POSICIONAMENTOS CIENTÍFICOS DO GEDIIB

Síndrome Metabólica e Doença Inflamatória Intestinal: Epidemiologia, Impacto Clínico e Perspectivas Terapêuticas

GEDIIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

WWW.GEDIIB.ORG.BR

GEDIIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

WWW.GEDIIB.ORG.BR

Editores/Revisores
Eduardo Garcia Vilela
Rogério Saad Hossne

Síndrome Metabólica e Doença Inflamatória Intestinal: Epidemiologia, Impacto Clínico e Perspectivas Terapêuticas

São Paulo/SP – 2026

WWW.GEDIIB.ORG.BR

Copyright © 2026 por Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB).

Todos os direitos reservados ao GEDIIB.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 239 - 10º andar
CEP 01452-000 - São Paulo – SP
wwwgediib.org.br • contato@gediib.org.br

Coordenação Editorial
Fátima Lombardi

Projeto Gráfico e Produção
Roberta Kawashima

É expressamente proibida a reprodução desta obra,
no todo ou em partes, sem a autorização do GEDIIB.
Este livro é subsídio científico exclusivamente para médicos.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

GEDIIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

WWW.GEDIIB.ORG.BR

POSICIONAMENTOS CIENTÍFICOS DO GEDIIB

Autores: Beatriz Gabriela da Costa, Marina Amorim Lopes, Ryan Nunes Yoshio Yoshihara, Ligia Yukie Sassaki

Revisores: *Eduardo Garcia Vilela e Rogerio Saad Hossne*

GEDIIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

WWW.GEDIIB.ORG.BR

1. Introdução

A DII configura uma condição complexa e heterogênea, com manifestações clínicas variáveis, capazes de acometer tanto adultos quanto crianças (1). Sua prevalência vem crescendo em diversas regiões do mundo (2), incluindo o Brasil (3), com impacto relevante sobre a saúde pública e sobre os sistemas de saúde (4,5). Essa complexidade, contudo, não se restringe somente ao acometimento intestinal. Além dos sintomas clássicos, a DII associa-se a manifestações em outros órgãos e sistemas como as manifestações extraintestinais, e outras alterações como na saúde mental, qualidade de vida e aspectos nutricionais (6,7) .

Nas últimas décadas, observa-se uma transição do perfil epidemiológico dos pacientes com DII, caracterizada pelo aumento expressivo das prevalências de sobrepeso e obesidade, antes consideradas incomuns nessa população. Estudos multicêntricos recentes demonstram que o excesso de peso atinge 24,1% dos pacientes com DII, e a obesidade afeta de 12,2% a 40% dos casos (8–10). Essa mudança acompanha o aumento das taxas de obesidade na população geral e é atribuída, entre outros fatores, à maior exposição a dietas ocidentalizadas ricas em alimentos ultraprocessados, ao uso de corticoides e à menor atividade física decorrente do impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes (10). Também é importante frisar que a avaliação isolada do índice de massa corporal (IMC) mostra-se insuficiente para caracterizar adequadamente a composição corporal desses pacientes, uma vez que alterações como obesidade sarcopênica e acúmulo de gordura visceral, podem estar presentes mesmo em indivíduos com IMC normal, com implicações diretas na resposta inflamatória e na eficácia terapêutica (9,11). Essa alteração da composição corporal, caracterizada pelo acúmulo de gordura visceral e pela redução da massa magra, contribui para o aumento do risco metabólico em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), ampliando as repercussões da doença para além da inflamação intestinal e estabelecendo uma interface com a síndrome metabólica (SM), condição de elevada prevalência na população geral.

A prevalência global de SM elevou substancialmente nas últimas décadas. Dados de 2025 mostram que a prevalência mundial aumentou de 14,7% em 2000 para 31% em 2023 entre mulheres e de 9% para 25,7% entre homens, totalizando aproximadamente 1,54 bilhão de adultos globalmente (12). No Brasil, uma meta-análise apontou prevalência de 33% em adultos, com variações por sexo, idade e nível socioeconômico (13);.

A SM emerge como uma comorbidade de importante relevância clínica na DII, conferindo aumento no risco cardiovascular a longo prazo. Evidências apontam que a DII se associa, de forma independente, a aumentos consistentes no risco de doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio, doença cerebrovascular e doença arterial periférica, com risco particularmente elevado em pacientes jovens, no primeiro ano após o diagnóstico e durante períodos de atividade inflamatória (14–16). Nesse contexto, a SM atua como amplificador de risco ao criar um estado inflamatório adicional que acelera a aterogênese por meio de mecanismos como disbiose, associada a produção de metabólitos pró-aterogênicos, disfunção de barreira intestinal e, secundariamente, endotoxemia ainda que de baixo grau, tromboinflamação mediada por neutrófilos e plaquetas, disfunção endotelial e alterações lipídicas e glicêmicas relacionadas ao uso de corticoides e à inflamação crônica (17). Sendo assim, este posicionamento tem por objetivo revisar as evidências sobre a interface entre SM e DII, abordando a transição do perfil nutricional, o impacto cardiovascular e as possíveis abordagens terapêuticas.

2. Critérios diagnósticos de SM

Os critérios diagnósticos mais utilizados para SM incluem a definição do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (18) e a definição proposta no documento Harmonizing the Metabolic Syndrome (19), Tabela 1. Ambas se baseiam na identificação de alterações cardiometabólicas inter-relacionadas e, em linhas gerais, consideram o diagnóstico quando há combinação de componentes como obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol, elevação da pressão arterial e alteração da glicemia

de jejum. No entanto, a definição de Alberti e colaboradores (19) é atualmente mais aceita em contextos internacionais, por resultar de um consenso entre diferentes sociedades científicas e por incorporar pontos de corte para circunferência da cintura ajustados conforme etnia e população, enquanto o ATP III clássico utilizava valores fixos, originalmente derivados de uma proposta norte-americana.

Tabela 1. Parâmetros diagnósticos de Síndrome Metabólica.

Parâmetros	**Pontos de corte**
Circunferência da cintura (cm)*	≥ 90 para homens ≥ 80 para mulheres
Triglicérides (mg/dL)	≥ 150
Colesterol HDL (mg/dL)	< 40 em homens <50 em mulheres
Pressão arterial (mmHg)	Pressão sistólica ≥ 130 e/ou pressão diastólica ≥ 85
Glicose (mg/dL)	≥ 100

Nota. Baseado nos critérios de *Harmonizing the Metabolic Syndrome: o diagnóstico requer a presença de pelo menos 3 dos 5 critérios, sem obrigatoriedade de obesidade abdominal.*. *Há definições específicas para cada população e país.

Definição, prevalência e fatores de risco na SM

A SM é um conjunto de fatores de risco inter-relacionados, como obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e hiperglicemia que, em combinação, elevam substancialmente a probabilidade de doenças cardiovasculares e doenças metabólicas (20). Entre pessoas com DII, a prevalência global estimada de SM é

de 19,4%, sendo mais frequente na retocolite ulcerativa do que na doença de Crohn (21).

Nos pacientes que apresentam DII e SM concomitantes, os fatores de risco para a SM podem ser compreendidos em três grandes eixos: fatores subjacentes principais, fatores modificáveis e fatores não modificáveis, aos quais se somam condicionantes sociodemográficos e mecanismos fisiopatológicos que modulam sua expressão clínica (22,23). Entre os fatores subjacentes, destacam-se a obesidade abdominal e a resistência insulínica, reconhecidas como os principais pilares fisiopatológicos da síndrome (24).

Em paralelo, os fatores modificáveis relacionados ao estilo de vida exercem papel decisivo tanto na gênese quanto na progressão da SM. A inatividade física associa-se de maneira consistente à piora da sensibilidade à insulina, ao aumento da adiposidade visceral e ao agravamento do perfil cardiometabólico (25). Os padrões alimentares inadequados, particularmente aqueles marcados por elevada ingestão de açúcares simples, gorduras saturadas e produtos ultraprocessados, favorecem a sobrecarga energética e o acúmulo de gordura abdominal (26). Outros elementos potencialmente relevantes incluem a duração inadequada do sono e o consumo excessivo de álcool, ambos relacionados, em diferentes populações, a maior probabilidade de ocorrência de SM (25). Nesse contexto, a própria obesidade, sobretudo em sua distribuição visceral, deve ser entendida não apenas como critério diagnóstico potencial, mas também como importante fator promotor da cascata metabólica e inflamatória subjacente à síndrome (27).

Por outro lado, a suscetibilidade individual à SM também é influenciada por fatores não modificáveis. A idade avançada associa-se a aumento progressivo da prevalência da síndrome, refletindo a interação entre alterações hormonais, redistribuição da gordura corporal, redução da massa muscular e acúmulo de exposições ambientais ao longo da vida. O sexo também pode influenciar a distribuição de risco, embora essa relação varie conforme a população estudada, os critérios diagnósticos empregados e o contexto hormonal e reprodutivo. Além disso, a predisposição genética desempenha papel importante ao modular a resistência insulínica, a adiposidade central, o metabolismo lipídico e a resposta

inflamatória. Em determinados contextos, alterações endócrinas adicionais podem atuar como fatores agravantes, amplificando a expressão clínica da síndrome (25,28).

Aspectos sociodemográficos também devem ser considerados, uma vez que a SM é fortemente influenciada pelo ambiente em que os indivíduos vivem. A urbanização associa-se a maior exposição ao sedentarismo, à alimentação de pior qualidade nutricional e a padrões de vida mais favoráveis ao ganho ponderal e à disfunção metabólica. Variáveis como escolaridade, renda e acesso a alimentos *in natura* ou minimamente processados podem influenciar o risco de forma heterogênea entre diferentes cenários populacionais, razão pela qual esses achados devem ser interpretados à luz do contexto social, econômico e cultural de cada população (25).

Complicações da SM na Doença Inflamatória Intestinal

As evidências atualmente disponíveis indicam que a SM constitui um modificador clínico e prognóstico relevante na DII, em uma relação potencialmente bidirecional, na qual a inflamação intestinal crônica pode favorecer disfunção cardiometabólica e, a presença de SM pode associar-se a maior carga inflamatória, pior controle da doença e desfechos menos favoráveis (17,29,30). Em pacientes com DII, a concomitância de SM tem sido relacionada a maior atividade clínica e endoscópica, níveis mais elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos e menores taxas de remissão clínica e cicatrização de mucosa ao longo do seguimento (31). Na DC, o comportamento é cumulativo, com piora progressiva dos desfechos à medida que se acumulam os componentes da SM, incluindo maior risco de complicações, necessidade de intervenções invasivas e tratamento cirúrgico (32). Além disso, a obesidade e resistência insulínica podem interferir na farmacocinética, na efetividade e na persistência das terapias avançadas, contribuindo para falha terapêutica, perda secundária de resposta e maior suscetibilidade a infecções (30).

3. Definição de Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD)

A terminologia MASLD (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*) representa uma nomenclatura contemporânea que define a presença de esteatose hepática, confirmada por métodos de imagem ou análise histopatológica, em indivíduos que apresentam alterações cardiometabólicas específicas, excluindo-se outras etiologias secundárias, como o álcool ou uso de medicamentos (33,34).

A caracterização diagnóstica fundamenta-se na identificação de pelo menos um entre cinco critérios metabólicos pré-estabelecidos, os quais possuem parâmetros distintos para as populações adulta e pediátrica. Nos indivíduos adultos, os critérios clínicos para diagnóstico são os seguintes (33).

Antropometria e composição corporal: IMC ≥ 25 kg/m² ou valores de circunferência abdominal superiores a 94 cm para homens e 80 cm para mulheres, observando-se os ajustes pertinentes a cada etnia.

Homeostase glicêmica e sensibilidade insulínica: Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL, ou níveis de glicose ≥ 140 mg/dL após 2h no teste oral de tolerância, ou hemoglobina glicada ≥ 5,7%, ou diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus tipo 2, ou uso de agentes hipoglicemiantes.

Hemodinâmica arterial: Registro de pressão arterial sistêmica ≥ 130/85 mmHg ou utilização de fármacos anti-hipertensivos.

Metabolismo de triglicerídeos: Níveis séricos ≥ 150 mg/dL ou tratamento com substâncias hipolipemiantes.

Perfil lipídico de HDL: Concentrações ≤ 40 mg/dL em pacientes do sexo masculino e ≤ 50 mg/dL no sexo feminino, ou uso de hipolipemiantes.

Prevalência e fatores de risco para MASLD

A MASLD representa atualmente a principal causa de doença hepática crônica no mundo, com prevalência estimada em cerca de 30% da população global. Dados epidemiológicos recentes sugerem que mais de 1,6 bilhão de indivíduos são afetados pela doença, refletindo o aumento progressivo da SM nas últimas décadas (35).

Obesidade, resistência à insulina, DM2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e aumento da adiposidade visceral constituem os principais fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da doença. Entretanto, embora o excesso de peso seja um importante fator predisponente, a MASLD não se restringe a indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Estudos demonstram que uma proporção significativa de pacientes eutróficos também preenche critérios diagnósticos para a doença, evidenciando que as alterações metabólicas desempenham papel central em sua patogênese, independentemente do índice de massa corporal (IMC) (36,37).

Nos pacientes com DII, a prevalência de MASLD parece ser superior à observada na população geral. Essa associação provavelmente decorre da interação entre inflamação sistêmica crônica, alterações da microbiota intestinal, aumento da permeabilidade intestinal, fatores nutricionais, exposição a corticosteroides e maior frequência de comorbidades metabólicas (38). Além disso, evidências recentes sugerem que a forma eutrófica da doença (“lean MASLD”) pode ser particularmente relevante nessa população, sugerindo a necessidade de rastreamento metabólico mesmo na ausência de obesidade (37).

Dessa forma, a identificação precoce dos fatores de risco metabólicos e a implementação de estratégias preventivas são fundamentais para reduzir a progressão da doença e suas complicações a longo prazo, como fibrose hepática progressiva, cirrose, eventos cardiovasculares e mortalidade global (38,39). Atualmente, a esteato-hepatite associada à disfunção metabólica figura entre as principais indicações de transplante hepático em diversos países, reforçando seu impacto crescente sobre os sistemas de saúde (40).

Tratamento e seguimento da MASLD

Após o diagnóstico, a avaliação da gravidade da doença deve incluir a estratificação do risco de fibrose hepática. Atualmente, recomenda-se a utilização inicial de métodos não invasivos, como escores séricos de fibrose, especialmente o Fibrosis-4 Index (FIB-4), complementados por métodos de imagem, como a elastografia hepática (41). Ressalta-se que não há consenso quanto à necessidade de ultrassonografia de rastreio para carcinoma hepatocelular em

pacientes com MASLD sem cirrose, mas com fibrose importante, e que não é recomendado o rastreio em pacientes com MASLD sem fibrose severa (34). Pacientes classificados como de risco intermediário ou elevado devem ser encaminhados para avaliação especializada e investigação adicional (34). Em centros especializados, há a possibilidade de se estudar o perfil de genético e o polimorfismo do gene PNPLA3. Embora a literatura ainda não tenha dados robustos sobre seu potencial preditor de prognóstico frente a outros scores clínicos, sabe-se que o PNPLA3 pode auxiliar na estratificação de risco, identificando populações com risco aumentado de MASLD (42). A modificação do estilo de vida permanece como a principal estratégia terapêutica para a MASLD, não havendo até o presente momento droga específica para o tratamento da doença (34). A perda ponderal obtida por meio de dieta adequada e prática regular de atividade física está associada à redução da esteatose hepática, melhora dos parâmetros metabólicos e diminuição do risco de progressão da fibrose (43). O tratamento farmacológico deve ser direcionado principalmente às comorbidades metabólicas associadas. O controle adequado do diabetes, da hipertensão arterial, da dislipidemia e da obesidade constitui parte fundamental do manejo desses pacientes. Entre as terapias mais recentes, os agonistas do GLP-1 têm demonstrado resultados promissores na redução da esteatose hepática e na melhora de parâmetros histológicos, especialmente em indivíduos com obesidade e DM2 (34). Entretanto, até o momento, nenhuma intervenção farmacológica substitui as medidas de mudança do estilo de vida como pilar do tratamento.

4. Agonistas de GLP-1RAs

Aprovados inicialmente para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, os agonistas do receptor do Péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs) ganham destaque em progressão geométrica devido à sua eficácia no tratamento da obesidade (44) . Essa classe de fármacos são versões resistentes à degradação de GLP1 endógeno, um hormônio de meia-vida curta, de 1 a 2 minutos, produzido endogenamente pelas células L enteroendocrinas do intestino (44).

Os receptores de GLP1-RAs estão distribuídos no pâncreas, no estomago e no cérebro (45). A principal via envolvida nos efeitos do agonista sintético é ativar esses receptores desencadeando a secreção pancreática de insulina, inibindo a liberação de glucagon (44,45). No estômago, a ligação aos receptores de GLP1-RAs provoca o efeito natural do hormônio endógeno estimulando as células delta gástricas a liberarem somatoestatina (44,45), que inibe a secreção de ácido gástrico e contribui para o processo de retardamento do esvaziamento gástrico (44,45). Esse efeito também está relacionado a ligação dos agonistas de GLP1-RAs aos receptores presentes nos neurônios miontéricos do sistema digestivo (46), que medeiam esse processo ao relaxar e/ou inibir a movimentação muscular através da sinalização de óxido nítrico (44,46). A função motora do trato gastrointestinal é inibida pela presença de proteína G acoplada ao receptor de GLP1-RAs, que quando ativada aumenta os níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) no meio intracelular, em células imunitárias e neuronais; esse aumento de cAMP ativa a proteína cinase A, que transmite o sinal inibitório para as funções motoras do trato gastrointestinal (44).

Em relação ao eixo intestino-cérebro, os fármacos mimetizam a ação do GLP-1 endógeno, secretado pelos neurônios do núcleo do trato solitário no tronco cerebral (44,46), em concentrações séricas elevadas e de maior duração, alcançando centros de regulação de apetite e saciedade (46). Ao ligar-se aos receptores mesolímbicos no sistema nervoso central (SNC) o fármaco modula a procura por comida, modulando o sistema de prazer e recompensa relacionado a ingestão alimentar (46). Já se tem documentado a redução pela procura principalmente de alimentos altamente palatáveis como alimentos ricos em gordura, salgados, picantes, laticínios e ricos em amido (47).

Os agonistas de GLP-1RAs, apresentados na Tabela 2, distinguem-se principalmente pela sua meia-vida, que determina a frequência de administração (diária ou semanal), e pela sua capacidade de ativar adicionalmente outros receptores metabólicos, como o GIP e o glucagon, no caso das novas terapias combinadas (44).

Tabela 2. Fármacos agonistas de GLP-1Ras.

Fármaco	Duração da Ação	Ensaio Clínico (Geral e DII)	Principal Aprovação e Indicação
Exenatida	Curta ação (Byetta) ou Longa ação (Bydureon)	Estudos de Fase 3 concluídos para diabetes. Em DII: evidência baseada em estudos retrospectivos e modelos pré-clínicos em animais.	Diabetes Tipo 2
Liraglutida	Curta ação (administração diária)	Estudos de Fase 3 concluídos para diabetes e obesidade. Em DII: estudos retrospectivos, relatos de caso de remissão e estudos *in vitro*/animais.	Diabetes Tipo 2 (Victoza) e controle de peso/obesidade (Saxenda)
Semaglutida	Longa ação (semanal ou diária oral)	Estudos de Fase 3 concluídos (ex: programas STEP, SUSTAIN, SELECT). Em DII: múltiplos estudos retrospectivos de larga escala.	Diabetes Tipo 2 (Ozempic/Rybelsus) e controle de peso (Wegovy)
Dulaglutida	Longa ação (semanal).	Estudos de Fase 3 concluídos para	Diabetes Tipo 2

	diabetes. Em DII: estudos retrospectivos e modelos pré-clínicos de colite em ratos.

parte do tratamento clínico.

- Os agonistas do receptor de GLP-1 podem ser considerados em pacientes com DII com SM e MASLD.
- Pacientes em uso de GLP-1RAs devem ser monitorados quanto a sintomas gastrointestinais, estado nutricional e composição corporal.
- O manejo da SM na DII deve ser realizado por equipe multidisciplinar com monitorização regular dos fatores cardiometabólicos.

Referências

2. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. New England Journal of Medicine. 2020;383(27):2652–64. DOI: 10.1056/NEJMra2002697
3. Hracs L, Windsor JW, Gorospe J, Cummings M, Coward S, Buie MJ, et al. Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages. Nature. 2025;642(8067):458–66. DOI: 10.1038/s41586-025-08940-0
4. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, Magro DO, Hino AAF, Valverde DA, et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. The Lancet Regional Health - Americas. 2022;13:100298. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100298
5. Van Linschoten RCA, Visser E, Niehot CD, van der Woude CJ, Hazelzet JA, van Noord D, et al. Systematic review: societal cost of illness of inflammatory bowel disease is increasing due to biologics and varies between continents. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(3):234–48. DOI: 10.1111/apt.16445
6. Parra RS, Chebli JM, Amarante HM, Flores C, Parente JM, Ramos O, et al. Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. World J Gastroenterol. 2019;25(38):5862–82. DOI: 10.3748/wjg.v25.i38.5862
7. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2024;18(1):1–37. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad108
8. Hashash JG, Elkins J, Lewis JD, Binion DG. AGA Clinical Practice Update on Diet and Nutritional Therapies in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. Gastroenterology. 2024;166(3):521–32. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.11.303
9. Bacha R Al, Bouhnik Y, Serrero M, Filippi J, Roblin X, Bourrier A, et al. Obesity in adult patients with inflammatory bowel disease: Clinical features and impact on disability. A cross-sectional survey from the GETAID. Digestive and Liver Disease. 2023;55(12):1632–9. DOI: 10.1016/j.dld.2023.05.008
10. Kim JH, Oh C-M, Yoo JH. Obesity and novel management of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2023;29(12):1779–94. DOI: 10.3748/wjg.v29.i12.1779
11. Sun J, Brooks EC, Houshyar Y, Connor SJ, Paven G, Grimm MC, et al. Unravelling the Relationship Between Obesity and Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2025;31(9):2547–60. DOI: 10.1093/ibd/izaf098
12. Bryant R V., Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(3):213–25. DOI: 10.1111/apt.12372
13. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Ndoadoumgue AL, Ngouo AT, Tounouga DN, et al. Worldwide trends in metabolic syndrome from 2000 to 2023: a systematic review and modelling analysis. Nat Commun. 2025;17(1):573. DOI: 10.1038/s41467-025-67268-5

14. de Siqueira Valadares LT, de Souza LSB, Salgado Júnior VA, de Freitas Bonomo L, de Macedo LR, Silva M. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults in the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2022;22(1):327. DOI: 10.1186/s12889-022-12753-5
15. Chen B, Collen L V., Mowat C, Isaacs KL, Singh S, Kane S V., et al. Inflammatory Bowel Disease and Cardiovascular Diseases. Am J Med. 2022;135(12):1453–60. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.08.012
16. Puca P, Coppola G, Parello S, Capobianco I, Colantuono S, Scaldaferri F, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease and inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and risk assessment. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2025;78:102056. DOI: 10.1016/j.bpg.2025.102056
17. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, Dey AK, Agrawal T, Quigley EMM, et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol. 2020;76(24):2895–905. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.027
18. Dutt K, Vasudevan A, Hodge A, Nguyen TL, Srinivasan AR. Cardiometabolic diseases in patients with inflammatory bowel disease: An evidence-based review. World J Gastroenterol. 2025;31(24). DOI: 10.3748/wjg.v31.i24.107661
19. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E and T of HBC in A (Adult TPI. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143–421.
20. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. Circulation. 2009;120(16):1640–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
21. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Després J-P, Ndumele CE, et al. The CardioMetabolic Health Alliance. J Am Coll Cardiol. 2015;66(9):1050–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1328
22. Shen Z, Zhang M, Liu Y, Ge C, Lu Y, Shen H, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2024;14(3):e074659. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-074659
23. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LA. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. Diabetes Metab Res Rev. 2022;38(3). DOI: 10.1002/dmrr.3502
24. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. Int J Sports Med. 2021;42(03):199–214. DOI: 10.1055/a-1263-0898
25. Stone NJ, Smith SC, Orringer CE, Rigotti NA, Navar AM, Khan SS, et al. Managing Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Young Adults. J Am Coll Cardiol. 2022;79(8):819–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.016
26. Belayneh M, Mekonnen TC, Tadesse SE, Amsalu ET, Tadese F. Sleeping duration, physical activity, alcohol drinking and other risk factors as potential attributes of metabolic syndrome in

adults in Ethiopia: A hospital-based cross-sectional study. PLoS One. 2022;17(8):e0271962. DOI: 10.1371/journal.pone.0271962

27. Islam MdS, Wei P, Suzauddula M, Nime I, Feroz F, Acharjee M, et al. The interplay of factors in metabolic syndrome: understanding its roots and complexity. Molecular Medicine. 2024;30(1):279. DOI: 10.1186/s10020-024-01019-y
28. Kirk EP, Klein S. Pathogenesis and Pathophysiology of the Cardiometabolic Syndrome. The Journal of Clinical Hypertension. 2009;11(12):761–5. DOI: 10.1111/j.1559-4572.2009.00054.x
29. Grundy SM. Metabolic Syndrome: Connecting and Reconciling Cardiovascular and Diabetes Worlds. J Am Coll Cardiol. 2006;47(6):1093–100. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.046
30. Adolph TE, Meyer M, Schwärzler J, Mayr L, Grabherr F, Tilg H. The metabolic nature of inflammatory bowel diseases. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19(12):753–67. DOI: 10.1038/s41575-022-00658-y
31. Tariq R, Sterling RK, Afzali A, Sanyal AJ. From Gut to Metabolism. J Clin Gastroenterol. 2026;60(6):480–9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000002359
32. Liu P, Jing X, Sun L, Wang S, Zhang J, Ding X, et al. Influence of metabolic syndrome on disease characteristics and activity in inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. Medicine. 2026;105(17):e48426. DOI: 10.1097/MD.0000000000048426
33. Huang S, Pan Y, Liu Z, Liang Y, Qin S, Jiang H. Individual components and cumulative burden of metabolic syndrome are associated with higher disease activity and adverse outcomes in Crohn's disease. Front Med (Lausanne). 2025;12. DOI: 10.3389/fmed.2025.1721566
34. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023;78(6):1966–86. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520
35. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024;81(3):492–542. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031
36. Paik JM, Henry L, Younossi Y, Ong J, Alqahtani S, Younossi ZM. The burden of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is rapidly growing in every region of the world from 1990 to 2019. Hepatol Commun. 2023;7(10). DOI: 10.1097/HC9.0000000000000251
37. Eslam M, El-Serag HB, Francque S, Sarin SK, Wei L, Bugianesi E, et al. Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease in individuals of normal weight. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19(10):638–51. DOI: 10.1038/s41575-022-00635-5
38. Rotaru A, Stafie R, Stratina E, Zenovia S, Nastasa R, Minea H, et al. Lean MASLD and IBD: Exploring the Intersection of Metabolic Dysfunction and the Gut–Liver Axis. 2025;15(2):288. DOI: 10.3390/life15020288
39. Grueso Navarro E, Lucendo AJ. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, pathophysiological pathways and clinical consequences. Expert Rev Clin Immunol. 2025;21(7):875–91. DOI: 10.1080/1744666X.2025.2514605

40. Gofton C, Upendran Y, Zheng M-H, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? Clin Mol Hepatol. 2023;29(Suppl):S17–31. DOI: 10.3350/cmh.2022.0367
41. Burra P, Becchetti C, Germani G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. JHEP Reports. 2020;2(6):100192. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100192
42. Ozturk A, Olson MC, Samir AE, Venkatesh SK. Liver fibrosis assessment: MR and US elastography. Abdominal Radiology. 2021;47(9):3037–50. DOI: 10.1007/s00261-021-03269-4
43. Chen VL, Vespasiani-Gentilucci U. Integrating <scp> PNPLA3 </scp> into clinical risk prediction. Liver International. 2025;45(3). DOI: 10.1111/liv.16103
44. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Biochemical, Metabolic, and Clinical Implications. Hepatology. 2010;51(2):679–89. DOI: 10.1002/hep.23280
45. Colwill M, Povlsen S, Pollok R, Patel K, Goodhand J, Ahmad T, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in inflammatory bowel disease: mechanisms, clinical implications, and therapeutic potential. J Crohns Colitis. 2025;19(9). DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf167
46. Bayoumy AB, Clarke LM, Deepak P, Desai A, Sehgal P, Gorelik uri, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and the clinical outcomes of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis. 2025;19(10). DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf181
47. Migliorisi G, Gabbiadini R, Dal Buono A, Ferraris M, Privitera G, Petronio L, et al. GLP-1 receptor agonists in IBD: exploring the crossroads of metabolism and inflammation. Front Immunol. 2025;16. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1610368
48. Colwill M, Povlsen S, Pollok R, Patel K, Goodhand J, Ahmad T, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in inflammatory bowel disease: mechanisms, clinical implications, and therapeutic potential. J Crohns Colitis. 2025;19(9). DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf167
49. Maracle B, Quan S, Hamilton P, Shaikh A, Hazra D, Lorenzetti DL, et al. Systematic Review: Efficacy, Safety and Metabolic Outcomes of GLP-1 Receptor Agonists in Inflammatory Bowel Disease. Aliment Pharmacol Ther. 2026;63(1):17–39. DOI: 10.1111/apt.70485
50. Holst JJ. GLP-1 physiology in obesity and development of incretin-based drugs for chronic weight management. Nat Metab. 2024;6(10):1866–85. DOI: 10.1038/s42255-024-01113-9
51. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen R V, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(3):221–62. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4
52. Massironi S, Viganò C, Palermo A, Pirola L, Mulinacci G, Allocca M, et al. Inflammation and malnutrition in inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(6):579–90. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00011-0