

당뇨병과 임신



조 용 옥
포천중문대 분당차병원 내과

서론

임신중 당뇨병(diabetes in pregnancy)의 유병률은 전체 당뇨병의 약 2~10%로 다양하게 알려져 있고, 임신 이전에 이미 제 1형이나 제 2형 당뇨병이 있거나 (임신전 당뇨병, pregestational diabetes), 임신 중에 발견된 소위 임신성 당뇨병 (gestational diabetes mellitus, GDM)의 2가지 경우로 대별되며, 그중 80%가 임신성 당뇨병으로 생각되어지고 있다.

미국에서는 모든 가임기 여성에서 진단받지 않은 제 2형 당뇨병이 약 2% 정도 되는 것으로 추정되고, 임신부의 약 0.2%~0.3%에서 임신중 당뇨병으로 인슐린 치료를 받고 있다.

임신중 당뇨병 산모의 분류체계는 현재까지 임신시 당뇨병에 이환될 위험요소를 알기 위한 다양한 분류 체계들이 개발되어 왔고, 그중에서 White의 분류 방법이 가장 널리 사용되어 왔다. White는 임신 후 예후에 중요한 영향을 줄 수 있는 요소들인, 산모가 당뇨병에 이환된 나이, 기간, 혈관계 합병증의 유무에 주목해서 분류를 하였다. 그러나 예후를 측정함에 있어서 White의 분류는 임신 중 당뇨병에서 인슐린 치료와 연관된 지침이나 혈당조절의 언급이 없다는 문제점이 있다. 최근에 미국당뇨병학회와 세계보건기구에서는 원인에 따라서 분류하였다(표 1).

표 1. 임신 중 당뇨병의 분류

White 분류	ADA & WHO 분류
A : 식사 또는 약물로 치료되는 당뇨병	Pregestational diabetes
B : 발병연령 20세 이하, 이환기간 10년 미만	Type 1 diabetes
C : 발병연령 10~19세, 이환기간 10~19년	Type 2 diabetes
D : 발병연령 10세 미만, 이환기간 20년 이상	Secondary diabetes
E : pelvic vessel의 석회화	Gestational diabetes
F : 당뇨병성 신증	IGT of pregnancy
R : 당뇨병성 증식성망막증	Undiagnosed preexisting diabetes
FR : 당뇨병성 신증 및 당뇨병성 증식성망막증	Undiagnosed preexisting IGT
G : 불량한 산과력	

당뇨병환자에서 임신은 산모와 태아에게 많은 영향을 준다. 인슐린이 발견되기 전에는 산모의 사망률이 40%, 주산기 사망률은 60%이었고 제 1형 당뇨병은 가임기까지 생존하기도 어려웠다. 1920년대의 연구들을 보면 30%의 유산율과 조기분만, 50%에 이르는 태아사망, 14%의 영아사망을 보고하였다. 최근 20~30년 전부터 체계적인 의한 당뇨병 관리가 시작되고, 동시에 태아감시 장치의 발달, 초음파의 발달, 태아폐성숙 감지척도 등 당뇨병 산모나 태어난 신생아에 대한 감시방법 및 치료가 진보하면서 당뇨병으로 인한 산모와 태아의 합병증은 2~5%로 급격히 감소하여 이들의 이환률이나 사망률이 일반 환자와 거의 비슷한 수준으로 접근하였다. 그러나 당뇨병 산모의 아이의 자연유산과 선천성 기형의 빈도가 정상보다 높은 사실, 갑작스런 태아사망, 산전 관리에 환자가 잘 협조하지 않는 경우나 당뇨병성 합병증이 심한 산모의 처치 등 아직까지 해결되지 않은 문제들이 있다.



전 미스 아메리카 "니콜 존슨 베커"는 당뇨병 환자지만 꾸준한 혈당관리를 통해 아이를 출산했다.

임신 이전과 임신 중에 정상혈당을 유지하면서 임신을 지속하는 경우에는 선천성기형과 유산, 그리고 여러가지 대사적 장애의 발생을 비당뇨병 산모만큼이나 감소시킬 수 있음이 확인된 만큼, 당뇨병환자가 임신을 계획하는 경우에는 임신 전에 충분한 검사와 상담 그리고 철저한 혈당조절이 선행되어야 하며, 이를 위해서 내분비내과, 산과, 소아과(신생아전문), 교육간호사, 영양사, 사회사업실의 협진이 필요하고, 더불어 합병증이 있는 당뇨병 여성은 적절한 전문의와의 상담과 적절한 치료가 필요하다.

임산부에서 일어나는 대사변화

초기 임신시에 태아는 지속적인 영양분 공급을 전적으로 모체에 의존하기 때문에, 태아의 필요에 맞추기 위해서 모체에서는 조직의 글리코겐 저장증가와

임신 이전과 임신 중에 정상혈당을 유지하면서 임신을 지속하는 경우에는 선천성기형과 유산, 그리고 여러가지 대사적 장애의 발생을 비당뇨병 산모만큼이나 감소시킬 수 있음이 확인된 만큼, 당뇨병환자가 임신을 계획하는 경우에는 임신 전에 충분한 검사와 상담 그리고 철저한 혈당조절이 선행되어야 한다

말초 포도당 사용의 증가, 간에서 포도당 생산의 증가, 췌장 세포의 비대증과 그에 따른 포도당에 대한 인슐린 반응의 증가, 모체의 당원성 아미노산인 알라닌의 감소로 비임신시 보다 공복혈당이 낮아지고 혈당이 낮아지며, 지방축적이 일어나는 등 모체에서는 동화작용이 주로 일어난다.

임신 8주부터 공복혈당이 감소하여 12주에 최저에 이르며, 이 기간동안 식후혈당은 꾸준히 증가한다. 임신 중 공복 인슐린은 증가하며, 18~20주에 최고로 증가한다. 공복혈당의 감소는 인슐린분비와 민감도와는 관계없이 임신초기에 신장에서의 배설이 증가함으로 인한 것으로 생각하고 있다. 임신말기에 공복혈당은 임신하지 않은 여성보다 약 10mg/dl 정도 낮다. 공복혈당과 24시간 평균혈당이 감소하더라도, 식후혈당은 임신한 여성이 비임신 여성에서 보다 더 많이 혈당이 더 높게 오랫동안 지속된다. 이러한 상태가 지속되면 식후 고혈당이 발생하고, 모체의 인슐린은 태반을 통과하지 못하지만 태아에게 포도당의 운반은 증가되어 태아의 성장을 증가시킨다. 산모의 인슐린 감수성은 임신 후반에 50% 가량 감소한다. 이때의 혈당은 인슐린저항성을 극복하기 위한 베타세포의 인슐린분비능력에 달려있다. 임신후반에 혈당이 정상으로 유지되는 산모는 임신 3기까지 베타세포의 증식과 비대가 동반되며 음식을 섭취하면 비임신 여성에서보다 인슐린 분비가 2~3배 증가한다.

산모의 인슐린 감수성이 감소하는 것은 태아의 발육을 위해서이다. 즉 식후 고혈당은 태아로 포도당의 운반을 증가시킨다. 임신 후반기에서는 산모에서 인슐린의 지방분해 억제작용이 감소되면서 지방분해가 일어남으로 인해서 산모와 태아간 포도당이동이 원활해진다. 그 결과 비에스테르화 유리지방산과 지방산화가 증가하게 되고, 포도당산화는 감소함으로 해서 태아에 의한 포도당이용을 효율적으로 아낀다. 지방분해가 증가하는 것을 'accelerated starvation'이라 한다. 프로게스테론과 대반락토겐(HPL)은 포도당운반을 감소시키고, 특히 HPL은 인슐린 감수성을 감소시키고, 지방과 단백질분해를 촉진시키며, 이는 산모에서 태아로 당과 아미노산의 전달을 용이하게 해준다. 임신시 공복상태는 지방대사의 빠른 변화가 일어난다. 따라서 탄수화물로부터 지방사용이 정상 상태에서보다 더 빨리 일어나기 때문에 당뇨병성 케톤산혈증이나 공복시 케톤증의 위험이 증가된다.

태아 및 신생아에 미치는 영향(주산기 합병증)

임신 중 당뇨병은 주산기 합병증을 증가시킨다. 합병증의 발생률은 모체의 혈

당과 밀접한 관련이 있고, 선천성 기형과 자연유산 등의 합병증은 임신 1기 동안의 높은 혈당에 의해 생긴다. 대사적 합병증은 태아의 췌장이 기능하기 시작하는 임신 2기와 3기에 생기는 산모의 고혈당에 의해서 2차적으로 나타나며, 신생아 저혈당, 거대아증, 인슐린 저항성, 사산, 호흡곤란 증후군, 고빌리루빈혈증, 저칼슘혈증, 적혈구증가증, 유아기 비만 등이 있다(표 2).

표 2. 당뇨병이 산모와 태아에 미치는 영향

산모에 대한 영향
고혈당, 고혈압, 전자간증, 유산, 신우신염, 양수과다증, 조기분만, 합병증의 악화, 케톤산증
태아에 대한 영향
신생아 저혈당, 거대아증, 선천성 기형, 질식, 사산, 호흡곤란 증후군, 심장비대, 고빌리루빈혈증, 저칼슘혈증, 적혈구 증가증, 저마그네슘혈증, 자궁내 성장저하

1) 태아사망

1980년대까지만 해도 제 1DDM(제 1형 당뇨병)과 합병된 임신의 경우에 과거에는 갑작스럽거나 원인을 모르는 태아사망이 10~30%에 달했으나 최근에는 거의 드문 상태로 감소하였다. 주로 임신 36주 이후에 혈당조절이 불량하거나 혈관계질환이 동반



임신중 당뇨병은 주산기 합병증을 증가시킨다

된 경우, 양수과다증, 임신 중의 임신중독증 등의 고혈압성 질환, 거대아 등이 동반된 경우에서 태아사망률이 높다.

태아가 사망한 경우에서 골수외조혈(extramedullary hematopoiesis)이 흔히 발견되는 것으로 보아 아마도 자궁내에서 만성 저산소증이 태아사망의 주요원인으로 생각된다. 산모의 당뇨병으로 인해서 태반혈류가 감소하고, 이는 태아발육 지연을 유발하며, 산혈증과 임신전자간증이 동반되는 경우에 태아사망이 더욱 증가한다. 산혈증의 경우는 혈량저하증과 저혈압이, 임신전자간증에서는 혈관

산모의 인슐린 감수성이 감소하는 것은 태아의 발육을 위해서이다. 즉 식후 고혈당은 태아로 포도당의 운반을 증가시킨다. 임신 후반기에서는 산모에서 인슐린의 지방분해 억제작용이 감소되면서 지방분해가 일어남으로 인해서 산모와 태아간 포도당 이동이 원활해진다.

수축으로 인해서 동맥이 좁아짐으로 인하여 태아가 사망하는 원인이 된다. 모태의 고혈당은 자궁혈류량과는 별개로 태아의 고인슐린상태가 태아의 대사율을 증가시키며 이로 인해서 산소요구량도 증가하게 되고, 이는 산모의 혈관병증, 산혈증, 임신전자간증, 고혈당 등에 의해서 더 악화된다.

자연유산률 역시 임신초기의 당화혈색소와 관련이 있다. 임신당시 혈당의 정도에 따라서 약 30~60%에서 나타난다. 자연유산율은 당화혈색소가 정상에서 중등도 정도 증가한 경우에는 비당뇨병 환자와 비슷하지만, 당화혈색소가 정상에서 3표준편차를 넘게 되면 급격하게 증가한다. 고혈당은 영양막세포의 증식을 억제하는데, 이는 혈당조절이 불량한 환자에서 자궁내 태아발육부진의 기전으로 생각하고 있다.

2) 선천성 기형

임신과 당뇨병이 합병된 경우에 태아사망 등의 주산기 사망률이 급격히 감소하면서 선천성 기형은 문제의 비중이 더욱 커졌다. 과거에는 선천성기형이 주산기 사망의 10%에 해당하였으나 최근에는 30~50%에 이른다. IDDM의 경우에 이제는 신생아 사망이 태아사망을 능가하며 선천성기형이 원인의 대부분을 차지한다. 임신 1기의 고혈당은 선천성 기형의 발생에 가장 중요한 원인이다. 태아의 기관형성이 임신 초기 8주 이내에 일어나기 때문에, 선천성 기형은 종종 여성이 임신했음을 인지하기 전에 발생한다. 임신전 당뇨병 산모에서 혈당조절을 하지 않는 경우 선천성 기형의 발생률은 약 6~13% 정도로, 비당뇨병 환자의 2~3%인 것에 비해 약 3배 정도 된다. 임신 1기의 태아기관 형성기간 동안 당화혈색소가 정상에서 중등도 정도 증가한 여성에서 기형발생이 약 2~5% 정도 나타났지만, 정상인 4~6표준편차 정도에 있는 경우에는 기형발생이 약 12배 증가하여 모든 임신의 약 30%에서 발생한다. DCCT 연구에서 혈당조절을 엄격히 하면 선천성기형의 발생이 정상인과 비슷함을 보여주었지만, 당화혈색소가 기형의 심한 정도를 예견하지는 못한다.


태아의 기형은 주로 심혈관계, 중추신경계, 골격계 등에 나타나고, 이러한 기형은 종종 정상 임신에서 나타나는 것보다 복합적으로 나타나며 더 심하고 위험하다. 대혈관 전위증, 심실중격결손, 대동맥협착증 등의 선천성 심장이상은 제 1형 당뇨병을 가진 산모의 태아에서 나타날 수 있는 가장 흔한 기형이다. 당뇨병산모의 태아의 신경관 결손 발생률은 1000명 당 20명 정도로 정상산모의 약 10~20배에 이른다. 중추신경계의 선천성 기형은 무뇌아, caudal regression syndrome(미추 퇴화 증후군 - 선천성 기형 증후군으로 하지, 골반,

천골, 척수의 무형성), 척추 이분증, 수두증 등이 있다. 기형이 생기는 생화학적 기전은 유리산소기 발생, 고혈당, 혈중 베타하이드로부틸레이트 증가, 마이오이노시톨 및 아라키돈산 감소, 프로스타글란딘의 감소, 아연감소 등으로 알려져 있고, 항산화제 및 아라키돈산 등을 투여함으로써 기형을 줄일 수 있다는 실험적인 보고가 있다.

3) 거대아

태아의 성장은 어머니로부터 태아에 전달되는 영양분에 좌우되고, 영양분은 태반의 크기, 자궁의 혈류량, 제공되는 영양소의 양등에 의해서 결정된다. 산모의 고혈당은 태아의 고혈당을 유발하고, 이는 태아의 췌장을 자극하여 고인슐린혈증을 유발하고 결국은 태아의 과성장을 초래한다. 태아의 과성장은 고혈당과 관련이 깊고, 특히 식후고혈당은 태아 과성장의 강력한 예견인자로 알려져 있다. 당뇨병 산모의 태아가 제대연령에 비해서 과성장하는 것은 산모-태아간 영양소전달이 증가하고, 이로 인해서 복부지방축적, 장기비대(간, 비장, 심장), 골격근의 과대성장 등이 나타나기 때문이다. 혈관합병증이 있는 산모에서는 태아의 과성장이 적은 이유는 자궁 및 태반의 혈류감소로 영양분의 전달이 감소했음을 의미한다.

거대아는 체중이 4000g이상 일 때를 말하며, 32주 태아가 3800g이 넘거나 해당 제대연령의 90%가 넘는 경우 제대연령에 비해 큰 태아(LGA)로 생각한다. 일반적으로 모든 임신에서 거대아는 약 10% 정도, 4500g이상은 약 1% 정도 나타난다. 당뇨병에 이환된 산모에서 거대아는 가장 흔한 합병증이고 이환율은 약 20~32% 정도이다.

거대아는 정상산모의 태아에 비해 지방량이 약 2배 정도 되고, 이 지방 세포들은 크기에서나 수에서나 모두 증가되어 있다. 대부분의 주산기 이환률은 거대아의 외상성분만과 관련이 있다. 거대아는 shoulder dystocia(어깨난산)의 위험인자이고 Erb's 마비(상위 상지형 마비 - 태아의 체중이 과다한 경우, 지연 분만, 둔위 태위 등과 같은 난산의 경우에 발생)를 일으킨다. 태아가 4500g 이상 되는 경우에는 제왕절개수술이 필요하다. 거대아와 LGA는 산소요구량이 증가하는데, 산소요구량이 공급을 초과하면 신생아 질식을 초래하여 거대아의 임신 후기 사망률의 증가를 가져오므로 집중적인 태아감시가 필요하다. 

태아의 성장은 어머니로부터 태아에 전달되는 영양분에 좌우되고, 영양분은 태반의 크기, 자궁의 혈류량, 제공되는 영양소의 양등에 의해서 결정된다. 산모의 고혈당은 태아의 고혈당을 유발하고, 이는 태아의 췌장을 자극하여 고인슐린혈증을 유발하고 결국은 태아의 과성장을 초래한다.