



La carga general de la esteatohepatitis no alcohólica

The Global Burden of Non-alcoholic Steatohepatitis

Zobair M. Younossi, MD, MPH^{1,2}

Linda Henry, PhD³

¹Betty and Guy Beatty Center for Integrated Research, Inova Health System, Falls Church, VA.

²Center for Liver Disease, Department of Medicine, Inova Fairfax Medical Campus, Falls Church, VA.

³Center for Outcomes Research in Liver Diseases, Washington, DC.

Corresponding Author:

Zobair M. Younossi, MD, MPH

Betty and Guy Beatty Center for Integrated Research

Claude Moore Health Education and Research Building

3300 Gallows Road, Falls Church, VA 22042

email: zobair.younossi@inova.org

RESUMEN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) está creciendo a nivel mundial en paralelo a las epidemias de obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Actualmente, el 25 % de la población adulta se ve afectada a nivel mundial, pero en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la prevalencia general es del 55,5 %. A pesar de la muy alta prevalencia de NAFLD, es el subtipo de esteatohepatitis no alcohólica lo que conduce principalmente al desarrollo de fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC), trasplante de hígado y el fallecimiento. Hoy, la prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica subyacente (NASH) en la población general varía de 1,5 a 6,5 %, pero puede ser tan alta

como 37,3 % en los pacientes con DM2. Como tal, la NASH se encuentra ahora entre las principales indicaciones para el trasplante de hígado y está cada vez más relacionado con el CHC en los Estados Unidos. Hasta la fecha, no hay agentes farmacéuticos aprobados para tratar la NASH y el tratamiento se basa en modificaciones del estilo de vida. En esta revisión, discutimos la NASH, sus resultados fisiopatológicos reportados por los pacientes y el costo económico, así como los posibles objetivos terapéuticos.

Palabras clave: esteatohepatitis no alcohólica; diabetes mellitus tipo 2; fibrosis; carcinoma hepatocelular.

Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es parte de una enfermedad multisistémica que se ha considerado la manifestación hepática del síndrome metabólico debido a sus estrechas asociaciones con la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión y la dislipidemia. Se considera que un individuo tiene NAFLD si más del 5 % de las células hepáticas están compuestas de grasa en ausencia de consumo excesivo de alcohol u otras causas de enfermedad hepática.

En su mayor parte, la esteatosis simple, un tipo de NAFLD también conocido como NAFL, no progresa más allá de las primeras etapas de la enfermedad hepática. Sin embargo, aproximadamente el 20 % de las personas con NAFLD tienen esteatohepatitis no alcohólica subyacente (NASH), cuyas biopsias hepáticas muestran esteatosis hepática, así como hinchazón de los hepatocitos, necroinflamación del hígado con o sin fibrosis perinususoidal. Se considera que la NASH, un tipo progresivo de enfermedad hepática que conduce a fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular, casi siempre requiere un trasplante de hígado.⁽¹⁻⁶⁾ Además, la investigación ha demostrado que es la etapa de la fibrosis y la presencia de ciertos trastornos metabólicos (p. ej., DM2) los que están más estrechamente asociados con la muerte. De hecho, se ha encontrado que la etapa 2 o superior de la fibrosis es un predictor independiente de mortalidad relacionada con el hígado.⁽³⁻⁵⁾

Estudios recientes también indican que la NASH se encuentra ahora entre las principales indicaciones para el trasplante de hígado y es la causa de más rápido crecimiento de

carcinoma hepatocelular (CHC).^(2,7) La tasa de desarrollo del CHC en personas con NASH y fibrosis es de aproximadamente del 2 al 3 %, lo que hace que estos pacientes necesiten exámenes de detección de CHC. En contraste, la NAFLD no cirrótica también puede progresar a CHC en aproximadamente el 0,5 % de los pacientes, lo cual es lo suficientemente bajo como para que no se recomiende detección de CHC.^(8,9)

Debido a la falta de métodos de diagnóstico no invasivos totalmente validados, existe otro dilema sobre la mejor manera de determinar la presencia de NASH y la etapa de la fibrosis. La investigación adicional sobre las mejores herramientas no invasivas para el diagnóstico de NASH y fibrosis es una necesidad y preocupación inmediata en el futuro próximo en el contexto de la epidemia de obesidad.⁽⁹⁾ Sin embargo, una publicación reciente proporcionó una guía muy necesaria sobre cómo incorporar las herramientas no invasivas ya desarrolladas en la práctica clínica, al tiempo que cita muchas áreas que aún no se han investigado.

Por ejemplo, los autores han sugerido que en el ámbito de la atención primaria la mejor opción es el uso de pruebas simples, económicas y fáciles de obtener con las pruebas de suero sanguíneo habituales.⁽⁹⁾ Actualmente, cuando se sospecha la fibrosis, deben usarse como pruebas de primera línea los puntajes de fibrosis FIB-4 o NAFLD (NFS), ambos con un valor predictivo negativo mayor del 90 % para descartar fibrosis avanzada y un valor predictivo positivo del 75 al 90 %. Se considera que los pacientes tienen un bajo riesgo de fibrosis avanzada si el puntaje FIB-4 es menor de 1,3 o NFS menor de -1,455, y no justifican una evaluación adicional con pruebas adicionales, aunque deben recibir asesoramiento de modificación del estilo de vida. Al resto de los pacientes cuyos puntajes estén fuera de los puntajes bajos debe recomendárseles pruebas y evaluaciones adicionales por parte de prácticas expertas. Es importante tener en cuenta que aproximadamente el 55 % de los pacientes tendrá riesgo bajo; el 30 % de los pacientes puede tener riesgo intermedio de fibrosis; mientras que del 12 al 15 % puede tener alto riesgo de fibrosis.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Prevalencia de NAFLD

Hasta hace poco, el enfoque se había centrado en determinar la prevalencia y la incidencia de NAFLD, pero a medida que nuestra comprensión de la enfermedad ha crecido, la NASH se ha convertido en el punto de interés. Sin embargo, dadas las limitaciones de los métodos

de diagnóstico disponibles para determinar la presencia de NASH fuera de una biopsia hepática, hay una escasez de datos sobre la prevalencia e incidencia generales de la NASH, pero lo siguiente proporcionará los datos disponibles sobre la prevalencia e incidencia de NASH.^(12,13)

A escala mundial, la prevalencia total de NAFLD se ha citado en un 25 %, mientras que la prevalencia de NASH se estima en un rango de 1,5 a 6,45 % y la prevalencia total de NASH entre personas con DM2 es de 37,3 % (Fig. 1).⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Una revisión de 30 estudios entre 1985 y 2017 informó que la NASH confirmada por biopsia varió entre 16 y 70 % entre la población con NAFLD, mientras que la prevalencia de NASH entre los pacientes con DM2 varió entre 57 a 64 % y entre 14 a 47 % para los obesos.⁽¹⁷⁾ En un estudio entre patólogos que leyeron biopsias hepáticas de pacientes con NAFLD, se encontró que la prevalencia de la NASH era del 45 %.⁽¹⁸⁾

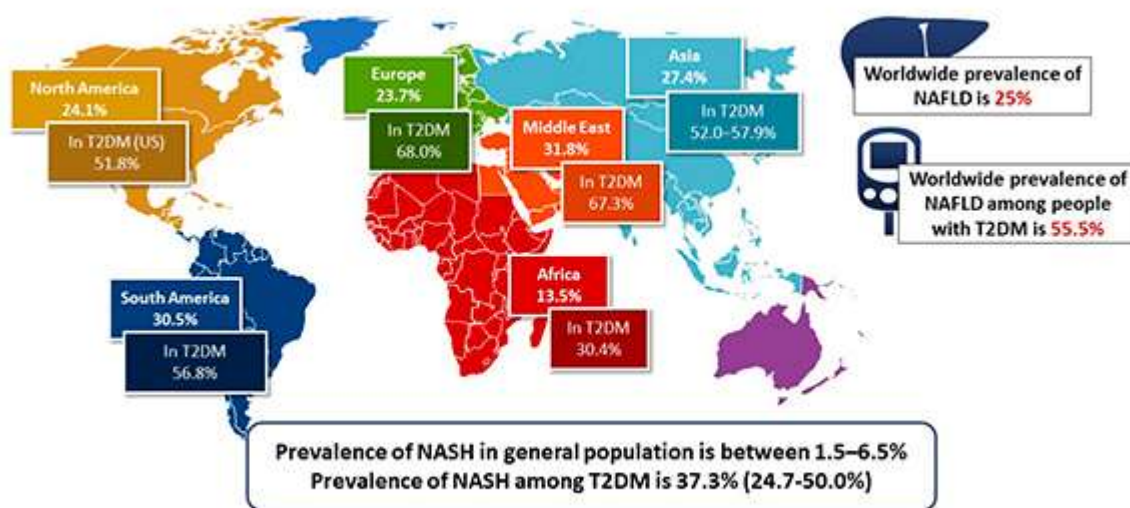


Fig. 1 - La prevalencia mundial de NASH se estima en un rango de 1,5 a 6,5 %, mientras que la prevalencia total de NASH entre personas con diabetes tipo 2 es de 37,3 %.

En los EE. UU., se ha informado que la prevalencia de NASH es del 12 % con ciertas subpoblaciones con mayor riesgo. Se ha notificado que la prevalencia de NASH para los hispanos es de 19,4 %, mientras que para los caucásicos se ha comprobado que la prevalencia es del 9,8 %. Entre las personas con obesidad, se ha estimado que la prevalencia de NASH

es del 25 al 30 %, en tanto que un estudio reciente que utilizó biopsias hepáticas sugirió que entre las personas con NAFLD y DM2, la prevalencia de NASH fue del 65,26 %.⁽¹⁶⁾ Otro estudio en los EE. UU. que investigó la prevalencia de NASH en pacientes con NAFLD, comprobada mediante biopsia, determinó que era del 69,2 %, mientras que la prevalencia de fibrosis avanzada era del 41,0 %.⁽¹⁹⁾ Dado que estos pacientes fueron programados para biopsia, existe un sesgo de selección inherente. Con estos datos, la prevalencia estimada de NASH (1,5-6,5 %) en la población general parece ser precisa.⁽¹⁴⁾

Además del metaanálisis de las estimaciones de la población general, se realizó otro metaanálisis entre pacientes con DM2. Este estudio encontró que la prevalencia total de NAFLD entre este grupo fue del 55,5 %, cuyo índice más alto se registró en Europa y el Medio con un 68,0 %.⁽²⁰⁾ Se determinó que la prevalencia estimada de NASH entre las personas con DM2 era del 37,3 % y la de la fibrosis avanzada del 17,0 %.⁽²⁰⁾ Por último, un estudio de los EE. UU. que empleó datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) encontró que en solo una década (1999-2002 a 2009-2012) las tasas de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes aumentaron junto con el aumento en 2,5 veces de la prevalencia de cirrosis por NASH. Cuando se extrapolan los datos esto es igual a 417 524 adultos afectados por esta enfermedad en ese país.⁽²¹⁾ Esto explica los datos recientes de que la NAFLD es la enfermedad hepática de más rápido crecimiento en los EE. UU. en los últimos 30 años.⁽⁶⁾

Como se señaló, debido a la falta de métodos de diagnóstico para determinar la prevalencia de NASH, los investigadores utilizan ahora métodos de modelado para proporcionar estimaciones de NASH para muchos países. Un estudio de modelado analizó datos de ocho países (China, Francia, Alemania, Japón, España, Reino Unido, EE. UU. e Italia) en el 2016, e informó que, dentro de la población general excluyendo a los niños, la prevalencia de NASH varió de un bajo 2,4 % para China a un máximo de 5,3 % para los EE. UU. Los investigadores también pronosticaron que para el 2030 la prevalencia de NASH aumentará en un 7,6 % en la población de EE. UU. que presenta NASH, seguido por un 6,3 % de la población italiana que tiene NASH y solo un 3,4 % de la población de China que tiene NASH. Entre los pacientes con NAFLD, la prevalencia de NASH varió de 13,4 % para China a 20,3 % para los EE. UU. Estos investigadores también aplicaron el mismo modelo en el 2017 a los datos de Arabia Saudita y los Emiratos Árabes Unidos (EAU). Los resultados fueron

similares para ambos países entre la población general: en Arabia Saudita, la prevalencia de NASH se estimó en 4,2 % y de 4,1 % para los EAU. Se espera que la prevalencia de NASH para ambos países aumente a más del 6 % para el 2030. Entre los pacientes con NAFLD, las tasas de prevalencia de NASH fueron del 16,2 y 16,4 %, respectivamente.^(10,22-28)

Turquía también informó que la prevalencia de NAFLD fue un impactante 48,3 % que llevó a los investigadores a cuantificar la presencia de NASH. En un total de 468 pacientes con NAFLD, comprobada por biopsia, donde la clasificación histológica de las biopsias se realizó de acuerdo con la puntuación de esteatosis, actividad y fibrosis (SAF) y el algoritmo de inhibición de la progresión del hígado graso (FLIP) junto con el puntaje de actividad NAFLD (sistema de puntuación NAS), encontraron que de acuerdo con los criterios SAF el 90,4 % tenía NASH. La prevalencia de fibrosis significativa (\geq F2) fue del 35 %, la fibrosis avanzada (\geq F3) del 17,5 % y la cirrosis (F = 4) fue del 3,8 %. Más del 60 % de este grupo era obeso, mientras que el 63 % tenía síndrome metabólico y el 33,5 % tenía DM2. Lo más inquietante es que en menos de una década —entre 2009 y 2017—, las tasas de prevalencia de EHNA aumentaron en un 30 %, mientras que la prevalencia de fibrosis avanzada casi se triplicó.⁽³¹⁾

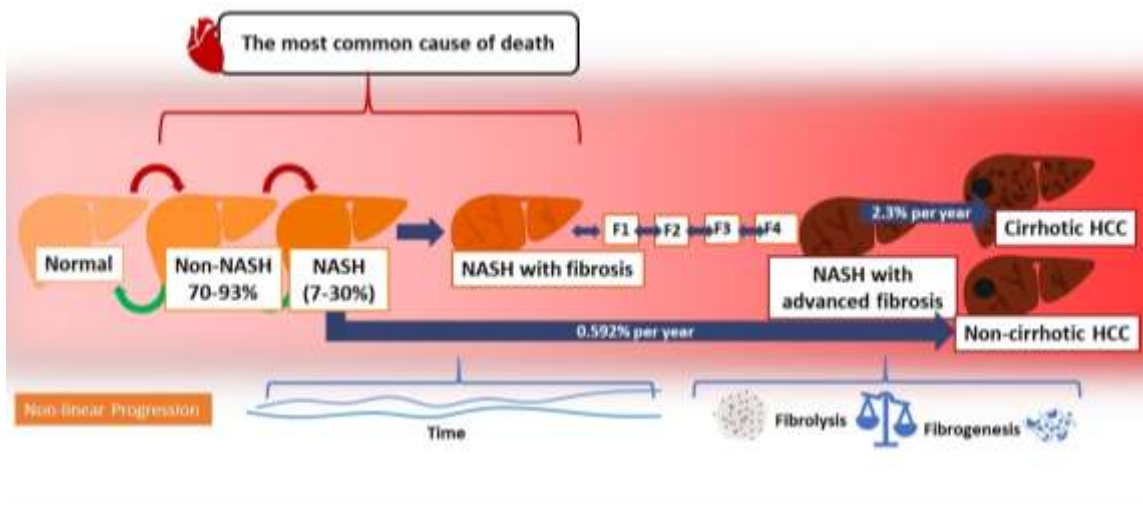
Investigadores de Australia estudiaron la prevalencia de NASH entre los obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica. Encontraron que la prevalencia de NASH fue del 17,1 %.⁽³²⁾

Incidencia de NASH

Determinar la prevalencia de NASH es desafiante por los obstáculos mencionados anteriormente, pero determinar la incidencia de NASH es aún más difícil, ya que la NAFLD en sí misma puede ser una enfermedad silenciosa hasta que un paciente se presente con fibrosis avanzada o cirrosis. Sin embargo, al utilizar técnicas de modelado y datos conocidos, se estima que el 20 % de las personas con NAFLD desarrollarán NASH.⁽³⁾ Basado en datos de los EE. UU., un estudio reciente de modelos estimó que la prevalencia de NASH en ese país aumentará un 63 % para el 2030. Los datos de Europa y algunas partes de Asia muestran casi exactamente el mismo tipo de tendencias.⁽³³⁾

Resultados clínicos proyectados de NASH

NASH es una causa importante de cirrosis y carcinoma hepatocelular a nivel mundial. Se espera que esta carga aumente a medida que continúan creciendo las epidemias de obesidad, diabetes y síndrome metabólico. Un modelo de pronóstico reciente sugirió que para el 2020, la NASH será la razón número uno para el trasplante de hígado y del 2 al 12 % de las personas con cirrosis por NASH desarrollarán cáncer de hígado por cada año. La prevalencia de NASH aumentará entre el 15 y 56 %, mientras que la mortalidad hepática y la enfermedad hepática avanzada se duplicarán como resultado del envejecimiento y el aumento de la población, incluso si la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus se estabiliza en el futuro (Fig. 2).⁽³³⁾



HCC, carcinoma hepatocelular.

Younossi ZM *et al.* Hepatología 2018; 68: 349–360; Younossi ZM *et al.* Hepatología 2018; 68: 361–371. Younossi ZM. J Hepatol. 2019; 70: e17 – e32. Jie Li *et al.* Lancet Gastroenterol Hepatol. Mayo 2019

Fig. 2 - Resultados clínicos: Historia natural de NAFLD y NASH.

El mismo estudio de modelado que proyectó un aumento del 63 % de NASH para el 2030 también proyectó que este aumento conducirá a una mayor incidencia de cirrosis descompensada relacionada con NASH en 168 %; HCC en 137 %; muertes relacionadas con el hígado en 178 % causando aproximadamente 800 000 de exceso de muertes hepáticas.⁽³⁴⁾ Como se señaló en la figura 3, el número de muertes relacionadas con NASH en todo el mundo parece duplicarse para el año 2030.⁽³⁴⁾

El mismo estudio de modelado que proyectó un aumento de 63 % de NASH para 2030 también proyectó que este aumento conducirá a una mayor incidencia de cirrosis descompensada relacionada con NASH en 168 %, HCC en 137 %, muertes relacionadas con el hígado en 178 % causando aproximadamente 800,000 de exceso muertes hepáticas.⁽³⁴⁾ Como se señaló en la figura 3, el número de muertes relacionadas con NASH en todo el mundo parece duplicarse para el año 2030.⁽³⁴⁾

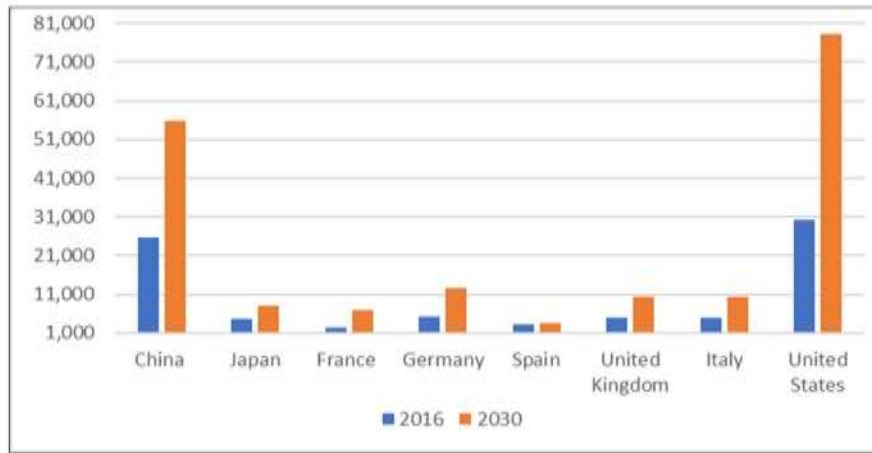


Fig. 3 - Número de muertes relacionadas con NASH por país para el 2016 y 2030.

Un estudio similar se realizó en Arabia Saudita y los Emiratos Árabes Unidos (EAU). Los resultados del modelo indicaron que para el 2030 habrá un estimado de 12 534 000 casos de NAFLD en Arabia Saudita y 372 000 casos en los EAU, con mayores incrementos en casos de NASH debido al envejecimiento de la población y la alta incidencia de la obesidad y la diabetes mellitus presente en ambos países. Igualmente, se prevé que la cirrosis compensada y la enfermedad hepática avanzada se dupliquen al menos en 2030, mientras que las muertes hepáticas anuales también aumentarán en ambos países, lo que equivaldrá a 4800 muertes en Arabia Saudita y 140 muertes en los EAU.⁽³⁵⁾

Características de las personas con NASH

Los estudios han sugerido que los pacientes con NASH tienden a ser metabólicamente enfermas, mientras que a medida que aumenta el número de componentes del síndrome

metabólico se incrementan las probabilidades de complicaciones, incluida la mortalidad.⁽³⁶⁾ Además, se ha descubierto que los afectados con NAFLD/NASH tienen un riesgo dos veces mayor de muerte relacionado con enfermedades cardiovasculares y cánceres no hepáticos en comparación con quienes no padecen NAFLD.^(36,37,38,39)

En un reciente estudio multicéntrico de 1058 pacientes con NAFLD comprobada por biopsia, los investigadores estudiaron el impacto de los factores metabólicos (diabetes mellitus, HDL bajo, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial) más allá de la obesidad en el NASH, el desarrollo de fibrosis, de la enfermedad renal crónica y del riesgo cardiovascular.⁽⁴⁰⁾ Determinaron que aquellos que eran metabólicamente no saludables pero no obesos tenían casi 4 veces más probabilidades de desarrollar NASH y fibrosis específica. El metabolismo poco saludable fuera de la obesidad también mostró más enfermedad renal crónica y un perfil aterogénico deteriorado.⁽⁴⁰⁾

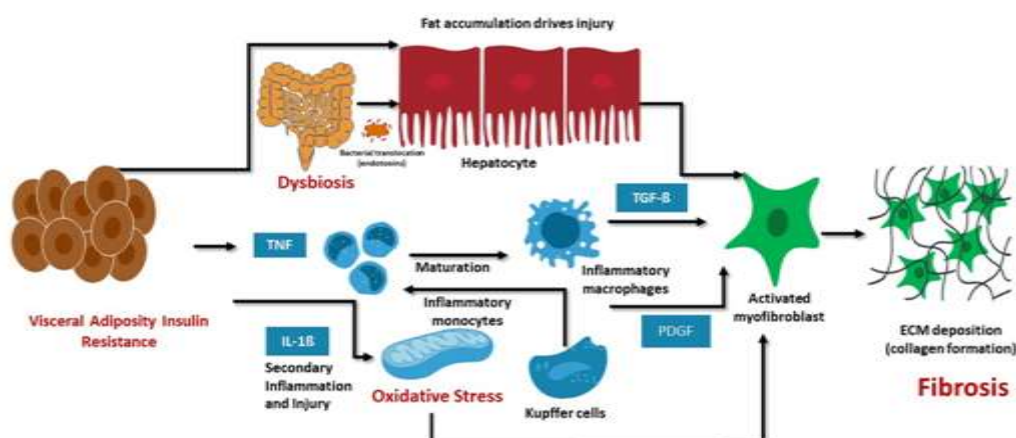
En el estudio de Australia realizado entre 216 pacientes de cirugía bariátrica (75,5 % mujeres) donde se halló que la prevalencia de NASH era 17,1 %, los investigadores encontraron que la prevalencia de NASH era significativamente mayor entre aquellos con diabetes, hipertensión y dislipidemia. Al mismo tiempo, aunque la obesidad desempeñó un papel importante en la prevalencia de NASH, las probabilidades de tener NASH fueron 9 veces mayores en aquellos con un IMC > 50 y enfermedad metabólica. Es interesante notar que no encontraron que la adiposidad visceral tuviera una asociación significativa con NASH.⁽³²⁾

Por lo tanto, las personas con NASH pueden o no ser obesas, pero tienen una enfermedad hepática más avanzada con fibrosis, niveles elevados de ALT debido a la actividad necroinflamatoria y una o más enfermedades metabólicas que abarca diabetes mellitus, resistencia a la insulina, hipertensión, hiperlipidemia o síndrome metabólico. La NASH es más frecuente en los adultos mayores, aunque no se puede descartar en los niños, especialmente en nuestro actual entorno denso en nutrientes. De hecho, en un estudio de 742 niños que murieron accidentalmente, se descubrió que el 13 % tenía NAFL y, entre este grupo, el 23 % tenía NASH y se encontró fibrosis grave o cirrosis en el 9 % de aquellos con NASH.⁽⁴¹⁾

Fisiopatología de NASH

La palabra NAFLD, como ya se señaló, es un término utilizado para describir el espectro de la enfermedad del hígado graso que es causada por la acumulación de grasa dentro de las células del hígado que supera el 5 % cuando no hay otra enfermedad hepática y se determina que el consumo de alcohol es mínimo. El hígado graso no alcohólico (NAFL) es la primera etapa de esta enfermedad y es donde la mayoría de las personas permanecerá durante toda su vida después del diagnóstico. Sin embargo, el 20 % de las personas progresará a la siguiente etapa de la enfermedad: NASH. Esta es la etapa en la que se puede acelerar el avance de la enfermedad, por lo que es importante comprender su fisiopatología.

Sin embargo, esta comprensión aún no está completamente madura y sigue siendo bastante compleja debido a la interfaz genética, las hormonas y el medioambiente. En la actualidad, hay datos recolectados que indican que la cantidad total de triglicéridos almacenados en los hepatocitos no es el principal determinante de la desregulación del entorno lipídico que puede provocar lesiones celulares o la muerte (lipotoxicidad). Más bien, puede ser el impacto de los ácidos grasos libres (agentes lipotóxicos) como el ácido palmítico, el colesterol, la lisofosfatidilcolina y las ceramidas que afectan las células del hígado a través de múltiples mecanismos, incluida la activación de las cascadas de señalización y los receptores de muerte, el estrés del retículo endoplásmico, la modificación de la función mitocondrial y el estrés oxidativo. El aumento en la entrega de los ácidos grasos libres proviene de varias fuentes que incluyen el tejido adiposo resistente a la insulina, la lipogénesis intrahepática de novo y la grasa en la dieta que, cuando se combinan, son los principales mecanismos subyacentes a la acumulación de triglicéridos. Las hormonas intestinales, como las incretinas GIP y GLP-1, también parecen tener un profundo efecto sobre la glucosa hepática y el metabolismo de los lípidos, lo que aumenta la acumulación de grasa dentro de las células. Además, el desarrollo de la enfermedad del hígado graso también puede verse afectado por las bacterias intestinales, de modo que el microbioma intestinal se interrumpe a través de la desregulación inducida por la disbiosis de la función de la barrera endotelial intestinal que permite la translocación de componentes bacterianos que conducen a la inflamación hepática (Fig. 4).^(42,43,44)



Fuente: Benedict M, Zhang X. World J Hepatol. 2017;9(16):715-732; Bedossa P. Liver Int. 2017;37(suppl 1):85-89; Younossi ZM, *et al.* Hepatology. 2011;53(6):1874-1882.

Fig. 4 - Fisiopatología de la NASH.

A medida que la enfermedad progresa desde la esteatosis hasta la NASH, el riesgo de desarrollar fibrosis en etapa 2 o superior puede aumentar hasta 7 veces y parece ocurrir debido a una necroinflamación crónica no controlada. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la NASH no tiene que estar presente antes del desarrollo de la fibrosis, ya que recientemente se ha determinado que es la presencia de la fibrosis y no de la esteatohepatitis, la que está asociada con un mayor riesgo de mortalidad.⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾

Los macrófagos y los factores humorales, como las adipocinas y las citocinas, también parecen tomar parte en la inflamación de los tejidos adiposos periféricos que desencadenan una cascada de eventos que pueden conducir a NASH o fibrosis. La NASH también parece tener un centro epigenético que permitirá la expresión génica y la variación fenotípica no causada por cambios en la secuencia de ADN, sino que permite que cualquier alteración como resultado de una exposición ambiental afecte la división celular del linaje de tal manera que cuando una fibrosis se expone a estímulos, la NASH tiene más probabilidades de progresar rápidamente. La teoría del centro epigenético también ayuda a explicar por qué la dieta y especialmente las dietas altas en ácidos grasos omega-6 y carbohidratos, principalmente fructosa, desempeñan un papel tan importante en la progresión de NAFLD a

NASH y a fibrosis.⁽⁴⁹⁾ Finalmente, los estudios han demostrado que los polimorfismos de varios genes candidatos, incluidos los que codifican proteínas inmunorreguladoras, las citocinas proinflamatorias y los factores fibrogénicos, parecen influir en la aparición de NASH y el desarrollo de fibrosis hepática. De particular importancia son las variaciones del gen PNPLA3 que parecen estar asociadas con la gravedad histológica de la NASH.^(50,51,52)

Al agregar complejidad al tratar de entender la fisiopatología de la NASH es que la NASH puede retroceder. Recientemente, un panel de expertos publicó una declaración consensuada que aborda la resolución de la NASH, que es la desaparición de los globos de hepatocitos y la desaparición de la inflamación lobular o, al menos, que solo quede una inflamación lobular mínima. Como tal, es esta definición la que ahora se está utilizando como resultado regulatorio en varios grandes estudios, internacionales, de fase III y ensayos terapéuticos recientes.

Tratamiento

Actualmente, no hay disponibles intervenciones farmacéuticas aprobadas para tratar la NASH. Por lo tanto, perder peso (al menos el 10 % del peso corporal) a través de la dieta y el ejercicio es el objetivo del tratamiento, donde la dieta y el ejercicio siguen siendo la piedra angular para lograr este objetivo.⁽⁵³⁾ Sin embargo, incluso en esta área, hay muchos estudios en curso para cuantificar en qué consiste una dieta saludable, cuánto y qué tipo de ejercicio se necesita, ¿puede una persona hacer solo ejercicio para perder peso o necesita dieta y ejercicio? La mejor combinación es cómo motivar a las personas a perder peso y luego mantener su pérdida de peso. Hasta que se respondan estas preguntas, la tasa de éxito de este enfoque seguirá siendo muy baja. Otras intervenciones que se han discutido como agentes de tratamiento entre las organizaciones profesionales incluyen agentes hipoglucemiantes orales (medicamentos sensibilizadores a la insulina), vitamina E, agentes hipolipemiantes y cirugía bariátrica. Todo lo cual parece tener cierta capacidad para tratar la NAFLD (véase la Fig. 4).^(54,55,56,57)

Teniendo en cuenta de esto, actualmente se está realizando una intensa investigación para encontrar un agente farmacéutico que trate la inhibición de la fibrogénesis y el desarrollo de la cirrosis. En este momento, muchos de los ensayos se dirigen a áreas potenciales en el

desarrollo de la fibrinogénesis que incluyen: receptores de quimiocinas 2 y 5, proteína galectina-3; receptor 4 tipo toll, factor de crecimiento de fibroblastos 19, receptor betaselectivo de la hormona tiroidea, quinasa reguladora de la señal de apoptosis 1 (ASK-1), acetilcoenzima A carboxilasa, receptor farnesoide X e inflamasomas.⁽⁵⁴⁾

Sin embargo, queda trabajo para comprender mejor los factores de riesgo no modificables relacionados con las variaciones genéticas y epigenéticas asociadas con NAFLD para cada etnia. Es necesario una mejor apreciación y comprensión de las diferencias étnicas y las razones por las cuales se agregará la información necesaria sobre la mejor manera de tratar la NAFLD a través de intervenciones ambientales, culturales y farmacológicas.⁽⁵⁸⁾

Resultados informados por el paciente

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un resultado importante relacionado con el paciente. La CVRS es un concepto multidimensional que incluye cuentas autoinformadas de la influencia de la salud, el medioambiente, la libertad, la economía, así como aspectos de la cultura, los valores y la espiritualidad en el bienestar de un individuo.⁽⁵⁹⁾

La CVRS se ha convertido en una medida obligatoria en estudios de investigación intervencionistas.⁽⁵⁹⁾ Con ese fin, el trabajo ha continuado tratando de comprender el impacto de la NAFLD y NASH en la CVRS de una persona. Dado que la CVRS no se puede medir directamente, se estima utilizando instrumentos o cuestionarios validados que se dividen en medidas generales (instrumentos genéricos) e instrumentos específicos de la enfermedad.^(60,61,62,63,64,65,66,67) Las dos herramientas de CVRS más utilizadas en pacientes con enfermedad hepática son las herramientas genéricas Short Form-36 v2 y la herramienta específica de la enfermedad: Cuestionario de enfermedad hepática crónica (CLDQ).^(61,62) Recientemente, el CLDQ fue diseñado específicamente para medir la CVRS en pacientes con NAFLD y con NASH (CLDQ-NAFLD y CLDQ-NASH). Ambas herramientas han sido validadas.^(60,67)

La CVRS se ha convertido hoy en día en una medida obligatoria en estudios de investigación de intervención.⁽⁵⁹⁾ Los estudios realizados en pacientes con NAFLD han encontrado que informan una CVRS más baja que aquellos sin NAFLD, especialmente en su funcionamiento físico. Los pacientes con NAFLD también informan tasas más altas de depresión en

comparación con aquellos con depresión. En un pequeño estudio de pacientes con NASH, los investigadores encontraron que tanto los dominios de funcionamiento de salud física como mental eran significativamente más bajos para aquellos con NASH que los controles de edad y género.

Recientemente se informaron los resultados de la CVRS para pacientes (n = 1667 pacientes) con NASH y fibrosis puente o con cirrosis compensada (puntajes de metavir, F3 o F4) que se inscribieron en los ensayos STELLAR de fase III de selonsertib. El selonsertib es un inhibidor de ASK-1 cuyo objetivo era reducir al menos una etapa de fibrosis sin empeorar la NASH. La CVRS se midió utilizando el SF-36 y el CLDQ-NASH. Los investigadores encontraron que las puntuaciones medias relacionadas con la salud física eran significativamente más bajas que las de la población general y que los pacientes con cirrosis tenían las mayores reducciones de puntuación en el 75 % de los dominios de CVRS, mientras que aquellos con fibrosis F3 tenían reducciones de puntuación en el 50 % de los dominios de CVRS. En el análisis de regresión multivariante, los factores asociados independientemente con puntuaciones más bajas de CVRS fueron cirrosis, sexo femenino, mayor índice de masa corporal, antecedentes de tabaquismo, diabetes u otras comorbilidades.⁽⁶⁹⁾

Carga económica de NASH

La NASH conlleva una carga económica que recientemente se ha cuantificado hasta cierto punto. Se realizó un análisis económico formal para Estados Unidos y Europa (Alemania, Francia, Italia y Reino Unido) utilizando el modelo de Markov para estimar la carga clínica y económica de NAFLD. A los pacientes con NAFLD se les permitió realizar la transición entre nueve etapas diferentes de la enfermedad, que incluían NAFL, NASH, fibrosis NASH, cirrosis compensada con NASH, cirrosis descompensada con NASH, carcinoma hepatocelular, trasplante de hígado, trasplante posterior al hígado y muerte. Para los Estados Unidos, el modelo estimó que 64 millones de personas tenían NAFLD, lo que resultó en un posible costo médico directo anual de aproximadamente \$ 103 mil millones (\$ 1613 por paciente). En Europa, se estimó que aproximadamente 52 millones de personas tenían NAFLD con un costo anual de aproximadamente € 35 mil millones (de € 354 a € 1163 por paciente). El modelo estimó que dentro de los EE. UU., alrededor de 3-4 millones de

pacientes con mayor riesgo de progresión tenían EHNA y fibrosis, que sumaron un gasto anual de \$ 10-15 mil millones.⁽⁷²⁾

Otro estudio de modelado realizado para los pacientes en los EE. UU. con NASH y NASH avanzado utilizó siete estados de salud diferentes. Los insumos de costos para el modelo provienen del Programa de tarifas del Centro de Servicios de Medicare y Medicaid 2017, y los datos publicados incluyeron pacientes hospitalizados, ambulatorios, servicios profesionales, departamento de emergencias y costos de medicamentos. Todos los costos futuros se descontaron a una tasa anual del 3 %. Utilizando estas entradas del modelo, se estimó que 6,65 millones de adultos (mayores de 18 años) tenían EHNA en los EE. UU. con aproximadamente 232 000 casos nuevos (incidentes) en 2017. Ese año, los costos de por vida para todos los pacientes con EHNA en los EE. UU. fueron de \$ 222,6 mil millones, mientras que el costo para la población con NASH avanzado fue de \$ 95,4 mil millones.⁽⁷³⁾

Conclusiones

En resumen, aunque nuestra comprensión de la NASH ha recorrido un largo camino en unos pocos años, todavía faltan datos para responder muchas preguntas sin respuesta, como cuál es la verdadera tasa de progresión a NASH, quién progresará a NASH, quién no progresará, cómo afecta la NASH la productividad laboral y las actividades de finalización de la vida diaria, qué tratamientos actuales proporcionan el beneficio a más largo plazo y si deberíamos examinar a todos los pacientes para detectar NAFLD y NASH o detectar el carcinoma hepatocelular de NASH. Un grupo de investigadores y varias organizaciones profesionales han intentado abordar muchas de estas preguntas. Sin embargo, hasta que se recopilen más datos de muchas poblaciones diversas, continuaremos sin las respuestas completas a estas preguntas. Por lo tanto, sugerimos que los esfuerzos enfocados para los médicos e investigadores se dirijan a la recopilación de datos de cabecera en colaboración con el Registro Global NASH para proporcionar respuestas sólidas y base de datos del mundo real.

Referencias bibliográficas

1. Estep M, Mehta R, Bratthauer G, Alaparhi L, Monge F, Ali S, *et al.* Hepatic sonic hedgehog protein expression measured by computer assisted morphometry significantly correlates with

features of non-alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2019 Feb 11;19(1):27. doi: [10.1186/s12876-019-0951-y](https://doi.org/10.1186/s12876-019-0951-y)

2. Younossi, Zobair *et al.* Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 17, Issue 4, 748-755.e

3. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, *et al.* The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data from the Simtuzumab Trials. *Hepatology.* 2019 Apr 16. doi: [10.1002/hep.30664](https://doi.org/10.1002/hep.30664).

4. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Henry L, Loomba R, Makhlof H, Goodman Z. Nonalcoholic steatofibrosis independently predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Commun.* 2017 Jun 6;1(5):421-428. doi: [10.1002/hep4.1054](https://doi.org/10.1002/hep4.1054). eCollection 2017 Jul

5. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M., *et al.* Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol.* 2017;67(06):1265-1273.

6. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, Golabi P, Mishra A, Rafiq N, Henry L. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut.* 2019 Jul 31. pii: [gutjnl-2019-318813](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318813). doi: [10.1136/gutjnl-2019-318813](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318813). [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31366455.

7. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology.* 2011;141(04):1249-1253.

8. Reig M, Gambato M, Man NK, Roberts JP, Victor D, Orci LA, Toso C. Should Patients with NAFLD/NASH Be Surveyed for HCC? *Transplantation.* 2019 Jan;103(1):39-44.

9. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation.* 2019 Jan;103(1):22-27.

10. Castera, L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1264-1281.

11. Vilar-Gomez E, and Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.* 2018;68:305-315.

12. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM *et al.* Diagnostic modalities for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and associated fibrosis. *Hepatology.* 2018;68:349-360.

13. Golabi P, Sayiner M, Fazel Y, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Current complications and challenges in nonalcoholic steatohepatitis screening and diagnosis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;10(1):63-71.
14. 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 Jul;64(1):73-84.
15. Kanwal F, Kramer JR, Duan Z, Yu X, White D, El-Serag HB. Trends in the Burden of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a United States Cohort of Veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;14(2):301-8.e1-2. doi: [10.1016/j.cgh.2015.08.010](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.010). Epub 2015 Aug 17.
16. Kim D, Kim W, Adejumo AC, Cholankeril G, Tighe SP, Wong RJ, Gonzalez SA, *et al*. Race/ethnicity-based temporal changes in prevalence of NAFLD-related advanced fibrosis in the United States, 2005-2016. *Hepatology Int*. 2019 Mar;13(2):205-213.
17. Pedrosa M, Balp M, Janssens N, Lopez P, Mckenna S, Chatterjee S, *et al*. Global Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): Findings from a Targeted Literature Review. *Value in Health* 2018. 21: S1–S268.
18. Bedossa P, FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018; 60: 565.
19. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, *et al*. Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients with Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD. *Diabetes Care*. 2015 Jul;38(7):1347-55.
20. Younossi ZM, Golabi P, Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, *et al*. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2019;71(4):793-801.
21. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K, Lopez R, Akras Z, Zein N, *et al*. Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis-Associated Cirrhosis in the United States: An Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Am J Gastroenterol*. 2017 Apr;112(4):581-587.
22. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, *et al*. 2018. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *Journal of Hepatology* 69(4):896-904.
23. Estes C, Razavi H, Loomba R, *et al*. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-335.

24. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2018;15(1):11.
25. Vernon G, Baranova A, Younossi Z. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary Pharmacology Therapeutics.* 2011;34(3):274-85.
26. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2013;10(6):330.
27. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, *et al.* Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet.* 2018;391(10120):541-51.
28. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Friedman S, *et al.* Improvement in liver histology due to lifestyle modification is independently associated with improved kidney function in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & Therapeutics.* 2017;45(2):332-44.
29. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Journal of the American Medicinal Association.* 2015;313(22):2263-73.
30. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology.* 2016;9(2):65-90.
31. Yılmaz Y, Kani HT, Demirtaş CÖ, Kaya E, Sapmaz AF, Qutranji L, *et al.* Growing burden of nonalcoholic fatty liver disease in Turkey: A single-center experience. *Turk J Gastroenterol.* 2019 Jul 1. doi: [10.5152/tjg.2019.19072](https://doi.org/10.5152/tjg.2019.19072). [Epub ahead of print]
32. Ooi GJ, Burton PR, Bayliss J, *et al.* Effect of Body Mass Index, Metabolic Health and Adipose Tissue Inflammation on the Severity of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Bariatric Surgical Patients: A Prospective Study. *Obes Surg.* 2019;29:99-108.
33. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, *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 Oct;69(4):896-904.
34. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):123-133.

35. Alswat K, Aljumah AA, Sanai FM, Abaalkhail F, Alghamdi M, Al Hamoudi WK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease burden - Saudi Arabia and United Arab Emirates, 2017-2030. *Saudi J Gastroenterol.* 2018 Jul-Aug;24(4):211-219. doi: 10.4103/sjg.SJG_122_18.
36. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar;97(13):e0214 7.
37. Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C, Mishra A. In patients with nonalcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism.* 2013 Mar;62(3):352-60.
38. Golabi P, Paik J, Fukui N, Locklear CT, de Avilla L, Younossi ZM. Patients with Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease Are Metabolically Abnormal and Have a Higher Risk for Mortality. *Clin Diabetes.* 2019 Jan;37(1):65-72.
39. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, Srishord M. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore).* 2012 Nov;91(6):319-27.
40. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, *et al.* The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1260-70.
41. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388–1393.
42. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2018 Feb;22(1):23-37.
43. Marra FI, Lotersztajn S. Pathophysiology of NASH: perspectives for a targeted treatment. *Curr Pharm Des.* 2013;19(29):5250-69.
44. Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2019.76:1541-1558.
45. Hagström H, Elfwén O, Hultcrantz R, Stål P. Steatohepatitis Is Not Associated with an Increased Risk for Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology Research and Practice* 2018. Article ID 1942648
46. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing- steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *Journal of Hepatology.* 2015;62(5):1148-1155.

47. Adams LA, Sanderson S, Lindor SD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *Journal of Hepatology*. 2005;42(1):132-138.
48. Wong VS, Wong G, Choi PL, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59(7):969-974.
49. Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis —new insights into disease mechanisms. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013;10: 627-636.
50. Day CP. Genetic and environmental susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):255-60.
51. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, *et al*. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1209-17.
52. Marra F, Lotersztajn S. Pathophysiology of NASH: perspectives for a targeted treatment. *Curr Pharm Des*. 2013;19(29):5250-69.
53. Vlad Ratziu, Zachary Goodman, Arun Sanyal. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *Journal of Hepatology*. 2015;62(1):S65-S75.
54. Dibba P, Li AA, Perumpail BJ, John N, Sallam S, Shah ND, *et al*. Emerging Therapeutic Targets and Experimental Drugs for the Treatment of NAFLD. *Diseases*. 2018;6(83); doi:[10.3390/diseases6030083](https://doi.org/10.3390/diseases6030083)
55. Chitturi S, Wong VS, Chan WK, Wong GH, Wong SH, Sollano J *et al*. The Asia-pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017 —Part 2: Management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:86-98.
56. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55:2005-2023.
57. 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;67:328-357.
58. Szanto KB, Li J, Cordero P, Oben JA. Ethnic differences and heterogeneity in genetic and metabolic makeup contributing to nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Mar 19;12:357-367.

59. Center for Disease Control. Health Related Quality of Life. Obtained from the world wide web at: <https://www.cdc.gov/hrqol/index.htm>. Last accessed on 10/6/2019.
60. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Racila A, Lam B, Pham HT, Hunt S. A disease-specific quality of life instrument for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: CLDQ-NAFLD. *Liver Int.* 2017 Aug;37(8):1209-1218.
61. Ware JE, Kosinski M. Interpreting SF-36 summary health measures: a response. *Qual Life Res.* 2001;10(5):405-13; discussion 415-20.
62. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut.* 1999 Aug;45(2):295-300.
63. Webster K, Odom L, Peterman A, *et al.* The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire. *Quality of Life Research.* 1999;8(7):604.
64. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmaco Economics.* 1993;4:353-65.
65. Brooks R, Rabin R, de Charro F (eds.) The measurement and valuation of health status using EQ-5D: A European perspective. Evidence from the EuroQol BIOMED Research Programme. Kluwer Academic Publishers, The Netherlands; 2003.
66. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ.* 2002;21:271-292.
67. Younossi Z, Stepanova M, Younossi I, Racila A. Validation of Chronic Liver Disease Questionnaire-NASH (CLDQ-NASH) in Patients with Biopsy-Proven Non-alcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep;17(10):2093-2100.e3. doi: [10.1016/j.cgh.2019.01.001](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.01.001). Epub 2019 Jan 11.
68. Younossi ZM, Stepanova M, Lawitz E, Charlton M, Loomba R, Myers RP, Subramanian M, McHutchison JG, Goodman Z. Improvement of hepatic fibrosis and patient-reported outcomes in non-alcoholic steatohepatitis treated with selonsertib. *Liver Int.* 2018;Jan 27.
69. Younossi ZM, Stepanova M, Lawitz EJ, Reddy KR, Wai-Sun Wong V, *et al.* Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Experience Severe Impairment of Health-Related Quality of Life. *Am J Gastroenterol.* 2019 Oct;114(10):1636-1641.
70. Golabi P, Otgonsuren M, Cable R, Felix S, Koenig A, Sayiner M, Younossi ZM. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is associated with impairment of Health Related Quality

of Life (HRQOL). Health Qual Life Outcomes. 2016 Feb 9;14:18. doi: [10.1186/s12955-016-0420-z](https://doi.org/10.1186/s12955-016-0420-z)

71. Younossi I, Weinstein A, Stepanova M, Hunt S, Younossi ZM. Mental and Emotional Impairment in Patients with Hepatitis C is Related to Lower Work Productivity. Psychosomatics. 2016 Jan-Feb;57(1):82-8.

72. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, Racila A, Hunt S, Beckerman R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. Hepatology. 2016 Nov;64(5):1577-1586. doi: [10.1002/hep.28785](https://doi.org/10.1002/hep.28785). Epub 2016 Sep 26.

73. Younossi ZM, Tampi R, Priyadarshini M, Nader F, Younossi IM, Racila A. Burden of Illness and Economic Model for Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) in the United States. Hepatology [Internet]. 2018;0-1. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.30254>