

연구보고서 2017-20-007

www.nhimc.or.kr

# 임신성 당뇨와 만성 신질환 발생 및 신장 기능 평가와 암 발생과의 연관성 조사

김의혁 · 조금준 · 강이화 · 한규태 · 구나영

# NHIS

2017 NHIS Ilsan Hospital  
National Health Insurance Service Ilsan Hospital

 국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서

2017-20-007

# 임신성 당뇨와 만성 신질환 발생 및 신장 기능 평가와 암 발생과의 연관성 조사

김의혁 · 조금준 · 강이화  
한규태 · 구나영



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자	국민건강보험 일산병원 산부인과	김의혁
공동 연구원	고려대학교 의과대학 산부인과	조금준
	국민건강보험 일산병원 신장내과	강이화
	국민건강보험 일산병원 연구분석팀	한규태
보조 연구원	국민건강보험 일산병원 보험심사팀	구나영

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀드립니다.

## 머리말

최근 만혼에 의한 임신 연령의 증가로 인해 임신성 당뇨 산모 환자가 증가하고 있다. 대부분의 임신성 당뇨 산모는 분만 직후 포도당 불내성과 인슐린 저항성이 정상으로 회복되지만, 임신성 당뇨를 진단 받았던 산모에서 그렇지 않은 산모보다 제 2형 당뇨의 발병률이 7배 정도로 높은 정도로 임신성 당뇨와 당뇨와의 밀접한 연관이 있다. 한편 당뇨와 원발성 암의 발생과의 관계는 현재 일부 밝혀진 상태이며 당뇨와 만성 신질환 역시 잘 알려져 있다.

만성 신질환은 추후 투석이나 신장 이식이 필요할 수 있을 정도로 심각한 합병증을 유발 할 수 있고 암의 경우는 가장 높은 사망률을 보이는 질병 중 하나이다. 그 때문에 만일 임신성 당뇨가 만성 신질환이나 암의 발생률과 관계가 있다면 진단 받기 전 미리 추적검사를 통하여 조기에 발견하고, 적절한 치료를 제공함으로써 환자의 삶의 질 향상 시키고 중증질환으로의 진행을 예방하는 과정을 통해 국민 의료비 절감에도 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둔다.

2017년 12월

국민건강보험공단 일산병원장

일산병원 연구소 소장

강종구  
장호별

# 목 차

요약 .....	1
<b>제 1 장 서 론 .....</b>	<b>8</b>
제 1 절 연구의 배경 및 필요성 .....	9
제 2 절 연구의 목적 .....	14
<b>제 2 장 연구 자료 및 분석 방법 .....</b>	<b>15</b>
제 1 절 연구 자료 및 정의 .....	16
제 2 절 분석방법 .....	20
<b>제 3 장 연구 결과 .....</b>	<b>22</b>
제 1 절 임신성 당뇨와 원발성 암과의 관계 .....	23
제 2 절 임신성 당뇨와 만성 신질환과의 관계 .....	37
<b>제 4 장 결론 .....</b>	<b>39</b>
제 1절 연구의 결론 .....	40
제 2절 연구의 장점과 한계점 .....	46
제 3절 앞으로의 과제 .....	47
<b>참고문헌 .....</b>	<b>50</b>
<b>부록 .....</b>	<b>61</b>

## 표목차

<표 2-1> 초산 정의 .....	18
<표 2-2> 결과변수 .....	19
<표 2-3> 독립변수 .....	20
<표 3-1> 임신성 당뇨 진단에 따른 임상적 특징 .....	24
<표 3-2> 임신성 당뇨에 따른 원발성 암의 발생률 .....	25
<표 3-3> 임신성 당뇨에 대한 암의 콕스 비례위험모형을 적용한 생존분석 .....	26
<표 3-4> 임신성 당뇨에 따른 갑상선암의 콕스 비례위험모형을 적용한 생존분석 .....	27
<표 3-5> 임신성 당뇨에 따른 전체 암의 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석 .....	28
<표 3-6> 출산 이후 당뇨를 제외하고 임신성 당뇨에 대한 갑상선암의 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석 .....	35
<표 3-7> 출산 이후 당뇨를 제외하고 임신성 당뇨에 대한 전체 암의 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석 .....	36
<표 3-8> 임신성 당뇨에 대한 만성 신질환의 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석 .....	37
<표 3-9> 당뇨 발생 산모를 제외한 임신성 당뇨에 대한 만성 신질환의 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석 .....	38

## 그림목차

[그림 2-1] 임신성 당뇨에 따른 암 발생률의 변화 연구 방법 .....	16
[그림 2-2] 임신성 당뇨에 따른 신질환 발생률의 변화 연구 방법 .....	17
[그림 3-1] 연구 대상 산모 .....	23
[그림 3-2] Forest Plot for Hazard Ratio .....	29
[그림 3-3] Cumulative incidence of ovary cancer .....	30
[그림 3-4] Cumulative incidence of gynecologic cancer other than ovary cancer .....	30
[그림 3-5] Cumulative incidence of breast cancer .....	31
[그림 3-6] Cumulative incidence of thyroid cancer .....	31
[그림 3-7] Cumulative incidence of blood cancer .....	32
[그림 3-8] Cumulative incidence of gastric cancer .....	32
[그림 3-9] Cumulative incidence of colon cancer .....	33
[그림 3-10] Cumulative incidence of hepatoma .....	33
[그림 3-11] Cumulative incidence of total cancer .....	34
[그림 3-12] Cumulative incidence of chronic kidney disease .....	38

요약

## 요약

### 1. 연구 배경 및 목적

임신 중에 시작되었거나 임신 중 처음으로 발견된 다양한 정도의 내당능 장애를 임신성 당뇨(Gestational diabetes, GDM)로 정의한다. 한국의 임신성 당뇨의 발병률은 4-6% 정도로 최근 급격한 고령 임신의 증가 및 산모의 비만도 증가 등으로 임신성 당뇨의 발병률이 증가되고 있다.

임신성 당뇨는 임신 전부터 발생한 당뇨병 임신(pregestational diabetes)과는 달리 케토산증(ketoacidosis), 고혈압, 자간전증(pre-eclampsia), 신우신염과 같은 모체 건강의 심각한 위협이 되는 경우는 매우 드물긴 하지만, 제왕절개율이 높아질 수 있고 산모의 혈압이 높아질 수 있으며 장기적 합병증으로 분만 후 제 2형 당뇨나 지질 대사 이상 등이 발생할 수 있다. 하지만 적극적인 혈당 관리를 통해 주산기 합병증을 줄일 수 있고 태아의 합병증도 정상 산모와 크게 차이가 없다고 보고되고 있다.

정상적으로도 임신 중 증가된 성장 호르몬(Growth hormone), 코티코트로핀 방출 호르몬(corticotropin-releasing hormone), 태반 락토젠(placental lactogen) 및 프로게스테론과 같은 당뇨를 일으키는 태반 호르몬 분비의 증가로 인해 인슐린 저항성이 동반되게 된다. 따라서 정상적인 임신부들도 당뇨병에 취약하게 되는데 대부분의 경우 인슐린 분비를 증가시켜 인슐린 저항성을 극복하게 되지만 임신성 당뇨가 있는 산모의 경우에는 고혈당이 유발되어 임신 중 다양한 대사성 이상을 일으키고 산모나 태아에게 합병증을 일으키게 된다.

임신성 당뇨를 진단 받은 대부분의 산모는 출산 직후 태반 호르몬의 고혈당 효과는 빠르게 사라지게 되고 임신 전의 혈당 상태로 즉시 회복이 되게 된다. 그러나 임신성 당뇨를 진단 받았던 일부 산모들은 인슐린 저항성이 그대로 유지되거나 나이가 증가함에 따라 인슐린 저항성이 오히려 증가되고 고인슐린혈증이 유지되면서 결국 2형 당뇨(type

2 DM) 위험성이 증가되게 되고 임신 중 정상 내당능을 보였던 산모들보다 약 7배 당뇨병의 진행이 된다고 알려져 있다.

당뇨로의 높은 진행률을 고려할 때 임신성 당뇨는 제 2형 당뇨의 선별 검사로 사용이 될 수 있으며 아울러서 당뇨와 연관이 깊은 대사증후군과 심혈관 질환과 지질대사의 이상 소견을 미리 알 수 있는 지표 혹은 예측 인자로서 활용될 수 있다. 이렇게 발생된 대사증후군이나 심혈관질환 혹은 지질대사 이상과 당뇨는 모두 당뇨병성 신증으로 인한 만성 신장 질환의 발생 진행의 주요 위험인자가 될 수 있다. 실제로 임신성 당뇨로 진단받은 환자에서 대사증후군이나 심혈관질환과 밀접한 연관이 있으므로 미국 산부인과협회(American Congress of Obstetricians and Gynecologists; ACOG)나 미국 당뇨협회(American Diabetes Association; ADA)에서는 분만 후에도 임신성 당뇨 환자의 정기적 추적 관찰을 권유하고 있다. 마찬가지로 이유로 대사증후군이나 심혈관질환 혹은 지질대사 이상과 당뇨는 당뇨병성 신증이나 만성신장질환의 발병 위험을 높일 것으로 예상되지만 아직까지는 임신성 당뇨와 당뇨병성 신증이나 만성신장질환과 관련된 연구는 미비한 실정이다.

한편 제 2형 당뇨병과 특정 유형 암과의 상관관계에 대해 많은 보고들이 있다. 그 기전은 아직까지 명확하지는 않지만 지금까지 밝혀진 가설 중에서 이차성 고인슐린혈증에 의한 인슐린 저항성이 가장 유력하게 제시된다. 실제로 당뇨에서 인슐린은 인슐린 양 인자-1(insulin like growth factor-1) 수용체와 결합하여 분열촉진효과를 나타낼 수 있기 때문이다. 또한 고혈당 자체가 산화 스트레스를 증가시켜 발암을 촉진시킬 수도 있다. 일례로 췌장암의 경우 당뇨 시 혈액 내 증가된 인슐린 수치가 세포의 증식을 조장하고 괴사를 방해하여 혈관생성(angiogenesis)을 증가시켜 결국 췌장암의 발생을 증가 시킨다. 비록 당뇨와 당뇨병성 신증이나 만성 신질환과의 관계보다 명확하지는 않지만 기존의 연구들은 진성 당뇨와 췌장암, 대장암 그리고 간암과의 관계에 대해 보여 주었다. 그리고 자궁 내막암과 당뇨와 연관이 있다는 연구도 보고되고 있다. 반면 유방암과 난소암의 경우는 당뇨와의 연관성이 아직 완전히 증명되지 않았고 연구 중이다.

그러나 이런 보고들과 연구들은 모두 당뇨와 암과의 관련성에 관한 것이며 당뇨의 예측인자 혹은 지표로 생각되는 임신성 당뇨와 암과의 관련된 연구는 아직 미비한 실정이다. 만성 신질환은 관리를 잘못된 경우 만성 신부전으로 진행하여 결국 혈액

투석이나 신장이식이 필요할 수도 있는 환자나 보호자에게 의료비용이 가장 많이 소요되는 만성질환 중 하나이다. 암의 경우도 마찬가지로 관리와 치료에 비용이 가장 많은 질병 중 하나이며 환자의 사망률 또한 가장 높다. 암 진단 시 개인이나 국가에서 부담해야 될 비용이 가장 많은 질병이며 암과 만성신질환의 경우 조기 진단만이 향후 치료를 용이하게 하여 심각한 병의 진행없이 완치율을 높여 줄 수 있다

한국은 현재 높은 혼인연령으로 인해 결혼 및 첫 임신연령이 높아지고 있다. 나이가 많아지면 인슐린 저항성이 높아지게 되고 상대적으로 임신성 당뇨의 위험이 높아질 수 있다. 그리하여 사회적 비용이 높은 만성신장질환과 각종 원발성 암의 위험성 또한 높아질 가능성이 있다. 본 연구는 임신 초산모에서의 임신성 당뇨병이 분만 후 10년 동안 발생한 원발성 암과의 관련성에 대해 알아보고 임신성 당뇨가 있었던 여성에서 임신성 당뇨가 없었던 여성과 비교하여 분만 후 ‘만성 신질환’의 발생 및 ‘원발성 암’의 위험 요소가 될 수 있는지에 대해서 평가하고자 한다.

## 2. 분석 방법

2004-2005년 동안 초산으로 의료기관을 방문한 산모를 대상으로 임신기간 중 임신성 당뇨 발생에 따른, 출산 후 암과 만성 신장질환 및 기타 질환의 발생률의 차이를 확인하였다. 본 연구에서는 임신 전에 산모의 기존 질환을 확인하기 위하여 2002년 1월 1일부터 2004년 12월 31일 사이에 처음으로 임신되어 분만되기 전 1~2년 사이에 국가 국민건강검진을 시행받은 산모들만 분석에 포함되었다. 암종 및 전체 암, 그리고 만성 신부전의 진단 여부에 따라 임신성 당뇨, 연령, BMI, 흡연상태의 분포에 차이가 있는지 살펴보고, 연속형 변수인 공복혈당에 대해 해당 값의 평균 및 표준편차가 결과변수의 진단여부에 따라, 차이가 있는지 분석하였다. 다음으로, 출산 후 약 10년간 여성암, 난소암, 유방암, 갑상선암, 위암, 대장암, 간암, 혈액암, 모든 암종 및 만성 신부전 발생까지 소요기간에 대해 임신성 당뇨 경험여부에 따라 누적한계추정법(Product-limit method)를 이용한 Kaplan Meier 생존곡선을 계산하였으며, log-rank test를 통해 각 생존곡선 간 통계적 차이를 분석하였다. 마지막으로, 출산 시점을 기준으로 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석을 실시함으로써, 초산 전 임신성 당뇨병의 발생이 출산 이후 10년간 암 및 신부전 발생과 관련이 있는지 분석해보았으며, 이때, 공변량으로 연령, BMI, 흡연상태, 공복혈당을 고려하여

분석하였다. 또한, 추가적으로 초산 산모 중 임신성 당뇨병 발생 이후, 당뇨병으로 이어진 환자 여부에 따라 각각 암 및 만성신질환과의 관련성에 대해 생존분석을 실시해보았다.

## 2. 연구 결과

### 2-1 연구결과; 임신성 당뇨와 원발성 암과의 관계

2004년과 2005년에 첫 분만을 시행한 산모 중 2002년에서 2004년까지 국가건강검진을 시행한 산모는 총 111,699명이었다. 그 중 임신 전 이미 당뇨를 진단 받은 산모와 암 진단을 받은 산모 그리고 국가건강검진 시 설문지에 흡연과 체질량 지수 등 보정변수에 결측값이 있어 신뢰성에 문제가 될 수 있는 산모를 제외하고 총 102,900명이 이번 연구 대상에 포함되었다.

임신성 당뇨가 있는 산모의 나이는 통계적으로 의미 있게 높았고( $28.25 \pm 3.28$  Vs.  $27.28 \pm 3.02$ ,  $p < 0.001$ ) 35세 이상의 고령 산모의 비율도 통계적으로 의미 있게 더 높았다. 그 밖에 산모의 체질량 지수, 공복 혈당 역시 임신성 당뇨 산모에서 통계적으로 의미 있게 높았다. 분만 후 10년 동안 분만 후 당뇨로 진단 받은 비율 역시 임신성 당뇨에서 통계적으로 의미 있게 높았다( $9.46\%$  Vs.  $5.26\%$ ,  $p < 0.001$ ). 분만 후 약 10년간 원발성 암 발생률을 살펴보면 갑상선암, 대장암 난소암 그리고 난소암을 제외한 부인과 암에서 통계적으로 의미 있게 임신성 당뇨 환자에서 높았다(갑상선암;  $131(2.64\%)$  Vs  $1822(1.86\%)$ ,  $p < 0.001$ , 대장암;  $20(0.40\%)$  Vs  $245(0.25\%)$ ,  $p = 0.0388$ , 난소암;  $81(1.63\%)$  Vs  $1067(1.09\%)$ ,  $p = 0.0004$ , 난소암 이외의 부인암;  $29(0.58\%)$  Vs  $388(0.40\%)$ ,  $p = 0.0426$ ). 하지만 그 밖에 유방암 간암 췌장암의 발생은 임신성 당뇨와 관련이 없었다. 전체 암의 발생률 역시 임신성 당뇨 환자에서 통계적으로 의미 있게 높았다( $8.79\%$  Vs  $6.132$   $6.26\%$ ,  $p < 0.001$ ).

임신성 당뇨의 암에 대한 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석을 살펴보면, 변수를 보정하지 않았을 때는 갑상선과 전체 암의 발생률이 통계적으로 의미 있게 증가하였다(HR=1.34, 95%CI:1.114-1.617,  $p = 0.002$  in thyroid cancer, HR=1.39, 95%CI:1.261-1.531,  $p < 0.0001$  in total cancer). 그 밖에 부인암,

난소암, 혈액암, 위암, 간암, 유방암 그리고 대장암에서는 임신성 당뇨 환자의 암 발생 증가가 통계적으로 의미가 없었다.

암의 발생과 연관이 있다고 생각되는 환자의 나이, 흡연 여부와 체질량 지수를 보정 변수로 한 임신성 당뇨의 콕스 비례위험 모형을 적용한 암 발생의 생존 분석 역시 갑상선암과 전체 암에서 통계학적으로 의미 있게 높았다(HR=1.27, 95%CI:1.054-1.532, p=0.012 in thyroid cancer, HR=1.31, 95%CI: 1.192-1.449, p<0.001 in total cancer). 보정하지 않았을 때도 의미 없었던 부인암, 난소암, 혈액암, 위암, 간암, 유방암 그리고 대장암의 생존분석 역시 임신성 당뇨 환자의 암 발생 증가가 통계적으로 의미가 없었다.

## 2-2 연구결과; 임신성 당뇨와 만성 신질환과의 관계

2004년과 2005년에 첫 분만을 시행한 산모 중 2002년에서 2004년까지 국가건강검진을 시행한 산모는 총 111,699명이었다. 그 중 임신 전 이미 당뇨를 진단 받은 산모와 암 진단을 받은 산모 그리고 건강검진에서 단백뇨가 있었던 산모는 제외하였다. 임신성 당뇨와 원발성 암의 경우와 마찬가지로 흡연과 체질량 지수 등 보정변수에 결측값이 있는 산모 제외하여 총 102,677명이 이번 연구 대상에 포함되었다. 국민 건강 검진에서 단백뇨가 +1 이상 2회 이상 검출되거나 eGFR이 60ml/min/1.73M<sup>2</sup> 미만인 경우나 만성 신질환의 진단 코드를 가진 환자는 임신성 당뇨를 진단 받았던 산모에서는 2.83% 그렇지 않은 산모에서는 0.23%로 차이가 있었으나 임신성 당뇨의 콕스 비례위험 모형을 적용한 만성 신질환의 생존 분석은 HR=0.914(95%CI:0.467-1.787, p=0.7919)로 임신성 당뇨와 만성 신질환의 발생과는 특별한 관계는 보이지 않았다.

## 3. 결론 및 제언

임신성 당뇨는 임신 중 대사성 기능장애가 있는 일시적인 바이오 마커(biomarker)이지만 대부분의 경우 출산 후에는 포도당 내성 결핍이 해결됨에도 불구하고 향후 악성 종양의 위험을 증가 시킬 수 있으므로 임신성 당뇨 환자를 정기적으로 추적 관찰함으로써 갑상선암 및 기타암을 조기 진단하여 치료를 용이하게 할 수 있는 기회를 제공 할 수 있다. 비록 본 연구에서는 갑상선암의 발생만 통계학으로

의미 있게 연관이 있었지만, 나이가 증가 할수록 암의 유병률이 점점 더 높아짐을 고려할 때, 추적 기간이 10 년 이상이였다면 임신성 당뇨 환자는 다른 악성 종양의 발생 증가와 연관성이 있었을 가능성도 높다. 따라서 임신성 당뇨가 있었던 여성을 추적 관찰하는 것은 제2형 당뇨병의 조기 발견 및 관리 이외에도 암의 조기 진단과 후속 조치와 예방전략을 강화할 수 있는 근거가 될 수 있다. 그리고 임신성 당뇨 환자의 적절한 선별검사 방법에 의한 암의 조기 발견과 예방은 향후 우리나라 보건의료에서 임상 관리 및 조사의 중요한 구성 요소가 되어야 할 것이라 생각되며, 향후 임신성 당뇨와 연관된 암의 발생에 대한 장기 위험에 대한 연구도 또한 필요할 것이라고 생각된다. 한편 임신성 당뇨와 만성 신질환과의 관계는 이번 연구에서 명확하게 나타나지 않았으나 이는 추적관찰 기간이 짧고 분만 후 산모의 나이가 상대적으로 적어 이런 결과가 나온 것이 아닌가 생각된다.

결론적으로 본 연구에서는 임신성 당뇨와 갑상선암과 전체 암의 발생과 연관이 있음을 보여주었다. 본 연구의 결과만 가지고도 임신성 당뇨를 진단 받은 과거력이 있는 여성의 정기적 추적 관찰이 제2형 당뇨병의 조기 발견 이외에도 암의 조기 진단을 용이하게 할 수 있으며 이를 근거로 갑상선암이나 다른 암에 조기진단과 관리 그리고 치료전략을 강화할 수 있을 것이라 생각된다. 그리고 분만 후 임신성 당뇨 환자의 적절한 선별 검사를 통한 암의 조기 발견과 치료는 향후 우리나라 보건의료에서 필요한 구성 요소가 되어야 할 것이라 사료된다. 또한 본 연구는 분만 후 비교적 젊은 나이의 여성을 10년이라는 단기적으로 추적 관찰함으로써 연구 결과에 제한이 있었다. 나이가 증가함에 따라 암의 발생과 당뇨병성 신증에 의한 만성 신질환이 급격히 증가할 수 있다는 점을 고려할 때 향후 임신성 당뇨와 연관된 암의 발생과 만성 신질환에 대한 전향적인 대규모 연구가 필요할 것이라 생각되고 이들 질병의 장기 위험에 대한 연구와 조기 진단을 위한 효율적인 선별 검사 방법에 대한 고려 또한 필요하다고 생각된다. 본 연구 결과를 근거로 분만 후 임신성 당뇨 환자의 적절한 선별 검사와 이를 통한 암의 조기 발견과 관리가 필요할 것으로 생각되며 이를 토대로 한 의료 정책 입안에 기초 자료로 본 연구의 결과가 사용될 수 있을 것으로 사료된다. 또한 본 연구를 근거로 비록 전 단계 당뇨이긴 하지만 당뇨와는 다른 임신성 당뇨와 암과의 관계를 밝혀냄으로 암의 발생기전에 대한 학문적 연구의 성과도 기대한다.

# 제 1 장

## 서 론

제 1 절 연구의 배경 및 필요성 9

제 2 절 연구의 목적 14

---

# 제1장 서론

## 제1절 연구 배경 및 필요성

임신으로 인한 생리적 변화에 의해서 임신 중에 발견 되는 당뇨병의 아형으로 임신 중에 시작되었거나 임신 중 처음으로 발견된 다양한 정도의 내당능 장애(carbohydrate intolerance)를 임신성 당뇨(Gestational diabetes, GDM)로 정의한다.<sup>1,2</sup> 임신성 당뇨는 임신 전부터 발생한 당뇨병 임신(pregestational diabetes)와는 달리 케토산증(ketoacidosis), 고혈압, 자간전증(pre-eclampsia), 신우신염(glomerulonephritis)과 같은 임신 중에 모체 건강의 심각한 위협이 되는 경우는 매우 드물다. 진성 당뇨의 경우 진단 기준이 망막에 이상이 생기게 되는 공복 혈당이 126mg/dl(7.0 mmol/L)이상이나 식후 2시간 혈당이 200 mg/dL(11.1 mmol/L)이상으로 정의한다; 손상된 내당력(impaired glucose tolerance; IGT)은 공복혈당 수치가 100에서 125 mg/dL(5.5 to 6.9 mmol/L) 혹은 식후 2시간 혈당이 140 to 199 mg/dL(7.8 to 11.0 mmol/L)으로 정의한다. 공복혈당만 검사하였다면 손상된 공복혈당(impaired fasting glucose ;IFG)은 공복 혈당이 100에서 125 mg/dL(5.6 to 6.9 mmol/L) 사이로 정의 한다. 손상된 내당력(IGT) 과 손상된 공복혈당(IFG)은 모두 당뇨 전단계(prediabetes) 로 간주된다. 일반적인 임신성 당뇨의 선별 검사로서는 O'Sullivan과 Mahan이 제안한 50g, 1시간 경구 당부하 검사법(oral glucose tolerance test, OGTT)이 사용되고 있다.<sup>3</sup> 임신성 당뇨의 고위험군을 선별한 후 인슐린 저항이 높아지기 시작하는 임신 24-28주 사이에 산모의 음식물 섭취와 관계없이 50 그램의 포도당을 섭취 하게 한 후 1시간 후 혈당 수치를 측정한다. 그 후 산모의 혈당 수치가 140mg/dl 이상의 소견을 보이면 일단 임신성 당뇨의 가능성이 있다고 의심하고 추가 검사를 한다. 추가 검사 시에는 선별 검사 때와는 달리 12시 이후에 음식물을 섭취하지 않은 아침 공복인 상태에서 당을 측정 한 후 그 후 100 그램 포도당을 섭취하고 나서 1시간 2시간 3시간 연속해서 혈당을 측정한다.

이 때 공복을 포함해서 4번의 혈당 수치가 2번 이상 기준치(공복 105mg/dl, 1시간 190mg/dl, 2시간 165mg/dl, 3시간 190mg/dl) 보다 높으면 임신성 당뇨로 진단한다.

위에서 언급한 임신성 당뇨의 선별 검사를 하는 고위험군은 비만 산모, 당뇨병 가족력이 있는 산모, 지난번 임신 시 임신성 당뇨병을 진단 받은 산모 그리고 소변 검사에서 포도당이 나오는 경우 임신성 당뇨의 위험이 높으므로 반드시 선별 검사를 받아 보아야 한다. 한국인의 경우 임신성 당뇨의 위험이 평균 이상으로 있으므로 국내의 많은 병원이나 주치의에 따라서 모든 산모에게 임신성 당뇨 선별 검사를 하는 경우도 있다.

임신성 당뇨의 고위험군으로 생각되어지는 산모는

1. 26 세 이상의 임신부
2. 거대아 분만의 과거력
3. 원인 모르는 태아 소실의 과거력
4. 임신성 당뇨의 과거력
5. 몸무게 90kg 이상
6. 공복 시 혈당이 140mg/dl 초과 혹은 평소 혈당이 200mg/dl 이상

이다.

임신성 당뇨의 치료는 당뇨와 마찬가지로 혈당 조절인데 처음에는 인슐린을 사용하지 않고 운동과 식이 요법으로도 혈당을 조절한다. 그럼에도 불구하고 조절이 되지 않는다면 보통 당뇨에서 쓰는 설포닐유레 계통 약물은 태아에게 영향을 줄 수 있으므로 태아에게 안전한 인슐린으로 혈당을 조절해야 한다. 그리고 당연하게도 임신성 당뇨가 있는 산모는 병원에 더 자주 열심히 다녀 산모와 태아에 부작용이 없는지 수시로 검사하여야 하며 정상 내당능을 보이는 산모와는 달리 추가 검사도 더 할 수 있으므로 의사의 지시를 잘 따라야 한다. 참고로 태아와 산모에게 부작용을 주지 않을 임신성 당뇨의 경우 혈당의 목표치는 공복 시에는 60-95mg/dL 이고 식후 1시간은 140mg/이고 식후 2시간 이후에는 120mg/dL 미만이다. 임신성 당뇨의 유병률은 미국의 경우는 보고에 따라 다르지만 약 6-7% 정도로<sup>4</sup> 추정되고 있으며 매년 200,000명 이상의 산모가 새롭게 임신성 당뇨로 진단 받고 있다. 한국의 경우는 4-6% 정도로 보고되고 있으나 최근 만혼으로 인한 고령 임신의 증가와 산모의 비만도 증가 등으로 임신성 당뇨의 발병률이 증가되고 있다. 최근 한국의 코호트 연구에서 한국의 임신성 당뇨 발생률이 5.6 % 로 보고 되었다.<sup>5</sup> 결혼과 임신 환경의 변화로

최근 전 세계적으로도 임신성 당뇨병은 증가하고 있는 추세이다.<sup>1, 6</sup> 임신 중에는 정상적으로도 모체와 태아에게 적절한 영양공급을 위해 당대사에 변화가 생겨 ‘공복 시 저혈당증’, ‘고인슐린혈증’ 그리고 ‘식후 고혈당증’ 등이 발생된다. 임신이 진행되면서 후반기로 갈수록 인슐린 민감도(insulin sensitive)가 떨어지기 시작하여 임신 후반기로 50%까지 떨어지고 임신 기간 내내 분비되는 성장호르몬(Growth hormone), 코르티코 트로핀 방출 호르몬(corticotropin-releasing hormone), 태반 락토겐(placental lactogen) 및 프로게스테론과 같은 당뇨를 일으킬 수 있는 태반 호르몬 분비의 증가로 인해 인슐린 저항성(insulin resistance)이 동반되어 혈당이 높아져 당뇨병의 위험이 증가하게 된다.<sup>7</sup> 대부분의 임신 여성들은 임신 중 인슐린 분비를 증가시켜 이러한 인슐린 저항성을 극복하게 되지만 임신성 당뇨병이 있는 산모의 경우에는 고혈당이 유발되어 임신 중 다양한 대사 이상이 생기게 된다.<sup>8</sup> 산모의 높은 혈당은 확산(diffusion)에 의해 태반을 거쳐 태아에게 전달되고 산모의 인슐린은 태반을 통과하지 못하므로 높아진 태아의 혈당은 태아의 췌장에서 인슐린 분비를 통해 조절하게 되는데 이 때 인슐린 분비를 담당하는 태아 췌장의 베타 세포가 비대해지게 된다.

임신성 당뇨병 시 높아진 산모의 혈당으로 인해 태아의 큰 몸증(macrosomia)가 발생되어 분만 시 산모의 제왕절개율이 높아질 수 있고<sup>9</sup> 고혈압성 질환이 증가 될 수 있다<sup>10</sup>. 태아 측에서 보면 출생 직후에는 위에서 언급한 대로 태아 췌장의 비대해진 베타 세포에서 분만 후에도 인슐린 분비가 증가되어 결국 분만 직후 신생아는 저혈당에 빠질 가능성이 높아지며 태아의 전해질 농도에 이상이 생길 수 있다. 장기적인 부작용으로는 이는 신생아의 성장 기간 동안 비만의 원인이 될 수 있다. 산모의 임신성 당뇨병의 장기적 부작용을 보면 임신성 당뇨병을 진단 받은 대부분의 산모는 출산 직후 태반 호르몬의 고혈당 효과는 빠르게 사라지고 임신성 당뇨병을 진단 받았던 대다수의 여성들은 임신 전의 혈당 상태로 거의 즉시 회복 된다; 그러나 임신성 당뇨병을 진단 받았던 일부 산모들은 출산 후 인슐린 저항성이 그대로 유지되거나 증가되고 고인슐린혈증이 유지되면서<sup>11</sup> 결국 2형 당뇨병(type 2 DM), 대사증후군 및 심혈관질환의 발생할 위험이 증가하며, 임신성 당뇨병을 가진 여성의 20% 정도는 산후에도 내당능장애가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>12,13</sup>

2009년 675,455 명의 여성을 포함한 20 개의 코호트 메타 분석에서 임신성 당뇨가 있는 여성은 정상혈당 임신여성보다 2차 당뇨병 발병 위험이 유의하게 높았으며(RR=7.43, 95%CI: 4.79-11.51), 상대 위험은 분만 후 첫 5 년 내에는 4.69, 분만 후 5 년 이후에는 9.34로 가파르게 증가하였고 결국 정상 내당능 수치를 보였던 산모에 비해 임신성 당뇨 산모에서 정상 내당능을 보였던 산모들 보다 7배 정도로 2형 당뇨로 진행될 가능성이 높은 것으로 보고되고 있다.<sup>13</sup> 특히 허리둘레와 체질량 지수는 임신성 당뇨가 있는 여성의 2형 당뇨병의 발병과 관련이 있으며, 비만한 여성의(체질량 지수  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) 50-75%에서 발생한 것에 비해 출산 후 정상체중을 회복한 여성에서는 25 % 미만에서 제2형 당뇨병이 발병하였다.<sup>14</sup> 이렇게 임신성 당뇨는 제 2형 당뇨의 선별 검사로서의 역할을 할 수 있으며 이를 통해 대사증후군과 심혈관질환과 지질대사의 이상 소견을 미리 알 수 있는 지표로서 활용될 수 있다. 임신성 당뇨와 밀접한 연관이 예상되는 대사증후군과 심혈관질환, 지질대사 이상과 제 2형 당뇨는 모두 '만성신질환'(chronic kidney disease)의 발생 진행의 주요 위험 인자가 될 수 있다.

만성 신질환의 가장 큰 원인인 당뇨병성 신병증은 당뇨환자의 20-40%에서 발생하는데, 고혈당증으로 심혈관계 위험이 단계적으로 증가하는데, 13개의 전향적 코호트연구(UKPDS를 포함한 2 형 당뇨병 환자대상으로 한 10개의 연구포함)의 메타 분석결과, 당화 혈색소(HbA1c)의 1 % 포인트 증가할 때마다 심혈 관계 사건의 상대적 위험도는 1.18(95 % CI 1.10-1.26)증가하는 것으로 보고되었다.<sup>15</sup> 또한 알부민뇨의 증가 또한 당뇨병성 및 비당뇨병성 신장질환자에서 심혈관 질환 및 초기 심혈 관계 사망률에 대한 중요한 위험인자로 알려져 있다. 40,548 명의 일반인을 대상으로 2.6 년 동안 추적 관찰하였을 때, 518명의 사망자 중 심혈관 사망자가 178 명(0.4 %)이었는데 연령과 성별을 보정하였을 때 알부민뇨가 2 배씩 증가 할 때마다 심혈관 질환 사망률의 위험은 35% 증가하였다.<sup>16</sup> 임신 중에 임신성 당뇨로 진단받은 환자에서 당뇨 뿐 아니라 대사 증후군이나 심혈관 질환과 밀접한 연관이 있으므로 임신성 당뇨가 만성 신장 질환의 발병 위험을 높일 것으로 예상되지만 아직까지 당뇨 전 단계로 생각되어지는 임신성 당뇨와 당뇨병성 신증 그리고 만성 신장 질환과 관련된 실제 관계에 대한 연구는 아직 미비한 실정이다. 당뇨병성 신증과 만성신질환의 경우 국민건강검진에서 필수적으로 소변 검사가 포함되어 있으며 소변검사서 알부민뇨라는 확실한 질병 마커(marker)가 존재하기 때문에 비교적

검사와 진단이 용이하다. 특히 지속적 단백뇨는 신장 손상의 중요한 증거가 되므로 이에 대한 검진 및 검출을 통하여 만성 신질환의 진행을 억제시키는 치료를 보다 적절한 시점에서 시작할 수 있도록 도움을 줄 수 있다. 또한 만성 신질환의 치료 및 예방으로는 혈당 관리 및 레닌-안지오텐신-알도스테론계 억제제를 이용한 혈압관리가 필수적인 데 진단을 내리지 못하여 치료가 지체되거나 진단 받고도 치료하지 않았을 경우 일부에서 만성 신부전증으로 진행하여 결국 혈액이나 신장 투석을 받거나 결국은 신장 이식술이 필요 할 수도 있으므로 조기에 발견과 치료가 이 환자들의 말기 신부전으로의 진행 및 심혈관 질환으로 인한 입원 및 사망률을 줄이는 데 매우 중요하다 할 수 있다.

한편 제 2형 당뇨병과 특정 유형의 암과의 상관관계에 대해 많은 보고들이 있다.<sup>17,18</sup> 실제로 많은 역학 연구에서 당뇨는 췌장암, 직장암, 간암, 유방암, 요도 그리고 여성 암에서 위험 요소가 될 수 있다고 보고하고 있다.<sup>18</sup> 당뇨와 암 발생과의 기전에 대해서는 아직 명확하게 밝혀지지 않았지만 이차성 고인슐린 혈증에 의한 인슐린 저항성이 가장 흔하게 제시된다. 실제로 당뇨에서 인슐린은 인슐린 양 인자-1(insulin like growth factor-1) 수용체에 붙어서 세포의 분열 촉진 효과를 나타내기 때문이다.<sup>20-22</sup> 또한 고혈당 자체가 산화 스트레스를 증가시켜 발암을 촉진시킬 수도 있다는 보고도 있다.<sup>23-25</sup>

일례로 당뇨와의 연관이 가장 많이 연구된 암인 췌장암의 경우 증가된 인슐린 수치가 인슐린양 인자가 세포의 증식을 조장하고 괴사를 방해하여 혈관 생성(angiogenesis)를 증가시켜 결국 이는 췌장암의 발생을 증가시킨다.<sup>26-29</sup> 위에서 언급한 당뇨와 췌장암,<sup>26-29</sup> 이외에도, 대장암<sup>26-28</sup> 그리고 간암<sup>26,27,30</sup> 에서 당뇨와 관계가 있다고 보고되고 있으며 자궁내막암 역시 당뇨와 밀접한 연관이 있다는 연구도 보고되고 있다.<sup>28,30,31</sup> 반면 유방암과 난소암의 경우는 당뇨와의 연관성이 아직 확실하게 증명되지 않았다.<sup>26,28,31,32,33</sup> 그러나 이런 자료들과 연구들은 모두 당뇨와 암과의 관련성에 관한 것이며 진성 당뇨와 관계가 많아 보이는 임신성 당뇨와 암과의 관련된 연구는 많지 않고 그 연구도 유방암과 췌장암에 국한되어 있다.<sup>34,35</sup>

한국은 현재 높은 혼인 연령으로 인해 결혼 및 첫 임신 연령이 높아지고 있다. 나이가 많아지면 인슐린 저항성이 높아지게 되고 상대적으로 임신성 당뇨의 위험이 높아질 수 있다. 그리하여 분만 후 제 2형 당뇨, 대사이상증후군 및 심혈관 질환의 가능성이

높아지며 만성 신장질환과 각종 원발성 암의 위험성 또한 높아질 수 있다. 당뇨와 마찬가지로 '만성 신질환'이나 암은 여러 원인으로 인해 발생하는 복잡한 질병이며 특히 암을 진단 받는 경우 각 장기별로 예후 및 치료가 다 다른 동일하지 않고 이질적(heterogenous)인 심각한 만성질환이다. 만성 신질환이나 암은 일단 발생이 되면 치료와 관리가 어렵고 심각한 급성 혹은 만성 부작용을 일으킬 수 있다. 물론 만성 신질환과 암 모두 발생 원인이 하나가 아니며 당뇨와 마찬가지로 혈당, 혈압, 고지혈증의 약물적 치료뿐만 아니라 흡연, 체중 감소, 운동 등과 같은 생활습관 교정 등을 장기적으로 시행해야 한다. 만성 신질환이나 암을 진단 받게 되면 그 자체만으로도 개인에게는 삶의 질이 매우 저하되며 진단 후 치료와 관리 비용도 만만치 않고 치료에 많은 시간을 치료에 할애해야 된다. 그리고 대부분의 환자들이 만성으로 진행되거나 재발이 되어 만성신질환의 경우 투석이나 신장이식을 받아야 될 수도 있고 암의 경우는 재발 되면 치료가 더더욱 어려워지고 결국 환자들이 사망에 이를 수도 있는 무서운 질병들이다. 많은 환자들이 치료와 진단 그리고 관리에 값비싼 의료비용으로 경제적으로도 큰 부담이 될 수 있고 이는 나라 전체의 보건 의료비의 상승을 의미하기도 한다. 결국 모든 위험 인자들을 감안한 예방과 조기 진단을 통한 빠른 치료 혹은 관리만이 최선이 될 수 있다. 본 연구는 임신 초산모에서의 임신성 당뇨병이 분만 후 10 년 동안 원발성 암과의 만성 신질환의 관련성에 대해 알아보고자 하였다.

## 제2절 연구의 목적

본 연구에서는 초산모에서의 임신성 당뇨병과 분만 후 10 년 동안 원발성 암과 만성 신질환 발생과의 관련성에 대해 알아보고 임신성 당노가 분만 후 '만성 신질환'의 발생 및 원발성 암의 위험 요소가 될 수 있는 지에 대해서 평가하고자 한다.

# 제2장

## 연구 자료 및 분석 방법

제 1 절 연구 자료 및 정의	16
제 2 절 분석방법	20

---

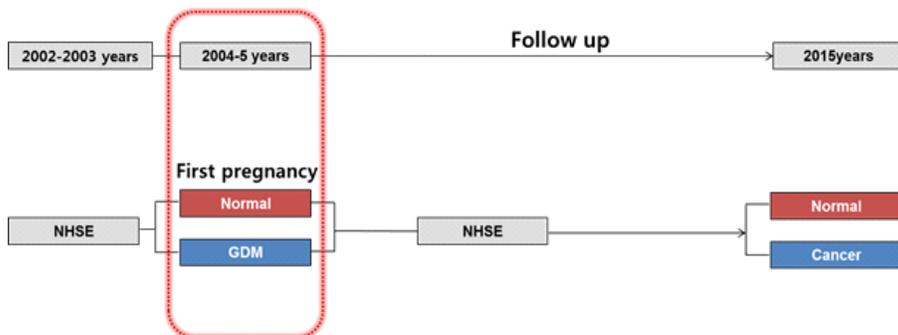
# 제2장

## 연구 자료 및 분석 방법

### 제1절 연구 자료 및 정의

#### 1. 연구대상

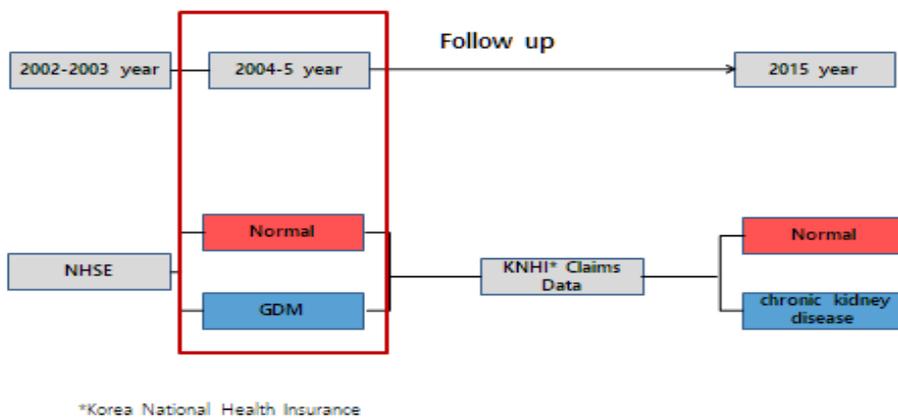
이 연구에서는 국민 건강 보험 청구 데이터베이스(Korea National Health Insurance (KNHI) Claims Database)를 이용하여 2004년 1월 1일 부터 2005년 12월 31일까지 초산으로 의료기관에서 분만한 여성을 대상으로 하였다 <표2-1>. 이들 산모 중 기존 질환과 환자의 특성을 확인하기 위해서 분만 전 1- 2년간 인 2002년부터 2003년 까지 국민건강보험 건강검진(National Health Screening Examination; NHSE)을 받은 산모 111,699을 대상으로 하였다. 이들 산모 중 국제 질병 분류 제 10차 코드(International Classification of Disease, 10th revision; ICD-10)을 이용하여 첫 분만 전 당뇨병으로 진단받은 환자 (ICD-10 code: E11.x, O24.0, O24.1, O24.2, O24.3) 1,634명 및 기존 암으로 진단받은 경험 있는 환자 57명, 그리고 연령, BMI(Body Mass Index), 흡연, FBS(Fasting Blood Sugar)등 독립변수에서 결측값을 갖고 있는 7,108명을 제외한 총 102,900명을 대상으로 연구분석을 진행하였다.



[그림 2-1] 임신성 당뇨에 따른 암 발생률의 변화 연구 방법

임신성 당뇨 발생여부는 ICD-10 코드가 O24.4 와 O24.9 산모로 하였으며 그 후 2015년까지 10년 간 제 2형 당뇨와 각종 암 및 기타 질환의 발생의 차이가 있는지 추적 관찰하였다.

한편 만성 신질환과 임신성 당뇨와의 관련된 연구의 경우에는 대상 환자는 원발성 암 환자의 경우와 거의 동일하게 진행되었으나 단백뇨가 있는 경우 바이어스에 문제가 생길 것으로 생각되어 국민건강보험 건강검진에서 단백뇨가 있었던 경우는 제외되었다. 결국 총 102,677 명을 대상으로 만성 신질환 환자에 대해 연구 분석을 진행하였다.



[그림 2-2] 임신성 당뇨에 따른 신질환 발생률의 변화 연구 방법

만성 신질환의 정의는 사구체여과율에 관계없이 3개월 이상 콩팥손상의 증거가 있거나, 사구체여과율이 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만으로 3개월 이상 지속되는 상태 이므로, 발병 유무를 확인하기 위하여 단백뇨 발생과 신기능 감소율을 살펴보았다. 본 연구에서의 만성 신질환의 진단은 국민건강보험 건강검진에서 단백뇨가 +1 이상 2회 나오거나 eGFR 이 60ml/min/1.73M<sup>2</sup> 미만인 경우와 진단 코드 중(N181-185, 189, E102, 112,122,132,142)를 가진 환자로 정의하였다.

<표 2-1> 초산 정의

EDI code	한글 명
RA431	정상분만(초산,제1태아)[자435주2가1가주3]-장애인
RA311	유도분만(초산,제1태아)[자435주2나1가주3]-장애인
RA315	겸자또는흡입분만(초산,제1태아)[자435주2다1가주3]-장애인
R4351	정상분만(초산,제1태아)[자435가1가주3]
R3131	유도분만(초산,제1태아) [자435나1가주3]
R3141	겸자또는흡입분만(초산,제1태아)[자435다1가주3]
RA361	둔위분만(초산) [자436주1가주2]-장애인
R4361	둔위분만(초산)[자436가주2]
R4507	제왕절개및자궁적출술,부분절제(초산, 제1태아) [자450가1 7]
R4509	제왕절개및자궁적출술,전절제(초산, 제1태아) [자450가2 9]
R4517	제왕절개만출술,초회(초산, 제1태아) [자451가1 7]
R4519	제왕절개만출술,초회(초산, 다태아임신) [자451나1 9]
R5001	제왕절개및자궁적출술,다태아임신(초산) [자450나1]
R3133	유도분만 (초산, 제2 태아부터, 다태아)
R4353	정상분만 (초산, 제2 태아부터, 다태아)
R3143	겸자또는 흡입분만(초산, 제2 태아부터)

이 연구는 국민건강보험 서비스 일산병원 윤리위원회(승인 번호: NHIMC 2017-01-012)의 심의를 받았다.

## 2. 변수

2004년부터 2005년까지 첫 출산을 한 산모를 대상으로 임신기간 중 임신성 당뇨병발생에 따른 암을 포함한 기타 질환의 발생을 살펴보기 위해, 이 연구에서는 초산 분만 이후, 10년 간 여성암, 난소암, 유방암, 갑상선암, 위암, 대장암, 간암, 혈액암, 모든 암종 및 만성 신부전 발생에 대하여 추적 관찰하였다.

<표 2-2> 결과변수

구분	ICD-10 코드	세부 암종
	C51	Malignant neoplasm of vulva
	C52	Malignant neoplasm of vagina
	C53	Malignant neoplasm of cervix uteri
Gynecological cancer	C54	Malignant neoplasm of corpus uteri
	C55	Malignant neoplasm of uterus, part unspecified
	C57	Malignant neoplasm of other and unspecified female genital organs
Ovary cancer	C58	Malignant neoplasm of placenta
Breast cancer	C56	Malignant neoplasm of ovary
Thyroid cancer	C50	Malignant neoplasm of breast
Gastric cancer	C73	Malignant neoplasm of thyroid gland
Colon Cancer	C16	Malignant neoplasm of stomach
Liver cancer	C18	Malignant neoplasm of colon
	C22.0	Liver cell carcinoma
Blood cancer	C91	Lymphoid leukemia
	C92	Myeloid leukemia
	C93	Monocytic leukemia
	C94	Other leukemias of specified cell type
	C95	Leukemia of unspecified cell type
Cancer	Cxx	Cancer
CKD	N18	Chronic kidney disease (CKD)

이 연구의 관심변수로는 앞서 언급한 바와 같이 첫 출산 전, 임신기간 동안 당뇨병으로 진단받았는지 여부로, 해당 임신성 당뇨의 발생이 결과변수에 어떠한 영향을 끼치는지 살펴보았다. 또한, 임신성 당뇨 경험 여부에 따라, 이후 암 및 기타 질환의 발생에 대한 연구를 진행함에 있어, 추가적으로 혼란변수로서, 연령, BMI(body mass index), 흡연상태, FBS(fasting blood sugar)를 분석에 포함하였다. 이 때, 연령은 24세 미만, 25~29, 30~34, 35세 이상으로 4 구역으로 구분하였으며, BMI는 23과 25를 기준으로 저체중/정상, 과체중, 비만으로 3 그룹화 하였다. 또한, 현재 건강검진에서

설문 결과를 바탕으로 현재 흡연 여부에 따라 흡연 상태를 정의하였으며, 검진 당시 혈액검사를 통해 FBS 값을 측정하였다. 분석에 사용한 변수는 다음과 같다.

<표 2-3> 독립변수

구분	변수명	정의
관심변수	임신성 당뇨	진단, 진단받지 않음
	연령	~24, 25~29, 30~34, 35~
독립변수	BMI (body mass index)	저체중/정상, 과체중, 비만
	흡연상태	흡연, 과거흡연, 비흡연
	FBS(Fasting Blood Sugar Level)	

## 제2절 분석방법

2004-2005년 동안 초산으로 의료기관을 방문한 산모를 대상으로 임신기간 중 임신성 당뇨 발생에 따른, 출산 후 암과 만성 신장질환 및 기타 질환의 발생률의 차이를 알아보기 위하여 우선, 연구대상자의 분포 및 특성을 파악하고자, 암종 및 전체 암, 그리고 만성 신부전의 진단 여부에 따라 임신성 당뇨, 연령, BMI, 흡연상태의 분포가 차이가 있는지 살펴보았고, 연속형 변수인 FBS에 대해 해당 값의 평균 및 표준편차가 결과변수의 진단여부에 따라, 차이가 있는지 분석하였다. 다음으로, 출산 후 약 10년간 여성암, 난소암, 유방암, 갑상선암, 위암, 대장암, 간암, 혈액암, 모든 암종 및 만성 신부전 발생까지 소요기간에 대해 임신성 당뇨 경험여부에 따라 누적한계추정법(Product-limit method)를 이용한 Kaplan Meier 생존곡선을 계산하였으며, log-rank test를 통해 각 생존곡선 간 통계적 차이를 분석하였다. 마지막으로, 출산 시점을 기준으로 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석을 실시함으로써, 초산 전 임신성 당뇨병의 발생이 출산 이후 10년간 암 및 신부전 발생과 관련이 있는지 분석해보았으며, 이때, 공변량으로 연령, BMI, 흡연상태, FBS를 고려하여 분석하였다. 또한, 추가적으로 초산 산모 중 임신성 당뇨병 발생 이후, 당뇨병으로 이어진 환자 여부에 따라 각각 암 및 만성신질환과의 관련성에 대해 생존분석을 실시해보았다. 연속적 및 범주형 변수는 각각 ‘평균±표준편차’ 및 ‘백분율’로 표시하였다. 모든 검사는 양측 검정을 시행 하였고 P<.05의 값에서 통계적으로 유의

하다고 간주되었다. 모든 통계 분석은 SAS 버전 9.2(SAS institute, Inc., Cary, NC, USA)를 사용하였다.

# 제3장

## 연구결과

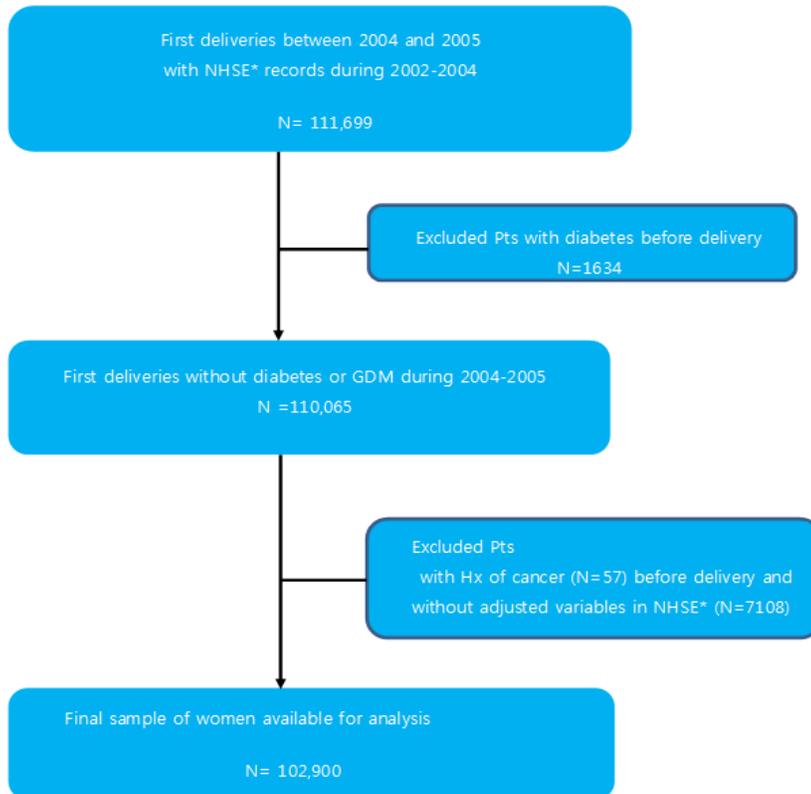
제 1 절 임신성 당뇨와 원발성 암과의 관계	23
제 2 절 임신성 당뇨와 만성 신질환과의 관계	37

# 제3장 연구결과

## 제1절 임신성 당뇨와 원발성 암과의 관계

2004년과 2005년에 첫 분만을 시행한 산모 중 2002년에서 2004년까지 국가건강검진을 시행한 산모는 총 111,699명이었다. 그 중 임신 전 이미 당뇨를 진단 받은 산모 1,634명과 암 진단을 받은 57명 그리고 흡연과 체질량 지수 등 보정변수에 결측값이 있는 산모 7,108명을 제외하여 총 102,900명이 이번 연구대상에 포함되었다.

\*NHSE; National Health Screening Examination



[그림 3-1] 연구 대상 산모

총 102,900명의 산모 중 임신성 당뇨를 진단 받은 산모는 총 4,970명으로 전체 임신의 4.83%를 차지하였다. 임신성 당뇨를 진단 받았던 산모와 진단 받지 않았던 산모의 임상적 특성은 다음과 같다<표 3-1>.

<표 3-1> 임신성 당뇨 진단에 따른 임상적 특징

	GDM		Significance
	Yes (n=4,970)	No (n=97,930)	
Age ( year )	28.25 (±3.28)	27.28 (±3.02)	<.0001
AMA	3.98% (198)	1.64% (1608)	<.0001
Diabetes after delivery	9.46% (470)	5.26% (5,147)	<.0001
BMI (Kg/M <sup>2</sup> )	20.98 (±2.74)	20.77 (±6.74)	<.0001
Smoking	1.85% (92)	2.01% (1,970)	0.0406
Fasting glucose	85.99 (±20.97)	85.09 (±17.44)	0.0032

† Data are presented as Mean ± SD; GDM; gestational diabetes mellitus, AMA; advanced maternal age, BMI; body mass index

가장 많은 암은 갑상선암이었고 그 다음이 난소암, 유방암 순이었다. 임신성 당뇨가 있는 산모의 나이는 통계적으로 의미 있게 높았고(28.25±3.28 Vs. 27.28±3.02, p<0.001) 35세 이상의 고령 산모의 비율도 통계학적으로 의미 있게 더 높았다(3.98% Vs. 1.64%, p<0.001). 그 밖에 산모의 체질량 지수, 공복 혈당 역시 통계적으로 의미 있게 높았다(20.98±2.74 Vs. 20.77±6.74, p<0.001 in BMI, 85.99±20.97 Vs. 85.09±17.44, p<0.0003). 흡연 비율은 임신성 당뇨가 없는 환자에서 더 적었다 높았다(1.85% Vs. 2.01%, p <0.046). 분만 후 당뇨로 진행되는 비율은 역시 임신성 당뇨에서 통계적으로 의미 있게 높았다(9.46% Vs. 5.26%, p <0.001). 분만 후 약 10년간 암 발생률을 살펴보면 갑상선암, 대장암 난소암 그리고 난소암을 제외한 부인과 암에서 통계적으로 의미 있게 임신성 당뇨 환자에서 높았다(갑상선암; 131(2.64%) Vs 1822(1.86%), p<0.001, 대장암; 20(0.40%) Vs 245(0.25%), p=0.0388, 난소암; 81(1.63%) Vs 1,067(1.09%), p=0.0004, 난소암 이외의 부인암; 29(0.58%) Vs 388(0.40%), p=0.0426) <표3-2>.

<표 3-2> 임신성 당뇨에 따른 원발성 암의 발생률

	GDM		significance
	Yes (n=4,970)	No (n=97,930)	
Thyroid cancer	131 (2.64%)	1,822 (1.86%)	<.0001*
Breast cancer	43 (0.87%)	646 (0.66%)	0.0830
Hepatoma	21 (0.42%)	296 (0.30%)	0.1355
Colon cancer	20 (0.40%)	245 (0.25%)	0.0388*
Ovary cancer	81 (1.63%)	1067 (1.09%)	0.0004*
Gynecologic cancer (other than ovary ca)	29(0.58%)	388 (0.40%)	0.0426*
Total cancer	437 (8.79%)	6,132 (6.26%)	<.0001*

† Data are presented as N (%); \* statistical significance

하지만 그 밖에 유방암 간암의 발생은 임신성 당뇨 산모에서 발생률이 더 높지 않았다(유방암; 43(0.87%) Vs 646(0.66%), p=0.0830, 난소암 이외의 부인암; 21(0.42%) Vs 296(0.30%), p=0.1355). 분만 후 전체 암의 발생률 역시 임신성 당뇨 환자에서 통계적으로 의미 있게 높았다(437(8.79%) Vs 6,132(6.26%), p<0.001). 임신성 당뇨의 암에 대한 임신성 당뇨에 대한 암의 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석을 살펴보면, 변수를 보정하지 않았을 때는 갑상선과 전체 암의 발생률이 통계적으로 의미 있게 증가하였다(HR=1.34, 95%CI:1.114-1.617, p=0.002 in thyroid cancer, HR=1.39, 95%CI:1.261-1.531, p<0.0001 in total cancer). 그 밖에 부인암, 난소암, 혈액암, 위암, 간암, 유방암 그리고 대장암에서는 임신성 당뇨 환자의 암 발생 증가가 통계적으로 의미가 없었다. 암의 발생과 연관이 있다고 생각되는 환자의 나이, 흡연 여부와 체질량 지수를 보정 변수로 한 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존 분석 역시 갑상선암과 전체 암에서 통계적으로 의미 있게 높았다(HR=1.27, 95%CI:1.054-1.532, p=0.012 in thyroid cancer, HR=1.31, 95%CI:1.192-1.449, p<0.001 in total cancer). 보정하지 않았을 때도 의미 없었던

부인암, 난소암, 혈액암, 위암, 간암, 유방암 그리고 대장암의 생존 분석 역시 임신성 당뇨 환자의 암 발생 증가가 통계적으로 의미가 없었다(표 3-3).

<표 3-3> 임신성 당뇨에 대한 암의 콕스 비례위험모형을 적용한 생존분석

	unadjusted			*adjusted		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Thyroid Cancer	1.34	1.114-1617	0.002	1.27	1.054-1.532	0.012
Gynecologic cancer other than ovary cancer	1.29	0.830-2.005	0.258	1.32	0.846-2.050	0.223
Ovary cancer	1.28	0.938-1.738	0.120	1.23	0.901-1.673	0.193
Blood cancer	1.65	0.391-6.999	0.494	1.52	0.357-6.445	0.573
Gastric cancer	1.52	0.915-2.530	0.105	1.41	0.845-2.345	0.189
Hepatoma	1.57	0.986-2.509	0.057	1.50	0.939-2.397	0.090
Breast cancer	1.33	0.962-1.825	0.085	1.15	0.831-1.581	0.405
Colon cancer	1.45	0.874-2.411	0.1501	1.33	0.799-2.213	0.273
Total cancer	1.39	1.261-1.531	<0.0001	1.31	1.192-1.449	<0.0001

† Adjusted for maternal age, smoking, BMI before pregnancy

통계적으로 의미가 있었던 임신성 당뇨의 갑상선 암과 전체 암에 대한 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존 분석은 다음과 같다(표 3-4).

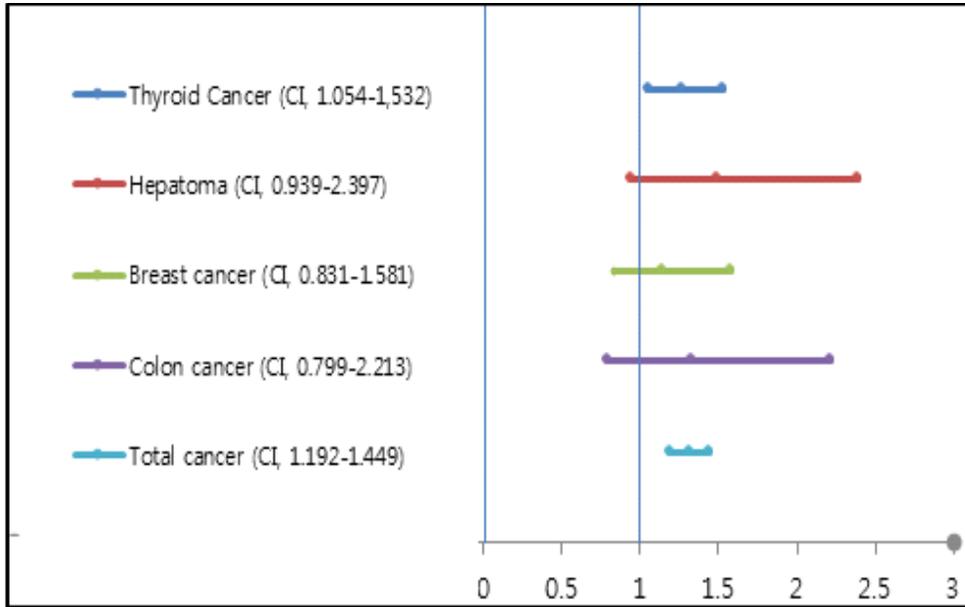
< 표 3-4 > 임신성 당뇨에 대한 갑상선암의 콕스 비례위험모형을 적용한 생존분석

Variables	Thyroid cancer							
	HR	LCL	UCL	P-value	HR	LCL	UCL	P-value
Gestational Diabetes								
Diagnosed	1.342	1.114	1.617	0.0019	1.271	1.054	1.532	0.0120
Non-diagnosed	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
Age								
~24	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
25~29	1.557	1.335	1.816	<.0001	1.545	1.324	1.802	<.0001
30~34	2.043	1.726	2.418	<.0001	2.006	1.694	2.376	<.0001
35~	1.993	1.422	2.794	<.0001	1.923	1.371	2.698	0.0002
BMI								
Underweight/ Normal	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
Overweight	1.067	0.920	1.237	0.3922	1.045	0.901	1.212	0.5595
Obese	1.257	1.067	1.482	0.0063	1.234	1.046	1.456	0.0125
Smoking status								
Non-smoker	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
Ex-smoker	0.962	0.709	1.306	0.8044	1.005	0.740	1.365	0.9767
Current smoker	0.711	0.483	1.047	0.0838	0.770	0.522	1.134	0.1860
FBS	1.000	0.997	1.002	0.8343	1.000	0.997	1.002	0.7856

<표 3-5> 임신성 당뇨에 대한 전체 암의 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석

Variables	Cancer							
	HR	LCL	UCL	P-value	HR	LCL	UCL	P-value
Gestational Diabetes								
Diagnosed	1.389	1.261	1.531	<.0001	1.314	1.192	1.449	<.0001
Non-diagnosed	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
Age								
~24	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
25~29	1.249	1.156	1.350	<.0001	1.256	1.161	1.358	<.0001
30~34	1.635	1.500	1.781	<.0001	1.637	1.502	1.785	<.0001
35~	2.452	2.089	2.877	<.0001	2.440	2.078	2.865	<.0001
BMI								
Underweight/ Normal	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
Overweight	0.995	0.920	1.076	0.9019	0.967	0.894	1.045	0.3973
Obese	0.926	0.841	1.021	0.1220	0.897	0.814	0.989	0.0289
Smoking status								
Non-smoker	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
Ex-smoker	1.125	0.961	1.318	0.1430	1.158	0.989	1.357	0.0686
Current smoker	1.117	0.931	1.339	0.2330	1.206	1.005	1.446	0.0441
FBS	1.000	0.999	1.001	0.8784	1.000	0.999	1.001	0.9311

산모의 나이 흡연 여부 그리고 체질량 지수를 보정 변수로 한 각종 암의 Forest Plot 은 다음 그림과 같다[그림 3-2].

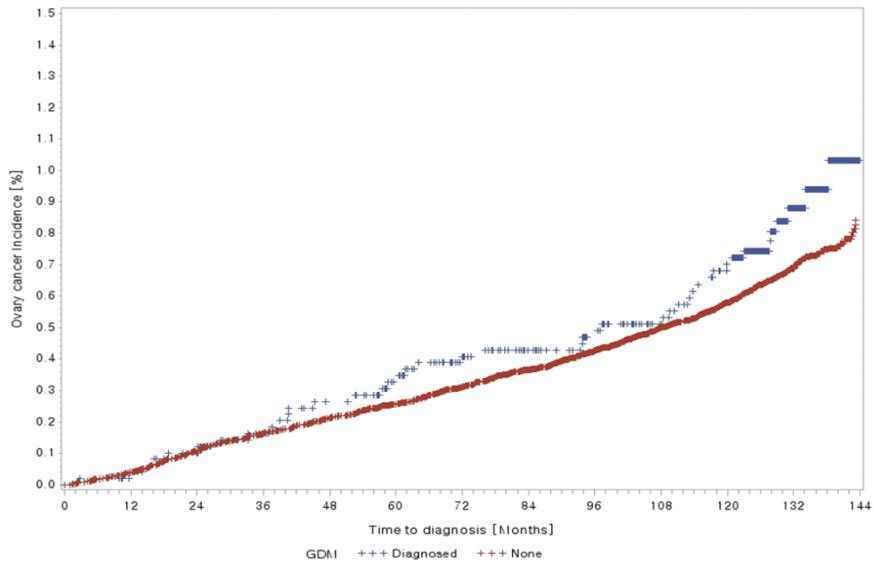


[그림 3-2] Forest Plot for Hazard Ratio

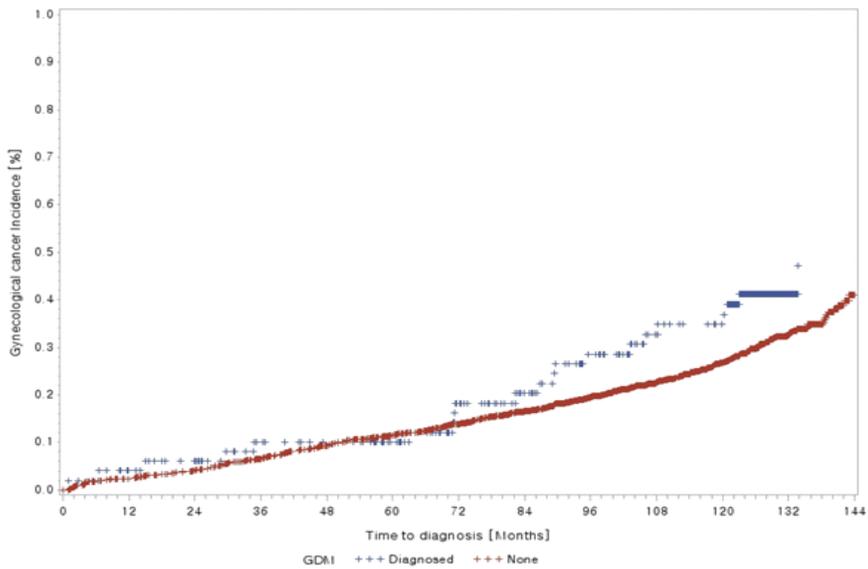
† Adjusted for maternal age, smoking, BMI before pregnancy

다음으로, 출산 후 약 10년간 여성암, 난소암, 유방암, 갑상선암, 위암, 대장암, 간암, 혈액암, 모든 암종의 발생까지 소요기간에 대해 임신성 당뇨 경험여부에 따라 누적한계추정법(Product-limit method)를 이용한 Kaplan Meier 생존곡선은 다음과 같다[그림 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6].

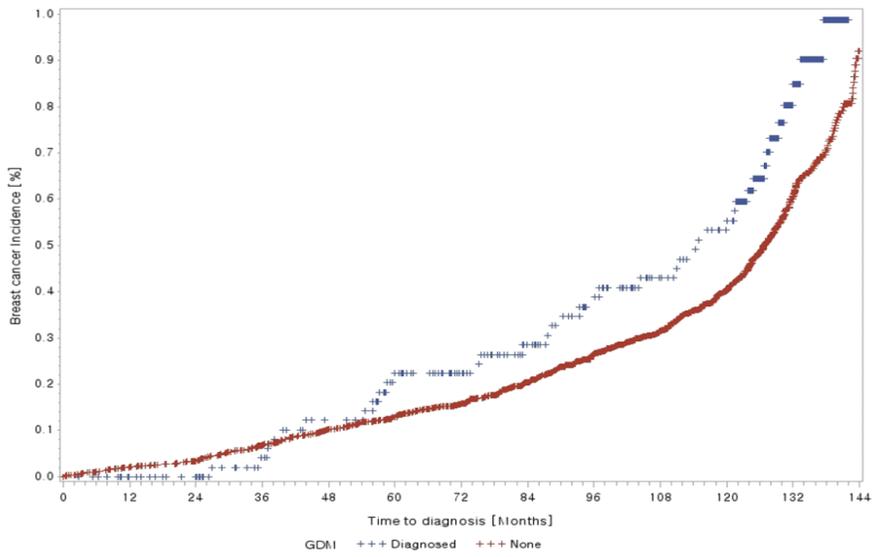
암을 발생 시킬 수 있는 위험 요소인 나이와 체질량 지수 그리고 흡연 여부를 보정하고도 임신성 당뇨를 진단 받았던 산모에서 임신성 당뇨를 진단 받지 않았던 산모보다 갑상선암과 전체 암의 위험이 더 높았다. 갑상선의 Log-rank test의 p 값은 0.0010 이었고 전체 암의 Log-rank test의 p 값은 0.0001 미만이었다.



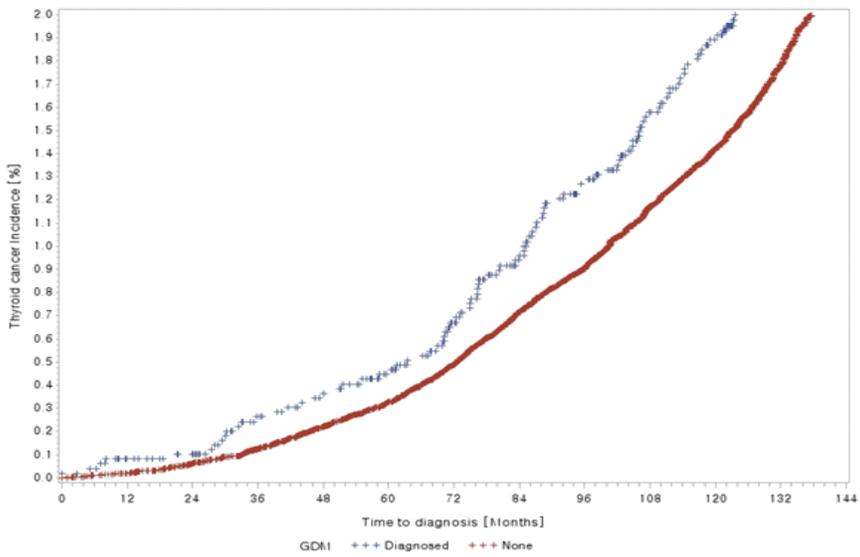
[그림 3-3] Cumulative incidence of ovary cancer  
 † p value Log-rank test: 0.060



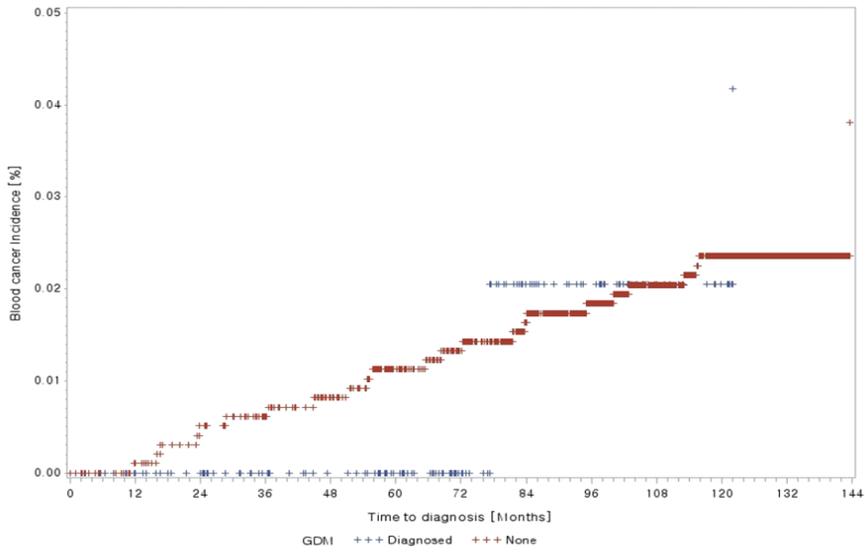
[그림 3-4] Cumulative incidence of gynecological cancer other than ovary cancer  
 † p value Log-rank test: 0.1289



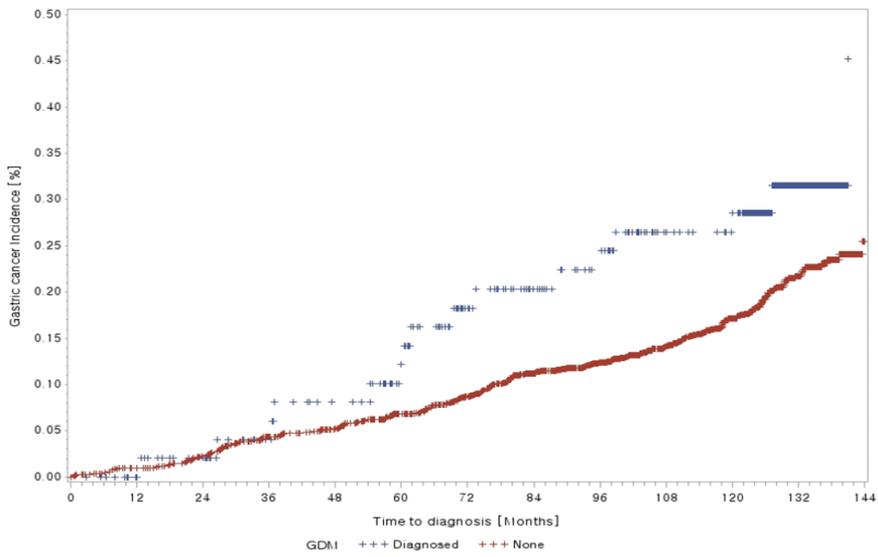
[그림 3-5] Cumulative incidence of breast cancer  
 † p value Log-rank test: 0.0422



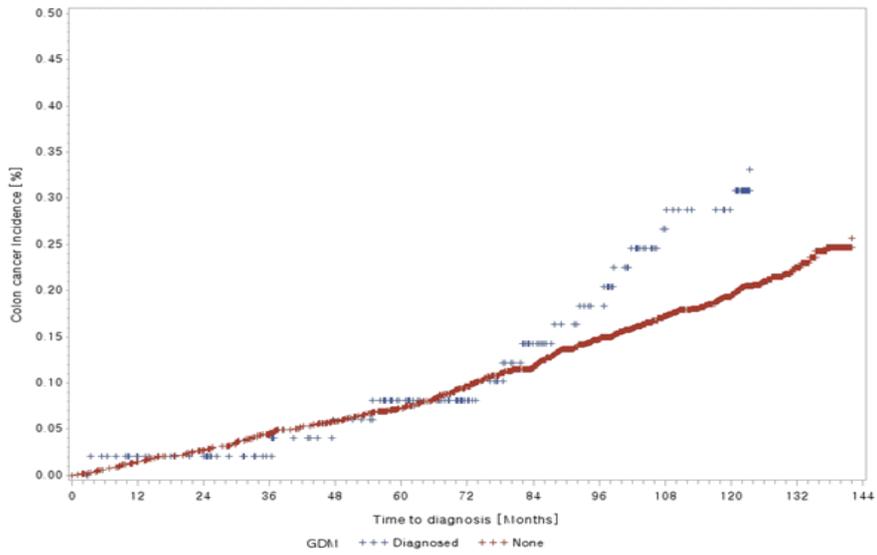
[그림 3-6] Cumulative incidence of thyroid cancer  
 † p value Log-rank test: 0.0010



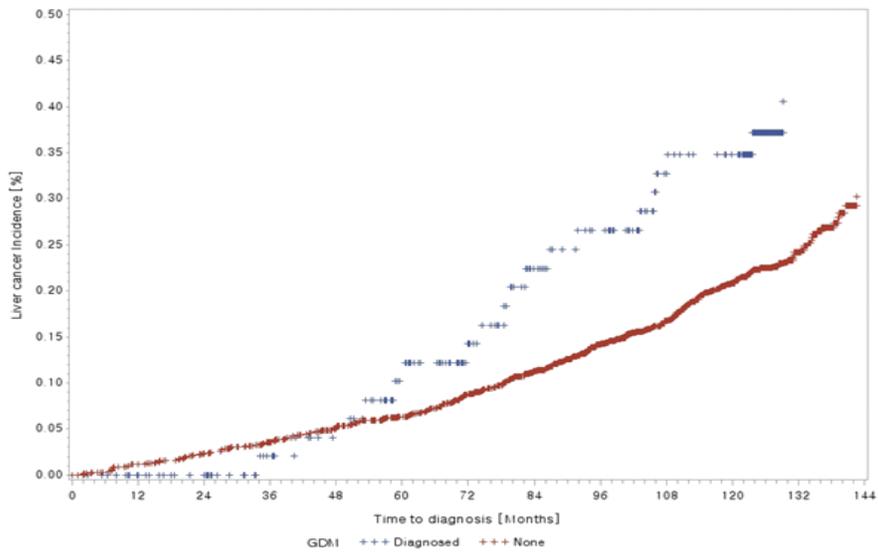
[그림 3-7] Cumulative incidence of blood cancer  
 † p value Log-rank test: 0.2448



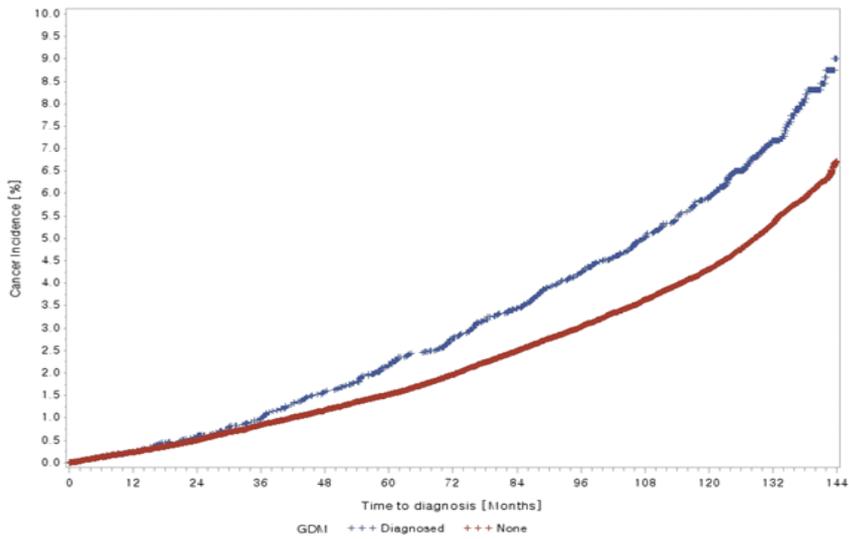
[그림 3-8] Cumulative incidence of gastric cancer  
 † p value Log-rank test: 0.0515



[그림 3-9] Cumulative incidence of colon cancer  
 † p value Log-rank test: 0.0739



[그림 3-10] Cumulative incidence of hepatoma  
 † p value Log-rank test: 0.0276



[그림 3-11] Cumulative incidence of total cancer  
 † p value Log-rank test < .0001

출산 후 당뇨가 발생하지 않은 산모를 대상으로 약 10년간 암 발생률을 살펴보면 당뇨 발생 환자를 포함시켰을 때와 비슷하게 갑상선암과 전체 암의 발생률이 통계적으로 의미 있게 임신성 당뇨 환자에서 높았는데 임신성 당뇨에 대한 암의 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석을 살펴보면, 변수를 보정하였을 때 갑상선과 전체 암의 발생률이 통계적으로 의미 있게 증가하였다(HR=1.31, 95%CI:1.078-1.599, p=0.0067 in thyroid cancer, HR=1.31, 95%CI:1.183-1.456, p<0.0001 in total cancer)〈표 3-6, 표 3-7〉.

<표 3-6> 출산 이후 당뇨를 제외하고 임신성 당뇨에 대한 갑상선암의 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석

Variables	Thyroid cancer							
	Unadjusted				Adjusted			
	HR	LCL	UCL	P-value	HR	LCL	UCL	P-value
Gestational Diabetes								
Diagnosed	1.386	1.139	1.687	0.0011	1.313	1.078	1.599	0.0067
Non-diagnosed	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
Age								
~24	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
25~29	1.559	1.327	1.832	<.0001	1.541	1.311	1.812	<.0001
30~34	2.072	1.735	2.473	<.0001	2.031	1.700	2.426	<.0001
35~	2.037	1.422	2.918	<.0001	1.971	1.375	2.826	0.0002
BMI								
Underweight/ Normal	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
Overweight	1.081	0.926	1.261	0.3237	1.059	0.907	1.236	0.4686
Obese	1.098	0.910	1.325	0.3297	1.077	0.891	1.300	0.4441
Smoking status								
Non-smoker	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
Ex-smoker	0.898	0.642	1.255	0.5271	0.940	0.672	1.314	0.7183
Current smoker	0.700	0.464	1.055	0.0886	0.764	0.506	1.154	0.2003

† Adjusted for maternal age, smoking, BMI before pregnancy

<표 3-7> 출산 이후 당뇨를 제외하고 임신성 당뇨에 대한 전체 암의 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석

Variables	Cancer							
	Unadjusted				Adjusted			
	HR	LCL	UCL	P-value	HR	LCL	UCL	P-value
Gestational Diabetes								
Diagnosed	1,387	1,251	1,539	<.0001	1,312	1,183	1,456	<.0001
Non-diagnosed	1,000	-	-	-	1,000	-	-	-
Age								
~24	1,000	-	-	-	1,000	-	-	-
25~29	1,256	1,157	1,363	<.0001	1,261	1,162	1,369	<.0001
30~34	1,651	1,508	1,807	<.0001	1,654	1,510	1,811	<.0001
35~	2,341	1,967	2,787	<.0001	2,333	1,959	2,779	<.0001
BMI								
Underweight/ Normal	1,000	-	-	-	1,000	-	-	-
Overweight	1,006	0,927	1,092	0,8876	0,979	0,902	1,063	0,3973
Obese	0,860	0,772	0,959	0,0065	0,834	0,748	0,093	0,0289
Smoking status								
Non-smoker	1,000	-	-	-	1,000	-	-	-
Ex-smoker	1,079	0,910	1,280	0,3831	1,110	0,936	1,317	0,2316
Current smoker	1,104	0,911	1,337	0,3151	1,194	0,985	1,448	0,0713

† Adjusted for maternal age, smoking, BMI before pregnancy

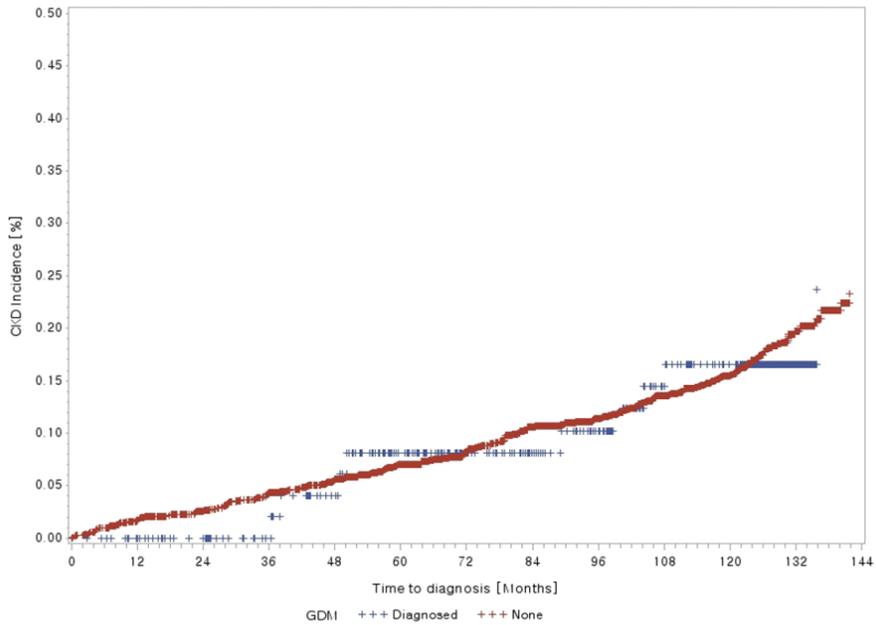
## 제2절 임신성 당뇨와 만성 신질환과의 관계

2004년과 2005년에 첫 분만을 시행한 산모 중 2002년에서 2004년까지 국가건강검진을 시행한 산모는 총 111,699명이었다. 그 중 임신 전 이미 당뇨를 진단 받은 산모와 암 진단을 받은 산모 그리고 건강검진에서 단백뇨가 있었던 산모는 제외하였다. 임신성 당뇨와 원발성 암 발생의 경우와 마찬가지로 흡연과 체질량 지수 등 보정변수에 결측값이 있는 산모 제외하여 총 102,677명이 이번 연구 대상에 포함되었다. 단백뇨가 +1 이상 2회 이상 검출 되거나 eGFR 이 60 미만인 경우나 진단 코드를 가진 환자는 임신성 당뇨를 진단 받았던 산모에서는 2.83% 그렇지 않은 산모에서는 0.23% 로 Cox proportional Hazard modeling HR=0.914(95%CI:0.467-1.787, p=0.7919)로 임신성 당뇨와 만성 신질환 사이에 특별한 관계는 보이지 않았다.

<표 3-8> 임신성 당뇨에 대한 만성 신질환의 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석

	unadjusted			*adjusted		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Chronic kidney disease	0.914	0.467-1.787	0.7919	0.935	0.478-1.828	0.8438

출산 후 약 10년간 만성 신질환 발생까지 소요기간에 대해 임신성 당뇨 경험여부에 따라 누적한계추정법(Product-limit method)를 이용한 Kaplan Meier 생존곡선은 다음과 같다[그림 3-12].



[그림 3-12] Cumulative incidence of chronic kidney disease  
 † p value Log-rank test: 0.5533

분만 후 당뇨 발생 산모를 제외하고 임신성 당뇨와 만성신질환과의 관계를 살펴보면 당뇨를 포함시킨 경우와 마찬가지로 관계가 없었다.

<표 3-9> 당뇨 발생 산모를 제외한 임신성 당뇨에 대한 만성 신질환의 콕스 비례위험 모형을 적용한 생존분석

	unadjusted			*adjusted		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Chronic kidney disease	0.645	0.239-1.787	0.746	0.632	0.233-1.712	0.3672

† Adjusted for maternal age, smoking, BMI before pregnancy

# 제4장

## 결론

제 1 절 연구의 결론	40
.....	.....
제 2 절 연구의 장점과 한계점	46
.....	.....
제 3 절 앞으로의 과제	47
.....	.....

# 제4장 서론

## 제1절 연구의 결론

### 1. 임신성 당뇨와 원발성 암과의 관계

임신 시에는 정상적으로도 산모의 지방 축적으로 인한 모체 비만과 태반 호르몬의 인슐린 탈 감작으로 인해 인슐린 저항성이 동반된다. 대부분의 정상 산모에서는 췌장의 베타세포에서 인슐린의 분비를 증가시킴으로서 임신 중 인슐린 저항성을 보상하지만 임신성 당뇨 산모의 경우 인슐린 요구량을 보충하지 못하고 임신 중 고혈당 증세를 보임으로서 분만 후에도 만성 대사이상으로 될 가능성이 높아진다.

임신성 당뇨는 배아, 태아 및 모체에 불량한 영향을 미치는 임신 전 당뇨병 (pregestational diabetes)과는 달리 태아의 기형이나 태아 사망과 같은 심각한 부작용의 빈도를 의미 있게 증가 시키지는 않는다. 하지만 임신성 당뇨도 혈당이 제대로 조절되지 않았을 때 산모와 태아에게 많은 합병증을 유발할 수 있다. 특히 공복 혈당이 105mg/dl 미만인 A1 형 임신성 당뇨의 경우 태아 기형이나 사산의 위험은 정상 내당능의 임신과 크게 다르지 않다. 임신성 당뇨의 합병증을 살펴보면 산모의 경우 제왕절개를 높아질 수 있으며<sup>9</sup> 고혈압성 질환이 증가하며<sup>10</sup> 장기적으로 모체의 합병증이 발생<sup>2,36</sup> 할 수 있다. 장기적 합병증 중 다음 임신 때 다시 임신성 당뇨병이 합병될 위험은 30-50%로, 비만인 경우에 임신성 당뇨의 재발의 위험률이 더 높아진다고 한다.<sup>37</sup> 임신성 당뇨의 태아 측 부작용으로는 큰 몸증(macrosomia) 어깨땀난산(shoulder dystocia)과 분만 손상<sup>38</sup>등이 있을 수 있다. 참고로 임신성 당뇨로 유발된 큰 몸증의 경우 팔신경얼기손상(branchial plexus injury)이 발생할 수 있는 데, 이는 매우 심각한 합병증이며 5-22%에서 신생아의 영구적인 후유증을 남길 수 있지만, 예방적 제왕절개분만을 통해 어깨땀난산을 예방할 수는 있어도 팔신경얼기 손상은 피할 수 없다고 한다.<sup>39</sup> 물론, 임신성 당뇨를 진단받았어도 적극적인

혈당 관리로 임신 기간 중 정상 혈당을 유지한 한 경우 주산기 합병증을 줄일 수 있고 태아의 합병증도 정상 산모와 크게 차이가 없다고 보고되고 있다.<sup>36</sup> 임신성 당뇨의 가장 널리 알려져 있는 임신부 합병증은 분만 후 제 2형 당뇨병의 진행이다.<sup>12-13</sup> 지난 번 임신 시 임신성 당뇨를 진단 받은 여성에서 임신성 당뇨가 없었던 여성과 비교해 볼 때 분만 3달 후 제 2형 당뇨 뿐 아니라 대사성 증후군(metabolic syndrome)<sup>30</sup>이나 동맥경화성(atherogenic lipid profile) 지방혈증(lipidemia) 또는 조기 혈관 기능장애(early vascular dysfunction) 가 발생 될 확률이 더 높다고 보고되고 있다.<sup>40-42</sup> 실제로 한 연구에서는 공복 혈당이 정상인 임신성 당뇨 환자에서 조차 분만 후 5-10년 내에 대사성 증후군이 약 1/3에서 발생한다고 보고하였다.<sup>40</sup> 또 임신성 당뇨가 있는 여성은 병력이 없는 여성보다 젊은 연령에도 심혈관 질환 발병 위험이 높으며, 경미한 내당능 장애도 향후 심혈관 질환의 발병 위험이 높은 것으로 알려져 있다<sup>43-45</sup>

대사증후군은 고혈압, 당뇨, 이상지방혈증, 비만 등 심혈관질환의 위험요인이 되는 질환들이 다발적으로 나타나는 것으로 정의되며, 기본적인 병태생리는 인슐린 저항성에 따른 2차적 고인슐린혈증 및 교감신경계의 과활성에 의하여 발생하는 임상적 특성을 보이고 있다. 대사증후군은 세계적으로 20-25%의 유병률을 보이고 있으며, 연령이 증가할수록 흔히 발병되는 것으로 알려져 있다. 최근 우리나라에도 식습관 및 생활방식의 서구화로 인해 연령의 증가에 따라 대사증후군으로 인한 관상동맥질환 및 그 위험인자의 유병률이 급속히 증가하는 추세를 보이고 있다. 특히 대사증후군은 만성 신질환 발생의 위험요소로 보고되고 있으며, 대사증후군의 구성 요소인 당뇨병, 고혈압, 비만, 이상지방혈증 각각의 요소 또한 만성 신질환의 발병과 악화에 관여하는 중요한 위험 요소로 만성 신질환의 발생에 영향을 주는 역할은 다를 것으로 생각되고 있다.<sup>46</sup>

본 연구에서 우리는 임신성 당뇨와 제 2 형 당뇨병의 관련된 위험과 유사하게 관상 동맥 질환, 신장 질환 및 특정 종양 같은 제 2형 당뇨병과 연관이 있는 질병들 역시 임신성 포도당 불내성에 따라 위험도가 높아질 것이라 가정 하였다.

바꿔 말하면 임신성 당뇨는 당뇨, 대사성 증후군의 선별 검사로서 의미가 있을 수 있으며 특히 아시아 지역은 전 세계 당뇨 환자의 60%를 차지할 정도로 당뇨 환자가 빠르게 증가하고 있어 인종적으로도 당뇨에 취약한 것으로 생각된다.<sup>47</sup> 임신성 당뇨의

임상적 중요함 때문에 실제로 미국 산부인과 협회(American Congress of Obstetricians and Gynecologists; ACOG)나 미국 당뇨병 협회(American Diabetes Association; ADA)에서도 임신성 당뇨를 진단 받았던 여성에서 추후 장기적 대사 이상 증후군(metabolic syndrome)을 비롯한 여러 질병의 위험성을 고려하여 장기적이고 정기적 추적 관찰을 권유하고 있다.<sup>48-49</sup>

한국에서의 연구를 살펴보면 조 등은 임신성 당뇨에 대한 한국의 코호트 연구에서 초산모 중 과거 임신성 당뇨 산모 중 분만 후 8년 동안의 짧은 추적관찰 기간에도 불구하고 약 8.4%에서 제 2형 당뇨로 진행된다고 보고하였으며 특히 당뇨병의 가족력, 임신성 비만, 높은 공복 혈당 그리고 높은 총 콜레스테롤 수치가 임신성 당뇨의 제 2형 당뇨로의 진행과 관련이 있다고 보고하였다.<sup>5</sup>

임신성 당뇨와 당뇨와의 밀접한 관련성을 생각 할 때 당뇨와 연관이 있다고 보고되는 원발성 암과 임신성 당뇨와의 관계도 연구의 대상이 될 수도 있다. 물론 당뇨 자체가 원발성 암의 원인인가에 대해서는 몇 가지 반론들이 있다. 우선 첫째로 실제로 당뇨와 암이 직접 연관이 있는 것이 아니라 고인슐린 혈증을 일으키는 비만이나 생활 습관이 연관 되어 암의 발병률이 높아 진 것으로 당뇨가 암의 원인이 아니라 비만이나 생활 습관으로 인한 결과 일 수 있고 둘째 실제로는 유병률이 더 높지 않음에도 당뇨 환자의 경우 병원 이용이 많아져 암의 발견이 높아졌을 가능성으로 인해 발병률이 높아 보일 수 있다. 셋째 당뇨가 암의 원인이 아니라 오히려 암으로 인해 당뇨가 발병 했을 가능성도 있다고 주장하고 있다. 사실 실제로도 연구 디자인에 따라 여러 연구에서 인슐린 저항이나 임신 중 당뇨와 암과의 연관성에 대해서 서로 다른 결론을 내리고 있다.<sup>34-35,50-52</sup>

그러나 임신성 당뇨의 경우는 아직 당뇨로 진행되기 전 임신성 당뇨의 경우 아직 당뇨로 진단 받기 전 임신 중 성장 호르몬, 코티코트로핀 방출 호르몬, 태반 락토겐 및 프로게스테론 같은 당뇨병을 일으킬 수 있는 태반 분비 호르몬에 의해 단지 인슐린 저항성을 동반하게 된 상태이므로 비만이나 생활 습관으로 인한 변수가 적다. 또 당뇨의 진행이 염려되기는 하지만 병원 이용이 당뇨 환자 보다는 많지 않고 역시 당뇨 전이므로 암의 발생이 당뇨에 영향을 미칠 수 없다. 결국 임신성 당뇨는 당뇨의 위험 인자로서 암과의 연관성을 관찰 할 수 있는 좋은 수단이 될 수 있다고 생각된다. 또 본 연구를 통해 이러한 변수를 최소화함으로써 당뇨로 인한 암 발생의 기전을

이해하는 데 도움이 될 수 있을 것이라 생각된다. 본 연구에서 임신성 당뇨를 진단 받은 환자 군에서 분만 후 약 10년간 갑상선암, 대장암 난소암 그리고 난소암을 제외한 부인과 암에서 통계학적으로 의미 있게 임신성 당뇨 환자에서 높았는데 이는 암 발생 자체가 너무 낮아서 통계학적으로 이렇게 보인 것이라고 생각된다. 물론 나이와 체질량 지수 그리고 흡연력으로 보정하니 갑상선 암을 제외하고는 통계학적으로 의미는 없었다. 바꿔 말하면 나이와 체질량 지수 그리고 흡연력이 암 발생에 큰 위험 요소라는 의미도 될 수 있다. 본 연구에서 우리는 임신성 당뇨가 제 2형 당뇨로 진행 증가 뿐 아니라 갑상선 암을 비롯한 다른 암의 발생 증가와 연관이 있음을 밝혀내었다. 본 연구에서는 갑상선 암과 임신성 당뇨와의 연관성을 보여 주었는데 사실 당뇨 혹은 인슐린 저항성과 갑상선 암과의 관계는 몇 가지 생물학적 증거(biological evidence)의 보고가 있다. 예를 들어 공복 혈당이 높은 경우 갑상선 암에 걸릴 위험이 더 높으며<sup>53</sup> 전임상 연구(preclinical study)에서는 높은 인슐린 혈증이 직접 갑상선 암 세포에 발암 효과를 일으킨다고 보고하고 있다.<sup>54-56</sup> 본 연구에서의 결과는 Benjaimal 등의 코호트 연구에서 갑상선 암과 임신성 당뇨가 연관이 있음을 보여주는 최근의 연구 결과와 일치한다.<sup>57</sup> 한편 다른 암과의 연관성을 보면 임신성 당뇨 진단 후 분만 10년 후를 추적 관찰한 Benjaimal 등의 연구에 따르면 유방암의 경우 임신성 당뇨에서 오히려 발병률이 감소한다고 보고하였는데<sup>57</sup> Benjaimal의 연구보다 적은 수의 모집단을 20년 이상 더 오랫동안 추적 관찰한 Dawson과 Perrin 등의 연구 결과와 상이한 것으로 이들 연구에서는 임신성 당뇨에서 오히려 갑상선선암이 증가하였다.<sup>34,50</sup> 이는 유방암이 폐경 후에 발생률이 급격히 증가한다는 점을 고려해볼 때 추적 관찰 기간이 길어지면서 결과가 차이가 났을 가능성이 높다. Benjaimal 등의 연구 기간과 비슷했던 본 연구에서는 모집단의 유방암의 발생률 자체도 낮았고 임신성 당뇨와 유방암 발생률 역시 통계학적으로 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 한편 임신성 당뇨와 만성 신질환과의 관계는 본 연구에서 특별한 관련성을 보이지 않았는데 정상에서도 - 열이 나거나 운동을 했을 때 혹은 오래 서 있을 때 - 단백뇨가 검출 될 수 있으며 모호한 진단 코드 때문일 것이라고 사료 된다. 물론 상대적으로 분만 후 산모의 나이가 적어서 만성 신질환의 진단이 늦어져서 그럴 수도 있을 것이다. 전향적이고 대규모의 추가적인 검사가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 이 연구의 결과는 상대적으로 젊은 분만 후 10년 이내의 여성에서 임신 중 임신성 당뇨의 진단이 갑상선 암을 포함한 모든 암의 위험을 증가시킬 수

있다는 것을 보여주었다. 이론적으로는 임신성 당뇨는 임신 중 대사성 기능 장애가 있는 일시적인 바이오 마커(biomarker)로 대부분 출산 후에는 포도당 내성 결핍과 인슐린 저항성이 해결되더라도 불구하고 분만 후 악성 종양의 위험을 증가 시킬 수 있다. 그러므로 임신성 당뇨의 진단 환자를 분만 후에도 정기적으로 추적 관찰 하는 것이 제 2형 당뇨의 조기 발견 뿐 아니라 갑상선 암을 포함한 각종 암의 조기 진단에 도움을 줄 수 있음을 본 연구에서 보여주었다. 암의 조기 진단은 향후 암의 치료를 용이하게 하고 병의 진행 없이 완치 확률을 높여 주며 개인의 경제적 부담 뿐 아니라 국가 전체 경제로써 국민 의료비 절감의 기회를 제공 할 수 있다. 여기에 실제로 나이가 증가 할수록 거의 모든 암의 유병률이 높아진다는 점을 고려할 때, 만일 본 연구의 악성 종양의 추적 기간이 10 년 이상이었다면 갑상선 암 뿐 아니라 다른 암 발생률 임신성 당뇨와 관련을 보였을 것이라 사료된다.

## 2. 임신성 당뇨와 만성 신장 질환과의 관계

본 연구에서는 임신성 당뇨와 만성 신질환과의 관계를 규명하는 데 성공하지 못하였다. Chen 등의 연구 결과에 따르면 대사증후군과 만성 신질환은 상관관계가 있으며, 고혈압, 고 중성지방혈증, 저 고밀도 지단백 콜레스테롤혈증, 복부 비만 모두가 만성 신질환과 관련되는 독립적인 예후 인자였다.<sup>58</sup> 다변량 분석에서도 대사 증후군은 만성 신질환과 미세알부민뇨의 위험을 유의하게 증가시켰고, 두 가지 합병증의 위험은 대사 증후군의 구성 요소의 수와 함께 증가했다.<sup>58</sup> 또한 동남아시아 코호트 연구에서는 내당능 장애, 고혈압 및 고 중성지방혈증의 위험 인자를 가진 경우나 내당능 장애, 고 중성지방혈증 및 비만의 위험 인자를 가진 경우 만성 신질환이 새롭게 발생할 수 있는 가능성이 증가하였다고 보고하였다.<sup>59</sup> Kurella 등은 대사증후군은 만성 신질환 발병에 관여함은 물론 또한 환자가 보유한 대사증후군의 인자는 만성 신질환의 발병과 일정한 비율로 비례하며, 내당능 장애를 가진 환자를 제외한 경우에도 각 위험 인자는 만성 신질환의 증가된 발병률과 관련이 있었다고 하였다.<sup>60</sup> 최근까지 비만 등을 비롯한 대사증후군의 위험 인자와 신기능 손상의 연관관계에 대해서는 정확히 밝혀진 바는 없지만, 비만한 남녀성인 모두 신장의 구조적인 변화와 기능적 변화를 나타냈으며, 여성의 경우 대사증후군을 유발하는 중요한 인자는 복부 비만이라는 점은 강조된 바 있었다.<sup>61-62</sup>

만성 신질환은 말기 신부전과 심혈관 질환, 조기 사망의 중요한 위험인자일 뿐만 아니라 그 유병률의 증가 추세로 인해 전 세계적으로 공중보건의 심각한 문제로 대두되고 있다. 최근 역학조사에서도 만성 신질환을 가진 환자는 대개 신부전으로 인한 사망보다 신기능 저하에 따른 심혈관 질환의 조기 발병으로 인해 사망하는 경우가 대부분임이 밝혀졌다. 심혈관 질환의 위험 인자 및 이로 인한 사망률증가라는 측면에서, 만성신질환의 조기 발견은 매우 중요하지만, 흔히 조기에 발견되지 않고, 시간이 지나면서 진행하여 심혈관계 질환 등의 합병증에 이르게 되는 경우가 많다. 만성 신질환은 사구체여과율에 관계없이 3개월 이상 콩팥손상의 증거가 있거나, 사구체여과율이  $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  미만으로 3개월 이상 지속되는 상태로 정의되며, 그 이유는 상당한 콩팥손상이 있어도 사구체여과율이 정상으로 나타날 수 있으며, 콩팥손상이 지속되면 두 가지의 중요한 결과, 즉, 콩팥 기능의 손실 및 심혈관 질환의 합병증을 초래하기 때문이다. 지속적 단백뇨는 콩팥손상의 중요한 증거가 되므로 이에 대한 검진 및 검출을 통하여 만성 신질환의 진행을 억제시키는 치료를 보다 적절한 시점에서 시작할 수 있도록 도움을 줄 수 있다. 예를 들어 당뇨병성 신병증에서 알부민뇨의 조기 진단으로 만성 신질환 진행 초기에 효과적인 치료를 시작할 수 있다. 국내의 보고를 보면 2007-2008년 대한신장학회 주관으로 서울, 부산, 대구 인천, 광주, 대전, 울산 등 7대도시에 거주하는 11,298,320명의 35세 이상의 성인 남녀들에서 연령, 성비, 거주 지역에 비례하여 추출한 인구집단을 대상으로 만성 신질환에 대한 유병률을 조사한 바 있다. 이 조사에서 전체 만성 신질환의 비율은 13.7%에 해당하며, 이를 전체 모집단 인구로 추정하면 도시에 거주하는 35세 인구 320만명이 만성 신질환을 가지는 것으로 볼 수 있다. 3단계 이상의 만성 신질환은 5.0%였다. 65세 이상 고령, 비만, 고혈압, 당뇨병, 높은 공복혈당 등이 만성콩팥병과 관련된 요인이었다.<sup>63</sup> 또 다른 조사에서는 서울과 광주 소재의 대학병원 건강검진센터를 방문하는 대상자들을 조사하였는데 각각 16.1%와 10.3%로 보고되었으며, 3단계 이상의 만성 신질환은 각각 3.5%와 0.2%로 보고되었다.<sup>64</sup> 국내에서도 임신성 당뇨를 진단 받고 30년 이상이 지나면 많은 수에서 만성 신질환과 관련이 있음을 알 수 있다.

본 연구에서 임신성 당뇨가 당뇨와 밀접한 연관이 있고 당뇨와 당뇨병적 신증이 또한 관련이 깊음을 고려할 때 예상하지 못한 결과가 도출되었다. 그 이유에 대해서 생각해 보면 첫째 만성신질환의 환자수가 너무 적었다. 발병률이 겨우 0.3% 로

의미 있는 결과를 도출하기에는 전체 환자 수가 너무 부족하고 일반화시키기에는 무리가 있었다. 둘째 기간이 추적 관찰 기간이 너무 짧고 환자의 나이가 비교적 젊었다는 점이다. 물론 임신성 당뇨가 제2형 당뇨병의 위험 요소이기는 하지만 본 연구에서 임신성 당뇨의 제 2형 당뇨로의 진행 자체도 적어도 겨우 9.46 % 밖에 되지 않았다. 기존의 연구에서 임신성 당뇨가 당뇨로 진행될 확률이 20년 내로 50%<sup>13</sup> 임을 고려하면 이는 추적 관찰 기간이 짧고 상대적으로 분만 후 산모의 나이가 젊기 때문에 임신성 당뇨의 제 2형 당뇨로의 진행이 적었다는 것을 의미할 것이다. 만일 20년 이상 추적 관찰하고 환자의 나이가 더 증가하였다면 그 결과가 달라졌을 수도 있다. 셋째 추가하여 비록 임신성 당뇨에서 당뇨로 진행 되었다고 할지라도 당뇨 병 자체가 신장에 영향을 주어 당뇨병적 신증이 되어 만성 신질환까지 진행되기 까지도 어느 정도의 시간이 필요한 데 이 역시 넓은 의미에서는 짧은 추적 기간이 원인이라고 생각이 된다. 만일 후속 연구에서 20년 이상의 충분한 추적 관찰 기간이 주어지고 환자의 연령이 높아진다면 임신성 당뇨 산모가 당뇨 산모로 진행이 되고 그 후 기간이 더 흘러 당뇨가 신장에 영향을 주어 당뇨병성 신증과 만성 신질환에 영향을 줄 수 있는 결과가 도출 될 것이라 생각된다. 비록 본 연구에서는 결과 도출에 실패 했지만 임신성 당뇨와 제 2형 당뇨병 발병 및 심혈관질환 및 대사증후군 발병의 연관성을 고려할 때 이 환자들의 만성 신질환 발병과의 연관성이 밀접할 것으로 예상되며, 만성 신질환의 조기발견 및 치료는 이 환자들의 말기 신부전으로의 진행 및 심혈관질환으로 인한 입원 및 사망률을 줄이는데 매우 중요할 것이다.

## 제2절 연구의 장점과 한계점

이 연구의 장점은 첫째 인구 기반성 코호트 연구(population-based cohort)로 10 만 명이 넘는 대단위의 피험자 수를 대상으로 하였다. 분만 후 임신성 당뇨가 진단된 산모들과 그렇지 않은 산모들을 거의 모두 포함시켜 10년 동안 추적 관찰을 할 수 있었다. 이렇게 많은 수의 대상자 집단은 이번 우리의 연구의 신뢰성을 높이고 결과를 일반화 할 수 있게 한다. 둘째, 본 연구에서 두 번째 임신에서 임신성 당뇨의 발생률이 높다는 점을 고려하여 우리는 이전에 진단 된 임신성 당뇨병 또는 제 2형 당뇨병의 영향을 최소화하고 제거하기 위하여 본 피험자의 대상을 당뇨 없이 첫 아이를 분만한 여성들만 대상으로 하였다. 첫 분만 시 임신성 당뇨인 경우 둘째 분만 시

재발률이 높아진다는 점을 생각할 때 첫 분만 산모만 대상으로 하여 여러 가지 불확실한 변수를 제거하였다. 셋째 단점으로 지적 될 수 있는 진단의 정확성에 대해서는 암 진단의 경우 임상에서 2005년 이후 전체 진료비의 5%만 환자가 부담하는 산정특례 암 등록 사업이 시작되어 암 환자의 경우에는 외래나 입원 시 산정특례를 신청 절차가 있어 한 번 더 있어 적어도 암의 진단은 다른 진단에 비해서 정확 할 수 있어 암 환자의 경우는 이 연구의 결과를 더욱 신뢰를 높여 줄 수 있다. 만성신질환의 경우도 진단명과 더불어 국민건강검진의 소변 검사와 eGFR을 추가하여 진단의 정확성을 높이려고 하였다. 우리가 아는 한, 이번 연구는 임신성 당뇨가 한국의 젊은 여성에게 비교적 짧은 10년이라는 추적 관찰 기간 동안에 갑상선 암과 전체 암의 발생이 높은 관계가 있음을 증명한 첫 번째 연구이다.

물론 본 연구에서 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 본 연구에서 임신성 당뇨 및 암의 진단은 연구 목적이 아닌 비용 청구를 위해 설계된 국민건강보험 비용 청구 데이터를 기반으로 하였다. 따라서 임신성 당뇨 진단 뿐 아니라 암 진단 그리고 만성 신장 질환까지 실제 진단과는 다를 수 있다. 비록 비슷한 연령대의 한국 여성의 비슷한 암 발생률을 보이기는 했지만 암과 만성 신장질환의 진단의 신뢰성이 이번 연구에서 주요 한계점이라고 말 할 수 있다. 둘째, 이용 가능한 국민건강보험 비용 청구 자료에는 암의 병기에 대한 정보가 없었기 때문에 본 연구에서는 암 병기에 대한 변수를 고려하지 못했다. 따라서 우리는 TNM 병기 또는 SEER 요약 병기(SEER summary staging; Surveillance, Epidemiology, and End Results)와 같은 암 병기를 사용하여 상세하게 암의 증정도 및 병의 증증도에 대해서 알기가 어려워 단순히 임신성 당뇨와 암의 발생 혹은 임신성 당뇨와 만성 신질환의 진단 밖에 알 수가 없었다. 마지막으로, 임신성 당뇨를 진단 받지 않은 환자들 보다 임신성 당뇨 진단 받은 사람들이 분만 기관에서의 당뇨로의 진행을 비롯한 여러 가지 질병에 대한 권고로 인해 환자들의 병에 대한 걱정 때문에 의료 이용이 증가한 결과로 진단율이 높아져 암의 발생률이 더 증가 했을 가능성이 있다. 높은 병원 이용률로 인한 갑상선암 및 다른 암을 증가된 발생률은 이번 연구의 결과에 부분적으로 영향을 미칠 수 있다.

### 제3절 앞으로의 과제

앞에서 언급한 대로 이 연구의 가장 큰 제한점은 건강 보험청구 데이터에 기반한 진단명으로 여러 암진단이나 만성 신장 질환을 확인하였다. 청구 데이터는 연구 목적이 아니므로 본 연구에서의 암의 진단이나 만성 신질환의 진단이 실제 진단과는 다르게 정확하지 않을 수 있다. 물론 암 진단의 경우 환자가 전체 진료비의 5%만 내는 산정특례 암등록 사업이 2005년부터 시작되어 임상에서 암 진단은 다른 진단명에 비해 비교적 정확하다고 할 수 있고 만성신질환의 경우는 검진 결과로 도출하기도 하였다. 만일 암 진단의 경우 정부의 ‘암 등록 사업’의 데이터를 이용한다면 더욱 정확한 데이터를 얻을 수 있을 것이라 생각된다. 이 경우 임신성 당뇨와 암의 중증도와도 연관성도 알아 볼 수 있을 것이다. 그리고 진단을 받으면 대부분 수술을 하는 유방암 같은 경우는 진단명에 보완적으로 암 수술 여부를 포함시켜 암 진단을 확인 할 수도 있을 것이다. 전제가 되는 임신성 당뇨의 경우 역시 진단이 정확하지 않을 수 있는 데 이번 연구에서는 유병률이 다른 연구 결과와 비슷하게 나왔다. 임상적으로 운동과 식이요법으로만 당을 조절하는 임신성 당뇨도 A1 형과 인슐린을 사용하는 A2 형으로 나누는 데 만일 인슐린을 사용한 군과 사용하지 않은 군으로 나누어 암의 발병률을 비교해 보면 더욱 의미 있는 결과를 기대 할 수 있을 것이라 생각된다. 인슐린을 사용하는 A2 형의 임신성 당뇨의 경우는 임신성 당뇨의 진단 논란에서 더 자유롭고 임신성 당뇨의 진단이 확실하다고 할 수 있다. 이 경우 실제로 산모의 인슐린 저항성이 더 높고 임신 중 당 조절이 안 되었을 경우이므로 단순히 식이 조절과 운동으로 당을 조절한 산모와는 분만 후 암 진단이나 만성 신질환 발생에 있어 다른 결과가 나올 수도 있을 것이라 기대된다. 결론적으로 본 연구에서는 비록 임신성 당뇨와 원발성 암의 발생은 좀 더 자세한 임상적 관심과 좀 더 잘 설계된 연구가 필요하기는 하지만 임신성 당뇨와 갑상선 암과 전체 암의 발생과 연관이 있음을 보여주었다. 본 연구의 결과만 가지고도 임신성 당뇨를 진단 받은 과거력이 있는 여성의 정기적 추적 관찰이 제 2 형 당뇨병의 조기 발견 이외에도 암의 조기 진단을 용이하게 할 수 있으며 이를 근거로 갑상선 암이나 다른 암에 조기진단과 관리 그리고 치료 전략을 강화할 수 있을 것이라 생각된다. 그리고 분만 후 임신성 당뇨 환자의 적절한 선별 검사를 통한 암의 조기 발견과 치료는 향후 우리나라 보건의료에서 필요한 구성 요소가 되어야 할 것이라 사료된다. 또한 본 연구는 분만 후 비교적 젊은 나이의 여성을 10년이라는 단기적으로 추적 관찰함으로써 연구 결과에 제한이 있었다. 나이가 증가함에 따라

암의 발생과 당뇨병성 신증에 의한 만성 신질환이 급격히 증가할 수 있다는 점을 고려할 때 향후 임신성 당뇨와 연관된 암의 발생과 만성 신질환에 대한 전향적인 대규모 연구가 필요할 것이라 생각되고 이들 질병의 장기 위험에 대한 연구와 조기 진단을 위한 효율적인 선별 검사 방법에 대한 고려 또한 필요하다고 생각된다.

임신 중에 임신성 당뇨로 진단 받은 산모는 분만 후 진성 당뇨로 진행 될 가능성이 높은 그룹으로 본인 스스로 잘 인지하고 있어 임상적으로도 쉽게 확인이 가능한 그룹이다. 본 연구는 임신성 당뇨의 진단이 당뇨병과 다른 질병의 조기 진단과 진행에 도움이 될 수 있다는 점을 보여주었다. 당뇨와 심혈관 질환 그리고 잠재적 암의 발생을 낮추기 위하여 임신성 당뇨 환자를 대상으로 좀 더 나은 예방 전략이 꼭 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구 결과를 근거로 분만 후 임신성 당뇨 환자의 적절한 선별 검사와 이를 통한 암의 조기 발견과 관리가 필요할 것으로 생각되며 이를 토대로 한 의료 정책 입안에 기초 자료로 본 연구의 결과가 사용될 수 있을 것으로 사료된다. 또한 본 연구를 근거로 비록 전단계 당뇨이긴 하지만 당뇨와는 다른 임신성 당뇨와 암과의 관계를 밝혀냄으로 암의 발생기전에 대한 학문적 연구의 성과도 기대 한다.

참고문헌

## 참고문헌

1. Assiamira Ferrara, Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Jul 1,;30(Supplement 2):S141. Available from: [http://care.diabetesjournals.org/content/30/Supplement\\_2/S141.extract](http://care.diabetesjournals.org/content/30/Supplement_2/S141.extract).
2. Boyd E Metzger, Donald R Coustan, The Organizing Committee. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998 Aug 1,;21:B161. Available from: <http://search.proquest.com/docview/223025729>.
3. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1973 Aug 1,;116(7):895-900. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4718216>.
4. Moyer VA. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2014 Mar 18,;160(6):414. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24424622>.
5. Joon Cho G, Heon Park J, Lee H, Yoo S, Shin S, Oh M. Prepregnancy factors as determinants of the development of diabetes mellitus after first pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016 Jul;101(7):2923-30. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00004678-201607000-00037>.
6. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. *Diabetes care*. 2010 Apr;33(4):768-73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20067968>.

7. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes care*. 2007 Jul;30 Suppl 2(Supplement 2):S111. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596457>.
8. Assiamira Ferrara, Monique M, Hedderson, Charles P, Quesenberry, Joseph V, Selby. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care*. 2002 Sep 1;25(9):1625-30. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/25/9/1625.abstract>.
9. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: Pathophysiology or practice style? *JAMA*. 1996 Apr 17;275(15):1165-70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1996.03530390031030>.
10. Jensen DM, Sørensen B, Feilberg-Jørgensen N, Westergaard JG, Beck-Nielsen H. Maternal and perinatal outcomes in 143 danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2000 Apr;17(4):281-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821294>.
11. Lapolla A, Dalfrà MG, Mello G, Parretti E, Cioni R, Marzari C, et al. Early detection of insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function with simple tests indicates future derangements in late pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008 Mar;93(3):876-80. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2007-1363>.
12. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Mølsted-Pedersen L, Hornnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: A long-term follow-up in a danish population. *Diabetes care*. 2004 May;27(5):1194-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111544>.
13. Bellamy L, Casas J, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*

- (London, England). 2009 May 23,;373(9677):1773–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465232>.
14. Baptiste–Roberts K. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: A systematic review. *Am J Med*. 2009 Mar 1,;122(3):214.e4. Available from:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934308009819>
  15. Elizabeth Selvin, Spyridon Marinopoulos, Gail Berkenblit, Tejal Rami, Frederick L. Brancati, Neil R. Powe, et al. Meta–analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*. 2004 Sep 21,;141(6):421. Available from:  
<http://www.annals.org/content/141/6/421.abstract>.
  16. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002 Oct 1,;106(14):1777–82. Available from:  
<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/106/14/1777>
  17. Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta–analysis. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2011 Jul;17(4):616–28. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454235>.
  18. Paolo Vigneri, Francesco Frasca, Laura Sciacca, Giuseppe Pandini, Riccardo Vigneri. Diabetes and cancer. *Endocrine–Related Cancer*. 2009 Dec 1,;16(4):1103. Available from:  
<http://erc.endocrinology–journals.org/content/16/4/1103.abstract>.
  19. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillemoe KD, Swanson GM, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 1999 Aug;80(11):1830–7. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6690607>.

20. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncology*. 2005;6(2):103–11. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204505017365>.
21. Le Roith D. Insulin-like growth factors. *The New England Journal of Medicine*. 1997 Feb 27,;336(9):633–40. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/content/extract/336/9/633>.
22. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA*. 2000 May 17,;283(19):2552–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.19.2552>.
23. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA*. 2005 Jan 12,;293(2):194–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.2.194>.
24. Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, Selmer R, et al. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): Analysis of six prospective cohorts. *PLoS medicine*. 2009 Dec;6(12):e1000201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20027213>.
25. Zhou X, Qiao Q, Zethelius B, Pyörälä K, Söderberg S, Pajak A, et al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia*. 2010 Sep;53(9):1867–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20490448>.
26. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *American journal of epidemiology*. 2004 Jun 15,;159(12):1160–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191933>.
27. Gabriel Chodick, Anthony D. Heymann, Lena Rosenmann, Manfred S. Green, Shira Flash, Avi Porath, et al. Diabetes and risk of incident cancer: A large population-based cohort study in Israel. *Cancer Causes Control*. 2010 Jun 1,;21(6):879–87. Available from: <http://www.jstor.org/stable/40645684>.

28. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 1995 May 24,;273(20):1605-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1995.03520440059037>.
29. Hans-Olov Adami, Joseph McLaughlin, Anders Ekblom, Christian Berne, Debra Silverman, David Hacker, et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus. *Cancer Causes & Control*. 1991 Sep 1,;2(5):307-14. Available from: <http://www.jstor.org/stable/3553298>.
30. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B, Boyle P. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *British Journal of Cancer*. 1994 Nov;70(5):950-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.1994.427>.
31. Muti P, Quattrin T, Grant BJB, Krogh V, Micheli A, Schünemann HJ, et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: A prospective study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002 Nov;11(11):1361. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12433712>.
32. Amanda I. Adler, Noel S. Weiss, Mary L. Kamb, Joseph L. Lyon. Is diabetes mellitus a risk factor for ovarian cancer? A case-control study in Utah and Washington (United States). *Cancer Causes & Control*. 1996 Jul 1,;7(4):475-8. Available from: <http://www.jstor.org/stable/3552681>.
33. Perrin M, Terry M, Kleinhaus K, Deutsch L, Yanetz R, Tiram E, et al. Gestational diabetes and the risk of breast cancer among women in the Jerusalem Perinatal Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Mar;108(1):129-35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476589>.
34. Perrin MC, Terry MB, Kleinhaus K, Deutsch L, Yanetz R, Tiram E, et al. Gestational diabetes as a risk factor for pancreatic cancer: A prospective cohort study. *BMC Medicine*. 2007;5(1):25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705823>.

35. CHEUNG NW, OATS JJN, MCINTYRE HD. Australian carbohydrate intolerance study in pregnant women: Implications for the management of gestational diabetes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005 Dec;45(6):484-5. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/bsc/ajo/2005/00000045/00000006/art00006>. 103
36. Stephanie MacNeill, Linda Dodds, David C. Hamilton, B. Anthony Armson, M. VandenHof. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Apr 1;24(4):659-62. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/24/4/659.abstract>.
37. Rosenn M. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstetrics & Gynecology*. 1998 Apr;91(4):238-9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00006250-199804000-00038>.
38. Jevitt CM. Shoulder dystocia: Etiology, common risk factors, and management. *Journal of Midwifery and Women's Health*. 2005;50(6):485-97. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526952305003430.110>
39. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley AJG. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Feb;95(2):670-7. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2009-1990>.
40. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. The graded relationship between glucose tolerance status in pregnancy and postpartum levels of low-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in young women: Implications for future cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Sep;95(9):4345-53. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2010-0361>.

41. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N, Seely EW. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Jul;90(7):3983-8. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2004-2494>.
42. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sherf M, Sheiner E. An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart (British Cardiac Society)*. 2013 Aug;99(15):1118-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23749791>.
43. Baiju R, Shah, Ravi Retnakaran, Gillian L, Booth. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008 Aug 1,;31(8):1668-9. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/31/8/1668.abstract>.
44. Fadl H, Magnuson A, Östlund I, Montgomery S, Hanson U, Schwarcz E. Gestational diabetes mellitus and later cardiovascular disease: A swedish population based case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014 Nov;121(12):1530-6. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.12754/abstract>.
45. Alberti, K G M M, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20,;120(16):1640. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/120/16/1640>.
46. Ambady Ramachandran Chamukuttan Snehalatha Ananth Samith Shetty Arun Nanditha. Trends in prevalence of diabetes in asian countries. *世界糖尿病杂志：英文版（电子版）*. 2012;3(6):110-7. Available from: <http://lib.cqvip.com/qk/71418X/201206/1003029402.html>.

47. Practice bulletin no. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology*. 2013 Aug;122(2 Pt 1):406. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23969827>.
48. management of diabetes in pregnancy. *Diabetes care*. 2016 Jan;39 Suppl 1(Supplement 1):S98.  
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26696688>.
49. Dawson SI. Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance. *Cancer*. 2004 Jan 1,;100(1):149–55.  
Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20013/abstract>.
50. Cnattingius S, Torr ang A, Ekblom A, Granath F, Petersson G, Lambe M. Pregnancy characteristics and maternal risk of breast cancer. *JAMA*. 2005 Nov 16,;294(19):2474–80. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.19.2474>.
51. Tal Sella, Gabriel Chodick, Micha Barchana, Anthony D. Heymann, Avi Porath, Ehud Kokia, et al. Gestational diabetes and risk of incident primary cancer: A large historical cohort study in israel. *Cancer Causes Control*. 2011 Nov 1,;22(11):1513–20. Available from:  
<http://www.jstor.org/stable/41485378>.
52. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Ulmer H, Concin H, Diem G, et al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in austria. *Diabetologia*. 2006 May;49(5):945–52. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557372>.
53. Hursting SD. Reducing the weight of cancer: Mechanistic targets for breaking the obesity–carcinogenesis link. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug 1,;22(4):659–69. Available from:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X08000948>.
54. Shih S, Chiu W, Chang T, Tseng C. Diabetes and thyroid cancer risk: Literature review. *Experimental Diabetes Research*. 2012;2012:1–7.  
Available from:  
<https://doaj.org/article/83a6fdbcd32416cbe22b9e5eb2079d9>.

55. Gordon C. Hard. Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*. 1998 Aug 1,;106(8):427–36. Available from:  
<http://www.jstor.org/stable/3434174>.
56. Bejaimal SAD, Wu CF, Lowe J, Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL. Short-term risk of cancer among women with previous gestational diabetes: A population-based study. *Diabetic Medicine*. 2016 Jan;33(1):39–46. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.12796/abstract>.
57. Jing Chen, Paul Muntner, L. Lee Hamm, Daniel W. Jones, Vecihi Batuman, Vivian Fonseca, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Annals of Internal Medicine*. 2004 Feb 3,;140(3):167. Available from: <http://www.annals.org/content/140/3/167.abstract>.
58. Kitiyakara C, Yamwong S, Cheepudomwit S, Domrongkitchaiporn S, Unkurapinun N, Pakpeankitvatana V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a southeast asian cohort. *Kidney International*. 2007 Apr;71(7):693–700. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002128>.
59. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005 Jul;16(7):2134–40. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901764>.
60. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity–related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney International*. 2001 Apr;59(4):1498–509. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x>.
61. JOSĂ□ R. WEISINGER, RICHARD L. KEMPSON, FREDERIC L. ELDRIDGE, ROBERT S. SWENSON. The nephrotic syndrome: A complication of massive obesity. *Annals of Internal Medicine*. 1974 Oct 1,;81(4):440. Available from:  
<http://www.annals.org/content/81/4/440.abstract>.
62. Kim S, Lim CS, Han DC, Kim GS, Chin HJ, Kim SJ, Cho WY, Kim YH, Kim Y–S. The prevalence of chronic kidney disease (ckd) and the associated

factors to ckd in urban Korea : A population-based cross-sectional epidemiologic study. J Korean Med Sci. 2009;24:S11-21

63. 진호준, 오국환, 오윤규, 나기영, 주권욱, 임춘수, 김연수, 채동완, 안규리, 한진석, 이정상, 김성권. 건강검진을 받은 대상에서 만성 신질환의 빈도와 관련 이상. Korean J Nephrol. 2007;26:195-203

# 부 록

<부록 1> 갑상선암 발생에 따른 대상자 분포

Variables	Thyroid cancer			
	Diagnosed		Non-diagnosed	
	N	%	N	%
Gestational Diabetes				
Diagnosed	131	2.64	4,839	97.36
Non-diagnosed	1,822	1.86	96,108	98.14
Age				
~24	195	1.18	16,277	98.82
25~29	1,216	1.87	63,644	98.13
30~34	498	2.52	19,264	97.48
35~	44	2.44	1,762	97.56
BMI				
Underweight/ Normal	1,581	1.85	84,041	98.15
Overweight	210	2.03	10,128	97.97
Obese	162	2.33	6,778	97.67
Smoking status				
Non-smoker	1,882	1.91	96,536	98.09
Ex-smoker	43	1.78	2,377	98.22
Current smoker	28	1.36	2,034	98.64
FBS	85.04	12.94	85.14	17.70
Total	1,953	1.90	100,947	98.10

<부록 2> 부인암 발생에 따른 대상자 분포

Variables	Gynecologic cancer other than ovary cancer			
	Diagnosed		Non-diagnosed	
	N	%	N	%
Gestational Diabetes				
Diagnosed	29	0.58	4,941	99.42
Non-diagnosed	388	0.40	97,542	99.60
Age				
~24	69	0.42	16,403	99.58
25~29	264	0.41	64,596	99.59
30~34	76	0.38	19,686	99.62
35~	8	0.44	1,798	99.56
BMI				
Underweight/ Normal	355	0.41	85,267	99.59
Overweight	42	0.41	10,296	99.59
Obese	20	0.29	6,920	99.71
Smoking status				
Non-smoker	383	0.39	98,035	99.61
Ex-smoker	20	0.83	2,400	99.17
Current smoker	14	0.68	2,048	99.32
FBS	85.99	20.97	85.09	17.44
Total	417	0.41	102,483	99.59

<부록 3> 난소암 발생에 따른 대상자 분포

Variables	Ovary cancer			
	Diagnosed		Non-diagnosed	
	N	%	N	%
Gestational Diabetes				
Diagnosed	81	1.63	4,889	98.37
Non-diagnosed	1,067	1.09	96,863	98.91
Age				
~24	137	0.83	16,335	99.17
25~29	683	1.05	64,177	98.95
30~34	296	1.50	19,466	98.50
35~	32	1.77	1,774	98.23
BMI				
Underweight/ Normal	965	1.13	84,657	98.87
Overweight	118	1.14	10,220	98.86
Obese	65	0.94	6,875	99.06
Smoking status				
Non-smoker	1,101	1.12	97,317	98.88
Ex-smoker	22	0.91	2,398	99.09
Current smoker	25	1.21	2,037	98.79
FBS	85.12	13.17	85.14	17.67
Total	1,148	1.12	101,752	98.88

<부록 4> 혈액암 발생에 따른 대상자 분포

Variables	Blood cancer			
	Diagnosed		Non-diagnosed	
	N	%	N	%
Gestational Diabetes				
Diagnosed	3	0.06	4,967	99.94
Non-diagnosed	30	0.03	97,900	99.97
Age				
~24	7	0.04	16,465	99.96
25~29	14	0.02	64,846	99.98
30~34	11	0.06	19,751	99.94
35~	1	0.06	1,805	99.94
BMI				
Underweight/ Normal	27	0.03	85,595	99.97
Overweight	5	0.05	10,333	99.95
Obese	1	0.01	6,939	99.99
Smoking status				
Non-smoker	33	0.03	98,385	99.97
Ex-smoker	0	0.00	2,420	100.00
Current smoker	0	0.00	2,062	100.00
FBS	85.12	14.78	85.14	17.62
Total	33	0.03	102,867	99.97

<부록 5> 위암 발생에 따른 대상자 분포

Variables	Gastric cancer			
	Diagnosed		Non-diagnosed	
	N	%	N	%
Gestational Diabetes				
Diagnosed	16	0.32	4,954	99.68
Non-diagnosed	234	0.24	97,696	99.76
Age				
~24	26	0.16	16,446	99.84
25~29	146	0.23	64,714	99.77
30~34	70	0.35	19,692	99.65
35~	8	0.44	1,798	99.56
BMI				
Underweight/ Normal	212	0.25	85,410	99.75
Overweight	24	0.23	10,314	99.77
Obese	14	0.20	6,926	99.80
Smoking status				
Non-smoker	240	0.24	98,178	99.76
Ex-smoker	7	0.29	2,413	99.71
Current smoker	3	0.15	2,059	99.85
FBS	83.71	13.38	85.14	17.63
Total	250	0.24	102,650	99.76

<부록 6> 간암 발생에 따른 대상자 분포

Variables	Hepatoma			
	Diagnosed		Non-diagnosed	
	N	%	N	%
Gestational Diabetes				
Diagnosed	21	0.42	4,949	99.58
Non-diagnosed	296	0.30	97,634	99.70
Age				
~24	35	0.21	16,437	99.79
25~29	192	0.30	64,668	99.70
30~34	83	0.42	19,679	99.58
35~	7	0.39	1,799	99.61
BMI				
Underweight/ Normal	262	0.31	85,360	99.69
Overweight	35	0.34	10,303	99.66
Obese	20	0.29	6,920	99.71
Smoking status				
Non-smoker	305	0.31	98,113	99.69
Ex-smoker	8	0.33	2,412	99.67
Current smoker	4	0.19	2,058	99.81
FBS	84.39	10.26	85.14	17.64
Total	317	0.31	102,583	99.69

<부록 7> 유방암 발생에 따른 대상자 분포

Variables	Breast cancer			
	Diagnosed		Non-diagnosed	
	N	%	N	%
Gestational Diabetes				
Diagnosed	43	0.87	4,927	99.13
Non-diagnosed	646	0.66	97,284	99.34
Age				
~24	58	0.35	16,414	99.65
25~29	357	0.55	64,503	99.45
30~34	238	1.20	19,524	98.80
35~	36	1.99	1,770	98.01
BMI				
Underweight/ Normal	560	0.65	85,062	99.35
Overweight	80	0.77	10,258	99.23
Obese	49	0.71	6,891	99.29
Smoking status				
Non-smoker	663	0.67	97,755	99.33
Ex-smoker	19	0.79	2,401	99.21
Current smoker	7	0.34	2,055	99.66
FBS	84.96	10.74	85.14	17.66
Total	689	0.67	102,211	99.33

<부록 8> 대장암 발생에 따른 대상자 분포

Variables	Colon Cancer			
	Diagnosed		Non-diagnosed	
	N	%	N	%
Gestational Diabetes				
Diagnosed	20	0.40	4,950	99.60
Non-diagnosed	245	0.25	97,685	99.75
Age				
~24	25	0.15	16,447	99.85
25~29	156	0.24	64,704	99.76
30~34	77	0.39	19,685	99.61
35~	7	0.39	1,799	99.61
BMI				
Underweight/ Normal	215	0.25	85,407	99.75
Overweight	34	0.33	10,304	99.67
Obese	16	0.23	6,924	99.77
Smoking status				
Non-smoker	252	0.26	98,166	99.74
Ex-smoker	6	0.25	2,414	99.75
Current smoker	7	0.34	2,055	99.66
FBS	85.19	11.91	85.14	17.64
Total	265	0.26	102,635	99.74

<부록 9> 전체 암발생에 따른 대상자 분포

Variables	Cancer			
	Diagnosed		Non-diagnosed	
	N	%	N	%
Gestational Diabetes				
Diagnosed	437	8.79	4,533	91.21
Non-diagnosed	6,132	6.26	91,798	93.74
Age				
~24	758	4.60	15,714	95.40
25~29	3,944	6.08	60,916	93.92
30~34	1,680	8.50	18,082	91.50
35~	187	10.35	1,619	89.65
BMI				
Underweight/ Normal	5,414	6.32	80,208	93.68
Overweight	714	6.91	9,624	93.09
Obese	441	6.35	6,499	93.65
Smoking status				
Non-smoker	6,292	6.39	92,126	93.61
Ex-smoker	158	6.53	2,262	93.47
Current smoker	119	5.77	1,943	94.23
FBS	84.97	12.47	85.15	17.92
Total	6,569	6.38	96,331	93.62

<부록 10> 만성신질환에 따른 대상자 분포

Variables	CKD			
	Diagnosed		Non-diagnosed	
	N	%	N	%
Gestational Diabetes				
Diagnosed	152	2.83	5,224	97.17
Non-diagnosed	225	0.23	97,216	99.77
Age				
~24	32	0.20	16,365	99.80
25~29	146	0.23	64,528	99.77
30~34	54	0.27	19,727	99.73
35~	5	0.27	1,820	99.73
BMI				
Underweight/ Normal	191	0.22	85,188	99.78
Overweight	22	0.21	10,328	99.79
Obese	24	0.35	6,924	99.65
Smoking status				
Non-smoker	224	0.23	97,978	99.77
Ex-smoker	8	0.33	2,415	99.67
Current smoker	5	0.24	2,047	99.76
Total	377	0.37	102,440	99.63

연구보고서 2017-20-007

## 임신성 당뇨와 만성 신질환 발생 및 신장 기능 평가와 암 발생과의 연관성 조사

---

발행일	2017년 12월 30일
발행인	강종구
편집인	장호열
발행처	국민건강보험공단 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전화	031) 900-6982~6987
팩스	031) 900-6999
인쇄처	백석기획(031-903-9979)

---



국민건강보험 일산병원 연구소



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100 (백석1동 1232번지)  
대표전화 031-900-0114 / 팩스 031-900-6999  
[www.nhimc.or.kr](http://www.nhimc.or.kr)

## 2017 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l