

임신성 당뇨병에서 분만 후 당대사와 주산기 합병증에 영향을 미치는 인자

가톨릭대학교 가톨릭 의료원 내과¹, 안산 안도병원 내과²

김수정¹, 전현지¹, 장은희², 이준섭¹, 김미경¹, 백기현¹, 송기호¹, 권혁상¹

Risk Factors for Progression to Postpartum Diabetes Mellitus and Perinatal Complications in Women with Gestational Diabetes Mellitus

Su jeong Kim¹, Hyunji Chun¹, Eun-Hee Jang², Joune Seup Lee¹, MeeKyoung Kim¹, Ki-Hyun Baek¹, Ki-Ho Song¹, Hyuk-Sang Kwon¹

¹Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul,

²Department of Internal Medicine, Hando Hospital, Ansan, Korea

Abstract

Background: Gestational diabetes mellitus (GDM) is a hyperglycemic condition caused by increased insulin resistance and impaired insulin secretion during pregnancy. It is known to be temporary, but it can cause perinatal complications in the mother and baby. Additionally, it may progress to type 2 diabetes mellitus (T2DM). In the present study, we evaluated the risk factors for complications and progression to T2DM in patients with GDM.

Methods: The study included 130 pregnant women who were diagnosed with GDM at gestational weeks 24–28 in 2011. Body mass index and the levels of glucose, total cholesterol, lipoproteins, and coagulation factors (von Willebrand factor and plasminogen activator inhibitor-1) were assessed in all patients.

Results: The level of high-density lipoprotein (HDL) was significantly lower and the triglyceride/HDL ratio and coagulation factor levels were significantly higher in the group of patients with perinatal complications compared to those in the group of patients without complications. After delivery, the level of HDL was lower and the value of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was higher in women with impaired glucose metabolism compared to those in women with normal glucose metabolism. In logistic regression analysis, perinatal complications were independently associated with HDL and PAI-1 levels (OR = 0.929 and 1.101, respectively).

Conclusion: The findings of our study show that the levels of HDL and coagulation factors are notable risk factors of perinatal complications. Additionally, we showed that lower HDL level may influence the progression to T2DM. Large-scale population studies are needed to verify our findings. (J Korean Diabetes 2014;15:116-123)

Keywords: Gestational diabetes mellitus, Risk factors, High-density lipoproteins, von Willebrand factor, Plasminogen activator inhibitor 1

서론

임신성 당뇨병은 임신기간 중 처음 발견되는 당 대사

이상으로 정의되며 전체 임신부의 약 7% (3~14%)에서 발생하고[1] 한국에서는 임신부의 2~5%에서 발생한다고 알려져 있다[2]. 임신성 당뇨병은 임신 24~28주에

혈액검사를 시행하여 진단하게 되는데[3], 이 때 나타나는 고혈당은 임신기간 중 분비되는 태반유선자극호르몬, 에스트로겐, 프로게스테론, 프로락틴과 같은 여러 가지 호르몬에 의한 대사의 변화와, 음식 섭취 증가 및 지방세포의 증가 등에 따라 생기는 인슐린 저항성, 그리고 이에 대한 부적절한 인슐린 분비로 인한 것이다 [4,5]. 따라서 임신성 당뇨병으로의 진행은 태아에 대한 합병증-조기 출산이나, 분만 시 손상, 난산, 대사이상-과 연관이 있을 뿐만이 아니라 산모에게도 여러 가지 영향을 미치게 된다. 특히 임신성 당뇨병에 이환되었던 산모는 다음 임신 시 임신성 당뇨병이 재발하거나, 임신이 종료된 후에도 당 대사 이상 또는 제2형 당뇨병으로 진행되기도 한다[1].

임신성 당뇨병으로 진단되었던 산모는 임신 기간 중 정상 혈당이었던 산모보다 추후 제2형 당뇨병으로 진행하는데 대한 위험도가 7배 이상 높다고 알려져 있다[6]. 특히 임신성 당뇨병으로 진단되었던 이후에 제2형 당뇨병으로 진행되는 경우가 외국에서는 2.6~70%[1], 한국인에서는 30% 이상에서 보고되고 있으며[7], 임신성 당뇨병이 제2형 당뇨병으로 진행하는 데는 임신 기간 동안의 치료 유무, 베타세포의 기능, 산모의 나이 및 체질량 지수 등이 위험인자로서 알려져 있다[8]. 최근에도 임신성 당뇨병의 경력이 있던 산모가 추후 제2형 당뇨병으로 진행하는 것을 미리 예측할 수 있는 지표에 대해 많은 연구가 이루어 지고 있는데, 이 중 지단백의 전반적인 상승은 정상 임신 상태에서도 호르몬의 영향으로 일어나지만, 임신성 당뇨병 환자에서는 아직까지 여러 가지 의견이 있다[9-11]. 또한 이러한 지단백의 변화가 산모와 태아에 미치는 영향에 대해서 여러 가지 보고가 있으나[12,13], 그 원인에 대해서는 아직까지 뚜렷하게 밝혀진 바가 없다. 지단백 외에 임신성 당뇨병이 있었던 환자에서 혈액 응고 인자의 증가에 대해서 보고된 바는 있으나[5,14], 주산기 합병증과의 관련성에 대한 보고는 아직 없는 상태이다. 따라서 본 연구에서는 지단백과 혈액 응고인자를 포함한 여러 가지 변수를 비교하여 임신성 당뇨병을 진단 받은 산모에서 현성 당뇨병으로 진행하는데 영향을 미치는 위험 인자들과 주산기 합병증과 연관성 있는 인자들이 있는지 살펴볼 예정이다.

대상 및 방법

2010년 9월부터 2011년 11월까지 임신성 당뇨병이 의심되거나 진단되어 여의도 성모병원으로 진료 의뢰된 총 130명을 대상으로 하였다. 임신성 당뇨병은 임신 주수 24~28주 사이에 시행하는 기본 검사에서 50 g 경구 당부하 검사에서 양성인 경우 100 g 경구 당부하 검

사를 하여 진단하였는데, 각 검사의 기준은 50 g 경구 당부하 검사에서 1시간후 혈당이 140 mg/dL 이상으로 측정될 때 양성으로 판정하였고, 100 g 경구 당부하 검사에서 공복, 1시간, 2시간, 3시간의 기준치인 95 mg/dL, 180 mg/dL, 155 mg/dL, 140 mg/dL 중 2가지 이상을 만족하는 경우 임신성 당뇨병으로 진단하였다[15]. 이전의 출산 횟수 및 임신성 당뇨병의 경력은 첫 진단 당시의 문진으로 정보를 얻었으며, 가족의 당뇨병 경력은 환자의 1촌내에 당뇨병을 진단받은 환자가 1명 이상 있는 경우를 기준으로 삼았다. 임신 전 환자의 체중은 임신을 처음 진단받았을 당시 측정했던 몸무게를 문진하여 자료에 포함시켰으며, 임신 중 환자의 신체계측 및 혈액화학검사는 임신성 당뇨병 진단 내원 당시에(임신 주수 24~28주) 진행하였다. 혈액 검사로는 8시간 공복 및 식후 2시간에 c-펩타이드, 인슐린, 혈당 및 8시간 공복상태에서 총콜레스테롤, 고밀도 지단백(High density lipoprotein, HDL), 저밀도 지단백(Low density lipoprotein, LDL), 중성지방(Triglyceride, TG), 당화혈색소 및 본 빌레브란트인자(von willebrant factor, (vWF)), 플라스미노겐활성인자억제제-1 [plasminogen activator inhibitor-1, (PAI-1)]을 측정 하였다. 출생아의 몸무게는 출생 당시의 기록에서 자료를 얻었으며, 본 연구에서 주산기 합병증은 출생 시 체중이 우리나라 적정 신생아 체중의 10% 미만 또는 90% 이상인 경우 및 조산 및 사산인 경우를 포함하였고, 조산은 임신 20주를 지나 37주 이전의 분만으로 정의하였다[16,17]. 출산 후 당 대사 이상의 호전은 분만한 뒤 2개월째에 다시 내원하여 8시간 이상 금식 상태에서 75 g 경구 당부하 검사를 시행하여 평가하였으며 이 때 공복혈당 100 \geq mg/dL 또는 포도당 부하 후 2시간 혈당 \geq 140 mg/dL인 경우를 당뇨병 진단개, 공복 혈당 \geq 126 mg/dL 또는 포도당 부하 후 2시간 혈당 \geq 200 mg/dL를 넘는 경우에는 제2형 당뇨병으로 진단하였고, 공복 및 식후 혈당이 두 가지 모두 기준 이하인 경우에 정상 혈당으로 정의하였다[3]. 혈당측정은 hexokinase 방법(Johnson & Johnson Lifescan, Milpitas, CA, USA)을 사용하였으며, 당화혈색소는 high-performance liquid chromatography (HLC-723 G7 analyser, Tosoh Corp, Tokyo, Japan)으로 측정하였다. 총 콜레스테롤 및 TG는 효소 분석법을 사용하였고(Pureauto S kit; Sekisui Medical, Osaka, Japan), HDL과 LDL은 직접 효소 분석법(Cholestest N HDL kit; Sekisui Chemical, Osaka, Japan)으로 측정하였다. 인슐린의 농도는 면역방사분석(INS-IRMA; BioSource, Nivelles, Belgium)을 이용하였으며, vWF 및 PAI-1은 효소면

역분석법으로 측정하였다. 인슐린 저항성의 지표로서 Homoeostasis model assessment estimate of insulin resistance (HOMA-IR) 을 계산하여 이용하였으며 다음의 식을 사용하였다[18].

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{공복 인슐린}(\mu\text{IU/mL}) \times \text{공복 혈당}(\text{mmol/L})}{22.5 (\text{mM})}$$

산모는 주산기 합병증 유무에 따라 두 군으로 나누어 각 변수를 비교하였고, 분만 후 당대사 이상에 대해서는 분만 2개월 후 75 g 경구 당부하 검사 결과의 이상에 따라 정상 당대사 군 및 이상 당대사 군으로 나누어 변수들을 비교 하였고, 다. 각 변수는 평균과 표준편차로 나타내었고, 정규분포를 따르지 않는 변수에 대해서는 기하평균과 95% 신뢰구간으로 제시하였다. 각 변수는 두 군 간에 Wilcoxon rank sum test 또는 t-test

로 비교하여 P 값이 0.05 이하인 경우에 통계적으로 차이가 있다고 해석하였으며, 주산기 합병증 발생 및 분만 후 당 대사 이상 발생과 관련한 위험인자를 알아보기 위하여 각각을 종속변수로 한 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 본 연구는 차트 리뷰를 통해 임신성 당뇨병으로 진단 받았던 환자를 선정하여 후향성으로 검사 결과 및 환자에 대한 여러 정보를 수집하여 진행하였으며, 여의도 성모병원의 IRB의 심의를 거쳐 승인받았다 (SC13RIS0140).

결 과

대상환자의 기본 임상적 특징은 Table 1에서 볼 수 있다. 총 130명의 산모를 대상으로 하였으며, 환자의 평균 연령은 33세, 임신성 당뇨병을 진단 하기 위한 100 g 경구 당부하 검사는 평균 임신 27.9주에 시행되

Table 1. Background characteristics of women at diagnosis of gestational diabetes mellitus

Variables	Total n = 130
Age (yr)	32.8 ± 3.9
Gestational age (wk) at the time of 100 g OGTT	27.9 ± 2
Height (cm)	161.1 ± 5.5
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	22.2 ± 4.8
Pre-pregnancy weight (kg)	58.3 ± 11.2
BMI during pregnancy (kg/m ²)	25.0 ± 3.9
Weight during pregnancy (kg)	64.9 ± 10.8
Parity, no. (%)	
Primigravida	58 (43)
Multigravida	50 (37)
History of GDMpresent/absent, n (%)	8 (5.9) / 41 (30)
Familial history of DMpresent/absent, n (%)	57 (42) / 46 (34)
50 g OGTT (mg/dL)	176.1 ± 26.1
100 g OGTT (mg/dL),	
fasting	92.4 ± 15.9
1 hr	207.4 ± 33.5
2 hr	191.9 ± 30.6
3 hr	154.3 ± 32.3
HbA1C (%)	5.3 ± 0.5
Glycoalbumin (%)	12.7 ± 1.9
Total cholesterol (mg/dL)	243.6 ± 47.5
Triglyceride (mg/dL)	250.8 ± 109.5
HDL (mg/dL)	70.0 ± 14.3
LDL (mg/dL)	134.9 ± 37.4

OGTT : Oral glucose tolerance test, BMI : Body mass index

었다. 산모의 임신 전 평균 체질량 지수는 22 kg/m², 임신 시 체질량 지수는 25 kg/m²였다. 초산인 경우가 81명(62%), 태아가 둘째 이상인 경우가 49명(38%)였으며, 이전에 임신성 당뇨병을 진단받은 기왕력이 있었던 환자가 9명(7%)였다. 57명의 산모(44%)에서는 당뇨병의 가족력이 있었으며, 전체 환자의 평균 당화혈색소는 5.3%, HDL은 70 mg/dL, LDL은 134 mg/dL였다.

임신성 당뇨병으로 진단된 환자의 78% (102명)는 혈당을 생활 습관 개선으로만 관리하였으며, 인슐린 치료를 한 환자는 22% (28명)이었다. 총 64명이 본 병원에서 출산 하였으며(Table 2), 주산기 합병증이 있었던 산모는 총 9명이고 이중 조산이 4명(태아 나이 38주 미만), 사산이 1명이었다. 주산기 합병증 유무로 산모를 두 군으로 나누어 변수들을 비교해보면 산모의 나이, 체질량

Table 2. Comparison of variables by criteria of perinatal complications

Variables	Poor outcome(-) n = 55	Poor outcome(+) n = 9	P value	
Age (yr)	33.1 ± 3.8	34.4 ± 4.5	0.326	
History of GDM, (yes/no)	4/18	1/4	0.925	
Familial history of diabetes (yes/no)	25/17	5/4	0.826	
Birth weight for gestational age (SGA/AGA/LGA)	2/35/4	4/2/1	0.0004	
Parity (0/1/2)	24/21/5	4/4/1	0.98	
Gestational age (wk) at the time of 100 g OGTT	27.9 ± 2.9	28.0 ± 2.2	0.970	
BMI Prepregnancy (kg/m ²)	23.1 ± 3.9	24.0 ± 3.5	0.501	
BMI at diagnosis (kg/m ²)	25.7 ± 4.2	25.2 ± 2.6	0.777	
50 g OGTT (mg/dL)	180.3 ± 27.6	187.3 ± 33.1	0.570	
100 g OGTT (mg/dL)	fasting	93.8 ± 17.1	94.4 ± 21.5	0.933
	1 hr	211.8 ± 40.3	198.9 ± 36.6	0.398
	2 hr	192.5 ± 31.4	212.8 ± 37.9	0.103
	3 hr	152.2 ± 28.6	186.3 ± 46.0	0.077
C-peptide (ng/ml)	fasting	2.41 ± 1.2	4.95 ± 5.4	0.304
	PP2hr	13.9 ± 8.8	27.4 ± 39.7	0.442
Insulin (uIU/mL)	fasting	11.7 ± 9.4	64.7 ± 39.1	0.338
	PP2hr	8.6 ± 3.6	44.9 ± 24.3	0.235
Fasting glucose (mg/dL)	88.0 ± 13.6	95.6 ± 17.4	0.792	
PP2hr glucose (mg/dL)	123.5 ± 27.3	133.8 ± 35.8	0.405	
HbA1c (%)	5.4 ± 0.5	5.5 ± 0.6	0.387	
Glycoalbumin (%)	13.1 ± 1.6	12.0 ± 3.4	0.226	
Total cholesterol (mg/dL)	243.5 ± 49.9	224.7 ± 48.6	0.384	
Triglyceride (mg/dL)	244.8 ± 108.6	320.5 ± 92.1	0.108	
HDL (mg/dL)	69.8 ± 13.9	56.5 ± 12.2	0.029	
LDL (mg/dL)	136.6 ± 35.8	115.5 ± 33.8	0.176	
Fatty acid (uEq/L)	731.6 ± 235.4	667.8 ± 160.3	0.525	
vWF (%)	171.7 ± 62.7	228.5 ± 38.9	0.037	
PAI -1 (ng/mL)	69.1 ± 21.9	88.6 ± 6.3	0.0007	
hsCRP (mg/L)	3.63 ± 3.9	8.20 ± 10.2	0.248	

GDM, gestational diabetes mellitus; SGA, small for gestational age; AGA, appropriate for gestational age; LGA, large for gestational age; BMI, body mass index; OGTT, oral glucose tolerance test; PP2hr, 2-hour postprandial; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; vWF, von willebrant factor; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; hsCRP, high sensitivity CRP.

Table 3. Comparison of variables by criteria of 75 g oral glucose tolerance test after 2 months from delivery

Variable	NGT (n = 34, 47.2%)	Prediabetes + DM (n = 36 (50%) + 2 (2.8%))	P value
Age (yr)	33.3 ± 3.8	32.6 ± 3.8	0.447
History of GDM (yes/no) (n)	1/8	2/11	0.774
Familial history of DM, (yes/no)	14/10	19/12	0.824
Birth weight for gestational age (SGA/AGA/LGA)	4/14/0	0/18/4	0.017
Parity (0/1/2)	13/9/2	17/14/2	0.903
BMI Prepregnancy (kg/m ²)	20.6 ± 4.9	23.9	0.004
BMI at diagnosis (kg/m ²)	23.4 ± 2.6	26.6 ± 4.4	0.0004
50 g OGTT (mg/dL)	167.0 ± 21.3	178.9 ± 28.7	0.107
100 g OGTT (mg/dL)			
fasting	87.4 ± 7.8	93.3 ± 14.7	0.04
1 hr	203.1 ± 22.8	205.8 ± 36.1	0.704
2 hr	188.2 ± 26.1	191.5 ± 20.4	0.547
3 hr	149.6 ± 28.8	159.1 ± 25.4	0.148
C-peptide (ng/mL)			
fasting	1.79 ± 0.7	2.61 ± 1.3	0.002
PP2hr	11.6 ± 8.4	14.5 ± 8.2	0.178
insulin (uIU/mL)			
fasting	8.6 ± 3.7	12.6 ± 8.6	0.022
PP2hr	54.4 ± 27.5	69.8 ± 42.6	0.103
Fasting glucose (mg/dL)	82.8 ± 9.4	91.7 ± 12.2	0.003
PP2hr glucose (mg/dL)	118.4 ± 18.0	129.6 ± 23.7	0.047
HbA1c (%)	5.1 ± 0.3	5.4 ± 0.5	0.019
Glycoalbumin (%)	12.4 ± 1.6	12.5 ± 1.8	0.783
Total cholesterol (mg/dL)	250.3 ± 37.2	225.5 ± 53.7	0.036
Triglyceride (mg/dL)	209.3 ± 86.3	247.9 ± 113.2	0.139
HDL (mg/dL)	73.8 ± 13.1	66.1 ± 14.9	0.034
LDL (mg/dL)	147.2 ± 29.3	122.9 ± 34.9	0.005
Fatty acid (uEq/L)	675.4 ± 242.4	780.7 ± 214.5	0.098

GDM, gestational diabetes mellitus; SGA, small for gestational age; AGA, appropriate for gestational age; LGA, large for gestational age; BMI, body mass index; OGTT, oral glucose tolerance test; PP2hr, 2-hour postprandial; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein.

Table 4-1. Independent risk factors for perinatal complications according to logistic regression analysis (Penalized likelihood estimation)

	OR	95% CI	
HDL	0.929	0.847	0.995
TG/HDL	1.564	1.082	2.569
vWF	1.014	0.998	1.037
PAI	1.101	1.009	1.323

BMI, body mass index; OR, odds Ratio; CI, confidence interval; HOMA-IR, homoeostasis model assessment estimate of insulin resistance; HDL, high density lipoprotein; vWF, von willebrant factor; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1.

Table 4-2. Independent risk factors for for postdelivery glucose intolerance according to logistic regression analysis

	OR	95% CI	
Fasting C-peptide	2.535	1.347	4.772
HOMA - IR	1.318	0.818	2.123
TG/HDL	1.196	0.91	1.655

BMI, body mass index; OR, odds ratio; CI, confidence interval; HOMA-IR, homoeostasis model assessment estimate of insulin resistance; HDL, high density lipoprotein; vWF, von willebrant factor; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1.

지수, 당화 혈색소 및 총 콜레스테롤, LDL, TG 수치 등에서는 큰 차이가 없었으나, HDL이 합병증이 있었던 산모에서 낮고, 동맥경화성 지질에 대한 지표인 TG/HDL 비와 vWF와 PAI-1이 합병증이 있는 산모에서 의미 있게 높았다. 출산 후 산모는 대부분 모든 약을 중단 했으며, 혈당 강하제 및 인슐린으로 치료를 지속한 환자는 3명, 이 중 2명은 조산하였던 산모였고, 1명은 저체중아를 출산한 산모였다. 출산 후 본원에서 75 g 경구 당부하 검사를 시행한 산모는 총 78명이었으며 (Table 3), 당부하 검사에서 정상으로 확인된 산모는 37명(47%), 당 대사 이상이 있던 산모가 41명(53%)이었으며, 출산 후 75 g 경구 당부하 검사에서 이상소견을 보인 산모는 임신 전과 임신 중의 체질량 지수, c-펩타이드, HOMA-IR, TG/HDL 비율이 높게 나타났으며, HDL이 정상 당대사를 보인 산모보다 낮았다. 주산기 합병증을 일으킬 위험도에 대한 로지스틱 회귀분석에서(Table 4-1, 2) HDL이 높은 경우 위험도가 0.9배, TG/HDL에서는 1.6배, PAI-1은 1.1배로 나타났고, 분만 후 당 대사 이상 발생 여부에 대한 회귀 분석에서는 나이와 체질량 지수를 보정하고 나면 의미 있는 OR값을 가지는 변수가 없었다.

고 찰

임신성 당뇨병은 주산기 합병증에 영향을 미칠 뿐 아니라, 출산 이후 발생하는 당뇨병의 위험인자로서도 중요한 의미를 가진다. 먼저, 주산기 합병증 유무에 따라 비교한 여러 변수에서는, 각 군 간에 HDL과 TG/HDL 비, vWF 및 PAI-1의 차이가 두드러지게 나타났다. 임신 시 중성지방과 콜레스테롤은 에스트로겐의 영향을 받으며, 태아의 영양공급을 위해 전반적으로 상승된다[19]. 하지만 임신성 당뇨병에서는 인슐린의 저항성이 정상 이상으로 증가하게 되고 이에 따라 지단백의 대사가 변화하여 정상 임신 때와는 달리 혈액 내 콜레스테롤의 농도가 변하게 되는데[11,19,20], 이번 연구의 대상으로 선정된 임신성 당뇨병 산모에서는 주산기 합병증이 있는 경우 임신 기간 중 HDL이 통계적으로 의미있게 더 낮았고, TG/HDL 비율은 높게 나타났다. HDL은 심혈관계를 보호하는 역할을 하여 당뇨병에 동반되는 HDL의 감소는 심혈관 질환의 발생에 강력한 위험인자로 밝혀져 있고[21], TG/HDL 비율은 지단백 입자의 크기와 연관성이 높아 높을수록 동맥 경화성이 높아 이에 대한 지표로 사용되고 있다[22]. 따라서 앞서 언급한 이 두 가지 지표의 변화는 임신성 당뇨병으로 진단된 산모의 체지방의 증가로 인해 발생한 이상지질혈증이 동맥 경화성 물질로 작용하여 혈관 내 산화 스트레스를 증가시키

고, 혈관 내피의 기능장애가 일어나게 함으로서 임신의 합병증을 증가 시키는 것으로 생각할 수 있겠다. 또한 이와 같은 맥락으로 혈관내피 기능의 이상을 나타내는 표지자인 PAI-1과 vWF가 주산기 합병증이 있는 임신성 당뇨병이 있는 산모에서 임신 기간 중 높게 측정되었는데, 이 두 가지 물질은 원래 혈관벽을 유지하기 위해 혈관벽 세포가 배출하는 여러 가지 인자 중 하나로 체내의 염증반응이나 대사증후군이 진행되면 혈중 농도가 증가하여 혈관 내피 손상에 관여 하게 된다.[23] 임신은 빠른 시간에 새로운 혈관을 형성하여 체내 혈관의 큰 변화를 가져오게 되고, 이로 인해 혈액 응고인자들의 변동이 일어나게 되는데 이전의 연구에서 밝혀진 바에 따르면 임신 시 PAI-1 및 vWF는 임신하지 않은 여성에 비해 혈중 농도가 높고[24,25], 임신성 당뇨병이 있었던 산모에서도 정상 혈당인 산모보다 높게 나타난다고 보고되어 있다[14]. 당뇨병 환자에서 vWF와 PAI-1의 증가는 당뇨병성 미세혈관 질환과 밀접한 연관이 있다고 보고되어 있는 것[26-29] 마찬가지로, 임신성 당뇨병에서는 고혈당으로 인해 증가된 산화 스트레스와 증가된 vWF와 PAI-1이 염증인자로 작용하여 혈관 내 허혈성 및 재관류를 반복시킴으로써 손상을 일으키게 한다고 볼 수 있겠다. Table 4-1의 주산기 합병증 유무에 대한 로지스틱 회귀분석에 따르면 HDL과 TG/HDL ratio, PAI-1이 주산기 합병증에 대한 위험인자로서의 의미를 가지며, 앞서 언급한 혈중 지단백의 변화와 염증인자의 변화가 혈관 내피세포의 손상을 일으키고 이로 인한 태반 부전 등이 주산기 합병증을 일으키는 원인이 될 것이라고 추측해 볼 수 있겠다.

다음은 출산 후 시행한 75 g 경구 당부하 검사에서 이상소견에 따라 각 지표를 비교하였는데 여기서 당 대사 이상소견을 보였던 산모들은 제2형 당뇨병으로 조기 전환 될 위험성이 높다는 것을 의미한다. 출산 후 당 대사 이상소견을 보인 산모에서는 체질량 지수, 임신 중 공복 c-펩타이드, HOMA-IR, HDL의 값이 출산 후 당 대사가 정상이 된 산모와 차이를 보였는데, 이전에 연구에 의하면 공복 및 식후 고혈당의 정도, 인슐린의 분비량, 산모의 나이 및 체질량 지수 등이 출산 후 당 대사 이상과 주로 연관되어 있다고 보고되어 있으며, 본 연구에서도 그 맥락을 같이 한다[1,30,31]. HDL이 당 대사 이상이 있는 환자군에서 HDL이 낮게 측정된 이번 연구의 결과는 이전에 보고된 바가 거의 없는데, 임신성 당뇨병에서 나타나는 체중 증가와 인슐린 저항성(HOMA-IR)의 증가에 더불어 나타나는 결과로 해석할 수 있겠다[4]. 다만, 두 군에서 산모의 나이에 차이가 없었고, 로지스틱 회귀 분석에서 출산 후 당 대사 이상에 따른 각 변수의 위험도가 모두 의미 없는 것으로

나왔는데 이는 이번 연구에 포함된 산모의 수가 적어 통계적인 의미를 갖지 못한 것으로 판단된다.

본 연구의 장점으로는 임신성 당뇨병에서 혈관에 영향을 미치는 인자인 HDL, TG/HDL ratio, PAI-1, vWF가 주산기 합병증과 연관을 가질 수 있다는 가능성을 제시하였다는 점과, 출산 이후에도 임신성 당뇨병에서 정상으로 회복되지 못하고, 당 대사에 이상이 있는 환자에서 이전에 보고된 바 없는 HDL의 의미 있는 차이가 나타난 점을 들 수 있겠다. 그러나 연구 대상의 수가 상대적으로 적어 이 결과를 일반화 하기는 어려우므로 이에 대한 대규모 연구가 필요할 것이다 또한 앞으로 임신성 당뇨병에 이환되었던 산모들에게서 이러한 인자들이 실제 주산기 합병증을 일으키는 과정, 출산 후에 진행되는 제2형 당뇨병을 예측하기 위한 인자들이 각각 미치는 영향 및 각 인자들의 위험예측모델에 대한 적절한 절사값(cutoff value)을 정하기 위한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
- Jang HC, Cho YM, Park KS, Kim SY, Lee HK, Kim MY, Yang JH, Shin SM. Pregnancy outcome in Korean women with gestational diabetes mellitus diagnosed by the Carpenter-Coustan Criteria. *J Korean Diabetes Assoc* 2004;28:122-30.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
- Jang EH, Kwon HS. β -Cell dysfunction and insulin resistance in gestational glucose intolerance. *Korean J Intern Med* 2013;28:294-6.
- Gokay F, Guler S. Gestational diabetes and subclinical inflammation: evaluation of first year postpartum outcomes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:426-33.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
- Jang HC, Yim CH, Han KO, Yoon HK, Han IK, Kim MY, Yang JH, Cho NH. Gestational diabetes mellitus in Korea: prevalence and prediction of glucose intolerance at early postpartum. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:117-24.
- Jang HC. Gestational diabetes in Korea: incidence and risk factors of diabetes in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Metab J* 2011;35:1-7.
- Whyte K, Kelly H, O'Dwyer V, Gibbs M, O'Higgins A, Turner MJ. Offspring birth weight and maternal fasting lipids in women screened for gestational diabetes mellitus (GDM). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:67-70.
- Oliveira D, Pereira J, Fernandes R. Metabolic alterations in pregnant women: gestational diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:835-42.
- Montelongo A, Lasunción MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992;41:1651-9.
- Kramer MS, Kahn SR, Dahhou M, Otvos J, Genest J, Platt RW, Evans RW. Maternal lipids and small for gestational age birth at term. *J Pediatr* 2013;163:983-8.
- Emet T, Ustüner I, Güven SG, Balık G, Ural UM, Tekin YB, Sentürk S, Sahin FK, Aşar AF. Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:49-55.
- Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N, Seely EW. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3983-8.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S13-61.
- Lee JJ. Birth weight for gestational age patterns by sex, plurality, and parity in Korean population. *Korean J Pediatr* 2007;50:732-9.
- Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000;5:231-41.
- 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;28:412-9.
- Ghio A, Bertolotto A, Resi V, Volpe L, Di Cianni G. Triglyceride metabolism in pregnancy. *Adv Clin Chem* 2011;55:133-53.
- Sánchez-Vera I, Bonet B, Viana M, Quintanar A, Martín MD, Blanco P, Donnay S, Albi M. Changes in plasma lipids and increased low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in pregnancies complicated by gestational diabetes: consequences of obesity. *Metabolism* 2007;56:1527-33.
- Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res* 2014;55:168-79.
- Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem* 2001;34:583-8.
- Iwaki T, Urano T, Umemura K. PAI-1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology. *Br J Haematol* 2012;157:291-8.
- Robb AO, Mills NL, Din JN, Cameron S, Ludlam CA,

- Newby DE, Denison FC. Acute endothelial tissue plasminogen activator release in pregnancy. *J Thromb Haemost* 2009;7:138-42.
25. Slavik L, Prochazkova J, Prochazka M, Simetka O, Hlusi A, Ulehlova J. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011;155:333-7.
26. Vazzana N, Ranalli P, Cucurullo C, Davì G. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res* 2012;129:371-7.
27. Cucuianu M, Coca M. Thrombotic tendency in diabetes mellitus. Revisiting and revising a study initiated 30 years ago. *Rom J Intern Med* 2012;50:107-15.
28. Ezzidi I, Mtiraoui N, Chaieb M, Kacem M, Mahjoub T, Almawi WY. Diabetic retinopathy, PAI-1 4G/5G and -844G/A polymorphisms, and changes in circulating PAI-1 levels in Tunisian type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab* 2009;35:214-9.
29. Zhong ZL, Chen S. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 is associated with end-stage proliferative diabetic retinopathy in the Northern Chinese Han population. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:350852.
30. Golden SH, Bennett WL, Baptist-Roberts K, Wilson LM, Barone B, Gary TL, Bass E, Nicholson WK. Antepartum glucose tolerance test results as predictors of type 2 diabetes mellitus in women with a history of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Gend Med* 2009;6 Suppl 1:109-22.
31. Kwak SH, Choi SH, Jung HS, Cho YM, Lim S, Cho NH, Kim SY, Park KS, Jang HC. Clinical and genetic risk factors for type 2 diabetes at early or late post partum after gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E744-52.