

Daniel Godoi Bernardes da Silva

***FINNISH DIABETES RISK SCORE*: estratégia de rastreamento e
predição de síndrome metabólica e esteatose hepática em uma
população brasileira em prevenção primária**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

São Paulo

2022

Daniel Godoi Bernardes da Silva

***FINNISH DIABETES RISK SCORE*: estratégia de rastreamento e
predição de síndrome metabólica e esteatose hepática em uma
população brasileira em prevenção primária**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Eduardo Pereira
Pesaro

São Paulo

2022

Silva, Daniel Godoi Bernardes da

Finnish Diabetes Risk Score : estratégia de rastreamento e predição de síndrome metabólica e esteatose hepática em uma população brasileira em prevenção primária / Daniel Godoi Bernardes da Silva. -- São Paulo, 2022.

xi, 28 f., il.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Finnish Diabetes Risk Score: screening and prediction strategy for metabolic syndrome and hepatic steatosis in a Brazilian population in primary prevention.*

1. Síndrome metabólica. 2. Fígado gorduroso. 3. Doenças cardiovasculares.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Daniel Godoi Bernardes da Silva

***FINNISH DIABETES RISK SCORE*: estratégia de rastreamento e predição de
síndrome metabólica e esteatose hepática em uma população brasileira em
prevenção primária**

Presidente da banca: Prof. Dr. Antonio Eduardo Pereira Pesaro

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Amit Nussbacher

Prof. Dr. Pedro Silvio Farsky

Prof. Dr. Remo Holanda de Mendonça Furtado

Membros suplentes:

Prof. Dr. André Coelho Marques

Prof. Dr. Bruno Mahler Mito

Aprovada em: 31/03/2022.

Dedicatória

Aos enfermos...

Ao meu irmão Lucas (*in memoriam*), que lá de cima ele possa sentir orgulho...

Aos meus pais, Divaldo e Maria, e ao meu irmão, Diego, apesar de não estarmos sempre juntos, jamais deixei de pensar em vocês...

Reservei o final, para falar de quem me acompanha há 10 anos, de quem sempre acreditou em mim... Minha esposa, Maria Carolina, super mãe dos meus três filhos, Pedro, João Lucas e Maria Sofia... A vocês meu mais sincero e profundo obrigado pela paciência comigo e desculpem-me pelas ausências ao longo do caminho...

AMO TODOS VOCÊS COM TODAS AS MINHAS FORÇAS!!!

Agradecimentos

A todos os mestres que conheci, todos vocês foram importantes.

Em especial, ao Dr. Eduardo Pesaro que, sem me conhecer, apostou e confiou em mim.

A Laudiceia, obrigado por toda ajuda.

A todos os professores da Pós-Graduação do Hospital Israelita Albert Einstein que sempre estimularam o estudo e a ciência de qualidade.

Gostaria de agradecer a Rogério Ruscitto Prado pelo seu apoio às estatísticas.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de tabelas	viii
Lista de abreviaturas	ix
Resumo	x
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Síndrome metabólica.....	2
1.2 Esteatose hepática	3
2 MÉTODOS	6
2.1 População do estudo	6
2.2 Desenho do estudo	7
2.3 Protocolo de avaliação de rotina de saúde.....	7
2.4 Análise bioquímica	8
2.5 Avaliação do <i>Finnish Diabetes Risk Score</i>	9
2.6 Análise estatística.....	10
3 RESULTADOS	12
3.1 Análise transversal	12
3.1.1 Associação entre FINDRISC e esteatose hepática	14
3.1.2 Associação entre FINDRISC e síndrome metabólica	15
3.2 Análise longitudinal.....	16
3.2.1 Valor preditivo do FINDRISC para esteatose hepática incidental.....	16
3.2.2 Valor preditivo do FINDRISC para síndrome metabólica incidental	19
4 DISCUSSÃO	22
5 CONCLUSÃO	25
6 REFERÊNCIAS	26
Abstract	
Apêndice	

Lista de tabelas

Tabela 1. Escore FINDRISC	9
Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais de indivíduos que eram ou não portadores de esteatose hepática na análise transversal.....	12
Tabela 3. Características clínicas e laboratoriais de indivíduos que eram ou não portadores de síndrome metabólica na análise transversal	13
Tabela 4. Associação multivariada de FINDRISC e presença de esteatose hepática na análise transversal como contínua (Modelo 1) e categorial (Modelo 2).....	14
Tabela 5. Associação multivariada de FINDRISC e presença de síndrome metabólica na análise transversal como contínua (Modelo 1) e categorial (Modelo 2).....	15
Tabela 6. Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos com apenas uma avaliação em comparação com aqueles com avaliação e acompanhamento	16
Tabela 7. Características clínicas e laboratoriais de indivíduos que desenvolveram ou não esteatose hepática durante o acompanhamento.....	18
Tabela 8. Associação multivariada de variáveis FINDRISC e esteatose hepática incidente na análise prospectiva como variáveis contínuas (Modelo 1) e categorial (Modelo 2)	19
Tabela 9. Características clínicas e laboratoriais de indivíduos que desenvolveram ou não síndrome metabólica durante o acompanhamento.....	20
Tabela 10. Associação multivariada de variáveis FINDRISC e síndrome metabólica incidente em análise prospectiva como contínua (Modelo 1) e categorial (Modelo 2)...	21

Lista de abreviaturas

AHA	<i>American Heart Association</i>
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
AUC	Área sob a curva (<i>Area under the curve</i>)
AUDIT	Teste de Identificação de Transtornos do Uso de Álcool (<i>Alcohol Use Disorder Identification Test</i>)
AVC	Acidente vascular cerebral
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EH	Esteatose hepática
EHNA	Esteato-hepatite não alcóolica
FGNA	Fígado gorduroso não alcóolico
FINDRISC	<i>Finnish Diabetes Risk Score</i>
FR	Pontuação Findrisc
HDL	Lipoproteína de alta densidade (<i>High Density Lipoprotein</i>)
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário internacional de atividade física (<i>International Physical Activity Questionnaire</i>)
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (<i>Low Density Lipoprotein</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
ROC	Curva operacional receptora (<i>Receiver Operating Curve</i>)
SM	Síndrome metabólica
TGF- β	Fator de transformação de crescimento do tipo beta (<i>Transforming Growth Factor-Beta</i>)

Resumo

Introdução: O *Finnish Diabetes Risk Score* é uma ferramenta amplamente utilizada para prever o risco de diabetes mellitus tipo 2 sem necessidade de exames laboratoriais. Pequenos estudos transversais analisaram a associação entre este escore com a síndrome metabólica e com a esteatose hepática. **Objetivo:** Testar possíveis associações desta ferramenta com a síndrome metabólica e com a esteatose hepática de forma transversal e longitudinal. **Métodos:** Em 41.668 indivíduos (idade $41,9 \pm 9,7$ anos; 30,8% mulheres) que passaram por avaliação de saúde entre 2008 e 2016 em um único centro no Brasil, testamos a associação transversal desta ferramenta com os desfechos estudados, em modelos multivariados (ajustados para sexo, hipolipemiantes, consumo de álcool, níveis de glicose plasmática, creatinina e lipídios), e criamos curvas operacionais receptoras para testar o valor discriminatório para esses desfechos. As mesmas análises foram realizadas longitudinalmente em subgrupos de indivíduos os quais não portavam síndrome metabólica ou esteatose hepática, seguidos por 5 ± 3 anos, para testar o valor preditivo e o risco incidental de síndrome metabólica (N=9.982 indivíduos) ou esteatose hepática (N=7.097 indivíduos). **Resultados:** Entre a população total, 2.252 (5%) indivíduos tinham síndrome metabólica e 14.176 (34%) esteatose hepática. O escore foi associado independentemente a síndrome metabólica (OR 1,27, IC 95%: 1,25-1,28 por unidade FR; $p < 0,001$), bem como esteatose hepática na análise transversal (OR 1,21, IC 95%: 1,20-1,22 por unidade FR; $p < 0,001$). Ao comparar indivíduos com baixa pontuação, aqueles com valores moderados, altos e muito altos apresentaram 12 a 77 vezes (OR para o grupo de maior risco, 77,77, IC 95%: 58,06-104,18; $p < 0,001$) o risco aumentado para síndrome metabólica e de 3 a 10 vezes (OR para o grupo com maior risco, 10,31, IC 95%: 9,47-11,22; $p < 0,001$) para esteatose hepática. Na análise longitudinal, foram 302 casos novos de síndrome metabólica (2%) e 1.096 casos de esteatose hepática (15%). Houve também associação independente com o surgimento da síndrome metabólica (OR 1,18, IC 95%: 1,15-1,21 por unidade pontuada; $p < 0,001$) e também para esteatose hepática (OR 1,10, IC 95%: 1,08-1,11 por unidade pontuada; $p < 0,001$). Quando comparados os indivíduos com baixo FINDRISC, aqueles com valores moderados, altos e muito altos apresentaram risco incidental de 3 a 10 vezes (OR para o grupo de maior risco, 10,23, IC 95%: 6,81-15,37; $p < 0,001$) para o surgimento da síndrome metabólica e 1 a 3 vezes (OR para o grupo de maior risco,

3,01, IC 95%:2,23-4,05; $p < 0,001$) para esteatose hepática. A área sob a curva para a associação transversal com síndrome metabólica e esteatose hepática foi de 0,82 (IC 95% 0,81-0,83) e 0,76 (IC 95% 0,75-0,0076), e na análise longitudinal foi de 0,73 (IC 95% 0,70-0,76) e 0,63 (IC 95% 0,61-0,65), respectivamente. **Conclusão:** Esteve associado a presença e ao risco futuro de síndrome metabólica e esteatose hepática, mas previu melhor a síndrome metabólica. Portanto, esse escore simples, prático e de baixo custo pode ser útil para a triagem populacional e identificação de subgrupos de indivíduos com maior risco para o desenvolvimento de doenças metabólicas.

Descritores: Síndrome metabólica; Fígado gorduroso; Doenças cardiovasculares

1 INTRODUÇÃO

O *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC) é uma ferramenta desenvolvida na Finlândia em 2001, tendo sido amplamente utilizada e validada em diferentes países e estudos epidemiológicos como instrumento para identificar pacientes em risco de desenvolver o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) nos próximos 10 anos, sem a necessidade de exames laboratoriais.^(1,2) Recentemente, nosso grupo de pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) publicou uma coorte com aproximadamente 41 mil indivíduos, onde foi demonstrada a eficácia do FINDRISC no rastreio e predição do DM2 em uma população brasileira sob prevenção primária.⁽³⁾

O escore baseia-se em apenas oito variáveis associadas a parâmetros antropométricos e fatores de estilo de vida: índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura, idade, atividade física, dieta (consumo de hortaliças e frutas), histórico de hiperglicemia, hipertensão e histórico familiar de diabetes.

Além disso, estudos posteriores em diversas populações têm demonstrado que o FINDRISC também tinha potencial para prever presença e incidência de síndrome metabólica (SM), intolerância à glicose, esteatose hepática (EH), doença cardiovascular (DCV) e mortalidade por todas as causas.⁽⁴⁻¹⁰⁾

Portanto, o FINDRISC pode ser uma ferramenta útil para a prevenção de doenças metabólicas relacionadas ao colesterol e glicose, bem como suas complicações e, portanto, ser especialmente útil em países não-desenvolvidos ou subdesenvolvidos. No entanto, a maioria das avaliações do FINDRISC como ferramenta preditiva em populações não europeias tem sido transversais e em alguns pequenos estudos longitudinais⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ associando-o com a presença de DM2 ou da SM e, portanto, não metodologicamente adequado para testar a pontuação como ferramenta preditiva.

Existe uma relação bastante importante da EH e da SM com a patogênese, a incidência e a prevalência das DCV, isso se deve principalmente ao estado pró-inflamatório que a EH e a SM causam. Este estado de inflamação persistente leva a uma disfunção endotelial nas artérias, o que contribui diretamente para a aterogênese e sua progressão. Somado a isso, temos os fatores de risco, como sedentarismo, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, obesidade, predisposição genética entre outros, que contribuem para que exista um ambiente orgânico propício para que esse processo complexo de inflamação e disfunção metabólica aconteça com

maior rapidez e intensidade.

Revisando a literatura, encontramos alguns estudos que testaram o FINDRISC como ferramenta de rastreio. Em 2005 Saaristo et al.⁽⁴⁾ publicaram um estudo transversal com 4622 indivíduos onde ficou demonstrado a eficácia do FINDRISC como ferramenta para detecção do DM2 e SM. Já em 2011, Makrilakis et al.⁽⁵⁾ publica um estudo transversal realizado em uma população da Grécia com 869 participantes, sendo demonstrado que o FINDRISC também detectou com segurança a DM2 e SM nesta população. No Brasil, temos um estudo transversal publicado em 2011 por Carvalho et al.⁽¹⁵⁾ que avaliaram positivamente o FINDRISC como ferramenta de triagem para detecção de EH em uma população de 821 indivíduos.

1.1 Síndrome metabólica

Em relação à SM, é definido como um conjunto de anormalidades metabólicas que inclui hipertensão arterial, obesidade central, resistência à insulina e dislipidemia aterogênica. A SM está fortemente associada ao aumento do risco de desenvolver doenças cardiovasculares ateroscleróticas.⁽¹⁶⁾ A SM é cada vez mais relevante nos últimos tempos devido ao aumento exponencial da obesidade em todo o mundo. O diagnóstico precoce é importante para empregar efetivamente um estilo de vida melhor e mudar os fatores de risco.⁽¹⁶⁾

A patogênese da SM envolve fatores genéticos e adquiridos que desempenham um papel no caminho final da inflamação que leva a DCV. Uma vez que essa síndrome está associada à resistência à insulina, que é um importante determinante do risco de eventos.⁽¹⁷⁾ Estima-se que cerca de um quarto da população adulta mundial tenha SM,^(18,19) e que eles têm duas vezes mais chances de morrer e três vezes mais propensão de ter um evento cardiovascular adverso ou acidente vascular cerebral (AVC) em comparação com pessoas que não têm esta patologia.⁽²⁰⁾

Pessoas com SM têm um risco cinco vezes maior de desenvolver DM2.⁽²¹⁾ Portanto, viver com SM significa uma qualidade de vida significativamente reduzida. As causas para o desenvolvimento da síndrome permanecem incertas, mas a fisiopatologia parece ser amplamente atribuída à resistência à insulina, ao fluxo excessivo de ácidos graxos e a um estado crônico pró-inflamatório.⁽²²⁾

1.2 Esteatose hepática

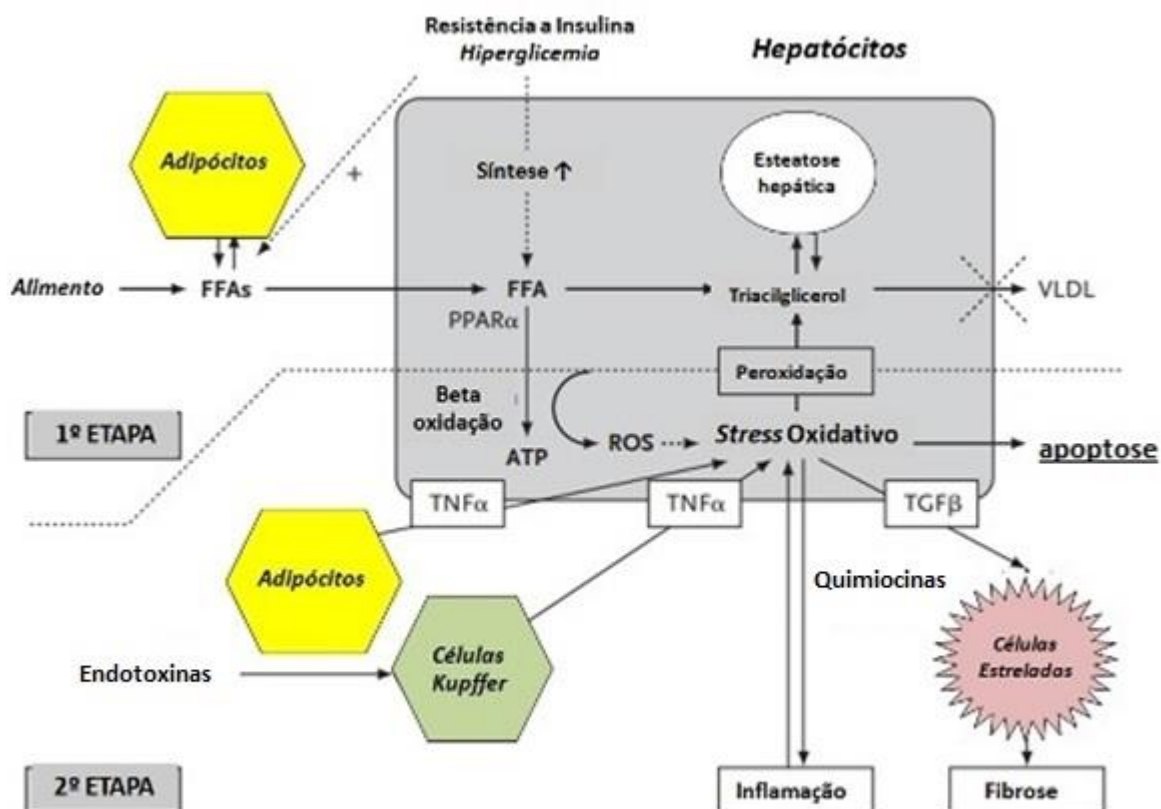
A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a doença hepática crônica mais comum no mundo.⁽²³⁻²⁵⁾ Compreendendo um amplo grupo de mudanças progressivas na estrutura e função hepática, que vão desde EH e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) até fibrose e cirrose.⁽²⁶⁾ É importante estudar essa patologia e suas associações, pois sabemos que as taxas de mortalidade são substancialmente maiores nos indivíduos portadores de DHGNA em relação a populações geral.⁽²⁷⁻²⁹⁾

A DHGNA é caracterizada pela deposição excessiva de gordura no fígado, na ausência de consumo significativo de álcool (menos de 140g/semana para homens e 70g/semana para mulheres). Para o diagnóstico da DHGNA, é necessário avaliar alguns critérios:⁽³⁰⁾

- Demonstração de EH por imagem ou biópsia;
- Exclusão do consumo significativo de álcool;
- Exclusão de outras causas de EH;
- Ausência de doença hepática crônica coexistente.

Para melhor compreensão, a DHGNA pode ser dividida em fígado gorduroso não alcóolico (FGNA), quando há apenas esteatose simples, ou seja, sem lesão histológica. Ou ainda em EHNA, sendo esta condição caracterizada por esteatose, inflamação lobular e balonização do hepatócito com ou sem fibrose.^(30,31) Nos estágios terminais, a DHGNA pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular.

Desenvolve-se quando há um desequilíbrio entre a disponibilidade de ácidos graxos no plasma, onde excede a metabolização destes ácidos graxos hepáticos por oxidação e exportação de triglicérides. Todo esse desequilíbrio é mediado por citocinas inflamatórias e pela resistência à insulina que, juntos, contribuem para a lipogênese acelerada, bem como inibe a lipólise hepática, favorecendo o acúmulo de ácidos graxos nesse órgão (Figura 1).



Fonte: Traduzido e adaptado de Jansen PL. Nonalcoholic steatohepatitis. Neth J Med. 2004;62(7):217-24. Erratum in: Neth J Med. 2005;63(7):241. Figure 1. From fat to liver injury. p. 220.⁽³²⁾

Figura 1. Patogênese da esteatose hepática e lesão celular

O estresse oxidativo, associado as citocinas inflamatórias, principalmente fator de transformação de crescimento do tipo beta ($\text{TGF-}\beta$), estimulam as células estreladas hepáticas a produzir colágeno, e com isso causar fibrose hepática. Além de promover a transformação dessas células em miofibroblastos, o que facilita uma maior síntese de colágeno com consequente aumento da resistência vascular intra-hepática e hipertensão portal.

A EH é, portanto, o resultado bioquímico de um desequilíbrio entre as complexas vias do metabolismo lipídico e está associada a uma série de alterações adversas no metabolismo de glicose, ácido graxo e lipoproteína em todos os tecidos do organismo. Essas anormalidades metabólicas provavelmente serão responsáveis por muitos fatores de risco cardiometabólicos associados a DHGNA, como resistência à insulina, DM2 e dislipidemia.

Devido ao aumento da incidência de obesidade em todo o mundo, a DHGNA tornou-se um importante problema de saúde pública devido à sua alta

prevalência, progressão potencial para doença hepática grave e forte ligação com importantes fatores de risco cardiovasculares.⁽³³⁾

Até o momento, a DHGNA é considerada um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares. Pacientes mesmo em estágios iniciais de DHGNA, já são considerados com riscos cardiovasculares elevados, visto a progressão da doença hepática bem como sua associação com doença aterosclerótica.⁽³⁴⁻³⁶⁾

Encontramos na literatura, meta-análises publicadas que correlacionam a presença de DHGNA com o risco presente e futuro com a DCV. Mesmo que não foi demonstrado o aumento na mortalidade por DVC, houve sim uma correlação importante entre DHGNA e eventos cardiovasculares adversos.

Portanto, considerando que os componentes do FINDRISC englobam fatores de risco para distúrbios metabólicos e glicêmicos, bem como para disfunção vascular, este estudo testou se o FINDRISC prevê a presença e incidência de SM e também EH em indivíduos brasileiros. Isso é importante considerando as diferenças genéticas e étnicas entre as populações europeias e sul-americanas, bem como a necessidade em países de baixa e média renda para uma simples ferramenta de rastreio e predição. É importante ressaltar que nossa coorte retrospectiva, estudou uma população muito maior do que as já estudadas anteriormente, além do que, realizamos análises transversais e longitudinais. Como já dito anteriormente, temos poucos estudos longitudinais correlacionando o FINDRISC com EH e SM.

1.3 Objetivo

1. Testar a associação do *Finnish Diabetes Risk Score* com *Esteatose* hepática e Síndrome metabólica na presença dos desfechos estudados no presente (análise transversal) – rastreio e na incidência dos desfechos estudados no segmento (análise longitudinal) – preditor.

2 MÉTODOS

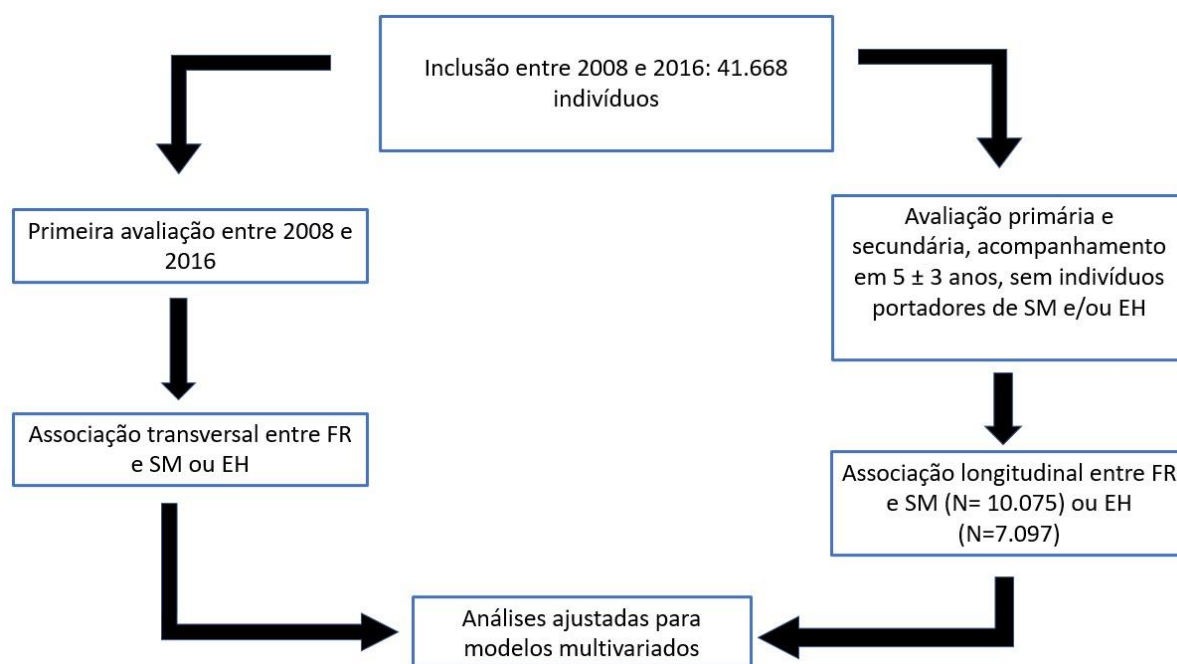
2.1 População do estudo

Essa análise foi realizada por meio de um possível registro administrativo institucional de indivíduos submetidos a uma avaliação voluntária de rotina de saúde, entre 2008 e 2016, no Centro de Medicina Preventiva do HIAE, em São Paulo. As pessoas incluídas consecutivamente tinham idade ≥ 40 anos, e não relataram manifestação clínica prévia de eventos de cardiovasculares, como acidente vascular cerebral, angina pectoris, infarto do miocárdio, revascularização coronariana, ou insuficiência cardíaca.

Para a análise transversal, foram considerados todos os pacientes incluídos entre 2008 e 2016, sendo um total de 41.668 indivíduos (idade $41,9 \pm 9,7$ anos; 30,8% do sexo feminino). Pacientes que se apresentaram para uma segunda avaliação dentro de 5 ± 3 anos em relação à avaliação basal foram selecionados para as análises longitudinais. Dentre eles, dois subgrupos foram avaliados: aqueles sem SM no basal (N=10.075) foram analisados para SM incidental, e aqueles sem EH no basal (N=7.097) foram analisados para EH incidental (Figura 1).

O protocolo de estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética do HIAE sob o protocolo nº CAAE: 97803118.0.0000.0071. Para este estudo foi concedido a renúncia ao consentimento informado, tendo em vista a grande casuística estudada, a garantia do anonimato dos participantes e por se tratar de dados coletados ao longo de uma década.

2.2 Desenho do estudo



2.3 Protocolo de avaliação de rotina de saúde

O protocolo de avaliação de rotina de saúde foi previamente descrito e incluiu avaliações clínicas, laboratoriais, ultrassonografias e testes ergométrico.^(8,37) Após avaliação, os participantes foram orientados sobre a melhoria dos hábitos nutricionais, atividade física de rotina, cessação do tabagismo, risco cardiovascular pessoal e prevenção da DCV, e foram encaminhados aos médicos sempre que alguma doença foi detectada.

A avaliação do ultrassom com o dispositivo ACUSON XP-10 (Mountain View, CA) foi o método utilizado para o diagnóstico de EH. O exame foi realizado em pacientes em jejum de 6 horas. A presença de EH foi confirmada em pacientes que apresentaram um padrão ultrassonográfico específico, onde o fígado apresentava-se brilhante e em contraste em relação ao parênquima renal.⁽³⁸⁾ Todos os exames de ultrassom foram realizados e certificados por um radiologista.

A SM foi diagnosticada utilizando critérios definidos pela *American Heart Association* (AHA), revisão de julho/2016. O diagnóstico foi definido quando o indivíduo apresentava 3 dos seguintes fatores de risco: circunferência abdominal

(>102cm para homens e > 88cm para mulheres), elevação da pressão arterial sistêmica ($\geq 130/85$ mmHg ou uso de medicamentos anti-hipertensivos), hiperglicemia em jejum (≥ 100 mg/dL), redução do colesterol de alta densidade (HDL) (<40mg/dL para homens e <50mg/dL para mulheres) e hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL).

Na avaliação clínica, o objetivo foi identificar patologias anteriores por meio de diagnóstico médico prévio ou através dos medicamentos em uso, tais informações foram coletadas durante as entrevistas médicas, onde já foram realizadas medidas de pressão arterial (mmHg), altura (m) e peso (kg).

Durante a entrevista médica, os indivíduos foram examinados fisicamente, e a pressão arterial foi medida de acordo com as técnicas recomendadas pela AHA. O IMC foi calculado como peso/altura² (kg/m²) e os indivíduos foram classificados como baixo peso (IMC<18,5), peso normal (IMC 18,5-24,9), sobrepeso (IMC 25-29,9) e obesidade (IMC ≥ 30).

O estresse foi subjetivamente definido como presente ou ausente. Para a análise da atividade física, utilizou-se o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*) e os indivíduos classificados como ativos (nível moderado ou superior de atividade física) ou sedentários (sem atividade ou baixo nível de atividade física).

Hábitos e vícios como tabagismo e consumo de álcool foram analisados de forma diferente. No tabagismo, os indivíduos foram classificados como fumantes atuais ou não fumantes de acordo com informações fornecidas pelos participantes. Para definir o consumo de álcool, utilizou-se o Teste de Identificação de Transtornos do Uso de Álcool (AUDIT – *Alcohol Use Disorder Identification Test*) e o risco foi classificado como baixo, moderado ou alto.⁽³⁹⁾

2.4 Análise bioquímica

Amostras de sangue foram coletadas depois de um jejum durante a noite. Colesterol total (CT) plasmático, lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos, creatinina e glicose foram determinados usando métodos colorimétricos automatizados em uma plataforma Vitros 5600 (Ortho Clinical Diagnostics); a lipoproteína de baixa densidade (LDL foi calculado utilizando a fórmula Friedewald para pessoas com triglicérides plasmáticos < 400mg/dL⁽⁴⁰⁾ e medido diretamente naqueles

com triglicerídeos >400mg/dL em 538 pessoas (1,28%). A creatinina plasmática foi medida por um método de taxa de dois pontos, também na plataforma Vitros 5600 (Ortho Clinical Diagnostics). As transaminases hepáticas, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) foram medidas por técnica padronizadas utilizando testes laboratoriais automatizados através de uma plataforma Vitros (Johnson & Johnson Clinical Diagnostics).

2.5 Avaliação do *Finnish Diabetes Risk Score*

O escore FINDRISC (Tabela 1) foi aplicado rotineiramente por uma equipe de enfermeiros de prevenção primária. O FINDRISC foi calculado como descrito anteriormente^(1,15) considerando idade, IMC, circunferência abdominal, nível de atividade física, consumo de frutas e hortaliças, medicação anti-hipertensiva e presença de hiperglicemia ocasional e histórico familiar de diabetes. De acordo com estudos anteriores, o risco individual de DM2 foi classificado como baixo (FINDRISC<7), moderado (FINDRISC 8-11), alto (FINDRISC 12-14) ou muito alto (FINDRISC>14).

Tabela 1. Escore FINDRISC

Variável	Pontuação
Idade (anos)	
< 45	0
45-54	2
55-64	3
≥65	4
IMC (kg/m ²)	
≤ 25	0
25-30	1
≥ 30	3
Circunferência abdominal (cm)	
< 94 (M), < 80 (F)	0
94-102 (M), 80-88 (F)	3
> 102 (M), > 88 (F)	4
Atividade física	
Sim	0
Não	2
Dieta (legumes e frutas)	
Diariamente	0
Ocasional	1

continua...

...continuação

Hipertensão arterial	
Não	0
Sim	2
Antecedente de hiperglicemia	
Não	0
Sim	5
Histórico familiar de diabetes	
Não	0
Segundo grau	3
Primeiro grau	5

Pontuação risco DM2 em 10 anos: < 7: 1%; 7-11: 4%; 12-14: 17%; 15-20: 33%; ≥ 20: 50%.

Fonte: Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2003;26:725-31.⁽¹⁾

2.6 Análise estatística

As características da linha de base são resumidas pela presença ou não da SM ou EH (análise transversal). As variáveis qualitativas avaliadas foram descritas utilizando-se frequências absolutas e relativas, e comparadas pelo teste de Pearson χ^2 . As variáveis quantitativas foram descritas por meio de medidas sumárias (média, desvio padrão, mediana e quartis) e comparadas com testes t ou testes de Mann-Whitney.

Tanto nas análises transversais quanto longitudinais, a associação entre o FINDRISC basal (medida como variáveis contínuas ou categóricas) e a presença de SM ou EH foi testada em modelos univariados e multivariados. A análise univariável utilizou testes qui-quadrado ou teste exato de Fisher para verificar a associação entre variáveis categóricas e resultados. E o teste t do aluno ou teste de Mann-Whitney, foi utilizado para verificar a associação entre variáveis contínuas e resultados. As variáveis incluídas nos modelos completos ajustados foram selecionadas por critérios estatísticos ($p < 0,05$ univariados) e também por relevância clínica.

A associação entre o FINDRISC e a SM em análises transversais e longitudinais foi ajustada por sexo, uso de medicamentos para dislipidemia, consumo de álcool e creatinina. Além disso, na associação entre o FINDRISC e EH o ajuste foi realizado por sexo, uso de medicamentos para dislipidemia, consumo de álcool e lipídios.

Para ambas as análises, a discriminação foi testada pela estatística C, as curvas características operacionais receptoras (ROC) foram traçadas e as áreas

sob a curva (AUC) foram calculadas. Todos os testes estatísticos foram de dois lados, e o critério para significância estatística foi $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se a versão 20.0 do *software* SPSS (IBM Corp., Armonk, NY).

2.7 Aspectos éticos

Dr. RDS recebeu suporte relacionado a atividades de consultoria, pesquisa e/ou palestras de: Amgen, Aché, Astra Zeneca, Esperion, Kowa, Merck, Novo-Nordisk, PTC, Pfizer e Sanofi/Regeneron. Dr. JT recebeu subsídios da Bayer Pharma, Boehringer Ingelheim, Merck Serono e MSD fora do trabalho apresentado, e atuou como consultor, membro do conselho consultivo ou palestrante da AstraZeneca, Merck Serono, Lilly e MSD, e é proprietário de ações na Orion Pharma. Outros autores não têm nada a declarar.

3 RESULTADOS

3.1 Análise transversal

Foram coletados dados de 41.880 participantes (idade de $41,9 \pm 9,7$ anos; 31% sexo feminino). Nessa população, 14.176 participantes (idade $44,9 \pm 9,5$ anos; 13,5% sexo feminino) apresentaram EH (Tabela 2), bem como 2.252 indivíduos ($48 \pm 9,9$ anos; 10,9% sexo feminino) com SM (Tabela 3).

Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais de indivíduos que eram ou não portadores de esteatose hepática na análise transversal

Características da linha de base	Não esteatose hepática (n=27.492)	Esteatose hepática (n=14.176)	Valor-p
Sexo masculino (%)	16.618 (60,4)	12.261 (86,5)	<0,001
Idade (anos)	$40,4 \pm 9,5$	$44,9 \pm 9,5$	<0,001
IMC (Kg/m ²)	$24,9 \pm 3,4$	$29,4 \pm 4,3$	<0,001
Medicamentos			
Tratamento anti-hipertensivo (%)	2027 (7,4)	3047 (21,5)	<0,001
Tratamento de redução lipídica (%)	1926 (7)	1936 (13,7)	<0,001
Fatores de risco cardiovascular			
Hipertensão (%)	1.984 (7,2)	3.001 (21,2)	<0,001
Diabéticos (%)	353 (1,3)	781 (5,5)	<0,001
Síndrome metabólica (%)	362 (1,3)	1.882 (13,3)	<0,001
Fumantes (%)	2.514 (9,2)	1.418 (10)	0,004
Atividade física			<0,001
Atividade sedentária/baixa (%)	13.712/26.501 (51,8)	8.684/13.706 (63,3)	
Ativo/muito ativo (%)	12.789/26.501 (48,2)	5.022/13.706 (36,6)	
Ingestão de álcool			<0,001
Baixo	23.475 (86,5)	11.316 (80,8)	
Intermediário	3.239 (11,9)	2.320 (16,6)	
Alta/Muito alta	730 (1,6)	364 (2,6)	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	$113,8 \pm 11,5$	$122,7 \pm 12,6$	<0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	$74,6 \pm 7,7$	$80,5 \pm 8,2$	<0,001
Circunferência abdominal (cm)	3.540 (12,9)	6.926 (48,9)	<0,001
Stress	8.082 (32,6)	3.778 (29,8)	<0,001
Pontuação de Findrisc	$6,9 \pm 4,3$	$11,5 \pm 4,9$	<0,001
Testes laboratoriais			
Colesterol total, mg/dL	$191,5 \pm 35,6$	$202,3 \pm 39,1$	<0,001
AST, U/L	$27,1 \pm 14,5$	$32,6 \pm 14,4$	<0,001
ALT, U/L	$34,3 \pm 18,8$	$50,3 \pm 25,6$	<0,001
HDL, mg/dL	$53,3 \pm 14,5$	$43,8 \pm 10,7$	<0,001
LDL, mg/dL	$116,6 \pm 32,9$	$125,9 \pm 34,4$	<0,001

continua...

...continuação

Triglicérides, mg/dL	108,6 ± 62,7	172,3 ± 121,9	<0,001
Creatinina de plasma, mg/dL	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	<0,001

Os dados são expressos como média ± desvio padrão (SD) ou número (%). IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase. Dados contínuos como média ± SD.

Tabela 3. Características clínicas e laboratoriais de indivíduos que eram ou não portadores de síndrome metabólica na análise transversal

Características da linha de base	Não síndrome metabólica (n=39.485)	Síndrome metabólica (n=2.252)	Valor-p
Sexo masculino (%)	26.880 (68,1)	2.007 (89,1)	<0,001
Idade (anos)	41,6 ± 9,6	48 ± 9,9	<0,001
IMC (Kg/m ²)	26,2 ± 4,2	31,2 ± 4,2	<0,001
Medicamentos			
Tratamento anti-hipertensivo (%)	4.245 (10,8)	883 (37)	<0,001
Tratamento de redução lipídica (%)	3.529 (8,9)	344 (15,3)	<0,001
Fatores de risco cardiovascular			
Hipertensão (%)	4.148 (10,5)	833 (37)	<0,001
Diabéticos (%)	861 (2,2)	279 (12,4)	<0,001
Fumantes (%)	3.689 (9,4)	254 (11,3)	0,002
Atividade física			<0,001
Atividade sedentária/baixa (%)	20.941/38.115 (54,9)	1.498/2.161 (69,3)	
Ativo/muito ativo (%)	17.174/38.115 (45)	663/2.161 (30,6)	
Ingestão de álcool			<0,001
Baixo	33.069 (84,8)	1.790 (80,7)	
Intermediário	5.186 (13,3)	375 (16,9)	
Alta/muito alta	741 (1,9)	53 (2,4)	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	115,8 ± 11,9	134,9 ± 11,9	<0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76 ± 8	86,4 ± 8,4	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	9.014 (22,8)	1.495 (66,4)	<0,001
Stress	11.333 (31,8)	559 (29,3)	<0,001
Pontuação de Findrisc	8,1 ± 4,8	14,4 ± 4,6	<0,001
Testes laboratoriais			
Colesterol total, mg/dL	194,3 ± 36,8	209,5 ± 40,5	<0,001
AST, U/L	28,7 ± 14,6	33,9 ± 15,5	<0,001
ALT, U/L	39 ± 22,3	51,6 ± 25,5	<0,001
HDL, mg/dL	50,9 ± 13,9	36,1 ± 6,9	<0,001
LDL, mg/dL	119,4 ± 33,5	126,1 ± 35,7	<0,001
Triglicérides, mg/dL	122,8 ± 79,5	261,2 ± 171,9	<0,001
Creatinina de plasma, mg/dL	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	<0,001

Os dados são expressos como média ± desvio padrão (SD) ou número (%). IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase. Dados contínuos como média ± SD.

3.1.1 Associação entre FINDRISC e esteatose hepática

Como esperado, quando comparamos indivíduos com EH com não portadores, notamos maior idade, maior IMC, maior prevalência de hipertensão arterial, DM2 e SM. Além dos indivíduos apresentarem maiores taxas de sedentarismo e níveis mais elevados de colesterol, AST e ALT. O estresse e o tabagismo não parecem ter sido diferentes entre os grupos. O FINDRISC basal foi maior em indivíduos com EH ($11,5 \pm 4,9$ versus $6,9 \pm 4,3$, $p < 0,001$).

A tabela 4 mostra que o FINDRISC foi independentemente associado a EH na análise transversal (OR 1,21, IC 95%: 1,20-1,22, por unidade FR, $p < 0,001$). Em comparação com indivíduos com baixo FR, aqueles com valores moderados, altos e muito alto, apresentaram o risco incidental em 3 a 10 vezes (OR para o grupo de maior risco, 10,31, IC 95%: 9,47-11,22; $p < 0,001$). A AUC para EH foi de 0,76 (IC95%: 0,75-0,76) (Figura B, apêndice 1) e o melhor valor FR para discriminação de EH foi de 8,5 unidades (sensibilidade de 71,8% e especificidade de 68,2%).

Tabela 4. Associação multivariada de FINDRISC e presença de esteatose hepática na análise transversal como contínua (Modelo 1) e categorial (Modelo 2)

Característica	OR	IC 95%		Valor-p
		Inferior	Superior	
Modelo 1				
Sexo masculino	3.14	2.88	3.42	<0,001
Tratamento de redução lipídica	1.12	1.02	1.24	0,024
Ingestão de álcool (ref. baixo)				
Intermediário	1.16	1.08	1.26	<0,001
Alta/muito alta	1.18	0.98	1.41	0,076
LDL-C	1.002	1.001	1.003	<0,001
HDL-C	0.976	0.973	0.979	<0,001
Triglicerídeos	1.006	1.006	1.007	<0,001
FINDRISC contínuo	1.21	1.20	1.22	<0,001
Modelo 2				
Sexo masculino	2.429	2.267	2.603	<0,001
Tratamento de redução lipídica	1.206	1.112	1.309	<0,001
Ingestão de álcool (ref. baixo)				
Intermediário	1.135	1.058	1.219	<0,001
Alta/muito alta	1.138	0.959	1.352	0,138
LDL	1.002	1.001	1.003	<0,001
HDL	0.975	0.973	0.977	<0,001
Triglicerídeos	1.006	1.006	1.007	<0,001
FINDRISC (ref.: < 7)				

continua...

...continuação

7 a 11	3.002	2.821	3.195	<0,001
12 a 14	5.957	5.513	6.436	<0,001
≥15	10.316	9.476	11.229	<0,001

OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança. n=41.668.

3.1.2 Associação entre FINDRISC e síndrome metabólica

Quando analisamos os resultados da SM, observamos que os indivíduos também eram mais velhos e com IMC elevado em relação aos não portadores. Hipertensão, diabetes e dislipidemia também foram mais prevalentes. A circunferência abdominal anormal e o sedentarismo também foram mais frequentes nesse grupo. O FINDRISC basal também foi maior nos indivíduos portadores de SM ($14,4 \pm 4,6$ contra $8,1 \pm 4,8$, $p < 0,001$).

O FINDRISC também foi associado de forma independente a SM (OR 1,27, IC 95%: 1,25-1,28, por unidade FR, $p < 0,001$) (Tabela 5). Quando comparamos indivíduos com FR baixo, aqueles com valores moderados, altos e muito alto, apresentaram maior risco incidental em 12 a 77 vezes (OR para o grupo de maior risco, 77,77, IC95%: 58,06-104,18; $p < 0,001$). AUC para SM foi de 0,82 (IC95%: 0,81-0,83) (Figura A, apêndice 1) com o melhor valor FINDRISC para discriminação de SM foi de 10,5 unidades (sensibilidade de 75,5% e especificidade de 71,0%).

Tabela 5. Associação multivariada de FINDRISC e presença de síndrome metabólica na análise transversal como contínua (Modelo 1) e categorial (Modelo 2)

transversal como continua (Modelo 1) e categorica (Modelo 2)				
Característica	OR	IC 95%		Valor-p
		Inferior	Superior	
Modelo 1				
Sexo masculino	3.557	3.032	4.171	<0,001
Tratamento de redução lipídica	0.859	0.75	0.983	0,028
Ingestão de álcool (ref. baixo)				
Intermediário	0.994	0.875	1.129	0,924
Alta/muito alta	0.733	0.539	0.995	0,046
Creatinina de plasma, mg/dL	1.273	0.948	1.708	0,108
FINDRISC contínuo	1.265	1.253	1.277	<0,001
Modelo 2				
Sexo masculino	3.272	2.797	3.827	<0,001
Tratamento de redução lipídica	0.952	0.836	1.085	0,465
Ingestão de álcool (ref. baixo)				
Intermediário	0.998	0.88	1.131	0,97

continua...

...continuação

Alta/muito alta	0.788	0.586	1.061	0,116
Creatinina de plasma, mg/dL	1.305	0.982	1.734	0,067
FINDRISC (ref.: < 7)				
7 a 11	12.885	9.582	17.325	<0,001
12 a 14	29.925	22.195	40.348	<0,001
≥15	77.776	58.061	104.184	<0,001

OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança. n=41.737.

3.2 Análise longitudinal

3.2.1 Valor preditivo do FINDRISC para esteatose hepática incidental

Da população inicial, foram incluídos dados de 7.097 pessoas que não possuíam EH na linha de base. A tabela 6 apresenta características de linha de base para este subconjunto de indivíduos em comparação com aqueles que não apresentaram avaliação de seguimento (n=31.321). Indivíduos com uma única avaliação de linha de base mostraram um aumento nos níveis de FR, bem como um pequeno aumento nos fatores de risco cardiovascular, em comparação com aqueles que passaram por uma avaliação de seguimento.

Tabela 6. Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos com apenas uma avaliação em comparação com aqueles com avaliação e acompanhamento

Indivíduos com apenas 1 avaliação	Indivíduos com apenas avaliação de linha de base (n=31.321)	Indivíduos com linha de base e avaliação de acompanhamento (n=10.559)	Valor-p
Homem (%)	21.067 (67,3)	7.910 (74,9)	<0,001
Idade média ± SD (anos)	42,2 ± 10	41,2 ± 8,7	<0,001*
IMC ± SD (kg/m ²)	26,7 ± 4,4	26,2 ± 4	<0,001*
Medicamentos			
Tratamento de hipertensão arterial (%)	3.989 (12,7)	1.109 (10,5)	<0,001
Antidiabéticos orais (%)	803 (2,6)	0 (0)	<0,001
Tratamento hipolipidêmico (%)	2978 (9,5)	906 (8,6)	0,004
Fatores de risco Cardiovascular			
Pontuação findrisk			<0,001
< 7	11.721 (37,4)	4.565 (43,2)	
7 a 11	10.761 (34,4)	3.681 (34,9)	

continua...

...continuação

12 a 14	4.362 (13,9)	1.333 (12,6)	
≥15	4.477 (14,3)	980 (9,3)	
Pontuação média findrisk	8,7 ± 5,1	7,8 ± 4,7	<0,001
Fumante atual (%)	3.106 (9,9)	849 (8,1)	<0,001
Hipertenso (%)	3.916 (12,5)	1.087 (10,3)	<0,001
Ipaq			<0,001
Sedentários	7.368 (24,1)	2.030 (20,6)	
Baixa atividade	9.456 (31)	3.673 (37,2)	
Ativo	10.803 (35,4)	3.289 (33,3)	
Muito ativo	2.919 (9,6)	872 (8,8)	
Ingestão de álcool			<0,001
Baixo	26.019 (84,1)	8.960 (86,1)	
Intermediário	4.289 (13,9)	1.290 (12,4)	
Alta/muito alta	642 (2,1)	154 (1,5)	
Testes laboratoriais			
Glicose em jejum	86 ± 10,7	86,7 ± 8,6	<0,001*
Colesterol total, mg/dL	194 ± 37,4	198,6 ± 36,3	<0,001*
HDL, mg/dL	50,3 ± 14,2	49,6 ± 13,5	<0,001*
LDL, mg/dL	118,5 ± 33,7	123,4 ± 33,2	<0,001*
Triglicérides, mg/dL	130,5 ± 95,9	129,4 ± 81,4	0,231*
Hemoglobina glicada, %	5,41 ± 0,43	5,39 ± 0,36	0,001*
Creatinina, mg/dL	0,86 ± 0,18	0,87 ± 0,18	<0,001*

Os dados são expressos como média ± desvio padrão (SD) ou número (%). IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade. IPAQ: Questionários Internacionais de Atividade Física.

O subconjunto de indivíduos com dados de seguimento foi submetido a uma segunda avaliação clínica em $4,0 \pm 1,3$ anos após a inclusão, e foram detectados 1.096 (15%) casos incidentes de EH no seguimento. A análise das características clínicas da linha de base desta amostra, quando comparamos os indivíduos que desenvolveram ou não EH, notamos que as pessoas com essa patologia eram mais velhas, com maior IMC e com maior incidência de hipertensão arterial, SM, dislipidemia e tabagismo. Foram tratados mais frequentemente com medicamentos para hipertensão e dislipidemia e apresentaram maior FINDRISC basal ($8,0 \pm 4,2$ versus $6,1 \pm 3,9$, $p < 0,001$; Tabela 7).

Tabela 7. Características clínicas e laboratoriais de indivíduos que desenvolveram ou não esteatose hepática durante o acompanhamento

Características da linha de base	Não esteatose hepática (n=6.001)	Esteatose hepática (n=1.096)	Valor-p
Sexo masculino (%)	3.900 (65)	899 (82)	<0,001
Idade (anos)	39,9 ± 8,6	41,3 ± 8,6	<0,001
IMC (Kg/m ²)	24,4 ± 3	26,4 ± 3,1	<0,001
Medicamentos			
Tratamento anti-hipertensivo (%)	358 (6)	114 (10,4)	<0,001
Tratamento de redução lipídica (%)	391 (6,5)	103 (9,4)	<0,001
Fatores de risco cardiovascular			
Hipertensão (%)	350 (5,8)	112 (10,2)	<0,001
Síndrome metabólica (%)	43 (0,7)	39 (3,6)	<0,001
Fumantes (%)	444 (7,4)	108 (9,9)	0,005
Atividade física			0,003
Atividade sedentária/baixa (%)	2.996/5.611 (53,3)	592/1.018 (58,1)	
Ativo/muito ativo (%)	2.615/5.611 (46,6)	426/1.018 (41,8)	
Ingestão de álcool			0,003
Baixo	5.217 (88,3)	919 (85,3)	
Intermediário	638 (10,8)	139 (12,9)	
Alta/Muito alta	55 (0,9)	20 (1,9)	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	113 ± 10,7	117 ± 11,1	<0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	73,9 ± 7,3	76,7 ± 7,4	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	534 (8,9)	210 (19,2)	<0,001
Stress	1,512 (30,6)	280 (30,9)	0,855
Pontuação de Findrisc	6,1 ± 3,9	8 ± 4,2	<0,001
Testes laboratoriais			
Colesterol total, mg/dL	193,9 ± 34,6	202,5 ± 35,7	<0,001
AST, U/L	27,3 ± 9,7	29,4 ± 14,3	<0,001
ALT, U/L	32,8 ± 16,3	39 ± 15,9	<0,001
HDL, mg/dL	53,3 ± 13,9	47 ± 12,1	<0,001
LDL, mg/dL	119,5 ± 32,2	127,7 ± 33,1	<0,001
Triglicérides, mg/dL	105,5 ± 56,1	140,3 ± 84,5	<0,001
Creatinina de plasma, mg/dL	0,85 ± 0,19	0,87 ± 0,16	<0,001

Os dados são expressos como ± desvio padrão (SD) ou número (%). IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase. Dados contínuos como média ± SD.

O FINDRISC esteve independentemente associado ao risco de EH na análise multivariada (OR ajustada de 1,10, IC 95%: 1,08-1,11, $p < 0,001$; por unidade FINDRISC, Tabela 8). Em comparação com indivíduos com baixo FINDRISC, aqueles com valores moderados, altos e muito alto apresentaram um risco proporcional de 1 a 3 vezes maior de EH futura ($p < 0,001$; Tabela 8). A AUC para predição de EH foi de 0,63 (IC95%: 0,61 – 0,65; Figura B, apêndice 1) e o melhor valor preditivo do FINDRISC foi de 6,5 (sensibilidade de 62% e especificidade de 58,8%).

Tabela 8. Associação multivariada de variáveis FINDRISC e esteatose hepática incidente na análise prospectiva como variáveis contínuas (Modelo 1) e categorial (Modelo 2)

prospetiva como variáveis contínuas (Modelo 1) e categóricas (Modelo 2)				
Característica	OR	IC 95%		Valor-p
		Inferior	Superior	
Modelo 1				
Sexo masculino	1.65	1.36	2.00	<0,001
Tratamento de redução lipídica	1.05	0.82	1.34	0,721
Ingestão de álcool (ref. baixo)				
Intermediário	1.02	0.83	1.26	0,847
Alta/muito alta	1.79	1.04	3.11	0,037
LDL	1.00	1.00	1.01	0,014
HDL	0.98	0.98	0.99	<0,001
Triglicerídeos	1.00	1.00	1.01	<0,001
FINDRISC contínuo	1.10	1.08	1.11	<0,001
Modelo 2				
Sexo masculino	1.60	1.32	1.94	<0,001
Tratamento de redução lipídica	1.08	0.84	1.38	0,556
Ingestão de álcool (ref. baixo)				
Intermediário	1.02	0.83	1.25	0,875
Alta/muito alta	1.76	1.02	3.05	0,044
LDL	1.00	1.00	1.01	0,015
HDL	0.98	0.98	0.99	<0,001
Triglicerídeos	1.00	1.00	1.01	<0,001
FINDRISC (ref.: < 7)				
7 a 11	1.74	1.49	2.03	<0,001
12 a 14	2.50	2.00	3.13	<0,001
≥15	3.01	2.23	4.05	<0,001

OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança. n=7.097.

3.2.2 Valor preditivo do FINDRISC para síndrome metabólica incidental

Dos dados populacionais iniciais de 10.075 pessoas que não possuíam SM basal, foram incluídos para avaliar sua incidência durante o seguimento. Dentro deste subgrupo, 302 (2%) desenvolveram SM nesse período.

Na análise das características clínicas da linha de base desta amostra, quando comparamos os indivíduos que desenvolveram SM ou não, notamos que os indivíduos com essa patologia eram mais velhos, mais prevalentes no sexo masculino, com maior IMC e com maior incidência de hipertensão arterial, dislipidemia, EH Apresentando também maior incidência de tabagismo e sedentarismo. Além de terem sido tratados em maior frequência com medicamentos para hipertensão e dislipidemia. Eles apresentaram FINDRISC basal maior ($11,4 \pm 4,6$ versus $7,4 \pm 4,5$, $p<0,001$; Tabela 9).

Tabela 9. Características clínicas e laboratoriais de indivíduos que desenvolveram ou não síndrome metabólica durante o acompanhamento

Características da linha de base	Não síndrome metabólica (n=9.680)	Síndrome metabólica (n=302)	Valor-p
Sexo masculino (%)	7.151 (73,9)	267 (88,4)	<0,001
Idade (anos)	40,9 ± 8,7	44,7 ± 8,7	<0,001
IMC (Kg/m ²)	25,8 ± 3,8	29 ± 3,7	<0,001
Medicamentos			
Tratamento anti-hipertensivo (%)	874 (9)	76 (25,2)	<0,001
Tratamento de redução lipídica (%)	796 (8,2)	39 (12,9)	0,004
Fatores de risco cardiovascular			
Hipertensão (%)	852 (8,8)	77 (25,5)	<0,001
Fumantes (%)	760 (7,9)	32 (10,6)	0,084
Atividade física			<0,001
Atividade sedentária/baixa (%)	5.160/9.063 (56,9)	184/276 (66,6)	
Ativo/muito ativo (%)	3.903/9.063 (43)	92/276 (33,3)	
Ingestão de álcool			0,702
Baixo	8.218 (86,1)	258 (87,5)	
Intermediário	1.180 (12,4)	34 (11,5)	
Alta/muito alta	142 (1,5)	3 (1)	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	115,2 ± 11	122,5 ± 11,1	<0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	75,4 ± 7,5	80 ± 7	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	1.772 (18,3)	131 (43,4)	<0,001
Stress	2.402 (30)	77 (32,4)	0,444
Pontuação de Findrisc	7,4 ± 4,5	11,4 ± 4,6	<0,001
Testes laboratoriais			
Colesterol total, mg/dL	197,7 ± 36	205,9 ± 37,9	<0,001
AST, U/L	29,1 ± 11,6	30,9 ± 9,3	0,009
ALT, U/L	38,2 ± 20,2	46,8 ± 24,3	<0,001
HDL, mg/dL	50,5 ± 13,3	38,8 ± 7,9	<0,001
LDL, mg/dL	123,1 ± 33,2	129,7 ± 34	<0,001
Triglicérides, mg/dL	121,5 ± 68,6	186 ± 94,7	<0,001
Creatinina de plasma, mg/dL	0,87 ± 0,18	0,88 ± 0,15	0,082

Os dados são expressos como ± desvio padrão (SD) ou número (%). IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase. Dados contínuos como média ± SD.

O FINDRISC esteve independentemente associado ao risco futuro de SM na análise multivariada (OR ajustada de 1,18, IC 95%: 1,15-1,21, $p<0,001$; por unidade FINDRISC, Tabela 10). Em comparação com indivíduos com baixo FINDRISC, aqueles com valores moderados, altos e muito alto apresentaram um risco proporcional de 3 a 10 vezes maior de SM no futuro ($p<0,001$; Tabela 10). A AUC para predição de SM foi de 0,73 (IC95% 0,70 – 0,76; Figura A, apêndice 1) e o melhor valor preditivo do FINDRISC foi de 8,5 (sensibilidade de 76,8% e especificidade de 63,1%).

Tabela 10. Associação multivariada de variáveis FINDRISC e síndrome metabólica incidente em análise prospectiva como contínua (Modelo 1) e categorial (Modelo 2)

prospectiva como contínua (Modelo 1) e categorial (Modelo 2)				
Característica	OR	IC 95%		Valor-p
		Inferior	Superior	
Modelo 1				
Sexo masculino	3.76	2.43	5.83	<0,001
Tratamento de redução lipídica	1.03	0.71	1.49	0,894
Ingestão de álcool (ref. baixo)				
Intermediário	0.72	0.49	1.05	0,084
Alta/muito alta	0.41	0.13	1.32	0,136
Creatinina de plasma, mg/dL	0.35	0.14	0.89	0,027
FINDRISC contínuo	1.18	1.15	1.21	<0,001
Modelo 2				
Sexo masculino	3.57	2.30	5.53	<0,001
Tratamento de redução lipídica	1.10	0.76	1.58	0,624
Ingestão de álcool (ref. baixo)				
Intermediário	0.73	0.50	1.07	0,102
Alta/muito alta	0.45	0.14	1.43	0,175
Creatinina de plasma, mg/dL	0.37	0.15	0.94	0,036
FINDRISC (ref.: < 7)				
7 a 11	3.58	2.47	5.17	<0,001
12 a 14	6.35	4.25	9.49	<0,001
≥15	10.23	6.81	15.37	<0,001

OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança. n=9.680.

4 DISCUSSÃO

Em uma população brasileira sem manifestação prévia de DCV, o FINDRISC basal esteve fortemente associado a presença de EH e SM não reconhecidos anteriormente, e mostrou boa discriminação para detectar estas patologias durante o acompanhamento. Indivíduos com valores de FR de risco intermediário ou superior apresentaram de 3 a 10 vezes mais chance de serem portadores de EH e 12 a 77 vezes a chance para SM não diagnosticado anteriormente, em comparação com aqueles com um FINDRISC de baixo risco. Além disso, o FINDRISC também esteve associado ao risco futuro da EH ou SM, observou-se também um aumento de 1 a 3 vezes no risco em desenvolver EH e 3 a 10 em SM quando comparados indivíduos com valores de FR de risco intermediário ou superior *versus* FR baixo.

Quando pensamos em prevenção primária, é fundamental imaginarmos que esta estratégia precisa ser eficiente, rápida e objetiva. Isso porque, patologias como SM e EH estão associados com a incidência de eventos cardiovasculares adversos. Na meta-análise publicada por Wu et al.⁽⁴¹⁾ em setembro de 2016, onde foram analisados os resultados de 34 estudos (13 coortes prospectivas e 21 estudos transversais) totalizando 164.494 participantes, a DHGNA foi associada com um aumento de 37% no risco de DCV incidental, apesar de não ter havido associação significativa com morte cardiovascular.⁽¹⁵⁾ Em uma recente meta-análise publicada em junho de 2020, a qual avaliou resultado de 16 estudos observacionais (9 coortes prospectivas e 7 retrospectivas), Targher et al.⁽⁴²⁾ incluíram 34.043 indivíduos, com acompanhamento médio de 7 anos, e a conclusão foi de que os indivíduos com DHGNA tinham um risco 64% maior de desenvolver eventos cardiovasculares fatais ou não-fatais.⁽³⁹⁾

A SM atualmente, compõe um dos principais problemas de saúde pública em escala mundial, isso porque ela representa um conjunto de alterações metabólicas que quando combinadas ou não, apresentam uma relação íntima com a incidência e prevalência de DCV. Isso foi demonstrado no ano de 2001, quando Isomaa et al. publicaram um estudo que acompanhou 3606 pacientes por 7 anos, demonstrando que a presença da SM eleva em 3 vezes o risco de mortalidade por DCV.⁽²⁰⁾

O impacto na saúde pública tem grande valor, pois além do baixo custo, pode ser aplicável por qualquer profissional de saúde de forma rápida e sem a

necessidade de exames laboratoriais. Em nosso país, onde temos uma imensa área geográfica e recursos limitados em diversas regiões, é muito importante ter uma ferramenta que permita a triagem dos casos atuais, bem como identificar grupos de risco, uma vez que tais patologias estão associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, possibilitando o estabelecimento de ações preventivas na atenção primária.

Nosso estudo traz alguns diferenciais que o tornam relevante na literatura. Primeiramente vale destacar os achados em uma população fora do continente europeu ou asiático, isto porque a maioria dos estudos neste tema abordaram populações destes continentes. Avaliar uma população latino-americana é interessante, uma vez que possuem distintas características genéticas, sociodemográficas e culturais. Nosso estudo por ser uma grande coorte, provavelmente reflete com mais segurança seus resultados no mundo real em relação aos estudos já publicados, que trabalharam com uma casuística muito menor e na maioria das vezes com análises apenas transversais.

Este estudo tem algumas limitações relevantes. Primeiro, analisamos dados de um único centro hospitalar privado, com indivíduos envolvidos em um programa específico de prevenção primária, portanto, os achados devem ser confirmados em indivíduos não selecionados de outras classes sociais e outras instituições de saúde. Deve-se notar que nossa amostra tinha mais indivíduos do sexo masculino. Em segundo lugar, apesar da demonstração de que o FINDRISC está associado a SM e EH e tais desfechos estarem relacionados com eventos cardiovasculares,^(4,5,30) nós não analisamos se existe relação direta do FINDRISC com eventos cardiovasculares. Finalmente, apenas 25% da população total do estudo foi reavaliada em 5 ± 3 anos após a inclusão, podendo ser incluída em nossa análise longitudinal. Abordamos essa limitação comparando características do banco de dados para ambos os grupos de pacientes, portanto, o subgrupo de seguimento (N=10.559) *versus* indivíduos que não apresentaram avaliação de seguimento (N=31.321) (Tabela 10) e observou-se que os indivíduos com um única avaliação apresentaram leve aumento nos fatores de risco cardiovasculares, bem como nos níveis de FR. Considerando pequenas diferenças entre ambos os grupos, acreditamos que nossa amostra longitudinal pode muito bem representar nossa população de prevenção primária. No desfecho EH, avaliamos sua presença ou ausência apenas por exames de ultrassonografia, não sendo levado em conta a realização de biópsias hepáticas para distinção de FGNA e EHNA, abordamos

essa limitação ajustando os dados para aminotransferases séricas. Por fim, dos pacientes que relataram consumir bebidas alcoólicas, apenas 1,9 % destes indivíduos, consumiam álcool em quantidades elevadas ou muito elevadas conforme o questionário AUDIT aplicado na avaliação inicial. Então, é possível afirmar que dentre os casos de esteatose avaliados no presente estudo, a maioria representa o grupo das DHGNA, uma vez que 85% dos indivíduos que consumiam álcool, o faziam em baixas quantidades.

Apesar dessas limitações, nesta grande coorte de pessoas com baixo risco de DCV e prospectivamente seguida, o FINDRISC foi capaz de discriminar adequadamente indivíduos com maior risco de EH e SM. Além disso, nosso estudo valida achados anteriores sobre o valor preditivo do FINDRISC em países europeus desenvolvidos⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ e norte-americanos.⁽²⁾

5 CONCLUSÃO

1. O *Finnish Diabetes Risk Score* foi associado com a presença e risco futuro de esteatose hepática e síndrome metabólica, no entanto previu melhor o risco da síndrome metabólica do que esteatose hepática. Portanto, esse escore simples, prático e de baixo custo pode ser útil para a triagem populacional e identificação de subgrupos de indivíduos com maior risco futuro para doenças metabólicas.

6 REFERÊNCIAS

1. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725–31.
2. Kulkarni M, Foraker RE, McNeill AM, Girman C, Golden SH, Rosamond WD, et al. Modified FINDRISC assessment to identify individuals at high risk of diabetes among participants in the middle-aged white and black ARIC study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1260–6.
3. Pesaro AE, Bittencourt MS, Franken M, Carvalho JA, Bernardes D, Tuomilehto J, et al. The Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC), incident diabetes and low-grade inflammation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;171:108558.
4. Saaristo T, Peltonen M, Lindström J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2(2):67–72.
5. Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligros P, et al. Validation of the Finnish diabetes risk questionnaire (FINDRISC) for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycemia and metabolic syndrome in Greece. *Diabetes Metab*. 2011;37(2):144–51.
6. Silventoinen K, Pankow J, Lindström J, Jousilahti P, Hu G, Tuomilehto J. The validity of the Finnish Diabetes Risk Score for the prediction of the incidence of coronary heart disease and stroke, and total mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12(5):451–8.
7. Fizelova M, Jauhiainen R, Stančáková A, Kuusisto J, Laakso M. Finnish Diabetes Risk Score is associated with impaired insulin secretion and insulin sensitivity, drug-treated hypertension and cardiovascular diseases: a follow-up study of the METSIM Cohort. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166584.
8. Jølle A, Midthjell K, Holmen J, Carlsen SM, Tuomilehto J, Bjørngaard JH, et al. Validity of the FINDRISC as a prediction tool for diabetes in a contemporary Norwegian population: a 10-year follow-up of the HUNT study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000769.
9. Ndumele CE, Nasir K, Conceição RD, Carvalho JA, Blumenthal RS, Santos RD. Hepatic steatosis, obesity, and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(8):1927–32.
10. Schwarz PE, Li J, Reimann M, Schutte AE, Bergmann A, Hanefeld M, et al. The Finnish Diabetes Risk Score is associated with insulin resistance and progression towards type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):920–6.
11. Silvestre MP, Jiang Y, Volkova K, Chisholm H, Lee W, Poppitt SD. Evaluating FINDRISC as a screening tool for type 2 diabetes among overweight adults in the PREVIEW:NZ cohort. *Prim Care Diabetes*. 2017;11(6):561–9.
12. Mavrogianni C, Lambrinou CP, Androutsos O, Lindström J, Kivelä J, Cardon G, et al.; Feel4Diabetes-study group. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for undiagnosed type 2 diabetes and dysglycaemia among early middle-aged adults in a large-scale European cohort. *The Feel4Diabetes-study*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:99–110.

13. Zhang M, Zhang H, Wang C, Ren Y, Wang B, Zhang L, et al. Development and validation of a risk score model for type 2 diabetes: a cohort study of a rural adult Chinese population. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152054.
14. Dugee O, Janchiv O, Jousilahti P, Sakhiya A, Palam E, Nuorti JP, et al. Adapting existing diabetes risk scores for an Asian population: a risk score for detecting undiagnosed diabetes in the Mongolian population. *BMC Public Health*. 2015;15:938.
15. Carvalho JA, Barengo NC, Tuomilehto J, Conceição RD, Santos RD. The Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a screening tool for hepatic steatosis. *Ann Med*. 2011;43(6):487–94.
16. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):e19–24.
17. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709–16.
18. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356–9.
19. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002;25(5):829–34.
20. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683–9.
21. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004;27(11):2676–81.
22. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415–28.
23. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL; Asia-Pacific Working Party on NAFLD. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(6):788–93.
24. Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol*. 2009;50(1):204–10.
25. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol*. 2009;8 Suppl 1:S4–8.
26. Preiss D, Sattar N. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of considerations of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115:141–50.
27. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672–82.

28. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84.
29. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557–65.
30. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57.
31. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, Wehmeier KR, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2004;35(9):1070–82.
32. Jansen PL. Nonalcoholic steatohepatitis. *Neth J Med*. 2004;62(7):217–24. Erratum in: *Neth J Med*. 2005;63(7):241. Figure 1. From fat to liver injury. p. 220.
33. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917–23.
34. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896–904.
35. Janssen A, Grobbee DE, Dendale P. Non-alcoholic fatty liver disease, a new and growing risk indicator for cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(10):1059–63.
36. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66(6):1138–53.
37. Katz M, Laurinavicius AG, Franco FG, Conceição RD, Carvalho JA, Pesaro AE, et al. Cardiovascular risk calculated and perceived in asymptomatic subjects submitted to a routine medical evaluation: the perception gap. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(8):1076–82.
38. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132(2):112–7.
39. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption—II. *Addiction*. 1993;88(6):791–804.
40. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of low-density lipoprotein cholesterol concentration in plasma, without the use of prepive ultra centrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499–502.
41. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:33386.
42. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589–600.

Abstract

Introduction: The Finnish Diabetes Risk Score is a widely used tool to predict the risk of type 2 diabetes mellitus without the need for laboratory tests. Small cross-sectional studies analyzed the association between this score with metabolic syndrome and hepatic steatosis. **Purpose:** Was to test possible associations of the score with metabolic syndrome and hepatic steatosis in a transverse and longitudinal way. **Methods:** In 41,668 individuals (age 41.9 ± 9.7 years; 30.8% women) who underwent health assessment between 2008 and 2016 in a single center in Brazil, we tested the cross-sectional association of this tool with the outcomes studied in multivariate models (adjusted for sex, lipid-lowering, alcohol consumption, plasma glucose levels, creatinine and lipids), and created operational receptor curves to test the discriminatory value for these outcomes. The same analyses were performed longitudinally in subgroups of individuals who did not have metabolic syndrome or hepatic steatosis, followed by 5 ± 3 years, to test the predictive value and incidental risk of metabolic syndrome (N=9,982 individuals) or hepatic steatosis (N=7,097 individuals). **Results:** Among the total population, 2,252 (5%) individuals had metabolic syndrome and 14,176 (34%) hepatic steatosis. The score was independently associated with metabolic syndrome (OR 1.27, 95% CI: 1.25-1.28 per FR unit; $p < 0.001$), as well as hepatic steatosis in the cross-sectional analysis (OR 1.21, 95% CI: 1.20-1.22 per FR unit; $p < 0.001$). When comparing individuals with low scores, those with moderate, high and very high values presented 12 to 77-fold (OR for the group with higher risk, 77.77, 95% CI: 58.06-104.18; $p < 0.001$) increased risk for metabolic syndrome and 3 to 10-fold (OR for the group at higher risk, 10.31, 95% CI: 9.47-11.22; $p < 0.001$) for hepatic steatosis. In the longitudinal analysis, there were 302 new cases of metabolic syndrome (2%) and 1,096 cases of hepatic steatosis (15%). There was also an independent association with the onset of metabolic syndrome (OR 1.18, 95% CI: 1.15-1.21 per FR unit; $p < 0.001$) and also for hepatic steatosis (OR 1.10, 95% CI: 1.08-1.11 per FR unit; $p < 0.001$). When comparing individuals with low scores, those with moderate, high and very high values presented incidental risk of 3 to 10-fold (OR for the group with higher risk, 10.23, 95% CI: 6.81-15.37; $p < 0.001$) for the onset of metabolic syndrome and 1 to 3-fold (OR for the group at higher risk, 3.01, 95% CI: 2.23-4.05; $p < 0.001$) for hepatic steatosis. The area under the curve for the cross-sectional association with metabolic syndrome and hepatic steatosis was 0.82 (95% CI 0.81-0.83) and 0.76 (95% CI 0.75 -

0.0076), and in the longitudinal analysis it was 0.73 (95%CI 0.70-0.76) and 0.63 (95% CI 0.61-0.65), respectively. **Conclusion:** It was associated with the presence and future risk of metabolic syndrome and hepatic steatosis, but predicted better metabolic syndrome. Therefore, this simple, practical and low-cost score may be useful for population screening and identification of subgroups of individuals at higher risk for the development of metabolic diseases.

Keywords: Metabolic syndrome; Fatty liver; Cardiovascular diseases

Apêndice

Apêndice 1. Curvas ROC após análises estatísticas

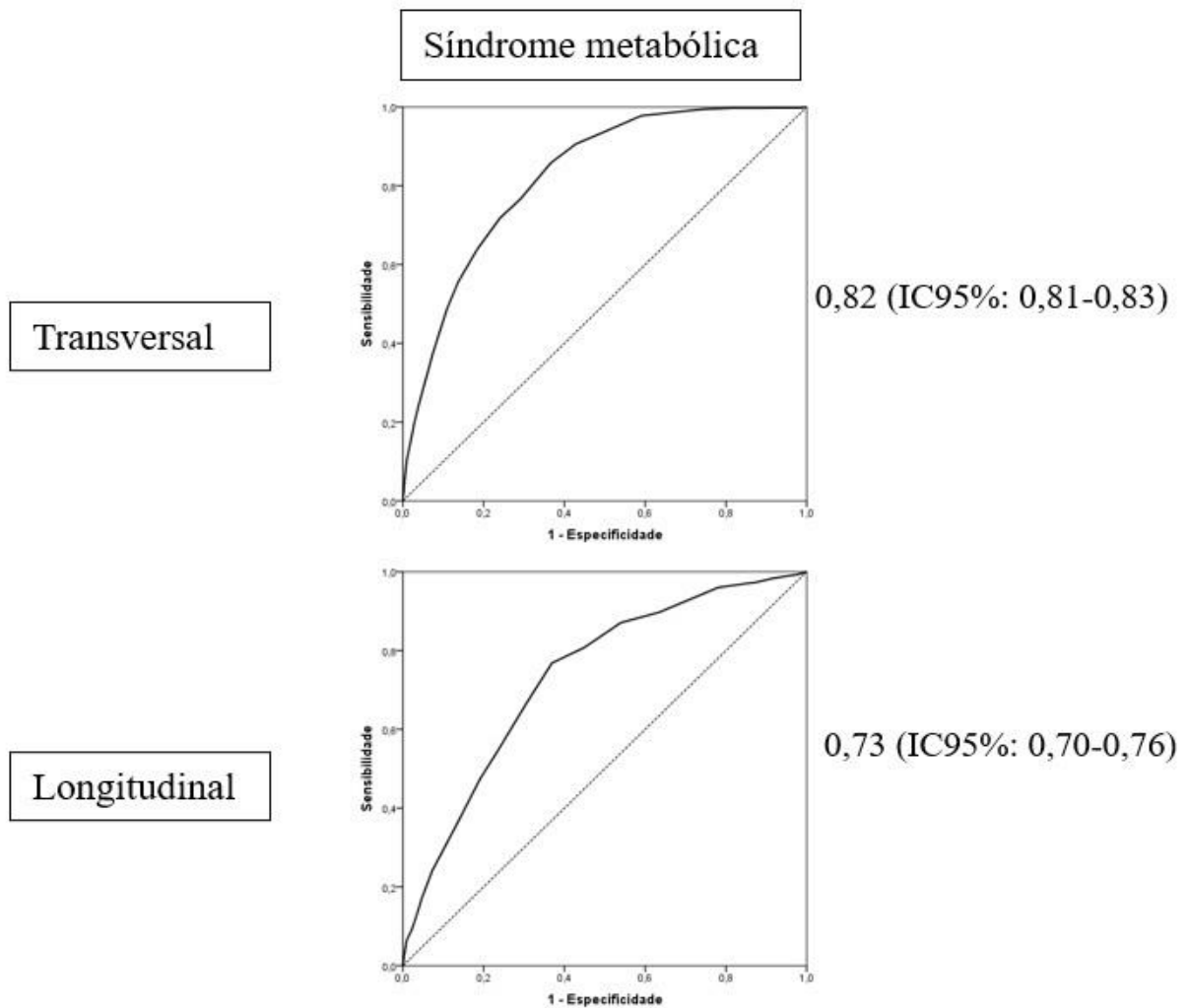


Figura A. Curvas ROC para associações transversais e longitudinais do FINDRISC na síndrome metabólica

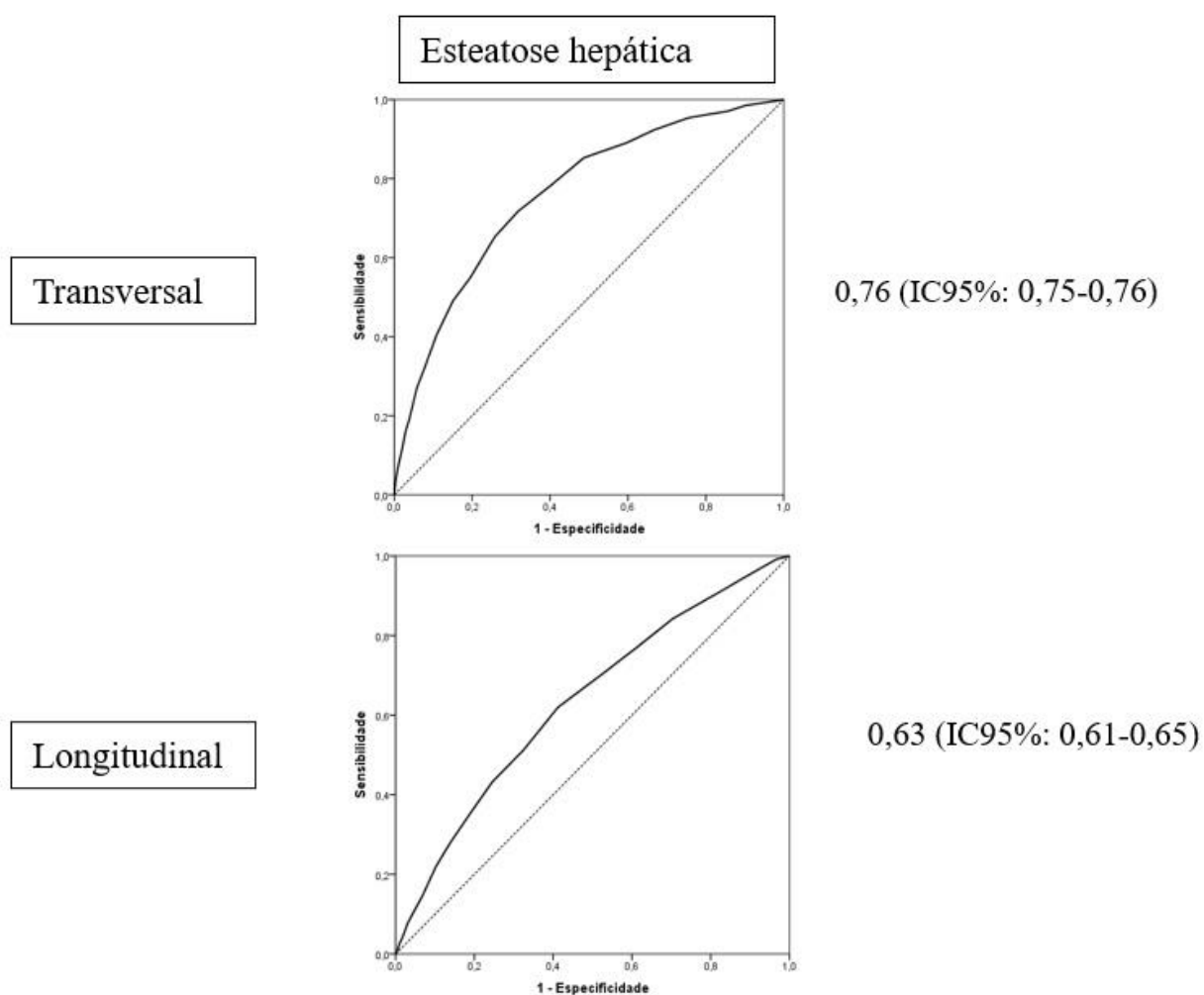


Figura B. Curvas ROC para associações transversais e longitudinais do FINDRISC na esteatose hepática