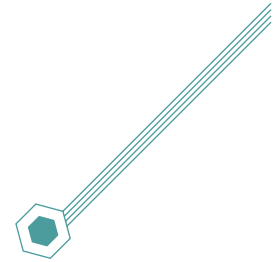


# La StéatoHépatite Non Alcoolique (NASH)

## L'essentiel en 2017



**S. TAHARBOUCHT,**  
Service de Médecine Interne,  
EPH El Biar, Alger.

### Résumé

La stéatohépatite non alcoolique ou NASH (*non alcoholic steatohepatitis*) est caractérisée par la présence d'une stéatose hépatique dépassant les 5% associée à une inflammation qui peut évoluer vers la cirrhose et ses complications. Décrite dans l'année 1980 par Ludwig et col, cette affection est actuellement une des premières causes d'hépatopathies chroniques au monde. De considérables avancées ont été réalisées dans la compréhension de sa physiopathologie, de son diagnostic non invasif même si la biopsie hépatique est encore indispensable pour sa confirmation, et également dans son traitement médicamenteux dont plusieurs essais sont en cours de réalisation.

**>>> Mots-clés :**

Stéatohépatite non alcoolique – NASH-NAFLD

### Abstract

Non-alcoholic steatohepatitis or NASH is characterized by a hepatic steatosis exceeding 5% associated with inflammation that can progress to cirrhosis and its complications. Described in 1980 by Ludwig and al, this condition is currently one of the leading causes of chronic liver diseases in the world. Considerable advances have been made in the understanding of its pathophysiology, its non-invasive diagnosis, although liver biopsy is still essential for its confirmation, and also in its drug treatment, several of which are currently being tested.

**>>> Key-words :**

Non alcoholic steatohepatitis - NASH-NAFLD

### Introduction :

Ludwig et collaborateurs l'avaient décrite pour la première fois en 1980 en observant des lésions histologiques d'hépatite alcoolique chez une vingtaine de patients qui n'étaient pas des consommateurs d'alcool<sup>(1)</sup>. Ils l'avaient baptisé stéatohépatite non alcoolique ou non alcoholic steatohepatitis (NASH). En fait, il s'agit d'une entité bien individualisée qui fait partie avec la stéatose pure, d'un groupe plus large d'affections plus connu sous l'acronyme NAFLD (*Non alcoholic fatty liver disease*). La NASH est caractérisée par la présence d'une stéatose hépatique supérieure à 5% associée à une inflammation qui peut évoluer vers la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Elle met ainsi en jeu le pronostic hépatique et vital du patient NAFLD. Quant à la stéatose pure, celle-ci est caractérisée par la présence d'une stéatose sans inflammation, son pronostic est généralement moins péjoratif que celui de la NASH.

### Épidémiologie :

La NAFLD est actuellement considérée comme un véritable problème de santé mondial. C'est l'une des premières causes d'hépatopathies chroniques dans le monde. Sa prévalence exacte n'est toujours pas bien précisée, elle varie selon la population d'étude et la méthode diagnostique utilisée. Selon les séries rapportées, sa prévalence dans la

population générale se situe entre 10 et 50%<sup>(2)</sup>. La prévalence de la NASH diffère également selon la population étudiée. Histologiquement prouvée, cette affection était retrouvée chez 43 à 55% des patients NAFLD avec cytolysse, chez 49% d'obèses morbides et chez 67% des cas d'hépatopathies chroniques incidentes<sup>(3)</sup>. Dans la population générale, principalement chez les donneurs de foie, sa prévalence était estimée entre 3% et 16% en Europe, et entre 6 % et 15% aux USA<sup>(3)</sup>. En Algérie, la prévalence de la NASH n'est pas connue. Dans un travail de thèse du docteur Chikhi, 1,2% des patients ayant eu un CHC, étaient liés à la NASH<sup>(4)</sup>.

### Physiopathologie :

La physiopathologie de la NASH n'est pas encore totalement élucidée. Néanmoins, plusieurs facteurs intervenant dans sa genèse ont été identifiés. Ces facteurs interagissent entre eux selon un modèle « multi Hit » proposé par Tilg et Moshen<sup>(5)</sup>.

La prédisposition génétique et l'insulinorésistance favorisent la formation de la stéatose, définie par l'infiltration d'au moins 5% des hépatocytes par des vacuoles lipidiques constituées en majorité par les triglycérides. Cette stéatose est le point central unissant la NASH à la stéatose simple. Elle peut résulter de l'afflux important d'acides gras libres (AGL) vers le foie, d'un excès de synthèse intra hépatique (de novo), d'un défaut d'oxydation ou d'un défaut de sécrétion des very low density lipoproteins (VLDL). Cet excès d'acides gras libres et les produits issus de la lipotoxicité (diacylglycerol, céramides), l'insulinorésistance, la dysfonction du tissu adipeux périphérique, et enfin le microbiote intestinal via les endotoxines bactériennes, peuvent intervenir dans l'activation et la production de cytokines pro inflammatoires<sup>(6)</sup>. C'est au cours de cette étape et avec le recrutement et l'activation de cellules immunitaires, que se passe la progression de la stéatose simple à la stéatohépatite.

L'inflammation est la principale caractéristique pathologique de la NASH. Néanmoins, environ 20% à 30% des stéatoses simples peuvent évoluer vers la NASH<sup>(5,7-10)</sup> et cette inflammation peut parfois précéder la stéatose dans certains cas<sup>(11)</sup>.

### Diagnostic de la NASH :

Sur le plan clinique, le patient NAFLD est souvent asymptomatique ou peut parfois présenter des symptômes non spécifiques tels une asthénie et ou une pesanteur de l'hypochondre droit, son diagnostic est fréquemment posé fortuitement ou au décours d'une complication hépatique.

Le bilan hépatique peut être normal ou perturbé (cytolysse modérée, les phosphatases alcalines (PAL) et ou les gamma-glutamyl transférases (GGT) peuvent s'élever) aussi bien dans la NASH que dans la stéatose simple.

Le recours à la biopsie hépatique est à l'heure actuelle le seul moyen pour confirmer le diagnostic de la NASH. Cet examen invasif n'est pas dénué de désavantages : une mortalité estimée entre 0 à 3,3 décès pour 10.000 biopsies<sup>(12)</sup>, des erreurs d'échantillonnage et une variabilité inter observateurs lors de son interprétation<sup>(13)</sup>.

Les explorations morphologiques conventionnelles telles l'échographie, la tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent seulement d'identifier la surcharge graisseuse (stéatose) mais sans pouvoir différencier la NASH de la stéatose simple. Ces dernières années, des méthodes non invasives ont été développées pour prédire la NASH. Il s'agit principalement de scores établis à partir de données cliniques et ou biologiques (tableau 1)<sup>(14)</sup>.

Cependant, aucune de ces méthodes n'a pu remplacer la biopsie hépatique qui reste le gold standard du diagnostic.

Scores	Variables incluses
HAIR score	Hypertension, Aspartate aminotransférase, Insuline Résistance
NASH predictive index(NPI)	Âge, le sexe féminin, BMI, homeostatic model assessment (HOMA), log (aspartate aminotransférase (ASAT) x ALAT)
NASH test	Âge, sexe, poids, taille, cholestérol, triglycérides, α2 macroglobuline, apolipoprotéineA1, haptoglobine, gamma glutamyl transférase (GGT), ALAT, ASAT et bilirubine.
NASH score	PNPL3 génotype, ASAT et insulinémie.

Tableau 1 : Les principaux scores prédictifs de la NASH<sup>(14)</sup>

Il existe également des méthodes non invasives permettant le diagnostic indirect de la fibrose hépatique. Certaines de ces méthodes se basent sur des paramètres cliniques et biologiques qui sont regroupés dans le

tableau 2, d'autres se basent sur un principe radiologique, celui de la vitesse de propagation des ondes de cisaillement élastiques à travers le tissu hépatique (élastographie) (Tableau 3).

Marqueurs de la fibrose hépatique	Paramètres	Interprétation
Ratio ASAT/ALAT	Les transaminases	>1 = fibrose avancée
Le BARD score	BMI $\geq 28$ = 1 point, ASAT/ALAT $\geq 0,8$ = 2 points, Diabète = 1 point	Score >2 Valeur prédictive négative
Le FIB4 index	Âge, plaquettes, ALAT et ASAT	Un score < 1,30 Valeur prédictive négative Son calcul : <a href="http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/">http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/</a>
NAFLD Fibrosis score	Âge, intolérance au glucose/diabète, BMI, plaquettes, albumine, ratio ASAT/ALAT)	Un score $\leq 1,455$ = absence de fibrose avancée (F0-F2) Un score > 0,675 = fibrose avancée (F3-F4) Son calcul : <a href="http://naflscore.com/">http://naflscore.com/</a>
L'European Liver Fibrosis (ELF) :	L'acide hyaluronique, le tissu <i>inhibitor of métalloprotéinase 1</i> et l' <i>aminoterminal peptide of procollagen III</i> .	A une valeur prédictive d'une fibrose avancée
Le FibroTest	A2-macroglobulin, Haptoglobine, Apolipoprotéine A1, Gamma-glutamyl transpeptidase, <i>total bilirubin</i>	Sensibilité 88% Score de 0 à 1

Tableau 2 : Les principales investigations non invasives de la fibrose hépatique

### Le fibroscan® :

Son principe repose sur l'estimation de la vitesse avec laquelle se propagent les ondes de cisaillement élastiques à travers le tissu hépatique. Il est disponible avec 3 types de sondes, Small (S) pour l'enfant, medium (M) et extra large (XL) pour l'adulte.

Figure 1 : Fibroscan® avec les différentes sondes disponibles  
Source images : <https://www.echosens.com/fr/fibroscan/>



**L'élastographie** intégrée à l'échographie ou ARFI (acoustic radiation force impulse) <sup>(15)</sup>



Figure 2. Elastographe de marque siemens Acuson S2000.

**L'élastographie par résonance magnétique (ERM)**

Sa performance diagnostique pour la fibrose avancée est excellente (sensibilité 85 %, spécificité 92%).

**Anatomopathologie :**

Malgré son caractère invasif, la biopsie hépatique est à l'heure actuelle l'examen de référence pour le diagnostic de la NASH. Elle permet à la fois d'identifier les principales lésions histologiques de la NASH : une stéatose supérieure à 5% des hépatocytes à prédominance macro vacuolaire, des foyers nécrotico inflammatoires à cellules mononuclées ou à polynucléaires, une ballonnisation des hépatocytes avec ou sans corps de Mallory et une fibrose peri-sinusoidale, mais également d'évaluer la sévérité de l'atteinte. Le score SAF (*Stéatosis activity fibrose*) est le plus récent des scores histologiques disponibles pour la NASH. Il combine l'évaluation des trois principales lésions de la NASH, le degré de stéatose (S), l'activité (A) selon la classification NAFLD Activity score (NAS) proposée par la NASH Clinical Research Network (NASH CRN), et l'inflammation et fibrose (F) selon Kleiner et al. (Tableau 3).

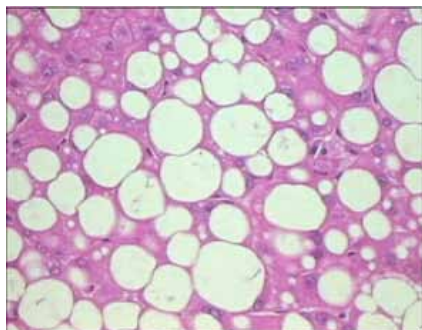


Figure 3 : Stéatose macro vacuolaire (Source : <http://jcp.bmj.com/content/jclinpath>.)

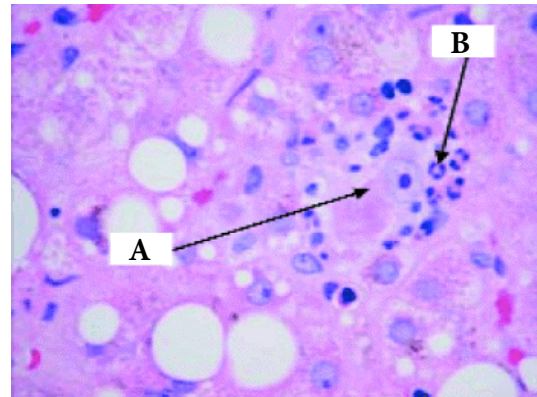


Figure 4 : Ballonnisation hépatocytaire. A : ballonnisation hépatocytaire B : Polynucléaires. (Source : <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/art>.)

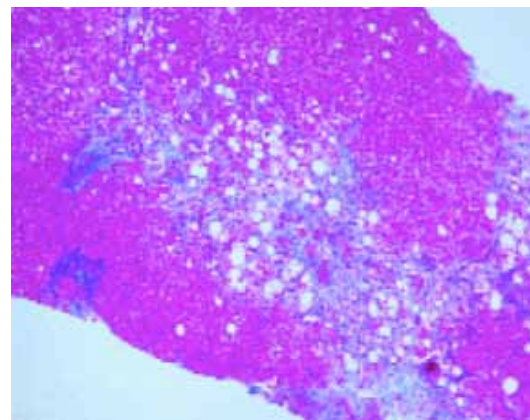


Figure 5 : Fibrose perisinusoidale. (Source : <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/art>)

Stéatose	Activité % NAS (NASH-CRN)	Fibrose Kleiner et al.
0-3	0-8	0-4
<b>0</b> : < 5 %	<b>Stéatose</b> : 0-3	<b>0</b> : normal
<b>1</b> : 5-33 %	<b>+ Ballonnisation</b> : 0-2	<b>1</b> : central (1a, b), portal (1c)
<b>2</b> : 34-66 %	<b>+ Inflammation</b> : 0-3	<b>2</b> : central + portal
<b>3</b> : 67-100 %	<b>3</b> : septa fibreux	<b>4</b> : cirrhose

Tableau 3 : Score SAF

**Traitement :**

**I. L'hygiène de vie :**

La combinaison d'une alimentation saine et d'une activité physique régulière constitue à l'heure actuelle la pierre angulaire de la prise en charge du patient NASH. Elle a pour objectif principal de faire baisser progressivement le poids du patient NASH en surpoids. En effet,

des études ont montré qu'une modification du style de vie chez des patients NASH qui s'accompagnent d'une perte de poids modérée (entre 5 à 10%) était corrélée positivement à l'amélioration du score NAS et des lésions histologiques<sup>(15,16)</sup>. Par contre, une baisse importante ou trop rapide du poids pourrait aggraver les lésions inflammatoires et la fibrose portale<sup>(17)</sup>.

Pour atteindre ces objectifs, Il est recommandé de suivre un régime hypocalorique (1.200 Kcal par jour initialement voire 600 à 800 Kcal par jour si les objectifs ne sont pas atteints) en réduisant l'apport quotidien en carbohydrates à moins de 100g, les lipides à moins de 10g et les protéines entre 45-100 g, et une activité physique régulière (150 à 200mn par semaine) d'intensité modérée (par exemple : marche rapide, vélo d'appartement, aérobic...)<sup>(18)</sup>. Néanmoins, cette hygiène de vie doit être adaptée selon la présence d'un diabète sucré, de maladie cardiovasculaire et/ou de dyslipidémie.

## II. Correction des facteurs métaboliques associés à la NASH :

Le recours aux médicaments si échec des règles hygiéno-diététiques des différents facteurs métaboliques associés à la NASH (diabète, dyslipidémie et/ou de l'HTA), doit faire privilégier les moins hépatotoxiques.

## III. Le traitement médicamenteux de la NASH :

Il est réservé essentiellement aux formes de NASH progressive (fibrose en pont et cirrhose), les formes actives avec des lésions nécrotico inflammatoires importantes et enfin, les formes de NASH peu actives mais avec des facteurs de risque de fibrose progressive (tableau 4)<sup>(18)</sup>.

### Facteurs de risque de progression de la fibrose chez le patient NASH

Age >50 ans  
Diabète de type 2  
Un syndrome métabolique  
Elévation des ALAT

Tableau 4.

(NASH : non alcoholic steatohepatitis, ALAT : Alanine amino transferase).

Dans le tableau 5, figurent les principaux médicaments utilisés et leurs effets sur la NASH, et dans le tableau 6 les médicaments qui sont en cours d'expérimentation. Néanmoins, aucun de ces médicaments n'a encore eu d'AMM pour le traitement de la NASH. La quête d'une molécule ou d'une combinaison de molécules efficaces à la fois sur la stéatose, l'inflammation et la fibrose, est toujours en cours. Cette difficulté est liée à la multiplicité et complexité des facteurs intervenant dans la physiopathologie de la NASH.

Option thérapeutique	Mécanisme	Effets sur la NASH
Les insulino-sensibilisateurs  - Metformine  - Thiazolidinediones ou glitazones (pioglitazone, rosiglitazone.)  Nouveaux antidiabétiques : - Les analogues GLP1 (Liraglutide)	Agissent contre l'insulinorésistance  Incrétine intestinale améliore l'homéostasie glycémique	Améliore les paramètres glucido lipidiques mais pas d'effet sur les transaminases ni l'histologie hépatique <sup>(20)</sup> Réduisent les ALAT, la stéatose, les lésions nécrotico- inflammatoires mais pas la fibrose <sup>(21)</sup> .  N'a pas d'AMM pour cette indication. Une seule étude avec petit effectif (52 patients) a démontré une disparition des lésions histologiques de la NASH <sup>(22)</sup> .
Clofibrate, atorvastatine	Correction des paramètres lipidiques	Pas d'effet démontré sur les lésions de NASH
Acide ursodesoxycolique (AUDC)	Action anti TNF $\alpha$ , réduit l'insulinorésistance et possible action sur le stress oxydatif	Résultats non concluants de la plupart des études contrôlées <sup>(18)</sup>
$\alpha$ Tocophérol (vitamine E)	Anti oxydant	Essai PIVENS : la vit E a amélioré la stéatose, l'inflammation et la ballonisation dans la NASH <sup>(21)</sup> . Recommandée en cas de fibrose avancée chez les non diabétiques <sup>(18)</sup> .
Les produits amaigrissants (à base de plantes ou autres)	Perte de poids	Non approuvés par les sociétés savantes américaines et européennes

Tableau 5 : Tableau non exhaustif des médicaments utilisés dans la NASH<sup>(19)</sup> (NASH : non-alcoholic steatohepatitis ; ALAT : Alanine Amino Transférase).

Molécule	Mécanisme d'action	Développement	Effets
<i>Obeticholic acid</i>	Agoniste FXR	Phase IIb, III	Améliore le NAS score et la fibrose
Elafibranor	Agoniste PPAR $\alpha$ / $\delta$	Phase IIb	Améliore, la stéatose, l'inflammation et la fibrose
GS-9674	Agoniste sélectif du récepteur FXR	Phase IIa	Etude en cours : réduit les transaminases, la stéatose et la fibrose
Volixibat	Inhibiteur de l'ASBT	Phase IIa	Améliore le contrôle glycémique. Réduit le taux des TG intra hépatiques et la cholestérolémie chez la souris.
BMS-986036	Analogue du <i>Fibroblast growth factor 21</i>	Phase IIa	Réduit les TG intra hépatique, les ALAT et améliore le score NAS
Emricasan	Inhibiteur de la caspase (apoptose)	Phase IIb	Améliore le NAS score et la fibrose
Cenicriviroc	Anti inflammatoire (inhibiteur de cytokine)	Phase IIb, III	Histologie : l'objectif principal de l'étude n'a pas été atteint. Néanmoins, il réduit la fibrose.
IMM-124e	Microbiote : IgG bovine extraite du colostrum	Phase IIa	Améliore les ALAT et l'intolérance au glucose.
GR-MD-02	Anti fibrose	Phase IIa, IIb	Réduit l'acide hyaluronique chez la souris.

Tableau 6 : Quelques molécules en cours d'expérimentation <sup>(23)</sup>

(NASH, non-alcoholic steatohepatitis; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor FXR, farnesoid X receptor; ALAT : Alanine Amino Transférase; ASBT: apical sodium dependent bile acid transporter; NAS : nafld activity score).

## La chirurgie bariatrique :

Il s'agit d'une option réservée essentiellement aux patients ayant une obésité morbide après avoir épuisé toutes les autres ressources thérapeutiques en raison des complications éventuelles de cette chirurgie (sténose, ulcères, hernies, dumping syndrome, désordres nutritionnels...etc.) <sup>(24,25)</sup>.

Aucun essai randomisé n'a étudié les effets de la chirurgie bariatrique sur la NAFLD.

Les données de la littérature à ce sujet sont issues principalement d'études rétrospectives et des séries de cas qui toutes, ont montré un bénéfice de la chirurgie bariatrique sur la baisse du poids, la résolution de la NASH et de la fibrose <sup>(26,27)</sup>.

Dans une étude française sur 109 patients obèses avec

NASH (prouvée histologiquement) ayant subi une chirurgie bariatrique entre 1999 et 2013 ; il y avait une résolution de la NASH chez 85% d'entre eux après une année post chirurgie. La fibrose hépatique était réduite chez 33,8% de ces patients <sup>(28)</sup>.

## L'endoscopie bariatrique :

Il s'agit de nouvelles techniques qui n'ont pas encore été bien évaluées dans la NASH.

La mise en place d'un ballon intra-gastrique chez les patients obèses, a permis une baisse du poids de 14,7 kg (méta-analyse de 15 études soit 3.608 patients)<sup>(29)</sup>. Néanmoins, quelques effets secondaires ont été rapportés, des nausées-vomissements, érosions et ulcères, dégonflement et migration du ballon, perforation, déshydratation ... etc.<sup>(19)</sup>

## Conclusion :

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) fait partie du spectre large des stéatopathies métaboliques ou NAFLD (non alcoholic fatty liver disease), son principal risque est l'évolution vers la cirrhose et/ou le cancer hépatocellulaire (CHC). C'est une pathologie qui reste encore sous diagnostiquée en raison de l'absence de moyens diagnostiques non invasifs fiables qui pourraient un jour remplacer la biopsie hépatique pour confirmer son diagnostic. Le progrès enregistré dans la compréhension de sa physiopathologie multifactorielle et complexe, a permis de lancer plusieurs essais cliniques à la quête d'un traitement médicamenteux efficace.

## Bibliographie

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic proceedings*. 1980;55(7):434-8.
- Hashimoto E, Tokushige K, Ludwig J. Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2015;45(1):20-8.
- Puoti C, Elmo MG, Ceccarelli D, et al. Liver steatosis: The new epidemic of the Third Millennium. Benign liver state or silent killer? *European journal of internal medicine*. 2017.
- Chikhi y. Aspects anatomocliniques et évolutifs des carcinomes hépatocellulaires [médecine]: Alger; 2016.
- Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-46.
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: clinical and experimental*. 2016.
- Levene AP, Goldin RD. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. *Histopathology*. 2012;61(2):141-52.
- Macaluso FS, Maida M, Petta S. Genetic background in nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2015;21(39):11088-111.
- Schattenberg JM, Schuppan D. Nonalcoholic steatohepatitis: the therapeutic challenge of a global epidemic. *Current opinion in lipidology*. 2011;22(6):479-88.
- Zhang X-Q, Xu C-F, Yu C-H, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(7):1768-76.
- Liu W, Baker RD, Bhatia T, et al. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2016;73(10):1969-87.
- <Ponction-Biopsie-Hépatique.pdf>.
- Bedossa P. Current histological classification of NAFLD:

strength and limitations. *Hepatology international*. 2013;7 Suppl 2:765-70.

- Alkhoury N, Feldstein AE. Noninvasive Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Are We There Yet? *Metabolism: clinical and experimental*.
- Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(1):121-9.
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78.e5; quiz e14-5.
- Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, et al. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *Journal of hepatology*. 1991;12(2):224-9.
- European Association for the Study of the Liver . Electronic address eee, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2016.
- Issa D, Wattacheril J, Sanyal AJ. Treatment options for nonalcoholic steatohepatitis - a safety evaluation. *Expert opinion on drug safety*. 2017;16(8):903-13.
- Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(7):853-60.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(18):1675-85.
- Armstrong MJ, Barton D, Gaunt P, et al. Liraglutide efficacy and action in non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): study protocol for a phase II multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial. *BMJ open*. 2013;3(11):e003995.
- Townsend SA, Newsome PN. Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;46(5):494-507.
- Lalor PF, Tucker ON, Szomstein S, et al. Complications after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2008;4(1):33-8.
- Higa KD, Boone KB, Ho T. Complications of the laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 1,040 patients--what have we learned? *Obesity surgery*. 2000;10(6):509-13.
- Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance? *Journal of obesity*. 2013;2013:839275.
- de Almeida SR, Rocha PR, Sanches MD, et al. Roux-en-Y gastric bypass improves the nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of morbid obesity. *Obesity surgery*. 2006;16(3):270-8.
- Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-88; quiz e15-6.
- Imaz I, Martinez-Cervell C, Garcia-Alvarez EE, et al. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. A meta-analysis. *Obesity surgery*. 2008;18(7):841-6.