

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ANA PAULA DIAS FERNANDES

**DIABETES MELLITUS ESTÁ ASSOCIADO À DOENÇA HEPÁTICA AVANÇADA
EM PORTADORES CRÔNICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C**

São Luís

2017

ANA PAULA DIAS FERNANDES

**DIABETES MELLITUS ESTÁ ASSOCIADO À DOENÇA HEPÁTICA AVANÇADA
EM PORTADORES CRÔNICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Maranhão como requisito para a obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Profa. Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

São Luís
2017

Fernandes, Ana Paula.

DIABETES MELLITUS ESTÁ ASSOCIADO À DOENÇA HEPÁTICA
AVANÇADA EM PORTADORES CRÔNICOS DO VÍRUS DA HEPATITE
C /

Ana Paula Fernandes. - 2017.

39 p.

Orientador(a): Adalgisa Ferreira.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,
São Luis, MA, 2017.

1. Diabetes Melitus tipo 2. 2. Fibrose. 3. HCV. I.
Ferreira, Adalgisa. II. Título.

CDU

ANA PAULA DIAS FERNANDES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E DOENÇA HEPÁTICA
AVANÇADA EM PORTADORES CRÔNICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em
Medicina, da Universidade Federal do Maranhão
para a obtenção do grau de Médico.

Aprovado em ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira (Orientadora)

Doutora em Gastroenterologia
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. João Francisco Ribeiro Furtado Neto

Doutor em Fisiopatologia Clínica e Experimental
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Rosângela Cipriano de Souza

Doutora em Medicina Tropical
Universidade Federal do Maranhão

Dr. Rogério Soares Castro

Especialista em Gastroenterologia e Hepatologia

DEDICATÓRIA

A Deus, meu guia.

A minha Mãe, minha vida.

Ao meu avô, Raimundo Dias (*in memoriam*).

A minha Orientadora, Adalgisa Paiva.

AGRADECIMENTOS

Agradeço fortemente à Deus, o guia da minha vida, a quem sempre me reportei diante das dificuldades e sempre esteve presente iluminando meus caminhos e me pondo na direção certa.

Também à minha mãe, Ana Régia Nunes Dias, a quem devo tudo que sou, minha criação, minha formação, meu caráter e personalidade. Obrigada por me apoiar e incentivar, respeitando minhas escolhas e sonhos, agradeço por me passar toda sabedoria e principalmente por me dar tanto amor. É pela sua existência que todas as vitórias da minha vida ganham significado.

Aos meus irmãos, Fábio Dias e Arthur Rickson Dias, pela admiração que tantas vezes demonstraram por mim, pelo carinho e companheirismo. Foi com vocês que aprendi o valor de uma amizade.

Aos meus familiares, em especial, à minha avó Euridice Nunes Dias, meu exemplo de espírituosidade. Ainda às minhas tias, meu tio e meus primos, pela união diante de qualquer dificuldade, vocês todos são minha maior fortaleza, meu ponto de apoio, agradeço muito por serem tão presentes em minha vida. Ao meu eterno avô, Raimundo Dias, quem eu tanto quis orgulhar, quem se faz presente em meu coração, quem me guia de onde está.

Família Dias, todos vocês foram minha saudade constante nestes seis anos de curso, mas ao mesmo tempo foram minha maior força pra continuar. Nada foi mais valioso do que o tempo que conseguia passar com vocês entre um rodízio e outro. Muito obrigada por me darem tantas alegrias e momentos inesquecíveis. Amo vocês profundamente.

A minha orientadora, Profa. Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira, por sua dedicação e confiança, bem como pelo exemplo de profissionalismo, postura e ética que me serviram de estímulo ao longo da minha formação. Muito obrigada por ter acreditado em mim e me concedido a honra de ser sua orientanda, sou muito feliz de ter realizado este projeto ao seu lado.

A minha parceira neste projeto, Mariane de Amarante Souza, pela colaboração e auxílio em todo o curso da realização deste projeto, com muito empenho.

Aos amigos Nathália Carvalho, Dandara Lima, Verbena Krieger, Gustavo Celso, e tantos outros seres maravilhosos que tive a sorte de encontrar, sou muito grata por poder compartilhar todas nossas vitórias, pelo apoio e carinho que me deram durante esses anos, por serem minhas âncoras, me deixarem mais forte e me

ajudarem a crescer. Vocês já se tornaram minha família, os quero presentes em todos os momentos de minha vida.

Em em especial ao meu amigo, Marcos Antônio Custódio Neto, muito obrigada pelas orientações e apoio, saiba que lhe admiro muito como futuro médico brilhante, mas acima de tudo, admiro sua humanidade e generosidade.

As famílias que encontrei no Maranhão, da Tia Ângela Coelho e da Tia Gisele Cutrim, que me acolheram como filha, sem vocês jamais teria conseguido.

Aos docentes do curso de Medicina pelas orientações recebidas durante a graduação, inúmeros Mestres e Médicos que me inspiraram a seguir este sonho.

Minha gratidão à coordenação do curso de Medicina da UFMA, pelo suporte aos discentes e por buscar incansavelmente a melhoria das nossas atividades e condições de aprendizado.

Ao Núcleo de Estudos do Fígado do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD) da Universidade Federal do Maranhão, serviço de referência do Estado, pela estrutura e tecnologia oferecidas.

A Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Maranhão - FAPEMA, pelo suporte financeiro.

A Universidade Federal do Maranhão, agradeço pelos conhecimentos e habilidades adquiridos durante o curso de Medicina. Tenho muito orgulho de ser discente desta instituição, e levarei por todo o curso da minha profissão o ensinamento profundo que é transmitido no vosso brasão: A vida é combate!

A todos que contribuíram de alguma forma, como agentes facilitadores para a execução deste projeto e concretização de um sonho.

MUITO OBRIGADA!

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

SUMÁRIO

ARTIGO – ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E DOENÇA HEPÁTICA AVANÇADA EM PORTADORES CRÔNICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C.....	13
RESUMO.....	15
ABSTRACT.....	16
1. INTRODUÇÃO.....	17
2. METODOLOGIA.....	19
3. RESULTADOS.....	21
4. DISCUSSÃO.....	23
Agradecimentos	25
Fonte de Financiamento.....	25
Conflito de Interesses.....	25
REFERÊNCIAS.....	26
ANEXOS.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos portadores do HCV atendidos no Núcleo de Estudo do Fígado do Hospital Universitário da UFMA. São Luís – MA. Brasil, 2016 (N=235)	21
Tabela 2	Comparação entre indivíduos portadores do HCV com graus mais leves e mais avançados de fibrose hepática atendidos no Núcleo de Estudo do Fígado do Hospital Universitário da UFMA. São Luís – MA, Brasil. 2016 (N=235)	22
Tabela 3	Variáveis independentemente associadas a maiores graus de fibrose hepática em portadores do HCV atendidos no Núcleo de Estudo do Fígado do Hospital Universitário da UFMA. São Luís – MA. Brasil, 2016 (N=235)	22

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

CHC	Carcinoma Hepatocelular
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
DM	Diabetes Mellitus
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
ET	Elastografia transitória
FAPEMA	Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Maranhão.
HBV	vírus da hepatite B
HCV	vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (Human Immunodeficiency Virus)
HUUFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
HUUPD	Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra
NAFL	Fígado gorduroso não alcoólico
NASH	Esteatohepatite não alcoólica
NEF	Núcleo Especializado do Fígado
RI	Resistência à Insulina
RNA	Ácido Ribonucleico
T2DM	Diabetes Mellitus tipo 2

ARTIGO**DIABETES MELLITUS ESTÁ ASSOCIADO À DOENÇA HEPÁTICA
AVANÇADA EM PORTADORES CRÔNICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C**

(A ser submetido à Revista Diabetes Research and Clinical Practice)

Diabetes Mellitus está associado à doença hepática avançada em portadores crônicos do vírus da hepatite C

Diabetes Mellitus is associated with more advanced liver disease in chronic hepatitis C virus carriers

Ana Paula Dias Fernandes¹
Adalgisa de Souza Paiva Ferreira²

¹ Graduanda em Medicina na Universidade Federal do Maranhão. Bolsista de Iniciação Científica da FAPEMA. anapaula_diasf@hotmail.com

² Doutorado em Gastroenterologia. Professora Associado IV da Universidade Federal do Maranhão. adalgisaf@terra.com.br

RESUMO

Introdução: A infecção crônica pelo vírus C (HCV) acomete cerca de 170 milhões de indivíduos em todo o mundo. É a principal causa de cirrose hepática no ocidente. Sua história natural tem relação com fatores virais e do hospedeiro.

Objetivo: avaliar portadores do HCV e identificar fatores associados a graus mais

avançados de fibrose hepática. **Metodologia:** Foram analisados portadores do HCV atendidos em um hospital universitário no Nordeste do Brasil. Categorizados

em graus menos (F0-F2) e mais (F3-F4) avançados de fibrose e comparados quanto a idade e sexo, genótipo viral, presença ou não de diabetes *mellitus* Tipo 2 (T2DM) e ingestão alcoólica. Realizada regressão logística multivariada para

identificar fatores independentemente associados com graus mais avançados de

fibrose. **Resultados:** Incluídos 225 pacientes, a maioria do sexo masculino (138, 59%), com média de idade 53 ± 10 anos. Associados a graus mais avançados de

fibrose: idade (OR=1,061 (IC 95% 1,025-1,098) $P < 0,001$), presença de T2DM (OR 2,227 (IC 95% 1,059-4,142) $P = 0,035$) e ingestão alcoólica (OR 1,921 (IC 95% 1,129-3,269) $P = 0,036$).

Conclusão: Na população estudada, T2DM foi fator associado com graus mais avançados de fibrose hepática, sugerindo que é importante o diagnóstico e tratamento da infecção pelo HCV entre diabéticos, prevenindo a progressão para cirrose hepática.

Palavras-chave: HCV. Diabetes *mellitus* tipo 2. Fibrose.

ABSTRACT

Introduction: There are around 170 million people with chronic hepatitis C virus (HCV) infection worldwide. Chronic HCV is the main cause of liver cirrhosis in the West. The natural history of this virus is related to viral and host factors. **Aim:** To evaluate HCV carriers and identify factors associated with more advanced degrees of liver fibrosis. **Methods:** HCV patients, from a university hospital located in northeastern Brazil, were analyzed. The patients were sorted into two groups: individuals with less advanced liver fibrosis degree (F0-F2) and with more advanced degree (F3-F4). The degrees were compared with the variables age, gender, viral genotype, presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and alcohol intake. Multivariate logistic regression was performed to identify factors associated independently with more advanced degrees of fibrosis. **Results:** A total of 235 patients participated of this study. Most of them were male (138; 59%) with a mean age of 53 ± 10 years. Age (OR=1.061, 95% CI: 1.025-1.098, $p < 0.001$), presence of T2DM (OR 2.227, 95%CI: 1.059-4.142, $p = 0.035$) and alcohol intake (OR 1.921, 95%CI: 1.129-3.269, $p=0.036$) were associated with more advanced degrees of fibrosis. **Conclusion:** T2DM was associated with more advanced degrees of liver fibrosis. Thus, diagnosis and treatment of HCV carriers with diabetes are of great importance for interrupting the progression of liver cirrhosis.

Keywords: HCV; type 2 diabetes mellitus; fibrosis.

1. Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é um problema de saúde pública global e uma das infecções mais frequentes em seres humanos. Estima-se que, em torno de 2% a 3% da população mundial seja portadora do vírus [1]. Cerca de 20 a 25% deles evoluirão para cirrose hepática e entre estes pode haver o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) [2]. O HCV é um RNA vírus, apresenta seis genótipos diferentes (1 a 6), que tem importância epidemiológica e podem influir na história natural da infecção e na resposta ao tratamento [3].

Entre os portadores do HCV, a progressão da fibrose hepática é variável e modulada pela interação de fatores virais e do hospedeiro [4]. Entre os fatores relacionados com o vírus, o mais implicado é a maior agressividade do genótipo 3, associado a progressão mais rápida da fibrose hepática e maior incidência do CHC [5,6].

Entre as características do hospedeiro que podem estar relacionadas com evolução da doença, são definidas a ingestão alcoólica, o sexo masculino, o estado imunológico, co-infecção com outros vírus, tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e/ou vírus da hepatite B (HBV) e fatores metabólicos [7]. Entre os fatores metabólicos associados à progressão mais acelerada da fibrose hepática, destaca-se a resistência à insulina (RI) e o Diabetes *Mellitus* tipo 2 (T2DM)[8,9].

No fígado, a resistência à insulina e T2DM apresenta-se como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) [10,11], que pode se associar à inflamação em 20% dos casos, sendo chamada de esteatohepatite não alcoólica

(NASH)[10], com possibilidade de progressão para cirrose hepática e CHC [12]. A NASH já é considerada atualmente uma das principais causas de cirrose hepática no mundo[13].

Alterações no metabolismo da glicose podem ser encontrados na infecção crônica pelo HCV [14], independente do grau de doença hepática [15–17] e tem sido atribuída ao desenvolvimento de RI e T2DM [18]. Os mecanismos pelos quais a RI é induzida pelo HCV ainda são pouco esclarecidos e podem incluir um efeito inibidor direto do vírus na via de sinalização de insulina [19]. A infecção pelo HCV, portanto, pode ser considerada uma doença sistêmica em que uma das manifestações é a RI e o T2DM [20,21].

Assim, no curso da infecção pelo HCV, a DGHNA associada à RI e ao DM poderia contribuir para progressão mais acelerada da fibrose hepática, pois se somaria ao efeito lesivo do próprio vírus no fígado [18,22,23].

É muito provável que fatores genéticos possam estar implicados, tanto no desencadeamento de RI e T2DM em portadores do HCV, quanto no seu efeito sobre a maior progressão da doença hepática, mas ainda não puderam ser definitivamente determinados.

No Maranhão, Nordeste do Brasil, que apresenta população com diversidade genética considerável, ainda não há informações sobre a relação entre a presença de DM e graus de doença hepática em portadores crônicos do HCV. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar portadores crônicos desse vírus atendidos em um serviço de referência, e identificar fatores associados a graus mais avançados de doença hepática, incluindo a presença do T2DM.

2. Material e Métodos

Esse estudo foi realizado no ambulatório do Núcleo de Estudo do Fígado (NEF) do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), em São Luís, Maranhão, Nordeste do Brasil, entre março de 2015 a junho de 2016. Foram incluídos todos os pacientes que tinham anti-HCV e HCV-RNA positivos, que tinham mais de 18 anos. Foram excluídos os que apresentavam dados incompletos, co-infectados com o vírus HIV e/ou HBV, portadores de doença renal crônica terminal em diálise e transplantados renais ou de fígado. Foram resgatados dos registros dos pacientes os dados demográficos (sexo e idade), ingestão de álcool (sim ou não), presença ou não de DM, genótipo do HCV e graus de fibrose hepática.

Para definir graus de fibrose hepática, foram avaliados resultados de biópsia hepática (METAVIR F0-F4)[24], dados de Elastografia Transitória (ET) (variando de F0-F4 segundo Castera et al. [25]) e resultados de exames de imagem: Ultrassonografia (US), Tomografia computadorizada (CT), Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e de Endoscopia Digestiva Alta (EDA). Foram considerados cirróticos indivíduos com resultados F4 na biópsia hepática e na ET e presença de sinais de hipertensão porta nos exames de imagem e/ou na EDA (presença de varizes gastroesofágicas). Os pacientes foram então classificados em: fibrose menos avançada (F0, F1 e F2) ou mais avançada (F3 e F4).

Foi definido que havia diagnóstico de T2DM se o paciente tinha glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl encontrados em dois exames de acompanhamento [26] ou se estava em tratamento para a doença.

. Para comparação entre os dois grupos (F0-F2 *versus* F3-F4) foi utilizado o teste do Qui-quadrado para variáveis nominais e para as numéricas o teste t de Student. As variáveis com $P < 0,10$ foram incluídas em análise de regressão logística multivariada para identificar fatores independentemente associados com graus mais avançados de fibrose hepática.

Foi utilizado o programa SPSS versão 23.0. Valores de $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significantes.

3. Resultados

Foram incluídos 235 pacientes, cujos registros continham todas as informações e cumpriam os critérios de inclusão e exclusão. A maioria era do sexo masculino (138, 59%), com idade variando de 18 a 78 anos, com média de 53 ± 10 anos. Dados demográficos, de ingestão alcoólica, graus de fibrose hepática, genótipos do HCV e frequência de DM são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Características dos portadores do HCV atendidos no Núcleo de Estudo do Fígado do Hospital Universitário da UFMA. São Luís – MA. Brasil, 2016 (N=235)

	Variáveis	N (235)	%
Sexo	Masculino	138	59
	Feminino	97	41
Idade (18-78)*		53±10	
Ingestão de Álcool	Sim	141	60
	Não	94	40
T2DM	Sim	40	17
	Não	195	83
Genótipo	1	194	83
	3	41	17
Graus de fibrose	0	17	7.5
	1	63	27
	2	67	28
	3	17	7.5
	4	71	30

*(média±DP) T2DM= diabetes tipo 2

Quando foram comparados os indivíduos com graus menos avançados (F0, F1 e F2) com portadores de graus mais avançados (F3 e F4) de fibrose hepática, na análise bivariada todas apresentaram $P < 0.10$: idade ($P=0,001$), gênero masculino ($P=0,045$), presença de T2DM ($p=0,004$), ingestão alcoólica ($p=0,048$) e genótipo 3 ($P=0,099$) e foram incluídos na análise multivariada. (Tabela 2).

Tabela 2: Comparação entre indivíduos portadores do HCV com graus mais leves e mais avançados de fibrose hepática atendidos no Núcleo de Estudo do Fígado do Hospital Universitário da UFMA. São Luís – MA, Brasil. 2016 (N=235)

	Variáveis	FIBROSE		Valor de P
		(F0-F2) N=147	(F3-F4) N=88	
Genero	Masculino	79 (57%)	59 (43%)	0,045
	Feminino	68 (70%)	29 (30%)	
Idade*		51±10	56±8	0,001
Álcool	Sim	81(57%)	60 (43%)	0,048
	Não	66 (70%)	28 (30%)	
T2DM	Sim	17 (42%)	23 (58%)	0,004
	Não	130 (66%)	65 (34%)	
Genótipo	3	21(51%)	20 (49%)	0,099
	1	126 (35%)	68 (65%)	

* *(média±DP) T2DM= diabetes tipo 2

Na análise multivariada apenas Idade ($P<0.001$), ingestão alcoólica ($P=0.036$) e presença de T2DM ($P=0.035$) permaneceram independentemente associadas com graus mais avançados.(Tabela 3)

Tabela 3: Variáveis independentemente associadas a maiores graus de fibrose hepática em portadores do HCV atendidos no Núcleo de Estudo do Fígado do Hospital Universitário da UFMA. São Luís – MA. Brasil, 2016 (N=235)

Variáveis	OR	IC 95%	Valor de P
Idade	1,061	1,025-1,098	< 0,001
T2DM	2,227	1,059-4,142	0,035
Consumo de álcool	1,921	1,129-3,269	0,036
Gênero masculino	1,186	0,619-2,274	0,607
Genótipo 3	1,661	0,083-3,434	0,171

T2DM= diabetes tipo 2

4. Discussão

Este estudo observou que a idade, história de ingestão alcoólica e T2DM estiveram associados com graus mais avançados de fibrose hepática em portadores do HCV.

De modo esperado, como já demonstrado por outros estudos, foi identificado que a doença em estágios mais adiantados é mais frequente entre indivíduos mais velhos, provavelmente relacionada com maior tempo de infecção ou contaminação em idade mais avançada [27,28].

O efeito da ingestão alcoólica na maior progressão da fibrose hepática, neste cenário, também já está definido e é atribuído ao sinergismo entre a infecção viral e o efeito tóxico do álcool sobre o fígado [29]. Esta associação ficou bem demonstrada em uma metanálise de 20 estudos publicada em 2005, envolvendo 15.000 indivíduos, onde o risco de cirrose hepática foi 2.33 vezes maior entre os que tinham ingestão de álcool, comparada com aqueles que não tinham esse hábito [30]. Os prováveis mecanismos da interação álcool-HVC foram recentemente revisados [31].

Nesta amostra, a presença de T2DM foi um fator independentemente associado com graus mais avançados de fibrose hepática (OR=2,227 (IC: 1,059-4,142) P=0.035). A associação entre T2DM e infecção crônica pelo HCV vem sendo descrita em muitos estudos observacionais [32-34]. Este fato estaria relacionado com o desenvolvimento de resistência à insulina induzida pelo vírus [15,18]. A resistência à insulina e T2DM, geralmente associados à esteatose hepática, podem levar ao desenvolvimento de cirrose hepática, independente da presença do HCV [10,11]

Desse modo, faz sentido que a presença de T2DM favoreça o desenvolvimento de doença hepática mais avançada em portadores do HCV. De fato, T2DM como preditor de graus mais avançados de fibrose hepática nesta população, como identificado aqui, vem sendo confirmado em estudos provenientes de muitas outras regiões do mundo [16,35-43].

Recentemente Dyal et al. (2015) [44] publicaram uma revisão sistemática, onde concluíram que há relação entre fatores associados à resistência à insulina

(obesidade, esteatose e T2DM) e doença hepática mais avançada em portadores de HCV. Do mesmo modo, um grande estudo americano de base populacional, que selecionou pacientes com diabetes de início recente, sugeriu fortemente que a mesma possa favorecer o desenvolvimento de cirrose e sua descompensação nos portadores do HCV [45].

Finalmente, em metanálise recentemente publicada, envolvendo 3659 participantes, Patel et al.(2016) [43] identificaram forte associação de RI com fibrose hepática mais avançada em portadores do HCV genótipo 1, mas não entre aqueles com genótipo 3.

O genótipo 3 também tem sido considerado um fator de maior progressão na doença hepática pelo HCV [46]. A razão para sua maior gravidade ainda não está definitivamente esclarecida e apesar de estar mais associado à esteatose hepática do que os outros genótipos, a RI não parece ser o fator determinante para essa evolução e a esteatose, nesse caso, não seria o fator que acarretaria maior progressão da fibrose hepática [47]. Neste estudo não se observou associação entre genótipo 3 e graus mais avançados de fibrose hepática. Segundo Probst et al.(2011) [48], a falha de alguns estudos para detectar um efeito significativo para o genótipo 3 provavelmente resulta do tamanho insuficiente da amostra e é o que pode ter ocorrido neste. Entre os 235 indivíduos estudados apenas 41 (17%) tinham genótipo 3.

Uma das limitações deste estudo foi a impossibilidade de determinação do tempo de infecção, já que a presença de T2DM como fator associado a maior gravidade poderia significar que indivíduos portadores do HCV com T2DM apresentam fibrose hepática mais avançada porque tem mais tempo de infecção e não por causa do T2DM por si só. De qualquer modo, os estudos longitudinais já publicados sugerem que, de fato, a presença da RI e do T2DM concorrem para progressão mais rápida da fibrose hepática em portadores do HCV.

Este estudo contribuiu para chamar a atenção sobre o fato de que a associação do HCV com T2DM é uma situação que piora a doença hepática e que precisa ser rastreada na população, para que portadores do HCV possam ser tratados, eliminando o vírus e diminuindo a incidência da cirrose hepática e consequentemente do CHC.

Fontes de financiamento

O financiamento para esta pesquisa foi obtido através do Projeto –Edital FAPEMA – UNIVERSAL 00459/13 .

Conflito de interesses

Não houve conflito de interesses (econômicos, pessoais, científicos, assistenciais, educacionais, religiosos e sociais) interferindo nos resultados da pesquisa.

Agradecimentos

Agradeço sinceramente pela exímia orientação da Profa. Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira e por sua atenção e pelo tempo dedicado a este projeto. Ao edital FAPEMA – UNIVERSAL 00459/13 pelo financiamento concedido. Ao Núcleo de Estudo do Fígado HUUPD pela disponibilização do banco de dados à pesquisa.

Referências

- [1] Kretzer IF, Livramento A Do, Cunha Da, Gonçalves S, Tosin I, Spada C, et al. Hepatitis C worldwide and in Brazil: Silent epidemic - Data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment. *Sci World J* 2014;2014. doi:10.1155/2014/827849.
- [2] Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:717–34. doi:10.1016/j.gtc.2015.07.003.
- [3] PetruzzIELlo A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2016;22:7824–40. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7824.
- [4] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:S58–68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012.
- [5] Jacobson I, Gordon S, Kowdley K, Yoshida E, Rodriguez-Torres M, Sulkowski M, et al. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–77. doi:10.1056/NEJMoa1214854.
- [6] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–87. doi:10.1056/NEJMoa1214853.
- [7] Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;advance on. doi:10.1038/nrgastro.2016.176.
- [8] Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Di Domenicantonio A, Ruffilli I, Corrado A, et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014;5:586–600. doi:10.4239/wjd.v5.i5.586.
- [9] Cheng FKF, Torres DM, Harrison SA. Hepatitis C and lipid metabolism, hepatic steatosis, and NAFLD: Still important in the era of direct acting antiviral therapy? *J Viral Hepat* 2014;21:1–8. doi:10.1111/jvh.12172.

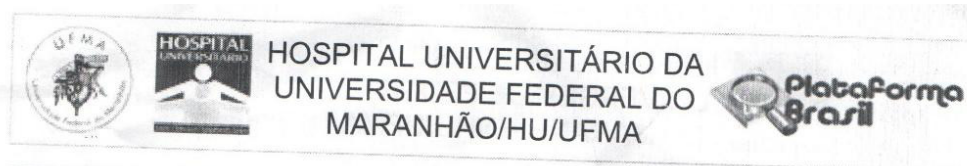
- [10] Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis* 2015;47:997–1006. doi:10.1016/j.dld.2015.08.004.
- [11] Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013;59:859–71. doi:10.1016/j.jhep.2013.05.044.
- [12] Goh GB-B, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. *BBA Clin* 2015;3:141–5. doi:10.1016/j.bbacli.2014.09.001.
- [13] Bertot LC, Adams LA. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2016;17. doi:10.3390/ijms17050774.
- [14] Milner K-L, van der Poorten D, Trenell M, Jenkins AB, Xu A, Smythe G, et al. Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance. *Gastroenterology* 2010;138:932-41-3. doi:10.1053/j.gastro.2009.11.050.
- [15] Kawaguchi Y, Mizuta T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. *World J Gastroenterol* 2014;20:2888–901. doi:10.3748/wjg.v20.i11.2888.
- [16] Mangia A, Ripoli M. Insulin resistance, steatosis and hepatitis C virus. *Hepatol Int* 2013;7:1–8. doi:10.1007/s12072-013-9460-1.
- [17] Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, Baldelli E, Targher G, Lonardo A. Type 2 diabetes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis c virus infection liver: The Musketeer in the spotlight. *Int J Mol Sci* 2016;17:1–25. doi:10.3390/ijms17030355.
- [18] Knobler H, Malnick S. Hepatitis C and insulin action: An intimate relationship. *World J Hepatol* 2016;8:131–8. doi:10.4254/wjh.v8.i2.131.
- [19] Kralj D, Stojsavljevi S, Virovi L, Duvnjak M, Smoli M. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. *J Clin Transl Hepatol* 2016;4:66–75. doi:10.14218/JCTH.2015.00051.
- [20] Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014;61:S69–78. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.003.

- [21] Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality? *Dig Liver Dis* 2016;48:105–11. doi:10.1016/j.dld.2015.10.016.
- [22] Hassan K, Bhalla V, El Regal ME, Hesham A-Kader H. Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic. *World J Gastroenterol* 2014;20:12082–101. doi:10.3748/wjg.v20.i34.12082.
- [23] Shiffman ML, Gunn NT. Impact of hepatitis C virus therapy on metabolism and public health. *Liver Int* 2017;37:13–8. doi:10.1111/liv.13282.
- [24] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289–93. doi:10.1002/hep.510240201.
- [25] Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–50. doi:10.1053/j.gastro.2004.11.018.
- [26] Tests D, Diabetes FOR. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:S8–16. doi:10.2337/dc15-S005.
- [27] Konerman MA, Yapali S, Lok AS. Systematic review: identifying patients with chronic hepatitis C in need of early treatment and intensive monitoring--predictors and predictive models of disease progression. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:863–79. doi:10.1111/apt.12921.
- [28] Rüeger S, Bochud P-Y, Dufour J-F, Müllhaupt B, Semela D, Heim MH, et al. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2014;1–11. doi:10.1136/gutjnl-2014-306997.
- [29] Testino G, Leone S, Borro P. Alcoholic liver disease and the hepatitis C virus: an overview and a point of view. *Minerva Med* 2016.
- [30] Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1150–9.
- [31] Novo-Veleiro I, Alvela-Suárez L, Chamorro A-J, González-Sarmiento R, Laso F-J, Marcos M. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2016;22:1411–20. doi:10.3748/wjg.v22.i4.1411.

- [32] Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:50–6. doi:10.1053/jhep.2003.50291.
- [33] Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2007;166:196–203. doi:10.1093/aje/kwm061.
- [34] Gill K, Ghazianian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int* 2016;10:415–23. doi:10.1007/s12072-015-9684-3.
- [35] Ong JP, Younossi ZM, Speer C, Olano a, Gramlich T, Boparai N. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease. *Liver* 2001;21:266–71. doi:liv210407 [pii].
- [36] Verma S, Bonacini M, Govindarajan S, Kanel G, Lindsay KL, Redeker A. More advanced hepatic fibrosis in hispanics with chronic hepatitis C infection: Role of patient demographics, hepatic necroinflammation, and steatosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1817–23. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00682.x.
- [37] Alsatie M, Kwo PY, Gingerich JR, Qi R, Eckert G, Cummings OW, et al. ORIGINAL ARTICLE A Multivariable Model of Clinical Variables Predicts Advanced Fibrosis in Chronic Hepatitis C 2007;41:416–21.
- [38] Hu KQ, Kyulo NL, Esrailian E, Thompson K, Chase R, Hillebrand DJ, et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: A retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol* 2004;40:147–54. doi:10.1016/S0168-8278(03)00479-3.
- [39] Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;57:964–73. doi:10.1002/hep.26087.
- [40] Hessheimer AJ, Forner A, Varela M, Bruix J. Metabolic risk factors are a major comorbidity in patients with cirrhosis independent of the presence of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1239–44. doi:10.1097/MEG.0b013e32833aa19b.
- [41] Lonardo A, Carulli N, Loria P. HCV and diabetes. A two-question-based reappraisal. *Dig Liver Dis* 2007;39:753–61. doi:10.1016/j.dld.2007.05.005.

- [42] Cimino L, Oriani G, D'Arienzo A, Manguso F, Loguercio C, Ascione A, et al. Interactions between metabolic disorders (diabetes, gallstones, and dyslipidaemia) and the progression of chronic hepatitis C virus infection to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. A cross-sectional multicentre survey. *Dig Liver Dis* 2001;33:240–6.
- [43] Patel S, Jinjuvadia R, Patel R, Liangpunsakul S. Insulin Resistance is Associated With Significant Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2015. doi:10.1097/MCG.0000000000000400.
- [44] Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, Liu B, Holt EW, Torres S, et al. Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis Among HCV Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* 2015;60:2813–24. doi:10.1007/s10620-015-3760-3.
- [45] Huang YW, Yang SS, Fu SC, Wang TC, Hsu CK, Chen DS, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology* 2014;60:807–14. doi:10.1002/hep.27212.
- [46] Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* 2014;60:98–105. doi:10.1002/hep.27095.
- [47] Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology* 2014;59:2403–12. doi:10.1002/hep.26905.
- [48] Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud PY. Role of Hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression - A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2011;18:745–59. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01481.x.

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa


PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS C NO CONTROLE DO DIABETES MELLITUS

Pesquisador: Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 15538013.1.0000.5086

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 362.621

Data da Relatoria: 16/08/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte prospectivo, com inclusão consecutiva que terá como objetivo avaliar o impacto da presença do HCV no controle do Diabetes Mellitus. Esse estudo será realizado nos ambulatórios de Diabetes, Núcleo de Estudo do Fígado (NEF) e no Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC) do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), no município de São Luís, Maranhão. A amostra será constituída por pacientes com DM2 do ambulatório de Diabetes e paciente também com DM2 e portadores do HCV, atendidos no Núcleo de Estudos do Fígado, ambos do HUUPD do município de São Luis/ MA. A análise estatística será realizada no programa SPSS 17.0 for Windows (2010). As variáveis numéricas serão reportadas como frequência, média \pm desvio-padrão. O teste de Mann-Whitney U será utilizado para avaliar diferenças entre os grupos. O teste de Friedman será usado para avaliar diferenças dentro do mesmo grupo. Variáveis contínuas serão analisadas usando o teste t para observações não pareadas. Dados de categoria e proporções serão analisados usando X² ou teste de Fisher quando necessário. Uma análise de regressão multivariada será realizada tendo como variável dependente o Diabetes Controlado e as variáveis independentes (idade, sexo, cor, tempo de diabetes, índice de massa corpórea, presença de hipertensão arterial, escolaridade, renda, presença do HCV, tipo de tratamento de diabetes e do HCV e níveis das citocinas proinflamatórias). Em todos os testes a margem de erro será de 5%, o intervalo de confiança de 95%.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

UF: MA

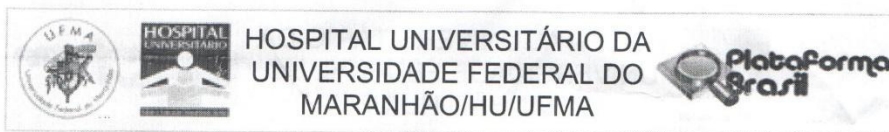
Município: SAO LUIS

CEP: 65.020-070

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 362.621

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: avaliar o impacto da presença do HCV no controle do Diabetes Mellitus.

Objetivo Secundário:

- Verificar o controle do DM através da hemoglobina glicada, glicemia de jejum, glicemia pós-prandial e dos marcadores proinflamatórios (PCR, TNF alfa e IL-6) em dois grupos de portadores de DM, com e sem a presença de HCV;
- Avaliar se há diferença no controle do DM e dos marcadores proinflamatórios entre diabéticos que estiverem ou não em tratamento específico para o HCV e nos pacientes sem HCV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador principal declara que:

Riscos: O pesquisador descreve que "O desconforto que você terá será o tempo gasto com a entrevista, o deslocamento até o CEPEC para a realização do exame, e o constrangimento com alguma pergunta que poderá deixar de responder a qualquer momento da entrevista".

Benefícios: Melhor controle do Diabetes Mellitus tipo 2. Porém, no TCLE relata que "O benefício da pesquisa será levantar informações que favoreçam o conhecimento da doença para que possamos definir se a presença do HCV dificulta no controle do diabetes mellitus tipo 2".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância científica e social uma vez que, o diabetes mellitus é um problema de saúde pública em ascendência, oneroso do ponto vista social e econômico e com potencial reconhecido para prevenção.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo cumpre as exigências da Resolução CNS/MS nº 466/12 em relação a Folha de rosto, projeto de pesquisa em português, orçamento financeiro (detalhado e em reais) e remuneração do pesquisador, bem como quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

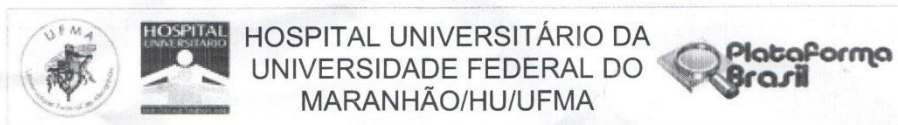
Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O referido projeto atendeu todas as pendências geradas.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 362.621

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O PROJETO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente no final da coleta de dados e ao término do estudo.

SAO LUIS, 16 de Agosto de 2013

Assinador por:

p/ Dorlene Maria Cardoso de Aquino
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br

ANEXO B: NORMAS DE PUBLICAÇÃO

DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE

GUIDE FOR AUTHORS

Diabetes Research and Clinical Practice is an international journal for health-care providers and clinically oriented researchers that publishes high-quality original research articles and expert reviews in **diabetes** and related areas. The role of the journal is to provide a venue for dissemination of knowledge and discussion of topics related to diabetes clinical research and patient care. Topics of focus include **translational science, genetics, immunology, nutrition, psychosocial research, epidemiology, prevention, socio-economic research, complications, new treatments, technologies and therapy.**

Diabetes Research and Clinical Practice is the official journal of the International Diabetes Federation.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.eviser.com/eviser/jrnl/DIAB>.

Article Types

N.B. For reasons of available space, manuscripts that exceed the required word limits (below) will be declined automatically. All articles other than Editorials and Letters to the Editor are subject to full peer review.

1. **Editorials** are either written or commissioned by the Editors and should not exceed 1000 words (not including a maximum of 20 references; one small figure can be included).
2. **Commentaries** (1000 words not including a maximum of 20 references and one small figure) offer a stimulating, journalistic and accessible insight into issues of common interest. They are usually commissioned by the Editors but unsolicited articles will be considered. Debates comprise two commentaries of opposing or contrasting opinion written by two different groups of authors. Controversial opinions are welcomed as long as they are set in the context of the generally accepted view.
3. **Research Article** should be designated either (a) Basic Research (b) Clinical Research or (c) Epidemiology and should be a maximum of 5000 words. The word limit includes a combined total of five figures or tables with legends, but does not include up to 50 references and an abstract of up to 200 words structured according to Aims, Methods, Results, Conclusions and Keywords. Divide the manuscript into the following sections: Title Page; Structured Abstract; Introduction; Subjects, Materials and Methods; Results; Discussion; Acknowledgements; References; figures and tables with legends.
4. **Research Brief** should not exceed 1000 words, including a summary of no more than 50 words (but not including up to 20 references) and may be a preliminary report of work completed, a final report or an observation not requiring a lengthy write-up.
5. **Review articles** should be a maximum of 5000 words, including a summary of no more than 200 words (not including up to 75 references) with subheadings in the text to highlight the content of different sections. The word limit includes a combined total of five figures or tables with legends. Reviews are generally commissioned by the Editors but unsolicited articles will be considered.
6. **Letters to the Editor** should be no more than 400 words. Brief Reports and Letters to the Editor will only be published electronically but will be listed in the print Table of Contents. These articles can be cited by Digital Object Identifier (DOI) rather than page number.

PREPARATION*Use of word processing software*

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only

one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork. To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Abbreviations

Abbreviations should be avoided in most cases or at least fully defined on first use. Clinical research

values and units should be in Systeme International (SI) form. Kilocalories should be used rather than kilojoules. The term 'diabetic' should be avoided. Preferred terminology is, for example, 'person with diabetes' or 'in the group without diabetes'. The terms 'Type 1' and 'Type 2 diabetes mellitus' should be used.

HbA1c Values

Author should report glycated haemoglobin (HbA1c) measurement in derived NGSP units (%; to one decimal point) in addition to IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) units (mmol/mol; no decimal point). NGSP units should be listed first followed by IFCC units in parentheses. The abbreviation for haemoglobin A1c / glycated haemoglobin - should be HbA1c, not the Americal version of A1C.

Article structure

Subdivision - numbered sections Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lowercase superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Structured Abstract: Original Research Articles

An abstract of no more than 250 words should be structured as per following:

- **Aims:** Reflects the purpose of the study (the hypothesis that is being tested);
- **Methods:** The setting for the study, the subjects (number and type), the treatment or intervention, and the type(s) of statistical analysis used;

- **Results:** The outcome(s) of the study and, if appropriate, its/their statistical significance;
- **Conclusions:** The significance of the results.

Abstracts for other articles (Commentaries and Reviews) should be written as a single paragraph not to exceed 200 words.

Highlights

Highlights are a short collection of bullet points that convey the core findings of the article. Highlights are optional and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view example Highlights on our information site.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding. If no funding has been provided for the research, please include the following sentence: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format. Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below): EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts. TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi. TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a

low number of pixels and limited set of colors;

- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. Further information on the preparation of electronic artwork.

Illustration services

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged. A DOI can be used to cite and link to electronic articles where an article is in-press and full citation details are not yet known, but the article is available online. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <http://dx.doi.org/10.1029/2001JB000884i>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

AUTHOR INFORMATION PACK 11 Mar 2017 www.elsevier.com/locate/diabres 12

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley and Zotero, as well as EndNote. Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following

link: <http://open.mendeley.com/use-citation-style/diabetes-research-and-clinical-practice> When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plugins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference formatting

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples:

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

[1] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51–9.

Reference to a book:

[2] Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[3] Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith

RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.

Reference to a website:

[4] Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13.03.03].

Reference to a dataset:

[dataset] [5] Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <http://dx.doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (*J Am Med Assoc* 1997;277:927–34) (see also *Samples of Formatted References*).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly

relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the files in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

AudioSlides

The journal encourages authors to create an AudioSlides presentation with their published article. AudioSlides are brief, webinar-style presentations that are shown next to the online article on ScienceDirect. This gives authors the opportunity to summarize their research in their own words and to help readers understand what the paper is about. More information and examples are available. Authors of this journal will automatically receive an invitation e-mail to create an AudioSlides presentation after acceptance of their paper.

Authorship

The Corresponding Author must submit a completed Author Consent Form to DRCP with their manuscript. All authors must sign the Author Consent Form. All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors. If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized Share Link providing 50 days free access to the final published version of the article on ScienceDirect. The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's Webshop. Corresponding authors who have published their article open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the Elsevier Support Center to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch. You can also check the status of your submitted article or find out when your accepted article will be published.