



Сахарный диабет 2-го типа и риск госпитализации и смерти от хронических болезней печени

Sarah H. Wild^{1,*}, Joanne R. Morling¹, David A. McAllister¹, Jan Kerssens², Colin Fischbacher², Julie Parkes³, Paul J. Roderick⁴, Naveed Sattar⁵, Christopher D. Byrne^{6,7}, от имени группы по изучению сахарного диабета и болезней печени Шотландии и Саутгемптона и шотландской эпидемиологической группы исследовательской сети сахарного диабета[†]

¹ Centre for Population Health Sciences, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, University of Edinburgh, UK; ² Information Services Division, National Health Service National Services Scotland, Edinburgh, UK; ³ Faculty of Medicine, University of Southampton, UK; ⁴ Primary Care and Population Sciences, University of Southampton, UK; ⁵ British Heart Foundation Centre for Cardiovascular Science, University of Glasgow, UK; ⁶ Nutrition and Metabolism, Faculty of Medicine, University of Southampton, UK; ⁷ NIHR Southampton Biomedical Research Centre, University Hospital Southampton, UK

См. редакционную статью V.W.-S. Wong и N. Chalasani.

Актуальность и цели. Влияние сахарного диабета 2-го типа (СД2) на частоту госпитализаций и смертность от распространенных хронических болезней печени (ХБП) неизвестно. Цель настоящего ретроспективного когортного исследования — изучить связь между СД2 и ХБП с учетом пола и социально-экономического статуса (СЭС). **Методы.** С помощью кодов Международной классификации болезней были выявлены первичные случаи алкогольного поражения печени (АПП), аутоиммунного по-

ражения печени, гемохроматозов, гепатоцеллюлярного рака, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и вирусных гепатитов, внесенные в базы данных сахарного диабета, госпитализаций, злокачественных новообразований и смертельных исходов за 2004–2013 гг. у жителей Шотландии в возрасте 40–89 лет. Отношение заболеваемости (ОЗ) оценивалось с помощью квазирегрессии Пуассона. **Результаты.** За более чем 1,8 и 24 млн человеко-лет наблюдения в базах данных госпитализаций, злокачественных новообразований и смертельных исходов обнаружилось 6667 и 33 624 первичных упоминаний ХБП у пациентов с СД2 и без него соответственно. Наиболее частым поражением печени было АПП у пациентов без СД2 и НАЖБП у пациентов с СД2. Скорректированное по возрасту ОЗ для пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД2 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ]) варьировало от 1,27 (95% ДИ 1,04–1,55) для аутоиммунного поражения печени до 5,36 (95% ДИ 4,41–6,51) для НАЖБП. Показатели ОЗ были ниже у мужчин, чем у женщин, и у более бедных, чем у менее бедных слоев населения, как при АПП, так и при НАЖБП.

Выводы. СД2 связан с повышенным риском госпитализации и смерти от всех распространенных ХБП, и сила этой связи варьирует в зависимости от типа ХБП, пола и СЭС. Растущая распространенность СД2 может увеличить бремя ХБП. © 2016 European Association for the Study of the Liver.

Ключевые слова: сахарный диабет, болезни печени, когорта. Получено 20 ноября 2015 г.; получено с поправками 6 января 2016 г.; принято в печать 14 января 2016 г.; доступно онлайн 23 января 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Centre for Population Health Sciences, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, University of Edinburgh, Teviot Place, Edinburgh EH8 9AG, UK. Tel: +44 131 651 1630; fax: +44 131 650 6868. E-mail: sarah.wild@ed.ac.uk (S.H. Wild).

[†] Другие члены группы по изучению сахарного диабета и болезней печени Шотландии и Саутгемптона (John Dillon, Peter Hayes, David Macfarlane, John Petrie, Nick Sheron) и шотландской эпидемиологической группы исследовательской сети сахарного диабета (Helen Colhoun, Robert Lindsay, Graham Leese, Helen Looker, John McKnight, Rory McCrimmon, Sam Philip).

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; HbA1c — гликозилированный гемоглобин; SIMD — Шотландский индекс множественной депривации; АПП — алкогольное поражение печени; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ИМТ — индекс массы тела; МКБ — Международная классификация болезней; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ОЗ — отношение заболеваемости; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; СЭС — социально-экономический статус; ХБП — хронические болезни печени.

Введение

С 1970-х годов смертность от заболеваний печени в Великобритании выросла на 400 %, контрастируя со сни-

жением смертности от сердечно-сосудистых и некоторых онкологических заболеваний [1]. Сходный рост смертности от хронических болезней печени (ХБП) отмечается и в США [2], хотя во Франции и Италии смертность от цирроза в 1980–2010 гг. снизилась на 50–60 % [3]. Заболеваемость и распространенность часто встречающихся ХБП, включая алкогольное поражение печени (АПП), связанную с ожирением неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и их осложнения, в Великобритании и США растут [4, 5]. За последние 40 лет стандартизованные по возрасту заболеваемость и смертность от гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), осложнения многих ХБП, в Великобритании [4] и других европейских странах выросли примерно вдвое (см. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/liver-new.asp>). Известно, что сахарный диабет 2-го типа (СД2) связан с повышенным риском целого спектра НАЖБП и ее осложнений, включая неалкогольный стеатогепатит, цирроз и ГЦР [6–9], но влияние СД2 на другие частые ХБП изучено недостаточно.

Оценить бремя нарушений здоровья, связанных с ХБП, непросто из-за отсутствия точных неинвазивных диагностических тестов, которые можно было бы применять в рамках популяционных исследований. Имеющиеся тесты были валидизированы преимущественно в условиях специализированной медицинской помощи, т. е. в популяции с высокой распространенностью ХБП, и могут быть менее точными у более широких групп населения. Данные медицинской статистики о госпитализациях, онкологической заболеваемости и посмертных эпикризах дают источник легкодоступной информации, которая уже использовалась для оценки бремени тяжелых заболеваний ЖКТ в США [5]. Несмотря на то что сведения о распространенности заболеваний, почерпнутые из этих баз данных, скорее всего, занижены, они обеспечивают ценную информацию для планирования здравоохранения и оценки бремени тяжелых заболеваний печени.

Рост распространенности СД2 в мире и ее обратная зависимость от социально-экономического статуса (СЭС) в странах с высоким доходом четко установлены [10, 11]. Также описана обратная взаимосвязь СЭС и АПП [12, 13] и установлено, что заболеваемость ГЦР в Англии между 1990 и 2009 гг. была выше у людей, живущих в бедных районах [14]. Однако неизвестно, влияет ли СЭС на связь между СД2 и ХБП, как в случае связи СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Ранее уже указывалось на необходимость дальнейших исследований вклада СЭС в различия заболеваемости, лечения и исходов болезней печени [16, 17].

Целью настоящего ретроспективного когортного исследования в национальной популяции размером примерно 5 млн человек было: а) оценить число связанных с ХБП первичных госпитализаций и смертей у больных с СД2 и без него; б) изучить корреляцию между СД2 и связанными с ХБП госпитализациями и летальными исходами и установить, влияет ли на нее пол и СЭС.

Материалы и методы

Базы данных

Мы использовали данные популяционного Шотландского регистра по сахарному диабету, связанного с национальными реги-

страми госпитализаций, злокачественных новообразований и смерти, в исследовании с ретроспективным когортным дизайном. Шотландский регистр сахарного диабета составляется из данных о первичной и специализированной медицинской помощи людям с сахарным диабетом, диагностированным в обычной клинической практике путем измерения уровня глюкозы крови и/или HbA1c; с 2004 г. (начало исследования) охват населения регистром превышал 99 % [18]. Валидизация регистра происходит путем оценки ярки на ежегодный скрининг диабетической ретинопатии. Например, в 2010 г. 191 571 человек был приглашен на скрининг, из них 2 % выбыли из скрининговой программы по причине отсутствия у них сахарного диабета (см. <http://www.sci-diabetes.scot.nhs.uk/project-overview/>). Кроме того, валидизация исследовательской выборки с учетом госпитализаций, в которых упоминаются сахарный диабет [18] и выписки препаратов сульфаниламочевинны (неопубликованные данные), позволяет предположить, что в клинические и исследовательские базы данных включено более 99 % жителей Шотландии с диагнозом сахарного диабета.

Определение ХБП

Случаи ХБП выявляли в выписных и посмертных эпикризах при первом упоминании в любой позиции (основное заболевание, осложнение основного заболевания, сопутствующее заболевание или причина смерти) в национальных больничных регистрах госпитализации, злокачественных новообразований и смерти и группировали по категориям с использованием кодов Международной классификации болезней (МКБ-9) и [МКБ-10] следующим образом:

- АПП: (571.0, 571.2, 571.3), [K70];
- аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз: (571.4, 571.6), [K75.4, K74.3];
- гемохроматоз: (275.0), [E83.1];
- ГЦР: (155.0), [C22.0];
- НАЖБП — категория, включающая следующие подкатегории МКБ: другое хроническое неалкогольное поражение печени (571.8); неалкогольная жировая болезнь печени [K76.0]; неалкогольный стеатогепатит [K75.8], цирроз (571.5), [K74.6], фиброз и/или склероз печени (571.9), [K74.0, K74.1, K74.2]; портальная гипертензия (572.3), [K76.6], которые не относились ни к одной из прочих категорий поражения печени;
- вирусные гепатиты: (D070.3, D070.5, D070.9), [B16, B17, B18].

Размер исследования определялся количеством впервые диагностированных ХБП у населения в период исследования, которое закончилось в декабре 2013 г., на основе самых свежих данных, доступных авторам.

Значение СЭС на основе региона присваивалось жителям Шотландии в зависимости от того, где они жили, с использованием Шотландского индекса множественной депривации (SIMD) (дополнительную информацию см. <http://www.scotland.gov.uk/Topics/Statistics/SIMD>). SIMD 2009 включал 31 индикатор по 7 доменам: доход/наличие работы, здоровье, образование, условия проживания, географическая доступность и криминальная обстановка. Индекс составлялся из взвешенной суммы оценок по 7 доменам для каждого региона (определяемого почтовыми индексами), в котором медиана жителей составляла 769 человек. Квинтили Q1 и Q5 использовались для описания наиболее и наименее бедных квинтилей соответственно.

Дизайн исследования и анализ данных

Мы использовали динамический популяционный ретроспективный дизайн исследования с применением совокупных данных для всего населения Шотландии и данных индивидуального уровня по больным сахарным диабетом. В оценку человеко-лет вклю-

чены жители Шотландии в возрасте 40–89 лет в 2004–2013 гг. Единственным критерием исключения стали примерно 1 % данных о госпитализациях или смертях с отсутствующими сведениями о SIMD, события и показатель человеко-лет для лиц с сахарным диабетом 1-го типа (СД1). Для каждой группы ХБП, за исключением НАЖБП, первое зафиксированное событие определялось независимо (так, например, запись о гемохроматозе, за которой идет запись о вирусном гепатите, делает вклад в событие и знаменатель человеко-лет для обеих групп болезней). Количество событий и человеко-лет с риском НАЖБП определялось путем исключения данных с упоминанием АПП, вирусных заболеваний, гемохроматозов или аутоиммунного поражения печени. Данные, в которых упоминались ГЦР и НАЖБП и не упоминались другие специфические ХБП, учитывались в обеих группах: ГЦР и НАЖБП.

Рутинные данные национального здравоохранения использовались для выявления случаев ХБП, диагностированных между 1 января 2004 г. и 31 декабря 2013 г. у лиц в возрасте 40–89 лет. Для каждого ХБП из оценки исключались лица, у которых заболевание было диагностировано до января 2004 г. (определялось по наличию соответствующего кода заболевания в больничных регистрах или регистрах злокачественных новообразований в предшествующие 10 лет). Период наблюдения был цензурирован для каждого ХБП по дате первого упоминания или смерти по любой причине. Количество случаев ХБП, человеко-лет с риском и распространенность оценивались по статусу сахарного диабета, возрасту, полу и квинтилю SIMD.

Среднегодовые оценки населения Шотландии по возрасту, полу и квинтилю SIMD для соответствующего года были получены из Национальных регистров Шотландии. Данные для населения без сахарного диабета определялись путем вычитания числа новых случаев ХБП и человеко-лет с риском у лиц с сахарным диабетом из числа случаев ХБП и человеко-лет с риском у всего населения. Тип сахарного диабета основывался на клинических данных и алгоритме валидации, который использовал информацию о возрасте на момент диагноза сахарного диабета с дополнительной валидацией с использованием дат и типа лечения сахарного диабета, дат первого показателя HbA1c > 6,5 % (48 ммоль/моль) и приглашений на скрининг диабетической ретинопатии [19].

Абсолютные уровни заболеваемости применялись для описания характера различных ХБП в популяции исследования с прямой стандартизацией по возрасту, стратификацией по полу и, где возможно, по квинтилю SIMD, используя население Шотландии в середине 2007 г. как стандарт. Отношение заболеваемости (ОЗ) для лиц с СД2 по сравнению с лицами без сахарного диабета оценивали с помощью квазирегрессионного моделирования Пуассона, чтобы отследить возможные вмешивающиеся факторы по возрасту и допустить избыточную дисперсию распределения данных. Для проверки взаимодействий между СД2 и полом, СД2 и СЭС использовались тесты отношения вероятностей. Анализы были стратифицированы по полу, а также по СЭС, где возможно. Разведочные анализы были проведены у лиц с СД1.

Анализы чувствительности выполняли, чтобы выявить, изменялись ли связи с СД2, если использовались следующие альтернативные определения исходов:

- 1) основной диагноз/причина смерти от АПП и НАЖБП (исключая упоминания АПП или НАЖБП во вторичных позициях в выписных и посмертных эпикризах);
- 2) данные выписных эпикризов, упоминающие АПП и НАЖБП в любой позиции (исключая смерть без предшествующих данных о госпитализации);
- 3) выписные и посмертные эпикризы, в которых упоминаются хронические неалкогольные заболевания печени (МКБ-9: 571.8), неалкогольная жировая болезнь печени (МКБ-10: K76.0) и неалкогольный стеатогепатит (МКБ-10: K75.8) в любой позиции (исключая цирроз, фиброз/склероз печени и портальную гипертензию с неопределенной причиной).

Одобрение для создания и анализа связанного набора данных, не содержащего личной идентифицирующей информации, было получено от управляющего комитета Сотрудничества по сахарному диабету и Управления шотландской медицинской информации (SCI-DC), этического комитета шотландских многоцентровых исследований (№ 11/AL/0225), консультативного комитета по приватности Национальной системы здравоохранения. Для анализов использовалось программное обеспечение Stata версии 13 (College Station, США).

Результаты

За период наблюдения 26 млн человеко-лет было выявлено 40 291 первичная запись о ХБП, 6667 записей — у лиц с СД2 в течение 1,8 млн человеко-лет периода наблюдения. Примерно 61 % случаев ХБП был зарегистрирован у мужчин независимо от статуса по сахарному диабету, притом, что в 2008 г. мужчины составляли 54 % жителей Шотландии старше 40 лет с СД2 и 47 % всего населения этой возрастной группы. Большинство (97,4 %) лиц с впервые выявленными ХБП имели либо АПП, либо аутоиммунное поражение печени, либо гемохроматоз, либо ГЦР, либо вирусный гепатит.

В табл. 1 приведены количество первых записей о ХБП и стандартизованные по возрасту показатели по сахарному диабету, полу и типу поражения печени. Большая часть исходов была выделена из больничных регистров или регистров злокачественных новообразований (табл. 2). Самая высокая частота ХБП отмечалась у пациентов с АПП без сахарного диабета и у пациентов с НАЖБП с СД2. Диапазон заболеваемости по квинтилям SIMD указан для АПП и НАЖБП как для статистически значимых вариаций в заболеваемости по СЭС (рис. 1 и 2). Пациенты с СД2 были старше, чем пациенты без сахарного диабета на момент первого события ХБП, и больше событий ХБП отмечалось среди людей работоспособного возраста (данные не приводятся).

Стандартизованные по возрасту уровни заболеваемости по полу, сахарному диабету и СЭС для АПП и НАЖБП показаны на рис. 1 и 2 соответственно; они иллюстрируют более высокие показатели у более бедных по сравнению с менее бедными слоями населения и более выраженный социально-экономический градиент для АПП, чем для НАЖБП. Стандартизованные по возрасту ОЗ для лиц с СД2 по сравнению с лицами без сахарного диабета для АПП и НАЖБП варьировали по полу и СЭС (табл. 3). Мы выделили статистически значимое взаимодействие между статусом по сахарному диабету и СЭС для АПП и НАЖБП, но свидетельств в пользу такого же взаимодействия для других ХБП не было. ОЗ для АПП и НАЖБП были ниже у более бедных, чем у менее бедных слоев населения. Имелось статистически значимое взаимодействие между СД2 и полом для НАЖБП как следствие значительно более высокого относительного риска НАЖБП у женщин, чем у мужчин ($p < 0,0001$), но не было свидетельств взаимодействия между СД2 и полом для АПП ($p = 0,870$).

В табл. 4 приводятся скорректированные ОЗ для каждого ХБП у лиц с СД2 по сравнению с лицами без сахарного диабета. Дальнейшая коррекция по СЭС дала аналогичные оценки ОЗ по скорректированным по возрасту результа-

Таблица 1. Заболеваемость ХБП по данным регистров госпитализаций, онкологической заболеваемости и смертельных исходов у жителей Шотландии в возрасте 40–89 лет в 2004–2013 гг.

Тип заболевания печени	Мужчины				Женщины			
	СД2	Без СД		СД2	Без СД		Без СД	
	<i>n</i>	Заболеваемость ^а (95% ДИ) на 100 000	<i>n</i>	Заболеваемость ^а (95% ДИ) на 100 000	<i>n</i>	Заболеваемость ^а (95% ДИ) на 100 000	<i>n</i>	Заболеваемость ^а (95% ДИ) на 100 000
Алкогольное поражение печени	1494	69 (65–73) ^б [57–101]	11 003	46 (45–47) ^б [18–97]	492	34 (30–38) ^б [23–50]	4974	19 (19–20) ^б [9,2–36,0]
Аутоиммунные заболевания печени	56	2,1 (1,5–2,7)	314	1,4 (1,2–1,5)	181	9,6 (7,7–12,0)	1730	7,0 (6,6–7,3)
Гемохроматозы	292	15 (13–18)	1884	8,1 (7,7–8,4)	129	7,8 (6,0–9,6)	1114	4,4 (4,2–4,7)
Гепатоцеллюлярный рак	713	24 (22–26)	1532	6,7 (6,4–7,1)	183	8,0 (6,5–9,4)	516	2,1 (1,9–2,3)
Неалкогольная жировая болезнь печени	1672	76 (71–80) ^б [57–85]	5344	23 (22–23) ^б [16–33]	1597	109 (101–116) ^б [93–126]	4374	17 (17–18) ^б [13–23]
Вирусные заболевания печени	163	11 (8,4–13,0)	2011	8,1 (7,7–8,4)	83	6,5 (4,6–8,4)	738	2,9 (2,6–3,1)

Данные стратифицированы по сахарному диабету, полу и типу заболеваний печени.

^а Напрямую стандартизовано по распределению населения Шотландии в середине 2007-х годов в 10-летних группах и квинтилях распределения.

^б Диапазон оценок по квинтилям SIMD (см. рис. 1 и 2).

Таблица 2. Распределение первых упоминаний ХБП в выписных и посмертных эпикризах у жителей Шотландии в возрасте 40–89 лет в 2004–2013 гг. в зависимости от наличия сахарного диабета и типа заболевания печени

Тип заболевания печени	Сахарный диабет 2-го типа		Без сахарного диабета	
	Смерть	Госпитализация	Смерть	Госпитализация
Алкогольное поражение печени	213	1773	2532	13 345
Аутоиммунные заболевания печени	19	218	129	1925
Гемохроматозы	11	410	42	1966
Гепатоцеллюлярный рак	52	844	116	1932
Неалкогольная жировая болезнь печени	327	2942	1435	8283
Вирусные гепатиты	26	220	242	2515

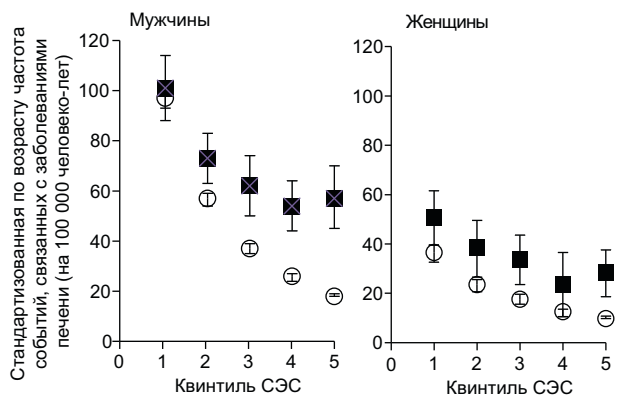


Рис. 1. Стандартизованная по возрасту частота госпитализаций и смертей от алкогольного поражения печени. Данные показаны на 100 000 человеко-лет по полу, сахарному диабету (кружки — люди без сахарного диабета, квадратики — люди с СД2) и квинтилям социально-экономического статуса (СЭС) (1 означает самый бедный квинтиль).

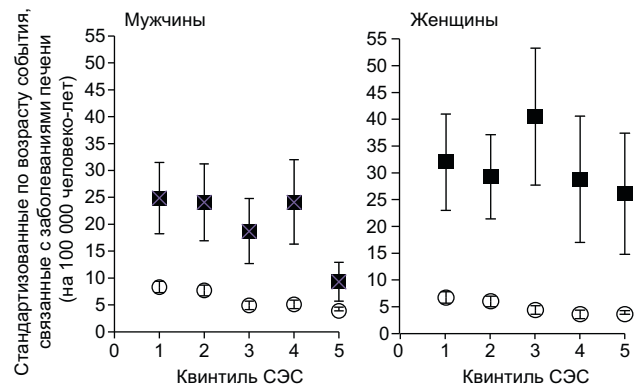


Рис. 2. Стандартизованная по возрасту частота госпитализаций и смертей от неалкогольной жировой болезни печени. Данные показаны на 100 000 человеко-лет по полу, сахарному диабету (кружки — люди без сахарного диабета, квадратики — люди с СД2) и квинтилям социально-экономического статуса (СЭС) (1 означает самый бедный квинтиль).

там, что позволяет предположить минимальное вмешивающееся действие СЭС. СД2 был связан со статистически значимо более высоким риском всех типов ХБП, кроме вирусных поражений печени у мужчин. Самые высокие ОЗ, связанные с СД2, наблюдались для ГЦР и НАЖБП. Сводные оценки ОЗ показаны для АПП и НАЖБП, чтобы

сравнить с ОЗ для других заболеваний печени, хотя следует заметить взаимодействие, проиллюстрированное на рисунках и в табл. 3. Анализы чувствительности для различных исходов АПП и НАЖБП приведены в табл. 5 и демонстрируют сходные ОЗ для связей с СД2, как и в исходном анализе.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Таблица 3. Заболеваемость (первая запись в выписном или посмертном эпикризе), скорректированные по возрасту отношения рисков (ОР) и 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ) для алкогольного поражения печени и неалкогольной жировой болезни печени

Тип заболевания печени	Квинтиль СЭС	Мужчины			Женщины		
		СД2, n	Без СД, n	ОР (95% ДИ)	СД2, n	Без СД, n	ОР (95% ДИ)
Алкогольное поражение печени	1 (наиболее бедные)	500	4490	1,08 (0,99–1,18)	162	1828	1,23 (0,97–1,58)
	2	330	2583	1,24 (1,08–1,42)	127	1173	1,68 (1,43–1,97)
	3	254	1744	1,48 (1,20–1,84)	85	837	1,80 (1,49–2,16)
	4	217	1214	2,01 (1,83–2,20)	59	626	1,93 (1,51–2,47)
	5 (наименее бедные)	183	857	2,69 (2,09–3,48)	51	458	2,43 (1,61–3,66)
	<i>p</i> для взаимодействия ^a	< 0,0001			< 0,0001		
Неалкогольная жировая болезнь печени	1 (наиболее бедные)	424	1484	2,57 (2,31–2,85)	410	1139	4,10 (3,29–5,12)
	2	375	1207	2,82 (2,40–3,31)	432	992	5,41 (3,90–7,50)
	3	316	1019	2,93 (2,36–3,35)	325	824	5,70 (3,85–8,44)
	4	230	829	4,08 (3,16–5,27)	234	717	5,13 (3,34–7,86)
	5 (наименее бедные)	217	731	3,43 (2,67–4,40)	200	653	6,30 (4,03–9,83)
	<i>p</i> для взаимодействия ^a	< 0,0001			< 0,0001		

Данные приведены для лиц с СД2 по сравнению с лицами без сахарного диабета в возрасте 40–89 лет по полу и квинтилю СЭС для Шотландии в 2004–2013 гг.

^a Критерий отношения вероятности для взаимодействия между СД2 и квинтилем СЭС.

Таблица 4. Специфические по полу отношения заболеваемости для лиц с СД2 по сравнению с лицами без сахарного диабета в возрасте 40–89 лет в 2004–2013 гг.

Тип заболевания печени	Мужчины		Женщины	
	Скорректировано по возрасту	Скорректировано по возрасту и СЭС	Скорректировано по возрасту	Скорректировано по возрасту и СЭС
Алкогольное поражение печени ^a	1,51 (0,82–1,80)	1,38 (1,15–1,65)	1,77 (0,99–3,20)	1,57 (1,28–1,93)
Аутоиммунные заболевания печени	1,50 (1,12–2,01)	1,50 (1,12–2,01)	1,27 (1,04–1,55)	1,25 (1,04–1,49)
Гемохроматозы	1,70 (1,41–2,05)	1,67 (1,43–1,94)	1,67 (1,25–2,23)	1,60 (1,23–1,97)
Гепатоцеллюлярный рак	3,44 (2,85–4,17)	3,36 (2,97–3,81)	3,69 (2,99–4,56)	3,55 (3,02–4,17)
Неалкогольная жировая болезнь печени ^a	3,15 (2,50–3,97)	3,03 (2,68–3,43)	5,36 (4,41–6,51)	5,11 (4,45–5,87)
Вирусные гепатиты	1,47 (0,54–3,98)	1,28 (0,86–1,92)	2,54 (1,18–5,47)	2,20 (1,52–3,18)

Данные, скорректированные только по возрасту или по возрасту и по СЭС, определены в квинтилях SIMD для различных типов заболеваний печени.

^a Отношения заболеваемости, стратифицированные по квинтилю SIMD, см. в табл. 2.

Таблица 5. Число событий ХБП, специфические по полу отношения заболеваемости (ОЗ) и 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ) для лиц с СД2 по сравнению с лицами без сахарного диабета в возрасте 40–89 лет в 2004–2013 гг.

Исход	Мужчины			Женщины		
	Число событий			Число событий		
	СД2	Без сахарного диабета	ОЗ (95% ДИ)	СД2	Без сахарного диабета	ОЗ (95% ДИ)
Госпитализации с алкогольным поражением печени	1333	9032	1,52 (1,27–1,81)	427	4167	1,66 (1,34–2,07)
Алкогольное поражение печени как основной диагноз	984	7515	1,36 (1,13–1,63)	319	3696	1,43 (1,18–1,82)
Госпитализации с неалкогольным поражением печени	1460	4361	3,27 (2,89–3,70)	1467	3811	5,45 (4,74–6,27)
Жировая болезнь печени и неалкогольной стеатогепатит	898	3164	2,95 (2,58–3,37)	1038	2970	5,35 (4,68–6,26)
Госпитализации с неалкогольным поражением печени как основным диагнозом	467	1316	3,47 (3,06–3,93)	540	1186	5,98 (5,10–7,02)

Данные, скорректированные только по возрасту или по возрасту и СЭС, установлены в квинтилях SIMD для анализов чувствительности различных определений исходов алкогольного поражения печени и неалкогольной жировой болезни печени.

Обсуждение

Это национальное ретроспективное когортное исследование у населения Шотландии охватывало период с 2004 по 2013 г. Абсолютные и относительные показатели заболеваемости, связанные с СД2, значительно варьировали в зависимости от типа ХБП. Сила связей между СД2 и ХБП

зависела от пола для НАЖБП и от СЭС для АПП и НАЖБП. В соответствии с ранее полученными данными СД2 коррелировал с особенно высоким относительным риском ГЦР [20] и НАЖБП [1], но мы впервые сообщаем, что существует также повышенный риск, связанный с СД2, для других типов ХБП, включая АПП. Корреляция между СД2 и ХБП по СЭС сопровождалась лишь минимальным действи-

ем вмешивающихся факторов, но имеются свидетельства взаимодействия между СД2 и СЭС для АПП и НАЖБП. Абсолютный и относительный риск НАЖБП, связанный с СД2, был статистически значимо выше у женщин, чем у мужчин. Социально-экономическая депривация коррелировала с более высокой заболеваемостью АПП независимо от статуса по сахарному диабету.

Эти данные имеют важное значение для профилактики и лечения ХБП и для планирования расходов здравоохранения, учитывая растущую распространенность СД2 и значительную стоимость госпитализаций. Расходы здравоохранения на пациентов с тяжелыми осложнениями ХБП особенно высоки, что иллюстрируют недавние данные у пациентов с различными стадиями заболеваний печени, связанных с гепатитом С в США [21]. Стоимость лечения 1 пациента в месяц за период наблюдения в среднем 634 дня в 2002–2010 гг. составила 1420, 1870 и 4931 доллар США для больных с нецирротическими заболеваниями печени, компенсированным циррозом и терминальной стадией поражения печени соответственно (1 доллар США = 0,93 евро на ноябрь 2015 г.). Ежегодные затраты Национальной системы здравоохранения в Англии в 2007 г. только на лечение цирроза и рака печени, вызванных в основном злоупотреблением алкоголем, оцениваются в 566 млн фунтов стерлингов [22] (1 фунт стерлингов = 1,43 евро на ноябрь 2015 г.).

Связь между СД2 и ХБП в зависимости от пола и СЭС, по-видимому, отражает различия в распределении факторов риска и для ХБП, и для СД2, включая ожирение, распределение жира и употребление алкоголя. Например, мы ранее сообщали о более высоком индексе массы тела (ИМТ) у женщин, чем у мужчин, определенного возраста на момент диагноза СД2 и более высокой распространенности ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) у большинства бедных по сравнению с менее бедными квинтилями населения (54 vs 44 %) [23]. В популяционном исследовании здоровья населения в Шотландии в 2003 г. распространенность ожирения составила 34 % в наиболее бедных квинтилях и 21 % — в наименее бедных [24]. Ранее было обнаружено, что ожирение и умеренное употребление алкоголя взаимодействуют в плане повышения риска цирроза у населения Шотландии [25]. Более высокая распространенность ожирения в бедных слоях населения, таким образом, по-видимому, делает вклад в более высокую распространенность цирроза независимо от статуса по сахарному диабету и развитие ХБП алкогольной или неалкогольной этиологии.

Поскольку и ХБП, и СД2 имеют длительные бессимптомные фазы, прежде чем будет поставлен диагноз, сложно определить, какое заболевание развивается первым, и выяснить реальную заболеваемость каждым, а также установить, является ли связь между ХБП и последующим циррозом двунаправленной. Необходима подробная характеристика в когортных исследованиях с повторными измерениями, чтобы определить, связаны ли отдельные ХБП с циррозом или без него с повышенным риском развития СД2 в последующем. Например, стеатоз печени, выявленный при УЗИ, считается фактором риска последующего развития сахарного диабета по сравнению с людьми без стеатоза печени [6], а устранение стеатоза коррелирует со снижением риска сахарного диабета [7].

По оценкам, до 70 % пациентов с СД2 имеют стеатоз печени, и все больше данных указывает на то, что ожирение печени вносит вклад в патогенез СД2 [26].

Сильные стороны нашего исследования включают очень большую популяционную базу данных о диагностированном сахарном диабете, которая охватывает более 99 % населения Шотландии, валидизацию по типу сахарного диабета и возможность связи с качественными данными о госпитализациях, регистрами злокачественных новообразований и сведениями о смертности для всего населения (более подробно см. <http://www.isdscotland.org/Products-and-Services/Data-Quality/Assessments/>).

Мы изучили случаи первого упоминания ХБП в выписных и посмертных эпикризах жителей Шотландии независимо от того, была ли ХБП основным диагнозом и причиной смерти или не была. Мы полагаем, что это наиболее правильный подход к выявлению ХБП из рутинных данных о медицинской помощи в настоящее время, поскольку сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистые [27, 28], могут кодироваться как первичный диагноз в больничных регистрах или считаться причиной смерти у людей с ХБП. Точность и полнота записей о вторичных состояниях здоровья могут отличаться по статусу сахарного диабета, который может вносить ошибки в любом направлении. Лица с сахарным диабетом могут с большей вероятностью иметь диагностированные заболевания печени вследствие большего объема получаемой медицинской помощи, и у них выше вероятность госпитализации, чем у лиц без сахарного диабета, но при этом в перечне диагнозов у больного сахарным диабетом ХБП может отсутствовать из-за внесения туда других сопутствующих заболеваний. Наши анализы чувствительности выявили, что связь с СД2 была такой же, когда исходы были ограничены первичным диагнозом в больничных регистрах или регистрах смерти, а это позволяет предположить, что ошибка записей не влияет на наши исходные данные. Оценить общую заболеваемость ХБП у лиц с сахарным диабетом и без него мы не могли, т. к. анализировали данные только стационарной медицинской помощи. Следовательно, мы пропускали диагнозы, установленные в условиях первичной или амбулаторной медицинской помощи, которые, по-видимому, представляют менее тяжелые формы каждого заболевания печени. Наши выявление первых событий ХБП и интерпретация связей с сахарным диабетом основаны на предположении, что большинство предыдущих событий может быть обнаружено в шотландских регистрах и что доли событий, случившихся за пределами Шотландии у людей с сахарным диабетом и без него, одинаковы.

Для облегчения популяционных исследований необходимо повысить точность и полноту учета ХБП. Например, в США использование узкого определения ХБП Национального центра медицинской статистики, которое исключает вирусные гепатиты и рак печени и желчных путей, систематически недооценивает смертность от болезни печени [30]. Мы обнаружили сходные отношения рисков, связанные с СД2, независимо от того, включался ли цирроз, фиброз/склероз печени и портальная гипертензия в исход НАЖБП, но без валидизации неясно, правильно ли будет включать эти исходы в оценки использования ресурсов для лечения НАЖБП. Валидизированное

кодирование ХБП также улучшит будущие исследования, включая когортные, связей между различными ХБП и ГЦР, циррозом, трансплантацией и смертностью у лиц с сахарным диабетом и без него, а также изучение влияния различных методов лечения сахарного диабета на исходы ХБП.

Существует риск неточной классификации АПП и НАЖБП, которые могут сосуществовать у больших групп населения, где распространено употребление алкоголя и ожирение. Подход, которым мы воспользовались, означает, что записи, которые включают оба диагноза, определяются как АПП с последующей недооценкой записей о НАЖБП. Таким образом, высока вероятность, что мы недооценили силу связи между СД2 и госпитализациями и смертностью у лиц с диагнозом НАЖБП. Есть предложение выделить комбинированные ХБП в отдельную категорию, но мы не стали делать этого из-за различного характера связей между СД2 и разными ХБП.

Использование среднерегionalной оценки СЭС вместо индивидуальной можно считать потенциальным ограничением нашего исследования. Однако небольшие средние размеры населения каждого использованного региона для создания SIMD (медиана < 800 человек) означают, что как показатель материальной депривации она в целом достаточно эффективна. Включение в SIMD домена «здоровье», по-видимому, не оказало большого влияния на распределение по квинтилям [29]. Преимущественно белое население Шотландии означает невозможность исследовать этнические различия в заболеваемости ХБП. Мы не смогли описать популяционную заболеваемость каждым ХБП у лиц с сахарным диабетом и без него, поскольку не могли выявить диагнозы ХБП, установленные в условиях первичной и амбулаторной медицинской помощи.

Ключевым ограничением этого анализа стало то, что записи об употреблении алкоголя в течение жизни и оценки питания и физической активности были недоступны в этой базе данных, а ИМТ был указан только у лиц с сахарным диабетом. Поэтому было невозможно оценить, какая доля явного эффекта СД2 может быть объяснена связью с ожирением. Исследование имело недостаточную мощность, чтобы выявить статистически значимые взаимодействия для менее распространенных заболеваний печени, чем АПП и НАЖБП, и исследовать связь между СД1 и ХБП. Однако на основе 115 событий АПП у лиц с СД1 в нашей популяции мы установили отношение рисков, скорректированное по возрасту, полу и СЭС, 1,09 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,69–1,72), связанное с СД1. Имелось статистически значимое взаимодействие между СД1 и полом для связи с НАЖБП, со скорректированными отношениями рисков по возрасту и СЭС 3,03 (95% ДИ 2,68–3,43) для мужчин и 5,36 (95% ДИ 4,41–6,51) для женщин на основе 75 событий у мужчин и 78 — у женщин.

Эти данные показывают, что в Шотландии у больных СД2 повышен риск первой госпитализации, регистрации ГЦР и смерти от любой ХБП по сравнению с лицами без сахарного диабета. Коррекция по среднерегionalной оценке СЭС лишь незначительно ослабила вклад СД2 в оценку риска госпитализации и смерти от ХБП. СЭС модифицировал связи между СД2, АПП и НАЖБП, а пол — меж-

ду СД2 и НАЖБП. Мы полагаем, что могут иметь смысл целенаправленный поиск ХБП и соответствующие вмешательства в популяциях высокого риска, включая лиц с СД2. Следует ожидать, что растущая распространенность СД2 в мире приведет к увеличению бремени ХБП.

Спонсоры

Эта работа получила поддержку Правительства Шотландии через шотландскую группу по изучению сахарного диабета. CDB получил частичную поддержку от Биомедицинского исследовательского центра Национального института исследований в области здравоохранения Саутгемптона.

Конфликты интересов

Авторы, принимавшие участие в настоящем исследовании, заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Вклад авторов

JRM и CDB проводили поиск литературы. SHW, JRM, DAM, JK, CF, NS и CDB разрабатывали дизайн исследования и план анализа. JK готовил данные. SHW анализировала данные и готовила рисунки. SHW и CDB написали первый черновик рукописи. Все авторы участвовали в интерпретации данных, редактировании статьи и одобрили ее окончательную версию. Работа была проведена от имени группы по изучению сахарного диабета и болезней печени Шотландии и Саутгемптона и шотландской эпидемиологической группы исследовательской сети сахарного диабета.

Благодарности

Данные о сахарном диабете стали доступны для анализа благодаря множеству работников здравоохранения, которые вносили сведения в базы данных, а также усилиям других людей и организаций (больных сахарным диабетом, управляющего комитета Сотрудничества по сахарному диабету и Управления шотландской медицинской информации [SCI-DC], шотландской группы по изучению сахарного диабета, менеджеров, управляющих клинической сетью, и сотрудников каждого комитета здравоохранения).

Литература

- [1] Williams R, Aspinall R, Bellis M, Camps-Walsh G, Cramp M, Dhawan A, et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet* 2014;384:1953–1997.
- [2] Kim Y, Ejaz A, Tayal A, Spolverato G, Bridges JF, Anders RA, et al. Temporal trends in population-based death rates associated with chronic liver disease and liver cancer in the United States over the last 30 years. *Cancer* 2014;120:3058–3065.

- [3] Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* 2014;12:145.
- [4] Ladeb NG, Khan SA, Crossey MM, Thillainayagam AV, Taylor-Robinson SD, Toledano MB. Incidence and mortality of primary liver cancer in England and Wales: changing patterns and ethnic variations. *World J Gastroenterol* 2014;20:1544–1553.
- [5] Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012;143:1179–1187.
- [6] Sung KC, Jeong WS, Wild SH, Byrne CD. Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:717–722.
- [7] Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3637–3643.
- [8] Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012;130:1639–1648.
- [9] Walker JJ, Brewster DH, Colhoun HM, Fischbacher CM, Leese GP, Lindsay RS, et al. Type 2 diabetes, socioeconomic status and risk of cancer in Scotland 2001–2007. *Diabetologia* 2013;56:1712–1715.
- [10] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:137–149.
- [11] Walker JJ, Livingstone SJ, Colhoun HM, Lindsay RS, McKnight JA, Morris AD, et al. Effect of socioeconomic status on mortality among people with type 2 diabetes: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetes Care* 2011;34:1127–1132.
- [12] Chartier K, Caetano R. Ethnicity and health disparities in alcohol research. *Alcohol Res Health* 2010;33:152–160.
- [13] Makela P. Alcohol-related mortality as a function of socio-economic status. *Addiction* 1999;94:867–886.
- [14] Konforton J, Coupland VH, Kocher HM, Allum W, Grocock MJ, Jack RH. Time and deprivation trends in incidence of primary liver cancer subtypes in England. *J Eval Clin Pract* 2014;4:498–504.
- [15] Jackson CA, Jones NR, Walker JJ, Fischbacher CM, Colhoun HM, Leese GP, et al. Area-based socioeconomic status, type 2 diabetes and cardiovascular mortality in Scotland. *Diabetologia* 2012;55:2938–2945.
- [16] Guy J, Yee Jr HF. Health disparities in liver disease: Time to take notice and take action. *Hepatology* 2009;50:309–313.
- [17] Nguyen GC, Thuluvath PJ. Racial disparity in liver disease: Biological, cultural, or socioeconomic factors. *Hepatology* 2008;47:1058–1066.
- [18] Anwar H, Fischbacher CM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, Wild SH. Assessment of the under-reporting of diabetes in hospital admission data: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabet Med* 2011;28:1514–1519.
- [19] Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med* 2012;9:e1001321.
- [20] Yang WS, Va P, Bray F, Gao S, Gao J, Li HL, et al. The role of pre-existing diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE* 2011;6:e27326.
- [21] Gordon SC, Pockros PJ, Terrault NA, Hoop RS, Buikema A, Nerenz D, et al. Impact of disease severity on healthcare costs in patients with chronic hepatitis C (CHC) virus infection. *Hepatology* 2012;56:1651–1660.
- [22] Scarborough P, Bhatnagar P, Wickramasinghe KK, Allender S, Foster C, Rayner M. The economic burden of ill health due to diet, physical inactivity, smoking, alcohol and obesity in the UK: an update to 2006–07 NHS costs. *J Public Health (Oxf)* 2011;33:527–535.
- [23] Logue J, Walker JJ, Leese G, Lindsay R, McKnight J, Morris A, et al. Association between BMI measured within a year after diagnosis of type 2 diabetes and mortality. *Diabetes Care* 2013;36:887–893.
- [24] Lawder R, Harding O, Stockton D, Fischbacher C, Brewster DH, Chalmers J, et al. Is the Scottish population living dangerously? Prevalence of multiple risk factors: the Scottish Health Survey 2003. *BMC Public Health* 2010;10:330.
- [25] 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;11:c1240.
- [26] Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC Med* 2014;12:123.
- [27] Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2014;61:1547–1554.
- [28] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62:S47–S64.
- [29] Adams J, White M. Removing the health domain from the Index of Multiple Deprivation 2004-effect on measured inequalities in census measure of health. *J Public Health (Oxf)* 2006;28:379–383.
- [30] Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, Therneau TM, Kim WR. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology* 2013;145:375–382.