

Validação do Índice de Esteatohepatite Fibrótica Não Alcoólica em Indivíduos com Diabetes Tipo 2

Validation of the the Non-Alcoholic Fibrotic Steatohepatitis Index in Individuals with Type 2 Diabetes

M. J. Meneses^{1,2*}, A. Pina^{1,3*}, R. T. Ribeiro⁴, J. F. Raposo^{1,4*}, M. P. Macedo^{1,4*}

1 – iNOVA4Health, NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

2 – DECSIS II Iberia, Évora, Portugal.

3 – FHVC – Future Healthcare Virtual Clinic Research Center, Lisboa, Portugal.

4 – APDP – Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal.

* Os autores contribuíram igualmente: Maria João Meneses e Ana Pina contribuíram igualmente para este trabalho. João F. Raposo e M. Paula Macedo contribuíram igualmente como autores sénior.

Resumo

O diagnóstico da doença hepática gorda não alcoólica (em inglês NAFLD = *non-alcoholic fatty liver disease*) sem a utilização de métodos invasivos é extremamente difícil, o que realça a necessidade de índices simples para este fim. Recentemente, o índice de esteato-hepatite não alcoólica fibrótica (FNI, do inglês *fibrotic NASH index*) foi desenvolvido e proposto como uma alternativa aos índices atualmente utilizados por ser não invasivo, acessível e calculado com aspartato aminotransferase, HDL-c e hemoglobina A1c. Neste contexto, e dada a elevada prevalência de NAFLD em indivíduos com diabetes, pretendemos validar o FNI numa população com diabetes tipo 2 (DT2), considerando também a duração da doença e o controlo glicémico. O desempenho do FNI foi superior ao do FIB-4. A duração da diabetes e a hemoglobina A1c não tiveram impacto no desempenho do FNI. Em suma, o FNI é uma pontuação valiosa para prever a esteatohepatite fibrótica não alcoólica, não só para as unidades de cuidados primários, fim para o qual foi inicialmente desenvolvido, mas também para os cuidados especializados em diabetes.

Palavras-chave: doença hepática gorda não alcoólica (NAFLD = *non-alcoholic fatty liver disease*); índice de esteato-hepatite não alcoólica fibrótica; FNI = *fibrotic NASH index*; diabetes tipo 2

Abstract

The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) without the use of invasive methods is extremely difficult, which highlights the need for simple indices for this purpose. Recently, the fibrotic non-alcoholic steatohepatitis index (FNI) was developed and proposed as an alternative to the currently used indexes because it is non-invasive, accessible, and calculated with aspartate aminotransferase, HDL-c and hemoglobin A1c. In this context and given the high prevalence of NAFLD in individuals with diabetes, we aimed to validate the FNI in a population with type 2 diabetes (T2D), also considering disease duration and glycemic control. The performance of the FNI was superior to that of the FIB-4. Duration of diabetes and hemoglobin A1c had no impact on FNI performance. In summary, the FNI is a valuable score to predict non-alcoholic fibrotic steatohepatitis, not only for primary care units, the purpose for which it was initially developed, but also for specialized diabetes care.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); fibrotic non-alcoholic steatohepatitis index (FNI); type 2 diabetes

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Maria Paula Macedo
Rua Câmara Pestana, n.º 6-6A, Lab 3.8
1150-082 Lisbon
Portugal
E-mail: paula.macedo@nms.unl.pt

> INTRODUÇÃO

A doença hepática gorda não alcoólica (NAFLD, do inglês *non-alcoholic fatty liver disease*) é caracterizada pela acumulação de gordura no fígado e abrange um amplo espectro de patologias que vão desde a esteatose simples até a fibrose e cirrose avançadas. Ainda que nos últimos anos tenham surgido novas tecnologias como a

elastografia transitória (*Fibroscan*[®]), o diagnóstico preciso desta condição é ainda um desafio, uma vez que requer procedimentos invasivos, como biópsias hepáticas. Além disso, a NAFLD está associada a custos significativos nos cuidados de saúde e uma redução na qualidade de vida, o que torna necessário um modelo global de cuidados. ⁽¹⁾

Estima-se que a prevalência de NAFLD seja de aproximadamente 33%. No entanto, é importante realçar que a prevalência é particularmente elevada em pessoas com diabetes, atingindo ~55% dos indivíduos com diabetes. ⁽²⁾ Assim, é crucial contar com índices de diagnóstico da doença hepática gorda não alcoólica que sejam fáceis de usar e que sejam precisos para esta população específica. Essas pontuações auxiliam os profissionais de saúde na identificação precoce e no monitoramento da progressão da doença hepática gorda não alcoólica (NAFLD) em pacientes com diabetes.

Recentemente, Tavaglione *et al.* propuseram um índice chamado *Fibrotic NASH Index* (FNI), que se baseia em medidas pouco invasivas e facilmente calculadas, como os níveis de aspartato aminotransferase (AST), HDL-colesterol (HDL-c) e hemoglobina A1c (HbA1c). ⁽³⁾ O FNI foi desenvolvido com o objetivo de ser uma ferramenta de fácil utilização tanto nos cuidados de saúde primários como em centros especializados. A validação deste índice numa população com diabetes tipo 2 (DT2) é altamente relevante, uma vez que permitirá a sua integração em protocolos de tratamento individualizados para pacientes com diabetes, superando a dificuldade de identificar condições hepáticas silenciosas nesse contexto.

O FNI tem o potencial de melhorar a deteção precoce e a gestão da doença hepática gorda não alcoólica em pessoas com diabetes, facilitando intervenções oportunas e personalizadas. Além disso, a sua natureza não invasiva e a utilização de parâmetros bioquímicos rotineiramente medidos em exames laboratoriais tornam-no uma opção viável para ser incorporada em estratégias de triagem e monitorização da saúde hepática em pacientes com diabetes tipo 2. Assim, o objetivo deste estudo é validar o FNI numa população com diabetes tipo 2, independentemente do controlo glicémico e da duração da doença.

> MÉTODOS

Para a validação do FNI numa população com diabetes tipo 2, foram recrutados 553 indivíduos na Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP). O estudo foi aprovado pelo Comité de Ética da APDP e realizado

de acordo com os princípios da Declaração de Helsínquia e todos os participantes deram o seu consentimento informado para o estudo.

Além das análises bioquímicas, o fígado gordo foi avaliado por elastografia transitória (*Fibroscan*[®]). Foi calculado o *score* FAST[™] e os indivíduos com *score* FAST[™] > 0,35 foram considerados em risco de NASH fibrótica. ⁽⁴⁾ Foi calculado o FIB-4, o índice atualmente mais utilizado para fibrose hepática, que utiliza a idade, as plaquetas, AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) para o seu cálculo. O FNI foi calculado conforme descrito anteriormente por Tavaglione *et al.* ⁽³⁾

Posteriormente, o desempenho do índice FNI foi avaliado pela área sob a curva característica de funcionamento do recetor (AUROC). As AUROCs do FNI e do FIB-4 foram comparadas utilizando o teste de DeLong. A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) foram calculados considerando o ponto de corte de exclusão de 0,1. As análises estatísticas foram efetuadas utilizando *R* (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria).

> RESULTADOS

Dos 553 indivíduos com diabetes tipo 2, 42% eram do sexo feminino e a idade mediana da população era de 66 anos, com uma duração mediana de diabetes de 13 anos. De acordo com a elastografia transitória (*Fibroscan*[®]), 73% apresentavam esteatose e 47% tinham fibrose (Quadro I). Após o cálculo do FAST[™], 17% dos indivíduos apresentaram FAST[™] > 0,35 (96 indivíduos) e 13% dos indivíduos apresentaram FNI ≤ 0,10 (Figura 1). Ao comparar o desempenho do FNI com o FIB-4, a área sob a curva do FNI foi significativamente maior do que a do FIB-4 ($p < 0,001$; Figura 1). Utilizando 0,1 como ponto de corte do FNI, tal como indicado por Tavaglione *et al.*, a sensibilidade foi de 0,99 e o VPP = 0,19. Analisámos ainda se o desempenho do FNI poderia ser afetado pela duração da diabetes, com ponto de corte de 10 anos, e pelo controlo glicémico (HbA1c, com ponto de corte de 8%). De facto, a duração da diabetes (Figura 2A) e a HbA1c (Figura 2B) não tiveram impacto na *performance* do FNI.

> DISCUSSÃO

O atual *gold standard* para o diagnóstico e estadiamento de NAFLD é a biópsia hepática. No entanto, tendo em conta os seus custos, possíveis complicações e carácter invasivo, a biópsia hepática não é habitualmente considerada para efeitos de rastreio, pelo que o desenvolvi-

Quadro I - Características clínicas da população em estudo.

| Dados Clínicos | População Diabetes Tipo 2 (n=553) |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| Mulheres, n (%) | 232 (42) |
| Idade (anos) | 66 [59; 72] |
| IMC (Kg/m ²) | 29 [27; 32] |
| Diabetes Tipo 2 | |
| Duração (anos) | 13 [6; 20] |
| Perfil Metabólico | |
| HbA1c, % | 7,9 [6,9; 9,2] |
| HDL-c, mg/dL | 45 [38; 53] |
| LDL-c, mg/dL | 114 [92; 139] |
| Colesterol total, mg/dL | 169 [146; 199] |
| Triglicéridos, mg/dL | 156 [111; 219] |
| Função Hepática | |
| ALT, U/L | 21 [16; 32] |
| AST, U/L | 20 [17; 26] |
| GGT, U/L | 28 [19; 43] |
| Plaquetas, 10 ³ /uL | 230 [190; 271] |
| Fibroscan | |
| Esteatose, n (%) | 401 (73) |
| F0, n (%) | 291 (53) |
| F1, n (%) | 128 (23) |
| F2, n (%) | 46 (8) |
| F3, n (%) | 45 (8) |
| F4, n (%) | 43 (8) |
| Score FAST | 0,097 [0,043; 0,242] |
| Inclusão (>0.67), n (%) | 30 (5) |
| Exclusão (<0.35), n (%) | 457 (82) (96 - 17) |
| Score FIB-4 | 1,23 [0,95; 1,69] |
| Inclusão (>1.3), n (%) | 251 (45) |

mento de métodos de rastreio precisos e simples é altamente relevante. De facto, a avaliação não invasiva da fibrose hepática ultrapassa algumas das limitações da biopsia. Nos últimos anos, foram desenvolvidas várias pontuações que estão atualmente a ser utilizadas na prática clínica [por exemplo, FIB-4 e FAST™ score (4,5)]. Recentemente, Tavaglione *et al.* desenvolveram o score FNI, que, ao contrário do FIB-4, foi especificamente desenvolvido para identificar esteatohepatite fibrótica não

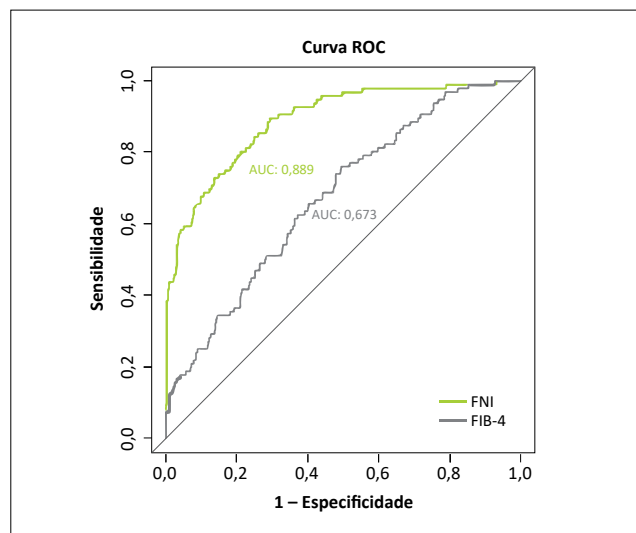


Figura 1 - Curva ROC para esteatohepatite fibrótica não alcoólica do FNI e do FIB-4 numa população com diabetes tipo 2 (n=553).

alcoólica em pessoas com alto risco de NAFLD dentro de um perfil dismetabólico. (3) Ao utilizar apenas AST, HDL e HbA1c, para o seu cálculo, torna-se um índice barato e fácil de utilizar tanto em cuidados de saúde primários como em clínicas especializadas para um melhor diagnóstico de esteatohepatite fibrótica não alcoólica. Neste trabalho, pretendeu-se validar o FNI numa população com diabetes tipo 2 tendo em conta a duração da doença e o controlo glicémico. 13% dos indivíduos da coorte de validação T2D apresentavam um FNI ≤ 0,1, inferior ao descrito nas coortes de derivação e validação externa do estudo anterior. (3) No entanto, isto deve-se à elevada prevalência de NAFLD nesta população específica e realça a relevância do rastreio da NASH em indivíduos com diabetes tipo 2 nos cuidados de saúde primários. Além disso, ao ter um desempenho melhor que o FIB-4, o FNI torna-se uma alternativa a ser utilizada para o *screening* e estadiamento de NAFLD em pacientes com diabetes tipo 2. Os resultados aqui descritos são semelhantes ao desempenho do FNI encontrado por Tavaglione *et al.* quando o compararam com o (Fibroscan®) e com a biopsia hepática. Em suma, validámos que o FNI é um índice acessível e fácil para a esteatohepatite fibrótica não alcoólica em indivíduos com diabetes tipo 2, independentemente da duração da diabetes e do controlo glicémico. <

Conflitos de interesses/Conflicts of interests:

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses./ The authors declare that they have no conflicts of interests.

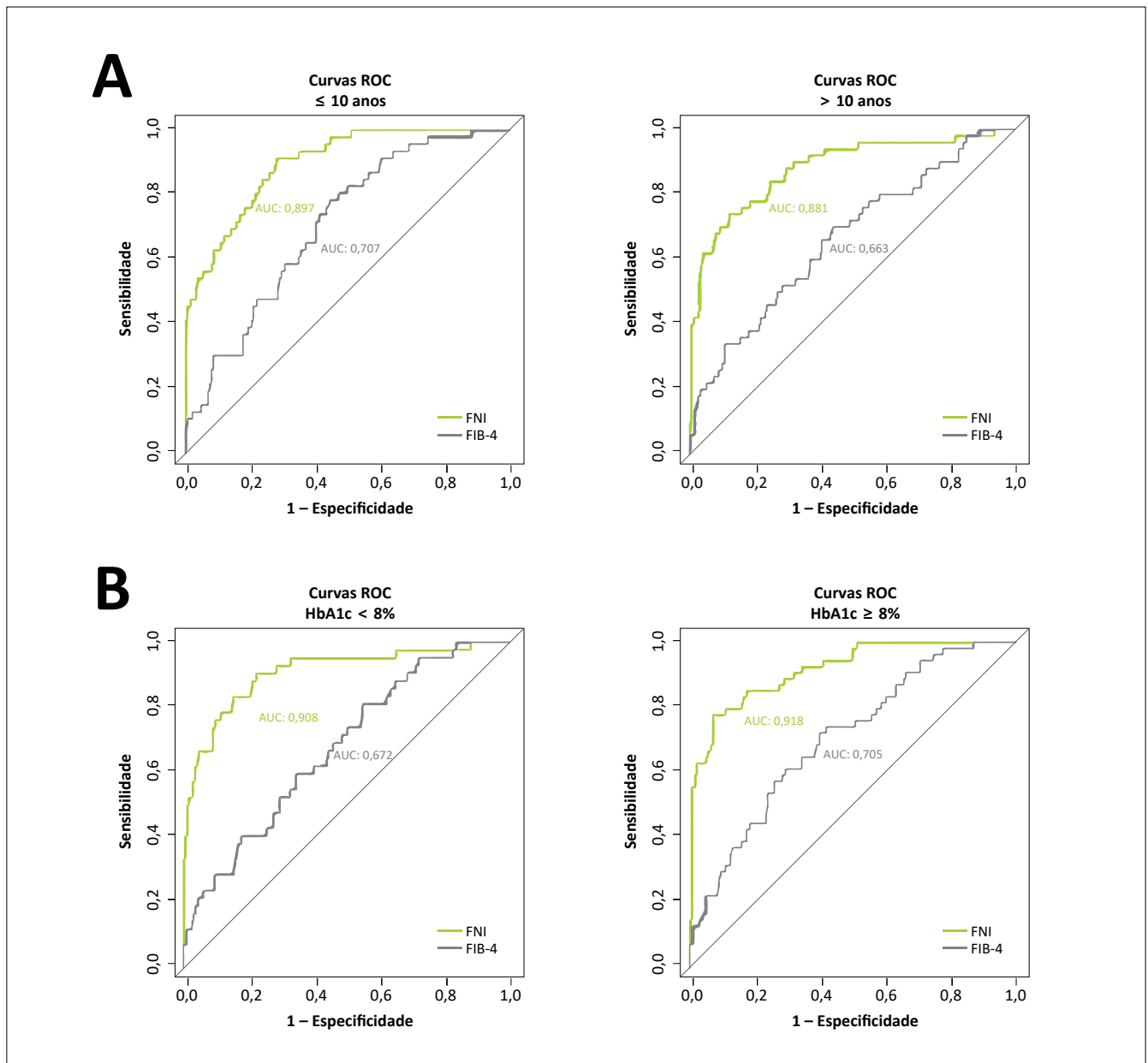


Figura 2 - Curvas ROC para esteatohepatite fibrótica não alcoólica do FNI e do FIB-4 numa população com diabetes tipo 2 (n=553) dividida por duração da diabetes (A) e controlo glicémico (B).

Patrocínios/Sponsorships:

Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Fundação para a Ciência e a Tecnologia (PTDC/MEC-MET/29314/2017; UIDB/Multi/04462/2020), Alentejo2020 (ALT20-03-0247-FEDER-113469), Lisboa2020 (LISBOA-01-0247-FEDER-113469) e mtFoieGras (Marie Skłodowska-Curie Grant Agreement No. 734719)/Portuguese Society of Diabetology, Foundation for Science and Technology (PTDC/MEC-MET/29314/2017; UIDB/Multi/04462/2020), Alentejo2020 (ALT20-03-0247-FEDER-113469), Lisbon2020 (LISBON-01-0247-FEDER-113469)

and mtFoieGras (Marie Skłodowska-Curie Grant Agreement No. 734719).

BIBLIOGRAFIA

- Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, Arab JP, Batterham RL, Castera L, et al.; NAFLD Consensus Consortium. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jan; 19(1): 60-78. doi: 10.1038/s41575-021-00523-4.

2. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019 Oct; 71(4): 793-801. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.021.
3. Tavaglione F, Jamialahmadi O, De Vincentis A, Qadri S, Mowlaei ME, Mancina RM, et al. Development and Validation of a Score for Fibrotic Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jun; 21(6): 1523-1532.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2022.03.044.
4. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr; 5(4): 362-373. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30383-8. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr; 5(4): e3. Newsome PN, et al. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2020; 5: 362-373.
5. Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Feb; 18(2): 85-86. doi: 10.1038/s41575-020-00406-0.