

전자간증과 정상 임신 군에서의 혈청 내 중성지방, 유리 지방산, 인슐린 값의 비교

계명대학교 의과대학 산부인과학교실
김 종 인 · 이 정 호

Comparison of Serum Triglyceride, Free Fatty Acid, Lipoprotein and Insulin in Normal and Hypertensive Pregnant Women

Jong In Kim, M.D., Jung Ho Rhee, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

We examined the hypothesis that serum insulin, triglyceride, lipoprotein and free fatty acid concentrations are increased in preeclamptic women relative to normal pregnant women. Predelivery venous blood samples were collected from twenties women with preeclampsia and twenties women with uncomplicated pregnancies after 8 hour fast.

Sera were analysed for concentrations of triglycerides, free fatty acids, total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, uric acid and insulin.

Antepartum triglycerides, free fatty acids, and insulin concentrations were increased in women with preeclampsia relative to normal pregnant women.

High-density lipoprotein, low-density lipoprotein, total cholesterol, Apolipoprotein A, and Apolipoprotein B concentrations did not differ between two group.

This study has demonstrated that triglycerides, free fatty acid and insulin, but not lipoprotein, are increased in preeclampsia. We speculated that these interactions may contribute to endothelial cell dysfunction in preeclampsia. It may as a marker of the pathogenic process.

Key words : Preclampsia, Normal pregnancy, Triglycerides, Lipoprotein, Insulin.

전자간증은 임신 후반기에 5~15%의 빈도로 발생하며, 태아 성장 장애, 영유아 유병률 및 사망율과 모성 사망의 주원인으로 여겨지는 질병이다.¹

전자간증에서 내피세포의 기능장애가 이 질병에서 동반되는 혈관 반응의 변화, 응고 기전의 활성화, 혈관 보

접수일자 : 2001년 1월 30일
승인일자 : 2001년 3월 7일
주관책임저자 : 김종인, 700-712 대구광역시 중구 동산동 194
계명대학교 의과대학 산부인과학교실
전화 : (053) 250-7515 · 전송 : (053) 250-7599
E-mail : k1011@dsmc.co.kr

전 기능의 소실 등의 원인으로 규명되고 있으나, 확실한 원인은 현재까지 밝혀지고 있지 않다.²

정상적인 임신에서는 임신 주수의 증가에 따라 혈액 내의 중성지방과 콜레스테롤의 증가를 보이는 현저한 생리적 고지질 현상을 나타내며,³ 또한 순환되는 인지질은 내피세포와 섬유소응괴와의 plasminogen의 결합 부위에서 경쟁함으로서 혈액 응고를 도우는 단백으로 알려져 있다.⁴

또한 고혈압이 동반된 개인에서 고 인슐린증과 인슐린 저항성의 소견이 흔히 동반되며,⁵ 고혈압과 인슐린

김종인 외 : - 전자간증과 정상 임신 군에서의 혈청 내 중성지방, 유리 지방산, 인슐린 값의 비교 -

항성을 가진 환자 군에서 혈청내 증가된 중성지방과 감소된 고밀도 지단백의 소견을 나타내기도 한다.⁶

본 연구에서는 정상적인 임신에서는 보여주는 지질과 인지질의 변화 및 고혈압이 동반된 개인에서 동반될 수 있는 고 인슐린의 소견이 전자간증 임신부에서는 어떻게 변화하며, 또한 정상임신과의 관계를 비교하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1999년 8월부터 2000년 7월 30일까지 계명대학교 의과대학 산부인과교실에 제왕절개 및 유도분만을 위해 내원한 임신부 중에서 20명의 전자간증 임신부와 정상 임신부 20명을 대상으로 검사를 시행하였다.

임상적인 통계는 일반적인 임신부 기록부를 통하여 작성하였으며, 전자간증의 진단 범위에는 6시간의 간격으로 2회 측정한 혈압이 140/90mmHg 이상인 경우, 24시간 뇨 검사상 단백뇨가 1그램 이상 혹은 4시간 간격으로 측정한 dipstick 검사상 3+ 이상인 경우로 하였으며, 흡연, 약물의 사용, 만성 고혈압 기왕력, 심 질환, 대사성 질환, 지질대사의 이상 기왕력이 있는 경우는 연구에서 제외하였다.

혈액 채취는 수술 전 약 8시간 이상의 공복 후, 분만 후 24시간 뒤에 정맥혈을 채취하였으며, 채취한 혈액으로부터 혈청을 분리하여 실온에서 약 1시간 정도 응고후 검사실로 보내어 졌다.

총 중성지방, 콜레스테롤, 고밀도 지단백의 측정은 Abbott VP Supersystem Biochromatic Analyzer (Abbott Laboratories, Irving, Tex)를 이용한 일반적 효소법에 의하여 측정하였고, 저밀도 지단백은 Friedewald for-

mula에 의하여 측정하였다.⁷

유리지방산(nonesterified)의 측정은 NEFA C -kit (Wako Pure Chemical Industries, Dallas)를, apoprotein A-1과 B의 측정은 immunoturbidimetric methods (Boehringer, Espoo, Finland)를, 혈청내 뇨산의 측정은 enzymatic colorimetric test (Boehringer)를, 혈청내 인슐린의 측정은 radioimmunassay (Pharmacia, Uppsala, Sweden)를 이용하였다.

1. 통계 분석

검사 군과 대조 군의 임상적, 기초적 특성의 비교는 Student unpaired *t* test를, 두 검사군의 결과의 비교는 Mann-Whitney *U* test를 이용하였으며, 모든 결과는 mean \pm SD로 표시하였다.

결 과

1999년 8월부터 2000년 7월 30일까지 계명대학교 의과대학 산부인과교실에 제왕절개 및 유도분만을 위해 내원한 임신부 중에서 20명의 전자간증 임신부와 정상 임신부 20명을 대상으로 검사를 시행하였다.

전자간증의 정의에 의한 전자간증 임신부의 혈압($p<0.05$)과 뇨산($p<0.01$)의 값이 대조 군에 비하여 비교적 높게 나타났다(Table 1).

대상 군과 대조군을 비교할 때 분만시 재태 연령, 혈색소치, 혈청 크레아친의 값은 차이가 없었다.

인슐린의 값은 대상 군에서는 $13.2\pm4.2\mu\text{u/L}$ 로서 대조군의 $7.2\pm1.2\mu\text{u/L}$ 에 비하여 유의하게 증가하였다 ($p<0.01$). 중성 지방의 값은 대상 군에서는 $3.4\pm0.8\mu\text{L}$ 로서 대조군의 $2.9\pm1.3\mu\text{L}$ 에 비하여 유의하게

Table 1. Characteristics of subjects

	Normal(n=20)	Preeclampsia(n=20)	Significance
Maternal Age(years)	28.4 ± 9.5	27.9 ± 6.2	NS
B.P. at term(mmHg)	$103/76\pm10/7$	$145/94\pm15/7$	$p<0.05$
Week G/A;at delivery	38.4 ± 1.2	34.4 ± 4.7	NS
Hct	32.4 ± 2.8	34.2 ± 1.4	NS
Serum creatinine	0.7 ± 0.4	0.74 ± 0.2	NS
Serum uric acid	4.8 ± 0.4	6.4 ± 2.1	$p<0.01$

NS= not significant Hct= hematocrit

Data are presented as mean \pm standard deviation

Table 2. Lipid, lipoprotein, free fatty acids, Apo-lipoprotein A,B and insulin levels in normal and preeclamptic women

	Normal(n=20)	Preeclampsia(n=20)	Significance
Insulin(mU/L)	7.2±1.2	13.2±4.2	p<0.01
TG(mmol/L)	2.9±1.3	3.4±0.8	p<0.05
FFA(mmol/L)	0.5±0.3	1.3±0.2	p<0.05
Total cholesterol(mmol/L)	6.8±0.3	6.7±0.9	NS
HDL(mmol/L)	0.8±0.2	0.7±0.3	NS
LDL(mmol/L)	3.4±0.7	3.9±0.4	NS
Apo-A(mg/ml)	1.6±0.3	1.7±0.3	NS
Apo-B(mg/ml)	1.2±0.4	1.4±0.9	NS

TG : Triglyceride

FFA : Free fatty acid

HDL=High density lipoprotein

LDL=Low density lipoprotein

Data are presented as mean±standard deviation

증가하였다($p<0.05$). 유리 지방산 값은 대상군에서는 $1.3\pm0.2\text{mmol/L}$ 로서 대조군의 $0.5\pm0.3\text{mmol/L}$ 에 비하여 유의하게 증가하였다($p<0.05$) (Table 2).

총 콜레스테롤, 고 밀도 지단백, 저 밀도 지단백, Apoprotein의 값은 대조군과 대상군 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

분만 후 24시간 뒤의 검사소견은 검사 시간의 동일성이 없어 산전 산후의 비교와 분만후의 결과는 본 논문의 결과에서는 제외하였다.

고 찰

정상 임신에서는 혈장 내 저밀도 지단백의 농도가 점차적으로 증가하며, 혈장 내 총 콜레스테롤과 총 중성지방의 값도 증가하는 것으로 알려져 있으며,^{3,8} 또한 모체의 지방 축적이 증가되는 정상 임신의 첫 6개월 동안이 임신 후기에 정상적으로 일어나는 과증성지방(hypertriglyceremia)의 중요한 추정인자로 여겨지며⁹ 과증성지방 상태는 중성지방이 풍부한 지단백 특히 저밀도 지단백의 순환계 내로의 유입 증가에 기인하는 것으로 알려져 있다.^{8,10}

정상임신에서 저밀도 지단백 콜레스테롤은 증가된 에스트로겐과 프로제스테론의 협력된 효과이나, 에스트로겐이 지단백의 임신 중 값의 변화에 주 역할을 한다.¹⁰

그 외에도 태반내 lipoprotein lipase의 활동이 임신 말기에 가까울수록 증가하며, 반면 지방과 간의 lipop-

rotein lipase의 활동이 감소하는 것으로 알려져 있으며,⁹ 이와 같은 생리적인 적응이 모체내의 필수 지방산의 태아에로의 최대 전이(transfer)를 가능하게 한다.⁸ 자간전증의 원인은 대부분 불확실하나, 감소된 태반의 관류(perfusion)가 주 원인으로 생각되고 있다.¹¹

태반과 자궁의 순환은 성인에서 일정하지 않으며, 미세 순환도 존재하지 않으나, 나선동맥을 통하여 융모간강으로 혈을 운반한다. 자간전증의 태반에서는 기저동맥과 나선 동맥의 자궁 근층 분절 부분에서 acute arteriosclerosis의 특징적인 소견을 보인다.

자간전증과 유사한 아테롬성 동맥 경화성 혈관 질환에서의 acute atherosclerosis는 내피세포 손상(endothelial cell injury)과 섬유소, 혈소판, 지질이 함유된 대식구의 응집과 관련되어 있으며, 이와 관련된 혈전(thrombosis)이 자간전증에서 흔한 태반 경색(placental infarction)의 원인이다. 지단백은 동맥경화의 형성(atherogenesis)과 혈전의 생성 요인 중 알려진 유전적 위험요소이다. 그럼으로 자간전증에서 지단백의 비정상적인 높은 혈장의 값은 혈관 벽의 손상된 곳에 과도한 콜레스테롤의 축적을 야기하며, 이는 태반 혈관내의 반(plaque)의 형성으로 이어진다.¹²

본 연구에서는 대상군의 혈청 내 중성지방, 유리 지방산의 값이 대조군에 비하여 증가된 결과를 나타내었다. 정상적인 임신 기간 중 순환되는 자유 지방산의 값은 임신 이 삼분기 말 혹은 임신 삼 삼분기 초에 증가되어 임신 만기에 peak에 도달 후 산후 2~3일내 비

김종인 외 : – 전자간증과 정상 임신 군에서의 혈청 내 중성지방, 유리 지방산, 인슐린 값의 비교 –

임신의 상태 값으로 돌아오며,¹⁰ 혈청 내 자유 지방산의 값이 임신 20주 이전에 증가하면 자간전증으로의 발병을 예견할 수 있다고 보고되고 있다.¹³

자간전증에서의 중성지방, 유리 지방산의 비정상적인 증가를 일으키는 기전은 잘 알려져 있지 않다.

Sattar 등¹⁴은 자간전증에서 증가된 혈장 내 저밀도 지단백의 농도로 인하여 혈관 내 내막에서 쉽게 산화되어 포말세포(foam cell)를 형성하고, 혈관 내피손상을 유발한다고 보고하고 있으나, 본 연구에서는 고밀도, 저밀도 지단백의 값은 대상 군과 대조군의 차이는 없었다.

Axelroad 등¹⁵은 동물 실험에서 인슈린이 PGI₂의 생성을 감소한다고 보고하고 있다. 자간전증에서는 X 증후군 혹은 인슈린 저항성 증후군과 비슷한 대사성 변화를 나타낸다.¹⁶

자간전증에서 인슈린 저항성이 발생하면 장기의 지방으로부터 지방산의 이동이 증가되어, 간에서의 미세 저밀도 지단백의 합성이 증가되어 lipoprotein lipase의 활동이 억제되어 혈청 내 자유 지방산과 중성지방산의 값이 증가한다.¹⁷

본 연구에서는 대상군의 혈청 내 인슐린의 값이 대조군에 비하여 증가 된 결과를 나타내었다.

결론적으로 본 연구에서는 혈청을 검사체로 사용함으로서 많은 연구에서 보고된 혈장내의 지단백의 증가는 발견되지 않았으나, 지단백의 측정이 자간전증을 발병을 예견하는 한 지표로서 이용 가능성과 정상 임신과 자간전증을 판별하는 지표로서 이용할 수 있을 것으로 사료되며, 자간전증에서 나타나는 증가된 지질 과잉산화(peroxidation) 대사에 대한 비교 연구와 태아 성장장애와 지단백 대사와의 연구가 계속 됨으로서 혈장 혹은 혈청의 지질대사, 유리기(free radicals)와 내피세포와의 상관 관계가 자간전증의 병태 생리학적 기전의 규명에 기여하리라 사료된다.

이 논문은 1999년 계명대학교 비사연구기금으로 이루어졌음.

참고문헌

- 1) Roberts JM. Pregnancy related hypertension. In : Crowley RK, Resnik R, editors. Maternal fetal medicine :

principles and practice. 3rd. Philadelphia : WB Saunders ; 1993 : 804-43.

- 2) Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia : An endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 1200-4.
- 3) Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1979 ; 133 : 165-70.
- 4) Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987 ; 317 : 350-7.
- 5) Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988 ; 37 : 1595-607.
- 6) Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia : The key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia 1991 ; 34 : 416-22.
- 7) Endresen MJ, Lorentzen B, Henriksen T. Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cell. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 440-7.
- 8) Knopp RH, Bonet B, Lasuncion MA, Montelongo A, Herrera E. Lipoprotein metabolism in pregnancy. In : Knopp RH, Herrera E, eds. Perinatal biochemistry. Boca Raton : CRC Press ; 1992. p.19-51.
- 9) Herrera E, Lasuncion MA, Gomez-Coronado D, Aranda P, Lopez-Luna P, Maier I. Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 158 : 1575-83.
- 10) Biezenski JJ. Maternal lipid metabolism. Obstet Gynecol Ann 1974 ; 3 : 203-33.
- 11) Lyall F, Greer IA. Preeclampsia : Multifaceted vascular disorder of pregnancy. J Hypertension 1994 ; 12 : 1339-45.
- 12) Valentine RJ, Kaplan HS, Green R, Jacobse DW, Myers SI, Clagett GP. Lipoprotein, homocystine, and hypercoagulable states in young men with premature peripheral atherosclerosis : A prospective, controlled analysis. J Vasc Surg 1996 ; 23-61.
- 13) Lorenzen B, Endresen MJ, Clausen T, Henriksen T. Fasting serum free fatty acids and triglycerides are increased before 20 weeks of gestation in women who later develop preeclampsia. Hypertension Preg 1994 ; 13 : 103-9.
- 14) Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA. Potential roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in pre-

Jong In Kim et al. : - Comparison of Serum Triglyceride, Free Fatty Acid, Lipoprotein and Insulin in Normal and Hypertensive Pregnant Women -

- eclampsia Br J Obstet Gynecol 1996 ; 103 : 614-20.
- 15) Axelrod L, Insulin, prostaglandins, and the pathogenesis of hypertension. Diabetes 1991 ; 40 : 1223-7.
- 16) Kaaja R, Tikkannen MJ, Viinikka L. Serum lipoprotein, insulin, and urinary prostanoids metabolites in normal and hypertensive pregnant women. Obstet Gynecol 1995 ; 85 : 353-6.
- 17) Knudsen P, Eriksson J, Lahdenpera S, Groop L, Taskinen MR. Changes of lipolytic enzymes cluster with insulin resistance syndrome. Diabetologia 1995 ; 38 : 344-50.

= 국문초록 =

정상적인 임신에서는 보여주는 지질과 지단백의 변화와 고혈압이 동반된 개인에서 동반될 수 있는 고 인슐린증의 소견이 전자간증 임신부에서는 어떻게 변화하며, 또한 정상임신과의 관계를 비교하고자 하였다. 1999년 8월부터 2000년 7월 30일까지 계명대학교 의과대학 산부인과교실에 제왕절개 및 유도분만을 위해 내원한 임신부 중에서 20명의 전자간증 임신부와 정상 임신부 20명을 대상으로, 정맥혈을 채취하였으며, 채취한 혈액으로부터 혈청을 분리하여 실온에서 약 1시간정도 응고 후 검사를 시행하였다.

전자간증의 정의에 의한 전자간증 임신부의 혈압($p<0.05$)과 뇨산($p<0.01$)의 값이 대조 군에 비하여 비교적 높게 나타났다.

인슐린의 값은 대상 군에서는 $13.2 \pm 4.2 \mu\text{u}/\text{L}$ 로서 대조군의 $7.2 \pm 1.2 \mu\text{u}/\text{L}$ 에 비하여 유의하게($p<0.01$), 중성지방의 값은 대상 군에서는 $3.4 \pm 0.8 \mu\text{u}/\text{L}$ 로서 대조군의 $2.9 \pm 1.3 \mu\text{u}/\text{L}$ 에 비하여 유의하게($p<0.05$), 유리지방 산값은 대상 군에서는 $1.3 \pm 0.2 \text{mmol}/\text{L}$ 로서 대조군의 $0.5 \pm 0.3 \text{mmol}/\text{L}$ 에 비하여 유의하게 증가하였다($p<0.05$). 결론적으로 본 연구에서는 혈청을 검사체로 사용함으로서 많은 연구에서 보고된 혈장내의 지단백의 증가는 발견되지 않았으나, 지단백의 측정이 자간전증을 발병을 예견하는 한 지표로서 이용 가능성과 정상 임신과 자간전증을 판별하는 지표로서 이용할 수 있을 것으로 사료됩니다.

중심 단어 : 전자간증 · 인슐린 · 지단백 · 중성지방 · 유리지방산.