



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

**GABRIELA WÜNSCH LOPES**

**TESE DE DOUTORADO**

**Inter-relações entre diabetes mellitus tipo 2, esteatose hepática e  
doença renal crônica**

Porto Alegre

2023

**GABRIELA WÜNSCH LOPES**

**INTER-RELAÇÕES ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 2,  
ESTEATOSE HEPÁTICA E DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Epidemiologia.

**Orientadora: Profa. Dra. Maria Inês Schmidt**  
**Coorientador: Prof. Bruce Bartholow Duncan**

Porto Alegre, Brasil.

2023

## CIP - Catalogação na Publicação

Lopes, Gabriela Wünsch

Inter-relações entre diabetes mellitus tipo 2, esteatose hepática e doença renal crônica / Gabriela Wünsch Lopes. -- 2023.

114 f.

Orientadora: Maria Inês Schmidt.

Coorientador: Bruce Bartholow Duncan.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Diabetes Mellitus Tipo 2. 2. Fígado Gorduroso. 3. Doença Renal Crônica. I. Schmidt, Maria Inês, orient. II. Duncan, Bruce Bartholow, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**GABRIELA WÜNSCH LOPES**

**INTER-RELAÇÕES ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 2,  
ESTEATOSE HEPÁTICA E DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Epidemiologia.

Aprovado em: 15/08/2023

**BANCA EXAMINADORA**

**Profa. Dra. Alessandra Carvalho Goulart**

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

**Profa. Dra. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz**

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

**Prof. Dr. Rodrigo Citton Padilha dos Reis**

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a esteatose hepática e a doença renal crônica (DRC) causam morte e perda de qualidade de vida nas populações. Essas doenças compartilham hábitos e condições de vida, e que a presença de uma doença pode potencializar o surgimento de outra. Lacunas da literatura referentes a essas inter-relações nortearam o desenvolvimento dessa tese. No artigo 1, o objetivo foi investigar o papel da raça/cor na modificação da associação bidirecional entre DM2 e doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD). No artigo 2, o objetivo foi investigar a contribuição específica de MASLD e cada um de seus componentes (esteatose e disfunção metabólica), sobre o desenvolvimento de DRC. Para ambos os artigos, foi realizado um estudo de coorte prospectivo com dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O estudo recrutou 15105 servidores públicos de seis capitais brasileiras com idade entre 35 e 74 anos. A linha de base ocorreu entre 2008 a 2010 e as visitas de seguimento, entre 2012-2014 e 2017-2019. Foram excluídos participantes com desfecho prevalente, óbitos, perdas de seguimento ou dados faltantes. DM2 foi definido a partir de relato de diagnóstico médico, uso de medicações ou pelo menos um exame laboratorial atingindo critérios diagnósticos de diabetes durante as visitas. A esteatose hepática foi definida por ultrassonografia de abdome ou escore *Fatty Liver Index* (FLI)  $\geq 60$ . MASLD foi definida por coexistência de esteatose e pelo menos uma disfunção metabólica: sobrepeso/obesidade geral ou central, diabetes ou pré-diabetes, pressão arterial elevada, triglicerídeos elevados ou colesterol HDL diminuído considerando medicações. DRC foi definida segundo critérios da organização *Kidney disease: improving global outcomes* (KDIGO): taxa de filtração glomerular estimada pela equação CKD-Epi creatinina  $\leq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ou razão albumina-creatinina urinárias  $\geq 30$ mg/g. Regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para estimar riscos relativos (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC95%). No primeiro artigo, MASLD associou-se a risco aumentado de diabetes (RR=2,36; IC95% 2,02-2,77) com algum grau de heterogeneidade entre grupos de raça/cor, menor associação sendo observada entre indivíduos de cor preta comparados aos de cor branca. Já a presença de diabetes associou-se com pequeno aumento na incidência de MASLD, mas a associação perdeu significância após o ajuste por índice de massa corporal. No segundo artigo, a predição de DRC associou-se à presença de MASLD (RR=1,74; IC95% 1,32-2,31), e de disfunção metabólica isolada. Entretanto, esteatose sem disfunção metabólica não se associou com DRC incidente. Em conclusão, nossos achados mostraram predição clara de diabetes a partir de MASLD, mas com associação mais fraca em indivíduos de cor preta, sugerindo diferenças na causação de diabetes nesse grupo étnico. O diabetes mostrou-se um preditor fraco de MASLD em todos os grupos étnicos. A dificuldade no ajuste para adiposidade limitou a análise multivariável dessas associações devido à definição de esteatose por escore FLI. Por fim, a predição de DRC a partir de MASLD parece ter importante contribuição do componente de disfunção metabólica, ressaltando a importância dos fatores de risco clássicos para doença renal crônica.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Fígado Gorduroso; Doença Renal Crônica

## ABSTRACT

In populations, type 2 diabetes (T2DM), liver steatosis, and chronic kidney disease (CKD) are causes of death and quality of life deterioration. It is known that these diseases share risk factors, and the presence of one disease may increase the risk of the other. Some gaps in the literature regarding these inter-relationships inspired this thesis. The objective of Article 1 was to investigate the modifying effect of race/color in the bidirectional associations between type 2 diabetes and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). The objective of Article 2 was to examine the specific contribution of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and its components (steatosis and metabolic dysfunction) in the development of CKD. For both articles, a prospective cohort study with data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). The study recruited 15105 public servants aged 35 to 74 from the capitals of six Brazilian states. The baseline visit occurred from 2008 to 2010, and follow-up visits occurred between 2012-2014 and 2017-2019. We excluded individuals with a prevalent outcome, deaths, follow-up losses and those with incomplete information. T2DM was defined using self-reported medical diagnosis, medication use, or at least one laboratory exam reaching a diagnostic threshold for diabetes performed during study visits. Hepatic steatosis was defined by liver ultrasonography or a Fatty Liver Index (FLI)  $\geq 60$ . MASLD was defined as the coexistence of hepatic steatosis and at least one metabolic dysfunction: overweight/obesity or abdominal obesity, diabetes or pre-diabetes, elevated blood pressure, hypertriglyceridemia or low HDL-cholesterol considering medication use. CKD was defined according to *Kidney disease: improving global outcomes* (KDIGO) criteria: an estimated glomerular filtration rate  $\leq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> calculated with the CKD-epi creatinine equation or by urinary albumin-creatinine ratio  $\geq 30$ mg/g. We used Poisson regression with robust variance to estimate relative risks (RR) and its 95% confidence intervals (95%CI). In Article 1, MASLD was associated with an increased risk of diabetes (RR=2,36; 95%CI 2,02-2,77). Some heterogeneity was observed among race/color groups, with a lower association in black individuals than white subjects. Conversely, diabetes was associated with a slightly higher incidence of MASLD, but the association lost statistical significance after controlling for body mass index (BMI). In Article 2, predictors associated with chronic kidney disease were MASLD and metabolic dysfunction alone. However, liver steatosis without metabolic dysfunction was not associated with CKD incidence. In conclusion, our findings predict diabetes from MASLD, but with a weaker association in black subjects, suggesting different diabetes causation in this group. In all ethnic groups, diabetes was a poor predictor of MASLD defined by FLI. Difficulties in controlling for adiposity limited the evaluation of the associations when FLI defined MASLD. Finally, the association between CKD and MASLD in our sample was highly influenced by metabolic dysfunction, which emphasizes the importance of traditional risk factors for chronic kidney disease prediction.

Keywords: Fatty Liver; Type 2 Diabetes Mellitus; Chronic Kidney Disease

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Critérios diagnósticos de MAFLD, conforme publicação original .....	27
Figura 2. Critérios diagnósticos de MAFLD, conforme Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes .....	28
Figura 3. Diagrama de Venn mostrando as interseções entre as definições de MASLD, MAFLD e NAFLD nos participantes do estudo ELSA-Brasil .....	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Acurácia dos escores Steato-ELSA, Fatty Liver Index, NAFLD liver fat score e Hepatic Steatosis Index na predição de: 1) esteatose diagnosticada por métodos de imagem na amostra de validação original (ou, na ausência desta, amostra de derivação); 2) esteatose >5% diagnosticada por biópsia hepática em estudo de validação com amostra com NAFLD .....	24
Tabela 2: Acurácia dos escores FIB-4 e NAFLD Fibrosis Score (NFS) na predição de fibrose significativa na amostra de validação do artigo original e em amostra com NAFLD .....	25
Tabela 3: Fórmulas dos escores .....	26

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA - *American Diabetes Association*

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

AUROC – *Area under the ROC curve* (área sob a curva ROC)

BMI – *Body mass index*

CI – *Confidence interval*

CKD – *Chronic kidney disease*

CKD-Epi - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

DALY – *Disability-Adjusted Life Years* (anos de vida ajustados para incapacidade)

DCCT - *Diabetes Control and Complications Trial*

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

DRC – Doença renal crônica

FLI - *Fatty Liver Index*

FLD – *Fatty liver disease* (doença hepática gordurosa)

GBD – *Global Burden of Disease*

GGT - Gama-glutamil transferase

HbA1c – Hemoglobina glicada

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HDL- *High-density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidade)

HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina)

HPLC - cromatografia líquida de alto desempenho

HSI - *Hepatic Steatosis Index*

IC – Intervalo de Confiança

IFCC - *International Federation of Clinical Chemistry*

IMC – Índice de massa corporal

IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire* (questionário internacional de atividade física)

KDIGO - *Kidney disease: improving global outcomes*

LDL - *Low-density lipoprotein* (lipoproteína de baixa densidade)

MAFLD – *Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* (Doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica)

MASLD - *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica)

MD – *Metabolic dysfunction* (disfunção metabólica)

MET – *Metabolic equivalent* (equivalente metabólico)

NAFLD – *Non-alcoholic fatty liver disease* (Doença hepática gordurosa não-alcoólica)

NASH – *Non-alcoholic steatohepatitis* (Esteato-hepatite não-alcoólica)

NGSP - *National Glycohemoglobin Standardization Program*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Proteína C reativa

RAC – Razão albuminúria-creatininúria

RR - Risco relativo/*relative risk*

T2DM – *Type 2 diabetes mellitus*

TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada

TG – Triglicérides

TNF – *Tumor necrosis factor* (fator de necrose tumoral)

TOTG – Teste oral de tolerância à glicose

VIF - *Variance inflation factor*

## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1 Apresentação das doenças.....</b>	<b>16</b>
3.1.1 Diabetes mellitus tipo 2.....	16
3.1.2 Doença hepática gordurosa não-alcoólica (NAFLD).....	18
3.1.3 Doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD) .....	26
3.1.4 Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD).....	28
3.1.5 Interseção entre NAFLD, MAFLD e MASLD no ELSA-Brasil .....	29
3.1.6 Doença renal crônica.....	30
<b>3.2 Inter-relações entre diabetes mellitus tipo 2, esteatose hepática (NAFLD/MAFLD) e doença renal crônica.....</b>	<b>32</b>
3.2.1 Associação entre NAFLD e o desenvolvimento de DM2 .....	32
3.2.2 Associação entre DM2 e o desenvolvimento de NAFLD .....	34
3.2.3 Associação entre NAFLD/MAFLD e o desenvolvimento de DRC.....	34
<b>4. QUADROS TEÓRICOS E DIAGRAMAS CAUSAIS.....</b>	<b>37</b>
<b>4.1 Quadro teórico geral. Inter-relações entre diabetes tipo 2, esteatose hepática (MASLD) e doença renal crônica .....</b>	<b>37</b>
<b>4.2 Quadro teórico para a relação entre MASLD e DM2.....</b>	<b>37</b>
<b>4.3 Quadro teórico para a relação entre MASLD e seus componentes e DRC incidente.....</b>	<b>38</b>
<b>4.4 Diagrama causal acíclico representando a associação entre MASLD e diabetes tipo 2 incidente.....</b>	<b>38</b>
<b>4.5 Diagrama causal acíclico representando a associação entre diabetes tipo 2 e MASLD incidente.....</b>	<b>39</b>
<b>4.6 Diagrama causal acíclico representando a associação entre MASLD e doença renal crônica incidente .....</b>	<b>40</b>
<b>5. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
5.1 Justificativa.....	41
5.2 Objetivo Geral .....	41
5.3 Objetivos Específicos .....	42
5.4 Hipóteses.....	42
<b>6. MÉTODOS.....</b>	<b>43</b>
6.1 Desenho de estudo e amostra .....	43
6.2 Aferição das exposições.....	44
6.2.1 Diabetes tipo 2 prevalente .....	44
6.2.2 Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica prevalente .....	45

<b>6.3 Aferição dos desfechos .....</b>	<b>47</b>
6.3.1 Diabetes mellitus tipo 2 incidente .....	47
6.3.2 MASLD incidente .....	48
6.3.3 Doença renal crônica incidente.....	48
<b>6.4 Covariáveis .....</b>	<b>49</b>
<b>6.5 Análise estatística.....</b>	<b>51</b>
6.5.1 Artigo 1 .....	51
6.5.2 Artigo 2 .....	52
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>53</b>
<b>8. ARTIGOS.....</b>	<b>60</b>
8.1 ARTIGO 1.....	60
8.1 ARTIGO 2.....	61
<b>9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>62</b>
<b>10. ANEXOS.....</b>	<b>63</b>

## 1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na de tese de doutorado intitulada “Inter-relações entre diabetes mellitus tipo 2, esteatose hepática e doença renal crônica”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 15 de agosto de 2023. O trabalho é apresentado em quatro partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura, Quadro teórico, Objetivos e Métodos
2. Artigo 1: *Bidirectional relationships between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and type 2 diabetes – the ELSA Brasil Study*
3. Artigo 2: *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease components and incident chronic kidney disease - the ELSA Brasil Study*
4. Conclusões e Considerações finais.

## 2. INTRODUÇÃO

Um aumento na carga de doenças crônicas não-transmissíveis vem ocorrendo ao redor do mundo, com impacto significativo na sociedade e nos seus sistemas de saúde. Muitas dessas doenças compartilham fatores de risco, entre elas, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a esteatose hepática e a doença renal crônica (DRC), apresentando inter-relações complexas e muitas vezes bidirecionais.

A relação entre doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica e diabetes tipo 2 parece se dar não só pela partilha de fatores de risco e de anormalidades metabólicas, mas também por efeitos diretos ainda pouco esclarecidos que aumentariam o risco dessas doenças. Se por um lado a presença de diabetes prediz o surgimento de esteatose em indivíduos livres desta condição, por outro lado, ter doença hepática gordurosa não-alcoólica (NAFLD) se associou a risco 30% maior de desenvolver diabetes em amostra brasileira (Faria et al. 2023). Contudo, a associação entre doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD)(Rinella et al. 2023), conceito proposto em 2023 por iniciativa de sociedades de hepatologia, e diabetes ainda não foi estudada. Apenas poucos estudos avaliaram a associação bidirecional entre NAFLD e diabetes na mesma coorte, todos em amostras majoritariamente brancas (Ma et al. 2017) ou asiáticas (Li et al. 2017).

A doença hepática gordurosa não-alcoólica também foi apontada como um fator de risco independente para doença renal crônica em estudos observacionais após o ajuste para variáveis confundidoras (Targher e Byrne 2017). Entretanto, com o advento no ano de 2020 do conceito doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (em inglês *MAFLD*)(Eslam et al. 2020a), estudos observaram que a presença de esteatose sem disfunção metabólica nem sempre se associou a risco aumentado de doença renal crônica, levantando dúvidas sobre a predição de DRC a partir de esteatose hepática. É desconhecida a associação de DRC com o novo conceito de MASLD, que utiliza definição mais abrangente que MAFLD para definir disfunção metabólica.

Portanto, observa-se a necessidade de esclarecer a relação bidirecional entre diabetes tipo 2 e MASLD em populações com maior representatividade de não-brancos, a fim de avaliar se as associações se mantêm ou se modificam nos diferentes grupos

étnicos. Assim, pode-se definir fatores de risco prioritários para intervenção com base em grupos de raça/cor. Além disso, investigar a contribuição de cada um dos componentes de MASLD (esteatose e disfunção metabólica) sobre o risco de doença renal crônica em coorte prospectiva é desejável para maior esclarecimento dessa associação e posterior identificação de grupos de alto risco para doença renal crônica.

Nosso intuito é avaliar a associação bidirecional entre doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) e diabetes na mesma coorte testando modificação de efeito por raça/cor. Além disso, pretende-se investigar o papel da esteatose com ou sem disfunção metabólica sobre o risco de doença renal crônica. Espera-se que o maior entendimento da natureza dessas inter-relações possa guiar estratégias de intervenção no controle dessas doenças crônicas e de sua carga de complicações.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Apresentação das doenças

##### 3.1.1 Diabetes mellitus tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 caracteriza-se pela produção insuficiente de insulina aliada à incapacidade de utilização desse hormônio pelas células, o que provoca hiperglicemia e uma complexa alteração no metabolismo de macronutrientes.

É a forma mais prevalente de diabetes mellitus mundialmente, responsável por 90% dos casos da doença (International Diabetes Federation 2021). Nas últimas décadas, a prevalência e incidência de diabetes têm crescido de maneira expressiva, acompanhando a epidemia de obesidade, especialmente em países de média e baixa renda (Zhou et al. 2016). Dados do estudo *Global Burden of Disease* estimam que 5.5% (II 95% 5-6%) dos brasileiros viviam com diabetes mellitus tipo 2 em 2019 (Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) 2019). Na América do Sul e Central, estima-se que 65 bilhões de dólares foram gastos com diabetes mellitus em 2021 (International Diabetes Federation 2021).

A resistência à ação da insulina no DM2 ocorre sobretudo no fígado, nos músculos e no tecido adiposo. O fígado resistente à insulina aumenta a produção de glicose no jejum e mantém a gliconeogênese após as refeições. Nos músculos, a resistência se manifesta pela menor captação de glicose em período pós-prandial, mesmo com altos níveis de insulina circulantes. Já o tecido adiposo mostra resistência à inibição de lipólise causada pela insulina, liberando ácidos graxos na circulação (DeFronzo et al. 2015).

Os mecanismos para a resistência à insulina incluem a promoção de fatores inibitórios da cascata de sinalização da insulina (mediadores inflamatórios, adipocinas, TNF-alfa, interleucina-6, ácidos graxos livres) e a redução de fatores sensibilizadores, como a adiponectina (Stumvoll et al. 2005). Esses fatores parecem contribuir também para a disfunção das células beta (Schwartz et al. 2016).

Fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes incluem: excesso de peso (IMC $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>), obesidade abdominal ou visceral, história familiar de DM2 em parente

de primeiro grau, idade avançada, ancestralidade não-branca, hipertensão, baixo colesterol HDL, triglicerídeos altos, estado de inflamação crônica branda, inatividade física e comportamento sedentário, tabagismo, hiperglicemia intermediária (pré-diabetes), síndrome dos ovários policísticos, sono insuficiente ou trabalho em turnos, fatores dietéticos (consumo regular de bebidas açucaradas e carne vermelha processada, baixo consumo de grãos integrais e alimentos ricos em fibras), baixa posição socioeconômica e história de diabetes gestacional ou filho nascido com macrossomia (DeFronzo et al. 2015). O consumo de álcool parece ter relação em forma de U, com maior incidência de DM2 nas duas extremidades (Li et al. 2016).

O diagnóstico de diabetes requer a demonstração de hiperglicemia persistente, seja por glicemia de jejum ( $\geq 126$ mg/dL), glicemia duas horas após teste de tolerância com 75g de glicose ( $\geq 200$ mg/dL) ou por dosagem de hemoglobina glicada ( $\geq 6.5\%$ ), de acordo com pontos de corte da Organização Mundial da Saúde (OMS)(World Health Organization 2016) e da *American Diabetes Association* (ADA)(American Diabetes Association Professional Practice Committee 2022), estabelecidos conforme o risco de retinopatia diabética (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2003). A ADA ressalta que a anormalidade glicêmica deve estar presente em dois testes diferentes na mesma amostra ou em dois testes de amostras distintas, já a OMS recomenda o reteste em outro dia. Crise hiperglicêmica ou sintomas clássicos de hiperglicemia acompanhados de glicemia casual  $\geq 200$ mg/dl fazem diagnóstico de diabetes sem necessidade de confirmação adicional.

A glicemia de jejum deve ser coletada em sangue venoso, pela manhã, após jejum mínimo de 8h. Após a coleta, o frasco do exame deve ser imediatamente condicionado em água refrigerada e o plasma deve ser separado das células dentro de 30 minutos, para minimizar a glicólise. Caso isso não possa ser realizado, a coleta deve ser feita em tubo contendo um inibidor rápido de glicólise (Sacks et al. 2011). Para o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), solução contendo 75g de glicose anidra ou 82,5g de glicose monoidratada dissolvida em 250-300 ml de água deve ser ingerida em no máximo 5 minutos. É necessário jejum noturno de 8-14 horas antecedendo o exame e, nos 3 dias precedentes, deve ser assegurado consumo de pelo menos 150g diários de carboidratos. A hemoglobina glicada não requer jejum, mas o laboratório deve ser certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) e padronizado tendo como

referência o estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (American Diabetes Association 2021).

Valores intermediários entre a normalidade e DM2, classificados como hiperglicemia intermediária, se associam a risco aumentado de diabetes. Seu tratamento previne o desenvolvimento de diabetes.

No curso do diabetes tipo 2 podem ocorrer complicações agudas e crônicas. As complicações crônicas são classicamente divididas em microvasculares (neuropatia, nefropatia e retinopatia) e macrovasculares (doença aterosclerótica).

O tratamento do diabetes tipo 2 envolve modificações de estilo de vida (dieta, perda de peso, prática de atividades físicas, sono adequado), prescrição de medicamentos para redução da glicemia (antidiabéticos orais ou injetáveis e insulina), controle do risco cardiovascular (com monitoramento e controle também de níveis pressóricos e lipídicos) e detecção e manejo de complicações crônicas.

### **3.1.2 Doença hepática gordurosa não-alcoólica (NAFLD)**

A doença hepática gordurosa refere-se a um grupo de doenças que se manifestam fenotipicamente através de deposição de gordura excessiva no fígado. Diversas condições clínicas causam formas de doença hepática gordurosa. O consumo regular de álcool, seja diário (>20g/dia em mulheres e >30g/dia em homens) semanal (>140g/semana em mulheres e >210g/semana em homens) ou em grande volume episódico (*binge drinking*) leva à chamada doença hepática gordurosa alcoólica (EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease 2016). Outras condições causadoras de doença hepática gordurosa incluem: vírus da hepatite C, medicações, doenças genéticas (ex: deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson), desnutrição, nutrição parenteral, perda de peso aguda, abetalipoproteinemia, síndrome de Reye e hepatite autoimune. Existem, ainda, formas de doença hepática gordurosa que ocorrem no período gestacional (Cusi et al. 2022).

A doença hepática gordurosa não-alcoólica, diagnosticada na ausência de consumo significativo de álcool ou outras causas secundárias de esteatose (Cusi et al.

2022), foi descrita pela primeira vez em 1980 (Ludwig et al. 1980) e é considerada a doença hepática crônica mais prevalente no mundo atual.

Metanálise publicada em 2016 estimou prevalência global de NAFLD diagnosticada por métodos de imagem em 25.24% (IC 95% 22.10-28.65) dos indivíduos. A América do Sul teve a segunda maior prevalência entre as regiões estudadas (30,45%), superada apenas pelo Oriente Médio (31,79%) (Younossi et al. 2016). O artigo incluiu apenas um estudo brasileiro com 139 indivíduos do Distrito Federal. Outra metanálise realizada com estudos de 17 países da Ásia, Europa, América do Norte e África estimou crescente prevalência da nas últimas décadas: de 25.5% em estudos realizados entre 1994 e 2005 a 37.8% em estudos realizados entre 2016 e 2019

1. Feng X, Hou N, Chen Z, Liu J, Li X, Sun X, et al. Secular trends of epidemiologic patterns of chronic kidney disease over three decades: an updated analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023 Mar;13(3):e064540.
2. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut*. 2022 Jan;71(1):156–62.
3. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Woodward M, editor. *PLoS Med*. 2014 Jul 22;11(7):e1001680.
4. Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2018 Feb;79:64–76.
5. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020 Jul;73(1):202–9.
6. Liang Y, Chen H, Liu Y, Hou X, Wei L, Bao Y, et al. Association of MAFLD With Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Disease: A 4.6-Year Cohort Study in China. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022 Jan 1;107(1):88–97.
7. Jung CY, Koh HB, Park KH, Joo YS, Kim HW, Ahn SH, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: A nationwide cohort study. *Diabetes & Metabolism*. 2022 Jul;48(4):101344.
8. Tanaka M, Mori K, Takahashi S, Higashiura Y, Ohnishi H, Hanawa N, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease predicts new onset of chronic kidney disease better than fatty liver or nonalcoholic fatty liver disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022 May 24;gfac188.
9. Kwon SY, Park J, Park SH, Lee YB, Kim G, Hur KY, et al. MAFLD and NAFLD in the prediction of incident chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2023 Jan 31;13(1):1796.
10. Hashimoto Y, Hamaguchi M, Okamura T, Nakanishi N, Obora A, Kojima T, et al. Metabolic associated fatty liver disease is a risk factor for chronic kidney disease. *J of Diabetes Invest*. 2022 Feb;13(2):308–16.
11. Deng Y, Zhao Q, Gong R. Association Between Metabolic Associated Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study from NHANES 2017–2018. *DMSO*. 2021 Apr;Volume 14:1751–61.
12. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature.

- Hepatology [Internet]. 2023 Jun 24 [cited 2023 Jul 22]; Publish Ahead of Print. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HEP.0000000000000520>
13. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *International Journal of Epidemiology*. 2015 Feb 1;44(1):68–75.
  14. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, Menezes GMDS, et al. Estratégias e desenvolvimento de garantia e controle de qualidade no ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013 Jun;47(suppl 2):105–12.
  15. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Afericoes e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013 Jun;47(suppl 2):54–62.
  16. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CPD, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Rotinas de organização de exames e entrevistas no centro de investigação ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013 Jun;47(suppl 2):37–47.
  17. Summary of Recommendation Statements. *Kidney International Supplements*. 2013 Jan;3(1):5–14.
  18. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1737–49.
  19. Goulart AC, Oliveira IRS de, Alencar AP, Santos MSC dos, Santos IS, Martines BMR, et al. Diagnostic accuracy of a noninvasive hepatic ultrasound score for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J*. 2015 Apr;133(2):115–24.
  20. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013 Jun;47(suppl 2):63–71.
- (Riazi et al. 2022).

Fatores de risco bem estabelecidos para NAFLD incluem idade avançada, sexo masculino, obesidade, etnia hispânica ou branca, síndrome metabólica, tabagismo, consumo de álcool, dieta ocidental e consumo excessivo de bebidas açucaradas, inatividade física, diabetes mellitus, dislipidemia, predisposição genética e hipertensão arterial sistêmica (Yki-Järvinen 2014; Chen et al. 2019; Marjot et al. 2020). Esses fatores de risco levam à geração de substrato lipídico excessivo para o fígado, estímulo à lipogênese hepática e redução de beta-oxidação (Ramanathan et al. 2022), culminando em esteatose.

O estágio inicial de NAFLD é a esteatose simples, com gordura hepática excessiva sem inflamação ou fibrose significativas. Em cerca de 30% dos indivíduos, a esteatose simples progride para esteato-hepatite (NASH), processo inflamatório intra-hepático que ao longo do tempo pode levar ao surgimento de fibrose. O estágio final da doença é a cirrose, em que há fibrose extensa, rigidez e perda de função do fígado.

Na NAFLD há ainda aumento da produção de triglicerídeos e colesterol LDL e menor produção de colesterol HDL, liberação de proteína C reativa e outros mediadores inflamatórios, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e produção de fatores de coagulação. Assim, a NAFLD se associa a diversas complicações extra-hepáticas.

A presença de esteatose em mais de 5% dos hepatócitos em análise histológica é o padrão-ouro para diagnóstico de excesso de gordura hepática. No entanto, tem a desvantagem de ser um exame invasivo com potencial morbidade e mortalidade associados. Sequências de ressonância magnética avançadas permitem quantificar a fração de gordura por densidade de prótons, seja por imagem (em inglês, MRI-PDFF) ou por espectroscopia de prótons (em inglês, H-MRS), apresentando bom desempenho na detecção de acúmulos de gordura maiores que 5,6% (ponto de corte para definição de esteatose neste método), e permitindo a percepção de alterações dinâmicas na adiposidade ao longo do tempo. Esses exames de imagem são utilizados em estudos e, juntamente com a biópsia, também são considerados padrão-ouro. A tomografia computadorizada também é capaz de detectar esteatose hepática, embora com menor acurácia que métodos de ressonância magnética, mas é pouco utilizada na prática clínica pelo seu alto custo e pelos riscos da exposição à radiação (Lee et al. 2010b).

A ultrassonografia é o primeiro exame recomendado para diagnóstico de fígado gorduroso na prática clínica, apresentando boa acurácia para detecção de esteatose moderada a grave comparada com biópsia (sensibilidade 84.8% e especificidade 93.6%) (Hernaez et al. 2011). Entretanto, a ultrassonografia apresenta menor acurácia que métodos de ressonância magnética e tomografia computadorizada na detecção de gordura hepática, especialmente em graus mais leves (Lee et al. 2010b). Entre suas desvantagens estão a baixa sensibilidade em indivíduos com IMC  $>40\text{kg/m}^2$  e em graus leves de esteatose (abaixo de 20-30% de massa de gordura), a variabilidade de análise entre diferentes examinadores e o mau desempenho para quantificação de gordura hepática. Não é recomendada para acompanhamento clínico. Além disso, é inespecífica para o diagnóstico de esteatose simples, por nem sempre conseguir diferenciá-la de fibrose (Rinella 2015).

Escores construídos a partir de biomarcadores séricos e variáveis clínicas também podem ser utilizados para prever a presença de esteatose hepática. Esses escores foram construídos e validados em diferentes populações e a partir de distintos métodos

considerados padrão-ouro. Cabe destacar que eles não foram desenvolvidos para determinar ausência de fibrose e não são adequados para distinguir entre diferentes graus de adiposidade (Fedchuk et al. 2014). Alguns exemplos de escores serão descritos a seguir e sua acurácia diagnóstica é apresentada na tabela 1.

O *Fatty Liver Index* (FLI) é derivado das variáveis índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura, gama-glutamil transferase (GGT) sérica e triglicerídeos séricos com o objetivo de prever esteatose hepática diagnosticada por ultrassonografia. Foi desenvolvido em estudo de 216 italianos com suspeita de doença hepática e 280 controles, sendo excluídos participantes com hepatite B ou C, mas não consumidores excessivos de álcool (21). Inicialmente, foi construída fórmula (não revelada no artigo) utilizando as variáveis insulina sérica e gênero no lugar da variável circunferência da cintura, com obtenção de área sob a curva ROC (AUC-ROC) 0.85 (IC 95% 0.82–0.89). Segundo os autores, foi testado um modelo final sem insulina de jejum pois essa variável não é medida rotineiramente. O modelo final obteve AUC-ROC semelhante, de 0.85 (IC 95% 0.81-0.88)

O FLI associou-se com inúmeros desfechos em saúde: mortalidade por todas as causas (Lee et al. 2021; Chung et al. 2022), diabetes mellitus tipo 2 (Movahedian et al. 2020), doença renal crônica (Huh et al. 2017), infarto do miocárdio (Lee et al. 2021) e acidente vascular cerebral (Lee et al. 2021). Aplicado à coorte ELSA-Brasil excluindo consumidores abusivos de álcool e utilizando como padrão-ouro a ultrassonografia abdominal, o FLI apresentou AUC de 0.76 (0.74-0.78) para predição de esteatose leve e AUC 0.82 (0.8-0.84) para esteatose moderada, mostrando desempenho superior ao dos escores *Hepatic Steatosis Index* (HSI) e *NAFLD Liver Fat Score* (Perazzo et al. 2020). Em outro estudo de validação em amostra com NAFLD comprovado por biópsia, o FLI mostrou-se superior ao *NAFLD liver fat score* e ao HSI na predição de esteatose >5% em análise histológica (Fedchuk et al. 2014).

O Steato-ELSA foi desenvolvido para predição de esteatose leve e moderada por ultrassonografia em indivíduos sem consumo excessivo de álcool em amostra de derivação da coorte ELSA-Brasil. O escore utilizou as seguintes variáveis: *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), IMC, circunferência da cintura, transaminases séricas e triglicerídeos séricos. Aplicado à amostra de validação na mesma coorte, apresentou AUC-ROC 0.77 (IC 95% 0.75-0.78) para a predição de esteatose leve

e AUC-ROC 0.83 (IC 95% 0.81-0.85) na predição de esteatose moderada (Perazzo et al. 2020). Apenas um estudo comparou o Steato-ELSA com biópsia para a predição de esteatose moderada a grave, em amostra de 22 participantes com obesidade candidatos à cirurgia bariátrica. Nesse estudo, AUC-ROC do Steato-ELSA foi 0.88 (0.74–1.00), do FLI foi 0.78 (0.58–0.98) e do HSI, 0.78 (0.54–1.00) (Parente et al. 2020).

O *NAFLD liver fat score* prediz esteatose por ressonância magnética nuclear de prótons a partir das variáveis: presença de síndrome metabólica (sim/não), insulina sérica de jejum, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). A amostra utilizada foi de 470 indivíduos finlandeses com transaminases cronicamente elevadas, sem consumo excessivo de álcool ou outros fatores de risco para doença hepática.

O *Hepatic Steatosis Index* foi construído em população coreana, com casos de NAFLD e controles pareados por idade e sexo sem NAFLD, submetidos a check-up. A fórmula utiliza AST, ALT, IMC, sexo e DM. A Tabela 1 resume a acurácia de escores não-invasivos para a predição de esteatose e a Tabela 3 descreve as fórmulas para cálculo desses escores.

A detecção de fibrose é importante por se relacionar a maior mortalidade e complicações hepáticas na NAFLD (EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines 2015). A biópsia hepática é o padrão-ouro para diagnóstico e extensão da fibrose. Escores baseados em biomarcadores séricos para a predição de fibrose avançada, a exemplo do que ocorre com esteatose, também estão disponíveis. O *NAFLD-fibrosis score* (NFS) e o FIB-4 são os escores mais estudados e validados externamente em populações com NAFLD (EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines 2015). Ambos apresentam baixa acurácia em indivíduos com 35 anos ou menos, não devendo ser utilizados nessa faixa etária. O FIB-4 mostrou-se superior a outros 6 escores não invasivos na predição de fibrose em indivíduos com NAFLD (Shah et al. 2009). A Tabela 2 resume a acurácia de escores não-invasivos para a detecção de fibrose e a Tabela 3 descreve suas fórmulas.

**Tabela 1:** Acurácia dos escores Steato-ELSA, Fatty Liver Index, NAFLD liver fat score e Hepatic Steatosis Index na predição de: 1) esteatose diagnosticada por métodos de imagem na amostra de validação original (ou, na ausência desta, amostra de derivação); 2) esteatose >5% diagnosticada por biópsia hepática em estudo de validação com amostra com NAFLD.

<b>Método</b>	<b>Acurácia na amostra original</b>	<b>Acurácia versus biópsia em pacientes com NAFLD</b>
<b>Fatty liver index (FLI)</b>	Padrão-ouro: ultrassonografia  Acurácia na amostra de derivação: FLI<30: sens 87% e esp 64% FLI≥60: sens 61% e esp 86%	FLI>60: Sens 76%, Esp 87% AUROC 0.83 (0.72-0.91)
<b>Steato-ELSA</b>	Padrão-ouro: ultrassonografia  Acurácia na amostra de validação: ≥0.386: sens 65.6% e esp 73.7% (esteatose leve) ≥0.403: sens 83.5% e esp 68.7% (esteatose moderada)	Não testado neste estudo
<b>Non-alcoholic fatty liver disease – liver fat score (NAFLD liver fat score)</b>	Padrão-ouro: ressonância magnética nuclear de prótons  Acurácia na amostra de validação: NAFLD liver fat score >-0.64: sens 84% e esp 69% NAFLD liver fat score ≥-1.413: sens 95% e esp 56% NAFLD liver fat score ≥1.257: sens 59% e esp 94%	NAFLD liver fat score >0.16: Sens 65%, Esp 87% AUROC 0.80 (0.69-0.88)
<b>Hepatic Steatosis Index (HSI)</b>	Padrão-ouro: ultrassonografia  Acurácia na amostra de validação: HSI <30: sens 93.1%, esp 39.6% HSI >36: sens 45.1%, esp 93.1%	HSI >41.6: sens 61%, esp 93% AUROC 0.81 (0.71-0.88)

Abreviações: Sens, sensibilidade; esp, especificidade; AUROC, área sob a curva ROC

Fonte: organizado pela autora com dados de artigos originais (Bedogni et al. 2006; Kotronen et al. 2009; Lee et al. 2010a; Fedchuk et al. 2014; Perazzo et al. 2020)

**Tabela 2:** Acurácia dos escores FIB-4 e NAFLD Fibrosis Score (NFS) na predição de fibrose significativa na amostra de validação do artigo original e em amostra com NAFLD

<b>Método</b>	<b>Acurácia na amostra de validação do artigo original</b>	<b>Acurácia em amostra com NAFLD</b>
<b>FIB-4</b>	FIB-4 $\leq 1.45$ : sens 70% e esp 73.7% FIB-4 $> 3.25$ : sens 21.7% e esp 96.8%	FIB-4 $\leq 1.3$ : sens 74%, esp 71% FIB-4 $> 2.67$ : sens 33%, esp 98% AUROC 0.8 (IC 95% 0.76-0.85)
<b>NAFLD Fibrosis Score (NFS)</b>	NFS $< -1.455$ : sens 77% e esp 71% NFS $> 0.676$ : sens 43% e esp 96%	AUROC 0.77 (IC 95% 0.72-0.82) Sensibilidade e especificidade não reportadas

Abreviações: Sens, sensibilidade; esp, especificidade; AUROC, área sob a curva ROC.

Fonte: organizado pela autora com dados de artigos originais (Sterling et al. 2006; Angulo et al. 2007; Shah et al. 2009)

**Tabela 3:** Fórmulas dos escores

<b>Fórmulas</b>
<p><b>Fatty liver index</b> = <math>(e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745) / (1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745) \cdot 100</math></p>
<p><b>Steato-ELSA</b> =</p> $\frac{2.17828^{[(0.0823 \cdot \text{BMD}) + (0.0337 \cdot \text{WC}) + (0.0596 \cdot \text{HOMA-IR}) + (0.0036 \cdot \text{triglycerides in mg/dL}) + (0.0173 \cdot \text{ALT}) - (0.0124 \cdot \text{AST}) - 6.6434]}}{1 + 2.17828^{[(0.0823 \cdot \text{BMD}) + (0.0337 \cdot \text{WC}) + (0.0596 \cdot \text{HOMA-IR}) + (0.0036 \cdot \text{triglycerides in mg/dL}) + (0.0173 \cdot \text{ALT}) - (0.0124 \cdot \text{AST}) - 6.6434]}}$
<p><b>NAFLD liver fat score</b> = <math>-2.89 + 1.18 \cdot \text{metabolic syndrome (yes = 1/no = 0)} + 0.45 \cdot \text{type 2 diabetes (yes = 2/no = 0)} + 0.15 \cdot \text{fS-insulin (mU/L)} + 0.04 \cdot \text{fS-AST (U/L)} - 0.94 \cdot \text{AST/ALT}</math></p>
<p><b>Hepatic Steatosis Index</b> = <math>8 \times \text{ALT/AST ratio} + \text{BMI (+2, if DM; +2, if female)}</math></p>
<p><b>FIB-4</b> = <math>(\text{age [yr]} \times \text{AST [U/L]}) / ((\text{PLT [10}^9\text{/L]}) \times (\text{ALT [U/L]})^{1/2})</math></p>
<p><b>NAFLD Fibrosis Score (NFS)</b> = <math>-1.675 + 0.037 \cdot \text{age (years)} + 0.094 \cdot \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \cdot \text{IFG/diabetes (yes = 1, no = 0)} + 0.99 \cdot \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \cdot \text{platelet (x10}^9\text{/l)} - 0.66 \cdot \text{albumin (g/dl)}</math></p>

Fonte: organizado pela autora com dados de artigos originais (Bedogni et al. 2006; Sterling et al. 2006; Angulo et al. 2007; Kotronen et al. 2009; Lee et al. 2010a; Perazzo et al. 2020)

### **3.1.3 Doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD)**

Em 2020, um painel de especialistas sugeriu a mudança de nomenclatura e critérios diagnósticos para NAFLD (Eslam et al. 2020a, 2020b). O novo termo foi denominado doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica ou doença hepática gordurosa associada ao metabolismo. Essa definição entende o acúmulo de gordura hepática como uma manifestação da síndrome metabólica no fígado e transforma a doença em um diagnóstico de inclusão, reconhecendo que pudesse coexistir e até mesmo ter efeito sinérgico com outras causas de doença hepática.

Os critérios diagnósticos incluem evidência de acúmulo de gordura hepática, seja por métodos de imagem, histologia ou escore clínico, a exemplo da definição de NAFLD. Não são excluídas outras causas de doença hepática, mas é necessária a evidência de disfunção metabólica: sobrepeso ou obesidade (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> em brancos ou IMC  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> em asiáticos), presença de diabetes *mellitus* tipo 2 ou presença pelo menos duas das seguintes anormalidades metabólicas: circunferência da cintura aumentada conforme etnia ( $\geq 88$  cm para mulheres e  $\geq 110$  cm para homens em brancos ou  $\geq 80$  cm para mulheres e  $\geq 90$  cm para homens em asiáticos), pressão arterial  $\geq 130/80$  ou uso de anti-hipertensivo, hipertrigliceridemia sérica (triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dl) ou uso de medicação específica, colesterol HDL diminuído ( $< 50$  mg/dl em mulheres ou  $< 40$  mg/dl em homens) ou uso de medicação específica, pré-diabetes, resistência à insulina medida pelo *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR  $\geq 2.5$ ) e inflamação subclínica (proteína C reativa  $> 2$  mg/dl). (Eslam et al. 2020a, 2020b). Entretanto, o conceito MAFLD não foi reconhecido pelas sociedades de hepatologia. Os critérios diagnósticos originais são exibidos na Figura 1. Na Figura 2, são exibidos os critérios diagnósticos com adaptação de pontos de corte de obesidade abdominal para sul-americanos, conforme a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes.

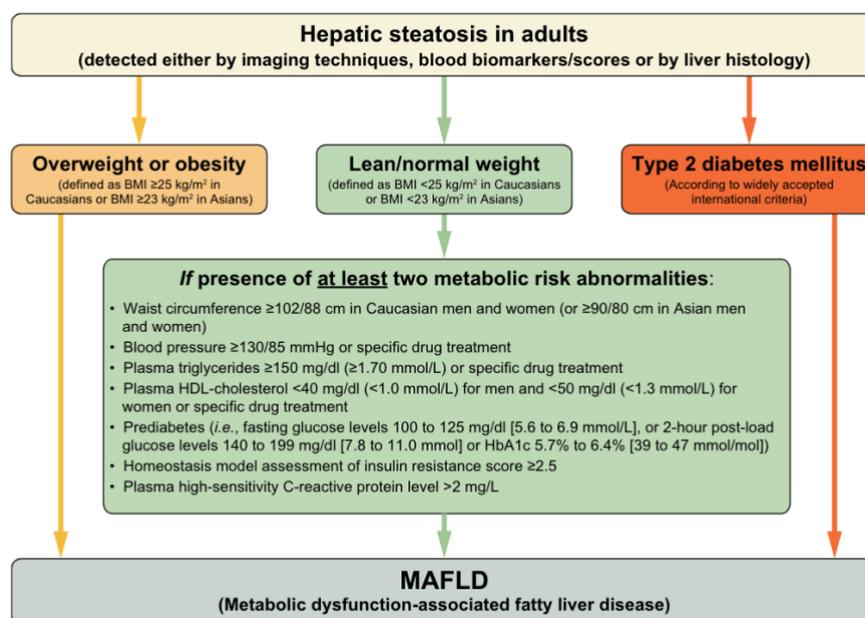
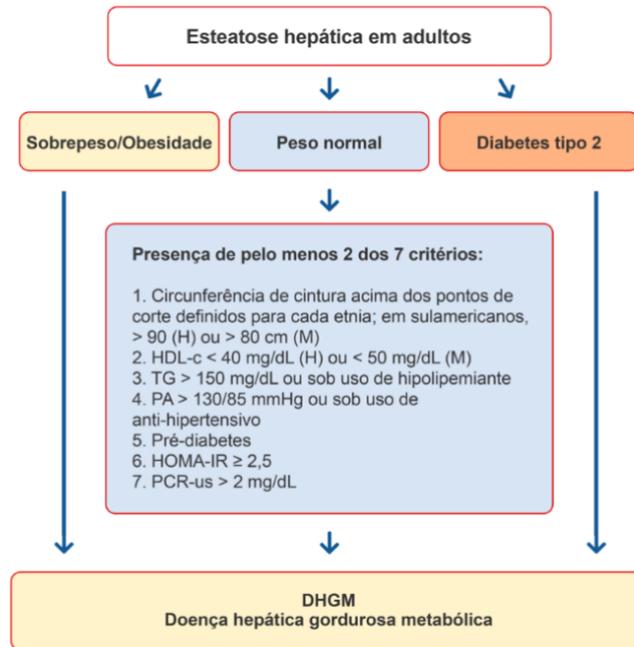


Fig. 1. Flowchart for the proposed "positive" diagnostic criteria for MAFLD.

Figura 1. Critérios diagnósticos de MAFLD, conforme publicação original (Eslam et al. 2020a)



**Figura 2.** Critérios diagnósticos de MAFLD, conforme Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (Godoy-Matos et al. 2022)

### 3.1.4 Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD)

Em 2023, a Associação Latinoamericana para o Estudo do Fígado (La Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado, ALEH), a Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) e a Associação Europeia para o Estudo do Fígado (European Association for the Study of the Liver, EASL) publicaram conjuntamente uma nova nomenclatura e definição para NAFLD (Rinella et al. 2023). Denominada doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), seu diagnóstico envolve a evidência de esteatose diagnosticada por imagem ou biópsia associada a pelo menos um de cinco critérios cardiometabólicos:

- 1) IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> em asiáticos) ou circunferência da cintura  $> 94$ cm em mulheres e  $> 80$ cm em homens
- 2) Glicose de jejum  $\geq 100$ mg/dL ou TOTG 2h  $\geq 140$ mg/dL ou HbA1c  $\geq 5.7\%$  ou diabetes tipo 2 ou tratamento para diabetes tipo 2
- 3) Pressão arterial  $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento medicamentoso anti-hipertensivo específico

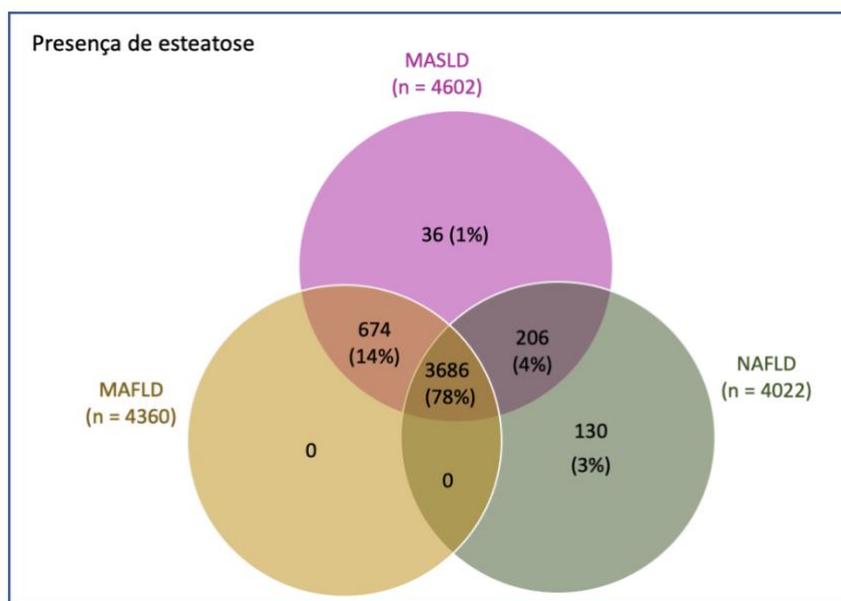
- 4) Triglicerídeos plasmáticos  $\geq 150$ mg/dL ou medicação hipolipemiante
- 5) HDL colesterol plasmático  $\leq 40$  mg/dL para homens e  $\leq 50$  mg/dL para mulheres ou uso de medicação hipolipemiante

A nova nomenclatura e critérios diagnósticos foram definidos com base em um consenso que envolveu as três sociedades de hepatologia citadas, grupos representantes de pacientes, médicos clínicos, experts na área e membros da indústria. Todos os pacientes com esteatose que preenchem algum dos critérios metabólicos são considerados como tendo MASLD. Caso apresentem também consumo elevado de álcool, o diagnóstico é denominado MetALD.

### **3.1.5 Interseção entre NAFLD, MAFLD e MASLD no ELSA-Brasil**

Para avaliar a sobreposição dos critérios que definem doença hepática esteatótica, comparamos participantes que preencheram critérios para NAFLD, MAFLD e MASLD na onda 1 do ELSA-Brasil.

Dos 15.105 participantes que compareceram à onda, 12.227 realizaram ultrassonografia hepática. Destes, foram excluídos 291 com dados incompletos sobre consumo de álcool ou variáveis para a definição de disfunção metabólica. Dos 11.936 restantes, 4752 apresentavam esteatose. Destes, 3686 indivíduos preenchiam critérios para as três definições, 674 preenchia critérios para MASLD e MAFLD apenas, 206 para MASLD e NAFLD apenas, 36 apenas para MASLD e 130 apenas para NAFLD. 20 participantes com esteatose não preenchiam critérios para nenhuma das definições.



**Figura 3.** Diagrama de Venn mostrando as interseções entre as definições de MASLD, MAFLD e NAFLD nos participantes do estudo ELSA-Brasil (elaborado pela autora).

### 3.1.6 Doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por alterações persistentes na estrutura ou na função renal, com efeitos sobre a saúde do indivíduo (Summary of Recommendation Statements 2013).

A incidência global de DRC, bem como as mortes e anos de vida ajustados para incapacidade (DALYs) atribuídos a essa doença mais do que dobraram entre 1990 e 2019, segundo estimativas do estudo The Global Burden of Disease (Feng et al. 2023).

Os principais fatores de risco para DRC em países de alta e média renda são diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. Outros fatores de risco incluem envelhecimento, doenças hereditárias (como doença renal policística) e anormalidades renais congênitas (por exemplo, refluxo vesico-ureteral), obesidade, tabagismo, síndrome metabólica e seus componentes, infecções e doenças autoimunes, doenças vasculares renais (como aterosclerose), medicações nefrotóxicas, uropatias obstrutivas, baixo peso ao nascer, malignidade e episódios de lesão renal aguda (Romagnani et al. 2017). A DRC também varia conforme etnia, escolaridade e renda (Webster et al. 2017) (Barreto et al. 2016).

A fisiopatologia da DRC envolve insulto crônico aos rins levando à inflamação local, com infiltração de células imunes e secreção de matriz extracelular pelas células mesangiais. O processo culmina com substituição do tecido renal normal por fibrose, ocorrendo glomeruloesclerose, fibrose intersticial e atrofia tubular. A perda de tecido normal saudável leva os néfrons remanescentes a realizarem hiperfiltração, um processo adaptativo, mas que acaba levando à piora progressiva da função renal (Webster et al. 2017).

O diagnóstico de DRC requer a demonstração de perda de função ou presença de alteração estrutural renal por pelo menos 3 meses (Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression 2013). O critério de presença de alteração estrutural permite diagnóstico precoce de lesão dos rins antes que haja impacto na sua função.

Os rins realizam inúmeras funções. A perda na taxa de filtração glomerular (TFG) (quantidade de plasma filtrada pelos glomérulos por minuto por  $1.73\text{m}^2$  de área de superfície corporal) é considerada a melhor forma de representar a perda das funções dos rins de uma maneira geral (Inker e Titan 2021). A TFG pode ser medida de maneira direta, a partir da taxa de filtração de substâncias exógenas, ou estimada partir de substâncias endógenas.

A inulina é considerada a substância ideal para medida da TFG pois passa livremente pela membrana glomerular, não se liga a proteínas, não é metabolizada pelo organismo, nem é secretada ou reabsorvida pelos túbulos renais. No entanto, a taxa de filtração de inulina requer um exame invasivo e complexo que inclui infusão endovenosa dessa substância e cateterismo vesical, sendo pouco utilizado na prática. Marcadores de alta precisão alternativos são o iotalamato e iohexol, mais disponíveis que a inulina, porém aferidos em ensaios invasivos e caros. Outra opção é a cintilografia com radioisótopos (Cr-EDTA e Tc-DTPA), que mede a captação desses fármacos pelos rins.

Na prática clínica, a taxa de filtração glomerular é estimada a partir de substâncias endógenas, principalmente a creatinina sérica. A creatinina resulta da metabolização da creatina, produzida no fígado ou ingerida na dieta, para gerar energia nos músculos. Assim, fatores que interferem nos níveis de creatinina incluem função hepática, massa muscular e quantidade de proteínas ingeridas na dieta.

A cistatina C, proteína sintetizada por todas as células nucleadas, é um marcador alternativo, apesar de ter custo mais elevado. Ela é filtrada e totalmente reabsorvida pelo túbulo, não sendo excretada na urina. Sua principal vantagem é não sofrer interferência de massa muscular e função hepática, sendo utilizada para confirmação de diagnóstico de DRC em pacientes fora do padrão de massa muscular esperado, como na cirrose, obesidade grau 3 e em amputados.

Fórmulas para estimar a taxa de filtração glomerular a partir dos níveis séricos de creatinina ou cistatina buscam estimar a taxa de filtração glomerular a partir de padrões esperados para sexo e idade. A fórmula mais recomendada é a CKD-Epi, sobretudo em contexto ambulatorial. Equações mais recentes excluem raça/cor da pele na fórmula. A equação CKD-Epi cistatina-creatinina é considerada mais precisa do que a CKD-Epi creatinina (Inker et al. 2021). Recomenda-se que a albumina urinária também seja dosada, por ser um marcador de lesão renal.

A DRC deve ser detectada e tratada em estágios precoces, antes que ocorra a insuficiência renal. O manejo da DRC busca deter sua progressão e reduzir o risco cardiovascular. Seu tratamento envolve o uso de drogas que controlam a glicemia e a pressão arterial e que detêm os mecanismos deletérios da hiperfiltração compensatória.

### 3.2 Inter-relações entre diabetes mellitus tipo 2, esteatose hepática (NAFLD/MAFLD) e doença renal crônica

#### **3.2.1 Associação entre NAFLD e o desenvolvimento de DM2**

O fígado com NAFLD é resistente à ação da insulina localmente, mantendo uma produção excessiva de glicose, e libera hepatocinas que induzem resistência à insulina em outros tecidos corporais. Além disso, acredita-se que a síntese excessiva de triglicérides pelo fígado com NAFLD promova o acúmulo de gordura intrapancreática, levando à disfunção de células beta pancreáticas. A combinação de fatores promotores de hiperglicemia e a falência das células beta pancreáticas, por acúmulo de gordura ectópica e por sobrecarga compensatória, resulta em diabetes (Gastaldelli e Cusi 2019; Taylor et al. 2019; Targher et al. 2021).

Avaliando estudos que diagnosticaram NAFLD por métodos de imagem, uma revisão sistemática (Mantovani et al. 2021) de 2021 com estudos de coorte mostrou que a presença de NAFLD se associou a mais que o dobro de risco de DM2 (HR 2.19, IC 95% 1.93- 2.48), com grande heterogeneidade entre as estimativas de efeito ( $I^2=91.2\%$ ). Os estudos da revisão foram conduzidos em populações de maioria asiática ou branca: 27 estudos provenientes da Ásia, dois dos Estados Unidos da América e quatro da Europa. Análise de subgrupo com nove estudos demonstrou aumento ainda maior no risco de DM2 (HR 2.69, 95% IC 2.08- 3.49;  $I^2=69\%$ ) conforme graus avançados de NAFLD, seja esteatose avançada presente em ultrassonografia ou fibrose diagnosticada por biópsia ou escores clínicos. Outra revisão sistemática (Movahedian et al. 2020) publicada em 2020 analisou 14 estudos asiáticos e 12 europeus utilizando escore FLI e também demonstrou risco aumentado de DM2 (HR: 2.88, IC 95%: 2.18–3.81) em adultos com doença hepática gordurosa não-alcoólica diagnosticada por esse escore.

Apenas dois estudos investigaram a associação entre NAFLD e diabetes incidente em populações etnicamente mais diversas. Hatano et al. investigou a associação entre NAFLD medida por ultrassom e diabetes incidente de acordo com raça/etnia em uma amostra do estudo CARDIA, com uma média de 50 anos, composta por 897 participantes negros e 1098 brancos (Hatano et al. 2023). Após uso de escore de propensão e ajuste para diversas variáveis confundidoras, a associação foi demonstrada em participantes de cor branca, mas não nos de cor preta. Um estudo prévio da coorte ELSA-Brasil, por sua vez, encontrou aumento de risco de diabetes associado a esteatose leve e moderada/grave na coorte em geral, mas não testou modificação de efeito por raça/cor (Faria et al. 2023).

Portanto, são necessários mais estudos avaliando o papel de raça/cor na associação entre NAFLD, especialmente com a nova definição MASLD, e desenvolvimento de diabetes incidente. Sabe-se que a distribuição de gordura corporal, a presença de variantes genéticas associadas à NAFLD, o perfil lipídico e fatores socioeconômicos variam entre indivíduos de cor branca e preta (Hakim et al. 2019; Marjot et al. 2020; Lopez-Neyman et al. 2022), justificando seu potencial impacto na associação estudada.

### **3.2.2 Associação entre DM2 e o desenvolvimento de NAFLD**

A resistência à insulina sistêmica presente no diabetes tipo 2 promove lipólise e influxo excessivo de ácidos graxos para o fígado, o que culmina no acúmulo anormal de triglicerídeos nos hepatócitos. Nos pacientes com diabetes, existe ainda um risco aumentado de progressão para formas mais graves de NAFLD, como NASH, fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (Targher et al. 2021).

Uma revisão sistemática (Younossi et al. 2019) com dados de 80 países estimou que cerca de 55.5% (IC 95% 47.3–63.7%) da população que vive com DM2 apresenta NAFLD diagnosticada por métodos de imagem (H-MRS ou ultrassom). A prevalência conforme região foi de 56.8% (IC 95% 34.1–77%) na América Latina, 51.8% (IC 95% 31.3–71.6%) nos Estados Unidos, 52% (IC 95% 45.4–58.6%) in no Leste Asiático, 57.9% (IC 95% 52.9–62.7%) no Sul Asiático, 67.3% (IC 95% 60.4–73.6%) no Oeste Asiático, 68% (IC 95% 62.1–73%) na Europa e 30.4% na África (IC 95% 11.6–67.1%).

Dentre os poucos estudos que avaliaram o papel do diabetes na incidência - e não só na progressão - da NAFLD, não houve avaliação em grupos étnicos mais diversos (Li et al. 2017; Ma et al. 2017). Apesar de estudos apontarem menor prevalência de NAFLD em indivíduos de cor preta, não foi investigado se fatores associados ao desenvolvimento de NAFLD, como o diabetes, poderia explicar essa diferença. Além disso, ressalta-se que essa associação ainda não foi investigada com a nova definição MASLD.

### **3.2.3 Associação entre NAFLD/MAFLD e o desenvolvimento de DRC**

NAFLD tem sido apontada como um fator de risco para DRC. Além da sua associação com diabetes e risco cardiometabólico, que são causas de dano micro e macrovascular nos rins, a NAFLD compartilha mecanismos de progressão da doença com a DRC, como a ativação de cascatas pró-inflamatórias e pró-fibróticas compensatórias (Wang et al. 2022).

Para analisar essa relação, revisão sistemática (Mantovani et al. 2022) incluiu 13 estudos longitudinais com adultos (média de 51.7 anos) e acompanhamento mediano de 9.7 anos, a maioria conduzidos na Ásia (7 estudos), mas também na Europa (4 estudos) e Estados Unidos da América (2 estudos). A NAFLD foi diagnosticada por métodos de imagem, escores bioquímicos, biópsia hepática ou Código Internacional de Doenças (CID-9/CID-10). Na análise principal com 10 estudos, a presença de NAFLD se associou 43% de aumento no risco de DRC (HR 1.43, IC 95% 1.33- 1.54;  $I^2=60.7\%$ ), após ajuste por idade, sexo, IMC, HAS, dislipidemia, diabetes, tabagismo, TFG basal e uso de medicação. Entretanto, poucos estudos realizaram ajuste para fatores socioeconômicos (renda e educação), atividade física e álcool.

Mais recentemente, estudos realizados com a definição de MAFLD em vez de NAFLD na predição de DRC apresentaram resultados discrepantes. A maioria dos estudos transversais encontrou associação entre MAFLD e DRC (Sun et al. 2021; Su et al. 2022), mas um estudo (NHANES) não encontrou essa associação em amostra representativa nos Estados Unidos (Deng et al. 2021).

Dois estudos de coorte prospectivos (Liang et al. 2022; Tanaka et al. 2022) e um estudo de coorte retrospectivo (Jung et al. 2022) investigaram a associação comparando as definições de MAFLD e NAFLD. Um estudo da China encontrou aumento de risco de DRC associado tanto à MAFLD quanto NAFLD quando comparados ao grupo de referência “sem esteatose”(Liang et al. 2022). Outro estudo da Coreia (Jung et al. 2022), que definiu doença hepática gordurosa por FLI, reportou que NAFLD, comparado à ausência de NAFLD, se associou com risco de DRC similar ao de MAFLD comparado à ausência de MAFLD. No entanto, em um estudo do Japão, os resultados entre MAFLD e NAFLD foram conflitantes. Os autores encontraram um pequeno aumento de risco de DRC associado a MAFLD, mas não a NAFLD após ajuste para variáveis confundidoras. (Tanaka et al. 2022).

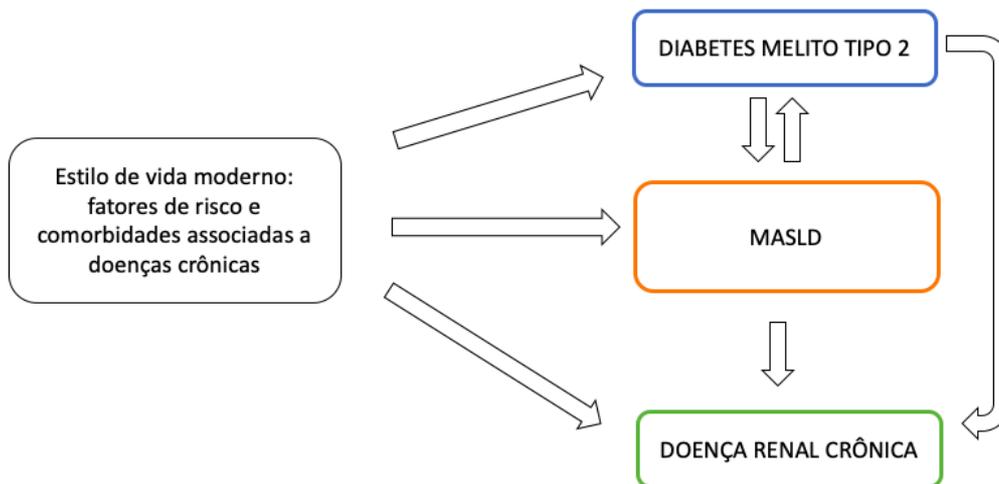
Considerando os componentes de esteatose hepática e disfunção metabólica contemplados na definição de MAFLD, dois estudos de coorte retrospectivos mostram resultados diferentes. Um estudo no Japão encontrou que esteatose por si só não se associou com DRC incidente. Disfunção metabólica combinada à esteatose (MAFLD) associou-se a DRC, mas disfunção metabólica isolada apresentou a melhor predição

(Hashimoto et al. 2022). Um estudo coreano encontrou o inverso - MAFLD prediz DRC melhor que disfunção metabólica sem esteatose hepática (Kwon et al. 2023).

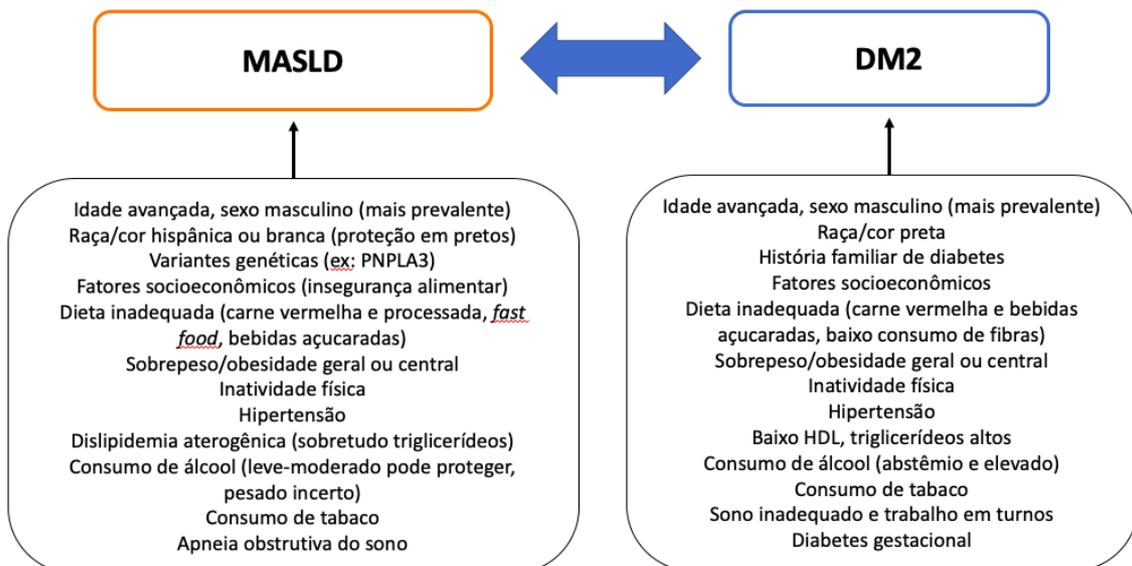
A maioria dos estudos citados consideram que MAFLD é um conceito superior a NAFLD na predição de DRC. No entanto, a contribuição específica da esteatose e da disfunção metabólica nesses estudos é conflitante ou não foi avaliada. É digno de nota que boa parte dos estudos citados realizaram controle para covariáveis que poderiam ser consideradas mediadoras ou que estão incluídas na definição de MAFLD, como diabetes e hipertensão. Além disso, as análises foram baseadas em diferentes grupos de referência, o que prejudica a conclusão sobre a contribuição dos diferentes componentes. Por exemplo, alguns estudos compararam MAFLD com ausência de MAFLD. Outros, compararam MAFLD com ausência de esteatose e disfunção metabólica. É incerto, portanto, se a esteatose por si só confere risco aumentado de DRC e se o conceito de MASLD, ainda não estudado em associação com DRC, é superior ao risco conferido por anormalidades metabólicas já conhecidas, como obesidade e diabetes.

## 4. QUADROS TEÓRICOS E DIAGRAMAS CAUSAIS

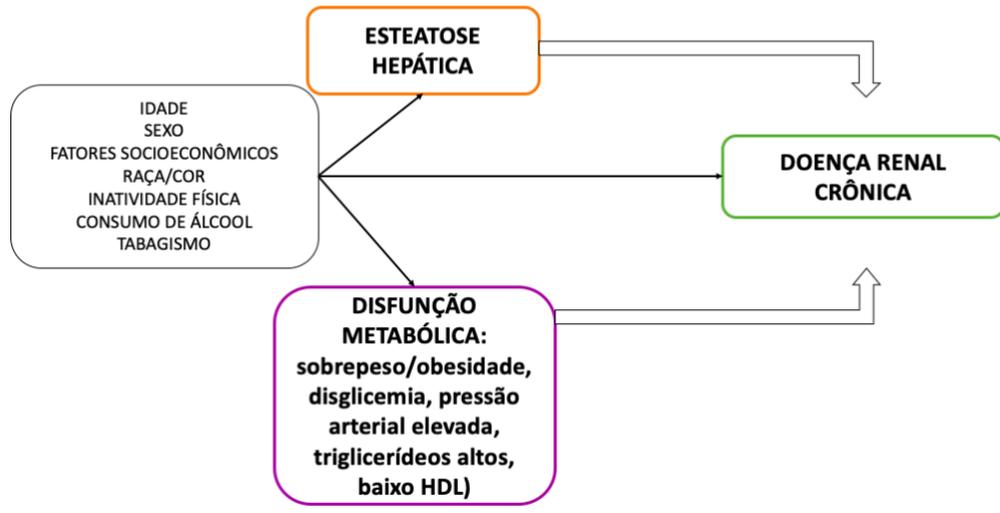
### 4.1 Quadro teórico geral. Inter-relações entre diabetes tipo 2, esteatose hepática (MASLD) e doença renal crônica



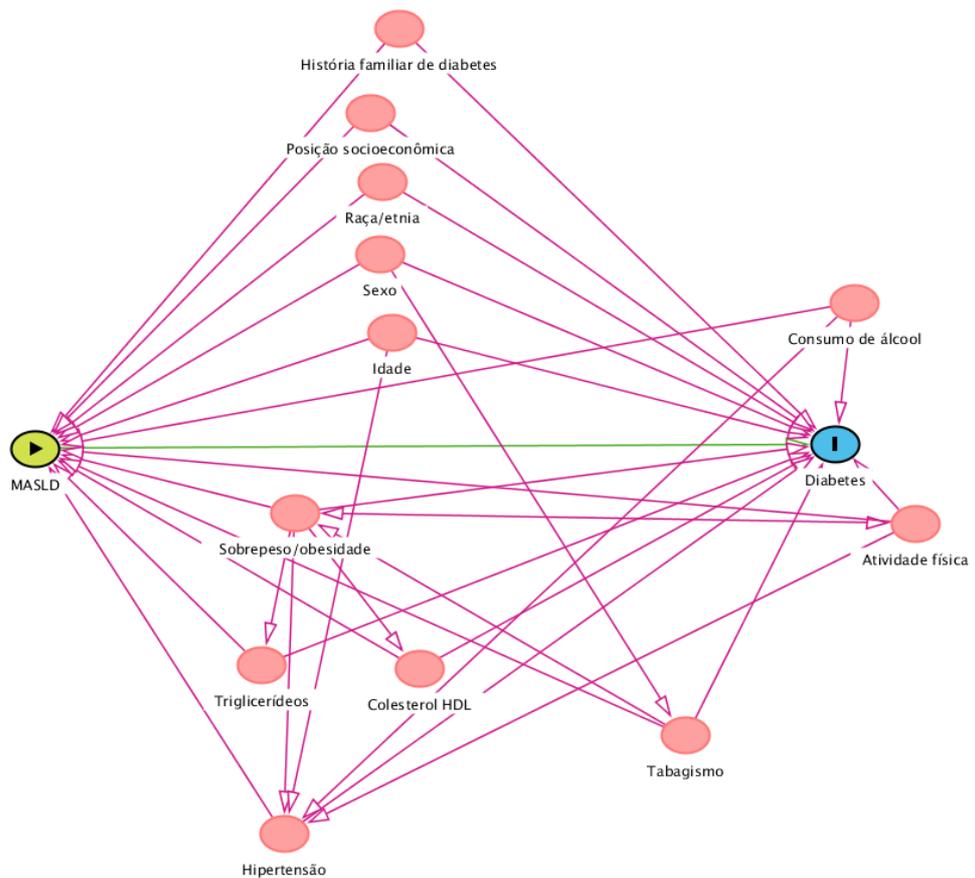
### 4.2 Quadro teórico para a relação entre MASLD e DM2



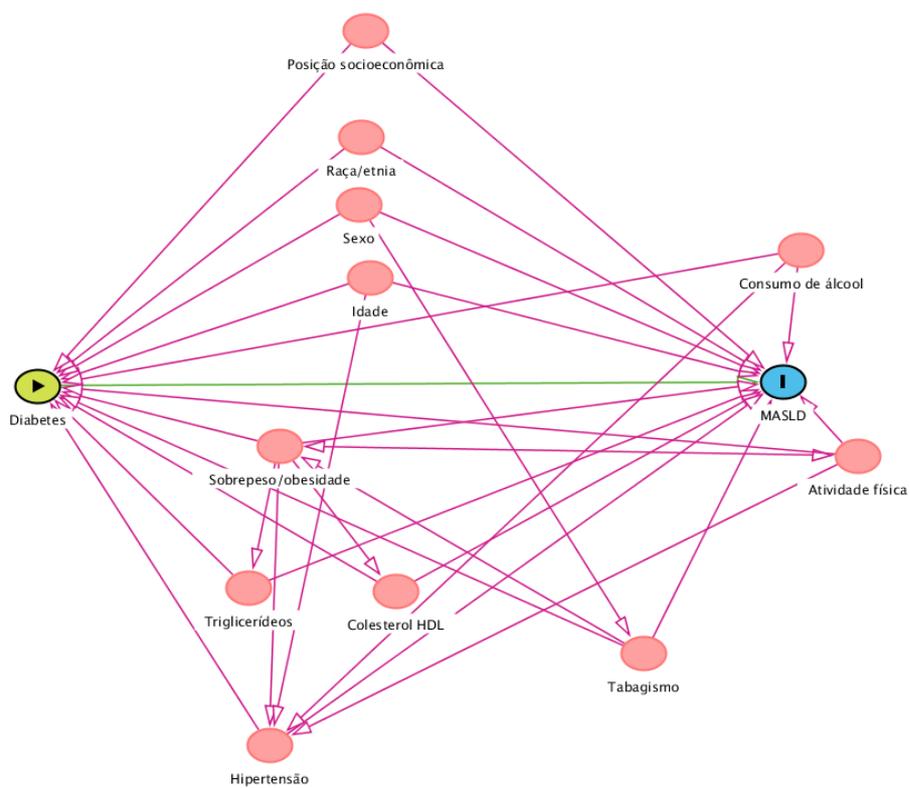
#### 4.3 Quadro teórico para a relação entre MASLD e seus componentes e DRC incidente



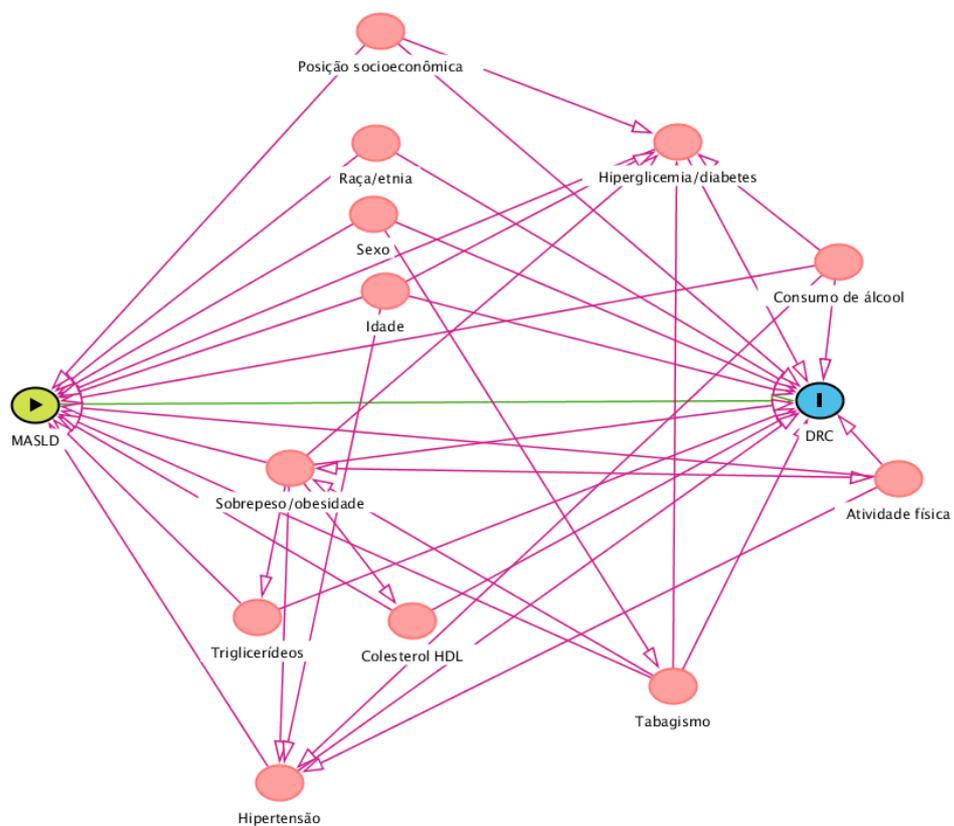
#### 4.4 Diagrama causal acíclico representando a associação entre MASLD e diabetes tipo 2 incidente



#### 4.5 Diagrama causal acíclico representando a associação entre diabetes tipo 2 e MASLD incidente



#### 4.6 Diagrama causal acíclico representando a associação entre MASLD e doença renal crônica incidente



## 5. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

### 5.1 Justificativa

Duas lacunas importantes foram identificadas na revisão da literatura, quais sejam:

1. Associações entre doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica e diabetes ainda não foram investigadas. Poucos estudos investigaram a relação bidirecional entre doença hepática esteatótica e diabetes na mesma população e com metodologia padronizada, nenhum deles em amostra não-branca e não-asiática. Dessa forma, a predição de diabetes a partir de MASLD pode ser ampliada com sua investigação em diferentes grupos de raça/cor, incluindo pessoas de cor preta, especialmente quando o estudo tem poder estatístico suficiente para avaliar a modificação de efeito na associação.
2. Estudos de coorte investigando a predição de doença renal crônica a partir de NAFLD/MAFLD apresentaram resultados conflitantes. Apenas dois estudos prospectivos foram realizados até o presente momento. Nenhum estudo explorou a contribuição de cada um dos componentes de MASLD separadamente na predição de DRC.

O ELSA-Brasil oportuniza contribuições na investigação dessas duas lacunas.

### 5.2 Objetivo Geral

Na coorte ELSA-Brasil, avaliar a associação entre a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) e o desenvolvimento de diabetes e de doença renal crônica, considerando a potencial bidirecionalidade entre diabetes tipo 2 e MASLD e a sua possível heterogeneidade segundo grupos de raça/cor. Além disso, explorar a relação entre doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica e seus componentes e doença renal crônica incidente.

### 5.3 Objetivos Específicos

Na coorte ELSA-Brasil:

1- Estimar o risco de diabetes de acordo com a presença ou não de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) diagnosticada com escore na linha de base. De forma inversa, estimar o risco de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) de indivíduos com diabetes na linha de base comparados a indivíduos sem diabetes. Em análise de sensibilidade avaliar os resultados considerando a esteatose diagnosticada por ultrassom e a adiposidade por bioimpedância. (Artigo 1)

2- Estimar o risco de doença renal crônica de acordo com a presença de disfunção metabólica, esteatose ou ambos, definidos segundo critérios de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) na linha de base. (Artigo 2)

### 5.4 Hipóteses

Na coorte ELSA-Brasil:

1- A presença de diabetes se associa de maneira independente à maior incidência de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), com menor risco em pessoas de raça/cor preta.

2a- A presença de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) se associa de maneira independente à maior incidência de diabetes.

2b- Comparada à ausência de disfunção metabólica e de esteatose, a presença de esteatose isolada não prediz risco aumentado de doença renal crônica, ao contrário da presença de disfunção metabólica e de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD).

## 6. MÉTODOS

### 6.1 Desenho de estudo e amostra

Estudo de coorte prospectivo utilizando dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA) Brasil. O ELSA-Brasil é um estudo de coorte multicêntrico, prospectivo, desenvolvido com o objetivo de investigar fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes, doenças cardiovasculares e outras doenças crônicas em adultos brasileiros. Foram elegíveis indivíduos de 35 a 74 anos, funcionários ativos ou aposentados de cinco universidades e um centro de pesquisa públicos: Fundação Oswaldo Cruz (RJ), Universidade de São Paulo (SP), Universidade Federal da Bahia (BA), Universidade Federal do Espírito Santo (ES), Universidade Federal de Minas Gerais (MG) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (RS). Critérios de exclusão foram: gestação atual ou recente, intenção de sair do trabalho atual em breve, disfunção cognitiva grave, dificuldade de comunicação grave e, para aposentados, residir fora da área metropolitana do centro de investigação. Foi estimado tamanho de amostra de 15.000 indivíduos para detectar incidência de DM2 e infarto agudo do miocárdio. A amostra final atingida foi de 15.105 indivíduos (Aquino et al. 2012).

Na linha de base (onda 1), que ocorreu de 2008 a 2010, os participantes responderam a questionários e realizaram medidas clínicas e coleta de exames laboratoriais nas clínicas dos centros de investigação. Periodicamente, os participantes são convidados a comparecer aos centros de investigação para novas coletas de dados. Procedimentos semelhantes foram adotados nas visitas subsequentes (2012 a 2014 e 2017 a 2019).

A partir de 2009, foram realizadas ligações telefônicas anuais para detectar e investigar possíveis desfechos de saúde como diabetes, doenças cardiovasculares e câncer (Schmidt et al. 2015).

Para o primeiro artigo deste trabalho, foram excluídos participantes com MASLD ou DM2 na linha de base, conforme a direção da associação a ser estudada. Além disso, foram excluídos aqueles que faleceram durante o estudo antes da ocorrência do desfecho, os que não retornaram para as visitas e não desenvolveram o desfecho, e aqueles com

dados incompletos ou de má qualidade sobre exposição, desfecho ou covariáveis.

Para o segundo artigo deste trabalho, critérios de exclusão foram DRC na linha de base, óbitos, perdas de seguimento e dados incompletos ou de má qualidade sobre exposição, desfecho ou covariáveis.

## 6.2 Aferição das exposições

### 6.2.1 Diabetes tipo 2 prevalente

Diabetes prevalente foi determinado pelo conhecimento prévio de diagnóstico médico da doença pelo participante, ou pelo uso de medicação para diabetes nas duas últimas semanas ou, ainda, por alteração nos testes laboratoriais realizados na clínica, conforme será detalhado a seguir.

No questionário sobre história médica progressiva, foi perguntado aos participantes: “Alguma vez um médico lhe informou que o(a) Sr(a) teve ou tem diabetes?”. Alternativas de respostas foram “Sim”, “Não” e, para mulheres, também “Sim, somente durante a gravidez”. Caso o participante respondesse que sim, foi considerado diagnóstico prévio de diabetes. Os participantes também foram instruídos a trazerem medicações em uso e prescrições médicas ao centro de investigação. Após registro das medicações, foi questionado: “Algum(ns) dos medicamentos que o(a) Sr(a) tomou durante as últimas duas semanas foi para diabetes ou açúcar alto no sangue?”. Resposta afirmativa a esta pergunta foi considerada como diagnóstico prévio de diabetes.

Os participantes foram instruídos a realizar jejum durante a noite até a visita à clínica pela manhã, onde foi coletado sangue venoso para a aferição de glicose e hemoglobina glicada. Aqueles sem diagnóstico prévio de diabetes também realizaram coleta duas horas após sobrecarga de 75g de glicose. Foi considerado diagnóstico epidemiológico de diabetes para aqueles que atingissem o ponto de corte OMS/ADA em algum dos três testes.

Para garantir a padronização de análise nos seis centros de investigação do ELSA-Brasil, as amostras de sangue e urina dos participantes foram analisadas em um laboratório central, do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da USP (HU-

FMUSP), localizado em São Paulo.

Após a coleta de sangue, as amostras foram imediatamente centrifugadas e congeladas nos centros de investigação, garantindo sua estabilidade até as análises de glicemia e hemoglobina glicada (HbA1c) realizadas no laboratório central (Fedeli et al. 2013). Análises de glicemia foram realizadas por método de hexoquinase (enzimático), com equipamento ADVIA 1200 Siemens. Já a hemoglobina glicada foi analisada por método de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), que é certificado pela *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC), utilizando aparelho Variant Bio Rad®. O laboratório central HU-FMUSP foi certificado pelo NGSP nas ondas 2 e 3.

### **6.2.2 Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica prevalente**

Foram considerados com MASLD os participantes com esteatose hepática e disfunção metabólica na linha de base. A presença de esteatose foi determinada por esteatose hepática pela medida de atenuação do feixe em ultrassonografia de abdome; ou por escore *Fatty Liver Index* 30-60 ou  $\geq 60$ , comparado à categoria de referência  $<30$ .

A ultrassonografia de abdome foi obtida com aparelho de alta resolução em modo-B (SSA-790A, Aplio XG, Toshiba Medical System, Tóquio, Japão) e transdutor convexo de amplo espectro (PVT-375BT), com frequência central de 3.5 MHz (2.5 a 5.5 MHz). O exame foi executado por operadores previamente treinados e certificados pelo estudo (Mill et al. 2013). As imagens foram interpretadas por radiologistas no centro de investigação de São Paulo, onde também foi realizado controle de qualidade rigoroso das imagens obtidas.

O protocolo de ultrassonografia hepática incluiu a avaliação de três parâmetros: atenuação hepática do feixe de ultrassom, diâmetro anteroposterior do lobo hepático direito e índice hepatorenal. A atenuação hepática foi determinada a partir da definição do diafragma visualizado posteriormente ao lobo hepático direito em imagens em modo-B, podendo ser classificada como normal (visualização completa do diafragma) ou anormal. A atenuação hepática anormal inclui a esteatose leve ( $> 50\%$  do diafragma visualizado), moderada ( $< 50\%$  do diafragma visualizado) e grave (diafragma não visualizado). O diâmetro anteroposterior do lobo hepático direito foi medido através de

imagens no plano axial aferidas através dos espaços intercostais. Por fim, o índice hepatorenal foi calculado a partir do brilho no parênquima hepático relativo ao brilho do parênquima renal, obtidos por análise qualitativa das imagens.

Em imagens do lobo hepático direito no plano axial também foram avaliados os seguintes marcos anatômicos, usados para definição da qualidade do exame: superfície hepática anterior, superfície hepática posterior, vesícula biliar e veia porta. O número de estruturas identificadas baseou a classificação da qualidade do exame em: 1) inaceitável (nenhum ponto anatômico identificado), 2) ruim (um ponto identificado), 3) aceitável (dois pontos: superfícies hepáticas anterior e posterior), 4) muito bom (três marcos anatômicos: superfície hepática anterior e superfície hepática posterior, vesícula biliar ou veia porta) e 5) excelente (quatro marcos anatômicos identificados).

A medida de atenuação hepática foi escolhida para a definição de esteatose hepática com base em resultados de estudo de validação na coorte ELSA-Brasil. Em estudo de validação na coorte ELSA-Brasil, a medida de atenuação do feixe de ultrassom teve acurácia superior à do diâmetro anteroposterior do lobo hepático direito e à do índice hepatorenal para detecção de esteatose quando comparada à tomografia computadorizada de alta resolução, em participantes com NAFLD. (Goulart et al. 2015).

O escore FLI foi calculado de acordo com fórmula publicada no artigo original (Bedogni et al. 2006) utilizando as variáveis: IMC, circunferência da cintura, GGT sérica e triglicérides séricos. O IMC e a circunferência da cintura foram aferidos no início da visita à clínica, com os participantes em jejum, com bexiga vazia e utilizando roupas fornecidas pelo centro e previamente pesadas. O IMC ( $\text{kg/m}^2$ ) foi derivado das medidas de altura (medida em centímetros), aferida com estadiômetro, e peso corporal (em quilos), aferido com balança eletrônica corporal conforme recomendações de padronização internacionais (Lohman et al. 1988). A circunferência da cintura (em centímetros) foi aferida com uso de fita inelástica no ponto médio entre a crista ilíaca superior e o rebordo costal inferior. Foram obtidas duas medidas e considerado o valor médio entre elas (52). A enzima GGT foi determinada em coleta realizada em jejum, por método cinético-colorimétrico (Szasz Persijn), em aparelho ADVIA 1200 Siemens (Fedeli et al. 2013).

Em estudo de validação na coorte ELSA-Brasil, o escore o Steato-ELSA mostrou desempenho superior aos escores FLI, HSI e NAFLD-LFS na predição de NAFLD,

considerando a ultrassonografia como padrão-ouro (Perazzo et al. 2020). No entanto, optou-se por utilizar o escore FLI na definição de MASLD para melhor comparabilidade com outros estudos, já que o escore era usado para predição de NAFLD. Além disso, o FLI contém variáveis mais disponíveis na prática clínica.

Disfunção metabólica foi definida conforme os cinco critérios diagnósticos de MASLD (Rinella et al. 2023):

- 1) IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> em asiáticos) ou circunferência da cintura (média de duas medidas)  $> 90$ cm em mulheres e  $> 80$ cm em homens, sendo utilizado o ponto de corte para sul-americanos
- 2) Glicose de jejum  $\geq 100$ mg/dL ou TOTG 2h  $\geq 140$ mg/dL ou HbA1c  $\geq 5.7\%$  ou diabetes tipo 2 prevalente conforme definição do estudo ELSA
- 3) Pressão arterial média  $\geq 130/85$ mmHg, após três medidas, ou uso de anti-hipertensivo. O uso de anti-hipertensivo foi considerado caso o participante relatasse no questionário de medicação que utilizou nas últimas duas semanas medicação para tratamento de hipertensão arterial sistêmica e caso fosse verificado anti-hipertensivo com base em suas medicações trazidas à clínica.
- 4) Triglicerídeos plasmáticos  $\geq 150$ mg/dL ou uso de fibratos ou ácido nicotínico nas duas semanas anteriores ao estudo. Os triglicerídeos foram aferidos na coleta de sangue em jejum, por meio de método de peroxidase de glicerol-fosfato de acordo com Trinder (colorimétrico enzimático), em equipamento ADVIA 1200 Siemens (Fedeli et al. 2013).
- 5) HDL colesterol plasmático  $\leq 40$  mg/dL para homens e  $\leq 50$  mg/dL para mulheres ou uso de medicação hipolipemiante. O colesterol HDL foi aferido na coleta de sangue em jejum, através de método homogêneo, colorimétrico, sem precipitação, e em aparelho ADVIA 1200 Siemens.

### 6.3 Aferição dos desfechos

#### **6.3.1 Diabetes mellitus tipo 2 incidente**

Diabetes mellitus prevalente foi determinado na onda 1 conforme explicado anteriormente, e indivíduos sem diabetes prevalente foram excluídos na estimativa de

risco para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) incidente. Casos novos de DM2 foram classificados por meio de exames laboratoriais nas ondas subsequentes, a exemplo dos realizados na onda 1, ou autorreferidos (diagnóstico médico ou uso de medicamento para diabetes), seja na ligação anual de seguimento ou na visita à clínica durante as ondas seguintes.

### **6.3.2 MASLD incidente**

A doença hepática esteatótica incidente foi definida apenas por escore bioquímico FLI, conforme explicado na seção “Aferição das exposições”, já que o ultrassom de abdome não foi realizado nas ondas 2 e 3 do ELSA-Brasil. Após a exclusão de casos de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica prevalente, foram considerados casos incidentes nos participantes que atingiram FLI maior ou igual a 60 e preencheram critério cardiometabólico para MASLD em alguma visita de seguimento (onda 2 ou 3). Entretanto, aqueles que atingiram  $FLI \geq 60$  em onda 2 e apresentaram valores normais em onda 3 ( $FLI < 60$ ) não foram contados como casos incidentes.

### **6.3.3 Doença renal crônica incidente**

Para avaliação de doença renal crônica incidente, foram inicialmente excluídos os participantes com doença renal crônica na linha de base: TFG<sub>e</sub> (CKD-Epi creatinina)  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ou razão albumina-creatinina na urina  $\geq 30$ mg/g.

Foi considerado como desfecho a presença de TFG<sub>e</sub> (CKD-Epi creatinina)  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> nos participantes em risco. Entretanto, aqueles com eTFG  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> em onda 2 com eTFG normal em onda 3 ( $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) não foram considerados como casos incidentes.

Na linha de base, a creatinina sérica foi coletada na amostra de jejum e analisada através do método de Jaffe em equipamento ADVIA 1200 Siemens. A albuminúria foi dosada por imunquímica (nefelometria) em equipamento nephelometer BN II Siemens (Fedeli et al. 2013). Foi utilizada a urina produzida por 12 horas durante o período noturno.

#### 6.4 Covariáveis

Variáveis sociodemográficas aferidas na onda 1 por meio de questionário foram: idade (em anos), sexo (masculino ou feminino), cor da pele/raça, escolaridade e renda. Foi questionado: “Em sua opinião, qual é sua cor ou raça?” e as respostas foram posteriormente classificadas nas seguintes opções: “branca”, “parda”, “preta”, “asiática” e “indígena”. Para a pergunta: “Qual o seu grau de instrução?”, os participantes foram instruídos a responder de acordo com as alternativas: 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau incompleto, 2º grau completo, universitário incompleto, universitário completo, pós-graduação. A renda per capita foi derivada a partir da faixa de renda familiar mensal reportada pelo participante dividida pelo número de moderadores na residência dependentes daquela renda.

A presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi determinada pelo conhecimento prévio de diagnóstico médico da doença pelo participante (“Alguma vez um médico lhe informou que o(a) Sr(a) teve ou tem hipertensão (pressão alta)?”), ou pelo uso de medicação nas últimas duas semanas para hipertensão (“Algum(ns) dos medicamentos que o(a) Sr(a) tomou durante as últimas duas semanas foi para hipertensão (pressão alta)?”) ou, ainda, por alteração nas medidas de pressão arterial realizadas na clínica. Foram realizadas três medidas de pressão arterial com 1 minuto de intervalo, aferidas com manguito de tamanho apropriado, utilizando equipamento validado (Omron HEM 705CPINT), após cinco minutos de repouso do participante. A média entre as duas últimas pressões aferidas foi a medida considerada. Pressão arterial sistólica  $\geq 140$ mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$ mmHg foi classificado como hipertensão (Mill et al. 2013).

A história familiar de diabetes foi considerada positiva em participantes que afirmaram diagnóstico de diabetes em mãe, pai ou irmãos. A pergunta realizada aos participantes foi: “As próximas perguntas se referem à saúde de sua família de origem (biológica), ou seja, sua mãe, seu pai, seus irmãos e irmãs, incluindo meios-irmãos. Algum desses familiares teve ou tem diabetes (açúcar alto no sangue e/ou presente na urina)?”

Hábitos de vida relevantes para as associações estudadas foram: consumo de álcool (g/semana), status de tabagismo (nunca, atual ou prévio), prática de atividade física (METs/semana). Para aferição de consumo de álcool, foi questionado aos participantes: “Atualmente o(a) Sr(a) consome bebidas alcoólicas?”. Em caso de resposta afirmativa, foram realizadas as seguintes perguntas para quantificar o consumo semanal de diferentes tipos de bebidas alcoólicas: “Quantas taças de vinho tinto o(a) Sr(a) consome por semana?”, “Quantas taças de vinho branco o(a) Sr(a) consome por semana?”, “Quantas latas, garrafas ou copos de cerveja ou chopp o(a) Sr(a) consome por semana?”, “Quantas doses de destilados (tais como uísque, vodka, tequila, rum ou aguardente) ou bebidas misturadas preparadas com esses destilados (caipirinha, coquetéis, drinks), o(a) Sr(a) consome por semana?”. A partir da quantidade de doses reportadas e o teor alcoólico estimado para esses tipos de bebidas, foi criada a variável consumo alcoólico em gramas por semana (g/semana). Considerando a relação não-linear entre consumo de álcool e os desfechos estudados, a variável consumo de álcool foi categorizada em: abstêmios (consumo de 0g de álcool por semana), consumo leve a moderado (1-140g de álcool por semana em mulheres e 1-210g/semana de álcool em homens) e consumo elevado (mais de 140g/semana em mulheres e mais de 210g/semana em homens).

O hábito de fumar foi avaliado com a questão: “O(a) senhor(a) é ou já foi fumante, ou seja, já fumou pelo menos 100 cigarros (cinco maços de cigarros) ao longo da sua vida?”. Participantes que responderam “não” foram considerados em status de tabagismo “Nunca”. Aos que responderam “sim”, perguntou-se em seguida: “O(a) senhor(a) fuma cigarros atualmente?”. Em caso de resposta afirmativa, os participantes foram considerados como tabagismo “atual” e, se resposta negativa, tabagismo “prévio”.

A atividade física foi mensurada a partir dos domínios de lazer e deslocamento da versão longa do questionário internacional de atividade física (IPAQ), previamente validado contra acelerometria. Foi estimado o volume de atividade física semanal em equivalentes metabólicos (METs)(Aquino et al. 2012).

Perfil lipídico incluiu triglicerídeos séricos, colesterol LDL e colesterol HDL sérico, todos determinados na coleta de jejum. O colesterol LDL foi calculado a partir de triglicerídeos, colesterol total e colesterol HDL pela equação de Friedewald (Fedeli et al. 2013) quando os triglicerídeos se encontravam abaixo de 400 ou aferido diretamente com medidas de triglicerídeos acima de 400.

O percentual de massa de gordura corporal total foi aferido através de bioimpedância segmentar com 8 eletrodos (InBody 230; InBodyCo., Seul, Coreia) realizada na onda 2. Os participantes foram instruídos a evitar o consumo de álcool e atividade física intensa nas 12 horas precedentes à visita e as medidas foram obtidas após um jejum mínimo de 8 horas e com a bexiga vazia.

## 6.5 Análise estatística

### 6.5.1 Artigo 1

Foram realizadas análises descritivas da amostra na linha de base. Após verificação de normalidade dos dados com o teste Shapiro-Wilk, variáveis contínuas normais foram reportadas através de média e desvio padrão, e variáveis contínuas não-normais através de mediana e intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram descritas como número de observações e porcentagens.

Foram construídos modelos de regressão de Poisson com variância robusta para estimar riscos relativos (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC) para as análises bidirecionais. Realizamos todas as análises usando o software R versão 4.3.0. Um valor de  $p$  bilateral  $< 0.05$  foi considerado estatisticamente significativo para todas as associações.

#### Associação 1: De MASLD para diabetes

Através de modelos com ajuste progressivo de covariáveis, foram estimados riscos relativos de diabetes a partir de MASLD com FLI intermediário (FLI 30-60) e alto (FLI $\geq$ 60) comparado à categoria de referência (FLI  $<$ 30). Foi também construído um modelo totalmente ajustado definindo a exposição como MASLD com FLI $\geq$ 60 versus FLI $<$ 60 (não-MASLD). Nesse modelo, foi realizado teste de interação entre FLI e raça/cor. Interpretamos a modificação do efeito considerando a relevância biológica e valores de  $p < 0.25$ .

#### Associação 2: de diabetes para MASLD

Através de modelos com ajuste progressivo de covariáveis, foram estimados riscos relativos de MASLD naqueles com diabetes comparado àqueles sem diabetes na linha de base. Posteriormente, foi realizado teste de interação entre diabetes e raça/cor. Interpretamos a modificação do efeito considerando a relevância biológica e valores de  $p < 0.25$ .

### **6.5.2 Artigo 2**

Foram realizadas análises descritivas da amostra na linha de base conforme a presença de doença hepática esteatótica (SLD) e disfunção metabólica (MD). Após verificação de normalidade dos dados com o teste Shapiro-Wilk, variáveis contínuas normais foram reportadas através de média e desvio padrão, e variáveis contínuas não-normais através de mediana e intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram descritas como número de observações e porcentagens.

Foram construídos modelos de regressão de Poisson com variância robusta para estimar riscos relativos (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC) de doença renal crônica em grupos de risco conforme status de SLD e MD: presença de esteatose e disfunção metabólica (MASLD), presença de disfunção metabólica sem esteatose, presença de esteatose sem disfunção metabólica. O grupo de referência foi ausência de esteatose e ausência de disfunção metabólica. Diversos modelos foram desenvolvidos, com ajuste progressivo de covariáveis.

As análises foram realizadas no software R versão 4.3.0. Um valor de  $p$  bilateral  $< 0.05$  foi considerado estatisticamente significativo para todas as associações.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care*. janeiro de 2021;44(Supplement 1):S15–33.

American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care*. 1º de janeiro de 2022;45(Supplement\_1):S17–38.

Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. abril de 2007;45(4):846–54.

Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *American Journal of Epidemiology*. 15 de fevereiro de 2012;175(4):315–24.

Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health*. abril de 2016;70(4):380–9.

Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. dezembro de 2006;6(1):33.

Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int Suppl*. janeiro de 2013;3(1):63–72.

Chen H, Wang J, Li Z, Lam CWK, Xiao Y, Wu Q, et al. Consumption of Sugar-Sweetened Beverages Has a Dose-Dependent Effect on the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *IJERPH*. 21 de junho de 2019;16(12):2192.

Chung GE, Jeong SM, Cho EJ, Yoo JJ, Cho Y, Lee KN, et al. Association of fatty liver index with all-cause and disease-specific mortality: A nationwide cohort study. *Metabolism*. agosto de 2022;133:155222.

Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocrine Practice*. maio de 2022;28(5):528–62.

DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 17 de dezembro de 2015;1(1):15019.

Deng Y, Zhao Q, Gong R. Association Between Metabolic Associated Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study from NHANES 2017–

2018. DMSO. abril de 2021;Volume 14:1751–61.

EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines. *Journal of Hepatology*. julho de 2015;63(1):237–64.

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. junho de 2016;64(6):1388–402.

Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. julho de 2020a;73(1):202–9.

Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. maio de 2020b;158(7):1999-2014.e1.

Faria LC, Diniz M de FHS, Giatti L, Schmidt MI, Goulart AC, Duncan BB, et al. Liver steatosis as a predictor of incident diabetes in adults: a prospective evaluation in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cad Saúde Pública*. 2023;39(3):e00090522.

Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. novembro de 2014;40(10):1209–22.

Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. junho de 2013;47(suppl 2):63–71.

Feng X, Hou N, Chen Z, Liu J, Li X, Sun X, et al. Secular trends of epidemiologic patterns of chronic kidney disease over three decades: an updated analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. março de 2023;13(3):e064540.

Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP Reports*. outubro de 2019;1(4):312–28.

Godoy-Matos AF, Valério CM, Silva Júnior WS, Araujo-Neto JMD, Giacaglia LR, Bertoluci M. Doença hepática gordurosa metabólica (DHGM). Em: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. 2022º ed Conectando Pessoas; 2022 [citado 8 de julho de 2023]. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/doenca-hepatica-gordurosa-metabolica-dhgm/>

Goulart AC, Oliveira IRS de, Alencar AP, Santos MSC dos, Santos IS, Martines BMR, et al. Diagnostic accuracy of a noninvasive hepatic ultrasound score for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J*. abril de 2015;133(2):115–24.

Hakim O, Bello O, Ladwa M, Christodoulou D, Bulut E, Shuaib H, et al. Ethnic differences in hepatic, pancreatic, muscular and visceral fat deposition in healthy men of white European and black west African ethnicity. *Diabetes Research and Clinical*

Practice. outubro de 2019;156:107866.

Hashimoto Y, Hamaguchi M, Okamura T, Nakanishi N, Obora A, Kojima T, et al. Metabolic associated fatty liver disease is a risk factor for chronic kidney disease. *J of Diabetes Invest.* fevereiro de 2022;13(2):308–16.

Hatano Y, VanWagner LB, Carnethon MR, Bancks MP, Carson AP, Lloyd-Jones DM, et al. Racial difference in the association between non-alcoholic fatty liver disease and incident type 2 diabetes: findings from the CARDIA study. *Diabetologia* [Internet]. 21 de março de 2023 [citado 3 de maio de 2023]; Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00125-023-05903-w>

Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology.* 2 de setembro de 2011;54(3):1082–90.

Huh JH, Kim JY, Choi E, Kim JS, Chang Y, Sung KC. The fatty liver index as a predictor of incident chronic kidney disease in a 10-year prospective cohort study. Shimosawa T, organizador. *PLoS ONE.* 24 de julho de 2017;12(7):e0180951.

Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 4 de novembro de 2021;385(19):1737–49.

Inker LA, Titan S. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases.* novembro de 2021;78(5):736–49.

Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. 2019; Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>

International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 10th edn. 2021; Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>

Jung CY, Koh HB, Park KH, Joo YS, Kim HW, Ahn SH, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: A nationwide cohort study. *Diabetes & Metabolism.* julho de 2022;48(4):101344.

Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors. *Gastroenterology.* setembro de 2009;137(3):865–72.

Kwon SY, Park J, Park SH, Lee YB, Kim G, Hur KY, et al. MAFLD and NAFLD in the prediction of incident chronic kidney disease. *Sci Rep.* 31 de janeiro de 2023;13(1):1796.

Lee CH, Han KD, Kim DH, Kwak MS. The Repeatedly Elevated Fatty Liver Index Is Associated With Increased Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Front Endocrinol.* 12 de março de 2021;12:638615.

Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: A

simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. julho de 2010a;42(7):503–8.

Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *Journal of Hepatology*. abril de 2010b;52(4):579–85.

Li XH, Yu F fei, Zhou YH, He J. Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1º de março de 2016;103(3):818–29.

Li Y, Wang J, Tang Y, Han X, Liu B, Hu H, et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes in Chinese population: Evidence from the Dongfeng-Tongji cohort study. Targher G, organizador. *PLoS ONE*. 28 de março de 2017;12(3):e0174291.

Liang Y, Chen H, Liu Y, Hou X, Wei L, Bao Y, et al. Association of MAFLD With Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Disease: A 4.6-Year Cohort Study in China. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1º de janeiro de 2022;107(1):88–97.

Lohman TG, Roche AF, Martorell R, organizadores. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.

Lopez-Neyman SM, Davis K, Zohoori N, Broughton KS, Moore CE, Miketinas D. Racial disparities and prevalence of cardiovascular disease risk factors, cardiometabolic risk factors, and cardiovascular health metrics among US adults: NHANES 2011–2018. *Sci Rep*. 14 de novembro de 2022;12(1):19475.

Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. julho de 1980;55(7):434–8.

Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *Journal of Hepatology*. fevereiro de 2017;66(2):390–7.

Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut*. janeiro de 2022;71(1):156–62.

Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. maio de 2021;70(5):962–9.

Marjot T, Moolla A, Cobbold JF, Hodson L, Tomlinson JW. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults: Current Concepts in Etiology, Outcomes, and Management. *Endocrine Reviews*. 1º de fevereiro de 2020;41(1):66–117.

Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Afericoes e exames

clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. junho de 2013;47(suppl 2):54–62.

Movahedian M, Rahmani J, Hashemi Nazari SS, Mohamadi S, Naik G, Hekmatdoost A. Fatty liver index and risk of diabetes incidence: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Primary Care Diabetes*. dezembro de 2020;14(6):577–83.

Parente DB, Perazzo H, Paiva FF, Campos CFF, Saboya CJ, Pereira SE, et al. Higher cut-off values of non-invasive methods might be needed to detect moderate-to-severe steatosis in morbid obese patients: a pilot study. *Sci Rep*. dezembro de 2020;10(1):15007.

Perazzo H, Benseñor I, Mill JG, Pacheco AG, da Fonseca M de JM, Griep RH, et al. Prediction of Liver Steatosis Applying a New Score in Subjects from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Journal of Clinical Gastroenterology*. janeiro de 2020;54(1):e1–10.

Ramanathan R, Ali AH, Ibdah JA. Mitochondrial Dysfunction Plays Central Role in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *IJMS*. 30 de junho de 2022;23(13):7280.

Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. setembro de 2022;7(9):851–61.

Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *JAMA*. 9 de junho de 2015;313(22):2263.

Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* [Internet]. 24 de junho de 2023 [citado 22 de julho de 2023]; Publish Ahead of Print. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/HEP.0000000000000520>

Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 21 de dezembro de 2017;3(1):17088.

Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Executive Summary: Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry*. 1º de junho de 2011;57(6):793–8.

Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *International Journal of Epidemiology*. 1º de fevereiro de 2015;44(1):68–75.

Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the  $\beta$ -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*. 1º de fevereiro de 2016;39(2):179–86.

Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of

Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. outubro de 2009;7(10):1104–12.

Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. junho de 2006;43(6):1317–25.

Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*. abril de 2005;365(9467):1333–46.

Su W, Chen M, Xiao L, Du S, Xue L, Feng R, et al. Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, and metabolic goal achievement with risk of chronic kidney disease. *Front Public Health*. 7 de novembro de 2022;10:1047794.

Summary of Recommendation Statements. *Kidney International Supplements*. janeiro de 2013;3(1):5–14.

Sun DQ, Jin Y, Wang TY, Zheng KI, Rios RS, Zhang HY, et al. MAFLD and risk of CKD. *Metabolism*. fevereiro de 2021;115:154433.

Tanaka M, Mori K, Takahashi S, Higashiura Y, Ohnishi H, Hanawa N, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease predicts new onset of chronic kidney disease better than fatty liver or nonalcoholic fatty liver disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 24 de maio de 2022;gfac188.

Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. maio de 2017;13(5):297–310.

Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus — mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. setembro de 2021;18(9):599–612.

Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. setembro de 2019;7(9):726–36.

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1º de janeiro de 2003;26(suppl\_1):s5–20.

Wang TY, Wang RF, Bu ZY, Targher G, Byrne CD, Sun DQ, et al. Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. abril de 2022;18(4):259–68.

Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. março de 2017;389(10075):1238–52.

World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [citado 22 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>

Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. novembro de 2014;2(11):901–10.

Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. outubro de 2019;71(4):793–801.

Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes: *HEPATOLOGY*, Vol. XX, No. X 2016. *Hepatology*. julho de 2016;64(1):73–84.

Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *The Lancet*. abril de 2016;387(10027):1513–30.

## 8. ARTIGOS

### 8.1 ARTIGO 1

# **BIDIRECTIONAL RELATIONSHIPS BETWEEN METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE AND TYPE 2 DIABETES – THE ELSA-BRASIL STUDY**

A ser enviado para revista

Gabriela Wünsch Lopes, MD<sup>1</sup>

Scheine Leite Canhada, PhD<sup>1</sup>

Rodrigo C. P. Reis, PhD<sup>1,2</sup>

Maria de Fatima H. S. Diniz, MD<sup>3</sup>

Alessandra Carvalho Goulart, MD<sup>4</sup>

Luciana Costa Faria, MD<sup>3</sup>

Sandhi M. Barreto, MD<sup>5</sup>

Bruce B. Duncan, MD<sup>1,6</sup>

Maria Inês Schmidt, MD<sup>1,6</sup>

1. Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil
2. Statistics Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil
3. School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
4. Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil
5. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
6. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

8.1 ARTIGO 2

**METABOLIC DISFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER  
DISEASE COMPONENTS AND INCIDENT CHRONIC KIDNEY  
DISEASE - THE ELSA BRASIL STUDY**

A ser enviado para revista

Gabriela Wünsch Lopes<sup>1</sup>

Scheine Leite Canhada<sup>1</sup>

Rodrigo C. P. Reis<sup>1,2</sup>

Bruce B. Duncan<sup>1,3</sup>

Maria Inês Schmidt<sup>1,3</sup>

1. Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

2. Statistics Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

3. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

## 9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos achados apresentados neste trabalho, conclui-se que, na amostra estudada do estudo ELSA-Brasil:

1. Há evidências de uma associação bidirecional entre diabetes tipo 2 e MASLD, mais claramente na direção de MASLD para diabetes tipo 2.
2. A associação entre MASLD e diabetes tipo 2 incidente apresentou tendência de heterogeneidade, com menor magnitude em indivíduos de cor preta.
3. A investigação de tais associações causais usando escores metabólicos para definição de MASLD apresenta limitações no controle para variáveis confundidoras que estão incluídas no cálculo do escore.
4. A presença de MASLD associou-se a maior risco de DRC.

Considerações finais:

Os achados encontrados sugerem a importância de novos estudos na área, investigando:

- a) Modelos causais de diabetes conforme raça/cor, buscando maior entendimento do menor risco observado em pessoas de raça/cor preta.
- b) A validação de escores metabólicos para a predição de diabetes em indivíduos de cor preta.
- c) A utilidade do diagnóstico de esteatose para a predição de DRC em indivíduos com fatores de risco clássicos para DRC, como hipertensão e diabetes.
- d) A contribuição isolada de esteatose sobre o risco de DRC, uma vez que diminuta amostra de indivíduos com esteatose sem MASLD impediu essa avaliação no momento. Entretanto, essa contribuição parece ser menos relevante diante da enorme prevalência de MASLD encontrada entre aqueles com esteatose, sobretudo em casos mais avançados, que tendem a receber diagnóstico clínico.
- e) O impacto de MASLD sobre a trajetória de função renal ao longo do tempo.
- f) Caracterização de MASLD, seus componentes e suas derivações diagnósticas, especialmente sua comparação com as definições prévias de esteatose hepática associada ao metabolismo (NAFLD e MASLD).

## 10. ANEXOS

### a. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa



Universidade Federal da Bahia  
Instituto de Saúde Coletiva  
**COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA**

#### Formulário de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Registro CEP: 027-06/CEP-ISC

Projeto de Pesquisa: "Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA "

Pesquisador Responsável: Estela Maria Motta Lima Leão de Aquino

Área Temática: Grupo II

Os Membros do Comitê de Ética em Pesquisa, do Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia, reunidos em sessão ordinária no dia 26 de maio de 2006, e com base em Parecer Consubstanciado, resolveu pela sua aprovação.

Situação: APROVADO

Salvador, 29 de maio de 2006

**VILMA SOUSA SANTANA**  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa  
Instituto de Saúde Coletiva  
Universidade Federal da Bahia



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 01 de junho de 2006

Do: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira  
Coordenador  
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

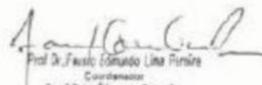
Para: Prof. José Geraldo Mill  
Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"

Senhor Pesquisador,

Através deste informamos à V.Sa., que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa, No. de Registro no CEP-041/06, intitulado: "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA)", bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.06, 261 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, APROVOU o referido projeto, em reunião ordinária realizada em 31 de maio de 2006.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "e".

Atenciosamente,

  
Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira  
Coordenador  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Centro de Ciências da Saúde

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde  
Av. Marechal Campos, 1488 - Maruípe - Vitória - ES - CEP 29.040-091.  
Telefax: (27) 3335 7504

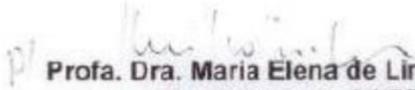
**Parecer nº. ETIC 186/06**

**Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto**  
**Depto. De Medicina Preventiva e Social**  
**Faculdade de Medicina -UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado **“ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.”** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**  
**Presidente do COEP/UFMG**



Ministério da Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 18 de setembro de 2006.

**PARECER**

**Título do Projeto:** "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"  
**Protocolo CEP:** 343/06  
**Pesquisador Responsável:** Dora Chor  
**Instituição:** ENSP  
**Deliberação:** APROVADO

Trata-se de uma pesquisa sobre doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas, pioneiro no Brasil, multicêntrico e com um grande número de sujeitos envolvidos (15.000).

O estudo objetiva investigar os fatores que estejam relacionados a essas doenças em qualquer estágio de desenvolvimento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção e tratamento.

O CEP da USP já aprovou o referido projeto de pesquisa no último dia 19 de maio do corrente ano assim como já fez o correspondente encaminhamento ao CONEP, conforme declaração anexa assinada pela coordenação do CEP-USP.

Os pesquisadores envolvidos no Rio de Janeiro apresentam currículos experientes, os capacitando plenamente para a realização do estudo no estado do Rio de Janeiro.

Após análise das respostas às pendências emitidas no parecer datado de 19/06/2006 por este colegiado, tendo por referência as normas e diretrizes da Resolução 196/96 foi decidido pela APROVAÇÃO do referido protocolo.

Informamos, outrossim, que deverão ser apresentados relatórios parciais/anuais e relatório final do projeto de pesquisa.

Além disso, qualquer modificação ou emenda ao protocolo original deverá ser submetida para apreciação do CEP/FIOCRUZ.

Marlene Braz  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
Em Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação**

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 06-194

**Versão do Projeto:** 15/05/2006

**Versão do TCLE:** 15/05/2006

**Pesquisadores:**

MARIA INES SCHMIDT

ALVARO VIGO

BRUCE BARLOW DUNCAN

FLAVIO DANNI FUCHS

MURILO FOPPA

SANDRA CRISTINA COSTA FUCHS

SOTERO SERRATE MENGUE

**Título:** ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO - ELSA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 18 de agosto de 2006.

  
Prof. Nadine Clausell  
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA



Fts. nº 99  
Hortica P

São Paulo, 19 de maio de 2006.

Il<sup>mo(s)</sup>. S<sup>ta(s)</sup>.

**Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo**  
Superintendência  
Hospital Universitário da USP

**Referente:** Projeto de Pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA*" –  
Cadastro CEP-HU: 669/06 - Cadastro SISNEP: FR – 93920 – CAAE – 0016.1.198.000-  
06 - Área temática especial: Grupo I – I.1. Genética Humana

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião realizada no dia 19 de maio de 2006, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informamos que **o projeto estará sendo encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP- Brasília, devendo ser iniciado o estudo somente após a aprovação da referida Comissão.**

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios semestrais (e relatório final no término do trabalho), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 251/97, item V.1.c. **O primeiro relatório está previsto para 19 de novembro de 2006.**

Atenciosamente,

**Dra. Maria Teresa Zulmi da Costa**  
Coordenadora  
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP