



Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Doutorado Acadêmico

JOANA D'ARC MATOS FRANÇA DE ABREU

**ESTEATOSE HEPÁTICA METABÓLICA EM PORTADORES
DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS, ESTIMATIVA DOS GRAUS DE FIBROSE E
FATORES ASSOCIADOS À PROGRESSÃO**

São Luís

2025

JOANA D'ARC MATOS FRANÇA DE ABREU

**ESTEATOSE HEPÁTICA METABÓLICA EM PORTADORES
DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS, ESTIMATIVA DOS GRAUS DE FIBROSE E
FATORES ASSOCIADOS À PROGRESSÃO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal do
Maranhão, como requisito parcial para obtenção do
título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Adalgisa de Souza Paiva
Ferreira

Coorientadores: Profa. Dra. Rossana Santiago de
Sousa Azulay e Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria.

São Luís

2025

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

D'arc Matos França de Abreu, Joana.

ESTEATOSE HEPÁTICA METABÓLICA EM PORTADORES DE DIABETES
MELLITUS TIPO 2: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FATORES
ASSOCIADOS À PROGRESSÃO E ESTIMATIVA DOS GRAUS DE FIBROSE
HEPÁTICA / Joana D'arc Matos França de Abreu. - 2025.
126 f.

Coorientador(a) 1: Rossana Santiago de Sousa Azulay.

Coorientador(a) 2: Manuel dos Santos Faria.

Orientador(a): Adalgisa de Souza Paiva Ferreira.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2025.

1. Esteatose Hepática Metabólica. 2. Diabetes
Mellitus Tipo 2. 3. Elastografia. 4. Ancestralidade
Genômica. I. de Souza Paiva Ferreira, Adalgisa. II. dos

JOANA D'ARC MATOS FRANÇA DE ABREU

**ESTEATOSE HEPÁTICA METABÓLICA EM PORTADORES
DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS E FATORES ASSOCIADOS À PROGRESSÃO E
ESTIMATIVA DOS GRAUS DE FIBROSE HEPÁTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal do
Maranhão, como requisito parcial para obtenção do
título de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira
Orientadora
Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a Dra. Adriana Maria Guimarães Sá Beckman
Faculdade Gianna Beretta

Prof. Dr. Antônio Marcus de Andrade Paes
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Gilvan Cortês Nascimento
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues
Universidade Federal do Maranhão

"Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes."

— Isaac Newton, 1675

À minha família

Agradecimentos

Esta tese é fruto de muitas mãos, corações e mentes que me acompanharam ao longo desta jornada. Cada página, cada resultado, cada conquista reflete não apenas meu esforço, mas o apoio, o amor e a presença de pessoas que fizeram parte desse caminho.

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, meu amigo constante, que segura minha mão nos momentos de incerteza, me conduz pelos melhores caminhos e sempre me dá as respostas de que preciso.

Ao meu pai Zacarias Luiz França (in memoriam), meu herói, cuja sabedoria e humildade foram faróis a iluminar minha vida e continuam a inspirar cada uma das minhas escolhas. À minha mãe Rosa Matos França, exemplo de amor, dedicação e força, que fez da criação dos filhos sua maior missão e sempre me incentivou a buscar o conhecimento como forma de transformação.

Aos meus irmãos, Zaiter e Soraia, pela presença amorosa e pelas lições que me ensinam diariamente na caminhada da vida.

Ao meu esposo, Sterffeson, por todo o apoio, paciência e incentivo incondicional. Sem você, esta conquista não teria sido possível. E aos meus filhos, Arthur, Maria Fernanda e Maria Alice, meu combustível e minha força. Vocês são a razão do meu sorriso e o sentido de todas as minhas batalhas. Tornaram-me uma pessoa mais forte, mais completa e mais feliz.

À minha orientadora, Dra. Adalgisa, que deu início a tudo com um “sim” generoso. Sua confiança, acolhimento e sabedoria foram fundamentais para que este sonho se concretizasse. À minha coorientadora, Dra. Rossana, uma pessoa inspiradora, determinada e sensível, com quem aprendi não apenas sobre endocrinologia, mas também sobre a beleza da vida. E ao meu coorientador, Dr. Manuel Faria, conhecido amorosamente como o “pai intelectual” dos endocrinologistas do Maranhão, mestre generoso, apaixonado pela endocrinologia e exemplo de ser humano em constante busca por evolução e conhecimento.

Meu agradecimento especial aos endocrinologistas Dr. João Furtado e Dra. Honorina, cuja dedicação e amizade continuam a inspirar minha trajetória profissional.

A todos do Serviço de Endocrinologia do HUUFMA, minha segunda casa, onde encontrei não apenas colegas brilhantes, mas verdadeiros amigos. À equipe de enfermagem, aos residentes e a todos que, de alguma forma, contribuíram com este trabalho, o meu sincero agradecimento.

Ao CEPEC, especialmente à equipe de enfermagem, Fátima, Jozete e Jozélia, pela parceria incansável, pelo apoio e pela ajuda nas coletas dos pacientes e ao Dr. Marcelo pela contribuição científica. Ao Serviço de Hepatologia do HUUFMA, em especial à Dra. Débora e ao Dr. Rogério, pela realização dos exames de Elastografia Hepática, fundamentais para este estudo. Agradeço também ao Mauro Lopes, sempre solícito, pela ajuda nas marcações de exames, e à Dra. Alessandra, pela amizade e pelo apoio constante em todas as fases do projeto.

Minha gratidão à Dra. Dayse e a equipe do Laboratório de Diagnóstico por DNA/UERJ, pela colaboração essencial na pesquisa de ancestralidade genética.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFMA, pela dedicação e pela generosidade em compartilhar conhecimento. À equipe da Secretaria, em especial ao Gil, pela disponibilidade e apoio nos momentos mais decisivos.

A banca examinadora, Dra. Adriana Maria Guimarães Sá Beckman, Dr. Antônio Marcus de Andrade Paes, Dr. Gilvan Cortês Nascimento e Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues, agradeço por aceitarem o convite e contribuírem com este trabalho com olhar crítico e generoso.

Aos colegas de doutorado, que fizeram desta caminhada uma jornada compartilhada, e, em especial, ao meu amigo Clariano, companheiro fiel desde o primeiro dia. Sua amizade, paciência e ajuda constante tornaram o caminho mais leve e mais bonito.

Por fim, minha mais profunda gratidão aos pacientes e seus familiares, que, ao permitirem o uso de seus dados e amostras, tornaram possível a realização desta pesquisa. Vocês são a verdadeira razão de existir deste trabalho. Recebam meu respeito, minha admiração e meu sincero reconhecimento.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Justificativa.....	18
1.2 Hipótese.....	19
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2.1 Histórico e Mudança da Nomenclatura.....	19
2.2 Epidemiologia da Esteatose Hepática Metabólica (EHM).....	24
2.3 Quadro Clínico.....	26
2.4 Fatores de risco para EHM.....	27
2.4.1 Obesidade.....	28
2.4.2 Resistência à insulina.....	29
2.4.3 Hipertensão Arterial e Doenças Cardiovasculares.....	30
2.4.4 Dislipidemia.....	31
2.4.5 Fatores genéticos.....	33
2.4.5.1 Variantes de risco genético.....	33
2.4.5.2 Diferenças raciais e étnicas.....	35
2.4.5.3 Avaliação de Ancestralidade autossômica.....	36
2.4.5.4 Fatores relacionados a dieta.....	37
2.4.5.5 Influência dos Poluentes Ambientais e Desreguladores Endócrinos.....	37
2.5 Fisiologia da EHM.....	38
2.6 EHM e Diabetes Mellitus Tipo 2.....	39
2.7 Desafios no diagnóstico EHM.....	40
2.7.1 Testes não invasivos (NITS).....	42
2.7.2 Exames de Imagem:.....	44
2.7.2.1 Ultrassonografia (US).....	44
2.7.2.2 Elastografia transitória (ET) por <i>FibroScan</i> ®.....	44
2.7.2.3 Elastografia por US (EUS).....	46
2.7.2.4 Tomografia Computadorizada (TC).....	47
2.7.2.5 Ressonância Magnética.....	47

2.7.3 Biópsia Hepática.....	48
2.8 Tratamento:.....	48
2.8.1 Mudança do estilo de vida (MEV)	48
2.8.2 Tratamento medicamentoso aprovado especificamente para esteatose hepática metabólica.....	52
3. OBJETIVOS.....	53
3.1 Geral	53
3.2 Específicos.....	53
4. MÉTODOS.....	53
4.1 Delineamento e local de estudo	53
4.2 População e Amostra	54
4.2.1 Critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos.....	54
4.3 Coleta de dados.....	54
4.3.1 Avaliação clínica e laboratorial.....	54
4.3.2 Variáveis	55
4.3.2.1 Variáveis Clínicas	55
4.3.2.2 Exames Laboratoriais	55
4.3.2.3 Testes não invasivos	56
4.3.2.4 Elastografias	56
4.3.3 Instrumentos e processo.....	56
5. Análise, processamento de dados e testes estatísticos	57
5.1 Análise estatística	57
5.1.1 Análise Descritiva.....	57
5.1.2 Análise Comparativa	57
5.1.3 Análise de Testes Diagnósticos.....	57
5.1.4 Análise de Associação entre Variáveis.....	57
5.1.5. Análise de Ancestralidade Genômica	58
5.2. Desfecho	58
5.3. Aspectos Éticos.....	58

6. RESULTADOS.....	59
6.1 – Artigo publicado na revista Biomedicines (Qualis A2, Fator de Impacto 3,9)..	59
6.2 Artigo original submetido à revista The New England Journal of Medicine (Qualis A1, Fator de Impacto 78,5)	79
7. CONCLUSÃO.....	93
REFERÊNCIAS	94
APÊNDICES	103
APÊNDICE A- TCLE	103
APÊNDICE B- Questionário / Instrumento de coleta de dados.....	106
ANEXOS:.....	112
ANEXO A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa	112
ANEXO B: Instrução para autores da revista Biomedicines.....	120
ANEXO C – Normas para Submissão New England Journal of Medicine	125

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGLs: Ácidos graxos livres
AASLD: *American Association for the Study Liver Diseases*
AST: Aspartato aminotransferase
ALT: Alanina aminotransferase
BPA: Bisfenol A
CAP: Parâmetro de Atenuação Controlada
CHC: Carcinoma hepatocelular
DCNT s: Doenças crônicas não transmissíveis
DCV: Doença cardiovascular
DEs: Desreguladores Endócrinos
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica
DPP-IV: Dipeptidil Peptidase-4
EASL: European Association for the study of the liver
EBSERH: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EHM: Esteatose Hepática Metabólica
ET: Elastografia transitória
EUA: Estados Unidos da América
EUS: Elastografia por Us
FDA: Food and Drug Administration
FIB-4: Índice de fibrose hepática
GLUT4: Transportador de glicose tipo 4
GLP-1RAS: Agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon
HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica
HBA1C: Hemoglobina glicada
HDL: Lipoproteína de alta densidade
HU-UFMA: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IDL: Lipoproteínas de Densidade Intermediária
IMC: Índice de massa corporal
IL-6: Interleucina-6

KCs: Células de Kupffer
kPa: kilopascal
LDL: Lipoproteína de baixa densidade
LSM: Medição de rigidez hepática
MAFLD: Doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica
MASLD: doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica
MASH: Esteatohepatite associada a disfunção metabólica
MetALD: Esteatose hepática metabólica e alcoólica
MEV: Mudança do estilo de vida
NAFLD: Doença hepática gordurosa não alcoólica
NFS: Escore de Fibrose NAFLD
NASH: Esteatohepatite não alcoólica
NITS: Testes não invasivos
OMS: Organização Mundial de Saúde
PCBs: Bifenilos Policlorados
POPS: Poluentes Orgânicos Persistentes
PNPLA 3: Domínio 3 da fosfolipase semelhante à patatina
RM: Ressonância magnética
RI: Resistência à insulina
SBD: Sociedade Brasileira de Endocrinologia
SBH: Sociedade Brasileira de Hepatologia
SGLT2: Co- transportador de sódio-glicose 2
SM: Síndrome Metabólica
TC: Tomografia Computadorizada
TNF: Fator de Necrose Tumoral
UERJ: Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFMA- Universidade Federal do Maranhão
VLDL: Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
VCTE: Elastografia Transitória Controlada por Vibração

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Avanços da terminologia da esteatose hepática metabólica e definição.....	23
Quadro 2 – Manifestações clínicas da esteatose hepática metabólica segundo a fase de progressão.....	27
Quadro 3 – Resumo comparativo dos principais polimorfismos associados à EHM.....	33
Quadro 4 – Comparação entre a elastografia por ultrassonografia (US) e a elastografia transitória (FibroScan®) na avaliação da fibrose hepática.....	46
Artigo 1 – Biomedicines (publicado)	
Table 1. Demographic, lifestyle, and clinical data of adults with T2D by liver fibrosis diagnosis.....	66
Table 2. Anthropometric and serum data of adults with T2D by liver fibrosis diagnosis.....	67
Table 3. Association of features from CAP, FIB-4, and NAFLD scores with liver fibrosis diagnosed by transient elastography.....	68
Table 4. Sensitivity and specificity measures of the fibrosis-4 (FIB-4) score, the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) score, and the metabolic-dysfunction-associated fibrosis 5 (MAF-5) score for detecting liver fibrosis at the 8 kPa LSM cut-off point in adults with T2D.....	69
Table 5. Multivariate logistic regression analysis of risk factors for the detection of liver fibrosis at the 8 kPa LSM cut-off point (fibrosis score $\geq$ F2) in adults with T2D.....	70
Table 6. Collinearity diagnostics of the independent variables included in the multivariate logistic regression analysis.....	70
Artigo 2 – The New England Journal of Medicine (submetido)	
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Adults with Type 2 Diabetes Mellitus.....	84
Table 2. Distribution of Hepatic Fibrosis and Steatosis Assessment Parameters.....	85
Table 3. Distribution of Autosomal Genomic Ancestry Percentages.....	86
Table 4. Association between Autosomal Ancestry Percentages and Hepatic Fibrosis Parameters.....	88

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Publicações anuais sobre NAFLD/MASLD (1980-2023).....	19
Figura 2 – Fluxograma de classificação dos subtipos de EHM.....	21
Figura 3 – Critérios cardiometabólicos em adultos para diagnóstico de MASLD	22
Figura 4 – Prevalência de EHM em DM2.....	25
Figura 5 – Progressão histológica da fibrose hepática.....	26
Figura 6 – Mecanismos fisiológicos da esteatose hepática metabólica	32
Figura 7 -Rastreamento inicial da EHM com NITS.....	43
Figura 8 – Recomendações de mudança do estilo de vida para pessoas com EHM.....	49
Figura9-Algoritmo de tratamento de EHM.....	50
Artigo 1 – Biomedicines	
Figure 1. ROC curves of the FIB-4 score (A), NAFLD score (B), and MAF-5 score (C) for the detection of liver fibrosis at the 8 kPa LSM cut-off point in adults with T2D.....	69
Artigo 2 – The New England Journal of Medicine (submetido)	
Figure 1. Descriptive analysis of autosomal genomic ancestry in the study population: (A) individual ancestry percentages for European, African, and Native American components; (B) triplot showing distribution of sample units according to ancestry composition; (C) mean $\pm$ standard deviation for each ancestry group; and (D) distribution by ordinal ancestry categories.....	87

RESUMO

A esteatose hepática metabólica (EHM) acomete cerca de 30% da população mundial e mais de 60% dos indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), representando causa crescente de morbimortalidade hepática e cardiovascular. Em populações miscigenadas, como a brasileira, os determinantes metabólicos e genômicos da fibrose hepática ainda não estão completamente esclarecidos, o que dificulta a estratificação de risco e a adoção de estratégias personalizadas de manejo. Os objetivos foram investigar os fatores clínicos, laboratoriais e genômicos associados à fibrose hepática em pacientes com DM2 e EHM atendidos em um serviço de referência em endocrinologia no Nordeste do Brasil, e avaliar a acurácia de métodos não invasivos para detecção de fibrose avançada. Foi um estudo transversal conduzido entre julho de 2022 e fevereiro de 2024, com adultos portadores de DM2 e diagnóstico confirmado de EHM por elastografia transitória (FibroScan®). A pesquisa foi estruturada em dois eixos: o primeiro eixo analisou 240 pacientes, avaliando fatores clínico-epidemiológicos e laboratoriais associados à fibrose hepática e o desempenho dos testes não invasivos FIB-4 e MAF-5; o segundo eixo avaliou 212 pacientes para investigar a associação entre ancestralidade genômica (europeia, africana e nativo-americana) e a gravidade da fibrose e da esteatose hepática, com base em marcadores informativos de ancestralidade e dados obtidos pela elastografia transitória. No primeiro capítulo, o sexo feminino (OR ajustada = 2,69; $p = 0,005$), a obesidade (OR ajustada = 2,23; $p = 0,009$) e níveis elevados de AST, ALT e GGT foram independentemente associados à presença de fibrose hepática, mesmo após ajustes multivariados. Os escores FIB-4 e MAF-5 apresentaram boa acurácia na predição de fibrose significativa, demonstrando utilidade clínica em contextos com recursos limitados. No segundo capítulo, a ancestralidade europeia predominou (56,5%), seguida da africana (26,0%) e da nativo-americana (17,5%). Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre a ancestralidade genômica e a gravidade da fibrose ou da esteatose hepática ($p > 0,05$). Esses achados reforçam que a disfunção metabólica, particularmente obesidade e dislipidemia, é o principal determinante da progressão da doença hepática, independentemente da composição genômica individual em populações altamente miscigenadas. Em adultos com DM2 e EHM, a gravidade da fibrose hepática é determinada predominantemente por fatores metabólicos independentes da ancestralidade genômica. O uso de testes não invasivos, como o FIB-4, mostrou-se eficaz para a triagem de fibrose avançada em cenários de saúde pública, enquanto a análise genômica não indicou influência da ancestralidade no curso da doença. Esses resultados reforçam a importância do controle metabólico rigoroso e da abordagem clínica integrada no manejo da EHM em pacientes diabéticos.

Palavras-chave: Esteatose Hepática Metabólica; Diabetes Mellitus Tipo 2; Fibrose Hepática; Elastografia; Testes Não Invasivos; Ancestralidade Genômica; Disfunção Metabólica.

ABSTRACT

Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD) affects approximately 30% of the global population and more than 60% of individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM), representing an increasingly significant cause of hepatic and cardiovascular morbidity and mortality. In highly admixed populations, such as the Brazilian population, the metabolic and genomic determinants of liver fibrosis remain insufficiently understood, hindering risk stratification and the implementation of personalized management strategies. This study aimed to investigate the clinical, laboratory, and genomic factors associated with liver fibrosis in patients with T2DM and MASLD receiving care at a referral endocrinology center in Northeastern Brazil, and to assess the accuracy of noninvasive methods for the detection of advanced fibrosis. This was a cross-sectional study conducted between July 2022 and February 2024 in adults with T2DM and confirmed diagnosis of MASLD by transient elastography (FibroScan®). The research was structured into two components: the first included 240 patients and evaluated clinical-epidemiological and laboratory factors associated with liver fibrosis, as well as the performance of the FIB-4 and MAF-5 noninvasive tests; the second component analyzed 212 patients to investigate the association between genomic ancestry (European, African, and Native American) and the severity of liver fibrosis and steatosis, based on ancestry-informative markers and transient elastography parameters. In the first component, female sex (adjusted OR = 2.69; $p = 0.005$), obesity (adjusted OR = 2.23; $p = 0.009$), and elevated AST, ALT, and GGT levels were independently associated with the presence of liver fibrosis, even after multivariable adjustments. The FIB-4 and MAF-5 scores demonstrated good accuracy in predicting significant fibrosis, confirming their clinical utility in resource-limited settings. In the second component, European ancestry predominated (56.5%), followed by African (26.0%) and Native American (17.5%) ancestry. No statistically significant associations were observed between genomic ancestry and the severity of liver fibrosis or steatosis ($p > 0.05$). These findings reinforce that metabolic dysfunction, particularly obesity and dyslipidemia, is the major driver of liver disease progression, regardless of individual genomic background in highly admixed populations. In adults with T2DM and MASLD, the severity of liver fibrosis is predominantly determined by metabolic factors independent of genomic ancestry. The use of noninvasive tests such as FIB-4 proved effective for the screening of advanced fibrosis in public health settings, whereas genomic analysis did not indicate a meaningful influence of ancestry on disease course. These results emphasize the importance of stringent metabolic control and an integrated clinical approach in the management of MASLD in individuals with diabetes.

Keywords: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; Type 2 diabetes mellitus; Hepatic fibrosis; Transient elastography; Noninvasive tests; Genomic ancestry; Metabolic dysfunction.

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição metabólica que compromete o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, resultante da ausência ou redução na secreção de insulina ou da diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina, caracterizando-se por hiperglicemia crônica (SBD, 2007; SAMSON *et al.*, 2023). O desenvolvimento do DM2 envolve fatores hereditários e ambientais que podem modular a expressão gênica, e influenciam o metabolismo energético, favorecendo o excesso de peso corporal. Quando a capacidade de expansão do tecido adiposo subcutâneo é excedida, ocorre uma redistribuição dos lipídeos, resultando na deposição de gordura visceral e ectópica, e este processo contribui para o desenvolvimento de resistência à insulina (RI) e disfunções metabólicas associadas (GODOY-MATOS; JÚNIOR; VALÉRIO, 2020).

O acúmulo de ácidos graxos livres (AGLs) em tecidos não adiposos, como fígado, músculos esqueléticos e pâncreas, desencadeia a lipotoxicidade, RI, hipertrigliceridemia, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, apoptose e outras disfunções metabólicas. A RI, por sua vez, reduz a captação de glicose pelo músculo, favorece a esteatose hepática metabólica (EHM) e compromete as células β pancreáticas, levando à disfunção secretora, o que causa hiperglicemia e desencadeia o quadro de diabetes (PERRY *et al.*, 2014; GODOY-MATOS; JÚNIOR; VALÉRIO, 2020). Evidências robustas indicam uma relação bidirecional entre EHM e DM2, sendo a progressão da EHM intimamente relacionada com RI e DM2 (GASTALDELLI; CUSI, 2019). Em pacientes com DM2, a RI e a lipotoxicidade agravam a EHM. Evidências indicam que esses mecanismos elevam para mais de 60% a prevalência de esteatose hepática entre pacientes diabéticos em comparação à população não diabética (GASTALDELLI; CUSI, 2019; PERRY *et al.*, 2014).

A EHM constitui a principal causa de doença hepática crônica globalmente (GARVEY *et al.*, 2016; LAZARUS *et al.*, 2024). Esta condição manifesta-se em indivíduos sem histórico de consumo significativo de álcool ou outras hepatopatias identificáveis (CUSI, 2020; XU *et al.*, 2022). O espectro clínico da EHM abrange desde a esteatose simples, $\geq 5\%$ de gordura hepática evidenciada por histologia, até casos severos de esteatohepatite (MASH), caracterizados histologicamente pela coexistência de esteatose hepática e inflamação hepatocelular (SHEKA *et al.*, 2020; BYRNE; TARGHER, 2022; HUH; CHO; NAM, 2022; QUEK *et al.*, 2023; RINELLA *et al.*, 2023; RINELLA; SOOKOIAN, 2024). A progressão para

fibrose clinicamente significativa ($\geq F2$) está vinculada a pior prognóstico, com maior risco de cirrose, carcinoma hepatocelular (CHC) e mortalidade hepática (YOUNOSSI *et al.*, 2019).

Estima-se que entre 20% e 30% dos pacientes com EHM progridem de esteatose simples para MASH, o que acarreta um risco aumentado de evolução para cirrose ou CHC, elevando substancialmente a mortalidade por causa hepática (ESLAM *et al.*, 2020; AJMERA *et al.*, 2023; MIAO *et al.*, 2024). Além disso, a EHM está frequentemente associada a distúrbios metabólicos e cardiovasculares, como DM2, obesidade, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e dislipidemia, sendo recentemente reconhecida como a manifestação hepática da síndrome metabólica (WATT *et al.*, 2019; GANCHEVA; RODEN.; CASTERA, 2024; KIM *et al.*, 2024; SMITH *et al.*, 2024).

Apesar da ampla variação na prevalência entre estudos, uma metanálise conduzida nos Estados Unidos (EUA) evidenciou a maior prevalência de EHM entre indivíduos de ascendência europeia e uma menor prevalência entre indivíduos negros (RICH *et al.*, 2018). No entanto, ainda são escassas as investigações em populações altamente miscigenadas. Em 2021, De Sousa Azulay *et al.* demonstraram que a população maranhense apresenta cerca de 50% de ancestralidade europeia, com percentuais semelhantes de ascendência africana e nativa americana (~25% cada), contrastando com a média nacional (68,1% europeus, 19,6% de africanos e 11,6% de nativos americanos) (DE SOUSA AZULAY *et al.*, 2021). Essas particularidades genéticas reforçam a necessidade de estudos regionais que considerem a heterogeneidade populacional do Brasil, a fim de aprimorar a compreensão dos fatores de risco e das manifestações clínicas em diferentes contextos demográficos.

Diversos métodos têm sido empregados para o rastreio da fibrose hepática, incluindo exames laboratoriais, de imagem e biópsia hepática (RINELLA *et al.*, 2023). Destacam-se os escores não invasivos, como o índice de fibrose FIB-4 e o escore de fibrose (NAFLD score), que, quando elevados, estão associados a um maior risco de mortalidade (BELFORT-DEAGUIAR; LOMONACO; CUSI, 2023; LÓPEZ TÓRREZ *et al.*, 2024).

A rigidez hepática pode ser estimada por meio da elastografia transitória (ET) utilizando o dispositivo FibroScan®, que avalia a elasticidade tecidual e é a técnica mais consolidada na detecção de fibrose hepática. No entanto, sua acurácia é reduzida em pacientes obesos ou com ascite (CARNAÚBA JUNIOR *et al.*, 2020; CIARDULLO; MONTI; PERSEGHIN, 2021).

Os pacientes com DM2 apresentam um risco aumentado de EHM, além de uma maior taxa de progressão para cirrose e mortalidade em comparação com indivíduos não diabéticos

(YOUNOSSI *et al.*, 2019). A RI, característica central do DM2, intensifica a fibrose hepática e pode justificar a evolução mais agressiva da esteatose nessa população. O principal desafio clínico é identificar os pacientes com fibrose significativa (estágio $\geq$ F2), que apresentam um risco elevado de complicações hepáticas e exigem avaliação especializada (CUSI, 2020).

Apesar do crescente reconhecimento da necessidade de monitoramento de EHM em pacientes com DM2, há uma escassez de estudos dedicados exclusivamente a essa população. Considerando a frequência de comorbidades e o uso de múltiplas medicações nesses pacientes, recomenda-se uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico precoce e a prevenção de complicações hepáticas e cardiovasculares (ROULOT *et al.*, 2017, POWELL; WONG; RINELLA, 2021; EASL *et al.*, 2023).

Este estudo tem como objetivos descrever as características clínico-epidemiológicas de pacientes com DM2 e EHM em um serviço de referência; estimar os graus de fibrose hepática por meio da ET (FibroScan®); e identificar fatores associados à progressão acentuada da doença. E avaliar a concordância entre testes não invasivos de fibrose hepática, focando na comparação entre escores clínicos e ET na identificação de estágios avançados de fibrose e verificar a associação de fibrose hepática com ancestralidade genômica.

1.1 Justificativa

A associação entre DM2 e EHM constitui uma significativa causa de morbimortalidade global e no Brasil (CAVALCANTE *et al.*, 2015; STEFAN; CUSI, 2022). Considerando a elevada prevalência de ambas as condições e sua interdependência fisiopatológica, é essencial implementar estratégias robustas de triagem, diagnóstico precoce e estratificação de risco para evitar a progressão da EHM a estágios como a MASH e mitigar as complicações hepáticas (ISAACS, 2023). Estudos que identifiquem determinantes da variação na progressão e gravidade da fibrose hepática em indivíduos diabéticos são, portanto, muito importantes para aprimorar intervenções clínicas, minimizar desfechos adversos e fortalecer iniciativas de prevenção e educação em saúde.

Adicionalmente, observa-se uma escassez de pesquisas nacionais focadas na população com DM2 e EHM. Este estudo visa contribuir para o preenchimento dessa lacuna, ao analisar uma população caracterizada por elevada miscigenação racial, um fator que pode influenciar a expressão clínica e a progressão dessas enfermidades. A análise de dados em uma população tão diversa pode gerar evidências que contrastem com os achados de estudos internacionais

realizados em grupos etnicamente homogêneos, oferecendo subsídios relevantes para práticas clínicas mais sensíveis ao contexto genético e sociocultural brasileiro.

1.2 Hipótese

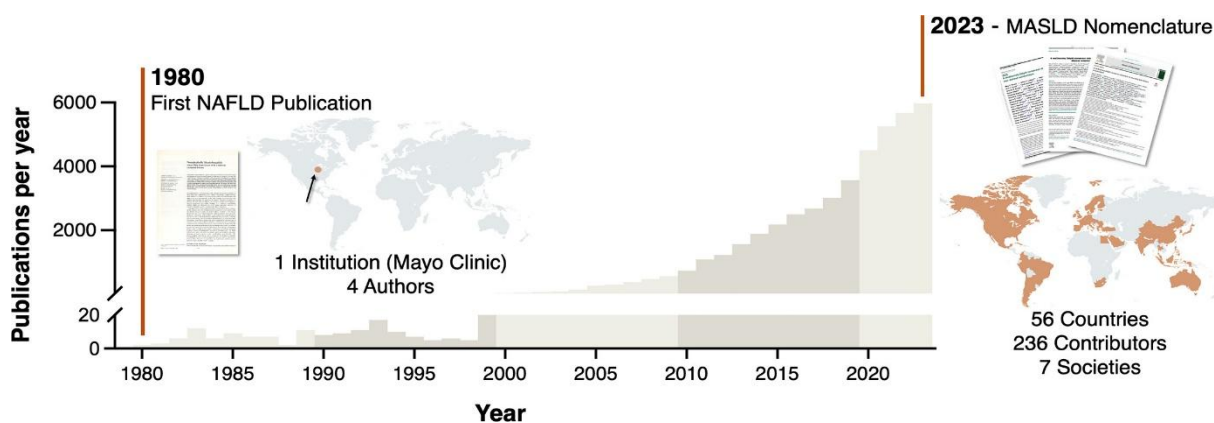
O presente estudo parte da premissa de que a prevalência de fibrose hepática avançada, avaliada por Elastografia Transitória (FibroScan®), é elevada em pacientes com DM2 e EHM em um contexto de alta miscigenação racial. Investiga-se a hipótese de que fatores clínicos, metabólicos e de ancestralidade genômica influenciam a progressão da doença e se associam a graus mais elevados de fibrose.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Histórico e Mudança da Nomenclatura

Em 1980, Ludwig et al. descreveram pela primeira vez a esteato-hepatite não alcoólica em um relatório da Mayo Clinic (Figura 1), envolvendo vinte pacientes, em sua maioria obesos e diabéticos, cuja histologia hepática apresentava balonização hepatocelular, esteatose macrovesicular e infiltrado inflamatório, apesar da ausência de consumo significativo de álcool (<30 g/dia em homens e <20 g/dia em mulheres) (LUDWIG et al., 1980; GOFTON et al., 2022; AASLD; EASL; ALEH, 2023).

Figura 1 – Publicações anuais sobre NAFLD/MASLD (1980-2023)



Fonte: Adaptado de AASLD, EASL e ALEH, 2023; LUDWIG *et al.*, 1980

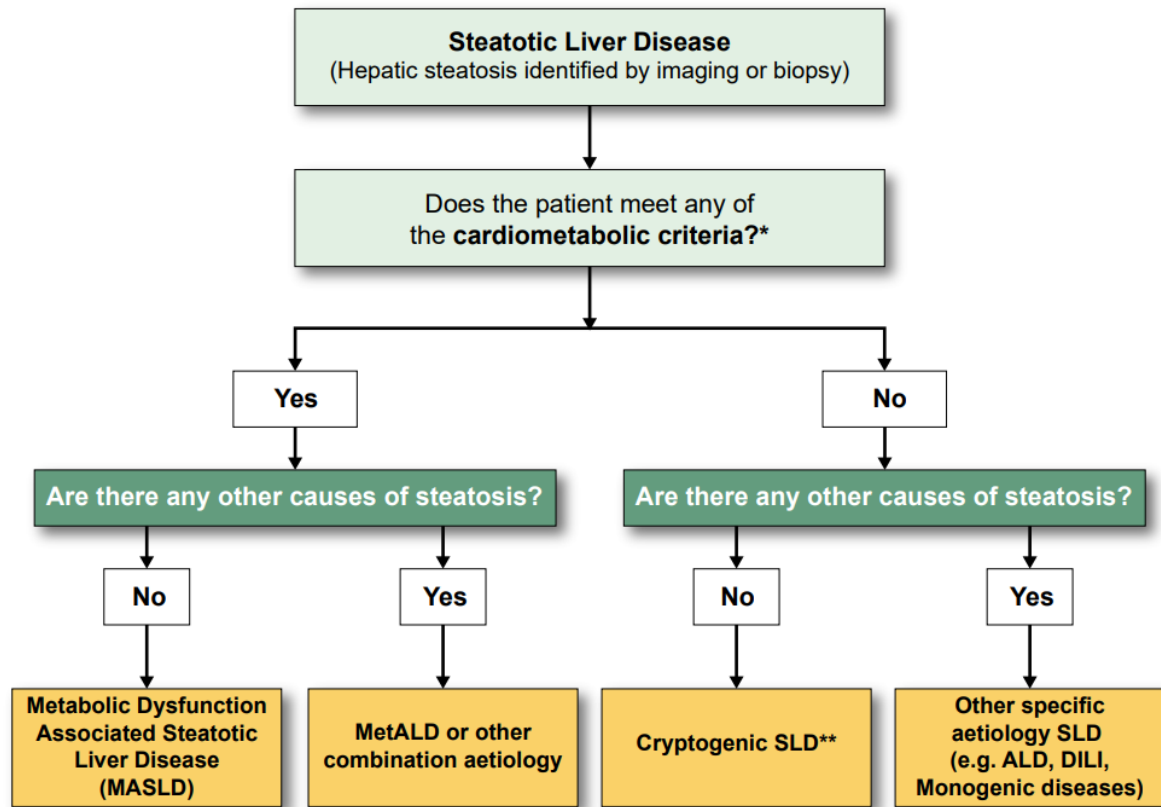
Essa condição, inicialmente denominada Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de gordura no fígado, na ausência de causas secundárias, ou seja, de outras hepatopatias identificáveis (SBH, 2015; SERFATY, 2018; EASL et al., 2024).

Nas décadas seguintes, o espectro histológico da DHGNA expandiu-se para abranger desde a esteatose simples até a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), com potencial progressão para fibrose, cirrose e CHC (SHEKA et al., 2020; KANWAL et al., 2021). Nesse período, avanços significativos ocorreram na compreensão de sua etiologia, patogênese, diagnóstico menos invasivo e estratégias terapêuticas (CUSI, 2020; MARJOT et al., 2020). Diretrizes e consensos multidisciplinares recentes reforçam a necessidade de ampliar a conscientização sobre a crescente prevalência da doença, especialmente entre indivíduos com DM2 e obesidade, devido ao seu expressivo impacto na morbimortalidade hepática e sistêmica (ABEYSEKERA et al., 2024).

Em 2020, propôs-se substituir a definição baseada em exclusão por uma abordagem afirmativa, introduzindo o termo Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica (MAFLD). Essa nova designação define a condição pela presença de esteatose hepática associada a sobrepeso/obesidade, DM2 ou evidência de disfunção metabólica (ESLAM et al., 2020; GOFTON et al., 2020).

Posteriormente, em 2023, sociedades médicas internacionais propuseram o termo *Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD) ou Esteatose Hepática Metabólica (EHM) com o objetivo de reforçar o caráter metabólico da doença e evitar estigmas associados ao termo anterior. O diagnóstico passou a ser estabelecido de forma afirmativa, com base na presença de esteatose hepática associada a fatores de risco cardiometabólicos (RINELLA; SOOKOIAN, 2024; ABEYSEKERA et al., 2024; SILVA JÚNIOR et al., 2024). Conforme ilustrado na Figura 2 e 3.

Figura 2 – Fluxograma de classificação dos subtipos de EHM



Fonte: Adaptado de Fachry *et al.*, 2023. AASLD/EASL/EASD Clinical Practice Guidelines for Steatotic Liver Disease, Journal of Hepatology, 2023.

Legenda: MetALD : Metabolic Associated Liver Disease with Alcohol Intake

SLD: Steatotic Liver Disease

ALD: Alcohol-related Liver Disease

DILI: Drug-Induced Liver Injury

Figura 3 – Critérios cardiometabólicos em adultos para diagnóstico de MASLD (pelo menos um de cinco)

Adult Criteria

At least 1 out of 5:

- ☐ BMI ≥ 25 kg/m² [23 Asia] **OR** WC > 94 cm (M) 80 cm (F) **OR** ethnicity adjusted equivalent
- ☐ Fasting serum glucose ≥ 5.6 mmol/L [100 mg/dL] **OR** 2-hour post-load glucose levels ≥ 7.8 mmol/L [≥ 140 mg/dL] **OR** HbA1c $\geq 5.7\%$ [39 mmol/L] **OR** type 2 diabetes **OR** treatment for type 2 diabetes
- ☐ Blood pressure $\geq 130/85$ mmHg **OR** specific antihypertensive drug treatment
- ☐ Plasma triglycerides ≥ 1.70 mmol/L [150 mg/dL] **OR** lipid lowering treatment
- ☐ Plasma HDL-cholesterol ≤ 1.0 mmol/L [40 mg/dL] (M) and ≤ 1.3 mmol/L [50 mg/dL] (F) **OR** lipid lowering treatment

Fonte: Adaptado de Younossi *et al.*, 2023 MASLD Nomenclature and Definition: Expert Consensus Statement, Hepatology, 2023.

Histologicamente, a EHM caracteriza-se pela presença de triglicerídeos em mais de 5% dos hepatócitos, podendo ocorrer com ou sem MASH (*Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis*). A forma MASH inclui inflamação lobular, balonamento hepatocelular e necrose, podendo evoluir de maneira não linear para fibrose, cirrose e CHC (CUSI, 2020; KANWAL et al., 2021; RINELLA et al., 2023; HAGSTRÖM et al., 2024).

Para indivíduos que consomem álcool em quantidades acima de 140 g/semana (mulheres) ou 210 g/semana (homens), definiu-se a categoria MetALD (*Metabolic dysfunction-associated and alcohol-related liver disease*), associada a pior prognóstico quando comparada à MASLD (RINELLA et al., 2023; CIARDULLO et al., 2024).

Estudos recentes indicam que mais de 99% dos casos anteriormente classificados como DHGNA preenchem os critérios de EHM, confirmando a relevância clínica e epidemiológica da nova nomenclatura para o manejo e a estratificação de risco da doença (HAGSTRÖM et al., 2024; EASL, EASD e EASO, 2024). Conforme sintetizado no Quadro 1.

Quadro 1 – Avanços da terminologia da esteatose hepática metabólica e definição

(NAFLD) DHGNA Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	Acúmulo excessivo de gordura no fígado, sem consumo significativo de álcool (<30 g/dia homens, <20 g/dia mulheres) e sem outras causas de doença hepática.
NASH Esteato-hepatite Não Alcoólica	Forma inflamatória da DHGNA, com balonização hepatocelular, esteatose macrovesicular e infiltrado inflamatório; pode evoluir para fibrose, cirrose e CHC.
MAFLD Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica	Diagnóstico afirmativo baseado na presença de esteatose hepática + sobrepeso/obesidade, DM2 ou evidência de disfunção metabólica, substituindo a definição por exclusão.
MASLD / EHM Metabolic Associated Steatotic Liver Disease / Esteatose Hepática Metabólica	Ênfase no caráter metabólico da doença; diagnóstico afirmativo baseado em esteatose + fatores de risco cardiometabólicos.

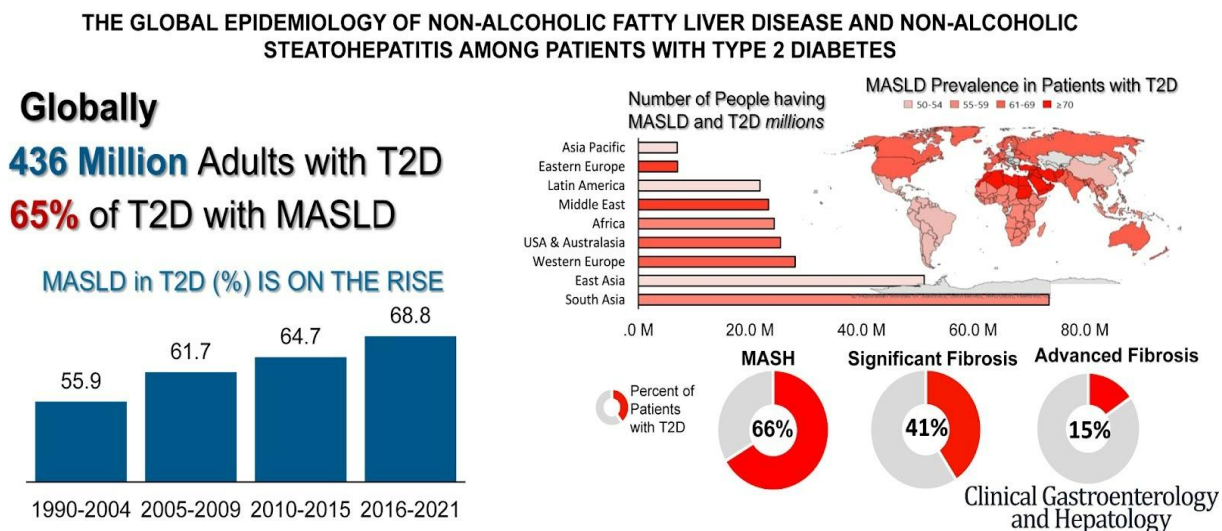
MASH Metabolic Associated Steatohepatitis	Forma inflamatória da EHM; apresenta inflamação lobular, balonamento hepatocelular e necrose; evolução não linear para fibrose, cirrose e CHC.
MetALD Metabolic Associated and Alcohol-related Liver Disease	Esteatose hepática em indivíduos com consumo alcoólico significativo (>140 g/semana mulheres; >210 g/semana homens); associada a pior prognóstico.

Fonte: RINELLA et al., 2023; CIARDULLO et al., 2024; EASL; EASD; EASO, 2024.

2.2 Epidemiologia da Esteatose Hepática Metabólica (EHM)

Desde a década de 1980, a prevalência global da EHM tem aumentado significativamente, afetando atualmente mais de 30% da população adulta mundial. Esta prevalência varia de acordo com o quadro clínico, características étnico-raciais e a região geográfica estudada, sendo que muitos casos permanecem subdiagnosticados (SILVA JÚNIOR *et al.*, 2024). A prevalência dessa condição tem aumentado em paralelo ao crescimento global da obesidade e de comorbidades metabólicas, como RI, dislipidemia, obesidade central e HAS (CUSI, 2020; CASTERA; CUSI, 2023). Atualmente cerca de 65% dos pacientes com DM2 apresentam EHM, sendo que 66% deles já evoluíram com MASH, 41% com fibrose significativa e 15% com fibrose avançada mostrando como o DM2 acelera a evolução de fibrose hepática nestes pacientes com EHM. (YOUNOSSI et.al. 2024). Conforme mostrado a seguir na Figura 4.

Figura 4 – Prevalência de EHM em DM2



Younossi e cols, Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2024

Atualmente, estima-se que cerca de 50% da população com excesso de peso e aproximadamente 65% das pessoas com DM2 apresentam EHM. Considerando que a EHM afeta cerca de 10% da população adulta mundial, seu impacto epidemiológico é substancial, (ESTES *et al.*, 2018). Nas últimas três décadas, tem-se observado um aumento significativo na prevalência de cirrose associada à MASH (CASTERA; CUSI, 2023).

Dados de uma metanálise recente indicam que aproximadamente 30,7% dos pacientes com cirrose e 56% dos pacientes com EHM são portadores de DM2 (AJMERA *et al.*, 2023). Embora os dados sobre a prevalência de cirrose entre diabéticos ainda sejam limitados, projeta-se um aumento contínuo nos próximos anos. Atualmente, a cirrose associada à MASH já constitui a principal indicação de transplante hepático em mulheres e em indivíduos com mais de 65 anos, equiparando-se ao alcoolismo como causa geral de indicação para transplante (CASTERA; CUSI, 2023). Com os avanços no controle das hepatites virais B e C, estima-se que o MASH se torne, em breve, a principal causa de cirrose no mundo (AJMERA *et al.*, 2023; CUSI, 2023).

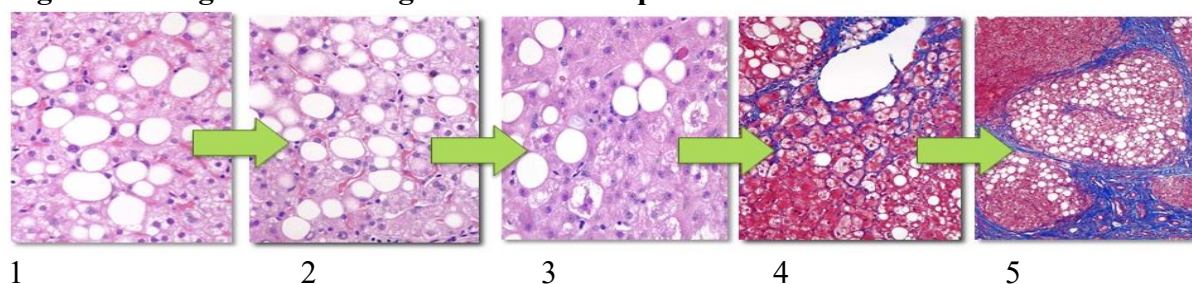
A incidência anual de CHC associado ao EHM é de aproximadamente 0,44%, mas aumenta significativamente para cerca de 5,3% em pacientes com MASH. Entre aqueles com EHM e cirrose, a incidência acumulada de CHC varia de 2,4% a 12,8%, consolidando a EHM como a principal causa de crescimento rápido do CHC globalmente, o que reforça a importância de estratégias rigorosas de monitoramento e prevenção, sobretudo em pacientes com cirrose (EASL; EASD; EASO, 2024). A principal causa da mortalidade em indivíduos com EHM é a

doença cardiovascular aterosclerótica, seguida por neoplasias e doença hepática avançada (CUSI, 2020; KANWAL *et al.*, 2021; EASL; EASD; EASO, 2024).

2.3 Quadro Clínico

A EHM abrange um espectro clínico extenso de distúrbios hepáticos, variando desde a esteatose hepática simples até condições mais graves, como a MASH, fibrose hepática, cirrose e, potencialmente, o CHC (CASTERA; CUSI, 2023.). Ilustrado pela Figura 5.

Figura 5– Progressão histológica da fibrose hepática



Legenda: 1-Esteatose; 2- Esteatose +inflamação; 3- Esteatose +inflamação+balonização; 4- Fibrose; 5- Cirrose

Fonte: Estes *et al.* (2018); Long *et al.* (2021).

A manifestação clínica mais prevalente é a esteatose hepática isolada, caracterizada pelo acúmulo de triglicerídeos em uma proporção igual ou superior a 5% no fígado, sem evidências de lesão hepatocelular ou fibrose. Na sua forma mais severa, a MASH apresenta, além da esteatose hepática, lesão dos hepatócitos com necrose em balonização, inflamação lobular e, em muitos casos, pode evoluir para a fibrose hepática (SINGAL *et al.*, 2020).

A fibrose hepática é categorizada conforme sua gravidade em estágios que variam desde a ausência de fibrose (F0), passando por fibrose leve (F1), moderada (F2), avançada (F3), até a cirrose (F4) (YOUNOSSI *et al.*, 2023). A presença de fibrose avançada constitui o principal indicador prognóstico de mortalidade por causas hepáticas, além de ser um dos mais significativos preditores para o desenvolvimento de CHC (CAO *et al.*, 2024).

Embora frequentemente assintomática, com pouca ou nenhuma sintomatologia (Quadro 2) e níveis normais de aminotransferases plasmáticas, a EHM pode progredir para MASH, que constitui uma das principais causas de doença hepática em estágio terminal e CHC, além de aumentar significativamente o risco de doenças cardiovasculares (DCVs), que são as principais

causas de mortalidade entre os pacientes com EHM (LEONI *et al.*, 2018; FERGUSON; FINCK, 2021; KANWAL *et al.*, 2021).

Quadro 2 – Manifestações clínicas da esteatose hepática metabólica segundo a fase de progressão

Fase	Sintomas mais comuns	Sinais clínicos
Inicial Esteatose simples	Maioria assintomática Fadiga, mal-estar, dor leve no quadrante superior direito	Hepatomegalia discreta
Avançada Fibrose / Cirrose	Icterícia, ascite, edema, confusão mental, desconforto abdominal, perda de apetite	Sinais de insuficiência hepática e hipertensão portal

Fonte: FERGUSON; FINCK, 2021; KANWAL *et al.*, 2021.

A progressão da fibrose hepática para a descompensação clínica ocorre a taxas anuais que variam de 3% a 20%, dependendo de fatores como a gravidade da doença subjacente, o perfil genético, fatores ambientais e a presença de comorbidades (CAO *et al.*, 2024; KANWAL *et al.*, 2021). A fibrose hepática avançada continua a ser o fator prognóstico mais significativo para a mortalidade por causas hepáticas (ESTES *et al.*, 2018; LONG *et al.*, 2021). Em face do aumento global da morbimortalidade associada a doenças hepáticas potencialmente evitáveis, a detecção precoce da fibrose hepática constitui uma oportunidade crítica para intervenção, visando evitar a progressão para estágios mais avançados da doença (FERGUSON; FINCK, 2021; TAYLOR *et al.*, 2020).

2.4 Fatores de risco para EHM

Os fatores de risco para EHM incluem obesidade, RI, DM2, HAS e hipertrigliceridemia (RINELLA *et al.*, 2023). Além disso, fatores genéticos podem influenciar o acúmulo de gotículas lipídicas, o que pode agravar a progressão da doença (ESLAM; VALENTI; ROMEO, 2018).

2.4.1 Obesidade

A saúde global contemporânea enfrenta desafios substancialmente distintos daqueles observados por gerações anteriores, destacando-se a epidemia de obesidade como um dos principais marcos dessa transição epidemiológica. O aumento da prevalência da obesidade tem remodelado o perfil das doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) em escala mundial, evidenciando-se especialmente na ascensão das doenças hepáticas associadas ao excesso de peso, como EHM (NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2024).

Embora as hepatites virais permaneçam uma preocupação relevante de saúde pública, a EHM emergiu como o distúrbio hepático mais prevalente no mundo ocidental, acompanhando o aumento expressivo das taxas de obesidade infantil e adulta, que atualmente atingem cerca de 20% a 30% da população dos Estados Unidos (EUA) (PERRY et al., 2014; MIAO et al., 2024).

Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Departamento de Saúde dos EUA classificam a obesidade como a principal ameaça à saúde pública, em virtude de sua forte associação com um risco significativamente maior de múltiplas DCNTs, quando comparada à população eutrófica (KIVIMAKI et al., 2022; MIAO et al., 2024). Desde 1999, a prevalência de obesidade em adultos nos EUA definida por índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² aumentou de 30% para 42%, e projeta-se que possa alcançar 50% até 2030. Globalmente, 19% das mulheres e 14% dos homens são atualmente classificados como obesos (TAYLOR et al., 2020).

A obesidade está fortemente associada a doenças como DM2, síndrome metabólica (SM), DCV e, de forma crescente, à EHM (NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2024). Entre os fatores de risco, destaca-se a distribuição de gordura corporal do tipo androide, caracterizada pelo predomínio de gordura visceral, que aumenta o risco de RI, DCV e fibrose hepática, independentemente do IMC (MÓZES et al., 2022).

Uma metanálise recente identificou prevalência superior a 75% de EHM em indivíduos obesos. Entre os fatores associados, sobressaem-se o excesso de ingestão calórica e o acúmulo de triglicerídeos intra-hepáticos, fatores que contribuem diretamente para a patogênese da EHM (ROMERO-GÓMEZ; ZELBER-SAGI; TRENELL, 2017; QUEK et al., 2023; NEMERA; OSMAN; SAID, 2024; ROMERO-GÓMEZ; ZELBER-SAGI; TRENELL, 2017).

O tecido adiposo desempenha papel fisiológico essencial no armazenamento seguro de lipídios; contudo, sua disfunção ou saturação leva à acumulação ectópica de gordura em órgãos como o fígado e os músculos esqueléticos, fenômeno diretamente implicado na gênese da RI e

da EHM (WATT et al., 2019; SMITH; JOHNSON; WANG, 2024). Na obesidade, os adipócitos aumentam em número e tamanho para lidar com o excesso energético; entretanto, quando o armazenamento é saturado, ocorre redistribuição de triglicerídeos para órgãos como o fígado. Além disso, adipócitos hipertrofiados passam a secretar adipocinas pró-inflamatórias, semelhantes às produzidas por macrófagos, comprometendo a sinalização da insulina e exacerbando a inflamação hepática (ROMERO-GÓMEZ; ZELBER-SAGI; TRENELL, 2017; QUEK et al., 2023).

Os fatores dietéticos exercem influência decisiva na progressão da EHM. O consumo excessivo de frutose está associado ao aumento da esteatose hepática, enquanto a ingestão de ácidos graxos saturados contribui para o acúmulo lipídico intra-hepático. Em contrapartida, ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados demonstram efeito protetor, reduzindo a inflamação hepática e a deposição de triglicerídeos (TAYLOR et al., 2020; SMITH; QUEK et al., 2023; TAYLOR et al., 2020; SMITH; JOHNSON; WANG, 2024).

A obesidade induzida por dietas ricas em carboidratos simples resulta em elevação das concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres (AGLs), os quais constituem marcadores centrais da EHM. Inicialmente, as mitocôndrias hepáticas tentam compensar o excesso por meio do aumento da β -oxidação lipídica; contudo, essa resposta torna-se insuficiente diante da sobrecarga metabólica. Como consequência, os AGLs são redirecionados para a síntese de triglicerídeos, levando à esteatose hepática e à hipertrigliceridemia (GEISLER; RENQUIST, 2017; SMITH; JOHNSON; WANG, 2024). Embora haja forte correlação entre obesidade e EHM, a doença também pode manifestar-se em indivíduos não obesos, configurando o chamado “fenótipo magro” da EHM. Nesses casos, obesidade visceral oculta, sarcopenia e disfunções metabólicas independentes do IMC desempenham papel relevante (TAYLOR et al., 2020; STEFAN; CUSI, 2022; MÓZES et al., 2022).

2.4.2 Resistência à insulina

A RI está presente de forma quase universal em indivíduos com EHM, constituindo um dos principais mecanismos fisiopatológicos da doença. A RI não se restringe ao fígado, afetando também o tecido adiposo e o músculo esquelético, o que contribui para um quadro metabólico amplamente disfuncional (GANCHEVA; RODEN.; CASTERA, 2024).

Embora a EHM seja mais comumente associada ao DM2, evidências crescentes indicam sua relação com outras endocrinopatias que compartilham características fisiopatológicas

similares, especialmente RI e adiposidade visceral. Entre essas condições, destacam-se o diabetes tipo 1, a deficiência do hormônio do crescimento (GH), o hipogonadismo e o hipotireoidismo, todos reconhecidamente associados a um maior risco de disfunção hepática metabólica (POWELL; WONG; RINELLA, 2021; BELFORT-DE AGUIAR; LOMONACO; CUSI, 2023). Essas associações clínicas e fisiopatológicas serão aprofundadas na seção 2.6, com foco na interface entre EHM e DM2.

2.4.3 Hipertensão Arterial e Doenças Cardiovasculares

A HAS é significativamente mais prevalente em indivíduos com EHM, manifestando-se ao longo de todo o espectro clínico da doença. Estima-se que a incidência de HAS varie entre 6,5 por 100 pessoas/ano nas fases iniciais da EHM e 14,5 por 100 pessoas/ano em pacientes com cirrose hepática. Nesse contexto, a HAS atua de forma aditiva a outras comorbidades metabólicas, ampliando o risco de progressão para MASH (ESLAM *et al.*, 2018; TARGHER; LONARDO; BYRNE, 2018).

A associação entre EHM e DM2 é amplamente reconhecida, sendo que a presença concomitante das duas condições está fortemente ligada a um maior risco de complicações vasculares, incluindo DCV e HAS. Em pacientes diabéticos, a presença de EHM pode representar um marcador de risco cardiovascular elevado, servindo como preditor de eventos adversos cardíacos e vasculares (KIM *et al.*, 2024).

Embora os mecanismos fisiopatológicos que conectam a EHM às DCVs em indivíduos com DM2 ainda não estejam completamente elucidados, diversas vias têm sido propostas. Entre estas, destacam-se a inflamação sistêmica de baixo grau, a dislipidemia pró-aterogênica, a tendência pró-trombótica e o controle glicêmico inadequado (TARGHER; LONARDO; BYRNE, 2018).

A inflamação crônica associada à EHM e ao DM2 contribui para a aterosclerose por meio da liberação contínua de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-6, além de proteínas inflamatórias de origem hepática, como a proteína C reativa. Ambas as condições estão correlacionadas a níveis elevados de lipoproteínas aterogênicas, como VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade) e LDL (lipoproteína de baixa densidade), que facilitam a formação de placas ateroscleróticas nas paredes arteriais (GEILER, RENQUIST, 2017; SMITH, JOHNSON, WANG, 2024).

Adicionalmente, modificações na reatividade plaquetária, no perfil de coagulação e no estado pró-inflamatório sistêmico contribuem para a instabilidade vascular e o aumento do risco trombótico. A EHM também pode comprometer o controle glicêmico em indivíduos com DM2, exacerbando a hiperglicemia crônica e, conseqüentemente, elevando o risco cardiovascular geral (ELAM *et al.*, 2018; KIM *et al.*, 2024).

2.4.4 Dislipidemia

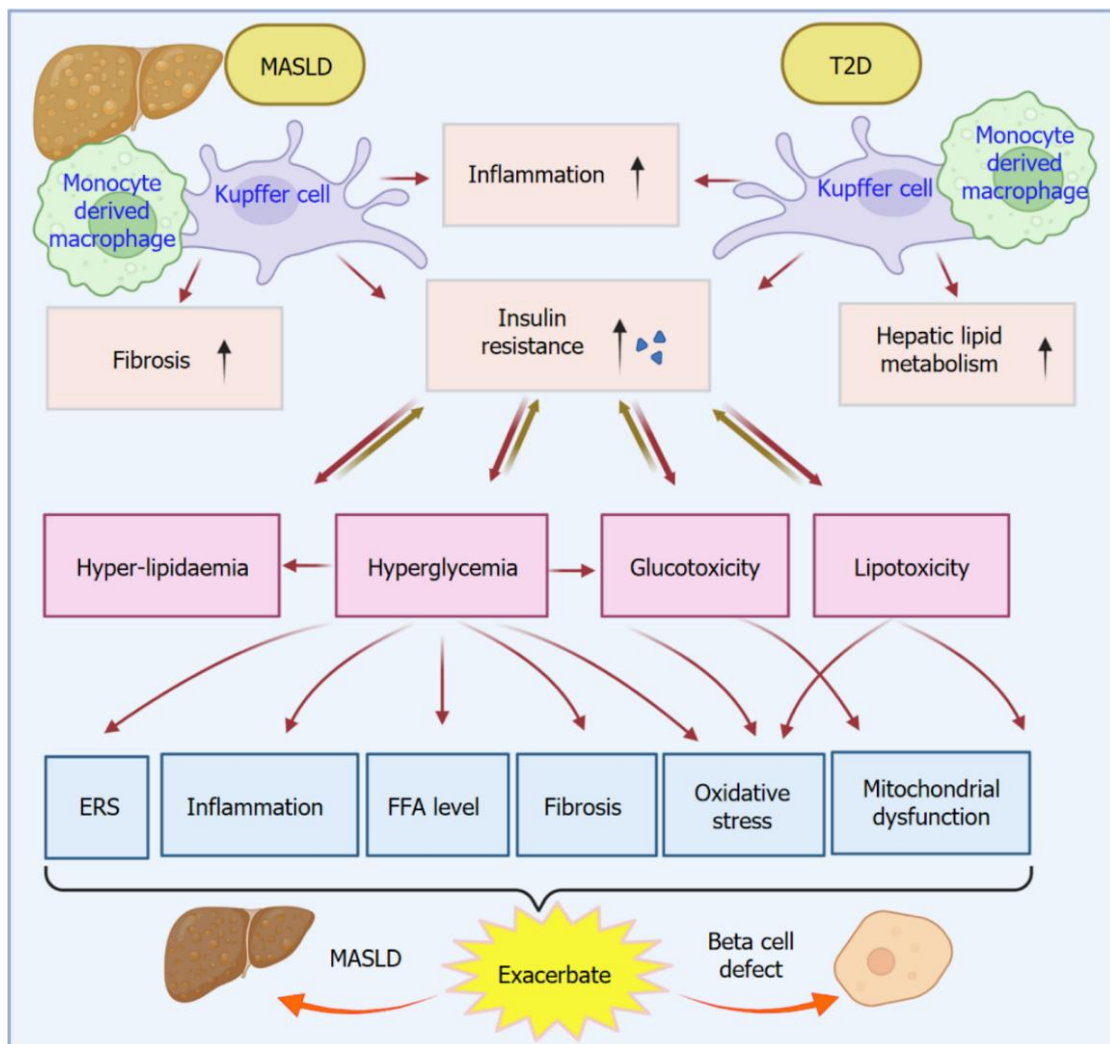
O colesterol é uma molécula lipídica essencial em organismos de mamíferos, desempenhando funções fundamentais na estrutura das membranas celulares e na síntese de ácidos biliares, vitamina D e hormônios esteroides (SMITH; JOHNSON; WANG, 2024). No entanto, o acúmulo excessivo de colesterol está intimamente relacionado a diversas doenças metabólicas crônicas, como as DCVs, o DM2 e a EHM. Distúrbios no metabolismo lipídico são determinantes centrais na acumulação hepática de triglicerídeos, principal característica histológica da EHM (MIAO *et al.*, 2024).

A formação de triglicerídeos nos hepatócitos depende do metabolismo dos ácidos graxos livres (AGLs), obtidos por três vias principais: ingestão dietética, lipólise do tecido adiposo e lipogênese de novo, processo no qual carboidratos e aminoácidos são convertidos em ácidos graxos, sobretudo em resposta a dietas ricas em carboidratos (SMITH; JOHNSON; WANG, 2024; SILVA JÚNIOR *et al.*, 2024). Os níveis de lipídios hepáticos são regulados por um equilíbrio entre captação, síntese, oxidação, secreção e exportação de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, como as VLDLs (Very Low-Density Lipoproteins). Alterações em qualquer um desses processos pode desencadear esteatose hepática (MIAO *et al.*, 2024; WATT *et al.*, 2019).

O fígado secreta lipídios principalmente sob a forma de VLDLs, compostas por triglicerídeos, colesterol e fosfolipídios. Na circulação, os triglicerídeos dessas partículas são hidrolisados pela lipoproteína lipase, gerando IDLs (intermediate-density lipoproteins), que posteriormente se transformam em LDLs (low-density lipoproteins), ricas em colesterol. Essas partículas podem ainda transportar ceramidas, um tipo de esfingolípido associado à RI e à inflamação sistêmica. O acúmulo de ceramidas em tecidos periféricos, como o músculo esquelético, prejudica a translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4), reduzindo a captação de glicose e favorecendo a RI. Além disso, essas moléculas promovem a ativação inflamatória de macrófagos, exacerbando a inflamação do tecido adiposo e a disfunção metabólica sistêmica (WATT *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2024).

A ingestão crônica de ácidos graxos em quantidades superiores a 10% da ingestão calórica total exerce efeitos deletérios sobre o metabolismo hepático. A principal fonte de AGLs utilizada na síntese de triglicerídeos hepáticos é a lipólise do tecido adiposo, processo que normalmente é inibido pela insulina. Na EHM, entretanto, a ação inibitória da insulina é comprometida, levando à lipólise exacerbada e ao aumento da produção de VLDL, o que resulta em hipertrigliceridemia e redução do HDL-colesterol (PERRY et al., 2014; STEFAN; CUSI, 2022). No fígado, o excesso de triglicerídeos e metabólitos lipotóxicos provoca danos celulares progressivos, mediados por disfunção mitocondrial, estresse do retículo endoplasmático e produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (ROS). Esses mecanismos convergem para a inflamação, apoptose de hepatócitos e fibrose hepática. (Figura 6)

Figura 6 – Mecanismos fisiológicos da esteatose hepática metabólica



Fonte: Zhang *et al.*, 2025

As mitocôndrias, centrais para a homeostase energética celular, são particularmente vulneráveis ao excesso de lipídios, o que agrava o acúmulo de gordura e ativa vias inflamatórias e fibrogênicas (XU et al., 2022; GEILER; RENQUIST, 2017; GANCHEVA; RODEN.; CASTERA, 2024).

A inflamação sistêmica observada na EHM também decorre da disfunção do tecido adiposo, que passa a secretar citocinas e adipocinas pró-inflamatórias. No fígado, o acúmulo de colesterol afeta diretamente as células de Kupffer (KCs), macrófagos hepáticos residentes, comprometendo suas funções imuno regulatórias e estimulando respostas inflamatórias que favorecem a progressão para MASH (WATT et al., 2019; MIAO et al., 2024).

Além das KCs, o fígado contém uma diversidade de células imunológicas, como macrófagos mononucleares, neutrófilos e células natural killer, integrantes do sistema imune inato. Embora o papel dessas células na interação com o colesterol seja bem documentado, a relação entre o colesterol hepático e o sistema imune adaptativo, especialmente as células T CD4⁺ e CD8⁺, é ainda pouco compreendida e constitui um campo ativo de investigação (WATT et al., 2019; POPOV et al., 2024).

2.4.5 Fatores genéticos

2.4.5.1 Variantes de risco genético

A genética desempenha um papel significativo em todo o espectro da EHM, influenciando fatores como peso corporal, regulação do apetite, RI, função dos adipócitos, grau de esteatose, progressão da fibrose, desenvolvimento de cirrose e até a ocorrência de CHC (PETAJA; YKI-JARVINEN, 2016). Os principais genes envolvidos no desenvolvimento e severidade da EHM como o PNPLA3, TMS6SF2, e HSD17B e GCKR, quando mutados, predis põem ao acúmulo de gordura e a um maior risco de fibrose hepática. Conforme demonstrado no quadro 3 a seguir.

Quadro 3 – Resumo comparativo dos principais polimorfismos associados à EHM

Gene	Variante	Efeito Principal	Associação com EHM
PNPLA3	I148M	Acúmulo de lipídios hepáticos	↑ Esteatose, fibrose, CHC
TM6SF2	E167K	Reduz secreção de VLDL	↑ Esteatose, fibrose
GCKR	P446L	↑ Lipogênese	↑ Esteatose
HSD17B13	rs72613567	Enzima hepática	↓ Risco esteatose, fibrose, MASH

Fonte: KOZLITINA *et al.*, 2014; ESLAM, 2018

O perfil genético individual influencia a suscetibilidade à doença, sua progressão e resposta a terapias (KOZLITINA *et al.*, 2014). Entre as variantes genéticas mais estudadas associadas à EHM destaca-se o polimorfismo do gene PNPLA3 (*patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*). O PNPLA3 codifica uma lipase de triglicerídeos chamada adiponutrina. O SNP rs738409 C/G neste gene causa a troca do aminoácido isoleucina por metionina no resíduo 148 da proteína, sendo reconhecido como um determinante importante do conteúdo de gordura hepática e favorecendo o desenvolvimento de esteatose. Essa mutação afeta a remodelação das gotículas lipídicas nos hepatócitos, favorecendo o acúmulo de gordura intra-hepática (ESLAM, 2018).

A PNPLA3 I148M tem distribuição étnica variável, sendo mais prevalente em populações hispânicas, o que pode, em parte, explicar as taxas mais elevadas de EHM e suas complicações hepáticas nesse grupo populacional. Notavelmente, algumas formas genéticas de EHM, como aquelas mediadas pela PNPLA3, não estão associadas à RI, diferentemente das formas mais classicamente relacionadas à SM. Isso reforça a noção de que componentes genéticos e metabólicos podem coexistir em um mesmo paciente, o que complica a estratificação clínica (PETAJA; YKI-JARVINEN, 2016).

Embora a estratificação de risco baseada em variantes genéticas ainda não seja recomendada na prática clínica de rotina, o padrão familiar de agregação de EHM e RI fornece evidências robustas de interações gene-ambiente. Essas interações modulam o risco individual de desenvolver MASH, fibrose avançada e suas complicações, mesmo na ausência de obesidade (ESLAM, 2018).

Ainda não se compreendem completamente os mecanismos responsáveis por essas disparidades, mas polimorfismos genéticos específicos, como o da variante PNPLA3 I148M, mostram distribuição étnica desigual e podem estar implicados em parte nessas diferenças fenotípicas (BAMBHA. *et al.*, 2012). No Brasil foi demonstrado que o genótipo PNPLA3 CG + GG aumenta o risco de EHM em indivíduos brasileiros. Além disso, o genótipo PNPLA3 GG foi associado à elevação de enzimas hepáticas e fibrose em pacientes com MASH (RICH *et al.*, 2018; MANA *et al.*, 2018; MAZO *et al.*, 2019; MACHADO *et al.*, 2019; LISBOA *et al.* 2020).

2.4.5.2 Diferenças raciais e étnicas

A prevalência da EHM apresenta ampla variação entre diferentes grupos raciais e étnicos, conforme demonstrado na primeira revisão sistemática e metanálise realizada nos EUA com esse foco. O termo “raça” tem sido tradicionalmente utilizado para descrever a herança biológica, enquanto “etnia” refere-se a grupos que compartilham tradições sociais e culturais, origens geográficas, ancestralidade, padrões familiares e alguns atributos biológicos (LIN; KELSEY, 2000). Nos Estados Unidos, a maioria dos estudos adota as categorias de raça e etnia fornecidas pelo Escritório de Administração e Orçamento (OMB) dos EUA e são usadas pelo Departamento do Censo dos EUA para coleta de dados (UNITED STATES, 2022). Essas classificações, entretanto, refletem principalmente autoidentificação social e não distinções biológicas precisas. No entanto, o questionário fornecido aos participantes não reflete nenhuma definição biológica ou antropológica de raça e tenta defini-la principalmente como uma construção social, ou seja, etnia (UNITED STATES, 2022). Um relatório de Huang et al., 2021, baseado no terceiro National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), mostrou que a população hispânica apresentou uma prevalência maior de EHM, de 37,0%, e a população negra não hispânica apresentou uma prevalência menor de 24,7%, em comparação com a população branca não hispânica, com 29,3% (HUANG et al., 2016).

Uma pesquisa mais abrangente foi realizada por Rich et al., 2018, conduzindo uma revisão sistemática e metanálise de relatórios publicados até 2016, quando eles mostraram que, em estudos populacionais realizados nos EUA, a EHM foi maior na população branca, hispânica, seguida pela população branca não hispânica e por fim nos negros não hispânicos (RICH *et al.*, 2018).

Hispanico” é um termo genérico para indivíduos com ascendência de países que falam espanhol e ignora a significativa heterogeneidade em raça, etnia e inúmeros outros fatores que podem contribuir para os resultados de saúde (GULATI *et al.*, 2024). A prevalência de MASH foi maior em indivíduos hispânicos e menor na população negra (RICH *et al.*, 2018; BAMBHA *et al.*, 2012; SAMJI *et al.*, 2020).

Essas diferenças não são plenamente explicadas apenas pelas variabilidades nos fatores metabólicos clássicos como obesidade, RI e DM2, sugerindo a existência de determinantes genéticos e ambientais adicionais (SAMJI *et al.*, 2020).

Desta forma, a avaliação de estimativas precisas de miscigenação é importante em estudos genéticos populacionais, especialmente no contexto de populações altamente

miscigenadas como as do Brasil, que foi colonizado por Portugal (CAVALCANTE *et al.*, 2015). A população brasileira é tri-híbrida, com grande heterogeneidade, resultante do acasalamento interétnico entre indivíduos de três principais ancestrais contribuintes: os ameríndios, os europeus que colonizaram a América do Sul e os africanos que chegaram por meio do tráfico de escravos ((PARRA *et al.*, 2003; DE SOUSA AZULAY *et al.*, 2021). Além disso, as diversas regiões do país passaram por diferentes processos de colonização que moldaram suas origens genéticas, hoje caracterizadas por diferentes proporções de contribuição ameríndia, europeia e africana (MANTA *et al.*, 2013; DE SOUSA AZULAY *et al.*, 2021)

2.4.5. 3 Avaliação de Ancestralidade autossômica

A análise da ancestralidade autossômica tornou-se uma ferramenta importante na pesquisa genética e em estudos clínicos, especialmente em populações altamente miscigenadas, como a brasileira. Diferentemente da ancestralidade mitocondrial ou do cromossomo Y, que refletem apenas as linhas materna e paterna, respectivamente, a ancestralidade autossômica considera todos os cromossomos não sexuais, capturando a contribuição genética de múltiplos ancestrais de ambos os lados da família, ao longo das gerações. (PARRA *et al.*, 2003; MANTA *et al.*, 2013).

A ancestralidade autossômica pode apresentar relevância significativa na estratificação do risco genético para doenças complexas, como EHM e DM2 (MAZO *et al.*, 2019; MANA *et al.*, 2022). Dessa forma, a análise autossômica permite compreender melhor a variabilidade fenotípica observada em populações miscigenadas, evitando vieses e fortalecendo a interpretação dos estudos de associação genômica (MAZO *et al.*, 2019; MANA *et al.*, 2022).

Contudo, existem limitações, como a resolução reduzida para subpopulações finas e a necessidade de interpretação cuidadosa, uma vez que a ancestralidade genética não se sobrepõe à identidade étnica ou cultural (Manta *et al.*, 2013).

Esse tipo de análise baseia-se na identificação de marcadores informativos de ancestralidade (AIMs), especialmente polimorfismos do tipo Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) e inserções/deleções (INDELs). A partir da genotipagem desses marcadores e da aplicação de algoritmos de inferência genética, ou através da análise de componentes principais (PCA), é possível estimar a proporção de ancestralidade europeia, africana, indígena americana, asiática ou de outras populações em populações miscigenadas (Parra *et al.*, 2013; Manta *et al.*, 2013, CARDENA *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2019).

Diversos estudos populacionais brasileiros já aplicaram essa metodologia para avaliar a ancestralidade genômica em diferentes regiões do país, incluindo o estado do Maranhão, revelando variações significativas na composição étnica regional e essa heterogeneidade genética pode influenciar susceptibilidade à EHM e sua progressão clínica (FERREIRA *et al.*, 2005; GIOLO *et al.*, 2012; CARDENA *et al.*, 2013; MANTA *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2019; GOMES *et al.*, 2018).

2.4.5. 4 Fatores relacionados a dieta

A dieta desempenha um papel central no desenvolvimento e progressão da EHM em pacientes com DM2. A RI, característica fundamental do DM2, é exacerbada por padrões alimentares inadequados, promovendo o acúmulo de gordura no fígado (COREY; CHALASANI, 2018).

O padrão de dieta ocidental se caracteriza por um alto consumo de gorduras saturadas, gorduras trans, carboidratos refinados e bebidas adoçadas com frutose. Esta dieta ocidental é um dos principais motores da epidemia da EHM. Este padrão dietético promove a lipogênese de novo que é a síntese de gordura no fígado, causa o estresse oxidativo e a inflamação hepática, sendo fundamental o seu manejo através de recomendações dietéticas práticas (GEORGE *et al.*, 2018).

A deficiência de certos micronutrientes, como a vitamina D, e o baixo consumo de compostos bioativos com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, como os polifenóis, também têm sido associados a um maior risco e gravidade da EHM. O manejo nutricional, portanto, deve ser abrangente, considerando tanto os macronutrientes quanto os micronutrientes (COREY; CHALASANI, 2018).

A dieta do Mediterrâneo em contrapartida tem demonstrado consistentemente efeitos protetores. Trata-se de uma dieta rica em gorduras monoinsaturadas provenientes do azeite de oliva, ácidos graxos ômega-3 presentes em peixes, fibras e antioxidantes; esta dieta melhora a sensibilidade à insulina, reduz a inflamação e o conteúdo de gordura hepática (ABENAVOLI *et al.*, 2018; ROMERO-GÓMEZ; ZELBER-SAGI; TRENELL, 2017).

2.4.5. 5 Influência dos Poluentes Ambientais e Desreguladores Endócrinos

A exposição a determinados poluentes ambientais tem sido cada vez mais reconhecida como um importante fator de risco para distúrbios metabólicos, incluindo a EHM. Muitas

dessas substâncias apresentam caráter lipofílico, o que favorece seu acúmulo no tecido adiposo e no fígado, onde podem interferir em vias metabólicas cruciais (WAHLANG et al., 2019). Entre esses compostos destacam-se os Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs), como pesticidas e bifenilos policlorados (PCBs).

Esses agentes são resistentes à degradação e tendem a acumular-se na cadeia alimentar. Evidências científicas sugerem uma associação entre a exposição a POPs e o aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e EHM, possivelmente devido à resistência à insulina (RI), disfunção mitocondrial e inflamação hepática que esses compostos podem induzir (LEE; JACOBS JR, 2015; HE et al., 2020). Além disso, a exposição crônica a metais pesados, como arsênio, cádmio e chumbo, tem sido apontada como um fator relevante para a SM, condição intimamente relacionada ao desenvolvimento da EHM (ARCIELLO; GORI, 2019). O arsênio pode interferir no metabolismo da glicose e dos lipídios, contribuindo para o acúmulo de gordura no fígado (HE et al., 2020).

2.5 Fisiologia da EHM

Os elementos fundamentais da patogênese da MASH incluem um desequilíbrio entre a entrega de nutrientes ao fígado e sua utilização e eliminação, juntamente com a expansibilidade limitada e disfunção do tecido adiposo. Segundo a “hipótese da expansibilidade do tecido adiposo”, a capacidade de estoque de lipídios pela expansão do tecido adiposo é limitada de forma individualizada. Portanto, quando a capacidade de expansão é atingida, os lipídios não podem mais ser armazenados no tecido adiposo e são armazenados em tecidos ectópicos, como músculo e fígado, onde promovem a RI, por efeito lipotóxico (LI; ZHANG; WANG *et al.*, 2024).

A “hipótese *multi-hit*” mais aceita atualmente considera que influências ambientais podem afetar a expressão dos genes, induzindo ganho de peso, aumento da mobilização de ácidos graxos, deposição de gordura ectópica e a RI. O fenótipo de RI à insulina com obesidade central caracterizado pelo aumento da gordura visceral e menor acúmulo de gordura glúteo-femoral e diminuição da massa muscular, contribui para o desenvolvimento da EHM e o risco de fibrose pois facilita a lipólise, aumentando o fluxo de ácidos graxos livres para o fígado e a lipogênese hepática de novo. O tecido adiposo disfuncional inflamado libera adipocinas e citocinas inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa-1 (TNF α -

1), enquanto diminui a adiponectina que é anti-inflamatória, causando estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e disfunção endotelial (GODOY-MATOS *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2024).

Quando a ingestão energética supera as demandas metabólicas do organismo e excede a capacidade de oxidação ou armazenamento seguro, ocorre a conversão dos carboidratos alimentares especialmente açúcares simples como frutose e glicose em ácidos graxos por meio da lipogênese de novo, resultando no acúmulo de gordura intra-hepática. A atividade física insuficiente afeta o balanço energético e aumenta o risco de EHM independente do IMC (QUEK *et al.*, 2023; SMITH; JOHNSON; WANG, 2024; SINGAL *et al.*, 2020).

Os fatores epigenéticos estão associados ao desenvolvimento e à evolução da EHM e incluem exposição intrauterina a uma dieta rica em gordura, retardo de crescimento intrauterino e crescimento fetal acelerado (SHEKA *et al.*, 2020; RINELLA *et al.*, 2023). A disbiose microbiana intestinal tem sido identificada como um fator crítico na patogênese de EHM, pois a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na homeostase metabólica, e a interrupção dessa homeostase pode levar ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos, inclusive a EHM (RINELLA *et al.*, 2023).

A disbiose aumenta a permeabilidade da barreira intestinal, facilitando a absorção de ácidos graxos e expondo o fígado a bactérias e seus produtos, como endotoxinas, além disso, os microrganismos intestinais podem modificar quimicamente os ácidos biliares e influenciar o metabolismo da glicose e dos lipídios no fígado (POPOV *et al.*, 2024).

Alguns estudos indicam que a diversidade da microbiota intestinal é geralmente menor em pacientes com EHM em comparação com a população saudável e há um aumento na abundância de bactérias Gram-negativas, como *bacteroides* (MIAO *et al.*, 2024; MARJOT, *et al.*, 2020; POPOV *et al.*, 2024).

Evidências emergentes sugerem uma relação entre microrganismos orais e intestinais. O conceito do eixo oral-intestino-fígado propõe que o tratamento periodontal pode ser uma estratégia potencial para o tratamento e prevenção de EHM, mostrando a importância das interações entre a microbiota oral e intestinal na saúde hepática (KAMATA *et al.*, 2022).

2.6 EHM e Diabetes Mellitus Tipo 2

Pacientes com DM2 representam um grupo significativo a ser considerado nos casos de fibrose hepática avançada e cirrose, uma vez que até 19% deles apresentam fibrose avançada, taxa que é dez vezes superior à da população em geral. Além disso, quase 70% desses pacientes

diabéticos têm diagnóstico de EHM (ROMERO-GÓMEZ; ZELBER-SAGI; TRENELL, 2017; ABEYSEKERA, K. W. *et al.*, 2024). A prevalência geral de cirrose em pessoas com DM2 não é conhecida, mas dados transversais da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição dos EUA, envolvendo medição da rigidez hepática com ET em 825 pacientes com DM2, encontraram que 7,7% tinham medições de rigidez hepática sugerindo cirrose. Esses pacientes tinham predominantemente entre 40 e 60 anos de idade (STEFAN, CUSI, 2022).

O DM2 é uma condição metabólica caracterizada por hiperglicemia resultante de RI e, eventualmente, da disfunção das células beta pancreáticas. Com o tempo, a capacidade do pâncreas de produzir insulina adequada diminui, resultando em níveis elevados de glicose no sangue (SBD, 2007). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do DM2 incluem fatores genéticos, ambientais e condições como idade avançada, hipertensão e dislipidemia. Entre os fatores ambientais, destacam-se o estilo de vida sedentário e a dieta rica em carboidratos simples e açúcares. (LYRA, R. *et al.*, 2010).

Aproximadamente 80% dos pacientes com EHM podem desenvolver DM2, sendo que o risco é três vezes maior em pacientes com MASH. E atualmente, a prevalência de EHM entre pacientes com DM2 é de duas a três vezes maior do que na população em geral, variando entre 60% e 70% (CASTERA; CUSI, 2023).

A lipotoxicidade na EHM induz a RI hepática, gerando neoglicogênese descontrolada e contribuindo para o desenvolvimento de DM2. De fato, os pacientes com EHM têm o dobro da incidência de DM2 em comparação com pessoas sem EHM. O que demonstra que a EHM e o DM2 têm uma relação bidirecional prejudicial com fisiopatologia compartilhada, onde cada condição exacerba a outra (GASTALDELLI, CUSI 2019; WATT *et al.*, 2019).

Porém, na prática clínica, a EHM ainda continua sendo uma complicação pouco reconhecida do DM2, ao contrário de outras complicações microvasculares e macrovasculares (GODOY-MATOS *et al.*, 2022). Em 2022, visando melhorar o rastreio, diagnóstico e estadiamento da EHM nos pacientes com DM2, a Associação Americana de Endocrinologia Clínica recomendou a triagem de pessoas com pré-DM2 ou DM2 para a presença de EHM e fibrose avançada (CUSI *et al.*, 2022).

2.7 Desafios no diagnóstico EHM

A EHM é frequentemente diagnosticada após achados incidentais de elevação das transaminases hepáticas em exames de sangue ou através da presença de esteatose hepática ou

cirrose em imagens (LONG *et al.*, 2021). A triagem baseada na população geral para EHM não é recomendada. Porém, nos indivíduos de alto risco, como aqueles com DM2, obesidade, história familiar de cirrose ou consumo moderado de álcool, devem ser rastreados para fibrose avançada (EASL *et al.*, 2024).

A maioria das pessoas com EHM é assintomática ou apresenta queixas inespecíficas, como fadiga ou dor vaga no quadrante superior direito. E não é necessário um estudo de imagem para o diagnóstico clínico de rotina, embora muitos casos sejam descobertos incidentalmente com US, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) (ESLAM *et al.*, 2020).

Um fígado firme ou nodular e/ou esplenomegalia podem ser detectados no exame físico, o que pode indicar doença hepática avançada. Pode haver elevações nas aminotransferases séricas, onde a alanina aminotransferase (ALT) é geralmente maior que a aspartato aminotransferase (AST). No entanto, as aminotransferases são normais em 70% das pessoas com EHM e não devem ser usadas isoladamente para o diagnóstico. (SBH, 2015; EASL *et al.*, 2024).

Na fibrose avançada, a proporção de AST para ALT pode ter níveis mais altos de AST. À medida que a doença hepática progride, pode haver evidência de disfunção hepática sintética com diminuição da albumina sérica e aumento do tempo de protrombina. Uma diminuição na contagem de plaquetas pode ocorrer devido ao sequestro esplênico e à diminuição da produção hepática de trombopoietina (TAYLOR *et al.*, 2020).

Como a EHM é extremamente comum, o desafio diagnóstico não é avaliar a gordura hepática, mas sim o risco de fibrose significativa, que representa o ônus da doença clínica. De acordo com Rinella *et al.* (2023), os médicos devem considerar identificar os grupos de alto risco que devem ser rastreados para EHM como pessoas com obesidade e/ou componentes da SM, pré-DM2 ou DM2, e aqueles com esteatose em qualquer estudo de imagem e/ou com transaminases persistentemente elevados > 30 UI/L por mais de 6 meses (RINELLA *et al.*, 2023). Os componentes da SM incluem HAS, disglícemia, adiposidade central e baixo colesterol HDL ou níveis elevados de triglicerídeos (SILVA JÚNIOR *et al.*, 2024).

A progressão da fibrose é influenciada por muitos fatores, como a presença e gravidade das comorbidades, perfil genômico e fatores ambientais. Ter mais componentes da SM aumenta o risco de fibrose hepática clinicamente significativa. Os pacientes têm maior risco de cirrose

com DM2 ou pré-diabetes, idade > 50, IMC >40 kg/m², número crescente de fatores de risco metabólicos ou história familiar de MASH (YOUNOSSI *et al.*, 2019).

2.7.1 Testes não invasivos (NITS)

Os testes não invasivos de fibrose revolucionaram a prática da hepatologia, permitindo o diagnóstico de fibrose avançada ou cirrose antes do surgimento de complicações hepáticas. O aumento da ocorrência da doença hepática esteatótica, que afeta até 30% da população adulta mundial, tornou o uso desses testes essencial para a estratificação de risco. Esses testes são úteis para estadiar a fibrose na doença hepática crônica, diagnosticar e estratificar o risco de cirrose e prever suas complicações (CASTERA; RINELLA; TSOCHATZIS, 2025). Esses métodos geralmente envolvem a aplicação sequencial de dois NITs. Eles podem ser classificados em duas abordagens distintas, porém complementares:

1. Métodos baseados em exames de sangue, que incluem escores de risco laboratoriais derivados ou biomarcadores;(por exemplo: Índice de Fibrose-4 (FIB-4) ou Escore de Fibrose NAFLD (NFS),
2. Métodos de imagem, baseados em medidas de elastografia da rigidez hepática (LSM), obtidas por meio de ultrassonografia ou ressonância magnética. (TAYLOR *et al.*, 2020; MÓZES *et al.*, 2022; CASTERA, RINELLA, TSOCHATZIS, 2025).

O principal valor desses métodos está em sua alta capacidade preditiva negativa para excluir pacientes com baixo risco de fibrose avançada, que podem ser gerenciados de forma segura na atenção primária (EASL–EASD–EASO, 2023).

O melhor teste de triagem inicial é o FIB-4, que é uma pontuação simples calculada usando a idade de uma pessoa, AST, ALT e contagem de plaquetas. Todos os pacientes com esteatose hepática ou EHM com suspeita clínica com base na presença de obesidade e fatores de risco metabólicos como pré-DM, DM2 ou dois ou mais fatores de risco metabólicos devem passar por avaliação de risco primário com FIB-4 e deve ser repetida a cada 1–2 anos (STEFAN, CUSI, 2022; EASL–EASD–EASO, 2023).

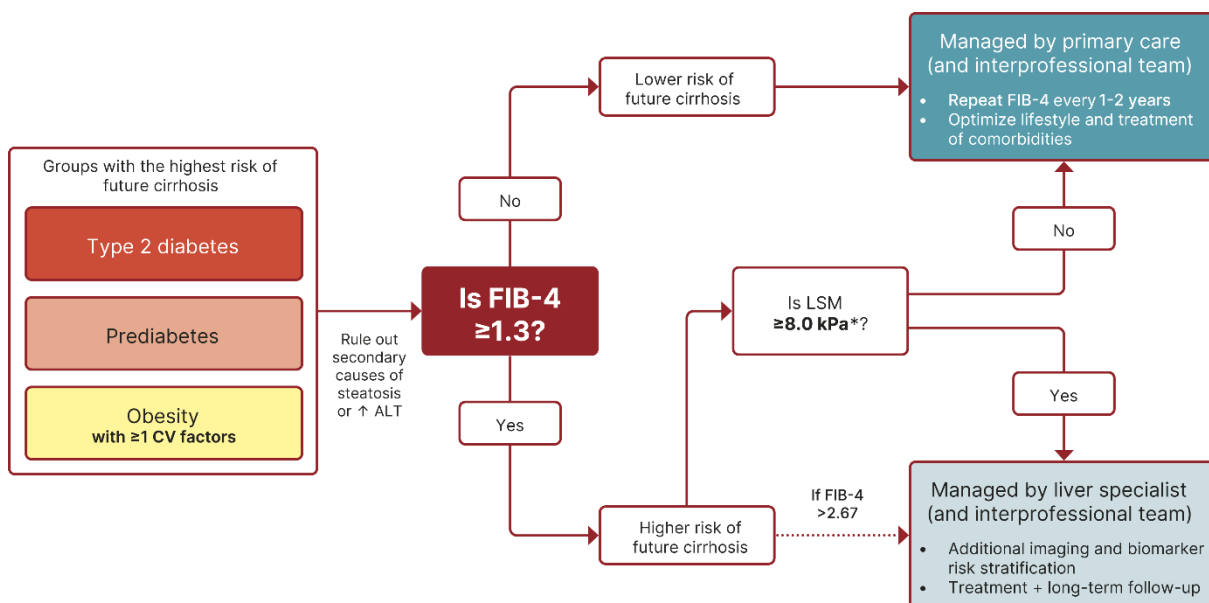
O FIB-4 possui dois pontos de corte:

- um limite inferior, com alta sensibilidade (>90%), para excluir fibrose avançada, FIB-4 <1,3 ou < 2 (naqueles pacientes com idade acima de 65anos)
- um limite superior, com alta especificidade (>90%), para confirmar fibrose avançada, FIB 4 > 2,67

Havendo uma zona indeterminada entre esses dois valores, FIB-4 entre 1,3 e 2,67. Entretanto, em pacientes com resultados indeterminados ou elevados de FIB-4, é indicada avaliação complementar com outros testes não invasivos ou biópsia hepática. (RINELLA; SOOKOIAN, 2024; CASTERA, RINELLA, TSOCHATZIS, 2025).

Indivíduos com baixo risco FIB-4 < 1,3 podem excluir com segurança a presença de fibrose avançada e devem repetir este teste anualmente e focar na redução do risco cardiometabólico. Aqueles com alto risco necessitam ser encaminhados a um especialista em fígado para tratamento da doença hepática e cuidado contínuo da doença cardiometabólica pela equipe de endocrinologia (RINELLA *et al.*, 2023; BYRNE; TARGHER, 2022). Conforme ilustração abaixo na Figura 7:

Figura 7– Rastreamento inicial da EHM com NITS



Fonte: Diabetes Care. 2025

Portanto, o teste FIB-4 é um NIT barato, eficaz e amplamente disponível que pode ser integrado aos check-ups regulares de saúde dos pacientes com DM2 para detectar fibrose hepática avançada (RINELLA *et al.*, 2023). Entretanto, é importante ressaltar que no FIB-4 a idade é um fator importante e determinante nos resultados destes testes, já que a idade é um dos parâmetros incluídos no algoritmo e por isto deve ser usado com cautela nos pacientes com

menos de 35 anos e naqueles com mais de 65 anos (MÓZES *et al.*, 2022; SAMSON *et al.*, 2023).

2.7.2 Exames de Imagem:

2.7.2.1 Ultrassonografia (US)

A ultrassonografia (US) abdominal é o método de imagem mais comum para a avaliação da EHM, com sensibilidade e especificidade de cerca de 85% e 90%, respectivamente. A sensibilidade deste método aumenta especialmente quando a gordura hepática eleva-se de 10%-20% para mais de 30%. É considerado um exame econômico e amplamente disponível para visualizar o fígado e seu conteúdo de gordura (AMERNIA *et al.*, 2021).

A esteatose hepática é visualizada como um aumento difuso no brilho e ecogenicidade do parênquima nas imagens de US, e é frequentemente comparada à hipoecogenicidade do córtex renal. A maioria dos estudos classifica a esteatose como leve, moderada e grave com base na avaliação visual da ecogenicidade hepática (SILVA, *et al.*, 2020).

A falta de padronização dificulta a comparação precisa de dados adquiridos por diferentes máquinas e investigadores e apresenta baixa sensibilidade em indivíduos obesos (SBH, 2015, LAZARUS *et al.*, 2024). Em estudo com exames de imagem também foi observado um aumento claro na fibrose avançada associada à idade mais avançada, afetando 13,3% daqueles com mais de 65 anos (AJMERA *et al.*, 2023).

2.7.2.2 Elastografia transitória (ET) por FibroScan®

A elastografia avalia propriedades físicas intrínsecas do parênquima hepático, fornecendo uma medida de rigidez que frequentemente reflete a carga de fibrose. A elastografia transitória controlada por vibração (VCTE), realizada com o dispositivo FibroScan (Echosens), é a técnica de elastografia mais validada e amplamente utilizada no mundo. A fibrose hepática é classificada como F0–F4 com base em critérios histológicos com base em sua gravidade: ausência de fibrose (F0), fibrose leve (F1), fibrose significativa (F2), fibrose avançada (F3) e cirrose (F4). A fibrose com estágio maior ou igual a F2 considerada fibrose clinicamente significativa e o estágio da fibrose é o principal fator prognóstico para eventos hepáticos. Os pacientes com fibrose avançada (F3, F4) têm riscos significativamente maiores de eventos hepáticos em comparação com aqueles sem fibrose (F0) (CUSI, 2020, NE, 2025). A VCTE

apresentou desempenho semelhante à biópsia hepática e superior ao FIB-4 na predição de complicações da cirrose e carcinoma hepatocelular (NE, 2025).

A VCTE utiliza aquisição ultrassonográfica por pulso-eco para acompanhar a propagação de uma onda de cisalhamento no parênquima hepático e medir sua velocidade, que é diretamente relacionada à rigidez do tecido quanto mais rígido o tecido, mais rápida é a propagação da onda. É um exame rápido e indolor, porém, é necessário um jejum de pelo menos três horas e, em pessoas obesas, a fibrose hepática nem sempre pode ser bem avaliada. Para reduzir esta limitação foi desenvolvida uma sonda maior (XL), destinada a pacientes com índices de massa corporal (IMC) superiores a 30 kg/m² (FALLATAH; AKBAR; FALLATAH, 2016). Este teste não é aprovado pela FDA para ser realizado em pacientes com marcapasso ou durante a gravidez (GANCHEVA; RODEN.; CASTERA, 2024).

A ET (*Fibroscan*®) mede dois parâmetros para avaliar a gordura hepática e a fibrose hepática. O CAP (Parâmetro de Atenuação Controlada), medido em decibéis por metro, quantifica a gordura hepática e está correlacionado à esteatose. A medida de rigidez hepática (LSM), expressa em quilopascal (kPa) e varia de 2 até mais de 75 kPa, sendo valores normais considerados inferiores a 5 kPa. As medições de rigidez hepática tendem a gerar mais resultados falso-positivos do que falso-negativos (CASTERA, RINELLA, TSOCHATZIS, 2025). Um LSM < 8 kPa indica um fígado mole com baixo risco de fibrose, enquanto LSM > 12 kPa sugere um fígado rígido e alto risco de fibrose. Valores entre 8 e 12 kPa são considerados indeterminados. Valores inferiores a 8 kPa excluem fibrose avançada (≥F3) com sensibilidade superior a 90%, enquanto valores superiores a 12 kPa confirmam fibrose avançada com especificidade superior a 90% (BELFORT-DEAGUIAR; LOMONACO; CUSI, 2023).

As vantagens da elastografia incluem custo reduzido e forte suporte na literatura, mas é menos precisa em casos de fibrose leve, em indivíduos com obesidade mórbida, inflamação refletida por níveis de aminotransferases acima de cinco vezes o limite superior do normal, pressão portal elevada, congestão hepática, colestase mecânica, insuficiência cardíaca, obstrução biliar, bem como ingestão alimentar devem ser definitivamente excluídos devido à interpretação errônea dos resultados de rigidez hepática (RINELLA, *et al.*, 2023; AMERNIA *et al.*, 2021).

2.7.2.3 Elastografia por US (EUS)

Além da ET (FibroScan®), outras técnicas de elastografia por ultrassonografia (EUS) têm sido desenvolvidas e validadas para avaliação da fibrose hepática. Nos últimos anos, resultados comparáveis aos da ET foram obtidos com a tecnologia *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI), que gera ondas de cisalhamento a partir de um impulso acústico focalizado (MUSSO *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2020). Mais recentemente, a elastografia por ondas de cisalhamento em tempo real (*Shear Wave Elastography*, SWE) demonstrou resultados promissores em precisão diagnóstica (MUSSO *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2020).

Tanto ARFI quanto SWE são métodos não invasivos, seguros e reprodutíveis, com boa acurácia na estratificação de fibrose hepática, que constitui um importante preditor de mortalidade por complicações hepáticas e por causas gerais (KANWAL, 2021). Uma revisão sistemática com metanálise comparando ARFI, ET e biópsia hepática não encontrou diferença significativa na detecção de fibrose entre ARFI e ET, reforçando a equivalência diagnóstica dessas modalidades (BOTA *et al.*, 2013). Conforme mostrado no Quadro 4:

Quadro 4 – Comparação entre a elastografia por ultrassonografia (US) e a elastografia transitória (FibroScan®) na avaliação da fibrose hepática

Aspecto avaliado	Elastografia (US)	Elastografia (FibroScan®)
Princípio técnico	Mede a velocidade da onda de cisalhamento gerada pelo pulso acústico (SWE/ARFI)	Mede a velocidade da onda de cisalhamento induzida por vibração mecânica controlada
Equipamento	Integrado a aparelhos de ultrassom convencionais	Sistema dedicado exclusivamente à avaliação da rigidez hepática
Janela acústica / intercostal	Depende do operador e da posição do transdutor	Fixa e padronizada
Padronização entre equipamentos	Variável entre fabricantes e modelos, dificultando comparações entre estudos	Alta padronização; valores de corte amplamente validados
Reprodutibilidade	Moderada, depende do operador e da janela acústica	Elevada, resultados mais consistentes e comparáveis
Influência da obesidade / ascite	Menor impacto da obesidade (principal vantagem)	Obesidade e ascite dificultam leituras, embora existam sondas XL
Tempo de exame	Maior demanda posicionamento cuidadoso e múltiplas aquisições manuais	Menor_ medições rápidas, com análise automática da variabilidade (IQR/mediana)
Aplicabilidade clínica	Permite avaliação anatômica e morfológica associada à análise de rigidez	Ideal para avaliação global e triagem populacional

Desvantagens principais	Alta variabilidade interobservador, falta de padronização e maior influência de artefatos	Não avalia morfologia hepática; depende de janelas acústicas adequadas.
--------------------------------	---	---

Fonte: EDDOWES *et al.*, 2019, RINELLA, *et al.*, 2023

A técnica de EUS baseia-se na geração de ondas de cisalhamento por pulsos de ultrassom que atravessam o parênquima hepático; a velocidade dessas ondas, medida pelo deslocamento do tecido, reflete sua rigidez. Embora promissoras, ARFI e SWE ainda requerem maior padronização e calibração multicêntrica quando comparadas à ET, que permanece o método de referência melhor validado pelas diretrizes atuais (CIARDULLO; MONTI; PERSEGHIN, 2021; SILVA *et al.*, 2020).

2.7.2.4 Tomografia Computadorizada (TC)

A esteatose hepática também pode ser avaliada por meio de tomografia computadorizada (TC) comparando a atenuação do parênquima hepático com a do baço. A deposição de gordura no tecido diminui a atenuação, portanto as áreas gordurosas são menos densas e parecem mais escuras do que os tecidos não gordurosos (AJMERA *et al.*, 2020).

2.7.2.5 Ressonância Magnética

A elastografia por ressonância magnética usa tecnologia que combina imagens de ressonância magnética com vibrações de baixa frequência para avaliar quantitativamente as propriedades mecânicas dos tecidos, fornecendo uma indicação da rigidez do fígado. É um método com acurácia diagnóstica superior e maior especificidade em relação ao *Fibroscan®* e com valor preditivo positivo para fibrose hepática, porém é mais caro, tem disponibilidade limitada; portanto, é solicitado principalmente pelo hepatologista (AJMERA *et al.*, 2023).

O *LiverMultiScan* é uma ressonância magnética multiparamétrica para quantificar de forma não invasiva a gordura hepática e avaliar a atividade da doença. Este método usa tecnologia de ressonância magnética padrão analisada com software específico. Alguns parâmetros são bem avaliados e o mais útil deles é a imagem T1 corrigida (cT1), que quantifica a fibrose e a inflamação hepáticas e o T2 avalia o conteúdo de ferro do fígado. O *LiverMultiScan* é necessário especialmente em altos níveis de IMC e foi aprovado pela FDA em 2015 para detectar doenças hepáticas precoces e está se tornando cada vez mais disponível (SAMSON *et al.*, 2023; RINELLA; SOOKOIAN, 2024)

2.7.3 Biópsia Hepática

A biópsia hepática é o padrão-ouro para diagnóstico e estadiamento de EHM, através da análise histológica, e é importante para descartar outras causas de doença hepática. No entanto, a biópsia hepática possui limitações que a tornam inviável para ser realizada em todos os pacientes com EHM (TAYLOR *et al.*, 2020).

Trata-se de um procedimento caro, invasivo, com risco de complicações como sangramento e dor que podem necessitar de hospitalização em 1% a 3% dos casos, com uma mortalidade procedimental de 0,01%. Além disto, apresenta limitações devido à variabilidade da amostra devido à distribuição desigual da doença e alta variabilidade dependente do observador nos relatórios patológicos (MUSSO *et al.*, 2011).

2.8 Tratamento:

2.8.1 Mudança do estilo de vida (MEV)

A modificação do estilo de vida é a pedra angular para o controle do DM2, controle de peso e saúde do fígado. A perda de peso, obtida por meio da combinação de padrões alimentares saudáveis, como os da dieta mediterrânea, e atividade física regular, é o tratamento mais eficaz para a EHM (RINELLA, *et al.* 2023).

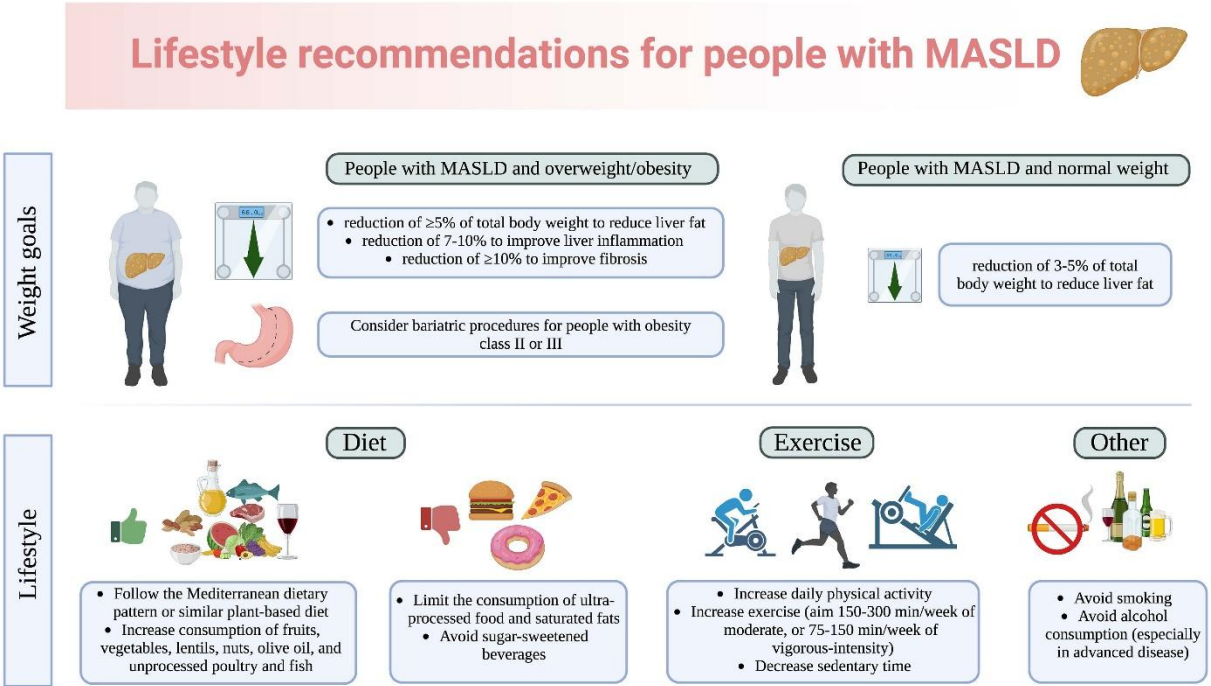
Embora outras dietas também reduzam a gordura hepática, a dieta mediterrânea oferece benefícios adicionais à saúde cardiometabólica. As escolhas alimentares podem ser adaptadas às preferências individuais, mas devem incluir alimentos minimamente processados, como vegetais, legumes, nozes, frutas, grãos integrais e carnes e peixes não processados, enquanto limitam açúcares, carboidratos refinados e gorduras saturadas (NEMERA; OSMAN; SAID, 2024).

Além disso, esses padrões alimentares devem ser ricos em fibras, polifenóis, vitaminas, minerais e gorduras saudáveis, como o azeite de oliva (ZELBER-SAGI; MOORE, 2024). Há também algumas evidências de uma relação entre o consumo de café e a redução do risco de CHC com recomendação de três ou mais xícaras de café (com cafeína ou descafeinado) diariamente devido à sua associação com doença hepática menos avançada (RINELLA, *et al.* 2023).

A meta de perda ponderal indicada para tratamento de EHM seria uma redução do peso corporal acima de 5% para reduzir a gordura hepática, 7–10% para melhorar a inflamação hepática e maior ou igual a 10% para melhorar a fibrose hepática (ZELBER-SAGI; MOORE,

2024). Mesmo sem perda de peso, uma dieta de melhor qualidade pode melhorar a histologia hepática. Um programa estruturado de perda de peso é preferível, adaptando-se ao estilo de vida e preferências pessoais (ABEYSEKERA *et al.*, 2024). Conforme sintetizado na Figura 8.

Figura 8 – Recomendações de mudança do estilo de vida para pessoas com EHM



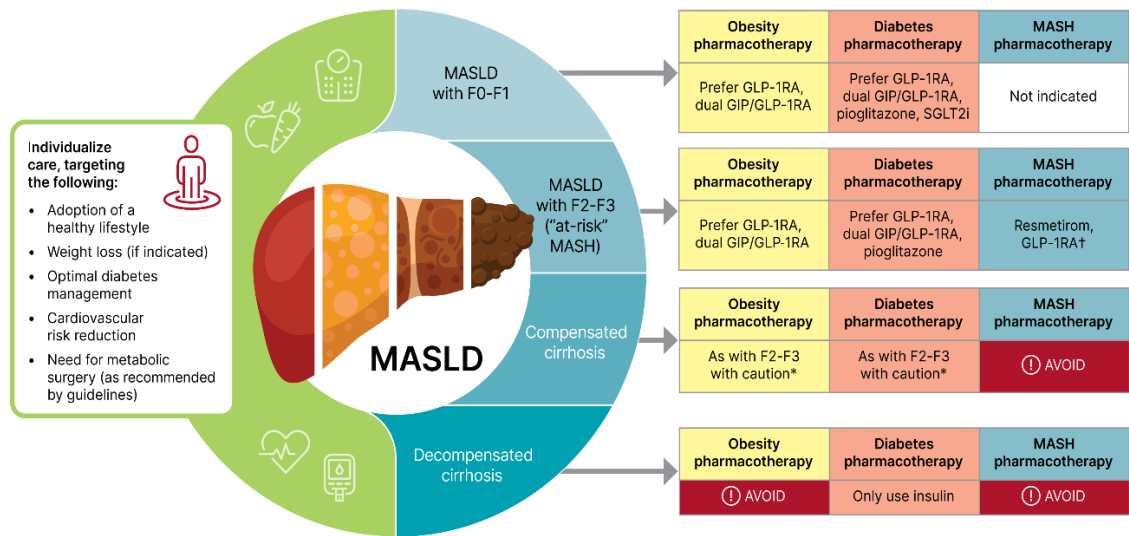
Fonte: *Global Consensus Recommendations for Metabolic Dysfunction- Associated Steatotic Liver Disease and Steatohepatitis*. 2025.

A atividade física pode melhorar a esteatose de forma independente, prevenir a fibrose, cirrose e reduzir a mortalidade. A atividade física é fundamental para a saúde cardiometabólica e a manutenção da perda de peso. O exercício traz benefícios como a redução da gordura visceral e hepática, independentemente da perda de peso, e esses benefícios dependem da aderência e intensidade, não do tipo de exercício (ABEYSEKERA *et al.*, 2024).

O tratamento também inclui desencorajar o consumo de álcool, especialmente nos pacientes com fibrose hepática clinicamente significativa ($\geq F2$) que devem abster-se completamente do uso de álcool, e estimular a vacinação: Hepatite A, Hepatite B, polissacarídeo pneumocócico (ABEYSEKERA *et al.*, 2024). As orientações também devem incluir evitar o tabagismo para evitar a progressão da fibrose e CHC e todas as comorbidades associadas a EHM devem receber seus tratamentos específicos (ESLAM; VALENTI; ROMEO, 2018).

O manejo agressivo da EHM desempenha um papel importante no controle do DM2, reduzindo a resistência hepática à insulina e a lipotoxicidade. A redução da esteatose hepática é observada com uma perda de peso mínima de 5% e melhorias histológicas e cardiometabólicas hepáticas ainda maiores, incluindo a resolução da fibrose com uma perda de peso mínima de 10% (STEFAN; CUSI, 2022). Abaixo mostrado o algoritmo do tratamento (Figura 9)

Figura 9 - Algoritmo de tratamento de EHM



Fonte: Diabetes Care. 2025;48(7).

Em relação ao tratamento medicamentoso, os ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia da pioglitazona são de 2 a 3 anos e os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) por 1,5 anos. Ensaios abertos com inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) usaram desfechos não invasivos e não foram realizados com biópsias pareadas para avaliar o efeito na histologia hepática (EASL; EASD; EASO, 2023).

Os inibidores de GLP-1 RAs, pioglitazona e inibidores de SGLT2 são preferidos para pacientes com DM2 com EHM devido à redução da esteatose hepática e benefícios cardiovasculares. GLP-1 RA e pioglitazona demonstraram benefícios na histologia hepática (STEFAN; CUSI, 2022). A pioglitazona melhora a RI, disfunção do tecido adiposo, dislipidemia, reduz o risco de eventos cardiovasculares e previne a progressão de pré-diabetes para DM2. Além disso, melhora a MASH em pacientes com ou sem diabetes. Os efeitos

colaterais da pioglitazona incluem ganho de peso, edema, osteoporose, insuficiência cardíaca e câncer de bexiga (RINELLA *et al.*, 2023).

Os benefícios clínicos dos GLP-1 RAs incluem perda de peso, controle do diabetes, melhora da doença renal crônica e redução do risco cardiovascular. O tratamento com GLP-1 RA reduz a esteatose hepática, os níveis de ALT e AST e melhora a histologia hepática, incluindo a resolução da MASH, mas não da fibrose. Os efeitos colaterais dos ARs GLP-1 incluem sintomas gastrointestinais, náuseas e risco de pancreatite ou carcinoma medular da tireoide (STEFAN; CUSI, 2022; EASL; EASD; EASO, 2023).

Os inibidores de SGLT2 reduzem a esteatose hepática criando déficit de energia através da glicosúria que leva à perda de peso e diminuição da lipogênese de novo. Os estudos são limitados e não há evidência de benefício para a esteatohepatite. Os inibidores de SGLT2 reduzem risco cardiovascular, insuficiência cardíaca e doença renal crônica. Os efeitos colaterais mais comuns dos inibidores de SGLT2 são infecções fúngicas genitais e aumento da micção. Efeitos colaterais graves podem ser cetoacidose diabética euglicêmica e gangrena de Fournier.

Embora a metformina tenha demonstrado reduzir o risco de CHC em pacientes com DM2, não há evidências de que medicamentos como a metformina, a acarbose, os inibidores de DPP-IV (Dipeptidil Peptidase-4) ou insulina melhorem a EHM, mas esses medicamentos devem ser continuados conforme necessário para o controle adequado do diabetes (TAYLOR *et al.*, 2020).

A perda de peso com qualquer um dos medicamentos antiobesidades aprovados pela FDA pode melhorar a EHM e induzir o melhor controle do DM2, reduzindo a massa gorda total. Os medicamentos para o tratamento crônico da obesidade incluem naltrexona/bupropiona, orlistate, liraglutida e semaglutida. Estes medicamentos, quando combinados com a MEV, podem auxiliar na perda de peso (DE AGUIAR; LOMONACO; CUSI, 2023). Uma maior perda de peso inicial tende a resultar em melhores resultados a longo prazo. Dentre os medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade, a semaglutida e a tirzepatida destacam-se por sua eficácia superior. A semaglutida apresenta eficácia em atingir 10%, 15% e até 20% ou mais de perda de peso em alguns pacientes (EASL; EASD; EASO, 2023), enquanto a tirzepatida, aprovada pela FDA em novembro de 2023 para manejo crônico da obesidade (FDA, 2023), demonstra superioridade com perdas de peso variando de 15% a 25%, dependendo da dose utilizada e população estudada (JASTREBOFF *et al.*, 2022; NAUCK; D’ALESSIO, 2022).

Ambas, quando associadas à MEV, potencializam seus efeitos na redução da massa gorda total, melhora da EHM e controle do DM2.

As estatinas são indicadas para redução do risco cardiovascular e são seguras para pacientes com EHM. Alguns estudos mostraram que as estatinas melhoram as enzimas hepáticas. No entanto, não há dados suficientes para apoiar o uso de estatinas para tratar especificamente EH (BRIL *et al.*, 2017).

Vitamina E 800 UI diariamente melhora a histologia hepática em adultos não diabéticos com EHM. Os riscos incluem um aumento na mortalidade, acidente vascular cerebral e risco de câncer de próstata. As contraindicações ao uso de vitamina E são: DM2, EHM sem biópsia hepática, cirrose por EHM ou cirrose criptogênica (BELFORT-DEAGUIAR; LOMONACO; CUSI, 2023).

A cirurgia bariátrica é eficaz para o tratamento de DM2 e EHM porque pode atingir a meta de perda de peso sustentada. E já foi bem demonstrado que melhora a esteatose, a fibrose e reduz o risco de CHC. Além disso, a cirurgia bariátrica melhora outras comorbidades, como HAS, apneia do sono, dislipidemia e reduz o risco de DCV (RINELLA *et al.*, 2023; EASL; EASD; EASO, 2023).

Mais recentemente, a publicação do estudo ESSENCE (SANYEAL *et al.*, 2025) mostrando benefícios do uso de semaglutida, na dose 2.4 mg na regressão de fibrose hepática, justificou a aprovação desta medicação pelo FDA para o tratamento da EHM com fibrose hepática (FDA, 2025).

2.8.2 Tratamento medicamentoso aprovado especificamente para esteatose hepática metabólica

O resmetirom é o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da EHM. Sua ação baseia-se na ativação seletiva do receptor β do hormônio tireoidiano (THR- β) no fígado. Essa seletividade é fundamental, uma vez que, na EHM, há redução da atividade dos hormônios tireoidianos sobre esse receptor, o que prejudica o metabolismo lipídico, processo essencial na regulação do armazenamento de triglicerídeos e do metabolismo do colesterol.

Estudos clínicos demonstraram que o uso do resmetirom promove reduções significativas na gordura hepática e nos níveis séricos de LDL, triglicerídeos, lipoproteínas e enzimas hepáticas, evidenciando eficácia e segurança nas doses de 80 mg e 100 mg.

Por apresentar alta seletividade para o THR- β , em comparação ao THR- α , o resmetirom minimiza os efeitos adversos sistêmicos associados ao excesso de hormônios tireoidianos,

especialmente sobre o coração e os ossos. Além disso, evidências sugerem que o medicamento pode estimular a biogênese mitocondrial e aumentar a oxidação de ácidos graxos hepáticos, contribuindo, assim, para a redução do risco de doenças cardiovasculares (DCV) (*SMITH et al., 2024*).

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar as características epidemiológicas, clínicas, metabólicas e do estado de evolução da doença hepática em portadores de *DM2* associado com EMH, atendidos em ambulatório de referência do estado do Maranhão.

3.2 Específicos

- Descrever o perfil sociodemográfico e epidemiológico;
- Descrever as características clínicas e laboratoriais;
- Descrever medidas antropométricas e dados de controle do DM2.
- Avaliação genética de ancestralidade racial;
- Descrever os resultados da ET;
- Descrever os resultados dos escores clínicos (FIB 4 e NAFLD-score) e correlacionar com os achados da ET;
- Avaliar a concordância entre resultados do FIB-4 e do NAFLD-score e a ET na estimativa da fibrose hepática.
- Verificar a associação entre os fatores (clínicos, epidemiológicos, antropométricos, de ancestralidade, socioeconômicos e de controle do DM2) e os graus mais elevados de fibrose hepática;

4. MÉTODOS

4.1 Delineamento e local de estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, transversal, realizado no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU-UFMA, serviço de referência para atendimento dos pacientes com DM2 e EMH no estado do Maranhão.

Foram admitidos 320 pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão e aceitaram a participação na pesquisa, mediante leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), no período de abril de 2022 a fevereiro de 2024.

4.2 População e Amostra

A população foi uma amostra de conveniência, constituída de 320 pacientes adultos com diagnóstico de DM2 e EHM atendidos no ambulatório de Endocrinologia – HU-UFMA.

4.2.1 Critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos

Critérios de Inclusão:

- Pacientes nascidos no Maranhão;
- Idade maior ou igual a 18 anos;
- Esteatose hepática confirmada com exames de imagem.
- Diagnóstico prévio de DM2

Critérios de Exclusão:

- Doença hepática crônica causado por hepatites virais (sorologia positiva para hepatite B ou C);
- Excesso de ingestão de bebida alcoólica (homem $\geq 30\text{g/d}$ e mulher $\geq 20\text{g/d}$);
- Outras causas de hepatopatia crônica como hepatite autoimune, hemocromatose, uso de drogas hepatotóxicas (exemplos: glicocorticóides, metotrexato, antirretrovirais, amiodarona, tamoxifeno, estrógenos, entre outros).

4.3 Coleta de dados

4.3.1 Avaliação clínica e laboratorial

Os pacientes com EMH foram submetidos a um questionário padronizado com variáveis clínica-demográficas (Apêndice B) no qual foram coletados dados relativos a sexo, idade (anos), naturalidade, cor autorreferida, tempo de duração do DM2 (anos), dieta (características e adesão), nível de atividade física, uso de medicações, doenças associadas, antecedentes familiares, hábitos como tabagismo e consumo de bebida alcoólica.

4.3.2 Variáveis

4.3.2.1 Variáveis Clínicas

Foram coletados dados referentes a dados sociodemográficos, dieta, atividade física, hábitos de vida, antecedentes mórbidos pessoais, antecedentes familiares, uso de medicamentos, dados clínicos, exames laboratoriais.

As seguintes variáveis clínicas foram avaliadas: peso (kg), altura (cm), índice de massa corporal (IMC) (Kg/m^2), circunferência abdominal (cm) e de quadril, relação cintura-quadril e relação cintura-altura. O peso foi avaliado por uma balança da marca Líder®, capacidade para 200Kgs. A altura foi aferida por uma régua antropométrica acoplada na balança, estando os pacientes descalços, com os braços estendidos ao longo do corpo, os calcanhares unidos e as plantas dos pés apoiadas totalmente na plataforma da balança. A circunferência abdominal foi medida com uma fita métrica inelástica entre o ponto médio entre a décima costela e a borda superior da crista ilíaca. O quadril também foi medido com uma fita métrica inelástica no ponto onde se localiza o maior diâmetro horizontal.

De acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) foi considerado normal o IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 , sobrepeso entre 25 e 29,9 kg/m^2 e obesidade com o IMC maior ou igual a 30 kg/m^2 (*WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 2020).

Considerou a medida de circunferência abdominal normal, ou seja, sem obesidade abdominal de acordo com os critérios do International Diabetes Federation (IDF), valores, < 94 cm para homens e < 80 cm para mulheres. Segundo a OMS, a relação cintura -quadril seria indicada alterada quando > 0,90 em homens e > 0,85 em mulheres. ((*INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION*, 2006; *WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 2008).

Uma razão cintura-estatura inferior a 0,5 foi considerada normal. Isso significa que a circunferência da cintura é menor que a metade da altura da pessoa (*CORRÊA et al.*, 2019).

4.3.2.2 Exames Laboratoriais

Foram determinados os valores dos seguintes exames laboratoriais de acordo com as metodologias e valores de referência utilizados no serviço de análises clínicas do HU-UFMA: AST (IFCC otimizado: homens até 40U/L e mulheres até 32 U/L), ALT (UV modificado: homens até 41U/L e mulheres até 33 U/L), hemograma (contagem de plaquetas: 140.000 – 450.0000 p/mm^3), albumina (verde de bromocresol: 3,5 a 5,2g/dL), colesterol total (enzimático/trinder: < 200mg/dL), HDL (dextran/sulfato de magnésio/sulfato: baixo <

40mg/dL), LDL (calculado pela fórmula de Friedewald: <100mg/dL), triglicerídeos (enzimático/trinder: < 150mg/dL), VLDL (calculado pela fórmula de Friedewald: <30mg/dL), ferritina (eletroquimioluminescência: homens <400ng/ml e mulheres < 150 ng/ml).

A avaliação de hemoglobina glicada foi realizada em laboratório particular através da técnica padrão ouro para este exame (*High-Performance Liquid Chromatography*-HPLC). As amostras de sangue também foram enviadas para avaliação de ancestralidade genômica no ambulatório de Genética da Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

4.3.2.3 Testes não invasivos

Foram realizados testes não invasivos de detecção de fibrose avançada como escores FIB-4 e NAFLD utilizando a calculadora eletrônica *MDCalc - Medical calculators, equations, scores, and guidelines* (<https://www.mdcalc.com>). O escore Fib-4 menor que 1,3 tem valor preditivo negativo para descartar fibrose F3-F4 e requer apenas medidas de transaminases e plaquetas. O escore de fibrose NAFLD (NFS) < -1,455 pode excluir doença avançada (ARCHER *et al.*, 2022).

4.3.2.4 Elastografias

Os pacientes foram submetidos à ET por FibroScan® em serviço de imagem do estado. Na ET, a rigidez hepática é quantificada pela medição do LSM, sendo considerado LSM < 8 kPa como ausência de fibrose avançada. As medidas de rigidez foram utilizadas para estratificar a população em dois grupos:

- Grupo I: EHM com fibrose leve ou ausência de fibrose (LSM < 8 kPa)
- Grupo II: EHM com fibrose avançada (LSM ≥ 8 kPa) (Rinella *et al.*, 2023)

4.3.3 Instrumentos e processo

Foi utilizado um protocolo de pesquisa elaborado para a obtenção de dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes atendidos no ambulatório especializado no manejo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e esteatose hepática metabólica (EHM) que preencheram os critérios de inclusão do estudo. As amostras de sangue coletadas dos participantes foram encaminhadas ao Laboratório de Diagnóstico por DNA da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) para a avaliação da ancestralidade genética.

Todos os participantes foram submetidos à elastografia transitória por FibroScan® com o objetivo de avaliar a presença e o grau de fibrose hepática. A coleta dos dados foi realizada

somente após o consentimento dos participantes, formalizado pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme as normas éticas.

5. Análise, processamento de dados e testes estatísticos

5.1 Análise estatística

Os dados foram organizados em Microsoft Excel (Microsoft Office 365) e analisados utilizando R software (versão 4.3.3) e GraphPad Prism (versão 10).

5.1.1 Análise Descritiva

As variáveis contínuas foram descritas como média $\pm$ desvio-padrão (ou mediana e intervalo interquartil, quando apropriado) e as variáveis categóricas como frequência absoluta e percentual. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar normalidade dos dados ($p > 0,05$ = distribuição normal). Foi utilizado o protocolo descrito por Pereira et.al,2012 para avaliação de ancestralidade.

5.1.2 Análise Comparativa

Para comparação entre grupos ($LSM < 8$ kPa vs $LSM \geq 8$ kPa), foram utilizados: (1) teste t de Student para variáveis contínuas com distribuição normal; (2) teste de Mann-Whitney U para variáveis não-normais; (3) teste do Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher para variáveis categóricas. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

5.1.3 Análise de Testes Diagnósticos

Foram construídas curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para os escores FIB-4, NAFLD e MAF-5, calculando-se a área sob a curva (AUC), sensibilidade e especificidade nos pontos de corte recomendados.

5.1.4 Análise de Associação entre Variáveis

Foram utilizados testes não paramétricos (Mann-Whitney U e Qui-quadrado) para avaliar associações entre fatores clínico-laboratoriais, ancestrais e os parâmetros de fibrose e esteatose hepática obtidos por elastografia (LSM e CAP). O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

5.1.5. Análise de Ancestralidade Genômica

A ancestralidade genômica foi estimada utilizando marcadores informativos de ancestralidade (*Ancestry Informative Markers – AIMs*), com classificação em componentes europeia, africana e nativo-americana. As associações entre as proporções de ancestralidade e os parâmetros de fibrose e esteatose hepática foram avaliadas por análises bivariadas, empregando os testes de Mann-Whitney U e qui-quadrado. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

5.2. Desfecho

O desfecho clínico foi definido como a presença de fibrose hepática, avaliada pela elastografia transitória (FibroScan®), considerando o valor de *liver stiffness measurement* ($LSM \geq 8$ kPa), e pelos escores clínicos não invasivos FIB-4 e NAFLD score.

5.3. Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), de acordo com as normas da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O projeto foi submetido e aprovado sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 51633521.2.0000.5086 e recebeu o Parecer Consubstanciado nº 5.216.774, emitido em 29 de janeiro de 2022.

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), garantindo anonimato e confidencialidade das informações.

6. RESULTADOS

6.1 – Artigo publicado na revista *Biomedicines* (Qualis A2, Fator de Impacto 3,9)

O presente capítulo apresenta o primeiro artigo derivado desta tese de doutorado, intitulado “*Predictors of Hepatic Fibrosis in Type 2 Diabetes Patients with Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*”, publicado no periódico *Biomedicines* (MDPI, ISSN 2227-9032), volume 12, número 11, artigo 2542, em outubro de 2024.

Este estudo teve como objetivo identificar fatores clínicos, epidemiológicos e laboratoriais associados à fibrose hepática em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e esteatose hepática metabólica, avaliando ainda a acurácia de testes não invasivos (sorológicos e elastográficos) na detecção de graus avançados de fibrose hepática.

Trata-se de uma análise interina do projeto principal, que constitui o eixo clínico-epidemiológico desta tese.

Referência completa do artigo:

de Abreu, J.D.M.F.; Azulay, R.S.; Rodrigues, V.; de Abreu, S.L.L.; da Glória Tavares, M.; Pinheiro, F.C.M.; de Oliveira Neto, C.P.; Andrade, C.; Facundo, A.; Sá, A.G.; et al. (2024). *Predictors of Hepatic Fibrosis in Type 2 Diabetes Patients with Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*. *Biomedicines*, 12(11), 2542. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112542>

O texto integral do artigo encontra-se reproduzido a seguir, conforme o formato oficial de publicação da revista *Biomedicines* (Open Access sob licença CC BY 4.0).

Article

Predictors of Hepatic Fibrosis in Type 2 Diabetes Patients with Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease

Joana D’Arc Matos França de Abreu ^{1,2,*}, Rossana Sousa Azulay ^{1,2,*}, Vandilson Rodrigues ², Sterffeson Lamare Lucena de Abreu ², Maria da Glória Tavares ^{1,2}, Flávia Coelho Mohana Pinheiro ², Clariano Pires de Oliveira Neto ^{1,2}, Caio Andrade ^{2,3}, Alexandre Facundo ^{1,2}, Adriana Guimarães Sá ², Patrícia Ribeiro Azevedo ², Ana Gregória Pereira de Almeida ², Debora Camelo de Abreu Costa ⁴, Rogério Soares Castro⁴, Marcelo Magalhães ², Gilvan Cortês Nascimento ^{1,2}, Manuel dos Santos Faria ^{1,2,3,5} and Adalgisa de Souza Paiva Ferreira ^{4,5}



Citation: de Abreu, J.D.M.F.; Azulay, R.S.; Rodrigues, V.; de Abreu, S.L.L.; da Glória Tavares, M.; Pinheiro, F.C.M.; de Oliveira Neto, C.P.; Andrade, C.; Facundo, A.; Sá, A.G.; et al. Predictors of Hepatic Fibrosis in Type 2 Diabetes Patients with Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Biomedicines* **2024**, *12*, 2542. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112542>

Academic Editor: Tadesse Melaku Abegaz

Received: 15 October 2024
Revised: 3 November 2024
Accepted: 5 November 2024
Published: 7 November 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Service of Endocrinology, University Hospital of the Federal University of Maranhão (HUUFMA/EBSERH), São Luis 65020-070, Brazil; madagloria@yahoo.com.br (M.d.G.T.); clarianoneto@gmail.com (C.P.d.O.N.);
2. Research Group in Endocrinology and Clinical and Molecular Metabolism (ENDOCLIM), Sao Luis 65020-070, Brazil; vandilson.rodrigues@ufma.br (V.R.); sterffeson@hotmail.com (S.L.L.d.A.); flaviamohana@gmail.com (F.C.M.P.); dr.caioanascimento@hotmail.com (C.A.); adrianabeckman2024@gmail.com (A.G.S.); patricia.azevedo@ufma.br (P.R.A.); agfpalmeida@gmail.com (A.G.P.d.A.); magalhaes_ms@yahoo.com.br (M.M.)
3. Post-Graduate Program in Adult Health (PPGSAD), Federal University of Maranhão (UFMA), São Luis 65020-070, Brazil
4. Service of Hepatology, University Hospital of the Federal University of Maranhão (HUUFMA/EBSERH), São Luis 65020-070, Brazil; dcabreucosta@gmail.com (D.C.d.A.C.); rogeriocastro79@hotmail.com (R.S.C.); adalgisa.ferreira@ufma.br (A.d.S.P.F.)
5. Graduate Program in Health Sciences, Center for Biological and Health Sciences, Federal University of Maranhã, São Luís 65080-805, Brazil

* Correspondence: joana-franca@hotmail.com (J.D.M.F.d.A.); rossana.azulay@ufma.br (R.S.A.)

Abstract: Background/Objectives: Approximately 25% of the world's population and more than 60% of patients with type 2 diabetes (T2D) have metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). The association between these pathologies is an important cause of morbidity and mortality in Brazil and worldwide due to the high frequency of advanced fibrosis and cirrhosis. The objective of this study was to determine the epidemiologic and clinical-laboratory profile of patients with T2D and MASLD treated at an endocrinology reference service in a state in northeastern Brazil, and to investigate the association of liver fibrosis with anthropometric and laboratory measurements. Methods: A cross-sectional study was performed in a specialized outpatient clinic with 240 patients evaluated from July 2022 to February 2024, using a questionnaire, physical examination, laboratory tests, and liver elastography with FibroScanR. Results: Estimates showed that women (adjusted OR = 2.69, 95% CI = 1.35–5.35, $p = 0.005$), obesity (adjusted OR = 2.23, 95% CI = 1.22–4.07, $p = 0.009$), high GGT (adjusted OR = 3.78, 95% CI = 2.01–7.14, $p < 0.001$), high AST (adjusted OR = 6.07, 95% CI = 2.27–16.2, $p < 0.001$), and high ALT (adjusted OR = 3.83, 95% CI = 1.80–8.11, $p < 0.001$) were associated with the risk of liver fibrosis even after adjusted analysis. Conclusions: The study findings suggested that female sex and BMI were associated with an increased risk of liver fibrosis, highlighting the importance of comprehensive evaluation of these patients. In addition, FIB-4 and MAF-5 provided a good estimate of liver fibrosis in our population and may serve as a useful tool in a public health setting with limited resources.

Keywords: metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease; type 2 diabetes mellitus; epidemiology; fibrosis

1. Introduction

Metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a condition characterized by the presence of hepatic steatosis in individuals without a history of significant alcohol consumption, associated with at least one of the five cardiometabolic risk factors that correspond to the components of metabolic syndrome, which are hypertriglyceridemia, low-HDL cholesterol, hyperglycemia, arterial hypertension, and increased waist circumference [1–3]. This condition represents one of the most prevalent chronic liver diseases worldwide, and its occurrence is often associated with type 2 diabetes mellitus (T2D), which represents a significant clinical challenge due to the increasing prevalence of these pathologies and the substantial risk of serious complications, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma [4–6]. Certainly, studies have indeed demonstrated an intrinsic relationship between MASLD and T2D, where up to one-third of diabetic patients have hepatic steatosis, and a significant proportion of these patients develop advanced hepatic fibrosis. The progression to advanced hepatic fibrosis in MASLD is considered the most important prognostic factor directly related to the morbidity and mortality of this disease [6].

Late diagnosis of MASLD, often in advanced stages of liver cirrhosis, increases the risk of developing hepatocellular carcinoma [7]. There is growing recognition of the importance of early assessment of MASLD in all patients with T2D, performed by multidisciplinary teams, aiming to reduce hepatic complications [8].

According to international guidelines, liver biopsy is still considered the gold standard for the diagnosis of liver fibrosis in MASLD [9–11]. However, liver biopsy as an invasive method is not without complications and is not recommended for disease severity monitoring [11]. Therefore, it is recommended to use non-invasive tests as a viable approach to stage fibrosis, such as the fibrosis-4 index for liver fibrosis (FIB-4) and the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, which can identify patients with advanced stage 3 or 4 fibrosis. Recently, the metabolic-dysfunction-associated fibrosis 5 (MAF-5) score has been introduced as a non-invasive option for identifying the risk of liver fibrosis [12]. These tests provide a widely accessible, effective, and inexpensive non-invasive assessment of liver fibrosis, using these methods in combination with transient elastography (FibroScan®) when appropriate, which has become essential in the risk stratification and management of these patients [13–15]. Liver elastography (FibroScan®) diagnosis liver fibrosis by measuring the speed at which

ultrasound waves travel through the liver. The stiffer the liver due to the progression of fibrosis, the higher the wave propagation speed [16].

The study aims to evaluate the clinical-epidemiological profile and correlate hepatic fibrosis by elastography with anthropometric and laboratory measurements of patients with MASLD and T2D treated at a public referral service in the northeastern region of Brazil. Understanding the epidemiological and clinical factors underlying MASLD, especially in populations with more unfavorable sociodemographic conditions and significant racial admixture, still requires more comprehensive investigations.

2. Materials and Methods

This was a cross-sectional and analytical study carried out at the Endocrinology Outpatient Clinic of the University Hospital of the Federal University of Maranhão/HUUFMA, admitting patients who met the inclusion criteria and who agreed to participate in the research by reading and signing the Free and Informed Consent Form (FICF), from June 2022 to February 2024. The project was submitted to and approved by the Research Ethics Committee (CAAE: 51633521.2.0000.5086).

All 240 participants in this study had a previous diagnosis of T2D and hepatic steatosis (HE). Inclusion criteria were an age of 18 years or older, HE confirmed by imaging tests, and diagnosis of T2D. Patients with chronic liver disease caused by viral hepatitis (positive serology for hepatitis B or C), excessive alcohol intake, and use of hepatotoxic drugs (glucocorticoids and methotrexate, among others) were excluded.

Patients underwent a clinical-demographic survey through a standardized questionnaire, in which data were collected regarding sex, age, nationality, self-reported skin color/race, duration of T2D (years), income (minimum wage based on the value for the year 2022), diet (guided or not by a nutritionist and adherence), level of physical activity (according to the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ classification)), use of other medications, associated diseases, family history, smoking, and alcohol consumption.

The following clinical variables were assessed: weight (kg), height (m), body mass index (BMI; kg/m^2), abdominal circumference (cm), hip circumference, and waist-to-hip ratio. The WHO classification for BMI was adopted. The abdominal circumference measurement was considered normal if it was ≤ 90 cm in men and ≤ 80 cm in women. The waist-to-hip ratio was considered normal if it was ≤ 0.9 [17].

Laboratory test values were determined according to the following methodologies and reference values: glycated hemoglobin (high-performance liquid chromatography (HPLC): 4.8 to 5.9%), AST (optimized IFCC: men up to 40 U/L and women up to 32 U/L), ALT (modified UV: men up to 41 U/L and women up to 33 U/L), complete blood count (platelet count: 140,000–4,500,000 p/mm^3), albumin (bromocresol green: 3.5 to 5.2 g/dL), total cholesterol (enzymatic/trinder: <200 mg/dL), HDL (dextran/magnesium sulfate/sulfate: low < 40 mg/dL), LDL (calculated by the Friedewald formula: <150 mg/dL), and VLDL (calculated by the Friedewald formula: <150 ng/mL) [18].

Non-invasive tests for detecting advanced fibrosis, such as FIB-4 and NAFLD scores, were performed using the electronic MDCalc medical calculators, equations, scores, and guidelines (<https://www.mdcalc.com>). Participants were defined as having a low risk of advanced fibrosis if they had FIB-4 < 1.3 (those aged < 65 years) or FIB-4 < 2.0 (those aged $\geq$ 65 years) [19]. The NAFLD fibrosis score was divided into 3 categories: less than -1.455 (F0–F2), between -1.455 and 0.675 (undefined score), and greater than 0.675 (F3–F4) [20]. In addition, the MAF-5 score was estimated based on an equation composed of waist circumference, body mass index, diabetes, aspartate aminotransferase, and platelet measures [12].

Patients were also evaluated using transient elastography (FibroScan[®]). In this test, liver stiffness is determined by measuring (LSM) < 8 kPa to indicate the absence of significant fibrosis [16]. Liver stiffness measurements determined through liver elastography were used to divide the study population into two groups, classified as follows: group I with EHM and absent significant fibrosis (LSM < 8 kPa) and group II with EHM and the presence of significant fibrosis (LSM greater than or equal to 8 kPa) [3,16].

Data were analyzed using R software version 4.3.3 (R Core Team, 2024) and GraphPad Prism version 10 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Descriptive statistics were calculated using the absolute frequency, percentage, mean, and standard deviation ($\pm$ SD). Chi-squared or Fisher's exact tests were used to compare frequencies between groups based on the detection of liver fibrosis by transient elastography (LSM cut-off of 8 kPa). The unpaired *t*-test and Mann–Whitney test were selected to compare continuous variables between groups based on normality assessment of the sample distribution (Shapiro–Wilk test).

Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to determine the diagnostic value of FIB-4 and NAFLD for detecting liver fibrosis at the 8 kPa LSM cut-off point in

FibroScan. The area under the ROC curve (AUC) was estimated for each of the FIB-4, NAFLD, and MAF-5 scores. The cut-offs of 1.3, 1.45, 2.0, 2.67, and 3.25 for the FIB-4 score [19], along with -1.455 and 0.675 for the NAFLD score [20], were selected for evaluating sensitivity and specificity values. Additionally, MAF-5 cut-offs of 0 and 1 were also chosen for this evaluation [12].

In addition, multivariate logistic regression analysis was used to estimate the adjusted odds ratio (OR) and 95% confidence interval to identify risk factors for the detection of liver fibrosis by FibroScan. Age and variables found to be significant in the univariate analysis were entered as independent variables in the multivariate analysis. The variance inflation factor (VIF) was used to test for collinearity between the independent variables included in the multivariate logistic regression model. A significance level of 5% ($p < 0.05$) was used for all analyses.

3. Results

A total of 240 adults with TD2 (86 men and 154 women) were included in the study. Liver fibrosis was detected by transient elastography (LSM cut-off of 8 kPa and fibrosis scores $\geq$ F2) in 26.7% of participants. Comparative analysis showed a statistically higher frequency of women in the group with liver fibrosis (79.7% versus 58.5%, $p = 0.002$). The prevalence of obesity was also statistically higher in the liver fibrosis group (53.1% versus 34.1%, $p = 0.008$). The other demographic, lifestyle, and clinical data showed no significant differences between the groups. In both groups, the most frequent variables were age over 60 years, brown skin color, and those classified as having a moderately inactive physical activity pattern, and the most frequent comorbidities were dyslipidemia and hypertension (Table 1).

Table 1. Demographic, lifestyle, and clinical data of adults with T2D by liver fibrosis diagnosis.

Variables	Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography				P
	No (<F2)		Yes (≥F2)		
	(n = 176, 73.3%)		(n = 64, 26.7%)		
Sex, n (%)					0.002*
Male	73	(41.5)	13	(20.3)	
Female	103	(58.5)	51	(79.7)	
Age (in years), mean ±sd	60.3	±9.9	61.5	±8.6	0.606
Age group, n (%)					0.390
Up to 40 years old	8	(4.5)	0	(0)	
41 to 50 years old	18	(10.2)	7	(10.9)	
51 to 60 years old	55	(31.3)	21	(32.8)	
Over 60 years old	95	(54.0)	36	(56.3)	
Self-reported skin color/race, n (%)					0.842
White	25	(14.2)	10	(15.6)	
Black	36	(20.5)	11	(17.2)	
Brown	115	(65.3)	43	(67.2)	
Smoking, n (%)					0.899
Never	101	(57.4)	35	(54.7)	
Former	73	(41.5)	28	(43.8)	
Current	2	(1.1)	1	(1.5)	
Physical activity					0.336
Inactive	63	(35.8)	30	(46.9)	
Moderately inactive	81	(46.0)	27	(42.2)	
Moderately active	28	(15.9)	7	(10.9)	
Highly active	4	(2.3)	0	(0)	
Dietary adherence					0.250
No (<80%)	101	(57.4)	42	(65.6)	
Yes (≥80%)	75	(42.6)	22	(34.4)	
Time since type 2 diabetes diagnosis (in years), mean ±sd	12.5	±8.9	11.9	±9.3	0.637
Comorbidities					
Arterial hypertension	125	(71.0)	45	(70.3)	0.915
Dyslipidaemia	163	(92.6)	59	(92.2)	0.912
Obesity	60	(34.1)	34	(53.1)	0.008*
Neuropathy	69	(39.2)	23	(35.9)	0.645
Thyroid dysfunction	43	(24.4)	17	(26.6)	0.736
Osteopenia/osteoporosis	32	(18.2)	15	(23.4)	0.364
Retinopathy	31	(17.6)	8	(12.5)	0.342
Chronic kidney disease	23	(13.1)	4	(6.3)	0.170
Coronary Artery Disease	17	(9.7)	6	(9.4)	0.947

T2D = type 2 diabetes. ±sd = standard deviation. F2 = liver stiffness measurement (LSM) ≥8 kPa. *P <0.05.

The comparative analysis of body measurements and serum data is shown in Table 2. In men, BMI was statistically higher in the liver fibrosis group (33.9 ± 6.6 versus 29.7 ± 2.7 , $p = 0.027$). Hip circumference was also higher in men with liver fibrosis (106.4 ± 8.7 versus 101.2 ± 8.1 , $p = 0.049$). In addition, analysis of serum markers showed that the group with liver fibrosis had statistically higher levels of α -fetoprotein ($p = 0.027$), GGT ($p < 0.001$), HDL cholesterol ($p = 0.039$), AST ($p < 0.001$), and ALT ($p = 0.014$).

Table 2. Anthropometric and serum data of adults with T2D by liver fibrosis diagnosis.

Variables	Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography				P
	No (<F2)		Yes (≥F2)		
	mean	±sd	mean	±sd	
Anthropometric data (male group)					
BMI (in kg/m ²)	29.7	±4.3	33.9	±6.6	0.027*
NC (in cm)	40.1	±2.7	41.7	±3.2	0.085
WC (in cm)	104.4	±11.3	112.2	±15.3	0.105
HC (in cm)	101.2	±8.1	106.4	±8.7	0.049*
Waist–hip ratio	1.03	±0.07	1.05	±0.07	0.400
Waist-to-height ratio	0.63	±0.07	0.68	±0.09	0.130
Anthropometric data (female group)					
BMI (in kg/m ²)	31.1	±4.7	33.3	±6.7	0.096
NC (in cm)	35.3	±2.5	36.0	±2.9	0.299
WC (in cm)	100.6	±9.7	104.2	±12.8	0.152
HC (in cm)	109.7	±10.6	108.9	±13.5	0.231
Waist–hip ratio	0.95	±0.05	0.95	±0.05	0.489
Waist-to-height ratio	0.66	±0.06	0.69	±0.08	0.173
Serum data					
Fasting blood glucose (mg/dL)	154	±69	147	±59	0.779
HbA1c (%)	8.2	±1.8	8.1	±1.9	0.734
Insulin (μIU/L)	22.5	±31.4	20.8	±18.4	0.199
HOMA-IR	4.3	±4.2	4.7	±3.2	0.198
α-fetoprotein (ng/dL)	2.0	±1.1	2.3	±1.2	0.027*
Ferritin (ng/dL)	152	±158	167	±169	0.418
GGT (U/L)	47.3	±55.7	84.9	±150.5	<0.001*
Albumin (mg/dL)	4.4	±0.3	4.3	±0.2	0.150
Haemoglobin (g/dL)	13.6	±1.5	13.4	±1.2	0.357
Platelet count (×10 ⁹ /L)	262	±85	245	±87	0.117
Total cholesterol (mg/dL)	163	±44	158	±41	0.737
HDL cholesterol (mg/dL)	43.9	±10.6	47.1	±10.6	0.039*
LDL cholesterol (mg/dL)	85.4	±37.3	82.6	±35.8	0.790
VLDL cholesterol (mg/dL)	33.7	±19.1	29.6	±13.4	0.240
non-HDL cholesterol (mg/dL)	116	±42	110	±38	0.519
TG (mg/dL)	169	±99	147	±67	0.243
AST (U/L)	21.1	±11.4	28.9	±18.3	<0.001*
ALT (U/L)	23.4	±12.6	29.5	±18.0	0.014*

T2D = type 2 diabetes. ±sd = standard deviation. F2 = liver stiffness measurement (LSM) ≥8 kPa. BMI = body mass index. NC = neck circumference. WC = waist circumference. Hb1Ac = glycated haemoglobin. HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance. GGT = gamma glutamyl transferase. HDL = high-density lipoprotein. LDL = low-density lipoprotein VLDL = very-low-density lipoprotein. TG = triglyceride. AST = aspartate transaminase. ALT = alanine transaminase. *P <0.05.

Table 3 shows the comparative analysis of CAP, FIB-4, NAFLD, and MAF-5 findings between the groups with and without liver fibrosis. More severe steatosis categories were more frequent in the group with LSM higher than 8 kPa ($p = 0.007$). Higher FIB-4 cut-off values were more common in the group with liver fibrosis (51.5% vs. 27.8%, $p < 0.001$). No significant differences were found between the distribution of NAFLD categories and liver fibrosis ($p = 0.600$). In addition, the group diagnosed with liver fibrosis by transient elastography had a higher frequency of MAF-5 score > 1 (78.1% vs. 60.9%, $p = 0.037$).

Table 3. Association of features from CAP, FIB-4, and NAFLD scores with liver fibrosis diagnosed by transient elastography.

Variables	Diagnosis of Liver Fibrosis by Transient Elastography				P
	No (<F2)		Yes (≥F2)		
	n	(%)	n	(%)	
CAP score					0.007*
No steatosis (S0)	16	(9.1)	0	(0)	
Mild steatosis (S1)	37	(21.1)	7	(10.9)	
Moderate steatosis (S2)	57	(32.7)	22	(34.4)	
Severe steatosis (S3)	65	(37.1)	35	(54.7)	
FIB-4 score					0.002*
Lower cut-off value	119	(67.6)	29	(45.3)	
Higher cut-off value	57	(32.4)	35	(54.7)	
NAFLD fibrosis score					0.890
Less than −1.455 (F0–F2)	26	(14.8)	9	(14.1)	
Between −1.455 and 0.675 (Undefined)	80	(45.5)	25	(39.1)	
Above 0.675 (F3–F4)	70	(39.7)	30	(46.8)	
MAF-5 score					0,037*
<0	31	17.6)	4	(6.3)	
0-1	36	(20.9)	10	(15.6)	
>1	109	(61.9)	50	(78.1)	

F2 = liver stiffness measurement (LSM) ≥ 8 kPa. CAP = controlled attenuation parameter. FIB-4 = fibrosis-4 score. The cut-off value for FIB-4 was 1.3 for individuals under the age of 65 and 2.0 for those aged 65 and above. NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease. MAF-5 = metabolic-dysfunction-associated fibrosis. * $p < 0.05$.

Figure 1 and Table 4 show the accuracy assessment of the FIB-4, NAFLD, and MAF-5 scores for the detection of liver fibrosis. The ROC curves showed that the accuracy in predicting liver fibrosis was statistically significant for FIB-4 (AUC = 0.650, 95% CI = 0.566–0.734, $p < 0.001$) and MAF-5 (AUC = 0.703, 95% CI = 0.624–0.782, $p < 0.001$), but not significant for NAFLD (AUC = 0.565, 95% CI = 0.477–0.653, $p = 0.123$). The FIB-4 cut-off of 1.3 exhibited moderate sensitivity (53.8%) and specificity (68.8%). Increasing the FIB-4 cut-off improved specificity but decreased sensitivity. The NAFLD cut-off of -1.455 had high sensitivity (84.6%) but low specificity (13.6%), while the NAFLD cut-off of 0.675 had lower sensitivity (46.2%) but moderate specificity (59.7%). Both MAF-5 cut-offs (0 and 1) had high sensitivity but low specificity.

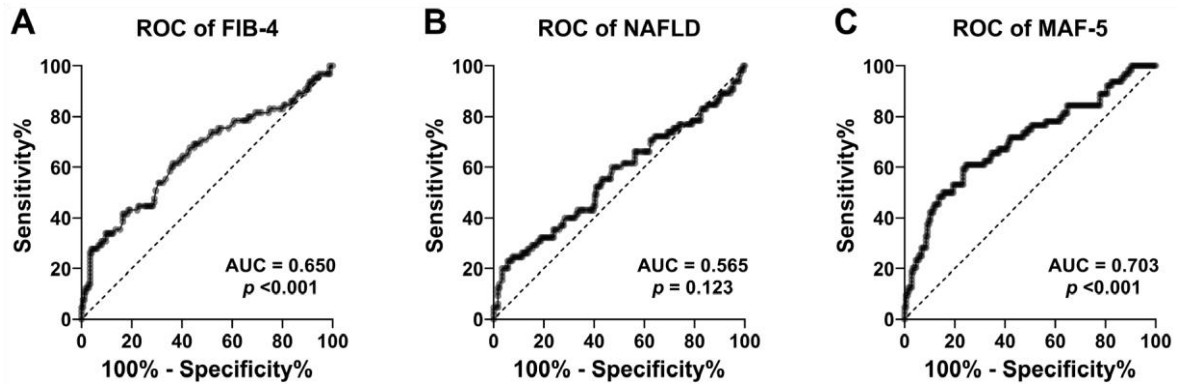


Figure 1. ROC curves of the FIB-4 score (A), NAFLD score (B), and MAF-5 score (C) for the detection of liver fibrosis at the 8 kPa LSM cut-off point in adults with T2D.

Table 4. Sensitivity and specificity measures of the fibrosis-4 (FIB-4) score, the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) score, and the metabolic-dysfunction-associated fibrosis 5 (MAF-5) score for detecting liver fibrosis at the 8 kPa LSM cut-off point in adults with T2D

Scores	Cut-Off	Sensitivity	(95% CI)	Specificity	(95% CI)
FIB-4	>1.3	53.8%	(41.9–65.4)	68.8%	(61.6–75.1)
	>1.45	44.6%	(33.2–56.7)	76.7%	(69.9–82.3)
	>2.0	27.7%	(18.3–39.6)	96.0%	(92.0–98.1)
	>2.67	12.3%	(6.4–22.5)	98.3%	(95.1–99.5)
	>3.25	7.7%	(3.3–16.8)	98.9%	(96.0–99.8)
NAFLD	>1.455	84.6%	(73.9–91.4)	13.6%	(9.3–19.5)
	>0.675	46.2%	(34.6–58.1)	59.7%	(52.3–66.7)
MAF-5	>0	92.2%	(83.0–96.6)	17.6%	(12.7–23.9)
	>1	78.1%	(66.7–86.5)	38.1%	(32.2–45.4)

95% CI = 95% confidence interval.

Multivariate analysis and adjusted ORs are shown in Table 5. The estimates showed that women (adjusted OR = 2.69, 95% CI = 1.35–5.35, $p = 0.005$), obesity (adjusted OR = 2.23, 95% CI = 1.22–4.07, $p = 0.009$), high GGT (adjusted OR = 3.78, 95% CI = 2.01–7.14, $p < 0.001$), high AST (adjusted OR = 6.07, 95% CI = 2.27–16.2, $p < 0.001$), and high ALT (adjusted OR = 3.83, 95% CI = 1.80–8.11, $p < 0.001$) were associated with the risk of liver fibrosis even after adjusted analysis.

Table 5. Multivariate logistic regression analysis of risk factors for the detection of liver fibrosis at the 8 kPa LSM cut-off point (fibrosis score $\geq$ F2) in adults with T2D.

Factors	Adjusted OR	(95% CI)	P
Age	1.02	(0.98– 1.05)	0.197
Female	2.69	(1.35– 5.35)	0.005*
Obesity	2.23	(1.22– 4.07)	0.009*
High α -fetoprotein	1.26	(0.58– 2.71)	0.549
High GGT	3.78	(2.01– 7.14)	<0.001*
Low HDL	0.74	(0.39– 1.41)	0.372
High AST	6.07	(2.27– 16.2)	<0.001*
High ALT	3.83	(1.80– 8.11)	<0.001*

T2D = type 2 diabetes. OR = odds ratio. 95% CI = 95% confidence interval. GGT = gamma glutamyl transferase. HDL = high-density lipoprotein. AST = aspartate transaminase. ALT = alanine transaminase. *P <0.05.

Table 6 shows the VIF for the independent variables used in the logistic regression model. The highest VIF values were for high AST and high ALT, but all VIF values were less than 2, indicating that there was no multicollinearity.

Table 6. Collinearity diagnostics of the independent variables included in the multivariate logistic regression analysis.

Independent Variables	Collinearity Statistics	
	VIF	Tolerance
Age	1.06	0.946
Female	1.06	0.947
Obesity	1.11	0.901
High α -fetoprotein	1.03	0.973
High GGT	1.29	0.773
Low HDL	1.05	0.952
High AST	1.45	0.691
High ALT	1.56	0.640

VIF = variance inflation factor.

4. Discussion

The present study assessed liver fibrosis in patients with T2D and MHE, demonstrating that 26.6% of patients assessed by FibroScan[®] transient elastography (TE) had liver fibrosis (LSM $\geq$ 8 kPa or $\geq$ F2). Among the patients who developed hepatic fibrosis, 79.7% were female and 53.1% were obese, with significant associations between female sex and BMI in increasing the risk of hepatic fibrosis, highlighting the importance of comprehensive assessment in this patient profile. Most patients in our sample were female, elderly, and of mixed race, reflecting the predominant demographic characteristics of the study population. Furthermore, we emphasized that using the FIB-4 score was a useful tool in assessing the risk of liver fibrosis in a population with low HDI and few public health system resources. In 2023, several

multidisciplinary medical societies developed the new nomenclature, MASLD (metabolic-associated steatotic liver disease), with the aim of appropriately attributing a metabolic basis to this liver disease, which has long been recognized as the “hepatic manifestation of the metabolic syndrome” [21,22]. In this study, the most frequent comorbidities observed were dyslipidemia and arterial hypertension, important components of metabolic syndrome, being compatible with the interrelated pathophysiology between the components of metabolic syndrome and MASLD [23,24].

We observed that all patients were overweight or obese when assessed by BMI. Obesity is considered a major public health threat by the U.S. Department of Health and the World Health Organization (WHO) and is associated with an increased prevalence of multiple chronic conditions, especially metabolic syndrome, compared to individuals without obesity [25,26]. A meta-analysis documented a prevalence of MASLD of 75% in the obese population [27]. Higher BMI was consistently associated with an increased risk of liver fibrosis in our study, and in the literature, it is well established that the risk of developing MASLD is approximately two-fold higher in the setting of obesity compared to healthy, non-obese patients [27,28].

The distribution of android body fat, characterized by increased truncal subcutaneous fat and visceral fat, confers a greater risk of insulin resistance, CVD, and hepatic fibrosis, regardless of BMI [29]. We observed that the waist/height index in our patients was altered (greater than 0.5) [30], both in the group that developed hepatic fibrosis and in those with MASLD without fibrosis, showing that in both groups evaluated with T2D and MASLD, there was a greater disposition of android fat. Patients underwent ET, allowing a non-invasive and accurate assessment of liver fibrosis.

Our results demonstrated a significant association between female sex and higher liver fibrosis ($\geq F2$), suggesting a possible female predisposition to progression to liver fibrosis in MASLD. An epidemiological study in Japan found that the prevalence in women increased with age, especially in postmenopausal women [31], suggesting that hypoestrogenism may play a role in the pathogenesis of MASLD, possibly due to changes in body composition [32]. A cross-sectional cohort study investigating the prevalence of MASLD in 197 pre- and post-menopausal Mexican women demonstrated the disease in 47.2% of women, 32.2% of whom were pre-menopausal and 57.9% of whom were post-menopausal. The authors suggested that estrogen has a protective role in MASLD in women [33]. The mean age of the women in our study was 60 years, which corresponds to the post-menopausal period, corroborating the

findings in the literature [32,33]. The comparative analysis showed a statistically higher frequency of women in the group with liver fibrosis, highlighting the importance of differential gender assessment in risk stratification and management of MASLD.

It is known that physical exercise alone, regardless of weight loss, can reduce hepatic steatosis, but histological improvement has not yet been proven [34]. Le et al. [35] gathered data from 5716 individuals and observed that South America had the highest estimated prevalence of MASLD among the continents, with 35.7%. Latin America was ranked as the top region for physical inactivity, with one-third of the population experiencing a lack of physical activity, which we also observed in our patients, where the majority had a pattern of physical inactivity [36].

Regarding clinical scores, higher FIB-4 results were more common in the group with liver fibrosis (51.5% vs. 27.8%, $p < 0.001$), which is consistent with the literature [14,15,21]. Liver biopsy for the diagnosis of fibrosis, despite being considered the gold standard, is a procedure with risks and has important limitations, such as the cost of the procedure, the possibility of sampling errors, morbidity, and non-acceptance by patients due to its invasive nature [10]. Therefore, the use of non-invasive tests to assess the presence of fibrosis is increasingly acceptable in clinical practice [37–39]. The fibrosis risk scores, FIB-4 and NAFLD, have proven to be effective tools in identifying patients with MHE, especially FIB-4, which in our study, and most of the literature, showed a correlation with marked hepatic fibrosis [37,38]. This score, together with ET by FibroScan®, offers a non-invasive and accessible approach to stage hepatic fibrosis and guide the best clinical management of these patients [40–42]. Altered FIB-4 fibrosis risk scores showed a statistically significant association with the risk of hepatic fibrosis in our patients, highlighting the importance of these scores as tools for assessing the risk of fibrosis in our population with liver disease.

In the present study, no significant differences were found between the altered NAFLD score category and liver fibrosis. ROC curves showed that the accuracy in predicting liver fibrosis was statistically significant for FIB-4 but not significant for NAFLD. In our population, FIB-4 performed better than the NAFLD score. The FIB-4 test has been widely used to predict liver fibrosis in patients with chronic liver disease of different etiologies, while the NAFLD score was originally developed to predict liver fibrosis in a biopsyconfirmed cohort [43]. The NAFLD score uses the serum albumin level, which is associated with liver functional reserve, and BMI and plasma glucose as additional metabolic factors. Thus, the FIB-4 test is simpler,

with frequently requested variables during screening tests, and has a high negative predictive value [39,40,42], and it was useful for screening liver fibrosis in our population.

The MAF-5 score is a promising and cost-effective approach for assessing liver fibrosis, contributing significantly to the optimization of referrals and resource allocation in healthcare systems [12,43]. By combining anthropometric measurements with key clinical variables, such as diabetes and liver enzyme levels, the MAF-5 stands out, especially in populations under 35 or over 65 years of age. In these age groups, traditional indices, such as FIB-4 and the NAFLD score, which rely heavily on age, may under- or over-estimate fibrosis, leading to less accurate assessments. The MAF-5 has been widely used to estimate liver fibrosis in the general population [20]. In this study, we specifically applied the MAF-5 to assess the risk of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes and demonstrated a significant correlation between the MAF-5 scores and the results obtained by elastography, highlighting the accuracy of this index in this population.

In the multivariate analysis of this study, the estimates showed that being female, obese, and having elevated transaminases and gamma GT were associated with the risk of hepatic fibrosis, even after adjusted analysis. Plasma aminotransferases are the most common tests for evaluating MASLD, although they are not as sensitive for the diagnosis of this pathology [23,24]. It is important to note that up to 75% of patients with MASLD may have normal transaminases [24,43]. However, the literature shows that in those patients with altered liver enzymes, there is a greater risk of hepatic fibrosis [24,43], which was also demonstrated in our study, where the elevation of liver enzymes and gamma GT levels showed a strong correlation with the development of hepatic fibrosis.

The strengths of this study include a comprehensive evaluation of a sample of patients from northeastern Brazil with type 2 diabetes and MASLD. This provided robust epidemiologic and clinical insights specific to this population. The use of non-invasive diagnostic tools, such as FibroScan®, MAF-5 score, and FIB-4 score, enhanced the practicality and applicability of the findings in resource-limited settings, particularly considering the challenges associated with invasive liver biopsies. Additionally, the focus on key demographic factors—especially the increased risk associated with women and obesity—highlighted important clinical implications for targeted interventions. However, some limitations should be noted, as follow: the cross-sectional design limited causal inference, and the higher proportion of female participants may affect the generalizability of the results. Future studies should aim to validate these findings in

larger, more diverse populations, incorporate lifestyle assessments, and develop targeted strategies for the prevention and treatment of MASLD.

5. Conclusions

This study provided a comprehensive analysis of the clinical and epidemiologic profiles of patients with T2DM and MASLD treated at a university hospital in Maranhão, a low Human Development Index (HDI) state in northeastern Brazil. Our analysis showed significant associations between female sex and BMI in the increased risk of liver fibrosis, highlighting the importance of comprehensive assessment of these patients to promote weight loss, especially in the menopausal female population. The present findings suggested that FIB-4 and MAF-5 provided a good estimate of liver fibrosis in our population and may serve as useful tools in a public health setting with limited resources. Future research is needed to validate our results in larger populations with a low HDI and to explore intervention strategies for the prevention and treatment of MASLD.

Author Contributions: Conceptualization, J.D.M.F.d.A., R.S.A., M.d.S.F. and A.d.S.P.F.; methodology, J.D.M.F.d.A., R.S.A., M.d.S.F., V.R. and A.d.S.P.F.; validation, J.D.M.F.d.A., R.S.A., M.d.S.F. and A.d.S.P.F.; formal analysis, J.D.M.F.d.A., R.S.A., S.L.L.d.A. and V.R.; investigation, J.D.M.F.d.A., R.S.A., M.d.G.T., F.C.M.P., C.P.d.O.N., C.A., A.F., D.C.d.A.C., R.S.C. and G.C.N.; data curation, A.G.S., P.R.A., A.G.P.d.A., and M.M.; writing—original draft preparation, J.D.M.F.d.A., R.S.A. and V.R.; writing—review and editing, J.D.M.F.d.A., R.S.A., M.d.S.F. and A.d.S.P.F.; supervision, R.S.A., M.d.S.F. and A.d.S.P.F.; project administration, R.S.A., M.d.S.F. and A.d.S.P.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Research Ethics of University Hospital of the Federal University of Maranhão (CAAE: 51633521.2.0000.5086).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. The study was approved by the Research Ethics Committee of the HUUFMA (CAAE: 51633521.2.0000.5086).

Data Availability Statement: The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Rinella, M.E.; Lazarus, J.V.; Ratziu, V.; Francque, S.M.; Sanyal, A.J.; Kanwal, F.; Romero, D.; Abdelmalek, M.F.; Anstee, Q.M.; Arab, J.P.; et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* **2023**, *78*, 1966–1986. [CrossRef] [PubMed]
2. Younossi, Z.M.; Golabi, P.; de Avila, L.; Paik, J.M.; Srishord, M.; Fukui, N.; Qiu, Y.; Burns, L.; Afendy, A.; Nader, F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* **2019**, *71*, 793–801. [CrossRef] [PubMed]
3. Moreira, R.O.; Valerio, C.M.; Villela-Nogueira, C.A.; Cercato, C.; Gerchman, F.; Lottenberg, A.M.; Godoy-Matos, A.F.; Oliveira, R.d.A.; Mello, C.E.B.; Álvares-Da-Silva, M.R.; et al. Brazilian evidence-based guideline for screening, diagnosis, treatment, and follow-up of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in adult individuals with overweight or obesity: A joint position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Hepatology (SBH), and Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (Abeso). *Arch. Endocrinol. Metab.* **2015**, *67*, e230123.
4. Godoy-Matos, A.F.; Valério, C.M.; Araujo-Neto, J.M.; Silva-Júnior, W.S.; Bertoluci, M.C. 2024 UPDATE: The Brazilian Diabetes Society's position on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in people with prediabetes or type 2 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* **2024**, *16*, 23.
5. Saeedi, P.; Petersohn, I.; Salpea, P.; Malanda, B.; Karuranga, S.; Unwin, N.; Colagiuri, S.; Guariguata, L.; Motala, A.A.; Ogurtsova, K.; et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2019**, *157*, 107843. [CrossRef]
6. Powell, E.E.; Wong, V.W.; Rinella, M.E. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* **2021**, *397*, 2212–2224. [CrossRef]
7. Cusi, K. Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **2020**, *43*, 275–279. [CrossRef]
8. Kwok, R.; Choi, K.C.; Wong, G.L.; Zhang, Y.; Chan, H.L.; Luk, A.O.; Shu, S.S.-T.; Chan, A.W.-H.; Yeung, M.-W.; Chan, J.C.-N.; et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic

- fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: A prospective cohort study. *Gut* **2016**, *65*, 1359–1368. [CrossRef]
9. Ando, Y.; Jou, J.H. Nonalcoholic fatty liver disease and recent guideline updates. *Clin. Liver Dis.* **2021**, *17*, 23–28. [CrossRef] 10. Zhang, J.Z.; Cai, J.J.; Yu, Y.; She, Z.G.; Li, H. Nonalcoholic fatty liver disease: An update on the diagnosis. *Gene Expr. J. Liver Res.* **2019**, *19*, 187–198. [CrossRef]
 11. Leoni, S.; Tovoli, F.; Napoli, L.; Serio, I.; Ferri, S.; Bolondi, L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J. Gastroenterol.* **2018**, *24*, 3361–3367. [CrossRef] [PubMed]
 12. van Kleef, L.A.; Francque, S.M.; Prieto-Ortiz, J.E.; Sonneveld, M.J.; Sanchez-Luque, C.B.; Prieto-Ortiz, R.G.; Kwanten, W.J.; Vonghia, L.; Verrijken, A.; De Block, C.; et al. Metabolic dysfunction–associated fibrosis 5 (MAF-5) score predicts liver fibrosis risk and outcome in the general population with metabolic dysfunction. *Gastroenterology* **2024**, *167*, 357–367.e9. [CrossRef] [PubMed]
 13. Bota, S.; Herkner, H.; Sporea, I.; Salzl, P.; Sirli, R.; Neghina, A.M.; Peck-Radosavljevic, M. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int.* **2013**, *33*, 1138–1147. [CrossRef] [PubMed]
 14. Chalasani, N.; Younossi, Z.; Lavine, J.E.; Diehl, A.M.; Brunt, E.M.; Cusi, K.; Charlton, M.; Sanyal, A.J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* **2012**, *55*, 2005–2023. [CrossRef] [PubMed]
 15. López Tórrez, S.M.; Ayala, C.O.; Ruggiero, P.B.; Costa, C.A.D.; Wagner, M.B.; Padoin, A.V.; Mattiello, R. Accuracy of prognostic serological biomarkers in predicting the severity of liver fibrosis in people with steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction: A meta-analysis of more than 40,000 participants. *Front. Nutr.* **2024**, *11*, 1284509. [CrossRef]
 16. Archer, A.J.; Belfield, K.J.; Orr, J.G.; Gordon, F.H.; Abeysekera, K.W. EASL clinical practice guidelines: Non-invasive liver tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Front. Gastroenterol.* **2022**, *13*, 436–439. [CrossRef]
 17. Szczepaniak, L.S.; Nurenberg, P.; Leonard, D.; Browning, J.D.; Reingold, J.S.; Grundy, S.; Hobbs, H.H.; Dobbins, R.L. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: Prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2005**, *288*, E462–E468. [CrossRef]
 18. Friedewald, W.T.; Levy, R.I.; Fredrickson, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* **1972**, *18*, 499–502. [CrossRef]
 19. Yang, S.; Cheng, J.; Zhang, R.; Sun, H.; Zhang, H.; Lyu, S.; Duan, W. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and liver fibrosis: Prevalence and associated factors in the middle-aged and older US population. *Hepatol. Res.* **2022**, *52*, 176–186. [CrossRef]
 20. Angulo, P.; Hui, J.M.; Marchesini, G.; Bugianesi, E.; George, J.; Farrell, G.C.; Enders, F.; Saksena, S.; Burt, A.D.; Bida, J.P.; et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* **2007**, *45*, 846–854. [CrossRef]
 21. Rinella, M.E.; Sookoian, S. From NAFLD to MASLD: Updated naming and diagnosis criteria for fatty liver disease. *J. Lipid Res.* **2024**, *65*, 100485. [CrossRef] [PubMed]

22. Silva Júnior, W.S.; Valério, C.M.; Araujo-Neto, J.M.; Godoy-Matos, A.F. Manejo da Doença Hepática Esteatótica Metabólica (DHEM) no Diabetes Tipo 2 e Pré Diabetes. *Dir. Of. Soc. Bras. Diabetes* **2024**, 1–35. [CrossRef]
23. Alberti, K.G.; Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; Zimmet, P.Z.; Cleeman, J.I.; Donato, K.A.; Fruchart, J.-C.; James, W.P.T.; Loria, C.M.; Smith, S.C., Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* **2009**, *120*, 1640–1645. [PubMed]
24. Younossi, Z.M.; Gramlich, T.; Matteoni, C.A.; Boparai, N.; McCullough, A.J. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2004**, *2*, 262–265. [CrossRef]
25. Kivimäki, M.; Strandberg, T.; Pentti, J.; Nyberg, S.T.; Frank, P.; Jokela, M.; Ervasti, J.; Suominen, S.B.; Vahtera, J.; Sipilä, P.N.; et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: An observational multicohort study. *Lancet Diab. Endocrinol.* **2022**, *10*, 253–263. [CrossRef]
26. Miao, L.; Targher, G.; Byrne, C.D.; Cao, Y.Y.; Zheng, M.H. Current status and future trends of the global burden of MASLD. *Trends Endocrinol. Metab.* **2024**, *35*, 400–413. [CrossRef]
27. Quek, J.; Chan, K.E.; Wong, Z.Y.; Tan, C.; Tan, B.; Lim, W.H.; Tan, D.J.H.; Tang, A.S.P.; Tay, P.; Xiao, J.; et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2023**, *8*, 20–30. [CrossRef]
28. Browning, J.D.; Szczepaniak, L.S.; Dobbins, R.; Nuremberg, P.; Horton, J.D.; Cohen, J.C.; Grundy, S.M.; Hobbs, H.H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* **2004**, *40*, 1387–1395. [CrossRef]
29. Mózes, F.E.; Lee, J.A.; Selvaraj, E.A.; Jayaswal, A.N.A.; Trauner, M.; Boursier, J.; Fournier, C.; Staufer, K.; Stauber, R.E.; Bugianesi, E.; et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: An individual patient data meta-analysis. *Gut* **2022**, *71*, 1006–1019. [CrossRef]
30. Corrêa, M.M.; Facchini, L.A.; Thumé, E.; Oliveira, E.R.A.D.; Tomasi, E. The ability of waist-to-height ratio to identify health risks. *Rev. Saude Publica* **2019**, *53*, 66. [CrossRef]
31. Kojima, S.I.; Watanabe, N.; Numata, M.; Ogawa, T.; Matsuzaki, S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: Analysis of clinical background. *J. Gastroenterol.* **2003**, *38*, 954–961. [CrossRef] [PubMed]
32. Lee, C.G.; Carr, M.C.; Murdoch, S.J.; Mitchell, E.; Woods, N.F.; Wener, M.H. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: A prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *94*, 1104–1110. [CrossRef] [PubMed]
33. Gutierrez-Grobe, Y.; Ponciano-Rodríguez, G.; Ramos, M.H.; Uribe, M.; Méndez-Sánchez, N. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal, and polycystic ovary syndrome women: The role of estrogens. *Ann. Hepatol.* **2010**, *9*, 402–409. [CrossRef] [PubMed]
34. Whitsett, M.; VanWagner, L.B. Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World J. Hepatol.* **2015**, *7*, 2041. [CrossRef]
35. Le, M.H.; Yeo, Y.H.; Li, X.; Li, J.; Zou, B.; Wu, Y.; Ye, Q.; Huang, D.Q.; Zhao, C.; Zhang, J.; et al. 2019 Global NAFLD prevalence: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *20*, 2809–2817.e28. [CrossRef]

36. Guthold, R.; Stevens, G.A.; Riley, L.M.; Bull, F.C. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: A pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob. Health* **2018**, *6*, e1077–e1086. [CrossRef]
37. Amernia, B.; Moosavy, S.H.; Banookh, F.; Zoghi, G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC Gastroenterol.* **2021**, *21*, 453. [CrossRef]
38. Ucar, F.; Sezer, S.; Ginis, Z.; Ozturk, G.; Albayrak, A.; Basar, O.; Fuat, E.; Sahinc, C.; Osmanc, Y.; Ferah, A.; et al. APRI, the FiB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, *25*, 1076–1081. [CrossRef]
39. Peleg, N.; Issachar, A.; Sneh-Arbib, O.; Shlomai, A. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig. Liver Dis.* **2017**, *49*, 1133–1138. [CrossRef]
40. Park, H.; Yoon, E.L.; Ito, T.; Jo, A.J.; Kim, M.; Lee, J.; Kim, H.-L.; Arai, T.; Atsukawa, M.; Kawanaka, M.; et al. Diagnostic performance of the Fibrosis-4 index and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score in lean adults with nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Netw. Open* **2023**, *6*, e2329568. [CrossRef]
41. Roulot, D.; Roudot-Thoraval, F.; Nkontchou, G.; Kouacou, N.; Costes, J.L.; Elourimi, G.; Le Clesiau, H.; Ziol, M.; Beaugrand, M. Concomitant screening for liver fibrosis and steatosis in French type 2 diabetic patients using Fibroscan. *Liver Int.* **2017**, *37*, 1897–1906. [CrossRef] [PubMed]
42. Fallatah, H.I.; Akbar, H.O.; Fallatah, A.M. Fibroscan compared to FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio for assessment of liver fibrosis in saudi patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat. Mon.* **2016**, *16*, e38346. [CrossRef] [PubMed]
43. Huang, C.F.; Liang, P.C.; Wang, C.W.; Jang, T.Y.; Hsu, P.Y.; Tsai, P.C.; Wei, Y.-J.; Yeh, M.-L.; Hsieh, M.-Y.; Lin, Y.-H.; et al. Performance of non-invasive seromarkers in predicting liver fibrosis among MAFLD patients with or without viral hepatitis. *Kaohsiung J. Med. Sci.* **2024**, *40*, 374–383. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

6.2 Artigo original submetido à revista The New England Journal of Medicine (Qualis A1, Fator de Impacto 78,5)

O segundo artigo derivado desta tese, intitulado “*Genomic Ancestry, Metabolic Dysfunction, and Hepatic Fibrosis in Brazilian Adults with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study*”, foi submetido ao periódico internacional The New England Journal of Medicine.

Este manuscrito constitui a segunda etapa do projeto, voltada à análise de ancestralidade autossômica associada à progressão da fibrose hepática em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e esteatose hepática metabólica. O estudo amplia os achados clínico-epidemiológicos apresentados no primeiro artigo publicado na revista *Biomedicine*, integrando fatores genômicos, metabólicos e étnicos em um modelo analítico que busca compreender a variabilidade da fibrose hepática em uma população altamente miscigenada.

O texto integral do artigo encontra-se apresentado a seguir, conforme a versão submetida ao periódico.

Genomic Ancestry, Metabolic Dysfunction, and Hepatic Fibrosis in Brazilian Adults with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study

ABSTRACT

OBJECTIVE: To assess the association of genomic ancestry with hepatic fibrosis and steatosis severity in adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS: A cross-sectional study of 212 adults with T2DM and confirmed hepatic steatosis at a Brazilian university hospital (June 2022–February 2024). Genomic ancestry was quantified using informative genetic markers and expressed as percentages of European, African, and Native American ancestry. Hepatic fibrosis and steatosis were assessed using transient elastography (Fibroscan), controlled attenuation parameter (CAP), Fibrosis-4 Index (FIB-4), and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) score. Associations were tested using Mann-Whitney U and chi-square tests.

RESULTS: The cohort comprised 212 adults with T2DM (64.6% female; mean age 60.4 ± 9.9 years), with dyslipidemia (94.3%), hypertension (71.7%), and obesity (44.3%). European ancestry predominated ($56.5 \pm 27.0\%$), followed by African ($26.0 \pm 20.4\%$) and Native American ($17.5 \pm 16.2\%$). Advanced fibrosis ($\geq F3$) was present in 25.9% of these patients, with 74.5% having moderate-to-severe steatosis. Genomic ancestry showed no statistically significant associations with hepatic fibrosis or steatosis severity.

CONCLUSIONS: In highly admixed Brazilian cohorts with T2DM, metabolic dysfunction, rather than genomic ancestry, primarily determines the severity of hepatic disease, challenging current paradigms that emphasize genetic ancestry in disease risk assessment. Metabolic control should be prioritized over ancestry-based risk stratification, with significant implications for personalized MASLD management.

Keywords: genomic ancestry, MASLD, hepatic fibrosis, steatosis, type 2 diabetes

INTRODUCTION

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), previously known as non-alcoholic fatty liver disease, is the most prevalent chronic liver condition worldwide, affecting approximately 25% of the global population and up to 70% of individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM)[1]. This disease encompasses a range of conditions from simple steatosis to steatohepatitis and advanced fibrosis, and constitutes a significant risk factor for cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and cardiovascular mortality[2].

While insulin resistance and metabolic dysfunction are central to the pathophysiology of MASLD, emerging evidence indicates that genomic ancestry significantly influences disease susceptibility and progression[3,4]. Epidemiological data demonstrate pronounced ethnic differences in the prevalence and severity of MASLD, with higher rates observed among Hispanic individuals and lower rates among those of African ancestry, even after adjusting for obesity and metabolic comorbidities[5-7]. These disparities partially reflect the differential distribution of genetic variants associated with hepatic lipid accumulation and hepatocellular injury, as well as distinct patterns of lipid deposition and insulin sensitivity across populations[8,9].

Most longitudinal studies examining the bidirectional relationship between MASLD and T2DM have primarily concentrated on relatively homogeneous populations of European or Asian descent[10]. Recent findings from the ELSA-Brasil cohort, which included racially diverse participants, revealed that the association between hepatic steatosis and diabetes did not significantly differ across various racial and color groups[11]. To date, few studies have investigated these associations through the lens of genomic ancestry, a biologically grounded approach that provides a continuous, objective measurement of ancestral composition and addresses the limitations of self-reported race/ethnicity.

Brazil, with its large, admixed population derived from European, African, and Native American ancestry, presents a distinctive context for examining the interaction between genomic ancestry and metabolic factors in determining MASLD risk[12-14]. Elucidating these interactions may shed light on the mechanisms underlying ethnic disparities in hepatic and metabolic diseases and inform the development of personalized prevention and management strategies[15,16]. Additionally, the recently adopted term MASLD reflects the recognition that metabolic dysfunction, rather than absence of alcohol consumption, defines this disease entity.

Given the pressing need to identify modifiable metabolic risk factors for MASLD progression in diverse populations, this study sought to examine whether autosomal genomic ancestry independently influences hepatic fibrosis and steatosis severity in adults with T2DM, utilizing comprehensive non-invasive imaging-based assessment methods within a highly admixed Brazilian cohort.

METHODS

Study Design and Setting

This cross-sectional analytical study was conducted at the Endocrinology Outpatient Clinic of HU-UFMA (Federal University of Maranhão Teaching Hospital), Brazil, between June 2022 and February 2024. The study was approved by the Institutional Research Ethics Committee, and all participants provided written informed consent(CAAE: 51633521.2.0000.5086).

Study Population

We enrolled 212 adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and confirmed imaging-confirmed hepatic steatosis. Inclusion criteria included the following: age ≥ 18 years, T2DM diagnosis, and imaging-confirmed hepatic steatosis. Exclusion criteria included chronic viral hepatitis B or C, excessive alcohol consumption (>20 g/day for women and >30 g/day for men), hepatotoxic medication use, and other causes of chronic liver disease.

Data Collection

Clinical, demographic, and lifestyle information were collected via a standardized questionnaire, including age, sex, self-reported race/ethnicity, disease duration, physical activity (International Physical Activity Questionnaire), medication use, comorbidities, family history, smoking status, and alcohol consumption.

Anthropometric and Laboratory Measurements

Weight, height, body mass index (BMI), waist circumference, and hip circumference were measured using standard protocols. Laboratory parameters included hemoglobin A1C (high-performance liquid chromatography [HPLC]), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), complete blood count with platelet count, albumin, and lipid profile.

Hepatic Assessment

Hepatic fibrosis and steatosis severity were assessed using validated non-invasive methods: transient elastography (FibroScan, cutoffs $<F3$ vs. $\geq F3$), controlled attenuation parameter (CAP score, cutoffs $<S2$ vs. $\geq S2$), Fibrosis-4 Index (FIB-4), and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) score, calculated using standardized electronic medical calculators. These measurements were performed during a single clinic visit by trained operators using standardized protocols.

Genomic Ancestry Analysis

Autosomal genomic ancestry was estimated using informative ancestry markers and expressed as percentages of European, African, and Native American ancestry. For analytical purposes, ancestry percentages were treated as continuous variables (reported as means) and categorical variables (stratified by 25% intervals)

Statistical Analysis

A sample size of 212 participants was determined based on the availability of participants meeting the inclusion criteria during the study period from June 2022 to February 2024 (convenience sample). Data analysis was performed using R version 4.5.1 (R-CoreTeam, 2025) and GraphPad Prism version 10 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Continuous variables are presented as mean $\pm$ standard deviation and categorical variables as frequencies and percentages. Associations between ancestry percentages and hepatic fibrosis parameters were tested using the Student's t-test or Mann-Whitney U test, depending on the data distribution (Shapiro-Wilk test for normality). Comparisons between ordinal ancestry categories and fibrosis groups were performed using the chi-squared test or Fisher's exact test.. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

Demographic and Clinical Characteristics

The sample comprised 212 adults with T2DM (64.6% female; mean age 60.4 ± 9.9 years), as shown in **Table 1**. The majority were older than 60 years (54.8%) and self-identified as mixed-race/*pardo* (63.7%), followed by Black (20.8%) and White (15.5%). The mean diabetes duration was 12.2 ± 9.0 years. The most frequent comorbidities were dyslipidemia (94.3%), hypertension (71.7%), and obesity (44.3%). Men had mean BMI of 30.6 ± 4.8 kg/m²

and women 32.6 ± 5.7 kg/m². Approximately 38.7% of families lived on less than two minimum monthly wages.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Adults with Type 2 Diabetes Mellitus

Variables	Mean	±SD	n	%
Sex				
Male			75	35,4
Female			137	64,6
Age (years)	60.4	9,9		
≤40 years			6	2,8
41–50 years			23	10,8
51–60 years			67	31,6
>60 years			116	54,8
Self-reported race/ethnicity				
White			33	15,5
Black			44	20,8
Mixed/Pardo			135	63,7
Family income				
<2 minimum wages			82	38,7
2 to 5.9 minimum wages			105	49,5
≥ 6 minimum wages			25	11,8
Duration of T2DM (years)	12.2	9,0		
Lifestyle factors				
Former smoker			91	42,9
Former alcohol use			57	26,9
Comorbidities				
Dyslipidemia			200	94,3
Hypertension			152	71,7
Obesity			94	44,3
Neuropathy			74	34,9
Thyroid dysfunction			57	26,9
Osteopenia/osteoporosis			41	19,3
Retinopathy			34	16,0
Coronary artery disease			21	9,9
Chronic kidney disease			8	3,8
Anthropometric data (males)				
BMI (kg/m ²)	30.6	4,8		
Waist circumference (cm)	106	12,4		
Hip circumference (cm)	103	7,8		
Waist-to-hip ratio	1.03	0,08		
Neck circumference (cm)	40.5	2,8		
Anthropometric data (females)				
BMI (kg/m ²)	32.6	5,7		
Waist circumference (cm)	102	11,1		
Hip circumference (cm)	108	12,3		
Waist-to-hip ratio	0.94	0,08		
Neck circumference (cm)	35.7	2,8		

Abbreviations: SD = standard deviation; T2DM = type 2 diabetes mellitus; BMI = body mass index.

Hepatic Assessment

Hepatic assessment revealed substantial disease burden across multiple measures (Table 2). FibroScan analysis indicated that 25.9% of participants had advanced fibrosis (≥F3), while 74.1% were below this threshold. CAP score evaluation revealed severe steatosis

in 42.9% (S3), moderate steatosis in 31.6% (S2), mild steatosis in 17.9% (S1), and no steatosis in 7.5% of patients. 22.2% of participants had an FIB-4 score above the cutoff for significant fibrosis, whereas the NAFLD score indicated high-risk disease in 62.7% of individuals.

Table 2. Distribution of Hepatic Fibrosis and Steatosis Assessment Parameters

Variable	n	%
Fibroscan		
<F3	157	74.1
≥F3	55	25.9
CAP score		
No steatosis (S0)	16	7.5
Mild steatosis (S1)	38	17.9
Moderate steatosis (S2)	67	31.6
Severe steatosis (S3)	91	42.9
FIB-4 score		
Below cutoff	165	77.8
Above cutoff	47	22.2
NAFLD score		
< -1.455	79	37.3
≥ -1.455	133	62.7

Abbreviations: CAP = controlled attenuation parameter; FIB-4 = Fibrosis-4 Index; NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease score.

Genomic Ancestry Distribution

Genomic ancestry analysis revealed marked heterogeneity within this Brazilian cohort, reflecting the extensive admixture characteristic of the local population. European ancestry predominated (mean $56.5 \pm 27.0\%$), followed by African ($26.0 \pm 20.4\%$) and Native American ($17.5 \pm 16.2\%$) components. Most participants (60.9%) exhibited more than 50% European ancestry, whereas African and Native American proportions were more frequently distributed within lower ranges. These descriptive findings are presented in **Table 3**.

Figure 1 provides a visual summary of these results, illustrating the variability and overlap among ancestry components. The triplot (panel B) demonstrates extensive admixture across individuals, while panels A, C, and D depict individual ancestry percentages, mean $\pm$ standard deviation for each component, and the distribution by ordinal ancestry categories, respectively.

Table 3. Distribution of Autosomal Genomic Ancestry Percentages

Autosomal Ancestry	Mean	±SD	n	%
Mean ancestry percentagem				
European	56.5	27.0		
African	26.0	20.4		
Native American	17.5	16.2		
European ancestry categories				
≤25%			34	16.0
>25–50%			49	23.1
>50–75%			68	32.1
>75%			61	28.8
African ancestry categories				
≤25%			105	49.5
>25–50%			82	38.7
>50–75%			22	10.4
>75%			3	1.4
Native American ancestry categories				
≤25%			153	72.2
>25–50%			49	23.1
>50–75%			10	4.7
>75%			0	0

Abbreviations: SD = standard deviation.

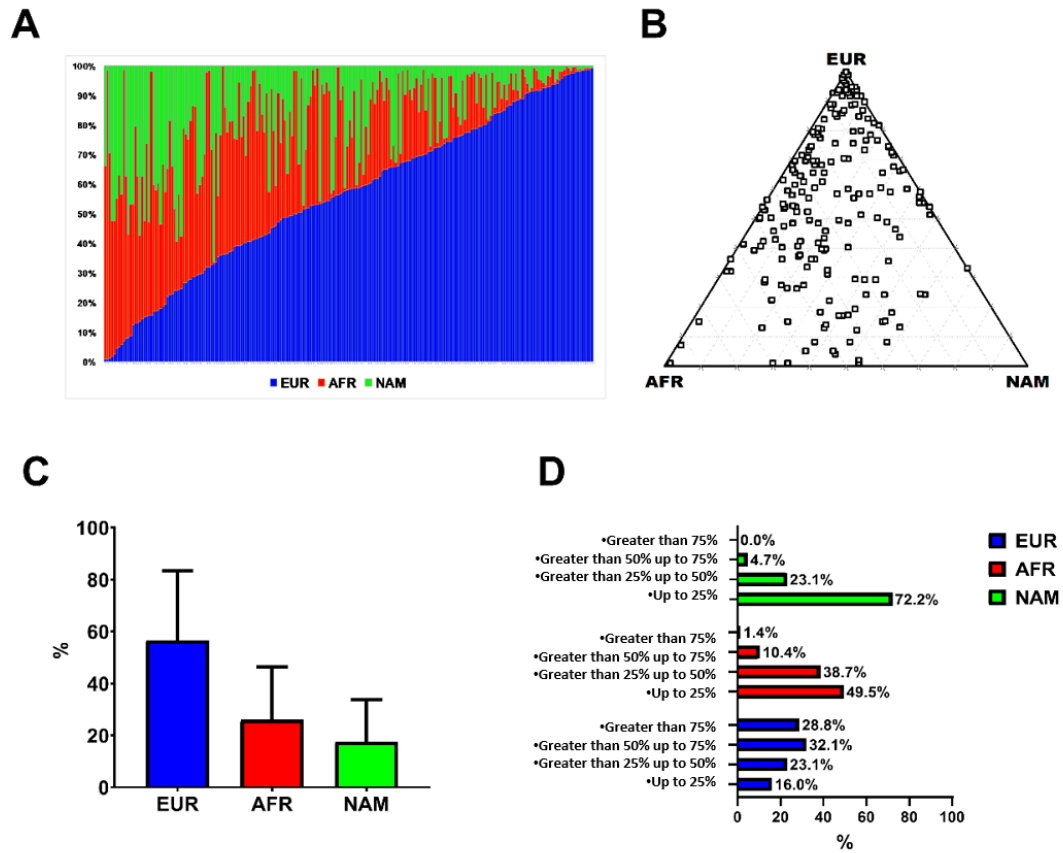


Figure 1. Descriptive analysis of autosomal genomic ancestry in the study population: (A) individual ancestry percentages for European, African, and Native American components; (B) triplot showing distribution of sample units according to ancestry composition; (C) mean $\pm$ standard deviation for each ancestry group; and (D) distribution by ordinal ancestry categories

Association Between Ancestry and Hepatic Parameters

The relationships between autosomal genomic ancestry and hepatic disease parameters were examined to determine whether the ancestry proportions previously described (see **Figure 1** and **Table 3**) were associated with hepatic fibrosis or steatosis severity.

Table 4 summarizes the statistical comparisons between ancestry components and hepatic assessment results obtained through FibroScan and controlled attenuation parameter (CAP). No statistically significant differences were observed when ancestry proportions were compared across fibrosis stages (European: $p = 0.549$; African: $p = 0.845$; Native American: $p = 0.490$) or steatosis grades (European: $p = 0.656$; African: $p = 0.346$; Native American: $p = 0.430$). Likewise, categorical analyses across ancestry strata showed no consistent trends related to fibrosis or steatosis severity.

Overall, these findings indicate that ancestry composition did not influence liver disease severity in this cohort, reinforcing the predominance of metabolic factors—such as obesity, dyslipidemia, and insulin resistance—over genomic ancestry in determining hepatic outcomes among adults with type 2 diabetes mellitus.

Table 4. Association between Autosomal Ancestry Percentages and Hepatic Fibrosis Parameters

Ancestry Percentile	Fibroscan		p-value	CAP		p-value
	<F3	≥F3		<S2	≥S2	
	Mean (±SD)	Mean (±SD)		Mean (±SD)	Mean (±SD)	
Mean percentages						
European	57.2	54.5	0.549	55.0	57.0	0.656
	(27.0)	(27.1)		(29.1)	(26.3)	
African	25.8	26.7	0.845	28.7	25.2	0.346
	(20.1)	(21.3)		(22.0)	(19.8)	
Native American	17.0	18.7	0.490	16.1	17.9	0.430
	(15.9)	(17.0)		(16.1)	(16.2)	
Ordinal category (%)						
European ancestry			0.618			0.728
≤25%	15.3	18.2		16.7	15.8	
>25 up to 50%	21.7	27.3		25.9	22.2	
>50 up to 75%	34.4	25.5		25.9	34.2	
>75%	28.7	29.1		31.5	27.8	
African ancestry			0.841			0.849
≤25%	49.0	50.9		44.4	51.3	
>25 up to 50%	40.1	34.5		42.6	37.3	
>50 up to 75%	9.6	12.7		11.1	10.1	
>75%	1.3	1.8		1.9	1.3	
Native American Ancestry			0.931			0.896
≤25%	72.0	72.7		74.1	71.5	
>25 up to 50%	23.6	21.8		22.2	23.4	
>50 up to 75%	4.5	5.5		3.7	5.1	

Abbreviations: SD = standard deviation; CAP = controlled attenuation parameter.

Note: There were no individuals with Native American ancestry above 75%; therefore, the highest quartile for this group was ">50% up to 75%".

DISCUSSION

In this cross-sectional study conducted with 212 adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), no statistically significant associations were observed between genomic ancestry and the severity of hepatic fibrosis or steatosis. The sample was predominantly female (64.6%), with high frequencies of dyslipidemia (94.3%), hypertension (71.7%), and obesity (44.3%), reflecting a clinical profile of substantial metabolic burden consistent with that described in populations of individuals with T2DM and MASLD [1–4]. Despite this characteristic metabolic background, the proportions of European (56.5%), African (26.0%), and Native American (17.5%) ancestry did not differ between groups with and without advanced fibrosis or severe steatosis.

These findings indicate that differences in liver disease severity in this cohort are unlikely to be explained by genomic ancestry composition. Instead, they may reflect the predominance of metabolic disturbances frequently observed in patients with T2DM and MASLD, as documented in previous investigations [5–9]. In highly admixed populations such as Brazil's, it is believed that the combination of obesity, insulin resistance, and dyslipidemia exerts a more pronounced effect on liver disease progression than the modest contributions of ancestry-related genetic variants [6–10].

Previous studies have demonstrated that specific genetic variants, including *PNPLA3*, *TM6SF2*, and *HSD17B13* polymorphisms, show different frequencies across populations and may influence susceptibility to hepatic steatosis and fibrosis [3,11,12]. However, these ancestry-related effects tend to be attenuated in admixed populations, where environmental and metabolic factors are highly prevalent [7,13]. The absence of association between ancestry and hepatic parameters observed in this study is consistent with international findings showing that metabolic overload plays a dominant role in the pathophysiology of MASLD across different ethnic and genomic backgrounds [6–9,14].

The high prevalence of obesity, dyslipidemia, and hypertension observed in this cohort also reflects the metabolic profile frequently reported in individuals with T2DM and MASLD [5,7,9]. These comorbidities are known to be associated with hepatic fat accumulation, inflammation, and fibrogenesis, which may contribute to the absence of detectable differences in fibrosis severity among ancestry groups [8,9].

The pathophysiology of MASLD is complex and likely involves multiple interactions among genetic, metabolic, and environmental determinants [1,3,6,14]. Although ancestry-

related genetic variants may contribute to individual susceptibility, the high metabolic burden typical of patients with T2DM may mask subtle genetic effects. This hypothesis reinforces the need for integrative studies combining genomic, metabolic, and lifestyle data to better understand the interactions among these factors [7,13,15].

From a methodological perspective, the use of transient elastography (FibroScan®) enabled a robust and noninvasive assessment of both liver stiffness measurement (LSM) and controlled attenuation parameter (CAP), providing quantitative estimates of hepatic fibrosis and steatosis [1,2,9]. Despite these advantages, the cross-sectional design limits causal inference, and the absence of direct analyses of specific genetic variants restricts more detailed mechanistic interpretation. Furthermore, the recruitment of patients from a single tertiary center may limit the generalizability of the results to other regions with different ancestry compositions or socioeconomic characteristics [1,5,7].

Future longitudinal and multi-omic studies will be essential to clarify the interactions among ancestry, metabolic characteristics, and fibrosis progression in admixed populations. The integration of genomic, transcriptomic, proteomic, and metabolomic data may elucidate the biological mechanisms underlying liver injury in MASLD [3,14,15].

In summary, the absence of statistically significant associations between genomic ancestry and hepatic fibrosis or steatosis suggests that, in highly admixed populations such as Brazil's, metabolic factors described in the literature likely play a more relevant role in the progression of liver disease among individuals with T2DM [5–9]. These findings reinforce the importance of prioritizing strict metabolic control and comprehensive clinical management in the care of patients with MASLD [7–9,13].

CONCLUSION

In this highly admixed Brazilian cohort with type 2 diabetes mellitus, autosomal genomic ancestry exerted only a limited influence on the severity of hepatic fibrosis and steatosis. In contrast, metabolic dysfunction, particularly obesity and dyslipidemia, showed the strongest associations with more advanced stages of liver disease. These findings emphasize that metabolic control, rather than ancestry-based risk stratification, should guide MASLD prevention and management strategies in patients with diabetes. The progression of liver disease appears to result from complex interactions among genetic, metabolic, and

socioenvironmental factors. Future investigations should adopt longitudinal designs with repeated assessments of metabolic parameters and hepatic measures, genome-wide association studies (GWAS) to identify ancestry-linked genetic variants influencing MASLD risk, and multi-omic approaches integrating genomic, proteomic, and metabolomic data to clarify the molecular pathways underlying metabolic control of hepatic disease progression in diverse populations.

REFERENCES

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis—2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-689.
2. Moreira RO, Valerio CM, Villela-Nogueira CA, et al. Brazilian evidence-based guideline for screening, diagnosis, treatment, and follow-up of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in adult individuals with overweight or obesity. *Arch Endocrinol Metab*. 2023;67:e230123.
3. Trépo E, Valenti L. Update on NAFLD genetics: from new variant discovery to clinical applications. *J Hepatol*. 2020;72(6):1196-1209.
4. GANCHEVA; RODEN.; CASTERA, 2024 VS, Cai Q, Rosenberg L, et al. Genetic and metabolic factors in metabolic-associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2023;164(2):189-207.
5. Rich NE, Oji S, Mufti AR, et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):198-209.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357.
7. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2020;69(3):529-538.
8. Watt KD, Talwalkar JA, O'Brien JM, et al. ASLD 2021 practice guidance on management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Hepatology*. 2021;74(5):2454-2469.
9. Stefan N, Cusi K. A global view on the epidemiology of metabolic-associated fatty liver disease. *JAMA*. 2022;327(19):1862-1874.
10. Li Y, et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes in Chinese population: Evidence from the Dongfeng-Tongji cohort study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174291.

11. Lopes AC, et al. Comparison of diabetes prediction based on metabolic dysfunction associated with hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease: the ELSA-Brasil study. *Cad Saude Publica*. 2023;40(11):e00217523. [in Portuguese]
12. Cardena MM, Ribeiro-dos-Santos AK, Santos S, et al. Assessment of genetic admixture in three population groups in Brazil. *Am J Phys Anthropol*. 2013;152(S257):91.
13. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CPMS, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil: clinical and histological profile. *Ann Hepatol*. 2014;13(3):340-346.
14. de Sousa Azulay R, et al. Genetic ancestry of a northeastern Brazilian population. *Am J Hum Biol*. 2021;33(3):e23502.
15. Riazi K, et al. Race and Ethnicity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative Review. *Hepatol Commun*. 2022;6(12):3217-3228.
16. Gaskins AJ, Masharani U, Sinha R, et al. Associations between dietary patterns and hepatic fibrosis in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(5):1212-1224.

7. CONCLUSÃO

Este estudo investigou os fatores associados à fibrose hepática em portadores de diabetes mellitus tipo 2 com esteatose hepática metabólica atendidos em um serviço de referência em endocrinologia no Nordeste do Brasil. De uma coorte inicial de 320 pacientes, 240 completaram a avaliação completa com elastografia transitória (primeiro eixo), e destes, 212 participantes também foram submetidos à análise de ancestralidade genômica (segundo eixo). O estudo foi estruturado de forma complementar, investigando tanto fatores clínico-epidemiológicos e laboratoriais quanto determinantes genômicos da fibrose hepática.

No primeiro eixo, com base nos 240 pacientes que realizaram elastografia transitória, demonstrou-se que fatores metabólicos se mantiveram como determinantes independentes de fibrose hepática avançada ($\text{LSM} \geq 8 \text{ kPa}$) mesmo após ajustes multivariados. Especificamente, sexo feminino, obesidade e níveis elevados de enzimas hepatocelulares (AST, ALT) e de colestase (GGT) foram identificados como preditores significativos, reforçando a importância da avaliação integral desses parâmetros na prática clínica. Os testes não invasivos FIB-4 e MAF-5 demonstraram boa acurácia diagnóstica, validando sua utilidade como ferramentas acessíveis e custo-efetivas para triagem de fibrose em cenários de saúde pública com recursos limitados.

No segundo eixo, a análise de ancestralidade genômica em 212 pacientes revelou que a população estudada apresenta distribuição heterogênea de componentes ancestrais (europeia 56,5%, africana 26,0%, nativa americana 17,5%). Contudo, a ancestralidade genômica não demonstrou associação significativa com a gravidade da fibrose ou da esteatose hepática, indicando que a disfunção metabólica prevalece como o principal determinante da progressão da doença em populações altamente miscigenadas, independentemente da composição genômica individual.

Em síntese, os achados reforçam que o controle metabólico rigoroso e a avaliação clínico-laboratorial adequada são fundamentais no manejo de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e esteatose hepática metabólica, com potencial para reduzir significativamente a morbimortalidade associada à doença hepática avançada. A integração de testes não invasivos de baixo custo e fácil aplicabilidade torna viável a identificação precoce de pacientes em risco elevado de fibrose avançada, mesmo em contextos de recursos limitados. Estudos longitudinais futuros, especialmente em populações miscigenadas, serão essenciais para elucidar os mecanismos de interação entre determinantes metabólicos e genômicos na progressão dessa

enfermidade e para identificar subgrupos que possam se beneficiar de abordagens personalizadas de manejo e acompanhamento.

REFERÊNCIAS

ABENAVOLI, L. et al. The Mediterranean diet in the management of non-alcoholic fatty liver disease. **Reviews on Recent Clinical Trials**, v. 13, n. 4, p. 256–263, 2018.

ABEYSEKERA, K. W. et al. Implementation of a liver health check in people with type 2 diabetes. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, n. 1, p. 83–91, 2024.

AJMERA, V. et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. **Journal of Hepatology**, v. 78, p. 471–478, 2023.

AMERNIA, B. et al. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for assessing hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. **BMC Gastroenterology**, v. 21, p. 1–7, 2021.

ARCHER, A. J. et al. EASL clinical practice guidelines: non-invasive liver testing to assess the severity and prognosis of liver disease. **Topics in Gastroenterology**, v. 13, n. 5, p. 436–449, 2022.

ARCIELLO, M.; GORI, M. Heavy metals and metabolic syndrome: a review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 11, p. 1891, 2019.

BAMBHA, K. et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 55, p. 769–780, 2012. DOI: 10.1002/hep.24726.

BELFORT-DEAGUIAR, R.; LOMONACO, R.; CUSI, K. Approach to the patient with nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 108, p. 483–495, 2023.

BYRNE, C. D.; TARGHER, G. How should endocrinologists diagnose and treat non-alcoholic fatty liver disease? **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 10, n. 7, p. 478–480, 2022.

CAO, L. et al. Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 22, n. 1, p. 101, 2024.

CARDENA, M. M. et al. Assessment of the relationship between self-reported ethnicity, mitochondrial haplogroups, and genomic ancestry in Brazilian individuals.. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e62005, 2013.

CARNAÚBA JUNIOR, D. et al. Elastografia hepática: guia prático. 1. ed. São Paulo: CRT DST/Aids, 2020. 1 MB; PDF.

CASTERA, L.; CUSI, K. Diabetes and cirrhosis: current concepts on diagnosis and management. **Hepatology**, v. 77, n. 6, p. 2128–2146, 2023.

CASTERA, L.; RINELLA, M. E.; TSOCHATZIS, E. A. Noninvasive assessment of liver fibrosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 392, n. 15, p. 1442–1456, 2025.

CAVALCANTE, L. N. et al. Genetic ancestry analysis in non-alcoholic fatty liver disease patients from Brazil and Portugal. **World Journal of Hepatology**, v. 7, n. 10, p. 1389–1396, 2015.

CAVALCANTE, L. N. et al. African genetic ancestry is associated with lower frequency of PNPLA3 G allele in non-alcoholic fatty liver in an admixed population. **Annals of Hepatology**, v. 17, n. 5, p. 789–796, 2018.

CHAKRAVARTHY, M. V.; WADDELL, T.; BANERJEE, R.; GUESS, N. Nutrition and non-alcoholic fatty liver disease: current perspectives. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 49, n. 1, p. 63–94, 2020.

CIARDULLO, S.; MONTI, T.; PERSEGHIN, G. High prevalence of advanced liver fibrosis assessed by transient elastography among U.S. adults with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 44, p. 519–525, 2021.

CIARDULLO, S.; MANTOVANI, A.; MORIERI, M. L.; MURACA, E.; INVERNIZZI, P.; PERSEGHIN, G. Impact of MASLD and MetALD on clinical outcomes: a meta-analysis of preliminary evidence. **Liver International**, v. 44, n. 8, 2024.

COREY, K. E.; CHALASANI, N. The role of diet and nutrition in the management of nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 10, p. 611, 2018.

CORRÊA, M. M. et al. The ability of waist-to-height ratio to identify health risk. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, p. 66, 2019.

CUSI, K. Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 43, n. 2, p. 275–279, 2020.

CUSI, K. et al. American Association of Clinical Endocrinologists clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). **Endocrine Practice**, v. 28, n. 5, p. 528–562, 2022.

DE SOUSA AZULAY, R. S. et al. Genetic ancestry inferred from autosomal and Y chromosome markers and HLA genotypes in type 1 diabetes from an admixed Brazilian population. 2021.

EDDOWES, P. J. et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 156, n. 6, p. 1717–1730, 2019.

ESLAM, M.; VALENTI, L.; ROMEO, S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. **Journal of Hepatology**, v. 68, p. 268–277, 2018.

ESLAM, M. et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. **Journal of Hepatology**, v. 73, n. 1, p. 202–209, 2020.

ESTES, C.; RAZAVI, H.; LOOMBA, R.; YOUNOSSI, Z.; SANYAL, A. J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. **Hepatology**, v. 67, n. 1, p. 123–133, 2018.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL); EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD); EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY (EASO). Clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). **Journal of Hepatology**, v. 1, p. 1–51, jul. 2024.

FALLATAH, H. I.; AKBAR, H. O.; FALLATAH, A. M. Fibroscan compared to FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio for assessment of liver fibrosis in Saudi patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatitis Monthly**, v. 16, n. 7, 2016.

FDA - FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA Approves Tirzepatide (Zepbound) for Chronic Weight Management, 2023. Disponível em: <<https://www.fda.gov/news-events>>. Acesso em: 3 nov. 2025.

FDA- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA Approves Treatment for Serious Liver Disease Known as ‘MASH’, 2025. Disponível em: <<https://www.fda.gov/news-events>>. Acesso em: 3 nov. 2025.

FERGUSON, D.; FINCK, B. N. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 17, n. 8, p. 484–495, 2021.

FOULDS, C. E.; TONTONOZ, P. Endocrine-disrupting chemicals and fatty liver disease. **Hepatology**, v. 68, n. 5, p. 2079–2090, 2018.

GANCHEVA, S.; RODEN, M.; CASTERA, L. Diabetes as a risk factor for MASH progression. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 212, 2024.

GARVEY, W. T. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. **Endocrine Practice**, v. 22, supl. 3, p. 1–203, 2016.

GASTALDELLI, A.; CUSI, K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: mechanisms and treatment options. **Journal of Hepatology**, v. 1, n. 4, p. 312–328, out. 2019.

GEORGE, E. S. et al. Practical dietary recommendations for the prevention and management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. **Hepatology Communications**, v. 2, n. 9, p. 1205–1221, 2018.

GIOLO, S. R. et al. Estrutura genética da população urbana brasileira revela alto grau de mistura. **European Journal of Human Genetics**, v. 20, n. 1, p. 111–116, 2012.

GODOY-MATOS, A. et al. Doença hepática gordurosa metabólica (DHGM). In: BERTOLUCI, M. (Ed.). Diretrizes da SBD. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022.

GOFTON, C.; UPENDRAN, Y.; ZHENG, M. H.; GEORGE, J. MAFLD: how is it different from NAFLD? **Clinical and Molecular Hepatology**, v. 29, supl., p. S17–S31, 2022.

GOMES, M. B. et al. Self-reported color-race and genomic ancestry in an admixed population: a contribution of a nationwide survey in patients with type 1 diabetes in Brazil. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 140, p. 245–252, 2018.

GULATI, R.; MOYLAN, C. A.; WILDER, J.; WEGERMANN, K. Racial and ethnic disparities in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. **Metabolism and Target Organ Damage**, v. 4, n. 2, 2024.

HAGSTRÖM, H.; VESSBY, J.; EKSTEDT, M.; SHANG, Y. 99% dos pacientes com NAFLD atendem aos critérios MASLD e a história natural é, portanto, idêntica. **Journal of Hepatology**, v. 80, n. 2, p. e76–e77, 2024.

HE, K. et al. The role of environmental pollutants in non-alcoholic fatty liver disease. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 34, p. 42369–42381, 2020.

HUANG, Q.; ZOU, X.; WEN, X.; ZHOU, X.; JI, L. NAFLD or MAFLD: which has closer association with all-cause and cause-specific mortality? Results from NHANES III. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. e693507, 2021.

HUH, Y.; CHO, Y. J.; NAM, G. E. Recent epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, v. 31, p. 17–27, 2022.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF, 2006.

ISAACS, S. Nonalcoholic fatty liver disease. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 52, n. 1, p. 149–164, 2023.

JASTREBOFF, Ania M. *et al.* Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 3, p. 205–216, 21 jul. 2022.

KAMATA, Y. et al. Periodontal treatment and usual care for nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter, randomized controlled trial. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 13, p. e00520, 2022.

KANWAL, F. et al. Preparing for the NASH epidemic: a call to action. **Metabolism**, p. 154822, 2021.

KIM, K. S. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and all cause death in patients with type 2 diabetes mellitus: nationwide population-based study. **BMJ**, v. 384, p. e076388, 2024.

KIVIMÄKI, M. et al. Índice de massa corporal e risco de multimorbidade complexa relacionada à obesidade: um estudo observacional multicoorte. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 10, n. 4, p. 253–263, 2022.

KOZLITINA, J.; SMAGRIS, E.; STENDER, S. et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. **Nature Genetics**, v. 46, p. 352–356, 2014.

LAZARUS, J. V. et al. A global action agenda for turning the tide on fatty liver disease. **Hepatology**, v. 79, n. 2, p. 502–523, 2024.

LEE, D. H.; JACOBS JR, D. R. Persistent organic pollutants and type 2 diabetes: a critical review of the epidemiological literature. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 3, n. 6, p. 469–484, 2015.

LI, Y.; ZHANG, X.; WANG, L. et al. Lipids in health and disease. **Lipids in Health and Disease**, v. 23, p. 117, 2024.

LIN, S. S.; KELSEY, J. L. Use of race and ethnicity in epidemiologic research: concepts, methodological issues, and suggestions for research. **Epidemiologic Reviews**, v. 22, n. 2, p. 187–202, 2000.

LISBOA, C. S. et al. PNPLA3 and TM6SF2 polymorphisms in Brazilian patients with non-alcoholic fatty liver disease. **World Journal of Hepatology**, v. 12, n. 10, p. 792–806, 26 out. 2020.

LONG, M. T. et al. Hepatic fibrosis associates with multiple cardiometabolic disease risk factors: the Framingham Heart Study. **Hepatology**, v. 73, n. 2, p. 548–559, 2021.

LÓPEZ TÓRREZ, S. M. et al. Accuracy of prognostic serological biomarkers in predicting liver fibrosis severity in people with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a meta-analysis of over 40,000 participants. **Frontiers in Nutrition**, v. 11, p. 1284509, 2024.

LUDWIG, J.; VIGGIANO, T. R.; MCGILL, D. B.; OH, B. Nonalcoholic steatohepatitis: experiences from the Mayo Clinic with a previously unnamed disease. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 55, n. 7, p. 434–438, jul. 1980.

- LYRA, R. et al. Prevalência de diabetes melito e fatores associados em população urbana adulta de baixa escolaridade e renda do sertão nordestino brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 54, p. 560–566, 2010.
- MACHADO, M. V. et al. PNPLA3 gene polymorphism in Brazilian patients with type 2 diabetes: ¿a prognostic marker beyond liver disease? **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 29, n. 10, p. 965–971, 2019.
- MANA, N. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in long-term type 2 diabetes: role of rs738409 PNPLA3 and rs499765 FGF21 polymorphisms and serum biomarkers. **Molecules**, v. 27, n. 10, p. 3193, 17 maio 2022.
- MANTA, F. S. et al. Analysis of genetic ancestry in the admixed Brazilian population from Rio de Janeiro using 46 autosomal ancestry-informative indel markers. **Annals of Human Biology**, v. 40, p. 94–98, 2013.
- MARJOT, T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: current concepts in etiology, outcomes, and management. **Endocrine Reviews**, v. 41, n. 1, p. 66–117, 2020.
- MAZO, D. F. et al. Validation of PNPLA3 polymorphisms as risk factors for NAFLD and liver fibrosis in an admixed population. **Annals of Hepatology**, v. 18, n. 5, p. 466–471, 2019.
- MIAO, L.; TARGHER, G.; BYRNE, C. D.; CAO, Y. Y.; ZHENG, M. H. Current status and future trends of the global burden of MASLD. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 35, n. 5, p. 400–413, 2024.
- MÓZES, F. E. et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. **Gut**, v. 71, n. 5, p. 1006–1019, 2022.
- MUSSO, G.; GAMBINO, R.; CASSADER, M.; PAGANO, G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. **Annals of Medicine**, v. 43, n. 8, p. 617–649, 2011.
- NAUCK, Michael A.; D’ALESSIO, David A. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regaining glycaemic control and body weight reduction. **Cardiovascular Diabetology**, v. 21, n. 1, p. 169, 1 set. 2022.
- NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, v. 403, n. 10431, p. 1027–1050, 2024.
- NEMERA, M.; OSMAN, F.; SAID, A. Dietary macro and micronutrients associated with MASLD: analysis of a national US cohort database. **Journal of Nutrition and Health**, v. 12, n. 4, p. 123–135, 2024.

- PARRA, F. C. et al. Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, p. 177–182, 2003.
- PERRY, R. J.; SAMUEL, V. T.; PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, v. 510, p. 84–91, 2014.
- PANGANIBAN, J. *et al.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in children with obesity: An Obesity Medicine Association (OMA) and expert joint perspective 2025. **Obesity Pillars**, v. 14, p. 100164, jun. 2025.
- POPOV, J. et al. Implications of microbiota and immune system in development and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. **Nutrients**, v. 16, n. 11, p. 1668, 29 maio 2024.
- POWELL, E. E.; WONG, V. W.; RINELLA, M. E. Non-alcoholic fatty liver disease. **The Lancet**, v. 397, n. 10290, p. 2212–2224, 2021.
- QUEK, J. et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 8, p. 20–30, 2023.
- RICH, N. E. et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 2, p. 198–210, 2018.
- RINELLA, M. E. et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. **Annals of Hepatology**, p. 101133, 2023.
- RINELLA, M. E. et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 77, p. 1797–1835, 2023.
- RINELLA, M. E.; SOOKOIAN, S. From NAFLD to MASLD: updated naming and diagnosis criteria for fatty liver disease. **Journal of Lipid Research**, v. 65, n. 1, 2024.
- ROMERO-GÓMEZ, M.; ZELBER-SAGI, S.; TRENELL, M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. **Journal of Hepatology**, v. 67, n. 4, p. 829–846, 2017.
- ROULOT, D. et al. Concomitant screening for liver fibrosis and steatosis in French type 2 diabetic patients using Fibroscan. **Liver International**, v. 37, n. 12, p. 1897–1906, 2017.
- SAMJI, N. S. et al. Racial disparities in diagnosis and prognosis of nonalcoholic fatty liver disease. **Clinical Liver Disease**, v. 16, n. 2, p. 66–72, 2020. DOI: 10.1002/cld.948.
- SAMSON, S. L. et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm–2023 update. **Endocrine Practice**, v. 29, n. 5, p. 305–340, 2023.
- SERFATY, L. Management of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in real life. **Liver International**, v. 38, n. 1, p. 52–55, 2018.

SHEKA, A. C. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. **JAMA**, v. 323, n. 12, p. 1175–1183, 2020.

SILVA JÚNIOR, W. S. et al. Doença hepática esteatótica metabólica (DHEM). Diretriz oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Rio de Janeiro: SBD, 2024.

SILVA, L. C. M. et al. Análise da elastografia por ultrassonografia em pacientes com esteatose hepática. **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 1, p. 47–55, jan./fev. 2020.

SINGAL, A. et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies.. **PLoS Medicine**, 2020.

SMITH, J.; JOHNSON, M.; WANG, L. The role of dietary cholesterol in the prevalence of metabolic dysfunction associated with steatotic liver disease. **Hepatology Communications**, v. 8, n. 2, p. 123–135, 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (SBH). Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica. São Paulo: SBH, 2015.

SOUZA, A. M. D. et al. A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. **Genetics and Molecular Biology**, v. 42, p. 495–508, 2019.

STEFAN, N.; CUSI, K. A global view of the interaction between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. **Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 10, p. 284–296, 2022.

TARGHER, G.; LONARDO, A.; BYRNE, C. D. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, p. 99–114, 2018.

TAYLOR, R. S. et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 158, n. 6, p. 1611–1625, 2020.

WAHLANG, B. et al. The environmental chemicals and non-alcoholic fatty liver disease. **Current Environmental Health Reports**, v. 6, n. 1, p. 1–15, 2019.

WATT, M. J.; MIOTTO, P. M.; DE NARDO, W.; MONTGOMERY, M. K. The liver as an endocrine organ—linking NAFLD and insulin resistance. **Endocrine Reviews**, v. 40, p. 1367–1393, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: 19 set. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization; 2008. Disponível

em: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/. Acesso em: 19 set. 2024.

XU, R.; PAN, J.; ZHOU, W.; JI, G.; DANG, Y. Recent advances in lean NAFLD. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 153, p. 113331, 2022.

YOUNOSSI, Z. M. et al. Global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Hepatology**, v. 71, p. 793–801, 2019.

ZELBER-SAGI, S.; MOORE, B. J. Practical lifestyle management of nonalcoholic fatty liver disease for busy clinicians. **Diabetes Spectrum**, v. 37, p. 39–47, 2024.

APÊNDICES

APÊNDICE A- TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DIRETRIZES CONTIDAS NA RESOLUÇÃO CNS No466/2012 - MS

O Sr(a) _____ está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem como nome: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E METABÓLICAS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA ASSOCIADA A DISFUNÇÃO METABÓLICA NO AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA E HEPATOLOGIA DO HUUFMA.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar as características clínicas e metabólicas dos pacientes com o diagnóstico de Diabetes Mellitus associado com Doença Hepática Gordurosa não alcoólica atendidos no ambulatório de Endocrinologia e Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA/ EBSERH). Se concordar em participar da pesquisa, você terá que se submeter a uma coleta de sangue. Será coletado 5-10 mL de sangue (de 1 a 3 colheres de chá de sangue). Essa amostra de sangue será analisada com a finalidade de observar o controle do diabetes, do triglicerídeo e frações do colesterol e avaliação da função do fígado.

O exame de sangue ao qual será submetido é um procedimento sem riscos e com possíveis desconfortos: sangramento, manchas roxas, tontura, desmaio, infecção no local do furo da agulha. Os exames serão coletados por profissionais de saúde treinados para evitar esses desconfortos e os pacientes terão assistência médica oferecida pela instituição e pelos responsáveis pela pesquisa em caso de danos à saúde em qualquer fase da pesquisa. O resultado dos exames será enviado aos pesquisadores do estudo. Se você quiser, peça uma cópia do resultado aos responsáveis pela pesquisa. O médico do estudo fornecerá a você informações relevantes à sua saúde e o aconselhará nas próximas etapas, nesse caso pode ser que seja necessário coletar amostras extras de sangue. Seus dados serão sempre mantidos em sigilo.

A pesquisa terá duração de 05 anos, com o término previsto para outubro de 2026. Os seus dados serão coletados de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo. Os seus dados serão coletados através da consulta do seu prontuário e dos exames coletados durante a pesquisa. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa. Você terá acesso aos dados e resultados da pesquisa a qualquer momento. Não haverá nenhum gasto com a sua participação no estudo e as consultas serão totalmente gratuitas, não recebendo nenhuma cobrança com o que será realizado. Você também não receberá nenhum pagamento com a sua participação, entretanto contribuirá para a melhoria do seu tratamento e de outros pacientes.

Durante e após a pesquisa você terá contato direto e permanente com os pesquisadores. Qualquer dúvida você pode procurar a Dra Joana D’Arc Matos França de Abreu, pelo telefone (98) 2109-1095 no Hospital Universitário, que prestará assistência médica imediata e integral a todos os participantes da pesquisa.

A participação nesta pesquisa não gera ganhos ou prejuízos financeiros aos participantes da pesquisa. Não gera nenhuma espécie de indenização. Todo atendimento ao paciente terá

seguimento em seu retorno às consultas ambulatoriais com assistência integral e gratuita para quaisquer necessidades advindas.

Quando o voluntário ou o seu representante legal forem analfabetos, o Termo de Consentimento será lido na frente de uma testemunha imparcial, sem envolvimento direto com o projeto de pesquisa. Esta pessoa assinará o documento certificando que todas as informações foram dadas ao voluntário ou ao seu representante legal, e que as perguntas suscitadas pelos mesmos foram amplamente esclarecidas pelo pesquisador.

Não se aplica a participantes inconscientes, pois os mesmos não entrarão na pesquisa. Sua participação é voluntária, isto é, a qualquer momento você pode recusar-se ou desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que forneceu os seus dados, como também no tratamento médico que o Sr (a) já realiza neste serviço.

Havendo uma confirmação livre e espontânea em aceitar a participar como voluntário (a), você deverá assinar ao final deste documento, em duas vias. Uma das vias ficará com você e a outra via permanecerá com o pesquisador responsável.

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA). O Comitê de Ética em Pesquisa é composto por um grupo de diferentes profissionais e membros da sociedade que avaliam um estudo para julgar se ele é ético e atende às exigências da Resolução No 466 de 12 de dezembro de 2012 para garantir a proteção dos participantes. O endereço do CEP do HUUFMA é Rua Barão de Itapary, 227, 4o andar, Centro, São Luís-MA, CEP: 65020-070, tel: (98) 2109- 1250 E-mail: cep@huufma.br.

Desde já agradecemos

O pesquisador responsável, que também assina esse documento, compromete-se a conduzir a pesquisa de acordo com o que preconiza a Resolução 466/12 de 12/06/2012, que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes da pesquisa.

Este TCLE deverá ser rubricado em todas as suas páginas e assinado ao término do documento pelo convidado a participar da pesquisa ou seu representante legal e o pesquisador responsável ou membro da equipe nos campos designados.

Pesquisador responsável: Joana D’Arc Matos França de Abreu
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227, Centro
Tel: (98) 2109-6483
Comitê de Ética e Pesquisa – HUUFMA
Rua Barão de Itapary, 227, 4o Andar, Centro – São Luis – MA
CEP: 65020-070
Tel: (98) 2109-1250
E-mail: cep@ufma.br

Eu, _____,
RG no _____ declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE
CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar como voluntário do estudo
proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer
punição ou constrangimento.

Assinatura do Participante

São Luís, ____ de _____ de 20 ____

APÊNDICE B- Questionário / Instrumento de coleta de dados

DATA: ____ / ____ / ____.

PRONTUÁRIO: ____

TELEFONE: _____

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____ / ____ / ____ IDADE: ____ ANOS

SEXO: ____ COR AUTORREFERIDA: _____.

TEMPO DE DURAÇÃO DO DM2: ____ ANOS

PROFISSÃO: _____.

NATURALIDADE: _____.

AMP:	
☐	HAS: (0) não (1) sim
☐	IRC: (0) não (1) sim
☐	DVP: (0) não (1) sim
☐	AVC: (0) não (1) sim
☐	DAC: (0) não (1) sim
☐	TIREOIDEOPATIA: (0) não (1) sim
☐	ICC: (0) não (1) sim
☐	GOTA: (0) não (1) sim
☐	OBESIDADE: (0) não (1) sim
☐	PANCREATITE: (0) não (1) sim
☐	MENOPAUSA: (0) não (1) sim
☐	DISLIPIDEMIA: (0) não (1) sim
☐	OUTRAS:
☐	ANTECEDENTES CIRÚRGICOS (0) não (1) sim

AMF:	
☐	DM: (0) não (1) sim
☐	HAS: (0) não (1) sim
☐	IRC: (0) não (1) sim
☐	DVP: (0) não (1) sim
☐	AVC: (0) não (1) sim
☐	DAC: (0) não (1) sim
☐	TIREOIDEOPATIA: (0) não (1) sim
☐	ICC: (0) não (1) sim
☐	GOTA: (0) não (1) sim
☐	OBESIDADE: (0) não (1) sim
☐	PANCREATITE: (0) não (1) sim
☐	DISLIPIDEMIA : (0) não (1) sim
☐	CIRROSE HEPÁTICA: (0) não (1) sim
☐	OUTRAS:

HSV:

TABAGISMO: (0) não (1) sim

Tempo: _____ Carga tabágica: _____ maços/ano

ETILISMO: (0) não (1) sim

4.12 Etilismo	Etilista Ex- etilista (Pular para 4.14 e deixar cassela 4.13 em branco) Não etilista (Pular para 4.14 e deixar cassela 4.13 em branco)	
---------------	--	----------------------

4.13 Se etilista, descrever o total de unidades (U) por semana e classificar o etilismo de acordo com a tabela abaixo	A. Total de unidades por semana _____ _____ _____ _____	B. Classificação do etilismo (1) Etilista leve (2) Etilista moderado (3) Etilista grave	A. B.
---	---	--	---

Classificação do etilismo
Segundo a OMS

Etilista: consumo de pelo menos 1 unidade de qualquer bebida alcoólica por dia no último ano
Ex etilista: já consumiu bebida alcoólica, mas parou no último ano
Não etilista: nunca consumiu bebida alcoólica na frequência do etilista

Classificação de Etilismo segundo OMS	Leve	Homem 1 lata de cerveja/dia ou 2 taças de vinho/dia ou 1 dose de destilado/dia Total: 21U/semana	Mulher 1 lata de cerveja/dia ou 2 taças de vinho/dia ou ½dose de destilado/dia Total: 14U/semana
1 U de álcool = 10g	Moderado	2 a 4 latas de cerveja/dia ou 2 a 6 taças de vinho/dia ou 1 a 3 doses de destilado/dia Total: 22-50 U/semana	1 a 3 latas de cerveja/dia ou 1 a 5 taças de vinho/dia ou ½ a 2 e ½ doses de destilado/dia Total: 15-35 U/semana
= 350ml de cerveja = 90ml de vinho = 50ml de destilado	Grave	> 4 latas de cerveja/dia ou > 6 taças de vinho/dia ou > 3 doses de destilado/dia Total: > 51 U/semana	> 3 latas de cerveja/dia ou > 5 taças de vinho/dia ou > 2 e ½ doses de destilado/dia Total: >36 U/semana

ATIVIDADE FÍSICA: (0) não (1) sim

Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não

Quantas horas você trabalha por dia: _____

De forma geral sua saúde está:

() Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Para responder as questões lembre-se que:

atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar mais intensamente do que o normal

atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar um pouco mais intensamente do que o normal

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, por exemplo: correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, fazer serviços domésticos pesados em casa, ou qualquer atividade que faça você suar BASTANTE ou aumentem MUITO sua respiração ou frequência cardíaca: _____ dias por semana () Nenhum

2a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, por exemplo: pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumentem moderadamente respiração ou frequência cardíaca: (POR FAVOR NAO INCLUA CAMINHADA). _____ dias por semana () Nenhum

2b. Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia? _____ horas _____ minutos

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício? _____ dias por semana () Nenhum

3b. Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta caminhando par dia? _____ horas _____ minutos

4a. Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo por dia você fica sentado em um dia na semana ? _____ horas _____ minutos

Quanto tempo por dia você fica sentado em um dia no final de semana ? _____ horas _____ minutos

DIETA ORIENTADA POR NUTRICIONISTA: (0) não (1) sim

ADESÃO A DIETA: (0) não (1) sim Nota (de 0 a 10): _____

EXAME FÍSICO:

PESO: _____ kg ALT: _____ cm; IMC: _____ kg/m²

() NORMAL () SOBREPESO () OBESO

CIRC ABD _____ cm () normal () aumentada

ICQ: _____

CIRC ESTATURA: _____

ACANTOSE: (0) não (1) sim

MEDICAMENTOS:

Diuréticos: (0) não (1) sim Qual? ____

Betabloqueadores: (0) não (1) sim Qual? ____

Anticoncepcionais/TRH: (0) não (1) sim Qual? ____

Corticosteróides: (0) não (1) sim Qual? ____

Anabolizantes (0) não (1) sim Qual? ____

Hipolipemiantes: (0) não (1) sim Qual? ____

Metformina: (0) não (1) sim Qual? ____

Glitazonas: (0) não (1) sim Qual? ____

Glinidas: (0) não (1) sim Qual? ____

Sulfoniluréias: (0) não (1) sim Qual? ____

Insulinas: (0) não (1) sim Qual? ____

I-SGLT2 (0) não (1) sim Qual? ____

A- GLP1 (0) não (1) sim Qual? ____

I-DPP4 (0) não (1) sim Qual? ____

Outros: _____

EXAMES:

DATA/ LAB					
HbA1c		AST		Não HDL	
INSULINA		ALT		FERRITINA	
COL		ALB		Glicemia	
HDL		AFP		GGT	
LDL		PLQ			
TRI		HB			

ESCORE DE FIBROSE HEPÁTICA

FIB-4				
NAFLD				

HOMA				
------	--	--	--	--

Resultado da Elastografia

--	--	--	--

ANEXOS:

ANEXO A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E METABÓLICAS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA ASSOCIADA A DISFUNÇÃO METABÓLICA NO AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA E HEPATOLOGIA DO HUUFMA

Pesquisador: JOANA D ARC MATOS FRANCA DE ABREU

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 51633521.2.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.216.774

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1791900. Datado de 24/01/22).

1. INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome de comprometimento do metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas, causada pela ausência de secreção de insulina ou por redução da sensibilidade dos tecidos à insulina, caracterizada pelo excesso de glicose no sangue (SBD, 2007). DM2 é considerado um dos principais agravos em saúde pública no Brasil, independente do grau de desenvolvimento socioeconômico da população (OLIVEIRA, 2001). Uma epidemia de DM2 está em curso e estima-se que aproximadamente dois terços dos pacientes diabéticos desenvolverão doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (SBD 2015; XU et al., 2015; KZAN et al., 2015; SHEKA et al, 2020). A Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) atualmente é a causa mais comum de doença hepática crônica e caracteriza-se pela infiltração gordurosa do fígado (esteatose), que pode ser diagnosticada em exames por imagem, podendo ou não estar associada às alterações inflamatórias e fibrose (esteatohepatite) diagnosticada pela biópsia hepática, e pode

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

UF: MA

Município: SAO LUIS

CEP: 65.020-070

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br

evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (SBH, 2015; CHALASANI et al., 2018; MARJOT et al. 2020; ESLAM et al., 2020; GODOY-MATOS, JÚNIOR, VALERIO, 2020 ; CUSI, 2020). A DHGNA ocorre em indivíduo sem história de ingestão significativa de álcool, que não apresentem outra doença hepática que possa justificar a esteatose (YOUNOSSI et al., 2019; ANSTEE, TARGHER, DAY, 2013; PALLAYOVA, TAHERI, 2014; CUSI, 2020). Na maioria dos casos está associada a distúrbios metabólicos e cardiovasculares, como DM2, obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial, dislipidemia e é frequentemente reconhecida como a manifestação hepática da síndrome metabólica e constitui a doença hepática mais frequente no mundo. (BUZZETTI, PINZANI, TSOCHATZIS, 2016; SBH, 2015; LEONI et al., 2018; GODOY-MATOS, JÚNIOR, VALERIO, 2020; YOUNOSSI et al., 2019; ANSTEE, TARGHER, DAY, 2013; PALLAYOVA, TAHERI, 2014; CUSI, 2020). Especialistas de 22 países se reuniram para propor uma nova nomenclatura para doença hepática gordurosa não alcoólica: doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica (Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease — MAFLD — em inglês). O objetivo desta mudança de terminologia é incluir critérios diagnósticos "positivos", evitando que uma doença tão prevalente tenha seu diagnóstico baseado em critérios de exclusão, reduzindo a estigmatização associada à terminologia "não alcoólica". (FOUAD Y, et al. 2020). A DHGNA tem componente hereditário e os fatores ambientais podem também afetar a expressão de genes, induzindo o ganho de peso e quando ultrapassa o limite de capacidade de expansão do tecido adiposo subcutâneo há um aumento dos ácidos graxos livres (AGL) e inicia a mobilização destes AGL, resultando em deposição de gordura visceral e ectópica (POWEL; WONG; RINELLA, 2021). O músculo é um dos locais de depósito ectópico de gorduras com aumento da resistência à insulina (RI), o que facilita a lipólise e o aumento do fluxo de AGL para o fígado, induzindo RI hepática, aumentando a produção de glicose, lipogênese hepática "novo", liberação de VLDL, aterogênese e dislipidemia. Os AGL transbordam para o pâncreas, causando disfunção das células por lipotoxicidade, hiperglicemia e diabetes (GASTALDELLI, ; CUSI, 2019). O aumento da gordura hepática também promove a resistência hepática ao glucagon sobre o metabolismo dos aminoácidos. O tecido adiposo disfuncional pode torna-se mais resistente à insulina e liberar adipocinas pró-inflamatórias, enquanto reduz a liberação de adiponectina que é antiinflamatória (GODOY -MATOS, JÚNIOR, VALERIO, 2020). Os pacientes obesos e diabéticos que desenvolvem DHGNA apresentam maior frequência de fibrose avançada e cirrose, embora a principal causa de mortalidade nestes pacientes sejam complicações cardiovasculares (SBH, 2015C; GODOY-MATOS, JÚNIOR, VALERIO, 2020). Não é incomum o diagnóstico de DHGNA ocorrer somente após décadas do início da DHGNA inclusive as vezes já com quadro avançado de cirrose hepática que é um

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br

importante fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CUSI, 2020). Há um reconhecimento crescente da necessidade de avaliação da DHGNA e do risco de fibrose nos pacientes diabéticos por equipe multidisciplinar devido as comorbidades e polifarmácia comuns entre estes pacientes, visando diagnóstico precoce e também evitar ou reduzir as complicações hepáticas e cardiovasculares (POWEL; WONG; RINELLA, 2021).

2. HIPÓTESE

Pacientes diabéticos com doença hepática metabólica apresentam risco aumentado de fibrose hepática e doenças cardiovasculares.

3. METODOLOGIA PROPOSTA

Trata-se de um estudo prospectivo, transversal, a ser realizado no Ambulatório de DM2/DHGNA do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão- / HU-UFMA , serviço de referência para atendimento do paciente portador de DM2/DHGNA no estado do Maranhão, sendo admitidos os pacientes que se enquadrarem nos critérios de inclusão e que aceitem a participação na pesquisa, mediante leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), no período de outubro de 2021 a outubro 2025. A população a ser estudada será uma amostra de conveniência, estimada em 300 pacientes, constituída de pacientes adultos com diagnóstico de DM2 e DHGNA atendidos no ambulatório de DM2/DHGNA- HUUFMA. Os pacientes com DM2/DHGNA serão submetidos a um inquérito clínico-demográfico através de um questionário padronizado (Apêndice B) no qual serão coletados dados relativos a sexo, idade (anos), naturalidade, cor auto referida, tempo de duração do DM2 (anos), dieta (características e adesão), nível de atividade física, uso de outras medicações, doenças associadas, antecedentes familiares, tabagismo, consumo de bebida alcoólica. Durante o exame físico, serão avaliados os seguintes dados antropométricos: peso (kg), altura (cm), índice de massa corporal (IMC) (Kg/m^2), circunferência abdominal (cm) e de quadril (cm), relação cintura-quadril e relação cintura-altura. O peso será avaliado por uma balança da marca Líder®, capacidade para 200Kgs. A altura será aferida por uma régua antropométrica acoplada na balança, estando os pacientes descalços, com os braços estendidos ao longo do corpo, os calcanhares unidos e as plantas dos pés apoiadas totalmente na plataforma da balança. A circunferência abdominal será medida com uma fita métrica inelástica entre o ponto médio entre a décima costela e a borda superior da crista ilíaca. O quadril também será medido com uma fita métrica inelástica no ponto onde se localiza o maior diâmetro horizontal. De acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) será

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
Bairro: CENTRO
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250

CEP: 65.020-070

E-mail: cep@huufma.br

considerada normal o IMC quando o resultado estiver entre 18,5 e 24,9 kg/m², sobrepeso entre 24,9 e 30 kg/m² e obesidade quando o IMC for maior que 30 kg/m². A medida da circunferência será adequada quando for menor ou igual 90cm em homens e menor ou igual a 80cm em mulheres. A relação cintura quadril normal é considerada menor ou igual a 0,9. Em relação a razão cintura- estatura é considerado normal uma medida de cintura menor que a metade da altura. Serão coletados dados referentes a dados sociodemográficos, dieta, atividade física, hábitos de vida, antecedentes mórbitos pessoais, antecedentes familiares, uso de medicamentos, dados clínicos, exames laboratoriais, US abdome superior, elastografia. Serão determinados os valores dos seguintes exames laboratoriais, em amostras obtidas de coleta de sangue periférico, de acordo com as metodologias e valores de referência utilizados no serviço de análises clínicas do HU-UFMA: hemoglobina glicada, AST, ALT, hemograma, albumina, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, VLDL, ferritina. Todos os pacientes serão avaliados por dois métodos diferentes de elastografia. Inicialmente será realizado elastografia por ultrassom através da tecnologia Real Time Sheare Wave elastografia (SWE) no Hospital Universitário Presidente Dutra e posteriormente os pacientes serão avaliados através da elastografia transitória no Serviço de Imagem do PAM Diamante através de convênio firmado com o Serviço de Hepatologia com o HUUFMA.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Idade maior ou igual a 18 anos, Esteatose hepática confirmada com exames de imagem, Diagnóstico prévio de DM2.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Doença hepática crônica causado por hepatites virais (sorologia positiva para hepatite B ou C), Excesso de ingestão de bebida alcoólica (homem 30g/d e mulher 20g/d);- Outras causas de hepatopatia crônica como hepatite auto-imune, hemocromatose, uso de drogas hepatotóxicas (exemplos: glicocorticóides, metotrexato, antirretrovirais, amiodarona, tamoxifeno, estrógenos, entre outros).

6. METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

Para confecção do banco de dados, será utilizado o programa Excel da Microsoft Office®. Será realizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliação da normalidade dos dados. As variáveis quantitativas serão apresentadas em médias e desvio-padrão, enquanto as variáveis qualitativas serão apresentadas em porcentagem e frequência. Nas variáveis contínuas deverá ser utilizado o

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

CEP: 65.020-070

E-mail: cep@huufma.br

teste T de Student ou Mann-Whitney e para variáveis categóricas os testes do qui quadrado ou exato de Fisher. Será adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

7. DESFECHO PRIMARIO: Fibrose Hepática

8. DESFECHO SECUNDARIO: Doenças cardiovasculares

9. TAMANHO DA AMOSTRA: 300

Objetivo da Pesquisa:

10. OBJETIVO PRIMÁRIO

- Avaliar as características epidemiológicas, clínicas e metabólicas dos pacientes com o diagnóstico de Diabetes Mellitus associado com Doença Hepática Gordurosa associada a disfunção metabólica atendidos no ambulatório de Endocrinologia e Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA/ EBSERH).

11. OBJETIVO SECUNDÁRIO

- Implementar um novo protocolo de assistência médica adequada e específica para o atendimento destes pacientes;-Descrever a prevalência de diabetes mellitus e doença hepática gordurosa não alcoólica do ambulatório de endocrinologia;- Determinar o perfil sociodemográfico e epidemiológico;- Descrever as características clínicas e laboratoriais;- Identificar a presença de Síndrome metabólica-Fazer o rastreamento de complicações microvasculares e macrovasculares.-Estratificar o escore de risco de complicações cardiovasculares;-Estratificar o risco de progressão para a fibrose hepática;-Correlacionar os diferentes graus de comprometimento hepático com diabetes compensado e descompensado;-Avaliar a distribuição de gordura corporal;-Avaliar o metabolismo ósseo;-Rastreamento de carcinoma hepatocelular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

12. RISCOS

Os riscos envolvidos na pesquisa compreendem potenciais alterações físicas, psicológicas e sociais a que o participante está exposto ao participar da pesquisa. Portanto, durante esta a pesquisa, o mesmo pode apresentar: - Cansaço ou aborrecimento ao responder os questionários da pesquisa; - Constrangimento durante a realização de exame físico e antropométrico; - Desconforto durante

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

UF: MA

Município: SAO LUIS

CEP: 65.020-070

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br

coleta de exames de sangue, com risco de acidente de punção (dolorimento, hematoma, etc). Tais riscos serão minimizados com a aplicação de questionários curtos e objetivos e coleta de sangue por profissional experiente. Há ainda o risco de quebra de sigilo, ainda que involuntária e não intencional. Tal risco será minimizado pela codificação pelo número do prontuário e a restrição do número de pesquisadores envolvidos na pesquisa.

13. BENEFÍCIOS

Os benefícios dessa pesquisa são principalmente voltados à sociedade, com poucos benefícios diretos, em curto prazo, ao participante. A este pode ser citada a facilidade na realização de exames laboratoriais e de imagem implicados no escopo da pesquisa, contribuindo no processo diagnóstico e terapêutico do mesmo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O diabetes mellitus (DM) e a doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica (MAFLD) estão associadas por meio da fisiopatologia comum pela síndrome metabólica e há um número crescente de pacientes diabéticos que desenvolvem MAFLD. Estes pacientes necessitam de um melhor controle metabólico para evitar um risco maior de complicações cardiovasculares e hepáticas. Tipo de estudo: Estudo observacional analítico longitudinal prospectivo. Objetivo: Avaliar o perfil de pacientes com DM e MAFLD seguidos em hospital de referência do Maranhão. Métodos: Amostra de conveniência composta de pacientes com diabetes mellitus e doença hepática gordurosa não alcoólica atendidos no ambulatório de endocrinologia e hepatologia do HUUFMA. Os dados serão coletados por meio de formulário estruturado para coleta de informações sociodemográficas, clínicas e laboratoriais. Análise dos dados: Os dados serão analisados com auxílio de programa estatístico para determinação de significância. As variáveis quantitativas serão apresentadas em médias e desvio-padrão e analisadas pelos testes T de Student ou Mann-Whitney. As variáveis qualitativas serão apresentadas em porcentagem e frequência e analisadas pelos testes do qui-quadrado ou Exato de Fisher. Será considerado significativo p valor < 0,05. Responsabilidade financeira: O projeto será financiado com recursos próprios dos pesquisadores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto; Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Autorização do Gestor responsável do local para a

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227	
Bairro: CENTRO	CEP: 65.020-070
UF: MA	Município: SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250	E-mail: cep@huufma.br

realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra. Atende à Norma Operacional no 001/2013 (item 3/ 3.3).

Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O PROTOCOLO não apresenta óbices éticos, portanto atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1791900.pdf	24/01/2022 16:56:08		Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	24/01/2022 16:55:29	CLARIANO PIRES DE OLIVEIRA NETO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	21/01/2022 12:20:55	CLARIANO PIRES DE OLIVEIRA NETO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	21/01/2022 11:59:16	CLARIANO PIRES DE OLIVEIRA NETO	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	21/01/2022 11:58:59	CLARIANO PIRES DE OLIVEIRA NETO	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	25/08/2021 18:12:56	CLARIANO PIRES DE OLIVEIRA NETO	Aceito

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

CEP: 65.020-070

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 5.216.774

Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	25/08/2021 17:41:54	CLARIANO PIRES DE OLIVEIRA NETO	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_de_concordancia.pdf	23/08/2021 12:15:18	CLARIANO PIRES DE OLIVEIRA NETO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 29 de Janeiro de 2022

Assinado por:

**Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

UF: MA

Município: SAO LUIS

CEP: 65.020-070

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br

ANEXO B: Instrução para autores da revista Biomedicines



biomedicines



Type of the Paper (Article, Review, Communication, etc.)

Title

Firstname Lastname ¹, Firstname Lastname ² and Firstname Lastname ^{2,*}

¹ Affiliation 1; e-mail@e-mail.com

² Affiliation 2; e-mail@e-mail.com

* Correspondence: e-mail@e-mail.com; Tel.: (optional; include country code; if there are multiple corresponding authors, add author initials)

Abstract: The abstract should be a total of about 250 words and structured to contain the following headings: Background/Objectives, Methods, Results, Conclusions. **Background/Objectives:** Place the question addressed in a broad context and highlight the purpose of the study; **Methods:** Describe briefly the main methods or treatments applied. Include any relevant preregistration numbers, and species and strains of any animals used; **Results:** Summarize the article's main findings; **Conclusions:** Indicate the main conclusions or interpretations. The abstract should be an objective representation of the article: it must not contain results which are not presented and substantiated in the main text and should not exaggerate the main conclusions. Clinical trial abstracts should include items that the CONSORT group has identified as essential.

Citation: To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: Firstname Lastname

Received: date

Revised: date

Accepted: date

Published: date



Copyright: © 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords: keyword 1; keyword 2; keyword 3 (List three to ten pertinent keywords specific to the article yet reasonably common within the subject discipline.)

0. How to Use This Template

The template details the sections that can be used in a manuscript. Note that each section has a corresponding style, which can be found in the “Styles” menu of Word. Sections that are not mandatory are listed as such. The section titles given are for articles. Review papers and other article types have a more flexible structure.

Remove this paragraph and start section numbering with 1. For any questions, please contact the editorial office of the journal or support@mdpi.com.

1. Introduction

The introduction should briefly place the study in a broad context and highlight why it is important. It should define the purpose of the work and its significance. The current state of the research field should be carefully reviewed and key publications cited. Please highlight controversial and diverging hypotheses when necessary. Finally, briefly mention the main aim of the work and highlight the principal conclusions. As far as possible, please keep the introduction comprehensible to scientists outside your particular field of research. References should be numbered in order of appearance and indicated by a numeral or numerals in square brackets—e.g., [1] or [2,3], or [4–6]. See the end of the document for further details on references.

2. Materials and Methods

The Materials and Methods should be described with sufficient details to allow others to replicate and build on the published results. Please note that the publication of your manuscript implicates that you must make all materials, data, computer code, and protocols associated with the publication available to readers. Please disclose at the submission stage any restrictions on the availability of materials or information. New methods and protocols should be described in detail while well-established methods can be briefly described and appropriately cited.

Research manuscripts reporting large datasets that are deposited in a publicly available database should specify where the data have been deposited and provide the relevant accession numbers. If the accession numbers have not yet been obtained at the time of submission, please state that they will be provided during review. They must be provided prior to publication.

Interventionary studies involving animals or humans, and other studies that require ethical approval, must list the authority that provided approval and the corresponding ethical approval code.

3. Results

This section may be divided by subheadings. It should provide a concise and precise description of the experimental results, their interpretation, as well as the experimental conclusions that can be drawn.

3.1. Subsection

3.1.1. Subsubsection

Bulleted lists look like this:

- First bullet;
- Second bullet;
- Third bullet.

Numbered lists can be added as follows:

1. First item;
2. Second item;
3. Third item.

The text continues here.

3.2. Figures, Tables and Schemes

All figures and tables should be cited in the main text as Figure 1, Table 1, etc.



Figure 1. This is a figure. Schemes follow the same formatting.

Table 1. This is a table. Tables should be placed in the main text near to the first time they are cited.

Title 1	Title 2	Title 3
entry 1	data	data
entry 2	data	data ¹

¹ Tables may have a footer.

The text continues here (Figure 2 and Table 2).

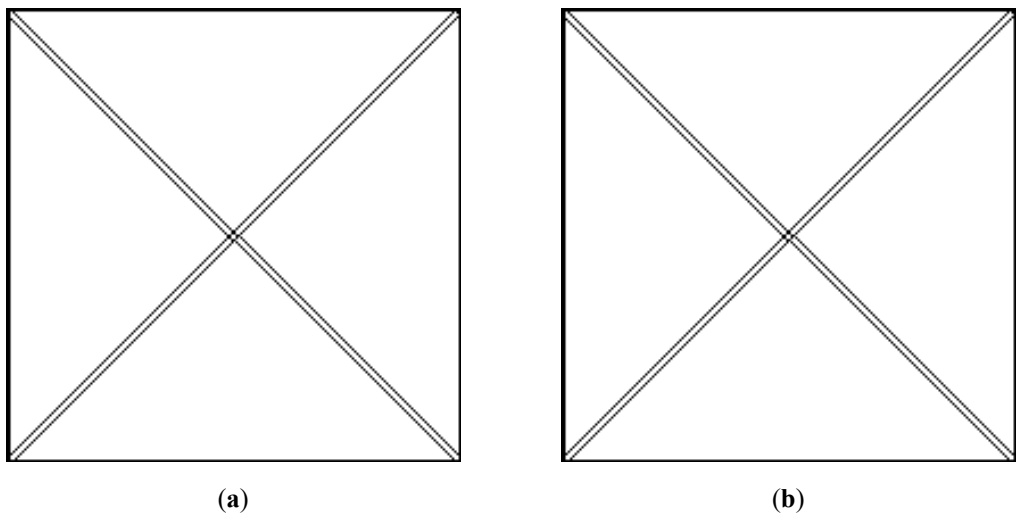


Figure 2. This is a figure. Schemes follow another format. If there are multiple panels, they should be listed as: **(a)** Description of what is contained in the first panel; **(b)** Description of what is contained in the second panel. Figures should be placed in the main text near to the first time they are cited.

Table 2. This is a table. Tables should be placed in the main text near to the first time they are cited.

Title 1	Title 2	Title 3	Title 4
entry 1 *	data	data	data
	data	data	data
	data	data	data
entry 2	data	data	data
	data	data	data
entry 3	data	data	data
	data	data	data
	data	data	data
	data	data	data
entry 4	data	data	data
	data	data	data

* Tables may have a footer.

3.3. Formatting of Mathematical Components

This is example 1 of an equation:

$$a = 1,$$

the text following an equation need not be a new paragraph. Please punctuate equations as regular text.

This is example 2 of an equation:

$$a = b + c + d + e + f + g + h + i + j + k + l + m + n + o + p + q + r + s + t + u + v + w + x + y + z \tag{2}$$

the text following an equation need not be a new paragraph. Please punctuate equations as regular text.

Theorem-type environments (including propositions, lemmas, corollaries etc.) can be formatted as follows:

Theorem 1. *Example text of a theorem. Theorems, propositions, lemmas, etc. should be numbered sequentially (i.e., Proposition 2 follows Theorem 1). Examples or Remarks use the same formatting, but should be numbered separately, so a document may contain Theorem 1, Remark 1 and Example 1.*

The text continues here. Proofs must be formatted as follows:

Proof of Theorem 1. Text of the proof. Note that the phrase “of Theorem 1” is optional if it is clear which theorem is being referred to. Always finish a proof with the following symbol. □

The text continues here.

4. Discussion

Authors should discuss the results and how they can be interpreted from the perspective of previous studies and of the working hypotheses. The findings and their implications should be discussed in the broadest context possible. Future research directions may also be highlighted.

5. Conclusions

This section is not mandatory but can be added to the manuscript if the discussion is unusually long or complex.

6. Patents

This section is not mandatory but may be added if there are patents resulting from the work reported in this manuscript.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: www.mdpi.com/xxx/s1, Figure S1: title; Table S1: title; Video S1: title.

Author Contributions: For research articles with several authors, a short paragraph specifying their individual contributions must be provided. The following statements should be used “Conceptualization, X.X. and Y.Y.; methodology, X.X.; software, X.X.; validation, X.X., Y.Y. and Z.Z.; formal analysis, X.X.; investigation, X.X.; resources, X.X.; data curation, X.X.; writing—original draft preparation, X.X.; writing—review and editing, X.X.; visualization, X.X.; supervision, X.X.; project administration, X.X.; funding acquisition, Y.Y. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.” Please turn to the [CRediT taxonomy](#) for the term explanation. Authorship must be limited to those who have contributed substantially to the work reported.

Funding: Please add: “This research received no external funding” or “This research was funded by NAME OF FUNDER, grant number XXX” and “The APC was funded by XXX”. Check carefully that the details given are accurate and use the standard spelling of funding agency names at <https://search.crossref.org/funding>. Any errors may affect your future funding.

Institutional Review Board Statement: In this section, you should add the Institutional Review Board Statement and approval number, if relevant to your study. You might choose to exclude this statement if the study did not require ethical approval. Please note that the Editorial Office might ask you for further information. Please add “The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of NAME OF INSTITUTE (protocol code XXX and date of approval).” for studies involving humans. OR “The animal study protocol was approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of NAME OF INSTITUTE (protocol code XXX and date of approval).” for studies involving animals. OR “Ethical review and approval were waived for this study due to REASON (please provide a detailed justification).” OR “Not applicable” for studies not involving humans or animals.

Informed Consent Statement: Any research article describing a study involving humans should contain this statement. Please add “Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.” OR “Patient consent was waived due to REASON (please provide a detailed justification).” OR “Not applicable.” for studies not involving humans. You might also choose to exclude this statement if the study did not involve humans.

Written informed consent for publication must be obtained from participating patients who can be identified (including by the patients themselves). Please state “Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper” if applicable.

Data Availability Statement: We encourage all authors of articles published in MDPI journals to share their research data. In this section, please provide details regarding where data supporting reported results can be found, including links to publicly archived datasets analyzed or generated during the study. Where no new data were created, or where data is unavailable due to privacy or ethical restrictions, a statement is still required. Suggested Data Availability Statements are available in section “MDPI Research Data Policies” at <https://www.mdpi.com/ethics>.

Acknowledgments: In this section, you can acknowledge any support given which is not covered by the author contribution or funding sections. This may include administrative and technical support, or donations in kind (e.g., materials used for experiments).

Conflicts of Interest: Declare conflicts of interest or state “The authors declare no conflicts of interest.” Authors must identify and declare any personal circumstances or interest that may be perceived as inappropriately influencing the representation or interpretation of reported research results. Any role of the funders in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results must be declared in this section. If there is no role, please state “The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results”.

Appendix A

The appendix is an optional section that can contain details and data supplemental to the main text—for example, explanations of experimental details that would disrupt the flow of the main text but nonetheless remain crucial to understanding and reproducing the research shown; figures of replicates for experiments of which representative data is shown in the main text can be added here if brief, or as Supplementary data. Mathematical proofs of results not central to the paper can be added as an appendix.

Appendix B

All appendix sections must be cited in the main text. In the appendices, Figures, Tables, etc. should be labeled starting with “A”—e.g., Figure A1, Figure A2, etc.

References

References must be numbered in order of appearance in the text (including citations in tables and legends) and listed individually at the end of the manuscript. We recommend preparing the references with a bibliography software package, such as EndNote, ReferenceManager or Zotero to avoid typing mistakes and duplicated references. Include the digital object identifier (DOI) for all references where available.

Citations and references in the Supplementary Materials are permitted provided that they also appear in the reference list here.

In the text, reference numbers should be placed in square brackets [] and placed before the punctuation; for example [1], [1–3] or [1,3]. For embedded citations in the text with pagination, use both parentheses and brackets to indicate the reference number and page numbers; for example [5] (p. 10), or [6] (pp. 101–105).

1. Author 1, A.B.; Author 2, C.D. Title of the article. *Abbreviated Journal Name* **Year**, *Volume*, page range.
2. Author 1, A.; Author 2, B. Title of the chapter. In *Book Title*, 2nd ed.; Editor 1, A., Editor 2, B., Eds.; Publisher: Publisher Location, Country, 2007; Volume 3, pp. 154–196.
3. Author 1, A.; Author 2, B. *Book Title*, 3rd ed.; Publisher: Publisher Location, Country, 2008; pp. 154–196.
4. Author 1, A.B.; Author 2, C. Title of Unpublished Work. *Abbreviated Journal Name* year, *phrase indicating stage of publication (submitted; accepted; in press)*.
5. Author 1, A.B. (University, City, State, Country); Author 2, C. (Institute, City, State, Country). Personal communication, 2012.
6. Author 1, A.B.; Author 2, C.D.; Author 3, E.F. Title of Presentation. In Proceedings of the Name of the Conference, Location of Conference, Country, Date of Conference (Day Month Year).
7. Author 1, A.B. Title of Thesis. Level of Thesis, Degree-Granting University, Location of University, Date of Completion.
8. Title of Site. Available online: URL (accessed on Day Month Year).

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

ANEXO C – Normas para Submissão New England Journal of Medicine

NEJM uses highly rigorous editorial, peer, and statistical review processes to evaluate manuscripts for scientific accuracy, novelty, and importance.

Step 1: Acquaint yourself with NEJM Editorial Policies, Article Types, options for Presubmission Inquiry and Rapid Review, Statistical Reporting Guidelines (if applicable), and Key Journal Style Elements.

Step 2: Prepare materials for submission including cover letter (optional), main text, tables, figures, supplementary appendix, clinical trial protocol and statistical analysis plan (if applicable).

Step 3: Submit your manuscript to the NEJM online submission system by clicking on the red button at the top left hand side of this page.

Cover Letter

Though cover letters are not required, the NEJM Online Submission system contains a text field through which important information that is not in the metadata, such as a meeting presentation date or a major conflict of interest not in the manuscript, should be communicated with initial manuscript submissions.

Manuscript Text File

Compile all text, references, figure legends, and tables into a single double-spaced digital file (preferably an MS Word document). NEJM will also accept text (.txt), or Rich Text Format (.rtf) files.

Title Page

Create a title page that includes:

- Manuscript title
- Each author's name, highest degree, and affiliation/institution
- Contact information for one corresponding author

Abstract

Provide an abstract of not more than 250 words with four labeled paragraphs containing the following:

- Background: Problem being addressed in the study
- Methods: How the study was performed
- Results: Salient results
- Conclusions: What the authors conclude from study results
- Trial registration number

Identifying Data

At appropriate places in the manuscript, please provide the following items:

- If applicable, a statement that the research protocol was approved by relevant institutional review boards or ethics committees and that all human participants gave written informed consent
- Identities of those who analyzed the data
- For clinical trials, registration number and registry name (see: N Engl J Med 2004;351:1250-1)
- For studies containing microarrays, accession numbers and repository name

References

References must be double-spaced and numbered consecutively as they are cited. References first cited in a table or figure legend should be numbered so they will be in sequence with references cited in the text at the point where the table or figure is first mentioned. List all citation authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, followed by et al.

Numbered references to personal communications, unpublished data, or manuscripts either “in preparation” or “submitted for publication” are unacceptable. If essential, such materials can be incorporated at appropriate places in the text.

Tables

All tables should be included at the end of the manuscript text file. Double-space tables (including footnotes) and provide a title for each table. For Original Articles, there is normally a limit of five figures and tables (total) per manuscript. Extensive tables or supplementary materials will be published as supplemental materials with the digital version of the article.