Исследовательская статья

EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY

Связь потребления кофе и травяного чая со снижением плотности печени: Роттердамское исследование

Louise J.M. Alferink[1], Juliana Fittipaldi[1,2], Jessica C. Kiefte-de Jong[2,3], Pavel Taimr[1], Bettina E. Hansen[1,4], Herold J. Metselaar[1], Josje D. Schoufour[2], M. Arfan Ikram[2,5,6], Harry L.A. Janssen[1,4], Oscar H. Franco[2], Sarwa Darwish Murad[1,*]

[1] Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC University Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; [2] Department of Epidemiology, Erasmus MC University Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; [3] Leiden University College, The Hague, The Netherlands; [4] Liver Centre, Toronto Western & General Hospital, University Health Network, Toronto, Canada; [5] Department of Radiology, Erasmus MC University Medical Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; [6] Department of Neurology, Erasmus MC University Medical Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

См. редакционную статью S. Petta, G. Marchesini. (№ 3)

Актуальность и цели. Предполагается, что кофе и чай замедляют прогрессирование фиброза печени при выраженном поражении печени, однако неизвестно, происходит ли это же при субклиническом фиброзе. Мы решили оценить, связано ли употребление кофе и чая с плотностью печени у населения в целом.

Методы. Роттердамское исследование — текущее проспективное популяционное исследование. Мы включили участников, которые прошли ультразвуковую эластографию, УЗИ и заполнили опросник о частоте приемов пищи. Употребление кофе и чая разделили на «отсутствует», «умеренное» (> 0–3) или «частое» (≥ 3) (чашки в сутки), а чай разбили отдельно на черный, зеленый и травяной («отсутствует» или «присутствует»). Значительным считался фиброз, определяемый как плотность печени ≥ 8 кПа. Мы провели регрессионный анализ, связывающий употребление кофе и чая с фиброзом, стеатозом и лог-трансформированной плотностью печени, и скорректировали данные по калорийности рациона, добавлению сахара и сливок, возрасту, полу, ИМТ, стеатозу или плотности печени, HOMA-IR, активности АлАТ, употреблению алкоголя и газированных напитков, курению, индексу здорового питания и физической активности.

Результаты. Мы включили 2424 участника (возраст 66,5 ± 7,4 года; 43 % мужчин), у 5,2 % из которых плотность печени составляла ≥ 8 кПа и у 34,6 % имелся стеатоз. Доля участников с плотностью печени ≥ 8 кПа сокращалась по мере роста употребления кофе (7,8, 6,9 и 4,1 % для «отсутствует», «умеренное» и «частое» соответственно; $p_{тренд}$ = 0,006). Эта обратная связь была подтверждена в многофакторной регрессии ($ОШ_{ум}$ 0,75; 95% ДИ 0,33–1,67; $ОШ_{част}$ 0,39; 95% ДИ 0,18–0,86; p = 0,005). Среди участников, употреблявших чай, только травяной чай (36,3 %) коррелировал с лог-трансформированной плотностью печени после коррекции (β –0,05; 95% ДИ –0,08 … –0,02; p = 0,001). Подтипы чая были связаны со стеатозом в однофакторном, но не многофакторном анализе.

Выводы. Частое употребление кофе и травяного чая у населения в целом обратно коррелирует с плотностью печени, но не стеатозом. Необходимы продольные анализы, а также исследования, валидизирующие и объясняющие механизм этого явления.

Резюме. Роттердамское исследование — крупное текущее популяционное исследование у жителей пригородов Роттердама, в ходе которого были собраны данные о плотности печени как приближенном показателе фиброза печени, наличии ожирения печени при УЗИ и подробная информация об употреблении кофе и чая у 2424 участников. Употребление травяного чая или 3 и более чашек кофе в сутки было связано с более низкой плотностью печени независимо от большого количества прочих факторов образа жизни и окружающей среды. Предыдущие исследования показали защитный эффект кофе при выраженном поражении печени, а мы впервые показываем, что этот эффект уже измерим у населения в целом.

© 2017 European Association for the Study of the Liver.

Ключевые слова: население, плотность печени, стеатоз, чай, кофе.
Получено 24 октября 2016 г.; получено с поправками 7 марта 2017 г.; принято в печать 12 марта 2017 г.; доступно онлайн с 1 июня 2017 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Ha-211, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands. Tel.: +31 628021137; fax: +31 10 436 5916.
E-mail: s.darwishmurad@erasmusmc.nl (S. Darwish Murad)

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; HOMA-IR — гомеостатическая модель для оценки инсулинорезистентности; DHDI — голландский индекс здорового питания; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — γ-глутамилтрансфераза; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; МКИ — межквартильный интервал; ОШ — отношение шансов; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; УЭ — ультразвуковая эластография.

Введение

Хронические заболевания печени представляют большую проблему здравоохранения. В 2010 г. цирроз печени был на 12-м месте в структуре смертности во всем мире и на 6-м — среди причин сокращения жизни у взрослых в развитых странах [1, 2]. Хронические заболевания печени часто остаются бессимптомными до 20 лет, пока не разовьется цирроз. Действительно, несколько исследований показало, что фиброз печени может присутствовать у в целом здорового населения. Используя в качестве диагностического инструмента ультразвуковую эластографию (УЭ), мы обнаружили 6–7%-ю распространенность фиброза печени у населения в целом [3, 4] и до 17 % в группе высокого риска с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа [5].

Образ жизни — важный фактор патогенеза многих заболеваний печени наряду со злоупотреблением алкоголем при алкогольном поражении печени и высококалорийным питанием и низкой физической активностью при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В то же время здоровый образ жизни, в т. ч. хорошо сбалансированное питание и употребление полезных для здоровья продуктов и питательных веществ, может предотвратить и даже уменьшить поражение печени [6].

Кофе и чай — наиболее употребляемые напитки во всем мире, обнаруживающие свойства ценных нутрицевтиков для здоровья печени [7]. Оба напитка — часть устоявшихся культурных традиций и представляют второй по объемам продаж товар на мировом рынке [8]. Употребление чая и кофе связано с уменьшением смертности по любой причине и причинно-специфической смертности, главным образом, за счет снижения риска метаболического синдрома [9, 10].

Связь употребления кофе со здоровьем печени (т. е. снижением активности печеночных ферментов) была установлена почти два десятилетия назад [11]. С тех пор стали быстро появляться свидетельства в поддержку этого защитного эффекта кофе в отношении печеночных ферментов [12]. Употребление кофе, по-видимому, снижает выраженность алкогольной болезни печени [13], и исследования гепатита С показали менее выраженный фиброз у тех, кто пьет кофе [14]. Кроме того, у пациентов с НАЖБП употребление кофе обратно коррелировало со степенью фиброза, но в отношении связи со стеатозом выводы сделаны не были [15–17]. На сегодня только в одном исследовании изучалась корреляция между кофе и фиброзом печени у населения в целом. Хотя при этом использовался суррогатный сывороточный биомаркер, указывающий на фиброз, был обнаружен меньший риск у тех, кто часто употреблял кофе [17].

Связь между чаем и здоровьем печени менее изучена, чем для кофе. Исследования либо ограничены азиатским населением, либо включают только активность сывороточных аминотрансфераз как первичный показатель. К тому же результаты этих исследований не позволяют сделать выводы в отношении предполагаемой пользы чая для здоровья [18–22].

Насколько нам известно, исследований, изучающих, связано ли употребление кофе и чая со снижением распространенности стеатоза и фиброза печени с использованием надежных технологий визуализации у населения в целом, нет. Поэтому мы провели популяционный анализ лиц в рамках крупного проспективного когортного исследования, участники которого заполнили расширенный опросник по питанию, прошли измерения плотности печени как показателя фиброза и УЗИ печени для диагностики стеатоза. Нашей целью было определить, связано ли употребления чая и кофе с более низким риском фиброза печени и стеатоза у населения в целом.

Пациенты и методы

Участники исследования

Это популяционный анализ Роттердамского исследования — текущего крупного популяционного когортного исследования с участием лиц в возрасте 45 лет и старше, проживающих в пригородах Роттердама (Нидерланды). Концепция и дизайн этого исследования были описаны ранее; и более подробное описание дизайна приведено в разд. «Дополнительные материалы» [23]. Для целей нашего исследования были включены все участники, посещавшие исследовательский центр с января 2011 г. по сентябрь 2013 г.; все они прошли антропометрические оценки, УЗИ брюшной полости, УЭ и анализ крови. Для всех когорт это было первое исследование печени в рамках Роттердамского исследования. Роттердамское исследование было одобрено комиссией по биомедицинской этике Роттердамского медицинского центра при Университете Эразма и комиссией Министерства здоровья, благополучия и спорта Нидерландов. У каждого пациента было получено письменное согласие на участие.

Употребление чая и кофе

Все участники заполнили валидированный опросник по частоте употребления продуктов питания из 389 пунктов, разработанный для взрослого населения Нидерландов [24, 25]. Опросник включал тип употребляемой пищи в течение последнего месяца, а также частоту, размер порций и методы приготовления. Не полностью или сомнительно заполненные опросники, т. е. калорийность рациона менее 500 или более 7500 ккал/сут, были исключены. Вопросы об употреблении кофе и чая включали: «Как часто вы пили кофе за последний месяц?» и «Как часто вы пили черный, зеленый или травяной чай (например, с ромашкой, смородиной, малиной и крапивой) за последний месяц?», на что возможные ответы были: 1) «не пил совсем», 2) «1 или 2–3 раза», 3) «1, 2–3, 4–5 или 6–7 раз в сутки» и в случае ежедневного употребления «1–2, 3–4, 5–6, 7–8, 9–10 или ≥ 11 чашек в сутки». Затем употребление чая и кофе было разбито на категории «отсутствует» (0), «умеренное» (> 0–3) и «частое» (≥ 3) (в чашках в сутки, 1 чашка — 150 г). Употребление чая было разделено на травяной, зеленый и черный и в дальнейшем рассматривалось как «отсутствует» (0) или «присутствует» (> 0). Кроме того, учитывались и использовались как ковариаты данные об употреблении газированных напитков, алкоголя, добавлении сахара и сливок в кофе или чай (в г/сут). Избыточное употребление алкоголя определялось как > 14 порций в неделю для женщин и > 21 порции для мужчин (1 порция — 10 г). Более того, чтобы учесть вмешивающийся фактор качества питания в целом, в многофакторный анализ был введен голландский индекс здорового питания (DHDI) [26].

Измерение плотности печени и стеатоза печени

Плотность печени методом УЭ (FibroScan®, EchoSens, Франция) измерял 1 оператор, который провел более 1000 измерений до начала исследования. Практическое применение УЭ было описано

ранее [3]. Оператор получал серии 10 измерений плотности, используя датчик M или XL, согласно инструкциям производителя. Участников исключали из анализа, если: 1) плотность печени не соответствовала реальным критериям Boursier et al., т. е. отношение межквартильного интервала (МКИ) к медиане плотности печени > 0,3 с медианой плотности печени ≥ 7,1 кПа [27]; 2) плотность печени не была получена после по крайней мере 10 измерений (определялось как неудача); 3) внутрисердечные устройства или физические ограничения не позволяли использовать УЭ.

Клинический фиброз определялся как плотность печени ≥ 8 кПа, клинический цирроз — как ≥ 13 кПа. При таких порогах предыдущие исследования показали высокую прогностическую ценность положительного результата для наличия фиброза печени и цирроза соответственно [4, 28, 29].

УЗИ брюшной полости проводил сертифицированный и опытный оператор на устройстве Hitachi HI VISION 900. Снимки хранились в цифровом виде и проходили повторную оценку 1 гепатологом с более чем 10-летним опытом УЗИ (Р.Т.). Диагноз стеатоза определялся дихотомически согласно протоколу Hamaguchi et al. [30] как наличие или отсутствие гиперэхогенности паренхимы печени.

Биохимические показатели

Образцы крови натощак было собраны непосредственно перед УЗИ и УЭ. Измеряли уровень липидов крови, глюкозы, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы, уровень общего билирубина, используя автоматическую процедуру замера ферментов (Roche Diagnostic GmbH, Германия). Уровень инсулина, поверхностный антиген вируса гепатита B и антитела к вирусу гепатита C измерялись с помощью автоматического теста (Roche Diagnostic GmbH). Пациентов с вирусными гепатитами из анализа исключали.

Ковариаты

Данные о демографических характеристиках, уровне образования, медицинском анамнезе, физической активности, сопутствующих заболеваниях, курении и приеме лекарственных средств были получены в ходе расширенного домашнего собеседования, проводимого опытными интервьюерами. Подробности приема лекарственных средств были получены путем автоматической связи с аптеками, в которых было зарегистрировано 98 % участников. Антропометрические измерения проводились опытным ассистентом исследователей. Индекс массы тела (ИМТ) вычислялся как масса тела (кг), деленная на рост ($м^2$); окружность талии измерялась в сантиметрах. Уровень АД определялся как среднее между двумя последовательными измерениями в тот же день в положении стоя. Согласно критериям панели лечения взрослых III [31], метаболический синдром диагностировался, если присутствовало по крайней мере три из следующих признаков: 1) абдоминальное ожирение, определяемое как окружность талии > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин; 2) уровень сывороточных триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1 ммоль/л) или прием препаратов, снижающих уровень триглицеридов; 3) уровень сывороточного холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 40 мг/дл (1 ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин или прием препаратов, повышающих уровень ЛПВП; 4) АД ≥ 130/85 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов; 5) уровень глюкозы в плазме натощак ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или прием сахароснижающих препаратов. Гомеостатическая модель для оценки инсулинорезистентности (HOMA-IR) использовалась как показатель инсулинорезистентности, который вычислялся путем умножения уровня глюкозы натощак (ммоль/л) на уровень инсулина натощак (мЕД/л) и деления на 22,5 [32].

Статистический анализ

Для популяционных характеристик использовались методы описательной статистики. Непрерывные переменные были представлены как среднее ± стандартное отклонение или медианы с МКИ в соответствии с распределением переменной. Для оценки значительных различий в распределении категориальных нормально и ненормально распределенных переменных использовали критерий χ^2, критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона. Для изучения связи между употреблением кофе, чая и его видами (травяной, зеленый, черный) и плотностью печени (< 8 *vs* ≥ 8 кПа) как непрерывными и дихотомическими переменными проводились однофакторные линейные и логистические анализы. Во всех регрессионных моделях была сделана многофакторная коррекция, включающая возраст, пол, калорийность рациона, ИМТ, инсулинорезистентность, стеатоз, активность сывороточной АлАТ, избыточное употребление алкоголя, употребление газированных напитков, курение, добавление сливок в кофе и сахара в чай или кофе, DHDI, тип датчика, физическую активность и уровень образования как потенциальные ковариаты [33]. Чтобы оценить, есть ли взаимосвязь с полом, HOMA-IR, ИМТ и стеатозом, с одной стороны, и употреблением кофе и чая — с другой, мы оценивали эффект взаимодействия (например, кофе × пол) в многофакторной модели. При $p < 0,05$ проводился стратификационный анализ. Кроме того, проверяли корреляцию и мультиколлинеарность между стеатозом и плотностью печени, учитывая их сильную связь, т. к. простой стеатоз — хорошо известный фактор риска фиброза. Более того, вычисляли прогнозируемые вероятности плотности печени ≥ 8 кПа, используя полностью скорректированную многофакторную логистическую регрессионную модель с плотностью печени ≥ 8 кПа как зависимой переменной. Вероятности были представлены графически для различных категорий употребления кофе и наличия стеатоза, чтобы уточнить возможную взаимосвязь между этими ковариатами. Данные были выражены в виде средних (95%-й доверительный интервал [95% ДИ]) (%). Также были проверены различные пороги выраженного фиброза как переменной исхода в однофакторной логистической регрессии, чтобы подчеркнуть надежность наших данных. Дополнительно использовался порог ≥ 6,2 кПа, указывающий на значительный фиброз у участников со стеатозом. Недавно было сделано предположение, что этот порог обладает высокой чувствительностью для стадии фиброза F2 у участников с НАЖБП [34]. Были проведены одно- и многофакторный логистические регрессионные анализы, оценивающие связь между кофе и чаем и вторичным исходом интереса — стеатозом печени. Кроме ранее упомянутых потенциальных ковариат в модель также была добавлена плотность печени.

Для оценки надежности данных было проведено несколько анализов чувствительности. Во-первых, был выполнен подгрупповой анализ путем стратификации участников, которые заполнили опросник по частоте употребления продуктов питания за 5,8 года до визуализации печени (RS III-2), и участников, которые заполнили опросник одновременно с визуализацией печени (RS I-5 и RS II-3). Поскольку данные о питании остаются стабильными со временем [35], RS III-2 были включены в общую популяцию исследования. Во-вторых, чтобы убедиться, что участники исследования представляют население в целом без известных заболеваний печени (даже притом, что участники с вирусными гепатитами были исключены на основании серологических данных и участников просили указать сопутствующие заболевания печени при домашнем собеседовании), был проведен анализ чувствительности, исключающий отклонение активности АлАТ (> 2 раз выше верхней границы нормы, составляющей 80 ЕД/л для мужчин и 60 ЕД/л для женщин). Статистически значимым считалось $p < 0,05$. Все анализы осуществлялись с помощью программного обеспечения SPSS 21.0 (SPSS Inc, США).

Результаты

Участники исследования

Диаграмма исследования представлена на рис. 1. Из 3439 участников, посетивших исследовательский центр, неудача в измерении плотности печени была зарегистрирована у 162 (4,8 %) человек, а сомнительные результаты — у 139 (4,2 %). Кроме того, были исключены 34 (1,1 %) участника с ненадежными данными опросника по частоте употребления продуктов питания и 566 (16,4 %) — с неполным опросником. Таким образом, в исследовании участвовало 2424 человека. Характеристики участников приведены в табл. 1. 57 % участников были женщины, средний возраст составил 66,5 ± 7,4 года, средний ИМТ — 27,2 ± 4,0 кг/м^2, медиана плотности печени — 4,7 кПа (3,8–5,8). Всего у 125 (5,2 %) участников плотность печени была ≥ 8 кПа, что указывало на значительный фиброз.

Данные об употреблении кофе и чая

Данные о питании показаны в табл. 1. 2258 (93,2 %) участников употребляли в среднем 2,6 ± 1,7 чашки кофе в сутки. Те, кто пил кофе часто, пропорционально чаще имели избыточную массу тела или ожирение. Более того, частое употребление кофе было связано с более молодым возрастом, мужским полом, принадлежностью к европеоидной расе, более высоким уровнем образования, более частым курением в прошлом или настоящем, более низкой распространенностью липидных нарушений и сахарного диабета 2-го типа (см. дополнительную табл. 1). Различий в активности сывороточной АлАТ и показателе HOMA-IR не отмечалось. Чай употребляло 2052 (84,7 %) участника с медианой 1,2 (0,4–2,7) чашки в сутки. Частое употребление чая было связано с женским полом, меньшей тенденцией к избыточному употреблению алкоголя и курению, более низким ИМТ и меньшим количеством признаков метаболического синдрома (см. дополнительную табл. 1). Среди подтипов чая чаще всего употребляли черный (64,2 %), затем шли травяной (36,3 %) и зеленый чай (26,1 %). Только 32 (1,3 %) участника не употребляли ни чай, ни кофе.

Рис. 1. Диаграмма исследования
I–III — количество когорт; 1–3 и 5 — посещение когорт; FFQ — опросник по частоте употребления продуктов питания; ПП — плотность печени; РИ — Роттердамское исследование.

Употребление кофе и плотность печени

Доля участников с плотностью печени ≥ 8 кПа снижалась с повышением частоты употребления кофе (7,8 % в группе «отсутствует», 6,9 % — «умеренное» и 4,1 % — «частое»; $p_{тренд}$ = 0,006). При использовании отсутствия употребления кофе как контроля однофакторная логистическая регрессия показала обратную связь между употреблением кофе и плотностью печени ≥ 8 кПа (отношение шансов $[ОР]_{ум}$ 0,87, 95% ДИ 0,46–1,64; $ОШ_{част}$ 0,50, 95% ДИ 0,27–0,94; p = 0,007). Эта связь усиливалась после коррекции по калорийности рациона, возрасту, полу, ИМТ, стеатозу, HOMA-IR, активности АлАТ, избыточному употреблению алкоголя, курению в настоящем или прошлом, употреблению газированных напитков, DHDI, физической активности, общему употреблению чая и добавлению сливок и сахара в кофе ($ОШ_{ум}$ 0,75, 95% ДИ 0,33–1,67; $ОШ_{част}$ 0,39, 95% ДИ 0,18–0,86; p = 0,005) (табл. 2). Дополнительная коррекция по уровню образования и типу датчика не влияла на эту связь (данные не приводятся). Употребление кофе также обратно коррелировало с лог-трансформированной плотностью печени, как показано в пошаговой многофакторной линейной регрессионной модели в табл. 2 ($p_{тренд}$ = 0,001). Взаимодействия между ковариатами и употреблением кофе были проверены во всех регрессионных моделях, но оказались незначительными. Кроме того, стеатоз и лог-трансформированная плотность печени значительно коррелировали (r = 0,152; p < 0,001), но мультиколлинеарности не было (фактор, увеличивающий дисперсию, 1,33). Тем не менее стеатоз оставался важным и хорошо известным фактором риска развития фиброза. Поэтому

Таблица 1. Характеристики исследования

	Всего	Плотность печени < 8 кПа	Плотность печени ≥ 8 кПа	
	n = 2424	*n* = 2299	*n* = 125	*p*
Демографические характеристики				
Возраст, лет	66,5 ± 7,4	66,4 ± 7,3	68,7 ± 8,4	0,003
Женщины	56,6	57,7	35,2	< 0,001
Белые	96,3	96,2	98,4	0,322
Среднее/специальное/высшее образование	45,0/29,6/25,4	45,2/29,4/25,4	42,3/34,1/23,6	0,531
Избыточное употребление алкоголя	15,9	15,9	16,0	1,000
Курит/курил ранее/никогда не курил	11,3/52,9/35,7	11,0/52,3/36,6	16,8/63,9/19,3	< 0,001
Физическая активность[a]	46 (19–85)	46 (19–85)	42 (18–85)	0,748
Физикальное исследование				
ИМТ, кг/м^2	27,2 ± 4,0	27,1 ± 3,9	28,8 ± 5,3	0,001
Норма	29,7	30,1	22,8	0,003
Избыточная масса тела	49,1	49,4	43,9	
Ожирение	21,2	20,5	33,3	
Окружность талии, см				
Мужчины	99,1 ± 10,2	98,9 ± 9,9	101,1 ± 13,1	0,152
Женщины	89,0 ± 11,5	88,7 ± 11,3	96,6 ± 15,7	0,002
Биохимические показатели[b]				
АсАТ, ЕД/л	24 (21–28)	24 (21–28)	27 (24–37)	< 0,001
АлАТ, ЕД/л	18 (14–24)	18 (14–23)	22 (16–33)	< 0,001
Билирубин, мкмоль/л	8 (6–11)	8 (6–11)	9 (6–12)	0,252
ГГТ, ЕД/л	24 (17–35)	23 (17–34)	38 (26–71)	< 0,001
Тромбоциты, ×10^9/л	267,8 ± 63,5	268,7 ± 63,6	251,7 ± 59,7	0,004
HOMA-IR	2,5 (1,7–3,9)	2,5 (1,7–3,8)	3,7 (2,1–7,1)	< 0,001
Сопутствующие заболевания				
Метаболический синдром	44,5	43,7	59,3	0,001
Окружность талии > 88 см (♀) или > 120 см (♂)	44,1	43,5	53,7	0,032
Триглицериды > 150 мг%	38,2	38	41,6	0,450
ЛПВП < 40 мг% (♂) или 50 мг/дл (♀)	33,6	33,3	40,0	0,144
АД ≥ 130/85 мм рт. ст.[b]	79,0	78,5	88	0,020
Уровень глюкозы в плазме натощак > 100 мг/дл	44,6	43,3	68	< 0,001
Сахарный диабет	10,5	9,2	33,6	< 0,001
Артериальная гипертензия[c]	64,7	63,8	81,5	< 0,001
Визуализация печени				
Плотность печени, кПа	4,7 (3,8–5,8)	4,6 (3,8–5,6)	9,1 (8,6–10,4)	< 0,001
Стеатоз	34,6	33,2	60,0	< 0,001
Сведения о питании				
Употребление кофе, чашки/сут	2,6 ± 1,7	2,6 ± 1,6	2,2 ± 1,7	0,019
Отсутствует	6,8	6,7	10,4	0,006
Умеренное (> 0–3)	28,8	28,3	38,4	
Частое (≥ 3)	64,4	65,1	51,2	
Употребление чая, чашки/сут	1,2 (0,4–2,7)	1,2 (0,4–2,7)	1,2 (0,2–2,3)	0,211
Отсутствует	15,3	15,1	20,0	0,256
Умеренное (> 0–3)	56,4	56,4	56,0	
Частое (≥ 3)	28,3	28,5	24,0	
Подтипы чая, %				
Черный	64,2	64,4	61,6	0,528
Зеленый	26,1	26,3	21,6	0,242
Травяной	36,3	36,8	27,2	0,035
Прочее				
Употребление алкоголя, порция/сут	0,8 (0,1–1,8)	0,8 (0,1–1,8)	0,9 (0,1–2,1)	0,334
Газированные напитки, %	47,7	47,5	51,2	0,462
Калорийность рациона	2189,7 ± 740,3	2189,1 ± 735,5	2199,7 ± 826,2	0,877
Добавление сливок	46,0	45,8	50,4	0,357
Добавление сахара	25,5	24,9	37,6	0,002

Данные представлены в виде среднего (± стандартное отклонение), медианы (МКИ) или доли (%). Значения *p* получены на основе *t*-критерия, критерия суммы рангов Уилкоксона, критерия χ^2 или точного критерия Фишера.

[a] Физическая активность в метаболически эквивалентных задачах (ч/нед.).

[b] Биохимические данные доступны у 2320 участников.

[c] Данные АД доступны у 2051 участника.

Таблица 2. Связь между употреблением кофе, чая и плотностью печени по: 1) пошаговому линейному регрессионному моделированию с использованием лог-трансформированных значений плотности печени как зависимой переменной; 2) пошаговому логистическому регрессионному моделированию с использованием значений плотности печени ≥ 8 кПа как зависимой переменной. Лица, не употребляющие чай и кофе, использовались как контрольная группа

	Лог-трансформированная плотность печени			Плотность печени ≥ 8 кПа		
	β	95% ДИ	*p*	ОШ	95% ДИ	*p*
Модель 1[a]						
Кофе						
Отсутствует	0 (контр.)		< 0,001	1 (контр.)		0,003
Умеренное (> 0–3)	–0,003	–0,058 … +0,051		0,84	0,44–1,61	
Частое (≥ 3)	–0,055	–0,106 … –0,003		0,46	0,24–0,87	
Травяной чай						
Отсутствует	0 (контр.)		< 0,001	1 (контр.)		0,024
Присутствует	–0,100	–0,128 … –0,071		0,61	0,40–0,94	
Зеленый чай						
Отсутствует	0 (контр.)		0,076	1 (контр.)		0,274
Присутствует	–0,028	–0,059 … +0,003		0,81	0,56–1,18	
Черный чай						
Отсутствует	0 (контр.)		0,014	1 (контр.)		0,476
Присутствует	–0,034	–0,061 … –0,007		0,85	0,54–1,34	
Чай всего						
Отсутствует	0 (контр.)		< 0,001	1 (контр.)		0,116
Умеренное (> 0–3)	–0,073	–0,110 … –0,035		0,74	0,46–1,20	
Частое (≥ 3)	–0,106	–0,147 … –0,064		0,56	0,32–0,97	
Модель 2[b]						
Кофе						
Отсутствует	0 (контр.)		0,001	1 (контр.)		0,012
Умеренное (> 0–3)	–0,016	–0,069 … +0,036		0,86	0,44–1,70	
Частое (≥ 3)	–0,060	–0,110 … –0,010		0,50	0,26–0,97	
Травяной чай						
Отсутствует	0 (контр.)		< 0,001	1 (контр.)		0,446
Присутствует	–0,051	–0,079 … –0,023		0,84	0,54–1,31	
Зеленый чай						
Отсутствует	0 (контр.)		0,304	1 (контр.)		0,638
Присутствует	0,016	–0,014 … +0,046		1,12	0,70–1,80	
Черный чай						
Отсутствует	0 (контр.)		0,131	1 (контр.)		0,652
Присутствует	–0,020	–0,046 … +0,006		0,92	0,62–1,35	
Чай всего						
Отсутствует	0 (контр.)		0,205	1 (контр.)		0,945
Умеренное (> 0–3)	–0,035	–0,071 … +0,001		0,95	0,58–1,55	
Частое (≥ 3)	–0,032	–0,073 … +0,009		0,91	0,51–1,62	
Модель 3[c]						
Кофе						
Отсутствует	0 (контр.)		0,001	1 (контр.)		0,005
Умеренное (> 0–3)	–0,026	–0,083 … +0,032		0,75	0,33–1,67	
Частое (≥ 3)	–0,067	–0,121 … –0,013		0,39	0,18–0,86	
Травяной чай						
Отсутствует	0 (контр.)		0,001	1 (контр.)		0,289
Присутствует	–0,051	–0,081 … –0,022		0,76	0,45–1,27	
Зеленый чай						
Отсутствует	0 (контр.)		0,146	1 (контр.)		0,424
Присутствует	0,023	–0,008 … +0,055		1,24	0,73–2,10	
Черный чай						
Отсутствует	0 (контр.)		0,400	1 (контр.)		0,615
Присутствует	–0,012	–0,039 … +0,016		0,88	0,52–1,47	
Чай всего						
Отсутствует	0 (контр.)		0,514	1 (контр.)		0,932
Умеренное (> 0–3)	–0,023	–0,061 … +0,015		1,01	0,58–1,77	
Частое (≥ 3)	–0,063	–0,061 … +0,024		1,11	0,58–2,13	

[a] Модель 1: скорректирована по употреблению чая* или кофе и калорийности рациона.
[b] Модель 2: скорректирована по употреблению чая* или кофе, калорийности рациона, ИМТ, полу и возрасту.
[c] Модель 3: скорректирована по употреблению чая* или кофе, калорийности рациона, ИМТ, полу, возрасту, стеатозу, активности АлАТ, избыточному употреблению алкоголя, курению в настоящем или прошлом, HOMA-IR, употреблению газированных напитков, добавлению сливок и сахара, DHDI и физической активности.
* Все регрессионные модели содержат либо чай в целом, либо подтипы чая как ковариаты.

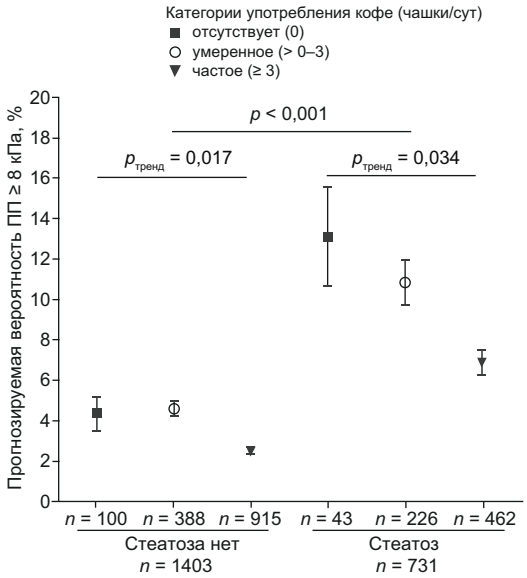

Рис. 2. Прогнозируемая вероятность (в %) плотности печени ≥ 8 кПа для различных категорий употребления кофе среди участников со стеатозом и без него. Ось Y: прогнозируемая вероятность плотности печени (ПП) ≥ 8 кПа. Данные представлены в виде средних (95% ДИ). Ось X: различные категории употребления кофе для участников со стеатозом и без него. Вероятности скорректированы по калорийности рациона, возрасту, полу, ИМТ, стеатозу, HOMA-IR, активности АлАТ, избыточному употреблению алкоголя, курению в настоящем или прошлом, употреблению газированных напитков, DHDI, физической активности, общему употреблению чая и добавлению сливок и сахара в кофе. Значения $p_{тренд}$ получены из логистического регрессионного анализа, стратифицированного по стеатозу, со следующими результатами: у участников без стеатоза: $ОШ_{ум}$ 1,19, 95% ДИ 0,35–4,06; $ОШ_{част}$ 0,47, 95% ДИ 0,14–1,57; p = 0,025; $p_{тренд}$ = 0,017; у участников со стеатозом: $ОШ_{ум}$ 0,45, 95% ДИ 0,15–1,40; $ОШ_{част}$ 0,31, 95% ДИ 0,11–0,92; p = 0,082; $p_{тренд}$ = 0,034. При проверке эффекта взаимодействия выяснилось, что он незначим ($p_{взаимодействие}$ = 0,527 для стеатоза × кофе). Сравнение прогнозируемых вероятностей между группами со стеатозом и без него было основано на независимом t-критерии (p < 0,001).

мы графически представили скорректированные прогнозируемые вероятности плотности печени ≥ 8 кПа для различных категорий употребления кофе и наличия стеатоза на рис. 2. Как и ожидалось, вероятность плотности печени ≥ 8 кПа была выше у участников со стеатозом, чем у тех, у кого стеатоза не было (p < 0,001). Внутри групп со стеатозом и без него вероятность плотности печени ≥ 8 кПа для частого употребления кофе была меньше по сравнению с отсутствием употребления (внутри группы без стеатоза: 2,5 % при «частое» *vs* 4,4 % при «отсутствует», $p_{част\ vs\ отсут}$ = 0,218; внутри группы со стеатозом: 6,9 % при «частое» *vs* 13,1 % при «отсутствует», $p_{част\ vs\ отсут}$ = 0,036).

Употребление чая и плотность печени

В целом употребление чая было одинаковым у участников с плотностью печени ≥ 8 кПа и меньшими показателями (см. табл. 1). Точно так же употребление чая не было связано с лог-трансформированной плотностью печени в линейной регрессии или с плотностью печени ≥ 8 кПа в логистической регрессии при коррекции на потенциальные вмешивающиеся факторы (см. табл. 2). Что касается подтипов чая, только травяной чай употреблялся участниками с плотностью печени ≥ 8 кПа менее часто по сравнению с лицами с нормальной плотностью печени (см. табл. 1). Эта связь сохранялась после коррекции на калорийность рациона и употребление кофе (ОШ 0,61; 95% ДИ 0,40–0,94; p = 0,024). После дальнейшей коррекции на образ жизни и метаболические признаки употребление травяного чая не было независимо связано с плотностью печени ≥ 8 кПа, однако оно оставалось обратно связано с лог-трансформированными значениями плотности печени в многофакторной линейной регрессионной модели, как показано в табл. 2 (p = 0,001). Взаимодействия между ковариатами и употреблением травяного чая также были проверены, но оказались незначимы.

Употребление чая и кофе и стеатоз

Стеатоз был обнаружен у 34,6 % участников исследования и был сильнее выражен у лиц с плотностью печени ≥ 8 кПа (60 *vs* 33,2 %; p < 0,001). Несмотря на то что доля участников со стеатозом была одинакова в группах по употреблению кофе (p = 0,656), среди тех, кто употреблял чай, эта доля значительно различалась (42,7, 35,4 и 28,6 % для групп «отсутствует», «умеренное» и «частое» употребление чая; p < 0,001). Аналогично употребление чая было связано со стеатозом в логистическом регрессионном анализе в отличие от употребления кофе. Однако после коррекции на потенциальные вмешивающиеся факторы в многофакторной логистической регрессионной модели эта связь теряла свою значимость, как показано в табл. 3.

Анализы чувствительности

У 1360 (56,1 %) участников опросники по частоте употребления продуктов питания были заполнены за 5,8 года до УЭ. Как видно из анализа чувствительности, представленного в дополнительной табл. 2, данные в обеих подгруппах согласовывались с результатами для всех участников, подчеркивая стабильный характер данных о питании. Более того, 13 (0,5 %) участников имели плотность печени ≥ 13 кПа, что предполагает наличие цирроза. Как и ожидалось, связь между употреблением кофе и плотностью печени ≥ 13 кПа была также значимой ($ОШ_{ум}$ 0,35, 95% ДИ 0,10–1,26; $ОШ_{част}$ 0,08, 95% ДИ 0,02–0,35; p = 0,004). Обратная однофакторная взаимосвязь между различными порогами плотности печени и употреблением кофе представлена на рис. 3. Более того, при применении более строгих порогов для выраженного фиброза, т. е. плотность печени ≥ 6,2 кПа, у участников со стеатозом были обнаружены аналогичные результаты, хотя связь была несколько слабее и статистически незначима ($ОШ_{ум}$ 0,62, 95% ДИ 0,28–1,38 и $ОШ_{част}$ 0,47, 95% ДИ 0,22–1,02; p = 0,096). Наконец, исключение из всех анализов откло-

Таблица 3. Пошаговые логистической регрессионные модели со стеатозом в качестве зависимой переменной и использованием лиц, не употребляющих кофе и чай, как контрольной группы

	ОШ	95% ДИ	*p*
Модель 1[a]			
Кофе			
Отсутствует	1 (контр.)		0,239
Умеренное (> 0–3)	1,32	0,92–1,91	
Частое (≥ 3)	1,17	0,82–1,66	
Травяной чай			
Отсутствует	1 (контр.)		0,039
Присутствует	0,82	0,68–0,99	
Зеленый чай			
Отсутствует	1 (контр.)		0,018
Присутствует	0,78	0,63–0,96	
Черный чай			
Отсутствует	1 (контр.)		0,006
Присутствует	0,78	0,66–0,93	
Чай всего			
Отсутствует	1 (контр.)		< 0,001
Умеренное (> 0–3)	0,72	0,57–0,92	
Частое (≥ 3)	0,53	0,41–0,69	
Модель 2[b]			
Кофе			
Отсутствует	1 (контр.)		0,186
Умеренное (> 0–3)	1,31	0,87–1,98	
Частое (≥ 3)	1,09	0,74–1,62	
Травяной чай			
Отсутствует	1 (контр.)		0,674
Присутствует	0,96	0,77–1,18	
Зеленый чай			
Отсутствует	1 (контр.)		0,297
Присутствует	0,89	0,70–1,11	
Черный чай			
Отсутствует	1 (контр.)		0,086
Присутствует	0,84	0,69–1,03	
Чай всего			
Отсутствует	1 (контр.)		0,064
Умеренное (> 0–3)	0,85	0,65–1,10	
Частое (≥ 3)	0,70	0,52–0,95	
Модель 3[c]			
Кофе			
Отсутствует	1 (контр.)		0,192
Умеренное (> 0–3)	1,38	0,88–2,16	
Частое (≥ 3)	1,15	0,75–1,77	
Травяной чай			
Отсутствует	1 (контр.)		0,779
Присутствует	1,03	0,82–1,29	
Зеленый чай			
Отсутствует	1 (контр.)		0,425
Присутствует	0,91	0,71–1,15	
Черный чай			
Отсутствует	1 (контр.)		0,169
Присутствует	0,86	0,70–1,06	
Чай всего			
Отсутствует	1 (контр.)		0,197
Умеренное (> 0–3)	0,86	0,65–1,14	
Частое (≥ 3)	0,74	0,54–1,03	

[a] Модель 1: скорректирована по употреблению чая* или кофе и калорийности рациона.
[b] Модель 2: скорректирована по употреблению чая* или кофе, калорийности рациона, ИМТ, полу и возрасту.
[c] Модель 3: скорректирована по употреблению чая* или кофе, калорийности рациона, ИМТ, полу, возрасту, HOMA-IR, избыточному употреблению алкоголя, курению в настоящем или прошлом. Дополнительная коррекция по плотности печени не влияла на эту связь.
* Все регрессионные модели содержат либо чай в целом, либо подтипы чая как ковариаты.

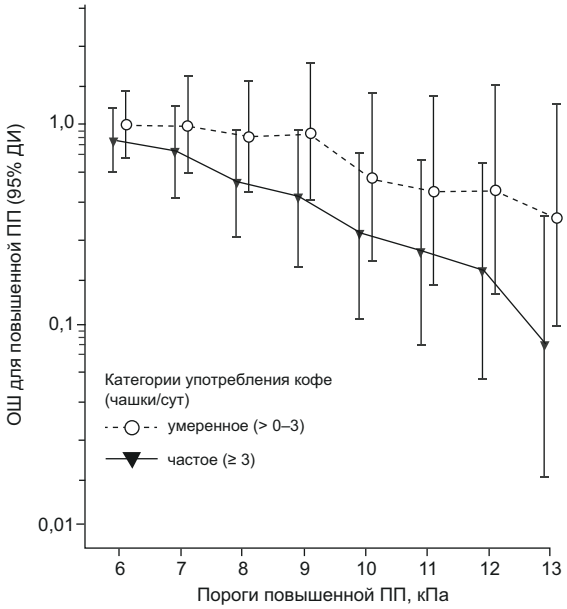

Рис. 3. Расчетное отношение шансов для умеренного и частого употребления кофе по сравнению с отсутствием его употребления для шкалы различных пороговых значений плотности печени (ПП). Результаты одномерных логистических регрессионных анализов влияния употребления кофе на показатель ПП выше, чем специфический порог (да/нет). Ось Y: однофакторный анализ ОШ (95% ДИ) на лог-шкале. Ось X: различные пороговые значения для ПП.

нений в активности АлАТ (чтобы убедиться, что результаты обобщаемы для населения в целом без известных заболеваний печени) не изменило результаты (данные не приводятся).

Обсуждение

Насколько нам известно, это первое исследование, определяющее, связано ли употребление чая и кофе с субклиническим фиброзом и стеатозом у населения в целом, используя надежные технологии визуализации. Это крупное популяционное когортное исследование показывает обратную и независимую связь между употреблением кофе и травяного чая и лог-трансформированной плотностью печени. Частое употребление кофе также коррелировало с более низкими риском и вероятностью значительного фиброза печени (определяемого как плотность печени ≥ 8 кПа) по сравнению с отсутствием употребления кофе независимо от наличия стеатоза и большого количества метаболических и средовых факторов.

Недавний метаанализ продемонстрировал, что среди пациентов с заболеваниями печени у тех, кто употреблял кофе, была ниже вероятность развития фиброза печени и цирроза, чем у тех, кто кофе не пил [36]. Тем не менее все исследования, включенные в этот метаанализ, касались специфических необобщаемых групп, т. е. пациентов с циррозом, другими хроническими заболеваниями печени и патологическим ожирением [14, 15, 37]. Кроме того, исследование, проведенное Обществом по изуче-

нию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), показало, что употребление кофе было независимо связано с более низким риском (ОШ 0,64) выраженного, гистологически подтвержденного фиброза у лиц с низкой инсулинорезистентностью [16]. Другое исследование обнаружило, что пациенты с НАСГ с выраженным фиброзом, т. е. фиброзом с оценкой 2–4, употребляли меньше кофе, чем пациенты с фиброзом 0–1 [38]. Однако на сегодня исследование Zelber-Sagi et al. — единственное, в котором изучается связь между кофе и фиброзом печени у населения в целом, хотя в нем использовался FibroTest (т. е. коммерческий тест биомаркеров, объединяющий сывороточные маркеры возраста и пола), а не биопсия или УЭ для оценки фиброза [17]. С нашими данными согласуется то, что связь между распространенностью НАЖБП и употреблением кофе не обнаружена. Авторы выявили более низкую долю значительного фиброза (определяемого как оценка по FibroTest ≥ 2, включая пограничные значения F1–F2) у участников, употребляющих 3 и более чашек кофе в сутки (ОШ 0,49), что также сравнимо с нашими данными. Но авторы не включали четкой контрольной группы, т. е. лиц, не употреблявших кофе, в свой анализ, и связь оставалась значительной только в однофакторном анализе. Напротив, мы обнаружили, что эта связь на самом деле усиливается после коррекции по нескольким потенциальным метаболическим факторам и факторам окружающей среды. Мы выдвинули гипотезу, что это может объясняться относительно нездоровым образом жизни лиц, употребляющих кофе, т. к. среди них чаще встречались злоупотребляющие алкоголем субъекты, курящие в настоящем или прошлом и лица с ожирением.

Лишь несколько исследований оценивало действие общего употребления чая на заболевания печени, и они показывают противоречивые результаты [18, 37, 39]. Более того, 5 крупных исследований в Азии специфически изучали употребление зеленого чая в связи со здоровьем печени [19, 20]; 3 из них нашли значительную благоприятную связь между употреблением зеленого чая и активностью сывороточных аминотрансфераз [21, 22, 40]. Однако эта корреляция отмечалась только у лиц, употребляющих более 700 мл зеленого чая в сутки. В нашем исследовании мы не обнаружили благоприятного эффекта зеленого чая. Отчасти это можно объяснить тем, что наши участники были в основном пожилыми белыми людьми, у которых употребление зеленого чая не входит в привычки, что и отражается в низкой частоте употребления последнего. Мы полагаем, что благоприятные эффекты чая могут быть дозозависимыми и могут проявлять независимое действие на здоровье печени при употреблении больше определенного порога. Более того, учитывая полезные факторы образа жизни у тех, кто часто употребляет чай, на однофакторную связь (зеленого) чая с плотностью печени и стеатозом может влиять здоровый образ жизни в целом.

Интересно, что мы обнаружили, что употребление травяного чая независимо коррелирует с более низкой плотностью печени. Насколько мы знаем, в других исследованиях эта связь не рассматривалась. Хотя травяной чай охватывает широкий спектр различных трав, таких как ромашка лекарственная и ракитник мохнатый, и методов приготовления, в исследовании Carlsen et al. [41] авторы заявляют, что несмотря на большое разнообразие, лекарственные растения находятся среди самых богатых антиоксидантами продуктов питания и пищевых добавок в мире и обладают наибольшими антиоксидантными свойствами, согласно оценкам по железо-восстанавливающей активности плазмы. Поэтому мы высказали гипотезу, что антиоксидантные свойства травяного чая превышают таковые других чаев, оказывая более явное действие на здоровье печени. Кроме того, ранее было показано, что железо-восстанавливающая активность плазмы снижена у пациентов со стеатозом и НАСГ [42]. Однако для подтверждения этого наблюдения необходимы дальнейшие исследования.

Механизмы благоприятного воздействия кофе и чая на печень неясны. Также неизвестно, действуют ли эти два напитка одними и теми же путями. Но наши данные позволяют предположить, что оба обладают свойством подавлять фиброгенез, но не стеатогенез. Как чай, так и кофе содержат более 100 различных компонентов, причем общими для обоих напитков являются только полифенолы и кофеин. Shim et al. показали, что кофеин подавляет пролиферацию звездчатых клеток печени в экспериментах на мышах с циррозом и, следовательно, противостоит фиброгенезу [43]. Интересно, что кофеин в кофе оказывает более заметное действие на чувствительность к инсулину, чем кофеин в простой воде. Более того, в другом исследовании на животных было обнаружено, что обычный кофе, кофе без кофеина и кофеин как таковой снижают активность сывороточной АлАТ и оценку фиброза. Но значительное уменьшение гистологических признаков поражения, вызванного регулярным воздействием токсинов, отмечалось только у крыс, получавших обыкновенный кофе.

Поскольку собственно кофеин, по-видимому, не объясняет благоприятного эффекта кофе, предполагается роль других его компонентов. Как кофе, так и чай содержат большое количество полифенолов, которые, как предположили, способствуют гепатопротективным эффектам независимо от кофеина [45]. Исследования на животных показали, что полифенолы кофе, а также хлорогеновая кислота и токоферолы ослабляют накопление липидов в печени [46], связанное с ожирением, и имеют антиоксидантные свойства. Более того, экспериментальные данные, полученные у животных, позволяют предположить, что полифенолы чая ослабляют фиброз, свободнорадикальное окисление и воспаление за счет ведущего воспалительного фактора транскрипции [47] и подавления активации звездчатых клеток печени [48]. В нашем популяционном исследовании мы не могли изучить механизмы наблюдаемых эффектов.

Основная сильная сторона этого исследования — включение большого количества участников из населения в целом с коррекцией по множеству факторов окружающей среды и метаболических факторов, а также использование хорошо валидированных диагностических инструментов. Кроме того, мы провели несколько анализов чувствительности, которые следует интерпретировать в свете сниженной мощности, показывающих согласованность в величине и направлении связей, обнаруженных в общих анализах. Вместе с тем есть и некоторые ограничения. Во-первых, за счет популяционного

дизайна исследования мы не могли сделать выводы относительно причинно-следственной связи кофе, травяного чая и плотности печени. Во-вторых, «золотым стандартом» диагностики фиброза печени остается биопсия, а не УЭ. Однако проведение инвазивной биопсии печени у предположительно здоровых участников неэтично. УЭ сильно коррелирует с гистологической стадией фиброза печени [49], поэтому плотность печени служит хорошим суррогатным маркером фиброза у населения в целом [3–5]. В-третьих, как и с любым опросником, данные были подвержены ошибкам, связанным с участниками и припоминанием событий, несмотря на то что этот опросник был интенсивно валидирован в предыдущих исследованиях [24, 25] и ненадежные опросники были исключены. Также ни один из участников не подозревал о наличии фиброза, поскольку исследование печени проводилось после оценки рациона. В-четвертых, к сожалению, опросник по частоте употребления продуктов питания не давал информации о типе кофе или методе его приготовления. Поэтому мы не могли уточнить тип употребляемого кофе. Однако предыдущие исследования не позволяли сделать выводы, оказывает ли тип кофе какое-либо действие. В-пятых, в свете здорового образа жизни на связь между травяным чаем и плотностью печени могут влиять остаточные вмешивающиеся факторы, хотя мы и делали коррекцию по большому количеству факторов образа жизни. Наконец, ряд наших участников заполнили опросник по частоте употребления продуктов питания за 5,8 года до исследования печени. Поскольку известно, что данные о питании в целом стабильны, мы предположили, что и привычки, связанные с употреблением кофе и чая, существенно не изменялись со временем в этой группе [35]. Это предположение поддерживают наши анализы чувствительности, показывающие, что величина и направление результатов в обеих группах (т. е. RS I-5 и RS II-3 *vs* RS III-2) были сходня с результатами общих анализов (см. разд. «Дополнительные материалы»).

В заключение отметим, что мы обнаружили защитную связь между употреблением кофе и плотностью печени, которая реализуется не только в специфических для болезни условиях, но, по-видимому, присутствует у населения в целом, как со стеатозом, так и без него. Поскольку кофе — доступный и относительно недорогой напиток, его употребление может в дальнейшем использоваться как защитная стратегия, если будущие исследования подтвердят наши данные. Хотя мы не нашли связи со стеатозом как таковым, употребление кофе и чая может все же быть полезным для предотвращения прогрессирования до более тяжелых стадий, проявляющихся воспалением и, в частности, фиброзом. Необходимы проспективные исследования, чтобы установить причинно-следственную связь между употреблением кофе и фиброзом печени. Травяной чай также был независимо связан с более низкой плотностью печени даже при употреблении его в небольших количествах. На сегодня о травяном чае и его влиянии на здоровье человека известно очень мало, даже не говоря о механизмах действия при заболеваниях печени. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить наши данные о защитном действии травяного чая на печень.

Спонсоры

Роттердамское исследование получило поддержку медицинского центра Университета Эразма и Университета Эразма Роттердамского, Нидерландской организации научных исследований (NWO), Нидерландской организации исследований здоровья и развития (ZonMw), Исследовательского института болезней пожилых (RIDE), Министерства образования, культуры и науки, Министерства здоровья, благополучия и спорта, Европейской комиссии (DG XII) и Муниципалитета Роттердама.

Конфликты интересов

Авторы, принимавшие участие в исследовании, заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования или написания рукописи.
Все подробности смотрите в дополнительном файле раскрытия конфликтов интересов ICMJE.

Вклад авторов

Louise J.M. Alferink — концепция и дизайн исследования, получение данных, статистический анализ, анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи и заключительной части статьи. Juliana Fittipaldi — получение данных, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр рукописи на важное интеллектуальное содержимое, одобрение окончательного варианта статьи. Jessica C. Kiefte-de Jong — анализ и интерпретация данных по питанию, статистический анализ, одобрение окончательного варианта статьи. Pavel Taimr — техническая поддержка, одобрение окончательного варианта статьи. Bettina E. Hansen — анализ и интерпретация данных, статистический анализ, одобрение окончательного варианта статьи. Herold J. Metselaar — концепция и дизайн исследования, критический пересмотр рукописи на важное интеллектуальное содержимое, одобрение окончательного варианта статьи. Josje D. Schoufour — анализ и интерпретация данных по питанию, одобрение окончательного варианта статьи. M. Arfan Ikram — наблюдение за ходом исследования, одобрение окончательного варианта статьи. Harry L.A. Janssen — получение финансирования, одобрение окончательного варианта статьи. Oscar H. Franco — наблюдение за ходом исследования, одобрение окончательного варианта статьи. Sarwa Darwish Murad — концепция и дизайн исследования, главный исследователь в отделении гепатологии в рамках Роттердамского исследования, анализ и интерпретация данных, наблюдение за ходом исследования, критический пересмотр рукописи на важное интеллектуальное содержимое, одобрение окончательного варианта статьи.

Благодарности

Авторы благодарят участников и сотрудников Роттердамского исследования, в частности сотрудничавших врачей общей практики и фармацевтов. Авторы также глу-

боко благодарны г-же van Wijngaarden (специалист по УЗИ) за проведение УЗИ брюшной полости и УЭ. Роттердамское исследование получило поддержку медицинского центра Университета Эразма и Университета Эразма Роттердамского, Нидерландской организации научных исследований (NWO), Нидерландской организации исследований здоровья и развития (ZonMw), Исследовательского института болезней пожилых (RIDE), Министерства образования, культуры и науки, Министерства здоровья, благополучия и спорта, Европейской комиссии (DG XII) и Муниципалитета Роттердама.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.013.

Литература

[1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095–2128.
[2] Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2197–2223.
[3] Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. Hepatology 2016;63:138–147.
[4] Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. Gut 2011;60:977–984.
[5] Wong VW, Chu WC, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. Gut 2012;61:409–415.
[6] Serfaty L. Clinical implications of concomitant alcohol use, obesity, and viral hepatitis. Gastroenterology 2016;150:1718–1722.
[7] Marventano S, Salomone F, Godos J, Pluchinotta F, Del Rio D, Mistretta A, et al. Coffee and tea consumption in relation with non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Clin Nutr 2016;35:1269–1281.
[8] Yesil A, Yilmaz Y. Review article: coffee consumption, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:1038–1044.
[9] Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. J Alzheimers Dis 2009;16:85–91.
[10] Khan N, Mukhtar H. Tea and Health: Studies in Humans. Curr Pharm Des 2013;19:6141–6147.
[11] Arnesen E, Huseby N-E, Brenn T, Try K. The Tromso Heart Study: Distribution of, and determinants for, gamma-glutamyltransferase in a free-living population. Scand J Clin Lab Invest 1986;46:63–70.
[12] Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. Gastroenterology 2005;128:24–32.
[13] Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. Am J Epidemiol 1992;136:1248–1257.
[14] Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. Hepatology 2010;51:201–209.
[15] Anty R, Marjoux S, Iannelli A, Patouraux S, Schneck A-S, Bonnafous S, et al. Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. J Hepatol 2012;57:1090–1096.
[16] Bambha K, Wilson LA, Unalp A, Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, et al. Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis. Liver Int 2014;34:1250–1258.
[17] Zelber-Sagi S, Salomone F, Webb M, Lotan R, Yeshua H, Halpern Z, et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population. Transl Res 2015;165:428–436.
[18] Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. Arch Intern Med 2006;166:1190–1195.
[19] Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, Tokudome S, Akamatsu T, Moriyama T, et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. Int J Epidemiol 1998;27:438–443.
[20] Kono S, Shinchi K, Imanishi K, Todoroki I, Hatsuse K. Coffee and serum gamma-glutamyltransferase: a study of self-defense officials in Japan. Am J Epidemiol 1994;139:723–727.
[21] Imai K, Nakachi K. Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver diseases. BMJ 1995;310:693–696.
[22] Sakata R, Nakamura T, Torimura T, Ueno T, Sata M. Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients: a double-blind placebo-controlled study. Int J Mol Med 2013;32:989–994.
[23] Hofman A, Brusselle GG, Darwish Murad S, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, et al. The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. Eur J Epidemiol 2015;30:661–708.
[24] Goldbohm RA, van den Brandt PA, Brants HA, van't Veer P, Al M, Sturmans F, et al. Validation of a dietary questionnaire used in a large-scale prospective cohort study on diet and cancer. Eur J Clin Nutr 1994;48:253–265.
[25] Feunekes GI, Van Staveren WA, De Vries JH, Burema J, Hautvast JG. Relative and biomarker-based validity of a food-frequency questionnaire estimating intake of fats and cholesterol. Am J Clin Nutr 1993;58:489–496.
[26] van Lee L, Geelen A, van Huysduynen EJ, de Vries JH, van't Veer P, Feskens EJ. The Dutch Healthy Diet index (DHD-index): an instrument to measure adherence to the Dutch Guidelines for a Healthy Diet. Nutr J 2012;11:49.
[27] Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebail B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. Hepatology 2013;57:1182–1191.
[28] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010;51:454–462.
[29] Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol 2008;48:835–847.
[30] Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. Am J Gastroenterol 2007;102:2708–2715.
[31] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome:

an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005;112:2735–2752.
[32] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412–419.
[33] Willett WC, Reynolds RD, Cottrell-Hoehner S, Sampson L, Browne ML. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire: comparison with a 1-year diet record. J Am Diet Assoc 1987;87:43–47.
[34] Cassinotto C, Boursier J, de Ledinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. Hepatology 2016;63:1817–1827.
[35] Goldbohm RA, van 't Veer P, van den Brandt PA, van 't Hof MA, Brants HA, Sturmans F, et al. Reproducibility of a food frequency questionnaire and stability of dietary habits determined from five annually repeated measurements. Eur J Clin Nutr 1995;49:420–429.
[36] Liu F, Wang X, Wu G, Chen L, Hu P, Ren H, et al. Coffee consumption decreases risks for hepatic fibrosis and cirrhosis: a meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0142457.
[37] Triantos C, Manolakopoulos S, Smirnidis A. Is caffeine responsible for the hepatoprotective effect of coffee consumption in patients with chronic liver diseases? A multicentre study. AASLD abstract 2013;1.
[38] Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. Hepatology 2012;55:429–436.
[39] Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States. Gastroenterology 2005;129:1928–1936.
[40] Honjo S, Kono S, Coleman MP, Shinchi K, Sakurai Y, Todoroki I, et al. Coffee consumption and serum aminotransferases in middle-aged Japanese men. J Clin Epidemiol 2001;54:823–829.
[41] Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K, Bohn SK, Dragland S, Sampson L, et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. Nutr J 2010;9:3.
[42] Agrawal S, Duseja AK. Non-alcoholic fatty liver disease: east versus west. J Clin Exp Hepatol 2012;2:122–134.
[43] Shim SG, Jun DW, Kim EK, Saeed WK, Lee KN, Lee HL, et al. Caffeine attenuates liver fibrosis via defective adhesion of hepatic stellate cells in cirrhotic model. J Gastroenterol Hepatol 2013;28:1877–1884.
[44] Furtado KS, Prado MG, Aguiar ESMA, Dias MC, Rivelli DP, Rodrigues MA, et al. Coffee and caffeine protect against liver injury induced by thioacetamide in male Wistar rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2012;111:339–347.
[45] Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G, Amoruso DC, Ribecco MT, Romano A, et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. Hepatology 2010;52:1652–1661.
[46] Rodriguez de Sotillo DV, Hadley M, Sotillo JE. Insulin receptor exon 11+/– is expressed in Zucker (fa/fa) rats, and chlorogenic acid modifies their plasma insulin and liver protein and DNA. J Nutr Biochem 2006;17:63–71.
[47] Xiao J, Ho CT, Liong EC, Nanji AA, Leung TM, Lau TY, et al. Epigallocatechin gallate attenuates fibrosis, oxidative stress, and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease rat model through TGF/SMAD, PI3 K/Akt/FoxO1, and NF-kappa B pathways. Eur J Nutr 2014;53:187–199.
[48] Nakamuta M, Higashi N, Kohjima M, Fukushima M, Ohta S, Kotoh K, et al. Epigallocatechin-3-gallate, a polyphenol component of green tea, suppresses both collagen production and collagenase activity in hepatic stellate cells. Int J Mol Med 2005;16:677–681.
[49] Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology 2008;134:960–974.