



### 저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

한국인 임신성 당뇨병 여성에서  
분만 후 경구당부하검사를 이용한  
당뇨병 발병의 예측

**Prediction of future development of  
diabetes mellitus using postpartum  
oral glucose tolerance test in Korean  
women with previous gestational  
diabetes mellitus**

2013년 2월

서울대학교 대학원  
의과대학 임상과학과  
김영기



의학석사 학위논문

한국인 임신성 당뇨병 여성에서  
분만 후 경구당부하검사를 이용한  
당뇨병 발병의 예측

**Prediction of future development of  
diabetes mellitus using postpartum  
oral glucose tolerance test in Korean  
women with previous gestational  
diabetes mellitus**

2013년 2월

서울대학교 대학원  
의과대학 임상과학과  
김영기

**A thesis of the Master's degree**

**Prediction of future development of  
diabetes mellitus using postpartum  
oral glucose tolerance test in Korean  
women with previous gestational  
diabetes mellitus**

**한국인 임신성 당뇨병 여성에서  
분만 후 경구당부하검사를 이용한  
당뇨병 발병의 예측**

**February 2013**

**The Department of Clinical Medical Sciences,  
Seoul National University  
College of Medicine  
Yeong Gi Kim**

한국인 임신성 당뇨병 여성에서  
분만 후 경구당부하검사를 이용한  
당뇨병 발병의 예측

지도 교수 장 학 철

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함

2012년 10월

서울대학교 대학원

의과대학 임상외과학과

김영기

김영기의 의학석사 학위논문을 인준함

2013년 1월

위 원 장 \_\_\_\_\_ (인)

부위원장 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ (인)

**Prediction of future development of  
diabetes mellitus using postpartum  
oral glucose tolerance test in Korean  
women with previous gestational  
diabetes mellitus**

by

**Yeong Gi Kim M.D.**

**A Thesis Submitted to the Department of Clinical  
Medical Sciences in partial fulfillment of the  
requirements for the Degree of Master of Science in  
Clinical Medical Sciences at Seoul National University  
College of Medicine**

**February 2013**

**Approved by Thesis Committee:**

**Professor \_\_\_\_\_ Chairman**

**Professor \_\_\_\_\_ Vice chairman**

**Professor \_\_\_\_\_**

# 학위논문 원문제공 서비스에 대한 동의서

본인의 학위논문에 대하여 서울대학교가 아래와 같이 학위논문 제공하는 것에 동의합니다.

## 1. 동의사항

- ① 본인의 논문을 보존이나 인터넷 등을 통한 온라인 서비스 목적으로 복제할 경우 저작물의 내용을 변경하지 않는 범위 내에서의 복제를 허용합니다.
- ② 본인의 논문을 디지털화하여 인터넷 등 정보통신망을 통한 논문의 일부 또는 전부의 복제, 배포 및 전송 시 무료로 제공하는 것에 동의합니다.

## 2. 개인(저작자)의 의무

본 논문의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락하는 등 동의 내용을 변경하고자 할 때는 소속대학(원)에 공개의 유보 또는 해지를 즉시 통보하겠습니다.

## 3. 서울대학교의 의무

- ① 서울대학교는 본 논문을 외부에 제공할 경우 저작권 보호장치(DRM)를 사용하여야 합니다.
- ② 서울대학교는 본 논문에 대한 공개의 유보나 해지 신청 시 즉시 처리해야 합니다.

논문제목 : 한국인 임신성 당뇨병 여성에서 분만 후  
경구당부하검사를 이용한 당뇨병 발병의 예측

학위구분 : 석사  · 박사   
학 과 : 의과대학 임상외과학과  
학 번 : 2011-21971  
연 락 처 :  
저 작 자 : 김영기 (인)

제 출 일 : 2013년 2월 6일

서울대학교총장 귀하



# 초 록

**서론:** 임신성 당뇨병은 여성의 당뇨병 발생에 있어 중요한 위험인자이다. 본 연구는 임신성 당뇨병 경력이 있는 한국인 여성을 대상으로 하여 분만 후 경구당부하검사 지표들과 정맥당부하검사 지표들 간의 상관성을 분석하는 것을 첫 번째 목적으로 하였다. 또한 이를 바탕으로, 분만 후에 시행한 경구당부하검사 지표들과 임상적으로 중요한 신체계측치수만을 이용하여 분만 후 장기적인 당뇨병 발생에 대한 예측 모델을 개발하며 기존의 연구들과 비교하는 것을 두 번째 목적으로 하였다.

**방법:** 158명의 임신성 당뇨병 여성을 대상으로 분만 후 6주, 1년, 2년, 3년에 75 g 경구당부하검사를 시행하였고, 분만 후 1년에는 정맥당부하검사도 함께 시행하였다. 분만 후 1년 경구당부하검사에서 얻어진 인슐린 분비능 및 인슐린 감수성 관련 지표들과 분만 후 1년 정맥당부하검사를 통해 얻어진 급성인슐린분비반응(acute insulin response to glucose, AIRg) 및 인슐린감수성지표(insulin sensitivity index,  $S_I$ )를 Box-Cox 변환으로 정규분포 변환한 후 이들의 상관성을 Pearson's correlation을 사용하여 증명하였다. 당뇨병 발생에 위험인자로 제시될 수 있는 변수들을 발굴하기 위해 분만 후 추적 관찰에서 당뇨병으로 진단받은 여성들과 당뇨병으로 진단되지 않은 여성들의 임상적 특성을 Student's t-test를 이용하여 비교하였고, 또한 단변량 로지스틱 회귀분석을 초기 임상적 특성, 신체계측치수, 75 g 경구당부하검사 지표, 정맥당부하검사 지표들을 이용하여 시행하였다. 이후, 앞서

얻어진 위험인자들을 바탕으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하여 예측모델을 수립하였고 분만 후 당뇨병 발생을 예측하였다. 만들어진 예측모델로 ROC 곡선을 작성하여 분만 후 당뇨병 예측에의 유용성을 평가하였다.

**결과:** 분만 후 1년에 시행한 정맥당부하검사를 이용한 인슐린 분비능 지표인 급성인슐린분비반응은, 분만 후 1년의 인슐린분비능지표(insulinogenic index, IGI)30 ( $r=0.707, p<0.01$ )과 의미 있는 상관성을 보였다. 정맥당부하검사의 인슐린감수성지표는 분만 후 1년의 여러 인슐린 감수성 관련 지표들과 상관성을 보였으며 그 중에서도 Matsuda 지표와 가장 강한 상관성 ( $r=0.496, p<0.01$ )을 보였다. 임신 전 체질량지수, 임신기간 중 체중 증가, 분만 후 6주에 시행된 경구당부하검사에서 얻어진 120분 혈장 포도당 농도, 분만 후 6주의 HOMA $\beta$ 를 이용하여 분만 후 3년 내 당뇨병 발생을 예측하는 모델을 만들었고, ROC 곡선 분석에서 곡선하면적(area under the curve, AUC)은 0.867 ( $p<0.001$ )이었다.

**결론:** 분만 후 경구당부하검사 지표들과 분만 후 정맥당부하검사 지표들 간의 상관성을 증명하였고, 이를 바탕으로, 분만 후에 시행한 경구당부하검사 지표들과 간단한 신체계측치수를 이용하여 분만 후 3년 내 당뇨병 발생에 대한 예측 모델을 수립 하였다. 수립된 예측 모델은 기존의 연구들에서 제시된 논문들보다 임상적으로 유용한 강점이 있고 장기적인 당뇨병 발병을 예측할 수 있다.

---

**주요어:** 임신성 당뇨병, 경구당부하검사, 당뇨병, 예측모델

**학 번:** 2011-21971

# 목 차

초록	i
목차	iii
도표 및 그림 목록	iv
1. 서론	1
2. 대상 및 방법	7
3. 결과	15
4. 고찰	32
5. 참고문헌	38
6. 초록 (영문)	42

## List of Tables and Figures

Table 1.1 Previous studies which suggested risk factors for future development of diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus-----	5
Table 2.1 Indices of insulin secretion and insulin sensitivity obtained by 75 g OGTT-----	12
Table 3.1 Comparison of characteristics between the women who remained non-diabetes and the women who developed to diabetes-----	20
Table 3.2 Demographic predictors of diabetes in 3 years postpartum by univariate logistic regression-----	21
Table 3.3 Metabolic predictors of diabetes in 3 years postpartum by univariate logistic regression-----	22
Table 3.4 Prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using postpartum 6 week OGTT indices -----	26
Table 3.5 Prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using four variables with postpartum 1 year OGTT indices-----	29
Table 3.6 Prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using three variables with postpartum 1 year OGTT indices-----	29
Table 3.7 Prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using postpartum 1 year AIRg-----	30
Table 3.8 Prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using postpartum 1 year disposition index -----	30

Figure 2.1 Study protocol-----8

Figure 3.1 Scatter plot for AIRg and IGI 30 of postpartum 1 year-----17

Figure 3.2 Scatter plots for  $S_I$  and OGTT indices associated with insulin sensitivity of postpartum 1 year-----18

Figure 3.3 ROC curve for prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using postpartum 6 week OGTT indices-----26

Figure 3.4 ROC curve for prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using postpartum 1 year AIRg-----31

Figure 3.5 ROC curve for prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using postpartum 1 year disposition index-----31

# 1. 서론

임신성 당뇨병은 고혈당의 정도와 상관없이 임신기간 중 처음 발견되거나 발생한 내당능 장애로 정의된다(1). 임신성 당뇨병 여성에서 분만 후 5년 내의 제2형 당뇨병 발생률은 인종에 따른 차이는 있으나 18~50% 정도로 알려져 있다(2). 909명의 한국인 임신성 당뇨병 여성을 추적 관찰한 연구에서는 분만 후 5년 내의 제2형 당뇨병의 발생률을 41%로 보고하였고(3) 한국인 전체 임산부 중 임신성 당뇨병인 여성은 2% 에서 5% 정도에 해당되는 것으로 보고된 바 있다(4). 예전부터 임신중의 내당능 장애는 추후 당뇨병 발생의 위험도를 높이는 것으로 알려져(5) 임신성 당뇨병의 임상적 중요성은 지속적으로 강조되어왔다.

임신성 당뇨병의 발생에는 두 가지 주요인자로 인슐린 분비능의 장애와 인슐린 감수성의 저하가 중요하다고 보고되어 제2형 당뇨병과 비슷하다고 생각된다(6). 위 두 가지 모두 미래의 당뇨병 발생의 예측에 있어 예측인자가 될 수 있다.

인슐린 분비능의 정도는 정맥당부하검사(frequently sampled intraveous glucose tolerance test, FSIVGTT)와 minimal model을 이용하여(7) 급성인슐린분비반응(acute insulin response to glucose, AIRg)을 구함으로써 평가할 수 있고 이는 당 부하 후 10-20분 사이의 첫 번째 인슐린 분비시기를 반영한다. 그러나 이는 당 부하 후 수 시간 동안에 해당하는 두 번째 인슐린 분비시기를 반영하지는 못한다. 말초의 인슐린 감수성은 표준검사인 정상혈당 클램프 검사(hyperinsulinemic euglycemic clamp test)를 이용하여(8) 평가할 수 있으나 시행이 매우 복잡하고 비용이 많이 드는 단점이

있다. 정상혈당 클램프 검사보다는 조금 덜 복잡한 정맥당부하검사와 minimal model을 이용하여 인슐린 감수성 지표(Insulin sensitivity index,  $S_I$ )를 구하는 방법(7) 또한 표준검사로 쓰이고 있으나, 여전히 침습적이고 또한 정해진 시각에 자주 채혈이 필요하므로 경험이 많은 검사자에 의해 시행되어야 한다는 점에서 제한적이다.

경구당부하검사(oral glucose tolerance test, OGTT)는 앞서 언급한 두 정맥검사인 정상혈당 클램프 검사와 정맥당부하검사에 비하여 덜 침습적이고, 시행하기 쉬우며, 노동력과 비용이 적게 소모된다. 또한 경구당부하검사는 정맥으로 포도당을 투여하지 않고 위장관을 통해 포도당을 섭취하므로, 소화기계에서 분비되는 인크레틴 호르몬과 중추신경계의 작용을 반영하여 보다 생리적이라는 장점이 있다.

많은 연구를 통해서, 인슐린 분비능 및 감수성을 반영하기 위해 경구당부하검사로 얻을 수 있는 여러 지표들이 제시되어 왔다. 그러나 임신성 당뇨병 경력이 있는 환자를 대상으로 하여 경구당부하검사 지표들과 정맥검사 지표들 간의 상관성을 분석한 연구는 부족한 실정이다. 한 예로 경구당부하검사의 인슐린분비능지표(insulinogenic index, IGI)는(9) 실용적이지만, 인슐린분비능지표와 정맥당부하검사의 급성인슐린분비반응의 상관성을 임신성 당뇨병 경력이 있는 여성에서 비교한 연구는 아직 없다.

이와 별개로, 임신성 당뇨병 환자를 대상으로 분만 후 당뇨병 발병에 있어서의 위험인자가 무엇인지를 분석하는 연구와 분만 후 당뇨병 발병을 예측하기 위한 예측모델을 수립하는 연구들이

시행되어왔다. 1999년에 Buchanan 등은 임신 28주에서 34주 사이에 시행한 정맥당부하검사, 정상혈당 클램프 검사, 그리고 100 g 경구당부하검사를 통해 얻어진 지표들의 조합이 산후 11개월에서 26개월 사이의 당뇨병 발생의 예측 모델에 이용될 수 있음을 보고하였다(10). Kim 등은 1965년부터 2001년 사이에 발표된 임신성 당뇨병 여성을 대상으로 한 28개의 연구들을 모아 2002년에 체계적 리뷰 연구를 시행하였고(2), 임신 기간 중 시행한 공복 혈장 포도당 농도(fasting glucose level)가 대부분의 연구에서 일관되게 분만 후 당뇨병 발병을 예측하는 위험인자임을 밝혔다. 이 리뷰에 의하면 임신 기간 중 경구당부하검사에서 얻어진 곡선하면적(area under the curve, AUC)값은 일부 연구에서는 당뇨병 발병 예측의 위험인자였으나 일부 연구에서는 그렇지 않았으며 임신 전 체질량지수(body mass index, BMI), 분만 후 체질량지수, 임신시 나이, 임신성 당뇨병의 기왕력, 제2형 당뇨병의 가족력, 출산력 등도 연구에 따라 관련성이 있음이나 없음의 여부가 일정하지 않았다. Golden 등은 경구당부하검사가 분만 전에 시행되었던 11개의 연구를 모아 체계적인 리뷰를 시행하였고 분만 전 시행된 경구당부하검사에서 얻어진 공복 혈장 포도당 농도, 2시간 혈장 포도당 농도, 곡선하면적이 분만 후 당뇨병 발병을 예측하는 위험인자임을 밝혔다(11). 2003년에 311명의 한국인 임신성 당뇨병 여성을 대상으로 시행된 코호트 연구에서는 다변량 로지스틱 회귀분석을 통하여 예측모델을 수립하였고 임신 전 체중, 임신성 당뇨병 진단시의 제태연령, 임신성 당뇨병 진단시 100 g 경구당부하검사에서의 2시간 혈중 포도당 농도, 3시간 혈중 인슐린



농도가 분만 후 6주에서 8주 사이의 분만 후 당뇨병 발병의 독립적인 위험인자로 제시되었다(12). Xiang 등은 임신성 당뇨병으로 진단된 히스패닉 여성에서 12년간 추적 관찰을 하였고, 분만 후 15개월에서 30개월에 행해진 정맥당부하검사, 정상혈당 클램프 검사, 그리고 경구당부하검사에서 얻어진 지표들로 예측모델을 만들었으며(13), 분만 후 체중 증가가 당뇨병 발병의 위험인자임을 밝혔다(14). Tura 등은 인슐린 감수성의 악화가 당뇨병 발병의 위험인자임을 밝혔다(15). 최근에는 유전자에 대한 연구가 보고된 바 있고 TCF7L2 유전자의 rs7903146, FTO유전자의 rs8050136, 제2형 당뇨병의 risk allele 등이 분만 후의 당뇨병 발생을 증가시켰다(16). 최근까지 시행되어 온 상기에 기술한 연구들의 내용을 Table 1.1에 요약하였다. 그러나 현재까지 시행된 연구들 중에서 1) 임신 전이나 임신 중이 아닌 분만 후에 시행한 검사를 이용하고, 2) 침습적인 정맥검사 지표들을 배제하고 덜 침습적인 경구당부하검사 지표들과 간단한 신체계측치수만을 이용하며, 3) 단기(분만 후 수주 내)가 아닌 장기(분만 후 수년 내)적인 당뇨병 발생에 대한 예측 모델을 제시하는, 세 가지 조건을 모두 만족시키는 연구는 아직까지 시행된 바 없다. 위에서 제시한 세 조건을 모두 만족시키는 연구는 임상적으로 실용적인 예측 모델을 제시할 수 있을 것이다.

2010년 까지 미국당뇨병협회(American Diabetes Association, ADA)는 임신성 당뇨병 진단에 100 g 경구당부하검사를 이용하도록 권유하여 왔다(17). 그러나 Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) 연구가 시행된 후 2011년부터 미국당뇨병협회 가이드라인은 더 이상 임신성 당뇨병 진단에 있어 100 g 경구당부하검사를 추천하지

**Table 1.1 Previous studies which suggested risk factors for future development of diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus**

year	authors	study type	suggested risk factors
1999	Buchanan et al (10)	Cohort study	Prediction model : (antepartum variables) 1) OGTT indices (1 hr plasma glucose level, 30 min incremental insulin:glucose) 2) hyperinsulinemic euglycemic clamp test index (basal glucose production) 3) FSIVGTT index ( $S_i$ )
2002	Kim et al (2)	Systematic review	Fasting plasma glucose level
2003	Jang et al (12)	Cohort study	Prediction model: (antepartum variables) 1) pre-pregnancy weight 2) gestational age at diagnosis 3) 2 hr glucose concentration at diagnostic OGTT 4) 3 hr insulin concentration at diagnostic OGTT
2006	Cho et al (3)	Cohort study	Postpartum waist circumference
2009	Golden et al (11)	Systematic review	Antepartum variables at diagnostic OGTT 1) fasting glucose concentration 2) 2 hr glucose concentration 3) AUC
2010	Xiang et al (13)	Cohort study	Prediction model: at postpartum 15-30 months 1) OGTT indices (AUC, 30 min incremental insulin) 2) hyperinsulinemic euglycemic clamp test index (incremental glucose clearance) 3) FSIVGTT index (disposition index)
2010	Xiang et al (14)	Cohort study	Postpartum weight gain (specifically fat gain)
2012	Tura et al (15)	Cohort study	Deterioration of insulin sensitivity
2012	Ekelund et al (16)	Cohort study	1) TCF7L2 rs7903146 polymorphism 2) FTO rs8050136 polymorphism 3) type 2 diabetes risk alleles

OGTT: oral glucose tolerance test, FSIVGTT: frequently sampled intravenous glucose tolerance test,  $S_i$ : insulin sensitivity index, AUC: area under the curve

않고 새로운 진단적 기준과 함께 75 g 경구당부하검사를 추천하고 있고(18) 이것이 임신성적의 예측에 더 좋다고 알려져 있다. 그러나 전세계적인 의견의 일치는 아직 없는 상태이다. 미국산부인과학회는 아직도 100 g 경구당부하검사를 임신성 당뇨병진단에 사용하도록 권유하고 있으며(19) 대부분의 산후 당뇨병 발생의 예측 연구는 100 g 경구당부하검사를 통한 임신성 당뇨병의 진단을 기반으로 하고 있다.

이러한 맥락에서, 본 연구자는 100 g 경구당부하검사를 통한 임신성 당뇨병의 진단(17) 후 75 g 경구당부하검사로 추적관찰 하는 것이 분만 후 당뇨병 발생 예측에 있어 임상적으로 유용한 예측모델과 함께 쓰일 수 있음을 보이기 위하여 본 연구를 시행하였다. 이를 위해 먼저, 임신성 당뇨병 경력이 있는 여성을 대상으로 하여 분만 후 경구당부하검사 지표들과 분만 후 정맥당부하검사 지표들 간의 상관성을 증명하였다. 그리고 이를 바탕으로 분만 후에 시행한 검사를 이용하고, 경구당부하검사 지표들과 간단한 신체계측치수만을 이용하며, 장기적인 당뇨병 발생에 대한 예측 모델을 제시하였다.

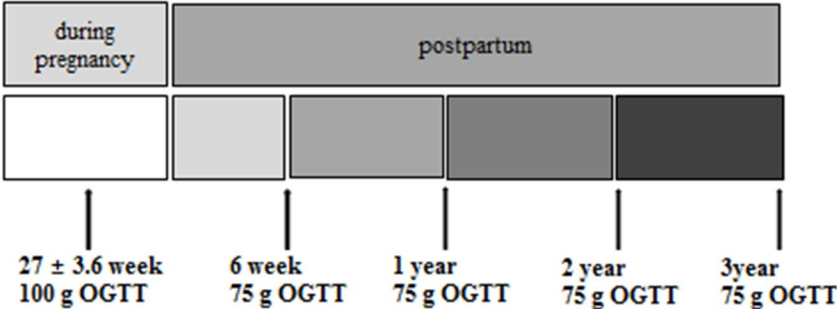
## 2. 대상 및 방법

임신성 당뇨병의 진단과정은 제 4차 International workshop conference에서(20) 권고한 방법에 따라 50 g 경구당부하검사를 통한 선별 검사에서 양성을 보인 임신부들을 대상으로 100 g 경구당부하검사를 시행하여 임신성 당뇨병을 진단하였다. 경기도 성남시의 분당서울대병원에서 2003년부터 2009년 사이에 임신성 당뇨병으로 진단받은 환자들이 본 연구에 참여하였다. Glutamic acid decarboxylase(GAD) 항체 검사에서 양성을 보인 환자들은 본 연구에서 제외하였다. 본 연구에 참여하기로 동의한 참여자들은 문서를 통해 사전동의를 하였다. 연구참여자들은 75 g 경구당부하검사를 위해 분만 후 6주, 1년, 2년, 3년에 방문하도록 하였고 분만 후 1년에는 정맥당부하검사도 함께 시행하였다. 본 연구는 분당서울대병원의 의학연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)의 심의를 통과하였다. 본 연구의 프로토콜은 Figure 2.1에 나타내었다.

### 2.1. 신체계측, 혈압, 가족력

환자의 연령은 임신성 당뇨병으로 진단된 시점을 기준으로 하였다. 키, 몸무게, 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리/엉덩이 둘레의 비, 맥박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압을 각각 임신성 당뇨병의 진단시, 출산직전, 분만 후 6주, 산후 1년, 산후 2년, 산후 3년의 매 방문마다 기록하였다. 맥박수와 혈압은 10분의 휴식 후 2번 측정하였으며 각각의 측정 사이에 적어도 5분의 간격을 두었고 오른팔에서 수은혈압계를 이용하여 측정하였다. 제지방체중(fat free

**Figure 2.1 Study protocol**



OGTT: oral glucose tolerance test

mass)과 지방체중(fat mass), 체지방비율은 bioelectrical impedance analysis (BIA)를 통하여 75 g 경구당부하검사를 위한 방문 시마다 측정하였다. 아기의 출생 체중, 출생 시 Apgar score 1, Apgar score 5는 분만 시에 기록하였다. 고혈압과 당뇨병의 가족력은 임신성 당뇨병으로 진단될 시에 문진을 통하여 얻었다.

## 2.2. 검사실 검사

정맥혈의 채혈은 12시간 이상의 야간공복 후 자쪽피부정맥 (antecubital vein, 전박부정맥)을 통하여 수행하였다. 채혈 후 즉시 섭씨 4도에서 2000 rpm 으로 20분간 원심분리 하였다. 매 방문마다 공복에 총 콜레스테롤 농도, 중성지방 농도, 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도를 측정하였다. 인슐린 농도는 75 g 혹은 100 g 경구당부하검사 혹은 정맥당부하검사를 통하여 얻어진 검체를 통하여 측정하였다. 이는 방사면역측정법 키트 (Linco Research, St.Louis. MO, USA)를 이용하여 수행하였다.

## 2.3. 경구당부하검사

75 g 경구당부하검사는 다음과 같은 순서로 진행하였다. 먼저 야간공복 12 시간 이상 시행 후 30 분 정도의 침상휴식을 하도록 하였고 연속적으로 채혈이 가능하도록 좌측 자쪽피부정맥에 헤파린 블록 카테터를 고정하였다. 이후 75 g 포도당 용액(글루콜라)을 5 분간에 걸쳐서 경구 복용하도록 하고, 검사 종료 시까지 의자에 앉아 있도록 교육하였다. 혈액 검체는 공복시와 포도당 용액을 복용하기 시작한 시간으로부터 15 분, 30 분, 60 분, 90 분, 120 분에

채혈하였다. 혈장 포도당과 인슐린 농도는 각각의 검체에서 측정하였다. 이를 위해서 NaF 튜브를 사용하고, 4°C에서 원심분리 후 측정 시까지 -70°C에 보관하였다. 당뇨병 진단에는 공복 혈장 포도당 농도와 120 분 혈장 포도당 농도를 사용하였다.

## 2.4. 정맥당부하검사

야간공복 12시간 이상 시행 후 30분 정도의 침상휴식 후 오전 8시부터 오전 9시 사이에 2개의 폴리에틸렌정맥 카테터를 참여자들의 자쪽피부정맥으로 삽입하였다. 한 개는 포도당의 일시주사(bolus injection)를 위해 다른 한 개는 혈장 포도당과 인슐린 농도 측정을 위해 필요한 반복적인 채혈을 위한 것이었다. 기준치 채혈은 포도당의 일시주사를 기준으로 -15분, -1분에 시행하였다. 0분에 포도당 일시주사(0.3g/체중 kg)를 정맥을 통하여 60초에 걸쳐 투여하였다. Human regular insulin (0.02 units/체중 kg)은 20분째에 30초에 걸쳐 정주하였다. 혈액은 NaF 튜브에 채취하였고 포도당 일시 주사로부터 다음시간 후에 채취되었다: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 160, 180분. 채혈한 검체는 즉시 섭씨 4도에서 원심 분리하여 혈장 포도당 농도를 측정하였다. 그 후, 인슐린 농도 측정을 위해 섭씨 영하 70도에서 냉동보관 하였다.

## 2.5. 인슐린 분비능 및 인슐린 저항성에 대한 지표들

정맥당부하검사를 통해 인슐린 분비능과 인슐린 감수성 지표들을 계산하기 위하여 minimal model을(7) 이용하였다. 이를 통하여 각

참여자들의 인슐린 분비능을 평가하기 위해 급성인슐린분비반응을 계산하였고, 인슐린 감수성을 평가하기 위해 인슐린감수성지표를 계산하였다(21). Disposition index는 급성인슐린분비반응과 인슐린감수성지표의 곱으로 얻어졌다. 계산은 MinMod Millennium program(Ver. 6.02)으로(22) 수행하였다. 75 g 경구당부하검사에서 이전부터 알려져 있는 인슐린 분비능과 인슐린 감수성 관련 지표들을 계산하였다. 각각의 자세한 정의는 Table 2.1에 기술하였다.



**Table 2.1 Indices of insulin secretion and insulin sensitivity obtained by 75 g OGTT**

<b>Indices of insulin secretion</b>	
HOMA $\beta$ (%)	$360 \times \text{insulin} / (\text{glucose} - 63)$ (23)
IGI 30	$(\text{insulin}_{30'} - \text{insulin}_{0'}) / (\text{glucose}_{30'} - \text{glucose}_{0'})$ (9)
<b>Indices of insulin sensitivity</b>	
Reverse	
fasting insulin	$1 / \text{insulin}_{0'}$ (24)
Fasting	
glucose to insulin ratio	$\text{glucose}_{0'} / \text{insulin}_{0'}$ (25)
HOMA-IS (1/ HOMA-IR)	$405 / (\text{glucose}_{0'} \times \text{insulin}_{0'})$ (23)
QUICKI	$1 / (\log(\text{fasting insulin } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{fasting glucose mg/dL}))$ (26)
Reverse 2 hour insulin	$1 / \text{insulin}_{120'}$ (27)
Matsuda index	$\frac{10000}{\sqrt{(\text{glucose } 0' \times \text{insulin } 0' \times (\text{mean glucose OGTT} \times \text{mean insulin OGTT}))}}$ (28)

insulin : plasma insulin concentration, glucose: plasma glucose concentration, 0': 0 minute, 15' : 15 minute, 30': 30 minute, 120' : 120 minute, IGI: insulinogenic index, QUICKI : quantitative insulin sensitivity check index, HOMA : homeostatic model assessment), IS : insulin sensitivity, IR : insulin resistance, OGTT: oral glucose tolerance test, , S<sub>I</sub>: insulin sensitivity index, AIRg: acute insulin response to glucose, insulin unit:  $\mu\text{U/ml}$ , glucose unit:  $\text{mmol/L}$

## 2.6. 통계적 분석

본 연구자는 임신성 당뇨병 기왕력이 있는 여성을 대상으로 하여 분만 후 경구당부하검사 지표들과 분만 후 정맥당부하검사 지표들 간의 상관성 보이고 이를 바탕으로, 분만 후에 시행한 경구당부하검사 지표들과 간단한 신체계측치수를 이용하여 장기적인 당뇨병 발생에 대한 예측 모델을 수립하고자 하였다.

먼저 정맥당부하검사와 경구당부하검사 각각의 인슐린 분비능 및 감수성 관련 지표의 상관성을 평가하고자 하였다. 이상치 데이터(outlier)를 제거하고 각 변수들이 정규분포를 따르지 않음을 감안하여 Box-Cox 변환을 통하여 정규분포로 변환 후 Pearson's correlation으로 양측성 검정을 시행하였다. Box-Cox 변환에 사용된 각 변수별  $\lambda$  값은 다음과 같다: 인슐린감수성지표,  $\lambda = 0.5$ ; 급성인슐린분비반응,  $\lambda = 0.5$ ; disposition index),  $\lambda = 0.5$ ; 분만 후 1년 인슐린분비능지표 30,  $\lambda = 0.25$ ; 분만 후 1년 공복 혈장 인슐린의 역수,  $\lambda = -0.25$ ; 분만 후 1년 공복 혈장 포도당 대 인슐린의 비,  $\lambda = -0.25$  분만 후 1년 HOMA(homeostatic model assessment)-IS(insulin sensitivity),  $\lambda = -0.25$ ; 분만 후 1년 경구당부하검사 2시간 인슐린의 역수,  $\lambda = 0.25$ ; 분만 후 1년 Matsuda 지수,  $\lambda = 0$ ; 분만 후 1년 QUICKI(quantitative insulin sensitivity check index),  $\lambda = -2$ . Box-Cox 변환 이후 Pearson's correlation을 시행하였다. 이러한 방법으로 분만 후 1년에 시행한 정맥당부하검사의 지표들과 분만 후 1년에 시행한 75 g 경구당부하검사의 지표들 간의 관계를 평가하였다.

다음으로 경구당부하검사 지표들과 간단한 신체계측치수를

이용하며 장기적인 당뇨병 발생에 대한 예측 모델을 수립하고자 3단계의 분석을 시행하였다. 첫 번째 단계는, 당뇨병 발생에 위험인자로 제시될 수 있는 변수들을 발굴하기 위한 것이었다. 먼저 분만 후 추적 관찰에서 당뇨로 진단받은 환자와 당뇨로 진단되지 않은 환자들의 특징을 Student's t-test를 이용하여 비교하였다. 또한 초기특징, 신체계측치수, 75 g 경구당부하검사 지표, 정맥당부하검사 지표를 이용하여 단변량 로지스틱 회귀모델을 시행하였다. 두 번째 단계로, 첫 단계에서 얻어진 위험인자들을 바탕으로 다변량 로지스틱 회귀모델을 이용하여 분만 후 당뇨병 발생을 예측하였다. 다변량 로지스틱 회귀모델에 사용된 변수 선정을 위해서는 생물학적, 통계학적인 고려를 하였다. 세 번째 단계로, 두 번째 단계에서 유의성을 보였던 다변량 회귀모델에 대한 ROC 곡선을 그려 분만 후 당뇨병 예측에 대한 스크리닝 테스트로서의 유용성을 평가하였다.  $p < 0.05$ 의 경우 통계학적으로 유의미하다고 보았다. 모든 통계분석에는 PASW(SPSS) Statistics version 18.0 for Windows (Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

### 3. 결과

연구에 참여하기로 동의한 193명의 임신성 당뇨병 환자 중 158명이 정맥당부하검사를 성공적으로 마쳤다. 산후 3년까지 추적 관찰하는 과정에서 47명이 추적관찰에서 탈락하였고, 31명이 당뇨병으로 진단받았으며 80명은 당뇨병으로 진단되지 않은 채로 남아 있었다. 추적관찰에서 탈락한 47명과 연구를 마친 111명 간의 다음변수들에 있어 통계학적인 유의성은 없었다: 연령, 임신 전체질량지수, 분만 전 체질량지수, 임신기간 동안의 체중증가, 인슐린감수성지표, 급성인슐린분비반응, disposition index, 수축기 혈압, 이완기 혈압.

#### 3.1. 정맥당부하검사와 경구당부하검사 각각의 인슐린 분비능 및 감수성 관련 지표간의 상관성

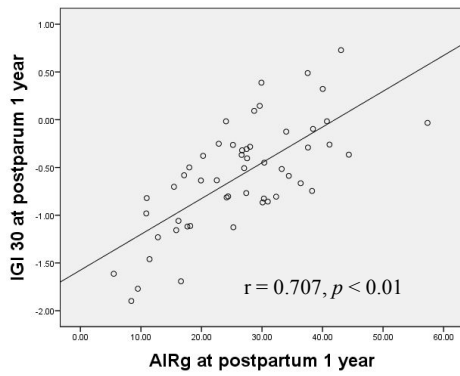
분만 후 6주의 75 g 경구당부하검사에서 당뇨병으로 진단된 환자는 2명이었고 이들은 임신 전부터 당뇨병이 있었을 가능성이 높아 분석에서 제외하였다. 또한 3명은 산점도에서 인슐린감수성지표 값이 다른 데이터들과 비교하여 이상치 데이터의 형태로 분포되어 있어 분석에서 제외하였다.

분만 후 1년 정맥당부하검사의 지표들과 분만 후 1년 경구당부하검사 지표들과의 상관성 분석을 하였다. 각 변수들이 정규분포를 따르지 않음을 감안하여 Box-Cox 변환을 통하여 정규분포로 먼저 변환 하였고 Shapiro-Wilk test를 통해 변환 후 모두 정규분포를 따름을 확인하였다.

급성인슐린분비반응은 인슐린분비능지표 30과 유의한 양의

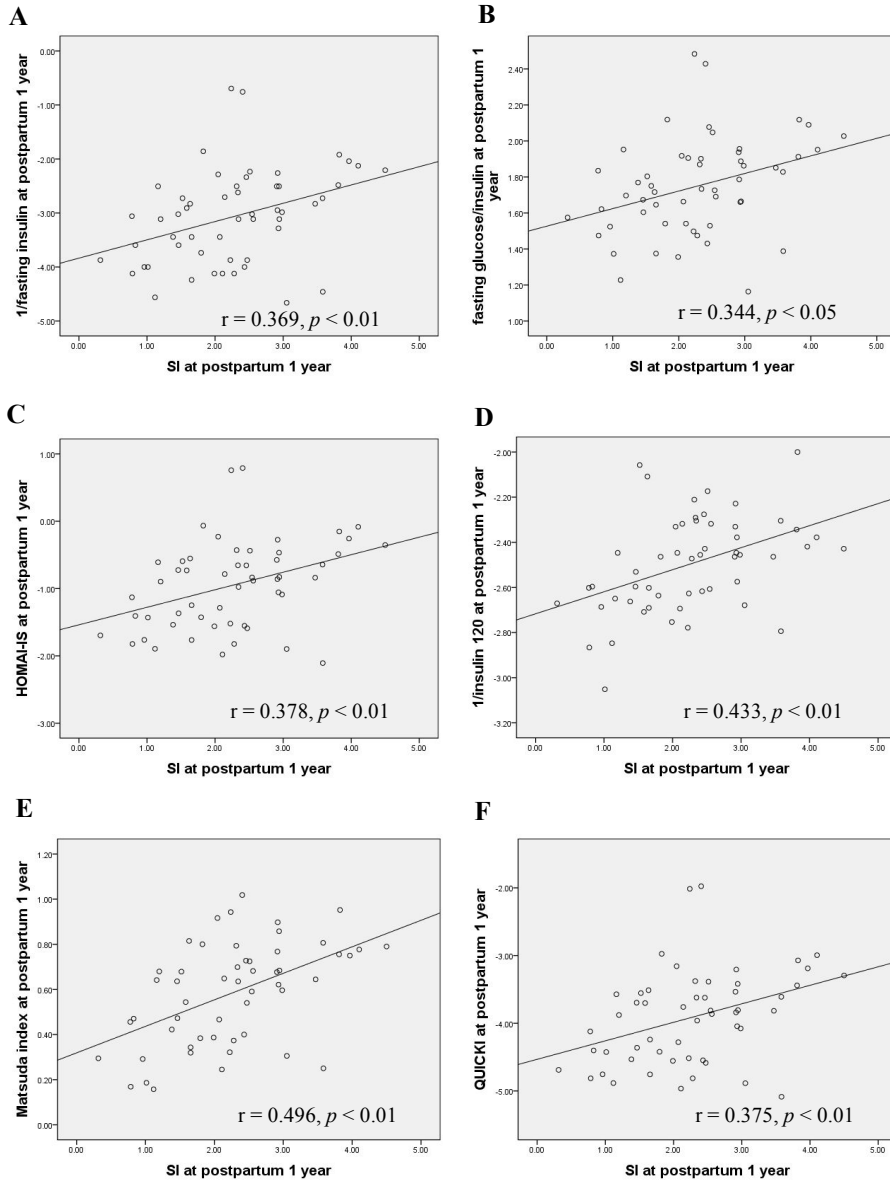
상관관계 ( $r=0.707$ ,  $p<0.01$ )를 보였다. 인슐린감수성지표는 분만 후 1년 공복 혈장 인슐린의 역수 ( $r=0.369$ ,  $p<0.01$ ), 분만 후 1년 공복 혈장 포도당 대 인슐린의 비 ( $r=0.344$ ,  $p<0.05$ ), 분만 후 1년 HOMA-IS ( $r=0.378$ ,  $p<0.01$ ), 분만 후 1년 경구당부하검사 2시간 인슐린의 역수 ( $r=0.433$ ,  $p<0.01$ ), 분만 후 1년 Matsuda 지수 ( $r=0.496$ ,  $p<0.01$ ), 분만 후 1년 QUICKI ( $r=0.375$ ,  $p<0.01$ )와 유의한 양의 상관관계를 보였다. Figure 3.1과 Figure 3.2에 위 관계들에 대한 산점도를 나타내었다.

**Figure 3.1 Scatter plot for AIRg and IGI 30 of postpartum 1 year**



All values were transformed by Box-Cox transformation. IGI: insulinogenic index, AIRg: acute insulin response to glucose, y axis unit:  $((\mu\text{U}\cdot\text{L})/(\text{ml} \cdot \text{mmol}))^{0.25}$ , x axis unit:  $(\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})^{0.5}$

**Figure 3.2 Scatter plots for  $S_I$  and OGTT indices associated with insulin sensitivity of postpartum 1 year**



All values were transformed by Box-Cox transformation.  $S_I$ : insulin sensitivity index, HOMA: homeostatic model assessment, IS: insulin sensitivity, QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index, y axis unit of A and D:  $(\text{ml}/\mu\text{U})^{0.25}$ , y axis unit of B:  $(\text{ml} \cdot \text{mmol} / \mu\text{U} \cdot \text{L})^{0.25}$ , y axis unit of C:  $(\text{ml} \cdot \text{L}/\text{mmol} \cdot \mu\text{U})^{0.25}$ , y axis unit of E:  $\log(\text{ml} \cdot \text{L}/\text{mmol} \cdot \mu\text{U})$ , x axis unit:  $(\text{mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2} \text{ per } \mu\text{U}/\text{ml} \cdot 10^3)^{0.5}$

## 3.2. 임신성 당뇨병 환자에서의 산후 당뇨병 발생에 대한 예측 모델의 개발

### 3.2.1. 당뇨병 발생 위험인자의 발굴

앞서 언급한 5명(2명의 분만 후 6주에서의 당뇨병 진단 여성과 3명의 이상치 데이터)을 제외하고 분만 후 3년 내에 당뇨병으로 진단된 환자 29명과 당뇨병으로 진단되지 않은 채로 남아 있는 77명의 특징을 Student t-test로 비교하여 Table 3.1에 기술하였다. 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 것은 임신 전 체질량지수, 임신 중 체중 증가, 임신 중 체질량지수 증가, 분만 후 1년 인슐린분비능지표 30, 급성인슐린분비반응, disposition index 등이었다.

다음으로 단변량 로지스틱 회귀모델을 통하여 인구학적인 지표와 검사실지표들이 추후 당뇨예측에 유용한지 분석하였다. 그 결과는 Table 3.2과 Table 3.3에 각각 기술하였다.

당뇨발생의 독립적인 예측 인자들은 다음과 같았다. 신체계측 지표들 중, 임신 전 체질량지수, 임신기간 중 체중 증가, 임신기간 중 체질량지수 증가는 당뇨병 발생 예측의 독립적인 예측인자였다. 검사실 지표들 중, 분만 후 6주 75 g 경구당부하검사에서는 공복 혈장 포도당, 30분 혈장 포도당, 60분 혈장 포도당, 90분 혈장 포도당, 120분 혈장 포도당, HOMA $\beta$ 가 당뇨병 발생 예측의 독립적인 예측인자였다. 분만 후 1년 75 g 경구당부하검사에서는 공복 혈장 포도당, 60분 혈장 포도당, 90분 혈장 포도당, 120분 혈장 포도당, 인슐린분비능지표 30이 당뇨병발생의 독립적인 예측인자였다. 분만 후 1년 정맥당부하검사에서는 급성인슐린분비반응과 disposition



**Table 3.1 Comparison of characteristics between the women who remained non-diabetes and the women who developed to diabetes**

	Non-diabetes (N=77)	Diabetes (N=29)	<i>p</i> -value
Age (year)	32.4±3.4	32.4±4.4	0.960
Height (cm)	157.8±4.9	157.2±4.4	0.547
Body weight (kg)			
pre-pregnancy	54.6±6.8	57.0±6.7	0.095
before delivery	65.5±8.0	66.2±6.7	0.677
postpartum 6 week	56.0±7.1	56.8±7.1	0.597
postpartum 1 year	55.3±7.8	56.4±8.1	0.541
postpartum 2 year	55.9±7.7	57.3±6.9	0.382
postpartum 3 year	55.4±7.5	57.3±7.6	0.298
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
<b>pre-pregnancy</b>	<b>21.9±2.5</b>	<b>23.1±2.7</b>	<b>0.031</b>
before delivery	26.3±2.8	26.8±2.8	0.368
postpartum 6 week	22.5±2.5	23.0±2.7	0.312
postpartum 1 year	22.2±2.8	22.8±3.3	0.311
postpartum 2 year	22.4±2.7	23.2±2.8	0.166
postpartum 3 year	22.3±2.7	23.4±3.0	0.119
<b>Weight gain during pregnancy (kg)</b>	<b>11.0±3.5</b>	<b>9.2±3.6</b>	<b>0.022</b>
<b>BMI gain during pregnancy (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>4.4±1.3</b>	<b>3.7±1.5</b>	<b>0.026</b>
HOMAβ at postpartum 6 week	133.0±47.6	112.9±44.5	0.083
IGI 30 at postpartum 6 week	0.7±0.5†	0.51±0.7	0.193
HOMAβ at postpartum 1 year	119.5±56.3	88.7±45.7	0.092
<b>IGI 30 at postpartum 1 year</b>	<b>0.7±0.4‡</b>	<b>0.4±0.2</b>	<b>0.002</b>
S <sub>1</sub>	4.9±2.0	4.2±2.3	0.176
<b>AIRg</b>	<b>301.3±194.8</b>	<b>194.1±168.6</b>	<b>0.008</b>
<b>Disposition index</b>	<b>1324.8±876.2</b>	<b>639.9±465.2</b>	<b>0.000</b>

All data were shown in mean±standard deviation. †N=70, ‡N=38, BMI: body mass index, HOMA: homeostatic model assessment, IGI: insulinogenic index, S<sub>1</sub>: insulin sensitivity index, AIRg: acute insulin response to glucose, HOMAβ and IGI unit: (μU•L)/(ml • mmol), S<sub>1</sub> unit: (mmol • min<sup>-1</sup> • m<sup>-2</sup> per μU/ml • 10<sup>3</sup>), AIRg unit: (mmol • l<sup>-1</sup> • min<sup>-1</sup>), DI = AIRg • S<sub>1</sub>

**Table 3.2 Demographic predictors of diabetes in 3 years postpartum by univariate logistic regression**

	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value		Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
Age (year)	1.003 (0.896, 1.123)	0.955	Apgar score 1 minute	1.054 (0.826, 1.345)	0.675
Height (cm)	0.973 (0.892, 1.062)	0.543	Apgar score 5 minute	1.050 (0.840, 1.312)	0.668
Weight before pregnancy (kg)	1.052 (0.991, 1.117)	0.099	<b>Weight gain (kg) during pregnancy</b>	<b>0.863 (0.759, 0.982)</b>	<b>0.025</b>
<b>BMI before pregnancy (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>1.189 (1.012, 1.397)</b>	<b>0.036</b>	<b>BMI gain (kg/m<sup>2</sup>) during pregnancy</b>	<b>0.694 (0.498, 0.965)</b>	<b>0.030</b>
Weight (kg) at 50 g OGTT	1.014 (0.961, 1.069)	0.619	Family history of diabetes	0.957 (0.416, 2.201)	0.918
before delivery	1.012 (0.959, 1.068)	0.674	Family history of hypertension	0.633 (0.229, 1.750)	0.378
at postpartum 6 week	1.016 (0.957, 1.079)	0.594	Birth weight (kg) of baby	1.000 (0.999, 1.001)	0.913
at postpartum 1 year	1.017 (0.965, 1.071)	0.537	Sex of baby	1.394 (0.599, 3.241)	0.440
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) before delivery	1.071 (0.923, 1.244)	0.365	Fat free mass (kg) at postpartum 6 week	1.161 (0.953, 1.415)	0.138
at postpartum 6 week	1.088 (0.925, 1.280)	0.310	at postpartum 1 year	1.042 (0.934, 1.164)	0.460
at postpartum 1 year	1.076 (0.934, 1.241)	0.309	Fat mass (kg) at postpartum 6 week	1.039 (0.899, 1.200)	0.607
Waist circumference			at postpartum 1 year	1.026 (0.937, 1.124)	0.580
at postpartum 6 week	1.059 (0.980, 1.145)	0.145	Body fat percentage (%)		
at postpartum 1 year	1.032 (0.970, 1.098)	0.316	at postpartum 6 week	0.995 (0.860, 1.151)	0.946
Waist/hip at postpartum 6 week	2.7 × 10 <sup>-5</sup> (0.28, 2.7 × 10 <sup>-11</sup> )	0.076	at postpartum 1 year)	1.025 (0.939, 1.118)	0.582
at postpartum 1 year	1.1 × 10 <sup>-2</sup> (0.032, 3.8 × 10 <sup>-5</sup> )	0.257			

**Table 3.3 Metabolic predictors of diabetes in 3 years postpartum by univariate logistic regression**

75 g OGTT at postpartum 6 week	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value	75 g OGTT at postpartum 1 year	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
<b>Fasting plasma glucose (mmol/L)</b>	<b>1.073 (1.025, 1.123)</b>	<b>0.002</b>	<b>Fasting plasma glucose (mmol/L)</b>	<b>1.106 (1.052, 1.163)</b>	<b>0.000</b>
15 min plasma glucose (mmol/L)	1.013 (0.952, 1.078)	0.684	15 min plasma glucose (mmol/L)	NC	NC
<b>30 min plasma glucose (mmol/L)</b>	<b>1.024 (1.004, 1.045)</b>	<b>0.018</b>	30 min plasma glucose (mmol/L)	1.017 (0.999, 1.035)	0.069
<b>60 min plasma glucose (mmol/L)</b>	<b>1.030 (1.014, 1.047)</b>	<b>0.000</b>	<b>60 min plasma glucose (mmol/L)</b>	<b>1.028 (1.014, 1.043)</b>	<b>0.000</b>
<b>90 min plasma glucose (mmol/L)</b>	<b>1.028 (1.013, 1.042)</b>	<b>0.000</b>	<b>90 min plasma glucose (mmol/L)</b>	<b>1.036 (1.019, 1.053)</b>	<b>0.000</b>
<b>120 min plasma glucose (mmol/L)</b>	<b>1.035 (1.018, 1.053)</b>	<b>0.000</b>	<b>120 min plasma glucose (mmol/L)</b>	<b>1.032 (1.015, 1.049)</b>	<b>0.000</b>
Fasting plasma insulin (μU/mL)	0.998 (0.896, 1.111)	0.972	Fasting plasma insulin (μU/mL)	1.057 (0.950, 1.177)	0.310
15 min plasma insulin (μU/mL)	0.780 (0.592, 1.028)	0.078	15 min plasma insulin (μU/mL)	NC	NC
30 min plasma insulin (μU/mL)	0.982 (0.959, 1.007)	0.151	30 min plasma insulin (μU/mL)	0.985 (0.962, 1.010)	0.236
60 min plasma insulin (μU/mL)	0.987 (0.969, 1.006)	0.192	60 min plasma insulin (μU/mL)	1.002 (0.989, 1.014)	0.800
90 min plasma insulin (μU/mL)	0.996 (0.982, 1.011)	0.631	90 min plasma insulin (μU/mL)	1.004 (0.992, 1.017)	0.505
120 min plasma insulin (μU/mL)	1.009 (0.992, 1.025)	0.305	120 min plasma insulin (μU/mL)	1.005 (0.994, 1.016)	0.384
<b>HOMAβ</b>	<b>0.988 (0.977, 1.000)</b>	<b>0.042</b>	HOMAβ	0.988 (0.974, 1.002)	0.087
IGI 15	0.124 (0.004, 3.787)	0.232	IGI 15	0.000 (0.000, 3.5 × 10 <sup>-13</sup> )	0.226
IGI 30	0.434 (0.122, 1.541)	0.197	<b>IGI 30</b>	<b>0.059 (0.005, 0.653)</b>	<b>0.021</b>
1 / fasting insulin	7.6 (0.001, 7.0 × 10 <sup>3</sup> )	0.664	1 / fasting insulin	2.079 (0.003, 1.3 × 10 <sup>3</sup> )	0.824
Fasting glucose to insulin ratio	1.065 (0.963, 1.178)	0.219	Fasting glucose to insulin ratio	1.031 (0.960, 1.107)	0.403
HOMA-IS	0.776 (0.107, 5.606)	0.801	HOMA-IS	0.825 (0.182, 3.735)	0.803

1 / insulin 120	1.466 (0.000, $7.0 \times 10^{12}$ )	0.980	1 / insulin 120	0.000 (0.000, $1.3 \times 10^{10}$ )	0.259
Matsuda index	1.016 (0.823, 1.254)	0.883	Matsuda index	0.844 (0.626, 1.137)	0.265
QUICKI	0.012 (0.000, $1.027 \times 10^7$ )	0.674	QUICKI	.000 (0.000, $9.9 \times 10^4$ )	0.370
Fasting cholesterol level (mg/dL)	0.998 (0.983, 1.014)	0.817	Fasting cholesterol level (mg/dL)	1.006 (0.991, 1.021)	0.454
Fasting triglyceride level (mg/dL)	0.999 (0.993, 1.004)	0.690	Fasting triglyceride level (mg/dL)	1.002 (0.997, 1.007)	0.381
Fasting HDL level (mg/dL)	0.988 (0.953, 1.025)	0.520	Fasting HDL level (mg/dL)	0.979 (0.946, 1.014)	0.231
FSIVGTT at postpartum 1 year	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value			
$S_1$	0.845 (0.677, 1.056)	0.139			
<b>AIRg</b>	<b>0.996 (0.993, 0.999)</b>	<b>0.005</b>			
<b>Disposition index</b>	<b>0.998 (0.997, 0.999)</b>	<b>0.000</b>			

OGTT: oral glucose tolerance test, FSIVGTT: frequently sampled intravenous glucose tolerance test, NC: not calculable, HOMA: homeostatic model assessment; IS: insulin sensitivity, IGI: insulinogenic index, QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index, HDL: high density lipoprotein,  $S_1$ : insulin sensitivity index, AIRg: acute insulin response to glucose, HOMA  $\beta$  and IGI unit:  $(\mu\text{U}\cdot\text{L})/(\text{ml}\cdot\text{mmol})$ ,  $S_1$  unit:  $(\text{mmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}\text{ per } \mu\text{U}/\text{ml}\cdot 10^3)$  AIRg unit:  $(\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{min}^{-1})$ ;  $\text{DI} = \text{AIRg}\cdot S_1$

index가 당뇨병 발생의 독립적인 예측인자였다.

### 3.2.2. 다변량 로지스틱 회귀모델 및 ROC 곡선

앞서 예측인자들을 이용, 다변량 로지스틱 회귀모델을 수립하여 산후 당뇨병 발생을 예측하였다. 변수의 독립성을 확인하기 위해 3개의 신체계측 지표들 가운데 2개씩을 짝지어 Pearson's correlation을 구하였다. 임신 전 체질량지수는 다른 두 변수와 연관성이 없었다. 임신기간 중 체질량지수 증가는 임신기간 중 체중 증가와 유의한 상관관계를 보였다 ( $r=0.979$ ). 본 연구에서는 임신 전 체질량지수와, 임신기간 중 체중 증가의 두 개의 변수를 다변량 로지스틱 회귀모델의 독립변수로 채택하였다. 독립성을 확인하기 위하여, 각 검사실지표들 중 첫 번째 단계에서 제시된 당뇨병 발생의 독립적인 예측 인자들 각각에 대하여 위에서 채택된 두 신체계측 지표들(임신 전 체질량지수, 임신기간 중 체중증가)과 2개씩을 짝지어 Pearson's correlation을 구하였다. 이 결과에 따라 다변량 로지스틱 회귀모델을 수립하였다.

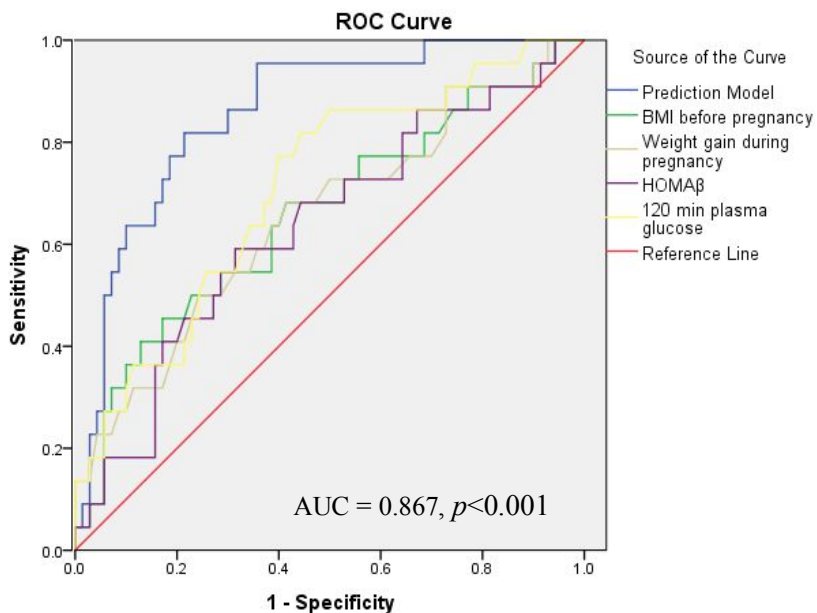
분만 후 6주 75 g 경구당부하검사의 검사실지표 중에는 여섯 가지 당뇨병 발생 예측의 독립적인 예측인자(공복 혈장 포도당, 30분 혈장 포도당, 60분 혈장 포도당, 90분 혈장 포도당, 120분 혈장 포도당, HOMA  $\beta$ )가 있었다. 이들 중 혈장 포도당 간에는 통계적으로 유의한 ( $p<0.01$ ) 상관관계 ( $r$ : 0.294 에서 0.767 사이)를 보였다. 혈장포도당들과 HOMA  $\beta$  사이에는 유의한 상관관계가 없었다. 두 신체계측 지표들(임신 전 체질량지수, 임신기간 중 체중 증가)은 검사실 지표들과 유의한 상관관계가 없었다. 이러한 사실들을

바탕으로, 다변량 로지스틱 회귀모델을 수립을 위해 다음의 4가지 변수가 채택되었다: 임신 전 체질량지수, 임신기간 중 체중 증가, HOMA $\beta$ , 5가지 혈장 포도당 값 중 한 가지. 이에 따라, 가능한 5가지 다변량 로지스틱 회귀모델 중, 임신 전 체질량지수, 임신기간 중 체중 증가, HOMA $\beta$ , 120분 혈장 포도당 4개의 변수로 이루어진 모델이 0.867로 가장 큰 곡선하면적 값을 보였다 ( $p < 0.001$ ). Akaike information criteria에 따라 분석해 보았을 때 이 모델은 81.8로 가장 낮은 값을 보여 설명력이 높은 모델임을 알 수 있었다. Table 3.4에 이 회귀모델을 기술하였고 Figure 3.3에 그 ROC 곡선을 나타내었다.

**Table 3.4 Prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using postpartum 6 week OGTT indices**

	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
<b>BMI before pregnancy (kg)</b>	<b>1.446 (1.138, 1.838)</b>	<b>0.003</b>
<b>Weight gain during pregnancy (kg)</b>	<b>0.821 (0.684, 0.985)</b>	<b>0.033</b>
<b>HOMA<math>\beta</math> ((<math>\mu</math>U<math>\cdot</math>L)/(ml <math>\cdot</math> mmol))</b>	<b>0.986 (0.972, 1.000)</b>	<b>0.046</b>
<b>120 min plasma glucose (mg/dL)</b>	<b>1.039 (1.014, 1.064)</b>	<b>0.002</b>
<b>Constant</b>	<b>0.000</b>	<b>0.003</b>

**Figure 3.3 ROC curve for prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using postpartum 6 week OGTT indices**



분만 후 1년 75 g 경구당부하검사의 지표 중 다섯 가지 당뇨병 발생예측의 독립적인 위험인자들(공복 혈장 포도당, 60분 혈장 포도당, 90분 혈장 포도당, 120분 혈장 포도당, 인슐린분비능지표 30)이 있었다. 이들 중 혈장포도당 간에는 통계적으로 유의한 ( $p<0.01$ ) 상관관계 ( $r$ ; 0.306 에서 0.767 사이)가 있었다. 인슐린분비능지표 30은 60분 혈장 포도당을 제외하고 혈장 포도당과 유의한 상관관계가 없었다. 두 인구학적 지표들(임신 전 체질량지수, 임신기간 중 체중 증가)의 검사실 지표들의 상관성을 보았을 때 임신 전 체질량지수와 인슐린분비능지표 30은 유의한 ( $p<0.01$ ) 상관관계 ( $r=0.365$ )가 있었다. 이러한 사실들을 바탕으로, 다변량 로지스틱 회귀모델을 수립을 위해 4가지 (Table 3.5) 혹은 3가지 (Table 3.6) 변수를 선택하였으나 이렇게 수립된 회귀모델들은 분만 후 6주 75 g 경구당부하검사를 통해 수립된 회귀모델과 비슷한 정도의 곡선하면적 값을 보이는 반면 통계적 유의성은 떨어졌다

분만 후 1년 정맥당부하검사에서는 급성인슐린분비반응과 disposition index가 당뇨병 발생의 독립적인 예측인자였다. 두 신체계측 지표들(임신 전 체질량지수, 임신기간 중 체중 증가)은 급성인슐린분비반응 혹은 disposition index와 상관관계가 없었다. 3개의 변수, 임신 전 체질량지수, 임신기간 중 체중 증가, 급성인슐린분비반응으로 이루어진 모델은 0.789의 곡선하면적 값을 보였다 ( $p<0.001$ ). Table 3.7에 이 회귀모델을 기술하였고 Figure 3.4에 그 ROC 곡선을 나타내었다. 3개의 변수, 임신 전 체질량지수, 임신기간 중 체중 증가, disposition index로 이루어진 모델은 0.826의 곡선하면적 값을 보였다 ( $p<0.001$ ). Table 3.8에 이 회귀모델을



기술하였고 Figure 3.5에 그 ROC 곡선을 나타내었다.

곡선하면적의 절대값은 Table 3.4의 절대값이 더 크게 보고되었으나 통계적으로 Table 3.4의 회귀모델과 Table 3.8의 회귀모델의 곡선하면적의 차이는 없었다 ( $p=0.75$ ).

**Table 3.5 Prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using four variables with postpartum 1 year OGTT indices**

	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
BMI before pregnancy (kg)	1.435 (0.954, 2.159)	0.083
Weight gain during pregnancy (kg)	0.874 (0.636, 1.202)	0.408
<b>IGI 30 ((<math>\mu</math>U•L)/(ml • mmol))</b>	<b>0.034 (0.002, 0.732)</b>	<b>0.031</b>
<b>120 min plasma glucose (mg/dL)</b>	<b>1.046 (1.009, 1.085)</b>	<b>0.014</b>
<b>Constant</b>	<b>0.000</b>	<b>0.026</b>

IGI: insulinogenic index

**Table 3.6 Prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using three variables with postpartum 1 year OGTT indices**

	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
BMI before pregnancy (kg)	1.420 (0.957, 2.107)	0.082
<b>IGI 30 ((<math>\mu</math>U•L)/(ml • mmol))</b>	<b>0.037 (0.002, 0.851)</b>	<b>0.039</b>
<b>120 min plasma glucose (mg/dL)</b>	<b>1.045 (1.009, 1.081)</b>	<b>0.014</b>
<b>Constant</b>	<b>0.000</b>	<b>0.0122</b>

IGI: insulinogenic index

**Table 3.7 Prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using postpartum 1 year AIRg**

	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
<b>BMI before pregnancy (kg)</b>	<b>1.262 (1.050, 1.518)</b>	<b>0.013</b>
<b>Weight gain during pregnancy (kg)</b>	<b>0.848 (0.727, 0.990)</b>	<b>0.037</b>
<b>AIRg</b>	<b>0.994 (0.990, 0.998)</b>	<b>0.001</b>
Constant	0.039	0.142

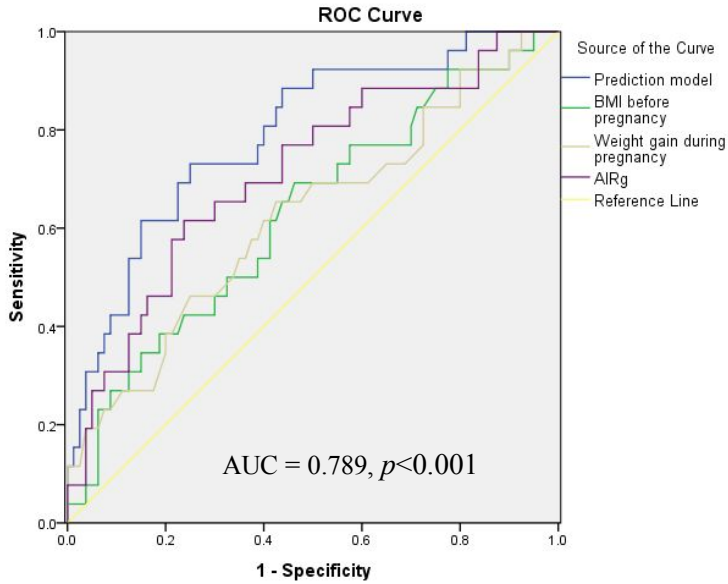
AIRg unit: (mmol • l<sup>-1</sup> • min<sup>-1</sup>)

**Table 3.8 Prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using postpartum 1 year disposition index**

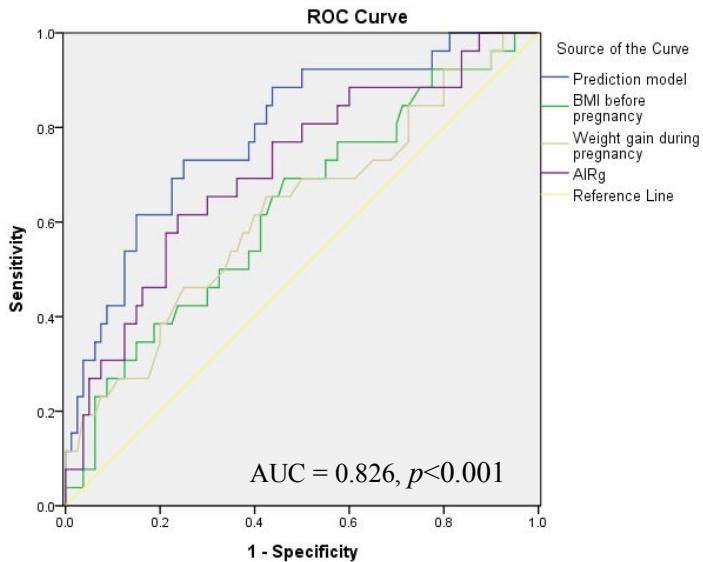
	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
<b>BMI before pregnancy (kg)</b>	<b>1.204 (0.998, 1.452)</b>	<b>0.052</b>
<b>Weight gain during pregnancy (kg)</b>	<b>0.877 (0.754, 1.020)</b>	<b>0.090</b>
<b>Disposition index</b>	<b>0.998 (0.997, 0.999)</b>	<b>0.000</b>
Constant	0.123	0.368

S<sub>I</sub> unit: (mmol • min<sup>-1</sup> • m<sup>-2</sup> per μU/ml • 10<sup>3</sup>), AIRg unit: (mmol • l<sup>-1</sup> • min<sup>-1</sup>),  
disposition index = S<sub>I</sub> • AIRg

**Figure 3.4 ROC curve for prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using postpartum 1 year AIRg**



**Figure 3.5 ROC curve for prediction model of diabetes in 3 years postpartum by multivariate logistic regression using postpartum 1 year disposition index**



## 4. 고찰

본 연구에서는 임신성 당뇨병 경력이 있는 한국인 여성을 대상으로 하여 분만 후 경구당부하검사 지표들과 분만 후 정맥당부하검사 지표들 간의 상관성을 보였다. 분만 후 1년의 정맥당부하검사로 얻어진 급성인슐린분비반응은 경구당부하검사에서의 인슐린분비능지표 30과 강한 양의 상관관계 ( $r=0.707, p<0.01$ )를 보였다. 분만 후 1년의 정맥당부하검사로 얻어진 인슐린감수성지표는 분만 후 1년의 경구당부하검사에서의 여러 인슐린 감수성 관련 지표들과 상관관계를 보였고 그 중에서도 Matsuda 지표와 가장 강한 관련성 ( $r=0.496, p<0.01$ )을 보였다. 위 사실들은 임신성 당뇨병 환자의 분만 후에 정맥당부하검사의 지표들과 경구당부하검사의 지표들은 강한 연관성을 지니고 있다는 것을 의미한다. 한편, Xiang 등의 연구에서는 분만 후 당뇨병 예측을 위한 다변량 로지스틱 회귀분석 모델 수립에 있어 분만 후 경구당부하검가지표와 분만 후 정맥당부하검사 지표를 한 모델에 포함시켰는데(13) (Table 1.1 참고), 이들이 서로 높은 상관계수를 지니고 있으므로 위 모델은 타당성이 떨어진다. 또한 이는, 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용한 예측모델 수립에 있어 경구당부하검사 지표들로 정맥당부하검사 지표들을 대신하여 사용할 수 있다는 이론적 근거를 제시한다.

본 연구자는 위 근거를 바탕으로, 임신 전이나 임신 중이 아닌, 분만 후에 시행한 경구당부하검사 지표들과 간단한 신체계측치수만을 이용하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하여 분만 후 장기적인 당뇨병 발생을 예측하는 모델을 처음으로

제시하였다. 분만 후 6주에 시행한 75 g 경구당부하검사로 수립한 모델은 0.867의 곡선하면적 값을 보였고 통계적으로 유의하였으며 ( $p < 0.001$ ) 분만 후 1년에 시행한 정맥당부하검사로 수립한 다변량 로지스틱 회귀분석 모델과 비교하여 떨어지지 않았다.

본 연구는 분만 후 검사를 이용하였다는 점에서 또한 그 임상적 유용성이 있다. Golden 등은 분만 전에 시행한 검사의 지표로 당뇨병 예측에 유용함을 밝혔고(11) 예측 모델이 아니기 때문에 임상적인 유용성은 떨어진다. Buchanan 등은 임신기간 중에 시행한 검사들을 이용한 예측모델을 만들었으나(10), 임신부에서 정상혈당 클램프 검사나 정맥당부하검사를 하는 것은 위험 부담이 클 수 있어 임상적으로 유용하지 않고, 더욱이 상관성이 높은 경구당부하검사 지표와 정맥당부하검사 지표를 한 모델에 포함되어 있어 타당성이 떨어진다. Jang 등에 의해 제시된 예측모델은 임신성 당뇨병 진단시 100 g 경구당부하 검사에서의 지표들을 이용하여 안전하고 임상적으로 유용하나(12), 장기적인 당뇨병의 발병이 아니라 분만 후 수주 내의 당뇨병 발병을 예측하는 한계점이 있다. 본 연구에서 수립된 모델 (Table 3.4) 은 분만 후 3년 내의 장기적인 당뇨병의 발병을 예측하고 있고 ROC 곡선의 곡선하면적도 0.867로 높다 (Figure 3.3). 이는 이 모델의 민감도와 특이도가 높다는 것을 시사한다. 한 예로, 예측 확률의 cut-off 값을 0.28로 하였을 때 77%의 민감도와 81%의 특이도를 지닌다. 이 모델을 방정식으로 나타내면

3년내 당뇨병 발병확률 =

$$\frac{1.446^{\text{BMI}} \times 0.821^{\text{Weight gain during pregnancy}} \times 0.986^{\text{HOMA}\beta} \times 1.039^{120 \text{ min plasma glucose}}}{1 + 1.446^{\text{BMI}} \times 0.821^{\text{Weight gain during pregnancy}} \times 0.986^{\text{HOMA}\beta} \times 1.039^{120 \text{ min plasma glucose}}}$$

이 된다.

Table 3.4의 모델은 임신 전 체질량지수, 임신기간 중 체중 증가, 분만 후 6주의 HOMA $\beta$ , 분만 후 6주의 경구당부하검사 120분 혈장 포도당 농도를 포함한다. Kim 등의 리뷰 논문에서 임신 전 체질량지수, 분만 후 체질량지수 등은 연구에 따라 분만 후 당뇨병 발병과 관련성이 있고 없과의 여부가 일정하지 않았으나(2) 한국인을 대상으로 한 Jang 등의 연구에서는 임신 전 체중이 관련성이 있는 것으로 보고된 바 있는데(12) 본 연구에서는 Jang 등의 연구와 같이 임신 전 체질량지수가 관련성이 있는 것으로 결과를 보였다. 체질량지수는 Cho 등이 제시한 허리둘레와 (3) 같은 계측치는 아니나 인슐린 감수성에 반비례한다는 점에서 동일하다. 본 연구에서는 허리둘레자체는 관련성이 없었고 체질량지수만이 관련이 있었다. Kim 등의 리뷰 논문에서는 임신 기간 중 시행한 공복 혈장 포도당 농도가 대부분의 연구에서 일관되게 분만 후 당뇨병 발병을 예측하는 위험인자임을 밝혔고(2), Golden 등의 논문에서는 분만 전 시행한 공복 혈장 포도당 농도가 당뇨병 발병을 예측하는 위험인자였다(11). 본 연구는 분만 후에 시행된 검사를 바탕으로 하는 점이 다르나 HOMA $\beta$  값이 공복 혈장 포도당 농도에 반비례 한다는 점에서 시사하는 바가 있다고 생각된다. 본 연구에서는 분만 후 1년의 정맥당부하검사에서의 급성인슐린분비반응 값이 분만 후 1년의 경구당부하검사의 지표들 중 인슐린분비능지표 30 값과 강한 상관 관계를 보였고 분만 후 1년의 HOMA $\beta$  값과는 그렇지 못했다. 이를 통해 예측되는 바와는 달리 Table 3.3의 예측 모델에서는 인슐린분비능지표 30이 아닌

HOMA $\beta$  값이 포함되었다. 이에 대한 실마리를 Table 3.3에서 찾을 수 있는데 분만 후 1년에는 HOMA $\beta$ 가 아닌 인슐린분비능지표 30이 향후 당뇨병 발병의 예측인자이나 분만 후 6주에는 인슐린분비능지표 30이 아닌 HOMA $\beta$ 가 향후 당뇨병 발병의 예측인자이다. 이는 두 시점에서의 정맥당부하검사 지표와 경구당부하검사 지표의 지표별 상관성 순위가 다를 수 시사한다고 예상해 볼 있다. 현재로서는 분만 후 1년의 비교치만 존재하고, 분만 후 6주에서의 정맥당부하검사 지표와 경구당부하검사 지표의 상관성을 알 수 있는 데이터가 없어 정확한 사실은 아직 알 수 없다. Golden 등의 연구에서는 임신기간 전 경구당부하검사 120분 혈장 포도당 농도가(11), Jang 등의 연구에서는 임신성 당뇨병 진단시 경구당부하검사 120분 혈장 포도당 농도가 향후 당뇨병 발생과 연관이 있었고(12) 본 논문의 예측 모델에서는 분만 후 6주의 경구당부하검사 120분 혈장 포도당 농도를 포함한다. Table 3.3의 예측 모델에 임신기간 중 체중 증가가 포함된 것은 다른 연구들에서는 찾아볼 수 없었던 것으로 이에 대한 생리학적 의미에 대하여는 추가적인 고민이 필요하겠다. Kim 등의 연구에서는 또한 임신시 나이, 제2형 당뇨병의 가족력 등도 연구에 따라 관련성이 있고 없고의 여부가 일정하지 않았는데(2) 본 연구에서도 관련성이 없는 것으로 결과를 보였다 (Table 3.2).

본 연구에서는 정맥당부하검사의 지표 중 인슐린감수성지표 값은 경구당부하검사를 통해 얻어진 인슐린 감수성 지표들 중 Matsuda 지표 값과 강한 상관성을 보였다. 이는 기본적으로 Matsuda 지표가 당부하검사를 통해 얻어진 역동적인 검사결과를 반영하고 있기



때문으로 여겨진다. Matsuda 지표의 경우 간의 인슐린 감수성과 근육 등 말초 조직의 인슐린 감수성을 모두 포함하는 의미를 지니는 수치이며(28) 인슐린감수성지표 또한 같은 의미를 나타낸다(22). 다만 인슐린 감수성 지표의 경우 정맥으로 주입된 인슐린에 의해 간 내 포도당 생성이 억제되는 특징이 반영된 것이며 Matsuda 지표의 경우는 인크레틴의 효과가 반영된 것이라 할 수 있겠다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 먼저 본 연구자들은 한국인 임신성 당뇨병 여성을 대상으로 하였고, 이들은 상대적으로 적은 체질량지수를 가진다. 때문에 본 연구의 결과를 높은 체질량지수 수치를 가지는 다른 인종에서 적용할 수 있을지는 확실하지 않다. 두 번째로 본 연구에서 정맥당부하검사는 분만 후 1년에만 시행되어 각 시점별의 경구당부하검사와 정맥당부하검사의 인슐린 분비능 및 감수성 지표를 직접 비교하지는 못하였다. 세 번째로 임신성 당뇨병의 당뇨병 발병을 보기에 추적관찰 기간이 3년으로 비교적 짧았다. 네 번째로 앞서 언급한 바와 같이 Table 3.4의 다변량 로지스틱 회귀분석에 모델 수립에 사용된 변수들의 중 임신기간 중 체중 증가가 포함되는 임상적인 의미에 대해 생각해 보아야 한다.

결론적으로, 본 연구는 임신성 당뇨병 경력이 있는 한국인 여성을 대상으로 하여 분만 후 경구당부하검사 지표들과 분만 후 정맥당부하검사 지표들 간의 상관성 보였고, 이를 바탕으로, 분만 후에 시행한 경구당부하검사 지표들과 간단한 신체계측치수를 이용하며 분만 후 3년 내 당뇨병 발생에 대한 예측 모델을 수립

하였다. 본 연구에서 수립된 예측 모델은 기존의 연구들에서 제시된 논문들보다 임상적으로 유용한 강점이 있고 장기적인 당뇨병 발병을 예측할 수 있다.

## 5. 참고문헌

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*. 1997;20(7):1183-97. Epub 1997/07/01.
2. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes care*. 2002;25(10):1862-8. Epub 2002/09/28.
3. Cho NH, Jang HC, Park HK, Cho YW. Waist circumference is the key risk factor for diabetes in Korean women with history of gestational diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2006;71(2):177-83. Epub 2005/08/02.
4. Jang HC, Cho YM, Park KS, Kim SY, Lee HK, Kim MY, et al. Pregnancy outcome in Korean women with gestational diabetes mellitus diagnosed by the Carpenter-Coustan criteria. *J Korean Diabetes Assoc*. 2004;28:122-30.
5. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1982;248(8):949-52. Epub 1982/08/27.
6. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes care*. 2007;30 Suppl 2:S105-11. Epub 2008/02/27.
7. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(3):790-800. Epub 1987/03/01.
8. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a

method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American journal of physiology*. 1979;237(3):E214–23. Epub 1979/09/01.

9. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL, Jr., Brennan MT. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 1967;46(3):323–35. Epub 1967/03/01.

10. Buchanan TA, Xiang AH, Kjos SL, Trigo E, Lee WP, Peters RK. Antepartum predictors of the development of type 2 diabetes in Latino women 11–26 months after pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes*. 1999;48(12):2430–6. Epub 1999/12/02.

11. Golden SH, Bennett WL, Baptist–Roberts K, Wilson LM, Barone B, Gary TL, et al. Antepartum glucose tolerance test results as predictors of type 2 diabetes mellitus in women with a history of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Gender medicine*. 2009;6 Suppl 1:109–22. Epub 2009/06/12.

12. Jang HC, Yim CH, Han KO, Yoon HK, Han IK, Kim MY, et al. Gestational diabetes mellitus in Korea: prevalence and prediction of glucose intolerance at early postpartum. *Diabetes research and clinical practice*. 2003;61(2):117–24. Epub 2003/09/03.

13. Xiang AH, Kjos SL, Takayanagi M, Trigo E, Buchanan TA. Detailed physiological characterization of the development of type 2 diabetes in Hispanic women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2010;59(10):2625–30. Epub 2010/08/05.

14. Xiang AH, Kawakubo M, Trigo E, Kjos SL, Buchanan TA. Declining beta-cell compensation for insulin resistance in Hispanic women with recent gestational diabetes mellitus: association with changes in weight, adiponectin, and C-reactive protein. *Diabetes care*.

2010;33(2):396-401. Epub 2009/11/26.

15. Tura A, Grassi A, Winhofer Y, Guolo A, Pacini G, Mari A, et al. Progression to type 2 diabetes in women with former gestational diabetes: time trajectories of metabolic parameters. *PloS one*. 2012;7(11):e50419. Epub 2012/11/28.

16. Ekelund M, Shaat N, Almgren P, Anderberg E, Landin-Olsson M, Lyssenko V, et al. Genetic prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2012;97(3):394-8. Epub 2012/05/18.

17. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes care*. 2010;33 Suppl 1:S11-61. Epub 2010/01/29.

18. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes care*. 2012;35 Suppl 1:S11-63. Epub 2012/01/04.

19. Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(3):751-3. Epub 2011/08/24.

20. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes care*. 1998;21 Suppl 2:B161-7. Epub 1998/08/15.

21. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *The American journal of physiology*. 1979;236(6):E667-77. Epub 1979/06/01.

22. Boston RC, Stefanovski D, Moate PJ, Sumner AE, Watanabe RM, Bergman RN. MINMOD Millennium: a computer program to calculate glucose effectiveness and insulin sensitivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Diabetes technology & therapeutics*.

2003;5(6):1003–15. Epub 2004/01/08.

23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9. Epub 1985/07/01.

24. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia*. 1999;42(6):678–87. Epub 1999/06/26.

25. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(8):2694–8. Epub 1998/08/26.

26. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(7):2402–10. Epub 2000/07/21.

27. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haefen T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2000;23(3):295–301. Epub 2000/06/27.

28. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care*. 1999;22(9):1462–70. Epub 1999/09/10.

## Abstract

# **Prediction of future development of diabetes mellitus using postpartum oral glucose tolerance test in Korean women with previous gestational diabetes mellitus**

Yeong Gi Kim

College of Medicine

Seoul National University

**Introduction:** Gestational diabetes mellitus is an important risk factor of diabetes mellitus in women. In this study, our first purpose was analysis of correlation among postpartum oral glucose tolerance test(OGTT) indices and postpartum frequently sampled intravenous glucose tolerance test(FSIVGTT) indices in Korean women with gestational diabetes mellitus. Our second

purpose was development of prediction model for long term occurrence of diabetes mellitus using postpartum oral glucose tolerance test indices and clinically important anthropometric measures and comparing with previous studies.

**Methods:** One hundred and fifty-eight women with gestational diabetes mellitus underwent 75 g OGTT at postpartum 6 week, 1 year, 2 year and 3 year. They also underwent FSIVGTT at postpartum 1 year. Indices of insulin secretion and insulin sensitivity obtained by 75 g OGTT were converted to normal distribution by Box-Cox transformation. Acute insulin response to glucose (AIRg) and insulin sensitivity index ( $S_I$ ) obtained by FSIVGTT were also transformed the same way. Correlations among them were proved by Pearson's correlation. The group of women who had occurred postpartum diabetes mellitus was compared to the group of women who did not occurred postpartum diabetes mellitus by Student's t-test to discover risk factors of postpartum diabetes mellitus. Again, univariate logistic regression analysis was performed using initial clinical characteristics, anthropometric measures, indices obtained by 75 g OGTT and indices obtained by FSIVGTT. Later, multivariate logistic regressions were conducted using risk factors confirmed during previous steps to develop prediction models for postpartum occurrence of diabetes mellitus. Usefulness of the prediction models was evaluated by ROC curves.

**Results:** AIRg obtained by FSIVGTT at postpartum 1 year was related ( $r=0.707$ ,  $p<0.01$ ) to insulinogenic index (IGI) 30.  $S_I$  obtained by FSIVGTT was related to several indices of insulin sensitivity obtained by 75 g OGTT at



postpartum 1 year and was related to Matsuda index with largest correlation coefficient ( $r=0.496$ ,  $p<0.01$ ). A model to predict occurrence of diabetes mellitus in 3 years of postpartum was developed using BMI before pregnancy, weight gain during pregnancy, HOMA  $\beta$  and 120 minute plasma glucose obtained by 75 g OGTT at postpartum 6 week. AUC of ROC curve was 0.867 ( $p<0.001$ ).

**Conclusions:** Correlation was proved among postpartum OGTT indices and postpartum IVGTT indices. Based on this, prediction model for occurrence of diabetes mellitus in 3 years postpartum using postpartum OGTT indices and simple anthropometric measures was developed. Our model is clinically useful compared to previous studies and predict long term occurrence of diabetes mellitus.

---

**Keywords:** gestational diabetes mellitus, oral glucose tolerance test, diabetes mellitus, prediction model

**Student number :** 2011 – 21971

