



Quelle place pour la chirurgie bariatrique dans le traitement de la stéatohépatite non alcoolique ?

Line Carolle Ntandjawandji, Gregory Baud, Guillaume Lassailly

► To cite this version:

Line Carolle Ntandjawandji, Gregory Baud, Guillaume Lassailly. Quelle place pour la chirurgie bariatrique dans le traitement de la stéatohépatite non alcoolique ?. La Presse Médicale, 2019, 48, pp.1502 - 1506. <10.1016/j.lpm.2019.09.016>. <hal-03488814>

HAL Id: hal-03488814

<https://hal.science/hal-03488814v1>

Submitted on 21 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Quelle place pour la chirurgie bariatrique dans le traitement de la stéatohépatite non alcoolique ?

Line Carolle Ntandja Wandji¹, Gregory Baud^{2,3}, Guillaume Lassailly^{1,4}

1. Service des maladies de l'appareil digestif, hôpital Huriez, CHU de Lille, Université de Lille, France.
2. Service de chirurgie générale et endocrinienne, hôpital Huriez, CHU de Lille, Université de Lille, France
3. U1011, EGID, INSERM, Université de Lille, France.
4. U995, LIRIC, INSERM, Université de Lille, France.

Corresponding author :

Dr. Guillaume Lassailly

Service de maladie de l'appareil digestif

Hôpital Huriez, CHU de Lille

2 rue Michel Polonovski

59037 Lille Cedex, France

Tel : 03.20.44.53.21.

Courriel : guillaume.lassailly@chru-lille.fr

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Points Forts

- La chirurgie bariatrique est indiquée en cas d'IMC ≥ 35 kg/m² et de stéatohépatite associée.
- La chirurgie bariatrique induit 80% de rémission de la NASH à 1 an.
- La chirurgie bariatrique est associée à une faible morbi-mortalité sous réserve d'une évaluation pré-opératoire exhaustive et de l'éducation thérapeutique du patient.
- La chirurgie bariatrique est contre indiquée chez le patient ayant une cirrhose.
- Des données à long terme sont nécessaires pour déterminer le risque de récurrence de la NASH.
- L'extension des indications de la chirurgie bariatrique aux sujets avec un IMC inférieur à 35 kg/m² nécessitera les résultats des études randomisées.

Key points

- Bariatric surgery is indicated for patients with BMI ≥ 35 kg / m² and associated steatohepatitis.
- Bariatric surgery induces NASH disappearance for nearly 80% of patients after 1 year of follow up.
- Bariatric surgery is associated with low morbidity and mortality if patients are well selected.
- Bariatric surgery is contraindicated in patients with cirrhosis.
- Long-term data are needed to determine the risk of recurrence of NASH.
- The extension of indications for bariatric surgery to patients with BMI less than 35 kg / m² will depend on the results of randomized trials.

INTRODUCTION

L'explosion de l'incidence du diabète et de l'obésité depuis la fin des années 1980 est à l'origine de l'émergence progressive de la stéatopathie dysmétabolique ou NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). Au sein du spectre nosologique de la NAFLD, la NASH représente la forme inflammatoire et est le principal facteur de risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications (1-). Sa définition est histologique et repose sur l'association de plusieurs signes dont les 3 principaux sont la stéatose, la ballonnisation hépatocytaire et l'infiltrat inflammatoire lobulaire (2-). Elle constitue aujourd'hui la 2^e cause de transplantation pour CHC et la 3^e cause de transplantation pour cirrhose (3-). La NASH est ainsi devenue une priorité de santé publique.

Le traitement de référence de première intention réside dans la perte de poids. Bien qu'aucun régime ne soit spécifiquement indiqué pour la NASH, les experts recommandent un régime hypocalorique associé à une intensification de l'activité physique (au moins 150 min / semaine d'activité modérée à intense). L'efficacité sur la NASH dépend de l'importance de l'amaigrissement avec des résultats plus significatifs au-delà de 7% de perte pondérale. La disparition de la ballonnisation hépatocytaire et de l'inflammation lobulaire s'observe dans 60 à 90% des cas. Cette amélioration histologique s'accompagne d'une régression significative de l'insulinorésistance. La régression de la fibrose peut être constatée après une perte de poids d'au moins 10% (4-). Cependant, un nombre restreint de patients (10%) parviennent à atteindre cet objectif et près de la moitié d'entre eux ne le conserveront pas dans le temps (5-). La faible efficacité de cette stratégie thérapeutique conduit à envisager des alternatives thérapeutiques médicamenteuses. Malheureusement, à l'heure actuelle, aucun traitement médicamenteux n'est recommandé pour la NASH (6-). Dans ce contexte, la chirurgie bariatrique ou de l'obésité est une option thérapeutique efficace et largement démontrée pour l'obtention d'une perte de poids significative et durable.

Indépendamment de la technique réalisée, le pourcentage de perte d'excédent de poids est d'environ 61%. Les résultats à court terme des études randomisées diffèrent néanmoins selon le type de procédure avec 33,29 % [22,57 – 44,21] de perte d'excédent de poids en cas de mise en place d'un anneau, 69,70 % [41,09 – 98,32] pour la *sleeve gastrectomy* et 72,32 % [64,60 – 80,04] pour le *gastric bypass* (7-). La chirurgie bariatrique présente de nombreux bénéfices en plus de son impact pondéral. Ainsi, on observe une diminution de la mortalité globale, une diminution du risque d'évènement cardiovasculaire et de l'incidence de certains cancers (8-) comme l'adénocarcinome mammaire. D'un point de vue métabolique, la rémission ou l'amélioration de la dyslipidémie s'observe chez environ 75% des patients opérés, près de 2/3 des patients ne souffrent plus d'hypertension artérielle et le diabète est résolu chez près de 30% d'entre eux (9-).

PEUT-ON ENVISAGER LA CHIRURGIE BARIATRIQUE POUR LA NASH ?

La NASH est reconnue par les sociétés savantes européennes (6-) et françaises comme une indication de chirurgie bariatrique. Les critères validés en France concernent les patients obèses ayant un IMC ≥ 40 kg/m² ou les patients avec un IMC ≥ 35 kg/m² et ayant des comorbidités. Les indications de chirurgie sont détaillées dans le tableau 1. Les contre-indications sont détaillées dans le tableau 2. Plusieurs techniques sont actuellement disponibles, elles sont classées selon leur mécanisme restrictif pur (exemple de l'anneau gastrique) ou malabsorptif (*gastric bypass*).

Les résultats de plusieurs études ont confirmé l'efficacité de la chirurgie bariatrique dans la prise en charge des patients obèses ayant une NASH et/ou une NAFLD. Dans les formes mineures, préférentiellement non-inflammatoires et stéatosiques, la chirurgie bariatrique permet une diminution significative de la stéatose à 1 an. L'amélioration de la stéatose est associée à l'amélioration de l'insulinorésistance (10-). Le bénéfice est maintenu dans le temps

du moins dans les 5 ans qui suivent l'intervention. Il n'existe toutefois pas de données au-delà de 5 ans après la chirurgie.

Dans les formes sévères, inflammatoires et/ou fibrosantes telles que la NASH, il existe aussi une amélioration lésionnelle. A l'échelle biologique, on constate une diminution de l'IL-6, du TNF ou encore des marqueurs de fibrose (TGF β et α SMA) (11-). Histologiquement, des études préliminaires, décrivaient une disparition de la NASH dans 80 à 90% des cas (12-) (13-). Cependant, ces résultats pouvaient être sujets à questions compte tenu de biais de sélection potentiels et d'effectifs faibles. Les résultats ont été confirmés par une étude de cohorte prospective sur 109 patients ayant une NASH histologiquement prouvée au moment de la chirurgie, avec 85% de rémission de la NASH à 1 an (14-). La fibrose était aussi améliorée statistiquement chez 30% à 50% des cas. Toutefois l'amélioration de la fibrose restait modeste compte tenu d'un probable délai trop court pour observer une diminution cliniquement significative dans les formes les plus sévères. Des résultats à 5 ans de cette cohorte, en attente de publication, ont été présentés récemment et suggèrent le maintien de l'effet bénéfique à long terme puisque plus de 85% des patients opérés n'ont plus de NASH à 5 ans. Par ailleurs, l'amélioration de la fibrose semble significativement plus importante après disparition de la NASH, avec près de 50% de patients sans fibrose 5 ans après la chirurgie (15-).

SUIVI POST OPERATOIRE & COMPLICATIONS DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE

La mortalité péri opératoire de la chirurgie bariatrique est faible et est estimée à 0,08% en France (16-). En termes de morbidité, les complications post-opératoires sont classiques et en lien avec l'obésité. Le signe clinique le plus spécifiquement associé à leur survenue est la présence d'une tachycardie post-opératoire persistante (17-). On citera en post-opératoire

immédiat les infections intra péritonéales, les complications hémorragiques, thromboemboliques, respiratoires et rénales (rhabdomyolyse) (16-). La morbidité dépend également du type d'intervention proposé. Ainsi, après anneau gastrique, la mortalité et le risques de complications postopératoires sont quasiment nuls. Cependant plus à distance, il existe des risques de dysfonction, de migration intra-gastrique ou de bascule de l'anneau, et d'achalasie secondaire ou de reflux gastro-œsophagien généralement rebelle et difficilement traitable. Schématiquement, le principal risque de la *sleeve gastrectomy* est celui de la fistule oeso-cardiale et de reflux gastro-œsophagien. Le *gastric bypass* peut se compliquer précocement de fistule ou de sténose anastomotique et à distance de hernie interne. Dans les suites, le risque d'amaigrissement trop important expose aux complications carentielles (neurologique, cardiaque), infectieuses ou encore d'hépatite de dénutrition (18-). Les complications sont ainsi résumées dans le Tableau 3.

Le suivi doit être poursuivi de façon régulière au long cours afin de dépister les complications nutritionnelles. De plus, près de 80% des patients présentent un échappement pondéral 5 ans après la chirurgie bariatrique, sans pour autant retrouver leur poids initial. Cette reprise de poids résulte d'une diminution de l'activité physique et d'écarts de régime. Le maintien du suivi limite la reprise pondérale et permet d'intensifier les règles hygiéno-diététiques (19-). Par ailleurs, cette reprise de poids interroge sur le risque de récurrence à long terme des complications métaboliques comme le diabète ou la NASH.

MISE EN GARDE ET LIMITES DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE

La chirurgie ne peut être envisagée comme un traitement pour tous les patients ayant une NASH. En effet, elle se limite aux patients obèses morbides et présente de réelles contre-indications et limites (tableau 2).

Compte tenu du bénéfice hépatique sur la fibrose et la NASH (14-), les patients les plus enclins à en tirer profit sont théoriquement ceux ayant une maladie sévère. Toutefois, la cirrhose est une contre-indication à la chirurgie bariatrique. En effet, La mortalité post-opératoire des patients avec une cirrhose compensée est 3 fois supérieure à celle des patients sans cirrhose et 17 fois plus importante en cas de décompensation (20-). Le bénéfice est sujet à questions compte tenu du risque important de décompensation post-opératoire (HR 1.3, 1.2-1.4) (21-). Ainsi, la preuve de l'intérêt de la stratégie chirurgicale n'est pas démontrée.

Par ailleurs, les patients porteurs d'une fibrose avancée sont plus susceptibles de présenter des antécédents de consommation excessive d'alcool. Une évaluation addictologique est indispensable car la dépendance à l'alcool est une contre-indication à la chirurgie bariatrique compte tenu du sur-risque de dépendance au décours de la chirurgie. De nombreuses études soulignent ce risque de dépendance à l'alcool et cela même sans passé de mésusage. Ce sur-risque (trois fois plus élevé) est significatif à partir de la deuxième année post chirurgie (22-)(23-).

QUELLE CHIRURGIE PROPOSER ?

La chirurgie, par les modifications de l'anatomie du tractus gastro-intestinal qu'elle engendre, permet d'obtenir une amélioration de la plupart des maladies métaboliques liées à l'obésité. Ainsi, plusieurs études contrôlées randomisées prospectives ont maintenant confirmé que la chirurgie permet d'obtenir un meilleur équilibre glycémique que le traitement médical seul chez des patients obèses et diabétiques avec un taux des taux de rémission du diabète de type 2 allant de 30 à 63 % (24-). Parmi les différentes interventions chirurgicales, le *gastric bypass* semble offrir une perte de poids plus importante mais également des taux de rémission plus importants de diabète de type 2 que la *sleeve gastrectomy* ou l'anneau

gastrique 92,83 % [85,29- 97,21] vs 85,53 % [72,69- 94,07] vs 67,58 % [49,51- 82,83] respectivement) (7-)

Chez les patients ayant une NASH, aucune n'étude dans la littérature ne compare ces trois techniques. Compte tenu d'un bénéfice extra hépatique différent selon la procédure chirurgicale, il est probable qu'une différence en termes de réponse histologique hépatique puisse être mise en évidence entre ces différentes techniques. Dans une autre étude de cohorte comprenant 1201 patients obèses opérés, soit d'un anneau gastrique (n=539) soit d'un gastric bypass (n=662), les deux types d'intervention amélioraient les lésions hépatiques, 1 et 5 ans après la chirurgie (25-). L'amélioration des lésions histologiques du foie au long cours était en grande partie liée à la perte de poids. Cependant, un effet métabolique spécifique et indépendant de la perte de poids se dégageait de cette étude et expliquait la supériorité du gastric bypass par rapport à l'anneau gastrique, notamment sur l'amélioration de la stéatose et de l'inflammation du foie chez ces sujets obèses. Ainsi, le *gastric bypass* semble être l'intervention chirurgicale de choix de l'obésité morbide associée avec la NAFLD sévère. La place d'autres procédures plus récente comme la *sleeve gastrectomy* reste à déterminer(25-)(26-)

QUEL EST L'AVENIR DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA NASH ?

Si l'efficacité de la chirurgie bariatrique sur la NASH chez les patients ayant un IMC ≥ 35 Kg/m² est démontrée, l'enjeu actuel concerne l'extension des indications de la chirurgie bariatrique. En effet, les patients ayant un IMC entre 30 et 35 kg/m² associé à des complications métaboliques sévères et /ou une fibrose avancée sont dans une impasse thérapeutique. A l'image des évolutions des indications chirurgicales pour le traitement du

diabète aux Etats-Unis, les indications pour la NASH pourraient également se modifier. Ainsi la FDA (Food & Drug Administration) a approuvé la réalisation d'anneaux gastriques chez les patients ayant un IMC entre 30 et 35 Kg/m² (tableau 1) et souffrant d'un diabète sévère : les résultats post-opératoires chez diabétiques de type 2 sont identiques que l'IMC soit entre 30 et 35 Kg/m² ou supérieur à 35 Kg/m² (27-). Ainsi, une étude indépendante multicentrique nationale est cours pour évaluer la place de la chirurgie bariatrique chez les patients ayant une NASH avec une fibrose sévère et un IMC entre 30 et 35Kg/m².

CONCLUSION:

La NASH est reconnue par l'HAS comme une comorbidité permettant de porter l'indication de chirurgie bariatrique. Les sociétés savantes l'ont également reconnue comme traitement de la NASH pour les patients obèses morbides après échec des mesures hygiéno-diététiques. L'efficacité majeure de la chirurgie en fait un traitement qui devra être évalué dans les formes sévères et/ou rebelles. Les études pour l'extension des indications sont en cours et devraient permettre de redéfinir les contours des indications chirurgicales dans la NASH.

Tableau 1: Indications à la chirurgie bariatrique (HAS 2009)

Indication à la chirurgie bariatrique
<ul style="list-style-type: none">- $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$- $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ avec au moins une complication secondaire à l'obésité sévère susceptible d'être améliorée :<ul style="list-style-type: none">o Maladie cardiovasculaire dont HTAo Syndrome d'apnée du sommeil, troubles respiratoires sévèreso Maladies ostéo-articulaires invalidanteso Désordre métabolique sévère dont diabète de type 2o Stéatohépatite non alcoolique
Informations complémentaires
HAS 2009 : pas de recommandation pour les IMC entre 30 et 35 kg/m^2 .
Recommandation FDA : Anneau gastrique indiqué si :
<ul style="list-style-type: none">- $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$- Ou $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ avec complication métabolique sévère :<ul style="list-style-type: none">o HTAo Apnée du sommeilo diabète
Abréviations : IMC : Indice de masse corporel ; HTA : Hypertension artérielle, FDA : Food & Drug Administration

Tableau 2 : Contre-indications à la chirurgie bariatrique (Recommandations HAS 2009)

Liste des contre-indications à la chirurgie bariatrique
Consommation d'alcool > 20g/j pour les femmes ou 30g/j pour les hommes
Présence d' <i>Helicobacter pylori</i> résistant au traitement médical
Ulcère gastro-duodéal non cicatrisé ou de moins de 2 mois
Dysplasie gastrique ou antécédent de cancer gastrique
Reflux gastro-œsophagien sévère et résistant au traitement médical (sleeve gastrectomy)
Diarrhée chronique
Trouble du comportement alimentaire (selon les critères du DSM V)
Hyperphagie maligne du syndrome de Prader-Willi
Troubles cognitifs ou troubles mentaux sévères
Cirrhose
Maladie mettant en jeu le pronostic médical à court terme ou contre-indications anesthésiques : <ul style="list-style-type: none">- Accident cardiovasculaire (Angor, infarctus du myocarde, AVC, AIT) de moins de 6 mois- Insuffisance cardiaque sévère- Insuffisance respiratoire sévère

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : Accident ischémique transitoire

Tableau 3 : Complications spécifiques de la chirurgie bariatrique d'après l'HAS (HAS 2009)

Type de chirurgie	Anneau gastrique	<i>Sleeve gastrectomy</i>	<i>Gastric bypass</i>
Complications précoces	Occlusion gastrique aiguë Infection de l'anneau ou du boîtier Perforation gastrique	Fistule gastrique Hémorragie Sténose gastrique	Fistule gastrique Hémorragie
Complications tardives	Erosion de l'anneau Migration de l'anneau Dilatation de l'anneau et /ou du réservoir → Reprise pondérale RGO/Œsophagite Pseudo-achalasie secondaire	Carences nutritionnelles RGO/œsophagite Dilatation gastrique → Reprise pondérale	Occlusion par hernie interne Ulcères et sténose anastomotiques Complications fonctionnelles : <i>Dumping syndrome</i> , Hypoglycémies post prandiales

Dumping syndrome : sensation de malaise (avec palpitations, mal de tête, nausée, diarrhée) qui peut survenir juste après un repas dû à l'arrivée massive et rapide dans l'intestin d'aliments très riches en graisses ou en sucres

REFERENCES

- 1- Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver contre nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Apr,13(4):643-54.e1-9.
- 2- E.M. Brunt, D.E. Kleiner, L.A. Wilson, P. Belt, B.A. Neuschwander-Tetri, N.C.R. Network. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. Hepatology, 53 (2011), pp. 810-820.
- 3- Wong, Ramsey Cheung, Aijaz Ahmed. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. Hepatology 2014 Jun; 59(6):2188-95.
- 4- E. Vilar-Gomez, Y. Martinez-Perez, L.Calzadilla-Bertot, A Torres-Gonzalez,B Gra-Oramas, L Gonzalez-Fabian, et al.Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis Gastroenterology, 149 (2015), pp. 367-378.
- 5- T.A. Wadden, S. Volger, D.B. Sarwer, M L. Vetter, A G. Tsai ,R I. Berkowitz et al, A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice N Engl J Med, 2011;365:1969–1979.

- 6- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016; 64:1388-402.
- 7- Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. JAMA surgery. 2014;149(3):275-87.
- 8- Sjostrom, K. Narbro, C.D.Sjostrom, Karason K, Larsson B, Wedel H *et al.* Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2007 Aug 23;357(8):741-52.
- 9- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):641-651.
- 10- Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. Gastroenterology. 2009 Aug;137(2):532-40. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.052.
- 11- Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, Patterson B, Grant L, Feirt N, et al. Gastric Bypass Surgery Improves Metabolic and Hepatic Abnormalities Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2006 May;130(6):1564–72.

- 12-Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39:1647–1654.
- 13-Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:368–373.
- 14-Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015 Aug; 149(2):379-88.
- 15-Lassailly G, Caiazzo R, Gnemmi V, Louvet A, Leteutre E, Artru F et al. Effet of bariatric surgery in biopsy-proven NASH patients after 5 years. *Journal of Hepatology*, Volume 68, Supplement 1, April 2018, Pages s581-s582
- 16-Caiazzo R, Baud G, Clément G, Lenne X, Torres F, Dezfoulan G et al. Impact of Centralized Management of Bariatric Surgery Complications on 90-day Mortality. *Ann Surg*. 2018 Nov;268(5):831-837.
- 17- Gonzalez R , Sarr MG , Smith CD , Baghai M , Kendrick M , Szomstein S ,et al. Diagnosis and contemporary management of anastomotic leaks after gastric bypass for obesity. *J Am Coll Surg* 2007; **204**:47–55.
- 18- Davies, D.J., Baxter, J.M. & Baxter, J.N. Obesity surgery Sept 2007, Volume 17, Issue 9, pp 1150–1158.

- 19- Freire RH, Borges MC, Alvarez-Leite JJ, Toulson Davisson Correia MI. Food quality, physical activity, and nutritional follow-up as determinant of weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition* 2012 Jan.; 28(1):53–8.
- 20- Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9:897–901.
- 21- Connor Griffin, Lauren Hall, Jeanette Hasse, Ranjeeta R Bahinwani, James F Trotter, Sushma Sharma, et al . Bariatric surgery is associated with increased mortality in compensated and decompensated cirrhosis : A population Based study. *Hepatology* 2018, A 218.
- 22- Svensson PA, Anveden Å, Romeo S, Peltonen M, Ahlin S, Antonella Burza M , et al. Alcohol consumption and alcohol problems after bariatric surgery in the Swedish obese subjects study. *Obesity* 2013. Volume21, Issue12 December 2013 ; Pages 2444-2451.
- 23- WCI King ,JY Chenn JE Mitchell.Prevalence of alcohol use disorders before and after bariatric surgery. *JAMA*. 2012 Jun 20; 307(23): 2516–2525.
- 24- Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2016;12(6):1144-62.

25- Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H , Raverdy V et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Adjustable Gastric Banding to Reduce Nonalcoholic Fatty Liver: a 5-year controlled longitudinal study. Ann Surg. 2014 Nov;260(5):893-8; discussion 898-9.

26- Salminen P, Helmiö M, Ovaska J ,et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial; JAMA 2018 01 16; 319(3):241-254.

27- Cummings DE, Cohen RV . Bariatric/Metabolic Surgery to Treat Type 2 Diabetes in Patients with a BMI <35 kg/m². Diabetes Care. 2016 Jun;39(6):924-33.