임신과 비만으로 하루 인슐린 요구량이 1,000단위까지 증가한 제2형 당뇨병 산모

주상현, 김지민, 정경혜, 김현진, 구본정*

충남대학교 의과대학 내과학교실

An Obese Pregnant Woman with Type 2 Diabetes Whose One-Day Insulin Requirements Were 1,000 IU

Sang Hyun Ju, Ji Min Kim, Kyong Hye Joung, Hyun Jin Kim, Bon Jeong Ku*

Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Insulin resistance in patients with diabetes mellitus may be aggravated by various causes, including infection, obesity, and medications known to affect insulin sensitivity. During pregnancy, insulin resistance can be the result of hormones secreted by the placenta. Blood glucose control during pregnancy is important in preventing obstetric complications including miscarriage, congenital malformations, and macrosomia. We report a case of severe insulin resistance in an obese diabetic pregnant woman whose one-day insulin requirements were up to 1,000 IU.

Key words: Insulin resistance, Obesity, Pregnancy, Type 2 diabetes

서론

인슐린 저항성(Insulin resistance)은 혈중 인슐린에 대한 표적세포의 반응이 정상보다 감소되어 있는 상태를 말하며 정상 혈당을 유지하는데 필요한 외부의 인슐린이 일일 200단위를 초과할 경우 심한 인슐린 저항성(Severe insulin resistance)으로 정의한다.¹ 당뇨병 환자에서 인슐린 저항성 악화의 원인은 비만, 감염, 임신, 약제사용이 가장 흔하다.

당뇨병 환자(Pre-existing diabetes)의 임신은 임신성 당뇨병(Gestational diabetes)과는 구별되는 개념이며 2011년 통계에 따르면 총 458,265 출산 중 당뇨병을 이미 진단받은 산모가 63,298건, 임신성 당뇨병 산모의 분만은 35,690건으로 이미 당뇨병을 진단받은 산모의 출산이 더 많았다.^{2,3} 임신 중 인슐린 저항성 악화의 원인은 사람태반락토겐(Human placental lactogen) 및 사람태반성장호르몬(Human placental growth hormone)의 분비, 아디포넥틴(Adiponectin)의 감

소, 종양괴사인자알파(Tumor necrosis factor- α)의 증가 때문으로 알려져 있다.¹

임신성 당뇨병은 산모에게는 전자간증, 조기양막파수, 제왕절개, 조기산통의 위험이 증가하며 태아에게는 거대아(macrosomia) 혹은 부당 중량아(large for gestational age, LGA)의 가능성이 높아지기 때문에 조기진단과 치료가 중요하다.⁴ 피마 인디언(Pima Indian)을 대상으로 한 관찰연구 결과 임신 중 당뇨병과 자손의 비만이 밀접한 연관 관계가 있으며 자손의 인슐린 저항성에도 영향을 주는 것으로 보인다.^{5,6} 뿐만 아니라 당뇨병 환자의 임신은 임신성 당뇨병 보다 선천성 기형과 더 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.⁷ 이러한 합병증을 줄이기 위해 임신 중 당뇨병 환자의 혈당조절이 중요하다.⁸

비만한 산모는 그렇지 않은 산모보다 인슐린 민감도가 떨어지며 임신 중 인슐린 저항성 악화의 부가적인 원인으로 작용할 수 있다.⁹

저자들은 심한 인슐린 저항성으로 고용량의 인슐린 치료가 필요했던 산모의 증례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

주소: 임신 38주의 35세 산모가 혈당조절 후 제왕절개술을 위해 입원하였다.

현병력: 2006년도에 제2형 당뇨병을 진단받고 경구혈당강하제로 혈당조절을 시작하였으며 2010년도 첫아이 분만 후에는 혈당이 높아 서 인슐린치료를 유지하였다. 당시 혈당조절을 위해 본원 내분비대사 내과에 의뢰된 후 정기적으로 외래방문 중이었다. 첫아이 임신 중에는 하루 총 인슐린 사용량이 80단위를 초과하지 않았으며 전자간증으로 임신 36주에 제왕절개술을 통해 3,490 g의 남아를 출산하였다. 이번 임신 직전 외래에서 Novomix 30 flexpen® (insulin aspart protamine/insulin aspart 70%/30%) 아침식전, 저녁식전 각각 60단위와 메트포르민 1,000 mg 2T로 혈당조절 중이었다. 당시 당화혈색소는 8.9% 였고 산모의 키 164.7 cm, 체중 89 kg, 신체질량지수 32.69 kg/m² 으로 2단계 비만에 해당하였다.

임신 4주에 내분비대사내과 외래 방문하여 경구혈당강하제는 중단하고 경피다회주입법(Multiple subcutaneous insulin injection, MSII)으로 인슐린 치료방법을 변경하였다. 임신 중 사용한 인슐린은 모두 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 임부 투여 안전성 B등급에 속하였다. 지속형 인슐린으로 Levemir flexpen® (insulin detemir) 을 48단위 사용하였고, 매식전 속효성 인슐린은 Novorapid flexpen® (insulin aspart)을 18단위로 시작하였다. 임신 12주에 시행한 당화혈색소 결과는 8.3%이었으며 혈당조절을 위해 매일 내분비대사내과 외래에 방문하였고 자가혈당측정 결과에 따라 인슐린 용량을 증량하였다. 임신 28주에는 지속형 인슐린 120단위, 매식전 속효성 인슐린 100단위로 하루 총 인슐린사용량이 420단위까지 증가하였다. 자가혈당측정결과 공복혈당 100, 식후 2시간혈당은 130 정도로 조절되었다. 임신 28주의 체중은 임신전보다 10 kg 증가하여 99 kg 이었다. 임신 38주 1일에 혈당조절 후 제왕절개술을 위해 입원하였다.

내과적 과거력: 당뇨병, 고혈압

수술력: 2010년 양안 유리체출혈에 대한 양안 유리체절제술. 2011년 3월 좌측 다섯번째 발가락의 열탕화상에 대해 부분충피부이식

산과적 과거력: 임신 4회, 조산 1회, 유산 2회, 생존아 1명

가족력: 부모 모두 당뇨병과 고혈압을 진단받았다.

진찰소견: 체중은 110.4 kg으로 임신전보다 21.4 kg 증가하였고 신체질량지수 40.70 kg/m²이었다. 혈압 145/70 mmHg, 맥박수 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.9°C 였다. 중심성 비만, 월상안 (moon face), 하복부 자색 선조, 다모증 등 쿠싱 증후군을 의심할 만한 진찰 소견이 없었으며 말단비대증에 특징적인 손발의 커짐, 얼굴형태의 변화, 시야장애도 호소하지 않았다.

검사소견: 말초혈액 전체혈구계산 결과 백혈구 16,200 /mm³, 혈색

Table 1. Initial laboratory findings

CBC	White blood cells	16,200/ μ L
	Red blood cells	3,680/ μ L
	Hemoglobin	11.9 g/dL
	Hematocrit	32.5%
	Platelet	343×10^3 / μ L
	Segmented neutrophils (%)	78.3%
	Lymphocyte (%)	11.9%
	HbA1c	6.8%
Chemistry	Total protein/Albumin	5.6/2.7 mg/dL
	Glucose	154 mg/dL
	AST/ALT	26/13 U/L
	Total bilirubin	0.28 mg/dL
	Urea/Creatinine	9.3/0.83 mg/dL
	Na/K/Cl	138/4.3/107 mEq/L
Lipid profile	Total cholesterol	272 mg/dL
	Triglyceride	428 mg/dL
	HDL-C	55 mg/dL
	LDL-C	163 mg/dL
Urinalysis	SG	1.013
	pH	7.0
	Protein	-
	Glucose	2+
	Ketone	-
	Nitrate	-
	Leukocyte	-
	Red blood cells	0-2 /HPF
	White blood cells	0-2 /HPF

CBC, complete blood count; HbA1c, hemoglobin A1c; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SG, specific gravity; HPF, high power field.

소 11.9 g/dL, 혈소판 343,000 /mm³이었고 당화혈색소는 6.8% 로 측정되었다. 금식 중 지질검사 결과 중성지방은 428 mg/dL, 총콜레스테롤 272 mg/dL, 저밀도지질단백질 163 mg/dL, 고밀도지질단백질 55 mg/dL 이었다. 요검사 결과 비중 1.013, pH 7.0이었으며 요단백 및 케톤은 음성이었고 요중 포도당 2+이었다(Table 1). 일회뇨 알부민-크레아티닌 비율은 104.9 mg/g 으로 측정되었다. HOMA-IR은 출산일 3.06 (fasting plasma glucose 161 mg/dL, fasting insulin 20.12 μ U/mL, fasting C-peptide 1.16 pmol/mL)이었다.^{10,11}

산전진찰 결과 태아예측체중은 4,259 gram으로 태아 표준체중의 90%을 초과하여 부당 중량아로 예상되었고 태아는 둔위(breech position)로 있었다. 양수지수는 2.64 cm으로 양수과소(Oligohydramnios) 상태였다.

입원경과: 입원일인 임신 38주 1일에 지속형 인슐린 250단위, 매식전 속효성 인슐린 250단위로 일일 총 인슐린 사용량이 1,000단위에 도달하였다. 산모는 입원 다음날에 정규 제왕절개술을 받았다. 금식 중 포도당-인슐린-포타슘 수액(GIK fluid)을 정맥주사 하였고 혈당은

Fig. 1. One-day insulin requirements, body weight and parameters of glucose control during periconceptional period. Body weight was progressively increased during gestational period. The insulin requirements were 120 IU at 4th week of pregnancy, and it increased rapidly in third trimester up to 1,000 IU per day. Glycated hemoglobin level was 8.3% at 11 wks of pregnancy. Daily insulin requirements elevated according to self-monitoring of blood glucose, then glycated hemoglobin level was 6.8% at term. Fasting glucose was adequately controlled during pregnancy, and postprandial glucose was within target blood glucose level except first trimester.

80-180 mg/dL에서 유지되었다. 출생한 남아는 3,980 gram으로 부당증량아(large for gestational age, LGA)였다. 아파가 점수는 1분 8점, 5분 9점이었고, 외형상 기형은 발견되지 않았다.

출산 후 환자는 수술 4일째 퇴원하기 전까지 지속형 인슐린 10단위를 아침에 한번 유지하면서 공복혈당 140 mg/dL, 식후 2시간 혈당은 180-220 mg/dL이었으며 지속형 인슐린 10단위로 퇴원하여 자가혈당 측정 후 증량하도록 교육하였다.

퇴원후 경과: 출산 2개월 후 HOMA-IR은 0.62 (fasting plasma glucose 128 mg/dL, fasting insulin 1.66 μ U/mL, fasting C-peptide 0.25 pmol/mL)로 감소하였으나 당화혈색소는 9.1%로 높았고 인슐린 경피 다회주입법을 다시 시작하였다. 출산 6개월 후 체중은 88 kg으로 임신전과 큰 차이가 없었으나 인슐린 사용량은 지속형 인슐린 100단위, 매식전 속효성 인슐린 60단위로 280단위까지 증량하였다. 정기적으로 외래 방문하고 있으며 임신 중 사용한 것과 같은 성분의 인슐린으로 혈당 조절 중이다(Fig. 1). 임신 전 메트포르민 복용하였으나 모유수유를 계획하고 있어서 투여하지 않았다.

고찰

정상임신은 생리적으로 인슐린 저항성 및 포도당 불내성 상태이지만 인슐린 분비가 200-250% 증가하여 정상혈당을 유지한다.¹ 제2형

당뇨병 환자는 인슐린 분비의 장애 및 인슐린 저항성을 이미 갖고 있기 때문에 정상 혈당을 유지하는데 필요한 인슐린의 요구량이 증가할 수밖에 없다.

증례 산모의 심한 인슐린 저항성의 원인에는 임신뿐만 아니라 비만, 임신중 체중증가가 중요한 역할을 하였을 것으로 보인다.¹² 임신전 신체질량지수 32.69 kg/m²으로 이미 2단계비만에 해당하였고 38주의 출산직전까지 21.4 kg의 체중증가로 신체질량지수는 40.70 kg/m² 까지 상승하였다. 당뇨병이 있는 산모에서 보통 인슐린 저항성은 제2삼분기에서 급격히 악화되는데 증례의 산모는 제3삼분기에 체중의 급격한 증가와 함께 인슐린 사용량이 증가하여 인슐린 저항성에 체중의 영향이 더 컸을 것으로 생각된다.¹³

2009년 Institute of Medicine (IOM) 에서 발표한 임신 중 산모의 체중증가에 대한 권고안은 체중미달, 정상체중인 산모(BMI 18.5-24.9)는 11.3-15.8 kg, 과체중인 산모(BMI 25-29.9)는 6.8-11.3 kg의 체중증가를 적절한 수준의 체중변화로 제시하였다. 비만한 산모(BMI $\geq$ 30)에 대해서는 4.9-9.0 kg의 체중증가를 권고하였다.¹⁴ 하지만 다른 여러 연구에서는 비만산모에 대해서 최소한의 체중증가도 지지하지 않으며 부당 증량아 및 부당 경량아를 모두 피하기 위해 오히려 2단계 비만(BMI $\geq$ 35) 이상의 산모에 대해서는 소량의 체중감소를 권유하고 있다.¹⁵ 비만한 산모는 난산, 주산기 태아사망, 수유의 실패, 유산, 그리고 중추신경계, 심장, 위장관의 선천성 기형이나 구개열 등 다양한 합병증의 가능성이 높아지기 때문이다.¹⁶

증례의 산모는 두 번의 유산경력이 있었는데 임신 전 제1형 당뇨병 혹은 제2형 당뇨병을 이미 진단받은 산모의 경우 선천성 기형 및 주산기 합병증의 위험도가 높고 특히 첫번째 임신의 경우 이런 선천 기형, 유산 등이 30.5% 로 높게 보고되었다.¹⁷ 특히, 당뇨병을 가진 산모의 27-62%에서 4,000 g 이상의 거대아를 출산하며 정상 산모에서의 거대아 출산율이 10% 이내인 것과 비교하면 매우 높은 수치이다.¹⁸ 임신 중의 불량한 혈당 조절은 모성 건강에도 해로운 영향을 끼쳐 전자간증, 조산의 위험도를 높이며 분만 및 수술 관련 합병증과 관련이 있다. 하지만 지나치게 엄격한 혈당 조절은 산모의 저혈당 빈도를 높이며 자궁내 성장 지연을 유발하기도 한다. 이러한 이유들로 임신 중 산모의 혈당 조절은 매우 중요하면서도 어려운 문제이다.

미국당뇨병학회 진료지침에는 이미 당뇨병을 진단받은 상태로 임신한 산모의 혈당목표를 식전, 야간 혈당은 60-99 mg/dL, 식후 혈당은 100-129 mg/dL로 권고하고 있으며 당화혈색소는 6.0% 미만으로 제안하였다. 저혈당의 위험이 있지만 합병증을 줄이기 위해 엄격한 혈당목표를 제시하고 있다.¹³ 증례의 환자는 임신전 메트포르민 1,000 mg 2T와 인슐린 120단위로 혈당조절 하였고 당화혈색소 8.9%였다. 임신 중 인슐린 요구량 증가에 맞추어 하루 1,000단위까지 증량하여 사용하였으며 제왕절개술 위해 입원하여 시행한 당화혈색소 6.8%로

임신 진단 당시보다 혈당조절 정도가 많이 개선되었다. 본 증례처럼 매우 심한 인슐린 저항성이 동반된 산모의 경우 임신시 메트포르민 사용을 고려해 볼 수도 있다. 하지만 메트포르민이 태반을 통해 태아에 전달될 수 있으며 장기 예후는 또한 알려져 있지 않아서 투여전에 약물의 안전성, 약물 복용으로 인한 이득에 대해 산모와 상담하도록 하고 있다.¹⁹ 본 증례의 산모는 임신전 메트포르민을 복용 중이었으며, 임신이 확인되었을 때 약물 유지를 상의하였으나 인슐린으로만 혈당 조절을 위하여 메트포르민 사용은 중단하였다.

임신 중 심한 인슐린 저항과 관련된 증례 중 2006년에 영국에서 하루 인슐린 요구량이 5,000단위였던 산모²⁰, 미국에서는 시간당 130 단위의 인슐린을 사용한 산모²¹의 보고가 있었으나 국내에서는 아직 보고가 없었다. 저자들은 국내에서는 첫 증례로 심한 인슐린 저항성으로 인해 일일 1,000단위까지 인슐린 요구량이 증가하였던 산모의 증례를 바탕으로 제2형 당뇨병을 가진 비만한 산모에서 적극적인 혈당조절과 체중조절의 중요성을 고찰하고 보고하는 바이다.

요 약

당뇨병 환자에서 인슐린 저항성은 다양한 원인에 의해 악화될 수 있다. 임신은 생리적으로 포도당 불내성 상태이며 이는 임신 중 태반에서 분비되는 호르몬의 영향을 받는다. 감염과 같은 스트레스 상황, 비만, 특정 약제의 복용도 인슐린 민감도를 떨어뜨릴 수 있다. 임신 중 혈당조절은 유산, 선천성 기형, 거대아 등 산과적 합병증을 예방하기 위해 중요하다. 저자들은 제2형 당뇨병을 이미 진단받고 인슐린으로 혈당조절 중인 비만한 여성인 임신 후 일일 인슐린 요구량이 1,000단위까지 증가한 심한 인슐린 저항성의 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어: 인슐린 저항성, 비만, 임신, 제2형 당뇨병

Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interests.

References

- 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.
- Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheet in Korea 2013. Seoul: Korea Diabetes Association, Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2012.
- Lim NK. Gestational diabetes mellitus in Korea using Korean Health Insurance Database, 2010-2011. *Public Health Wkly Rep* 2013;6:411-5.
- Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:221-8.
- Boerschmann H, Pflüger M, Henneberger L, Ziegler AG, Hummel S. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33:1845-9.
- Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983;308:242-5.
- Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Allen VM, Blight C, Gagnon A, et al. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:927-44.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
- Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 2010;140:365-71.
- Li X, Zhou ZG, Qi HY, Chen XY, Huang G. Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004;29:419-23.
- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998;21:2191-2.
- Ludvik B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetes* 1995;44:1121-5.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2015. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl 1:S77-9.
- Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:521-6.
- Blomberg M. Maternal and neonatal outcomes among obese women with weight gain below the new Institute of Medicine recommendations. *Obstet Gynecol* 2011;117:1065-70.
- Barbour LA. Changing perspectives in pre-existing diabetes and

- obesity in pregnancy: maternal and infant short- and long-term outcomes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:257-63.
17. Tennant PW, Bilous RW, Prathapan S, Bell R. Risk and recurrence of serious adverse outcomes in the first and second pregnancies of women With preexisting diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:610-9.
18. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-79.
19. Coustan DR. Pharmacological management of gestational diabetes: an overview. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S206-8.
20. Evans K, Millward B. Marked insulin resistance in pregnancy. *Pract Diab Int* 2006;23:115-7.
21. Mancini JM, Issa N, Kosseifi SG, Peiris AN. Marked insulin resistance in pregnancy. a case report and literature review. *Tenn Med* 2006;99:35-7.