

임신 중 포도당 대사의 변화

구보경

서울대학교 의과대학 보라매병원 내과

Glucose Metabolism in Pregnant Women with Normal Glucose Tolerance

Bo Kyung Koo

Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Insulin resistance increases from conception into late pregnancy in women with normal glucose tolerance as well as women with gestational diabetes. Increasing insulin resistance during pregnancy permits adequate supply of glucose from the maternal side to the fetus. Understanding normal physiologic changes in glucose metabolism would help understand the pathophysiology of gestational diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes, gestational; Hyperglycemia; Insulin resistance

서론

임신 기간 중 산모의 인슐린저항성은 지속적으로 증가한다[1]. 임신 중의 인슐린저항성 증가는, 산모 체내의 당 이용을 억제하여 태아로의 당의 이행이 효과적으로 되기 위한 생리적인 변화이다[2]. 산모의 인슐린저항성 정도는 태아로 전달되는 당의 양과 밀접히 관련되므로[1], 임신 주수가 늘

수록 산모의 인슐린저항성은 증가한다. 임신 초기 인슐린감수성(sensitivity) 변화는 개인차가 있고 임신 전의 인슐린저항성 정도에 따라 결정되지만, 정상 내당능을 보이는 산모의 경우에도 인슐린저항성은 임신 후기로 갈수록 증가하여[3] 임신 전보다 약 33~78% 정도 증가한다고 보고되어 있다[4,5]. 증가된 인슐린저항성은 산모에서 태아로의 당 운반을 효과적으로 이뤄지게 하지만, 임신 중 식후 혈당 상

Corresponding author: Bo Kyung Koo

Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea,

E-mail: bokyungkoomd@gmail.com

Received: Apr. 10, 2020; Accepted: Apr. 20, 2020

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 the original work is properly cited.

Copyright © 2020 Korean Diabetes Association

승의 주된 원인이 된다.

임신 기간 중 혈당 변화

정상 임신 기간 중 혈당 변화는, 공복 혈당의 경우 임신 8 주부터 감소하기 시작하여 12주 때 가장 낮은 반면, 식후 혈당은 지속적으로 상승하는 경향을 보인다[6,7]. 이는 임신 기간 중 인슐린감수성과 인슐린 분비능 변화의 결과이다.

가장 중요한 인체 내 당 생산(endogenous glucose production) 기관은 간으로, 간의 당 생산은 글리코겐 분해(glycogenolysis)와 당신생(gluconeogenesis)을 통해 이뤄지는데, 이는 주로 인슐린에 의해 억제된다. 임신 중에는 인슐린저항성으로 인해 공복 상태의 인슐린 농도가 높음에도 불구하고 간의 당 생산이 증가하여[3,8], 정상 산모의 경우, 임신 34주 이후는 임신 전에 비해 30% 정도 증가한다[3].

공복 상태에서 당 합성과 당 소모가 평형을 이루면 혈당은 약 90 mg/dL 정도를 유지하게 된다. 임신 중에는 간의 당 생산이 증가함에도 불구하고[3,8] 대개 공복 혈당은 감소하는데[4,5], 이는 임신 중 혈액량이 증가하면서 희석되는 효과[5], 신장으로 제거되는 당의 증가(renal clearance) [9], 태아-태반 당 소모 증가[5], 기초대사율의 증가[10,11]

등이 그 원인으로 생각된다.

임신 28~36주의 정상 산모의 연속측정 혈당을 메타분석해 보면, 아침 공복 혈당은 76.3 ± 11.4 mg/dL, 아침 식후 혈당은, 1시간 후, 2시간 후 각각 112.2 ± 17.2 mg/dL, 102.2 ± 12.1 mg/dL였다(Fig. 1A) [12]. 이런 혈당의 변동은 정상 산모에서도 비만 여부에 따라 차이가 있었는데(Fig. 1B), 임신 30주 정상 산모에서 공복 혈당도 비만한 산모에서 높았고(90.3 ± 19 mg/dL vs. 81.2 ± 14.0 mg/dL), 식후 최고 혈당(peak glucose)도 비만한 산모에서 높았다(117.6 ± 8 mg/dL vs. 106.2 ± 16 mg/dL) [13]. 또한 식사 후 최고 혈당에 이르는 시간도 차이가 있었는데, 비만한 산모에서 88.0분으로, 비만하지 않은 산모(71.4분)에 비해 유의하게 길었다[13].

임신 중 인슐린감수성의 변화

정상 산모에서도 임신 기간 중 산모의 인슐린감수성은 지속적으로 감소하지만[1], 인슐린감수성 변화를 임신 주수별로 확인하는 것은 쉽지 않다. 제1형 당뇨병 산모의 임신 중 인슐린 요구량 변동을 보면, 임신 중 인슐린감수성의 변화를 간접적으로 확인할 수 있는데, 임신 11~16주에는 임신

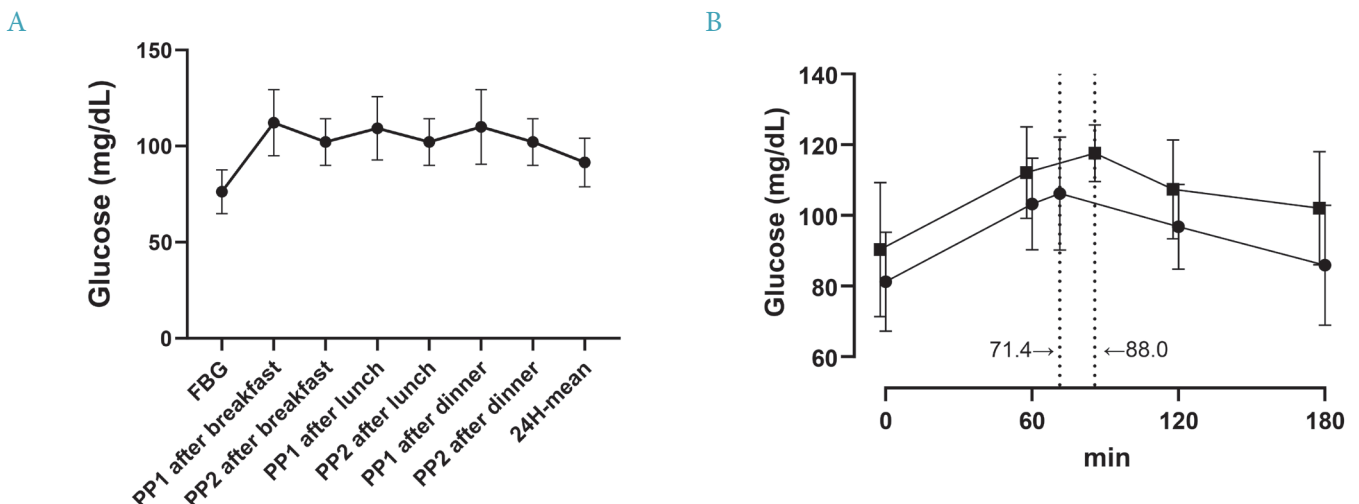


Fig. 1. Interstitial glucose level monitored by continuous glucose monitoring system during pregnancy. (A) Diurnal glucose level of women at 28~36 weeks' of gestation. (B) Maternal glucose level after meal according to the presence (■) or absence (●) of obesity at 30 weeks' of gestation.

전에 비해 인슐린 요구량이 약 -1%에서 -4% 정도 감소한다[14]. 이후 임신 20주부터 36주까지는 지속적으로 인슐린 요구량이 증가하는데, 임신 33~36주에는 임신 전에 비해 약 70% 정도 인슐린 요구량 증가가 있다[14].

정상 산모에서 고인슐린 정상 혈당 클램프(hyperinsulinemic euglycemic clamp)로 측정된 인슐린감수성 변화 연구 결과도 위와 비슷한데, 임신 12~14주 경은 임신 전과 인슐린감수성에 차이가 없으나, 임신 34주 이후에는 임신 전의 50~60% 정도로 인슐린감수성이 감소한다[3]. 또한 Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance로 확인한 인슐린저항성의 경우, 정상 산모에서 임신 14주에 비해 임신 28주 경, 30% 이상 증가한다[15]. 임신성 당뇨병 산모의 경우, 임신 전부터 정상 산모에 비해 인슐린감수성은 감소해 있고[3], 임신 주수가 늘어남에 따라 인슐린감수성이 지속적으로 감소하지만, 일반적으로 정상 산모에 비해 임신기간 중 감소 폭이 크지 않다고 알려져 있다[3,15].

임신 중에는 간뿐만 아니라 근육 및 지방세포의 인슐린 감수성도 감소하기 때문에[16,17], 인슐린에 의해 매개되는 근육, 지방세포의 당 축적(disposal)은 임신 기간 중 약 50% 감소한다[17]. 이는 인슐린수용체 이후의 신호전달과 관련되는데, 직접적으로는 인슐린수용체기질(insulin receptor substrate 1, IRS-1)의 티로신(tyrosine)기의 인산화 감소가 원인으로[18], 정상 산모의 경우에는 출산 후 회복된다[18]. 인슐린수용체 신호전달의 감소 기전은 확실히 규명되지는 않았으나, 임신 중 모체에서 분비되는 호르몬과 시토카인(cytokine)으로 일부를 설명하고 있다. 모체의 인슐린저항성을 높인다고 생각되는 인자로는 human placental lactogen (hPL), human placental growth hormone (hPGH), human chorionic gonadotropin (hCG), 코티솔(cortisol), 프로게스테론(progesterone), 프로락틴(prolactin), 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor- α [TNF- α]) [19,20], 자유지방산(free fatty acid) [21] 등이다.

태반은 정상 산모의 인슐린저항성 증가에 매우 중요한 역할을 할 것으로 생각되며, 출산 직후 당 대사가 급속히 정상

화되는 것은 그 간접적인 증거일 수 있다. 그러나 아직은 분자적인 기전이 잘 알려져 있지 않다. 또한 태반의 여러 호르몬(hPL, hPGH 등)은 기전 상 인슐린감수성을 감소시킬 수 있지만, 실제로 산모에서 태반 호르몬 농도와 인슐린저항성 사이에 뚜렷한 상관성은 없다고 알려져 있다[19]. 이는 태반 호르몬 외 다른 기전이 존재함을 시사하며, 지방세포 및 태반에서 분비되는 각종 시토카인과 아디포카인도 임신 중 인슐린저항성 증가에 기여할 것으로 생각된다. 특히 TNF- α 는 임신 중 IRS-1의 세린(serine)기를 인산화함으로써 인슐린 신호전달을 감소시킬 수 있다[19,22]. 이외 엑소좀(exosome) [23], 장내세균총[24]의 역할이 대두되고 있으나, 더 연구가 필요하다.

임신 중 인슐린 분비의 변화

인슐린 분비는 임신 기간 중 공복 상태와 식후 모두에서 증가하는데, 임신 후기의 인슐린 하루 평균 분비량은 임신 전의 2배에 가깝다[25]. 임신 기간 중 증가하는 인슐린저항성을 극복하고자 하는 반응으로 생각되고 있다. 동물모델에서 임신 기간 동안 모체의 체도 크기가 증가하고 인슐린 분비가 증가함을 확인되었다[26].

공복 상태의 인슐린 농도는 임신 전 기간 동안 증가한 상태로 유지된다[27,28]. 기저 인슐린과 기저 C-peptide를 측정해 보면, 임신 초는 임신 전과 유의한 차이가 없지만, 임신 후반으로 갈수록 증가하여, 30주 이후, 임신 전에 비해, 약 65% 기저 인슐린 분비 증가가 보고되었다[29]. 이런 증가 양상은 정상 산모와 임신성 당뇨병 산모에서 차이는 없으나[29], 증가 폭은 임신성 당뇨병 산모에서 정상 산모보다 크다[3].

경구당부하 후 1기(1st phase; 당부하 후 0~5분), 2기(2nd phase; 당부하 후 5~60분)의 식후 인슐린 분비도 임신 주수가 증가할수록 증가한다[3]. 그러나 임신 주수에 따른 인슐린 분비량의 증가 폭은 서구인에 비해 동양인에서 적고[15] 임신성 당뇨병 산모에서 정상 산모에 비해 적다[15].

결론

임신 중 정상 포도당 대사의 변화를 이해하는 것은, 임신성 당뇨병의 발병 원인을 이해하는 데 도움이 된다. 임신성 당뇨병도 다른 당뇨병과 같이 인슐린저항성과 인슐린 분비능의 장애가 모두 문제가 된다. 임신 시의 인슐린저항성은 앞서 기술한 임신 중 유발되는 생리적인 인슐린저항성 외에, 임신 전 개인이 가지고 있는 소인에 따른 인슐린저항성이 더해지게 되는데, 임신성 당뇨병 산모의 경우, 임신 전부터 인슐린저항성이 높다[8]. 임신성 당뇨병 산모의 경우도 임신 기간 중 인슐린 분비량이 증가하지만[30], 정상 내당능의 산모에 비교했을 때, 증가된 인슐린저항성 정도에 비해 인슐린 분비능이 낮다[3,5,30]. 즉, 베타세포의 상대적인 기능 저하로 인해, 임신 중 생리적으로 증가하는 인슐린저항성 및 이에 더해진 임신 전의 만성적인 인슐린저항성을 극복하지 못할 때 내당능 장애가 발생한다고 정리할 수 있다.

REFERENCES

- Hay WW Jr. Placental-fetal glucose exchange and fetal glucose metabolism. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006;117:321-39; discussion 339-40.
- Sivan E, Homko CJ, Chen X, Reece EA, Boden G. Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. *Diabetes* 1999;48:834-8.
- Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:903-16.
- Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(6 Pt 1):1667-72.
- Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:938-48.
- Lind T, Billewicz WZ, Brown G. A serial study of changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973;80:1033-9.
- Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, Aarons J, Conley M, Park E, Lee YJ, Holmes L, Simpson JL, Metzger B. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism* 1998;47:1140-4.
- Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993;264(1 Pt 1):E60-7.
- Lind T. Metabolic changes in pregnancy relevant to diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1979;55:353-7.
- Butte NF, Hopkinson JM, Mehta N, Moon JK, Smith EO. Adjustments in energy expenditure and substrate utilization during late pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 1999;69:299-307.
- van Raaij JM, Schonk CM, Vermaat-Miedema SH, Peek ME, Hautvast JG. Body fat mass and basal metabolic rate in Dutch women before, during, and after pregnancy: a reappraisal of energy cost of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1989;49:765-72.
- Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011;34:1660-8.
- Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:949-53.
- Skajaa GØ, Fuglsang J, Kampmann U, Ovesen PG. Parity

- increases insulin requirements in pregnant women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2302-8.
15. Mørkrid K, Jenum AK, Sletner L, Vårdal MH, Waage CW, Nakstad B, Vangen S, Birkeland KI. Failure to increase insulin secretory capacity during pregnancy-induced insulin resistance is associated with ethnicity and gestational diabetes. *Eur J Endocrinol* 2012;167:579-88.
16. Barbour LA, Mizanoor Rahman S, Gurevich I, Leitner JW, Fischer SJ, Roper MD, Knotts TA, Vo Y, McCurdy CE, Yakar S, Leroith D, Kahn CR, Cantley LC, Friedman JE, Draznin B. Increased P85alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess. *J Biol Chem* 2005;280:37489-94.
17. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S112-9.
18. Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, Presley L, Shao J, Friedman JE, Catalano PM. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4678-84.
19. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51:2207-13.
20. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: an updated overview. *J Diabetes Res* 2019;2019:5320156.
21. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 2010;140:365-71.
22. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med* 2014;31:273-81.
23. Jayabalan N, Nair S, Nuzhat Z, Rice GE, Zuñiga FA, Sobrevia L, Leiva A, Sanhueza C, Gutiérrez JA, Lappas M, Freeman DJ, Salomon C. Cross talk between adipose tissue and placenta in obese and gestational diabetes mellitus pregnancies via exosomes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:239.
24. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, Gonzalez A, Werner JJ, Angenent LT, Knight R, Bäckhed F, Isolauri E, Salminen S, Ley RE. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012;150:470-80.
25. Lesser KB, Carpenter MW. Metabolic changes associated with normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Semin Perinatol* 1994;18:399-406.
26. Hellman B. The islets of Langerhans in the rat during pregnancy and lactation, with special reference to the changes in the B/A cell ratio. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1960;39:331-42.
27. Spellacy WN, Goetz FC. Plasma insulin in normal late pregnancy. *N Engl J Med* 1963;268:988-91.
28. Cousins L. Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:39-43.
29. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Longitudinal changes in pancreatic beta-cell function and metabolic clearance rate of insulin in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998;21:403-8.
30. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:568-73.