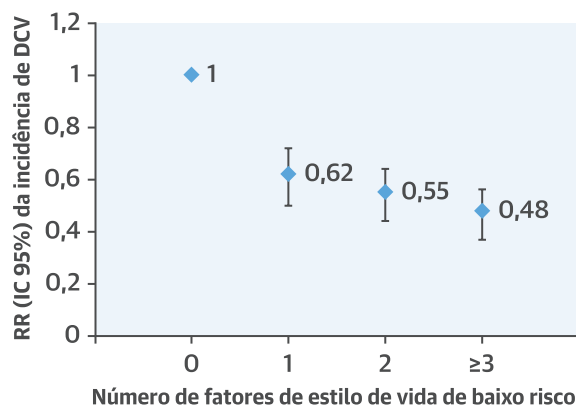
Identificou-se um total de 2.311 casos de DCV prematura (incluindo 498 casos de AVC) e 858 mortes por DCV em um período médio de seguimento de 13,3 anos. As RRs do total de DCV, CP e incidência de AVC por fator individual e estilo de vida saudável ajustadas para multivariáveis estão descritas na Tabela 2. Em comparação aos participantes com um fator de estilo de vida de baixo risco classificado como 0, os participantes com uma classificação de 3 ou mais apresentaram RRs de 0,48 (IC 95%: 0,40 a 0,59) para a incidência total de DCV, 0,53 (IC 95%: 0,42 a 0,66) para a incidência de CP e 0,33 (IC 95%: 0,21 a 0,51) para a incidência de AVC (tendência para todos os $p < 0,001$).

Para fatores de estilo de vida de baixo risco e mortalidade por DCV, foi observado um padrão de associação semelhante (Tabela 3). Comparando participantes que aderiram a ≥3 fatores de estilo de vida de baixo risco com os que não aderiram a nenhum, a RR foi de 0,32 (IC 95%: 0,22 a 0,47) para a mortalidade por DCV (tendência para $p < 0,001$). O RAP para uma baixa adesão a um estilo de vida geralmente saudável (definido como <3 fatores de baixo risco) foi de 40,9% (IC 95%: 28,5% a 52,0%) para a mortalidade por DCV.

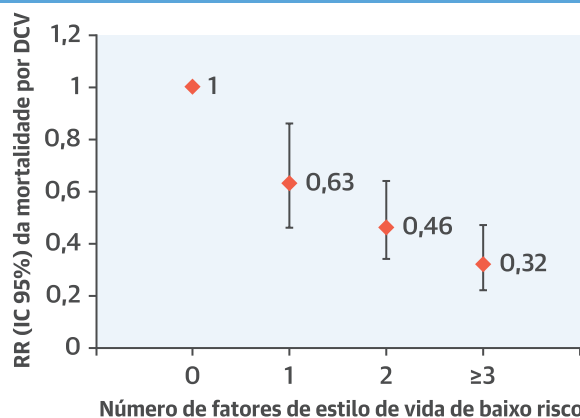
Os resultados praticamente não foram alterados ao serem ajustados para a presença de hipertensão ou hipercolesterolemia e uso de anti-hipertensivos ou

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Estilo de vida saudável e eventos de doença cardiovascular (DCV) em pacientes diabéticos

Incidência de DCV



Mortalidade por DCV



Liu, G et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(25):2867-76.

Razões de risco agrupadas para os desfechos morte por todas as causas, interação por insuficiência cardíaca, composto de morte por todas as causas ou interação por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e AVC. oMRD = outras medicações redutoras da glicose; SGLT-2i = inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

drogas redutoras de colesterol (Tabela Online 1). Além disso, os resultados não mostraram alterações substanciais quando controlamos o uso de medicamentos para diabetes e os níveis de HbA1c em um subconjunto dos participantes do estudo (Tabela Online 2). Não foi observada nenhuma interação significativa entre fatores de estilo de vida e níveis de HbA1c.

Maiores melhorias nos fatores de estilo de vida entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes também foram significativamente associadas a um menor risco de incidência de DCV e mortalidade por DCV (Tabela 4). Comparados a participantes sem alterações no estilo de vida, aqueles que o melhoraram apresentaram uma RR de 0,79 (IC 95%: 0,70 a 0,89) para a incidência total de DCV, 0,82 (IC 95%: 0,72 a 0,94) para a incidência de CP e 0,68 (IC 95%: 0,52 a 0,89) para a incidência de AVC e 0,80 (IC 95%: 0,66 a 0,96) para a mortalidade por DCV (tendência para todos os $p < 0,001$). Para cada incremento numérico nos fatores de estilo de vida de baixo risco, houve um risco 14% menor de incidência total de DCV, um risco 12% menor de CP, um risco 21% menor de incidência de AVC e um risco 27% menor de mortalidade por DCV (todos os $p < 0,001$) (Tabela 4). Observamos resultados semelhantes ao usarmos um grupo de referência diferente: comparados aos pacientes diabéticos que mantiveram uma classificação de estilo de vida < 2 entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes, aqueles que tiveram sua classificação de estilo de vida alterada de < 2 para ≥ 2 antes e depois do diagnóstico de diabetes mostraram um risco 19% menor de incidência

de DCV (IC 95%: 8% a 29%) e um risco 20% menor de mortalidade por DCV (IC 95%: 2% a 34%).

Observamos resultados consistentes quando as análises foram estratificadas com base na idade no momento do diagnóstico de diabetes, *status* de tabagismo após o diagnóstico de diabetes (o *status* de tabagismo foi excluído da classificação de estilo de vida saudável nesta análise), duração do diabetes, sexo/coorte e número de fatores de estilo de vida de baixo risco antes do diagnóstico de diabetes (Tabela 5). Não detectamos nenhuma interação significativa entre essas variáveis estratificadoras e a classificação do estilo de vida de baixo risco (interação de todos os $p > 0,10$).

Em análises secundárias, observamos resultados semelhantes ao usarmos as médias cumulativas da classificação AHEI, atividade física e ingestão de álcool para calcular a classificação de estilo de vida saudável geral. Comparando participantes que aderiram a ≥ 3 fatores de estilo de vida de baixo risco aos que não aderiram a nenhum, as RRs foram de 0,46 (IC 95%: 0,39 a 0,58) para a incidência de DCV e 0,31 (IC 95%: 0,21 a 0,46) para a mortalidade por DCV. Ao incluirmos o $18,5 \leq \text{IMC} < 25,0 \text{ kg/m}^2$ no momento do diagnóstico de diabetes na classificação de estilo de vida de baixo risco, não identificamos nenhuma alteração substancial nos resultados (Tabela Online 3). As diferentes combinações dos fatores de estilo de vida de baixo risco em relação à incidência de DCV e mortalidade por DCV são demonstradas na Tabela Online 4. Quando consideramos apenas a dieta e a ingestão de álcool na

classificação do estilo de vida saudável, comparando ≥ 1 com 0 fatores de estilo de vida de baixo risco, as RRs foram de 0,91 (IC 95%: 0,84 a 1,00) para a incidência de DCV e 0,81 (IC 95%: 0,71 a 0,94) para a mortalidade por DCV. Quando incluímos a atividade física moderada na classificação, comparando ≥ 2 com 0 fatores de estilo de vida de baixo risco, as RR foram de 0,85 (IC 95%: 0,75 a 0,96) para a incidência de DCV e 0,53 (IC 95%: 0,42 a 0,66) para a mortalidade por DCV. Adicionar o não tabagismo à pontuação de estilo de vida gerou estimativas de associações iguais às das Tabelas 2 e 3. Para as associações entre os fatores de estilo de vida antes do diagnóstico de diabetes e a incidência de DCV e mortalidade por DCV, foram observados resultados semelhantes (Tabela Online 5). A Figura Online 2 mostra que a adesão a um estilo de vida saudável está significativamente associada a um menor risco de eventos cardiovasculares subsequentes entre pacientes diabéticos com hipertensão e/ou hipercolesterolemia. Os resultados permaneceram similares quando estratificamos as análises antes/depois de 1998, quando usamos dados completos ou quando excluímos as mortes ocorridas até 4 anos após o diagnóstico de diabetes.

DISCUSSÃO

Com base em dois grandes estudos prospectivos de coorte entre homens e mulheres americanos com incidência de diabetes, observamos que um estilo de vida geralmente saudável após o diagnóstico de diabetes, definido como uma dieta de alta qualidade, não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa e consumo moderado de álcool, esteve associado de forma significativa a um menor risco e incidência de DCV e mortalidade por DCV (Ilustração Central). Essa associação ocorreu independentemente dos fatores de risco já estabelecidos para DCV, incluindo duração do diabetes, IMC, uso de medicamentos e estilo de vida antes do diagnóstico de diabetes. Além disso, maiores melhorias nesses fatores de estilo de vida entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes também estiveram significativamente associadas a um menor risco de eventos subsequentes de DCV.

Razão de risco (RR) [intervalo de confiança (IC) de 95%] da incidência de doença cardiovascular (DCV) e mortalidade por DCV conforme o número de fatores de estilo de vida de baixo risco em pacientes com diabetes tipo 2. Fatores de estilo de vida de baixo risco: não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa (≥ 150 min/semana), dieta de alta qualidade (dois quintos superiores do Índice de Alimentação Saudável Alternativo) e consumo moderado de álcool (5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens). O modelo multivariado foi

ajustado para idade (anos), sexo (masculino ou feminino), etnia (caucasiano, afroamericano, hispânico ou asiático), IMC no momento do diagnóstico de diabetes ($<25,0$, $25,0$ a $29,9$, $30,0$ a $34,9$ e $\geq 35,0$ kg/m²), status menstrual (apenas mulheres), histórico familiar de diabetes (sim/não), histórico familiar de IM (sim/não), uso corrente de aspirina (sim/não), uso corrente de multivitamínicos (sim/não) e duração do diabetes (anos).

COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS. Já se estabeleceu que um estilo de vida saudável está associado a um menor risco de doenças cardiometabólicas e mortalidade em populações majoritariamente saudáveis (4, 5). Vários ensaios de intervenções no estilo de vida entre indivíduos com risco elevado de desenvolver diabetes ou DCV demonstraram os efeitos benéficos das alterações do estilo de vida na redução do risco de diabetes e na melhoria da saúde cardiovascular (8, 9, 10, 11, 12). Por exemplo, no Estudo Chinês de Prevenção de Diabetes Da Qing (China Da Qing Diabetes Prevention Study), as intervenções no estilo de vida por meio da melhoria da qualidade da dieta e do aumento de atividades físicas ao longo de 6 anos reduziram substancialmente a incidência de diabetes, DCV e mortalidade total entre indivíduos com tolerância reduzida a glicose (9, 10). No ensaio do Programa de Prevenção do Diabetes (Diabetes Prevention Program) e no Estudo Finlandês de Prevenção do Diabetes (Finnish Diabetes Prevention Study), ambos realizados com indivíduos com alto risco de diabetes, as intervenções no estilo de vida, incluindo a melhoria na qualidade da dieta e a promoção de atividade física de intensidade moderada, melhoraram significativamente os perfis de risco de DCV e reduziram a incidência de diabetes (8, 12, 34), embora a incidência de DCV não tenha sido significativamente reduzida (34, 35), provavelmente devido à duração relativamente curta do seguimento.

Quanto às associações entre desfechos de estilo de vida e saúde entre pacientes diabéticos, os estudos anteriores abordaram principalmente as associações da adesão a um estilo de vida saudável geral com a mortalidade total (13, 14, 15). Os dados que vinculam o estilo de vida com os eventos de incidência de DCV são escassos em estudos observacionais, e as evidências existentes de estudos de intervenção a esse respeito são mistas (6, 36, 37). Por exemplo, no Estudo Steno-2 (Steno-2 Study), feito com 160 pacientes com DT2 e microalbuminúria, a modificação do comportamento (por exemplo, melhorias na qualidade da dieta e na atividade física), em conjunto com o uso de medicamentos (por exemplo, drogas anti-hipertensivas e aspirina), reduziu significativamente o risco de eventos cardiovasculares após um seguimento médio de 7,8 anos (36). Em contraste, o ensaio Look AHEAD (Action for Health

in Diabetes), com 5.145 pacientes com sobrepeso ou obesos com DT2, uma intervenção intensiva no estilo de vida, com foco na perda de peso através da diminuição da ingestão calórica e do aumento da atividade física, resultou em melhorias significativas no peso corporal, HbA1c, pressão arterial sistólica e colesterol HDL após 4 anos de seguimento (38), mas o risco de eventos cardiovasculares não apresentou alterações significativas (37). Nesses estudos de intervenção em pacientes diabéticos, a duração relativamente curta da intervenção ou do seguimento, pequenas diferenças entre os grupos na alteração do estilo de vida ou a variação na adesão dos participantes poderiam explicar ao menos parcialmente a inconsistência dos achados.

No estudo atual, evitamos algumas das principais limitações dos estudos anteriores ao utilizarmos avaliações repetidas (a cada 2 a 4 anos) de fatores de dieta e de estilo de vida para capturar potenciais variações nas práticas de estilo de vida, examinando a incidência de CP e AVC e mortalidade por DCV e avaliando as associações de um estilo de vida geralmente saudável. Além disso, ilustramos que melhorias no comportamento de estilo de vida entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes também foram associadas a um risco significativamente menor de eventos subsequentes de DCV. Nossos achados são consistentes com aqueles observados no estudo ADDITION-Cambridge (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care-Cambridge), realizado com 867 pacientes diabéticos recém-diagnosticados, que detectou a associação entre um maior número de alterações de comportamento saudáveis no primeiro ano após o diagnóstico e um menor risco de desfechos cardiovasculares (39). No geral, nossos achados e as evidências existentes sugerem que a adesão a um estilo de vida saudável geral antes e depois do diagnóstico do diabetes pode ajudar significativamente na prevenção de complicações cardiovasculares em pacientes com DT2.

VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO. As vantagens de nosso estudo incluíram um tamanho de amostra relativamente grande, um seguimento de longo prazo com uma alta taxa de seguimento (>90%), avaliações repetidas dos fatores de dieta e de estilo de vida antes e depois do diagnóstico de diabetes e a avaliação dos desfechos das doenças.

Contudo, também se devem discutir várias limitações. Em primeiro lugar, todos os participantes do estudo eram profissionais de saúde, em sua maioria caucasianos. Embora a relativa homogeneidade possa diminuir a confusão por *status* socioeconômico, deve-se tomar cuidado ao generalizar os achados para outros grupos étnicos. Em segundo lugar, os pacientes diabéticos em nosso estudo foram diagnosticados ao

longo de um grande período de tempo, desde a década de 1980. O perfil de risco de pacientes diabéticos pode se alterar significativamente ao longo do tempo devido ao melhor controle dos lipídios sanguíneos e de outros fatores de risco nos anos recentes, embora resultados semelhantes tenham sido encontrados em análises estratificadas antes/depois de 1998. Em terceiro lugar, foram inevitáveis os erros de medição nas avaliações autorrelatadas de dieta e de estilo de vida, embora nossos estudos de validação tenham demonstrado a validade razoável das avaliações desses fatores feitas por questionários. Além disso, esses erros de medição provavelmente foram não diferenciais neste estudo prospectivo, e, portanto, provavelmente as associações terão um viés direcionado à hipótese nula. Em quarto lugar, nosso estudo não teve medições diretas do controle glicêmico e da gravidade do diabetes. Contudo, os resultados permaneceram semelhantes quando ajustados para a duração do diabetes, uso de insulina e medicamentos hipoglicêmicos e níveis de HbA1c autorrelatados, o que sugere uma baixa probabilidade de confusão causada pela gravidade do diabetes. Em quinto lugar, a interpretação do risco atribuível na população supõe uma relação de causalidade entre os fatores de estilo de vida de baixo risco e o risco de DCV. Trata-se de uma grande suposição, pois nossos achados foram baseados em um estudo observacional. Particularmente, não pudemos excluir o papel da confusão por suscetibilidade genética, uso de medicamentos ou estresse psicossocial; confusão residual devido a erros de medição das covariáveis; ou aleatoriedade no estudo atual. Por fim, os fatores de estilo de vida de baixo risco considerados na análise atual não necessariamente representam todos os comportamentos saudáveis.

IMPLICAÇÕES DOS ACHADOS. Nosso estudo forneceu mais evidências que sugerem que a adoção de um estilo de vida geralmente saudável, consistindo em uma dieta de alta qualidade, não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa e consumo moderado de álcool, pode ser uma estratégia de prevenção barata e eficaz para a redução do risco complicações cardiovasculares em pacientes com DT2.

CONCLUSÕES

Nossos achados indicam que a adesão a uma dieta e estilo de vida saudáveis após o diagnóstico de diabetes está associado a um risco substancialmente menor de incidência de DCV e mortalidade por DCV em adultos com incidência de diabetes. Além disso, maiores melhorias no comportamento de estilo de vida entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes também estão associadas

a um risco menor de eventos subsequentes de DCV. Esses achados validam ainda mais a recomendação atual de que pacientes com diabetes pratiquem um estilo de vida saudável para melhorar a saúde e reduzir o risco de desenvolver complicações cardiovasculares.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Qi Sun, Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health and Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 665 Huntington Avenue, Boston, Massachusetts 02115, USA. E-mail: qisun@hsph.harvard.edu. Twitter: @HarvardHSPH, @HarvardChanSPH, @HSPHnutrition.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA A ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS. A adesão a uma dieta e estilo de vida saudáveis e a correção do comportamento de risco anterior estão associados a riscos substancialmente menores de DCV e de mortalidade relacionada em pacientes com DT2.

PANORAMA TRANSLACIONAL. São necessárias mais pesquisas para identificar as estratégias mais eficazes de incentivo à adoção e manutenção de um estilo de vida saudável em pacientes diabéticos.

REFERÊNCIAS

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*, 387 (2016), pp. 1513-1530.
2. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management. In: Standards of Medical Care in Diabetes—2017. *Diabetes Care*, 40 Suppl 1 (2017), pp. S75-S87.
3. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management. In: Standards of Medical Care in Diabetes—2017. *Diabetes Care*, 40 Suppl 1 (2017), pp. S33-S43.
4. R.M. van Dam, T. Li, D. Spiegelman, O.H. Franco, F.B. Hu. Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women. *BMJ*, 337 (2008), p. a1440.
5. M. Loef, H. Walach. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med*, 55 (2012), pp. 163-170.
6. E.S. Schellenberg, D.M. Dryden, B. Vandermeer, C. Ha, C. Korownyk. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 159 (2013), pp. 543-551.
7. W.C. Knowler, S.E. Fowler, R.F. Hamman, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 374 (2009), pp. 1677-1686.
8. J. Lindstrom, P. Ilanne-Parikka, M. Peltonen, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 368 (2006), pp. 1673-1679.
9. G. Li, P. Zhang, J. Wang, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*, 371 (2008), pp. 1783-1789.
10. G. Li, P. Zhang, J. Wang, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2 (2014), pp. 474-480.
11. R. Estruch, E. Ros, J. Salas-Salvado, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 368 (2013), pp. 1279-1290.
12. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3 (2015), pp. 866-875.
13. C.C. Lin, C.I. Li, C.S. Liu, et al. Impact of lifestyle-related factors on all-cause and cause-specific mortality in patients with type 2 diabetes: the Taichung Diabetes Study. *Diabetes Care*, 35 (2012), pp. 105-112.
14. Y.R. Patel, T.V. Gadiraju, J.M. Gaziano, L. Djousse. Adherence to healthy lifestyle factors and risk of death in men with diabetes mellitus: The Physicians' Health Study. *Clin Nutr*, 37 (2018), pp. 139-143.
15. U. Nöthlings, E.S. Ford, J. Kröger, H. Boeing. Lifestyle factors and mortality among adults with diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam study. *J Diabetes*, 2 (2010), pp. 112-117.
16. W.C. Willett, A. Green, M.J. Stampfer, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*, 317 (1987), pp. 1303-1309.
17. G.A. Colditz, E.B. Rimm, E. Giovannucci, M.J. Stampfer, B. Rosner, W.C. Willett. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary artery disease in men. *Am J Cardiol*, 67 (1991), pp. 933-938.
18. F.B. Hu, J.E. Manson, M.J. Stampfer, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*, 345 (2001), pp. 790-797.
19. G.A. Colditz, J.E. Manson, S.E. Hankinson. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health*, 6 (1997), pp. 49-62.
20. E.B. Rimm, E.L. Giovannucci, W.C. Willett, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet*, 338 (1991), pp. 464-468.
21. D.K. Tobias, A. Pan, C.L. Jackson, et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 370 (2014), pp. 233-244.
22. S.E. Chiuve, T.T. Fung, E.B. Rimm, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr*, 142 (2012), pp. 1009-1018.
23. E.T. Kennedy, J. Ohls, S. Carlson, K. Fleming. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc*, 95 (1995), pp. 1103-1108.
24. M.J. Stampfer, F.B. Hu, J.E. Manson, E.B. Rimm, W.C. Willett. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med*, 343 (2000), pp. 16-22.
25. B.E. Ainsworth, W.L. Haskell, A.S. Leon, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*, 25 (1993), pp. 71-80.
26. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Committee Report 2008. United States Department of Health and Human Services, Washington, DC (2008), p. 683.
27. N. Veronese, Y. Li, J.E. Manson, W.C. Willett, L. Fontana, F.B. Hu. Combined associations of body weight and lifestyle factors with all cause and cause specific mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ*, 355 (2016), p. i5855.
28. F.B. Hu, M.F. Leitzmann, M.J. Stampfer, G.A. Colditz, W.C. Willett, E.B. Rimm. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med*, 161 (2001), pp. 1542-1548.
29. J.E. Manson, E.B. Rimm, M.J. Stampfer, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet*, 338 (1991), pp. 774-778.
30. G.A. Rose. Cardiovascular Survey Methods. World Health Organization; WHO Publications Centre distributor, Geneva and Albany, NY (1982).
31. A.E. Walker, M. Robins, F.D. Weinfield. The National Survey of Stroke. Clinical findings. *Stroke*, 12 (1981), pp. 113-144.

32. G.A. Colditz, P. Martin, M.J. Stampfer, et al. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol*, 123 (1986), pp. 894-900.
33. D. Spiegelman, E. Hertzmark, H.C. Wand. Point and interval estimates of partial population attributable risk in cohort studies: examples and software. *Cancer Causes Control*, 18 (2007), pp. 571-579.
34. R. Ratner, R. Goldberg, S. Haffner, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*, 28 (2005), pp. 888-894.
35. M. Uusitupa, M. Peltonen, J. Lindstrom, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study—secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One*, 4 (2009), p. e5656.
36. P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen, G.V. Jensen, H.H. Parving, O. Pedersen. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 348 (2003), pp. 383-393.
37. R.R. Wing, P. Bolin, F.L. Brancati, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 369 (2013), pp. 145-154.
38. The Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*, 170 (2010), pp. 1566-1575.
39. G.H. Long, A.J. Cooper, N.J. Wareham, S.J. Griffin, R.K. Simmons. Healthy behavior change and cardiovascular outcomes in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a cohort analysis of the ADDITION-Cambridge study. *Diabetes Care*, 37 (2014), pp. 1712-1720.

PALAVRAS-CHAVE doença cardiovascular, estudo de coorte, pacientes diabéticos, dieta, estilo de vida saudável

APÊNDICE Para uma seção de Métodos expandida, bem como figuras e tabelas suplementares, consulte a versão online deste artigo.