

ROLUL SCORURILOR NON-INVAZIVE ÎN DIAGNOSTICUL FIBROZEI HEPATICE LA PERSOANELE CU DIABET ZAHARAT TIP 2

Felicia DARII^{1,2}, Silvia STRATULAT¹,
Angela PELTEC¹, Zinaida ALEXA³, Olga TAGADIUC¹

¹IP USMF Nicolae Testemițanu

²IMSP Institutul de Cardiologie

³IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).11](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).11)

Rezumat

Fibroza hepatică reprezintă una dintre cele mai stringente probleme ale bolii steatozice a ficatului, deoarece contribuie la progresia bolii și la creșterea riscului de mortalitate. Depistarea precoce a persoanelor cu diabet zaharat tip 2 și fibroză hepatică este esențială în managementul bolii și prevenirea complicațiilor. Studiul este realizat în baza sintezei articolelor științifice publicate în perioada 01.01.2007-30.05.2024, în bazele de date PubMed, ScienceDirect, Google Academic. Din numărul total de 280 articole, au fost selectate 27 articole relevante despre utilizarea scorurilor diagnostice non-invazive. Scorurile non-invazive reprezintă algoritmi care încorporează diferite variabile clinice și biomarkeri, crescând sensibilitatea și specificitatea de identificare a fibrozei hepatice. Cele mai utilizate sunt scorurile APRI, BARD, NFS, FibroTest și FIB-4. Studiile recente demonstrează că aceste scoruri au fost validate și pot fi aplicate în practica clinică. Totuși, scorul FIB-4 depășește acuratețea altor scoruri non-invazive, și a fost recomandat de către mai multe societăți internaționale ca metodă de screening a fibrozei hepatice la persoanele cu diabet zaharat tip 2. Scorurile non-invazive reprezintă metode diagnostice promițătoare, utile și cost-eficiente pentru diagnosticul fibrozei hepatice la persoanele cu diabet zaharat tip 2. Ele asigură estimarea prognosticului și dezvoltarea strategiilor eficiente de management personalizat cu excluderea riscurilor asociate biopsiei hepatice.

Cuvinte-cheie: boala steatozică a ficatului, scoruri non-invazive, fibroza hepatică, diabet zaharat tip 2

Summary

The role of non-invasive scores in the diagnosis of hepatic fibrosis in people with type 2 diabetes

Liver fibrosis represents one of the most pressing problems of steatotic liver disease, as it contributes to disease progression and increases the risk of mortality. Early detection of people with type 2 diabetes and liver fibrosis is essential in disease management, to avoid complications. The study is based on the review of the research articles published during the period 01.01.2007-30.05.2024, in the databases PubMed, ScienceDirect, and Google Academic. From the total number of 280 articles, 27 relevant articles were selected. Non-invasive scores are algorithms that incorporate different clinical variables and biomarkers, increasing the sensitivity and specificity of identifying liver fibrosis. The most commonly used scores are APRI, BARD, NFS, FibroTest, and FIB-4. Recent studies demonstrated that these scores have been validated and can be applied in clinical practice. However, the FIB-4 score exceeds the accuracy of other non-invasive scores and has been recommended by several international societies as a screening method for liver fibrosis in people with type 2 diabetes. Non-invasive scores represent promising, useful, and cost-effective diagnostic methods for the diagnosis of liver fibrosis in people

with type 2 diabetes. They provide an assessment of prognosis and the development of effective personalized management strategies, eliminating the risks associated with liver biopsy.

Keywords: steatotic liver disease, non-invasive scores, liver fibrosis, type 2 diabetes

Резюме

Роль неинвазивных шкал в диагностике фиброза печени у лиц с сахарным диабетом 2 типа

Фиброз печени является одна из наиболее актуальных проблем стеатоза печени, поскольку способствует прогрессированию заболевания и увеличивает риск смертности. Раннее выявление лиц с сахарным диабетом 2 типа и фиброзом печени имеет важное значение для лечения заболевания и предотвращения осложнений. Исследование основано на обзоре научных статей, опубликованных в период 01.01.2007-30.05.2024 в базах данных PubMed, ScienceDirect и Google Academic. Из общего количества 280 статей было отобрано 27 статей об использовании диагностических шкал, соответствующих теме обзора. Неинвазивные шкалы являются алгоритмами, которые включают различные клинические переменные и биомаркеры, повышая чувствительность и специфичность выявления фиброза печени. Наиболее часто используются шкалы APRI, BARD, NFS, FibroTest и FIB-4. Недавние исследования показали, что эти шкалы проверены и могут применяться в клинической практике. Шкала FIB-4 превышает точность других неинвазивных показателей и была рекомендована несколькими международными обществами в качестве метода скрининга фиброза печени у лиц с сахарным диабетом 2 типа. Неинвазивные шкалы представляют собой многообещающие, полезные и эффективные методы диагностики фиброза печени у лиц с сахарным диабетом 2 типа. Они обеспечивают оценку прогноза болезни и разработку эффективных стратегий персонализированного ведения, исключая риски, связанные с биопсией печени.

Ключевые слова: стеатозная болезнь печени, неинвазивная шкала, фиброз печени, сахарный диабет 2 типа

Introducere

Boala steatozică a ficatului asociată disfuncțiilor metabolice (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) a devenit cea mai frecventă cauză a patologiei hepatice cronice la nivel mondial, având o prevalență estimată de 25–30% în populația adultă [1]. Datorită similitudinilor patogenetice, MASLD este adesea asociată cu alte boli legate de stilul de viață nesănătos, precum

obezitatea, hipertensiunea arterială, dislipidemia, sindromul metabolic și diabetul zaharat tip 2 (DZ2), care în mod semnificativ cresc riscul apariției complicațiilor [14].

Studiile recente au demonstrat că persoanele cu DZ2 prezintă un risc mai mare de a dezvolta MASLD. Astfel, prevalența MASLD la acești pacienți constituie 60-70%, și este de 2-3 ori mai mare decât în populația generală. De asemenea, a fost constatat că boala hepatică are o evoluție mai severă la pacienții cu DZ2 [1, 9].

Factorul-cheie de prognostic al MASLD este reprezentat de stadiul fibrozei hepatice. Fibroza avansată (F3/F4) este asociată cu o creștere bruscă a riscului de mortalitate legată de ficat și de mortalitate generală. Identificarea precoce a pacienților cu fibroză hepatică este crucială pentru managementul eficient al bolii, asigurarea accesului la tratament și gestionarea complicațiilor [17].

Medicii endocrinologi și medicii de familie joacă un rol fundamental în identificarea primară a persoanelor cu DZ2 și afecțiune hepatică, investigarea și trimiterea acestora la medicul hepatolog. Totuși, aceasta reprezintă o adevărată provocare, deoarece peste 50% dintre pacienții cu boală steatozică hepatică avansată au concentrații normale ale enzimelor hepatice, iar ultrasonografia are o sensibilitate scăzută pentru steatoză ușoară (<20–30%) și fibroză. În consecință, o proporție tot mai mare a pacienților se prezintă tardiv la medic cu ciroză decompensată sau carcinom hepatocelular [17].

Deși biopsia hepatică rămâne standardul de aur pentru identificarea fibrozei hepatice, aceasta are numeroase limitări: invazivitate, riscuri de potențiale complicații, erori de eșantionare, personal calificat pentru a realiza investigarea și costuri ridicate. De asemenea, este dificil de a justifica utilizarea sa la toți pacienții cu risc ridicat, cum ar fi persoanele cu DZ2. Prin urmare, în ultimii ani a existat un interes crescut în explorarea modalităților non-invazive de identificare a fibrozei hepatice [3, 5].

Metodele non-invazive actuale variază de la tehnici imagistice avansate precum elastografia tranzitorie și imagistica prin rezonanță magnetică, care sunt costisitoare și dificil de implementat pe scară largă, până la testarea diferitor biomarkeri serici [11]. Luând în considerare că niciun marker seric nu are suficientă acuratețe pentru a asigura diagnosticul fibrozei hepatice, folosirea scorurilor predictive non-invazive joacă un rol esențial [25].

Scopul cercetării

Studierea rolului utilizării scorurilor în diagnosticul fibrozei hepatice la persoanele cu diabet zaharat

tip 2, pentru identificarea timpurie non-invazivă a fibrozei hepatice.

Materiale și metode

Articolul reprezintă un studiu bibliografic al literaturii de specialitate cu privire la utilizarea scorurilor non-invazive în identificarea fibrozei hepatice la persoanele cu diabet zaharat tip 2. Au fost studiate articole din perioada 01.01.2015-28.05.2024, din bazele de date PubMed, ScienceDirect și Google Academic. La baza căutării au stat următoarele cuvinte-cheie: „boala ficatului steatozic”, „scoruri non-invazive”, „fibroza hepatică”, „diabet zaharat tip 2”. Din numărul total de 280 publicații științifice au fost selectate 27 articole relevante. Criteriile de selectare au fost: (1) raportarea scorurilor non-invazive de diagnostic al fibrozei la adulții cu boala steatozică hepatică; (2) confirmarea fibrozei hepatice prin biopsie, elastografie sau ultrasonografie; (3) articole publicate în limbile română și engleză.

Rezultate și discuții

Scorurile diagnostice non-invazive pentru identificarea fibrozei hepatice reprezintă strategii eficiente de screening. În 2023, Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Hepatice (American Association for the Study of the Liver Diseases, AASLD), Asociația Americană de Diabet (American Diabetes Association, ADA) și Asociația Americană de Gastroenterologie (American Gastroenterological Association, AGA) au publicat recomandări pentru evaluarea bolii hepatice la persoanele cu DZ2. Având în vedere prevalența crescută a MASLD în DZ2, societățile internaționale susțin screeningul de rutină pentru fibroză la această categorie de pacienți, indiferent dacă steatoza a fost demonstrată clinic sau nu [20, 10, 26].

În practica clinică, utilizarea scorurilor non-invazive bazate pe biomarkeri simpli și accesibili asigură diferențierea pacienților cu fibroză avansată, prezice schimbările dinamice ale fibrozei în timp și oferă informații de prognostic pe termen lung. În ultimii ani tot mai frecvent sunt utilizate scorurile: APRI, BARD, scorul fibrozei NAFLD (NFS), FibroTest, indicele fibrozei-4 (FIB-4) etc [7].

Scorul APRI

Scorul APRI (AST to Platelet Ratio Index) a fost dezvoltat inițial pentru evaluarea fibrozei hepatice la pacienții cu hepatită cronică virală C, având un grad înalt de acuratețe. Ulterior, a fost propusă utilizarea sa la pacienții cu NAFLD, fiind superior raportului De Ritis (AST/ALT) utilizat anterior în detectarea fibrozei hepatice [21].

Formula de calcul pentru scorul APRI constituie [24]:

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST}}{\text{Număr trombocite (10}^9\text{/L)}} \cdot 100$$

AST
limita superioară a intervalului de referință pentru AST

Studiile au demonstrat că utilizarea scorului APRI pentru identificarea fibrozei hepatice la persoanele cu boala steatozică hepatică asociată dereglărilor metabolice are sensibilitatea 27%, specificitatea 89%, PPV (positive predictive value) 37% și NPV (negative predictive value) 95% [21]. Deși scorul APRI reprezintă un instrument de încredere pentru discriminarea fibrozei hepatice, la momentul actual studiile sugerează că există alte scoruri care au o acuratețe mai mare pentru a fi recomandate în practica clinică [8, 16].

Scorul BARD

Scorul BARD a fost dezvoltat de către Harrison et al. (2008), utilizând suma următorilor parametri: dacă IMC ≥ 28 kg/m², 1 punct; dacă AST/ALT $\geq 0,8$, 2 puncte; dacă este prezent diabetul zaharat tip 2, 1 punct. Valoarea scorului final variază de la 0 la 4 puncte [13]. Fibroza hepatică este identificată la o valoare a scorului mai mare de 2 puncte, cu o sensibilitate de 76,67%, specificitate de 40,91%, PPV 26,14% și VPN 86,54% [21]. Totuși, scorul BARD are o capacitate limitată de a aprecia severitatea fibrozei hepatice la persoanele cu valori crescute ale IMC și/sau ale raportului AST/ALT [23].

Scorul fibrozei NAFLD (NFS)

Angulo et al. (2007) a propus scorul fibrozei NAFLD pentru evaluarea fibrozei hepatice la persoanele cu NAFLD, cu ajutorul formulei de calcul:

$$\text{NFS} = -1.675 + 0.037 \times \text{vârsta (ani)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{alterarea glicemiei bazale/diabet (da = 1, nu = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{trombocite (} \times 10^9\text{/L)} - 0.66 \times \text{albumina (g/dL)} [23].$$

Acest scor a fost dezvoltat în baza datelor obținute de la 733 de pacienți cu NAFLD confirmat prin biopsie hepatică [4]. Prezența fibrozei hepatice este stabilă la o valoare a scorului NFS $> 0,67$, și este exclusă atunci când scorul înregistrează o valoare mai mică de $-1,455$. Utilizarea acestor valori limită pentru NFS asigură o sensibilitate variabilă de 22-78%, specificitate 58-100%, VPN 92-100% și PPV 26-81% [21].

Dezavantajul scorului NFS constă în faptul că mulți dintre pacienți prezintă o valoare cuprinsă între $-1,455$ și $0,67$, care este considerată zona gri, nedeterminată. Astfel, acești pacienți necesită investigații suplimentare pentru confirmarea/infirmarea fibrozei hepatice [22].

Utilizarea scorului NFS la persoanele cu DZ2 determină supraestimarea fibrozei avansate și creșterea numărului rezultatelor fals-pozitive, din cauza că prezența DZ2 constituie o componentă a formulei de calcul [19].

FibroTest

FibroTest a fost elaborat și brevetat de Biopredictive Paris, Franța, și FibroSURE în SUA, ca un algoritm bazat pe inteligență artificială (brevet USPTO 6,631,330 <http://www.uspto.gov/patft/index.html>). *FibroTest* reprezintă un test non-invaziv, care evaluează fibroza hepatică în baza următorilor biomarkeri: macroglobulina α_2 , apolipoproteina A1, haptoglobina, bilirubina totală, γ -glutamyltransferaza, ajustați după sex și vârstă [6]. Formula de calcul pentru *FibroTest* este complexă datorită variabilelor utilizate, astfel acest scor poate fi efectuat doar în laboratoarele validate. Valorile prag utilizate pentru identificarea fibrozei hepatice stadiul F3 este 0,59-0,72, iar pentru F3/F4 este $\geq 0,73$ [27].

La persoanele cu DZ2 a fost studiată utilizarea scorului *FibroTest*, totuși rezultatele au fost suboptimale pentru a fi implementate pe larg în practica clinică. În cadrul studiului realizat de Jacqueminet et al. (2021) pe 1131 pacienți cu DZ2 și fără boală hepatică cronică cunoscută, a fost determinat stadiul avansat de fibroză hepatică în 5,6% cazuri, dar a fost confirmată prin elastografie doar la 50% dintre subiecții cercetați. De asemenea, utilizarea scorului *FibroTest* necesită o atenție deosebită, deoarece precizia diagnosticului poate fi afectată de prezența inflamației acute, hemolizei sau a colestazei extrahepatice [2].

Scorul FIB-4

Scorul FIB-4 a fost dezvoltat pentru diagnosticarea fibrozei hepatice și este considerat unul din cei mai buni algoritmi utilizați pentru diferențierea fibrozei F0-F2 de stadiul F3-F4 [27]. Formula utilizată pentru calcularea FIB-4 constă în:

$$\text{FIB-4} = \text{vârsta (ani)} \times \text{AST (U/L)} / [\text{trombocite (10}^9\text{/L)} \times \text{ALT}^{1/2} \text{ (U/L)}] [24].$$

Scorul FIB-4 a fost validat pentru identificarea prezenței fibrozei hepatice la pacienții cu NAFLD, cu o valoare-limită mai mare de 2,67, cu PPV 80%, și diferențierea de persoanele fără fibroză F3-F4 care înregistrează o valoare-limită mai mică de 1,3, cu NPV 90-95% [21, 27].

Studiile demonstrează că scorul FIB-4 depășește acuratețea altor scoruri non-invazive, și a fost recomandat ca metodă de screening al fibrozei hepatice la persoanele cu DZ2. Astfel, în 2023, AASLD și ADA recomandă evaluarea anuală a riscului primar de fibroză folosind scorul FIB-4, urmată de o evaluare secundară a riscului folosind elastografia tranzitorie sau scorul ELF (Enhanced Liver Fibrosis) la persoanele cu risc [10, 20].

Deși capacitatea scorului FIB-4 $\leq 1,3$ de a exclude fibroza hepatică la persoanele cu MASLD și DZ2 a fost confirmată, acuratețea acesteia este contestată de unele studii recente. În cadrul studiului efectuat de Kim et al. (2022), a fost raportată o acuratețe scăzută a FIB-4 pentru detectarea fibrozei hepatice la persoanele cu DZ2 [15], în timp ce Gracen et al. (2022) a constatat că FIB-4 $\leq 1,3$ are un NPV modest (78,5%) în excluderea fibrozei semnificative în DZ2 [12]. Astfel, recomandările AGA diferă de cele ale ADA și AASLD, deoarece îndrumă evaluarea secundară a riscurilor pentru toate persoanele cu DZ2, indiferent de rezultatele FIB-4 [26].

Într-un studiu recent realizat de Ajmera V. et al (2023), s-a determinat că utilizarea scorului FIB-4 cu o valoare-limită ≤ 1 ar putea crește considerabil sensibilitatea metodei de a exclude fibroza semnificativă la persoanele cu DZ2 de la 81% (pentru pragul de 1,3) la 96%, minimalizând astfel rezultatele fals negative [1].

Luând în considerare că vârsta pacientului reprezintă o componentă a formulei de calcul, valoarea scorului FIB-4 crește odată cu vârstă. Astfel, valorile-limită menționate anterior nu sunt recomandate pentru a fi utilizate la persoanele cu vârsta de peste 65 ani [27].

În studiul realizat de McPherson S. et al (2017), care a implicat 634 de pacienți, a fost constatat că specificitatea FIB-4 pentru fibroza avansată scade odată cu vârsta. Astfel, la persoanele cu vârsta de peste 65 ani a fost demonstrată o rată inacceptabil de scăzută a specificității de 35%. Cu toate acestea, studiul a constatat că aplicarea valorii-limită ≥ 2 pentru FIB-4, la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, asigură o specificitate mai mare de 70% în diagnosticarea fibrozei semnificative fără a afecta negativ sensibilitatea [18].

Este important de menționat că indiferent de scorul non-invaziv utilizat, dacă pacientul se încadrează în zona nedeterminată, se recomandă utilizarea secvențială a 2 scoruri. Această tactică asigură creșterea numărului pacienților diagnosticați cu fibroză avansată, menținând sensibilitatea și specificitatea evaluării [9].

Deși sunt extrem de utile din punct de vedere clinic, scorurile diagnostice actuale bazate pe biomar-

keri pot fi influențate de afecțiunile hepatice și factori extrahepatici (de exemplu, vârsta, comorbiditățile pacientului, inclusiv prezența DZ2), care ar putea determina estimări inexacte în eșantioanele studiate de pacienți [5]. Astfel, sunt necesare studii suplimentare pentru evaluarea performanțelor diagnostice ale scorurilor non-invazive utilizate în identificarea fibrozei hepatice la persoanele cu DZ2.

Concluzii

Scorurile non-invazive de identificare precoce a fibrozei hepatice sunt aplicabile și la persoanele cu diabet zaharat tip 2. Ele se bazează pe parametri clinici și biomarkeri ușor disponibili, deci pot fi utilizate pe larg de către medicii de familie, endocrinologi și gastroenterologi/hepatologi.

Implementarea scorului FIB-4 în practica clinică asigură scăderea poverii economice a metodelor costisitoare de diagnostic și limitarea utilizării biopsiei hepatice ce comportă riscuri pentru pacienți.

Declarație de conflict de interes

Lipsa conflictelor de interes.

Declarația de finanțare

Cercetarea este finanțată de grantul doctoral „Diagnosticul non-invaziv al bolii ficatului gras asociate dereglărilor metabolice la pacienții cu diabet zaharat tip 2” oferit de Ministerul Educației și Cercetării al R. Moldova (2023 – 2028).

Bibliografie

1. AJMERA V., CEPIN S., TESFAI K. et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. In: *J. Hepatol.* 2023, vol. 78, nr. 3, pp. 471-478, doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.010.
2. ALHINAI A., PATEL K., FONSECA V. et al. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. In: *Journal of Diabetes and its Complications.* 2021, vol. 35, nr. 9, pp. 1-12. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.107978.
3. ALKAYYALI T., QUATRANJI L., KAYA E. et al. Clinical utility of noninvasive scores in assessing advanced hepatic fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a study in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease". In: *Acta Diabetol.* 2020, vol. 57, nr. 5, pp. 613-618. doi: 10.1007/S00592-019-01467-7/METRICS.
4. ANGULO P., HUI J., MARCHESINI G. et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. In: *Hepatology.* 2007, vol. 45, nr. 4, pp. 846-854. doi: 10.1002/hep.21496.
5. BINET Q., LANTHIER N., LOUMAYE A. et al. Non-invasive screening, staging and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in type 2 diabetes mellitus patients: what do we know so far? In: *Acta Gastroenterol. Belg.* 2022, vol. 85, nr. 2, pp. 346-357. doi: 10.51821/85.2.9775.

6. BRILL F., MCPHAUL M., CALFIELD M., et al. Performance of the SteatoTest, ActiTest, NashTest and FibroTest in a multiethnic cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. In: *J Investig Med*. 2019, vol. 67, pp. 303-311. doi: 10.1136/jim-2018-000864.
7. CAMPOS-MURGUIA A., RUIZ-MARGAIN A., GONZALEZ-REGUEIRO J. et al. Clinical assessment and management of liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. In: *World J. Gastroenterol*. 2020, vol. 26, nr. 39, pp. 5919-5943. doi: 10.3748/wjg.v26.i39.5919.
8. CASTERA L., FRIEDRICH-RUST M., LOOMBA R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Gastroenterology*. 2019, vol. 156, nr. 5, pp. 1264-1281. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.
9. CIARDULLO S., MURACA E., PERRA S. et al. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes using non-invasive scores and association with diabetic complications. In: *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2020, vol. 8, nr. 1, pp. 1-9. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000904.
10. ELSAYED A., ALEPPO N., ARODA V. et al. Addendum. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. In: *Diabetes Care*. 2023, vol 46, nr. 9, pp. 1718-1720. doi: 10.2337/dc23-ad09.
11. FRIEDRICH-RUST M., ROSENBERG W., PARKES J. et al. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. In: *BMC Gastroenterol*. 2010, vol. 10, pp. 1-8. doi: 10.1186/1471-230X-10-103.
12. GRACEN L., HAYWARD K., IRVINE K. et al. Low accuracy of FIB-4 test to identify people with diabetes at low risk of advanced fibrosis. In: *J. Hepatol*. 2022, vol. 77, nr. 4, pp. 1219-1221. doi: 10.1016/J.JHEP.2022.06.016.
13. HARISSON S., OLIVER D., ARNOLD H. et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. In: *Gut*. 2008, vol. 57, nr. 10, pp. 1441-1447. doi: 10.1136/GUT.2007.146019.
14. JEEYAVUDEEN M., KHAN S., FOU DA S. et al. Management of metabolic-associated fatty liver disease: The diabetology perspective. In: *World Journal of Gastroenterology*. 2023, vol. 29, nr. 1, pp. 126-143 doi: 10.3748/wjg.v29.i1.126.
15. KIM R., DENG J., REASO J. et al. Noninvasive Fibrosis Screening in Fatty Liver Disease Among Vulnerable Populations: Impact of Diabetes and Obesity on FIB-4 Score Accuracy. In: *Diabetes Care*. 2022, vol. 45, nr. 10, pp. 2449-2451. doi: 10.2337/DC22-0556.
16. LEE J., VALI Y., BOURSIER J. et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. In: *Liver Int*. 2021, vol. 41, nr. 2, pp. 261-270, doi: 10.1111/LIV.14669.
17. MANSOUR D., GRAPES A., HERCOVITZ M. et al. Embedding assessment of liver fibrosis into routine diabetic review in primary care. In: *JHEP Reports*. 2021, vol. 3, nr. 4, pp. 1-10. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100293.
18. MCPHERSON S., HARDY T., DUFOUR J. et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. In: *Am. J. Gastroenterol*. 2017, vol. 112, nr. 5, pp. 740-751. doi: 10.1038/ajg.2016.453.
19. PATEL P., HOSSAIN F., HORSFALL L. et al. A Pragmatic Approach Identifies a High Rate of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis in Diabetes Clinics and At-Risk Populations in Primary Care. In: *Hepatol. Commun*. 2018, vol. 2, nr. 8, pp. 897-909, doi: 10.1002/HEP4.1208/FULL.
20. RINELLA M., NEUSCHWANDER-TETRI B., SIDDIQUI M. et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. In: *Hepatology*. 2023, vol. 77, nr. 5, pp. 1797-1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
21. SHAJIN, SINHAI A., JOSHI R. Assessment of liver fibrosis using non-invasive screening tools in individuals with diabetes mellitus and metabolic syndrome. In: *J. Assoc. Physicians India*. 2020, vol. 70, nr. 4, pp. 11-12. doi: 10.7759/cureus.22682.
22. STAUFER K., HALILBASIC E., SPINDELBOECK W. et al. Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. In: *United Eur. Gastroenterol. J*. 2019, vol. 7, nr. 8, pp. 1113-1123, doi:10.1177/2050640619865133.
23. TREEPRASERTSUK S., BJORNSSON E., ENDERS F. et al. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. In: *World J. Gastroenterol*. 2013, vol. 19, nr. 8, pp. 1219-1229. doi: 10.3748/WJG.V19.I8.1219.
24. UNSAL İ., CALAPKULU M. Calapkulu, SENKAR M. Evaluation of NAFLD fibrosis, FIB-4 and APRI score in diabetic patients receiving exenatide treatment for non-alcoholic fatty liver disease. In: *Sci. Reports*. 2022, vol. 12, nr. 1, pp. 1-8, doi: 10.1038/s41598-021-04361-x.
25. VIEIRA BARBOSA J., LAI M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Screening in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in the Primary Care Setting. In: *Hepatol. Commun*. 2021, vol. 5, nr. 2, pp. 158-167. doi: 10.1002/hep4.1618.
26. WATTACHERIL J., ABDELMALEK M., LIM J. et al. AGA Clinical Practice Update on the Role of Noninvasive Biomarkers in the Evaluation and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. In: *Gastroenterology*. 2023, vol. 165, nr. 4, pp. 1080-1088. doi: 10.1053/j.gastro.2023.06.013.
27. YOUNOSSI Z., COREY K., ALKHOURI N. et al. Clinical assessment for high-risk patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary care and diabetology practices. In: *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2020, vol. 52, nr. 3, pp. 513-526. doi: 10.1111/APT.15830.

Felicia Darii, studentă-doctorandă,
 asistent universitar,
 Catedra de Biochimie și Biochimie clinică,
 USMF Nicolae Testemițanu,
 tel.: 069434463,
 e-mail: felicia.darii@usmf.md