

УДК: 616.153.455.01:618.2:616.379-008.64
Оригинальная статья
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-2-61-68>

Возможности применения различных индексов инсулинорезистентности при различных подтипах гестационного сахарного диабета

И.Ю. Давиденко, Ю.А. Сорокина, Н.И. Волкова, Ю.С. Дегтярева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
Автор, ответственный за переписку: Илья Юрьевич Давиденко, Davidenko.iu@gmail.com

Аннотация. Цель: выявление индексов инсулинорезистентности (ИР) для диагностики подтипа гестационный сахарный диабет (ГСД). **Материалы и методы:** у 130 беременных оценены углеводный (глюкоза венозной плазмы натощак, пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы с определением инсулина) и липидный обмен. Рассчитаны индексы НОМА-ИР, QUICKI, Matsuda, McAuley, Belfiore, Gutt, Stumvoll, Avignon. По индексу Matsuda пациентки разделены на подгруппы: Группа I — 45 беременных с ГСД и дисфункцией β -клеток, группа II — 43 с ГСД и ИР, группа III — 42 без ГСД. Статистическая обработка проводилась при помощи сравнительного анализа. Данные приведены в виде медиан и интерквартильных интервалов количественных показателей в группах. **Результаты:** статистически значимые различия в степени выраженности ИР получены при расчёте всех индексов. При расчёте НОМА-ИР пациентки в группе II продемонстрировали наибольший результат: группа I [1.13 (0.85; 1.34)], группа II [2.33 (1.76; 4.23)], группа III [1.25 (1.01; 2.43)]. При расчёте остальных индексов также выявлены различия, демонстрирующие неоднородность. С помощью индекса оценки секреции инсулина НОМА-В выявлено, что пациентки с ГСД без ИР имеют наименьший показатель, в то время как результаты не отличались среди других групп: группа I [15.3 (11.1; 18.0)], группа II [36.9 (19.4; 57.0)], группа III [25.9 (20.4; 59.9)]. **Заключение:** нами изучены особенности индексов ИР у беременных с разными подтипами ГСД. Определены индексы, позволяющие дифференцировать различные подтипы ГСД.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, подтипы гестационного сахарного диабета, инсулинорезистентность, дисфункция β -клетки, индексы инсулинорезистентности.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Давиденко И.Ю., Сорокина Ю.А., Волкова Н.И., Дегтярева Ю.С. Возможности применения различных индексов инсулинорезистентности при различных подтипах гестационного сахарного диабета. *Медицинский вестник Юга России.* 2024;15(2):61-68. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-2-61-68.

Possibilities of using different indices of insulin resistance in various subtypes of gestational diabetes mellitus

I.Yu. Davidenko, Yu.A. Sorokina, N.I. Volkova, Yu.S. Degtyareva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
Corresponding author: Ilya Yu. Davidenko, Davidenko.iu@gmail.com

Annotation. Objective: to identify IR indices for diagnosing the GDM subtype. **Materials and methods:** carbohydrate metabolism (venous plasma glucose on an empty stomach, oral glucose tolerance test with 75 g of glucose with insulin determination), and lipid metabolism were assessed in 130 pregnant women. The following indices were calculated: HOMA-IR, QUICKI, Matsuda, McAuley, Belfiore, Gutt, Stumvoll, Avignon. According to the Matsuda index, patients were divided into subgroups: Group I — 45 pregnant women with GDM and β -cell dysfunction, Group II — 43 with GDM and IR, group III — 42 without GDM. Statistical processing was carried out using comparative analysis. Data are presented as medians and interquartile ranges of quantitative indicators in groups. **Results:** statistically significant differences in the severity of IR were obtained when calculating all indices. When calculating HOMA-IR, patients in group II showed the best results: group I [1.13 (0.85; 1.34)], group II [2.33 (1.76; 4.23)], group III [1.25 (1.01; 2.43)]. When calculating the remaining indices, differences were also revealed that demonstrate heterogeneity. Using the HOMA-B insulin secretion assessment index, it was revealed that patients with GDM without IR had the lowest score, while the results did not differ among other groups: group I [15.3 (11.1; 18.0)], group II [36.9 (19.4; 57.0)], group III [25.9 (20.4; 59.9)]. **Conclusion:** we studied the features of IR indices in pregnant women with different subtypes of GDM. Indices have been determined that allow differentiating different subtypes of GDM.

Keywords: gestational diabetes mellitus, subtypes of gestational diabetes mellitus, insulin resistance, β -cell dysfunction, insulin resistance indices.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Davidenko I.Yu., Sorokina Yu.A., Volkova N.I., Degtyareva Yu.S. Possibilities of using different indices of insulin resistance in various subtypes of gestational diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(2):61-68. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-2-61-68.

Введение

Распространённость заболеваемости различными нарушениями углеводного обмена в настоящее время неуклонно растёт как среди общей популяции, так и среди беременных женщин. Всё чаще фокус современных исследований направлен на гестационный сахарный диабет (ГСД), что обусловлено целым рядом факторов. На долю ГСД приходится до 84% всех случаев гипергликемии во время беременности. Различные виды гипергликемии зафиксированы у 20 миллионов женщин, что составляет 16% живорождений. Следовательно, каждые 6-е роды происходят от беременности, протекавшей на фоне ГСД¹.

Несмотря на то, что женщины с ГСД не подвержены повышенному риску рождения детей с пороками развития, данное нарушение углеводного обмена представляет серьёзную угрозу здоровью матери и плода ввиду наличия высокой ассоциации с развитием краткосрочных и долгосрочных осложнений. К хорошо известным краткосрочным осложнениям ГСД относят повышение риска преэклампсии, рождения крупного плода, родовых травм, неонатальных гипогликемии и желтухи, респираторного дистресс-синдрома и мертворождения. Помимо этого, ГСД является предрасполагающим фактором развития ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД 2), сердечно-сосудистых заболеваний у матери и потомства в будущем. Такие осложнения принято называть долгосрочными. Принимая вышеизложенное, следует говорить о ГСД как об актуальной проблеме современной медицины².

Алгоритмы ведения беременных с ГСД хорошо известны и сфокусированы на достижении нормогликемии, предотвращении чрезмерного роста плода и развитии других осложнений. В настоящее время выделяют немедикаментозные и медикаментозные методы лечения ГСД. К первой группе относят модификацию образа жизни (коррекцию питания, увеличение физической нагрузки, контроль за набором веса), выполнение регулярного самоконтроля гликемии. Ко второй — инсулинотерапию разрешёнными к применению во время беременности инсулинами. Несмотря на модификацию образа жизни, до 30% пациенток нуждаются в медикаментозном лечении [1–3].

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 [4–8].

Исходя из мнения о том, что основными факторами развития СД 2 типа у небеременных людей относят дефект секреции инсулина (дефект работы β -клетки) или чувствительности к инсулину, было сделано предположение об аналогичном влиянии данных факторов на развитие ГСД у беременных. В зависимости от преобладания дефекта β -клетки или инсулинорезистентности (ИР) у беременных были выделены различные подтипы ГСД.

В ходе дальнейших исследований было показано, что различные патогенетические подтипы ГСД ассоциированы с повышенными рисками развития разных осложнений [5,9]. Powe et al. в исследовании «Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus» (2016г) показал, что в основе ГСД могут лежать как дефект β -клетки при нормальной чувствительности к инсулину, так и ИР с гиперинсулинемией [9]. При этом беременные с преобладающей ИР имели изменённый 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 β -клетки показатели индекса массы тела (ИМТ), глюкозы натощак, массы тела ребенка при рождении и риск осложнений не отличались от показателей беременных с нормальным углеводным обменом [9].

Три подтипа ГСД выделили Liueta I. в 2018 г. [4], Feghali M. et al — в 2019 г. [10] с преобладанием дисфункции β -клеток, с преобладанием ИР и смешанный тип (оба признака выражены равнозначно). Согласно данным авторов, беременные с ГСД и ИР в сочетании с дисфункцией β -клеток имели наибольшую частоту неблагоприятных перинатальных исходов относительно женщин с нормальным углеводным обменом. К ним отнесли более высокий ИМТ до беременности, уровень глюкозы крови, рождение крупного ребенка и большую частоту встречаемости ГСД-ассоциированных осложнений, включая неблагоприятные неонатальные исходы. [4, 10]. Benhalima et al. в 2019 г. также продемонстрировали, что женщины с ГСД с высокой ИР обладают более неблагоприятным метаболическим профилем (высокой гипергликемией, ИМТ, артериальным давлением, уровнями липидов) и более высоким риском неблагоприятных исходов беременности относительно женщин с НТГ и женщин с ГСД и меньшей ИР. Кроме того, 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 ГСД без резистентности к инсулину [5].

С учётом вышеизложенного целесообразно определять подтипы ГСД для коррекции лечебных мероприятий и прогнозирования возникновения ГСД-ассоциированных осложнений беременности. Поскольку преобладающим критерием верификации подтипов ГСД

¹ *Gestational diabetes*. Centers for Disease Control and Prevention, 2022. <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/gestational.html>

² Uptodate.com. 2021

является наличие и выраженность ИР, важно рассмотреть методы её диагностики.

Инсулинорезистентность определяется как нарушение действия инсулина, которое приводит к снижению поглощения глюкозы мышцами и увеличению выработки глюкозы печенью и в жировой ткани за счёт усиленного липолиза [11]. Таким образом, у людей степень ИР оценивают путем измерения метаболических эффектов инсулина, то есть периферического поглощения глюкозы и выработки глюкозы, во время голодания или условий, стимулированных инсулином [11].

В настоящее время нет чётких нормативных показателей, позволяющих однозначно говорить о наличии ИР. Однако известно, что у лиц со сниженной чувствительностью к инсулину чаще развивается избыток массы тела и ожирения, артериальная гипертензия, нарушения углеводного, липидного обменов, а также свертывающей системы [4]. Колебания чувствительности к инсулину в широких пределах также можно встретить и у здоровых лиц [12–14].

«Золотым стандартом» для измерения периферической ИР является гиперинсулинемический эугликемический клэмп (ГЭК) [11,15]. Однако данный метод широко не используется ввиду своей трудоёмкости, временных и финансовых затрат, но нашел своё применение как эталон для разработки других методик.

Лидирующую роль в диагностике ИР в настоящее время заняли математические модели, основанные на наличии взаимосвязи между концентрацией инсулина, глюкозы, триглицеридов и других параметров, полученных или натощак, или в ходе проведения перорального глюкозотолератного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы. Выделяют две группы показателей. Одну группу составляют индексы ИР, рассчитанные при заборе крови натощак (так называемые «индексы голодания»). К ним относят оценку модели гомеостаза-резистентности к инсулину (homeostasis model assessment — НОМА-ИР), количественный индекс проверки чувствительности к инсулину (QUICKI), индекс McAuley.

Вторую же группу показателей составляют индексы, учитывающие данные глюкозы и инсулина, полученные в течение 120 минут проведения стандартного ОГТТ (так называемые «индексы ПГТТ»). К этой группе отнят индексы Matsuda, Belfiore, Cederholm, Stumvoll, Avignon.

Согласно данным ГЭК, одними из лучших предикторов периферической ИР являются концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови натощак, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), индекс массы тела, окружность талии [16].

Наиболее широкое распространение нашел индекс НОМА-ИР, опирающийся на уровень глюкозы и инсулина в плазме натощак. 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 β -клеток. Уровни инсулина зависят от реакции β -клеток поджелудочной железы на концентрацию глюкозы, в то время как концентрация глюкозы регулируется опосредованной инсулином продукцией глюкозы печенью. Следовательно, недостаточная функция β -клеток будет отражать

сниженную реакцию β -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. Так, в работе Stern S.E. et al. выявляли ИР при НОМА-ИР > 4,65, ИМТ > 28,9 кг/м² или НОМА-ИР > 3,60 и ИМТ > 27,5 кг/м² [18]. Tam C.S. et al. проанализировав белых участников, определили наличие ИР, если НОМА-ИР > 2,8, при ЛПВП < 51 мг/дл [17]. Isokuortti et al. определили, что НОМА-ИР > 2,0 выявил участников с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [18]. Этот низкий порог для НОМА-ИР также определял инсулинорезистентность в исследованиях на общей популяции с участием как европеоидных [19], так и азиатских [20] участников. Однако референтные значения для него требуют доработки.

QUICKI по сути является версией НОМА-ИР, но учитывает асимметрию инсулина, используя логарифмическое преобразование [21]. Otten J. et al. в своем метаанализе показали, что среди индексов ИР/чувствительности натощак пересмотренный QUICKI (с использованием концентрации неэстерифицированных жирных кислот) имел самую сильную корреляцию с чувствительностью к инсулину, измеренную при помощи ГЭК [22].

В другом известном индексе McAuley в качестве сурrogатной точки используют уровень триглицеридов, а не глюкозы. Индекс прогнозирует резистентность у лиц с нормогликемией [23].

Среди наиболее используемых индексов ПГТТ выделяют индекс Matsuda, Stumvoll [24], которые также были подтверждены в популяциях с различными характеристиками и этнической принадлежностью [25, 26]. Индекс Matsuda предложен Matsuda и DeFronzo и использует данные как всего трёхчасового ПГТТ, так и первых его 2 часов. Это составной индекс расчёта чувствительности к инсулину всего организма, сочетающий в себе чувствительность к инсулину как печени, так и периферических тканей.

Индексы Matsuda, Belfiore также могут использоваться для ПГТТ продолжительностью более 2 часов или для теста на переносимость смешанного питания. Метаанализ показал, что показатели индексов Matsuda, Stumvoll и Gutt также демонстрировали наиболее сильную корреляцию с чувствительностью к инсулину, измеряемой при ГЭК [22].

Известно, что для оценки инсулинорезистентности могут использоваться различные индексы. Как правило, для клинических целей подходят НОМА-ИР, QUICKI и Matsuda, для исследовательских и эпидемиологических – ГЭК, индексы Belfiore, Cederholm, Stumvoll, Avignon [27]. Правильное использование индексов ИР имеет важное значение для диагностики нарушений углеводного обмена [16].

Материалы и методы

Настоящее исследование выполнено на клинических базах кафедры внутренних болезней № 3 научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения России.

С целью оценки изменения индексов инсулинорезистентности при различных подтипах ГСД обследованы 130 беременных женщин в возрасте 18 лет и старше вне зависимости от факторов риска ГСД. В исследование не были включены беременные, прибегшие к проведению вспомогательных репродуктивных технологий, страдающие любыми нарушениями углеводного обмена до беременности, принимающие сахароснижающие препараты.

Всем женщинам было проведено полное клиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, осмотр. Определяли динамику веса, АД по стандартной методике, оценку наследственного анамнеза (I и II степень родства), был собран анамнез предыдущих беременностей и родов.

Лабораторные исследования включили в себя оценку углеводного обмена, определение ИР, оценку функции β -клеток, показателей липидного обмена.

Углеводный обмен оценивали посредством исследования глюкозы венозной плазмы натощак, ПГТТ с 75 г глюкозы с дополнительным определением значений инсулина натощак и после нагрузки, липидный обмен — посредством выполнения липидограммы.

Функцию β -клеток оценили по данным индекса НОМА-В, а ИР выявляли при помощи индексов (модель гомеостаза-резистентности к инсулину (homeostasis model assessment — НОМА-ИР), количественный индекс проверки чувствительности к инсулину (QUICKI), индекс Matsuda индекс McAuley, индекс Belfiore, индекс Gutt, индекс Stumvoll, индекс Avignon. Matsuda) [16, 17, 18]. При индексе Matsuda менее 50-го перцентиля значения беременных без ГСД говорили о превалировании процессов ИР, при более 50-го перцентиля — о дисфункции β -клеток.

Исходя из преобладающего патогенетического механизма на основании индекса Matsuda были сформированы группы пациенток: группа I — 45 беременных с ГСД и дисфункцией β -клеток, группа II — 43 беременные с ГСД и ИР, группа III — 42 беременных без ГСД (контрольная группа).

Все лабораторные показатели определяли в венозной крови, индексы — расчётным методом.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием R (версия 3.2, RFoundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Сравнение количественных показателей в группах проводилось с помощью теста Краскала-Уоллиса (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени), частот — с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму. Данные считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные приведены в виде медиан и интерквартильных интервалов количественных показателей в группах.

Результаты

В ходе исследования был проанализированы различные индексы инсулинорезистентности в выделенных группах, а также выявлены их различия.

Сравнительная характеристика индексов инсулинорезистентности в различных подгруппах представлена в таблице 1.

Показатели индекса НОМА-ИР отличались между всеми подгруппами. Так, в группе II он был выше относительно групп I и III [2.33 (1.76; 4.23) против 1.13 (0.85; 1.34) и против 1.25 (1.01; 2.43), $p_{I-II} < 0.001$ и $p_{II-III} < 0.001$ соответственно]. Однако при этом ещё в группе I НОМА-ИР был ниже, чем в группе 3 [1.13 (0.85; 1.34) против 1.25 (1.01; 2.43), $p_{I-III} = 0,01$]. Следовательно, беременные с различными подтипами ГСД отличаются по уровню НОМА-ИР. При этом в группе беременных с ИР она выражена максимально, что ожидаемо. При этом у пациенток с ГСД и дисфункцией β -клетки инсулинорезистентность по НОМА-ИР менее выражена, чем у здоровых беременных.

Индекс QUICKI также различался среди всех подгрупп. При этом наибольшим он был в подгруппе I [0.38 (0.37; 0.39)] и отличался от подгруппы II [0.34 (0.31; 0.35); $p_{I-II} < 0.001$ и подгруппы III [0.37 (0.33; 0.38); $p_{I-III} = 0,01$]. В группе II индекс QUICKI был значимо меньше, чем в группе III [0.34 (0.31; 0.35) против 0.37 (0.33; 0.38); $p_{II-III} < 0.001$]. Таким образом, среди беременных с ГСД и ИР показателя индекса QUICKI был наименьшим в сравнении с пациентками из других подгрупп. А значения индекса QUICKI среди подгрупп без выраженной ИР были схожими, хотя статистически выявлено различия ($p = 0,01$).

Множественные различия выявлены между группами при оценке значений индекса Matsuda. В группе I индекс был выше, чем в группах II и III [0.0078 (0.0063; 0.0110) против 0.0016 (0.0008; 0.0026) и против 0.0047 (0.0023; 0.0080); $p_{I-II} < 0.001$ и $p_{I-III} < 0.001$ соответственно]. При этом индекс в группе II был меньше относительно группы III [0.0016 (0.0008; 0.0026) против 0.0047 (0.0023; 0.0080); $p_{II-III} < 0.001$]. Таким образом индекс инсулинорезистентности Matsuda среди беременных с ГСД и дисфункцией β -клетки был наибольшим, а среди беременных с ИР (определённой по НОМА-ИР) — наименьшим. У здоровых беременных зафиксировано промежуточное значение индекса Matsuda.

При анализе показателей индекса McAuley в подгруппах выявлена схожая картина. Наибольшее значение индекса зафиксировано в подгруппе I, что в целом превышало показатель в группе II [6.81 (6.25; 7.53) против 5.08 (4.65; 5.97); $p_{I-II} < 0.001$] и группе III [6.81 (6.25; 7.53) против 6.2 (5.37; 7.8); $p_{I-III} = 0,04$]. В группе III относительно группы II индекс так же был выше [6.2 (5.37; 7.8) против 5.08 (4.65; 5.97); $p_{II-III} < 0.006$]. У беременных с ГСД с дисфункцией β -клетки индекс McAuley был наибольшим, а у беременных с ИР (по данным НОМА-ИР) — наименьшим. У беременных с нормальным углеводным обменом он занял промежуточное положение.

Индекс Belfiore в группе II был ниже, чем в группе I [0.0055 (0.0037; 0.0082) против 0.014 (0.010; 0.017); $p_{I-II} < 0.001$] и группе III [0.0055 (0.0037; 0.0082) против 0.010 (0.008; 0.015); $p_{II-III} < 0.001$]. Между группами I и III показатели были статистически схожими ($p = 0,05$).

У беременных ГСД с ИР индекс Belfiore ниже, чем у беременных с ГСД и дисфункцией β -клеток, а также у здоровых женщин. При этом показатель у беременных с дисфункцией β -клеток и здоровых схож. Исходя из значений индекса Belfiore у беременных ГСД и ИР выраженность инсулинорезистентности наибольшая по сравнению с беременными с ГСД и дисфункцией β -клеток, а также здоровыми женщинами. При этом среди двух других

Таблица / Table 1

Сравнительная характеристика индексов инсулинорезистентности в различных подгруппах
Comparative characteristics of insulin resistance indices in various subgroups

Индекс инсулинорезистентности <i>Insulin resistance index</i>	Беременные <i>Pregnant</i>			P		
	Группа I <i>Group I</i> (n = 45)	Группа II <i>Group II</i> (n = 43)	Группа III <i>Group III</i> (n = 42)	P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
НОМА-ИР	1.13 (0.85; 1.34)	2.33 (1.76; 4.23)	1.25 (1.01; 2.43)	<0.001	0.01	<0.001
QUICKI	0.38 (0.37; 0.39)	0.34 (0.31; 0.35)	0.37 (0.33; 0.38)	<0.001	0.01	<0.001
Matsuda	0.0078 (0.0063; 0.0110)	0.0016 (0.0008; 0.0026)	0.0047 (0.0023; 0.0080)	<0.001	<0.001	<0.001
McAuley	6.81 (6.25; 7.53)	5.08 (4.65; 5.97)	6.2 (5.37; 7.8)	<0.001	0.04	0.006
Belfiore	0.014 (0.010; 0.017)	0.0055 (0.0037; 0.0082)	0.010 (0.008; 0.015)	<0.001	0.05	<0.001
Gutt	3.85 (3.48; 4.45)	2.68 (2.21; 3.46)	4.01 (3.64; 4.38)	<0.001	0.87	<0.001
Stumvoll	0.12 (0.11; 0.12)	0.10 (0.10; 0.11)	0.12 (0.11; 0.13)	<0.001	0.94	<0.001
Avignon	469 (358; 650)	169 (89.8; 239)	328 (226; 488)	<0.001	0.005	<0.001
НОМА-B	15.3 (11.1; 18.0)	36.9 (19.4; 57.0)	25.9 (20.4; 59.9)	<0.001	<0.001	1.00

Примечание: p_{I-II} — уровень значимости при сравнении показателей групп I и II, p_{I-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп I и III, p_{II-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп II и III.

Note: p_{I-II} — level of significance when comparing indicators of groups I and II, p_{I-III} — level of significance when comparing indicators of groups I and III, p_{II-III} — level of significance when comparing indicators of groups II and III.

подгрупп беременных выраженность инсулинорезистентности оказалась схожей.

Анализ распределения значений индекса инсулинорезистентности Gutt показал следующие данные. В группе II показатель индекса был значительно ниже, чем в группах I и III [2.68 (2.21; 3.46) против 3.85 (3.48; 4.45) и 2.68 (2.21; 3.46) против 4.01 (3.64; 4.38); p_{I-II}<0.001 и p_{I-III}<0.001 соответственно]. При этом показатели групп I и III были схожими.

Среди беременных ГСД с ИР значение индекса Gutt был меньше, чем у беременных ГСД с дисфункцией β-клеток и здоровых лиц. При этом значение индекса у женщин с ГСД и дисфункцией β-клеток и нормальных углеводным обменом было схожим. Таким образом, можно говорить, что выраженность ИР по индексу Gutt у

беременных ГСД с ИР по НОМА-ИР больше, чем у беременных с ГСД и дисфункцией β-клеток и без нарушения углеводного обмена. При этом выраженность ИР у двух последних категорий пациенток одинакова.

В ходе текущего исследования рассмотрен и индекс Stumvoll. Вновь самые низкие результаты получены в подгруппе II [0.10 (0.10; 0.11)], что отличалось с показателем в группе I [0.12 (0.11; 0.12); p_{I-II}<0.001] и группе III [0.12 (0.11; 0.13); p_{I-III}<0.001 соответственно]. Значения расчётного индекса у пациенток из групп I и III не различались.

Беременные ГСД с ИР обладают меньшим индексом Stumvoll относительно как беременных ГСД с дисфункцией β-клетки, так и здоровых лиц. Следовательно, по описываемому индексу выраженность инсулинорезистентности у беременных с ИР (индексу по НОМА-ИР)

наибольшая, чем у других категорий обследуемых. При этом показатели *Stumvoll*, а значит и выраженность инсулинорезистентности у беременных с дисфункцией В-клеток и беременных с нормальным углеводным обменом были одинаковыми.

Множественные различия получены между подгруппами и при анализе индекса инсулинорезистентности Avignon. В подгруппе I индекс выше, чем в подгруппе II [469 (358; 650) против 169 (89.8; 239); $p_{I-II} < 0.001$] и подгруппе III [469 (358; 650) против 328 (226; 488); $p_{I-III} = 0.005$]. При этом индекс в подгруппе II был ниже, чем в подгруппе III [169 (89.8; 239) против 328 (226; 488); $p_{II-III} < 0.001$].

Данные индекса Avignon показывают различную выраженность инсулинорезистентности по всем подгруппам: наивысшее значение индекса — среди беременных ГСД с дисфункцией β -клеток, а минимальное — у беременных из группы ГСД с ИР, определённой по индексу НОМА-ИР, промежуточное положение заняли беременные с нормальным обменом.

Помимо индексов инсулинорезистентности, определяли функцию В-клеток по модели гомеостаза НОМА-В. В подгруппе I индекс НОМА-В был значительно ниже, чем в подгруппах II и III [15.3 (11.1; 18.0) против 36.9 (19.4; 57.0) и против 25.9 (20.4; 59.9); $p_{I-II} < 0.001$ и $p_{I-III} < 0.001$ соответственно]. Значения в подгруппах II и III были схожими.

У беременных ГСД с дисфункцией β -клеток значение индекса НОМА-В было наименьшим, а следовательно и нарушение β -клеток наибольшим среди всех категорий беременных. При этом индекс НОМА-В у беременных ГСД с ИР и нормальным углеводным обменом, не различались, функция β -клеток была схожей.

Обсуждение

Полученные данные продемонстрировали разницу в фактических значениях индексов инсулинорезистентности при различных подтипах ГСД. Инсулинорезистентность у беременных с ГСД и ИР по индексу НОМА-ИР выражена сильнее, чем у других категорий беременных. При этом у беременных с ГСД и дисфункцией β -клеток инсулинорезистентность была минимальной, а здоровые женщины заняли промежуточную позицию.

Результаты расчёта других индексов (QUICKI, Matsuda, McAuley, Belfiore, Gutt, Stumvoll, Avignon) также показали значимые различия между пациентками из подгрупп. Наибольшая разница была выявлена при сравнении

пациенток из подгрупп I и II, а пациентки из группы III (с нормальной толерантностью к глюкозе) либо занимали промежуточные значения, либо не отличались от пациенток из группы I (с ГСД и без выраженной ИР).

При анализе результатов расчёта индекса НОМА-В было выявлено, что наименьшее значение было у пациенток из группы I в сравнении с пациентками из группы II [15.3 (11.1; 18.0) против 36.9 (19.4; 57.0), $p < 0.001$]. Показатели пациенток из группы ГСД с дисфункцией β -клетки статистически значимо были ниже показателей пациенток из III группы с НТГ [15.3 (11.1; 18.0) против 25.9 (20.4; 59.9)]. В то же время различия между пациентками II и III групп выявлено не было.

Заключение

В настоящее время определение различных подтипов ГСД может иметь крайне важное клиническое значение, поскольку от механизмов, лежащих в основе патогенеза нарушений углеводного обмена, может зависеть выбор тактики и своевременность назначения медикаментозного лечения пациенткам и, как результат, улучшение прогноза для матерей и потомства.

Нами были изучены особенности индексов инсулинорезистентности при различных подтипах ГСД и обнаружены многочисленные различия среди пациенток из разных патогенетических подгрупп, что демонстрирует неоднородность таких пациенток. Достоверно значимые различия между пациентками с различными субтипами ГСД были получены при расчёте всех выбранных индексов. Для диагностики субтипа ГСД с выраженной инсулинорезистентностью потенциально могут быть использованы индексы НОМА-ИР, QUICKI, Matsuda, McAuley, Belfiore, Gutt, Stumvoll, Avignon. Индекс НОМА-ИР не только надёжный, но и наиболее доступный для применения в клинической практике расчётный метод диагностики.

Для определения субтипа ГСД с дисфункцией β -клетки может быть использован индекс НОМА-В, который по результатам проведённого нами исследования позволил достоверно выявить пациенток с нарушениями секреции инсулина.

Требуются дополнительные качественные и хорошо спланированные исследования с большим количеством участниц для определения пороговых значений индексов, позволяющих дифференцировать пациенток с различными субтипами ГСД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;377:e067946. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(1S):1-148. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>
3. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>
4. Feghali MN, Atlass J, Ribar E, Caritis SN, Simhan H, Scifres CM. 82: Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(1):S66. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.091>

5. 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. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4961-7>
6. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2009;6(2):19-23. Mayorov A.Yu., Urbanova K.A., Galstyan G.R. Methods for quantitative assessment of insulin resistance. *Obesity and metabolism*. 2009;6(2):19-23. (In Russ.) eLIBRARY ID: 12805069 EDN: KUFOCN
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
8. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С. Гестационный сахарный диабет. *Акушерство и гинекология*. 2021;(9):174-179. Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Degtyareva Yu.S. Gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2021;(9):174-179. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.174-179>
9. 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):1052-1055. <https://doi.org/10.2337/dc15-2672>
10. 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. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1666-5>
11. Gastaldelli A. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(8):1549-1563. <https://doi.org/10.1002/oby.23503>
12. 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. 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. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-5-12>
13. 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):1195-1209. <https://doi.org/10.1172/JCI118903>
14. 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):1025-1035. <https://doi.org/10.1007/BF00400466>
15. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160-164. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.146874>
16. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes*. 2005;54(2):333-339. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.2.333>
17. Tam CS, Xie W, Johnson WD, Cefalu WT, Redman LM, Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1605-1610. <https://doi.org/10.2337/dc11-2339>
18. Isokuorrtti E, Zhou Y, Peltonen M, Bugianesi E, Clement K, et al. Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study. *Diabetologia*. 2017;60(10):1873-1882. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4340-1>
19. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, Gude F, García F, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:47. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-47>
20. Yun KJ, Han K, Kim MK, Park YM, Baek KH, et al. Insulin Resistance Distribution and Cut-Off Value in Koreans from the 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154593. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154593>
21. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-2410. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6661>
22. Otten J, Åhrén B, Olsson T. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(9):1781-1788. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3285-x>
23. 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):460-464. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.460>
24. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(3):295-301. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.3.295>
25. Bojsen-Møller KN, Dirksen C, Svane MS, Jørgensen NB, Holst JJ, et al. Variable reliability of surrogate measures of insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312(5):R797-R805. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00291.2016>
26. Onishi Y, Hayashi T, Sato KK, Leonetti DL, Kahn SE, et al. Comparison of twenty indices of insulin sensitivity in predicting type 2 diabetes in Japanese Americans: The Japanese American Community Diabetes Study. *J Diabetes Complications*. 2020;34(12):107731. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107731>
27. 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. 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. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-5-12>

Информация об авторах

Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>; e-mail: n_i_volkova@mail.ru.

Давиденко Илья Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>; e-mail: davidenko.iu@gmail.com.

Сорокина Юлия Алексеевна, ассистент кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1856-3402>, e-mail: u-cher@yandex.ru.

Дегтярева Юлия Сергеевна, ассистент кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5838-4383>, e-mail: i.s.degtiareva@gmail.com.

Вклад авторов

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

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

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

Ю.С. Дегтярева — поиск литературных источников, анализ материала.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of internal diseases №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>; e-mail: n_i_volkova@mail.ru.

Ilya Yu. 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>; e-mail: davidenko.iu@gmail.com.

Yuliya A. Sorokina, Research Assotiate, Department of internal medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1856-3402>, e-mail: u-cher@yandex.ru.

Yuliya S. Degtyareva, Research Assotiate, Department of internal medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5838-4383>, e-mail: i.s.degtiareva@gmail.com.

Authors' contribution

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

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 — search for literary sources, analysis of the material.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 11.12.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 31.01.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 08.02.2024