

# CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH GAN DO RƯỢU THEO HỘI TIÊU HÓA HOA KỲ ACG

ThS.BS. Nguyễn Huyền Nhung

Email: huyennhung2910@gmail.com

## TÓM TẮT

*Bệnh gan liên quan đến rượu (ALD) là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra bệnh gan tiến triển và là một trong những nguyên nhân hàng đầu của việc ghép gan trên toàn thế giới. Uống rượu ở mức có hại là yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương gan và ALD. Các yếu tố tăng nguy cơ mắc ALD bao gồm: giới nữ, số lượng và thời gian uống rượu, các biến thể di truyền, hút thuốc lá, béo phì, đái tháo đường typ 2, tiền sử mổ cắt dạ dày, viêm gan B và C. Điều trị ALD cần sự phối hợp đa chuyên khoa. Bệnh nhân viêm gan rượu nặng và có điểm MELD từ 25 đến 39 nhận được lợi ích tối đa từ việc sử dụng corticosteroid. N-acetylcysteine có thể được tiêm tĩnh mạch như một chất bổ trợ cho corticosteroid. Bệnh nhân suy gan nặng nên được xem xét ghép gan sớm.*

**Từ khóa:** bệnh gan do rượu, viêm gan rượu, xơ gan rượu, ghép gan.

## ABSTRACT

*Alcohol-associated liver disease (ALD) is the most common cause of progressive liver disease and one of the leading causes of liver transplantation worldwide. Harmful alcohol consumption is a risk factor for liver injury and ALD. Factors that increase the risk of ALD include female gender, amount and duration of alcohol consumption, genetic variants, smoking, obesity, type 2 diabetes, history of gastric bypass surgery, hepatitis B and C. Treatment of ALD requires multidisciplinary collaboration. Patients with severe alcoholic hepatitis and MELD scores of 25 to 39 benefit from corticosteroids. N-acetylcysteine can be given intravenously as an adjunct to corticosteroids. Patients with severe liver failure should be considered for early liver transplantation.*

**Keywords:** alcoholic liver disease, alcoholic hepatitis, alcoholic cirrhosis, liver transplantation.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gan liên quan đến rượu (ALD) là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra bệnh gan tiến triển và là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất của việc ghép gan trên toàn thế giới. Biểu hiện lâm sàng của bệnh vô cùng phong phú, từ không có triệu chứng gì hoặc viêm gan nhiễm mỡ và xơ hóa giai đoạn

đầu cho đến xơ gan mất bù với các biến chứng của xơ gan như cổ trướng, bệnh não gan, xuất huyết do giãn tĩnh mạch cửa và ung thư gan

Uống rượu ở mức có hại là yếu tố nguy cơ gây tổn thương gan và bệnh lý gan do rượu (Alcohol-associated liver disease-ALD). Uống rượu ở mức có hại là khi

uống  $\geq 3$  ly/ngày hoặc  $\geq 21$  ly/tuần ở nam và  $\geq 2$  ly/ngày hoặc  $\geq 14$  ly/tuần ở nữ. (1 ly rượu chuẩn tương đương với 10g rượu = 1 cốc bia hơi 330 ml (4°) = 1 ly rượu vang 100 ml (13,5°) = 1 cốc rượu mạnh 40 ml (30°).

Bài viết này dựa trên những khuyến cáo mới nhất của Hiệp hội tiêu hóa Hoa Kỳ (ACG), phát hành tháng 1/2024, nhằm *cung cấp thêm thông tin cho các bác sĩ lâm sàng, bác sĩ y tế dự phòng và sinh viên y khoa về việc chẩn đoán và điều trị các bệnh lý gan do rượu.*

## 2. CÁC TUYÊN BỐ CHÍNH

### 2.1. Dịch tễ học

- Bệnh lý gan do rượu là nguyên nhân chính gây ra bệnh gan tiến triển và tử vong liên quan đến gan trên toàn cầu, bao gồm cả Hoa Kỳ. Theo Báo cáo giám sát tỷ lệ tử vong của Viện nghiên cứu và lạm dụng rượu (NIAAA) năm 2019, xơ gan là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 11 ở Hoa Kỳ, với khoảng một nửa số ca tử vong liên quan đến xơ gan do rượu.

- Tỷ lệ mắc ALD đã tăng lên kể từ năm 2014, với xu hướng tăng nhanh trong những năm gần đây, tạo ra gánh nặng kinh tế và chăm sóc sức khỏe đáng kể.

- Thanh niên, phụ nữ và một số chủng tộc (người Mỹ da đỏ và người Tây Ba Nha) thường có tỷ lệ mắc bệnh lý gan do rượu lớn nhất. Căn nguyên còn chưa rõ ràng. Phụ nữ có nguy cơ mắc bệnh lý gan do rượu cao hơn khi uống lượng rượu nhỏ hơn so với nam giới có thể là do thành phần chất béo trong cơ thể cao hơn và hoạt động của enzym alcohol dehydrogenase trong dạ dày thấp hơn (enzym giúp chuyển hóa

rượu thành acid acetic không độc) => Cần tập trung chú ý truyền thông cho những đối tượng này hạn chế sử dụng rượu.

- Số lượng và thời gian sử dụng rượu là những yếu tố nguy cơ chính dẫn đến sự phát triển của bệnh lý gan do rượu. Uống rượu có hại là hình thức sử dụng rượu dẫn đến sự phát triển của bệnh lý gan do rượu. Bằng chứng ngày càng tăng cho thấy rằng việc uống rượu mang lại rất ít hoặc thậm chí không có lợi ích gì cho sức khỏe và bất kỳ lượng sử dụng rượu nào cũng có khả năng gây hại; tuy nhiên, người ta ước tính rằng chỉ có 10%–20% số người nghiện rượu nặng mãn tính sẽ bị xơ gan [2]. Có mối quan hệ phụ thuộc vào liều lượng và thời gian giữa lượng rượu uống vào và khả năng phát triển các dạng ALD tiến triển [3,4,5], tuy nhiên vẫn tồn tại sự khác biệt lớn ở từng cá nhân do các yếu tố di truyền và sự tồn tại của các bệnh đi kèm (ví dụ rối loạn chuyển hóa).

- Sử dụng rượu hàng ngày và uống rượu đến mức say làm tăng nguy cơ mắc bệnh gan tiến triển ở những người mắc bệnh gan tiềm ẩn. Vì vậy, những bệnh nhân đã biết có bệnh gan nên được tư vấn về tác hại tiềm ẩn của việc sử dụng rượu. Một số yếu tố khác cũng có thể góp phần gây ra bệnh lý gan do rượu như: quan hệ tình dục và uống rượu không cùng bữa ăn (uống rượu mà không ăn). Ví dụ, trong nghiên cứu ở Vương quốc Anh, trong số những phụ nữ uống rượu, uống rượu trong bữa ăn có nguy cơ mắc bệnh xơ gan thấp hơn 31% so với việc thường xuyên uống rượu ngoài bữa ăn [4].

- Không có đủ dữ liệu để xác định liệu uống rượu say mà không sử dụng nhiều hàng ngày có dẫn đến các dạng bệnh lý gan do rượu tiến triển hay không.

- Tất cả các loại rượu đều làm tăng nguy cơ mắc bệnh gan. Chưa đủ dữ liệu chứng minh tác hại khi dùng rượu mạnh là cao hơn so với bia hoặc rượu vang.

- Các biến thể di truyền của  $\alpha$ -1 antitrypsin, PNPLA3, TM6SF2 và MBOAT7 có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh lý gan do rượu, nhưng không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc đưa chúng vào các thuật toán quản lý lâm sàng.

## 2.2. Các yếu tố nguy cơ

- Những bệnh nhân nghiện rượu nặng nên kiêng sử dụng thuốc lá dưới mọi hình thức, do nguy cơ xơ gan cao hơn (khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng rất thấp).

- Ở những người béo phì nên tránh uống rượu (khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng vừa phải). Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy chỉ số khối cơ thể BMI >30 kg/m<sup>2</sup> ở bệnh nhân uống >3 ly mỗi ngày làm tăng nguy cơ mắc bệnh gan bao gồm tăng men gan, gan nhiễm mỡ, xơ gan và ung thư gan. Trong một nghiên cứu khác, những người uống rượu có hại nhưng bị béo phì hoặc thừa cân so với cân nặng bình thường có nguy cơ mắc bệnh gan cao gấp 1,5 lần và nguy cơ tử vong cao gấp 2,2 lần.

- Để kiểm soát cân nặng và kiểm soát lượng glucose ở những người mắc bệnh béo phì hoặc đái tháo đường typ 2, nên kiêng sử dụng rượu (khuyến cáo có điều kiện, mức độ bằng chứng rất thấp).

Một nghiên cứu gần đây tiết lộ rằng mắc bệnh tiểu đường trong bối cảnh sử dụng nhiều rượu có liên quan đến nguy cơ nhập viện, tử vong và ung thư biểu mô tế bào gan cao gấp 6 lần.

- Những bệnh nhân đang trải qua hoặc có tiền sử phẫu thuật cắt dạ dày nên tránh sử dụng rượu nặng (khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng rất thấp).

- Những bệnh nhân bị nhiễm viêm gan virus C (HCV) mạn tính nên tránh uống rượu (khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng cao). Hơn nữa, những người bị HCV mạn tính uống > 6 ly tiêu chuẩn mỗi ngày có nguy cơ phát triển ung thư biểu mô tế bào gan cao hơn > 50 lần so với những người không uống.

- Những bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính (viêm gan virus C) nên tránh uống rượu (khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng thấp). Trong một nghiên cứu đoàn hệ ở người trưởng thành nhập viện vì bệnh gan mạn tính và đồng thời sử dụng rượu > 3 ly mỗi ngày, bệnh nhân có HBsAg dương tính có tỷ lệ xơ gan tăng gấp 2 lần so với bệnh nhân không mắc HBV (tỷ lệ chênh [OR] 4,8, CI 1,8– 12,4 so với OR 2,4, CI 1,3–4,2).

## 2.3. Chẩn đoán

**2.3.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán của NIAAA** (Viện Quốc gia Hoa Kỳ về lạm dụng rượu và nghiện rượu)

Chẩn đoán	Tiêu chuẩn chẩn đoán
Chẩn đoán xác định bệnh gan do rượu	Mô bệnh học điển hình
Nghi ngờ viêm gan do rượu	Khởi phát vàng da trong vòng 60 ngày sau khi sử dụng rượu nặng ( $> 50\text{g/ngày}$ ) trong tối thiểu 6 tháng, bilirubin huyết thanh $3 \text{ mg/dL}$ , AST tăng từ $50 - 400 \text{ U/L}$ , tỷ lệ $\text{AST/ALT} > 1,5$ và không có nguyên nhân nào gây viêm gan cấp tính
Gợi ý viêm gan rượu	Chẩn đoán lâm sàng không chắc chắn do nguyên nhân gây nhầm lẫn khác của bệnh gan hoặc tiền sử uống rượu không rõ ràng.

**2.3.2.** Nên sử dụng xét nghiệm máu và/hoặc thăm dò hình ảnh không xâm lấn (NIT) để đánh giá mức độ xơ hóa gan ở những người mắc bệnh gan do rượu không có triệu chứng (Thang điểm FIB-4, đo độ đàn hồi mô gan fibroscan...).

**2.3.3.** Những người nghiện rượu nặng có bằng chứng ALD được phát hiện với NIT nên được tư vấn về nguy cơ mắc bệnh gan tiến triển và giới thiệu khám, quản lý bởi bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa.

**2.3.4.** Sinh thiết gan không cần thiết để xác định giai đoạn xơ hóa nhưng có thể cần thiết nếu có chẩn đoán không chắc chắn dựa trên đánh giá không xâm lấn.

## 2.4. Điều trị

- Bệnh nhân xơ gan do ALD cần được điều trị tương tự như bệnh nhân xơ gan do các nguyên nhân khác.

- Dinh dưỡng: Mục tiêu dinh dưỡng cho bệnh nhân xơ gan do ALD tương tự như mục tiêu cho tất cả bệnh nhân xơ gan bị thiếu hụt vitamin và khoáng chất (thiamine, vitamin B12 và kẽm) phổ biến ở hội chứng rối loạn sử dụng rượu. Mục tiêu lượng calo nạp vào là  $35 \text{ kcal/kg/ngày}$  với  $1,2-1,5 \text{ g/kg/ngày}$  protein được khuyến nghị cho bệnh nhân mắc viêm gan rượu. Những bệnh nhân tiêu thụ  $<21 \text{ kcal/kg/ngày}$  nên được hỗ trợ dinh dưỡng tốt nhất qua đường uống/đường ruột.

### \* Điều trị hội chứng rối loạn sử dụng rượu (AUD - alcohol use disorder):

- Ở những bệnh nhân mắc bệnh lý gan do rượu còn bù, chúng tôi khuyến nghị sử dụng baclofen (khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng vừa phải), acamprosate hoặc naltrexone (khuyến cáo có điều kiện, mức độ bằng chứng rất thấp), gabapentin hoặc topiramate (khuyến cáo có điều kiện, mức độ bằng chứng rất thấp) như một lựa chọn để điều trị rối loạn do sử dụng rượu.

+ *Baclofen*: bắt đầu với liều  $5 \text{ mg}$  3 lần một ngày, với mức tăng liều trong khoảng thời gian 3–5 ngày dựa trên khả năng dung nạp của bệnh nhân đến liều tối đa  $15 \text{ mg}$  3 lần một ngày.

+ *Acamprosate hoặc naltrexone*: tránh ở những bệnh nhân bị xơ gan mất bù hoặc suy gan và sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh thận tránh dùng nếu mức lọc cầu thận  $< 30 \text{ mL/phút}$ .

- *Không nên sử dụng Disulfiram* trong điều trị AUD ở bệnh nhân có bệnh lý gan do rượu (khuyến cáo có điều kiện, mức độ bằng chứng rất thấp) vì nó được chuyển hóa hoàn toàn ở gan và gây độc cho gan.

- Hội chứng cai rượu ở những người mắc Rối loạn sử dụng rượu và bệnh lý gan do rượu phải được đánh giá và quản lý theo quy trình Đánh giá cai rượu. Các bác sĩ lâm sàng nên lưu ý để phân biệt hội chứng cai rượu với bệnh não gan và thừa nhận rằng 2 tình trạng này có thể cùng tồn tại.

- Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu và hội chứng cai nặng, chúng tôi khuyến nghị sử dụng thận trọng các thuốc benzodiazepin như một lựa chọn điều trị và theo dõi cẩn thận do chúng có khả năng thúc đẩy hoặc làm trầm trọng thêm bệnh não gan (khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng vừa phải).

#### \* **Điều trị corticoid:**

- Đối với bệnh nhân mắc viêm gan do rượu, điểm MELD >20 có thể được sử dụng để phân loại mức độ nghiêm trọng của bệnh, dự đoán nguy cơ tử vong trong thời gian ngắn và hướng dẫn sử dụng liệu pháp corticosteroid. Điểm MELD >20 đã được đề xuất để xác định AH nặng với tỷ lệ tử vong trong 90 ngày khoảng 20%. Phân tích sâu hơn so sánh một số điểm cho thấy điểm MELD là điểm tốt nhất trong việc đánh giá nguy cơ tử vong ngắn hạn với ROC > 0,77.

- Ở những bệnh nhân bị viêm gan do rượu nặng (MELD >20), chúng tôi khuyên bạn nên điều trị bằng liệu pháp corticosteroid nếu không có chống chỉ

định (khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng trung bình). Một phân tích tổng hợp cập nhật của nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên hiện đại hơn (bao gồm cả nghiên cứu STOPAH) cho thấy corticosteroid có hiệu quả trong việc giảm 36% tỷ lệ tử vong trong thời gian ngắn.

- **Liều dùng:** Prednisolone và prednisone được dùng liều 40 mg mỗi ngày trong tổng thời gian 4 tuần.

- **Đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid** có thể được đánh giá dựa trên điểm Lille vào ngày thứ 7 hoặc ngày thứ 4. Trong số những người không đáp ứng (điểm Lille > 0,45), nên ngừng sử dụng corticosteroid.

- Bệnh nhân có điểm viêm gan rượu và MELD nặng từ 25 đến 39 sẽ nhận được lợi ích tối đa từ việc sử dụng corticosteroid. Cần cân nhắc cẩn thận các rủi ro và lợi ích nếu xem xét dùng corticosteroid cho những người có MELD >50.

- Trong một nghiên cứu gần đây trên 426 bệnh nhân mắc viêm gan rượu, theo dõi nồng độ của bilirubin huyết thanh trong quá trình nhập viện được phân loại thành “giảm nhanh”, “tĩnh” và “tăng nhanh”. Những người giảm nhanh (những người có bilirubin vào ngày thứ 7 < 0,8 × giá trị bilirubin ban đầu) có khả năng sống sót sau 90 ngày vượt trội. Ở những người này, việc sử dụng corticosteroid không mang lại lợi ích gì.

- **Chống chỉ định sử dụng corticosteroid:** Nhiễm trùng tiến triển bao gồm nhiễm HBV không được điều trị, đái tháo đường không kiểm soát được, xuất huyết tiêu hóa và suy thận nặng [5]. Tuy

nhiên, corticosteroid có thể được bắt đầu sử dụng sau khi đã kiểm soát đầy đủ hoặc đảo ngược tình trạng nhiễm trùng, suy thận và xuất huyết tiêu hóa.

- Chúng tôi khuyến nghị sử dụng N-acetylcystein (NA) tiêm tĩnh mạch như một chất hỗ trợ cho corticosteroid ở những bệnh nhân bị viêm gan rượu nặng (khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng vừa phải). Một phân tích tổng hợp mạng lưới so sánh các tác nhân được lý khác nhau cho thấy bằng chứng có chất lượng vừa phải cho thấy sự kết hợp giữa prednisolone và truyền NAC trong 5 ngày mang lại lợi ích sống sót tốt nhất sau 28 ngày với giảm 85% nguy cơ tử vong do viêm gan rượu.

### **2.5. Những điều nên tránh trong điều trị**

- Ở những bệnh nhân nhập viện vì viêm gan rượu nặng, chúng tôi khuyến cáo không nên sử dụng kháng sinh dự phòng phổ biến (khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng vừa phải). Các nghiên cứu về việc sử dụng kháng sinh dự phòng ở bệnh nhân viêm gan rượu chưa cho thấy hứa hẹn mang lại lợi ích về tỷ lệ tử vong. Trong một thử nghiệm có đối chứng giả dược, sử dụng rifaximin trong 90 ngày ở bệnh nhân viêm gan rượu làm giảm nhiễm trùng một cách an toàn (0,29 so với 0,62 trường hợp nhiễm trùng/bệnh nhân) và các biến chứng liên quan đến gan (0,43 so với 1,26 biến chứng/bệnh nhân) và cho thấy xu hướng tỷ lệ tử vong trong 90 ngày thấp hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên, liệu trình 7 ngày dùng vancomycin, gentamycin và meropenem đường uống ở 14 bệnh nhân mắc viêm gan rượu cho thấy không có lợi ích sống

sót sau 90 ngày so với nhóm bệnh nhân tham chiếu mắc viêm gan rượu nhận được chăm sóc tiêu chuẩn.

- Chúng tôi khuyến nghị không nên sử dụng PTX (một chất ức chế phosphodiesterase và ức chế yếu tố hoại tử khối u (TNF- $\alpha$ ), một trong những cytokine chính được suy đoán trong cơ chế bệnh sinh của viêm gan rượu), cho những người bị viêm gan rượu nặng (khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng vừa phải).

- Không có đủ dữ liệu để xác định vai trò của yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt (G-CSF) và các liệu pháp dựa trên hệ vi sinh vật trong điều trị viêm gan rượu nặng (khuyến cáo có điều kiện, mức độ bằng chứng vừa phải).

- Các nghiên cứu tích cực về viêm gan do rượu bao gồm phương pháp trị liệu nhắm vào axit hyaluronic (NCT0501848) và con đường biểu sinh sử dụng oxysterol sunfat nội sinh, larsucosterol (NCT04563026) và ức chế IL-1 (NCT03775109) đang được tiến hành.

- Ở những bệnh nhân bị AH nặng không đáp ứng với điều trị nội khoa có nguy cơ tử vong cao, nên xem xét LT sớm cho những bệnh nhân được lựa chọn kỹ càng, theo quy trình của khu vực và tổ chức (khuyến cáo có điều kiện, mức độ bằng chứng

- Mô hình chăm sóc tích hợp đa ngành được khuyến nghị cho những người nhận ghép gan để giảm việc tái nghiện rượu và cải thiện kết quả lâu dài.

### **2.6. Theo dõi và phòng bệnh**

- Sàng lọc ung thư gan: Trong một phân tích tổng hợp gồm 18 nghiên cứu trên 148.333 bệnh nhân mắc bệnh xơ gan ALD, tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan lần lượt là 1%, 3% và 9% sau 1, 3 và 5 năm theo dõi. Nguy cơ này cao hơn ở những bệnh nhân tham gia chương trình giám sát so với những bệnh nhân không được giám sát ung thư gan thường xuyên. Kiểm tra siêu âm có hoặc không có ước tính AFP mỗi 6 tháng được sử dụng để sàng lọc cho bệnh nhân xơ gan ALD để phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan tương tự như bất kỳ bệnh nhân xơ gan nào khác.

- Tiêm chủng: Những người mắc bệnh gan mãn tính nên chủng ngừa virus viêm gan A, HBV, cúm, phế cầu khuẩn, herpes zoster, uốn ván, bạch hầu, ho gà và SARS-CoV-2.

### 3. KẾT LUẬN

Bệnh lý gan do rượu đang ngày càng trở thành gánh nặng bệnh tật cho không chỉ nước Mỹ mà còn mở rộng ở phạm vi toàn cầu gây thiệt hại to lớn cho xã hội về mặt kinh tế. Có rất nhiều yếu tố được chứng minh là yếu tố nguy cơ làm gia tăng tình trạng nặng của bệnh. Chiến lược điều trị bệnh chủ yếu là điều trị cai rượu, các thuốc điều trị hỗ trợ cải thiện chức năng gan, điều trị triệu chứng và các biến chứng của bệnh. Sử dụng corticoid cùng với truyền N acetylcystein có thể mang lại nhiều lợi ích cho người bệnh trong việc giảm nguy cơ tử vong do bệnh lý gan do rượu. Ghép gan nên được cân nhắc sớm ở những bệnh nhân có suy gan nặng. Bệnh nhân có bệnh lý gan mạn do rượu cần được theo dõi, tái khám định kỳ 6 tháng/lần nhằm mục tiêu dự phòng ung thư gan.

### TÀI LIỆU TRÍCH DẪN

- [1] Joplin, Loretta L. MD, PhD<sup>1,\*</sup>; Singal, Ashwani K. MD, MS, FACG<sup>2,\*</sup> ACG Clinical Guideline (2024): *Alcohol-Associated Liver Disease*.
- [2] Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, et al (2022) *Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease*. JAMA Netw Open;5(3):e223849.
- [3] Organization WWH. *Alcohol* (2022) (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>).
- [4] Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM, et al (2019) *Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol; 114(10):1574–86.
- [5] Simpson RF, Hermon C, Liu B, et al (2019) *Alcohol drinking patterns and liver cirrhosis risk: Analysis of the prospective UK million women study*. Lancet Public Health; 4(1): e41–8.