

ДИАГНОСТИКА РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Цель исследования. Оценки индексов инсулинорезистентности (ИР) и инсулиночувствительности (ИЧ) как прогностических критериев риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД) в I триместре беременности. Ретроспективно определены индексы ИР и ИЧ у женщин с ГСД в I триместре гестации. При ГСД у 67,5% пациенток отмечено повышение индексов ИР — НОМА–ИР и у 51,2% — Caro выше диагностически значимых величин. Установлено достоверное различие индексов ИЧ у женщин с ГСД и беременных без нарушения углеводного обмена ($p = 0,000$). Для определения пограничного значения (точки cut-off) индексов НОМА–ИР, Caro, НОМА–ISI и ISI–Bel была использована компьютерная программа MedCalc (Belgium). В I триместре беременности прогностическими критериями риска развития ГСД являются определение: НОМА–ИР выше 1,89 (чувствительность — 90,0%, специфичность — 89,7%) или НОМА–ISI ниже или равного 0,53 (чувствительность — 90,0%, специфичность — 89,7%); Caro менее или равно 0,38 (чувствительность — 84,5%, специфичность — 82,1%) или ISI–Bel более 5,15 (чувствительность — 84,4%, специфичность — 82,1%).

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, беременность, индексы инсулинорезистентности и инсулиночувствительности, точки cut-off.

Z.V. Zabarovskaya

Belarusian State Medical University, Belarus

Diagnostics for the risk development of the gestational diabetes mellitus at the first term of the pregnancy

Aim. To estimate the indices of insulinoreistance (IR) and insulinosensitivity (IS) as prognostic criterions for risk development of the gestation diabetes mellitus (GDM) at the first term of the pregnancy. We have investigated the indices of IR and IS in healthy pregnant women and patients with GDM retrospectively. There were increased indices of

IR – HOMA-IR in 67,5% and Caro in 51,2% women with GSD. Significant differences of indices IS were shown in GSD subjects comparing with healthy parouses ($p = 0,000$). The ROC-curves were used for determine of indices HOMA-IR, Caro, HOMO-ISI, ISI-Bel cut-off. We established that prognostic criterions (cut-offs) for the risk development of GDM at the I term were: HOMA-IR above 1,89 (sensitivity — 90,0%, specificity — 89,7%) or HOMA-ISI below or equal 0,53 (sensitivity — 90,0%, specificity — 89,7%); Caro below or equal 0,38 (sensitivity — 84,5%, specificity — 82,1%) ISI-Bel above 5,15 (sensitivity — 84,4%, specificity — 82,1%).

Key words: gestational diabetes mellitus, pregnancy, indices of insulinoristance and insulinosensitivity, cut-off.

Повышенное внимание эндокринологов к проблеме гестационного сахарного диабета (ГСД) объясняется не только значительной его распространенностью, но и его отрицательными медико-социальными последствиями для организма матери и плода [5, 11]. Гипергликемия в материнском организме приводит к развитию осложнений со стороны плода. Наиболее частым последствием ГСД является развитие макросомии (у 20–30% детей, рожденных женщинами с ГСД) и связанные с ней осложнения во время родов (частотой кесарева сечения, дистоцией плеча плода, травмами, асфиксией плода) [2, 4, 9]. Много исследований посвящено скринингу ГСД, который основан на индивидуальном риске развития заболевания, однако унифицированные рекомендации по диагностике ГСД в настоящее время отсутствуют [7, 8, 10]. Данная ситуация осложняет ведение беременности и в виду того, что ГСД чаще всего диагностируется во второй половине гестации весьма актуально прогнозировать его развитие уже в I триместре, используя легко доступные методы выявления групп риска заболевания и проведения адекватной коррекции.

Целью исследования была оценка индексов инсулинорезистентности (ИР) и инсулиночувствительности (ИЧ) в I триместре беременности как прогностических критериев риска развития ГСД.

Материал и методы исследования

В исследование включено 536 беременных женщин с ГСД, медиана (Me) возраста составила 27 [22,5; 31,0] лет, Me ИМТ — 26,14 [22,85; 29,23] кг/м², также 100 беременных женщин без нарушений углеводного обмена (возраст — Me 25 [21,0; 28,0] лет, Me ИМТ — 22,15 [20,8; 24,5] кг/м²). Пациентки наблюдались в «Республиканском центре по оказанию эндокринологической помощи беременным» и городском центре «Экстрагенитальная патология и беременность» (УЗ «1 ГКБ», г. Минск) с октября 1997 по декабрь 2009. Женщинам при установлении беременности (первая неделя наблюдения) и далее проводилось комплексное клиническое обследование, включающее оценку углеводного обмена. Концентрацию глюкозы в плазме венозной крови из периферической вены определяли глюкозооксидазным методом при помощи набора реагентов Cormay (Польша). Уровень ИРИ определяли радиоиммунным методом при помощи РИА-наборов ХОП «Института биоорганической химии Национальной академии наук Республики Беларусь» («рио-ИНС-ПГ- I125») на базе «Централизованной гормональной лаборатории с радиоиммунными методами исследования» (УЗ «10 ГКБ»). Использованы стандартные расчеты индексов инсулинорезистентности (ИР) — HOMA-IR и Caro, а также индексов инсулиночувствительности (ИЧ) — HOMA-ISI и ISI-Bel [1, 3, 6]. Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 7. Данные представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентили (P25 и P75). ROC-кривые рассчитаны в программе MedCalc (Belgium). За критический уровень статистической значимости применяли вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Ретроспективно были определены наиболее часто используемые индексы ИР у беременных женщин с ГСД и без нарушения углеводного обмена в I триместре гестации (таблица 1). Как известно, для показателя HOMA-IR нормальный параметр считается менее 2,77; для индекса Caro — более 0,33 [9, 10].

Таблица 1. Индексы инсулинорезистентности у беременных женщин в I триместре гестации (Me [Min; Max])

Индексы инсулиноре- зистентности, триместры	Беременные женщины				U (p)
	с ГСД		без нарушений углеводного обмена		
	Me [Min; Max]	доля пациенток с нормальным параметром, n (%)	Me [Min; Max]	доля пациенток с нормальным параметром, n (%)	
НОМА–IR I	3,50 [1,16; 9,13] (n = 160)	52 (32,5)	1,32 [0,59; 2,30] (n = 39)	39 (99,9)	234 (0,000)
Caro I	0,29 [0,16; 0,85] (n = 160)	78 (48,8)	0,49 [0,32; 1,23] (n = 39)	37 (94,9)	615 (0,000)

Несмотря на то, что в группе женщин с ГСД индекс НОМА–IR в части случаев оказался нормальным, тем не менее у 67,5% пациенток он был больше установленного значения. При определении с помощью компьютерной программы MedCalc (Belgium) пограничного значения (точки cut-off) индекса НОМА–IR в I триместре гестации, при котором возрастает риск развития ГСД, значение cut-off оказались больше 1,89. При этом чувствительность метода составила 90,0%, специфичность — 89,7%. Результат компьютерного анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2. Выбор точки cut-off для прогнозирования развития гестационного сахарного диабета по индексу НОМА-IR, определяемому в I триместре беременности программой MedCalc

Area under the ROC curve (AUC)	0,963
Standard Error a	0,0123
95% Confidence Interval b	0,926 – 0,984
z statistic	37,740
Significance level P (Area = 0,5)	< 0,0001

Criterion values and coordinates of the ROC curve

Criterion values and coordinates of the ROC curve

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
> 1,1444	100,00	97,7 – 100,0	25,64	13,0 – 42,1	1,34	0,00
> 1,1613	100,00	97,7 – 100,0	28,21	15,0 – 44,9	1,39	0,00
> 1,284	99,37	96,6 – 100,0	46,15	30,1 – 62,8	1,85	0,014
> 1,2927	98,75	95,6 – 99,8	46,15	30,1 – 62,8	1,83	0,027
> 1,8533	90,00	84,3 – 94,2	87,18	72,6 – 95,7	7,02	0,11
> 1,8904 *	90,00	84,3 – 94,2	89,74	75,8 – 97,1	8,78	0,11
> 2,2621	80,00	73,0 – 85,9	97,44	86,5 – 99,9	31,20	0,21
> 9,1262	0,00	0,0 – 2,3	100,00	91,0 – 100,0		1,00

Вероятностная оценка информативности показателя — индекса НОМА-IR проводилась с помощью построения ROC-кривой (Receiver operator characteristic-curve). Построенная программой кривая представлена на рисунке 1.

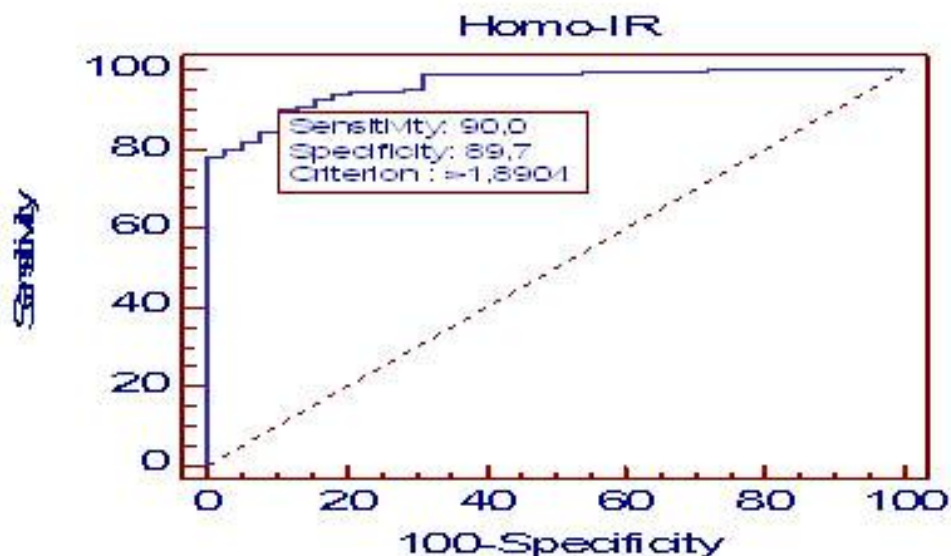


Рисунок 1 ROC–кривая диагностической значимости индекса НОМА–IR в I триместре гестации

Значение площади под кривой (AUC — Area Under Curve), рассчитанное программой, равнялось $0,96 \pm 0,01$ (95% CI 0,92–0,98), что свидетельствует об отличном качестве модели.

В I триместре беременности также проведен анализ индекса Caro. Значение этого показателя оценивалось программой MedCalc. Результаты анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3. Выбор точки cut–off для прогнозирования развития гестационного сахарного диабета по индексу Caro, определяемому в I триместре беременности программой MedCalc

Area under the ROC curve (AUC)	0,902
Standard Error a	0,0230
95% Confidence Interval b	0,852 to 0,939
z statistic	17,475
Significance level P (Area = 0,5)	< 0,0001

Criterion values and coordinates of the ROC curve

Criterion values and coordinates of the ROC curve

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
< 0	0,00	0,0 – 2,3	100,00	91,0 – 100,0		1,00
≤ 0,3874	83,85	77,2 – 89,2	82,05	66,5 – 92,5	4,67	0,20
≤ 0,388 *	84,47	77,9 – 89,7	82,05	66,5 – 92,5	4,71	0,19
≤ 0,388	84,47	77,9 – 89,7	79,49	63,5 – 90,7	4,12	0,20
≤ 0,4354	90,68	85,1 – 94,7	71,79	55,1 – 85,0	3,22	0,13
≤ 0,8535	100,00	97,7 – 100,0	2,56	0,06 – 13,5	1,03	0,00
≤ 1,1268	100,00	97,7 – 100,0	0,00	0,0 – 9,0	1,00	

Вероятностная оценка информативности показателя — индекса Caro проводилась с помощью построения ROC-кривой (рисунок 2).

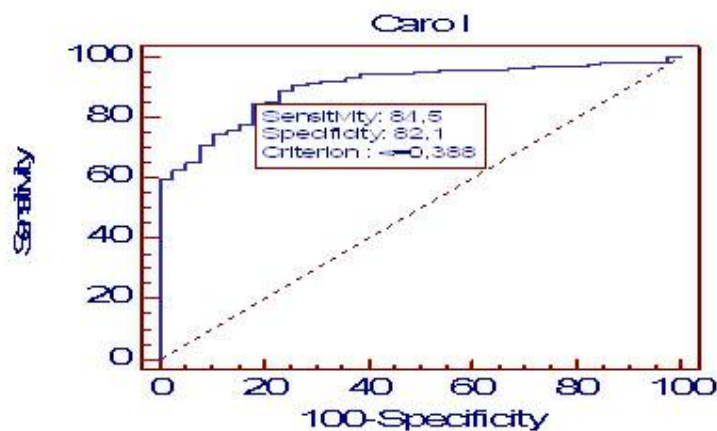


Рисунок 2 ROC–кривая диагностической значимости индекса Саго
в I триместре гестации

Рассчитанное пограничное значение индекса Саго, как скринингового показателя риска развития ГСД, составило меньше или равное 0,38. При этом чувствительность составила 84,5%, специфичность — 82,1%. Эффективность выбора данного критерия по показателю AUC составила $0,90 \pm 0,02$ (95% CI 0,85–0,94), что свидетельствует об отличном качестве модели.

Проанализированы индексы инсулиночувствительности НОМА в группах пациенток с ГСД и беременных без нарушения углеводного обмена в I триместре гестации. Стоит отметить, что пороговые значения данных индексов отсутствуют (таблица 4).

Таблица 4. Показатели индексов инсулиночувствительности у беременных женщин в I триместре гестации

Индексы инсулинорезистентности, триместры	Беременные женщины		U (p)
	ГСД	без нарушений углеводного обмена	
НОМА–ISI I	0,29 [0,11; 0,86] (n = 160)	0,76 [0,44; 1,70] (n = 39)	234 (0,000)
ISI Bel I	6,93 [2,34; 12,73] (n = 160)	4,08 [1,77; 6,26] (n = 39)	615 (0,000)

Как видно из приведенных данных, индексы ИЧ различались между группами. Для определения пограничного значения (точки cut-off) индекса HOMA-ISI была использована компьютерная программа MedCalc (Belgium).

Точка cut-off, выбранная программой MedCalc в качестве критерия риска развития ГСД, — индекс HOMA-ISI меньше или равно 0,53, определяемый в I триместре беременности. При этом чувствительность метода составила 90,0%, специфичность — 89,7%. Результат компьютерного анализа представлен в таблице 5.

Таблица 5. Выбор точки cut-off для прогнозирования развития гестационного сахарного диабета по индексу HOMA-ISI, определяемому в I триместре беременности программой MedCalc

Area under the ROC curve (AUC)	0,962
Standard Error a	0,0123
95% Confidence Interval b	0,926 to 0,984
z statistic	37,740
Significance level P (Area = 0,5)	< 0,0001

Criterion values and coordinates of the ROC curve

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
< 0,1096	0,00	0,0 – 2,3	100,00	91,0 – 100,0		1,00
≤ 0,5224	88,75	82,8 – 93,2	89,74	75,8 – 97,1	8,65	0,13
≤ 0,5255	89,37	83,5 – 93,7	89,74	75,8 – 97,1	8,71	0,12
≤ 0,5289 *	90,00	84,3 – 94,2	89,74	75,8 – 97,1	8,78	0,11
≤ 0,529	90,00	84,3 – 94,2	87,18	72,6 – 95,7	7,02	0,11
≤ 1,7016	100,00	97,7 – 100,0	0,00	0,0 – 9,0	1,00	

Вероятностная оценка информативности показателя — индекса HOMA-ISI проводилась с помощью построения ROC-кривой (рисунок 3).

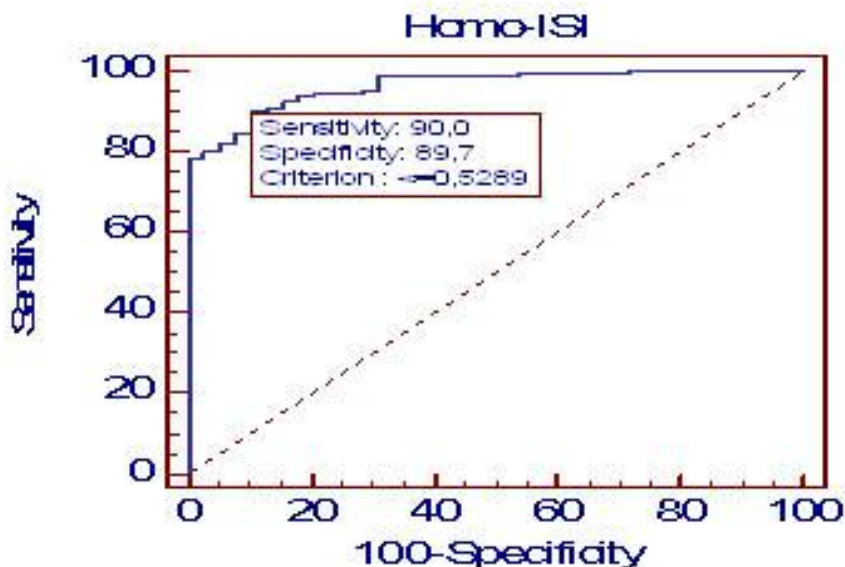


Рисунок 3 ROC-кривая диагностической значимости индекса HOMA-ISI в I триместре гестации

Значение площади под кривой, равнялось $0,96 \pm 0,01$ (95% CI 0,92–0,98), что свидетельствует об отличном качестве модели.

Аналогичным образом был оценен еще один индекс инсулиночувствительности ISI-Bel в I триместре беременности (таблица 6).

Таблица 6. Выбор точки cut-off для прогнозирования развития гестационного сахарного диабета по индексу ISI-Bel, определяемому в I триместре беременности программой MedCalc

Area under the ROC curve (AUC)	0,901
Standard Error a	0,0231
95% Confidence Interval b	0,851 to 0,939
z statistic	17,346
Significance level P (Area = 0,5)	< 0,0001

Criterion values and coordinates of the ROC curve

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥ 1,7749	100,00	97,7 – 100,0	0,00	0,0 – 9,0	1,00	
> 5,0228	85,00	78,5 – 90,1	79,49	63,5 – 90,7	4,14	0,19
> 5,1169	84,37	77,8 – 89,6	79,49	63,5 – 90,7	4,11	0,20
> 5,1542 *	84,37	77,8 – 89,6	82,05	66,5 – 92,5	4,70	0,19
> 5,1546	83,75	77,1 – 89,1	82,05	66,5 – 92,5	4,67	0,20
> 11,8304	0,62	0,02 – 3,4	100,00	91,0 – 100,0		0,99
> 12,7268	0,00	0,0 – 2,3	100,00	91,0 – 100,0		1,00

Вероятностная оценка информативности показателя — индекса ISI-Bel проводилась с помощью построения ROC-кривой (рисунок 4).

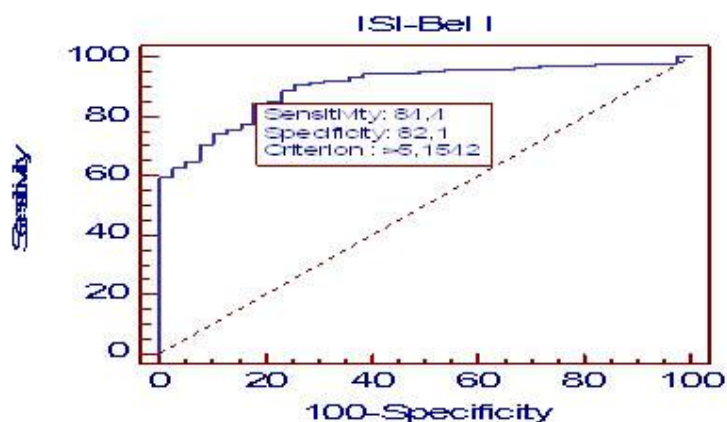


Рисунок 4 ROC–кривая диагностической значимости индекса ISI–Bel в I триместре гестации

Рассчитанное пограничное значение индекса ISI–Bel, как скринингового показателя риска развития ГСД, выше 5,15. При этом чувствительность составила 84,4%, специфичность — 82,1%. Эффективность выбора данного критерия по показателю AUC составила $0,90 \pm 0,02$ (95% CI 0,85–0,94), что свидетельствует об отличном качестве модели.

При сравнении диагностической значимости всех четырех критериев наиболее показательным являются НОМА–IR и НОМА–ISI (рисунок 5).

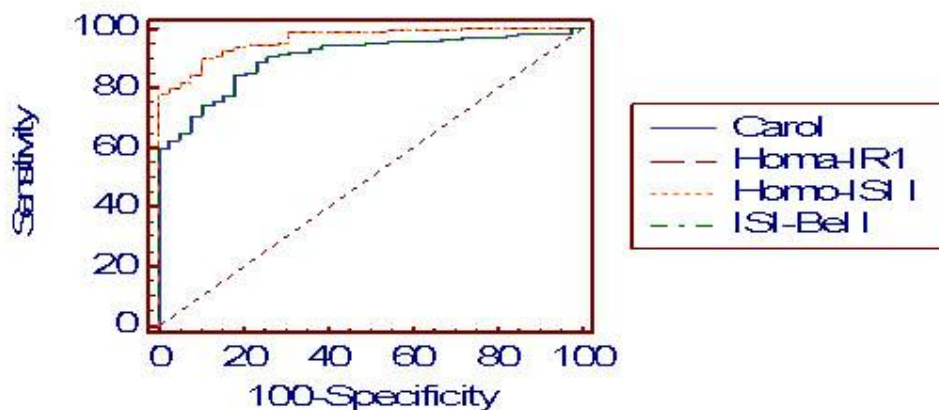


Рисунок 5 ROC–кривая диагностической значимости индексов НОМА–IR, Caro, НОМА–ISI, ISI–Bel в I триместре гестации

Различия в значении AUC для HOMA-IR и Caro составило $0,06 \pm 0,02$ (95% CI 0,017–0,11), $p = 0,01$, между HOMA-ISI и ISI-Bel — $0,06 \pm 0,02$ (95% CI 0,017–0,11), $p = 0,01$. Таким образом, основное значение в прогнозировании развития ГСД имеет определение индексов HOMA-IR или HOMA-ISI.

Выводы

1. Прогностическими критериями риска развития ГСД являются определение индекса HOMA-IR выше 1,89 (чувствительность — 90,0%, специфичность — 89,7%) или HOMA-ISI ниже или равного 0,53 (чувствительность — 90,0%, специфичность — 89,7%) в I триместре гестации.

2. В качестве дополнительных индексов можно также использовать показатели Caro (меньше или равно 0,38; чувствительность — 84,5%, специфичность — 82,1%) или ISI-Bel (больше 5,15; чувствительность — 84,4%, специфичность — 82,1%).

Литература

1. Чазова, И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка; под общ. ред. И. Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2004. 168 с.

2. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort / D. A. Lawlor [et al.] // Diabetologia. 2010. Vol. 53 (1). P. 89–97.

3. Caro, J. F. Insulin resistance in obese and nonobese man / J. F. Caro // J. Clin. Endocrinol. Metab. Rev. 1991. Vol. 73, № 4. P. 691–695.

4. Diabete e gravidanza. Fattori di rischio materni e morbilita neonatale / C. Mami [et al.] // Minerva Ginecol. 2000. Vol. 52. P. 235–241.

5. Dysglycemia and a history of reproductive risk factor / S. D. McDonald [et al.] // Diabetes Care. 2008. Vol. 31 (8). P. 1635–1638.

6. Homeostasis model assessment (HOMO): insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews [et al.] // Diabetology. 1985. Vol. 28. P. 412–419.

7. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes / B. E. Metzger [et al.] // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 1991–2002.
8. Lindsay, R. S. Gestational diabetes: costs and consequences / R. S. Lindsay // Diabetologia. 2011. Vol. 54 (1). P. 227–229.
9. Maternal glucose Tolerance status influences the risk of macrosomia in male but not in female fetuses / W. Ricart [et al.] // J. Epidemiol. Community. Health. 2009. Vol. 63 (1). P. 64–68.
10. Screening for gestational diabetes mellitus: cost–utility of different screening strategies based on a woman’s individual risk of disease / J. A. Round [et al.] // Diabetologia. 2011. Vol. 54 (1). P. 256–263.
11. The impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in central European women / A. Kantzky-Willer [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. P. 1689–1695.