

Alimentation, alcool et obésité : Prise de position sur la coexistence de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et des maladies du foie liées à l'alcool (MFLA)

Recommandations

Recherche

- Il convient de parvenir à un consensus sur (i) la terminologie appropriée à utiliser pour les patients présentant à la fois une stéatose hépatique non alcoolique/métabolique (non-alcoholic fatty liver disease = NAFLD) et une maladie du foie liée à l'alcool (MFLA ou en anglais alcohol-related liver disease = ARLD), et (ii) la définition de la MFLA, en se demandant notamment si elle doit inclure les patients obèses et diabétiques présentant un quelconque niveau de consommation d'alcool, ou ceux consommant plus de 20 g/semaine pour les femmes ou 30 g/semaine pour les hommes.
- Des efforts de recherche et des financements doivent être axés sur l'amélioration de la compréhension des conséquences de l'association de ces 2 maladies (NAFLD et MFLA) et sur l'élaboration de mesures efficaces de prévention et de traitement.

Éducation

- Les praticiens des soins primaires et les spécialistes devraient être formés sur la coexistence fréquente de la NAFLD et de la MFLA, et donc sur l'importance du dépistage de la consommation d'alcool chez les patients atteints de NAFLD (par exemple, à l'aide de CAGE et d'AUDIT-C), et sur la recherche de paramètres métaboliques chez les patients ayant une consommation d'alcool modérée ou importante.
- Les connaissances et les compétences des soignants concernant le mode de vie (nutrition, activité physique et tabagisme) et les options de traitement pharmacologique pour les patients atteints de NAFLD et de MFLA, ainsi que l'implication des patients dans le traitement, doivent être étendues.

Politiques de santé publique

- La réduction de la mortalité et de la morbidité des maladies du foie associées à l'alcool et au métabolisme en Europe nécessitera une action coordonnée pour mettre en œuvre des politiques de santé rationalisées aux niveaux local, national et international, comme le recommande l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Cela inclut :
 - Augmenter les droits d'accises sur les boissons alcoolisées et sucrées ainsi que sur les produits du tabac.
 - Interdire ou créer des restrictions globales sur la promotion des boissons alcoolisées et des boissons sucrées sans alcool.
 - Restreindre la disponibilité physique des boissons alcoolisées et des boissons sucrées.

- Veiller à ce que des produits sains soient disponibles et abordables pour tous les consommateurs.
- Sensibiliser le public aux effets néfastes de la consommation d'alcool, associée à d'autres comportements néfastes pour la santé liés au mode de vie, notamment le tabagisme et/ou l'obésité, qui conduisent à des maladies hépatiques avancées et à une augmentation de la mortalité.
- Mettre en place des filières d'orientation holistiques et des programmes de traitement structurés, pour prendre en charge les patients atteints de maladies.
- Assurer une prise en charge globale de la NAFLD et de la MFLA grâce à la mise en place de réseaux de soins entre médecins généralistes, endocrinologues, cardiologues, nutritionnistes et hépatologues.
- Promouvoir des programmes de sevrage tabagique chez les patients atteints de stéatose hépatique métabolique et liée à l'alcool.

Nomenclature

- Pour les personnes présentant à la fois des facteurs de risque liés au métabolisme et à l'alcool, nous proposons le terme de "maladie stéatosique du foie" (FLD).

Résumé exécutif

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) touche 25 % de la population européenne et la plupart des personnes présentant une obésité ou un diabète de type 2 (DT2), et constitue une indication majeure de transplantation hépatique. La NAFLD est fortement liée à l'obésité. Celle-ci est en partie due à un apport énergétique excessif et à un régime alimentaire néfaste pour la santé, qui résulte en partie de la publicité, de la disponibilité croissante et du faible coût de la restauration rapide industrielle et des boissons sucrées, ainsi que du faible niveau d'activité physique. Les maladies du foie liées à l'alcool (MFLA) représentent près d'un tiers des décès dus à des maladies du foie dans le monde. C'est également la principale indication de transplantation hépatique en Europe. La MFLA résulte d'une consommation nocive d'alcool et est donc entièrement évitable. Les données les plus récentes suggèrent qu'il n'existe pas de niveau de consommation d'alcool sûr en termes de mortalité, car l'augmentation du risque de cancer l'emporte sur tout bénéfice cardiovasculaire protecteur, même pour de faibles niveaux de consommation (1).

La séparation des deux étiologies est toutefois arbitraire, car de nombreuses personnes souffrant d'obésité peuvent également présenter des lésions hépatiques induites par l'alcool et vice versa. Les facteurs de risque comportementaux de la NAFLD et de la MFLA coexistent fréquemment, en particulier parmi les populations de faible niveau socio-économique.

De plus, la présence de la NAFLD et de la MFLA accélère, de manière synergique, les lésions hépatiques. Il est donc urgent de travailler à la prévention et au traitement simultanés de ces

deux principales causes de maladies du foie. Des mesures fiscales telles que la taxation des boissons non alcoolisées ou un prix unitaire minimum pour l'alcool se sont avérées efficaces pour réduire la consommation. De telles mesures, associées à des campagnes de santé publique soulignant les effets néfastes des deux maladies, soutenues par l'étiquetage des aliments et des boissons (y compris l'alcool), des restrictions sur la publicité (y compris celle diffusée dans les films, à la télévision et sur les réseaux sociaux, etc.) et la moindre disponibilité, peuvent contribuer à lutter contre cette menace majeure pour la santé mondiale.

Objectif

L'objectif de cette prise de position de l'Association Européenne pour l'étude du foie (EASL) est, premièrement, d'informer les politiciens, les décideurs et la population en général sur les deux principales causes de maladies du foie en Europe, la NAFLD et la MFLA, qui coexistent souvent et amplifient la morbidité, la mortalité ainsi que la charge en termes de ressources de soins de santé associées à chacune d'entre elles. Deuxièmement, il vise à fournir des informations sur la façon dont les facteurs de risque comportementaux peuvent interagir et conduire à des maladies hépatiques graves et devraient être la cible d'interventions préventives en raison de leur nature modifiable.

Exposé du problème

Les maladies du foie sont responsables d'importantes pertes sanitaires et économiques, les deux tiers des années potentielles de vie perdues étant des années de travail (2). Les deux principaux facteurs de risque de maladie du foie en Europe sont la MFLA et la NAFLD. Selon le Global Burden of Disease, 27 % des décès survenus dans le monde en raison d'une maladie du foie en 2016 étaient attribuables à l'alcool (3). La mortalité hépatique est déterminée, pour une large fraction, par la consommation moyenne d'alcool de la population (4), et la relation entre la consommation d'alcool et la cirrhose est exponentielle pour les gros buveurs (5). La consommation excessive d'alcool normalisée selon l'âge est la plus élevée en Europe, ce qui peut expliquer en partie l'augmentation des taux de prévalence de la cirrhose dans plusieurs pays européens (2). La mortalité due à la MFLA est sensiblement plus élevée dans les classes socio-économiques défavorisées, et le risque relatif est particulièrement élevé chez les sujets jeunes (6). Les trois "meilleures pistes" de l'OMS pour la politique en matière d'alcool visent toutes à réduire la consommation d'alcool au niveau de la population et comprennent l'augmentation des droits d'accises, l'interdiction de la publicité et la réduction de la disponibilité (7).

La NAFLD, qui représente l'accumulation d'un excès de graisse dans le foie, est aujourd'hui la cause la plus fréquente de maladie du foie dans les pays occidentaux et reflète l'augmentation

des niveaux d'obésité et de DT2 (67,68). La NAFLD désigne un spectre de maladies allant de la stéatose isolée à la stéatohépatite (NASH), et pouvant évoluer vers la cirrhose. La NAFLD touche environ 25 à 31 % de la population européenne (8). Sa prévalence et sa gravité augmentent chez les personnes en surpoids et/ou atteintes de DT2, ce qui reflète sa forte association avec le syndrome métabolique. Un comportement non sain, à savoir un manque d'activité physique et un apport calorique excessif, associé à une consommation élevée de fructose et de graisses saturées (9-11), entraîne une prise de poids et/ou un dépôt de graisse ectopique, qui joue un rôle majeur dans le développement et la progression de la NAFLD chez les personnes sensibles (12).

Il convient de noter que les boissons gazeuses sucrées sont l'une des plus grandes sources de sucre ajouté et un important pourvoyeur de calories avec peu, voire pas, d'autres nutriments. Par conséquent, la consommation de boissons sucrées est aujourd'hui l'une des principales causes d'obésité chez l'enfant et l'adulte (13, 14), et est associée à l'augmentation de l'incidence de la NAFLD et à l'augmentation des lésions hépatiques (NASH et fibrose) chez les patients atteints de NAFLD. Les données épidémiologiques indiquent que les mesures gouvernementales visant à augmenter le coût des boissons sucrées peuvent réduire la consommation et donc favoriser la réduction du poids (15). Une méta-analyse récente de l'OMS portant sur 11 études systématiques sur l'efficacité des politiques fiscales visant à réduire le poids, à améliorer l'alimentation et à prévenir les maladies chroniques non transmissibles, a conclu que les preuves les plus solides à ce jour concernaient les taxes sur les boissons sucrées, en réduisant la consommation de 20 à 50 % (15).

La NAFLD et la MFLA ont historiquement été traitées comme des maladies distinctes, pourtant les deux conditions partagent plusieurs similitudes histopathologiques caractérisées par des dépôts de graisse dans les hépatocytes, conduisant à une stéatohépatite, une fibrose progressive puis une cirrhose chez une partie des individus, fortement influencé par la génétique (16, 17). L'histopathologie est souvent indiscernable entre les deux étiologies jumelles et il est très probable que les mécanismes pathogéniques soient partagés. Ces deux affections peuvent être communément désignées sous le nom de "maladie stéatosique du foie" (FLD) (17). Il existe quelques différences cliniques importantes : « the acute or chronic liver failure » (hépatite alcoolique) est fréquente dans la MFLA et rare dans la NAFLD, et l'évolution de la fibrose hépatique progressive est beaucoup plus rapide dans la MFLA.

Des synergies importantes sont observées entre l'alcool et l'obésité à trois niveaux : épidémiologique ou clinique, comportemental, et dans les implications de politique de santé. Au niveau épidémiologique, la combinaison de l'alcool et de l'obésité augmente la probabilité de développer une maladie hépatique et sa gravité, reflétant un effet synergique sur l'accumulation de graisse hépatique et la lipotoxicité de ces deux déclencheurs de la maladie stéatosique du foie (18-21). Une grande étude de cohorte américaine a rapporté que les patients atteints de NAFLD qui boivent de manière excessive (≥ 3 verres/jour pour les

hommes, ≥ 2 pour les femmes) sont trois fois plus susceptibles de développer une fibrose avancée par rapport à ceux atteints de NAFLD seule (18). D'ailleurs, les adultes, atteints de stéatose hépatique ou de NAFLD avec une consommation excessive d'alcool, ont une mortalité globale plus importante (27,28). Il est important de noter que même une consommation légère à modérée d'alcool (<210 g/semaine) augmente le risque de stéatohépatite, de fibrose, de maladie hépatique décompensée, de mortalité et de cancer du foie chez les personnes souffrant d'obésité et de diabète (19,26,29-33), bien qu'il y ait un certain désaccord entre les études (28,34,35).

D'autres études ont également identifié l'obésité comme un facteur de risque de progression vers la cirrhose chez les patients buvant de manière excessive ; ce qui suggère que l'obésité augmente l'hépatotoxicité de l'alcool (22,23). De plus, l'obésité est associée à une augmentation de plus de deux fois de la mortalité à court terme chez les patients atteints d'hépatite alcoolique (24). De même, il a été démontré que le syndrome métabolique concomitant augmente le risque cumulatif à dix ans de maladie hépatique avancée de 0,3 % à 1,4 % chez les buveurs modérés (10-20 g/jour pour les femmes, 10-30 g/jour pour les hommes) et de 0,8 % à 2,4 % chez les buveurs à risque (20-50 g/jour pour les femmes, 30-50 g/jour pour les hommes) (25).

Un effet synergique a également été démontré entre le diabète et une consommation d'alcool à haut risque pour la morbidité et la mortalité liées au foie (26). En termes de mortalité liée au foie, les données de deux études de cohorte prospectives avec un suivi médian de 29 ans, ont révélé que parmi les buveurs de 15 unités ou plus (120 g) par semaine, le surpoids ou l'obésité augmente le risque relatif individuel de mortalité par maladie du foie de 3,2 à 7,0 et 18,9 respectivement ; une interaction synergique a également été observée pour les individus buvant seulement 1-14 unités (8-112 g) par semaine en présence d'obésité (19).

Tous les patients cirrhotiques devraient éviter l'alcool car toute consommation régulière d'alcool les expose à un risque significativement plus élevé de carcinome hépatocellulaire (CHC) (36). Ceci est probablement le résultat des interactions multiples entre la consommation d'alcool et l'obésité dans ce contexte (37). Les mécanismes cellulaires précis par lesquels l'adiposité et l'alcool interagissent pour produire une stéatose hépatique, une stéatohépatite et une cirrhose ne sont pas clairs. Des études expérimentales suggèrent qu'il existe un effet pathologique combiné sur l'accumulation des lipides hépatocellulaires (l'excès d'alcool stimule la lipogenèse hépatique par plusieurs mécanismes), l'inflammation hépatique, la fibrose et les carcinogènes médiés par la résistance à l'insuline et les cytokines pro-inflammatoires (20, 38). Il existe également certaines similitudes génétiques (39).

Enfin, la NAFLD et la MFLA sont toutes deux associées à un risque accru de syndrome métabolique, de mortalité toutes causes confondues, d'événements cardiovasculaires, de maladie rénale chronique et de cancer extra-hépatique, mais on sait peu de choses sur l'interaction synergique de ces comorbidités sur les manifestations extra-hépatiques. Les

données de deux études de cohorte finlandaises suggèrent que même de faibles doses d'alcool peuvent augmenter le risque de cancer incident chez les patients atteints de NAFLD (32).

Le tabagisme est un troisième facteur de risque qui accélère la progression de la maladie hépatique par lui-même et peut agir en synergie avec les autres facteurs de risque. Dans une méta-analyse comprenant 9 études transversales, 6 études cas-témoins et 5 études de cohorte, une association significative mais faible a été observée entre le tabagisme (actif, sevré et passif) et la NAFLD (odds ratio 1,1) (40). De plus, chez les fumeurs actifs, le risque de NAFLD augmente avec l'augmentation de la quantité de cigarettes fumées de manière dose-réponse, et avec l'augmentation des niveaux de cotinine urinaire (le principal métabolite de la nicotine) (41, 42). Une interaction a été observée entre un tabagisme important et une consommation modérée d'alcool (80-210 g/semaine) en termes de développement de la NAFLD, la combinaison des deux comportements entraînant le risque le plus élevé (43).

Il est important de noter que le tabagisme est associé à la progression de la fibrose chez les patients atteints de NAFLD. Dans une vaste étude de cohorte prospective d'hommes et de femmes jeunes et d'âge moyen, le tabagisme actif, les paquets-années et les taux de cotinine urinaire étaient positivement associés au risque de NAFLD et à l'élévation des marqueurs de fibrose (44). Chez les patients atteints de NAFLD qui avaient eu une biopsie du foie, un tabagisme ≥ 10 paquets-années était associé à un risque plus élevé de fibrose avancée, confirmant que le tabagisme peut favoriser la progression de la NAFLD (45). À l'appui de ce constat, une vaste étude de cohorte portant sur 406 770 personnes atteintes de DT2 a démontré que le tabagisme est associé à un risque accru de 60 % de maladie hépatique grave, définie comme un diagnostic de CHC, une cirrhose, une décompensation, une insuffisance hépatique et/ou un décès dû à une maladie hépatique au cours du suivi (46). De manière non surprenante, le tabagisme est associé à un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire chez les patients atteints de NAFLD ; il a été récemment rapporté une augmentation de 33 % après ajustement pour d'autres facteurs de risque (47). En revanche, il existe peu de données décrivant l'effet du tabagisme sur l'incidence et la progression de la MFLA, bien que les données prospectives disponibles ne fassent pas état d'une telle interaction (48).

Le tabagisme est un facteur de risque extrêmement important de CHC (49, 50), avec un impact similaire à celui de l'obésité (odds ratio tabagisme 1,6-1,9, obésité 1,8) (51). Au Royaume-Uni, la fraction attribuable au tabac pour le cancer primitif du foie est de 27% chez les hommes et de 15% chez les femmes (52). Une méta-analyse de 38 études de cohorte et 58 études cas-témoins a rapporté que le tabagisme était un facteur de risque de CHC dans différentes régions, indépendamment de la consommation d'alcool (risque relatif de 1,51) (50). Alors qu'une étude prospective cas-témoins portant sur 210 personnes a indiqué que le tabagisme agissait en synergie avec l'alcool et l'obésité pour provoquer un CHC (53), une analyse plus récente de 14 études de cohorte prospectives américaines n'a pas trouvé d'interaction entre

le tabagisme, l'obésité et l'alcool, mais a signalé une interaction entre l'alcool et le diabète (54). Le tabagisme présente également une forte synergie avec l'alcool en termes de carcinogénèse extra-hépatique, notamment pour le cancer oropharyngé (55). La synergie entre l'alcool et le tabac multiplie par trois le risque de cancer de l'œsophage et par cent-vingt-huit le risque de cancer du larynx (56,57).

Le deuxième niveau de synergie est comportemental. Une proportion importante de personnes boit trop et sont obèses. Dans l'étude britannique Midspan, 28 % des personnes obèses avaient une consommation d'alcool supérieure aux recommandations de consommation d'alcool à faible risque du Royaume-Uni, soit 14 unités (112 g) par semaine, et parmi ces personnes, 49 % étaient en surpoids ou obèses (19). Les données de deux études finlandaises suggèrent que parmi les personnes qui développent une maladie du foie avancée non virale, 24 % sont de grands buveurs (MFLA), 37 % sont des abstinents ou des buveurs légers (NAFLD et autres étiologies), et 39 % sont des buveurs modérés, dont presque tous avaient au moins une composante du syndrome métabolique (ce qui signifie que la NAFLD et l'alcool contribuent tous deux aux lésions hépatiques). Le contenu énergétique de l'alcool (7 kcal/g) peut être un facteur contribuant à la prise de poids s'il n'est pas compensé. En général, des études prospectives récentes montrent qu'une consommation légère à modérée d'alcool n'est pas associée à une prise d'adiposité, tandis qu'une consommation importante d'alcool est plus systématiquement liée à une prise de poids (58,59), ce qui suggère que la consommation d'alcool peut être un facteur de risque d'obésité chez certains individus (58).

Le tabagisme est également plus fréquent chez les personnes qui présentent des comportements liés à l'obésité et à l'abus d'alcool (60). Le besoin croisé de substances peut jouer un rôle, car la nicotine augmente le besoin d'alcool et vice versa (61). On a constaté que les fumeurs consomment des niveaux significativement plus élevés de graisses saturées, de cholestérol et d'alcool, et des niveaux plus faibles de graisses polyinsaturées, de fibres, de fruits et légumes et de certaines vitamines que les non-fumeurs (62,63). Par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé, les fumeurs actuels ont signalé des envies plus fréquentes d'aliments riches en graisses et de restauration rapide, après contrôle de la dépression, du stress, de l'indice de masse corporelle et des facteurs démographiques. Cela se traduit par des niveaux plus élevés de consommation d'aliments non sains et de graisses chez les fumeurs (60).

Des synergies existent également pour les stratégies de politique de santé en termes de lutte contre les comportements liés à l'obésité, à l'alcool et au tabac. Les stratégies les plus efficaces et rentables pour l'alcool sont identiques à celles du tabac, à savoir la politique fiscale et la protection efficace des enfants contre la stratégie commerciale du tabac et de l'alcool (64). Les preuves factuelles pour une politique efficace en matière d'obésité sont moins développées, et aucun pays n'a encore réussi à inverser le cours de l'obésité infantile. Parmi

les recommandations de la commission de l'OMS figurent le contrôle de la stratégie commerciale et la taxation effective des boissons gazeuses sucrées (65).

Étant donné le nombre croissant de consommateurs d'alcool qui souffrent également d'obésité, la lutte simultanée contre les deux problèmes pourrait contribuer de manière significative à l'amélioration de la santé publique (66). La présence des deux facteurs de risque dans les mêmes populations devrait être reconnue et prise en compte dans les politiques de promotion de la santé et de santé publique.

Recherche future

Les connaissances manquantes comprennent les taux de prévalence actuels des patients atteints de NAFLD qui consomment également de l'alcool à des niveaux légers, modérés et importants ; l'impact de la consommation légère et modérée d'alcool sur l'incidence de la stéatose hépatique et la progression de la maladie ; l'existence d'une synergie en termes de manifestations extra-hépatiques du CHC et de mortalité chez les patients présentant les deux facteurs de risque ; et une meilleure compréhension du rôle des biomarqueurs non invasifs, incluant les lésions hépatiques et les marqueurs génétiques, dans cette population à risque. De vastes études prospectives à long terme portant sur la morbidité hépatique et extra-hépatique et sur les critères de mortalité sont nécessaires pour comprendre s'il est nécessaire de réviser les recommandations actuelles de l'EASL en matière de consommation d'alcool (<30 g/jour pour les hommes, <20 g/jour pour les femmes) pour les personnes ayant un indice de masse corporelle élevé. Il est également urgent d'élargir nos connaissances pour rationaliser les actions politiques visant à réduire les taux d'obésité.

Conclusions

L'alcool et l'obésité sont des facteurs de risque jumeaux à l'origine de la maladie stéatosique du foie avec progression de la fibrose hépatique. Ils se chevauchent pour amplifier l'hépatotoxicité chez une proportion importante de personnes. Par conséquent, la catégorisation dichotomique actuelle de la NAFLD et de la MFLA est inutile et non représentative, et une nouvelle terminologie est nécessaire pour souligner le rôle indépendant et souvent coexistant des deux déclencheurs de la maladie stéatosique du foie. L'ajout du tabagisme à l'alcool et à l'obésité crée une triade néfaste.

Messages principaux

- Les deux maladies, la MFLA et la NAFLD, sont évitables, avec des facteurs de risque modifiables.

- Les communautés les plus touchées par la NAFLD et la MFLA - les personnes les moins scolarisées et vivant dans des milieux à faible revenu et à faible niveau socio-économique - doivent être protégées par une prévention ciblée.
- Les boissons gazeuses sucrées et l'alcool (parfois mélangés) peuvent tous deux causer des lésions hépatiques et, par conséquent, les politiques fiscales peuvent contribuer à les vaincre tous les deux.
- Le tabagisme est un facteur de risque modifiable négligé pour le carcinome hépatocellulaire.

Écrit par :

- Prof. Shira Zelber-Sagi, BSc, RD, PhD, Associate Professor, Head of School of Public Health, Faculty of Social Welfare and Health Sciences, University of Haifa, the Tel-Aviv Medical Center, Department of Gastroenterology and Hepatology
- Nick Sheron, MD, FRCP, Head of clinical hepatology, Faculty of Medicine, University Hospital Southampton
- Dr Theresa Hydes, University Hospital Southampton

Traduit en français par :

- Dr Clémence Canivet, MD, PhD, Service d'Hépatogastroentérologie et oncologie digestive, CHU Angers

Relu en français par :

- Pr Jérôme Boursier, MD, PhD, Service d'Hépatogastroentérologie et oncologie digestive, CHU Angers

Remerciements : AFEF - Société Française d'Hépatologie  AFEF

Références

1. GBD 2016 Alcohol Collaborators MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, Venkateswaran V, Tapp AD, Forouzanfar MH, Salama JS, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* (2018) **392**:1015–1035.
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus J V., Webber L, Sheron N. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* (2018) **69**:718–735.
3. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, Aboyans V, Adetokunboh O, Afshin A, Agrawal A, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *LancetGlobal, Reg Natl age-sex Specif Mortal 264 causes death, 1980–2016 a Syst Anal Glob Burd Dis Study 2016* (2017) **390**:1151–1210.
4. Edwards G. Alcohol policy and the public good. *Addiction* (1997) **92 Suppl 1**:S73-9.
5. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* **33**:381–92.
6. Siegler V, Al-Hamad A, Johnson B, Wells C, Sheron N. Social inequalities in alcohol-related adult mortality by National Statistics Socio-economic Classification, England and Wales, 2001-03. *Health Stat Q* (2011)4–39.
7. World Health Organisation. Tackling Non-Communicable Diseases: “Best buys” and other recommended interventions for the prevention and control of non-communicable diseases (WHO/NMH/NVI/17.9). (2017).
8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* (2016) **64**:73–84.
9. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A population based study. *J Hepatol* (2007) **47**:711–717.
10. Miele L, Dall’armi V, Cefalo C, Nedovic B, Arzani D, Amore R, Rapaccini G, Gasbarrini A, Ricciardi W, Grieco A, et al. A case-control study on the effect of metabolic gene polymorphisms, nutrition, and their interaction on the risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Genes Nutr* (2014) **9**:383–393.
11. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* (2017) **67**:829–846.
12. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The Relation of Childhood BMI to Adult Adiposity: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* (2005) **115**:22–27.
13. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard B V., Lefevre M, Lustig RH, Sacks F, Steffen LM, Wylie-Rosett J, American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and M and the C on E and P. Dietary Sugars Intake and Cardiovascular Health. *Circulation* (2009) **120**:1011–1020.
14. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, D’Agostino RB, Gaziano JM, Vasan RS. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* (2007) **116**:480–8.
15. World Health Organisation. Fiscal policies for diet and prevention of noncommunicable diseases: technical meeting report, 5-6 May 2015, Geneva, Switzerland. (2016).

16. Trépo E, Valenti L. Update on NAFLD genetics: From new variants to the clinic. *J Hepatol* (2020)
17. Romeo S, Sanyal A, Valenti L. Leveraging Human Genetics to Identify Potential New Treatments for Fatty Liver Disease. *Cell Metab* (2020) **31**:35–45.
18. Khoudari G, Singh A, Noureddin M, Fritze D, Lopez R, Asaad I, Lawitz E, Poordad F, Kowdley K V, Alkhoury N. Characterization of patients with both alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in a large United States cohort. *World J Hepatol* (2019) **11**:710–718.
19. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ* (2010) **340**:c1240.
20. Mahli A, Hellerbrand C. Alcohol and Obesity: A Dangerous Association for Fatty Liver Disease. *Dig Dis* (2016) **34**:32–39.
21. Loomba R, Bettencourt R, Barret-Connor E. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Aliment Pharmacol Ther* (2009) **30**:1137–1149.
22. Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrié-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, Dalsoglio D, Prevoit S, Naveau S. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther* (2007) **25**:1047–54.
23. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput J-C, Naveau S. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* (2002) **35**:635–8.
24. Parker R, Kim SJ, Im GY, Nahas J, Dhesi B, Vergis N, Sinha A, Ghezzi A, Rink MR, McCune A, et al. Obesity in acute alcoholic hepatitis increases morbidity and mortality. *EBioMedicine* (2019) **45**:511–518.
25. Åberg F, Puukka P, Salomaa V, Männistö S, Lundqvist A, Valsta L, Perola M, Jula A, Färkkilä M. Combined Effects of Alcohol and Metabolic Disorders in Patients With Chronic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2019) **18**:995–997.
26. Åberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Färkkilä M, Jula A. Interaction between alcohol consumption and metabolic syndrome in predicting severe liver disease in the general population. *Hepatology* (2018) **67**:2141–2149.
27. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Yilmaz Y, Duseja A, Eguchi Y, El Kassas M, Castellanos-Fernandez M, George J, Jacobson IM, et al. Effects of Alcohol Consumption and Metabolic Syndrome on Mortality in Patients With Nonalcoholic and Alcohol-Related Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2019) **17**:1625–1633.e1.
28. Hajifathalian K, Torabi Sagvand B, McCullough AJ. Effect of Alcohol Consumption on Survival in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A National Prospective Cohort Study. *Hepatology* (2019) **70**:511–521.
29. Åberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Jula A. Binge drinking and the risk of liver events: A population-based cohort study. *Liver Int* (2017) **37**:1373–1381.
30. Ruhl CE, Everhart JE. Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2005) **3**:1260–8.
31. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, Bendtsen P, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* (2009) **44**:366–374.
32. Åberg F, Puukka P, Salomaa V, Männistö S, Lundqvist A, Valsta L, Perola M, Färkkilä M, Jula A. Risks of Light and Moderate Alcohol Use in Fatty Liver Disease: Follow-Up of Population Cohorts. *Hepatology* (2019) hep.30864.

33. Ajmera V, Belt P, Wilson LA, Gill RM, Loomba R, Kleiner DE, Neuschwander-Tetri BA, Terrault N, Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Modest Alcohol Use Is Associated With Less Improvement in Histologic Steatosis and Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2018) **16**:1511–1520.e5.
34. Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, Unalp-Arida A, Donohue M, McCullough AJ, Schwimmer JB. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* (2012) **57**:384–391.
35. Sookoian S, Castaño GO, Pirola CJ. Modest alcohol consumption decreases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of 43 175 individuals. *Gut* (2014) **63**:530–2.
36. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* (2010) **51**:1972–1978.
37. Loomba R, Yang H-I, Su J, Brenner D, Barrett-Connor E, Ilse U, Chen C-J. Synergism Between Obesity and Alcohol in Increasing the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol* (2013) **177**:333–342.
38. Diehl AM. Obesity and alcoholic liver disease. *Alcohol* (2004) **34**:81–87.
39. Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic Factors That Affect Risk of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* (2016) **150**:1728–1744.e7.
40. Akhavan Rezayat A, Dadgar Moghadam M, Ghasemi Nour M, Shirazinia M, Ghodsi H, Rouhbakhsh Zahmatkesh MR, Tavakolizadeh Noghabi M, Hoseini B, Akhavan Rezayat K. Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *SAGE open Med* (2018) **6**:2050312117745223.
41. Kim NH, Jung YS, Hong HP, Park JH, Kim HJ, Park D II, Cho YK, Sohn C II, Jeon WK, Kim BI. Association between cotinine-verified smoking status and risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* (2018) **38**:1487–1494.
42. Okamoto M, Miyake T, Kitai K, Furukawa S, Yamamoto S, Senba H, Kanzaki S, Deguchi A, Koizumi M, Ishihara T, et al. Cigarette smoking is a risk factor for the onset of fatty liver disease in nondrinkers: A longitudinal cohort study. *PLoS One* (2018) **13**:e0195147.
43. Liu P, Xu Y, Tang Y, Du M, Yu X, Sun J, Xiao L, He M, Wei S, Yuan J, et al. Independent and joint effects of moderate alcohol consumption and smoking on the risks of non-alcoholic fatty liver disease in elderly Chinese men. *PLoS One* (2017) **12**:e0181497.
44. Jung H-S, Chang Y, Kwon M-J, Sung E, Yun KE, Cho YK, Shin H, Ryu S. Smoking and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* (2019) **114**:453–463.
45. Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu Y-C, McCullough AJ. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* (2011) **54**:753–759.
46. Björkström K, Franzén S, Eliasson B, Miftaraj M, Gudbjörnsdóttir S, Trolle-Lagerros Y, Svensson A-M, Hagström H. Risk Factors for Severe Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2019) **17**:2769–2775.e4.
47. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Askling J, Hultcrantz R, Kechagias S. Cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* (2019) **39**:197–204.
48. Dam MK, Flensburg-Madsen T, Eliassen M, Becker U, Tolstrup JS. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol* (2013) **48**:585–591.
49. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, Pischon T, Nothlings U, Overvad K, Tjønneland A, et al. Hepatocellular Carcinoma Risk Factors and Disease Burden in a European Cohort: A Nested Case-Control Study. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2011) **103**:1686–1695.

50. Lee Y-CA, Cohet C, Yang Y-C, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol* (2009) **38**:1497–1511.
51. Brown KF, Rungay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, Deas A, Elliss-Brookes L, Gavin A, Hounscome L, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer* (2018) **118**:1130–1141.
52. Parkin DM. Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010. *Br J Cancer* (2011) **105**:S6–S13.
53. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* (2005) **42**:218–224.
54. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, Thistle JE, Andreotti G, Beane-Freeman LE, Buring JE, Chan AT, Chong DQ, Doody MM, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer* (2018) **118**:1005–1012.
55. Hart CL, Smith GD, Gruer L, Watt GC. The combined effect of smoking tobacco and drinking alcohol on cause-specific mortality: a 30 year cohort study. *BMC Public Health* (2010) **10**:789.
56. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The Synergistic Effects of Alcohol and Tobacco Consumption on the Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* (2014) **109**:822–827.
57. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, Negri E, Pasche C, Vaccarella S, Barzan L, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control* (2002) **13**:957–64.
58. Traversy G, Chaput J-P. Alcohol Consumption and Obesity: An Update. *Curr Obes Rep* (2015) **4**:122–130.
59. Sayon-Orea C, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Alcohol consumption and body weight: a systematic review. *Nutr Rev* (2011) **69**:419–431.
60. Chao AM, White MA, Grilo CM, Sinha R. Examining the effects of cigarette smoking on food cravings and intake, depressive symptoms, and stress. *Eat Behav* (2017) **24**:61–65.
61. Verplaetse TL, McKee SA. An overview of alcohol and tobacco/nicotine interactions in the human laboratory. *Am J Drug Alcohol Abuse* (2017) **43**:186–196.
62. Dallongeville J, Marécaux N, Fruchart J-C, Amouyel P. Cigarette Smoking Is Associated with Unhealthy Patterns of Nutrient Intake: a Meta-analysis. *J Nutr* (1998) **128**:1450–1457.
63. Palaniappan U, Starkey LJ, O'Loughlin J, Gray-Donald K. Fruit and Vegetable Consumption Is Lower and Saturated Fat Intake Is Higher among Canadians Reporting Smoking. *J Nutr* (2001) **131**:1952–1958.
64. Burton R, Henn C, Lavoie D, O'Connor R, Perkins C, Sweeney K, Greaves F, Ferguson B, Beynon C, Belloni A, et al. A rapid evidence review of the effectiveness and cost-effectiveness of alcohol control policies: an English perspective. *Lancet* (2017) **389**:1558–80.
65. World Health Organisation. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. (2016).
66. Irvine L, Crombie IK, Cunningham KB, Williams B, Sniehotta FF, Norrie J, Melson AJ, Jones C, Rice P, Slane PW, et al. Modifying Alcohol Consumption to Reduce Obesity: A Randomized Controlled Feasibility Study of a Complex Community-based Intervention for Men. *Alcohol Alcohol* (2017) **52**:677–684.
67. Eslam M, Newsome PN, Anstee QM, Targher G, Gomez MR, Zelber-Sagi S, Wong VW-S, Dufour J-F, Schattenberg J, Arrese M, et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* (2020)
68. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, Kleiner DE, Brunt E, Bugianesi E, Yki-Järvinen H, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* (2020) **S0016-5085**:30171–2.