

## ФЕНОТИПЫ ПРЕДИАБЕТА: ПАТОГЕНЕЗ И ПОСЛЕДСТВИЯ В РАМКАХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



© Norbert Stefan<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine IV, University Hospital Tübingen, Tübingen, Германия

<sup>2</sup>Institute of Diabetes Research and Metabolic Diseases (IDM) of the Helmholtz Center Munich at the University of Tübingen, Tübingen, Германия

<sup>3</sup>German Center for Diabetes Research (DZD), Tübingen, Германия

Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) растет во всем мире. В связи с этим необходимо лучше понимать его патогенез, риск развития осложнений, ассоциированных с СД, и эффективные подходы к лечению. Поскольку СД2 представляет собой очень гетерогенное заболевание, обе стратегии фенотипирования, связанные с его патогенезом и риском осложнений, могут помочь разработать способы профилактики на основе индивидуального риска. Поскольку уже показано, что гипергликемическое состояние при предиабете ассоциировано с повышенным риском метаболического синдрома, необходимо исследовать влияние фенотипов на предсказательные и превентивные исходы уже в этом раннем состоянии гипергликемии. В этой обзорной статье обсуждается, как можно использовать важные фенотипы предиабета, такие как неалкогольная жировая болезнь печени, висцеральное ожирение, нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность, для улучшения прогнозирования и профилактики СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** предиабет; сахарный диабет 2 типа; профилактика; сердечно-сосудистые заболевания

## PHENOTYPES OF PREDIABETES: PATHOGENESIS AND CONSEQUENCES FOR PREDICTION AND PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASES

© Norbert Stefan<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine IV, University Hospital Tübingen, Tübingen, Germany

<sup>2</sup>Institute of Diabetes Research and Metabolic Diseases (IDM) of the Helmholtz Center Munich at the University of Tübingen, Tübingen, Germany

<sup>3</sup>German Center for Diabetes Research (DZD), Tübingen, Germany

The prevalence of type 2 diabetes is increasing world-wide. Thus, it is necessary to better understand its pathogenesis, the risk of diabetes-associated complications and effective treatment strategies. Because type 2 diabetes is a very heterogenous disease, both, related to its pathogenesis and risk of complications, phenotyping strategies in diabetes may help to tailor the preventive strategies based on the individual's risk. As the the hyperglycemic state of prediabetes is already associated with an increased risk of cardiometabolic diseases it is necessary to investigate the impact of phenotypes for predictive and preventive outcomes already in this early state of hyperglycemia. In this review article I discuss how important phenotypes of prediabetes, such as nonalcoholic fatty liver disease, visceral obesity, insulin secretion defect and insulin resistance can be used to improve the prediction and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular disease.

**KEYWORDS:** prediabetes, diabetes mellitus type 2; profilactic; cardiovascular diseases

Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) растет во всем мире. В то время как заболеваемость СД в США и в Китае у взрослого населения составляет 14% и 11% соответственно, заболеваемость предиабетом, согласно имеющимся оценкам, достигает 38% и 36% [1, 2].

СД2 ассоциирован с 2–4-кратным увеличением риска смерти и сердечно-сосудистых событий по сравнению с общей популяцией [3]. Особенно это касается стандартизированного по возрасту показателя заболеваемости впервые выявленной ишемической болезнью сердца, который значительно выше у пациентов

с СД2 по сравнению с пациентами без него [4]. Кроме того, у пациентов с СД 1-го типа (СД1) риск смерти от любой причины или от сердечно-сосудистого события в 2 раза выше риска в соответствующих контрольных группах [5]. При этом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) при сахарном диабете 1 типа – ведущая причина смерти. Как и при СД2, самыми значимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний или смерти у пациентов с СД1 служат гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, диабетическая болезнь почек, инсулинорезистентность и ожирение [6]. Таким образом, раннее, безопасное и эффек-



тивное лечение поможет снизить смертность и частоту ССЗ при СД [7, 8].

В настоящее время обсуждается важный вопрос о том, какая величина гипергликемии при предиабете указывает на состояние, которое уже переводит пациента в группу повышенного риска ССЗ [9]. Однако эпидемиологические данные четко свидетельствуют о высоком риске кардиометаболических осложнений при предиабете, который практически достигает частоты осложнений, наблюдаемых в настоящее время при манифестирующем СД [10, 11]. Предиабет – очень разнородное метаболическое состояние как по патогенезу, так и по прогнозу. Таким образом, необходимо лучше понимать его патофизиологию и стратифицировать риск заболеваний, ассоциированных с предиабетом. В этом отношении применение точных антропометрических и метаболических стратегий фенотипирования при предиабете может помочь в достижении этой цели.

### **ФЕНОТИПЫ ПРЕДИАБЕТА И РИСК САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Для изучения роли основных параметров в прогнозировании частоты развития СД и ССЗ необходимо в первую очередь определить их среди ряда факторов риска, предложенных за последние десятилетия. Очень интересные исследования, выполненные в популяции индейцев Пима, имеющих наибольший риск СД2, показали, что низкая секреция инсулина и высокая степень инсулинорезистентности независимо друг от друга предсказывали повышенный риск СД2 [12, 13]. Кроме того, увеличение содержания висцерального жира и повышенное отложение жира в печени ассоциированы с повышенным риском СД2 и ССЗ [14, 15].

Существует еще один вопрос: какие диапазоны значений этих параметров независимо друг от друга влияют на риск СД2 или ССЗ? Автор с коллегами в 2008 г. смогли показать, что корреляция с инсулинорезистентностью была сильнее для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (оцениваемой с помощью протонной магнитно-резонансной (МР) спектроскопии), чем для висцерального ожирения (оцениваемого по МР-томографии [16, 17]), что было воспроизведено другой группой в 2009 г. [18]. Автор и его коллеги также обнаружили, что высокое содержание жира в печени, но не большая доля висцерального жира, может объяснить инсулинорезистентность, ассоциированную с карликовостью у взрослых [19]. Более того, в 2011 г. они смогли показать, что при повышенном содержании жира в печени ассоциативная связь с тяжестью предиабета, определяемого как изолированная нарушенная гликемия натощак (иНГН), изолированная нарушенная толерантность к глюкозе (иНТГ) и НГН+НТГ, была сильнее, чем при высоком содержании висцерального жира [20].

Авторами также изучена связь этих фенотипов с риском ССЗ. Обнаружено, что НАЖБП сильнее, чем висцеральное ожирение, и независимо от инсулинорезистентности, нарушения секреции инсулина и предиабетического состояния ассоциировалась с увели-

ченной толщиной комплекса интима–медиа сонных артерий [21], раннего маркера атеросклероза. Кроме того, ими была изучена взаимосвязь НАЖБП и висцерального ожирения с ожирением без обменных нарушений [22]. Они выявили, что высокое содержание жира в печени сильнее, чем высокое содержание висцерального жира, предсказывало возврат из состояния метаболически нездорового ожирения к метаболически здоровому состоянию при снижении массы тела с помощью изменения образа жизни [23]. В отношении метаболически нездоровой нормальной массы тела авторами обнаружено, что низкая масса жира голени определяет это состояние сильнее, чем НАЖБП и висцеральное ожирение, у лиц с нормальной массой тела, и что НАЖБП и висцеральное ожирение становятся более значимыми при метаболически нездоровой избыточной массе тела или метаболически нездоровом ожирении [24].

### **ФЕНОТИПЫ ПРЕДИАБЕТА И МЕХАНИЗМЫ ИХ ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Повышенную массу висцерального жира широко изучали относительно участия этого параметра в патогенезе СД2 и ССЗ. В этом аспекте общепризнана концепция неуправляемой секреции адипокинов и цитокинов увеличенной в объеме висцеральной жировой ткани [25–27]. Относительно роли НАЖБП в патогенезе СД2 и ССЗ авторами предложена новая концепция неуправляемой секреции гепатокинов (рис. 1) [28]. Один из наиболее широко изученных гепатокинов фетуин-А усиленно выделяется при НАЖБП, считается, что он способствует инсулинорезистентности, нарушению секреции инсулина и субклиническому воспалению и служит фактором прогноза СД2 и ССЗ [29–35].

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЕНОТИПОВ ПРЕДИАБЕТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

В исследовании Tübingen Lifestyle Intervention Program (TULIP, Тюбингенская программа по коррекции образа жизни) авторы статьи изучали, могут ли фенотипы предиабета помочь в выявлении уникальных фенотипов группы риска у лиц с предиабетом, которые ассоциировались с отсутствием ответа на 9-месячную структурированную коррекцию образа жизни относительно восстановления нормальной регуляции содержания глюкозы (НРГ) в крови. Сначала была обнаружена большая вариабельность изменения концентрации глюкозы крови у лиц с коррекцией образа жизни. Затем, среди исходных параметров, которые могут прогнозировать возврат от предиабетического состояния к НРГ, таких как пол и непрерывные исходные характеристики – ИМТ, окружность запястья, содержание жира в печени, чувствительность к инсулину, концентрация глюкозы крови через 2 ч после еды, концентрация глюкозы в крови натощак и секреция инсулина, только нарушенная секреция инсулина и инсулинорезистентная НАЖБП прогнозировали низкий шанс восстановления НРГ (рис. 2) [36]. Обнаружено, что при такой же коррекции образа жизни наличие НАЖБП свидетельствовало о низком шансе перехода

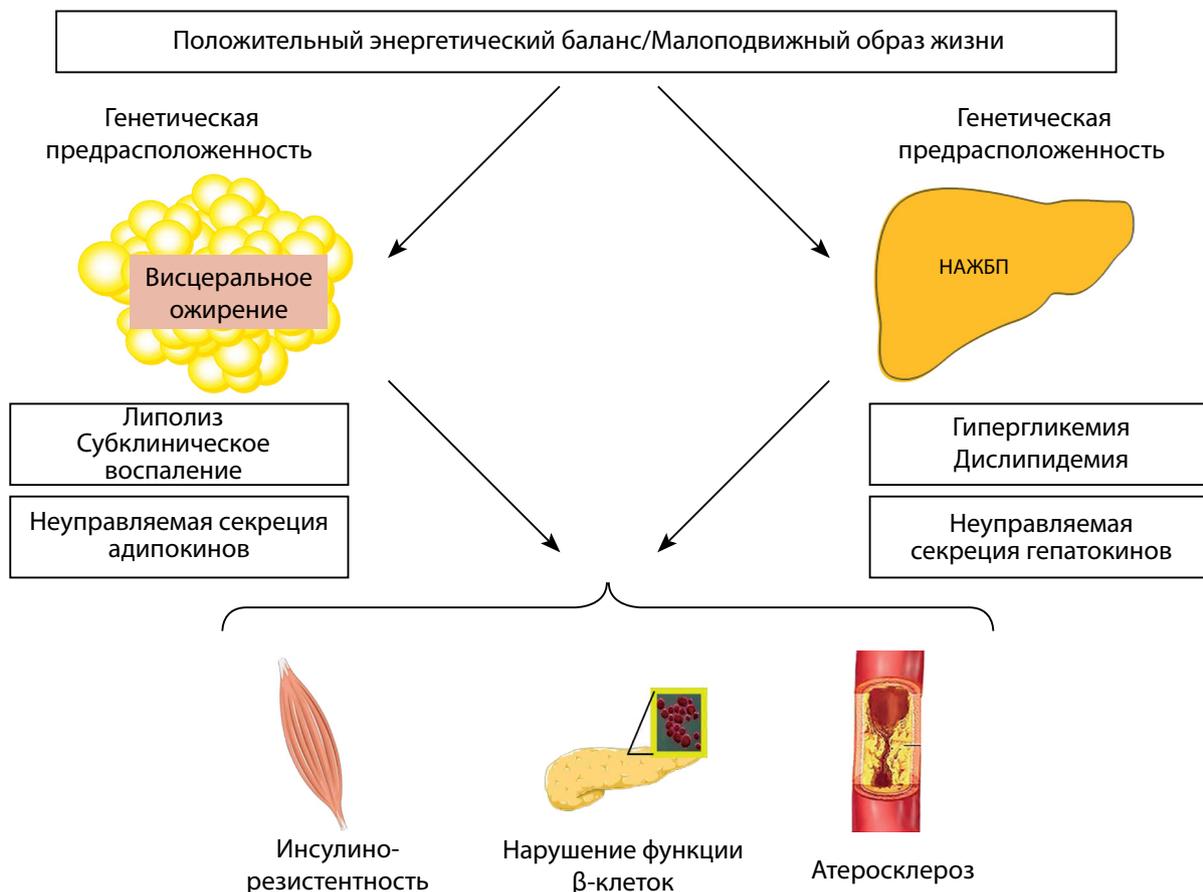


Рис. 1. Роль висцерального ожирения и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБ) в патогенезе сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (концепция неуправляемого синтеза адипокинов и гепатокинов).

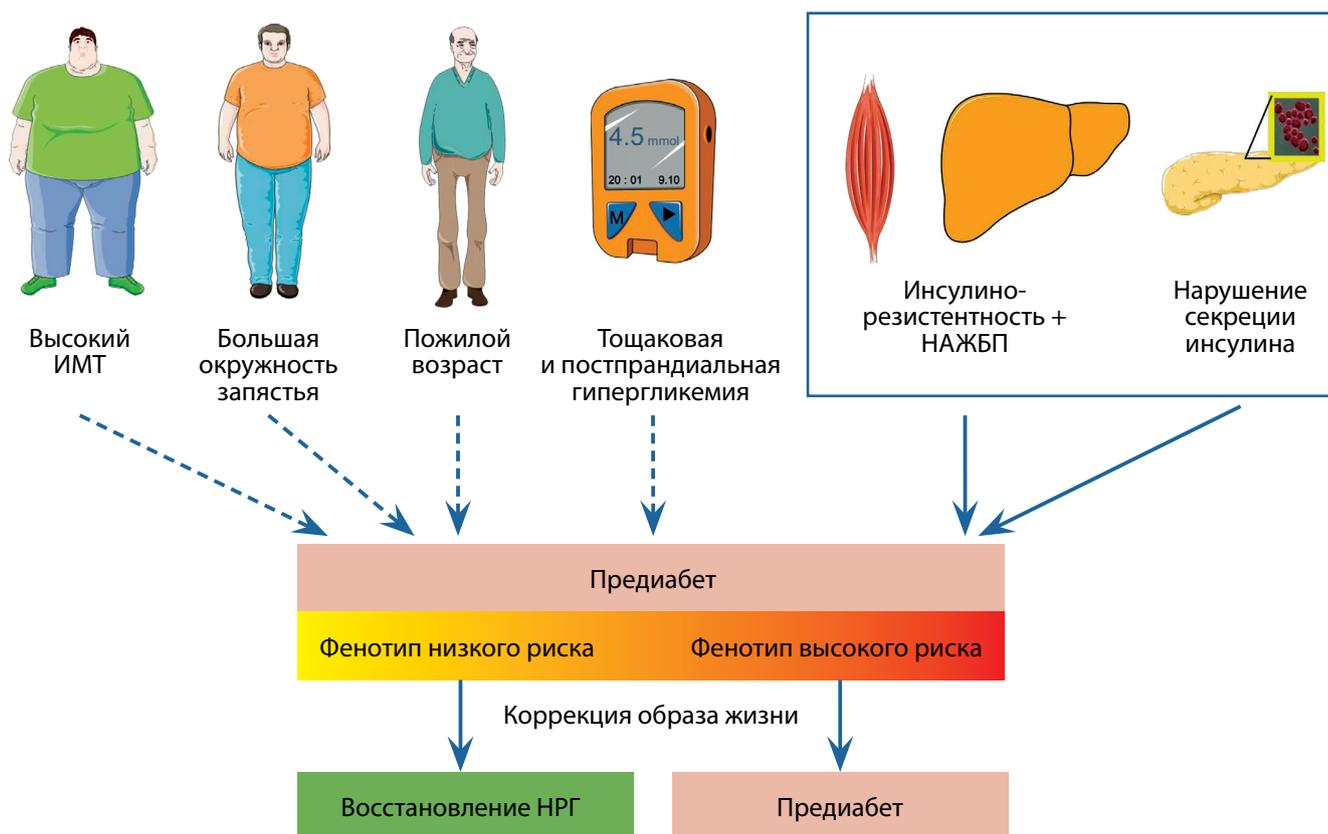


Рис. 2. Параметры прогнозирования возврата от преиабетического состояния к нормальной регуляции гликемии (НРГ) [36].

с метаболически нездорового к здоровому фенотипу независимо от величины потери массы тела.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появляется все большее число доказательств возможности определения основных фенотипов предиабета. Их можно применять не только для улучшения стратификации риска развития метаболического синдрома, но также для выявления лекарственных мишеней для фармакологического воздействия и для разработки программ по коррекции образа жизни для профилактики СД2 и ССЗ.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Финансирование.** Публикация этой статьи была профинансирована на Novartis Pharma AG, Базель, Швейцария.

**Конфликт интересов.** NS получил гранты на научно-исследовательскую работу, оплату выступления и консультирования от Astra Zeneca, Boehringer, Eli Lilly, Genkyotex, Gilead, Lilly, MSD, Novartis Pharma AG, Novo Nordisk, Roche Pharma, Sanofi.

Статья основана на докладе автора на Научной школе диабета «Путь пациента с сахарным диабетом 2-го типа: комплексный подход к управлению заболеванием и качество жизни», проведенной в Москве (11–12 апреля 2019 г.).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. *JAMA*. 2015;314(10):1021–1029. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10029>
- Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*. 2017;317(24):2515–2523. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7596>
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407–1418. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>
- Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1241–1247. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2558>
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1972–1982. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408214>
- Bjornstad P, Donaghue KC, Maahs DM. Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):809–820. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30035-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30035-4)
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383–393. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021778>
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633–644. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
- Piller C. Dubious diagnosis. *Science*. 2019;363(6431):1026–1031. doi: <https://doi.org/10.1126/science.363.6431.1026>
- Ali MK, Bullard KM, Saydah S, et al. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988–2014. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):392–403. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30027-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30027-5)
- Perreault L, Faerch K, Gregg EW. Can cardiovascular epidemiology and clinical trials close the risk management gap between diabetes and prediabetes? *Curr Diab Rep*. 2017;17(9):77. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0899-7>
- Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1988–1992. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199312303292703>
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787–794. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI7231>
- Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al.; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715–725. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1)
- Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):313–324. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30154-2)
- Stefan N, Ramsauer M, Jordan P, et al. Inhibition of 11 $\beta$ -HSD1 with RO5093151 for non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):406–416. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70170-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70170-0)
- Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1609–1616. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1609>
- Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(36):15430–15435. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0904944106>
- Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Divergent associations of height with cardiometabolic disease and cancer: epidemiology, pathophysiology, and global implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):457–467. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00474-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00474-X)
- Kantartzis K, Machann J, Schick F, et al. The impact of liver fat vs visceral fat in determining categories of prediabetes. *Diabetologia*. 2010;53(5):882–889. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1663-6>
- Stefan N, Fritsche A, Schick F, Häring HU. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):789–798. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00082-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00082-6)
- Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):152–162. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70062-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70062-7)
- Stefan N, Häring HU, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):249–258. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30292-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30292-9)
- Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab*. 2017;26(2):292–300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.008>
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359–404. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011>
- Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(7):461–470. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>

27. Scherer PE. The many secret lives of adipocytes: implications for diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(2):223–232. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4777-x>
28. Stefan N, Häring HU. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(3):144–152. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.258>
29. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(10):2762–2767. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-0538>
30. Ix JH, Wassel CL, Kanaya AM, et al.; Health ABC Study. Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *JAMA*. 2008;300(2):182–188. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.300.2.182>
31. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation*. 2008;118(24):2555–2562. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814418>
32. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med*. 2012;18(8):1279–1285. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2851>
33. Stefan N, Häring HU. Circulating fetuin-A and free fatty acids interact to predict insulin resistance in humans. *Nat Med*. 2013;19(4):394–395. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3116>
34. Stefan N, Schick F, Häring HU. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2236–2237. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1412427>
35. Gerst F, Wagner R, Kaiser G, et al. Metabolic crosstalk between fatty pancreas and fatty liver: effects on local inflammation and insulin secretion. *Diabetologia*. 2017;60(11):2240–2251. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4385-1>
36. Stefan N, Staiger H, Wagner R, et al. A high-risk phenotype associates with reduced improvement in glycaemia during a lifestyle intervention in prediabetes. *Diabetologia*. 2015;58(12):2877–2884. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3760-z>

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\* **Norbert Stefan**, MD, PhD, Professor; address: Department of Internal Medicine IV, University Hospital Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Germany; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2186-9595>; e-mail: [norbert.stefan@med.uni-tuebingen.de](mailto:norbert.stefan@med.uni-tuebingen.de)

### ЦИТИРОВАТЬ:

Stefan N. Фенотипы предиабета: патогенез и последствия в рамках прогнозирования и профилактики сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистого заболевания // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 577-581. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10376>

### TO CITE THIS ARTICLE:

Stefan N. Phenotypes of Prediabetes: Pathogenesis and Consequences for Prediction and Prevention of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):577-581. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10376>