

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



***“Trabalho noturno e diabetes tipo 2: resultados da linha de base do
Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto ELSA-Brasil”***

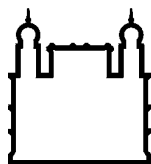
por

Aline Silva-Costa

*Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências
na área de Epidemiologia em Saúde Pública.*

*Orientadora principal: Prof.^a Dr.^a Rosane Härter Griep
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Lúcia Rotenberg*

Rio de Janeiro, maio de 2015.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Esta tese, intitulada

***“Trabalho noturno e diabetes tipo 2: resultados da linha de base do
Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto ELSA-Brasil”***

apresentada por

Aline Silva-Costa

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Frida Marina Fischer

Prof. Dr. José Cipolla Neto

Prof.^a Dr.^a Claudia Medina Coeli

Prof.^a Dr.^a Maria de Jesus Mendes da Fonseca

Prof.^a Dr.^a Lúcia Rotenberg – Segunda orientadora

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

S586t Silva-Costa, Aline
Trabalho noturno e diabetes tipo 2: resultados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto ELSA-Brasil. / Aline Silva-Costa. -- 2015.
147 f. : tab. ; graf.

Orientador: Rosane Härter Griep
Lúcia Rotenberg
Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

1. Diabetes Mellitus Tipo 2. 2. Identidade de Gênero.
3. Trabalho Noturno. 4. Trabalho em Turnos. 5. Glicemia.
6. Estudos Longitudinais. 7. Diabetes Mellitus. 8. Fatores de Risco. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.462

1. INTRODUÇÃO

1.1. APRESENTAÇÃO

A presente tese trata do tema diabetes - doença metabólica multifatorial de evolução crônica, cuja prevalência vem crescendo significativamente - e suas relações com o trabalho noturno, explorando a possível influência modificadora do gênero. O trabalho noturno, cada vez mais frequente na chamada “sociedade 24 horas” é um aspecto que vem sendo investigado como possível fator de risco para o diabetes. Mudanças relacionadas ao comportamento e as alterações na ritmicidade circadiana decorrentes da exposição ao trabalho noturno configuram plausibilidade biológica para a relação entre a exposição e o diabetes. No entanto, as evidências epidemiológicas sobre esta associação ainda são limitadas.

Para atender aos objetivos deste estudo, foram utilizados os dados da linha de base de um estudo epidemiológico multicêntrico realizado no Brasil, o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), que tem como objetivo principal investigar a incidência e os fatores de risco para doenças crônicas, como as doenças cardiovasculares e o diabetes. Essa coorte de 15.105 trabalhadores ativos e aposentados, com idade entre 35 e 74 anos, de seis instituições públicas de ensino e pesquisa do Brasil abrange a realização de diversos exames e a aplicação de questionários nos Centros de Pesquisa alocados em cada uma das seis instituições envolvidas. No ELSA-Brasil são avaliados aspectos da saúde física e mental, informações sociodemográficas, comportamentais, hábitos de vida/saúde e características relacionadas ao trabalho.

A tese é composta por uma introdução em que são apresentados os aspectos conceituais relacionados ao objeto de estudo, com ênfase as informações epidemiológicas acerca das relações entre o trabalho noturno e o diabetes. Em seguida, são apresentados os

objetivos, bem como o capítulo de métodos, que conta com a descrição geral do ELSA-Brasil e com as especificidades do presente estudo. No capítulo de resultados, contemplando os objetivos desta tese, são apresentados três artigos com o detalhamento dos métodos adotados para cada objetivo proposto.

O primeiro artigo, submetido ao *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, teve como objetivo investigar a relação entre os anos de exposição ao trabalho noturno e o diabetes tipo 2 e a tolerância à glicose diminuída. O segundo artigo, em processo de revisão pelo *Journal of Biological Rhythms*, avaliou as associações entre o trabalho noturno e os fatores de risco para o diabetes na população livre da referida doença. Por fim, o terceiro artigo, em versão preliminar, apresenta resultados prévios decorrentes de uma abordagem de modelo com equações estruturais para explorar a relação entre o tempo de exposição ao trabalho noturno e o níveis glicêmicos, investigando o papel da atividade física, da adiposidade e dos triglicerídeos. Os três artigos exploram uma possível influência modificadora do gênero nas relações apresentadas. Por fim, considerações gerais acerca do presente estudo são apresentadas, pautadas nos resultados de cada artigo e na discussão realizada à luz da literatura.

Em anexo encontram-se os questionários utilizados e a carta de aprovação deste estudo emitida pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP.

1.2. O DIABETES MELLITUS (DM) NO MUNDO CONTEMPORÂNEO

1.2.1. Definição, complicações e magnitude do diabetes

O diabetes é uma doença crônica de etiologia múltipla que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o organismo não consegue usar efetivamente a insulina produzida (STUMVOLL et al., 2005). A doença pode se apresentar de quatro formas. O diabetes tipo 1, também denominado diabetes insulino-dependente, caracteriza-se pela falência das células beta pancreáticas, que acomete, com mais frequência, crianças e adolescentes. No diabetes tipo 2, o pâncreas produz insulina, mas há uma incapacidade de absorção pelas células musculares e adiposas. Esse tipo de diabetes é mais comum em pessoas com mais de 40 anos, acima do peso, sedentárias e com hábitos não saudáveis de alimentação (SBEM, 2006). O diabetes gestacional se caracteriza pela hiperglicemia durante a gestação, e por fim, uma classe de diabetes denominada de “outras formas da doença”, que decorre de problemas genéticos relacionados às células beta ou à insulina, da exposição a certos medicamentos e de outras causas desconhecidas (WHO, 2013). A hiperglicemia (glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída) é um aspecto relevante de alteração do metabolismo da glicose no sangue que pode evoluir para o diabetes (WHO, 2013).

No diabetes tipo 2 ocorre resistência à captação de glicose, fazendo com que os níveis de glicose no sangue fiquem elevados. Em condições normais, a insulina exerce a sua ação promovendo a maior captação de glicose pelos tecidos insulino-dependentes. Uma resposta inadequada dos tecidos-alvos (músculos, fígado e tecido adiposo) aos efeitos da insulina pode levar a resistência à insulina. Com o desenvolvimento da resistência à insulina, ocorre uma hiperinsulinemia compensatória. A resposta compensatória do

aumento da secreção de insulina pode manter a glicose em níveis normais. Com o tempo, ocorre a deficiência na secreção de insulina, em função da exaustão da capacidade secretora das células beta pancreáticas, ocasionando a incapacidade de manutenção das concentrações glicêmicas normais. Quando as células beta-pancreáticas não conseguem mais produzir insulina para compensar a baixa sensibilidade dos tecido-alvos, a homeostase é prejudicada, o que leva a intolerância à glicose e, por fim, ao diabetes (WAJCHENBERG et al., 1992).

Embora apresente um forte componente genético, a predisposição ao diabetes tipo 2 (DM2) aumenta com o envelhecimento e com a obesidade, sendo associada à redução na capacidade de liberação pancreática de insulina, resistência à ação periférica da insulina e prejuízo na regulação hepática do controle glicêmico (STUMVOLL et al., 2005). Em adultos, o diabetes tipo 2 é responsável por cerca de 90-95% de todos os casos diagnosticados de diabetes (CDC, 2011).

Para o diagnóstico da doença, em 2006, a OMS em parceria com a Federação Internacional de Diabetes (IDF) definiram como critérios, alterações na glicemia de jejum e na glicemia após ingestão de 75g de glicose oral. Tais critérios definiram a presença de diabetes a partir da glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ ou glicemia de duas horas após sobrecarga de glicose $\geq 200\text{mg/dL}$. A tolerância à glicose diminuída foi definida a partir da glicemia de jejum $< 126\text{mg/dL}$ e da glicemia de 140-199 mg/dL após solução glicosada. Os indivíduos com glicemia de jejum entre 110mg/dL-125mg/dL e glicemia de duas horas após sobrecarga de glicose $< 140\text{mg/dL}$ recebiam o diagnóstico de glicemia de jejum alterada (WHO, 2006).

Além da presença de sintomas clássicos de hiperglicemia, em 2011, a OMS incluiu a avaliação da hemoglobina glicada (HbA1c) – fração da hemoglobina que se liga à glicose

- nos critérios de diagnóstico da doença ($HbA1c \geq 6,5\%$), embora ainda não seja um teste disponível em larga escala (WHO, 2011).

O diabetes pode afetar diversos sistemas no organismo, podendo resultar em complicações graves, tais como doença cardíaca, derrame, cegueira, insuficiência renal e amputação dos membros inferiores. Algumas complicações microvasculares decorrentes da doença podem ser reduzidas a partir do controle glicêmico. Além disso, a detecção precoce e o tratamento das complicações podem impedir a progressão da doença, o que evidencia a necessidade de acompanhamento do indivíduo (CDC, 2011; WAJCHENBERG et al., 1992).

O diabetes e suas complicações têm um significativo impacto econômico tanto para o governo e os sistemas de saúde, quanto para o indivíduo e sua família (ETTARO et al., 2004). Em avaliação sobre a magnitude das hospitalizações relacionadas ao diabetes na rede pública brasileira entre 1999 e 2001, ROSA e SCHIMDT (2008) verificaram que as hospitalizações por diabetes mellitus como diagnóstico principal representavam 13,1%, comprometendo 6,7% dos gastos anuais do Sistema Único de Saúde. O aumento na frequência da doença em todas as faixas etárias, especialmente nas mais jovens, implica consequências negativas na qualidade de vida (SARTORELLI & FRANCO, 2003).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), após 15 anos de diabetes, aproximadamente 10% dos doentes desenvolvem algum prejuízo visual, sendo a retinopatia diabética uma das principais causas de cegueira. A neuropatia diabética afeta cerca de 50% dos diabéticos e em conjunto com problemas circulatórios aumenta o risco de ulcerações nos pés, podendo levar a amputação (WHO, 2009). Os dados brasileiros evidenciam que as taxas de mortalidade por diabetes (por 1000 habitantes) aumentaram de 24,1 em 2006 para 28,8 em 2010 (BRASIL, 2012).

Segundo a OMS, 347 milhões de pessoas no mundo têm diabetes (WHO, 2013). As estimativas apontam que a prevalência global do diabetes deverá aumentar de 8,3% em 2013 para 11,1% em 2033 (IDF, 2013).

De acordo como o Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), entre 2005-2008, 35% dos adultos americanos (20 anos ou mais) e 50% dos idosos apresentaram valores alterados de hemoglobina glicada e glicemia de jejum. Em 2010 26,9% dos idosos (65 anos ou mais) residentes nos Estados Unidos tinham diagnóstico de diabetes (CDC, 2011). No Reino Unido a prevalência de diabetes na população entre 10 e 79 anos aumentou de 2,8% em 1996 para 4,3% em 2005 (GONZÁLEZ et al., 2009). Em 2010, a prevalência de diabetes na cidade de Estocolmo - Suécia foi de 4,6% da população com 18 anos ou mais, o que corresponde a 73 mil habitantes, enquanto em 1990 a prevalência era de 2,8% (ANDERSSON et al., 2014).

WILD et al (2004) a partir de estudo realizado pela Organização Mundial de Saúde estimaram que o Brasil, que em 2000 ocupava o oitavo lugar entre os dez países com prevalências mais elevadas de diabetes, passaria a ocupar a sexta posição em 2030. Segundo a Federação Internacional de Diabetes, as estimativas mais recentes sugerem que no Brasil 11,9 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos têm diabetes, levando o país a ocupar o quarto lugar no número de casos de diabetes no mundo (IDF, 2013).

FREITAS e GARCIA (2012) em estudo seccional realizado a partir dos microdados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), no Brasil, no período 1998-2008, mostraram que o coeficiente de prevalência padronizado de diabetes autorreferido elevou-se de 2,9% para 4,3% no conjunto da população (≥ 18 anos). A prevalência se mostrou maior em mulheres (3,6% em 1998; e 4,9% em 2008) em comparação aos homens (2,3% em 1998; e 3,8% em 2008) e entre os indivíduos com até oito anos de estudo (3,1%

em 1998; e 4,7% em 2008) em relação aos que possuem 12 ou mais anos (2,4% em 1998; e 3,8% em 2008).

A prevalência de diabetes autorreferido numa amostra probabilística da população com mais de 18 anos das capitais brasileiras estimada pela Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) no ano de 2011 foi de 6,3%, sendo de 5,9% entre homens e de 6,6% entre mulheres. A doença foi mais frequentemente relatada com o aumento da idade e entre aqueles com menor escolaridade, sendo a prevalência entre aqueles com até oito anos de escolaridade 51% maior comparada aqueles com no mínimo 12 anos de escolaridade (ISER et al., 2014).

Considerando a predominância dos estudos de prevalência da doença a partir de dados autorreferidos, destaca-se que aproximadamente 50% das pessoas com diabetes desconhecem o diagnóstico da doença (WHO, 2002). Nessa perspectiva, na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) foi observada uma prevalência de 8,8% de diabetes autorreferido na população de trabalhadores entre 35 e 74 anos (DUNCAN et al., 2012). Nesta mesma população, a prevalência de diabetes chegou a 20% quando além da informação autorreferida, alterações bioquímicas relacionadas aos níveis glicêmicos (glicemia de jejum, glicemia de 2h após sobrecarga de glicose e hemoglobina glicada) foram considerados (SCHMIDT et al., 2014).

O número crescente de indivíduos acometidos pela doença tem sido associado às rápidas transformações demográficas e socioeconômicas. A prevalência de diabetes está aumentando em paralelo ao aumento da prevalência de excesso de peso (SCHMIDT et al., 2011), fortemente associada às mudanças negativas na dieta e na atividade física.

1.2.2. Fatores associados ao diabetes

Alguns fatores já são conhecidos como associados ao diabetes, como o envelhecimento, sobrepeso/obesidade, inatividade física, obesidade central (cintura abdominal > 102 cm para homens e > 88 cm para as mulheres), histórico familiar da doença, hipertensão, dislipidemia, diabetes gestacional (WILMOT & IDRIS, 2014; CDC, 2011; SBEM, 2006).

Segundo relatório publicado pela OMS, a prática de 150 minutos por semana de atividade física moderada reduz em 27% o risco de desenvolver diabetes e 44% da carga da doença é atribuída ao sobrepeso e obesidade (WHO, 2009). Como descrito, a obesidade é um importante fator de risco para o diabetes e tem sido apontada como uma epidemia mundial que afeta mais de 30 milhões de pessoas.

Nessa perspectiva, VAZQUEZ et al. (2007) avaliaram a incidência do diabetes em relação ao IMC, à circunferência da cintura e à razão cintura-quadril, por meio de metanálise. O risco relativo foi de 1,87 (IC 95%: 1,67-2,10) para IMC, 1,87 (IC 95%: 1,58-2,20) para circunferência da cintura, e 1,88 (IC 95%: 1,61-2,19) para razão cintura-quadril. Esses resultados destacaram que os três indicadores de obesidade estão, de forma similar, associados à incidência do diabetes, sendo bons preditores da doença (VAZQUEZ et al., 2007).

Na coorte de Framingham, indivíduos obesos também apresentaram maior risco de desenvolver diabetes (OR=6,51; IC95% = 3,85-10,65). A história familiar de diabetes aumentou em 76% e a hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl) aumentou em 78% o risco de desenvolver a doença (WILSON et al., 2007).

Estudo que investigou os fatores de risco para o diabetes na cidade de Estocolmo – Suécia, no período de 1990–2010, mostrou maior frequência da doença entre os homens

(5,4%) que entre as mulheres (3,9%) e, como esperado, a prevalência variou de acordo com a idade e o IMC (ANDERSSON et al., 2014). Em relação à dislipidemia, algumas diferenças entre homens e mulheres também foram observadas quanto à magnitude da associação, sendo os valores elevados de triglicerídeos e LDL-colesterol, e os valores reduzidos de HDL-colesterol associados ao diabetes (SCHROEDER et al., 2014; MOORADIAN, 2009).

Revisão sistemática com metanálise sobre associação entre fumo e incidência de diabetes, mostrou que o tabagismo ativo está associado ao aumento do risco de diabetes. Com uma relação dose-resposta, o risco de diabetes foi maior entre fumantes pesados (≥ 20 cigarros/dia; RR = 1,61; IC95%, 1,43-1,80), seguido por fumantes leves (RR = 1,29; IC95%, 1,13-1,48) e menor entre ex-fumantes (RR = 1,23; IC95%, 1,14-1,33), comparados aos não-fumantes (WILLI et al., 2007). O tabagismo associado à maior prevalência da doença também foi descrito no estudo populacional conduzido por ANDERSSON et al. (2014).

Em outro artigo de metanálise, foi observada associação entre o consumo de álcool e o risco de desenvolver diabetes, sem diferenças em relação às categorias do IMC. Aqueles com consumo de álcool moderado (6-48g/dia) apresentavam um risco reduzido de desenvolver diabetes (30% menor), enquanto aqueles com consumo excessivo de álcool (≥ 48 g/dia) não apresentavam redução do risco (RR=1,04; IC 95% 0,84–1,29), comparados aos que não consumiam álcool (KOPPES et al., 2005).

No que se refere aos estudos brasileiros, estudo prospectivo de base populacional, na cidade de Bambuí - Minas Gerais identificou aumento da prevalência da doença com o envelhecimento, sendo de 14,6% em idosos (60 anos ou mais) e 2,3% em adultos (18 a 59 anos). Neste estudo, a razão cintura/quadril e colesterol elevado (≥ 240 mg/dL) se

mantiveram associados ao diabetes entre os adultos; antecedente familiar de diabetes, razão cintura quadril e triglicerídeos entre 200 e 499mg/dL foram os fatores associados ao diabetes entre os idosos (PASSOS et al., 2005).

Estudo seccional com trabalhadores da indústria metalúrgica e siderúrgica nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro identificou o excesso de peso e as dislipidemias como fatores significativamente associados ao diabetes (MARTINEZ & LATORRE, 2006).

Para investigar a prevalência de diabetes mellitus e fatores associados, estudo epidemiológico em amostra de adultos com 30 anos ou mais, de Ribeirão Preto-SP identificou uma relação dose-resposta para as associações das razões cintura/quadril e cintura/altura com o diabetes. Variáveis como faixa etária, antecedentes familiares de diabetes mellitus e procura por serviços de saúde também foram associadas à prevalência da doença (MORAES et al., 2010).

Para COELI et al (2009), a associação entre a menor posição socioeconômica (escolaridade e renda) e a maior prevalência da doença entre as mulheres, mas não entre os homens, pode ser explicada pelo acesso aos serviços de saúde. Entre eles, a menor posição socioeconômica associada ao uso em menor frequência dos serviços de saúde (comparados às mulheres) levaria à prevalência mais baixa da doença naquele grupo em decorrência de um viés de detecção.

Aliado ao aumento da expectativa de vida, os demais fatores de risco acima descritos contribuem para o aumento em todo o mundo da prevalência de diabetes (ANDERSSON et al., 2014; KNUTSON, 2010; WILD et al., 2004). Em suma, aspectos relacionados ao estilo de vida, como a inatividade física e consumo de alimentos não saudáveis são importantes fatores modificáveis associados ao desenvolvimento do diabetes

tipo 2 (COSTA et al., 2011). Nessa perspectiva, em se tratando de comportamentos que podem influenciar o aumento da prevalência do diabetes, outros aspectos da vida moderna, como aqueles relacionados aos esquemas de trabalho, especificamente o trabalho noturno, vêm sendo estudados como possíveis fatores de risco para a doença (KNUTSON, 2010; WILD et al., 2004), conforme será detalhado a seguir.

1.3. TRABALHO NOTURNO COMO FATOR DE RISCO PARA O DIABETES TIPO 2

1.3.1. Plausibilidade biológica: efeitos negativos do trabalho noturno sobre a saúde

O trabalho noturno existe desde a antiguidade, com a prática de atividades ligadas aos serviços essenciais, como aqueles relacionados à saúde e à segurança. No entanto, foi a partir da Revolução Industrial que a prática do trabalho durante a noite se disseminou em diversos países, já que muitas fábricas passaram a funcionar dia e noite. Dessa forma, houve um aumento da demanda por atividades ininterruptas, com substituição contínua de um trabalhador por outro, de forma a não haver a interrupção do trabalho nas 24 horas do dia, levando aos esquemas de trabalho em turnos (FISCHER, 2004).

A “sociedade 24 horas”, ou seja, a disponibilização de produtos e serviços de forma ininterrupta tem crescido nas últimas décadas, impulsionada pela economia globalizada, que levou a um incremento de atividades no setor de serviços, particularmente nas empresas com o uso da internet para manter seus negócios. O *e-business* criado com os serviços da internet, bem como o aumento das corporações internacionais que têm escritórios e serviços em vários países do mundo, foi um importante passo para a expansão do trabalho não diurno (PRESSER, 1999) e, em muitas situações, com consequente prolongamento do turno de trabalho.

O trabalho em turnos é caracterizado como aquele que ocorre em qualquer horário que não seja um horário diurno usual, qual seja, de 8h00 ou 9h00 até 17h00 ou 18h00 durante os dias da semana. Os trabalhadores podem ser alocados em turnos fixos, em que atuam sempre no mesmo horário, ou em turnos alternantes ou de rodízio, em que não se mantém um horário constante, ora trabalha durante o período do dia (manhã e/ou tarde) ora trabalha à noite, segundo escala pré-estabelecida. Outra modalidade de trabalho em turnos é classificado como irregular, em que os horários de início e fim da jornada são variáveis, sem obedecer a um esquema predeterminado. A legislação brasileira considera como trabalho noturno aquele realizado entre 22 horas de um dia e 5 horas do dia seguinte (FISCHER, 2004).

Trabalhar à noite implica contrariar a organização temporal biológica, além de afetar o padrão da vida social, em que as atividades se concentram durante o dia. Em outras palavras, trabalhar à noite implica dificuldades a serem enfrentadas por aqueles que devem permanecer acordados em períodos que naturalmente deveriam ser dedicados ao sono (ARENDT, 2010; COSTA, 2004).

Nessa perspectiva, o trabalho noturno vem sendo apontado como possível fator de risco para diversas doenças, como as cardiometabólicas (WANG et al., 2011) dada a sua influência negativa nos aspectos relacionados à fisiologia humana, aos comportamentos e estilo de vida e aos fatores sociotemporais (KNUTSSON, 2003).

No que se refere às consequências fisiológicas da exposição ao trabalho noturno, as alterações no ciclo sono-vigília são estressores importantes que influenciam a regulação endógena humana, já que ficar acordado durante a noite e tentar dormir durante o dia não é uma condição fisiológica natural dos seres diurnos (COSTA, 2010).

O sono é considerado um processo ativo, ligado funcionalmente à vigília, com a qual constitui o ciclo vigília-sono (BENEDITO-SILVA, 2008). A alternância entre a vigília e o sono é um evento fisiológico que se repete a intervalos aproximados de 24 horas, caracterizando os chamados ritmos circadianos (MARQUES & MENNA-BARRETO, 1997). Estes ritmos são objeto de estudo da cronobiologia, que também estuda outras funções que se alteram a intervalos regulares, como a temperatura, a secreção de hormônios como cortisol, melatonina, hormônio do crescimento, insulina, entre outros (CIPOLLA-NETO et al., 1988).

O ritmo da secreção da melatonina é gerado por uma estrutura do sistema nervoso central denominada núcleo supraquiasmático. A secreção apresenta um pico de 3-5 horas após o início do sono, no período de escuro, sendo quase nula durante o período claro do dia, o que é conceituado pela cronobiologia como sincronização entre o ritmo da melatonina e o ciclo claro-escuro ambiental. Receptores de melatonina encontrados por todo o corpo, incluindo células das ilhotas pancreáticas, refletem os efeitos da melatonina sobre as funções fisiológicas, tais como no metabolismo energético e na regulação do peso corporal (TSANG et al., 2014; CLAUSTRAT et al., 2005). O cortisol, hormônio que também segue uma ritmicidade circadiana, apresenta um padrão diurno. O início do sono exerce um modesto efeito inibitório na secreção de cortisol, sendo os despertares noturnos consistentemente seguidos por um pulso na secreção de cortisol (LEPROULT et al., 1997). A privação de sono, condição frequente entre os trabalhadores noturnos, tem sido associada ao aumento dos níveis noturnos de cortisol, um antagonista de insulina (GANGWISCH, 2009). Especificamente em relação à insulina e à glicose, estudos demonstraram que os ritmos diários de secreção de insulina apresentam valores mais elevados no início da manhã. Observa-se também elevação da glicose sanguínea antes do

despertar, sendo que a disponibilidade de glicose apresenta variação circadiana (BAILEY et al., 2014). Estes diversos ritmos estabelecem relações temporais entre si, resultando em uma ritmicidade coordenada da fisiologia do organismo.

Para exemplificar esta coordenação, MENNA-BARRETO (2004) descreve a cadeia de eventos que ocorre no final de uma noite de sono. Aproximadamente duas horas antes do despertar, a temperatura central alcança seus valores mais baixos, no momento em que o cérebro deflagra o processo de produção de cortisol pelas glândulas adrenais, que se expressa pelo aumento da concentração desse hormônio no sangue. Neste momento a temperatura central tende a elevar-se e aumenta a probabilidade do despertar. Essa sequência de eventos repete-se a cada dia e sua integridade assegura um despertar de boa qualidade, principalmente pelos efeitos do cortisol na mobilização das reservas de glicose (MENNA-BARRETO, 2004). A elevação da glicose sanguínea antes do despertar provavelmente funcionaria como uma antecipação à demanda energética aumentada ao despertar (BAILEY et al, 2014). Assim, a preparação que antecede o despertar garante a oferta da energia necessária para a atividade motora que acompanha a vigília (MENNA-BARRETO, 2004). Entende-se, portanto, que o ciclo vigília-sono, bem como diversos ritmos hormonais, mantém uma relação estreita com os ciclos ambientais, de forma que o organismo humano tem a capacidade de se antecipar às mudanças regulares no ambiente.

Considera-se, portanto, que a adaptação do organismo humano ao ciclo claro-escuro ambiental foi desenvolvida ao longo do processo de adaptação biológica. Em função da regularidade e previsibilidade dos ciclos ambientais, foram desenvolvidos mecanismos de regulação temporal que permitem, por exemplo, que o corpo se prepare fisiologicamente para as atividades segundo um padrão diurno (MENNA-BARRETO, 1988).

Em síntese, fatores que impliquem alterações nos horários de atividade/repouso, como a prática do trabalho noturno, podem alterar a ritmicidade do organismo e a cascata de ritmos biológicos deixa de estar sincronizada com o ambiente externo (HAUS & SMOLENSKY, 2006).

Com essas alterações nos horários de atividade/repouso, em função do trabalho noturno, comportamentos relacionados à saúde, tais como alimentação, atividade física, consumo de cigarros e álcool, além da redução do tempo disponível para o próprio cuidado também tendem a ser alterados.

No que se refere aos padrões alimentares, trabalhadores noturnos frequentemente apresentam mudanças tanto nos horários, quanto na frequência das refeições, com lanches realizados durante a jornada de trabalho (COSTA, 2010). Neste sentido, as alterações nos horários das refeições e a maior frequência de ingestão de alimentos afetariam a ritmicidade interna do organismo, ou seja, o trabalho noturno causa um conflito entre os horários das refeições socialmente determinados e os ritmos circadianos da fome e saciedade (LOWDEN et al., 2010). A explicação fisiológica deste fenômeno pressupõe que a vigília noturna em consequência do trabalho resulta na redução dos níveis de leptina e aumento dos níveis de grelina, além de outros hormônios e neuropeptídeos envolvidos na regulação do apetite (SPIEGEL et al., 2004). Essa relação pode ser parcialmente explicada pelo efeito da restrição do sono na ativação do sistema nervoso simpático que inibe a secreção de leptina pelos adipócitos (SANDOVAL & DAVIS, 2003). Assim, as alterações nos níveis de grelina e leptina, contribuem para o aumento do apetite, o que explicaria o maior número de refeições entre os trabalhadores noturnos.

Além disso, o teor nutricional das refeições realizadas pelos trabalhadores noturnos também deve ser considerado. Embora os trabalhadores noturnos não apresentem

diferenças significativas quanto ao total de calorias consumidas quando comparados aos trabalhadores diurnos, as refeições daqueles tendem a apresentar maior quantidade de gorduras e carboidratos (COSTA, 2010; LOWDEN et al., 2010). Discute-se que a dieta rica em carboidratos e gorduras esteja relacionada à ingestão de alimentos de fácil e rápido preparo, como estratégia adotada pelos trabalhadores para lidar com a sonolência durante a jornada de trabalho noturno (LOWDEN et al., 2010)

Assim, esses problemas em relação à alimentação, aliado à baixa qualidade e a curta duração do sono entre os trabalhadores noturnos promovem um desequilíbrio hormonal, favorecendo o desenvolvimento da obesidade e com consequentes alterações negativas no perfil lipídico (MOTA et al., 2014; ANTUNES et al., 2010).

Ainda no que se refere às características comportamentais dos trabalhadores noturnos, associações do trabalho noturno com o tabagismo, a inatividade física e o consumo excessivo de álcool já foram descritas (CARUSO 2014; FROST et al., 2009). A redução da prática de atividade física parece está relacionada à fadiga decorrente do trabalho e também à dificuldade que esses trabalhadores encontram para participar de grupos de atividades esportivas que apresentam regularidade (van DRONGELEN et al., 2012).

Por fim, destaca-se que o trabalho noturno pode interferir nas relações familiares e na vida social, já que os trabalhadores noturnos apresentam maior dificuldade para conciliar os horários de trabalho com as atividades sociais. Isso pode contribuir para o estresse psicossocial e doenças psicossomáticas (COSTA, 2010).

Como ilustrado por KNUTSSON (2003) na Figura 1, o trabalho em turnos levaria a um desajuste dos ritmos circadianos que, por conseguinte, pode levar à dessincronização interna do organismo, que corresponde a alterações na organização temporal entre os

ritmos, o que aumentaria a suscetibilidade a doenças. O trabalho em turnos também pode levar a alterações nos padrões sociotemporais, levando a mudanças no estilo de vida (dieta, atividade física e tabagismo), e também ao aumento do estresse, contribuindo para o desenvolvimento de algumas doenças (KNUTSSON, 2003).

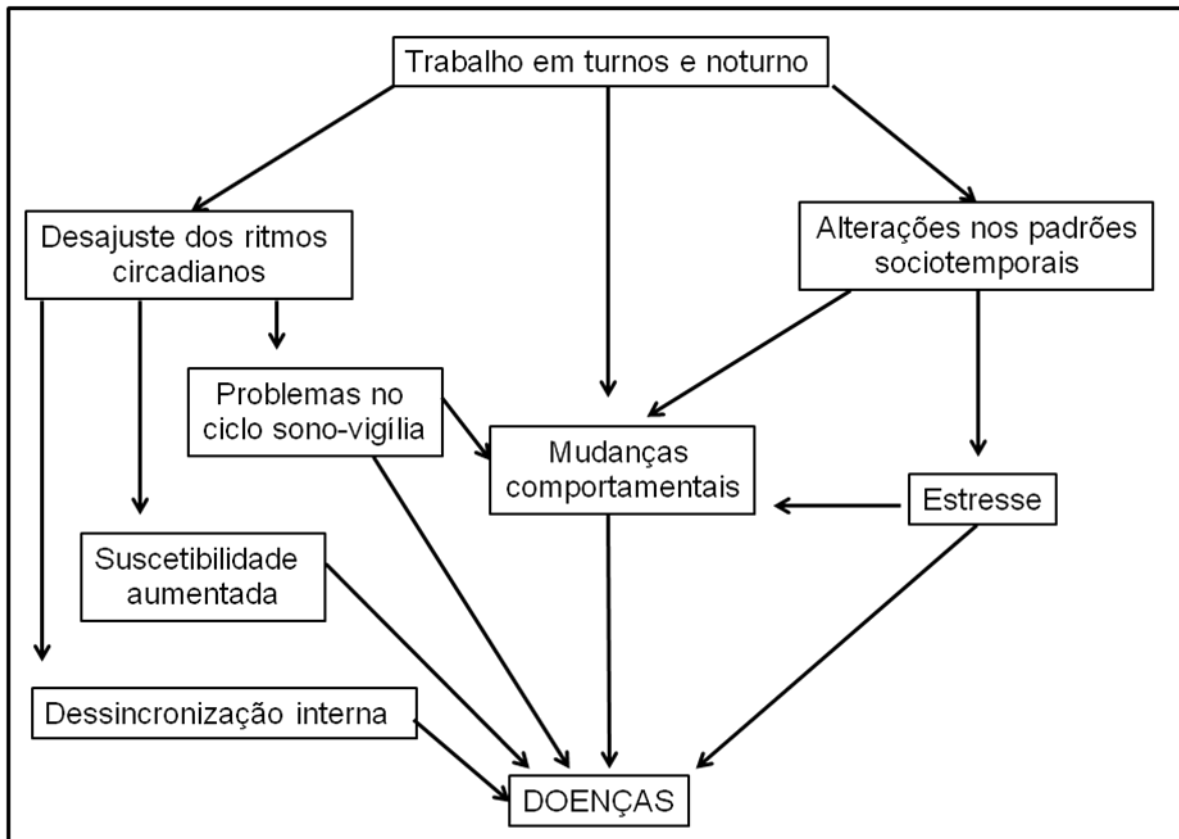


Figura 1: Modelo adaptado de Knutsson (2003) - influência do trabalho noturno na alteração dos ritmos circadianos, contribuindo para o desenvolvimento de algumas doenças.

Dessa forma, como apresentado, o desajuste entre os ritmos circadianos e os fatores ambientais está associado a alterações das funções psicofisiológicas (PRESSER, 1999). Jornadas de trabalho realizadas no turno da noite estão associadas a várias patologias, como o aumento do risco cardiovascular e metabólico (MORRIS et al., 2012), dadas as relações entre o esquema de trabalho e diferentes mediadores fisiológicos e comportamentais (WANG et al., 2011; KNUTSSON, 2003). Como exemplos, o estudo de

TUCHESEN et al (2006) apontou que o risco de problemas cardiovasculares era 33% maior entre os trabalhadores em turnos comparados aos trabalhadores do turno diurno, após ajuste por outros fatores ocupacionais. SOUZA et al (2015) também encontraram associação entre a exposição ao trabalho em turnos e o aumento da pressão arterial. Estudo de coorte com uma população de jovens trabalhadores mostrou que a incidência acumulada de síndrome metabólica foi de 9,0% entre os trabalhadores noturnos e de 1,8% entre os trabalhadores diurnos (PIETROIUSTI et al., 2010). Aspectos específicos relacionados ao diabetes serão apresentados a seguir.

1.3.2. Plausibilidade biológica: especificidades relacionadas ao diabetes tipo 2

Conforme exposto no item anterior, diferentes aspectos relacionados ao trabalho noturno podem predispor o indivíduo ao desenvolvimento de algumas doenças. O artigo de revisão de PUTTONEN et al. (2010) fornece um detalhamento do modelo já apresentado, proposto por KNUTSSON (2003), a respeito das três possíveis vias pelas quais o estresse circadiano devido ao trabalho noturno influenciaria as doenças cardiometabólicas. Destaca-se que para efeito da presente tese, atenção especial é direcionada ao diabetes como desfecho de interesse.

Dessa forma, como ilustrado na Figura 2, a primeira via se refere aos mecanismos psicossociais relacionados ao estresse no trabalho, o que inclui o conflito trabalho-família e as dificuldades para se recuperar do esforço causado pelo trabalho. A segunda via descreve os mecanismos fisiológicos relacionados à inflamação, à coagulação do sangue, à pressão arterial, à ativação do sistema nervoso autônomo e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Por fim, a terceira via abrange os fatores comportamentais como o sedentarismo, o ganho de peso, as alterações nutricionais, o tabagismo, bem como a duração e a qualidade do

sono estariam interligados favorecendo o desenvolvimento da doença. É importante destacar que essas três vias se interrelacionam, o que pode pontencializar a resposta final, isto é, o desenvolvimento da doença (PUTTONEN et al., 2010).

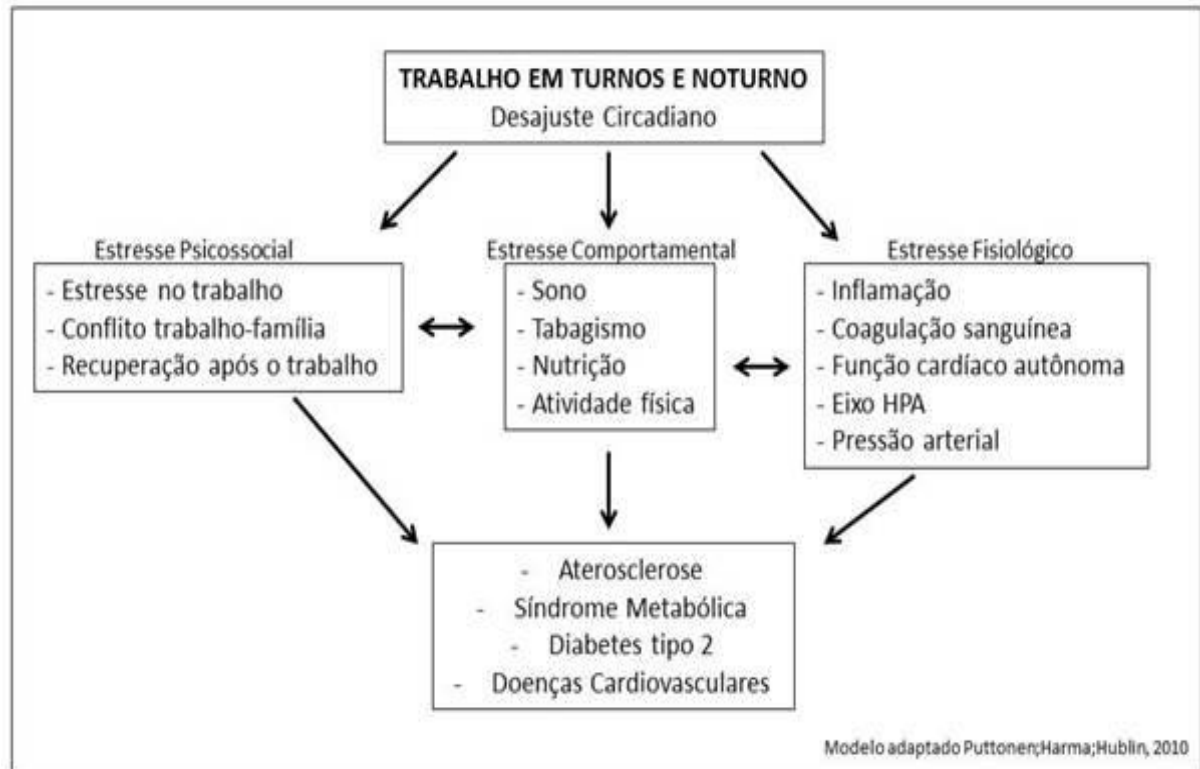


Figura 2: Modelo adaptado de Puttonen et al (2010) - vias pelas quais o estresse circadiano devido ao trabalho em turnos influencia as doenças cardiometabólicas.

Em outras palavras, de acordo com este modelo hipotético, o contínuo estresse circadiano decorrente dos esquemas de trabalho e dos fatores psicossociais no trabalho pode causar liberação excessiva de cortisol, catecolaminas e interleucinas, que concomitante à elevação das concentrações de insulina, levariam à acumulação da gordura abdominal, a resistência à insulina e a alterações lipídicas. Além do aspecto relacionado aos horários anormais de alimentação, com reflexo na dificuldade de absorção dos nutrientes das refeições realizadas durante a noite (LOWDEN et al., 2010), o consumo alimentar com alto teor calórico, sedentarismo e tabagismo são hábitos de saúde não

saudáveis mais frequentes entre os trabalhadores noturnos comparados aos diurnos (WANG et al., 2012; LOWDEN et al., 2010). Assim, de forma indireta, os horários de trabalho aumentariam o risco de ganho de peso e obesidade (SOLOVIEVA et al., 2013; ANTUNES et al., 2010), condição já fortemente estabelecida como de maior risco para o desenvolvimento do diabetes.

No que se refere às alterações hormonais, ressalta-se que a melatonina também está associada ao controle circadiano do metabolismo energético, sendo o seu padrão diário de liberação importante para manter a sincronização circadiana entre o ritmo de atividade/alimentação e repouso/jejum. Dessa forma, as alterações no perfil da melatonina em decorrência do trabalho noturno, incluem reduções da leptina, bem como aumentos na glicose pós-prandial e insulina, o que pode contribuir para a intolerância à glicose e a resistência à insulina (CIPOLLA-NETO et al., 2014). Em condições normais, o período de vigília está associado à alta sensibilidade à insulina e tolerância à glicose, com elevada secreção de insulina. No período de sono, caracterizado por jejum prolongado, ocorre resistência à insulina e secreção de leptina. Embora os níveis de glicose e insulina estejam relacionados à alimentação, existe uma variação circadiana, que indica também a participação de fatores endógenos, como a melatonina, que funcionaria como um mediador na regulação dos níveis sanguíneos de glicose e insulina. Portanto, a ausência ou diminuição de secreção de melatonina, em decorrência, por exemplo da exposição ao trabalho noturno, altera essa organização temporal das funções metabólicas (CIPOLLA-NETO et al., 2014).

Apesar da plausibilidade biológica, os estudos conduzidos com vistas a explorar a relação entre o trabalho noturno e o diabetes ainda são inconsistentes, como concluiu WANG et al (2011) em artigo de revisão. De acordo com os autores, as evidências desta

associação são limitadas e a interpretação dos resultados não é simples. Os autores destacam que os estudos incluem uma caracterização inadequada e não padronizada dos esquemas de trabalho (frequência, duração, padrão dos turnos), além de haver inconsistência quanto ao papel de potenciais confundidores e ênfase em resultados positivos, embora não significativos, conforme será apresentado no capítulo a seguir (WANG et al., 2011).

1.3.3. Estudos epidemiológicos sobre o trabalho em turnos/noturno e o diabetes tipo 2

O quadro abaixo sintetiza os artigos que analisaram as relações entre os esquemas de trabalho e o diabetes.

Quadro 1: Estudos sobre as relações entre trabalho em turnos e o diabetes tipo 2.

AUTOR E TÍTULO	OBJETIVO	POPULAÇÃO	RESULTADO PRINCIPAL	CONCLUSÃO PRINCIPAL
Estudos Longitudinais				
Vimalananda et al. Night-shift work and incident diabetes among African-American women, 2015.	Avaliar a relação entre trabalho noturno e a incidência de diabetes tipo 2 em mulheres afro-americanas.	Seguimento de 8 anos com 28041 mulheres. EXPOSIÇÃO: Você já trabalhou no turno noturno(00h-08h)? Quantos anos você trabalhou à noite? Nunca;1-2 anos, 3-9anos, ≥10anos.	Hazard ratios (IC95%) = 1,17 (1,04- 1,31) para 1–2 anos de trabalho noturno, 1,23 (1,06, 1,41) para 3–9 anos e 1,42 (1,19- 1,70) para ≥10 anos, comparada às mulheres que nunca trabalharam à noite. Análises ajustadas por idade, história de diabetes, escolaridade, situação socioeconômica, IMC e estilo de vida.	A duração da exposição ao trabalho noturno aumenta o risco de diabetes tipo 2, sendo parcialmente explicada pelo estilo de vida e o IMC.
Eriksson et al. Work stress, sense of coherence, and risk of type 2 diabetes in a prospective study of middle-aged Swedish men and women, 2013.	Investigar a associação entre fatores estressantes do trabalho (alta demanda, baixo poder de decisão, estresse, trabalho em turnos e longa jornada) e pre-diabetes e diabetes tipo 2.	Coorte de 3205 mulheres e 2227 homens com idade entre 35–56 anos. Seguimento de 8-10 anos. EXPOSIÇÃO: Você trabalha em turnos? Sim ou Não.	Odds ratio (IC 95%) = > Entre os homens= 0,8(0,4-1,7). Entre as mulheres= 1,9 (0,8-4,4). Análises ajustadas por idade, escolaridade, estresse psicossocial, história de diabetes, IMC, atividade física, fumo e estado civil.	O trabalho em turnos deve contribuir para o desenvolvimento de diabetes apenas entre as mulheres.
Pan et al. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women, 2011.	Examinar a relação entre o tempo de exposição ao turno noturno alternante e a incidência de diabetes tipo 2 em duas coortes de mulheres nos EUA: Nurses' Health Study (NHS) I e NHS II, com 18–20 anos de seguimento. Avaliar se a duração do trabalho em turnos está associada ao ganho de peso.	NHS I: 28.367 nunca trabalharam a noite e 40.902 trabalhadores do turno noturno alternante. NHS II: 41.084 nunca trabalharam a noite e 66.831 trabalhadores do turno noturno alternante. EXPOSIÇÃO: Quantos anos você trabalhou no turno noturno alternante (no mínimo 3 noites por mês)?	Hazard ratios (IC95%) = 1,05 (1,00-1,11), 1,20 (1,14-1,26), 1,40 (1,30-1,51) e 1,58 (1,43-1,74) para participantes com 1-2, 3-9, 10-19 e ≥20 anos de trabalho noturno, respectivamente, comparadas as diurnas. Análises ajustadas por idade, raça/cor, história de diabetes na família, fumo, álcool, atividade física, uso de aspirina, menopausa, uso de hormônios, contraceptivo oral, dieta.	Longos anos de experiência no trabalho noturno estão associados ao diabetes em mulheres.

AUTOR E TÍTULO	OBJETIVO	POPULAÇÃO	RESULTADO PRINCIPAL	CONCLUSÃO PRINCIPAL
Suwazono et al. Shiftwork and impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers, 2009.	Avaliar o efeito do trabalho em turnos nos níveis de hemoglobina glicada.	Coorte com 7104 sujeitos acompanhados por 14 anos. 4219 eram trabalhadores diurnos e 2885 eram trabalhadores em turnos. EXPOSIÇÃO: Trabalhador diurno fixo e trabalhador em turno alternante (5 dias de trabalho e 2 dias de folga, seguidos de 5 tardes de trabalho e 1 folga, seguido de 5 noites de trabalho e 2 folgas). Turnos diurno, vespertino e noturno começavam 7h, 15h e 23h, respectivamente.	Trabalho em turnos foi significativamente associado à hemoglobina glicada. Odds ratio (IC95%) = 1,35 [1,26–1,44], 1,29 [1,19–1,40], 1,23 [1,11–1,37], 1,19 [1,03–1,36]) para aumento de 10%, 15%, 20% e 25% nos níveis de hemoglobina glicada. Análises ajustadas por idade, atividade física, fumo, álcool, IMC, pressão arterial, colesterol, creatinina, ácido úrico, alanina aminotransferase e Gama Glutamil Transferase.	Trabalho em turno alternante é um fator de risco consistente para problemas no metabolismo da glucose. O aumento do tempo de exposição ao trabalho em turnos aumenta a chance de apresentar o desfecho.
Nabe-Nielsen et al. Cardiovascular risk factors and primary selection into shift work, 2008.	Avaliar se futuros trabalhadores em turnos diferem de futuros trabalhadores diurnos em relação aos fatores de risco cardiovascular.	Estudantes (N=2870) que engajaram no setor de saúde. 1483 trabalhavam de apenas durante o dia. EXPOSIÇÃO: Qual é o horário que você geralmente trabalha? Diurno fixo; Vespertino fixo; Noturno fixo; Dia e tarde alternantes; Tarde e noite alternantes; Dia, tarde e noite alternantes.	Odds ratio (IC95%) = 0,88 (0,46–1,70), 0,98 (0,29–3,31), 0,95 (0,47–1,90) e 0,74 (0,30–1,80), para os turnos da tarde, noite, dia/tarde e dia/tarde/noite, respectivamente. Análises ajustadas por idade, gênero, escolaridade, situação conjugal, ocupação do pai, experiência no setor de cuidado de idosos, auto-eficácia.	Não houve associação entre o turno de trabalho e diabetes.
Kroenke et al. Work characteristics and incidence of type 2 diabetes in women, 2007.	Investigar prospectivamente a relação entre as características do trabalho e a incidência de diabetes tipo 2 em 62.574 mulheres.	População do Nurses' Study II, composta por 62.574 mulheres. EXPOSIÇÃO: Quantos anos no total você trabalhou no turno noturno alternante?	Risco relativo (IC95%) = 0,87 (0,64, 1,17), 1,04 (0,77, 1,40), 1,50 (1,10, 2,05) e 1,41 (0,96, 2,06) para 1-2 anos, 2-5 anos, 5-10 anos e mais de 10 anos de exposição ao trabalho noturno, respectivamente, comparado aos não expostos.	Há associação entre turno noturno rotativo e diabetes mediada pelo ganho de peso.

AUTOR E TÍTULO	OBJETIVO	POPULAÇÃO	RESULTADO PRINCIPAL	CONCLUSÃO PRINCIPAL
Suwazono et al. Long term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers, 2006.	Investigar o efeito de turnos alternantes no desenvolvimento de diabetes em trabalhadores japoneses, no período entre 1991 e 2001.	Trabalhadores diurnos (3203) e um grupo de trabalhadores em turnos alternantes (n = 2426). EXPOSIÇÃO: Idem - Suwazono et al, 2009. Trabalhador diurno fixo e trabalhador em turno alternante (5 dias de trabalho e 2 dias de folga, seguidos de 5 tardes de trabalho e 1 folga, seguido de 5 noites de trabalho e 2 folgas).	Odds ratio (IC95%) = 1.35 (1.05-1.75) para trabalhadores em turnos comparados aos diurnos fixos. Análises ajustadas por idade, atividade física, fumo, álcool, IMC, pressão arterial, colesterol, creatinina, ácido úrico, alanina aminotransferase e Gama Glutamil Transferase.	O trabalho em turnos alternantes é fator de risco para diabetes.
Morikawa et al. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers, 2005.	Investigar se o trabalho em turnos é um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus.	2140 trabalhadores diurnos, 720 trabalhadores em turnos alternantes de uma fábrica no Japão. EXPOSIÇÃO: Três tipos de turno: diurnos fixos, alternantes com 2 turnos (dia e tarde) e alternantes com 3 turnos (dias, noites e tardes).	Risco relativo (IC95%) = 2.01 (1.00–4.34) e 1.61 (0.88–2.97) para trabalhadores do turno alternante 2 (ora trabalha manhã, ora trabalha tarde) e 3 (manhã, tarde e noite), respectivamente, comparados aos diurnos fixos. Análises ajustadas por idade, IMC, história familiar de diabetes, fumo, álcool, atividade física.	A incidência de diabetes foi maior para os trabalhadores do horário alternante com 2 turnos, comparados aos diurnos. Para os trabalhadores do horário alternante com 3 turnos não houve diferença significativa.
Poole et al. Control of diabetes mellitus in shift workers, 1992.	Determinar se o controle de diabetes é diferente em pacientes tratados com insulina que trabalham em turnos comparados aos que não trabalham em turnos; e se o controle está relacionado com o turno de trabalho.	EXPOSIÇÃO: Parte I: 8 trabalhadores diurnos, 16 trabalhadores em turnos (noturnos alternantes) e 9 de horários misto (diurnos/ turno). Parte II: 4000 trabalhadores em turnos alternantes. Turno 1 (lento): 2 semanas de dia e 2 semanas à noite. Turno 2 (rápido): 1 semana à noite, 1 a tarde e 1 semana de manhã.	Parte 1- Experimental Diurnos: Glicose (média –sd) = 11,6 (3,7); Hemoglobina = 10,5 (1,8). Em turnos: Glicose (média – sd) = 9,9 (4,2); Hemoglobina glicada = 10,1 (1,9). Parte 2 – Longitudinal Turno 1: Glicose (média –sd)= 9,4 (3,8) ; Hemoglobina = 10,4 (1,8) Turno 2: Glicose (média –sd)= 11,2 (4,2); Hemoglobina = 10,9 (1,9).	Parte 1: Não houve diferença no controle do diabetes entre os trabalhadores. Parte 2: Turnos rotativos “lentos” foram associados ao melhor controle do diabetes que turnos com rotação rápida.

AUTOR E TÍTULO	OBJETIVO	POPULAÇÃO	RESULTADO PRINCIPAL	CONCLUSÃO PRINCIPAL
Estudos experimentais				
Leproult et al., Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss, 2014.	Determinar se o desajuste circadiano que ocorre em trabalhadores em turnos envolve efeitos metabólicos adversos intrínsecos independentemente da perda de sono.	Estudo com 26 adultos saudáveis divididos em dois grupos: com desajuste circadiano (alterações no horário do sono e de algumas refeições) e grupo controle (ajustado).	A duração diária total de sono durante a intervenção foi a mesma nos dois grupos. No grupo com desajuste circadiano, a redução à sensibilidade à insulina foi o dobro daquela observada no grupo ajustado.	O desajuste circadiano como ocorre em trabalhadores em turnos deve aumentar o risco de diabetes, independentemente da redução da duração do sono.
Scheer et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment, 2009.	Testar se o efeito do ciclo circadiano e comportamental (sono/vigília, jejum/alimentação) nas funções metabólicas, endócrinas e autonômicas interage em situações de desajustes desses ciclos.	10 adultos (5 mulheres) saudáveis. O protocolo consistiu de 2 dias e noites em condições habituais com 8h de sono, seguido de 7 dias com ciclo sono vigília de 28h (luz de 1,8 lux para minimizar a influencia da luz no sistema circadiano). Refeições padronizadas.	Em relação às medidas após o despertar, o nível de leptina foi 17% menor, a glicose 6% maior e a insulina 22% maior durante o desajuste circadiano comparado com a condição de ciclo ajustado.	Desajuste circadiano, como ocorre com trabalho em turnos, resulta no aumento da glicose pós-prandial, insulina, pressão arterial, e diminuição da leptina, eficiência do sono e completa inversão do perfil do cortisol.
Wehrens et al. Effect of total sleep deprivation on postprandial metabolic and insulin responses in shift workers and non-shift workers, 2010.	Investigar o efeito de uma noite de total privação de sono na resposta à insulina, glicose e lipídios. Comparar essa resposta entre trabalhadores em turnos e diurnos.	11 trabalhadores em turnos comparados a 13 trabalhadores diurnos. Trabalhadores em turnos: pelo menos 5 anos de trabalho (turno fixo ou alternante – mínimo 3 noites/mês). Diurnos: sem história ou < de 6 meses de trabalho noturno ao longo da vida.	Maior aumento no níveis de triglicerídeos após o período de recuperação do sono que após a privação de sono nos trabalhadores diurnos comparados aos em turnos. A mesma resposta foi observada para a insulina.	Embora não tenham sido encontradas diferenças significativas entre os dois grupos, os trabalhadores diurnos apresentaram mais efeitos negativos da privação do sono comparados aos trabalhadores em turnos.

AUTOR E TÍTULO	OBJETIVO	POPULAÇÃO	RESULTADO PRINCIPAL	CONCLUSÃO PRINCIPAL
Estudos transversais				
Chalernvanichakorn et al. Shift work and type 2 diabetic patients' health, 2008.	Comparar a saúde de pacientes diabetes tipo 2 que trabalham no turno diurno e noturno.	Pacientes diabéticos:120 trabalhadores diurnos e 120 trabalhadores em turnos de 5 hospitais de Bangkok e arredores. EXPOSIÇÃO: Sem detalhar.	Apresentaram controle glicêmico Diurnos –n (%): 34 (28,3) Turno – n (%): 19 (15,8); p = 0,02. Apresneram IMC normal Diurno – n (%): 60 (50,0) Turno – n (%): 53 (44,2); p = 0,365.	Controle glicêmico foi maior em trabalhadores diurnos comparados aos noturnos. Maior proporção de trabalhadores noturnos tem sintomas hiperglicêmicos, comparado aos diurnos.
Mikuni et al. Glucose Intolerance in an Employed Population, 1983.	Relacionar a prevalência de intolerância à glicose e fatores ambientais como dieta, atividade física e estresse, em 9000 trabalhadores de uma fábrica.	9000 homens trabalhadores de uma fábrica no Japão. EXPOSIÇÃO: Trabalho em turno alternante: n = 1514 Trabalho diurno: n = 653.	Maior proporção de diabéticos entre os trabalhadores em turnos (2,1%) comparado aos diurnos (0,9%). Valor de p < 0,05.	A prevalência de diabetes foi maior nos trabalhadores em turnos, comparados aos diurnos. A falta de exercício e mudanças na dieta para alimentos ocidentais parecem ser responsáveis pelo aumento da intolerância à glicose.
Karlsson et al. Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study, 2003.	Investigar a relação entre importantes fatores de risco metabólicos para doença coronariana e diabetes tipo 2 em trabalhadores em turnos e diurnos.	Sub-população do estudo WOLF, composta por 665 trabalhadores diurnos e 659 trabalhadores em turnos alternantes. EXPOSIÇÃO: Turno alternante:manhã, tarde, noite.	Odds ratio (95% CI) dos trabalhadores em turnos: 2,02 (1,24-3,28) para baixo HDL; 1,40(1,08-1,83) para triglicerídeos elevados; 1,19 (0,92-1,56) para obesidade abdominal. A prevalência de hiperglicemia foi similar nos trabalhadores diurnos e em turnos. As análises foram ajustadas por idade, fatores socioeconômicos, atividade física, fumo, estresse e apoio social.	Há associação entre trabalho em turnos e baixos níveis de HDL colesterol e altos níveis de triglicérides. Não foram encontradas associações entre hiperglicemia e o turno de trabalho.

AUTOR E TÍTULO	OBJETIVO	POPULAÇÃO	RESULTADO PRINCIPAL	CONCLUSÃO PRINCIPAL
Estudos transversais				
Viitasalo et al. Occupational health care identifies risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease, 2012.	Avaliar o risco para diabetes tipo 2 e doença cardiovascular entre trabalhadores; Estudar a associação do trabalho em turnos com diabetes e DCV Testar a viabilidade do rastreamento do risco nos ambientes de saúde ocupacional.	Trabalhadores (N= 2312) de companhia aérea da Finlândia: 832 diurnos fixos, 671 horário de trabalho irregular, 809 outros esquemas. EXPOSIÇÃO: Trabalho diurno: 08h às 18h Horário irregular (in-flight): sem horários pré-definido. Ex: piloto Outros esquemas (non-flight): nem diurno, nem irregular in-flight.	Prevalência de diabetes ajustado por idade Para os homens foi de 2,6 para diurnos; 2,9 para non-flight; 1,4 para in-flight; $p = 0,601$. Para mulheres foi de 0,9 para diurnos; 0,9 para non-flight; 1,0 para in-flight; 0,871.	Não foram encontradas associações entre o trabalho em turnos e o diabetes.
Monk & Buysse. Exposure to shift work as a risk factor for diabetes, 2013.	Testar se a exposição ao trabalho em turnos está associada ao diabetes autorreferido.	Trabalhadores aposentados com 65 anos ou mais (634 homens e 477 mulheres). EXPOSIÇÃO Trabalho em turno – trabalho entre 00h e 06h em turnos fixos ou alternantes.	Modelo não ajustado ($\chi^2 = 22,32$; $p < 0,001$). Valores das ORs variaram de 1,93 a 2,43 para os 4 grupos (1-7 anos, 8-14 anos, 15-20 anos, and > anos) comparados aos não expostos ao trabalho em turnos. No modelo ajustado ($\chi^2 = 10,78$; $p < 0,05$).	Há um efeito significativo da exposição ao trabalho em turnos no diabetes.
Ika et al. Shiftwork and diabetes mellitus among male workers in Japan: does the intensity of shiftwork matter?, 2013.	Avaliar a associação entre trabalho em turnos e diabetes, de acordo com a intensidade do trabalho (sazonal ou contínuo) em uma fábrica japonesa.	EXPOSIÇÃO Três grupos: (i) Diurno- $n=252$, (ii) Turno alternante – $n=156$ (5 dias, 2 folgas, 5 noites), (iii) Esquema de trabalho em turno sazonal (apenas na primavera e verão) – $n=67$.	Odds ratio (IC95%) para diabetes = 0,98 (0,28-4,81) e 2,10 (0,77-5,71) entre os trabalhadores sazonais e aqueles que trabalhavam em turnos continuamente, comparados aos diurnos. Ajustes: idade, fumo, álcool e situação conjugal.	As associações entre o trabalho em turnos e o diabetes é mais evidente entre os trabalhadores mais velhos (≥ 45 anos) e entre os que trabalhavam em turnos continuamente.

AUTOR E TÍTULO	OBJETIVO	POPULAÇÃO	RESULTADO PRINCIPAL	CONCLUSÃO PRINCIPAL
Estudos transversais				
Nagaya et al. Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30-59 years, 2002.	Examinar a relação entre trabalho em turnos e marcadores (alterações metabólicas) de resistência à insulina.	Trabalhadores diurnos (n=2824) e 826 trabalhadores em turnos. EXPOSIÇÃO Qual é o seu horário de trabalho, diurno, em turnos ou noturno fixo?	Marcadores de resistência à insulina (40-49 anos) ; Odds ratio (IC95%) = Hipertensão = 1,62 (1,17; 2,24) Hiperglicemia = 1,22 (0,68; 2,10) Hipertrigliceridemia= 1,65(1,26; 2,16) BaixoHDL = 0,83(0,57; 1,17)	Trabalho em turnos está associado a síndrome de resistência à insulina em trabalhadores com menos de 50 anos.
Rodrigues et al. The influence of the work shift in patients with type 2 diabetes, 2008.	Investigar a relação entre trabalho em turnos e pacientes diabéticos tipo 2.	95 pacientes com diabetes tipo 2, funcionários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em diferentes funções. 67 trabalhavam no turno diurno e 28 no turno noturno fixo.	Comparação entre diurnos e noturnos – média (dp) = Glicemia de jejum – 148,9(60,4) e 153,2 (58,1). HbA1C – 7,7 (1,9) e 7,3 (1,7). Síndrome metabólica – n(%) 36(54,5) e 17(61,5). Valores de p >0,05.	O trabalho em turnos não se mostrou associado à piora no controle metabólico em indivíduos diabéticos.
AUTOR E TÍTULO	OBJETIVO	POPULAÇÃO	RESULTADO PRINCIPAL	CONCLUSÃO PRINCIPAL
Estudos de Revisão Sistemática e Metanálise				
Gan et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies, 2014.	Metanálise dos estudos observacionais sobre a associação entre trabalho em turnos e diabetes.	12 estudos com 28 dados independentes envolvendo 226 652 participantes e 14 595 pacientes com diabetes foram incluídos.	OR(IC 95%) = 1,09(1,05-1,12). Análise de subgrupo: Homens – 1,37 (1,20-1,56) Mulheres – 1,09 (1,04-1,14)	Trabalho em turnos está associado ao maior risco de diabetes. O risco é maior entre homens e trabalhadores do turno alternante.

AUTOR E TÍTULO	OBJETIVO	CONCLUSÃO PRINCIPAL
Estudo de Revisão Sistemática		
Knutsson & Kempe A. Shiftwork and diabets - a systematic review, 2014.	Revisão sistemática sobre a relação entre trabalho noturno e diabetes.	Há evidências moderadas sobre a relação entre trabalho em turnos e diabetes.
Estudo de Revisão		
Kalsbeek et al. Circadian control of glucose metabolism, 2014.	Apresentar estudos recentes que descrevem o mecanismo molecular no controle do metabolismo da glicose, apontando como alterações circadianas podem levar a problemas na homeostase da glicose	Alterações circadianas como aquelas observadas em trabalhadores em turnos, podem causar graves desajustes circadianos, que podem levar a problemas metabólicos tais como obesidade e diabetes, via homeostase da glicose.
Wang et al. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence, 2011.	Revisar aspectos gerais sobre os dados atuais de trabalho em turno e doenças crônicas.	Os achados sugerem associação entre o trabalho em turnos e diabetes, doença cardiovascular e síndrome metabólica, mas não conclusivos.
Antunes et al. Obesity and shiftwork: chronobiological aspects, 2010.	Revisão sobre o desajuste circadiano e a obesidade e problemas metabólicos frequentemente apresentados em trabalhadores em turnos.	Há evidências de que o trabalho em turnos está associado ao aumento de risco de obesidade, diabetes e doença cardiovascular.
Puttonen et al. Shift work and cardiovascular disease -pathways from circadian stress to morbidity, 2010.	Revisar o conhecimento atual sobre os mecanismos que envolvem a relação entre trabalho em turnos e doença cardiovascular.	Há evidências de possíveis mecanismos que explicariam a relação entre trabalho em turnos e doença cardiovascular, passando pelo sono e diabetes.
Szosland. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease, 2010.	Revisar o conhecimento entre trabalho em turnos e síndrome metabólica, diabetes mellitus e doença isquêmica do coração.	Há poucos estudos sobre problemas no metabolismo da glicose/diabetes e trabalho em turnos. Trabalho em turnos deve impactar nas variáveis metabólicas e também ser fator de risco para diabetes tipo 2.
Gemelli et al. The effect of shift work on the health of workers: a systematic review, 2008.	Descrever o efeito do trabalho em turnos na saúde do trabalhador.	Há alterações na saúde decorrentes do trabalho em turnos. Trabalhadores em turnos apresentam maior IMC, alteração gastrointestinal e resistência insulínica, comparados aos diurnos. As relações entre trabalho em turnos e diabetes ainda são inconclusivas.
Knutsson. Health disorders of shift workers, 2003.	Revisar as evidências para a relação entre específicos problemas de saúde e o trabalho em turnos e noturno.	As evidências mais fortes existem para a associação entre trabalho em turnos e noturno e úlcera péptica, doença coronariana e comprometimento da gravidez. O trabalho em turnos deve ter impacto nas variáveis metabólicas, mas para o diabetes as evidências ainda não são conclusivas.

Com base nesse quadro, é importante destacar a heterogeneidade da população de trabalhadores em turnos. A definição de trabalho em turnos previamente apresentada nesta tese inclui o trabalho que ocorre em qualquer horário que não seja um horário diurno usual (de 8h00 ou 9h00 até 17h00 ou 18h00), com diferentes esquemas de organização que incluem o turno noturno fixo ou o turno noturno alternante. Como mencionado por WANG et al. (2011) e ESQUIROL et al (2011), como diferentes esquemas de trabalho podem ser descritos como trabalho em turnos, evidenciando uma ausência de padrão para essa exposição, a interpretação dos resultados encontrados, com algumas discordâncias entre os estudos, pode ser reflexo também dessas variações na classificação da exposição (WANG et al., 2011). Vale ressaltar ainda que embora se utilize diferentes esquemas de trabalho para a classificação desta exposição, todos os estudos aqui citados como trabalho em turnos incluem o trabalho realizado durante o turno noturno, utilizando-se como referência o trabalho realizado apenas durante o dia (turno diurno). Nesta tese, o termo “trabalho noturno” foi considerado para a classificação desta exposição, visto que no Brasil o trabalho em turnos alternantes não é o mais frequente e, possivelmente, não abrange a maioria dos trabalhadores do ELSA-Brasil.

A partir do quadro, contabilizaram-se oito estudos longitudinais, oito estudos transversais, nove estudos de revisão, dentre estes uma revisão sistemática e uma metanálise, três estudos experimentais e um estudo experimental/longitudinal (dado que apresenta resultado de duas etapas diferentes). Dentre os estudos longitudinais considerados aqui como de referência para investigar a relação entre a exposição e o desfecho de interesse (VIMALANANDA et al., 2015; ERIKSSON et al., 2013; PAN et al., 2011; SUWAZONO et al., 2009; NABE-NIELSEN et al., 2008; KROENKE et al., 2006; SUWAZONO et al., 2006; MORIKAWA et al., 2005), cinco observaram maior risco de

desenvolver diabetes tipo 2 entre o grupo exposto ao trabalho em turnos, comparados aos não expostos (VIMALANANDA et al., 2015; PAN et al., 2011; SUWAZONO et al., 2009; KROENKE et al., 2006; SUWAZONO et al., 2006). O estudo de MORIKAWA et al (2005) apresentou resultados diferenciados de acordo com o tipo de turno ao qual o trabalhador estava submetido. Os artigos de revisão qualitativa e os experimentais contribuíram para a discussão dos mecanismos biológicos que tornam plausível a associação em questão. A recente metanálise confirmou a associação entre o trabalho em turnos e a presença de diabetes tipo 2. A revisão mostrou heterogeneidade no que se refere às variáveis de confundimento adotadas nos estudos, sendo que as análises de subgrupo mostraram que as associações são mais evidentes quando não ajustadas por IMC e atividade física (GAN et al., 2015).

Como exposto, não há uma literatura vasta acerca da associação entre o trabalho noturno e o diabetes. Os estudos longitudinais que permitiriam a melhor avaliação dessa exposição como um fator de risco para a doença ainda são escassos.

No estudo de coorte em que os trabalhadores foram acompanhados por 50 anos, KARLSSON et al. (2005) descreveram aumento do casos de diabetes com o aumento do tempo de trabalho noturno alternante.

PAN et al. (2011) mostraram a associação do trabalho noturno alternante e o diabetes avaliada em duas coortes do *Nurses' Health Study I - NHSI* (1988–2008) e *NHS II* (1989–2007). Comparadas às mulheres que nunca trabalharam em turnos, foram observados riscos de 1,05 (1,00–1,11), 1,20 (1,14–1,26), 1,40 (1,30–1,51) e 1,58 (1,43–1,74) entre as participantes com 1–2, 3–9, 10–19 e ≥ 20 anos de trabalho noturno alternante (PAN et al, 2011). KROENKE et al (2007) observaram resultados semelhantes, concluindo que a relação entre o trabalho noturno e o diabetes é mediada pelo IMC. Na coorte de

mulheres afro-americanas o risco de diabetes aumentou com a maior duração da exposição ao trabalho noturno. A associação não diferiu de acordo com a obesidade, mas foi mais forte entre as mulheres com mais de 50 anos (VIMALANANDA et al., 2015).

A associação entre o trabalho noturno e o diabetes foi descrita também por SUWAZONO et al. (2006), em estudo de coorte masculina que investigou o efeito do trabalho noturno alternante no desenvolvimento do diabetes, comparado com os trabalhadores diurnos (OR = 1,35; IC95% 1,05-1,75). SUWAZONO et al. (2009) também observou que o trabalho noturno alternante estava associado ao aumento dos níveis de hemoglobina glicada. Já em uma coorte retrospectiva de trabalhadores, BIGGI et al (2008) não observou efeitos do trabalho noturno nos níveis de glicose.

De acordo com ERIKSSON et al (2013) no estudo com uma coorte de trabalhadores com seguimento de 8-10 anos, o trabalho noturno deve contribuir para o desenvolvimento do diabetes entre mulheres, mas não entre homens. Os autores mostraram um risco aumentado de diabetes em mulheres (OR= 2,20; IC 95% 1,0-4,7) quando ajustado por idade, escolaridade e estresse psicossocial. Entre os homens não foi encontrada a mesma associação, ajustando-se pelas mesmas variáveis (OR = 0,90; IC95% 0,4-1,7).

No que se refere aos estudos seccionais, KARLSSON et al. (2003) não observaram maior prevalência do diabetes entre os trabalhadores noturnos alternantes, comparados aos diurnos. Já IKA et al (2013) encontraram associação entre o noturno alternante e o diabetes, destacando o efeito da associação mais evidente entre os trabalhadores mais velhos, isto é, entre aqueles com maior tempo de exposição ao trabalho noturno. A associação entre o tempo de exposição ao trabalho noturno e o diabetes foi observada por MONK & BUYSSSE (2013) em inquérito com uma população de aposentados.

Como apresentado, o trabalho noturno parece contribuir para a ocorrência dos problemas metabólicos (PUTTONEN et al., 2010). No entanto, os artigos de revisão sistemática não apresentam resultados conclusivos que evidenciem uma forte relação entre a exposição e o diabetes (KNUTSSON & KEMPE, 2014; WANG et al., 2011). Esforços para tentar reduzir a incidência dos problemas metabólicos vêm sendo realizados, mas isso requer um melhor entendimento dos mecanismos e dos fatores que envolvem o aumento do risco de desenvolver a doença. Nessa perspectiva, pretende-se contribuir para esta discussão acerca do trabalho noturno como possível fator de risco para o diabetes, por meio de uma investigação que se beneficia do potencial do ELSA-Brasil em termos de viabilizar a análise conjunta dos múltiplos fatores envolvidos nas relações entre o trabalho noturno e o diabetes.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar as relações entre o trabalho noturno e o diabetes tipo II na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), explorando a provável influência modificadora do gênero.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a associação entre o tempo de exposição ao trabalho noturno e o diabetes tipo 2 e a tolerância à glicose diminuída, segundo gênero (Artigo 1).
- Investigar a relação entre o trabalho noturno atual e os fatores de risco para o diabetes em uma população livre da doença, segundo gênero (Artigo 2).
- Explorar a relação entre o tempo de exposição ao trabalho noturno e os níveis glicêmicos, investigando o papel da atividade física, adiposidade e triglicerídeos (Artigo 3).

3. MÉTODOS

3.1. DESCRIÇÃO DO ELSA-BRASIL

O Estudo ELSA-Brasil é uma coorte, cuja linha de base realizada de 2008 a 2010 avaliou 15.105 servidores ativos e aposentados com idade entre 35 e 74 anos, de seis instituições públicas de ensino e pesquisa do Brasil: UFRGS, USP, UFMG, UFES, UFBA, FIOCRUZ (AQUINO et al., 2012).

Todos os trabalhadores, ativos ou aposentados, das seis instituições foram convidados a participar do estudo. Foram excluídos os trabalhadores com intenção de parar de trabalhar, aqueles com sérios prejuízos cognitivos, as grávidas com até quatro meses antes da primeira entrevista e os aposentados que residiam fora da área metropolitana correspondente aos centros de estudo de cada instituição. A amostra final incluiu voluntários (76%) e participantes recrutados ativamente (24%) (AQUINO et al., 2012).

Para ser considerado um participante, o indivíduo deveria completar as seguintes etapas: assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, responder ao questionário, realizar o eletrocardiograma, coleta de sangue em jejum e aferição da pressão arterial.

Esta tese, com um desenho transversal, utilizou informações obtidas na linha de base do ELSA-Brasil.

3.2. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS E PROCEDIMENTOS DE GARANTIA E CONTROLE DE QUALIDADE

3.2.1. Questionários, exames e procedimentos clínicos

A elaboração do questionário contou com uma série de etapas até a definição da versão final utilizada no estudo. A seleção dos temas a serem investigados (variáveis de

exposição) considerou o conhecimento disponível acerca dos eventos de interesse, a comparabilidade com estudos semelhantes, a complexidade da rede de causalidade dos desfechos do estudo e a duração da entrevista. O ordenamento das questões também foi um aspecto considerado, de forma a estimular a empatia entre o participante e o estudo, com a motivação necessária ao engajamento na pesquisa, e evitar constrangimentos para responder as perguntas. O objetivo foi tornar a sequência de perguntas coerentes e diminuir perdas ou recusas (CHOR et al., 2013).

No ELSA, a ordem das questões foi planejada considerando-se que a primeira parte delas comporia um questionário a ser aplicado no ambiente de trabalho, com duração entre 30 e 45 minutos (Fase 1); e a segunda parte, mais extensa, seria aplicada nos centros de pesquisa, de modo intercalado com exames e medidas, por um tempo aproximado de 120 a 180 minutos (Fase 2). O questionário multidimensional abordava a saúde física e mental, aspectos sociodemográficos, comportamentais, hábitos de vida/saúde e características relacionadas ao trabalho (CHOR et al., 2013).

O ELSA contemplou também a coleta de uma série de exames clínicos, dentre os quais se destacam as medidas de pressão arterial, coleta de sangue, avaliação antropométrica, eletrocardiograma (ECG), medida de variabilidade da frequência cardíaca (VFC), avaliação da velocidade da onda de pulso (VOP), ecocardiograma convencional (ECO) e ultrassonografias da camada íntima da carótida, espessura da gordura da parede abdominal e medida do diâmetro ântero-posterior do lobo direito do fígado (MILL et al., 2013).

Para a investigação bioquímica, as amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum. Participantes sem diagnóstico prévio de diabetes tomavam solução glicosada com 75g de acordo com a padronização do teste de tolerância à glicose feita pela

Organização Mundial da Saúde. Participantes que informavam ter diabetes recebiam um lanche padronizado. Nova coleta de sangue era realizada 120 min após o início da ingestão do lanche ou solução glicosada. Optou-se pela realização das análises em laboratório central, para manter a uniformidade utilizada nas análises dos exames (BENSENOR et al., 2013).

Para a avaliação antropométrica - peso, altura, altura sentada e circunferência da cintura e quadril - foram utilizados equipamentos e técnicas padronizadas. Todos os procedimentos de aferição foram realizados segundo a técnica de LOHMAN et al (1988). Para aferição da estatura, foi utilizado o Estadiômetro fixo da marca SECA modelo SE-216 com escala de 0,1cm. A medida foi realizada com o participante posicionado de pé, ereto, descalço e com a cabeça posicionada no plano de Frankfurt. Para aferição do peso, utilizou-se balança eletrônica da marca Toledo, com capacidade máxima de 200kg, e definição de medida de 50g, que foi posicionada sobre o chão em superfície firme e reta. O participante foi pesado descalço, vestindo uniforme com peso conhecido. A medida da circunferência abdominal foi realizada com fita inelástica Sanny, capacidade de 2m. O aferidor foi treinado para posicionar a fita na circunferência da cintura, em cima da cicatriz umbilical (BENSENOR et al., 2013).

3.2.2. Garantia e controle de qualidade

A fim de uniformizar a compreensão de procedimentos e desenvolver habilidades para o registro de respostas durante a entrevista, todos os entrevistadores passaram por um processo de treinamento padronizado, no qual foi apresentado o projeto ELSA-Brasil em seus aspectos metodológicos, éticos e operacionais. O treinamento compreendeu a exposição oral, leitura e discussão de questionários e manuais, observação dos supervisores

na aplicação dos questionários e, por fim, entrevistas, com voluntários, supervisionadas (CHOR et al., 2013).

A certificação dos entrevistadores para a aplicação do questionário foi realizada através de uma avaliação teórica e uma prática. A avaliação teórica foi desenvolvida a partir de questões incluídas no manual de entrevista e na resolução de problemas. A prática constou de entrevistas com voluntários que apresentavam características semelhantes às daquelas da população do ELSA-Brasil, buscando-se reproduzir as mesmas condições de uma entrevista real (CHOR et al., 2013).

As medidas antropométricas foram registradas em formulário padronizado, revisado ao longo do estudo pelos supervisores. Além disso, os examinadores eram avaliados periodicamente através de checklist, para garantir a padronização das técnicas empregadas ao longo do estudo. Os aparelhos utilizados para aferição das medidas antropométricas, estadiômetro, fita e balança, também passaram por processo de controle de qualidade (SCHMIDT et al., 2013). O estadiômetro era avaliado visualmente, para averiguar a sua fixação e também o funcionamento das suas partes componentes. A fita antropométrica era avaliada visualmente e substituída quando começava a apresentar alguma deformidade ou a perder a legibilidade da escala numérica. A balança foi avaliada diariamente com peso padrão de 40kg e semanalmente com peso padrão de 80kg, para garantir a sua precisão.

Portanto, durante todo o estudo, atenção especial foi dada à padronização e ao controle de qualidade. Este desafio foi enfrentado através de algumas ações executadas por uma rede de supervisão eficiente que foi formada com a participação dos seis centros ELSA e mantida durante toda a coleta de dados. Esta rede, formada por supervisores treinados, possibilitou um canal de comunicação para centralizar dúvidas e estabelecer

condutas idênticas a questionamentos relativos aos diversos aspectos do estudo, como o conteúdo dos manuais dos instrumentos, gerenciamento de entrevistadores e manejo dos participantes (CHOR et al., 2013).

Outras atividades da rede de supervisão, na busca da qualidade necessária para garantir a validade interna das respostas coletadas, consistiram em treinamentos intensivos e continuados de toda a equipe de entrevistadores, revisão de questionários e monitoramento periódico de entrevistas através de gravações. Estas gravações foram realizadas pelo próprio centro de pesquisa e também através de supervisão cruzada, em que um centro de pesquisa avaliava a gravação do outro.

3.3.VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis obtidas por meio do questionário estão apresentadas em sua versão original no ANEXO 1.

1. Diabetes mellitus

A classificação do diabetes foi realizada por meio da avaliação da glicemia e de informações autorreferidas. Um participante foi considerado com diagnóstico prévio de diabetes se respondesse “Sim” para as perguntas: “Alguma vez um médico lhe informou que o (a) senhor(a) tem diabetes?” ou “Algum(ns) dos medicamentos que o(a) Sr(a) tomou durante as últimas duas semanas foi para diabetes (açúcar alto no sangue e/ou presente na urina)?”. Aqueles sem o diagnóstico prévio da doença foram classificados com diabetes se glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dL}$, ou glicemia de duas horas após sobrecarga de glicose $\geq 200\text{mg/dL}$, ou hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$. Foi definido como tolerância à glicose

diminuída, a glicemia de 140-199 mg/dL após solução glicosada (MUELLER et al, 2014; SCHMIDT et al, 2014).

2. Índice de Massa Corporal (IMC)

O IMC foi analisado como variável contínua, calculado a partir da razão entre o peso (Kg) e a estatura elevada ao quadrado (m^2).

3. Circunferência abdominal e Razão cintura-quadril

A circunferência abdominal e a razão cintura-quadril também foram analisadas como variáveis contínuas.

4. Perfil Lipídico

O perfil lipídico foi definido pelas determinações do colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos (SCHMIDT et al, 2014; FIDELI et al., 2013). As variáveis foram analisadas na forma contínua.

Experiência no trabalho noturno

A experiência no trabalho noturno foi avaliada por meio de duas variáveis.

5. Horário de trabalho

6. Tempo de exposição ao trabalho noturno

Essa duas variáveis foram geradas a partir da combinação de algumas perguntas. Para a classificação dos horários de trabalho, três perguntas foram consideradas:

A) O (a) Sr(a) trabalha ou trabalhou em regime de plantão?

1. Não, nunca trabalhou
2. Sim, trabalha atualmente
3. Sim, já trabalhou mas não trabalha mais

B) Seu regime de plantão mais frequente é ou era:

1. apenas diurno
2. apenas noturno
3. misto

C) Por favor, descreva como é ou era o seu esquema de plantão mais frequente:

1. Plantão de 12/36 horas
2. Plantão de 12/60 horas
3. Plantão de 24 horas semanais
4. Um plantão semanal de 12 horas
5. Dois plantões semanais de 12 horas
6. Outro. Especifique

Assim, para a variável “horário de trabalho”, os participantes foram classificados em (i) trabalhadores diurnos, (ii) trabalhadores noturnos e (iii) trabalhadores ex-noturnos, de acordo com os seguintes critérios:

(1) Trabalhadores diurnos: aqui considerados os que nunca trabalharam à noite: aqueles que responderam “1” às perguntas “A” e “B”;

(2) Trabalhadores noturnos: aqueles que responderam “2” à pergunta “A” e “2” ou “3” à pergunta “B”; Também foram classificados como trabalhadores noturnos, aqueles que ao responderem “outro” na questão “C” referiram no mínimo 8 horas consecutivas de trabalho noturno (22h - 05h), no mínimo 4 vezes por mês.

(3) Ex-trabalhadores noturnos: aqueles que responderam “3” à pergunta “A” e “2” ou “3” à pergunta “B”; Também foram classificados como trabalhadores ex-noturnos, aqueles que ao responderem “outro” na questão “C” referiram no mínimo 8 horas consecutivas de trabalho noturno (22h - 05h), no mínimo 4 vezes por mês.

Os participantes classificados como trabalhadores noturnos ou ex-noturnos tiveram os anos de exposição ao trabalho noturno contabilizados, ao responderem a seguinte pergunta: “No total, quantos anos o Sr. trabalha/trabalhou em durante a noite?”. Dessa forma, a variável “tempo de trabalho noturno” foi gerada.

7. Jornada semanal de trabalho

A variável foi analisada na forma contínua a partir da seguinte pergunta:

Em geral, quantas horas no total o (a) Sr(a) trabalha ou trabalhava por semana? (horas extras e outra atividade remunerada em outro trabalho ou por conta própria)_____horas por semana.

8. Escolaridade

A escolaridade foi agrupada em duas categorias: Até Ensino Médio Completo e Ensino Superior (compreendendo ensino universitário completo até a pós-graduação).

9. Renda

Foi utilizada a renda familiar *per capita*, dividindo-se a renda familiar líquida referida pelo número de dependentes da renda. Essa variável foi analisada na sua forma contínua e também na forma categórica (tercil baixo, médio e alto).

10. Atividade física

Para avaliação da atividade física foi utilizado o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) versão curta. Os participantes foram classificados de acordo com o volume da atividade física realizada (caminhada, atividades físicas de nível médio ou forte), considerando a intensidade (minutos por dia) e duração das atividades (dias por semana). A variável foi avaliada tanto na sua forma contínua (soma ponderada do tempo das atividades físicas – minutos/semana), quanto na sua forma categórica (fraca, moderada e forte) (SCHMIDT et al., 2014; IPAQ, 2005).

11. Consumo de álcool

O consumo de álcool foi avaliado a partir de um conjunto detalhado de perguntas, que incluía a dose e a frequência do consumo de cervejas, vinhos e destilados. Os participantes foram classificados nas categorias: não consome bebidas alcoólicas atualmente; consome de forma moderada (menor que 140 gramas de álcool por semana para as mulheres e menor que 210 gramas para os homens) e consome de forma excessiva (≥ 140 gramas por semana para mulheres e ≥ 210 gramas por semana para os homens), (SCHMIDT et al., 2014; Walsh & Alexander, 2000).

12. Hábito de fumar

Os participantes responderam se eram: Não fumante, Ex-fumante ou Fumante atual.

3.4. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo ELSA-Brasil foi registrado e aprovado nos Comitês de Ética e Pesquisa de todas as instituições participantes, bem como no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O presente estudo foi aprovado pelo CEP ENSP-Fiocruz. Relatoria de aprovação de 02/04/2014, registrada no parecer de 578.699 (ANEXO 2).

4. RESULTADOS

4.1. ARTIGO 1

Gender-specific association between night work exposure and type 2 diabetes: cross-sectional results from the Longitudinal Study of Adult Health, ELSA-Brasil

Aline Silva-Costa: Ph.D. student - National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation – ENSP/FIOCRUZ, Brazil. Institutional address and email: Av. Brasil 4365, Fiocruz, Pavilhão Lauro Travassos. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP 21.045-900. E-mail: alinecos@ioc.fiocruz.br

Lúcia Rotenberg: Researcher on Public Health - Laboratory of Health and Environment Education, Oswaldo Cruz Institute – Fiocruz, Brazil.

Aline Araújo Nobre: Researcher - Scientific Computing Program, Oswaldo Cruz Foundation - Fiocruz, Brazil.

Maria Inês Schmidt: Researcher - Postgraduate Studies Program in Epidemiology - School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul.

Dora Chor: Researcher on Public Health - Department of Epidemiology, National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation - Fiocruz, Brazil.

Rosane Härter Griep: Researcher on Public Health - Laboratory of Health and Environment Education, Oswaldo Cruz Institute – Fiocruz, Brazil.

ABSTRACT

Objectives: Diabetes is a multifactorial disease of increasing prevalence. Literature suggests an impact of night work on metabolic components, though the relationship with diabetes is unclear. Our aim was to investigate gender-specific associations between night work and type 2 diabetes (DM2) or impaired glucose tolerance (IGT) using baseline data of ELSA-Brasil. **Methods:** The cohort comprised 15,105 civil servants, aged 35–74 years. Baseline assessments (2008–2010) included clinical and laboratory measurements and interviews on sociodemographic, occupational and health characteristics. **Results:** In the baseline sample (N = 14,427), 19.6% were classified as having DM2 and 20.5% as having IGT. Mean age was 52.1 (SD = 9.1) years. A total of 2041 participants worked at night for 1–20 years and 687 for >20 years. Among women exposed to night work for >20 years compared with no night work after adjustments for potential confounders, the odds ratios derived from multinomial logistic regression for DM2 and IGT were 1.42 (95% confidence interval; 95% CI = 1.39–1.45) and 0.96 (95% CI = 0.94–0.99), respectively. In men exposed to night work for >20 years compared with no night work, the odds ratios for DM2 and IGT were 1.06 (95% CI = 1.04–1.08) and 0.99 (95% CI = 0.98–1.01), respectively. **Conclusions:** These results show a gender-specific association between night work and diabetes. Longitudinal studies from ELSA-Brasil will be able to corroborate or refute these findings.

Key terms: Diabetes, impaired glucose tolerance, night shift, gender differences, work schedule.

INTRODUCTION

Diabetes is a chronic, multifactorial disease of increasing prevalence globally. The International Diabetes Federation estimated a global prevalence in adults of 8.3% in 2013 and of 11.1% in 2033 (1). Although a genetic component is present in the aetiology of type 2 diabetes (DM2), obesity-related aging and environmental factors, notably low physical activity and low quality diet, are also strongly at play (2).

Additional aspects of modern life have also been investigated as a possible risk factor for DM2, including night work (3). The biological mechanisms that make this a plausible association are generally associated with circadian rhythm mismatches which may lead to metabolic problems such as increased postprandial glucose, insulin and blood pressure levels, reduced leptin action and sleep efficiency, and complete inversion of the cortisol profile. Abnormally high levels of cortisol at the end of waking and the beginning of sleeping times can contribute to hyperglycaemia and insulin resistance (4). In addition, reduced leptin action stimulates appetite and lowers energy expenditure, which may lead to obesity. The combination of these effects resulting from circadian disruption, may favour increased risk of obesity, hypertension and DM2 in shift workers, including night workers (4,5).

However, the relationship between the incidence of DM2 and shift and night work is controversial. In men, alternating night work was associated in one study (6), but not in another (7). In women monitored for 18–20 years, the risk of DM2 increased with years of rotating night shift work (8). Eriksson et al (9), after 8–10 years' follow up, observed this association in women, but not in men. In a cross-sectional study, glucose and insulin levels showed no association with the presence of diabetes among male workers (10).

Given the still inconclusive evidence of an association between night work and DM2 (3,11) and the heterogeneity of the association among men and women, the aim of this study was to investigate gender-specific associations between years of exposure to night work and the presence of DM2 and impaired glucose tolerance (IGT) using baseline data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil).

METHODS

Study population

The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) is a prospective cohort study designed to identify risk factors for diabetes and cardiovascular diseases. The cohort comprises 15,105 civil servants (current and retired workers), aged 35 to 74 years at baseline (2008-2010), who were sampled from universities or research institutions in six of Brazil's state capitals. The study was approved by the Research and Ethics Committees of the institutions involved: São Paulo University, Oswaldo Cruz Foundation, Bahia Federal University, Minas Gerais Federal University, Espírito Santo Federal University and Rio Grande do Sul Federal University. All participants in the study provided written informed consent (12).

To minimise inclusion of type 1 diabetes cases in the DM2 definition, those who were diagnosed at age ≤ 30 years and used insulin as their first medication ($n = 12$) were excluded (13). Also excluded were three participants lacking diabetes laboratory data for classification and 663 participants with missing information related to work and/or covariates. Therefore, the final study sample comprised 14,427 individuals.

Variables

A comprehensive set of questionnaires was applied, providing detailed information about socioeconomic conditions, habits and lifestyle, work aspects and health. In addition, clinical measurements and laboratory tests were carried out.

A blood sample was drawn by venepuncture soon after arrival at the clinic following an overnight fast and a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) was then carried out with participants without known diabetes. Glucose was measured by the hexokinase method (ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, IL, USA). Glycated haemoglobin (HbA1c) was measured using high-pressure liquid chromatography (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA).

DM2 was classified comprehensively using blood glucose measurements and self-reported information. A participant was considered to have previously diagnosed diabetes when answering “Yes” to either “Have you been previously told by a physician that you had/have diabetes (sugar in the blood)?” or “Have you used medication for diabetes in the past 2 weeks?” Those without a previous diagnosis were evaluated for undiagnosed diabetes based on their laboratory values and then classified as having diabetes if they reached the threshold for fasting plasma glucose ($FG \geq 126$ mg/dL) or 2-hour plasma glucose (≥ 200 mg/dL) or HbA1c ($\geq 6.5\%$). Impaired glucose tolerance (IGT) was defined as 2-hour plasma glucose of 140–199 mg/dL(12,13). Participants were thus classified into three categories (i) DM2, (ii) IGT and (iii) no DM2 or IGT.

Work schedule was classified according to the answers given to three questions from the questionnaire. A) ‘Do you currently work, or have you worked, shifts?’ – with the response options (1) ‘No, I have never worked shifts’, (2) ‘Yes, I currently work shifts’, or (3) ‘Yes, I have worked shifts, but do not work shifts anymore’. Those who answered (2)

or (3) were asked two additional questions: B) ‘Was your shift work more often (1) day shifts only, (2) night shifts only or (3) mixed?’ C) ‘Which arrangement is or was most frequent: (1) 12/36-hour shift, (2) 12/60-hour shift, (3) weekly 24-hour shift, (4) weekly 12-hour shift, (5) biweekly 12-hour shift or (6) Other (please specify)?’.

Workers were classified into three groups by work schedule as follows. **Exclusively day workers** were those who answered (1) to question A or B.

Night workers were those who answered (2) to question A and (2) or (3) to question B. If the response to “Other” in question C specified a schedule of at least 8 consecutive hours of night work (22:00–05:00) at least four times per month, this was also classified as a night worker.

Former night workers were those who answered (3) to question A and (2) or (3) to question B. Former night workers were also those who answered “Other” in question C) and specified at least 8 consecutive hours of night work (22:00–05:00) at least four times per month.

Regarding the number of years of exposure to night work, the night and former night workers answered the question ‘In general, how many years do you work, or have you worked, shifts?’

The questionnaire also provided information on age at baseline, sex, education (high school or university), monthly per capita income (United States dollar; low, medium and high tertiles), smoking status (never, former and current smoker), alcohol consumption (none, moderate and excessive consumption; the latter defined as >210 g alcohol/week for men and >140 g alcohol/week for women), leisure physical activity (none, moderate, high; obtained using the International Physical Activity Questionnaire, IPAQ, short form) and sleep quality (difficulty falling asleep, or waking up and difficulty going to sleep again

during the previous 30 nights). Weight, height and waist measurement were collected using standard equipment and techniques. Body mass index (BMI) was defined as $\text{weight(kg)}/\text{height(m}^2\text{)}$ (14).

Statistical analysis

For the descriptive analyses, categorical variables were expressed as percentages and continuous variables as mean and standard deviation (SD). Generalised additive models (GAM) were used to determine cut-off for total number of years of exposure to night work for men and women. GAMs extend generalised linear models by including nonparametric smoothing functions (15). The dependent variable displayed a binomial distribution, and a smoothing function was included for the exposure variable. Two binomial models were fitted, the first considered the categories (i) presence of DM2 and (ii) absence of both DM2 and IGT (thus excluding those with IGT). For the second model, the categories were (i) presence of IGT and (ii) absence of both DM2 and IGT (thus excluding those with DM2).

Multinomial logistic regression analysis was performed to test the association between the exposure variables (work schedule and categories of years of exposure to night work) and the multinomial outcome (normal, DM2 and IGT). Odds ratios and 95% confidence intervals were estimated from multiple models, beginning with an unadjusted model, and then progressively adding sociodemographic factors (model 2), behavioural and work-related characteristics (model 3) and lastly BMI and waist circumference (model 4). Following the *a priori* hypothesis, we tested for interactions between gender and night work and planned separate analyses by gender. All analyses were performed using the software R, version 2.15 (16).

RESULTS

In the baseline study sample ($N = 14,427$) of the ELSA-Brasil cohort, 19.6% ($n = 2,825$) were classified as having DM2 and 20.5% as having IGT ($n = 2,952$). Mean age was 52.1 (SD = 9.1) years. A total of 11,699 (81.0%) individuals had never worked at night, 821 (5.7%) were night workers at interview and 1,907 (13.2%) were former night workers. Baseline glucose tolerance for men and women is shown in Table 1. As expected, factors traditionally associated with DM2, such as high BMI and waist circumference, physical inactivity, low education degree and income were more frequent among those with diabetes. Longer working hours were observed among men than among women, but no differences were observed in either gender in the relation between mean weekly hours worked and the outcome. As regards exposure to night work, 7.6% of the women and 6.6% of the men classified as having DM2 had worked at night for more than 20 years.

As shown in Figure 1, among men after adjusting for all potential confounders, it was only after 20 years of exposure (solid line, change in curve pattern) that night work was observed to associate positively with the outcomes (DM2 and IGT). Among women, in contrast, there was no specific cut-off value; the association between DM2 and years of exposure to night work increased in a linear fashion.

Table 2 shows the sample characteristics by category of years of night work. In all, 2,041 (14.1%) participants worked at night for 1-20 years and 687 (4.8%) for more than 20 years. Among both women and men, exposure to night work for more than 20 years was associated with less education, lower income and higher BMI, fasting glucose, glycated haemoglobin and waist circumference.

Multinomial logistic regression was used to test interaction by gender in the association between DM2/IGT and years of night work, after adjusting for age, income,

education, smoking, alcohol consumption, leisure physical activity, working hours, sleep quality, BMI and waist circumference. A statistically significant interaction ($p = 0.011$) was observed with gender categories and, therefore, analyses were performed separately for men and women. Among women who worked at night, the odds of DM2 and IGT were 15% (odds ratio; OR = 1.15; 95% confidence interval; 95% CI = 1.13–1.17) and 9% (OR = 1.09; 95% CI = 1.07–1.11), respectively, greater than among women who had never worked at night. Among female former night workers, the odds of DM2 and IGT were 31% (OR = 1.31; 95% CI = 1.18–1.44) and 5% (OR = 1.05; 95% CI = 0.93–1.18), respectively, greater than among women who had never worked at night. Among men, the odds of DM2 and IGT were no greater among night workers and former night workers than among men who had never worked at night. The OR values for DM2 and IGT were 0.94 (95% CI = 0.92–0.96) and 0.84 (95% CI = 0.83–0.86), respectively, for night workers as compared with men who had never worked at night. Male former night workers showed odds ratios of 0.80 (95% CI = 0.72–0.88) and 0.82 (95% CI = 0.73–0.91) for DM2 and IGT, respectively, as compared with those who had never worked at night.

Considering the total number of years of exposure to night work (Table 3), after adjusting for all potential confounders, the odds ratios for DM2 and IGT among women exposed to night work for more than 20 years, as compared with those who had never worked at night, were 1.42 (95% CI = 1.39–1.45) and 0.96 (95% CI = 0.94–0.99), respectively. Among men, the odds ratios for DM2 and IGT were 1.06 (95% CI = 1.04–1.08) and 0.99 (95% CI = 0.98–1.01), respectively, for those exposed to night work for more than 20 years, as compared with those who had never worked at night (Table 3).

Table 1: Sociodemographic, behavioural and work-related characteristics by gender and glucose tolerance. ELSA-Brasil (2008–2010).

	Women (N = 7889)						Men (N = 6538)					
	Normal (n=5024)		IGT (n=1552)		DM2 (n=1313)		Normal (n=3626)		IGT (n=1400)		DM2 (n=1512)	
Age*	50.3	(8.3)	53.5	(9.2)	56.6	(8.2)	50.1	(8.9)	53.6	(9.3)	56.2	(8.8)
Income (%)												
Low	1643	(32.7)	554	(35.7)	546	(41.6)	1096	(30.2)	463	(33.1)	568	(37.5)
Medium	1473	(29.4)	472	(30.4)	362	(27.6)	1222	(33.7)	449	(32.1)	477	(31.6)
High	1908	(37.9)	526	(33.9)	405	(30.8)	1308	(36.1)	488	(34.8)	467	(30.9)
Education (%)												
Secondary	2054	(40.9)	739	(47.6)	793	(60.4)	1641	(45.3)	677	(48.4)	898	(59.4)
University	2970	(59.1)	5813	(52.4)	520	(39.6)	1985	(54.7)	723	(51.6)	614	(40.6)
Smoking status (%)												
Never	3160	(62.9)	990	(63.8)	771	(58.7)	1987	(54.8)	697	(49.8)	603	(39.9)
Former	1225	(24.4)	403	(25.9)	379	(28.9)	1115	(30.8)	524	(37.4)	687	(45.4)
Current	639	(12.7)	159	(10.3)	163	(12.4)	524	(14.4)	179	(12.8)	222	(14.7)
Alcohol consumption (%)												
None	2839	(56.5)	984	(63.4)	888	(67.6)	1246	(34.4)	474	(33.9)	601	(39.8)
Moderate	2000	(39.8)	519	(33.4)	380	(28.9)	1975	(54.5)	762	(54.4)	682	(45.1)
Excessive	185	(3.7)	49	(3.2)	45	(3.5)	405	(11.1)	164	(11.7)	229	(15.1)
Physical activity (%)												
None	3957	(78.8)	1265	(81.5)	1087	(82.8)	2558	(70.6)	1066	(76.1)	1167	(77.2)
Moderate	656	(13.1)	177	(11.4)	169	(12.9)	555	(15.3)	224	(16.1)	232	(15.3)
High	411	(8.2)	110	(7.1)	57	(4.3)	513	(14.1)	110	(7.8)	113	(7.5)
Weekly work hour	42.3	(10.1)	41.8	(9.9)	41.2	(10.2)	44.8	(11.2)	45.2	(11.5)	44.5	(12.3)
Exposure to night work (%)												
0 years	4208	(83.8)	1282	(82.6)	1044	(79.5)	2859	(78.8)	1128	(80.5)	1178	(77.9)
1-20 years	610	(12.1)	198	(12.8)	170	(12.9)	627	(17.3)	202	(14.4)	234	(15.5)
> 20 years	206	(4.1)	72	(4.6)	99	(7.6)	140	(3.9)	70	(5.1)	100	(6.6)
Work schedule (%)												
Day work	4208	(83.8)	1282	(82.5)	1044	(79.5)	2859	(78.8)	1128	(80.6)	1178	(77.9)
Night work	283	(5.6)	89	(5.7)	70	(5.3)	212	(5.8)	73	(5.2)	94	(6.2)
Former night work	533	(10.6)	181	(11.7)	199	(15.1)	555	(15.4)	199	(14.2)	240	(15.9)

Table 1: Sociodemographic, behavioural and work-related characteristics by gender and glucose tolerance. ELSA-Brasil (2008–2010). *Cont.*

	Women						Men					
	Normal		IGT		DM2		Normal		IGT		DM2	
BMI (Kg/m ²)*	26.1	(4.6)	28.1	(5.1)	29.9	(5.5)	25.9	(3.9)	27.7	(4.2)	28.7	(4.5)
Waist (cm)*	84.7	(11.4)	90.9	(12.5)	96.1	(12.9)	92.4	(11.1)	97.5	(11.1)	100.6	(11.9)
FG (mg/dl)*	100.1	(7.9)	105.8	(8.2)	140.5	(52.4)	104.2	(7.9)	109.3	(7.9)	152.9	(55.5)
HbA1c (%)*	5.2	(0.5)	5.3	(0.5)	6.5	(1.4)	5.2	(0.5)	5.3	(0.5)	6.6	(1.6)

* Values expressed in mean (SD)

Table 2: Sociodemographic, behavioural and work-related characteristics, and glucose tolerance by gender and years of night work. ELSA-Brasil (2008–2010).

	Years of exposure to night work													
	Women (N = 7889)							Men (N = 6538)						
	0 yr (n=6534)		1-20yrs (n=978)		> 20yrs (n=377)		p value	0 yr (n=5165)		1-20yrs (n=1063)		> 20yrs (n=310)		p value
Age*	52.1	(8.9)	50.9	(8.6)	54.1	(7.9)	< 0.001	52.2	(9.3)	51.7	(9.3)	54.8	(8.6)	< 0.001
Income (%)														
Low	2157	(33.1)	404	(41.3)	182	(48.3)	< 0.001	1575	(30.5)	410	(38.6)	142	(45.8)	< 0.001
Medium	1921	(29.4)	281	(28.7)	105	(27.8)		1689	(32.7)	339	(31.9)	120	(38.7)	
High	2456	(37.5)	293	(29.9)	90	(23.9)		1901	(36.8)	314	(29.5)	48	(15.5)	
Education (%)														
Secondary	2821	(43.2)	490	(50.1)	275	(72.9)	< 0.001	2361	(45.7)	624	(58.7)	231	(74.5)	< 0.001
University	3713	(56.8)	488	(49.9)	102	(27.1)		2804	(54.3)	439	(41.3)	79	(25.4)	
Smoking status (%)														
Never	4047	(61.9)	631	(64.5)	243	(64.5)	0.246	2642	(51.1)	516	(48.5)	129	(41.6)	0.013
Former	1693	(25.9)	222	(22.7)	92	(24.4)		1810	(35.1)	390	(36.7)	126	(40.6)	
Current	794	(12.2)	125	(12.8)	42	(11.1)		713	(13.8)	157	(14.8)	55	(17.7)	
Alcohol consumption (%)														
None	3845	(58.8)	586	(59.9)	280	(74.3)	< 0.001	1754	(33.9)	429	(40.3)	138	(44.5)	< 0.001
Moderate	2456	(37.6)	355	(36.3)	88	(23.3)		2787	(53.9)	495	(46.6)	137	(44.2)	
Excessive	233	(3.6)	37	(3.9)	9	(2.4)		624	(12.2)	139	(13.1)	35	(11.3)	
Physical activity (%)														
None	5199	(79.6)	790	(80.8)	320	(84.3)	0.092	3780	(73.2)	769	(72.3)	242	(78.1)	0.278
Moderate	839	(12.8)	126	(12.9)	37	(9.8)		807	(15.6)	163	(15.3)	41	(13.2)	
High	496	(7.6)	62	(6.3)	20	(5.3)		578	(11.2)	131	(12.4)	27	(8.7)	
Weekly work hours*	41.6	(9.3)	43.7	(12.1)	44.6	(15.8)	0.086	44.5	(11.1)	45.6	(11.9)	47.3	(16.1)	0.098
Work schedule (%)														
Day work	6534	(100)	-	-	-	-	-	5165	(100)	-	-	-	-	-
Night work	-	-	230	(23.5)	212	(56.2)		-	-	70	(8.4)	309	(57.3)	
Former night work	-	-	748	(76.5)	165	(43.8)		-	-	765	(91.6)	230	(42.7)	

Table 2: Sociodemographic, behavioural and work-related characteristics, and glucose tolerance by gender and years of night work. ELSA-Brasil (2008–2010). *Cont.*

	Years of exposure to night work													
	Women							Men						
	0 yr		1-20 yrs		> 20yrs		p value	0 yr		1-20 yrs		> 20yrs		p vaku
BMI (Kg/m ²)*	27.0	(5.1)	27.2	(5.1)	27.8	(4.7)	< 0.001	26.9	(4.2)	27.2	(4.5)	27.6	(4.1)	0.002
Waist (cm)*	87.7	(12.7)	87.9	(12.6)	89.5	(11.8)	0.002	95.1	(11.6)	95.8	(12.1)	97.6	(12.3)	0.001
FG (mg/dl)*	107.7	(26.7)	107.8	(24.4)	113.4	(35.5)	< 0.001	115.8	(32.3)	117.6	(37.5)	125.5	(47.2)	0.022
HbA1c (%)*	5.4	(0.9)	5.4	(0.8)	5.7	(1.1)	< 0.001	5.5	(1.0)	5.6	(1.2)	5.8	(1.3)	< 0.001

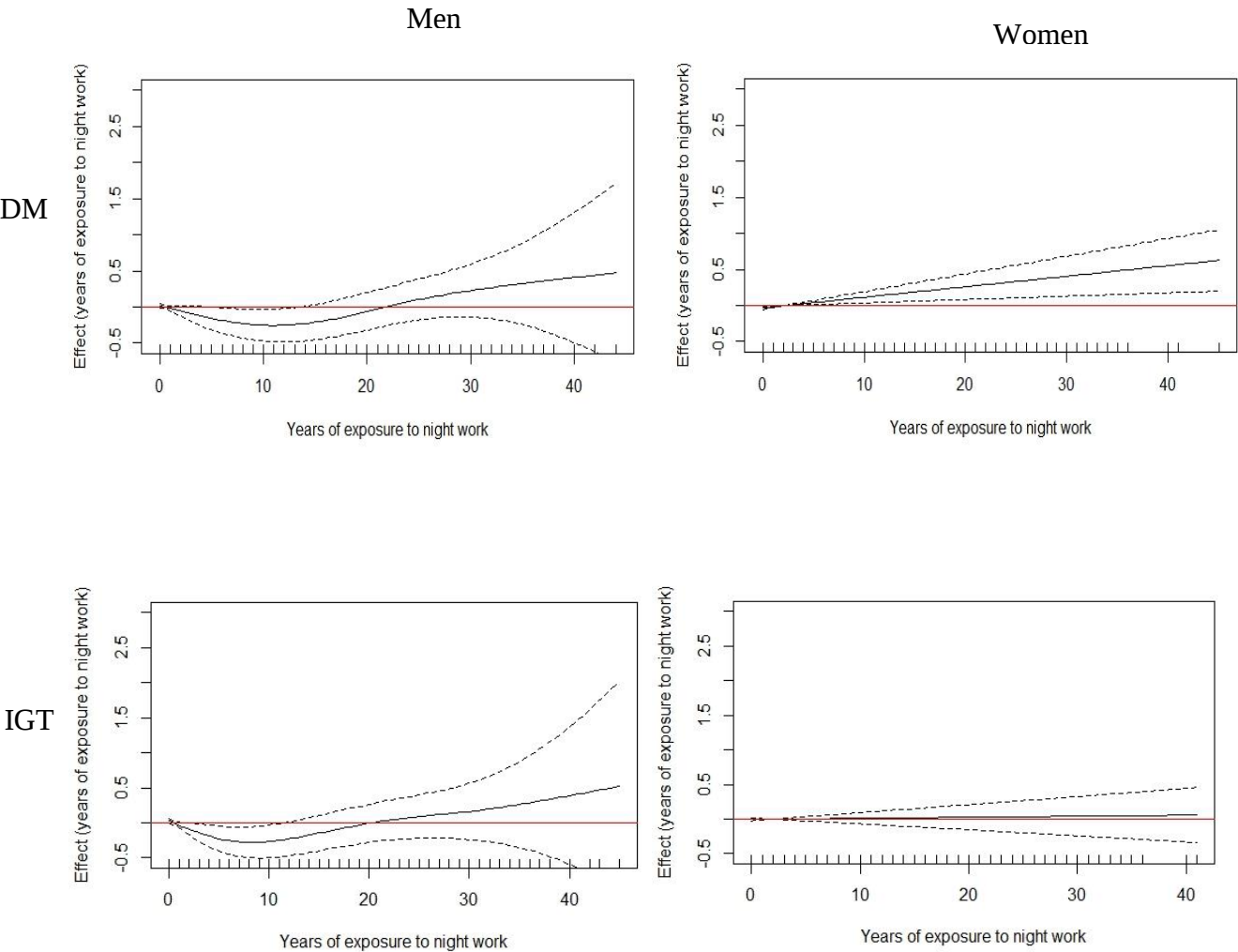
* Values expressed in mean (SD).

Table 3: Association between type 2 diabetes and impaired glucose tolerance by gender years of exposure to night shift work. ELSA-Brasil (2008-2010)

	Years of exposure to night work							
	Women				Men			
	1- 20 yrs	n = 978	> 20 yrs	n = 377	1-20 years	n = 1063	> 20 years	n = 310
	OR	(95% CI)*	OR	(95% CI)*	OR	(95% CI)*	OR	(95% CI)*
Type 2 Diabetes								
Model 1	1.12	(0.94-1.35)	1.94	(1.51-2.48)	0.91	(0.77-1.07)	1.73	(1.33-2.26)
Model 2	1.16	(1.06-1.27)	1.39	(1.37-1.42)	0.85	(0.72-1.01)	1.22	(1.19-1.25)
Model 3	1.17	(1.25-1.28)	1.37	(1.34-1.39)	0.84	(0.71-0.99)	1.21	(1.17-1.24)
Model 4	1.19	(1.09-1.29)	1.42	(1.39-1.45)	0.77	(0.69-0.86)	1.06	(1.04-1.08)
Impaired Glucose Tolerance								
Model 1	1.07	(0.90-1.27)	1.15	(0.87-1.51)	0.82	(0.69-0.97)	1.27	(0.94-1.70)
Model 2	1.10	(0.97-1.25)	1.01	(0.98-1.02)	0.81	(0.68-0.96)	1.08	(1.06-1.10)
Model 3	1.11	(0.98-1.25)	0.96	(0.95-0.98)	0.82	(0.69-0.97)	1.07	(1.05-1.19)
Model 4	1.10	(0.97-1.25)	0.96	(0.94-0.99)	0.77	(0.69-0.86)	0.99	(0.98-1.01)

*Odds ratio derived from multinomial logistic regression models. Reference group: workers who had never worked night shifts. Model 1: unadjusted. Model 2: adjusted for age, education and per capita income. Model 3: additionally adjusted for smoking status, alcohol consumption, physical activity, working hours and sleep quality. Model 4: additionally adjusted for BMI and waist circumference.

Figure 1: Increments in diabetes and IGT by years of exposure to night work, estimated using generalised additive models.



Legend: The solid black line represents the regression line and the dotted lines represent the 95% confidence interval. The horizontal red line indicates that there is no association.

DISCUSSION

We observed an association between night work and diabetes, after adjusting for sociodemographic variables and behavioural and work-related factors. Among women, higher odds of DM2 were observed among both those exposed to night work for 1-20 years and those with more than 20 years' exposure, when compared with those of no exposure. Among men, higher odds of DM2 were observed only in the group exposed to night work for more than 20 years. These results confirm the association between night work and DM2, and attest to a gender-specific association between them.

In this connection, Eriksson et al (9) also observed an increased risk of diabetes among women who worked on shift work (OR = 2.20), but not among men (OR = 0.90), after adjusting for age, education and psychosocial stress. The scarcity of gender-stratified studies makes it difficult to compare results.

Gender differences were reinforced by data on former night workers, given that prior exposure to night work was associated with higher odds of the outcome of interest occurring among women, but not among men. These results underline that the cumulative adverse health effects of night work – in this case in relation to DM2 – are more marked among women. In addition, as shown in Figure 1, the effect of exposure to night work appears to take longer to manifest itself among men, suggesting that the relationship between night work and DM2 is different for men and women. As previous studies generally examine only one of the gender or both together, the increased risk observed among women in some of the studies was possibly diluted by the risk for men (9).

In a cross-sectional study, Ika et al (17) found an association between rotating night shift work and diabetes, stressing that the effect of the association was more marked among the older workers, that is, among those with greater exposure to shift work.

Suwazono et al. (6) observed the effect of rotating shift work (including the night shift) on developing diabetes in an exclusively male cohort. Similarly, in a cohort of Japanese workers, higher incidence of diabetes was observed among those working rotating shifts (morning, then evening) as compared with those on fixed day work. In the same cohort, however, no such association was detected among workers on three-way (morning, evening and night) rotating shifts (7). These results reveal inconsistencies in the literature, even among results for different shift schedules.

Among Japanese workers, rotating night shift work also showed an association with raised glycated haemoglobin levels, revealing itself to be an independent risk factor for impaired glucose metabolism (18). Meanwhile, Biggi et al (19), in a retrospective cohort of Italian workers, found no consistent effects of fixed night work on glucose levels (coefficient = -4.2 , $p < 0.05$), once again highlighting the inconsistency of results in the literature. In this present study, the odds of DM2 and IGT were lower for men exposed to night work for 1–20 years, which deserves further investigation. However, exposure to night work for more than 25 years increased the odds of DM2 among men by 16%.

In this present study, significantly higher ORs were observed among women with longer exposure to night work: 19% and 42% for 1–20 and >20 years exposure, respectively. In a cohort of nurses with 18–20 year follow-up, Pan et al. (8) found risk of DM2 increasing with years spent working rotating night shifts. Compared with women who had never worked alternating night shifts, the risk of DM2 among participants with 1–2, 3–9, 10–19 and ≥ 20 years' exposure in that working arrangement, after adjusting for age, was 1.04, 1.24, 1.55 and 1.78, respectively. Adjusting for age, alcohol consumption, physical activity, smoking, race, menopause, contraceptive use, history of diabetes and diet showed that 5 years' exposure to working alternating night shifts increased the risk of DM2 by 13%. When additionally adjusted for BMI, the risk of DM2 fell to 5%.

Accordingly, the results were considered evidence that a prolonged period of working alternating night shifts is associated with higher risk of DM2 and that the relationship is not completely explained by BMI [9], which has been considered to function as a mediator (20).

Our results were adjusted for BMI and waist circumference, given that scientific evidence suggests that abdominal obesity is associated with insulin resistance and DM2 (21,22). Furthermore, it has been shown that waist circumference coupled with BMI predicts health risk better than does BMI alone (23). Thus, these variables may function as mediators. We found that the adjustment yielded greater effect among men than among women: ORs for DM2 changed from 1.21 (model 3) to 1.06 (model 4) among men and from 1.37 (model 3) to 1.42 (model 4) among women. Therefore, BMI and waist circumference seem to have greater influence among men.

The role of potential confounders in studies of shift work and diabetes deserves further attention. The influence of confounders is discussed in a review article, which points out that the findings on the association are inconclusive, partly because of the lack of uniformity in the adjustments applied in the studies (3). In a systematic review article on shift work and metabolic syndrome, Canuto et al. (24) discuss the fact that associations are found in the crude analyses. When potential confounders are taken into consideration, however, the evidence is inconclusive, pointing to a need for studies of the role of lifestyle variables as mediators or potential confounders of the association (24).

A recent meta-analysis confirmed the association of shift and night work with diabetes (25). The studies were heterogeneous in terms of the adjustments for confounder variables, but the subgroup analyses showed that the associations are more evident when not adjusted for BMI and physical activity (25). As argued by Canuto et al (24) these variables may be intermediate in relation to the effect of shift work on metabolic diseases,

since they are strongly influenced by shift work. Therefore, the variables related to lifestyle may be considered as mediators in the association between shift work and DM2.

The model proposed by Puttonen et al. (26) gives grounds for the claim that the continuous circadian stress resulting from exposure to shift and night work may cause excessive secretion of cortisol, catecholamines and interleukins, which together with increased insulin concentrations, is considered to lead to abdominal fat build-up, insulin resistance and lipid disorders. Exposure to night work, together with cessation or decrease in melatonin secretion, also alters the temporal organisation of metabolic functions, because melatonin release follows a daily pattern which is important in maintaining the circadian synchronisation between the activity/feeding and repose/fasting rhythms (27). Although glucose and insulin levels are related to feeding, there is a circadian variation (in which daily rhythms of insulin and blood glucose secretion feature higher levels in the early morning), which also indicates the participation of endogenous factors, such as melatonin, in regulating these levels. Circadian mismatch resulting from night work comprises higher cortisol levels and lower melatonin levels at night and, thus, result in reduced secretion of leptin, hyperglycaemia and insulin resistance (4).

Regarding gender differences, studies of diabetes (28), metabolic syndrome (29) and cardiovascular disease (30) point to possible different impacts by gender, while aspects relating to work schedule are discussed by Wong et al. (31,32) and Puttonen et al. (33). In a study of shift work and metabolic syndrome, Puttonen et al. (33) pointed out that, although the reasons for the observed gender differences are not completely known, the characteristics of the working conditions of men and women may influence the associations found. Gender differences across some industries, such as healthcare and manufacturing, may also result in different hazard exposures among men and women and influence the risk of work injury (32). Concerning the sociodemographic and behavioural

aspects, gender differences were examined in this present study, but no results were observed to explain the differential odds of DM2 among men and women. Our prior findings (data not yet published) indicate that working at night is related to metabolic alterations that are connected with the development of DM2 and differ between the genders. Although higher levels of fasting glycaemia were observed among men than women, only among the women was the proportion with impaired fasting glycaemia (>100 mg/dl) higher among night workers than day workers. Accordingly, as specifically regards DM2, the findings on fasting glycaemia point to a higher probability of DM2 among women.

It is possible, however, as argued by Choi et al. (34), that some unexamined genetic or environmental risk factor may play an important role in explaining these findings, which would represent one limitation of this present study. Gender differences related to sleep complaints may support the observed results. The relation between night work and DM2 may be mediated through short sleep duration. Suarez et al. (35) demonstrated that indexes of sleep disturbance are associated with greater psychological distress, higher levels of fasting insulin, fibrinogen, and inflammatory biomarkers, but only in women. Also, differences in responses of men and women to shift work based on circadian rhythms of melatonin and cortisol should be examined. Unfortunately, details of sleep patterns were not measured at wave 1 of ELSA-Brasil.

Another important limitation of this study involves the information with regard to work schedules and the impossibility of distinguishing workers on alternating night shifts from fixed night workers and possible errors in classifying exposure. Biggi et al. (19) suggested that caution should be used when comparing findings for fixed night workers and alternating shift workers, because permanent night workers may adopt more stable living habits than alternating shift workers with regards to sleep and meal times. However,

circadian stress on days off work when the routine reverts to standard times, should also be considered (19).

Finally, the positive aspects of this study included: (1) the laboratory tests, which made it possible to identify (i) new cases of DM2 besides those reported by participants and (ii) cases of IGT. (2) Gender-based analysis enabled different patterns of association to be observed in the two groups. (3) Analyses by years of exposure to night work had an advantage over only using the variable ‘work schedule’, because it permitted more detailed evaluation of the data for men, which revealed an association only after 20 years’ exposure.

Overall, the findings contribute to the discussion of two important issues in the field: the relations between night work and DM2 by gender and refinement of the necessary adjustments in order to test for such associations. Longitudinal studies drawing on the ELSA-Brasil study will be able to corroborate or refute the associations identified here.

Funding

The ELSA-Brasil baseline was supported by the Brazilian Ministry of Health (Science and Technology Department) and the Brazilian Ministry of Science and Technology (Financiadora de Estudos e Projetos and CNPq National Research Council), [grants 01 06 0010.00 RS, 0106 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 MG, 01 06 0115.00 SP, 01 06 0071.00 RJ]. ASC is the recipient of scholarships from Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support in the State of Rio de Janeiro (FAPERJ - E26/100.448/2014). Funding source had no influence on study design, data collection, analysis and interpretation, writing the paper nor in the decision to publish.

Competing interests

The authors have declared no conflict of interest.

REFERENCES

1. International DIABETES Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation, 6th ed; 2013. Available from: www.idf.org/diabetesatlas
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* . 2004 May 1;27(5):1047–53.
3. Wang X-S, Armstrong MEG, Cairns BJ, Key TJ, Travis RC. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup. Med.* . 2011 Mar 1;61(2):78–89.
4. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc. Natl. Acad. Sci.* . 2009 Mar 17;106(11):4453–8.
5. Monk TH, Buysse DJ. Exposure to shift work as a risk factor for diabetes. *J. Biol. Rhythms* . 2013 Oct;28(5):356–9.
6. Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, Harada H, Oishi M, Kobayashi E, et al. Long-term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers. *J. Occup. Environ. Med. Am. Coll. Occup. Environ. Med.* . 2006 May;48(5):455–61.
7. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, et al. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand. J. Work. Environ. Health* . 2005 Jun;31(3):179–83.
8. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes: Two Prospective Cohort Studies in Women. Groop L, editor. *PLoS Med.* . 2011 Dec 6;8(12):e1001141.

9. Eriksson A-K, van den Donk M, Hilding A, Ostenson C-G. Work Stress, Sense of Coherence, and Risk of Type 2 Diabetes in a Prospective Study of Middle-Aged Swedish Men and Women. *Diabetes Care* . 2013 Sep 1;36(9):2683–9.
10. Karlsson BH, Knutsson AK, Lindahl BO, Alfredsson LS. Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* . 2003 Jul 1;76(6):424–30.
11. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup. Med.* . 2003 Mar 1;53(2):103–8.
12. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *AmJ Epidemiol* . 2012 Feb 15;175(1476-6256 (Electronic)):315–24.
13. Mueller NT, Duncan BB, Barreto SM, Chor D, Bessel M, Aquino EM, et al. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cardiovasc. Diabetol.* . 2014;13(1):22.
14. 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.* . 2014 Feb 27;
15. Mccaffrey DF. Generalized Additive Models (T. J. Hastie and R. J. Tibshirani). *SIAM Rev.* . 1992 Dec;34(4):675–8.
16. Team RC. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013. Available from: <http://www.R-project.org/>

17. Ika K, Suzuki E, Mitsuhashi T, Takao S, Doi H. Shift work and diabetes mellitus among male workers in Japan: does the intensity of shift work matter? *Acta Med. Okayama* . 2013;67(1):25–33.
18. Suwazono Y, Dochi M, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Sakata K. ShiftWork and Impaired Glucose Metabolism: A 14-Year Cohort Study on 7104 Male Workers. *Chronobiol. Int.* . 2009 Jan;26(5):926–41.
19. Biggi N, Consonni D, Galluzzo V, Sogliani M, Costa G. Metabolic Syndrome in Permanent Night Workers. *Chronobiol. Int.* . 2008 Jan;25(2-3):443–54.
20. Kroenke CH, Spiegelman D, Manson J, Schernhammer ES, Colditz GA, Kawachi I. Work characteristics and incidence of type 2 diabetes in women. *Am. J. Epidemiol.* . 2007 Jan 15;165(2):175–83.
21. The InterAct Consortium. Long-Term Risk of Incident Type 2 Diabetes and Measures of Overall and Regional Obesity: The EPIC-InterAct Case-Cohort Study. Patel A, editor. *PLoS Med.* . 2012 Jun 5;9(6):e1001230.
22. Haffner SM. Abdominal obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk in pre-diabetes and type 2 diabetes. *Eur. Heart J. Suppl.* . 2006 May 1;8(Suppl B):B20–5.
23. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am. J. Clin. Nutr.* . 2004 Mar;79(3):379–84.
24. Canuto R, Garcez AS, Olinto MTA. Metabolic syndrome and shift work: a systematic review. *Sleep Med. Rev.* . 2013 Dec;17(6):425–31.
25. Gan Y, Yang C, Tong X, Sun H, Cong Y, Yin X, et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occup. Environ. Med.* . 2015 Jan 1;72(1):72–8.

26. Puttonen S, Härmä M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease - pathways from circadian stress to morbidity. *Scand. J. Work. Environ. Health* . 2010 Mar;36(2):96–108.
27. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J. Pineal Res.* . 2014 May;56(4):371–81.
28. Arnetz L, Rajamand Ekberg N, Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* . 2014 Sep;409.
29. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc.* . 2006 Mar;95(3):136–47.
30. Barrett-Connor E. Gender differences and disparities in all-cause and coronary heart disease mortality: Epidemiological aspects. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* . 2013 Aug;27(4):481–500.
31. Wong IS, McLeod CB, Demers PA. Shift work trends and risk of work injury among Canadian workers. *Scand. J. Work. Environ. Health* . 2011 Jan;37(1):54–61.
32. Wong IS, Smith PM, Mustard CA, Gignac MA. For better or worse? Changing shift schedules and the risk of work injury among men and women. *Scand. J. Work. Environ. Health* . 2014 Nov;40(6):621–30.
33. Puttonen S, Viitasalo K, Härmä M. The relationship between current and former shift work and the metabolic syndrome. *Scand. J. Work. Environ. Health* . 2012 Jul;38(4):343–8.
34. Choi SE, Liu M, Palaniappan LP, Wang EJ, Wong ND. Gender and ethnic differences in the prevalence of type 2 diabetes among Asian subgroups in California. *J. Diabetes Complications* . 2013 Sep;27(5):429–35.

35. Suarez EC. Self-reported symptoms of sleep disturbance and inflammation, coagulation, insulin resistance and psychosocial distress: Evidence for gender disparity. *Brain. Behav. Immun.* . 2008 Aug;22(6):960–8.

4.2. ARTIGO 2

Night work is associated with glycemic levels and anthropometric alterations preceding diabetes: baseline results from ELSA-Brasil

Aline Silva-Costa: Ph.D. student - National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation – ENSP/FIOCRUZ, Brazil. Institutional address and email: Av. Brasil 4365, Fiocruz, Pavilhão Lauro Travassos. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP 21.045-900. Phone: 55 21 25621554. E-mail: alinecos@ioc.fiocruz.br

Lucia Rotenberg: Researcher on Public Health - Laboratory of Health and Environment Education, Oswaldo Cruz Institute – Fiocruz, Brazil.

Claudia Medina Coeli: Researcher on Public Health - Institute of Public Health Studies, Federal University of Rio de Janeiro – UFRJ, Brazil.

Aline Araújo Nobre: Researcher - Scientific Computing Program, Oswaldo Cruz Foundation - Fiocruz, Brazil.

Rosane Härter Griep: Researcher on Public Health - Laboratory of Health and Environment Education, Oswaldo Cruz Institute – Fiocruz, Brazil.

Short running title: Night work, metabolic and anthropometric alterations

ABSTRACT

Background: Individuals with high levels of triglycerides and LDL cholesterol, and low levels of HDL cholesterol, obese, especially with abdominal obesity, are at greater chance of developing diabetes. The aim of this study was to analyze glycemic levels, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerides and the anthropometric alterations that precede diabetes, considering their possible association with night work among a non-diabetic population. **Methods:** Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) comprises 15,105 civil servants (35-74 years old) at baseline (2008-2010). The following parameters were analyzed: serum cholesterol (total cholesterol, HDL-C, LDL-C), triglycerides, and glucose drawn from 12-hour fasting blood sample, glycated hemoglobin and 2-hour plasma glucose obtained during a 75 g oral glucose tolerance test, BMI, hip and waist measurements using standard equipment and techniques. Participants with diabetes, retired workers and day workers with previous experience of night work were excluded. Generalized linear models, a gamma regression model with an identity link function, were performed to test the association of night work with metabolic and anthropometric variables. **Results:** The study sample consisted of 3918 men and 4935 women; 305 (7.8%) and 379 (7.7%) of the participants were male and female night workers, respectively. Among the men, the exposure to night work was associated with an increase in BMI (b-value = 0.542; $p = 0.032$) and waist circumference (b-value = 1.66; $p = 0.014$). For women, increased fasting plasma glucose (b-value = 2.278; $p < 0.001$), glycated hemoglobin (b-value = 0.099, $p < 0.001$) and 2 hour plasma glucose (b-value = 5.479, $p = 0.001$) were associated with night work after adjustments. No significant associations between night work and triglycerides, LDL-C, HDL-C, total cholesterol levels, or waist-hip ratio were found. **Conclusions:** Results suggest that night work is a potential risk factor for type 2 diabetes.

Keywords: glucose, metabolic alterations, night work, shift work, BMI, waist circumference.

1. INTRODUCTION

Individuals with high levels of triglycerides and LDL cholesterol, and low levels of HDL cholesterol, obese, especially with abdominal obesity, are at greater chance of developing diabetes[1,2]. Research during recent years have suggested that shift work could also be a risk factor for type 2 diabetes [3–5]. Thus, the study of night work in relation to glycemic levels, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerides and the anthropometric alterations that precede the development of diabetes can contribute to the knowledge on the putative connection between night work and diabetes.

Different pathways may lead from night work to metabolic diseases. Circadian rhythm misalignment, as a result of sleeping and eating at abnormal circadian times, may lead to physiological problems related to metabolic disturbances [6]. Additionally, night work negatively impacts health behaviors, such as smoking, physical inactivity and poor eating habits [7,8]. However, studies on night work and diabetes are still inconclusive [4,9,10]. Some cohort studies have shown significant associations [3,11,12], while others have not [13–15]. Thus, exploring the association between night work and the metabolic and anthropometric alterations among a non-diabetic population may clarify the association between night work and diabetes.

A study comparing day and night drivers showed lower HDL cholesterol, higher triglycerides levels, as well as higher waist circumference among night workers [16]. A study on metabolic syndrome in night workers showed that obesity, high triglycerides and total cholesterol were more common in night workers than day workers, but no consistent effect was found on fasting glucose [17]. Additionally, others studies have reported no significant differences between day and night workers in relation to glucose and insulin [18,19].

Data from Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), a cohort study designed to identify risk factors for diabetes and cardiovascular diseases, offers an excellent opportunity to investigate the relationship between night work and metabolic variables, since the study provides blood biochemistry markers, anthropometric measurements, as well as behavioral characteristics from a non-diabetic population.

The aim of this study was to analyze glycemic levels, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerides and the anthropometric alterations that precede diabetes, considering their possible association with night work among a non-diabetic population from ELSA-Brasil.

2. METHODS

ELSA-Brasil is a prospective cohort study designed to identify risk factors for diabetes and cardiovascular diseases. The cohort comprises 15,105 civil servants (current and retired workers), aged 35 to 74 years at baseline (2008-2010), who were sampled from universities or research institutions in six capital cities of Brazil. The study was approved by the Research and Ethics Committees of the institutions involved: Sao Paulo University, Oswaldo Cruz Foundation, Federal University of Bahia, Federal University of Minas Gerais, Federal University of Espirito Santo, and Federal University of Rio Grande do Sul. All individuals who participated in the study provided written informed consent [20].

Baseline assessments (2008–2010) included clinical and laboratory measurements and interviews on sociodemographic, occupational and health characteristics, and followed a rigorous process to guarantee the quality of the data [21–23].

Variable Definitions and Classification

The exposure variable - work schedule - was classified according to the answers given to three questions from the questionnaire. A) ‘Do you currently work, or have you

worked, shifts?’ – with the response options (1) ‘No, I have never worked shifts’, (2) ‘Yes, I currently work shifts’, or (3) ‘Yes, I have worked shifts, but do not work shifts anymore’. Those who answered (2) or (3) were asked two additional questions: B) ‘Was your shift work more often (1) day shifts only, (2) night shifts only or (3) mixed?’ C) ‘Which arrangement is or was most frequent: (1) 12/36-hour shift, (2) 12/60-hour shift, (3) weekly 24-hour shift, (4) weekly 12-hour shift, (5) biweekly 12-hour shift or (6) Other (please specify)?’.

Workers were classified by work schedule as follows.

Exclusively day workers were those who answered (1) to question A or B.

Current night workers were those who answered (2) to question A and (2) or (3) to question B. If the response to “Other” in question C specified a schedule of at least 8 consecutive hours of night work (22:00–05:00) at least four times per month, this was also classified as a night worker.

The questionnaire also provided information on age at baseline, sex, education (high school or university), monthly per capita income (United States dollar), smoking status (never, former and current smoker), alcohol consumption (none, moderate and excessive consumption; the latter defined as ≥ 210 g alcohol/week for men and ≥ 140 g alcohol/week for women) and leisure physical activity (none, moderate, high; obtained using the International Physical Activity Questionnaire, IPAQ, short form). Weight, height, hip and waist measurement were collected using standard equipment and techniques. Body mass index (BMI) was defined as $\text{weight(kg)}/\text{height(m}^2\text{)}$. Waist–hip ratio (WHR) was defined as waist circumference (cm) divided by hip circumference (cm) [24].

A 12-hour fasting blood sample was drawn by venipuncture soon after each subject’s arrival at the clinic for the measurement of serum cholesterol (total cholesterol, HDL-C, LDL-C), triglycerides, fasting glucose and glycated haemoglobin. A 2 hour

plasma glucose obtained during a 75-g oral glucose tolerance test was also measured as described in detail elsewhere [24,25].

For the current analysis, we excluded participants with diabetes, defined as those who answered “yes” to “Have you used medication for diabetes in the past 2 weeks?” and those who laboratory values reached the threshold for fasting plasma glucose (≥ 126 mg/dL), 2 hour plasma glucose (≥ 200 mg/dL), or HbA1c ($\geq 6.5\%$), [24]. In order to exclude the possible influence of past experience in night work on health symptoms [26,8] all analyses of day workers excluded workers with previous night-work experience. Retired workers were also excluded from the analyses. This procedure was designed to allow the comparison of homogeneous groups based on current work schedules (day or night only). The final study population comprised 8853 non-diabetic current workers.

Statistical analysis

For the descriptive analyses, categorical variables were expressed as percentages and continuous variables as median and interquartile range (IQR). Generalized linear models, a gamma regression model with an identity link function, were performed to test the association between night work (independent variable) and outcomes (BMI, fasting glucose, glycated haemoglobin, 2 hour plasma glucose, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerides, waist circumference, waist-hip ratio) in a non-diabetic population.

The gamma distribution in generalized linear models can be used when the dependent variable is continuous, strictly positive and has an asymmetric right curve, as do the dependent variables analyzed here. The canonical link function for the Gamma distribution is the inverse link function. However, as the inverse function does not allow a direct interpretation of the models' parameters, some alternatives may be used as a log link

function and identity. The link identity was chosen for providing an easy and direct interpretation of the model parameters (Mc Cullagh & Nelder, 1989; Griep et al., 2014).

The regression models were adjusted for sociodemographic (age, education degree, and per capita income) and behavioral characteristics (smoking, alcohol and physical activity habits). In keeping with findings of gender differences [13], we hypothesized that associations would differ between men and women. To formally test for statistical interaction, we fit, for each outcome, a model including a night work-gender product term. All analyses were performed using software R, version 2.15 (R Development Core Team, Vienna, Austria).

3. RESULTS

The study sample consisted of 3918 men and 4935 women, 305 (7.8%) and 379 (7.7%) were male and female night workers, respectively. On average, the men had worked 18.1 years [ranging from 12-42 years] and women had worked 17.6 years [ranging from 12-35 years] during night shifts. The mean weekly work hours were longer for night than day workers for both female (44.6 vs 41.7) and male subjects (48.7 vs 44.6).

The median and interquartile range for age were 48 (43-54) and 48 (43-53) for male day workers and night workers, respectively. Among women, the median values (IQR) of age were 48(43-53) and 47(43-52) for day and night workers, respectively. Night workers reported lower per capita income and lower education degree. Night workers also reported an unfavorable distribution of some factors such as the high proportion of physical inactivity, median values of BMI, glycemia, HDL-C, triglycerides, waist circumference and waist hip ratio (Table 1).

Generalized linear models showed that night work was positively related to some variables. Among men, the exposure to night work is significantly associated with an

increase in BMI (b-values = 0.542; $p = 0.032$) and waist circumference (b-values = 1.66; $p = 0.014$). In relation to triglycerides, a borderline association was found (b-values = 12.836, $p = 0.072$). The results for female night workers had the same tendency in the same direction, but they were not statistically significant. For women, increased fasting plasma glucose (b-values = 2.278, $p < 0.001$), glycated haemoglobin (b-values = 0.099, $p < 0.001$) and 2-h plasma glucose (b-values = 5.479, $p = 0.001$) were associated with night work after adjustments. Despite the differences found, the product term between gender and night work was not statistically significant in any of the outcomes evaluated. No significant association between night work and LDL-C, HDL-C, total cholesterol levels or waist-rip ratio was found for either men and women (Table 2).

Table 1: Description of non-diabetic ELSA-Brasil baseline population according to work schedule and gender, ELSA-Brasil (2008-2010).

	Men (N= 3918)		Women (N=4935)	
	Day workers (n = 3613)	Night Workers (n = 305)	Day workers (n =4556)	Night workers (n = 379)
Age* (years)	48[43-54]	48[43-53]	48[43-53]	47[43-52]
Income* (USD)	1411[726-2075]	933[518-1089]	1452[747-2075]	934[581-1522]
Education degree n(%)				
High school	1585 (43.9)	229 (75.1)	1859 (40.8)	259 (68.3)
College education	2028 (56.1)	76 (24.9)	2697 (59.2)	120 (31.7)
Smoke status n(%)				
Never	2027 (56.1)	151 (49.5)	2873 (63.1)	249 (65.7)
Former	1075 (29.8)	97 (31.8)	1126 (24.7)	84 (22.2)
Current	510 (14.1)	57 (18.7)	557 (12.2)	46 (12.1)
Alcohol consumption n(%)				
No	1207 (33.5)	129 (42.3)	2641 (58.1)	261 (68.9)
Moderate consumption	1990 (55.2)	137 (44.9)	1744 (38.4)	110 (29.0)
Excessive consumption	409 (11.3)	39 (12.8)	159 (3.5)	8 (2.1)
Physical activity n(%)				
No/Low	2613 (73.4)	239 (81.6)	3619 (80.8)	323 (86.6)
Moderate	517 (14.5)	26 (8.9)	500 (11.2)	32 (8.6)
High	429 (12.1)	28 (9.5)	360 (8.1)	18 (4.9)
BMI (Kg/m ²) *	26.1[23.7-28.7]	26.7[24.3-29.2]	25.6[22.9-29.1]	26.6[23.8-27.1]
Fasting glucose (mg/dL)*	105[100-111]	105[99-111]	100[95-106]	101[96-108]
2 h plasma glucose (mg/dL)	121[103-142]	124[105-142]	117[100-136]	122[107-141]
Glycated haemoglobin (%)	5.2[4.9-5.5]	5.2[4.9-5.6]	5.2[4.8-5.5]	5.3[4.9-5.7]
Total cholesterol (mg/dL)*	210[185.5-239]	209[186-239]	211[187-238]	208[186-238]
HDL-C (mg/dL)*	49[43-57]	48[41-56]	60[52-71]	57[49-68]
LDL-C (mg/dL)*	131[110-153]	132[108-153]	128[107-150]	128[106-155]
Triglycerides (mg/dL)*	125[88-184]	139[95-199]	95[70-132]	102[74-141]
WC (cm)*	92.9[86-100]	93.6[87.6-100.5]	84.2[77.4-92.7]	86[78.2-94.3]
WHR*	0.935 [0.891-0.978]	0.939 [0.899-0.981]	0.830 [0.787-0.878]	0.846 [0.796-0.896]

* Median and interquartile range (IQR)

BMI = body mass index; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C= low-density lipoprotein cholesterol; WC = waist circumference; WHR = waist hip ratio.

Table 2: Association of night work with metabolic and anthropometric alterations preceding diabetes by gender. ELSA-Brasil, 2008-2010.

Outcomes	N	Men exposed to night work					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		b-values	95% CI	b-values	95% CI	b-values	95% CI
BMI (Kg/m ²)	3800	0.512*	0.032;1.000	0.473	-0.016;0.972	0.542*	0.049;1.040
Fasting glucose (mg/dL)	3802	0.942	-0.809;2.726	0.286	-1.425;2.026	0.488	-1.265;2.272
Glycated haemoglobin (%)	3796	0.048	-0.027;0.125	0.001	-0.062;0.091	0.001	-0.062;0.094
2h plasma glucose (mg/dL)	3557	0.669	-2.859;4316	0.070	-3.442;3.682	0.307	-3.258;3984
HDL-C (mg/dL)	3799	-1.404	-2.748;-0.018	-1.081	-2.435;3.123	-1.015	-2.351;0.361
LDL-C (mg/dL)	3798	-1.097	-5.058;3.002	0.031	-4.007;4.204	0.396	-3.729;4.662
Total cholesterol (mg/dL)	3800	0.901	-3.950;5.881	1.581	-3.362;6.648	1.623	-3.385;6.758
Triglycerides (mg/dL)	3799	21.254**	7.234;36.743	14.406*	0.394;29.775	12.836	-0.761;27.775
Waist circumference (cm)	3802	0.752	-0.562;2.087	1.410*	0.086;2.762	1.660*	0.343;2.996
WHR	3801	0.003	-0.004;0.011	0.005	-0.002;0.013	0.006	-0.002;0.013
Women exposed to night work							
BMI (Kg/m ²)	4867	0.738**	0.223;1.265	0.302	-0.209;0.824	0.248	-0.267;0.774
Fasting glucose (mg/dL)	4866	2.633***	1.357;3.926	2.288***	1.053;3.538	2.278***	1.026;3.548
Glycated haemoglobin (%)	4860	0.115***	0.054;0.177	0.096**	0.036;0.016	0.092**	0.038;0.160
2h plasma glucose (mg/dL)	4729	5.288***	2.279;8.383	4.206**	1.202;7.292	3.838*	0.814;6.945
HDL-C (mg/dL)	4865	-2.428	-3.845;-0.973	-1.293	-2.709;0.159	-0.970	-2.387;0.483
LDL-C (mg/dL)	4865	0.974	-5.058;3.002	1.510	-1.842;4.959	1.522	-1.853;4.995
Total cholesterol (mg/dL)	4865	-0.510	-4.545;3.613	0.735	-3.169;4.719	0.976	-2.962;4.994
Triglycerides (mg/dL)	4865	4.937	-1.750;12.102	2.325	-4.258;9.359	1.329	-5.127;8.221
Waist circumference (cm)	4865	1.214	-0.044;2.493	0.457	-0.787;1.722	0.299	-0.950;1.568
WHR	4864	0.011**	0.003;0.019	0.006	-0.001;0.014	0.005	-0.002;0.013

Exposure variable = work schedule: reference group - workers who never worked at night shift. Model 1: unadjusted model. Model 2: adjusted for age, education degree and per capita income. Model 3: adjusted for model 2 + physical activity, smoke status and alcohol consumption.

BMI = body mass index; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C= low-density lipoprotein cholesterol; WHR = waist hip ratio. p values: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

4. DISCUSSION

In the current study, associations were found between night work and the assessed metabolic and anthropometric variables in both males and females. Among women, increased fasting glycemia, glycated haemoglobin and 2 hour plasma glucose were significantly associated with night work, after adjusting for the sociodemographic variables and the health-related behaviors. In the males, night work was significantly associated with increased BMI and waist circumference. These findings represent a contribution to the ongoing discussion on the greater chance of diabetes and other cardiometabolic diseases exhibited by night workers.

Metabolic and anthropometric factors have been assessed from various perspectives in studies on work schedules [4,9,27]. Regarding BMI, Drongelen et al.[28] concluded that the evidence for a confounders-adjusted relationship between shift work and changes in the body weight was insufficient, because of the heterogeneity among the studies. Cohort studies with male Japanese workers found association between shift work, including night work, and changes in the BMI [29–31]. A significant association between shift work and weight gain/obesity was also detected in some female cohorts [11,32].

In general populations, a tendency to weight gain and obesity is associated with inadequate dietary intake and physical inactivity. Unhealthy habits like consumption of high-calorie foods, sedentarism and smoking are more frequent in night workers than day workers [7,8]. The discussions of this subject also take chronobiological factors into consideration. The association between work schedule and BMI in night workers is also based on the relationship between exposure to night work and circadian misalignment, with alterations in the cortisol and melatonin profile, including reduced leptin levels and increased postprandial glucose and insulin. Changes in the cortisol and melatonin profile

might contribute to glucose intolerance and insulin resistance [33]. In addition, reduced leptin levels increase appetite and reduce the energy expenditure, possibly leading to obesity [34]. In their review article, Lowden et al.[7] also discuss difficulties in nutrient absorption caused by nocturnal eating.

With respect to waist measurements, our study revealed higher values of waist circumference for men compared to women. These findings are consistent with the results of studies that indicate that abdominal fat tends to be more abundant in males, favoring the early development of insulin resistance, dyslipidemia and hypertension [35,36]. Exposure to night work was significantly associated with an increase in waist circumference among the men, while the magnitude of the association was much smaller and non-significant in the women. The waist circumference results are similar to the BMI results. That tendency in both variables is probably due to the above-mentioned circadian misalignment, which might explain, at least partially, the effects of night work.

In relation to fasting glycemia, while fasting glucose levels were higher among men, the frequency of abnormal values ($>100\text{mg/dl}$) was higher among female night workers compared to female day workers (58.8% vs. 53.7%). Interestingly, after adjustment for all potential variables, night work was significantly associated with fasting glucose among women; among men, the magnitude of the association was lower and not significant. Biggi et al. (2008) also did not find consistent effects of permanent night work on glucose levels in a retrospective cohort of Italian male workers. Our results on glycated hemoglobin and 2 hour plasma glucose followed the same pattern observed for fasting glycemia. These results are not in accordance with Suwazono et al. (2009), who observed in a prospective cohort of male Japanese workers that shiftwork was significantly associated with increased glycated hemoglobin.

The population of night workers in ELSA-Brasil also exhibited a larger proportion of participants with low educational level and income compared to day workers, being thus similar to the findings of a large prospective cohort study of women's health in the United Kingdom [8]. Those characteristics are associated with a high prevalence of diabetes [37]. In our study population, we observed only a direct association between higher education and an increase in abdominal obesity, only in men (data not shown). These results may be a reflection of a transition phase in developing countries, *i.e.*, a transition from a direct association between socioeconomic situation and obesity for an inverse association observed in developed countries [38]. Thus, the stronger associations after adjustment for socioeconomic variables could be derived from the pattern observed in the relationship between socioeconomic situation and abdominal obesity.

In regard to health behaviors, the fact that lifestyle factors are potential mediators linking night work and metabolic changes is well established in the literature [39]. Also, male night workers comprised a higher percentage of smokers and those who did not drink alcohol compared to day workers. As both factors are related to lower chance of obesity, adjustments for these factors probably contributed to an increase in the observed strength of association for BMI and waist circumference. Although the presence and the strength of mediating variables cannot be accurately assessed in cross-sectional analyses, our results may be related to the mediating role attributed to health-related behaviors in the relationship between night work and cardiometabolic outcomes [6].

Possibly due to limitations in sample size in the strata of night workers, no significant interaction between gender and night work was found in any outcomes studied. Although no interaction of sex in the relationship between working schedules and the outcomes, the results showed different patterns for the male and female samples. Among men, the work schedule was associated with anthropometric variables, whereas among

women, significant associations were observed in glycemic levels. Differences were observed in the magnitude of the associations, similarly to results from other studies in the literature, for example, data that indicate that the chance of weight gain in association with night work is lower among females [28,40].

The current study had some limitations deserving of mention. First, because of its cross-sectional design, the direction of causality was not assessed. Although diabetic individuals were excluded from analysis, which made the blood glucose levels of the groups of day and night workers more homogeneous, a similar criterion was not established for the other outcomes. For instance, the non-exclusion of individuals under pharmacological treatment for the other investigated metabolic disorders might have reduced the strength of the associations found. However, the exclusion of diabetic individuals allowed the exploration the possible effects of night work on the metabolic and anthropometric alterations that precede a diagnosis of diabetes. That procedure was adopted to contribute to a better understanding of night work as a risk factor for diabetes. Additionally, the prevalence rates of the metabolic disorders might have been influenced by the healthy-worker effect [39], whereby the ones most tolerant to night work, who tend to be the healthiest, are selected. Although the analyses were adjusted for potential confounding factors, possible occurrence of residual effects or of uncontrolled variables cannot be ruled out. For example, the relationship between night work and metabolic diseases may be mediated by sleep complaints, which were not measured in wave 1 of ELSA-Brasil.

To summarize, by detecting associations of night work with glycemic levels and anthropometric alterations that precede the development of diabetes, the current study can contribute to the knowledge on the pathways that link night work and diabetes. Considering the magnitudes of the association between night work and increased glycemic

levels, we suggest that the odds of disease are greater among female night workers. Therefore, the influences of night work on metabolic factors suggest night work as a potential risk factor for type 2 diabetes. Although further research is needed to understand the physiological associations, as Bacquer et al [29] argue, night workers should be subjected to regular screening programs for metabolic disorders so as to minimize the burden of cardiometabolic diseases in this population. Longitudinal studies drawing on the ELSA-Brasil will allow corroborating or refuting the associations described here.

Competing interests

The authors have declared no conflict of interest.

Funding

The ELSA-Brasil baseline was supported by the Brazilian Ministry of Health (Science and Technology Department) and the Brazilian Ministry of Science and Technology (Financiadora de Estudos e Projetos and CNPq National Research Council), [grants 01 06 0010.00 RS, 0106 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 MG, 01 06 0115.00 SP, 01 06 0071.00 RJ]. ASC is the recipient of scholarships from Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support in the State of Rio de Janeiro (FAPERJ - E26/100.448/2014).

5. REFERENCES

1. Zheng J, Gao Y, Jing Y, Zhou X, Shi Y, Li Y, et al. Gender differences in the relationship between plasma lipids and fasting plasma glucose in non-diabetic urban Chinese population: a cross-section study. *Front Med.* 2014;8: 477–483. doi:10.1007/s11684-014-0346-y
2. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Relatively more atherogenic coronary heart disease risk factors in prediabetic women than in prediabetic men. *Diabetologia.* 1997;40: 711–717. doi:10.1007/s001250050738
3. Vimalananda VG, Palmer JR, Gerlovin H, Wise LA, Rosenzweig JL, Rosenberg L, et al. Night-shift work and incident diabetes among African-American women. *Diabetologia.* 2015;58: 699–706. doi:10.1007/s00125-014-3480-9
4. Knutsson A, Kempe A. Shift work and diabetes--a systematic review. *Chronobiol Int.* 2014;31: 1146–1151. doi:10.3109/07420528.2014.957308
5. Monk TH, Buysse DJ. Exposure to shift work as a risk factor for diabetes. *J Biol Rhythms.* 2013;28: 356–359. doi:10.1177/0748730413506557
6. Puttonen S, Härmä M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease - pathways from circadian stress to morbidity. *Scand J Work Environ Health.* 2010;36: 96–108.
7. Lowden A, Moreno C, Holmbäck U, Lennernäs M, Tucker P. Eating and shift work - effects on habits, metabolism and performance. *Scand J Work Environ Health.* 2010;36: 150–162.
8. Wang X-S, Travis RC, Reeves G, Green J, Allen NE, Key TJ, et al. Characteristics of the Million Women Study participants who have and have not worked at night. *Scand J Work Environ Health.* 2012;38: 590–599. doi:10.5271/sjweh.3313

9. Gan Y, Yang C, Tong X, Sun H, Cong Y, Yin X, et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occup Environ Med*. 2015;72: 72–78. doi:10.1136/oemed-2014-102150
10. Wang X-S, Armstrong MEG, Cairns BJ, Key TJ, Travis RC. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup Med*. 2011;61: 78–89. doi:10.1093/occmed/kqr001
11. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes: Two Prospective Cohort Studies in Women. Groop L, editor. *PLoS Med*. 2011;8: e1001141. doi:10.1371/journal.pmed.1001141
12. Suwazono Y, Dochi M, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Sakata K. ShiftWork and Impaired Glucose Metabolism: A 14-Year Cohort Study on 7104 Male Workers. *Chronobiol Int*. 2009;26: 926–941. doi:10.1080/07420520903044422
13. Eriksson A-K, van den Donk M, Hilding A, Ostenson C-G. Work Stress, Sense of Coherence, and Risk of Type 2 Diabetes in a Prospective Study of Middle-Aged Swedish Men and Women. *Diabetes Care*. 2013;36: 2683–2689. doi:10.2337/dc12-1738
14. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, et al. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31: 179–183. doi:10.5271/sjweh.867
15. Kawakami N, Araki S, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Overtime, psychosocial working conditions, and occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus in Japanese men. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53: 359–363.
16. Mohebbi I, Shateri K, Seyedmohammadzad M. The relationship between working schedule patterns and the markers of the metabolic syndrome: Comparison of shift workers

with day workers. *Int J Occup Med Environ Health*. 2012;25: 383–391.

doi:10.2478/S13382-012-0051-5

17. Biggi N, Consonni D, Galluzzo V, Sogliani M, Costa G. Metabolic Syndrome in Permanent Night Workers. *Chronobiol Int*. 2008;25: 443–454.

doi:10.1080/07420520802114193

18. Ha M, Park J. Shiftwork and metabolic risk factors of cardiovascular disease. *J Occup Health*. 2005;47: 89–95.

19. Karlsson BH, Knutsson AK, Lindahl BO, Alfredsson LS. Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003;76: 424–430. doi:10.1007/s00420-003-0440-y

20. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *AmJ Epidemiol*. 2012;175: 315–324. doi:10.1093/aje/kwr294

21. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP de, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Rotinas de organizacao de exames e entrevistas no centro de investigacao ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013;47: 37–47. doi:10.1590/S0034-8910.2013047003780

22. Chor D, Alves MG de M, Giatti L, Cade NV, Nunes MA, Molina M del CB, et al. Questionario do ELSA-Brasil: desafios na elaboracao de instrumento multidimensional. *Rev Saúde Pública*. 2013;47: 27–36. doi:10.1590/S0034-8910.2013047003835

23. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, Menezes GM de S, et al. Estrategias e desenvolvimento de garantia e controle de qualidade no ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013;47: 105–112. doi:10.1590/S0034-8910.2013047003889

24. 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*. 2014; doi:10.1093/ije/dyu027
25. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. [Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil]. *Rev Saúde Pública*. 2013;47 Suppl 2: 63–71.
26. Rotenberg L, Silva-Costa, A. Diniz T, Griep RH. Long-term deleterious effects of night work on sleep. 2011;4: 13–20.
27. Canuto R, Garcez AS, Olinto MTA. Metabolic syndrome and shift work: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2013;17: 425–431. doi:10.1016/j.smr.2012.10.004
28. Van Drongelen A, Boot C, Merkus S, Smid T, Beek AJ. The effects of shift work on body weight change – a systematic review of longitudinal studies. *Scand J Work Environ Health*. 2011;37: 263–275. doi:10.5271/sjweh.3143
29. De Bacquer D, Van Risseghem M, Clays E, Kittel F, De Backer G, Braeckman L. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol*. 2009;38: 848–854. doi:10.1093/ije/dyn360
30. Suwazono Y, Dochi M, Sakata K, Okubo Y, Oishi M, Tanaka K, et al. A Longitudinal Study on the Effect of Shift Work on Weight Gain in Male Japanese Workers. *Obesity*. 2008;16: 1887–1893. doi:10.1038/oby.2008.298
31. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, et al. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters. *Scand J Work Environ Health*. 2007;33: 45–50.

32. Kim J-H, Kim KR, Cho KH, Yoo K-B, Kwon JA, Park E-C. The association between sleep duration and self-rated health in the Korean general population. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2013;9: 1057–1064. doi:10.5664/jcsm.3082
33. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res*. 2014;56: 371–381. doi:10.1111/jpi.12137
34. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106: 4453–4458. doi:10.1073/pnas.0808180106
35. Steptoe A, Wardle J. Cardiovascular stress responsivity, body mass and abdominal adiposity. *Int J Obes* 2005. 2005;29: 1329–1337. doi:10.1038/sj.ijo.0803011
36. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21: 697–738. doi:10.1210/edrv.21.6.0415
37. Coeli CM, Faerstein E, Chor D, Lopes CS, Werneck GL. Gender differences in the socioeconomic gradient in self-reported diabetes: does health service access play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86: 134–139. doi:10.1016/j.diabres.2009.08.003
38. Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, Popkin BM. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Organ*. 2004;82: 940–946. doi:/S0042-96862004001200011
39. Costa G. Shift Work and Health: Current Problems and Preventive Actions. *Saf Health Work*. 2010;1: 112–123. doi:10.5491/SHAW.2010.1.2.112

40. Griep R, Bastos LS, Fonseca M, Silva-Costa A, Portela L, Toivanen S, et al. Years worked at night and body mass index among registered nurses from eighteen public hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Health Serv Res.* 2014;14: 603. doi:10.1186/s12913-014-0603-4

4.3. ARTIGO 3

RESULTADOS PRELIMINARES

Relação entre o tempo de exposição ao trabalho noturno e os níveis glicêmicos: investigando o papel da atividade física, da adiposidade e dos triglicerídeos

RESUMO

Estudos epidemiológicos sugerem associações da exposição ao trabalho noturno com o diabetes tipo 2 e diversos fatores de risco para a doença. O presente estudo explorou os efeitos diretos e indiretos do tempo de trabalho noturno nos níveis glicêmicos, investigando o papel da atividade física, do IMC, da circunferência da cintura e dos triglicerídeos, por meio de uma abordagem de modelo com equações estruturais. Essa modelagem inclui um modelo de mensuração - com variáveis latentes - e o modelo estrutural que trata da relação entre todas as variáveis. A variável latente estimada (níveis glicêmicos - GLIC), incluiu como indicadores, a glicemia de jejum, a glicemia de 2h após ingestão de solução glicosada e a hemoglobina glicada (HbA1C). A atividade física, IMC, circunferência da cintura, níveis de triglicerídeos e o tempo de trabalho noturno foram incluídos no modelo estrutural. Foi observado um efeito direto significativo do tempo de trabalho noturno no GLIC apenas para as mulheres, de forma que cada aumento de um desvio-padrão (DP) nos anos de exposição ao trabalho noturno esteve associado ao aumento de 0,038 DP nos níveis do fator GLIC. Observou-se efeito indireto significativo do trabalho noturno passando pela circunferência da cintura para mulheres e homens (0,008 DP e 0,006 DP, respectivamente). Os efeitos do trabalho noturno no aumento dos níveis glicêmicos contribuem para a discussão dessa exposição como possível fator de risco para o desenvolvimento do diabetes. Esses resultados podem ser interpretados como um primeiro passo para a compreensão dos caminhos mediadores dessa associação, a partir de estudos epidemiológicos.

INTRODUÇÃO

As estimativas sugerem que a prevalência global do diabetes deverá aumentar de 8.3% em 2013 para 11.1% em 2033 (IDF, 2013). Aliado ao aumento da expectativa de vida, a prevalência da doença cresce em paralelo ao aumento da prevalência de excesso de peso (SCHMIDT et al., 2011), fortemente associada às mudanças negativas na dieta e na prática de atividade física.

O trabalho noturno vem sendo apontado como possível fator de risco para o diabetes tipo 2 (WANG et al., 2011). Em recente revisão da literatura, KNUTSSON & KEMPE (2014) descreveram que as evidências dessa associação devem ser consideradas como moderadas, principalmente devido ao ainda reduzido número de estudos que investigaram essa associação. No estudo de coorte com enfermeiras americanas, KROENKE et al (2007) observaram uma associação entre o trabalho noturno e o diabetes. No entanto, ao ajustar as análises pelo IMC a associação deixou de existir (KROENKE et al., 2007). Ainda em relação à coorte das enfermeiras americanas, PAN et al (2011), analisando em conjunto os dados de dois estudos, mostraram a atenuação da associação com a inclusão do IMC nas análises, o que evidenciou o papel mediador dessa variável (PAN et al., 2011). O artigo de revisão sistemática com metanálise conduzido por GAN et al. (2015) mostrou chances significativamente maiores (aumento de 9%) de diabetes entre os trabalhadores em turnos, comparados aos diurnos. Os autores observaram que o risco era mais evidente quando o IMC e a atividade física não eram incluídos nas análises (GAN et al., 2015).

Nessa perspectiva, CANUTO et al (2013) discutem que essas variáveis relacionadas ao estilo de vida estão fortemente associadas ao trabalho em turnos e, portanto, devem ser intermediárias na relação entre essa exposição e as doenças

cardiometabólicas. WANG et al (2011) sugeriram que os estudos devem explorar os possíveis mecanismos para a relação entre trabalho em turnos e diabetes, de forma a destacar a importância de fatores relacionados ao estilo de vida como potenciais mediadores.

Em estudos prévios com a população do ELSA-Brasil, observamos associações entre o tempo de exposição ao trabalho noturno e o diabetes tipo 2 (SILVA-COSTA et al., 2015a – Artigo 1), bem como associações entre o trabalho noturno e os fatores de risco para a doença - IMC, circunferência da cintura, glicemias e triglicerídeos (borderline)- (SILVA-COSTA et al., 2015b - Artigo 2). Diante desses resultados, conhecer os efeitos diretos e indiretos do trabalho noturno no risco metabólico pode contribuir para elucidar essa questão. Assim, o presente estudo explorou a relação entre o tempo de exposição ao trabalho noturno e os níveis glicêmicos, investigando o papel da atividade física, do IMC, da circunferência da cintura e dos triglicerídeos, por meio de uma abordagem de modelo com equações estruturais.

MÉTODOS

População de estudo

O Estudo ELSA-Brasil é uma coorte, cuja linha de base (2008-2010) avaliou 15.105 servidores públicos (ativos e aposentados) com idade entre 35 e 74 anos, de seis instituições públicas de ensino e pesquisa do Brasil: UFRGS, USP, UFMG, UFES, UFBA, FIOCRUZ (AQUINO et al., 2012).

Para o presente estudo, foram excluídos os trabalhadores com informações faltantes relativas ao turno de trabalho, os participantes aposentados e os trabalhadores diurnos com experiência prévia no trabalho noturno. Este procedimento foi adotado de forma a permitir a análise de uma amostra mais homogênea quanto ao esquema de trabalho (trabalhadores

apenas diurnos ou noturnos atuais). Além disso, para minimizar a inclusão de casos de diabetes tipo 1, os participantes que foram diagnosticados com diabetes antes dos 30 anos e que usaram insulina como primeira medicação também foram excluídos (MUELLER et al., 2014). Portanto, foram analisados os dados referentes aos trabalhadores ativos (N=10,396) submetidos ao trabalho noturno e diurno (sem exposição prévia ao trabalho noturno).

O estudo ELSA-Brasil foi registrado e aprovado nos Comitês de Ética e Pesquisa de todas as instituições participantes, bem como no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Variáveis

Foi aplicado um questionário com informações sobre condição socioeconômica, comportamentos relacionados à saúde e aspectos do trabalho profissional (CHOR et al., 2013). Além disso, avaliações clínicas e testes laboratoriais foram adotados no estudo (BENSENOR et al., 2013).

Para a investigação bioquímica, as amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum. Participantes sem diagnóstico prévio de diabetes ingeriram solução glicosada com 75g de acordo com a padronização do teste de tolerância à glicose feita pela Organização Mundial da Saúde. Os participantes que informavam ter diabetes recebiam um lanche padronizado. Nova coleta de sangue era realizada 120 minutos após o início da ingestão do lanche ou solução glicosada (BENSENOR et al., 2013). Optou-se pela realização das análises em laboratório central, para manter a uniformidade utilizada nas análises dos exames (BENSENOR et al., 2013).

A exposição ao trabalho noturno foi definida com base em três perguntas:

A) O (a) Sr(a) trabalha ou trabalhou em regime de plantão?

(1) Não, nunca trabalhou; (2) Sim, trabalha atualmente; (3) Sim, já trabalhou e não trabalha mais.

B) Seu regime de plantão mais frequente é ou era:

(1) apenas diurno; (2) apenas noturno; (3) misto

C) Por favor, descreva como é ou era o seu esquema de plantão mais frequente:

(1) Plantão de 12/36 horas; (2) Plantão de 12/60 horas, (3) Plantão de 24 horas semanais; (4) Um plantão semanal de 12 horas; (5) Dois plantões semanais de 12 horas; (6) Outro. Especifique.

A combinação das repostas dos participantes levou a classificação dos trabalhadores em diurnos ou noturnos, conforme descrito a seguir:

(1) Trabalhadores diurnos: aqui considerados os que nunca trabalharam à noite: aqueles que responderam “1” às perguntas “A” e “B”;

(2) Trabalhadores noturnos: aqueles que responderam “2” à pergunta “A” e “2” ou “3” à pergunta “B”; Também foram classificados como trabalhadores exnoturnos, aqueles que ao responderem “outro” na questão “C” referiram no mínimo 8 horas consecutivas de trabalho noturno (22h - 05h), no mínimo 4 vezes por mês.

Dessa forma, os participantes classificados como trabalhadores noturnos responderam por quantos anos trabalhavam durante à noite, de modo a compor a variável de tempo de exposição ao trabalho noturno (em anos). Os trabalhadores diurnos contribuíram com “zero” ano de exposição ao trabalho noturno.

As informações sobre a idade na linha de base, sexo, escolaridade (ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio completo, ensino superior), atividade física (obtida pelo Questionário Internacional de Atividade Física,

IPAQ, forma reduzida), histórico de diabetes na família e uso de medicamentos para diabetes também foram obtidas por meio do questionário. O peso (Kg), a estatura (m) e a circunferência abdominal foram coletados utilizando-se equipamentos e técnicas padronizadas. O IMC foi calculado a partir da razão entre o peso (Kg), a estatura (m^2), (SCHIMDT et al., 2014).

Análises

Para descrever a população do presente estudo foram utilizadas média e desvio-padrão (DP). Para explorar a relação entre os anos de exposição ao trabalho noturno e os níveis glicêmicos, investigando o papel da atividade física, da adiposidade e dos triglicerídeos, foi utilizada a modelagem com equações estruturais (MEE).

A MEE inclui vários procedimentos de análises de dados, como a regressão, a análise fatorial e análise de caminhos, de forma a estimar simultaneamente as interrelações entre as variáveis de interesse (AMORIM et al., 2010). Na MEE os fatores de risco podem afetar a variável de desfecho de forma direta ou indireta. Essa modelagem inclui um modelo de mensuração - com variáveis latentes, estimadas a partir de variáveis observadas - e o modelo estrutural que trata da relação entre todas as variáveis (ALENCAR, 2009). Nesta modelagem, as variáveis de ajuste podem ser incluídas em cada equação de regressão, não sendo ilustradas no diagrama de caminhos (BALTAR, 2011).

Para o presente estudo foi estimada uma variável latente (glicemia - GLIC) que incluiu como indicadores, a glicemia de jejum (GJ), a glicemia de 2h após ingestão de solução glicosada (GSG) e a hemoglobina glicada (HbA1C). Uma variável latente é considerada adequada quando apresenta validade convergente com os indicadores de cargas fatoriais acima de 0,60, o que sugere que os indicadores medem o mesmo constructo

(SILVA et al., 2010). A atividade física, IMC, circunferência da cintura, níveis de triglicerídeos e o tempo de trabalho noturno foram incluídos no modelo estrutural.

A Figura 1 ilustra o modelo estimado. Dado a esperada influência do trabalho noturno na adiposidade (IMC e circunferência da cintura), na prática da atividade física, e conhecendo-se a influência dessas variáveis no aumento dos níveis glicêmicos, os coeficientes de todas essas relações foram estimados. Além disso, como resultados prévios mostraram associação borderline entre o trabalho noturno e os níveis de triglicerídeos (SILVA-COSTA et al., 2015b), esse efeito foi estimado. Portanto, foram estimados o efeito direto do tempo de trabalho noturno no GLIC e os efeitos indiretos passando pelo IMC, atividade física e pela circunferência da cintura; calculou-se também a correlação entre os níveis de triglicerídeos e o fator GLIC (Figura 1).

Todas as regressões foram ajustadas pela idade. A regressão final com o fator GLIC também incluiu como ajuste a escolaridade, a história familiar de diabetes e o uso de medicamentos para o diabetes.

Coeficientes padronizados com intervalo de confiança (IC) de 95% e testes de significância padronizados foram estimados. O método de Máxima Verossimilhança Robusta (MLR) foi utilizado para estimar os parâmetros. Esse método foi adotado por ser mais apropriado na ausência de distribuição normal dos dados (KLINE, 2005). O ajuste do modelo foi avaliado por meio do CFI (índice de ajuste comparativo $\geq 0,90$), do TLI (índice de Tucker-Lewis $\geq 0,90$) e do RMSEA (raiz do erro quadrático médio de aproximação $< 0,05$ =bom, $0,05-0,08$ =adequado, $0,08-0,10$ =regular, $> 0,10$ = ruim) (BALTAR et al., 2013; MAC CALLUM et al., 1996).

Todas as análises foram realizadas estratificadas pelo gênero. Foi utilizado software Mplus versão 5.21.

RESULTADOS

As características dos 10,396 participantes, estratificadas por gênero (4814 homens e 5582 mulheres) são apresentadas na Tabela 1. A média da idade foi de 49 anos, 7,9% dos participantes eram trabalhadores noturnos, sendo a média de tempo de trabalho noturno de 18 anos. Em média, os participantes apresentaram glicemia de jejum igual a 110 mg/dL, glicemia de 2h após sobrecarga de glicose igual a 134 mg/dL e hemoglobina glicada igual a 5,4%, sendo as médias mais elevadas observada entre os homens. Também foram observadas entre os homens maiores proporções de prática de atividade física moderada ou forte (Tabela 1).

O modelo estimado (Figura 1) representa os efeitos diretos e indiretos do trabalho noturno no GLIC. As cargas fatoriais do modelo de mensuração são todas positivas, com valores altos e significativos para os homens e para as mulheres. Isso indica que o aumento de cada uma das variáveis (glicemia de jejum, glicemia após sobrecarga de glicose e hemoglobina glicada) promove um aumento no score da variável latente GLIC. O indicador com maior carga fatorial para esse constructo foi a glicemia de jejum (0,934 para os homens e 0,936 para as mulheres), Tabela 2.

No modelo estrutural, foram estimados os coeficientes padronizados, que representam o impacto da variável explicativa na variável resposta, expressos em unidades de desvio padrão (DP). Foi observado um efeito direto significativo do trabalho noturno no GLIC apenas para as mulheres, de forma que cada aumento de um desvio-padrão (DP) nos anos de exposição ao trabalho noturno esteve associado ao aumento de 0,038 DP nos níveis do fator GLIC. Os seguintes resultados foram observados em ambos os gêneros: (i) associação significativa entre o maior tempo de trabalho noturno e aumento do IMC, aumento da circunferência da cintura e diminuição da atividade física, (ii) correlação

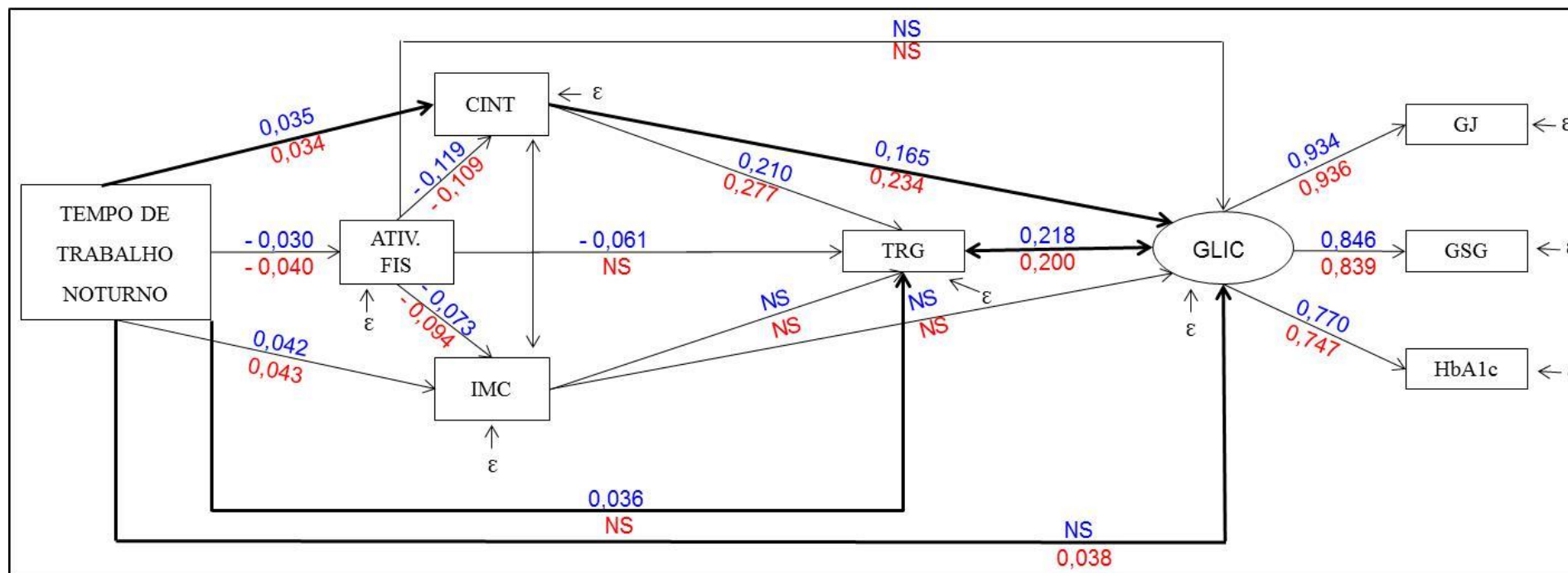
significativa entre os níveis de triglicerídeos e o escore da variável latente GLIC, (iii) efeito direto significativo da circunferência da cintura no GLIC (0,234 DP para mulheres e 0,165 DP para homens) e (iv) efeito indireto significativo do trabalho noturno passando pela circunferência da cintura (0,008 DP e 0,006 DP para mulheres e homens, respectivamente). Não foram observados efeitos indiretos significativos passando pela atividade física e pelo IMC. A associação significativa entre o trabalho noturno e os maiores níveis de triglicerídeos foi verificada apenas para os homens (0,036 DP).

O modelo adotado neste estudo apresentou índices de ajuste considerados adequados, avaliados por meio do CFI = 0,943, TLI = 0,910 e do RMSEA = 0,052. Destaca-se que outros modelos em que o consumo alimentar investigado pela variável IQD (índice de qualidade da dieta – PIRES, 2014), a razão cintura-quadril, alterações lipídicas, o estresse psicossocial no trabalho (modelo demanda-controle), a duração da jornada semanal de trabalho foram fatores também avaliados, mas que em alguns casos não apresentaram variações quanto ao tempo de trabalho e/ou os níveis glicêmicos, não contribuindo, portanto, para a melhor adequação do modelo.

Os efeitos padronizados de cada variável analisada, bem como os valores referentes à adequação do modelo estão descritos na Tabela 2.

Figura 1: Modelo de Equação estrutural representando os efeitos diretos e indiretos do trabalho noturno nos níveis glicêmicos, segundo gênero.

ELSA-Brasil, 2008-2010.



Legenda: Os coeficientes representados na cor azul se referem aos valores estimados para homens e aqueles na cor vermelha se referem às mulheres. CINT = circunferência da cintura; IMC = índice de massa corporal; ATIV.FIS = atividade física; TRG = triglicerídeos; GLIC = glicemia; GJ = glicemia de jejum; GSG = glicemia após solução glicosada; HbA1C = hemoglobina glicada; NS = estimativas não significativas.

Tabela 1: Características da população de acordo com o gênero. ELSA-Brasil, 2008-2010.

	População total	Homens	Mulheres
	N=10,396	N = 4814	N = 5582
VARIÁVEIS	Média (desvio padrão)		
Idade (anos)	49,1 (7,3)	49,5 (7,5)	48,8 (7,1)
Tempo de trabalho noturno (anos)	18,3 (8,4)	18,8 (8,8)	17,8 (8,1)
Glicemia de jejum (mg/dL)	110,1 (28,9)	114,9 (32,5)	105,8 (24,7)
Glicemia pós 2h (mg/dL)	134,0 (52,1)	140,4 (58,5)	128,5 (45,1)
Hemoglobina glicada (%)	5,4 (0,94)	5,5 (1,1)	5,4 (0,8)
Triglicerídeos (mg/dL)	137,0 (104,8)	161,1 (121,2)	116,3 (82,9)
IMC (kg/m ²)	26,9 (4,7)	26,9 (4,3)	26,9 (5,1)
Circunferência da cintura (cm)	90,6 (12,7)	94,8 (11,7)	86,9 (12,4)
	Número (%)		
Escolaridade			
Ensino fundamental incompleto	510 (4,9)	346 (7,2)	164 (2,9)
Ensino médio incompleto	635 (6,1)	383 (8,0)	252 (4,5)
Ensino médio completo	3739 (35,9)	1640 (34,1)	2099 (37,6)
Ensino superior completo	5512 (53,1)	2445 (50,8)	3067 (54,9)
Horário de trabalho			
Diurno	9578 (92,1)	4429 (92,0)	5149 (92,2)
Noturno	818 (7,9)	385 (8,0)	433 (7,8)
Atividade física			
Fraca	8054(78,7)	3564 (75,2)	4490 (81,7)
Moderada	1254 (12,3)	654 (13,8)	600 (10,9)
Forte	925 (9,0)	522 (11,0)	403 (7,3)
Diabetes na família	4014 (39,1)	1772 (37,4)	2242 (40,2)

Tabela 2: Estimativas do tempo de trabalho noturno no GLIC a partir da MEE estratificado por gênero – ELSA-Brasil (2008-2010).

	Estimativas padronizadas (IC 95%)	
	Homens	Mulheres
Modelo de Mensuração		
GLIC		
Glicemia de jejum (GJ)	0,934 (0,917;0,950)***	0,936 (0,921;0,950)***
Glicemia após solução glicosada (GSG)	0,846 (0,830;0,863)***	0,839 (0,820;0,859)***
Hemoglobina Glicada (HbA1c)	0,770 (0,748;0,792)***	0,747 (0,735;0,758)***
Modelo Estrutural		
Efeitos diretos		
1. GLIC		
Tempo de trabalho noturno (TN)	0,014 (-0,021;0,048)	0,038 (0,006;0,070)**
Circunferência da cintura (CINT)	0,165 (0,103;0,227)***	0,234 (0,173;0,296)***
Índice de massa corporal (IMC)	0,015 (-0,044;0,075)	-0,044 (-0,102;0,014)
Prática de atividade física (ATIV.FIS)	-0,020 (-0,044;0,005)	-0,011 (-0,029;0,007)
2. IMC		
Tempo de trabalho noturno	0,042 (0,014;0,069)**	0,043 (0,019;0,068)***
Prática de atividade física	-0,073 (-0,099;-0,048)***	-0,094 (-0,118;-0,071)***
3. CINT		
Tempo de trabalho noturno	0,035 (0,007;0,063)**	0,034 (0,009;0,058)**
Prática de atividade física	-0,119 (-0,145;-0,094)***	-0,109 (-0,135;-0,083)***
4. ATIV.FIS		
Tempo de trabalho noturno	-0,030 (-0,055;-0,004)	-0,040 (-0,061;-0,018)**
5. TRG		
Tempo de trabalho noturno	0,036 (0,002;0,071)**	0,013 (-0,009;0,034)
Circunferência da cintura	0,210 (0,148;0,272)***	0,277 (0,163;0,390)***
Índice de massa corporal	0,021 (-0,051;0,093)	-0,051 (-0,127;0,024)
Prática de atividade física	-0,061 (-0,082;-0,040)***	-0,006 (-0,033;0,022)
Correlações		
TRG-GLIC	0,218 (0,156;0,281)***	0,200 (0,155;0,245)***
CINT-IMC	0,887 (0,868;0,906)***	0,891 (0,878;0,904)***
Efeitos Indiretos		
TN→CINT→GLIC	0,006 (0,001;0,011)**	0,008 (0,002;0,014)**
TN→IMC→GLIC	0,001 (-0,002;0,003)	-0,002 (-0,005;0,001)
TN→ATIV.FIS→GLIC	0,001 (0,000;0,001)	0,000 (0,000;0,001)
Total dos efeitos indiretos	0,007 (0,002;0,012)**	0,006(0,001;0,011)**
Adequação do modelo		
RMSEA(IC90%)	0,052 (0,050;0,055)	
CFI	0,943	
TLI	0,910	

RMSEA: raiz do erro quadrático médio de aproximação; CFI: índice de ajuste comparativo; TLI: índice de Tucker-Lewis. Valores de p: **p<0.01, ***p<0.001.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que o tempo de exposição ao trabalho noturno tem um efeito direto significativo nos níveis glicêmicos (GLIC) apenas para as mulheres e um efeito significativo indireto mediado pela circunferência da cintura para ambos os gêneros. Esses efeitos do trabalho noturno no aumento dos níveis glicêmicos podem ser interpretados como um primeiro passo para a discussão dessa exposição como possível fator de risco para o desenvolvimento do diabetes.

Associações significativas entre o trabalho noturno e o diabetes, bem como os fatores de risco para a doença já foram observadas em alguns estudos, incluindo aqueles realizados com a população do ELSA-Brasil (SILVA-COSTA et al., 2015 a,b). PAN et al (2011) mostraram numa coorte feminina, que quanto maior o tempo de exposição ao trabalho noturno maior o risco de desenvolver o diabetes. SUWAZONO et al (2009) numa coorte de trabalhadores do sexo masculino observaram que o aumento do tempo de trabalho noturno estava relacionado com maiores níveis de hemoglobina glicada. Em coorte de trabalhadores cujas análises foram estratificadas pelo sexo, ERIKSSON et al (2013) encontraram associação entre o trabalho noturno e o diabetes apenas para as mulheres.

Os efeitos diretos significativos do trabalho noturno no aumento do IMC e da circunferência da cintura, e na redução da prática de atividade física observados no presente estudo concordam com os resultados de pesquisas que apontam a influência negativa do trabalho noturno no estilo de vida e comportamentos (CARUSO, 2014; FROST et al., 2009). Em relação à redução da prática de atividade física, sugere-se que a inatividade física pode decorrer da fadiga associada à jornada de trabalho e também das

dificuldades que os trabalhadores encontram para participar de grupos de atividades esportivas (van DRONGELEN et al., 2012).

Quanto ao IMC e à circunferência da cintura, aspectos relacionados ao consumo alimentar e ao desajuste circadiano podem contribuir para explicar esse efeito do trabalho noturno no ganho de peso, podendo levar ao sobrepeso e obesidade (DRONGELEN et al., 2012). Discute-se sobre o teor nutricional das refeições realizadas pelos trabalhadores noturnos, que tendem a ser ricas em gorduras e carboidratos, o que pode estar relacionado à ingestão de alimentos de rápido e fácil preparo (COSTA, 2010; LOWDEN et al., 2010). Além disso, alterações nos horários das refeições afetariam a ritmicidade interna do organismo, ou seja, o trabalho noturno causa um conflito entre os horários das refeições e os ritmos circadianos da fome e saciedade (LOWDEN et al., 2010). A explicação fisiológica deste fenômeno pressupõe que a vigília noturna em consequência do trabalho resulta na redução dos níveis de leptina e aumento dos níveis de grelina, além de outros hormônios e neuropeptídeos envolvidos na regulação do apetite (SPIEGEL et al., 2004). Essa relação pode ser parcialmente explicada pelo efeito da restrição do sono na ativação do sistema nervoso simpático que inibe a secreção de leptina pelos adipócitos (SANDOVAL & DAVIS, 2003).

Apesar de efeitos diretos do trabalho noturno na adiposidade, as relações diferenciadas da adiposidade no fator GLIC merecem ser discutidas. Embora tenham sido observados aumentos da circunferência da cintura significativamente associados ao aumento nos níveis de GLIC, associações significativas entre o IMC e GLIC não foram observadas. Esse resultado merece atenção, visto que o IMC é um indicador antropométrico que tem sido apontando como importante fator de risco para o diabetes (ABDULLAH et al., 2010). JANSSEN et al (2004) mostraram que o IMC e a circunferência da cintura eram preditores de hipertensão, dislipidemia e síndrome

metabólica. No entanto, quando o IMC e a circunferência da cintura foram incluídos no mesmo modelo de regressão, a circunferência da cintura permaneceu como um preditor das comorbidades, enquanto as associações com o IMC perderam a significância (JANSSEN et al., 2004). É importante mencionar que no presente estudo, a construção de um modelo com apenas uma das duas variáveis não gerou resultados com bons índices de adequação do modelo. Por essa razão, as duas variáveis foram mantidas no modelo final. Estudo europeu que incluiu mais de 12 mil casos de diabetes estimou o risco da doença de acordo com diferentes níveis de IMC e circunferência da cintura, sugerindo que a cintura pode ser a melhor medida da gordura abdominal e do risco de diabetes, principalmente em mulheres (The InterAct Consortium, 2012).

Os triglicerídeos também são apontados como importante fator de risco para o diabetes (MILLER et al., 2011). No presente estudo, os níveis de triglicerídeos foram diretamente correlacionados com os escores de GLIC tanto para os homens quanto para as mulheres. No entanto, apenas entre os homens, o trabalho noturno apresentou efeitos significativos nos níveis de triglicerídeos, como já observado em resultados com a população ELSA-Brasil (SILVA-COSTA et al., 2015b) e em estudos experimentais (HOLMBACK et al., 2002; SOPOWSKI et al., 2001). Na população geral, o perfil lipídico de homens e mulheres é diferente, sendo os níveis de triglicerídeos mais elevados na população masculina comparada à feminina (TCHERNOF & DESPRÉS, 2013). SPOWOSKI et al (2001) investigou os níveis de triglicerídeos após as refeições realizadas durante o trabalho noturno em condições simuladas. Os autores encontraram níveis de triglicerídeos pós-prandial mais elevados entre os homens submetidos ao trabalho noturno que entre os trabalhadores diurnos. Entre as mulheres, os níveis de triglicerídeos pós-prandial para as trabalhadoras do dia e da noite não foram significativamente diferentes (SPOWOSKI et al., 2001). A qualidade da dieta, a atividade física e as variações

hormonais são fatores que podem influenciar os níveis de triglicerídeos (TCHERNOF & DESPRÉS, 2013). De acordo com os resultados do presente estudo, é provável que ao menos para a população masculina, os efeitos negativos da exposição ao trabalho noturno na prevalência de diabetes possam ser mediados pela hipertrigliceridemia. Esses dados reforçam a relevância de estudos com enfoque nas diferenças de gênero.

A principal vantagem deste estudo foi a possibilidade de estimar os efeitos indiretos do tempo do trabalho noturno nos níveis glicêmicos, destacando-se a circunferência da cintura com importante papel mediador nessa associação. A possibilidade de estimar os efeitos específicos de cada variável também contribui para a melhor compreensão dessas relações. Por outro lado, apesar de a modelagem utilizada assumir relações causais, o desenho seccional do presente estudo não permite que uma sequência causal seja estabelecida. Em outras palavras, embora o modelo tenha apresentado bons índices de adequação ao incluir o efeito da atividade física nas medidas antropométricas, é possível um efeito bidirecional, com influência dos indicadores antropométricos na prática de atividade física, por exemplo. Além disso, é importante mencionar que o modelo apresentado não representa um modelo causal completo para a investigação de todas as possíveis vias pelas quais o trabalho noturno influenciaria o diabetes. Nesse aspecto, ressalta-se que o consumo alimentar investigado pela variável IQD (índice de qualidade da dieta – PIRES, 2014), o estresse psicossocial no trabalho (modelo demanda-controle) e a duração da jornada semanal de trabalho foram fatores inicialmente testados no modelo, mas que não apresentaram variações quanto ao tempo de trabalho e os níveis glicêmicos, não contribuindo, portanto, para a melhor adequação do modelo.

Por fim, destaca-se que há uma heterogeneidade em relação aos indivíduos classificados como trabalhadores noturnos, tanto no que se refere aos possíveis erros de classificação desta exposição para a população ELSA-Brasil, quanto à dose de trabalho

noturno, isto é, a duração total da jornada noturna. Além disso, o trabalhador em turnos inclui, pela definição do termo, um grupo com padrões distintos de trabalho (ESQUIROL et al., 2011). Portanto, em virtude dessa ausência de homogeneidade da exposição, se esperava a priori que os efeitos do trabalho noturno nos níveis glicêmicos não se manifestassem com altas magnitudes. A maioria dos estudos sobre essa temática utilizaram uma abordagem tradicional com modelos de regressão ajustados, sugerindo associações independentemente de potenciais confundidores e mediadores. No entanto, é possível que exista uma interação desses potenciais confundidores com o desfecho, de modo que esses modelos tradicionais de regressão não sejam capazes de captar. A investigação dessas relações, a partir da modelagem com equações estruturais, explorando o caminho pelas variáveis mediadoras de comportamentos relacionados à saúde, como a atividade física, o IMC e a circunferência da cintura, ainda não foi observada na literatura. Portanto, é possível que as baixas magnitudes observadas neste estudo decorra também do tipo de análise adotada, um modelo mais complexo, que permite a investigação simultaneamente de variáveis dependentes e independentes.

Em suma, as análises aqui apresentadas podem ser interpretadas como um primeiro passo para a compreensão dos caminhos que relacionam o trabalho noturno ao diabetes, a partir de estudos epidemiológicos. Diferentes vias biológicas, incluindo diversas alterações hormonais e aspectos relacionados ao sono merecem ser avaliadas. Sabendo-se da complexidade dessas relações, modelos que abordem essas diversas interações possíveis, devem ser posteriormente explorados.

REFERÊNCIAS

Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89(3):309-19.

Alencar GP, Influencia dos fatores de situação socioeconômica, de aceitação da gravidez e da assistência pré-natal na mortalidade fetal: análise com modelagem de equações estruturais [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2009 [acesso em 2013-06-05]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis>.

Amorim LDAF, Fiaccone RL, Santos CAST, Santos TN, Moraes LTLP, Oliveira NF, Barbosa SO, Santos DN, Santos LM, Matos SMA, Barreto ML. Structural equation modeling in epidemiology. *Cad. Saúde Pública*. 2010;26(12):2251-2262.

Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina MC, Mota EL, Passos VM, Schmidt MI, Szklo M: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *AmJ Epidemiol* 2012, 175(1476-6256 (Electronic)):315–324.

Baltar VT. Equações estruturais aplicadas a modelos causais de câncer de pulmão [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2009 [acesso em 2013-06-05]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis>.

Baltar VT, Xun WW, Johansson M, Ferrari P, Chuang SC, Relton C, Ueland PM, Midttun Ø, Slimani N, Jenab M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Kaaks R, Rohrmann S, Boeing H, Weikert C, Bueno-de-Mesquita B, Boshuizen H, van Gils CH, Onland-Moret NC, Agudo A, Barricarte A, Navarro C, Rodríguez L, Castaño JM, Larrañaga N, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Crowe F, Gallo V, Norat T, Krogh V, Masala G, Panico S, Sacerdote C, Tumino R, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Rasmuson T, Hallmans G, Roswall N, Tjønneland A, Riboli E, Brennan P, Vineis P. A structural equation modelling approach to explore the role of B vitamins and immune markers in lung cancer risk. *Eur J Epidemiol*. 2013 ;28(8):677-88.

Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP de, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, Albuquerque L da S, Schmidt MI: Rotinas de organizacao de exames e entrevistas no centro de investigacao ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública* 2013, 47:37–47.

Canuto R, Garcez AS, Olinto MTA: Metabolic syndrome and shift work: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2013, 17:425–431.

Caruso CC. Negative Impacts of Shiftwork and Long Work Hours. *Association of Rehabilitation Nurses Rehabilitation Nursing* 2014,39:6–25.

Chor D, Alves MG de M, Giatti L, Cade NV, Nunes MA, Molina M del CB, Bensenor IM, Aquino EML, Passos V, Santos SM, Fonseca M de JM da, Oliveira LC de: Questionario do ELSA-Brasil: desafios na elaboracao de instrumento multidimensional. *Rev Saúde Pública* 2013, 47:27–36

Costa G: Shift Work and Health: Current Problems and Preventive Actions. *Saf Health Work* 2010, 1:112–123.

Eriksson A-K, van den Donk M, Hilding A, Ostenson C-G: Work Stress, Sense of Coherence, and Risk of Type 2 Diabetes in a Prospective Study of Middle-Aged Swedish Men and Women. *Diabetes Care* 2013, 36:2683–2689.

Esquirol Y, Perret B, Ruidavets JB, Marquie JC, Dienne E, Niezborala M, Ferrieres J. Shift work and cardiovascular risk factors: new knowledge from the past decade. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(12):636-68.

Frost, P., Kolstad, H.A., & Bonde, J.P. Shift work and the risk of ischemic heart disease – a systematic review of the epidemiologic evidence. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 2009,35:163–179.

Gan Y, Yang C, Tong X, Sun H, Cong Y, Yin X, Li L, Cao S, Dong X, Gong Y, Shi O, Deng J, Bi H, Lu Z: Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occup Environ Med* 2015, 72:72–78.

Holmbäck U, Forslund A, Forslund J, Hambræus L, Lennernäs M, Lowden A, Stridsberg M, Akerstedt T. Metabolic responses to nocturnal eating in men are affected by sources of dietary energy. *J Nutr.* 2002;132(7):1892-9.

International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas* [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation, 6th ed; 2013. Available from: www.idf.org/diabetesatlas.

Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am. J. Clin. Nutr* 2004 Mar;79(3):379–84.

Kline RB. Principles and Practice of Structural Equation Modelling. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2005.

Knutsson A, Kempe A: Shift work and diabetes--a systematic review. *Chronobiol Int* 2014, 31:1146–1151.

Kroenke CH, Spiegelman D, Manson J, Schernhammer ES, Colditz GA, Kawachi I. Work characteristics and incidence of type 2 diabetes in women. *Am. J. Epidemiol.* 2007, 15;165(2):175–83.

Lowden A, Moreno C, Holmbäck U, Lennernäs M, Tucker P: Eating and shift work - effects on habits, metabolism and performance. *Scand J Work Environ Health* 2010, 36:150–162.

MacCallum RC, Browne MW, Sugawara HM. Power analysis and determination of sample size for covariance structure modeling. *Psychol Methods*. 1996(1):130–49.

Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-333.

Mueller NT, Duncan BB, Barreto SM, Chor D, Bessel M, Aquino EM, et al. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cardiovasc. Diabetol.* 2014;13(1):22.

Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB: Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes: Two Prospective Cohort Studies in Women. *PLoS Med* 2011, 8:e1001141.

Pires RK. Avaliação da qualidade da dieta em participantes da linha de base do estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA –Brasil [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca; 2014. Disponível em: <http://bvssp.icict.fiocruz.br/lildbi/docsonline/get.php?id=4060>.

Sandoval DA, Davis SN. Leptin – metabolic control and regulation. *J Diabetes Complications* 2003;17:108-13.

Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.

Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, Aquino EM, Passos VMA, Matos SM, Molina MDCB, Carvalho MS, Bensenor IM: Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol* 2014.

Silva AAM, Vasconcelos AGG, Bettiol H, Barbieri MA. Situação sócio-econômica, peso ao nascer, tabagismo na gravidez e adiposidade na vida adulta jovem: uma análise utilizando-se modelagem com equações estruturais. *Cad. Saúde Pública*. 2010;26:15-29.

Silva-Costa A, Rotenberg L, Nobre AA, Schmidt MI, Chor D, Griep RH. Gender-specific association between night work exposure and type 2 diabetes: cross-sectional results from the Longitudinal Study of Adult Health, ELSA-Brasil. 2015a (artigo 1 da tese)

Silva-Costa A, Rotenberg L, Coeli CM, Nobre AA, Griep RH. Night work and metabolic risk factors for diabetes among a non-diabetic population: baseline results from ELSA-Brasil. 2015b (artigo 2 da tese).

Sopowski MJ, Hampton SM, Ribeiro DC, Morgan L, Arendt J: Postprandial triacylglycerol responses in simulated night and day shift: gender differences. *J Biol Rhythms* 2001, 16:272–276.

Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004,141(11):846-50.

Suwazono Y, Dochi M, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Sakata K. ShiftWork and Impaired Glucose Metabolism: A 14-Year Cohort Study on 7104 Male Workers. *Chronobiol. Int.*2009 Jan;26(5):926–41.

Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev* 2013, 93: 359 –404.

The InterAct Consortium. Long-Term Risk of Incident Type 2 Diabetes and Measures of Overall and Regional Obesity: The EPIC-InterAct Case-Cohort Study. Patel A, editor. PLoS Med. 2012, 5;9(6):e1001230.

Van Drongelen A, Boot C, Merkus S, Smid T, Beek AJ: The effects of shift work on body weight change – a systematic review of longitudinal studies. Scand J Work Environ Health 2011, 37:263–275.

Wang X-S, Armstrong MEG, Cairns BJ, Key TJ, Travis RC: Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. Occup Med 2011, 61:78–89.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese abordou como tema central de investigação, as relações entre o trabalho noturno e o diabetes tipo 2 na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto. Buscou-se melhor compreender as associações entre o trabalho noturno e o diabetes por meio de três objetivos (i) testar a associação entre o tempo de trabalho noturno e o diabetes tipo 2, (ii) investigar a relação entre o trabalho noturno e os fatores de risco para doença e (iii) explorar os efeitos diretos e indiretos do tempo de trabalho noturno nos níveis glicêmicos, via atividade física, IMC e circunferência da cintura, por meio de uma abordagem de modelo com equações estruturais.

Conforme esperado, foi observada uma associação entre o tempo de exposição ao trabalho noturno e o diabetes tipo 2, sendo as chances 6% e 42% maiores, respectivamente, para homens e mulheres expostos ao trabalho noturno por 20 anos ou mais, comparados aos trabalhadores diurnos. As relações entre o tempo de exposição ao trabalho noturno e o diabetes diferiram segundo o gênero; as maiores razões de chance foram observadas entre as mulheres, enquanto entre os homens o diabetes levou (parece levar) mais tempo para se manifestar. Ao investigar a relação entre o trabalho noturno atual e os fatores de risco para o diabetes na população livre da doença, verificou-se que entre os homens, o IMC e a circunferência da cintura estavam associados ao trabalho noturno. Já entre as mulheres, os níveis glicêmicos se mantiveram significativamente associados ao trabalho noturno. Apesar de uma ausência de interação significativa do trabalho noturno com o gênero nos resultados relativos aos fatores que precedem o desenvolvimento do diabetes, em conjunto, esses resultados reforçam a discussão sobre as diferenças de gênero na relação entre a exposição e os desfechos. Além disso, entre os não diabéticos que trabalham à noite, os resultados relativos à glicemia sugerem maiores chances de desenvolver a doença entre as mulheres.

Como a prevalência crescente do diabetes no Brasil e no mundo é um cenário epidemiológico preocupante por implicar diminuição da qualidade de vida das populações, além de custos elevados e crescentes para governo, sociedade, família e indivíduo, esforços para tentar reduzir a incidência da doença vêm sendo realizados. Essa tentativa requer um melhor entendimento dos mecanismos e dos fatores que envolvem o aumento do risco de desenvolver a doença.

Nessa perspectiva, esta tese ao investigar o trabalho noturno como possível fator de risco para o diabetes buscou também explorar o papel de possíveis mediadores nessa relação. Os resultados preliminares da abordagem de modelo com equações estruturais permitiram explorar esses efeitos direto e indireto do tempo de exposição ao trabalho noturno nos níveis glicêmicos. Nesta modelagem, também apenas entre as mulheres foi observado um efeito direto significativo do trabalho noturno nos níveis glicêmicos. Verificou-se efeitos significativos indiretos do trabalho noturno nos níveis glicêmicos, mediados pela circunferência da cintura, para ambos os gêneros. Esses resultados podem ser interpretados como um primeiro passo para a compreensão dos caminhos que relacionam o trabalho noturno ao diabetes, a partir de estudos epidemiológicos. Sabendo-se da complexidade dessas relações, modelos que abordem outras interrelações possíveis, incluindo alterações hormonais e aspectos relacionados ao sono, devem ser posteriormente explorados.

Poucos estudos epidemiológicos de grande porte abordam essa temática, explorando a provável influência modificadora do gênero nas associações. Os resultados aqui apresentados apontaram para possíveis mecanismos com efeitos diferenciados para homens e mulheres, que podem ser explicados pelas características biológicas e comportamentais distintas segundo o gênero. No âmbito do ELSA-Brasil, futuras análises incluindo a onda 2 do estudo, o que permite uma abordagem longitudinal, possibilitará a

avaliação da incidência do desfecho associado aos esquemas de trabalho. Ressalta-se que a continuidade deste estudo inclui a investigação de queixas relacionadas ao sono como possíveis mediadoras da relação entre trabalho noturno e diabetes, uma questão ainda não elucidada e de reconhecida importância. Espera-se que esses resultados possam contribuir para o delineamento de medidas de intervenção mais eficazes no que se refere à saúde dos trabalhadores, em especial do trabalhador noturno, que representa entre 15% e 20% da força de trabalho. A adoção de programas de rastreamento e monitoramento de problemas metabólicos, com especial atenção aos trabalhadores noturnos, pode contribuir para redução da incidência da doença neste grupo de trabalhadores. Além disso, como foi observado que quanto maior o tempo de exposição ao trabalho noturno maiores as chances de diabetes, políticas de saúde abrangendo a limitação do tempo de exposição ao trabalho noturno, principalmente entre as mulheres, também merecem ser discutidas.

Esse destaque em relação ao grupo de trabalhadores do sexo feminino se deve aos resultados observados nas três análises realizadas. Na primeira, considerando o tempo de exposição ao trabalho noturno, as mulheres parecem desenvolver o diabetes mais precocemente. Na segunda, considerando os trabalhadores não diabéticos, a associação entre o trabalho noturno e as variáveis relativas à glicemia apresentaram maiores magnitudes entre as mulheres. Na terceira abordagem, apenas entre as mulheres foi observado efeito direto do trabalho noturno nos níveis glicêmicos.

Em suma, o conjunto dos resultados sugere uma associação entre o trabalho noturno e o diabetes, mais fortemente entre as mulheres. Cada resultado reforça a relevância de estudos com enfoque nas diferenças de gênero, de forma a melhor compreender de que forma o trabalho noturno - seja como esquema atual de trabalho seja como o tempo total de exposição – pode influenciar a resposta metabólica de homens e mulheres.

6. REFERÊNCIAS

- Andersson T, Ahlbom A, Magnusson C, Carlsson S. Prevalence and incidence of diabetes in Stockholm County 1990-2010. *PLoS One*. 2014;9(8):e104033.
- Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo MP. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutr Res Rev*. 2010; 23: 155-68.
- Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina Mdel C, Mota EL, Passos VM, Schmidt MI, Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315-24.
- Arendt J. Shift work: coping with the biological clock. *Occup Med (Lond)*. 2010;60(1):10-20.
- Bailey SM, Udoh US, Young ME. Circadian regulation of metabolism. *J Endocrinol*. 2014;222(2):R75-96.
- Barton J. Choosing to Work at Night: A Moderating Influence on Individual Tolerance to Shift Work. *Journal of Applied Psychology*. 1994;79(3):449-454.
- Benedio-Silva AA. Cronobiologia do ciclo vigília-sono. In: Tufik S. *Medicina e Biologia do Sono*. –Sergio Tufik Ed. Manole 1º Ed. 2008.
- Bensenhor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, Albuquerque LS, Schmidt MI. Rotinas de organização de exames e entrevistas no centro de investigação ELSA-Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2013;47(2):37-47.
- Brasil 2012 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2012 vigitel
- Brasil, Ministério da Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (2011). Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

Burch JB, Tom J, Zhai Y, Criswell L, Leo E, Ogoossan K. Shiftwork impacts and adaptation among health care workers. *Occup Med (Lond)*. 2009;59(3):159-66.

Caruso CC. Negative Impacts of Shiftwork and Long Work Hours. *Association of Rehabilitation Nurses Rehabilitation Nursing* 2014, 39, 16–25.

Center for Disease Control and Prevention – CDC. National diabetes fact sheet. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Atlanta, GA. Division of Diabetes Translation. 2011. [acesso em 2014-06-05]. Disponível em (http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011).

Chalernvanichakorn T, Sithisarankul P, Hiransuthikul N. Shift work and type 2 diabetic patients' health. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(7):1093-6.

Chor D, Alves MGM, Giatti L, CadeNV, Nunes MA, Molina MCB, Bensenor IM, Aquino EML, Passos V, Santos SM, Fonseca MJM, Oliveira LC. Questionário do ELSA-Brasil: desafios na elaboração de instrumento multidimensional. *Rev. Saúde Pública*. 2013;47(2):27-36.

Cipolla-Neto J. Fisiologia do sistema de temporização circadiana. In: Cipolla-Neto, Marques N, Menna-Barreto L. *Introdução ao estudo da cronobiologia*. Editora Ícone, 1988.

Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res*. 2014;56(4):371-81.

Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):11-24.

Coeli CM, Faerstein E, Chor D, Lopes CS, Werneck GL. Gender differences in the socioeconomic gradient in self-reported diabetes: does health service access play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86(2):134-9.

Costa G. Shift Work and Health: Current Problems and Preventive Actions. *Saf Health Work*. 2010; 1(2): 112–123.

Costa G. Saúde e trabalho em turnos e noturno. In: Fischer FM, Moreno CRC, Rotenberg L. *Trabalho em turnos e noturno na sociedade 24 horas*. São Paulo: Editora Atheneu; 2004.

Costa JA, Balga RSM, Alfenas RCG, Cotta RMM. Promoção da saúde e diabetes: discutindo a adesão e a motivação de indivíduos diabéticos participantes de programas de saúde. *Ciênc. saúde coletiva*. 2011;16(3):2001-2009.

Duncan BB, Chor D, Aquino EM, Bensenor IM, Mill JG, Schmidt MI, Lotufo PA, Vigo A, Barreto SM. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. *Rev. Saúde Pública* 2012;;46(1)126-134.

Environ Health 2011, **37**:263–275.

Eriksson A-K, van den Donk M, Hilding A, Ostenson C-G: Work Stress, Sense of Coherence, and Risk of Type 2 Diabetes in a Prospective Study of Middle-Aged Swedish Men and Women. *Diabetes Care* 2013, **36**:2683–2689.

Esquirol Y, Perret B, Ruidavets JB, Marquie JC, Dienne E, Niezborala M, Ferrieres J. Shift work and cardiovascular risk factors: new knowledge from the past decade. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(12):636-68.

Ettaro L, Songer TJ, Zhang P, Engelgau MM. Cost-of-illness studies in diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics*.2004;22(3):149-64.

Fischer FM. As demandas da sociedade atual. Aspectos históricos do desenvolvimento do trabalho em turnos no mundo. Conceitos, escalas de trabalho, Legislação brasileira. In: Fischer FM, Moreno CRC, Rotenberg L. Trabalho em turnos e noturno na sociedade 24horas. São Paulo: Editora Atheneu; 2004.

Freitas LRS, Garcia LP Evolução da prevalência do diabetes e deste associado à hipertensão arterial no Brasil: análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 1998, 2003 e 2008 *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília*, 21(1):7-19.

Frost P, Kolstad, HA., Bonde, JP. Shift work and the risk of ischemic heart disease – a systematic review of the epidemiologic evidence. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health*209; 35, 163–179.

Fujino Y, Iso H , Tamakoshi A, Inaba Y, Koizumi A, Kubo T, and Yoshimura T. A Prospective Cohort Study of Shift Work and Risk of Ischemic Heart Disease in Japanese Male Workers. *Am J Epidemiol* 2006;164:128–135.

Gan Y, Yang C, Tong X, Sun H, Cong Y, Yin X, Li L, Cao S, Dong X, Gong Y, Shi O, Deng J, Bi H, Lu Z: Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occup Environ Med* 2015, **72**:72–78.

Gangwisch JE. Epidemiological evidence for the links between sleep, circadian rhythms and metabolism. *Obes Rev.* 2009 Nov;10 Suppl 2:37-45.

Gemelli KK, Hilleshein EF, Lautert L. The effect of shift work on the health of workers: a systematic review. *Rev Gaucha Enferm.* 2008;29(4):639-46.

González ELM, Johansson S, Wallander MA, Rodríguez LAG. Trends in the prevalence and incidence of diabetes in the UK: 1996–2005. *J Epidemiol Community Health.* 2009;63:332-336.

Haus E, Smolensky M. Biological Clocks and Shift Work: Circadian Dysregulation and Potential Long-term Effects. *Cancer Causes & Control.* 2006;17(4):489-500.

Ika K, Suzuki E, Mitsuhashi T, Takao S, Doi H. Shift work and diabetes mellitus among male workers in Japan: does the intensity of shift work matter? *Acta Med. Okayama .* 2013;67(1):25–33.

International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 6th Edition. International Diabetes Federation, Brussels. 2013. Disponível em (<http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014>).

IPAQ. Guidelines for data processing and analysis of the International physical activity questionnaire. 2005.

Iser BPM, Malta DC, Duncan BB, Moura LM, Vigo A, Schmidt MI. Prevalence, Correlates, and Description of Self-Reported Diabetes in Brazilian Capitals – Results from a Telephone Survey. *PLoS One.* 2014; 9(9): e108044.

Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab.* 2014;19;3(4):372-83.

Karlsson B, Alfredsson L, Knutsson A, Andersson E, Toren K. Total mortality and cause-specific mortality of Swedish shift- and dayworkers in the pulp and paper industry in 1952–2001. *Scand J Work Environ Health* 2005;31: 30–35

Karlsson BH, Knutsson AK, Lindahl BO, Alfredsson LS. Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:424–430.

Kawabe Y, Nakamura Y, Kikuchi S, Murakami Y, Tanaka T, Takebayashi T, Okayama A, Miura K, Okamura T, Ueshima H. Relationship between shift work and clustering of the metabolic syndrome diagnostic components. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(7):703-11.

Kevin WK, Alexander G. Alcoholic liver disease. *Postgrad Med J.* 2000;76:280-286.

Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(5):731-43.

Knutsson A, Kempe A: Shift work and diabetes--a systematic review. *Chronobiol Int* 2014; 31:1146–1151.

Knutsson A. In-depth review: shiftwork Health disorders of shift workers. *Occupational Medicine.* 2003;53:103–108.

Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care.* 2005;28(3):719-25.

Kroenke C, Spiegelman D, Manson JoAnn, Schernhammer E, Colditz G, Kawachi I. Work Characteristics and Incidence of Type 2 Diabetes in Women. *Am J Epidemiol.* 2007;165:175-183.

Leproult R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep.* 1997;20(10):865-70.

Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes.* 2014;63(6):1860-9.

Lowden A, Moreno C, Holmbäck U, Lennernäs M, Tucker P. Eating and shift work – effects on habits, metabolism, and performance. *Scand J Work Environ Health.* 2010;36(2):150–162.

Marques N. e Menna-Barreto L. *Cronobiologia, Princípios e Aplicações.* São Paulo: Edusp e Editora Fiocruz;1997.

Martinez MC, Latorre Mdo R. Risk factors for hypertension and diabetes mellitus in metallurgic and siderurgic company's workers. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(4):471-9.

McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA.* 2013; 309(13): 1388–1396.

Menna-Barreto L. *Cronobiologia humana.* In: Fischer FM, Moreno CRC, Rotenberg L. *Trabalho em turnos e noturno na sociedade 24 horas.* São Paulo: Atheneu, 2004.

- Menna-Barreto L. O que é cronobiologia? In: Cipolla-Neto, Marques N, Menna-Barreto L. Introdução ao estudo da cronobiologia. Editora Ícone, 1988.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333–46.
- Mikuni E, Ohoshi T, Hayashi K, Miyamura K. Glucose intolerance in an employed population Tohoku. *J Exp Med* 1983;141 Suppl:251–6.
- Mill JG. Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2013;47(2):54-62.
- Monk TH, Buysse DJ. Exposure to shift work as a risk factor for diabetes. *J. Biol. Rhythms*. 2013;28(5):356–9.
- Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;5(3):150-9.
- Moraes SA, Freitas IC, Gimeno SG, Mondini L. Diabetes mellitus prevalence and associated factors in adults in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, 2006: OBEDIARP Project. *Cad Saude Publica*. 2010;26(5):929-41.
- Moreno CRC, Fischer FM, Rotenberg L. A saúde do trabalhador na sociedade 24 horas. *São Paulo Perspec*. 2003;17(1):34-46.
- Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31(3):179-83.
- Morris CJ, Yang JN, Scheer FAJL. The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function. *Prog Brain Res*. 2012; 199: 337–358.
- Mota MC, Waterhouse J, De-Souza DA, Rossato LT, Silva CM, Araújo MB, Tufik S, de Mello MT, Crispim CA. Sleep pattern is associated with adipokine levels and nutritional markers in resident physicians. *Chronobiol Int*. 2014;31(10):1130-8.
- Mueller NT, Duncan BB, Barreto SM, Chor D, Bessel M, Aquino EM, Pereira MA, Schmidt MI. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;16:13:22.

Nabe-Nielsen K, Garde AH, Tüchsen F, Hogh A, Diderichsen F. Cardiovascular risk factors and primary selection into shift work. *Scand J Work Environ Health*. 2008;34(3):206-12.

Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30-59 years. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002; 75(8):562-8.

Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med*. 2011;8(12): e1001141.

Passos VM, Barreto SM, Diniz LM, Lima-Costa MF. Type 2 diabetes: prevalence and associated factors in a Brazilian community--the Bambuí health and aging study. *Sao Paulo Med J*. 2005;2;123(2):66-71.

Peter P, Siegrist S. Psychosocial work environment and the risk of coronary heart disease. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2000;73(1):S41-S45.

Pietroiusti A, Neri A, Somma G, Coppeta L, Iavicoli I, Bergamaschi A, Magrini A. Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers *Occup Environ Med* 2010;67:54–57.

Poole CJ, Wright AD, Nattrass M. Control of diabetes mellitus in shift workers. *Br J Ind Med*. 1992;49(7):513-5.

Presser HB. Towards a 24-hour economy. *Science*.1999; 284 (5421): 1778-1779.

Puttonen S, Härmä M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease-pathways from circadian stress to morbidity. *Scand J Work Environ Health*. 2010;36(2):96-108.

Rodrigues TC, Canani LH. The influence of the work shift in patients with type 2 diabetes. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(2):160-2.

Rosa RS, Schmidt MI. Diabetes Mellitus: magnitude das hospitalizações na rede pública do Brasil, 1999-2001. *Epidemiol Serv Saude*. 2008;17(2):131-4.

Rotenberg L. Aspectos sociais da tolerância ao trabalho em turnos noturno, com ênfase nas questões relacionadas ao gênero. In: Fischer FM, Moreno CRC, Rotenberg L. Trabalho em turnos e noturno na sociedade 24horas. São Paulo: Atheneu, 2004.

Sandoval DA, Davis SN. Leptin – metabolic control and regulation. *J Diabetes Complications* 2003;17:108-13.

Sartorelli DS, Franco LJ. Trends in diabetes mellitus in Brazil: the role of the nutritional transition. *Cad Saude Publica*. 2003;19 Suppl 1:S29-36.

Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009. 17;106(11):4453-8.

Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.

Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, Aquino EM, Passos VM, Matos SM, Molina MD, Carvalho MS, Bensenor IM. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2014;27.

Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, Menezes GMS, Molina M del CB, Vigo A, Nunes MA. Estratégias e desenvolvimento de garantia e controle de qualidade no ELSA-Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2013;47(2):105-112.

Schroeder EB, Bayliss EA, Daugherty SL, Steiner JF. Gender differences in cardiovascular risk factors in incident diabetes. *Womens Health Issues*. 2014;24(1):e61-8.

Solovieva S, Lallukka T, Virtanen M, Viikari-Juntura E. Psychosocial factors at work, long work hours, and obesity: a systematic review. *Scand J Work Environ Health* 2013;39(3):241-258.

Souza BB, Monteze NM, Oliveira FL, Oliveira JM, Nascimento SF, Nascimento Neto RM, Sales ML, Souza GG. Lifetime shift work exposure: association with anthropometry, body composition, blood pressure, glucose and heart rate variability. *Occup Environ Med* 2015;72:3 208-215.

Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):846-50.

- Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, Harada H, Oishi M, Kobayashi E, Uetani M, Kido T, Nogawa K. Long-term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers. *J Occup Environ Med.* 2006;48(5):455-61.
- Suwazono Y, Dochi M, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Sakata K. Shiftwork and impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers. *Chronobiol Int.* 2009;26(5):926-41.
- Szosland D. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease. *Int J Occup Med Environ Health.* 2010;23(3):287-91.
- Tsang AH, Barclay JL, Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *Journal of Molecular Endocrinology* (2014) 52, R1–R16
- Tuchsen F, Hannerz H, Burr H. A 12 year prospective study of circulatory disease among Danish shift workers. *Occup Environ Med.* 2006; 63:451–455.
- van Drongelen A, Boot CR, Merkus SL, Smid T, van der Beek AJ: The effects of shift work on body weight change - a systematic review of longitudinal studies. *Scand J Work Health* 2011, 37:263–275.
- Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev.* 2007;29:115-28.
- Viitasalo K, Lindström J, Hemiö K, Puttonen S, Koho A, Härmä M, Peltonen M.. Occupational health care identifies risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Prim Care Diabetes.* 2012;6(2):95-102.
- Vimalananda VG, Palmer JR, Gerlovin H, Wise LA, Rosenzweig JL, Rosenberg L, Ruiz Narváez EA. Night-shift work and incident diabetes among African-American women. *Diabetologia.* 2015;14.
- Wajchenberg BL, Santomauro ATMG, Santos RF. Diabetes melito insulino-dependente (Tipo II): diagnóstico, etiopatogenia e fisiopatologia. In: Wajchenberg BL, org. *Tratado de endocrinologia clínica.* São Paulo: Roca; 1992.
- Wang X-S, Armstrong MEG, Cairns BJ, Key TJ and Travis RC. Shift work and chronic disease: the epidemiological Evidence. *Occupational Medicine* 2011;61:78–89.

- Wehrens SM, Hampton SM, Finn RE, Skene DJ. Effect of total sleep deprivation on postprandial metabolic and insulin responses in shift workers and non-shift worker. *J Endocrinol*. 2010;206(2):205-15.
- WHO. Diabetes. 2011. [Acesso em 29 abril de 2011]. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
- WHO. Diabetes. 2013. [Acesso em 29 abril de 2013]. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes – Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
- Wilmot E, Idris I. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(6):234-44.
- Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(10):1068-74.
- World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva; 2009.
- World Health Organization. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva; 2002.

ANEXOS

ANEXO 1

Questionário ELSA – Brasil

Segue o recorte dos instrumentos ou perguntas utilizadas no ELSA-Brasil que compõem os dados utilizados na presente tese.

- Escolaridade

01. Qual seu grau de instrução?	
☐ Nunca freqüentou escola	(PULE PARA A QUESTÃO 04)
☐ 1º grau incompleto -----	02. Qual a última série cursada com aprovação? ☐ 1ª série ☐ 5ª série ☐ 2ª série ☐ 6ª série ☐ 3ª série ☐ 7ª série ☐ 4ª série (PULE PARA A QUESTÃO 04)
☐ 1º grau completo ☐ 2º grau incompleto ☐ 2º grau completo ☐ Universitário incompleto ☐ Universitário completo ☐ Pós-graduação	(PULE para A questão 04)

- Hábito de fumar

01. O(a) senhor(a) é ou já foi fumante, ou seja, já fumou pelo menos 100 cigarros (cinco maços de cigarros) ao longo da sua vida?	
☐ Não ☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER	(PULE para A questão 07)
☐ Sim	
02. Com que idade o(a) senhor(a) começou a fumar?	
__ __ anos de idade ☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER	
03. O(a) senhor(a) fuma cigarros atualmente?	
☐ Não -----	04. Com que idade o(a) senhor(a) parou de fumar pela última vez? __ __ anos ☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER
☐ Sim (PULE PARA A QUESTÃO 05)	

- Atividade Física IPAQ curto

“Agora vamos conversar sobre atividades físicas. Para responder essas perguntas o(a) sr(a) deve saber que:

- 1. Atividades físicas fortes são as que exigem grande esforço físico e que fazem respirar muito mais rápido que o normal.*
- 2. Atividades físicas médias são as que exigem esforço físico médio e que fazem respirar um pouco mais rápido que o normal.*

Em todas as perguntas sobre atividade física, responda somente sobre aquelas que duram pelo menos 10 minutos seguidos.

“Agora eu gostaria que o(a) sr(a) pensasse apenas nas atividades que faz no seu tempo livre (lazer).”

01. Quantos dias por semana o(a) Sr(a) faz caminhadas no seu tempo livre?	
[] nenhum	
_ _ dias por semana	02. Nos dias em que o(a) Sr(a) faz essas caminhadas, quanto tempo no total elas duram por dia?
	_ _ minutos/dia
03. Quantos dias por semana o(a) Sr(a) faz atividades físicas FORTES no seu tempo livre? Por ex.: correr, fazer ginástica de academia, pedalar em ritmo rápido, praticar esportes competitivos, etc.	
[] nenhum	
_ _ dias por semana	04. Nos dias em que o(a) Sr(a) faz essas atividades, quanto tempo no total elas duram por dia?
	_ _ minutos/dia
05. Quantos dias por semana o(a) Sr(a) faz atividades físicas MÉDIAS fora as caminhadas no seu tempo livre? Por ex.: nadar ou pedalar em ritmo médio, praticar esportes por diversão, etc.	
[] nenhum	
_ _ dias por semana	06. Nos dias em que o(a) Sr(a) faz essas atividades, quanto tempo no total elas duram por dia?
	_ _ minutos/dia

Agora eu gostaria que o(a) sr(a) pensasse em como o(a) sr(a) se desloca de um lugar ao outro quando este deslocamento dura pelo menos 10 minutos seguidos. Pode ser a ida e vinda do trabalho ou quando vai fazer compras ou visitar os amigos.

07. Quantos dias por semana o(a) Sr(a) usa a bicicleta para ir de um lugar a outro?	
[] nenhum	
_ _ dias por semana	08. Nesses dias, quanto tempo no total o(a) Sr(a) pedala por dia?
	_ _ minutos/dia
09. Quantos dias por semana o(a) Sr(a) caminha para ir de um lugar a outro?	
[] nenhum	
_ _ dias por semana	10. Nesses dias, quanto tempo no total o(a) Sr(a) caminha por dia?
	_ _ minutos/dia

- Renda

04. No MÊS PASSADO , qual foi aproximadamente sua renda familiar LÍQUIDA , isto é, a soma de rendimentos, já com descontos, de todas as pessoas que contribuem regularmente para as despesas de sua casa? Entrevistador(a): CARTÃO VIF201	
☐ Menos de 830 reais	
☐ Entre 830 e 1659 reais	
☐ Entre 1660 e 2489 reais	
☐ Entre 2490 e 3319 reais	
☐ Entre 3320 e 4149 reais	
☐ Entre 4150 e 4979 reais	
☐ Entre 4980 e 5809 reais	
☐ Entre 5810 e 6639 reais	
☐ Entre 6640 e 7469reais	
☐ 7470 reais ou mais (RECOLHA O CARTÃO VIF201)	
☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER	
05. Quantas pessoas (adultos e crianças), INCLUINDO O(A) SR(A) , dependem dessa renda para viver? Se for o caso, inclua dependentes que recebem pensão alimentícia, mas NÃO INCLUA empregados domésticos para os quais o(a) Sr(a) paga salário.	
_ _ _ _ pessoas	
☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER	

- Consumo de álcool

<i>“Agora, gostaríamos de saber a respeito de alguns de seus hábitos de vida. As próximas perguntas se referem ao consumo de cerveja, chope, vinho, uísque, cachaça ou outros destilados, licores, batidas ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica, seja consumida em refeições ou fora dela, em situações especiais ou apenas para relaxar”</i>	
01. O(a) Sr(a) já consumiu bebidas alcoólicas?	
☐ Sim	
☐ Não	(PULE para a questão 01 do bloco dis)
☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER	
02. Atualmente o(a) Sr(a) consome bebidas alcoólicas?	
☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER	
☐ Sim	
☐ Não -----	03. Há quanto tempo o sr(a) parou de consumir bebidas alcoólicas? LEIA AS ALTERNATIVAS.
	☐ Menos de 1 ano
	☐ Entre 1 a 2 anos
	☐ Há mais de 2 anos
	☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER
	04. O(a) sr(a) parou de consumir bebidas alcoólicas por motivos de saúde?
	☐ Sim
	☐ Não
☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER	

	05. O(a) sr(a) parou de consumir bebidas alcoólicas por conselho de um médico (ou outro profissional de saúde)?
	☐ Sim
	☐ Não
	☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER
	(PULE PARA A QUESTÃO 01 DO BLOCO DIS; LEIA ANTES O CABEÇALHO)
Entrevistador(a): Nas próximas perguntas, se o(a) participante disser que toma pouco, mas toma semanalmente, marque “ Menos de 1 taça de vinho tinto ”; se disser que toma irregularmente ou não toma nunca, marque “ Não tomo vinho tinto ou tomo apenas de vez em quando ”. Adapte as respostas em função da pergunta (vinho tinto, vinho branco, cerveja, destilados).	
06. Quantas taças de VINHO TINTO o(a) Sr(a) consome POR SEMANA ?	
____ ____	taças de vinho tinto por semana
☐ Menos de 1 taça de vinho tinto	
☐ Não tomo vinho tinto ou tomo apenas de vez em quando	
☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER	
07. Quantas taças de VINHO BRANCO o(a) Sr(a) consome POR SEMANA ?	
____ ____	taças de vinho branco por semana
☐ Menos de 1 taça de vinho branco	
☐ Não tomo vinho branco ou tomo apenas de vez em quando	
☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER	
08. Quantas latas, garrafas ou copos de CERVEJA ou CHOPP o(a) Sr(a) consome POR SEMANA ?	
____ ____	copos pequenos (100-150 ml) de cerveja por semana
____ ____	tulipas, latas ou garrafas <i>long neck</i> de cerveja por semana
____ ____	garrafas de 620 ml de cerveja por semana
☐ Menos de 1 lata, garrafa ou copo de cerveja por semana	
☐ Não tomo cerveja ou tomo apenas de vez em quando	
☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER	
09. Quantas doses de DESTILADOS (tais como uísque, vodka, tequila, rum ou aguardente) ou bebidas misturadas preparadas com esses destilados (caipirinha, coquetéis, <i>drinks</i>), o(a) Sr(a) consome POR SEMANA ?	
____ ____	doses de destilados ou bebidas misturadas por semana
☐ Menos de 1 dose de destilado ou bebida misturada por semana	
☐ Não tomo destilados ou bebidas misturadas ou tomo apenas de vez em quando	
☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER	
10. Nos ÚLTIMOS 12 MESES , com que frequência o(a) Sr(a) consumiu 5 ou mais doses* de qualquer tipo de bebida alcoólica em um período de 2 horas? LEIA AS ALTERNATIVAS.	
☐ Duas vezes por dia ou mais	
☐ Praticamente todos os dias	
☐ Uma a duas vezes por semana	
☐ Duas ou três vezes por mês	
☐ Somente em ocasiões especiais	
☐ Nunca	
☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER	

Equivalência de doses:

*1 dose = 1 lata/long neck de cerveja (350 ml)

OU 1 taça de vinho (120-150 ml)

OU 1 dose de bebida destilada (whisky, cachaça, vodka, etc)

* 2 doses = 1 garrafa de cerveja (620ml)

OU 1 dose dupla de bebida destilada (whisky, cachaça, vodka, etc)

11. Do total de bebidas alcoólicas que o(a) Sr(a) consome, com que frequência o(a) Sr(a) ingere junto às refeições? LEIA AS ALTERNATIVAS.

☐ Sempre ou quase sempre com as refeições

☐ Maior parte junto a refeições

☐ tanto junto quanto fora das refeições

☐ maior parte fora das refeições

☐ nunca ou quase nunca com as refeições

☐ NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER

- Trabalho noturno

01. ASSINALE SE O PARTICIPANTE É FUNCIONÁRIO ATIVO OU APOSENTADO.

CASO NÃO SE RECORDE, PERGUNTE: “O(a) senhor(a) é um funcionário ativo ou aposentado da (CITAR O NOME DA INSTITUIÇÃO)?”

☐ ativo

☐ aposentado

08. Considerando todos os seus trabalhos, o(a) Sr.(a) trabalha ou trabalhou em **regime de plantão**?

☐ Sim, trabalha atualmente -----→

☐ Sim, já trabalhou mas não trabalha mais -→

09. Esse trabalho em regime de plantão é/foi na (dizer o nome da instituição ELSA)?

☐ Sim

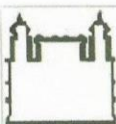
☐ Não

☐ Não, nunca trabalhou (**PULE PARA A QUESTÃO 13**)

10. NO TOTAL, considerando todos os seus trabalhos, durante quantos anos o(a) Sr.(a) trabalha ou trabalhou em regime de plantão?
_ _ anos de idade (SE MENOS DE UM ANO, MARQUE 00)
11. Seu regime de plantão mais freqüente é ou era: LEIA AS ALTERNATIVAS
☐ apenas diurno
☐ apenas noturno
☐ misto
12. Por favor, descreva como é ou era seu esquema de plantão mais freqüente: LEIA AS ALTERNATIVAS
☐ Plantão de 12/36 horas
☐ Plantão de 12/60 horas
☐ Um plantão de 24 horas semanais
☐ Um plantão semanal de 12 horas
☐ Dois plantões semanais de 12 horas
☐ Outro. Especifique:
13. Em geral, quantas horas no total o(a) Sr.(a) trabalha ou trabalhava por semana? (inclua horas-extras e qualquer outra atividade remunerada em outro trabalho ou por conta própria)
_ _ horas por semana

ANEXO 2

Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP/FIOCRUZ

	ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SERGIO AROUCA - ENSP/ FIOCRUZ											
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP												
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA												
Título da Pesquisa: Horários de trabalho e prevalência de diabetes: resultados do ELSA-Brasil												
Pesquisador: Aline Silva da Costa												
Área Temática:												
Versão: 1												
CAAE: 28098714.7.0000.5240												
Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ												
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio												
DADOS DO PARECER												
Número do Parecer: 578.699												
Data da Relatoria: 02/04/2014												
Apresentação do Projeto:												
Trata-se de tese de doutorado da aluna Aline Silva da Costa, sob orientação das prof. Rosane Harter Griep e Lucia Rotenberg, identificadas na equipe de pesquisa, intitulada "Horários de trabalho e prevalência de diabetes: resultados do ELSA-Brasil". O projeto foi qualificado em 18/09/2013 e utilizará dados já coletados pela pesquisa ELSA Brasil, estudo multicêntrico envolvendo 15 mil funcionários de seis instituições públicas de ensino superior e pesquisa, com o objetivo de investigar aspectos epidemiológicos, clínicos e moleculares de doenças crônicas não-transmissíveis, principalmente as cardiovasculares e o diabetes mellitus tipo 2. Entre os objetivos do ELSA Brasil descritos no protocolo de pesquisa anexado pela pesquisadora destaca-se no item 2: Investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças (cardiovasculares e diabetes) e às complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações. Este objetivo será estudado pela aluna em sua tese. Partindo da hipótese de que o trabalho noturno e a longa jornada de trabalho estão associados à diminuição da tolerância à glicose e ao diabetes, o estudo pretende investigar estas associações e as interrelações entre as características temporais do trabalho e os aspectos relacionados ao estilo de vida na prevalência do diabetes. Serão realizadas análises de regressão logística múltipla e de Modelagem de Equações Estruturais (MEE).												
Assinatura e Carimbo do CEP:												
<table border="1"><tr><td>Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo</td><td>CEP: 21.041-210</td></tr><tr><td>Bairro: Manguinhos</td><td></td></tr><tr><td>UF: RJ</td><td>Município: RIO DE JANEIRO</td></tr><tr><td>Telefone: (21)2598-2863</td><td>Fax: (21)2598-2863</td></tr><tr><td colspan="2">E-mail: cep@ensp.fiocruz.br</td></tr></table>			Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo	CEP: 21.041-210	Bairro: Manguinhos		UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO	Telefone: (21)2598-2863	Fax: (21)2598-2863	E-mail: cep@ensp.fiocruz.br	
Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo	CEP: 21.041-210											
Bairro: Manguinhos												
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO											
Telefone: (21)2598-2863	Fax: (21)2598-2863											
E-mail: cep@ensp.fiocruz.br												

Página 01 de 03



Continuação do Parecer: 578.699

Objetivo da Pesquisa:

O estudo tem como objetivo avaliar as relações entre as características temporais do trabalho e a prevalência de diabetes tipo II em uma coorte de trabalhadores brasileiros do Estudo ELSA-Brasil. Os Objetivos específicos são: (i) Avaliar a associação entre as características temporais do trabalho (turno noturno, tempo de exposição ao trabalho noturno e duração da jornada) e a prevalência de diabetes; (ii) Avaliar a associação entre as características temporais do trabalho e a diminuição da tolerância à glicose; (iii) Avaliar a interrelação entre características temporais do trabalho e os aspectos relacionados ao estilo de vida, na prevalência do diabetes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os pesquisadores envolvidos neste estudo terão acesso a dados secundários, identificados por número, sem menção ao nome do participante. As informações são confidenciais e serão utilizadas com segurança para as análises desta pesquisa. Não há riscos para o participante.

Benefícios: Trata-se de uma pesquisa com informações de um banco de dados de acesso restrito. Não há benefícios diretos para os participantes ELSA. No entanto, com os resultados do estudo pretende-se contribuir para a discussão dos múltiplos fatores de risco para o diabetes tipo 2.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho de grande relevância na investigação de doenças crônicas não transmissíveis.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- 1) Apresenta autorização para utilização do banco de dados do ELSA Brasil, assinado pela coordenadora do Projeto na Fiocruz e orientadora da aluna;
- 2) Apresenta aprovação pelo CEP Fiocruz nº de protocolo 343/06 do Projeto ELSA Brasil;
- 3) Solicita dispensa do TCLE uma vez que os dados já foram coletados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

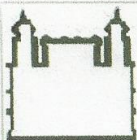
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ

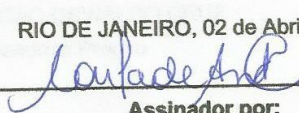


Continuação do Parecer: 578.699

Considerações Finais a critério do CEP:

Em atendimento ao subitem II.19 da Resolução CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar relatório final "[...] após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados", em forma de "notificação", cujo modelo se encontra disponível em www.ensp.fiocruz.br/etica.

RIO DE JANEIRO, 02 de Abril de 2014


Assinador por:
Carla Lourenço Tavares de Andrade
(Coordenadora de Etica em Pesquisa)
Comitê de Etica em Pesquisa CEP/ENSP

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br