



Оригинальная статья

# Вариабельность глюкозы у беременных с впервые выявленной гипергликемией

Плеханова М.А.<sup>1</sup> • Бурумкулова Ф.Ф.<sup>1</sup> • Петрухин В.А.<sup>1</sup> • Будыкина Т.С.<sup>1</sup> • Панов А.Е.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Применение метода высокоэффективного параллельного секвенирования (NGS) позволяет выявлять различные подтипы MODY-диабета (англ. maturity onset diabetes of the young – диабет зрелого типа у молодых), в том числе во время беременности. Вследствие высокой стоимости и длительности проведения NGS используют различные диагностические маркеры мутации в гене гексокиназы (*GCK*)/*MODY2*, что помогает в направлении на молекулярно-генетическое исследование. Нередко гипергликемию, обусловленную *MODY2*, диагностируют впервые во время беременности, поэтому выделяют факторы, которые характерны для данной мутации именно у беременных.

**Цель** – оценить вариабельность глюкозы у беременных с впервые выявленной в ранние сроки гипергликемией и определить пороговое значение коэффициента ее вариабельности для беременных с мутацией в гене *GCK/MODY2*.

**Материал и методы.** В обсервационное одноцентровое исследование включена 41 беременная с впервые выявленной ранней гипергликемией, не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета. Всем беременным проведено

молекулярно-генетическое исследование. Ретроспективно по его результатам беременные поделены на 2 группы: ранний гестационный сахарный диабет (ГСД) (мутации исключены) и гипергликемия, обусловленная мутацией в гене *GCK/MODY2*. Проводился сравнительный анализ показателей вариабельности гликемии в группах ГСД и *MODY2*. Оценивали также чувствительность и специфичность порогового значения для коэффициента вариабельности как диагностического маркера *MODY2*.

**Результаты.** Беременные с ГСД и *MODY2* статистически различались по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) – у беременных с ГСД данные критерии были выше ( $p < 0,05$ ). Выявлены статистические различия по уровню глюкозы венозной плазмы натощак, гликированному гемоглобину (данные показатели выше у беременных с *MODY2*,  $p < 0,05$ ). У пациенток с мутацией в гене *GCK* по сравнению с ГСД гипергликемия была диагностирована раньше и инсулинотерапия начата с более ранних сроков беременности ( $p < 0,05$ ). Оценка диагностической точности коэффициента вариабельности с применением ROC-анализа показала, что при пороговом значении коэффициента вариабельности CV 20,8 площадь под кривой составляет 0,742 (95% доверительный интервал

0,597–0,888;  $p < 0,005$ ), при этом чувствительность равна 65%, а специфичность 65,4%.

**Заключение.** Полученные чувствительность 65% и специфичность 65,4% для коэффициента вариабельности 20,8 не позволяют использовать его как самостоятельный критерий отбора для подтверждения *MODY2*. Однако его сочетание с критериями А.А. Chakera (ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> и глюкоза натощак  $\geq 5,5$  ммоль/л – чувствительность 68%, специфичность 96%) позволяет уточнить категорию беременных с впервые выявленной ранней гипергликемией, которым нужно рекомендовать поиск мутации именно в гене *GCK*.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, *MODY2*, вариабельность гликемии

**Для цитирования:** Плеханова МА, Бурумкулова ФФ, Петрухин ВА, Будыкина ТС, Панов АЕ. Вариабельность глюкозы у беременных с впервые выявленной гипергликемией. Альманах клинической медицины. 2020;48(7):469–75. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-069.

Поступила 12.11.2020; доработана 24.12.2020; принята к публикации 25.12.2020; опубликована онлайн 29.12.2020

Начиная с 60-х гг. прошлого века было предложено около 30 различных критериев, характеризующих вариабельность гликемии. Для вычисления этих критериев используются данные самоконтроля гликемии, а также результаты непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ). Традиционной мерой вариабельности гликемии

служит стандартное отклонение (англ. standard deviation, SD), характеризующее степень разброса (дисперсии) значений гликемии, и коэффициент вариации (англ. coefficient of variation, CV), показывающий, какой процент от среднего значения гликемии составляет SD. Еще один часто используемый показатель – средняя амплитуда колебаний гликемии (англ. mean amplitude of



**Плеханова Маргарита**

**Александровна** – врач-эндокринолог поликлинического отделения; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5322-1021>  
✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 624 88 08. E-mail: [margarita\\_kr@list.ru](mailto:margarita_kr@list.ru)

**Бурмукулова Фатима**

**Фархадовна** – д-р мед. наук, в.ед. науч. сотр.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9943-0964>. E-mail: [fatima-burumkulova@yandex.ru](mailto:fatima-burumkulova@yandex.ru)

**Петрухин Василий**

**Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, директор; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0460-3047>. E-mail: [petruhin271058@mail.ru](mailto:petruhin271058@mail.ru)

**Будыкина Татьяна**

**Сергеевна** – д-р мед. наук, руководитель клинко-диагностической лаборатории; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9873-2354>. E-mail: [budyt@mail.ru](mailto:budyt@mail.ru)

**Панов Антон**

**Евгеньевич** – науч. сотр.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-0852>. E-mail: [drpanov82@gmail.com](mailto:drpanov82@gmail.com)

glycemic excursions, MAGE). Он обычно используется для анализа данных НМГ, в то время как SD и CV – для анализа результатов самоконтроля [1]. Преимущество перечисленных методов заключается в простоте вычислений и отсутствии специальных требований к частоте и длительности контроля гликемии.

В феврале 2019 г. на Конгрессе по передовым технологиям и лечению диабета (Advanced Technologies and Treatments for Diabetes) были определены и представлены рекомендации по времени в диапазоне (англ. time in range, TIR), в том числе и для беременных с СД, использующих НМГ. В опубликованном отчете в качестве нормогликемии предложен диапазон 3,5–7,8 ммоль/л для беременных с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, СД 2-го типа и гестационным СД (ГСД), у беременных с СД2 и ГСД показатель TIR определен выше. Отмечено, что требуется больше исследований для определения клинических целей у беременных с ГСД и СД2 [2]. Диапазон гликемии 3,5–7,8 ммоль/л в качестве нормогликемии был также использован в рандомизированном клиническом исследовании, где у беременных с СД1, СД2 для самоконтроля применялось НМГ и измерение гликемии стандартным методом. По данным исследования CONCEPTT, увеличение TIR на 5–7% во II и III триместрах снижает риск рождения крупного ребенка, дистоции плечиков плода, неонатальной гипогликемии и перевода детей в реанимацию [3].

Однако существуют и другие формы СД, которые зачастую впервые выявляют во время беременности и ошибочно классифицируют как ГСД или СД1, СД2 [4]. К ним относятся моногенные формы СД. Наиболее распространены среди них различные подтипы MODY-диабета (англ. maturity onset diabetes of the young – диабет зрелого типа у молодых): MODY1, MODY2, MODY3 [5–9]. Для данной когорты не определены цели по TIR, в том числе и при беременности. Для MODY2 характерна гипергликемия натощак 5,5–8,0 ммоль/л, которая присутствует с рождения и у женщин может быть впервые обнаружена во время обычного скрининга на ГСД в ранние сроки [4, 10]. Считается что порог глюкозы для выработки инсулина при мутации в гене GSK на 1,0–2,5 ммоль/л выше, чем у здоровых людей [11]. Применение метода высокоэффективного параллельного секвенирования (NGS) позволяет выявлять различные подтипы MODY. В диагностике MODY у пациентов с ГСД аналогичный метод использован в 2017 г. [12]. Применяют различные диагностические маркеры, позволяющие

предположить MODY2, например, оценку уровня глюкозы натощак на ранних сроках, определение гликированного гемоглобина и индекса массы тела (ИМТ) с последующим подтверждением мутации по результатам молекулярно-генетического исследования (МГИ) [4, 10].

Цель – оценить вариабельность глюкозы у беременных с впервые выявленной в ранние сроки гипергликемией и определить пороговое значение коэффициента ее вариабельности для беременных с мутацией в гене гексокиназы (GCK)/MODY2.

## Материал и методы

Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное исследование, в которое были включены беременные с ранним ГСД (диагностирован согласно российскому национальному консенсусу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (N15-4/10/2-9478, 2012 г.) [13]), давшие добровольное согласие на участие в исследовании.

Для анализа и интерпретации данных использовались цели, предложенные для оценки TIR: нормогликемия 3,5–7,8 ммоль/л, гипогликемия < 3,5 ммоль/л, гипергликемия > 7,8 ммоль/л. В качестве целевых показателей гликемии для беременных были выставлены следующие значения: < 5,1 ммоль/л натощак и < 7,0 ммоль/л через 1 час после еды. Было проведено определение процента нахождения в нормо-, гипер- и гипогликемии, а также SD, CV гликемии; показатели оценивались как средние значения за весь III триместр. Данные получены из дневников самоконтроля пациенток, на основании измерения гликемии при помощи портативных глюкометров, калиброванных по венозной плазме. Самоконтроль проводился 6 раз в день (перед основными приемами пищи и через 1 час после еды), а также дополнительно при плохом самочувствии, гипогликемии. Гипогликемией считался показатель < 3,9 ммоль/л. Проанализировано 8769 результатов замеров гликемии.

Критерием включения был возраст старше 18 лет, критериями исключения – прегестационный сахарный диабет (СД1, СД2); возраст младше 18 лет; манифестный СД, впервые выявленный во время беременности.

Клиническое обследование пациенток проведено на базе ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Работа проводилась в рамках гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10408).

Всем беременным в разные сроки гестации выполнялось МГИ. Молекулярно-генетический

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ); 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация



анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Авторская панель «сахарный диабет» включала 28 генов: *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11*, *AKT2*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *GCG*, *GCGR*, *GLIS3*, *GLUD1*, *INSR*, *PPARG*, *PTF1A*, *RFX6*, *SCHAD*, *SLC16A1*, *WFS1*, *ZFP57* (488 ампликонов). Для молекулярно-генетического анализа у матерей применялся метод NGS. После подтверждения диагноза ГСД пациентки обучались навыкам самоконтроля гликемии с помощью портативного глюкометра. Ведение ГСД осуществлялось согласно российскому национальному консенсусу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [13].

Все беременные, включенные в исследование, были одноплодными, в качестве лечения получали инсулинотерапию с различных сроков.

Учитывая длительность проведения МГИ и сложность оценки патогенности полученных нуклеотидных вариантов (результаты МГИ были получены после родов или в конце III триместра перед родами), беременные велись как пациентки с ГСД, а результаты МГИ были оценены ретроспективно. Группу I составила 21 беременная с ГСД (до 24-й недели по уровню глюкозы венозной плазмы (ГВП) натощак (ГВП 5,1–7,0 ммоль/л, MODY исключен) – ранний ГСД. Группа II включала 20 беременных с впервые выявленной во время беременности гипергликемией, обусловленной мутацией в гене *GCK/MODY2*. Повышение уровня ГВП диагностировано до 24-й недели (ГВП 5,1–7,0 ммоль/л). Сочетание ГВП  $\geq 7,0$  ммоль/л и HbA1c  $\geq 6,5$ , которое бы соответствовало критериям манифестного СД, не встречалось.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ

(протокол № 88 от 16.06.2016, протокол № 89 от 30.06.2016). Информированное согласие получено от всех пациенток.

Статистический анализ проводили в программах IBM SPSS STATISTICS V25 (IBM, США). Для количественных переменных рассчитывались средние арифметические значения, медианы и квартили (ME [LQ; UQ]), для качественных переменных – относительные (%) и абсолютные (n) частоты. Сравнение количественных переменных в двух независимых группах проводилось с помощью критерия Манна – Уитни, сравнение качественных переменных – с помощью критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера (в случае значений ожидаемых частот менее 5). Критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05. Для установления диагностической значимости коэффициента вариативности гликемии (CV) проводился Рос-анализ. CV рассчитывался по формуле  $s/x \times 100$ , где  $s$  – стандартное отклонение,  $x$  – средняя гликемия.

## Результаты

Беременные из групп I и II статистически различались по возрасту, ИМТ, сроку беременности, на котором была диагностирована гипергликемия, и сроку начала инсулинотерапии ( $p < 0,05$ ). Данные показатели были выше в группе I (табл. 1).

Выявлены статистически значимые различия групп I и II по уровню ГВП натощак и гликированному гемоглобину; данные показатели были выше в группе II ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 1).

Процент нахождения в нормогликемии был статистически значимо выше в группе I по сравнению с группой II ( $p = 0,0001$ ).

Медиана средней гликемии за III триместр, процент гипер- и гипогликемий, CV, SD,

**Таблица 1.** Оценка количественных показателей у пациенток с впервые выявленной гипергликемией

Показатель	ГСД (n=21)	MODY2 (n=20)	Значение p
Возраст, годы	33 [32; 36]	29 [26; 34]	< 0,016
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,8 [24,5; 37,7]	20,3 [19,6; 22,8]	< 0,0001
ГВП натощак, ммоль/л	5,6 [5,4; 5,7]	6,6 [6,1; 7,1]	< 0,0001
Срок верификации гипергликемии, неделя	10 [7; 12]	7 [6; 8]	0,007
Срок начала инсулинотерапии, неделя	18 [12; 24]	8,5 [6; 23,3]	0,04
Гликированный гемоглобин, %	5,2 [5,0; 5,5]	5,6 [5,4; 5,8]	0,014

ГВП – глюкоза венозной плазмы, ГСД – гестационный сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела

Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [25%; 75%])



**Таблица 2.** Оценка показателей variability гликемии у пациенток с впервые выявленной гипергликемией

Показатель в III триместре	ГСД (n=21)	MODY2 (n=20)	Значение p
Процент нахождения в нормогликемии	96,7 [94,2; 98,6]	89,53 [76,1; 90,8]	0,0001
Процент нахождения в гипогликемии	0 [0; 1,4]	1,3 [0; 4,3]	0,024
Процент нахождения в гипергликемии	2,3 [0; 4]	11,62 [6,1; 18,0]	0,0001
Медиана гликемии	5,6 [5,2; 5,9]	6,1 [5,7; 6,4]	0,006
SD гликемии	1,0 [0,9; 1,2]	1,46 [1,17; 1,8]	0,001
CV	17,2 [14,9; 22,4]	23,7 [18,1; 29,4]	0,008
Минимальный уровень гликемии, ммоль/л	3,6 [3,2; 4,1]	3,05 [2,2; 4,2]	0,25
Максимальный уровень гликемии, ммоль/л	8,8 [7,8; 9,9]	11 [9,9; 12,3]	0,001

CV (англ. coefficient of variation) – коэффициент вариации, SD (англ. standard deviation) – стандартное отклонение, ГСД – гестационный сахарный диабет

Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [25%; 75%])

максимальный уровень гликемии в III триместре в группе II были значимо выше, чем в группе I ( $p < 0,05$ ).

Медианы минимального уровня гликемии в III триместре в группах ГСД и MODY2 статистически значимо не различались ( $p = 0,25$ ) (табл. 2).

Оценка диагностической точности коэффициента variability с применением ROC-анализа показала, что при пороговом значении CV 20,8 площадь под кривой составляет 0,742 (95% доверительный интервал 0,597 – 0,888;

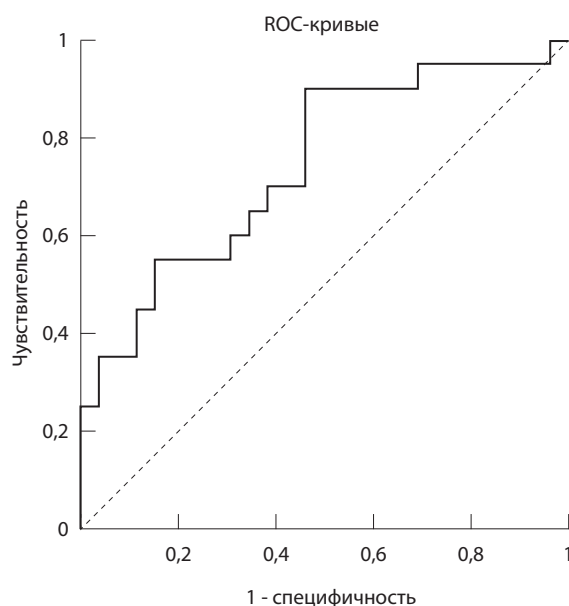
$p < 0,005$ ), при этом чувствительность равна 65%, а специфичность 65,4% (рисунок).

### Обсуждение

На данный момент не существует четких рекомендаций по диагностике MODY во время беременности, поэтому дифференциальный диагноз MODY2 с ГСД должен быть прежде всего основан на клинических характеристиках моногенного диабета. В 2014 г. А.А. Chakera и соавт. были предложены комбинированные критерии проведения МГИ у беременных с ГСД: ИМТ  $< 25 \text{ кг/м}^2$  и глюкоза натощак  $\geq 5,5 \text{ ммоль/л}$  (чувствительность 68%, специфичность 96%) [10]. Различные клинические и лабораторные критерии, а также их комбинации позволяют с большей точностью предположить мутацию в гене *GCK*, что сужает диагностический поиск и не требует проведения дорогостоящего и трудоемкого полигенного секвенирования.

В нашем исследовании беременные с мутацией в гене *GCK* имели более высокий показатель ГВП натощак, гликированного гемоглобина, были статистически значимо моложе по сравнению с группой раннего ГСД. У беременных с MODY2 гипергликемия выявлялась на более ранних сроках гестации, вследствие чего им назначалась инсулинотерапия с более ранних сроков.

Мы провели тщательный анализ дневников самоконтроля беременных с MODY2 и ГСД, и отметили, что беременные с мутацией в гене *GCK* имели больше статистически значимых гипогликемий, чем беременные с ГСД, что совпадает с данными других авторов [14]. В нашем исследовании



ROC-анализ для диагностики MODY 2 (*GCK*) в зависимости от variability гликемии





не было зафиксировано тяжелых гипогликемий (при снижении гликемии < 3,9 ммоль/л все беременные оказывали себе помощь самостоятельно). У беременных с MODY2 гликемия при самоконтроле достигала значений  $\geq 11,1$  ммоль/л, при этом уровень гликированного гемоглобина составлял < 6,5%. Беременные с MODY2 имели статистически значимо более высокий процент нахождения в гипо- и гипергликемии, чем пациентки с ГСД. Медиана гликемии и коэффициент ее вариабельности также были выше у пациенток с мутацией в гене *GCK* по сравнению с ранним ГСД.

В связи с тем что результаты МГИ были получены либо перед родами, либо уже после, все беременные наблюдались и велись с диагнозом ГСД. Соответственно, им были выставлены целевые значения гликемии (< 5,1 ммоль/л натощак и < 7,0 через 1 час после основных приемов еды). Всем пациенткам было рекомендовано в сроки с 6-й по 12-ю неделю после родов проведение перорального глюкозотолерантного теста с целью реклассификации углеводного обмена [13]. Поскольку у пациенток с мутацией в гене *GCK* гипергликемия присутствует с рождения и на протяжении всей жизни, оптимально, чтобы у данной когорты дифференциальный диагноз гипергликемии с выполнением МГИ был проведен еще до беременности. Лечение гипергликемии, обусловленной мутацией в гене *GCK*, не всегда целесообразно и малоэффективно вне беременности [3]. Ведение же беременности и перинатальный исход у пациенток с MODY2 напрямую зависит от генотипа плода.

Мутация в гене *GCK* имеет аутомно-доминантный тип наследования, вероятность наследования мутации ребенком составляет 50%. Дети, которые наследуют мутацию, имеют такой же повышенный уровень гликемии, как и их матери, при этом гипергликемия не оказывает негативного влияния на вес ребенка, а применение инсулина для лечения мутации *GCK* выделяют как отдельный фактор риска рождения маловесного ребенка [15, 16]. Если плод не несет мутации *GCK*, он будет ощущать высокий уровень материнской глюкозы и увеличивать секрецию инсулина с формированием макросомии [4]. Дети, рожденные от матерей или отцов с MODY2, также должны направляться для подтверждения аналогичной мутации методом Сэнгера при выявлении у них гипергликемии [4]. Подтверждение данной мутации определит тактику ведения при последующих беременностях. В тех случаях, когда инвазивная диагностика (кордоцентез

или амниоцентез) проводится по другим генетическим показаниям (например, подозрение на врожденные пороки или хромосомные аномалии плода), с пациенткой можно обсудить вопрос о поиске аналогичной мутации у эмбриона/плода. В настоящее время становится доступным пренатальный неинвазивный скрининг с выделением из крови матери фетальной ДНК (примерно с 5–10-й недели беременности) [17], и при подтверждении мутации у плода данная беременность ведется с учетом его генотипа [18].

Полученные чувствительность 65% и специфичность 65,4% для коэффициента вариабельности 20,8 не позволяют использовать его как самостоятельный критерий отбора для подтверждения MODY2. Однако его сочетание с критериями A.J. Chakera (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> и глюкоза натощак  $\geq 5,5$  ммоль/л; чувствительность 68%, специфичность 96%) [10] позволяет уточнить категорию беременных с впервые выявленной ранней гипергликемией, которым нужно рекомендовать поиск мутации именно в гене *GCK*.

Гексокиназа представляет собой ключевой регуляторный фермент в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и работает как сенсор глюкозы. Прирост глюкозы по результатам перорального глюкозотолерантного теста у пациенток с MODY2 не превышает 4,6 ммоль/л [8], а гликированный гемоглобин редко поднимается выше 7,6% [4], что обусловлено патогенетическими механизмами утилизации глюкозы при данной мутации [8]. Инсулин вырабатывается при более высоких значениях гликемии, чем у здоровых людей, поэтому сдвигается временной ответ секреции инсулина на глюкозу [11]. В настоящее время не определены индивидуальные целевые значения для беременных с MODY2 с учетом генотипа плода и влиянием гипергликемии на формирование макросомии [4].

## Выводы

Коэффициент вариабельности 20,8 (чувствительность 65%, специфичность 65,4), безусловно, не может быть использован как самостоятельный диагностический маркер MODY2 у беременных. Однако молодые беременные с рано выявленной гипергликемией, получающие инсулинотерапию, на фоне которой отмечаются частые гипер- и гипогликемии, с плохой чувствительностью к экзогенному инсулину, CV  $\geq 20,8$  в сочетании с классическими критериями отбора (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> и глюкоза натощак  $\geq 5,5$ ), должны быть направлены на подтверждение мутации в гене *GCK* молекулярно-генетическим методом. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование частично выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10408).

Данная статья является фрагментом диссертационной работы М.А. Плехановой.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

М.А. Плеханова, Ф.Ф. Бурмукулова – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; В.А. Петрухин,

Т.С. Будыкина, А.Е. Панов – сбор материала, анализ полученных данных. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России д-ру мед. наук А.Н. Тюльпакову (зав. отделением) и канд. мед. наук Н.А. Зубковой (ст. науч. сотр. отделения) за проведение молекулярно-генетического исследования.

## Литература / References

1. Siegelar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev.* 2010;31(2):171–82. doi: 10.1210/er.2009-0021.
2. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle FJ 3<sup>rd</sup>, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593–603. doi: 10.2337/dci19-0028.
3. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR; CONCEPT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10110):2347–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
4. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, Shepherd MH, Shields B, Ellard S, Hattersley AT. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1383–92. doi: 10.2337/dc14-2769.
5. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Endocrinology of pregnancy: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):R43–51. doi: 10.1530/EJE-15-0378.
6. Doddabelavangala Mruthyunjaya M, Chapla A, Hesarghatta Shyamasunder A, Varghese D, Varshney M, Paul J, Inbakumari M, Christina F, Varghese RT, Kuruville KA, V Paul T, Jose R, Regi A, Lionel J, Jayaseelan L, Mathew J, Thomas N. Comprehensive maturity onset diabetes of the young (MODY) gene screening in pregnant women with diabetes in India. *PLoS One.* 2017;12(1):e0168656. doi: 10.1371/journal.pone.0168656.
7. Okruszko A, Kinalski M, Kuźmicki M, Mirończuk K, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Kinalska I, Kretowski A. Mutacje genu glukokinazy w cukrzycy ciężarnych w populacji polskiej. Prognozowanie ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży [Glucokinase gene mutations in gestational diabetes in Polish population. Prediction of diabetes mellitus development after delivery]. *Przegl Lek.* 2007;64(6):401–5. Polish.
8. Ellard S, Beards F, Allen LI, Shepherd M, Ballantyne E, Harvey R, Hattersley AT. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia.* 2000;43(2):250–3. doi: 10.1007/s001250050038.
9. Siddiqui S, Waghmare S, Gopi S, Bhargava A, Panda M, Radha V, Mohan V, Dubey S, Jha S. GCK gene screening and association of GCK variants with gestational diabetes in North Indian population. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2018;11:1179551418806896. doi: 10.1177/1179551418806896.
10. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1230–6. doi: 10.2337/dc13-2248.
11. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njølstad PR, Hansen T, Costa A, Conget I, Pedersen O, Søvik O, Lorini R, Groop L, Froguel P, Hattersley AT. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia.* 2002;45(3):427–35. doi: 10.1007/s00125-001-0770-9.
12. Lun FM, Tsui NB, Chan KC, Leung TY, Lau TK, Charoenkwan P, Chow KC, Lo WY, Wanapirak C, Sanguanersri T, Cantor CR, Chiu RW, Lo YM. Noninvasive prenatal diagnosis of monogenic diseases by digital size selection and relative mutation dosage on DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(50):19920–5. doi: 10.1073/pnas.0810373105.
13. Дедов ИИ, Краснопольский ВИ, Сухих ГТ. Российский национальный консенсус гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение? Сахарный диабет. 2012;15(4):4–10. doi: 10.14341/2072-0351-5531. [Dedov II, Krasnopol'skiy VI, Sukhikh GT. [Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care]. *Diabetes mellitus.* 2012;15(4): 4–10. Russian. doi: 10.14341/2072-0351-553.]
14. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Johansen M, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care.* 2008;31(1):9–14. doi: 10.2337/dc07-1066.
15. Colom C, Corcoy R. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(4):605–15. doi: 10.1016/j.beem.2010.05.008.
16. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, Sturley RH, MacLeod KM. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(1):240–1. doi: 10.1067/mob.2001.113127.
17. Sénat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H, Jacquier JF, Bourcigaux N, Simon E, Rod A, Héron I, Castéra V, Sentilhes L, Bretelle F, Rolland C, Morin M, Deruelle P, De Carne C, Maillot F, Beucher G, Ver-spock E, Desbriere R, Laboureaux S, Mitanchez D, Bouyer J; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(17): 1773–80. doi: 10.1001/jama.2018.4072.
18. Velho G, Hattersley AT, Froguel P. Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. *Diabetologia.* 2000;43(8):1060–3. doi: 10.1007/s001250051490.



# Glucose variability in pregnant women with newly diagnosed hyperglycemia

M.A. Plekhanova<sup>1</sup> • F.F. Burumkulova<sup>1</sup> • V.A. Petrukhin<sup>1</sup> • T.S. Budykina<sup>1</sup> • A.E. Panov<sup>1</sup>

**Background:** High-performance parallel next-generation sequencing (NGS) allows for identification of various maturity-onset diabetes of the young (MODY) subtypes also during pregnancy. As this method is expensive and time-consuming, it has proposed to use various predictors for the diagnosis of mutation in the hexokinase (*GCK*)/*MODY2* gene, helping to select the patients for subsequent molecular genetic testing. Hyperglycemia due to *MODY2* is commonly newly diagnosed during pregnancy; therefore, there is a search for factors specific to this mutation in pregnant women.

**Aim:** To evaluate blood glucose variability in pregnant women with newly diagnosed hyperglycemia at early gestation and to determine the threshold value of the glycemic variability coefficient for pregnant women with a mutation in the *GCK/MODY2* gene.

**Materials and methods:** This observational single center study included 41 pregnant women with newly diagnosed early hyperglycemia (not meeting the criteria for manifest diabetes mellitus). Molecular genetic testing was performed in all of them. According to its results, they were retrospectively categorized into two groups: with early gestational diabetes mellitus (GDM, no mutations) and with hyperglycemia related to a mutation in the *GCK/MODY2* gene. A comparative analysis of glycemic variability in the two groups was performed. Sensitivity and specificity of the cut-off value for the coefficient of variability as a diagnostic marker of *MODY2* were also calculated.

**Results:** The pregnant women with GDM had significantly higher age and body mass index (BMI) than those with *MODY2* ( $p < 0.05$ ). There were

significant differences in venous fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin, with these parameters being higher in the pregnant women with *MODY2* ( $p < 0.05$ ). In the patients with a mutation in the *GCK* gene, hyperglycemia was diagnosed earlier and insulin therapy was started earlier during pregnancy than in those with GDM ( $p < 0.05$ ). The ROC analysis of the diagnostic accuracy of the variability coefficient showed that at the threshold CV (coefficient of variation) value of 20.8, the area under the curve was 0.742 (95% confidence intervals 0.597 to 0.888;  $p < 0.005$ ), with the sensitivity of 65% and the specificity of 65.4%.

**Conclusion:** The calculated sensitivity of 65% and specificity of 65.4% for the CV of 20.8 do not allow for its use as an independent selection criterion for subsequent confirmation of *MODY2*. However, its combination with the A.J. Chakera criteria (BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> and fasting glucose  $\geq 5.5$  mmol with 68% sensitivity and 96% specificity) allows to clarify the category of pregnant women with newly detected early hyperglycemia, to whom the search for mutations in the *GCK* gene should be recommended.

**Key words:** gestational diabetes mellitus, *MODY2*, glucose variability

**For citation:** Plekhanova MA, Burumkulova FF, Petrukhin VA, Budykina TS, Panov AE. Glucose variability in pregnant women with newly diagnosed hyperglycemia. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(7): 469–75. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-069.

Received 12 November 2020; revised 24 December 2020; accepted 25 December 2020; published online 29 December 2020

**Margarita A. Plekhanova** – MD, Endocrinologist, Outpatient Department<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5322-1021>  
✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 624 88 08. E-mail: margarita\_kr@list.ru

**Fatima F. Burumkulova** – MD, PhD, Leading Research Fellow<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9943-0964>. E-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru

**Vasily A. Petrukhin** – MD, PhD, Professor, Director<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0460-3047>. E-mail: petruhin271058@mail.ru

**Tatiana S. Budykina** – MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9873-2354>. E-mail: budyt@mail.ru

**Anton E. Panov** – MD, Research Fellow<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-0852>. E-mail: drpanov82@gmail.com

## Funding

A part of the study was performed under the grant from the Russian Research Foundation (project No. 16-15-10408).

The paper is a fragment of the thesis by M.A. Plekhanova.

## Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

## Authors' contributions

M.A. Plekhanova and F.F. Burumkulova, the study concept and design, data analysis, text writing; V.A. Petrukhin, T.S. Budykina, and A.E. Panov, data collection and analysis. All the authors have contributed significantly to the preparation of the paper, have read and approved its final version before submission.

## Acknowledgements

The authors would like to acknowledge MD, PhD A.N. Tyulpakov (Head of the Department of Hereditary Endocrinopathies, Research Center for Endocrinology) and MD, PhD N.A. Zubkova (Senior Research Fellow in the same Department) for molecular genetic studies.

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation