

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



**Carga de Mortalidade do Diabetes, Risco de Desenvolver
Diabetes ao Longo da Vida e Anos de Vida Perdidos
Devido ao Diabetes na População Brasileira**

Paula Andreghetto Bracco

Orientador: Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan

Porto Alegre, 2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

**Carga de Mortalidade do Diabetes, Risco de Desenvolver Diabetes ao
Longo da Vida e Anos de Vida Perdidos Devido ao Diabetes na
População Brasileira**

Paula Andreghetto Bracco

Orientador: Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor

Porto Alegre, Brasil

2019

BANCA EXAMINADORA

Dr. Edward Gregg, Epidemiology and Statistics Branch, Division of Diabetes Translation – Center of Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA.

Dr. Ralph Brinks, Hiller Research Unit of Rheumatology, Medical Faculty of the University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany.

Dr. Rodrigo Reis, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

MENSAGEM

“Tudo em nós está em nosso conceito do mundo; modificar o nosso conceito do mundo é modificar o mundo para nós, isto é, é modificar o mundo, pois ele nunca será, para nós, senão o que é para nós.”

Fernando Pessoa – Livro do Desassossego

AGRADECIMENTOS

Eu acredito que nada na vida conquistamos sozinhos. A qualidade de um trabalho é proporcional à quantidade de suporte, auxílio e contribuições que o mesmo obteve. Nesse quesito eu tive muita sorte, pois pude contar com amigos, familiares colegas e orientadores maravilhosos.

Agradeço ao meu marido Bernardo pelo apoio incondicional, pelas nulas reclamações aos finais de semana que precisei passar na frente do computador, por aguentar a distância quando fui passar 8 meses nos Estados Unidos e por me mostrar que amor é incentivar o crescimento e vibrar com as conquistas do outro. Agradeço aos meus pais por me prover um ambiente repleto de amor e segurança que me permitiu sempre seguir meu sonho de fazer pesquisa, profissão tão cheia de desafios e incertezas no Brasil.

Agradeço aos meus amigos, minhas válvulas de escape pessoais. Obrigada por me ouvirem por horas falar sobre um assunto que muitas vezes vocês nem tinham ideia do que se tratava, mas sabiam que o meu desabafo naquele momento era necessário.

Agradeço à Equipe de Estatística do ELSA-Brasil, especialmente às meninas Nati, Scheine e Lu, vocês tornam o trabalho e a rotina leve e sou muito grata de compartilhar meu dia-a-dia com vocês. Agradeço ao professor Álvaro Vigo, fonte inesgotável de apoio e amizade, seja discutindo problemas de análises ou objetivos de vida.

Agradeço aos orientadores que tive durante meu tempo no CDC, em especial Ed e Debby, vocês fizeram essa experiência ser extremamente valiosa.

Agradeço aos professores Bruce Duncan e Maria Inês Schmidt, obrigada por me acolherem no ELSA, pela oportunidade e por toda a orientação e suporte na realização desse trabalho, vocês são meus exemplos quando penso na pessoa e profissional que desejo me tornar.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	8
RESUMO	9
ABSTRACT	12
APRESENTAÇÃO	15
INTRODUÇÃO.....	16
REVISÃO DA LITERATURA.....	18
DIABETES.....	18
TIPOS DE DIABETES.....	18
COMPLICAÇÕES DO DIABETES.....	19
GASTOS COM DIABETES.....	20
PREVENÇÃO DO DIABETES.....	21
DIABETES NO CONTEXTO DA SAÚDE GLOBAL.....	23
SITUAÇÃO BRASILEIRA	25
CARGA DO DIABETES.....	26
EXCESSO DE MORTE DEVIDO AO DIABETES.....	27
LIFETIME RISK E YEARS OF LIFE LOST	28
OBJETIVOS	30
MÉTODO	31
DADOS UTILIZADOS	31
1. <i>ELSA-Brasil: Razão de taxas de mortalidade.....</i>	<i>31</i>
2. <i>PNS: Prevalência de Diabetes.....</i>	<i>32</i>
3. <i>VIGITEL: Prevalência e Incidência de Diabetes.....</i>	<i>32</i>
4. <i>IBGE: Mortalidade e Projeção Populacional.....</i>	<i>33</i>
CALCULANDO O EXCESSO DE MORTE DEVIDO AO DIABETES.....	34
CALCULANDO O LIFETIME RISK E YEARS OF LIFE LOST.....	37
1. <i>Risco ao Longo da Vida (Lifetime Risk).....</i>	<i>38</i>
2. <i>Anos de Vida Perdidos (Years of Life Lost).....</i>	<i>38</i>
3. <i>Intervalo de Confiança.....</i>	<i>40</i>

REFERÊNCIAS	41
ARTIGO 1	44
ARTIGO 2.....	67
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA – *American Diabetes Association*

CAB – Caderno de Atenção Básica

CDC – *Center of Disease Control*

DI – Dólar Internacional

DPS – *Finnish Diabetes Prevention Study*

DPP – *Diabetes Prevention Program*

IDF – International Diabetes Federation

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

GBD – *Global Burden of Disease*

NCD-RisC – *Non Communicable Disease Risk Factor Collaboration*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PNS – Pesquisa Nacional de Saúde

SIM – Sistema de Informação de Mortalidade

SUS – Sistema Único de Saúde

VIGITEL - Sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

YLL – *Years of Life Lost*

YLD – *Years Lived with Disease*

WHO – World Health Organization

RESUMO

Introdução: Assim como na maioria dos países de baixa e média renda, a carga do diabetes no Brasil hoje se baseia em estimativas de prevalência auto referida e de mortalidade a partir de certificados de óbitos. A subjetividade na informação da causa de morte nos certificados de óbito, especialmente no contexto de doenças crônicas, é uma limitação para a correta estimativa da carga de mortalidade do diabetes. Estatísticas mais sofisticadas e intuitivas para descrever a carga de doenças muitas vezes não estão disponíveis por falta de dados adequados. No contexto brasileiro, é possível combinar dados epidemiológicos provenientes de inquéritos populacionais, estatísticas nacionais e estudos longitudinais e adaptar os cálculos para obter estimativas importantes de excesso de mortalidade na população brasileira atribuível ao diabetes, o risco ao longo da vida de desenvolver diabetes e os anos de vida perdidos devido ao diabetes.

Objetivos: Obter estatísticas de representatividade nacional que informem de forma mais sofisticada e intuitiva a carga do diabetes na população brasileira: Estimar para a população brasileira o número de mortes no Brasil que poderiam ter sido evitadas se a mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes fosse a mesma, e a proporção do total de mortes que poderia ser atribuído ao diabetes no ano de 2013; E em uma perspectiva mais relacionável ao indivíduo, estimar o risco de desenvolver diabetes ao longo da vida (*lifetime risk*) e os anos de vida perdido devido ao diabetes (*years of life lost*) com base em dados populacionais de 2011 e 2012.

Métodos: Para estimar o excesso de mortalidade devido ao diabetes na população brasileira em 2013 foram utilizados além de estatísticas nacionais (IBGE, SIM e DATASUS), a prevalência de diabetes auto referida com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) e taxas

de mortalidade para pessoas com e sem diabetes obtidas a partir da razão de taxa de mortalidade calculada com dados do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O número absoluto de mortes atribuíveis ao diabetes foi calculado pela diferença do número de mortes resultantes da aplicação de cada taxa de mortalidade (de pessoas com e sem diabetes). A fração atribuível populacional é a proporção que as mortes devido ao diabetes representaram no total de mortes no Brasil em 2013. Para o cálculo do risco ao longo da vida de desenvolver diabetes e os anos de vida perdido devido à doença foi aplicado o modelo 'Illness-death'. A incidência de diabetes foi estimada a partir dos dados do sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) dos anos 2011 e 2016. As taxas de mortalidade para esses anos também foram derivadas da razão de taxas de mortalidade do ELSA-Brasil aplicadas a taxa de mortalidade total de cada ano disponível no SIM. O risco de vida estima a probabilidade de um indivíduo saudável em uma determinada idade desenvolver diabetes no seu tempo de vida restante e para estima-lo modelamos a incidência do diabetes e a taxa de mortalidade dos indivíduos sem diabetes. Para os anos de vida perdidos, que compara a expectativa de vida daqueles com e sem diabetes em uma mesma idade, adicionamos ao modelo a taxa de mortalidade dos indivíduos com diabetes.

Resultados: Em 2013, entre indivíduos de 35 a 80 anos, 65,581 mortes, aproximadamente 9% do total de mortes daquele ano, poderiam ter sido evitadas se a taxa de mortalidade fosse a mesma entre indivíduos com e sem diabetes, sendo a proporção de mortes devido ao diabetes maior em homens (10.5%) do que em mulheres (7.2%). Pelos certificados de óbito de 2013, a proporção de mortes com diabetes como causa principal foi de 5%, e com menção de diabetes em qualquer linha do certificado foi de 10%, similar aos nossos resultados. Análises de sensibilidade demonstraram que, se considerarmos a proporção de diabetes não diagnosticada, a proporção de mortes atribuíveis ao diabetes em 2013 chega a 14% e nesse cenário ela é maior em mulheres (15.1%) do que em homens (13.7%). O risco de desenvolver

diabetes, considerando indivíduos saudáveis aos 35 anos, foi maior em mulheres enquanto que os anos de vida perdido foram maiores no sexo masculino. Os resultados foram bastante semelhantes entre os anos de 2011 e 2016. Para os dados de 2016, uma mulher de 35 anos tem um risco de 41.3% de desenvolver diabetes antes de chegar aos 80 anos em homens esse risco é de 28%. Considerando uma expectativa de vida de 80 anos para aqueles sem diabetes, um homem diagnosticado com diabetes aos 35 anos perde 6.2 anos de vida, enquanto uma mulher perde 3.2 anos.

Conclusão: Os dados desse trabalho são estimativas de representatividade nacional inéditas para o contexto brasileiro. A carga de mortalidade do diabetes até o momento só havia sido estimada por meio de certificados de óbitos, os quais, pelos nossos resultados podem subestimar a importância da diabetes. Nós observamos que a carga de mortalidade do diabetes no Brasil é relevante, e é especialmente alta quando consideramos a proporção de diabetes não diagnosticado. Os resultados de risco de desenvolver diabetes ao longo da vida e anos de vida perdido devido ao diabetes fornecem estimativas de fácil compreensão e consideradas mais facilmente relacionáveis ao indivíduo, e por isso são consideradas úteis no contexto de educação em saúde e tomada de decisões. Os altos riscos e perda de vida observados enfatizam a importância de políticas de prevenção efetivas.

Palavras-chaves: Diabetes *Mellitus*, Mortalidade, Risco ao Longo da Vida, Anos de Vida Perdidos.

ABSTRACT

Introduction: As in most low- and middle-income countries, the information about the burden of diabetes in Brazil today is based on self-reported prevalence from national surveys and on mortality from death certificates. The subjectivity in the information of death certificates, especially in the context of the well-documented multi-causality of common chronic diseases, is a limitation for the correct estimation of the mortality burden of diabetes. In addition, more sophisticated and intuitive statistics to describe the burden of the disease are often not available due to the lack of proper data. In the Brazilian context, it is possible to combine epidemiological data from national surveys, national statistics and longitudinal studies and adapt them to obtain important estimates: the excess mortality attributable to diabetes, the lifetime risk of developing diabetes, and the years of life lost due to diabetes.

Aims: Obtain more sophisticated and intuitive national representative statistics that describe the burden of diabetes in the Brazilian population. First, estimate the number of deaths in Brazil that could have been prevented if the mortality among individuals with and without diabetes were the same and the proportion of total deaths that could be attributed to diabetes, in the year 2013. Second, from a more individual perspective, estimate the lifetime risk of developing diabetes and the years of life lost due to diabetes based on population data for the years 2011 and 2012.

Methods: We obtained diabetes prevalence from the Brazilian National Health Survey (PNS). We calculated the mortality rate for people with and without diabetes using the mortality rate ratio from ELSA-Brasil, a large, ongoing cohort study, and the all-cause mortality for the year 2013, the latter obtained from the Brazilian mortality information system. The absolute number of deaths associated with diabetes was calculated as the difference in the numbers of deaths resulting from each mortality rate. Population-attributable fraction was the proportion that the total deaths due

to diabetes. We applied the illness-death model to obtain the lifetime risk and the years of life lost. We estimated incidence rates based on the Brazilian risk factor surveillance system (VIGITEL) using data from 2011 and 2016. For the lifetime risk calculation, we inputted these age- and sex-specific diabetes incidence rates and the mortality rate of those without diabetes in the population. For years of life lost, which compares the life expectancy of people with and without diabetes, we additionally input diabetes mortality rate.

Results: In 2013, 65,581 deaths, approximately 9% of all deaths between the ages of 35-80, could have been prevented if the mortality rate were the same between those with and without known diabetes. A higher proportion of deaths was due to diabetes for men (10.5%) than for women (7.2%). From death certificates information, the proportion of deaths with diabetes as the underlying cause was 5%, and with diabetes listed anywhere on the death certificate was 10%, this latter similar to our results. The risk of developing diabetes, considering healthy individuals at age 35, was higher in women, while the years of life lost were greater in men. The results were quite similar between the years 2011 and 2016. For the 2016 data, a 35-year-old woman has a 41.3% risk of developing diabetes before reaching age 80, in men that risk is 28%. Considering a life expectancy of 80 years for those without diabetes, a man diagnosed with diabetes at age 35 loses 6.2 years of life, while a woman loses 3.2 years.

Conclusion: This first report of the diabetes mortality burden in Brazil based on means other than death certificates suggests that mere estimates of prevalence and of mortality based only on death certificate information, underestimate the importance of diabetes. We found that the mortality burden of diabetes in Brazil approximately 50% greater in women and 100% greater in men than that reported in official statistics, and even higher if we consider the proportion of undiagnosed diabetes. More than a quarter of Brazilian men aged 35, and 4 in 10 similarly aged Brazilian are at risk of developing diabetes if they live to be 80. This lifetime risk of developing

diabetes and the appreciable number of years of life lost due to diabetes are metrics of easy comprehension, and may be of use in health education and decision-making. The large risks and losses we found emphasize the importance of effective prevention policies.

Keywords: Diabetes *Mellitus*, Mortality, Lifetime Risk, Years of Life Lost.

APRESENTAÇÃO

Esse trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Carga de Mortalidade do Diabetes, Risco de Desenvolver Diabetes ao Longo da Vida e Anos de Vida Perdidos Devido ao Diabetes na População Brasileira” que será apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no dia 21 de fevereiro de 2019. O trabalho é apresentado em cinco partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura, Objetivos
2. Métodos: fonte dos dados e descrição das fórmulas utilizadas
3. Artigo 1: **A Nationwide Analysis of the Excess Death Attributable to Diabetes in Brazil**
4. Artigo 2: **Lifetime risk of developing diabetes and years of life lost due to diabetes in Brazil: Estimates for the years 2011 and 2016.**
5. Conclusões e Considerações Finais

INTRODUÇÃO

De acordo com o *International Diabetes Federation* (IDF), na América Central e América do Sul para o ano de 2017, foi estimado que 26 milhões de indivíduos vivem com diabetes, e que 2 em cada 5 pessoas possuíam diabetes não diagnosticado. Desses 26 milhões, o maior número de indivíduos com a doença encontra-se no Brasil: 12.5 milhões, o que representa uma prevalência de 8.1%. (1). Pelas estimativas do *Global Burden of Disease* (GBD) acredita-se que entre 2010 e 2015 o número de indivíduos com a doença no Brasil cresceu aproximadamente 450 mil por ano (2). O Brasil vem melhorando cada vez mais os sistemas de vigilância e inquéritos nacionais de saúde, objetivando estudos que esclareçam os fatores de risco, a prevalência e a carga das doenças crônicas, entre elas o diabetes. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) a prevalência auto relatada de diabetes foi 6.2% no Brasil em adultos acima de 18 anos em 2013 (3). As estimativas de prevalência pelo sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) para adultos de 18 anos de idade ou mais, também são semelhantes e concordam com a tendência mundial de crescimento, com a prevalência de diabetes auto relatada estimada em 6.3% em 2010, crescendo para 6.9% em 2013 e 7.6% em 2017 (4).

No entanto, a carga representada por uma doença pode ser expressa não apenas por estimativas de prevalência, mas também a partir do risco de desenvolver a doença ao longo da vida, dados de mortalidade, morbidade (anos vividos com incapacidade), anos de vida perdido ajustados por incapacidade (DALY) e perda, em anos de vida e expectativa de vida, decorrentes da doença. Para a maioria dos países desenvolvidos as estimativas mais sofisticadas sobre a carga do diabetes estão disponíveis a partir de estudos epidemiológicos e pesquisas com representatividade nacional. Esse não é o caso para o Brasil, assim como para a maioria dos países de média e baixa renda. Apesar de institutos como o IDF e o GBD proverem estatísticas importantes a respeito da incidência do diabetes, mortalidade, anos de vida perdido, morbidade

e DALY, no contexto de países em desenvolvimento esses resultados são em grande parte resultados de extrapolações e interpolações a partir de estatísticas demográficas nacionais, estudos em subpopulações locais e estudos em países considerados semelhantes. No entanto, cada país tem suas características étnicas, culturais, demográficas e de saúde pública.

O excesso de morte devido ao diabetes é o número de mortes, em um período de tempo, que poderia ter sido evitado se a taxa de mortalidade fosse igual entre indivíduos com e sem diabetes. No Brasil até o momento, as estatísticas de mortalidade devido ao diabetes se baseiam nas informações dos certificados de óbitos (5). Estimar a carga de mortalidade do diabetes a partir dos certificados de óbito é desafiador e consideravelmente menos sensível quando comparado com informações provenientes de pesquisas ou até mesmo dados administrativos (6), pois mesmo quando as informações estão completas nos certificados de óbito, a definição de causa da morte é muitas vezes subjetiva.

A estimativa de *lifetime risk* (risco ao longo da vida) expressa a probabilidade de um indivíduo sem diabetes desenvolver a condição antes de uma determinada idade. Essa estimativa provém uma perspectiva de risco única e de fácil compreensão, o que a torna especialmente importante no contexto de saúde pública e de comunicação entre médico e paciente (7,8). O cálculo de *years of life lost* (anos de vida perdido) compara a expectativa de vida de indivíduos com e sem diabetes em uma mesma idade, admitindo que aquele sem diabetes pode adquirir a condição em algum momento (9).

Essas estatísticas caracterizam formas mais significativas de descrever a carga do diabetes na população brasileira, indo além das estimativas de prevalência e mortalidade calculada a partir dos certificados de óbito. Utilizando os dados disponíveis hoje para o Brasil, a partir dos inquéritos populacionais, estatísticas demográficas nacionais e estudos prospectivos longitudinais, é possível adaptar os cálculos para obtenção dessas estimativas, ampliando de forma significativa o conhecimento da carga do diabetes na população brasileira.

REVISÃO DA LITERATURA

Diabetes

O diabetes *mellitus* é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizado pela hiperglicemia resultante de defeito na ação e/ou secreção de insulina. A hiperglicemia crônica está associada a uma série de complicações em diversos órgãos, tais como olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (10).

Tipos de Diabetes

De acordo com o *International Diabetes Federation* (IDF) podemos caracterizar os três principais tipos da doença da seguinte forma: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes gestacional.

O diabetes tipo 1 é causado por uma reação autoimune na qual as células de defesa do corpo atacam por engano as células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Esse tipo de diabetes se desenvolve de forma repentina e é dependente do uso de insulina. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 1 são histórico familiar de diabetes e predisposição genética (11).

O diabetes tipo 2 é o tipo mais prevalente, ocorre pela resistência à insulina adquirida e é o foco desse estudo. Além de fatores genéticos, a obesidade, baixos níveis de atividade física, entre outros hábitos de vida, tais como tabagismo e alimentação desequilibrada, são riscos conhecidos para o desenvolvimento de diabetes tipo 2. Os sintomas são mais brandos que o tipo 1, e conseqüentemente o diagnóstico é tardio, quando já existem evidências de complicações. No entanto, diferentemente que no diabetes tipo 1, mudanças no estilo de vida,

como melhoras da dieta, aumento da atividade física e uso de medicamentos hipoglicêmicos podem auxiliar no tratamento, não sendo necessário o uso contínuo de insulina na maioria das vezes (11).

O diabetes gestacional é caracterizado pela hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gestação. Mulheres com essa condição tendem a ter um aumento no risco de eventos adversos da gravidez, além de, junto com o filho, apresentar maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 ao longo da vida (11).

O diabetes pode ser diagnosticado laboratorialmente por três exames: Glicose de jejum ≥ 126 mg/dL, glicemia pós 2h sobrecarga ≥ 200 mg/dL e hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$. Alguns indivíduos apresentam níveis intermediários de hiperglicemia, ou seja, níveis entre aqueles considerados normais e os considerados diagnóstico de diabetes e são referidos como tendo pré-diabetes (de acordo com a American Diabetes Association, ADA) ou glicemia intermediária (de acordo com a Organização Mundial da Saúde, OMS), o que não pode ser considerado um diagnóstico e sim um fator de risco de desenvolvimento futuro de diabetes (10,12).

Complicações do diabetes

As complicações de saúde devido ao diabetes podem afetar diversos órgãos, membros e funções corporais e são as principais causas de incapacidade, diminuição da qualidade de vida e morte prematura, se manifestando de forma diferente em cada indivíduo. Usualmente, as complicações são divididas em micro e macrovasculares.

Entre as complicações microvasculares cabe ressaltar a retinopatia, a qual é uma das principais causas de cegueira e incapacidade visual, e a nefropatia, que pode levar a falência renal e ocasionalmente se tornar um evento fatal. Quanto as complicações macrovasculares, altos níveis de açúcar no sangue são responsáveis por aterosclerose que acaba por bloquear e danificar os grandes vasos, diminuindo o fluxo sanguíneo. A diminuição do fluxo sanguíneo

para os músculos cardíacos pode levar a infarto do miocárdio, baixo fluxo sanguíneo para o cérebro pode acarretar acidente vascular encefálico e fluxo sanguíneo insuficiente para os membros inferiores pode ocasionar dores e suscetibilidade a infecções (12).

O diabetes também é responsável por danos nos nervos, e, dependendo do tipo de neuropatia e dos nervos afetados, diferentes sintomas podem aparecer, sendo os primeiros geralmente tontura e/ou dor nos pés. Fraqueza, perda de sensibilidade nos membros, problemas digestivos e impotência sexual são demais sintomas ocasionados pela neuropatia diabética (12).

Novos estudos têm demonstrado que o diabetes também está associado com mortes por doenças não vasculares, tais como cânceres (especialmente hepático, de pâncreas, de ovário, colo retal, pulmonar, de bexiga e de mama), doenças infecciosas, causas externas, transtornos do sistema nervoso, suicídio e transtornos degenerativos (13). Evidenciando que a carga de mortalidade do diabetes e sua associação com a diminuição da expectativa de vida pode ser ainda maior.

Gastos com Diabetes

Acredita-se que os gastos dos governos com as doenças crônicas e as complicações associadas constituam um dos maiores desafios ao desenvolvimento mundial no século 21, especialmente para os países de média e baixa renda (14). O custo total estimado para indivíduos com diagnóstico de diabetes nos Estados Unidos em 2012 foi de 245 bilhões de dólares (\$176 bilhões gastos com despesas médias e \$69 bilhões com redução da produtividade dos adultos devido à doença) (15). Em 2015, os gastos mundiais com saúde para o tratamento do diabetes foram estimados entre 795 e 1.404 bilhões de dólares internacionais (DI). Uma média de 1.917 a 3.386 DI foi gasto por pessoa com diabetes no tratamento e manuseio da doença, e é importante considerar que indivíduos que moram em países de média

e baixa renda, em comparação com aqueles que vivem em países desenvolvidos, no geral tem menos acessos aos serviços públicos de saúde ou bons planos de saúde e acabam tendo que despendar mais do seu rendimento com serviços médicos (11).

O Brasil gasta pelo menos 29.2 bilhões de DI com indivíduos com diabetes (11). Um estudo conduzido com dados do SUS entre 2008 e 2010 inferiu que de 8.1% a 12.2% das hospitalizações nos serviços de saúde público eram devido ao diabetes e o custo ao SUS de cada hospitalização variou de 1.302 a 1.315 reais. Dessas hospitalizações, 10.3% eram devido diretamente ao diabetes, 36.6% devido às complicações crônicas associadas aos diabetes e 53.1% a excesso de internação em pacientes com diabetes devido a condições médicas gerais (16). Esses dados revelam a carga econômica que a doença representa e, com a tendência mundial de aumento da prevalência de diabetes, esses gastos tendem a ser cada vez maiores.

Prevenção do Diabetes

Uma série de ensaios clínicos demonstrou o benefício de intervenções focadas em mudança dos hábitos de vida, em especial mudança de dieta e aumento de atividade física, para a prevenção do diabetes (17). No estudo de prevenção do diabetes da Finlândia (DPS, *Finnish Diabetes Prevention Study*) nenhum indivíduo de um grupo de alto risco (pré-diabetes caracterizada por tolerância diminuída à glicose), que alcançou quatro ou cinco das cinco metas propostas de estilo de vida, desenvolveu diabetes. As metas eram focadas principalmente em melhoria da dieta, perda de peso e aumento da atividade física, ou seja, possíveis de serem mantidas ao longo da vida (18). Nos Estados Unidos o programa de prevenção ao diabetes (DPP, *Diabetes Prevention Program*) comparou a eficácia e segurança de uma forte intervenção nos hábitos de vida com uma intervenção média ao estilo de vida associada ao uso de medicamento hipoglicêmico (metamorfina). Apesar do medicamento apresentar efeito preventivo, a intervenção no estilo de vida foi superior na redução do risco de diabetes (19).

Mesmo com diversas pesquisas e ensaios clínicos relatando que alterações no estilo de vida podem retardar e até mesmo impedir o desenvolvimento do diabetes tipo 2, conseguir implementar os programas de prevenção a nível populacional constituem um grande desafio às políticas públicas (17). Nos Estados Unidos, programas de intervenção adaptados do DPP foram implementados pelo CDC na criação do *National DPP (National Diabetes Prevention Program)*. A abordagem do *National DPP* consiste em intervenções semelhantes àquelas aplicadas no DPP mas com custos menores, agindo em parceria com organizações da comunidade, seguros de saúde, sistemas de saúde e agências governamentais (19). Uma primeira avaliação do programa, 4 anos após o início do *National DPP*, apresentou resultados promissores, com 35.5% dos participantes atingindo a meta de redução de peso e 41.8% atingindo a meta de atividade física semanal, sendo que quanto mais tempo os participantes se mantinham no programa, melhor eram os resultados (20). A adesão a longo prazo dos participantes ao programa consiste em um dos principais desafios desse tipo de intervenção.

No Brasil ainda não existe um programa nacional oficial para prevenção do diabetes. No entanto, de acordo com o caderno de atenção básica (CAB) o sistema de saúde pública possui indicações para o rastreamento do diabetes no público-alvo proposto pela ADA, que consiste em indivíduos que, além de excesso de peso (IMC > 25 kg/m²) também apresente algum dos seguintes fatores de risco:

- História de pai ou mãe com diabetes;
- Hipertensão arterial (>140/90 mmHg ou uso de anti-hipertensivos em adultos);
- História de diabetes gestacional ou recém-nascido com mais de 4kg;
- Dislipidemia: hipertrigliceridemia (>250 mg/dL) ou HDL-C baixo (<35mg/dL);
- Exame prévio de HbA1c ≥ 5.7 %, tolerância diminuída à glicose ou glicemia de jejum alterada;
- Obesidade severa;

- Síndrome de ovários policísticos;
- História de doença cardiovascular;
- Inatividade física;

Além destes, indivíduos com idade maior ou igual a 45 anos ou com risco cardiovascular moderado são automaticamente considerados público-alvo de risco para desenvolvimento de diabetes (21).

As recomendações do CAB para o tratamento do diabetes tipo 2 seguem a linha dos achados científicos e consistem na adoção de hábitos de vida saudáveis, com alimentação equilibrada, prática de exercícios físicos, moderação no uso de álcool e corte do tabagismo. Essas recomendações podem incluir ou não o uso de tratamento com medicamento, dependendo o caso, mas a base fundamental do tratamento são as mudanças de estilo de vida, as quais possuem suma importância no controle glicêmico.

Estatísticas nacionais que descrevam de forma mais detalhada no contexto brasileiro a carga do diabetes, como o excesso de mortalidade associada e o risco da população de desenvolver a condição ao longo da vida, podem incentivar o financiamento da criação de políticas públicas focadas na sua prevenção.

Diabetes no Contexto da Saúde Global

O diabetes tipo 2 é a forma de diabetes com maior prevalência, representando entre 87% e 91% dos adultos com diabetes em países de alta renda. De acordo com o IDF, a prevalência mundial de diabetes em adultos entre 20-79 anos era de 8.8% (425 milhões de pessoas) no ano de 2017, sendo 79% moradores de países de média e baixa renda. Se as tendências atuais se mantiverem, estima-se que em 2045 o número de adultos com diabetes chegue a 629 milhões (1). Diferentes métodos para diagnosticar o diabetes resultam em

variações importantes entre prevalências estimadas apenas por auto relato ou em conjunto com parâmetros laboratoriais, uma vez que a primeira abordagem não contabiliza indivíduos com hiperglicemia, mas sem diagnóstico. Em 2017, o IDF estimou que 50% (212.4 milhões) dos casos de diabetes em indivíduos entre 20-79 anos eram desconhecidos (1).

As estimativas do IDF, no entanto, possuem algumas limitações, como não considerar as diferentes definições de diabetes utilizadas pelas suas diversas fontes. Um estudo realizado pelo *Non Communicable Disease Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC), incorporando medidas de ajustes para os diferentes estudos e metodologias de diagnóstico, estimou em 9% (IC95% 7.2-11.1) e 7.9% (IC95% 6.4-9.7) as prevalências de diabetes, ajustados para idade, em homens e mulheres respectivamente, no ano de 2014. O número de indivíduos com a doença, para o mesmo ano, foi estimado em 422 milhões, sendo 86 milhões na região leste e sul da Ásia, e em torno de 211 milhões residentes em apenas cinco países: China, Índia, Estados Unidos, Brasil e Indonésia (22).

Em vista do crescente fardo das doenças crônicas, em 2010 a organização mundial de saúde propôs uma série de metas para reduzir a carga destas até 2025, sendo uma das metas parar o crescimento da prevalência de diabetes em adultos (15). As tendências de prevalência mundial do diabetes foram estimadas pelo estudo do NCD-RisC com dados desde 1980 até 2014 e nenhum país teve um decréscimo estatisticamente significativo. O número de adultos com diabetes no mundo aumentou de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014, sendo 39.7% desse aumento devido ao aumento populacional e envelhecimento da população, 29.5% devido ao aumento da prevalência específica por idade e os 31.8% restantes devido a uma interação dos dois motivos anteriores. Mundialmente, se as tendências pós 2000 se mantiverem, a probabilidade de atingir a meta proposta pela ONU é menor que 1% para homens e apenas 1% para mulheres e, ainda, a prevalência de diabetes mundial ajustada por idade em 2025 será de 12.8% (IC95% 8.3 – 19.6) para homens e 10.4% (IC95% 7.1-15.1) em mulheres, resultando em mais de 700 milhões de adultos com diabetes (22).

Situação Brasileira

O Brasil vem melhorando cada vez mais os sistemas de vigilância e inquéritos nacionais de saúde, objetivando estudos que esclareçam os fatores de risco, a prevalência e a carga das doenças crônicas, entre elas o diabetes. De acordo com o IDF, para a América Central e América do Sul para o ano de 2017, foi estimado que 26 milhões de indivíduos vivem com diabetes, e que 2 em cada 5 pessoas possuíam diabetes não diagnosticado. Desses 26 milhões, o maior número de indivíduos com a doença encontra-se no Brasil: 12.5 milhões, o que representa uma prevalência de 8.1%. (1).

O projeto Global *Burden of Disease* (GBD) utiliza os dados brasileiros em conjunto com dados de mais 188 países e fornece estimativas valiosas sobre frequência, fatores de risco, morbidade e mortalidade das doenças em especial para países de média e baixa renda, nos quais tais estatísticas são de difícil obtenção (23). Pelas estimativas do GBD, a prevalência de diabetes no Brasil aumentou de 3.6% em 1990 para 6.1% (em torno de 12 milhões de adultos) em 2015. Acredita-se que entre 2010 e 2015 o número de indivíduos com a doença cresceu aproximadamente 450 mil por ano (2). Essa estimativa é consistente com a prevalência auto relatada de 6.2% de diabetes no Brasil em adultos acima de 18 anos em 2013, estimada pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) (3). As estimativas de prevalência pelo sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) para adultos de 18 anos de idade ou mais, também são semelhantes e concordam com a tendência mundial de crescimento, com a prevalência de diabetes estimada em 6.3% em 2010, crescendo para 6.9% em 2013 e 7.6% em 2017 (4).

Carga do Diabetes

A carga representada por uma doença pode ser expressa não só pela prevalência e incidência, mas também a partir do risco de desenvolver a doença ao longo da vida, dados de mortalidade, morbidade (anos vividos com incapacidade), anos de vida perdido ajustados por incapacidade (DALY) e perda, em anos de vida e expectativa de vida, decorrentes da doença.

A nível global, segundo o IDF, estima-se que 4 milhões de pessoas entre 20-79 anos morreram devido ao diabetes em 2017 e que aproximadamente metade destes tinham idade inferior 60 anos. Em 2015 o número de mortes associado ao diabetes era 5 milhões, com esse decréscimo sendo esperado devido as estimativas globais de diminuição na mortalidade por todas as causas (1). Dados publicados pelo GBD, estimam que em 2015 o diabetes foi responsável por 2.4% (IC95% 2.4-2.5) do total de mortes a nível global e por 4.2% (IC95% 4.1 - 4.3) do total de mortes no Brasil (23).

Para a maioria dos países desenvolvidos as estimativas mais sofisticadas sobre a carga do diabetes estão disponíveis a partir de estudos epidemiológicos e pesquisas com representatividade nacional. Esse não é o caso para o Brasil, assim como para a maioria dos países de média e baixa renda. Uma meta-análise focada no excesso de mortes ocasionado devido ao diabetes utilizou 97 estudos longitudinais e apenas dois não eram de países de alta renda (13). Apesar de institutos como o IDF e o GBD proverem estatísticas importantes a respeito da incidência do diabetes, mortalidade, anos de vida perdido, morbidade e DALY, no contexto de países em desenvolvimento esses resultados são em grande parte resultados de interpolações e extrapolações a partir de estatísticas demográficas nacionais, estudos em subpopulações locais e estudos em países considerados semelhantes. No entanto, cada país tem suas características étnicas, culturais, demográficas e de saúde pública.

Sendo assim, esforços para prover mais estatísticas nacionais sobre a carga do diabetes, e que sejam representativas da população, especialmente para países de baixa e média renda,

beneficia não apenas o próprio país, auxiliando no entendimento do problema na tomada de decisões em um contexto de saúde pública, como também beneficia o conhecimento global da doença.

Excesso de Morte devido ao Diabetes

O excesso de morte devido ao diabetes é o número de mortes, em um período de tempo, que poderia ter sido evitado se a taxa de mortalidade fosse igual entre indivíduos com e sem diabetes. Na Alemanha em 2010, foi estimado que 16.4% do total de mortes ocorreram devido ao excesso de mortalidade nos indivíduos com diabetes (24). De forma semelhante, nos Estados Unidos, entre 1999 e 2010, a proporção de mortes devido ao diabetes foi estimada em 11.8% (25).

No Brasil até o momento, as estatísticas de mortalidade devido ao diabetes se baseiam nas informações dos certificados de óbitos (5). E, apesar do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) ter melhorado nas últimas décadas (26), estimar a carga de mortalidade do diabetes a partir dos certificados de óbito é desafiador e consideravelmente menos sensível quando comparado com informações provenientes de pesquisas ou até mesmo dados administrativos (6). Mesmo quando as informações estão completas nos certificados de óbito, a definição de causa da morte é muitas vezes subjetiva e apenas uma condição pode ser indicada como causa principal da morte. Sendo assim, muitas vezes condições associadas ao diabetes, como doença cardiovascular ou renal, são escolhidas e a mortalidade devido ao diabetes tende a ser subestimada. Nesse contexto, análises baseadas em estudos prospectivos, que permitem um contraste direto no risco de morte entre indivíduos com e sem diabetes são capazes de prover estimativas mais apropriadas.

Lifetime Risk e Years of Life Lost

A estimativa de *lifetime risk* (risco ao longo da vida), quando calculada a partir do modelo 'Illness-death' (27,28), expressa a probabilidade de um indivíduo sem diabetes desenvolver a condição antes de uma determinada idade. Essa estimativa fornece uma perspectiva de risco única e de fácil compreensão, o que a torna especialmente importante no contexto de saúde pública e de comunicação entre médico e paciente (7,8). O cálculo de *years of life lost* (anos de vida perdido) compara a expectativa de vida de indivíduos com e sem diabetes em uma mesma idade, admitindo que aquele sem diabetes pode adquirir a condição em algum momento (9). Ambas estatísticas caracterizam formas mais significativas de descrever a carga do diabetes na população brasileira, indo além das estatísticas de prevalência e das de mortalidade baseada em certificados de óbitos.

Na prática, os cálculos de *lifetime risk* e *years of life lost* são construídos a partir da incidência de diabetes e das taxas de mortalidade de indivíduos com e sem diabetes para cada sexo e idade. Ou seja, se iniciarmos a coorte com indivíduos saudáveis aos 35 anos, essas estimativas descreveriam o comportamento dessa coorte conforme a mesma envelhece. Uma limitação usual desse método é que, apesar de o envelhecimento da coorte significar passagem dos anos, comumente são utilizadas estimativas de incidência e mortalidade constantes estimadas no ano inicial. Uma coorte de 35 anos iniciada no ano de 2011, por exemplo, deveria utilizar estimativas de incidência e mortalidade do ano 2016 para a idade 40 (29), no entanto a falta de dados torna difícil esse tipo de análise. Essa limitação muitas vezes é investigada com análises de sensibilidade, incorporando possíveis alterações das taxas ao longo dos anos.

Para o cálculo de *lifetime risk* o modelo 'Illness-death' se baseia na incidência acumulada ajustada para o risco competitivo de morte, ou seja, para cada idade a incidência está condicionada ao indivíduo não apenas estar livre da doença, mas também ter sobrevivido à morte por qualquer outra causa. Estimativas que não consideram o risco competitivo de morte

são denominadas de risco acumulado de diabetes que, por não depender das taxas de mortalidade, não sofre alterações em cenários com aumento da expectativa de vida e, por não considerarem a pequena proporção de indivíduos que sobrevivem até idades avançadas, fornece para essas idades estimativas de risco maiores do que aquelas de *lifetime risk* obtidas pelo modelo de *illness-death* (29).

As estimativas de *lifetime risk* e de *years of life lost* podem ser obtidas por métodos e fórmulas que, apesar de se basearem na mesma teoria de risco competitivo de morte, são um pouco diferentes daquelas do modelo 'illness-death' apresentadas nesse trabalho. Já foram descritos modelos de cadeia de Markov (30,31), onde incidência e taxas de mortalidade são as probabilidades de transição entre estados, e já foram propostos modelos para o contexto de doenças recorrentes, como casos seguidos de câncer primário (33) ou de fraturas (34).

Essas estimativas ainda não são amplamente utilizadas porém já foram calculadas para Estados Unidos, Austrália e Dinamarca (27,30,32). Entre países de média e baixa renda, apenas o México possui resultados publicados (31). Diferenças nas características culturais, étnicas, genéticas, no estilo de vida e na progressão da obesidade dificultam a generalização desses resultados para o contexto brasileiro. No entanto, utilizando os dados disponíveis hoje para o Brasil, a partir dos inquéritos populacionais, estatísticas demográficas nacionais e estudos prospectivos longitudinais, é possível adaptar os cálculos para obtenção dessas estimativas, ampliando de forma significativa o conhecimento da carga do diabetes na população brasileira.

Objetivos

Em análises de representatividade nacional, estimar:

1. O número de mortes no Brasil que poderiam ter sido evitadas se a mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes fosse a mesma em 2013
2. A proporção do total de mortes que poderia ser atribuído ao diabetes no ano de 2013.
3. O risco de desenvolver diabetes ao longo da vida (*lifetime risk*), para os anos 2011 e 2016
4. Os anos de vida perdidos (*years of life lost*) devido ao diabetes, para os anos 2011 e 2016.

Método

Dados Utilizados

Para a realização desse trabalho foi necessário combinar estatísticas provenientes das seguintes fontes de dados:

1. ELSA-Brasil: Razão de taxas de mortalidade

O Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é um estudo de coorte multicêntrico em andamento, iniciado em 2008 e distribuído em seis centros investigativos (CIs) - instituições públicas de ensino superior e pesquisa, no nordeste, sudeste e sul do Brasil (35). O ELSA-Brasil conta com a participação voluntária de 15105 mil funcionários (ativos ou aposentados) dessas instituições, que no início do estudo tinham entre 35-74 anos. Até o momento foram realizadas a visita de linha de base, entre 2008-2010, a segunda visita de coleta de dados, entre 2012-2014, e a terceira visita aos centros de pesquisa, que iniciou em 2016 e foi finalizada em 2018. Ainda, anualmente os participantes são entrevistados via telefone para investigação dos desfechos de saúde de interesse, entre eles, óbito. Nesse estudo, utilizamos informações da linha de base e de óbito, tendo como data limite de seguimento julho/2018. Os dados do ELSA-Brasil são únicos no sentido de permitirem o acompanhamento de pessoas com e sem diabetes até o óbito, além de realizarem aferições laboratoriais de glicose de jejum, glicose pós 2h sobrecarga e hemoglobina glicada (36), permitindo a investigação da proporção de diabetes não diagnosticado em cada sexo e grupo de idade.

Para cada sexo e idade, considerando óbito o desfecho, diabetes auto referido pela pergunta “*Algum médico já lhe deu diagnóstico de diabetes?*” como a exposição principal e

ajustando para raça/etnia, nível educacional, renda per capita, fumo, hipertensão, IMC, circunferência da cintura e com termo de interação para idade e sexo, foi estimado a razão de taxas de mortalidade (RTM) por regressão de Cox, com tempo até o óbito medido em dias. A RTM estima quantas vezes a taxa de mortalidade dos indivíduos com diabetes é maior quando comparada com a taxa de mortalidade dos indivíduos sem diabetes.

2. PNS: Prevalência de Diabetes

A pesquisa nacional de saúde (PNS) é uma pesquisa realizada em 2013 de representatividade nacional brasileira com base domiciliar, excluídos os setores censitários especiais (quartéis, bases militares, alojamentos, acampamentos, embarcações, penitenciárias, colônias penais, presídios, cadeias, asilos, orfanatos, conventos e hospitais), e amostragem probabilística (3,37). Em cada domicílio, um indivíduo (≥ 18 anos de idade) foi selecionado, entre todos os adultos residentes daquele domicílio, para responder questões a respeito de morbidade e estilo de vida. Foram selecionados indivíduos com idade entre 35 e 80 anos e informação a respeito de diabetes auto referido pela pergunta “*Algum médico já lhe deu diagnóstico de diabetes?*”, resultando em uma amostra de 64308 participantes.

A prevalência de diabetes foi estimada por regressão logística para cada idade e sexo, com termo quadrático para idade. Todas estimativas calculadas a partir dos dados da PNS são ponderadas para considerar o plano complexo de amostragem, probabilidades de seleção e correção de não-respostas (3).

3. VIGITEL: Prevalência e Incidência de Diabetes

O sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) é uma pesquisa anual, que teve início em 2006, com objetivo de monitorar

a frequência e a distribuição de fatores de risco e proteção para doenças crônicas não transmissíveis em todas as capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal. A pesquisa é realizada com a população adulta (≥ 18 anos de idade) com amostra probabilística de linhas residenciais. Nos anos iniciais, as estimativas foram ponderadas por pesos de pós-estratificação baseados no Censo de 2000 e, posteriormente, no Censo de 2010 para compensar a cobertura desigual de linhas telefônicas e tornar os resultados representativos para a população brasileira (38).

Em todos os anos da pesquisa o diabetes foi estimado pela pergunta "*Algum médico já lhe deu diagnóstico de diabetes?*". A prevalência de diabetes foi estimada por regressão logística para cada idade e sexo, com termo quadrático para idade. A mesma metodologia foi utilizada para o cálculo da incidência de diabetes, porém apenas os casos diagnosticados no último ano foram considerados, sendo estes definidos pela questão "*Com que idade você recebeu o diagnóstico de diabetes?*". Essa pergunta está presente nas pesquisas de 2011 e 2016, sendo assim esses foram os dados utilizados.

Após excluídos os participantes com menos do que 35 anos e mais que 80 e com informação faltante quanto ao diagnóstico de diabetes, as amostras resultantes foram 37075 adultos em 2011 e 39867 em 2016 para as análises de prevalência. Para as análises de incidência foram também excluídos participantes com diabetes conhecida há mais de um ano, resultando em 33608 adultos em 2011 e 34262 em 2016.

4. IBGE: Mortalidade e Projeção Populacional

A partir dos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (39) obtivemos, para cada sexo, idade e ano de interesse, a taxa de mortalidade da população brasileira, bem como a projeção do total populacional.

Calculando o Excesso de Morte devido ao Diabetes

Para estimar a carga da mortalidade na população brasileira, sem o uso dos certificados de óbitos, utilizamos as fórmulas propostas por Jacobs et al., 2017 (24). Esse método é relevante especialmente quando não possuímos um registro nacional que permita inferir a taxa de mortalidade separadamente em indivíduos com e sem diabetes. Os passos para esse cálculo são o seguinte:

1. Cálculo da Razão de Taxa de Mortalidade (RTM), para cada sexo s e idade i , entre indivíduos com vs. sem diabetes na população ELSA-Brasil.
2. A partir da taxa de mortalidade da população brasileira (M_t), da prevalência de diabetes (P) na população e da RTM calculada conseguimos estimar as taxas de mortalidade de indivíduos com (M_1) e sem (M_0) diabetes:

Sabendo que, para cada sexo s e idade i , $RTM(i, s) = \frac{M_1(i, s)}{M_0(i, s)}$ e que a M_t pode ser decomposta em M_1 e M_0 :

$$M_t(s, i) = P(s, i) \times M_1(s, i) + (1 - P(s, i)) \times M_0(s, i)$$

Que equivale à:

$$M_t(s, i) = P(s, i) \times M_1(s, i) + M_0(s, i) - M_0(s, i) \times P(s, i)$$

$$M_t(s, i) = P(s, i) \times (M_1(s, i) - M_0(s, i)) + M_0$$

$$M_t(s, i) = \left[\frac{P(s, i) \times (M_1(s, i) - M_0(s, i)) + M_0(s, i)}{M_0(s, i)} \right] \times M_0(s, i)$$

$$M_t(s, i) = \left[P(s, i) \times \left(\frac{M_1(s, i)}{M_0(s, i)} - 1 \right) + 1 \right] \times M_0(s, i)$$

$$M_t(s, i) = M_0(s, i) \times [P(s, i)(RTM(s, i) - 1) + 1]$$

Podemos então calcular a taxa de mortalidade de indivíduos sem diabetes (M_0):

$$M_0(s, i) = \frac{M_t(s, i)}{[P(s, i) \times (RTM(s, i) - 1) + 1]}$$

E, em seguida, a taxa de mortalidade de indivíduos com diabetes (M_1):

$$M_1(s, i) = RTM(s, i) \times M_0(s, i)$$

3. Aplicando M_1 e M_0 na população com diabetes, e comparando o número de mortos resultantes, conseguimos estimar o excesso de mortalidade ocorrido devido à diferença entre M_0 e M_1 . Para isso, a partir da prevalência de diabetes (P) e do total populacional N_t , para cada sexo s e idade i , calculamos o número de pessoas, no Brasil, com (N_1) diabetes:

$$N_1(s, i) = N_t(s, i) \times P(s, i)$$

A seguir, aplicamos M_1 e M_0 em N_1 , e estimamos o número de mortos (Nmt), entre indivíduos com diabetes, para cada sexo s e idade i , para cada taxa de mortalidade: M_1 (Nmt_1) e M_0 (Nmt_0), respectivamente:

$$Nmt_0(s, i) = N_1(s, i) \times \{1 - \exp(-M_0(s, i))\}$$

$$Nmt_1(s, i) = N_1(s, i) \times \{1 - \exp(-M_1(s, i))\}$$

4. O excesso de mortalidade (Emt) devido ao diabetes, para cada sexo s e idade i , foi então calculado como o número excedentes de mortes, nos indivíduos com diabetes, quando aplicamos M_0 , em comparação com M_1 :

$$Emt(s, i) = Nmt_1(s, i) - Nmt_0(s, i)$$

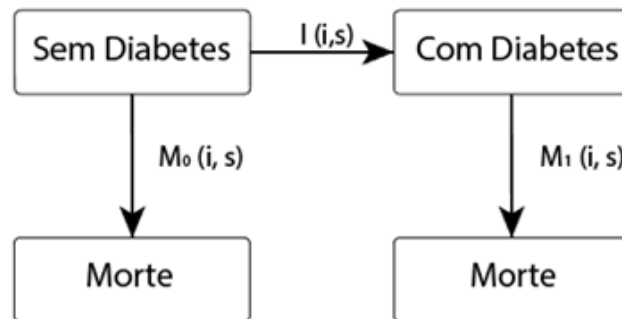
Isto é, é o número de mortes que poderia ter sido evitado, caso as taxas de mortalidade M_0 e M_1 fossem iguais.

5. A proporção de mortes atribuíveis ao diabetes (PAF), para cada sexo s e idade i , foi calculado dividindo o número de excedentes de mortes devido ao diabetes pelo número total de mortes na população:

$$PAF(s, i) = \frac{Emt(s, i)}{N_t(s, i) \times \{1 - \exp(-M_t(s, i))\}}$$

Calculando o Lifetime Risk e Years of Life Lost

O método que utilizamos para calcular o *lifetime risk* e o *years of life lost* se baseia no modelo illness-death (9,30,37) composto por três estados: Sem diabetes, com diabetes e morte. A transição entre os estados é dada pela incidência de diabetes e as taxas de mortalidade de indivíduos com e sem diabetes, de acordo com a figura abaixo:



Onde para cada sexo s e idade i :

$I(i,s)$ representa a taxa de incidência;

$M_0(i,s)$ representa a taxa de mortalidade de indivíduos sem diabetes;

$M_1(i,s)$ representa a taxa de mortalidade de indivíduos com diabetes;

1. Risco ao Longo da Vida (*Lifetime Risk*)

Assumindo que a pessoa permaneça saudável até a idade 35, o risco de desenvolver diabetes (*lifetime risk*) antes de determinada idade i (dado que a pessoa estará viva até a idade i) é calculado pela seguinte fórmula:

$$P_{35}(i) = \int_{35}^i I(t) \times \exp\left(-\int_{35}^t I(u) + M_0(u) du\right) dt$$

Onde:

$\int_{35}^i I(t) dt$ fornece a informação sobre incidência de diabetes acumulada entre 35 anos e a idade i .

$\exp\left(-\int_{35}^t I(u) + M_0(u) du\right)$ fornece a informação sobre incidência acumulada de diabetes e mortalidade acumulada entre 35 anos e a idade t , com t sendo imediatamente anterior a idade i . Isto é, representa aqueles que não desenvolveram diabetes e não morreram antes da idade i .

2. Anos de Vida Perdidos (*Years of Life Lost*)

A estimativa de *years of life lost* compara a expectativa de vida entre indivíduos da mesma idade que desenvolveram ou não diabetes, ou seja, com um limite de vida de 80 anos, para cada idade i , calculamos a diferença entre as funções de sobrevivência nesses dois estados:

$$YLL(i) = \int_i^{80} (S_0(t) - S_1(t)) dt$$

Onde:

$S_1(t)$ representa a função de sobrevivência, até 80 anos, daqueles com diabetes na idade i , isto é, podemos estimar os anos de vida esperados para o indivíduo viver com a doença a partir da fórmula:

$$\int_i^{80} S_1(i) = \int_i^{80} \exp\left(-\int_i^{80} M_1(u) du\right)$$

$S_0(t)$ representa a função de sobrevivência, até 80 anos, daqueles sem diabetes na idade i , considerando que eles podem adquirir diabetes ao longo da vida tendo, assim, a sua sobrevivência reduzida. Sendo assim, é calculado a partir da fórmula:

$$S_0(i) = \exp\left(-\int_i^{80} M_0(u) du\right) + \int_i^{80} I(x) \times \exp\left(-\int_i^x M_0(u) + I(u) du\right) dx \times \exp\left(-\int_x^{80} M_1(u) du\right)$$

Nessa expressão, o termo $\exp\left(-\int_i^{80} M_0(u) du\right)$ representa a expectativa de vida, até 80 anos, de um indivíduo sem diabetes na idade i e ao longo de toda vida, o termo $\int_i^{80} I(x) \times \exp\left(-\int_i^x M_0(u) + I(u) du\right) dx$ representa o risco acumulado de desenvolver diabetes na idade x , entre i até 80 e o termo $\exp\left(-\int_x^{80} M_1(u) du\right)$ representa a expectativa de vida, até 80 anos, caso a pessoa desenvolva diabetes na idade x .

3. Limite de Confiança

Para incorporar a incerteza de cada parâmetro utilizado nos cálculos de *lifetime risk* e *years of life lost* realizamos simulações a partir das distribuições dos mesmos (37). Isto é, a partir das suas distribuições, 1000 estimativas de razão de taxa de mortalidade, prevalência e incidência de diabetes foram simuladas. Os parâmetros fornecidos pelas estatísticas nacionais: mortalidade e tamanho populacional, foram mantidos os mesmos em todas as 1000 novas observações. Assim, a partir dos valores simulados para RTM e prevalência, foram calculados os valores de taxa de mortalidade para indivíduos com e sem diabetes.

A seguir, realizamos um bootstrapping de 100 amostras a partir dos 1000 valores simulados para taxas de mortalidade e incidência, sendo calculado, para cada sexo e idade, o *lifetime risk* e o *years of life lost* em cada uma das amostras. O limite de confiança para cada estimativa foi calculado a partir dos percentis 2.5th e 97.5th.

Referências

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2017 [Internet]. International Diabetes Federation; 2017. Available from: http://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/
2. Duncan BB, Schmidt MI, Ewerton Cousin, Moradi-Lakeh M, Passos VM de A, França EB, et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Nov 27];9(1). Available from: <http://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-017-0216-2>
3. Iser BPM, Stopa SR, Chueiri PS, Szwarcwald CL, Malta DC, Monteiro HO da C, et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2015 Jun;24(2):305–14.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL Brasil 2017: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [Surveillance of Risk and Protective Factors for Chronic Diseases, Vigitel,2017] [Internet]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf
5. Schmidt MI, Duncan BB, Ishitani L, da Conceição Franco G, de Abreu DMX, Lana GC, et al. Trends in mortality due to diabetes in Brazil, 1996–2011. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2015 Dec [cited 2018 Sep 15];7(1). Available from: <http://www.dmsjournal.com/content/7/1/109>
6. Saydah SH, Geiss LS, Tierney E, Benjamin SM, Engelgau M, Brancati F. Review of the performance of methods to identify diabetes cases among vital statistics, administrative, and survey data. *Ann Epidemiol*. 2004 Aug;14(7):507–16.
7. Feuer EJ, Wun L-M, Boring CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T. The Lifetime Risk of Developing Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1993 Jun 2;85(11):892–7.
8. Edwards A. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ*. 2002 Apr 6;324(7341):827–30.
9. Carstensen B. Epi: Years of Life Lost (YLL) to disease Diabetes in DK as example (2017). R package version 2.19. Available at <https://mran.microsoft.com/snapshot/2017-04-22/web/packages/Epi/vignettes/yll.pdf>.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan 1;33(Supplement_1):S62–9.
11. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
12. WHO | About diabetes [Internet]. WHO. [cited 2018 Nov 26]. Available from: http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index2.html
13. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):829–41.
14. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jan;2(1):56–64.
15. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013 Apr 1;36(4):1033–46.
16. Rosa R, Nita ME, Rached R, Donato B, Rahal E. Estimated hospitalizations attributable to Diabetes Mellitus within the public healthcare system in Brazil from 2008 to 2010: study DIAPS 79. *Rev Assoc Médica Bras*. 2014 Jun;60(3):222–30.
17. Tuomilehto J, Schwarz P, Lindstrom J. Long-Term Benefits From Lifestyle Interventions for Type 2 Diabetes Prevention: Time to expand the efforts. *Diabetes Care*. 2011 May 1;34(Supplement_2):S210–4.

18. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003 Dec 1;26(12):3230–6.
19. Albright A. The National Diabetes Prevention Program: From Research to Reality. 2015;7.
20. Ely EK, Gruss SM, Luman ET, Gregg EW, Ali MK, Nhim K, et al. A National Effort to Prevent Type 2 Diabetes: Participant-Level Evaluation of CDC's National Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2017 Oct;40(10):1331–41.
21. Ministério da Saúde. ESTRATÉGIAS PARA O CUIDADO DA PESSOA COM DOENÇA CRÔNICA - DIABETES MELLITUS. Vol. 36. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica; 2013. 160 p.
22. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10027):1513–30.
23. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare [Internet]. [cited 2018 Sep 15]. Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
24. Jacobs E, Hoyer A, Brinks R, Kuss O, Rathmann W. Burden of Mortality Attributable to Diagnosed Diabetes: A Nationwide Analysis Based on Claims Data From 65 Million People in Germany. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1703–9.
25. Stokes A, Preston SH. Deaths Attributable to Diabetes in the United States: Comparison of Data Sources and Estimation Approaches. Schooling CM, editor. *PLOS ONE*. 2017 Jan 25;12(1):e0170219.
26. Lima EEC de, Queiroz BL. Evolution of the deaths registry system in Brazil: associations with changes in the mortality profile, under-registration of death counts, and ill-defined causes of death. *Cad Saúde Pública*. 2014 Aug;30(8):1721–30.
27. Carstensen B, Kristensen JK, Ottosen P, Borch-Johnsen K, on behalf of the steering group of the National Diabetes Register. The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetologia*. 2008 Dec;51(12):2187–96.
28. Brinks R, Hoyer A, Kuss O, Rathmann W. Projected Effect of Increased Active Travel in German Urban Regions on the Risk of Type 2 Diabetes. Zeeb H, editor. *PLOS ONE*. 2015 Apr 7;10(4):e0122145.
29. Ahmad AS, Ormiston-Smith N, Sasieni PD. Trends in the lifetime risk of developing cancer in Great Britain: comparison of risk for those born from 1930 to 1960. *Br J Cancer*. 2015 Mar;112(5):943–7.
30. Gregg EW, Zhuo X, Cheng YJ, Albright AL, Narayan KMV, Thompson TJ. Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985–2011: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Nov;2(11):867–74.
31. Meza R, Barrientos-Gutierrez T, Rojas-Martinez R, Reynoso-Noverón N, Palacio-Mejia LS, Lazcano-Ponce E, et al. Burden of type 2 diabetes in Mexico: past, current and future prevalence and incidence rates. *Prev Med*. 2015 Dec;81:445–50.
32. Magliano DJ, Shaw JE, Shortreed SM, Nusselder WJ, Liew D, Barr ELM, et al. Lifetime risk and projected population prevalence of diabetes. *Diabetologia*. 2008 Dec;51(12):2179–86.
33. Sasieni PD, Shelton J, Ormiston-Smith N, Thomson CS, Silcocks PB. What is the lifetime risk of developing cancer?: the effect of adjusting for multiple primaries. *Br J Cancer*. 2011 Jul;105(3):460–5.
34. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing Risk of Death: An Important Consideration in Studies of Older Adults: COMPETING RISK OF DEATH IN STUDIES OF OLDER ADULTS. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Apr;58(4):783–7.

35. 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 Feb 15;175(4):315–24.
36. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015 Feb 1;44(1):68–75.
37. Damacena GN, Szwarcwald CL, Malta DC, Souza Júnior PRB de, Vieira MLFP, Pereira CA, et al. The Development of the National Health Survey in Brazil, 2013. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2015 Jun;24(2):197–206.
38. Bernal RTI, Iser BPM, Malta DC, Claro RM, Bernal RTI, Iser BPM, et al. Surveillance System for Risk and Protective Factors for Chronic Diseases by Telephone Survey (Vigitel): changes in weighting methodology. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2017 Nov;26(4):701–12.
39. IBGE :: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. [cited 2018 Sep 15]. Available from: <https://ww2.ibge.gov.br/home/default.php>

Artigo 1

A Nationwide Analysis of the Excess Death Attributable to Diabetes in Brazil

Paula Bracco, MSc¹

Edward W. Gregg, PhD²

Deborah B. Rolka, MSc²

Maria Inês Schmidt, M D¹

Bruce B. Duncan, MD¹

1. Postgraduate Program in Epidemiology, School of Medicine and Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil
2. Division of Diabetes Translation, Center of Disease Control, Atlanta, Georgia, United States.

Corresponding Author: Bruce B. Duncan, R. Ramiro Barcelos, 2600/514, Porto Alegre, RS 90035-003 bbduncan@ufrgs.br – [telefone](#)

Abstract

Background: Data on the mortality burden and excess deaths attributable to diabetes are sparse and frequently unreliable, particularly in low and middle-income countries. Estimates in Brazil to date have relied on death certificate data, which do not consider the multicausal nature of deaths. Incorporating mortality data from cohort studies into analyses provides an alternative approach. We combined cohort data with national prevalence and mortality statistics to estimate the absolute number of deaths that could have been prevented if the mortality rates of people with and without diabetes were the same.

Methods: We obtained self-reported diabetes prevalence estimates from the National Health Survey (PNS) and overall mortality data from the national mortality information system. We estimated the diabetes mortality rate ratio (rates of those with versus without diabetes) from ELSA-Brasil, an ongoing cohort study. We calculated the absolute number and the fraction in the population of deaths attributable to diabetes joining estimates from these three sources. We then repeated our analyses applying a more comprehensive assessment of diabetes prevalence which considered both self-reported and unknown diabetes, the latter estimated based on single point-in-time glycemetic determinations in ELSA-Brasil. Finally, we compared results with diabetes-related mortality, based both on underlying cause or any mention of diabetes, from death certificates.

Findings: In 2013, 65,581 deaths, 9.1% of all deaths between the ages of 35-80, were attributable to known diabetes. If cases of unknown diabetes were considered, this figure rises to 14.3%. In contrast, considering death certificates, 5.3% had diabetes as the underlying cause and 10.4% had diabetes listed anywhere, respectively.

Interpretation: This first report of the diabetes mortality burden in Brazil using cohort data to estimate diabetes mortality rate ratios and the prevalence of unknown diabetes. Our findings suggest that estimates based on underlying cause of death from death certificates underestimate the burden, especially when unknown cases of diabetes are considered.

Funding: Brazil Ministry of Health and CAPES (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel)

Background

Diabetes mellitus, given its growing prevalence and its diverse ensuing morbidity, is one of the world's major chronic threats to public health. With a global prevalence in 2017 estimated as 8.8%, diabetes currently affects approximately 425 million individuals between 20 and 79 years-old worldwide ¹. The prevalence of diabetes in Brazil, as in most countries of the world, has increased dramatically. Self-reported diabetes in Brazilian capital cities increased from 5.5% in 2006 to 8.9% in 2016,² producing an additional 450,000 prevalent cases every year.³

Although prevalence data is readily available or can be estimated for most countries in the world, data on the mortality burden and excess deaths attributable to diabetes are sparse and frequently unreliable, particularly in low and middle-income countries where an estimated 75% of diabetes cases live.⁴ Mortality information systems in these countries are frequently incomplete. Even when complete, the subjective assignment of diabetes as a cause of death on death certificates likely leads to underestimates of the diabetes mortality burden.⁵ For these countries, the mortality burden could be worse than in high-income countries, as fewer resources are available to treat the disease and its complications. A recent prospective study in Mexico highlighted this potential, concluding that the rate of death from any cause among those with diabetes was close to four times that of those without, and that the excess risk associated with self-reported diabetes accounted for 30% of all deaths.⁶

Given the limitations of death certificate data and that estimates of the diabetes mortality burden in Brazil to date have relied on death certificates, they are of questionable validity. Epidemiologic mortality data from prospective cohorts following individuals with and without diabetes can be used as an alternative approach to better estimate a disease mortality burden, allowing the calculation of the number of excess deaths attributable to the disease.⁷

As no prior studies have estimated the impact of diabetes on excess mortality in Brazil, when considering data beyond that of death certificates, we combined cohort data with national prevalence and death statistics to calculate the absolute number of deaths that are attributable to diabetes and thus could have potentially been prevented if the mortality rate between people with and without diabetes were the same. We aim to estimate this number, as well as the proportion of total deaths that were due to diabetes for the year 2013, with a nationwide analysis combining longitudinal data from a large Brazilian multicenter study with national mortality statistics and diabetes prevalence estimates of known and unknown diabetes.

Methods

Data Sources

Our estimates of diabetes prevalence for the Brazilian population are based on the 2013 National Health Survey (Pesquisa Nacional de Saúde, or PNS). Briefly, the PNS, as described in greater detail elsewhere,⁸ is a nationwide, household-based survey with multistage, probability sampling designed to produce reliable national estimates. In each household, one individual (aged 18 years or more) was selected, with equal probability among the adult residents, to answer personal questions about morbidity and lifestyle. For this analysis, we selected only individuals between 35 and 80 years old with information on diabetes status, resulting in a sample of 64308 participants. Survey weights were applied to account for the complex sampling design and to make estimates representative of the national free-living population of Brazil. Self-reported diabetes prevalence was assessed by the question '*Has a doctor ever told you that you have diabetes?*'. Then, to estimate the absolute number of people with diabetes for each gender and in each age between 35 and 80 years old, we multiplied the respective prevalence by the population projection for the year 2013 of the Brazilian Institute of Geography and Statistics.⁹

Mortality rates for people with and without diabetes are not available from representative national sources. Thus, to estimate these rates, we first obtained the mortality rate ratio between individuals with and without diabetes from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). ELSA-Brasil is a multicenter cohort study funded by the Brazilian government and designed primarily to investigate the causes and consequences of diabetes and cardiovascular diseases. The cohort comprised 15,105 civil servants, aged 35 to 74 years at baseline (2008-2010), enrolled at universities or research institutions in six cities of three different regions of Brazil.^{10,11} ELSA-Brasil was approved by institutional review boards at each of its centers; all study subjects gave written informed consent prior to their participation.

Known (self-reported) diabetes was accessed similarly at baseline in ELSA with the question “*Has a doctor ever told you that you have diabetes?*”. ELSA participants were followed with annual telephone interview until July/2018 to assess mortality. We excluded 16 participants with missing values for diabetes and 239 with missing values for any covariate used in modeling, producing a final dataset of 14,850 participants and a total of 480 deaths. We used 2013 age and sex-specific Brazilian overall population mortality rates of IBGE for ages 35 to 80.

Statistical Analysis

We estimated diabetes prevalence from PNS by sex and age between 35-80 years by logistic regression, including a quadratic term for age. We used SAS SUDAAN to account for the survey sample design and to produce the weighted average marginal estimates. We estimated the mortality rate ratio for diabetes for each sex and age from the ELSA-Brasil cohort with Cox regression, adjusting for BMI, waist circumference, race/color, schooling, income and smoking status, and including interactions terms for age, diabetes and sex. The mortality rate ratio was then extrapolated for ages 75 to 80.

We applied the mortality rate ratio to the overall male and female Brazilian mortality rates to obtain the age and sex-specific mortality rates among individuals

with and without diabetes. We then used these mortality rates together with the number of people with diabetes in each age and gender strata to estimate the excess deaths due to diabetes in that strata. In addition, we calculated the population-attributable fraction (PAF) as the proportion of total deaths attributable to diabetes for the year 2013, following method and the detailed formulas of Jacobs et al., 2017 , which are appropriate for use in situations in which nationwide mortality rates for individuals with and without diabetes are not available.^{12,13}

To investigate the influence of unknown (undiagnosed) diabetes on our results, we recalculated the diabetes mortality rate ratio and the mortality rates considering as diabetes cases in the ELSA sample not only those who self-reported diabetes, but who also met, at a single point in time, at least one of the laboratory criteria for diagnosis (fasting glucose \geq 126 mg/dL; 2h glucose \geq 200 mg/dL; glycated hemoglobin \geq 6.5%). In addition, we also increased our estimates of diabetes prevalence for the Brazilian population based on the proportion of undiagnosed diabetes by age group observed in ELSA-Brasil. We then recalculated excess deaths and the PAF.

We also compared our results with estimates generated by calculating the proportion of deaths due to diabetes from death certificate information available on the Brazilian Mortality Information System. First, when diabetes was reported as the main cause and second, permitting any mention of diabetes on the death certificate, as opposed to standard underlying cause coding approaches.

All analysis and graphs were performed in SAS 9.4 or SAS-SUDAAN 9.3(version SAS Institute, Cary NC).

Results

The prevalence of known diabetes was higher in women than in men (figure 1), with the highest prevalence occurring around age 75 (approximately 23% for women and 18% for men). The proportion of undiagnosed diabetes estimated from ELSA-Brasil

is similar for both sexes (50.2% in women and 51.5% in men; $p = 0.53$). The highest proportion of undiagnosed cases occurs in women aged 70-79 (61.9%) and men aged 60-69 (61.5%) (table 1).

The adjusted mortality rate ratio for self-reported diabetes among ELSA-Brasil participants decreased with age, from 2.38 (CI95% 1.14 – 5.01) at age 35 to 1.42 (CI95% 0.877 – 2.29) at age 70 in women, and from 2.76 (CI95% 1.33 – 5.70) at age 35 to 1.88 (CI95% 1.32 – 2.68) at age 70 in men (figure 2A). At age 80 the estimated adjusted diabetes mortality rate ratios were 1.22 (0.618 – 2.41) and 1.69 (0.96 – 2.98) respectively. Values are extrapolated after age 75 and presented with a dashed line. The mortality rates for people with and without diabetes, obtained by combining overall mortality rates with the diabetes mortality rate ratio, were consistently higher in men than in women in all ages. Interestingly, the mortality rate of women with diabetes was similar to the mortality rate of men without diabetes (figure 3A).

When undiagnosed diabetes cases were taken into account, the mortality rate ratios decreased slightly and changed less across the age range, and the mortality rate ratio for men approximated that for women (figure 2B).

Combining the above rates of self-reported diabetes, mortality rate ratios and national population estimates, we estimate 65,581 deaths in 2013 attributable to diagnosed diabetes (table 2), with 9.1% of all Brazilian deaths for that year attributable to diabetes. Excess deaths, in absolute numbers and as a fraction of the total deaths, were higher in men (44,591, PAF 10.5%) than in women (20,990, PAF 7.2%). In age-stratified analyses, the PAF was 4.9% among those aged 35-49, and peaked at 11.3% in those aged 60-69. When accounting for undiagnosed diabetes, the large increase prevalence and the smaller decrease of mortality rate ratio with age resulted in an increase in the excess deaths due to diabetes, with an estimate of 102,350 deaths attributable to diagnosed diabetes and a corresponding PAF of 14.3%. In this scenario, although the absolute number of excess deaths is still higher in men (58,228) than in

women (44,122), the proportion of total deaths attributable to diabetes is slightly higher in women (15.1%) than in men (13.7%).

The diabetes mortality burden from death certificate data in Brazil's national mortality system was 5.3% for diabetes as the underlying cause and 10.4% when considering mention of diabetes on any line of the death certificate. Both estimates were higher in women than in men (table 2).

Conclusions

To the best of our knowledge, this is the first report of a longitudinally-derived estimate of mortality for people with diabetes in Brazil, the first published nationwide estimate of excess deaths attributable to diabetes in Brazil, and one of the few estimates of this burden in low- and middle-income countries. Compared to those without diabetes, mortality of those with diabetes was 2.76 and 1.88 times higher among middle-aged and elderly men; and 2.38 and 1.42 times higher among middle-aged and elderly women, respectively. In 2013, 65,581 deaths, approximately 9% of all deaths between the ages of 35-80, could have been prevented if the mortality rate were the same between those with and without known diabetes. Given the large fraction of total diabetes cases ascertained only by laboratory measurements in ELSA, if excess deaths among these cases of unknown diabetes were also considered, this figure rises to 14%.

In contrast, the Global Burden of Disease Study estimated that, in 2013, only 5.1% of all deaths in Brazil were due to diabetes among individuals between 50 and 69 years old, and only 4.2% when considering all ages.¹⁴ These estimates are largely based on data of the Brazilian Mortality Registry (Sistema de Informações sobre Mortalidade, or SIM), in which 5.3% of death certificates indicated diabetes as the underlying cause. This principle source of mortality data to guide Brazilian public health decisions thus estimates a diabetes mortality burden approximately 50% less than that

which we report. The Brazilian vital registration system has improved considerably in recent decades.¹⁵ However, estimating diabetes mortality burden from death certificate data is challenging and considerably less sensitive in detecting deaths attributable to diabetes than data sources such as administrative records or surveys.⁵ This difference largely results from the fact that most individuals with diabetes have multiple comorbidities and complications that contribute to their cause of death.¹⁶ As only one main cause is permitted when following the International Classification of Diseases, other conditions, especially cardiovascular and renal diseases, are often chosen, leaving an unrecognized contribution of diabetes. Given the complications in estimation due to the multicausality of diseases and deaths, our cohort-based analysis, which permits a direct contrast in risk of death between those with and without diabetes, provides a more appropriate estimate.

Of note, if we consider as diabetes-related deaths those with mention of diabetes on any line of the death certificate,¹⁷ the percentage of 2013 diabetes-related deaths between 35 and 80 years rises to 10.4%, close to the attributable fractions estimated based on our cohort data. This similarity demonstrates that, in the absence of cohort data, the fraction of deaths having diabetes listed anywhere on the death certificate appears to be a more reasonable estimate of the true diabetes mortality burden.

For 2013, the International Diabetes Federation, applying a similar analysis, estimated that 226,371 deaths (11.6% of total deaths) were attributable to diabetes in adults of Central and South America aged between 20-79 years old.¹⁸ These estimates, although close to our results, are an approximation for the whole region and are based on sex- and age-specific relative risk of death between individuals with and without diabetes derived from U.S. National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) performed between 1971 and 1993.¹⁹ As NHANES is representative of the United States population, our use of relative diabetes mortality obtained from a Brazilian cohort allows a more valid estimate for the Brazilian diabetes mortality burden.

The majority of studies reporting excess deaths based on relative risk or the rate ratio of mortality for diabetes come from high-income countries. A meta-analysis of 97 prospective cohorts in 25 countries (all but two of them high-income) showed that persons with diabetes had almost twice the rate of death from any cause as those without the disease.²⁰ In the United States, for the period of 1999-2010, the estimated hazard ratio for those with vs. without diabetes, aged 34 to 80 years old, was 2.0 (1.75 – 2.28) for self-reported diabetes and 1.88 (1.63 – 2.16) for diabetes diagnosed by HbA1c criteria and/or self-report use of an oral hypoglycemic agent or insulin.²¹ As in our findings, the diabetes mortality HR observed for the U.S. also decreased with age. A similar pattern was described for the Swedish population included in their National Diabetes Register on or after 1998 and followed until 2011, with a diabetes mortality hazard ratio of 2.59 (2.27 – 2.96) for individuals younger than 55 years old and 1.03 (1.01 – 1.06) for those older than 75 years of age.²²

Attributable fractions similar to ours have been reported previously. A recent study from Germany, using insurance claims data to estimate diagnosed type 2 diabetes of individuals between 40 and 99 years old, concluded that approximately 16.4% of deaths occurring in 2010 could have been avoided if the mortality rate of those with diabetes equaled that of those without the disease.¹³ From the NHANES data, the diabetes mortality PAF was 11.8% for self-reported diabetes in the U.S. population aged 30 to 84 years old, and 11.7% when using HbA1c criteria.²¹

Application of data from longitudinal studies in the calculation of national diabetes-related outcomes data is rare for low and middle-income countries. The only study we located, which shows recent results from Mexico, found considerably greater risks of death associated with diabetes than observed in high income countries, with the diabetes death rate ratio ranging from 5.4 (5.0 – 6.0) for individuals aged 35 to 59 years to 1.9 (1.8 – 2.1) for those 75 to 84 years old. Considering excess deaths, 30% of all deaths of Mexicans between ages 35 to 74 years were due to diabetes; this estimate increased to 35% when including undiagnosed diabetes.⁶ A possible reason for a more

favorable ratio in Brazil than in Mexico may be the decrease in diabetes mortality rates observed in death certificate data in Brazil over recent years.²³ Mortality due to acute complications of diabetes decreased by 71% from 1991 to 2010, this decline occurred in parallel to the improvement of the Brazilian National Health System (SUS) coverage, especially relating to primary care, which provided greater access to medications such as antibiotics and insulin and to qualified care.²⁴ Similar findings have been reported for many high-income countries.²⁵⁻²⁷

The Mexican and Swedish studies reported virtually identical relative diabetes mortality rates for men and women and no significant interaction between sex and diabetes for all-cause mortality respectively.^{6,22} Although we also found no significant difference, we consistently found higher diabetes mortality rate ratios in men than in women for all ages, the difference being considerably wider when not including undiagnosed diabetes. A possible explanation for these findings is that milder cases of diabetes are more likely to go undiagnosed in Brazilian men than in Brazilian women.

Even though diabetes prevalence was higher in women, the percentage of total deaths due to diabetes was higher in men for self-reported diabetes, in contrast with the findings for the U.S. population.²¹ However, the decrease in the mortality rate ratio difference between sexes and across ages after accounting for undiagnosed diabetes resulted in a slightly higher PAF for women. This second finding is in accordance to what has been reported when analyzing death certificates, i.e., that the diabetes mortality rate in Brazil in recent years has been higher in women than in men.²³ The higher rates for women can in part be due to the greater diagnosis of the disease in women, as they tend to seek more health services, thereby obtaining the diagnosis of diabetes more often than men²⁸. The higher prevalence of diabetes in women results on their deaths representing a higher fraction on the total deaths, however it may suggest that our results could be underestimating the diabetes mortality burden in men.

Limitations to our study merit consideration. The ELSA sample cannot be considered representative of the entire Brazilian population, since it consists in university

and research institute employees with stable jobs who, in comparison with the general population, have greater educational attainment, a greater proportion of white ethnicity and higher income. However, in terms of self-reported diabetes its results are similar to those found in nationally representative surveys.¹¹ These similarities support the applicability of ELSA estimates to the Brazilian population. Moreover, when we estimated the diabetes mortality rate ratio we adjusted not only for age, sex, BMI and central obesity, but also for ethnicity, smoking status, educational level and income. Another important limitation is our estimation of unknown diabetes based on a single determination of multiple glycemetic tests, some of which present large within individual variability. Studies suggest that a large fraction of those ascertained as having diabetes based on a single determination will not be positive on retesting. Thus, while these estimates may be accurate for “known diabetes plus those who would be ascertained on single testing as having diabetes”, they overestimate the PAF for known and unknown diabetes. However, even if only half of those ascertained with undiagnosed diabetes on single testing in ELSA in fact had unknown diabetes, the increase in estimated excess deaths and PAF would remain notable. Within these limitations, ELSA data provides accurate and necessary data to estimate the diabetes mortality burden without the need to use death certificate cause of death information. In addition, it also allows us to differentiate the mortality rate ratio for self-reported diabetes alone and when accounting for undiagnosed diabetes. Therefore, even with our limitations, these results contribute greatly to the so-far-scarce, information published about diabetes burden in low- and middle-income countries.

In conclusion, combining longitudinal cohort data of ELSA-Brasil with national diabetes prevalence data from the PNS and national mortality data, we calculated the absolute number of excess deaths for individuals with diabetes in Brazil in 2013. We believe that this is the first report of the diabetes mortality burden in Brazil based on means other than death certificates, which underestimate the importance of diabetes. We found that, despite a recent lowering in diabetes mortality rates, the diabetes

mortality burden is quite high in Brazil – 9% when considering only self-reported diabetes, and 14.3% when adding undiagnosed diabetes ascertained with a single determination. These data emphasize the importance of greater actions by Brazilian society and governments to confront the ongoing obesity and diabetes epidemics.

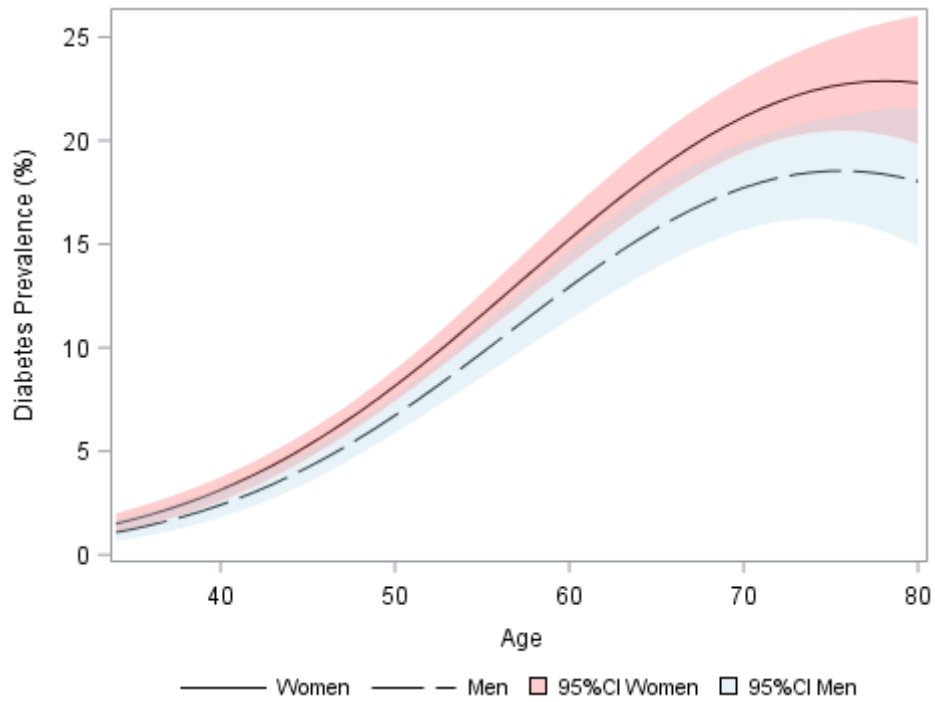


Figure 1. Prevalence of diagnosed diabetes (%) for Brazilian men (dashed line; blue) and women (solid line; red). National Health Survey (Pesquisa Nacional de Saúde, PNS), Brazil, 2013.

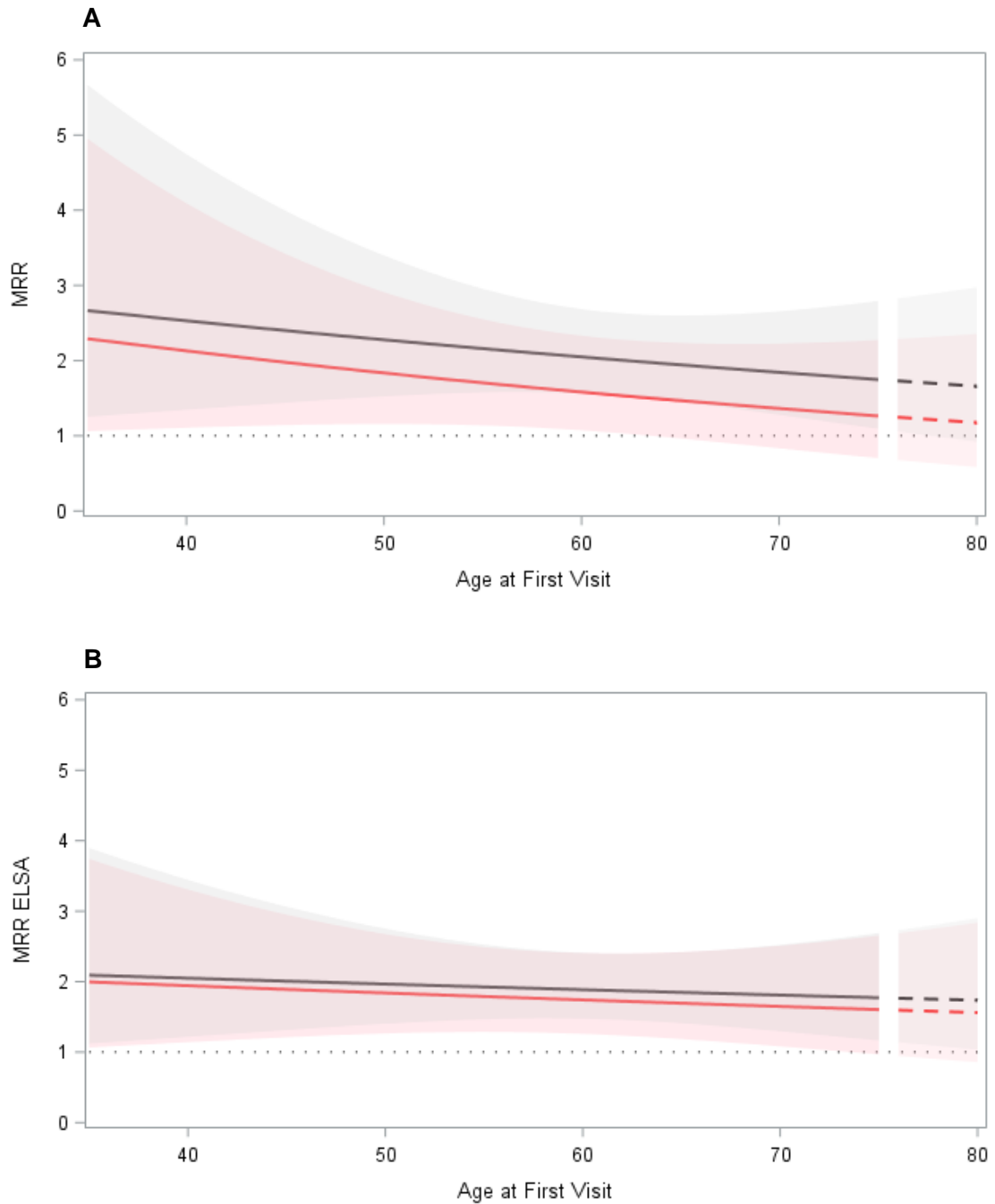


Figure 2. Adjusted* mortality rate ratio (diabetes vs. non-diabetes) for (A) self-reported and (B) self-reported plus undiagnosed diabetes for men (black line, blue confidence zone) and women (red line, pink confidence zone). Estimates between ages 75 and 80 years old (small dashed lines) are extrapolations. ELSA-Brasil, 2008-2018.

*Adjusted for ethnicity, educational level, income, smoking status, BMI and waist circumference.

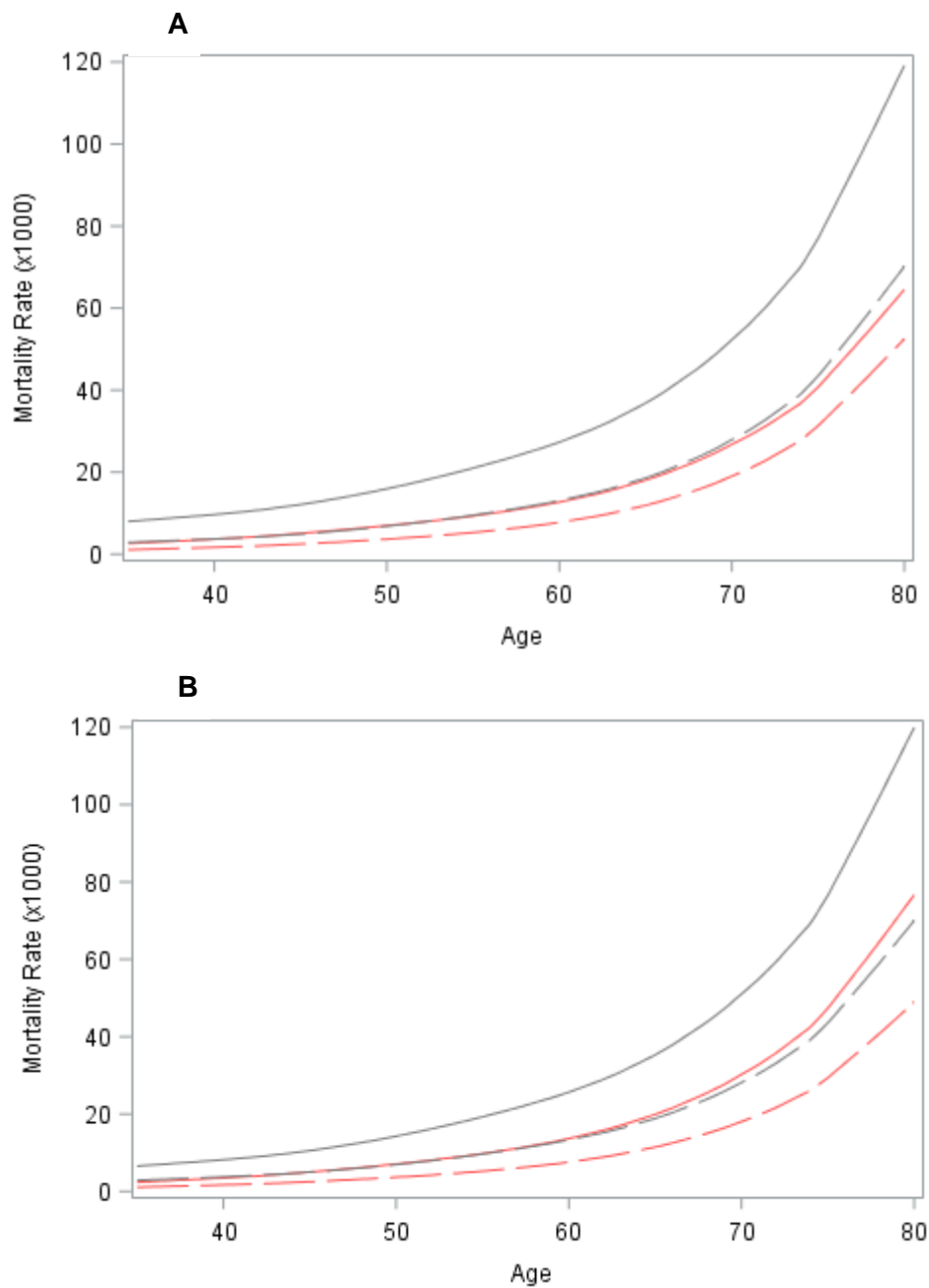


Figure 3. Mortality rates for (A) self-reported and (B) self-reported plus undiagnosed diabetes, for men (black lines) and women (red lines). Dashed lines represent mortality of those without diabetes. Brazil, 2013.

Table1. Percentage of undiagnosed diabetes cases by sex and age group in ELSA-Brasil, 2008-2010.

	Women	Men	
Age Group	(%)	(%)	p-value *
35-49	40.9	43.0	0.63
50-59	49.5	50.6	0.76
60-69	56.9	61.4	0.25
70-79	61.9	53.2	0.33
Total	50.2	51.5	0.53

*p-values are calculated from Fisher's Exact Test for the difference between men and women.

Table 2. Comparison of the number of excess deaths and percent of deaths attributable to diabetes when considering A) only diagnosed diabetes, B) additionally undiagnosed diabetes ascertained by laboratory testing and C) any mention of diabetes on the death certificate, Brazil 2013.

	Women			Men			Total		
	Diabetes Prevalence	Excess deaths among people with diabetes*	PAF**	Diabetes Prevalence	Excess deaths among people with diabetes*	PAF**	Diabetes Prevalence	Excess deaths among people with diabetes*	PAF**
	% (CI95%)	N	%	% (CI95%)	N	%	% (CI95%)	N	%
A. Diagnosed Diabetes									
Age Group									
35-49	4.17 (3.61-4.82)	2062	4.73	3.30 (2.67-4.11)	4434	4.97	3.74 (3.14-4.47)	6496	4.89
50-59	11.28 (10.33-12.30)	4643	8.05	9.48 (8.34-10.75)	10126	10.32	10.38 (9.33-11.52)	14769	9.48
60-69	18.14 (16.69-19.70)	7072	8.73	15.37 (13.55-17.38)	14993	13.05	16.76 (15.12-18.54)	22065	11.26
70-79	22.32 (20.17-24.61)	7213	6.55	18.29 (15.92-20.93)	15039	12.27	20.30 (18.05-22.77)	22252	9.56
Total	12.89 (11.69-14.19)	20990	7.18	10.69 (9.30-12.27)	44591	10.50	11.79 (10.49-13.23)	65581	9.14
B. Diagnosed plus Undiagnosed Diabetes									
Total	20.02 (18.17-22.03)	44122	15.09	16.43 (14.32-18.89)	58228	13.71	18.21 (16.21-20.42)	102350	14.27
C. Death Certificates									
Main Cause	-	-	6.03	-	-	4.27	-	-	5.27
Contributing Cause	-	-	11.84	-	-	8.51	-	-	10.39

*Absolute number of deaths within people with diabetes that could have been avoided if the mortality rate in people with diabetes were equal to the mortality rate of people without diabetes.

**PAF: population attributable fraction, the percent of the overall total number of deaths (people with and without diabetes) attributable to diabetes.

References

- 1 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Brussels: International Diabetes Federation, 2015.
- 2 Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL Brasil 2016: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [Surveillance of Risk and Protective Factors for Chronic Diseases, Vigitel, 2016]. Brasília: Ministério da Saúde, 2017 http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2016_fatores_risco.pdf.
- 3 Duncan BB, Schmidt MI, Ewerton Cousin, *et al.* The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr* 2017; **9**. DOI:10.1186/s13098-017-0216-2.
- 4 Saydah SH, Geiss LS, Tierney E, Benjamin SM, Engelgau M, Brancati F. Review of the performance of methods to identify diabetes cases among vital statistics, administrative, and survey data. *Ann Epidemiol* 2004; **14**: 507–16.
- 5 Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, *et al.* Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1961–71.
- 6 Boyko EJ. Progress in the Estimation of Mortality due to Diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2320–1.
- 7 Damacena GN, Szwarcwald CL, Malta DC, *et al.* The Development of the National Health Survey in Brazil, 2013. *Epidemiol E Serviços Saúde* 2015; **24**: 197–206.
- 8 IBGE :: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm (accessed Sept 15, 2018).
- 9 Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, *et al.* Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol* 2012; **175**: 315–24.
- 10 Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, *et al.* Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol* 2015; **44**: 68–75.
- 11 Lenner P. The Excess Mortality Rate: A useful concept in cancer epidemiology. *Acta Oncol* 1990; **29**: 573–6.
- 12 Jacobs E, Hoyer A, Brinks R, Kuss O, Rathmann W. Burden of Mortality Attributable to Diagnosed Diabetes: A Nationwide Analysis Based on Claims Data From 65 Million People in Germany. *Diabetes Care* 2017; **40**: 1703–9.
- 13 Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare> (accessed Sept 15, 2018).

- 14 Lima EEC de, Queiroz BL. Evolution of the deaths registry system in Brazil: associations with changes in the mortality profile, under-registration of death counts, and ill-defined causes of death. *Cad Saúde Pública* 2014; **30**: 1721–30.
- 15 Morrish NJ, Wang S-L, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001; **44**: S14–21.
- 16 DATASUS. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060701> (accessed Sept 15, 2018).
- 17 IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; **109**: 461–5.
- 18 Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in Adults With and Without Diabetes in a National Cohort of the U.S. Population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998; **21**: 1138–45.
- 19 The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med* 2011; **364**: 829–41.
- 20 Stokes A, Preston SH. Deaths Attributable to Diabetes in the United States: Comparison of Data Sources and Estimation Approaches. *PLOS ONE* 2017; **12**: e0170219.
- 21 Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, *et al.* Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1720–32.
- 22 Schmidt MI, Duncan BB, Ishitani L, *et al.* Trends in mortality due to diabetes in Brazil, 1996–2011. *Diabetol Metab Syndr* 2015; **7**. DOI:10.1186/s13098-015-0105-5.
- 23 Klafke A, Duncan BB, Stevens A, *et al.* The decline in mortality due to acute complications of diabetes mellitus in Brazil, 1991–2010. *BMC Public Health* 2015; **15**. DOI:10.1186/s12889-015-2123-5.
- 24 Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, *et al.* Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *The Lancet* 2018; **391**: 2430–40.
- 25 Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Guiver T, Davidson S, Magliano DJ. Mortality Trends Among People With Type 1 and Type 2 Diabetes in Australia: 1997–2010. *Diabetes Care* 2014; **37**: 2579–86.
- 26 Lind M, Garcia-Rodriguez LA, Booth GL, *et al.* Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009: a population-based study. *Diabetologia* 2013; **56**: 2601–8.
- 27 Schmidt M, Hoffmann JF, de Fátima Sander Diniz M, *et al.* High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr* 2014; **6**: 123.

Resumo Artigo 1

Introdução: Os dados sobre a carga de mortalidade e o excesso de mortes atribuíveis ao diabetes são escassos e freqüentemente pouco confiáveis, particularmente em países de baixa e média renda. Até o momento, as estimativas no Brasil são baseadas em atestados de óbito, que são de validade questionável. Dados de mortalidade epidemiológica são uma abordagem alternativa. Nós combinamos dados de coorte, juntamente com inquéritos populacionais e estatísticas nacionais para calcular o número absoluto de mortes que poderiam ter sido evitadas se a taxa de mortalidade entre pessoas com e sem diabetes fosse a mesma.

Métodos: A prevalência de diabetes foi estimada a partir do National Health Survey (PNS). A taxa de mortalidade para pessoas com e sem diabetes foi obtida usando a razão de taxas de mortalidade estimada a partir do ELSA-Brasil. O número absoluto de mortes associadas ao diabetes foi calculado como a diferença no número de mortes resultantes de cada taxa de mortalidade. A fração atribuível à população foi a proporção que as mortes devidas à diabetes representaram na morte total.

Resultados: Em 2013, 65,581 mortes, aproximadamente 9% de todas as mortes entre as idades de 35-80, poderiam ter sido evitadas se a taxa de mortalidade fosse a mesma entre aqueles com e sem diabetes conhecida. Se forem considerados casos de diabetes desconhecido, esse número sobe para 14%. Pelos certificados de óbitos, apenas 5% do total de morte apresentou diabetes como causa principal da morte e em 10.4% diabetes foi citado em qualquer linha do certificado.

Conclusões: Este é o primeiro estudo a respeito da carga de mortalidade por diabetes no Brasil com base em outros meios que não os atestados de óbito, os quais, como nossos resultados sugerem, subestimam a importância do diabetes. Pelos nossos resultados conseguimos concluir que a carga de mortalidade do diabetes é bastante alta no Brasil, especialmente quando se considera o diabetes não diagnosticado.

Artigo 2

Lifetime risk of developing diabetes and years of life lost due to diabetes in Brazil: Estimates for the years 2011 and 2016.

Paula Bracco, MSc¹

Edward W. Gregg, PhD²

Deborah B. Rolka, MSc²

Maria Inês Schmidt, M D¹

Bruce B. Duncan, MD¹

1. Postgraduate Program in Epidemiology, School of Medicine and Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil
2. Division of Diabetes Translation, Center of Disease Control, Atlanta, Georgia, United States.

Corresponding Author: Bruce B. Duncan, R. Ramiro Barcelos, 2600/514, Porto Alegre, RS 90035-003 bbduncan@ufrgs.br – [telefone](#)

Abstract

Background: Like in most low- and middle-income countries, the burden diabetes in Brazil is based almost exclusively on self-reported prevalence and death certificate mortality data. Our objective was to estimate two alternative indicators – lifetime risk of developing diabetes and years of life lost due to diabetes – so as to provide complementary approaches to characterize the diabetes burden.

Methods: We estimated incidence and prevalence rates of physician-diagnosed diabetes based on Brazilian risk factor surveillance system data from 2011 and 2016. We calculated mortality rates for those with and without known diabetes by combining these prevalence estimates with all-cause mortality obtained from national statistics and diabetes mortality rate ratios based on data from ELSA-Brasil, an ongoing cohort study. For the calculation of lifetime risk, we applied the illness-death model, inputting age- and sex-specific diabetes incidence rates and the non-diabetic population mortality rate. To calculate years of life lost, which compares the life expectancy of people with and without diabetes, we additionally inputted diabetes mortality rates.

Findings: We estimate that a woman age 35 in 2016 has a 41.3% risk of developing diagnosed diabetes before reaching age 80; and a man age 35, a 28.0% risk. Considering a life expectancy of 80 years for those without diabetes, a man diagnosed with diabetes at age 35 loses an average of 6.2 years of life, while a woman loses an average of 3.2 years.

Interpretation: We estimate that, if 2016 rates are maintained, more than 1 in 4 young adult Brazilian men and more than 40% of young adult Brazilian women will be diagnosed as having diabetes, and that those diagnosed, depending on their age, will suffer an

important decrease in life expectancy. These two indicators are of easy comprehension and may be useful in health education and advocacy for greater attention to diabetes. The large risks and losses found emphasize the importance of effective prevention policies.

Funding: Brazil Ministry of Health and CAPES (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel)

Background

The prevalence of diabetes has been steadily increasing worldwide, more rapidly in middle- and low-income countries ¹. Therefore, especially for these countries, spending of governments and societies to treat diabetes, along with that to treat other chronic diseases, will constitute a major challenge to global development in the 21st century². In Brazil, the prevalence of self-reported diabetes in capital cities increased from 5.5% in 2006 to 8.9% in 2016 ³, which extrapolates to an additional 450,000 prevalent cases nationally every year ⁴.

Estimates of Brazil's diabetes burden, as is the case for most middle- and low-income countries, are essentially based on self-reported prevalence from national surveys ^{3,5} together with mortality data gathered from death certificates ⁶. However, additional metrics - lifetime risk of developing diabetes and years of life lost due to diabetes - are at times more meaningful ways to characterize the burden of diabetes. Neither of these indicators have been yet reported for the Brazilian population. Lifetime risk expresses the probability of an individual without diabetes developing the disease before a certain age and is of special interest because it provides a unique, easily understood, perspective of risk, making it suitable for both public health use and for patient education ^{7,8}.

Lifetime risk of diabetes and years of life lost due to the disease have been reported for some high-income countries ⁹⁻¹² and for Mexico ¹³. Differences in lifestyle and obesity, along with cultural, economic, ethnic and genetic characteristics, make it difficult to generalize these results to the Brazilian context. Thus, we aim to combine longitudinal data from a large Brazilian multicenter cohort study with national mortality statistics and estimates of prevalence and incidence of physician-diagnosed diabetes to calculate these metrics for the Brazilian population.

Methods

Diabetes Prevalence and Incidence

We estimated age- and sex-specific prevalence and incidence rates of diagnosed diabetes for the Brazilian population based on publicly available data from the Surveillance System of Risk and Protective Factors for Chronic Diseases by Telephone Survey (Vigitel)¹⁴. This annual telephone survey started in 2006 and focuses on the adult population (18 years or more) living in the state capitals and the Federal District. Vigitel make use of registers of landline telephone numbers to randomly select their samples. It applies post-stratification weighting based on the 2000 and, posteriorly, on the 2010 Demographic Census to compensate for low and unequal coverage of landline phones across age, sex and educational attainment strata¹⁵ and thus to produce representative data. Diagnosed diabetes was defined by the question “Has any doctor ever told you that you have diabetes?”. To estimate incidence we considered the frequency of cases diagnosed within the last year, by comparing current age and age at diagnosis provided in the question “What age were you diagnosed with diabetes?”. Only cases where both ages were equal were included. Since only the 2011 and the 2016 surveys asked age at diagnosis, we based our analysis on these two years. In 2011, Vigitel interviewed 37,075 adults between the ages of 35 and 80, and in 2016, 39,867. We calculated incidence after excluding cases of diabetes reporting diagnosis for more than one year, thus our samples from Vigitel were 33,608 adults in 2011 and 34,262 in 2016.

We used logistic regression to estimate diabetes age- and sex-specific prevalence and incidence at each age, including a quadratic term for age and an interaction term for sex. We used SAS SUDAAN to account for the survey sample design and to produce the weighted average marginal estimates.

Mortality Rates

Given the known difficulty of estimating diabetes mortality from death registries ¹⁶, we estimated the age- and sex-specific mortality rates for those with and without diabetes by the formula described by Jacobs et al., 2017 ¹⁷. Briefly, this calculation combines Brazilian population projections and all-cause mortality statistics, publicly available from the National Institute of Geography and Statistics (IBGE) ¹⁸, with the diabetes prevalence estimates from Vigitel for the same years, and the diabetes mortality rate ratio (comparing those with vs. without diabetes). We obtained this age- and sex-specific rate ratio through Cox regression adjusted for BMI, waist circumference, ethnicity, schooling and income, using data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). ELSA-Brasil is a contemporary cohort study of 15105 adults initially aged 35-74 ^{19,20} that ascertained death of participants with and without self-reported diabetes at baseline (2008-2010) through to July, 2018 based on a system of annual telephone follow-up.

We calculated all estimates, apart from the diabetes mortality rate ratio, separately for the years 2011 and 2016, these being years for which we have estimates of diabetes incidence from Vigitel. As our mortality rate ratios are calculated from age 35 to 80, our prevalence and incidence estimates, as well as our main results, are presented for that age range. All analyses and graphs were performed in SAS SUDAAN 9.3 and SAS 9.4 (SAS Institute, Cary NC).

Lifetime Risk and Years of Life Lost

We applied the illness-death model ^{12,21,22} to calculate both the lifetime risk of developing diabetes and the years of life lost due to diabetes. Lifetime risk estimates the risk of developing diabetes up to a certain age, conditional to being alive and diabetes-free until

that age. We applied age- and sex-specific diabetes incidence rates and the mortality rates of the non-diabetic population to this model in order to obtain lifetime risk^{12,21}.

Years of life lost due to diabetes compares the life expectancy of people with and without diabetes, recognizing that some individuals currently without diabetes will develop it in the future, and thereby decrease their overall probability of survival. The survival of people with diabetes estimates the years a person diagnosed with diabetes is expected to live with the condition and is calculated using diabetes mortality rates. The survival of people currently without diabetes utilizes not only the probability of their not dying before reaching given ages, but also the probability of acquiring diabetes at these ages and the probability of surviving with diabetes afterwards. Therefore, to calculate the years of life lost we combined diabetes incidence rate estimates with the mortality rates of those with and without diabetes²².

Both lifetime risk and years of life lost are cumulative estimates calculated by inserting incidence and mortality rates into integrals of functions derived from standard probability theory (Appendix 1)^{12,21,22}. For each sex, starting at age 35, we obtained lifetime risk and years of life lost across age intervals as the cumulative sum of calculations for all individual years of the interval (e.g., estimates to 40 years are the cumulative result of calculations from age 35 to 40).

We estimated uncertainty by randomly sampling from the distributions of the input parameters incidence, prevalence and the mortality rate ratio. We then repeatedly combined these input parameters over different age ranges to calculate the outcomes of lifetime risk, years of life lost, and years expected to live with diabetes²¹. More specifically, we randomly generated a database of 1000 values of diabetes incidence, prevalence and mortality rate ratio for each sex and age between 35 and 80. For this purpose, incidence and prevalence were assumed to follow a binomial distribution and the log mortality rate ratio, which we estimated as the log hazard ratio through Cox regression, a normal distribution. We applied

the prevalence and mortality rate ratios generated to the projections of population size and all-cause mortality rates (national statistics, thus with constant values for each age and sex) to produce diabetes and non-diabetes mortality rate estimates for each of these 1000 sex- and age- specific estimates. Next, through bootstrapping, we randomly sampled, for each sex, 100 datasets containing values for each age, between 35 and 80 years old, of diabetes incidence and diabetes and non-diabetes mortality rates, to calculate, on each of the 100 datasets, the lifetime risk, years expected to live with diabetes and years of life lost. Finally, we took the 2.5th and 97.5th percentile values to be the confidence interval limits. All calculations were programmed with SAS 9.4 using proc IML.

Sensitivity Analysis

In all of the above analyses, we assumed mortality and incidence rates to be constant over time (i.e., for the calculations based on 2016 data, a 35-year-old individual would be exposed, in estimations, to 2016 rates for each age throughout his future lifetime, up to age 80). In a sensitivity analysis we assumed mortality and incidence rates followed trends between 2011 to 2016 into the future. To do this, we first calculated the annualized change in rate seen between these two years. For each age from 36 to 79, we then applied the new expected rates up to the year 2055 (when an individual that was 35 in 2011 would be 79 years old), these being the respective 2011 rate plus the accumulated annualized change in rate expected, assuming linearity. In this way, a 35-year-old was exposed to the 2011 rates, a 40-year-old to the 2016 rates, and so on until age 79, at which the 2055 rates were applied.

Results

For both 2011 and 2016, the incidence of self-reported diabetes was higher in women than in men (Figure 1a). Diabetes incidence rates for 2011 and 2016 were similar, especially in men. However, incidence in 2016 was slightly lower at younger ages and higher at older ages when compared to that of 2011, with this tendency being more notable in women.

Diabetes prevalence rates were based on all the Vigitel participants between the ages of 35 and 80. For this age range, the overall prevalence of known diabetes in 2011 was 8.9% for men and 9.9% for women, and in 2016 12.6% and 13.9%, respectively, being consistently higher at all ages in 2016 for both men and women when compared to 2011 (Figure 1b). The age distribution of mortality for those both with and without known diabetes was similar in 2011 and 2016, however, both mortality rates presented approximately a 2% decrease in 2016 when compared to 2011, and were always lower in women when compared to men (Figure 2).

Table 1 shows lifetime risk of developing known diabetes and the years of life lost due to the condition. In 2016, for individuals at age 35 and without diabetes, the risk of developing diabetes before age 50 was 12.9% (95% CI 8.7% – 16.9%) for women and, 9.0% (95% CI 6.1% – 12.7%) for men. Considering risk up to the age of 80, 41.3% (95% CI 36.7% – 44.4%) of women and 28.0% (95% CI 24.2% – 32.9%) of men would be estimated to have developed diabetes. The estimates to age 80 for 2011 were quite similar: 42.4% (95% CI 37.6% – 47.3) of women and 26.8% (95% CI 21.5% – 32.3%) of men.

While the lifetime risk of developing known diabetes was consistently higher in women, due to their considerably higher incidence of developing diabetes, the years of life lost, being more influenced by the mortality rates estimates, was notably higher in men. Considering life expectancy to 80 years, in 2016 a man diagnosed with diabetes at age 35

would lose 6.2 (95% CI 5.8 – 6.8) years of life and a similarly-aged woman 3.2 (95% CI 2.9 – 3.6) years of life. For 2011, the results are practically identical, with 6.8 (95% CI 6.4 – 7.5) and 3.5 (95% CI 3.4 – 4.0) years of life lost in a 35-year-old man and woman with diabetes, respectively.

Further, based on 2016 data, the expected years lived with diabetes was higher for a women diagnosed with diabetes at age 35 (37.8 years; 95% CI 37.5 -38.2) than for a man (31.6 years; 95% CI 31.2 -32.2), with similar results using 2011 data (37.0 years; 95% CI 36.6 -37.3 and 30.2; 95% CI 29.76 - 30.8), respectively.

In our sensitivity analysis, we estimated the lifetime risk and years of life lost given a dynamic scenario considering a trend to 2056 in incidence and mortality rates based on the change observed from 2011 to 2016. At all ages mortality rate decreased for those with and without diabetes (Figure 2), while diabetes incidence changed differently for those at younger and older ages as seen in Figure 1a. This resulted in an increased lifetime risk for both men and women, reaching risks of 60% and 36% of being diagnosed with diabetes before age 80 respectively. In this scenario, the years of life lost decreases, with a man with diabetes at age 35 losing 5.0 years; a woman, 2.0 years. Considering the increase in incidence and decrease in mortality through time, the years of life lived with diabetes, if diagnosed at age 35, increased to 40.4 years for women and 35.1 years for men.

Discussion

Our results demonstrate, in easily understood terms, the enormous burden diabetes will cause Brazilians in the foreseeable future if the current scenario is maintained. We estimate that, among young Brazilian adults living to age 80, men have more than a 25% risk, and women greater than a 4 in 10 probability of developing diabetes. Women diagnosed with diabetes will lose 3.2 years of life, and men 6.2 years of life to the

complications of the disease. In addition to this loss of life, diabetes will produce an enormous cost in terms of medical care, as, for example, women who develop diabetes at 35 will live, on average, almost four decades with the disease, and men approximately three decades.

Our high lifetime risks for diabetes are similar to estimates from high-income countries. Our findings for Brazilian women are similar to those reported in the United States based on 2000-2011 data, where the estimated lifetime risk was 36.0% for a 40 year old woman ¹¹. For a 40-year-old man, however, the estimates for the United States were considerably higher (37.9% vs. 28.0%) than those we found. Analyses of 1995-2006 Danish data found lifetime risk from birth of approximately 30% and 32% for women and men, respectively ¹². The lifetime risk of a 25-year Australian based on 2000-2005 data was 36.7% for women and 39.9% for men ¹⁰. Regarding low- and middle-income countries, the only estimates of lifetime risk we found were for Mexico, where, based on 2010 data, the risk of developing diabetes throughout life was 57.7% for women and 48.8% for men ¹³, considerably higher than ours estimates and those of high income countries.

Lifetime risk estimates are very sensitive to the estimated rate of incidence. Brazilian men make considerably less use of the health services than women ²³. Since our estimates of diabetes incidence are based on a self-reported diagnosis, our results for men may thus be underestimated. More limited access to primary care and thus diagnostic testing for men in middle-income countries could perhaps explain the findings of higher lifetime risk for women than for men in Mexico and Brazil.

The metric of years of life lost depends basically on mortality estimates. Thus, given increased mortality rates in men than women, the years of life lost due to diabetes we report are higher in men at all ages. In 2016, considering a life expectancy maximum of 80 years old, the loss in expected future life expectancy for a 40-year man with diabetes is almost double that of a similarly-aged women – 6.1 vs. 3.1 years. For 40 year old men and

women in the United States, the numbers of years of life lost were 5.8 (4.6 – 7.1) and 6.8 (6.7 – 7.0), respectively ¹¹. For 45 year old Australian men and women ¹⁰, losses were 5.5 and 4.9 years. While our estimates of years of life lost are smaller than those for Australian and United States women, this could result from estimates being made with data from earlier time periods for these countries – 2000-2011 for the U.S. and 2000-2005 for Australia. All-cause diabetes mortality has decreased notably over recent years in both countries ^{24,25}. Our lower estimate of years of life lost for women than men with diabetes could also result from the relatively increased case detection in Brazilian women. This increased detection, while leading to a greater number of women than men with known diabetes, would result in a less severe disease among many affected women, producing, on average, a lesser impact in terms of YLLs.

Our results for 2016 data, compared to those using 2011, though showing no dramatic change, demonstrate important trends resulting from changes in the underlying inputs of incidence, prevalence and mortality were seen. Consistent with the increasing prevalence of diabetes globally ²⁶, diabetes prevalence in Brazil, as estimated by Vigitel, was much higher in 2016 than in 2011³, while mortality rates, as seen in Figure 2, both for people with and without diabetes, were notably lower. If these trends continue, individuals with diabetes will both live longer and experience more years lived with diabetes-related morbidity. This ensuing morbidity is likely to decrease their quality of life in ways not measured here, consistent with the previously reported increase in years of quality life lost as a result of living with disability caused by diabetes ⁴.

Diabetes incidence at the population level has only been reported, so far, for Brazil, from the Global Burden of Disease (GBD) Study ²⁷. GBD estimates agree in part with our findings based on Vigitel, showing the same trends of decreasing incidence rates for younger women and increasing incidence rates for older individuals over recent years. Coupled with population aging, the lack of a noticeable decrease in diabetes incidence

portends a continuous increase in overall crude prevalence of diabetes in Brazil. Diabetes is considered one of the most important epidemic diseases of the 21st Century ². The gradual but continuous increase in diabetes prevalence and the challenge of reaching good glucose control observed among Brazilian patients ²⁸ raise major concern about the burden it will bring. Of importance, this burden will be expressed not only in terms of suffering of those with diabetes and their families, but also in terms of the economic dampening resulting from the inevitably transfer of societal resources from other uses to support the needed additional health care ²⁹ and the financial viability of both Brazilian private and public health care.

The GDB also estimates the years of life lost due to diseases and risk factors. However, its metric is different, in that disease and risk factor burden are measured as YLLs per a 100,000 population, rather than for just those with the disease. They thus consider both the burden of affected individuals and the prevalence of these individuals in the population. Current GBD projections suggest that, in 2040, diabetes will be the second leading individual cause of YLLs in Brazil. Hyperglycemia (denominated “high fasting plasma glucose” by the GBD), when considered as a risk factor englobing the effects of diabetes and also intermediate states of hyperglycemia, is projected to be Brazil’s 3rd leading risk factor in 2040 in terms of YLLs. Considering all ages, in 2016 hyperglycemia was responsible for 6.5% (5.4% – 7.8%) of all YLLs. By 2040, this fraction of YLLs is estimated to rise to 10.9% (7.4% – 16.1%)³⁰.

Together with these projections, our results sum to highlight the importance of engaging society and government in the task of prevention of diabetes. Given the current lack of emphasis on preventive strategies related to helping individuals lead healthy lifestyles, current health care resources spent on diabetes are almost exclusively for its treatment. Brazil, following the lead of the World Health Organization³¹, adopted in 2011 a broad strategy to confront the challenge of rising non-communicable diseases (NCDs)³²

through both prevention and improved management of those currently with disease. However, worsening risk factor trends, especially of obesity, suggest that much greater effort must be placed in helping Brazilians improve their nutritional habits and increase their physical activity. The implementation of the 2014 Nutritional Guidelines for the Brazilian Population³³ and the recent suggestions from Vigitel results that obesity rates may be stabilizing³⁴ are positive notes in this regard.

The strategy of frequent diagnostic screening to identify high risk individuals followed by coaching to improve lifestyle has been shown to be effective³⁵⁻³⁷ and should be implemented to a greater extent in Brazil. We believe our finding of a high lifetime risk can be used to stimulate individuals to periodically check their glycemic status, and our demonstration of the many YLLs of those with the disease can be used to stimulate those at high risk to undergo the actions necessary to prevent becoming a case. However, the limited population reach and cost of this “screen and treat” strategy mandates that it should be considered a secondary approach^{37,38} with population-wide preventive strategies being the primary ones^{39,40}. Many creative population-based strategies were initiated in Brazil^{41,42}, but incentive for most of them was lost within the disarray in government and economic recession in recent years. We hope that this report, along with the many others highlighting the growing problem of diabetes, will stimulate a renewed discussion of what should be the principal population strategies, how to garner public support for their implementation and how best to go about their implementation.

Potential limitations of our work merit discussion. As previously described, our results are based only on diagnosed diabetes, thus producing conservative estimates. In addition, our incidence analyses are based on age at diagnosis obtained from cross-sectional studies, limiting precision in their estimation. Further, we assumed diabetes incidence and mortality rates to be constant over time. Our sensitivity analysis showed that the alternative dynamic scenario, based on changes in mortality and incidence rates between 2011 and

2016, produced a decrease in the years lost among those with the disease, and concomitantly higher estimates for lifetime risk and a greater number of years lived with diabetes among those diagnosed with the disease. However, it is difficult to know if these observed changes in incidence and mortality, coming from limited data over the relatively short time period of 5 years, are real or just mostly reflect statistical variation in imprecise measures, especially in terms of incidence and prevalence. Another limitation relates to the representativeness of our estimates of mortality rate ratios. Lacking nationally representative data, we used data from the ELSA-Brasil cohort to this end. Though the ELSA-Brasil sample is not representative of the entire Brazilian population, its findings in terms of self-reported diabetes are similar to those of VIGITEL ¹⁹, supporting its use.

In conclusion, while recognizing these limitations, we believe that the adaption of the illness-death model to the Brazilian scenario has allowed us to generate estimates that extend comprehension of the diabetes burden in Brazil. The results, showing new, easily-grasped facets of the diabetes burden at the level of individual Brazilian adults, will hopefully facilitate health education and advocacy for greater attention to the problems caused by diabetes. The breath of burden we show demonstrates the extent to which diabetes is a problem for the whole Brazilian population, and thus requires strong, public, population-based prevention policies. In addition, due to the scarcity of similar results from other low and middle-income countries, where more than 80% of the diabetes burden occurs ²⁶, this work contributes to further understanding of the global diabetes burden.

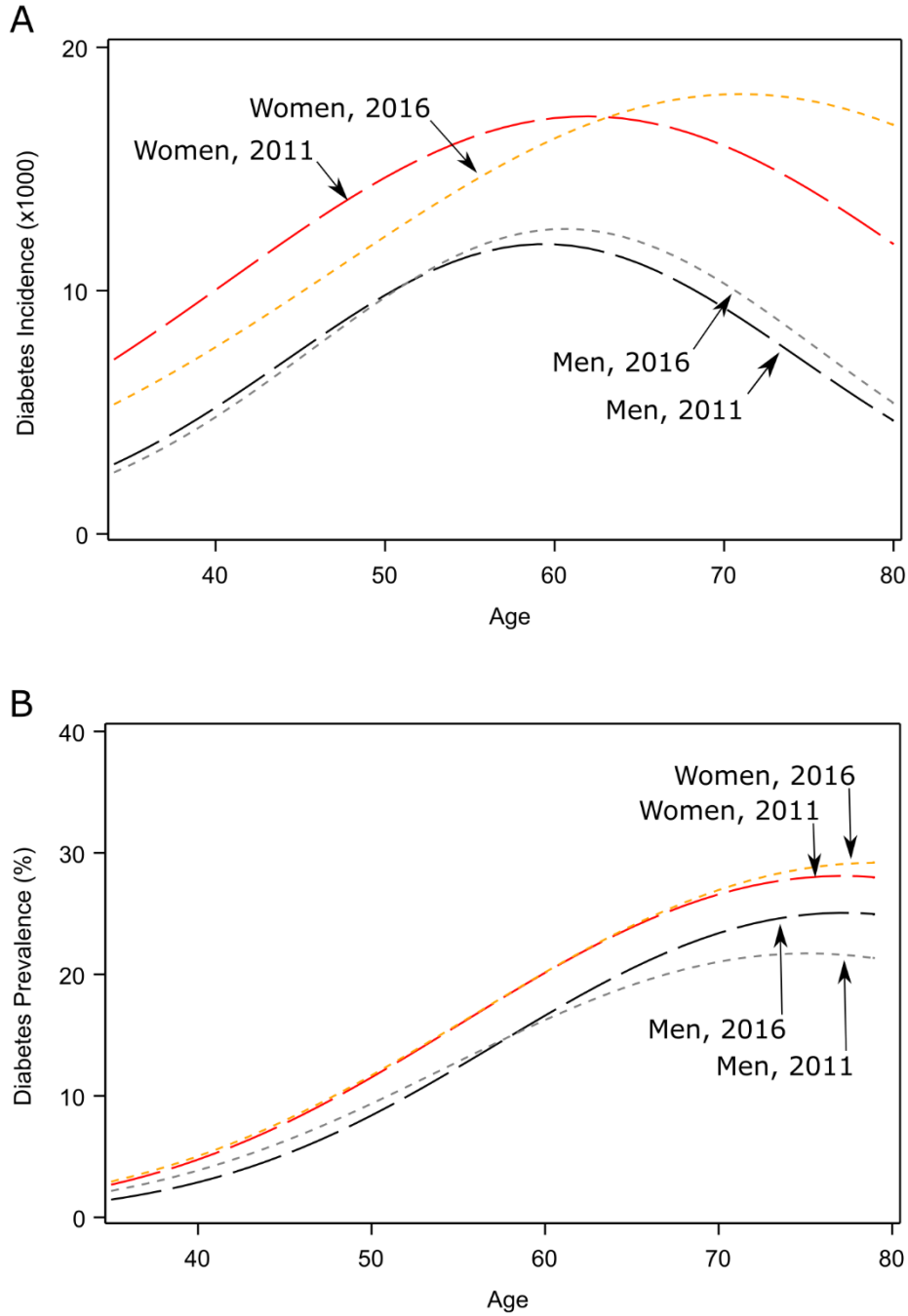


Figure 1. (A) Incidence (per 1000 people) and (B) prevalence (%) of diagnosed diabetes for Brazilian men (black, long dash line for 2011 data; gray, small dash line for 2016 data) and women (red, long dash line for 2011 data; orange, small dash line for 2016 data).

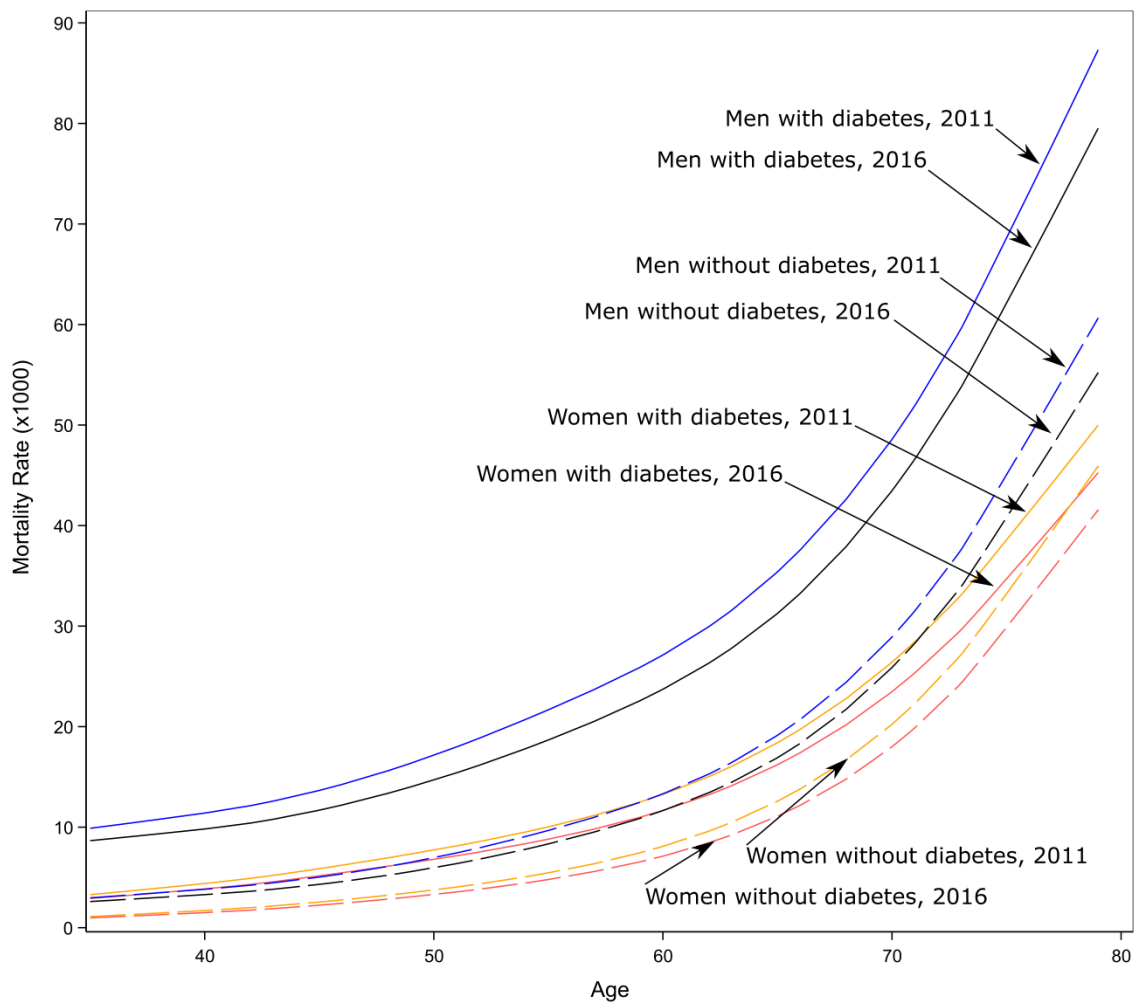


Figure 2. Mortality rate (per 1000 people) of individuals with (solid lines) and without (dashed lines) known diabetes. Men are represented as the blue (2011) and black (2016) lines and women as the orange (2011) and red (2016) lines.

Table 1- Diabetes incidence, lifetime risk (LTR) of developing diabetes and years of life lost (YLLs) due to diabetes and years lived with diabetes. Brazil, 2011 and 2016.

Age	Women 2011				Men 2011			
	Incidence (x1000)	LTR* (%)	YLLs** (years)	YLDs*** (years)	Incidence (/1000)	LTR* (%)	YLLs** (years)	YLDs*** (years)
35	7.17 (2.47-23.31)	-	3.50 (3.35-4.05)	36.96 (36.61-37.34)	3.20 (1.37-7.37)	-	6.83 (6.40-7.53)	30.22 (29.55-30.80)
40	10.03 (4.71-21.26)	5.11 (2.94-7.39)	3.47 (3.20-3.99)	32.02 (31.70-32.39)	5.20 (2.94-9.17)	2.43 (0.52-4.65)	6.73 (6.34-7.43)	25.37 (24.76-25.93)
50	14.65 (10.32-20.96)	16.07 (12.74-19.44)	3.21 (2.92-3.71)	22.50 (22.21-22.81)	9.82 (6.59-14.59)	9.35 (5.25-13.50)	6.02 (5.67-6.55)	16.54 (16.13-17.01)
60	17.09 (12.68-22.99)	27.75 (23.65-32.23)	2.66 (2.46-3.02)	13.70 (13.48-13.95)	11.90 (7.91-17.87)	17.85 (12.75-23.08)	4.66 (4.32-5.02)	9.15 (8.90-9.46)
70	15.96 (10.69-23.75)	37.09 (32.76-42.18)	1.71 (1.55-2.09)	6.02 (5.84-6.17)	9.29 (5.79-14.88)	24.17 (19.10-29.88)	2.70 (2.41-2.93)	3.53 (3.40-3.73)
80	11.91 (4.30-29.10)	42.44 (37.56; 47.26)	-	-	4.66 (1.82-11.87)	26.85 (21.46-32.25)	-	-
Age	Women 2016				Men 2016			
	Incidence (/1000)	LTR* (%)	YLLs** (years)	YLDs*** (years)	Incidence (/1000)	LTR* (%)	YLLs** (years)	YLDs*** (years)
35	5.69 (1.90-12.90)	-	3.15 (2.89-3.56)	37.82 (37.51-38.15)	2.85 (1.25-6.47)	-	6.22 (5.77-6.82)	31.63 (31.20-32.17)
40	7.68 (3.68-15.96)	3.89 (1.55-6.52)	3.12 (2.87-3.51)	32.86 (32.57-33.20)	4.81 (2.81-8.22)	2.22 (0.69-4.59)	6.13 (5.75-6.68)	26.79 (26.34-27.30)
50	12.23 (9.42-17.10)	12.94 (8.73-16.92)	2.89 (2.61-3.23)	23.35 (23.04-23.57)	9.73 (6.78-13.95)	8.96 (6.11-12.71)	5.51 (5.24-5.95)	17.80 (17.47-18.22)
60	16.25 (12.12-21.76)	23.99 (20.51-27.50)	2.39 (2.18-2.67)	14.33 (14.15-14.56)	12.53 (8.21-9.10)	17.87 (13.93-22.46)	4.31 (4.02-4.67)	10.08 (9.87-10.37)
70	18.10 (12.86-25.32)	34.41 (32.58-38.78)	1.57 (1.40-1.81)	6.42 (6.26-6.55)	10.29 (6.49-15.78)	24.91 (19.93-29.79)	2.54 (2.30-2.76)	4.02 (3.90-4.20)
80	16.52 (9.27-30.29)	41.29 (36.70-44.41)	-	-	5.38 (2.45-11.74)	28.00 (24.19-32.87)	-	-

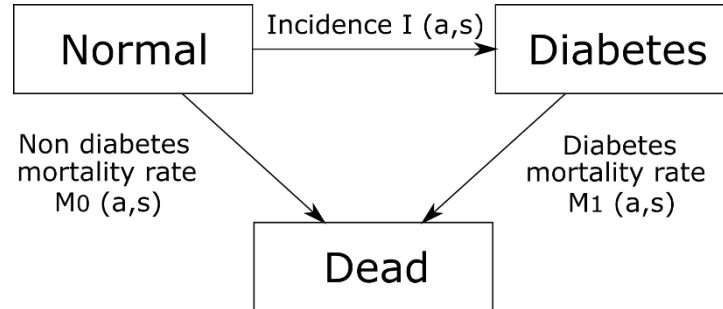
* **LTR:** Lifetime risk: risk of a healthy 35-year-old in develop diabetes before the stated age.

** **YLLs:** Numbers of years lost in comparison to an individual without diabetes, from the stated age up to 80 years.

*** **YLDs:** Years lived with the disease, i.e., expected life years lived with diabetes, when diagnosed at the stated age.

Appendix 1

Cumulative lifetime risk of diabetes, years of life lost and the expected years lived with diabetes were calculated with the Illness-death model (12,21):



For each sex s and age a :

Lifetime risk of developing diabetes, before age a , and conditional to surviving until a , is obtained through the following expression:

$$P_{35}(a) = \int_{35}^a I(t) \times \exp\left(-\int_{35}^t I(u) + M_0(u)du\right) dt$$

Years of life lost is obtained comparing the life expectancy between individuals of same age a , that either develops diabetes (S_1) or remain disease free (S_0).

$$YLL = \int_a^{80} (S_0(t) - S_1(t))dt$$

The expected years lived with diabetes (S_1), from a certain age a , is estimated based on the diabetes mortality rate (M_1):

$$S_1(a) = \exp\left(-\int_a^{80} M_1(u)du\right)$$

The survival of individuals without diabetes (S_0), from a certain age a , is based not only on the non diabetes mortality rate (M_0), but also on the probability of acquiring diabetes in the remaining life time, at a certain age x , and therefore decrease the life expectancy from that moment on:

$$S_0(a) = \exp\left(-\int_a^{80} M_0(u)du\right) + \int_a^{80} I(x) \times \exp\left(-\int_a^x M_0(u) + I(u)du\right) dx \times \exp\left(-\int_x^{80} M_1(u)du\right)$$

References

- 1 Diabetes. World Health Organ. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (accessed Nov 12, 2018).
- 2 Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; **2**: 56–64.
- 3 Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL Brasil 2016: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [Surveillance of Risk and Protective Factors for Chronic Diseases, Vigitel,2016]. Brasília: Ministério da Saúde, 2017 http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2016_fatores_risco.pdf.
- 4 Duncan BB, Schmidt MI, Ewerton Cousin, *et al.* The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr* 2017; **9**. DOI:10.1186/s13098-017-0216-2.
- 5 Damacena GN, Szwarcwald CL, Malta DC, *et al.* The Development of the National Health Survey in Brazil, 2013. *Epidemiol E Serviços Saúde* 2015; **24**: 197–206.
- 6 Schmidt MI, Duncan BB, Ishitani L, *et al.* Trends in mortality due to diabetes in Brazil, 1996–2011. *Diabetol Metab Syndr* 2015; **7**. DOI:10.1186/s13098-015-0105-5.
- 7 Feuer EJ, Wun L-M, Boring CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T. The Lifetime Risk of Developing Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 892–7.
- 8 Edwards A. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ* 2002; **324**: 827–30.
- 9 Narayan KMV. Lifetime Risk for Diabetes Mellitus in the United States. *JAMA* 2003; **290**: 1884.
- 10 Magliano DJ, Shaw JE, Shortreed SM, *et al.* Lifetime risk and projected population prevalence of diabetes. *Diabetologia* 2008; **51**: 2179–86.
- 11 Gregg EW, Zhuo X, Cheng YJ, Albright AL, Narayan KMV, Thompson TJ. Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985–2011: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; **2**: 867–74.
- 12 Carstensen B, Kristensen JK, Ottosen P, Borch-Johnsen K, on behalf of the steering group of the National Diabetes Register. The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetologia* 2008; **51**: 2187–96.
- 13 Meza R, Barrientos-Gutierrez T, Rojas-Martinez R, *et al.* Burden of type 2 diabetes in Mexico: past, current and future prevalence and incidence rates. *Prev Med* 2015; **81**: 445–50.
- 14 Bases de Dados Disponíveis SVS/MS. http://svs.aids.gov.br/bases_vigitel_viva/vigitel.php (accessed Nov 8, 2018).
- 15 Bernal RTI, Iser BPM, Malta DC, *et al.* Surveillance System for Risk and Protective Factors for Chronic Diseases by Telephone Survey (Vigitel): changes in weighting methodology. *Epidemiol E Serviços Saúde* 2017; **26**: 701–12.

- 16 Saydah SH, Geiss LS, Tierney E, Benjamin SM, Engelgau M, Brancati F. Review of the performance of methods to identify diabetes cases among vital statistics, administrative, and survey data. *Ann Epidemiol* 2004; **14**: 507–16.
- 17 Jacobs E, Hoyer A, Brinks R, Kuss O, Rathmann W. Burden of Mortality Attributable to Diagnosed Diabetes: A Nationwide Analysis Based on Claims Data From 65 Million People in Germany. *Diabetes Care* 2017; **40**: 1703–9.
- 18 IBGE :: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <https://ww2.ibge.gov.br/home/default.php> (accessed Sept 15, 2018).
- 19 Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, *et al.* Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol* 2012; **175**: 315–24.
- 20 Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, *et al.* Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol* 2015; **44**: 68–75.
- 21 Brinks R, Hoyer A, Kuss O, Rathmann W. Projected Effect of Increased Active Travel in German Urban Regions on the Risk of Type 2 Diabetes. *PLOS ONE* 2015; **10**: e0122145.
- 22 Carstensen B. Epi: Years of Life Lost (YLL) to disease Diabetes in DK as example (2017). R package version 2.19. Available at <https://mran.microsoft.com/snapshot/2017-04-22/web/packages/Epi/vignettes/yll.pdf>. .
- 23 Boccolini CS, de Souza Junior PRB. Inequities in Healthcare utilization: results of the Brazilian National Health Survey, 2013. *Int J Equity Health* 2016; **15**. DOI:10.1186/s12939-016-0444-3.
- 24 Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Guiver T, Davidson S, Magliano DJ. Mortality Trends Among People With Type 1 and Type 2 Diabetes in Australia: 1997–2010. *Diabetes Care* 2014; **37**: 2579–86.
- 25 Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, *et al.* Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *The Lancet* 2018; **391**: 2430–40.
- 26 Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; **128**: 40–50.
- 27 Institute for Health Metrics and Evaluation IHME. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2011-2016 (GBD 2016) Results. Seattle, United States. 2017. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (accessed Nov 19, 2018).
- 28 Eliaschewitz F, Almeida-Pititto B, Dias ML, Franco de Moraes AC, Ferreira SRG, Franco DR. Type 2 diabetes in Brazil: epidemiology and management. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2015; : 17.
- 29 Bloom, D.E., Cafiero, E.T., Jané-Llopis, E., Abrahams-Gessel, S., Bloom, L.R., Fathima, S., Feigl, A.B., Gaziano, T., Mowafi, M., Pandya, A., Prettner, K., Rosenberg, L., Seligman, B., Stein, A.Z., & Weinstein, C. (2011). The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum. .
- 30 GBD Foresight | IHME Viz Hub. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-foresight/forecasting> (accessed Jan 30, 2019).

- 31 World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases: 2013-2020. 2013
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf (accessed Jan 30, 2019).
- 32 Brazil, editor. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil: 2011-2022, 1a edição. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2011.
- 33 Brazil. Food Agric. Organ. U. N. <http://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/regions/brazil/en/> (accessed Jan 31, 2019).
- 34 Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL Brasil 2017: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [Surveillance of Risk and Protective Factors for Chronic Diseases, Vigitel, 2017]. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf.
- 35 Tuomilehto J, Schwarz P, Lindstrom J. Long-Term Benefits From Lifestyle Interventions for Type 2 Diabetes Prevention: Time to expand the efforts. *Diabetes Care* 2011; **34**: S210–4.
- 36 Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet* 2009; **374**: 1677–86.
- 37 Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 2017; : i6538.
- 38 Roberts S, Barry E, Craig D, Airoidi M, Bevan G, Greenhalgh T. Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open* 2017; **7**: e017184.
- 39 Capewell S, Capewell A. An effectiveness hierarchy of preventive interventions: neglected paradigm or self-evident truth? *J Public Health Oxf Engl* 2018; **40**: 350–8.
- 40 World Health Organization. Best Buys and Other Recommended Interventions for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases Updated (2017) Appendix 3 of the Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020 [Internet]. 2017. Disponível em: http://who.int/ncds/management/WHO_Appendix_BestBuys.pdf. .
- 41 Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome. Balanço das Ações do plano Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional – PLANASAN 2012-2015 [Internet]. 2013. Disponível em: http://www.mds.gov.br/webarquivos/publicacao/seguranca_alimentar/balanco_caisan_2012_2015.pdf. .
- 42 Câmara Interministerial de Segurança Alimentar e Nutricional, Ministério do Desenvolvimento Social e Agrário. Plano Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional - PLANASAN 2016-2019. [Internet]. 2017 Disponível em: http://www.mds.gov.br/webarquivos/arquivo/seguranca_alimentar/caisan/plansan_2016_19.pdf
 ..

Resumo Artigo 2

Introdução: O risco ao longo da vida de desenvolver diabetes e os anos de vida perdidos devido à doença são formas intuitivas de caracterizar a carga de diabetes. Devido à dificuldade de encontrar dados adequados para obter essas estimativas, até agora a carga do diabetes na população brasileira é baseada em sua maioria em dados de prevalência estimada a partir de inquéritos populacionais e de mortalidade baseado de atestados de óbito.

Métodos: Aplicamos o modelo *'illness-death'*. Para o cálculo do risco de vida, introduzimos no modelo a incidência de diabetes e a taxa de mortalidade da população não diabética específicas por idade e sexo. Nos anos de vida perdidos, que comparam a expectativa de vida das pessoas com e sem diabetes, nós também incluímos a taxa de mortalidade dos indivíduos com diabetes. Estimamos a incidência e prevalência do diabetes com base no sistema brasileiro de vigilância de fatores de risco usando dados de 2011 e 2016. Calculamos as taxas de mortalidade combinando a prevalência de diabetes, a mortalidade por todas as causas obtidas nas estatísticas nacionais e a razão de taxas de mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes estimadas na população ELSA-Brasil.

Resultados: O risco de desenvolver diabetes, considerando indivíduos saudáveis aos 35 anos, foi maior em mulheres, enquanto os anos de vida perdidos foram maiores em homens. Os resultados foram bastante semelhantes entre os anos de 2011 e 2016. Para os dados de 2016, uma mulher de 35 anos tem um risco de 41,3% de desenvolver diabetes antes de atingir os 80 anos, nos homens esse risco é de 28%. Considerando uma expectativa de vida de 80 anos para aqueles sem diabetes, um homem diagnosticado com diabetes aos 35 anos perde 6.2 anos de vida, enquanto uma mulher perde 3.2 anos.

Conclusão: Esta abordagem gera estimativas de fácil compreensão que podem ser úteis na educação e na tomada de decisão em saúde. Nos estimamos que 1 em cada 4 homens adultos Brasileiros e mais de 40% das mulheres estão em risco de desenvolver diabetes ao longo da vida, e que, aqueles que são diagnosticados, dependendo da idade, vão sofrer uma perda considerável na sua expectativa de vida. Os grandes riscos e perdas que encontramos enfatizam a importância de políticas eficazes de prevenção.

Conclusões e Considerações Finais

Até o momento, a carga do diabetes no Brasil, assim como na maioria dos países de baixa e média renda, é descrita a partir de estimativas de prevalência, em sua grande maioria auto referida, e estimativas de mortalidade baseadas nas informações de certificados de óbito. Isso ocorre principalmente devido à falta de recursos e consequentemente limitado número de estudos epidemiológicos de representatividade nacional. Os inquéritos populacionais, tais como a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) e o sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) são importantes ferramentas para o conhecimento da carga de doenças crônicas no Brasil, no entanto eles são estudos transversais e não possuem vínculo com o sistema de informação de mortalidade (SIM), sendo assim o uso dos seus dados de forma isolada, aplicando métodos estatísticos convencionais, não nos permite estimar estatísticas mais sofisticadas.

O excesso de mortalidade atribuível ao diabetes estima o número de mortes que poderiam ser evitadas se a taxa de mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes fosse igual. Essa estimativa até o momento não foi calculada para a população brasileira, sendo as principais informações nacionais de mortalidade do diabetes provenientes dos certificados de óbitos. Apesar da melhora no preenchimento dos certificados de óbito e na cobertura do sistema de informação de mortalidade, muitas vezes a informação desses certificados são subjetivas e tendem a subestimar a importância do diabetes como causa do óbito. Isso ocorre principalmente porque a maioria dos indivíduos com diabetes apresentam comorbidades e complicações e, no momento de preencher a causa da morte, as doenças renais ou cardiovasculares geralmente são escolhidas, fazendo com que a contribuição do diabetes muitas vezes não seja reconhecida.

Nesse cenário, o Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), o qual acompanha participantes com e sem diabetes até o óbito, fornece dados importantes e necessários para uma análise epidemiológica de mortalidade do diabetes baseada em dados longitudinais. Apesar da população ELSA ser composta de funcionários públicos de universidades e institutos de pesquisa, com uma média de renda e educação maior que a população brasileira, além de uma maior proporção de indivíduos de etnia branca, quanto à proporção de diabetes auto referida, os resultados são similares àqueles dos inquéritos populacionais. Ainda, as análises realizadas nos dados ELSA para comparar a mortalidade nos indivíduos com e sem diabetes foram ajustadas para considerar não apenas o efeito de renda, nível educacional e etnia, mas também sexo, idade, fumo, IMC e obesidade central, de forma que o efeito do diabetes na mortalidade seja o mais adequado possível para permitir sua aplicabilidade na população brasileira.

No presente trabalho, conseguimos combinar os resultados provenientes do ELSA e da PNS, com estatísticas populacionais provenientes do SIM e do IBGE e, assim, estimar o número absoluto e a proporção de mortes que ocorreram no Brasil em 2013 e que podem ser atribuídas ao diabetes. Ainda, o estudo ELSA-Brasil estima diabetes não apenas auto referida, como também por exames laboratoriais, o que nos permitiu estimar a proporção de diabetes não diagnosticada e sua influência no excesso de mortalidade atribuível ao diabetes.

Nossos resultados demonstram que 65,581 mortes (9% do total de mortes em 2013) poderiam ter sido evitadas se a taxa de mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes fosse a mesma. De acordo com as informações dos certificados de óbito, se considerarmos a causa principal, apenas 5% das mortes são devido ao diabetes, quase 50% menor do que encontramos. Se utilizarmos a informação de todas as linhas do certificado de óbito, ou seja, não apenas a causa principal, mas também todas as causas listadas como contribuintes ao óbito, temos que 10% das mortes relatam o diabetes,

sugerindo que, na ausência de dados epidemiológicos, é mais razoável estimar a mortalidade do diabetes a partir do certificado de óbito completo, e não apenas da causa principal. No entanto, se considerarmos a proporção estimada de diabetes não diagnosticada, a proporção de mortes devido ao diabetes chega a 14% do total de mortes, sugerindo que a carga de mortalidade do diabetes pode ser ainda maior.

A prevalência de diabetes auto referida foi consistentemente maior em mulheres do que em homens, enquanto tanto a mortalidade total, quanto a razão de taxas de mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes foi maior em homens. A carga de mortalidade estimada com uso dos dados da coorte foi maior nos homens (44,591 mortes devido ao diabetes, representando 10.5% do total de mortes em 2013) do que nas mulheres (20,990 mortes, 7.2%). No entanto, quando consideramos a proporção estimada de casos não diagnosticados, a razão de taxa de mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes fica muito semelhante entre os sexos. Nesse cenário, apesar do número absoluto de mortes atribuível ao diabetes ainda ser maior em homens (58,228 em contraste com 44,122 de mortes em mulheres), a proporção de mortes que esses números representam no total é mais elevada em mulheres (15%), do que nos homens (13.7%). Isso ocorre pois, devido a menor diferença na razão de taxas de mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes, o excesso de mortalidade entre indivíduos com diabetes é semelhante entre homens e mulheres, no entanto, a maior prevalência de diabetes nas mulheres faz com que o número de mortos entre as mulheres com diabetes represente uma fração maior do total de mortes. O mesmo comportamento ocorre nas mortes devido ao diabetes relatados nos certificados de óbito, sendo a proporção de mortes atribuíveis ao diabetes sempre maior nas mulheres do que em homens.

Uma possível causa para a maior prevalência de diabetes auto referida em mulheres é o fato de que as mulheres tendem a procurar mais os serviços de saúde, obtendo assim o diagnóstico de diabetes mais frequentemente do que os homens. A

proporção de diabetes não diagnosticada estimada pela população ELSA foi semelhante entre homens e mulheres, no entanto, a população ELSA tem mais acesso à serviços de saúde que a população brasileira. Sendo assim, essa é uma importante limitação do nosso estudo e é possível que os nossos resultados, que já mostram uma carga de mortalidade do diabetes importante, possam estar subestimando o fardo real da doença, especialmente entre os homens. Mesmo com limitações, resultados a respeito da carga de mortalidade do diabetes de representatividade nacional e que não dependam de certificados de óbitos são raros em países de baixa e média renda e são inéditos para a população brasileira, e não apenas eles fornecem mais informações a respeito da atual epidemia de diabetes e obesidade, como também enfatizam a importância e necessidade de um maior esforço por parte do governo e sociedade em ações para combatê-la.

Além da análise de carga de mortalidade do diabetes não baseada em certificados de óbitos, existem atualmente outras estatísticas que além de serem mais sofisticadas que estimativas de prevalência e mortalidade tradicionais, ainda fornecem uma perspectiva de risco única e de fácil compreensão. O risco ao longo da vida de desenvolver diabetes (*lifetime risk*) e os anos de vida perdidos devido ao diabetes (*years of life lost*) são exemplos dessas estatísticas e, justamente por serem de fácil interpretação em uma perspectiva do indivíduo, são especialmente importantes no contexto de saúde pública e de comunicação entre paciente e profissionais da saúde. Estimativas de *lifetime risk* e *years of life lost* estão disponíveis para diversos países desenvolvidos, no entanto, novamente devido a recursos e dados adequados elas são raras para países de baixa e média renda.

Os cálculos de *lifetime risk* e *years of life lost* são construídos a partir da incidência de diabetes e das taxas de mortalidade de indivíduos com e sem diabetes. As taxas de mortalidade utilizadas foram novamente àquelas estimadas pelos dados do ELSA-Brasil. E para estimar a incidência de diabetes auto referido utilizamos os dados do VIGITEL dos

anos de 2011 e 2106. Apesar do VIGITEL ser um inquérito telefônico transversal, nesses dois anos o questionário continha a pergunta 'Com que idade você foi diagnosticado com diabetes', permitindo que considerássemos casos incidentes, aqueles que tinham ocorrido apenas no último ano. Os dados do VIGITEL tiveram resultados de prevalência auto referida semelhantes aos da PNS e observamos nas estimativas de incidência o mesmo comportamento quanto à diferença entre os sexos, com resultados consistentemente mais altos entre as mulheres, resultado esse que provavelmente também está sendo enviesado pela subestimação do diagnóstico de diabetes entre os homens.

De acordo com as nossas estimativas, e com base nos dados de 2016, uma mulher saudável aos 35 anos possui um risco de 41.3% de desenvolver diabetes antes de chegar aos 80 anos. Esse risco é de 28% para homens. Os resultados utilizando dados de 2011 são semelhantes (42.4% mulheres e 26.8% homens). Os anos de vida perdidos devido ao diabetes, no entanto, foram maiores em homens. Com base nos dados de 2016, e considerando uma expectativa de vida de 80 anos, um homem diagnosticado com diabetes aos 35 anos de idade perde 6.2 anos de vida quando comparado com um homem sem diabetes aos 35 anos, considerando que esse homem sem diabetes pode vir a desenvolver a doença em algum momento do restante da sua vida e ter, assim, a sua expectativa de vida diminuída. Para uma mulher diagnosticada com diabetes aos 35 anos a estimativa de perda é de 3.2 anos. Os resultados utilizando os dados de 2011 foram novamente semelhantes, sendo 6.8 e 3.5 os anos de vida perdidos para um homem e uma mulher diagnosticado com diabetes aos 35 anos, respectivamente.

De acordo com a maior incidência de diabetes auto referida e menor mortalidade em mulheres, a estimativa de anos de vida vividos com diabetes também foi maior entre mulheres do que homens. Com base nos dados de 2016, o número de anos esperado de vida para uma mulher diagnosticada com diabetes aos 35 anos é de 37.8 anos, enquanto

para um homem diagnosticado na mesma idade é de 31.6 anos. Utilizando os dados de 2011 essas estimativas foram 37.0 e 30.2 anos para mulheres e homens respectivamente.

Nossas estimativas para as mulheres se assemelham àquelas descritas para outros países, sendo que todos que possuem resultados para essas estatísticas são países desenvolvidos, a exceção do México. No entanto, elas são consistentemente menores para homens, o que novamente sugere nossa subestimação de casos de diabetes auto referidos na população masculina. É interessante observar que os nossos resultados são mais semelhantes aos resultados de países desenvolvidos do que àqueles relatados para o México. A epidemia de diabetes no México é conhecida por ser consideravelmente mais elevada, e as melhorias de qualidade e do acesso aos serviços públicos de saúde pode estar relacionada com as estimativas mais favoráveis no Brasil. No entanto, ainda faltam estudos representativos de outros países de baixa e média renda para podermos entender onde o Brasil se posiciona em um contexto global.

Outra limitação da nossa análise foi considerar que a incidência de diabetes e as taxas de mortalidade se mantinham constantes com o passar do tempo, ou seja, que um indivíduo com 35 anos em 2011, quando chegasse aos 40 anos seria exposto às mesmas estimativas de 2011 e não àquelas de 2016. Por isso, fizemos uma análise de sensibilidade calculando, a partir das diferenças entre a incidência de diabetes e as taxas de mortalidade dos anos 2011 e 2016, qual seria a alteração anual esperada, e então aplicando as estimativas de 2011 para um indivíduo de 35, de 2012 para um indivíduo de 36, e assim sucessivamente até aplicar as estimativas de 2055 para um indivíduo de 79 anos. Nesse cenário com incidência e taxas de mortalidades dinâmicas, onde a incidência diminuiu com o passar do tempo para os mais jovens e aumenta para os mais velhos e a mortalidade diminuiu com o passar do tempo para todas as idades, o *lifetime risk* de desenvolver diabetes, a partir dos 35 e antes dos 80 anos, chegou a 60% e 36%, o *years of life lost* de um indivíduo diagnosticado aos 35 anos diminuiu para 2 e 5 anos e os anos de vida esperados

de um indivíduo diagnosticado aos 35 anos viver com diabetes aumentou para 40.4 e 35.1, para mulheres e homens, respectivamente.

Apesar das limitações desse estudo, especialmente quanto aos dados disponíveis, o esforço dispendido para combinar dados e adaptar os modelos de estimação do excesso de mortalidade, *lifetime risk* e *years of life lost* para o contexto brasileiro trouxe resultados importantes para estendermos a compreensão da carga do diabetes no Brasil e no mundo, uma vez que fornece informações até então raras para países de baixa e média renda. No contexto brasileiro, esses resultados podem ter grande uso nos processos de tomada de decisão, salientando a importância de políticas públicas de prevenção, especialmente quando analisamos a expectativa de vida dos indivíduos com diabetes e como ela aumenta quando consideramos o cenário dinâmico, uma vez que o aumento da incidência do diabetes, a redução na mortalidade e o consequente aumento dos anos vividos com a doença representam um maior tempo de uso dos serviços públicos de saúde para tratar as morbidades e complicações relacionadas ao diabetes.

Nossos resultados podem estimular os indivíduos a procurar os serviços de saúde: os altos riscos encontrados de desenvolver diabetes ao longo da vida podem ser utilizados para aumentar a conscientização sobre a importância do monitoramento glicêmico periódico; os anos estimados de vida perdidos podem estimular aqueles que correm risco de desenvolver a doença a aderir aos programas de prevenção para evitar a progressão para o diabetes. Hoje, no Brasil, a principal estratégia para prevenir o diabetes é identificar e acompanhar indivíduos de alto risco, implementando medidas de mudança de dieta e estilo de vida. Embora esse tipo de programa de prevenção seja conhecido por reduzir a progressão para o diabetes, no Brasil as disparidades entre as regiões são um desafio e as estratégias com abrangência populacional, por possuírem um alcance maior, deveriam ao menos ser implementadas como complementos à prevenção. O Brasil teve muitas iniciativas de programas populacionais de saúde nutricional, mas a falta de financiamento

por parte do governo não permitiu que esses programas atingissem seus objetivos. Esperamos que esses resultados adicionem informações úteis sobre o ônus do diabetes e ajudem na discussão sobre a restauração e implementação de programas de prevenção que foquem na promoção da saúde geral e na prevenção da obesidade, facilitando o acesso a alimentos mais saudáveis, melhorando o ambiente para estimular atividade física e regulação, através de impostos e incentivos econômicos, a qualidade nutricional dos alimentos disponíveis.

Assim, nosso trabalho de produzir melhorias na descrição da carga do diabetes no Brasil nos permite concluir:

- A carga de mortalidade por diabetes com base nas certidões de óbito é subjetiva e subestima o real problema. Um alto excesso de mortalidade foi observado ao usar diabetes autor referido, e quando consideramos o diabetes não diagnosticado, esse número foi ainda maior.

- Embora a carga de diabetes no Brasil já seja alta atualmente, a falta de melhora na incidência e prevalência, juntamente com a redução geral da mortalidade nos últimos anos, resultará em um problema ainda maior no futuro. O aumento nos anos vividos com diabetes representará um custo maior não só na qualidade de vida das pessoas que vivem mais com morbidade e complicações associadas, mas também no serviço de saúde público e privado que terá que alocar seus recursos para tratar essas morbidades e complicações.

- É importante usar todos os dados disponíveis para produzir estimativas de qualidade sobre a carga do diabetes, para que possamos aumentar a conscientização sobre a importância do monitoramento glicêmico periódico, estimular indivíduos de alto risco a aderir a um estilo de vida mais saudável para prevenir a progressão para diabetes e defender investimentos em políticas de prevenção abrangentes.