



The Relationship between Hyperglycemia and Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants

Sung Keun Kim, MD,
Jin Wan An, MD,
Seung Hyun Lee, MD,
Yeon Kyun Oh, MD

Department of Pediatrics,
Wonkwang University School of
Medicine, Iksan, Korea

Received: 30 June 2017
Revised: 26 August 2017
Accepted: 20 September 2017

Correspondence to

Yeon Kyun Oh, MD
Department of Pediatrics,
Wonkwang University School of
Medicine, 460 Iksan-daero, Iksan
54538, Korea

Tel: +82-63-859-1510
Fax: +82-63-853-3670
E-mail: oyk5412@wonkwang.ac.kr

Copyright© 2017 by The Korean Society
of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

Objective: We aimed to investigate if hyperglycemia is a risk factor of retinopathy of prematurity (ROP) in very low birth weight (VLBW) infants.

Methods: One hundred forty-seven VLBW infants during the years 2011 through 2015 were included in this retrospective study. Glucose levels were analyzed with whole blood for three weeks after birth. Hyperglycemia was defined as the blood glucose level over 125 mg/dL. ROP patients were compared with non-ROP patients. Variables significantly related to ROP including glycemic characteristics were evaluated in a multivariate analysis.

Results: ROP occurrence was associated with perinatal factors like birth weight (BW), gestational age, 5-minute Apgar score and premature rupture of membranes. It was also significantly related to neonatal factors like respiratory distress, surfactant use, bronchopulmonary dysplasia, congenital heart disease, transfusion, surgical operation, apnea, aminophylline or caffeine use, ventilator days, and admission days. In glycemic characteristics, hyperglycemia duration, average and maximum glucose level for 3 weeks after birth showed statistical significance. But, in a multivariate analysis, only BW and surfactant use were independently associated with ROP, while glycemic characteristics were not. In comparisons based on ROP severity, hyperglycemia duration, average blood glucose level of 3rd week after birth, and insulin use showed significant difference, but they were not independent factors.

Conclusion: In this study, hyperglycemia duration, average and maximum blood glucose level during three weeks after birth were statistically significant, but they were not independent factors associated with ROP development.

Key Words: Hyperglycemia, Retinopathy of prematurity, Infant, Very low birth weight

서론

고혈당증은 미숙아에서 흔히 발생하는 증상으로 특히 극소 저체중 출생아에서는 더욱 흔하게 발생하게 된다.¹ 그 유병률은 약 20-88%까지로 다양하게 보고되고 있으며, 그 이유는 대상 환아들의 체중, 관련 위험요인, 정맥주입 속도 등에 있어서 각각의 연구들이 일정하지 않았기 때문일 것으로 생각된다.² 고혈당증의 원인은 정맥내 당 주입, 약물치료, 정맥내 지질 주입, 패혈증, 스트레스, 저산소증 등이 관련되는 것으로 알려져 있으며 이로 인해 과도한 포도당 생성, 인슐린 저항성, 당 불내성 등을 일으켜 나타나게 된다. 특히 고혈당은 삼투압 이뇨를 발생시키고 탈수를 가져와 후기 패혈증, 뇌실내 출혈, 미숙아 망막증, 괴사성 장염 등의 발병률에도 영향을 미치므로 신생아 집중치료시 주의를 기울여야 한다.^{3,4}

미숙아 망막증은 극소저체중출생아에서 이환율을 높이는 주된 원인 중 하나이다.⁵ 이미 많은 연구에서 미숙아 망막증의 발병기전은 고농도의 산소 공급인 것으로 알려져 있으나,⁶ 어떠한 형태의 산소 투여도 받지 않은 환아에서도 미숙아 망막증이 발생하는 것이 확인되면서 많은 연구에서 미숙아 망막증과 관련하여 추가적인 위험요인들을 찾기 위해 노력이 있어

왔고 많은 요인들이 밝혀졌다.⁷⁻¹⁴

고혈당증 또한 미숙아 망막증 발생의 한 요인으로 조사되었으며 독립적인 위험인자인지에 대해 많은 연구가 되어 왔다. 당뇨병을 앓고 있는 성인에서 고혈당증이 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 발현을 증가시켜 신생혈관증식(neovascularization)을 일으키고 이에 따라 증식당뇨망 막병증(proliferative diabetic retinopathy)이 발생한다는 점에 기인하여 신생아에서도 마찬가지로 고혈당증이 미숙아 망막증 발생에 관련이 있을 것이라는 추론 하에 여러 연구가 진행되었다.^{15,16} 이런 연구들에서 고혈당증의 지속기간이나 평균혈당값이 독립적인 위험인자로 보고되었으나,^{6,7,9,17-20} 고혈당증이 극소저체중출생아에서 발생할 수 있는 여러 다른 합병증에 의해 발생할 수 있기 때문에 실질적으로 고혈당증이 미숙아 망막증의 위험요인인지, 단순히 동반되는 증상인지는 명확하지 않았다.²¹

이에 저자들은 극소저체중출생아에서 미숙아 망막증의 발병에 관련된 요인들을 조사하고 이 중 고혈당증이 독립적인 위험인자로 작용하는가에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

원광대학교병원 신생아중환자실에 2011년 1월에서 2015년 12월까지 입원하였던 24주 이상의 1,500 g 미만의 극소저체중출생아를 대상으로 전자의무기록을 통해 후향적 코호트 연구를 시행하였다. 초기 안과 선별검사는 안과 전문의에 의해 출생 후 4-6주째에 시행되었으며 1-2주 이후 추적관찰이 이루어졌다. 미숙아 망막증은 국제 분류(International Classification of Retinopathy of Prematurity)를 기준으로 하여 중증도를 평가하였으며 관찰된 소견 중 가장 높은 단계를 기록평가하여 미숙아 망막증이 있는 군과 없는 군으로 구분하였다.

혈당검사는 출생 이후 3주 동안 최소 하루 2회 이상 당산화효소법에 의해 전혈을 통해 시행되었으며 혈당이 125 mg/dL 이상인 경우는 고혈당증으로 정의하고 조사 분석하였다. 모든 극소저체중출생아의 수액 처치는 출생 직후 10% 포도당 수액을, 출생 2일째에는 아미노산을, 그리고 출생 3일째에 지질 투여를 시작하였다. 모든 대상 환아는 4-6시간 이후 다시 혈당을 확인하였으며, 125 mg/dL 이상을 보이면 혈장검사를 통하여 150 mg/dL 이상이거나 지속적으로 증가하는 양상을 보인 경우에는 소변검사상 당 배설이 발생하는지 확인하여 포도당 용액의 농도를 7.5%, 5%로 순차적으로 낮추어 혈당을 조절하였다. 인슐린 치료는 포도당 주입 속도를 낮추는데도 4시간 이후에 추적관찰한

혈당값이 200 mg/dL를 초과하는 경우에 시행하였다. 인슐린 주입은 정맥내 대량 주입을 통해 0.05 unit/kg씩 4시간 간격으로 주입하며 혈당을 매 1시간마다 측정하였다. 3회 투여 후에도 혈당이 200 mg/dL 이상이면 0.05 unit/kg/hr를 시작용량으로 하여 인슐린 연속주입을 시행하며 혈당을 30분마다 측정하여 주입 속도를 조절하였다. 125 mg/dL에서 150 mg/dL 사이인 경우 경증, 150 mg/dL에서 200 mg/dL 사이인 경우 중등도, 200 mg/dL를 초과하는 경우를 중증으로 구분하고 혈당의 중증도에 관계하여 차이가 있는가도 조사 분석하였다.

대상 환아들은 재태 주수, 출생 체중, 성별, 1분 아프가 점수, 5분 아프가 점수, 자궁내 성장 지연, 산모의 고혈압, 조기양막파수, 제왕절개 여부 등 주산기 위험인자와 신생아 호흡곤란 증후군, 폐표면활성제 사용 여부, 공기누출증후군, 기관지폐형성이상, 동맥관 열림증, 선천 심장병, 뇌실내 출혈, 뇌실주위 백질연화증, 패혈증, 괴사성 장염, 수혈 유무, 미숙아 망막증과 관련 없는 수술 유무, 배꼽 동맥카테터 도관술, 무호흡, 아미노필린이나 카페인의 사용 유무, 기계 환기 치료 기간, 입원 기간, 고산소혈증 기간 등 신생아 위험인자로 나누어 환자의 통계학적인 정보를 전자의무기록으로부터 확인하였다. 패혈증은 혈액, 소변, 뇌척수액 검사상 양성으로 확인된 경우로 정의하였다. 뇌실내 출혈은 신생아 분과 전문의에 의해 뇌초음파를 시행 후 Papile 분류에 의한 단계가 결정되었으며 동맥관 열림증의 유무는 소아심장 분과 전문의에 의해 심초음파를 시행하여 확인하였다. 고산소혈증은 동맥혈가스분석을 통해 동맥혈산소분압이 100 mmHg를 초과하는 경우로 정의하였다. 그리고 혈당 관련 요인으로 일일 평균혈당, 일일 최고 혈당, 고혈당증의 지속기간, 인슐린 사용 유무를 조사하고 이들이 미숙아 망막증 발생에 관여하는 중요한 인자인지 그리고 수술 여부에 따라 중증도에도 관여하는지를 조사하였다.

일차적으로 미숙아 망막증 발생과 관련된 임상적 위험요인을 평가하기 위해 Chi-square test, Independent *t*-test, Mann-Whitney test를 이용하여 단일변수분석을 시행하여 두 군 사이의 차이에 대해 통계적 유의성을 평가하였으며, 이후 이를 토대로 독립 위험인자를 평가하기 위해 다중회귀분석을 시행하였다. 통계 분석 방법은 SPSS version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 통해 시행되었으며, *P*값은 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결과

연구 기간에 원광대학교병원 신생아중환자실에 입원한 극소

저체중출생아 185명 중 미숙아 망막증 검사를 시행하지 못하고 사망한 32명과 미숙아 망막증 검사를 시행하였으나 입원 기간 도중 사망한 6명을 제외한 147명의 환아를 대상으로 하였다. 이 중 24명에서 미숙아 망막증이 발생하여 16.3%의 유병률을 보였다. 대상 환아들을 미숙아 망막증이 발생한 군과 발생하지 않은 군으로 나누어 위험요인에 대해 조사하였다.

미숙아 망막증 발생과 관련하여 주산기 위험요인을 조사한 결과 미숙아 망막증이 발생한 군에서 상대적으로 채태 주수, 출생 체중, 5분 아프가 점수 그리고 조기양막파수 여부가 통계적으로 의의를 보였으나 자궁내 성장 지연, 산모의 고혈압, 제왕절개는 통계적으로 의의가 없었다(Table 1). 신생아 위험요인을 조사한 결과에서는 미숙아 망막증이 발생한 군에서 신생아 호흡곤란증후군, 폐표면활성제 사용, 기관지폐형성이상, 동맥관 열림증, 선천 심장병, 뇌실내 출혈, 수혈, 미숙아 망막증과 관련 없는 수술, 무호흡, 아미노필린이나 카페인 사용, 기계 환기 지속기간, 입원 기간 그리고 고산소혈증 기간에서 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 조사되었으나, 공기누출증후군, 뇌실 주위백질연화증, 패혈증, 괴사성 장염, 배꼽 동맥카테터 도관술, 고산소혈증 기간은 수치에 차이가 있었으나 통계적 의의는 없었다(Table 2).

일일 평균혈당은 출생 후 3주간의 기록을 매주로 구분하고 평가하였으며 미숙아 망막증이 발생한 군에서 3주 모두에서 통계적으로 유의하게 높게 조사되었다. 일일 최고 혈당의 비교에서도 매 주마다 미숙아 망막증이 발생한 군에서 통계적으로 유의한 것으로 나타났다. 또한 고혈당증의 지속 기간은 혈당값 125 mg/dL를 초과하는 기간이 미숙아 망막증이 발생하지 않은 군

4.8±5.4일에 비해 미숙아 망막증이 발생한 군에서 10.1±6.5일로 길었으며 통계적으로 유의한 것으로 나타났다($P<0.0001$). 그리고 혈당값 150 mg/dL 이상의 중등도, 200 mg/dL 이상의 중증 고혈당증으로 구분하고 비교 시에도 3.5±4.7일에 비해 8.0±6.4일($P=0.001$), 1.6±2.8일에 비해 4.1±4.5일($P=0.002$)로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 인슐린 사용 여부는 미숙아 망막증이 발생한 군에서 4.2%로 높았으나, 통계적으로 유의하지 않았다(Table 3).

실질적으로 미숙아 망막증 발생과 관련하여 여러 위험인자를 조사하고 또한 중증도에 따라 두 군을 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보였던 항목으로 보정하였을 때 실질적으로 혈당관련 요인들이 독립적인 위험인자인지를 확인하기 위해 다중회귀 분석을 시행하여 평가하였다. 그 결과 125 mg/dL 이상의 경증 고혈당증을 기준하여 분석한 결과 출생 체중(odds ratio [OR] 0.993, 95% confidence interval [CI] 0.98-0.99, $P=0.016$)과 폐표면활성제 사용 여부(OR 0.028, 95% CI 0.002-0.86, $P=0.031$)가 독립적인 위험인자인 것으로 조사되었다. 그러나 혈당 관련 요인들인 고혈당증의 지속기간, 평균혈당값, 최고혈당값

Table 2. Neonatal Risk Factors for Development of ROP in Very Low Birth Weight Infants

	Non-ROP (n=123)	ROP (n=24)	P-value
Respiratory distress	76 (61.8)	21 (87.5)	0.009
Surfactant use	73 (59.3)	20 (83.3)	0.019
Air leak syndrome	5 (4.1)	2 (8.3)	0.404
BPD	31 (25.2)	13 (54.2)	0.006
PDA	20 (16.3)	11 (45.8)	0.003
CHD	24 (19.5)	11 (45.8)	0.009
IVH	35 (28.5)	17 (70.8)	<0.0001
PVL	12 (9.8)	3 (12.5)	0.692
Sepsis	11 (8.9)	4 (16.7)	0.282
NEC	8 (6.5)	2 (8.3)	0.751
Transfusion	75 (61)	22 (91.7)	0.001
Operation	4 (3.3)	4 (16.7)	0.008
UAC	10 (8.1)	4 (16.7)	0.224
Apnea	76 (61.8)	23 (95.8)	<0.0001
Aminophylline use	18.7±23.9	46.2±40.0	<0.0001
Ventilator days	8.1±13.2	32.7±52.5	<0.0001
Admission days	51.3±20.9	83.6±49.1	<0.0001
Hyperoxia days	2.0±2.7	2.4±2.6	0.497

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

Abbreviations: ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PDA, patent ductus arteriosus; CHD, congenital heart disease; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; NEC, necrotizing enterocolitis; UAC, umbilical artery catheterization.

Table 1. Perinatal Risk Factors for Development of ROP in Very Low Birth Weight Infants

	Non-ROP (n=123)	ROP (n=24)	P-value
GA (weeks)	30.5±2.7	27.3±1.5	<0.0001
BW (g)	1,240±219	952±199	<0.0001
Male	65 (52.8)	9 (47.2)	0.167
Apgar score			
1 minute	4.4±1.8	3.8±1.6	0.151
5 minutes	6.7±1.6	6.0±1.3	0.014
IUGR	25 (20.3)	2 (8.3)	0.134
Maternal hypertension	31 (25.2)	2 (8.3)	0.120
PPROMs	31 (25.2)	11 (45.8)	0.048
C-sec	82 (66.7)	18 (75)	0.415

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviations: ROP, retinopathy of prematurity; GA, gestational age; BW, birth weight; IUGR, intrauterine growth retardation; PPRMs, preterm premature rupture of membranes; C-sec, cesarean section.

은 독립적인 위험인자로서는 의의를 보이지 않았다. 혈당의 중증도에 관계하여 차이가 있는가를 보기 위해 중등도와 중증 고

Table 3. Comparison of Glycemic Characteristics between ROP Group and Non-ROP of Prematurity Group in Very Low Birth Weight Infants

	Non-ROP (n=123)	ROP (n=24)	P-value
Mean daily glucose (mg/dL)			
1st week	112.84±42.03	130.59±39.37	0.033
2nd week	130.21±38.70	169.65±52.70	0.003
3rd week	119.85±27.68	140.10±36.30	0.030
Maximum daily glucose (mg/dL)			
1st week	209.57±197.32	265.87±118.24	0.005
2nd week	196.96±90.43	274.22±114.82	0.004
3rd week	185.10±92.70	239.42±125.16	0.033
Days of Hyperglycemia			
>125 mg/dL (mild)	4.8±5.4	10.1±6.5	<0.0001
>150 mg/dL (moderate)	3.5±4.7	8.0±6.4	0.001
>200 mg/dL (severe)	1.6±2.8	4.1±4.5	0.002
Insulin use	2 (1.6)	1 (4.2)	0.421

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviation: ROP, retinopathy of prematurity.

혈당증으로 구분하여 분석한 결과에서도 출생 체중과 폐표면활성제 사용 여부가 독립적인 위험인자인 것으로 조사되었으나, 혈당 관련 요인들인 고혈당증의 지속기간, 평균혈당값, 최고혈당값은 독립적인 위험인자로서의 의의를 보이지 않았다(Table 4).

추가적으로 수술적인 처치가 필요로 하였던 군과 수술적인 처치가 필요 없었던 군으로 구분하고 미숙아 망막증의 중증도와 관련하여 이들 사이에 혈당 관련 요인을 비교하였다. 그 결과 일일 평균혈당값, 일일 최고혈당값, 고혈당증의 지속기간, 인슐린 사용의 빈도 모두에서 중증 미숙아 망막증이 있었던 군이 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 경우는 3주째의 일일 평균혈당값($P=0.028$), 경증과 중등도 이상의 고혈당증의 지속기간($P=0.008$, 0.019), 인슐린 사용의 빈도($P=0.005$)였다(Table 5). 두 군 사이에서 중증 미숙아 망막증 발생과 관련된 독립인자를 확인하기 위해 125 mg/dL 이상의 혈당값을 보인 모든 환자들을 대상으로 다중회귀분석을 시행하였고 혈당 관련 요인들인 고혈당증의 지속기간, 3주째의 일일 평균혈당값이 단일변량분석 상에서는 유의한 의미를 보였지만, 다변량분석 상에서 독립적인 위험인자로서 의의가 없는 것으로 조사되었다(Table 6). 중등도 이상의 고혈당증의 지속기간으로 구분시 독립적인 위험인자

Table 4. Multivariate Analysis for Risk Factors in Development of Retinopathy of Prematurity by Severity of Hyperglycemia in Very Low Birth Weight Infants

	Mild (>125 mg/dL)			Moderate (>150 mg/dL)			Severe (>200 mg/dL)		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
GA	0.618	0.33-1.13	0.122	0.627	0.34-1.14	0.128	0.590	0.32-1.09	0.093
BW	0.993	0.98-0.99	0.016	0.993	0.99-1.00	0.016	0.993	0.99-1.00	0.016
PPROMs	3.238	0.69-15.19	0.136	3.152	0.66-15.00	0.149	3.436	0.70-16.97	0.130
Respiratory distress	3.495	0.16-76.56	0.427	3.252	0.15-72.11	0.456	3.333	0.13-82.25	0.462
Surfactant use	0.028	0.001-0.71	0.031	0.030	0.001-0.71	0.030	0.023	0.001-0.65	0.027
PDA	0.285	0.04-2.01	0.209	0.272	0.04-1.93	0.192	0.196	0.02-1.58	0.126
CHD	3.941	0.59-26.28	0.157	3.755	0.55-25.55	0.176	4.979	0.70-35.33	0.108
Transfusion	1.093	0.11-10.37	0.939	0.930	0.10-8.86	0.950	0.999	0.10-10.46	0.999
Operation	5.821	0.33-102.63	0.229	5.655	0.31-100.18	0.237	7.186	0.37-138.2	0.191
IVH	2.890	0.56-14.91	0.205	2.995	0.66-14.96	0.181	2.755	0.57-13.39	0.209
Apgar score 5min	1.237	0.69-2.20	0.470	1.254	0.70-2.24	0.445	1.202	0.66-2.20	0.549
Ventilator days	0.989	0.93-1.04	0.701	0.991	0.94-1.05	0.755	0.997	0.94-1.06	0.933
Admission days	1.012	0.96-1.06	0.658	1.012	0.96-1.07	0.663	1.016	0.96-1.08	0.599
Aminophylline use	1.018	0.98-1.05	0.304	1.017	0.99-1.05	0.301	1.020	0.99-1.05	0.221
Days of Hyperglycemia	0.991	0.80-1.21	0.928	0.989	0.81-1.22	0.915	0.796	0.58-1.09	0.151
Mean daily glucose	1.011	0.97-1.04	0.510	1.016	0.98-1.06	0.419	1.022	0.99-1.06	0.225
Max. daily glucose	0.996	0.98-1.01	0.420	0.995	0.98-1.01	0.339	0.997	0.99-1.01	0.571

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; GA, gestational age; BW, birth weight; PPROMs, preterm premature rupture of membranes; PDA, patent ductus arteriosus; CHD, congenital heart disease; IVH, intraventricular hemorrhage; Max., maximum.

Table 5. Glycemic Characteristics of Severe Retinopathy of Prematurity defined as requiring any Operation

	No operation (n=139)	Operation (n=8)	P-value
Mean daily glucose (mg/dL)			
1st week	115.00±41.93	129.67±43.41	0.306
2nd week	136.14±42.83	159.54±59.73	0.260
3rd week	121.25±26.11	159.01±54.81	0.028
Maximum daily glucose (mg/dL)			
1st week	209.58±190.59	262.75±116.92	0.122
2nd week	213.16±97.51	242.43±130.22	0.471
3rd week	189.28±89.99	285.43±183.39	0.122
Days of Hyperglycemia			
>125 mg/dL (mild)	5.36±5.70	11.75±6.88	0.008
>150 mg/dL (moderate)	3.94±4.94	9.88±7.51	0.019
>200 mg/dL (severe)	1.88±3.02	5.00±5.78	0.105
Insulin use	1 (0.7)	1 (12.5)	0.005

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Table 6. Multivariate Analysis for Risk Factors in Development of Severe Retinopathy of Prematurity requiring any Operation in Very Low Birth Weight Infants

	OR	95% CI	P-value
GA	1.058	0.58-1.94	0.855
BW	0.995	0.98-1.00	0.114
Apgar score 5 minutes	1.314	0.65-2.66	0.448
Operation	4.066	0.30-55.11	0.292
Ventilator days	1.011	0.97-1.06	0.610
Admission days	0.999	0.95-1.05	0.960
Insulin use	7.516	0.28-204.20	0.231
Days of Hypoglycemia	1.088	0.80-1.48	0.586
Days of Hyperglycemia (>125 mg/dL)	1.024	0.81-1.29	0.840
3rd week mean glucose	1.038	0.97-1.10	0.207

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; GA, gestational age; BW, birth weight.

로 조사된 항목은 없었다.

고찰

미숙아 망막증의 독립적인 위험요인으로는 낮은 출생 체중, 낮은 재태 주수, 1주일 이상 지속되는 기계 환기, 폐표면활성제 사용, 고용량의 수혈, 관련 질병의 중증도, 낮은 칼로리 섭취, 고혈당증, 인슐린 치료 등이 보고되어 있고,⁷⁻¹⁴ 폐혈증, 뇌실내 출

혈, 기관지폐형성이상, 진균 감염, Erythropoietin의 조기 투여 등이 가능한 위험요인으로 알려져 있으며,^{7-14,22} 저자들의 연구에서는 주산기 위험요인으로는 재태 주수, 출생 체중, 5분 아프가 점수, 조기양막파수가 유의한 것으로 나타났고, 신생아 위험요인으로는 신생아 호흡곤란증후군, 폐표면활성제 사용 여부, 기관지폐형성이상, 선천 심장병, 뇌실내 출혈, 수혈 유무, 수술 유무, 무호흡, 기계 환기 기간, 입원 기간이 유의한 것으로 조사되었으며, 혈당 관련 요인들 중에서는 출생 후 3주간의 평균혈당값 및 최고혈당값과 고혈당증 지속기간이 관련된 것으로 조사되었다. 이 중에서 독립적인 위험인자로 확인된 것은 출생 체중과 폐표면활성제 사용 여부였으며 혈당 관련 요인들은 모두 의미가 없는 것으로 조사되었다.

신생아에서 고혈당증의 정의는 확실히 정해져 있지는 않으나 주로 전혈혈당값이 125 mg/dL를 초과하거나 혈장혈당값이 150 mg/dL를 초과하는 것으로 정의된다. 한 보고에서는 전혈혈당값을 기준으로 미숙아에서는 150 mg/dL를 초과하는 것으로, 만삭아에서는 125 mg/dL를 초과하는 것으로 정의하기도 한다.²³ 하지만 신생아들 특히, 정맥을 통한 포도당 주입을 필요로 하는 극소저체중출생아에서는 빈번하게 고혈당증이 나타나기 때문에 200 mg/dL를 초과하는 경우에 의미가 있는 것으로 생각하여 추가적인 조치를 취하게 된다.¹⁹ 본 연구에서는 고혈당증의 지속기간을 측정하는데 있어 혈당값 125, 150, 200 mg/dL를 각각 기준으로 하여 조사 분석하였다.

대부분의 신생아중환자실은 극소저체중출생아의 혈당 관리에 있어 현장 전혈혈당검사 도구에 의존한다. 현장 혈당검사는 적혈구 용적률에 민감하기 때문에 적혈구 증가증이 있는 환자에서 실제보다 낮은 혈당값이 측정될 수 있다.²⁴ 이 때문에 실제 고혈당증의 발생률과는 차이를 보일 수 있다. 따라서 현장혈당검사를 통한 고혈당증의 확인은 반드시 필요하다. 또한 고혈당증과 관련하여 고혈당증의 정의, 혈당검사의 방법, 연구대상 선정, 연구 기간, 총정맥영양 투여 방법, 경구 영양방법 등이 각 기관마다 차이가 심하기 때문에 연구 결과를 통합하여 해석하기에 어려운 점에 대해서 인지할 필요가 있다.

고혈당증은 다양한 방법에 의해 미숙아 망막증의 위험요인인지가 연구되어 왔다. 고혈당 상태의 쥐 혈관사이세포(rat mesangial cell)에서 VEGF 단백질의 발현이 증가한다는 점이 신생 혈관증식(neovascularization)을 통해 발생하는 미숙아 망막증과 고혈당증의 관계를 이해하는데 도움이 되고 있다.²⁵ 또한 미숙아에서 인슐린 유사 성장인자-1 (insulin-like growth factor I, IGF-1)이 낮은 상태로 출생하는 것과 관련되어 있다. IGF-1은 인슐린 저항성에 대응하는 것으로 알려져 있는데, 출산 전 자궁 내에서 분비되기 때문에 만삭아와 비교하였을 때 미숙아에

서 그 농도가 낮아 인슐린 저항성이 높아지면서 이를 반영하는 임상 증상으로써 고혈당증이 나타나는 것으로 생각된다.²⁶ Garg 등¹⁸은 흡입산소농도(FiO_2), 비타민 E 공급이 관련 요인으로 확인되어 이들로 조정하였을 때 일일 평균혈당이 높을수록 미숙아 망막증 발생률이 10% 증가하는 것으로 보고하였으며, Ahmadpour-Kacho 등²¹은 재태 주수, 출생 체중, 수혈, 산소분압이 관련 요인으로 확인되어 이들로 조정하였을 때 미숙아 망막증 발생률이 고혈당증의 지속기간이 길수록 7%, 일일 평균혈당이 높을수록 3% 위험도가 증가하는 것으로 보고되었다. Mohsen 등¹¹은 산소 투여의 기간, 호흡 보조의 기간, 재태 주수, 출생 체중, 모유수유가 관련 요인으로 보고되었으며 이로 조정하였을 때 미숙아 망막증 발생률이 77% 증가하는 것으로 보고하였다. Mohamed 등²⁰은 재태 주수, 기계 환기 치료 기간으로 조정하였을 때 고혈당증의 지속기간이 독립적인 위험인자라고 보고하였다. 그리고 Bozdog 등¹⁷은 출생 체중, 산소 투여, 신생아 호흡부전이 위험요인으로 확인되었으며 이로 조정하였을 때 고혈당증의 지속기간이 길수록 3.26배 증가하는 것으로 보고되었다. 본 연구에서도 미숙아 망막증 발생의 관련 요인으로 조사된 재태 주수, 출생 체중, 조기양막파수, 호흡부전, 폐표면활성제 사용 등 여러 요인들을 보정하고 혈당 관련 요인들을 비교하였으며 일일 평균혈당, 일일 최고혈당, 고혈당증의 지속기간에 차이를 보이는 하였으나 독립적인 위험인자로서의 의의는 없었다. 이는 대상 환자가 적어 이런 결과가 나왔을 것으로 유추해 볼 수 있어 차후 대상 환아를 확대하고 다시 검토해볼 필요가 있으리라 본다.

인슐린 사용이 미숙아 망막증의 발생의 독립인자로 보고된 연구가 있으며, Poulaki 등²⁷은 급성 인슐린 치료가 VEGF와 hypoxia-inducible factor-1 α 의 증가를 통해 혈액-망막 장벽의 파괴를 일으켜 당뇨병 망막병증을 악화시킨다고 밝히고 있다. 그러나 본 연구에서는 인슐린의 사용은 통계적인 유의성을 보이지 않았다. 이는 이번 연구가 진행된 본원에서는 인슐린의 사용을 신중하게 고려하여 혈당값이 200 mg/dL을 초과하는 경우 포도당 수액의 농도를 낮추는 것으로 대부분 조절되었기 때문에 인슐린을 사용한 횟수가 적었으며 인슐린을 사용한 경우가 185명 중 13건이었으나 그중 10명이 사망하여 제외되어 절대적인 환자 수가 적어 의미를 보이지 않은 것으로 생각된다.

본 연구에서 독립적으로 출생 체중이 낮거나 폐표면활성제 사용을 하지 않은 경우에 미숙아 망막증 발생 가능성이 높은 것으로 밝혀졌다. 다른 연구에서도 마찬가지로 미숙아 망막증이 발생한 군에서 출생 체중이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 밝혀졌다.¹⁰⁻¹² 이와 대조적으로 Allegaert 등²⁸, Ertl 등²⁹의 연구에서는 출생 체중과 미숙아 망막증의 발생 사이에는 관련이 없

고 재태 주수가 중요한 인자인 것으로 확인되었다. 또한 폐표면활성제 사용과 관련하여 Seiberth와 Linderkamp¹²의 연구에서 폐표면활성제 사용 유무가 통계적 유의성을 보였으나 다변량분석 결과 독립적인 위험인자로 확인되지는 않았다. 폐표면활성제는 미성숙한 조산아에서 환기에 도움을 주기 때문에 기계적인 환기의 기간 및 산소농도를 줄일 수 있기 때문에 산소가 망막에 미치는 부정적인 영향을 줄이는 것으로 생각된다.³⁰ 그리고 Mohamed 등²⁰의 연구에 의하면 stage 3 이상의 미숙아 망막증과 관련된 요인으로 출생 체중, 기계 환기 지속기간, 뇌실내 출혈이 있는 것으로 나타났으나 본 연구에서는 미숙아 망막증 수술 여부를 구분하여 분석한 결과 독립적으로 관련된 요인이 없는 것으로 확인되었다.

결론적으로 극소저체중출생아에서 미숙아 망막증 발생에 고혈당증이 관련 있는가를 조사한 바, 고혈당증의 지속기간, 출생 후 3주간의 평균혈당 그리고 최고혈당이 관련 요인으로 나타났으나, 독립적인 위험인자로서는 의미가 없었다.

감사의 글

본 논문은 2016년도 원광대학교 교내 지원에 의해 연구되었으며, 본 연구 제안서는 원광대학교병원 기관윤리위원(IRB)에서 승인되었다.

References

- 1) Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micropremie. Clin Perinatol 2000;27:1-22.
- 2) Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2006;26:730-6.
- 3) Alexandrou G, Skiöld B, Karlén J, Tessma MK, Norman M, Adén U, et al. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. Pediatrics 2010;125:e584-91.
- 4) Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL, Gong AK. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. J Perinatol 2006;26:737-41.
- 5) Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, Segnestam K, Boguszewski M, de Lacerda L, et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3413-6.
- 6) Liu PM, Fang PC, Huang CB, Kou HK, Chung MY, Yang YH, et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600 g. Am J Perinatol 2005;22:115-20.
- 7) Chavez-Valdez R, McGowan J, Cannon E, Lehmann CU. Contribution of early glycemic status in the development of severe retinopathy of

- prematurity in a cohort of ELBW infants. *J Perinatol* 2011;31:749-56.
- 8) Hagadorn JL, Richardson DK, Schmid CH, Cole CH. Cumulative illness severity and progression from moderate to severe retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2007;27:502-9.
 - 9) Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, Stawarz M, Niemeyer J, Grunkemeier G. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2011;31:251-7.
 - 10) Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Moshfeghi DM. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 2009;148:451-8.
 - 11) Mohsen L, Abou-Alam M, El-Dib M, Labib M, Elsada M, Aly H. A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2014;34:453-7.
 - 12) Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214:131-5.
 - 13) Stoltz Sjöström E, Lundgren P, Öhlund I, Holmström G, Hellström A, Domellöf M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F108-13.
 - 14) Ying GS, Quinn GE, Wade KC, Repka MX, Baumritter A, Daniel E, et al. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:304-11.
 - 15) Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and the eye: biochemical mechanisms of action and implications for novel therapies. *Ophthalmic Res* 1997;29:354-62.
 - 16) Clermont AC, Bursell SE. Retinal blood flow in diabetes. *Microcirculation* 2007;14:49-61.
 - 17) Bozdog S, Oguz SS, Gokmen T, Tunay Z, Tok L, Uras N, et al. Serum fructosamine and retinopathy of prematurity. *Indian J Pediatr* 2011;78:1503-9.
 - 18) Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2003;23:186-94.
 - 19) Louik C, Mitchell AA, Epstein MF, Shapiro S. Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10% dextrose infusion. *Am J Dis Child* 1985;139:783-6.
 - 20) Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *BMC Pediatr* 2013;13:78.
 - 21) Ahmadpour-Kacho M, Motlagh AJ, Rasoulinejad SA, Jahangir T, Bijani A, Pasha YZ. Correlation between hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *Pediatr Int* 2014;56:726-30.
 - 22) Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *J Perinatol* 2008;28:61-6.
 - 23) Pati NK, Maheshwari R, Pati NK, Salhan RN. Transient neonatal hyperglycemia. *Indian Pediatr* 2001;38:898-901.
 - 24) Schlebusch H, Niesen M, Sorger M, Paffenholz I, Fahnenstich H. Blood glucose determinations in newborns: four instruments compared. *Pediatr Pathol Lab Med* 1998;18:41-8.
 - 25) Kim NH, Jung HH, Cha DR, Choi DS. Expression of vascular endothelial growth factor in response to high glucose in rat mesangial cells. *J Endocrinol* 2000;165:617-24.
 - 26) Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013;382:1445-57.
 - 27) Poulaki V, Qin W, Jousen AM, Hurlbut P, Wiegand SJ, Rudge J, et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF. *J Clin Invest* 2002;109:805-15.
 - 28) Allegaert K, Casteels I, Cossey V, Devlieger H. Retinopathy of prematurity: any difference in risk factors between a high and low risk population? *Eur J Ophthalmol* 2003;13:784-8.
 - 29) Ertl T, Gyarmati J, Gaál V, Szabó I. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate* 2006;89:56-9.
 - 30) Repka MX, Hardy RJ, Phelps DL, Summers CG. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1993;111:618-20.