

Обзор  
УДК 616.153.455.01:618.2:616.379-008.64  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-5-12>

## Методы оценки инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете

Н.И. Волкова<sup>1</sup>, И.Ю. Давиденко<sup>1</sup>, Ю.А. Сорокина<sup>1</sup>, Ю.С. Дегтярева<sup>1</sup>, Е.М. Лондон<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Лечебно-реабилитационный центр № 1, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Илья Юрьевич Давиденко, [Davidenko.iu@gmail.com](mailto:Davidenko.iu@gmail.com)

**Аннотация.** Среди всех эндокринных заболеваний, осложняющих беременность, гестационный сахарный диабет (ГСД) является наиболее распространённым. Данное нарушение углеводного обмена представляет серьёзную угрозу здоровью матери и плода, ассоциируясь с высоким риском перинатальных осложнений. При этом эффективное своевременное достижение нормогликемии у женщин, страдающих ГСД, позволяет значительно улучшить прогноз. Вопрос выбора терапии ГСД зависит от целого ряда факторов и решается в каждом случае индивидуально. Один из факторов, определяющих эффективность немедикаментозной терапии и необходимость фармакологической коррекции, может быть связан с патофизиологическими аспектами формирования гипергликемии во время беременности. Согласно современным представлениям о гетерогенности ГСД, выделяют различные его подтипы в зависимости от преобладания в патогенезе дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, инсулинорезистентности (ИР) или сочетания этих факторов. Поскольку превалирующим критерием верификации подтипов ГСД является наличие и выраженность ИР, в данном обзоре рассмотрены различные методы её верификации. Показано, что имеющиеся в настоящее время методики выявления ИР имеют ряд недостатков, заключающихся как в сложности и трудоёмкости выполнения (гиперинсулинемический эугликемический клэмп), так и в отсутствии чётких референсных интервалов (математические модели). Необходимо продолжить исследования, направленные на изучение методов определения ИР во время беременности для последующего определения подтипов ГСД.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, подтипы гестационного сахарного диабета, инсулинорезистентность, индексы инсулинорезистентности, гиперинсулинемический эугликемический клэмп

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Сорокина Ю.А., Дегтярева Ю.С., Лондон Е.М. Методы оценки инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):5-12. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-5-12

## Methods for assessing insulin resistance in gestational diabetes mellitus

Volkova N.I.<sup>1</sup>, Davidenko I.Yu.<sup>1</sup>, Sorokina Yu.A.<sup>1</sup>, Degtyareva Yu.S.<sup>1</sup>, London E.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Medical and Rehabilitation Center #1, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Ilya Y. Davidenko, [Davidenko.iu@gmail.com](mailto:Davidenko.iu@gmail.com)

**Abstract.** Among all endocrine diseases complicating pregnancy, gestational diabetes mellitus (GSD) is the most common. This violation of carbohydrate metabolism poses a serious threat to the health of the mother and fetus, associated with a high risk of perinatal complications. At the same time, the effective achievement of normoglycemia in a woman suffering from GSD can significantly improve the prognosis. The choice of GSD therapy depends on a number of factors and is decided individually in each case. One of the factors determining the effectiveness of non-drug therapy and the need for pharmacological correction may be related to the pathophysiological aspects of the formation of hyperglycemia during pregnancy. Currently, they talk about the heterogeneity of GSD and distinguish its various subtypes depending on the predominance of pancreatic beta-cell dysfunction, insulin resistance (IR) or a combination of these factors in the pathogenesis. Since the prevailing criterion for the verification of GSD subtypes is the presence and severity of IR, various methods of its verification are considered in this review. It is shown that the currently available methods for detecting IR have a number of disadvantages, consisting both in the complexity and complexity of implementation (hyperinsulinemic euglycemic clamp) and in the absence of clear reference intervals (mathematical models). It is necessary to continue research aimed at studying IR methods for the subsequent identification of GSD subtypes.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus, subtypes of gestational diabetes mellitus, insulin resistance, insulin resistance indices, hyperinsulinemic euglycemic clamp

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Sorokina Yu.A., Degtyareva Yu.S., London E.M. Methods for assessing insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):5-12. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-5-12

© Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Сорокина Ю.А., Дегтярева Ю.С., Лондон Е.М., 2022

### Дефиниции

Распространённость заболеваемости сахарным диабетом (СД) в настоящее время неуклонно растет. Так, по данным Международной диабетологической федерации (International Diabetes Federation), в 2019 г. 223 млн женщин во всем мире страдали СД, а к 2045 г. это число может достичь 343 млн. Отдельно необходимо отметить, что до 20 млн женщин имели разные формы гипергликемии во время беременности, что составляет 16% живорождений. По оценкам, 84% из них были связаны именно с гестационным диабетом. Таким образом, каждые шестые роды происходят от беременности, протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета<sup>1</sup>.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) представляет собой заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного диабета<sup>2</sup>. К основным факторам риска развития ГСД в настоящее время относят избыточный вес и ожирение матери, поздний возраст при рождении ребенка, ранее перенесенный ГСД, отягощенную наследственность по сахарному диабету 2 типа, этническую принадлежность [1].

Более того, ГСД представляет серьезную угрозу здоровью матери и плода. Так, показана высокая ассоциация с развитием преэклампсии, рождением крупного плода, родовых травм, неонатальных гипогликемии и мертворождением<sup>3</sup>. Помимо этого, ГСД является фактором риска развития ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД 2) и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и потомства в будущем. Таким образом, ГСД представляет собой актуальную проблему современной медицины.

Основными целями лечения ГСД является предотвращение чрезмерного роста плода и развития других осложнений. К немедикаментозным методам лечения относятся коррекцию диеты, увеличение физической нагрузки, контроль за набором веса, а также выполнение регулярного самоконтроля гликемии. Однако до 30% беременных с ГСД могут нуждаться в медикаментозной терапии, проводимой определенными видами инсулина, разрешенными к применению во время беременности. Зачастую при назначении такого вида терапии пациентки могут испытывать трудности, обусловленные снижением качества жизни из-за страха перед иглами, стоимости лечения, а главное, риска гипогликемий [1].

Вопрос выбора терапии ГСД зависит от целого ряда факторов и решается в каждом случае индивидуально. Один из факторов, определяющим эффективность немедикаментозной терапии и необходимость фармакологической коррекции, может быть связан с патофизиологическими аспектами формирования гипергликемии во время беременности.

Среди физиологических изменений, направленных на обеспечение потребностей растущего плода, выделяют постоянно изменяющуюся чувствительность к инсулину. В начале беременности она возрастает, способствуя

лучшему усвоению глюкозы в жировые запасы для обеспечения энергетических потребностей на более поздних сроках гестации [2]. Далее по мере нарастания в крови матери определенных гормонов (прогестерона, эстрогена, лептина, кортизола, плацентарных лактогена и гормона роста), развивается инсулинорезистентность (ИР). Возникшая ИР, помимо незначительного повышения глюкозы крови для более легкого её транспорта через плаценту для обеспечения потребностей плода, стимулирует образование эндогенной глюкозы и расщепление жиров, что дополнительно увеличивает уровень глюкозы и свободных жирных кислот в крови матери. Углеводный гомеостаз поддерживается за счёт изменений в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы (как гипертрофии, так и гиперплазии) и увеличения секреции инсулина [3].

При нарушении углеводного гомеостаза развивается ГСД. Как правило, такие женщины и до зачатия имеют дефект  $\beta$ -клеток и исходную ИР. Дефекты  $\beta$ -клеток усугубляются при наличии ИР и снижении стимулированного инсулином захвата глюкозы. Это дополнительно усугубляет гипергликемию, развивает глюкозотоксичность и в результате перегружает  $\beta$ -клетки [2, 4].

Таким образом, гипергликемия у беременных так же, как и у небеременных, является следствием недостаточной секреции инсулина для текущего уровня чувствительности к нему.

### Подтипы гестационного сахарного диабета

Известно, что дефект секреции инсулина или чувствительности к нему являются основными факторами развития СД 2 типа у небеременных. Исходя из этого мнения сделано предположение об аналогичном влиянии данных факторов на развитие ГСД у беременных.

На сегодняшний день в зависимости от преобладания характера процессов, лежащих в основе развития ГСД, выделены различные его подтипы [5,6]. Так, в исследовании «Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus» от 2016г Powe et. al. на группе беременных (809 человек) показали, что в основе ГСД могут лежать как дефекты секреции инсулина при нормальной чувствительности к нему (1/3 женщин), так и дефекты чувствительности к инсулину с гиперинсулинемией. Более того, пациентки с преобладающей ИР имели измененный профиль адипокинов, более крупных детей при рождении, более высокий риск ГСД-ассоциированных осложнений даже в сравнении с женщинами с нормальной толерантностью к глюкозе (НТГ). У женщин с ГСД на фоне дефекта секреции инсулина показатели ИМТ, глюкоза натощак, массы тела ребенка при рождении и риск осложнений были схожи с беременными с нормальным углеводным обменом [6].

Liu et. al. в работе 2018 г. так же изучали влияние различных подтипов ГСД на перинатальные исходы. Было выделено три подтипа ГСД: с преобладанием дисфункции  $\beta$ -клеток, с преобладанием ИР и смешанный тип (оба признака выражены равнозначно). Показано, что женщины, обладающие ГСД с сочетанием дисфункции  $\beta$ -клеток и ИР, имеют наибольшую частоту неблагоприятных перинатальных исходов [7].

Подобные данные получены и в исследовании «Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms

<sup>1</sup> <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm>

<sup>2</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск – М.: 2021.

<sup>3</sup> <https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-obstetric-issues-and-management>

of hyperglycemia» от 2019 г. ГСД выявлен у 33 из 111 обследованных женщин. В зависимости от преобладания ИР, дефекта  $\beta$ -клеток или сочетания этих факторов соответственно выделены типы ГСД. У женщин с ГСД с комбинацией ИР и дефекта  $\beta$ -клеток относительно женщин с нормальным углеводным обменом выявлен более высокий ИМТ до беременности, уровень глюкозы крови, рождение крупного ребенка и большая частота встречаемости ГСД-ассоциированных осложнений, включая неблагоприятные неонатальные исходы [8].

Также подтипы ГСД в зависимости от выраженности ИР выделены Benhalima et. al. в 2019 г. В проспективное когортное исследование «Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance» было включено 1813 беременных. Показано, что у женщин с ГСД с высокой ИР наблюдается более высокие степени гипергликемии, индекс массы тела, артериальное давление, уровни липидов и более высокий риск неблагоприятных исходов беременности, чем у женщин с НТГ и женщин с ГСД и меньшей ИР. Помимо этого, женщины с ГСД с выраженной ИР имели более высокую степень гипергликемии как на ранних, так и на поздних сроках беременности по сравнению с женщинами с меньшей резистентностью к инсулину [9].

Опираясь на данные исследований последних лет, можно говорить о выделении различных подтипов ГСД, исходя из преобладания дефекта  $\beta$ -клеток, инсулинорезистентности или комбинации этих факторов. При этом разные подтипы ГСД имеют различные фенотипы и риски неблагоприятных исходов беременности. Так, женщины с ГСД с преобладающей ИР имели значительно больший процент кесарева сечения и рождения крупных младенцев относительно женщин с НТГ [6]. Помимо того, ГСД может быть ассоциирован с повышением частоты преждевременных родов, индукции родов, кесарева сечения, гипогликемии новорождённых, госпитализации в отделение интенсивной терапии, относительно женщин с НТГ [9].

Определение подтипов ГСД может иметь крайне важное клиническое значение, поскольку от механизмов, лежащих в основе патогенеза нарушений углеводного обмена, может зависеть выбор тактики лечения пациенток и, как результат, достижение ими нормогликемии. Учитывая тот факт, что основным критерием верификации подтипов ГСД является наличие и выраженность инсулинорезистентности, необходимо рассмотреть имеющиеся на сегодняшний день методы ее диагностики, а также их эффективность.

#### Методы выявления инсулинорезистентности

ИР понимают как состояние, сопровождаемое снижением утилизации глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, то есть резистентностью клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина [10].

На сегодняшний день нет чётких нормативных показателей, позволяющих однозначно говорить о наличии инсулинорезистентности. Более того, колебания чувствительности к инсулину в широких пределах также можно встретить и у здоровых лиц [11,12,13].

В настоящее время наиболее надежными методами количественной оценки действия инсулина являются гиперинсулинемический эугликемический клэмп и структурные математические модели. Гиперинсулинемический эугликемический клэмп (ГЭК) является «золотым стандартом» для измерения чувствительности к инсулину [14]. Это метод был предложен в 1966 г. Andres R. и соавт., затем разработан в 1976 г. De Fronzo K. и соавт. [15]. Тест может проводиться как при СД, так и у здоровых людей. С целью подавления продукции глюкозы печенью и собственной секреции инсулина внутривенно вводят инсулин с постоянной скоростью для достижения достаточного уровня гиперинсулинемии (50–400, в среднем 100 мЕд/мл). Нормальный уровень глюкозы крови поддерживается путем варьирования скорости внутривенного введения глюкозы. Как правило, скорость инфузии инсулина составляет примерно 1 мЕд/кг/мин. или 40 мЕд на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела в минуту. Гликемию измеряют каждые 5–10 мин. на анализаторах глюкозы или используют постоянный контроль уровня гликемии с помощью аппарата искусственной поджелудочной железы («Биостатор»). Используют нормогликемический вариант клэмпа для устранения влияния самой гипергликемии на утилизацию глюкозы и исключения глюкозурии. Отклонения от выбранного целевого уровня гликемии не должны превышать 10%. Примерно через 120–240 мин. достигается динамическое равновесие между скоростью введения глюкозы и поглощения ее тканями. Следовательно, общее количество глюкозы, вводимое за последние 60–120 мин. равновесного состояния и будут характеризовать индекс чувствительности к инсулину [16].

Данный метод крайне трудоёмок, требует больших затрат времени, наличия дорогостоящего оборудования, кроме того, методика его выполнения крайне неудобна для беременной женщины, поскольку требуется госпитализация. В настоящее время данный метод не нашел своего широкого применения в повседневной клинической практики, однако он является эталонным для научных исследований и разработки других методик определения ИР.

Учитывая это, разработан упрощённый подход к количественной оценке чувствительности к инсулину. За последние десятилетия различными авторами предложены несколько показателей чувствительности/резистентности к инсулину, основанные на наличии взаимосвязи между концентрацией инсулина, глюкозы, триглицеридов и других параметров, полученных или натощак или в ходе проведения ОГТТ с 75 г глюкозы. Выделяют две группы показателей. Одну группу составляют индексы инсулинорезистентности, рассчитанные при заборе крови натощак. К ним относят оценку модели гомеостаза-резистентности к инсулину (homeostasis model assessment — HOMA-IR), количественный индекс проверки чувствительности к инсулину (QUICKI), индекс McAuley [17].

Вторую же группу показателей составляют индексы, учитывающие данные глюкозы и инсулина, полученные в течение 120 мин. проведения стандартного ОГТТ. К этой группе относят индексы Matsuda, Belfiore, Cederholm, Stumvoll, Avignon [16]. В ходе разработки все показатели были соотнесены с данными, полученными в ходе ГЭК.

Правильное применение индексов имеет большое значение. Для клинических целей подходят HOMA-IR,

Таблица / Table 1

Индексы чувствительности/резистентности к инсулину для клинических целей  
 The indices for insulin sensitivity/resistance for clinical purpose

Индекс Index	Формула Formula	Нормальный уровень Normal level
НОМА	$I_0 \times G_0 / 22,5$ $I_0 \times G_0 / 22,5$	< 2,5
QUICKI	$1/(\log I_0 + \log G_0)$ $1/(\log I_0 + \log G_0)$	0,382 ± 0,007 для лиц с нормальным весом, <i>for nonobese</i> , 0,331 ± 0,010 для лиц с ожирением, <i>for obese</i> , 0,304 ± 0,007 для лиц с СД, <i>diabetic individuals</i>
Matsuda	$10000/\sqrt{(I_0 \times G_0 \times I_{\text{сред}} \times G_{\text{сред}})}$ $10000/\sqrt{(I_0 \times G_0 \times I_{\text{mean}} \times G_{\text{mean}})}$	< 4,3 предиктор ИР < 4.3 <i>predict IR</i>

**Примечание.**  $I_0$  — инсулин в плазме натощак, мкЕд/мл,  $G_0$  — глюкоза плазмы натощак, ммоль/л,  $G_{\text{сред}}$  — средняя концентрация глюкозы в плазме крови во время ОГТТ (мг/дл),  $I_{\text{сред}}$  — средняя концентрация инсулина в плазме крови во время ОГТТ (мЕ/л), 10 000 — упрощающая константа для получения чисел от 0 до 12,  $\sqrt{\quad}$  — коррекция нелинейного распределения значений.

**Note.**  $I_0$  — *fasting insulin (mIU/l)*,  $G_0$  — *fasting glucose (mmol/l) concentration*.  $G_{\text{mean}}$  — *Mean plasma glucose concentration during OGTT (mg/dl)*,  $I_{\text{mean}}$  — *Mean plasma insulin concentration during OGTT (mU/l)*, 10,000 — *Simplifying constant to get numbers from 0 to 12*,  $\sqrt{\quad}$  — *correction of the nonlinear distribution of values*.

QUICKI и Matsuda (табл. 1), для исследовательских и эпидемиологических — ГЭК, индексы Belfiore, Cederholm, Stumvoll, Avignon [17].

Одним из наиболее широко используемых методов является оценка индекса НОМА, разработанная D.Matthews с соавт. в 1985 г. [16, 17]. Этот метод позволяет количественно оценить резистентность к инсулину и функцию  $\beta$ -клеток по уровням базальной глюкозы и инсулина. НОМА — это модель взаимосвязи динамики глюкозы и инсулина, которая предсказывает устойчивые концентрации глюкозы и инсулина натощак для широкого спектра возможных комбинаций резистентности к инсулину и функции  $\beta$ -клеток. Уровни инсулина зависят от реакции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы на концентрацию глюкозы, в то время как концентрация глюкозы регулируется опосредованной инсулином продукцией глюкозы печенью. Следовательно, недостаточная функция  $\beta$ -клеток будет отражать сниженную реакцию  $\beta$ -клеток на стимулируемую глюкозой секрецию инсулина. А резистентность отражается уменьшением подавляющего влияния инсулина на выработку глюкозы в печени.

Модель НОМА является надежным клиническим и эпидемиологическим инструментом для оценки ИР.

Количественный индекс проверки чувствительности к инсулину (QUICKI) представляет собой вариацию уравнения НОМА. Использует логарифмическое преобразование инсулина и глюкозы. Имеет значительно лучшую линейную корреляцию с определением чувствительности к инсулину, по данным ГЭК, чем минимальная модель, особенно у пациентов с ожирением и диабетом [18].

Несмотря на то, что индексы НОМА и QUICKI, являются простыми, минимально инвазивными методами, референтные значения их требуют доработки. Так нормальный уровень индекса НОМА может колебаться по данным различных исследований 2,5–3,2.

Индекс Matsuda предложен Matsuda и De Fronzo и использует данные как всего трёхчасового ОГТТ, так и первых его двух часов. Это составной индекс расчета

чувствительности к инсулину всего организма, сочетающий в себе чувствительность к инсулину как печени, так и периферических тканей. Индекс рассчитывается на основе концентрации глюкозы в плазме и инсулина натощак и во время ОГТТ [19].

Индекс McAuley позволяет прогнозировать резистентность у лиц с нормогликемией [20]. В основе данного индекса регрессионный анализ, определяющий точки отсечения и важность различных данных для инсулинорезистентности (концентрация инсулина натощак, триглицеридов, аспартатаминотрансферазы, ИМТ, окружности талии) (табл. 2).

Индекс Belfiore используют для расчёта формул Belfiore при определении нормальных значений для базальной концентрации глюкозы и инсулина и среднего нормального значения для областей глюкозы и инсулина во время ОГТТ. Преимуществом формул Belfiore является сравнение значений инсулина и глюкозы в разные моменты времени (натощак, через 1–2 часа) с определёнными нормальными контрольными значениями [21].

Индекс Gutt отражает периферическую чувствительность к инсулину и поглощение глюкозы мышцами, что обусловлено доминирующей ролью периферических тканей в утилизации глюкозы после пероральной нагрузки глюкозой. Индекс Gutt содержит логарифмическую функцию и сложен в вычислении [22].

В другом индексе (Stumvoll) также используются уровни глюкозы, инсулина во время проведения ОГТТ, а также демографические показатели (возраст, пол, ИМТ) [23].

Следует отметить, что в первых попытках выявления различных подтипов ГСД были использованы только двух методов из представленных. Так, в исследовании «Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus» авторов Powe et. al. дефекты секреции инсулина определялись при значении индекса Stumvoll менее 25 перцентили относительно пациенток с НТТ, в то время как ИР подтверждалась при таком же уровне индекса Matsuda. В работе Benhalima et.

Таблица / Table 2

Индексы чувствительности/резистентности к инсулину для эпидемиологических исследований  
*The indices for insulin sensitivity/resistance for epidemiological purpose*

Индекс <i>Index</i>	Формула <i>Formula</i>	Нормальный уровень <i>Normal level</i>
McAuley	$e^{(2,63-0,28 \ln(I_0) - 0,31 \ln(TG_0))}$ $e^{(2,63-0,28 \ln I_0) - 0,31 \ln(TAG_0)}$	< 5,8
Belfiore	$2/ISI_{Belfiore} = (G_{0s}/G_{0n}) \times (I_s/I_n) + 1$ $2/ISI_{Belfiore} = (G_s/G_n) \times (I_s/I_n) + 1$	Значение выше 1,27 патологическая ИР Values above 1.27 indicate pathological IR
Gutt	$75000 + (G_{0s} - G_{120s}) \times 0,19 \times \text{масса тела} /$ $120 \times \log I_{\text{сред}} \text{ ОГТТ} \times G_{\text{сред}} \text{ ОГТТ}$ $75000 + (G_0 - G_{120}) \times 0,19 \times \text{body weight} /$ $120 \times \log I_{\text{mean}} \text{ ОГТТ} \times G_{\text{mean}} \text{ ОГТТ}$	—
Stumvoll	$0.156 - 0.0000459 \times I_{120} - 0.000321 \times I_0 - 0.00541 \times G_{120}$ $0.156 - 0.0000459 \times I_{120} - 0.000321 \times I_0 - 0.00541 \times G_{120}$	—

**Примечание.**  $I_0$  — инсулин в плазме натощак, мкЕд/мл,  $G_0$  — глюкоза плазмы натощак, ммоль/л,  $G_{\text{сред}}$  — средняя концентрация глюкозы в плазме крови во время ОГТТ (мг/дл),  $I_{120}$  — инсулин в плазме через два часа после ОГТТ, мкЕд/мл,  $G_{120}$  — глюкоза плазмы через два часа после ОГТТ, ммоль/л  $I_{\text{сред}}$  — средняя концентрация инсулина в плазме крови во время ОГТТ (мЕ/л),  $TG_0$  — триглицериды плазмы натощак, ISI — индекс чувствительности к инсулину,  $G_{0s}$ ,  $G_{0n}$  — концентрации глюкозы в плазме, выраженные в виде значений натощак или в виде площадей, полученных во время ОГТТ через 0, 1 и 2 часа,  $I_s$ ,  $I_n$  — концентрации инсулина в плазме, выраженные в виде значений натощак или в виде площадей, полученных во время ОГТТ через 0, 1 и 2 часа.

**Note.**  $I_0$  — fasting insulin (mIU/l),  $G_0$  — fasting glucose (mmol/l) concentration.  $I_{120}$  — insulin concentration after OGTT at 2 h (mIU/l),  $G_0$  — glucose concentration after OGTT at 2 h (mmol/l)  $G_{\text{mean}}$  — Mean plasma glucose concentration during OGTT (mg/dl),  $I_{\text{mean}}$  — Mean plasma insulin concentration during OGTT (mIU/l),  $TAG_0$  — fasting triglycerides, ISI — insulin sensitivity index,  $G_s$ ,  $G_n$  — plasma glucose concentrations expressed as fasting values or as areas obtained during a standard OGTT at 0 and 2 h,  $I_s$ ,  $I_n$  — insulin concentrations expressed as fasting values or as areas obtained during a standard OGTT at 0 and 2 h.

al. «Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance» выделение подтипов ГСД основывалось только на использовании индекса Matsuda. Дефекты секреции инсулина определялся при показателе более 50 перцентиля, а ИР — при значении менее 50 перцентиля относительно пациенток с НТГ.

Таким образом, представленные индексы можно использовать в крупных эпидемиологических исследованиях для оценки взаимосвязей между переменными. Однако использование их в клинической практике имеет ряд ограничений, ввиду отсутствия установленных референсных значений. Несмотря на это, данные методы оценки ИР могут иметь хороший потенциал в диагностике различных подтипов ГСД. В связи с чем, необходимо продолжить исследования, направленные на изучение методов определения ИР во время беременности для последующей диагностики и назначения своевременного эффективного лечения.

**Заключение**

Представленные в данном обзоре литературные данные важны для понимания механизма формирования гипергликемии у беременных. Исследования последних лет показали наличие гетерогенности ГСД и влияние различных его подтипов на течение беременности и характер перинатальных исходов. Известно, что женщины с ГСД с преобладающей ИР более предрасположены к выполнению кесарева сечения и рождению крупных младенцев

относительно женщин с НТГ. Кроме того, ГСД может быть ассоциирован с повышением частоты преждевременных родов, индукции родов, кесарева сечения, гипогликемии новорожденных, госпитализации в отделение интенсивной терапии, относительно женщин с НТГ. Следовательно, определение подтипа ГСД в зависимости от превалирующего патогенетического механизма, может быть важнейшим фактором в выборе лечебно-профилактического подхода у таких женщин. Однако имеющиеся в настоящее время диагностические методики, позволяющие верифицировать инсулинорезистентность, имеют ряд недостатков. Так, ГЭК сложен и крайне трудоёмок в выполнении, несёт дискомфорт беременной. Математические же модели зачастую не имеют четко разработанных референсных интервалов и могут использоваться лишь для эпидемиологических целей. Индексы HOMA-IR, QUICKI, Matsuda предназначенные для клинических целей также обладают широким диапазоном диагностических значений. В то же время использование данных методов оценки ИР может стать основным звеном в формировании диагностических критериев подтипов ГСД. В связи с этим необходимо продолжить исследования, направленные на изучение методов определения ИР во время беременности для последующей диагностики и назначения своевременного эффективного лечения, что позволит улучшить прогноз как для матери, так и для ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):47. DOI: 10.1038/s41572-019-0098-8
2. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342. DOI: 10.3390/ijms19113342
3. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(4):259-70. DOI: 10.1002/dmrr.390
4. Ashcroft FM, Rohm M, Clark A, Brereton MF. Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic  $\beta$  Cells? *Cell Metab*. 2017;26(1):17-23. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.014
5. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С. Геста- ционный сахарный диабет. *Акушерство и гинекология*. 2021;9:174-179. DOI: 10.18565/aig.2021.9.174-179
6. Powe CE, Allard C, Battista MC, Doyon M, Bouchard L, et al. Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016;39(6):1052-5. DOI: 10.2337/dc15-2672
7. Liu Y, Hou W, Meng X, Zhao W, Pan J, et al. Heterogeneity of insulin resistance and beta cell dysfunction in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of perinatal outcomes. *J Transl Med*. 2018;16(1):289. DOI: 10.1186/s12967-018-1666-5
8. Feghali M, Atlash J, Ribar E, Caritis S, Simhan H, Scifres C. 82: Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(1):S66. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.11.091
9. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Vandeginste S, et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. *Diabetologia*. 2019;62(11):2118-2128. DOI: 10.1007/s00125-019-4961-7
10. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Мето- ды количественной оценки инсулинорезистентно- сти. *Ожирение и метаболизм*. 2009;6(2):19-23. DOI: 10.14341/2071-8713-5313
11. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595
12. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, et al. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. *J Clin Invest*. 1996;98(5):1195-209. DOI: 10.1172/JCI118903
13. Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, DeFronzo RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia*. 1994;37(10):1025-35. DOI: 10.1007/BF00400466
14. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160-4. DOI: 10.4103/2230-8210.146874

REFERENCES

1. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):47. DOI: 10.1038/s41572-019-0098-8
2. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342. DOI: 10.3390/ijms19113342
3. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(4):259-70. DOI: 10.1002/dmrr.390
4. Ashcroft FM, Rohm M, Clark A, Brereton MF. Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic  $\beta$  Cells? *Cell Metab*. 2017;26(1):17-23. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.014
5. Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Degtyareva Yu.S. Gestational diabetes mellitus. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2021;9:174-179 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.9.174-179
6. Powe CE, Allard C, Battista MC, Doyon M, Bouchard L, et al. Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016;39(6):1052-5. DOI: 10.2337/dc15-2672
7. Liu Y, Hou W, Meng X, Zhao W, Pan J, et al. Heterogeneity of insulin resistance and beta cell dysfunction in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of perinatal outcomes. *J Transl Med*. 2018;16(1):289. DOI: 10.1186/s12967-018-1666-5
8. Feghali M, Atlash J, Ribar E, Caritis S, Simhan H, Scifres C. 82: Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(1):S66. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.11.091
9. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Vandeginste S, et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. *Diabetologia*. 2019;62(11):2118-2128. DOI: 10.1007/s00125-019-4961-7
10. Mayorov A.Y., Urbanova K.A., Galstyan G.R. Methods for quantitative assessment of insulin resistance. *Obesity and metabolism*. 2009;6(2):19-23. (In Russ.). DOI: 10.14341/2071-8713-5313
11. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595
12. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, et al. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. *J Clin Invest*. 1996;98(5):1195-209. DOI: 10.1172/JCI118903
13. Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, DeFronzo RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia*. 1994;37(10):1025-35. DOI: 10.1007/BF00400466
14. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160-4. DOI: 10.4103/2230-8210.146874

- 15 DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-23. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214
- 15 DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-23. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214
- 16 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(7):412-9. DOI: 10.1007/BF00280883
- 16 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(7):412-9. DOI: 10.1007/BF00280883
- 17 Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487-95. DOI: 10.2337/diacare.27.6.1487
- 17 Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487-95. DOI: 10.2337/diacare.27.6.1487
- 18 Chen H, Sullivan G, Yue LQ, Katz A, Quon MJ. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284(4):E804-12. DOI: 10.1152/ajpendo.00330.2002
- 18 Chen H, Sullivan G, Yue LQ, Katz A, Quon MJ. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284(4):E804-12. DOI: 10.1152/ajpendo.00330.2002
- 19 Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1462-70. DOI: 10.2337/diacare.22.9.1462
- 19 Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1462-70. DOI: 10.2337/diacare.22.9.1462
- 20 McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care.* 2001;24(3):460-4. DOI: 10.2337/diacare.24.3.460
- 20 McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care.* 2001;24(3):460-4. DOI: 10.2337/diacare.24.3.460
- 21 Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab.* 1998;63(2):134-41. DOI: 10.1006/mgme.1997.2658
- 21 Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab.* 1998;63(2):134-41. DOI: 10.1006/mgme.1997.2658
- 22 Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990;10:167-75. DOI: 10.1016/0168-8227(90)90040-z
- 22 Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990;10:167-75. DOI: 10.1016/0168-8227(90)90040-z
- 23 Stumvoll M, Gerich J. Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes. *Clin Lab Med.* 2001;21(1):31-51. PMID: 11321936
- 23 Stumvoll M, Gerich J. Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes. *Clin Lab Med.* 2001;21(1):31-51. PMID: 11321936

#### Информация об авторах

**Наталья Ивановна Волкова**, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>.

**Илья Юрьевич Давиденко**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>.

**Юлия Алексеевна Сорокина**, научный сотрудник, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1856-3402>.

**Юлия Сергеевна Дегтярева**, аспирант кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5838-4383>.

**Лондон Евгений Михайлович** – заведующий терапевтическим отделением, Лечебно-реабилитационный центр № 1, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1856-3402>

#### Information about the authors

**Natalya I. Volkova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Chancellor on Scientific Research, head of Department of internal diseases №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>.

**Ilya Y. Davidenko**, Cand. Sci. (Med.), associate professor of Department of internal medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>.

**Yuliya A. Sorokina**, MD, researcher, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1856-3402>.

**Yuliya S. Degtyareva**, postgraduate student of Department of internal diseases №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5838-4383>.

**Evgeny M. London** – MD, head of the therapeutic department, Medical and Rehabilitation Center #1, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1856-3402>

**Вклад авторов:**

И.Ю. Давиденко — концепция и дизайн статьи, редактирование;

Ю.А. Сорокина — поиск литературных источников, анализ материала, написание статьи.

Ю.С. Дегтярева, Е.М. Лондон — поиск литературных источников, анализ материала;

Н.И. Волкова — редактирование статьи и ее окончательное утверждение.

**Authors' contribution**

Ilya Y. Davidenko — conception, study design, text editing  
Yuliya A. Sorokina — search for literary sources, analysis of the material, writing an article.

Yuliya S. Degtyareva, Evgeny M. London — search for literary sources, analysis of the material

Natalya I. Volkova — editing the article and its final approval

**Конфликт интересов.**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.**

Authors declares no conflict of interest.

*Поступила в редакцию / Received: 29.10.2021*

*Доработана после рецензирования / Revised: 10.12.2021*

*Принята к публикации / Accepted: 10.01.2022*