Glucose Homeostasis Disorders in Premature Infants

Byong Sop Lee, M.D., Ph.D.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

An abnormal plasma glucose concentration is one of the most commonly encountered metabolic problems in the intensive care of premature infants. Compared with term infants, glycogen reserves are lower in the preterm neonatal liver. Despite this, preterm infants are at a greater risk of hyperglycemia than term infants are, which is owing to comparable production rate of endogenous glucose and impaired ability to reduce glucose production rate in response to hyperglycemia. Debate continues about the normal plasma glucose concentrations and the guideline for glucose control in premature infants. Some randomized controlled trials in very low birth weight infants demonstrated little clinical benefit of tight glycemic control with early insulin therapy and higher calorie intake in terms of mortality, morbidities and growth parameters. Compared with term infants, preterm infants have limited endocrine and metabolic adaptation to hypoglycemia. In any case, hypoglycemia in premature infants should not be considered a physiologic condition. The operational criteria for intervention of hypoglycemia should be different from that in term infants. Continuous non-invasive glucose monitoring is a promising tool considering the principle of minimal handling of extremely premature infants. However, the clinical implication of abnormal glucose concentrations, previously undetected on intermittent measurements, is unclear.

Key Words: Glucose, Hyperglycemia, Hypoglycemia, Insulin, Premature infant

Received: 27 May 2015

Revised: 23 July 2015

Accepted: 28 July 2015

Correspondence to:

Byong Sop Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-Ro 43-Gil, Songpa-Gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3929

Fax: +82-2-3010-6978

E-mail: mdleeb@amc.seoul.kr

서론

인체가 생명을 유지하려면 adenosine triphosphate (ATP) 같은 에너지 저장물질을 분해해야 한다. 포도당은 해당(glycolysis)이라는 혐기성 대사(anaerobic metabolism)를 통해 2개의 ATP를 생성하고, TCA 회로(tricarboxylic acid cycle) 과 전자전달계(electron transfer system)를 거치는 호기성 대사(aerobic metabolism)를 통해 36개의 ATP를 생성한다. TCA 회로는 세포 호흡의 중간 과정 중 하나로 대사 생성물을 산화시켜 ATP에 에너지를 일부 저장하고 나머지를 nicotinamide adenine dinucleotide (NAD), flavin adenine dinucleotide (FAD) 등의 중간체 형태로 전자 전달계에 넘겨주는 과정이다. 포도당, 지방, 아미노산 대사는 TCA 회로에서 통합되며 각 대사물질은 TCA 회로 시작의 공통 재료인 아세틸 조효소 A (acetyl-CoA)로 변환될 수 있다 (Figure 1). 즉, 포도당은 해당과정을 거쳐 피루브산(pyr-

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

vate)으로 변환되어 아세틸 조효소 A가 된다. 지질인 triglyceride는 글리세롤(glycerol)과 지방산(fatty acid)으로 분해되는데 글리세롤은 인산화 과정을 거쳐 포도당신생합성(gluconeogenesis) 과정으로 넘어가고, 지방산은 베타산화(β -oxidation)를 거쳐 아세틸 조효소 A가 된다. 아미노산은 알라닌(alanine)으로 대표되는 포도당 생성(gluconeogenic) 아미노산과 케톤 생성(ketogenic) 아미노산으로 분류되며 각각 피루브산과 아세틸 조효소 A가 되어 TCA 회로로 간다.

포도당 등 주요 영양소 대사는 각 단계 효소와 효소 활성을 조절하는 내분비 호르몬 상호간 균형에 의해 조절된다. 안정 상태에 있는 동물은 장에서 흡수된 당분을 바로 사용하거나 간에 저장된 글리코젠을 분해하여(glycogenolysis) 공급한 포도당을 대사하여 에너지를 생산한다. 그러나 영양 공급이 중단되면 상황은 바뀐다. 간과 근육에서는 글리코젠 분해가 더 가속화되며 추가적인 포도당신생합성을 위해 지방조직에서는 글리세롤을, 근육에서는 아미노산까지 동원한다. 포도당 마저 부족하면 대체 에너지원인 젖산(lactate)이나 케톤(ketone)을 대사하여 에너지를 생산한다.

혈당은 포도당 공급 및 소모량과 이를 조절하는 관련 호르몬들, 즉 인슐린과 길항 호르몬인 글루카곤, 코르티솔, 성장호르몬, 카테콜아민의 상호작용으로 결정된다(Table 1). 인슐린은 말초조직의 포도당 소모를 촉진하며 간과 근육의 글리코젠 분해를 억제한다. 또한 포도당신생합성을 억제하고 간과 지방 조직에 지방 저장을 촉진한다. 여러 길항 호르몬의 역할은 결과적으로 혈당을 상승시키는 것이다.

신생아 중환자실에 입원하는 미숙아는 거의 대부분 인위적인 포도당 수액 공급이 필요하다. 미숙아는 임신후반기 이후 태아와 같은 포도당 대사 관련 효소 및 호르몬 조절 기능을 가진다. 또한 패혈증, 과사성 장염 같은 질병이나 스테로이드 등 일부 치료 약물도 포도당 대사에 영향을 미친다. 따라서 집중치료 중인 미숙아는 저혈당과 고혈당이 흔히 발생한다. 미숙아 생후 초기의 혈중 포도당 농도 이상은 뇌의 에너지 불균형에 영향을 미칠 수 있으며 혈당과 연관된 합병증의 잠재적 위험과 연관되어 있다. 이번 종설은 태아와 신생아의 포도당 대사 생리를 요약하고 미숙아에서 발생하는 저혈당과 고혈당의 병태생리를 중심으로 지금까지 진행된 연구들을 간단히 정리할 것이다. 선천성 고인슐린혈증(hyperinsuli-

nism) 등 유전적 질환에 의한 혈당 이상 질환에 대한 치료 지침은 다른 저술을 참조하기 바란다.

태아는 포도당 공급을 모체에 의존한다.

태아 혈액의 포도당은 태반을 통한 중개 수용체 매개성 확산(facilitated, carrier-mediated diffusion) 기전으로 모체로부터 전달된 것이다¹⁾. 임신 3분기부터 만삭시기까지 제대혈 혈당 농도는 모체 혈당 농도와 직선 관계로 비례한다²⁾. 단, 포도당 중 일부가 태반에서 대사되므로 태아 혈당은 모체 혈당보다 20-30% 정도 낮다. 그렇다면 태아는 포도당을 생산할 수 있을까? 안정된 혈당에서 사람과 양의 태아 포도당 이용률은 산모에서 제대혈을 통해 전달되는 포도당 공급량과 거의 일치한다²⁾. Hay 등이 수행한 연구에서 암양(ewe)을 이용한 동위원소 실험에서 포도당 수액공급을 유지하여 정상 혈당을 유지한 임신한 양에서는 제대혈 포도당 전달 속도(umbilical glucose uptake rate)와 태아 포도당 이용속도(fetal glucose utilization rate)가 비슷하지만 산모를 저혈당 상태에 빠지게 한 경우 제대혈 포도당 전달 속도를 초과하는 태아 포도당 이용 속도가 관찰되었다³⁾. 이는 산모의 저혈당시 태아가 스스로 포도당신생합성이 가능하다는 의미였다. 이런 결과는 건강한 만삭아와 자궁내성장 지연 태아에서도 같았다^{4,5)}. 태아는 임신 초기부터 포도당신생합성의 주요 효소인 pyruvate carboxylase (PC), phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)와 fructose diphosphatase가 잘 발현되어 있다(Figure 1). 다만, 혈당이 안정되어 있는 태아기에는 효소들이 활성화되지 않을 뿐이다⁶⁾. 포도당신생합성에 관여하는 주요 효소와 호르몬은 출생 전후 본격적으로 활성화 된다. 정리하면 건강한 산모에서 태어난 만삭아는 출생 후에야 스스로 포도당을 생산한다고 볼 수 있다. 이는 미숙아도 마찬가지이다.

인슐린은 임신 13주부터 태아 혈액에서 발견되지만 글리코젠은 임신 27주 이후에야 태아 간에 저장된다. 인슐린이 글리코젠 합성을 촉진하려면 뇌하수체-시상하부-부신 축의 협조가 필요한데 충분한 스테로이드 호르몬은 임신 27주 이후에야 분비되기 때문이다⁷⁾. 태아 간의 글리코젠 저장량은 임신 36주부터 급격히 상승

Table 1. Hormones Associated with Glucose Metabolism and Their Action

Hormones	Glucose utilization	Glycogenolysis	Gluconeogenesis	Proteolysis	Lipolysis	Hepatic Ketogenesis
Insulin	Stimulate	Inhibit	Inhibit	Inhibit	Inhibit	Inhibit
Glucagon		Stimulate	Stimulate			
Epinephrine	Inhibit	Stimulate	Stimulate		Stimulate	Stimulate
Norepinephrine	Inhibit		Stimulate			
Cortisol			Stimulate	Stimulate

Figure 1. Overview of glucose metabolism. Acetyl-CoA is a key metabolic junction, derived from not only glycolysis but also fatty acid oxidation. The key gluconeogenesis enzymes, pyruvate carboxylase (PC), phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), fructose 1,6 bisphosphatase, and glucose-6-phosphatase, are present from early fetal life but are activated only after birth. Under glucose depletion condition, glycerol and glucogenic amino acids such as alanine are supplied by adipose tissue and skeletal muscle, respectively, and are converted to glucose via gluconeogenesis. The production of other substrates such as lactate and ketone bodies are facilitated when glucose is not sufficient for total oxygen uptake in newborn infants.

Abbreviations: G6P, glucose 6-phosphate; F6P, fructose 6-phosphate; F1,6BP, fructose 1,6 bisphosphate; PEP, phosphoenolpyruvate; Glyceral-3P, glyceral 3-phosphate; TCA, tricyclic acid.

했다가 생후 2-3시간 후에는 급세 고갈되고 생후 24시간 이후로는 낮다⁸⁾. 미숙아는 태내에서 간에 글리코젠을 저장할 충분한 시간이 없으므로, 출생 후 글리코젠 분해를 통한 혈당 공급 측면에서는 만삭아에 비해 불리하다. 초극소저체중출생아는 생후 수 분만 지나도 글리코젠 분해를 통한 포도당 공급은 종료된다.

만삭아와 미숙아의 포도당 생성 능력은 비슷하다.

포도당 대사 관점에서 출생이란 모체로부터의 지속적이고 안정된 포도당 공급이 갑자기 중단되는 상황이다. 출생 직후, 신생아에서 혈중 인슐린 농도는 낮고 길항 호르몬들 농도는 높다. 신생아 혈당은 출생 1시간 쯤 가장 낮지만 수유를 전혀 하지 않아도 생후 2-4시간에는 저절로 상승하여 안정된다⁹⁾. 간에서 글리코젠 분해로 포도당을 공급하고 근육과 지방세포에서 각각 아미노산과 글리세롤을 동원해서 포도당신생합성을 시작하기 때문이다¹⁰⁾.

신생아의 포도당 생성속도(glucose production rate)는 4-6 mg/kg/min 정도로 성인의 2.4 mg/kg/min 속도의 약 2-3 배이다¹¹⁻¹³⁾. 그렇다면 미숙아는 어떨까? 재태주령 28주 미만 미숙아에서 생후 첫날 포도당 생성속도를 측정했더니 6.1 mg/kg/min으로 만삭아와 비슷했다^{4,15)}. 이는 초극소저체중출생아의 포도당 생성 능력은 결코 미숙하지 않다는 의미이다. 신생아 포도당 생성속도가 성인보다 빠른 이유는 뇌가 몸에서 차지하는 비율이 상대적으로 더 크기 때문이다. 출생 초기 신생아 뇌에서 포도당을 소모하는 속도는 3.7 mg/kg/min으로 계산되는데 이는 뇌에서 소모하는 전체 열량의 약 70% 정도이다¹⁶⁾.

생후 초기에 급식 중인 만삭아에서는 글리코젠 분해와 포도당신생합성이 대략 절반씩 포도당 생산에 기여한다. 이들에서 포도당신생합성에 들어가는 재료의 비율은 글리세롤 11-20%, 젖산 18%, 피루브산 31%, alanine 9%로 보고되었다^{17,18)}. 그런데 정맥 영양을 받고 있는 미숙아에서는 어떤 비율의 영양을 받고 있는냐에 따라 각 재료가 포도당신생합성에 기여하는 비율이 다르다. 평

균 재태주령 27주의 초극소저체중출생아에게 포도당 수액을 3.1 mg/kg/min 속도로 주면서 동시에 아미노산(3.2 g/kg/d)과 지방 유액(2.3 g/kg/d)을 함께 투여했더니 글리세롤이 포도당신생합성에 기여하는 부분이 64%로 높아졌다⁹⁾. 또한 지방 유액의 조성은 포도당 대사 역학에도 영향을 미칠 수 있다. van Kempen 등의 연구에서 60% monounsaturated fatty acid인 intralipid[®]가 60% polyunsaturated fatty acid인 clinoleic[®]이나 glycerol 보다 더 포도당신생합성을 증가시켰다²⁰⁾.

미숙아는 만삭아 보다 고혈당 위험이 크다.

성인에서 포도당 생성속도는 혈당 농도에 반비례하며 포도당을 일정량 이상 공급하면 포도당신생합성은 중단된다. 성인의 생리적 포도당 생성속도를 초과하는 3.2 mg/kg/min 속도로 포도당을 공급할 때 성인은 포도당 생성이 완전히 억제되는 반면, 신생아는 5.6 mg/kg/min 속도에서도 포도당신생합성이 계속된다. 미숙아는 만삭아와 같은 포도당 공급속도에서 포도당 생성이 억제되는 환자의 비율이 더 적다²¹⁾. 인슐린 투여에 대한 포도당 생성 반응도 신생아와 성인이 다르다. 성인은 인슐린을 2.0 mU/kg/min의 속도로 주입시 포도당 생성이 억제되는 반면, 신생아는 인슐린 투여 속도를 0.2 mU/kg/min에서 단계적으로 4.0 mU/kg/min 까지 증량해도 포도당 생성은 3 mg/kg/min 미만으로는 떨어지지 않는다²²⁾.

초미숙아는 혈당 상승 시 분비되는 인슐린 전구물질인 pro-insulin과 C-peptide의 혈중 농도가 만삭아 보다 높다. 그러나 pro-insulin이 활성 인슐린으로 변환되는 과정에 부분적 결함이 있다²³⁾. 최근 영장류 연구는 근육의 인슐린 자극성 Akt 인산화 등 인슐린 신호전달체계의 결함으로 인해 미숙아 말초 조직 인슐린 저항성이 만삭아에 비해 높을 가능성을 시사한다²⁴⁾. 미숙아는 만삭아에 비해 고혈당에서 글루카곤 분비 억제가 잘 되지 않는다. 포도당 1 g/kg를 주입하면 생후 24시간 이후의 만삭아는 글루카곤 분비량이 61% 감소하는 반면 미숙아는 38%만 감소한다²⁵⁾.

임상적 문제를 일으키는 신생아 고혈당의 상한선은 불분명하다.

고혈당의 정의, 측정 시기 및 간격에 따라 다양하겠지만 고혈당은 초극소저체중출생아의 약 60-80%에서 관찰될 만큼 흔하다²⁶⁾. 아쉽게도 신생아 고혈당에서는 성인 당뇨 기준과 같은 국제적으로 합의된 정의가 없고 따라서 치료 기준도 신생아 의사들마다 다르다. Avery 교과서는 소아 기준인 126 mg/dL 이상을, Fanaroff 교과서는 180-200 mg/dL 이상을 고혈당으로 정의한다^{27,28)}. 대사

생리의 대가인 Hey는 최대 산화능(maximum oxidation capacity)에 해당하는 12 mmol/L (216 mg/dL)을 신생아 고혈당의 기준으로 제시한다²⁹⁾. 더 높은 기준을 제시하는 연구자도 있다. Kairamkonda와 Khashu는 혈당 농도가 12 mmol/L 이 초과하더라도 포도당 주입속도가 9 mg/kg/min 미만이고 요당이 3+ 미만이라면 심지어 혈당이 19 mmol/L (340 mg/dL) 라도 특별한 치료를 하지 않는 소위 허용적 고혈당증도 고려할 수 있다고 제안한다³⁰⁾. 이런 치료 방침은 미숙아에서 고혈당이 가진 임상적 위험은 분명하지 않은 반면, 높은 비단백열량 공급으로 인한 성장 및 발달에 대한 이점이 더 클 것이라는 견해가 반영된 것으로 생각된다.

고혈당이 어느 농도 이상으로 얼마 동안 지속되면 미숙아 사망률이나 기타 합병증과 신경학적 장애가 증가하는지는 잘 연구되지 않았다. 다만, 고혈당은 성인 급성 허혈성 뇌손상의 임상경과를 악화시키며³¹⁾, 고혈당과 고인슐린혈증이 성인 당뇨 환자에서 발생하는 치매의 위험인자라는 의견도 있다³²⁾. 잘 조절되지 않는 고혈당은 당뇨병성 망막증의 확실한 위험요인이고 그 발생기전의 시작은 망막 혈류와 혈중 vascular endothelial growth factor 등의 성장인자 증가로 요약된다³³⁾. 그런데 이것은 바로 미숙아 망막증 병태생리와 같다³⁴⁾. 물론 성인 당뇨에 비해서 현저히 짧은 기간 동안 지속되는 고혈당이 미숙아 망막증의 위험을 증가시키지는 아직 불분명하다. 비록 최근 시행된 메타분석에서 고혈당 지속기간과 미숙아 망막증 사이에 통계적 경계 정도의 유의성이 있었지만 고혈당 정도와 미숙아 망막증의 연관성은 재태주령, 체중등의 변수를 보정한 경우 분명하지 않았다³⁵⁾. 이상의 연구들을 종합할 때, 적어도 망막증 위험이 상대적으로 높은 미숙아(예, 생존 한계 재태 주령, 높은 산소 요구량 등)는 심한 고혈당에 노출되지 않도록 주의 깊게 혈당을 모니터링 할 필요가 있다.

요당은 초미숙아 혈당을 잘 예측하지 못한다.

심한 고혈당은 혈장 삼투압을 상승시키고 이는 뇌부종 발생 위험을 증가시킨다. 심한 당뇨로 삼투성 이뇨(osmotic diuresis)까지 생기면 전해질 불균형도 따라온다. 원칙적으로 요당은 신장의 포도당 재흡수 한계를 초과하는 고혈당이 있을 때 검출되며 혈당 정도와 요당 정도는 비례한다. 그렇다면 미숙아에서 시행한 소변 스틱 검사에서 요당이 검출되면 혈당이 어느 정도 되는 것일까? 요당 정도는 혈당 농도뿐 아니라 사구체여과율, 포도당 배설분율(fractional excretion of glucose) 및 소변량을 변수로 결정된다. 생후 초기 미숙아는 만삭아 보다 사구체 여과율이 상대적으로 낮다. 초미숙아의 포도당 배설분율은 일정하지 않은데 대략 2-10% 범위이며 인공환기치료 등 환자의 임상상태가 불안할수록 증가한다^{36,37)}. 예를 들어 혈당이 12 mmol/L (216 mg/dL)로 같아도 포

도당 배설분율에 따라 요당은 trace에서 3+ 이상까지 측정될 수 있다(Table 2). 반대로, 초미숙아는 정상 혈당에서도 신성 당뇨(renal glycosuria)가 발생할 수 있다. 다행하게도 초미숙아라도 소변의 농축능은 비교적 유지되어 100-250 mosm/kg 정도의 용질 부하는 감당할 수 있다. 따라서 20 mmol/L (360 mg/dL) 정도까지 높은 혈당이라도 요당이 높아서 삼투성 이뇨를 유발할 가능성은 거의 없다³⁶⁾. 정리하자면 환자의 재태주령이 어릴수록, 임상적으로 불안정할수록 요당 측정값만으로는 혈당을 짐작하기 어려운 경우가 많으므로 정기적인 혈당 측정이 필요하다.

혈당 조절이 미숙아 사망률과 합병증을 낮출 수 있는지는 불분명하다.

당뇨 환자가 사망률과 합병증을 감소시키려면 엄격한 혈당조절을 해야 한다. 그렇다면 중환자도 마찬가지일까? van den Berghe 등은 대규모 전향적 연구에서 성인 외과계 중환자를 엄격히 혈당 조절을 했더니 대조군에 비해 사망률과 합병증을 낮출 수 있었다³⁸⁾. 그러나 이후 진행된 다른 연구 결과는 실망스러웠다. NICE-SUGAR 연구를 비롯한 성인과 소아 연구에서 엄격히 혈당을 조절한 치료군 환자들이 더 높은 혈당을 허용하는 대조군에 비해 사망률이나 합병증에 차이가 없었고 저혈당 빈도만 더 높았다³⁹⁻⁴²⁾.

생후 초기부터 인슐린을 고농도 포도당과 병행하면 더 많은 비단백 칼로리를 공급할 수 있다. 또한 태아 성장 관련 호르몬으로서의 인슐린의 성장 촉진 효과도 기대할 수 있다. 생후 초기부터 인슐린을 병합 투여하는 것이 미숙아에게 유익할까? 1990년대 초극소저체중출생아를 대상으로 시행된 연구들에서는 첫 2주간 고용량 포도당과 인슐린을 병합 투여한 군이 포도당 속도만 조절한 군보다는 비단백열량을 더 많이 줄 수 있었고 체중 증가 속도가 더 빨랐다^{43,44)}. 조기 인슐린 투여가 미숙아 사망률과 합병증 감소에 효과적인지에 대한 관심으로 유럽에서 시행된 Neonatal Insulin Replacement Therapy in Europe (NIRTURE) trial은 극소저체중출생아에서 조기 인슐린 투여와 고농도 포도당 투여를 병행한 엄격한 혈당 관리가 예후에 미치는 영향을 확인한 가장 잘 된 대

규모 전향적 연구이다⁴⁵⁾. 아기들은 생후 첫 주 동안 20% 포도당과 인슐린 지속주입을 받으면서 혈당을 72-144 mg/dL 범위로 조절하는 조기 인슐린군과 혈당이 180 mg/dL 이상일 때만 인슐린을 투여받는 대조군으로 구분되었다. 기존 방법보다 엄격한 혈당 관리를 위해 지속적 혈당 모니터링 방법을 도입하였다. 결과는 조기 인슐린 투여군이 대조군에 비해 더 많은 열량 공급과 엄격한 혈당 조절이 가능했다. 하지만 일차 결과변수인 교정 만삭 연령 시 사망률은 차이가 없었고 오히려 조기 인슐린 투여군이 생후 28일 사망률이 더 높았다. 이 연구는 중간 분석결과와 조기 인슐린 군이 뇌실내 출혈과 뇌실질의 병변이 더 많이 발견되고 사망률이 더 높은 경향이 있어 종료되었다. 뉴질랜드에서 진행했던 비슷한 연구에서도 인슐린을 사용한 엄격한 혈당조절의 치료 방침이 사망률이나 합병증을 감소시키지 못했고 저혈당 빈도만 유의하게 증가시켰다⁴⁶⁾. 또한 인슐린 투여군이 비록 통계적으로는 교정 연령 36주의 두위가 더 크고 체중이 더 많이 나갔지만 임상적으로는 큰 의미가 없는 차이였고 신장은 오히려 작았다. 연구들을 종합할 때, 극소저체중출생아에서 생후 초기에 고용량 포도당과 인슐린을 병행하는 치료 방침은 영양적 측면에서 유리할 것이라는 가설에도 불구하고 저혈당의 위험이 높아질 우려가 있으므로 추천하기 어렵다. 또한 사망률이나 합병증을 감소시킬 수 있다는 증거도 부족하다.

미숙아 저혈당 치료기준은 만삭아와 다를 수 있다.

만삭으로 태어난 신생아에서 출생 직후 측정되는 저혈당은 정상적이고 일시적인 생리적 적응과정이다. 만삭아의 약 10%에서 출생 첫 3시간 이내 혈당이 35 mg/dL 미만으로 측정되며 이런 신생아들이 대사적, 신경학적으로 향후 문제가 된다는 증거는 없다⁴⁵⁾. 따라서 미국 소아과 학회는 증상이 없는 만삭아는 혈당 선별 검사를 하지 말고 후기 조산아, 부당경량아, 당뇨병 산모 아기 등 위험군만 선별 혈당 검사를 받도록 권장한다⁴⁶⁾(Figure 2). 반면, 초미숙아는 대부분 포도당 수액 치료가 필요하므로 생후 초기 “생리적” 저혈당을 정의하기 어렵다. 또한 재태주령, 출생 후 측정 시점, 혈당 측정 빈도 등 여러 요인에 따라 저혈당 빈도와 위험도가

Table 2. Serum Glucose, Fractional Excretion of Glucose, and Urine Glucose in Preterm Infants Weighing 1.0 kg of Weight with a Glomerular Filtration Rate of 1.5 mL/kg/min and Urine Output of 3 mL/kg/h; a Hypothetical Situation

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Serum glucose (mmol/L)	12	12	12	20	20	20
Fractional excretion of glucose (%)	2%	5%	10%	2%	5%	10%
Urine glucose (mmol/d)	0.5	1.2	2.4	0.8	2.0	4.0
Urine glucose (mmol/L)	7.0	16.7	33.3	11.1	27.8	55.6
Urine glucostix	Trace	1+	2+	Trace/1+	2+	3+

Figure 2. AAP guidelines for screening and management of postnatal asymptomatic hypoglycemia in late preterm infants, term infants, small for gestational age infants, and infants who were born to mothers with diabetes/large for gestational age infants. For symptomatic infants with a serum glucose level < 40 mg/dL, intravenous glucose administration is recommended. Modified from Adamkin DH. Pediatrics 2011;127:575-9[48].

다를 수 밖에 없다. 극소저체중출생아에서 저혈당 빈도를 지속적 혈당 모니터링으로 측정된 NIRTURE 연구에서 첫 2주 동안 40 mg/dL 미만이 측정된 환자의 빈도는 통상적인 포도당생성속도로 치료 한 대조군에서 약 12% 였다⁴⁵⁾.

증상이 있는 신생아 저혈당이 뇌에 미치는 영향은 뇌파상 급성 뇌기능 저하와 자기공명영상의 다양한 뇌병변으로 확인된다^{49,50)}. 그러나 신생아 저혈당이 장기적 신경발달에 미치는 영향은 저혈당 발생과 연관된 여러 위험인자들이 교란변수로 작용하고 저혈당의 지속시간에 대한 정보가 부족한 이유로 인해 정확한 인과관계 규명이 어렵다. Boluyt 등은 체계적 문헌고찰에서 방법적으로 적합한 연구는 단 두 개 밖에 찾지 못했다고 하였다⁵¹⁾. 이들이 언급한 연구 중 하나인 Lucas 등의 연구에서는 미숙아 661명에서 첫 2개월간 5일 이상 2.6 mmol/L (47 mg/dL) 미만 저혈당이 기록된 환자들이 저혈당이 없는 환자들에 비해 18개월의 베일리 발달 지수가 감소하고 뇌성마비와 발달 지연 위험도가 3.5배나 증가한다고 하였다⁵²⁾. 이 47 mg/dL 이라는 수치는 Fanaroff 교과서(45 mg/dL)와 Avery 교과서(50 mg/dL)에서 제시된 저혈당 기준과 대체로 부합한다^{25,26)}.

미숙아는 저혈당에 대한 보상 능력이 만삭아에 비해 취약하다.

저혈당에 대한 보상기전은 혈당 상승이나 에너지 대사에만 국한된 것은 아니다. 일부 동물실험과 신생아 연구에서 저혈당시 뇌

혈류 증가와 혈중 카테콜아민 상승이 관찰되었다^{53,54)}. 다만 재태 주령 31주 미만 미숙아는 <30 mg/dL 의 저혈당에서도 혈중 에피네프린 농도의 상승이 없는 경우가 많았다⁵⁴⁾.

정상 신생아는 혈당이 낮더라도 대체 재료인 케톤이나 젖산을 동원할 수 있다. 특히 케톤 공급은 모유 수유를 하는 신생아가 분유 수유아에 비해 유리하다⁵⁵⁻⁵⁷⁾ 미숙아도 포도당이 부족할 때 다른 대체 재료로 에너지를 보충할 수 있을까? Hawdon 등은 생후 첫 주간 신생아에서 혈당 변화와 함께 케톤, 해당 경로와 관련된 여러 대사 물질의 농도 변화를 살펴보았다⁵⁶⁾. 미숙아는 만삭아에서 생후 2-3일째 나타나는 혈중 케톤 상승이 분명하지 않았다. 또한 저혈당에 반비례 하는 혈중 케톤 농도 상승이 잘 관찰되지 않았다. 다만 연구에 포함된 미숙아는 총정맥영양이 아니라 수유만 하거나 포도당 공급만 받고 있었으므로 결과 해석에 주의가 필요하다.

이상의 연구들은 미숙아가 만삭아에 비해 저혈당 시 대사적 보상 기전이 취약하고 따라서 뇌손상의 위험이 더 높을 가능성을 시사한다. 따라서 향후 미숙아 저혈당과 신경학적 예후의 연관성에 대한 신뢰할 만한 연구결과가 나오기 전 까지 미숙아의 저혈당 기준은 생후 초기의 만삭아 기준에 비하여 약간 높게 잡는 것이 안전해 보인다. 물론 그 기준은 간편하여 통상적으로 널리 사용되는 전혈에 대한 포도당 산화효소(glucose oxidase)법으로 측정된 값이 아닌 혈장 포도당 농도이다.

미숙아 저혈당은 신속한 교정이 필요하다.

미숙아에서 포도당 스트립 검사에서 저혈당이 발견되면 먼저 혈장 포도당 농도를 측정해야 한다. 패혈증, 뇌출혈, 괴사성 장염 등이 합병된 상황은 아닌지 진찰과 검사를 통해 밝혀야 한다. 특히 저혈당 위험이 높은 부당경량아는 약 50% 까지도 일시적이거나 고인슐린혈증이 동반된다⁵⁸⁾. 저혈당이 고인슐린혈증에 의한 것이라면 케톤과 자유지방산 생성도 억제되므로 미숙아는 뇌 대사 측면에서 더 위험한 상황에 노출된다.

극소저체중출생아는 저혈당이 확인되면 바로 포도당 수액 치료를 시작해야 한다. 먼저 적어도 생리적 포도당 생성속도(6-8 mg/kg/min)에 해당하는 속도로 공급되고 있는지 확인한다. 이 속도에서도 저혈당이 지속되면 1-2 mg/kg/min씩 일정 시간 간격으로 증량해서 혈당을 정상 범위까지 올려야 한다. 저혈당 증상이 있다고 판단되거나 빠른 혈당 회복이 필요하다면 일회 투여(200 mg/kg, 2 mL/kg of 10% 포도당 용액)를 약 1분에 걸쳐 할 수 있다. 일회 투여 후 반드시 포도당 주입 속도를 올려야 안정된 범위에서 혈당을 유지시키고 반동성 저혈압(rebound hypoglycemia)을 예방할 수 있다. 간혹 정맥 주입로 확보를 하지 못해 재대

동맥도관으로 줄 수 밖에 없다면 주의해야 한다. 복강동맥(celiac axis) 근처로 포도당이 주입되면 췌장으로 포도당이 흘러 들어가 오히려 인슐린 분비를 증가시킬 수 있기 때문이다. 신생아에서 지속적으로 높은 속도(>12-15 mg/kg/min)의 포도당 주입이 필요하다면 고인슐린혈증 감별을 위한 검사와 diazoxide 등 인슐린 억제 치료를 해야 한다.

향후 지속적 혈당 모니터링이 신생아에서도 보편화 될 것이다.

성인 당뇨 환자에서 사용이 증가하고 있는 지속적 간질 포도당 모니터링 측정기(continuous interstitial glucose monitoring sensor)가 극소저체중출생아를 포함한 신생아에서도 혈당을 정확하게 반영할 수 있다는 것이 확인되었다^{45,59)}. 이 기기는 간헐적인 측정 시 놓칠 수 있는 혈당 이상을 발견하고 그 중증도와 지속 기간을 더 정확히 파악할 수 있는 장점이 있다. 다만 상대적으로 생후 첫날, 특히 첫 2시간 이내는 이후 측정치에 비하여 비교적 오차가 큰 편이다⁵⁹⁾. 임상 도입 시 예상되는 가장 큰 문제는 자주 측정되는 비정상 측정치에 대한 중재 여부이다. 저혈당 위험이 있는 재태주령 32주 이상의 신생아에서 지속적 혈당 모니터링을 했더니 간헐적 혈당 측정방법에 비해 저혈당(<2.6 mmol/L, <47 mg/dL)이 있는 아기가 약 1.5배 더 많았고 완전 수유를 하는 건강한 아기들에서도 30분 이상 지속되는 저혈당이 10%에서 나타났다⁵⁹⁾. 또한 초미숙아로 태어나 퇴원을 앞두고 있는 건강한 초미숙아에서도 45 mg/dL 이하 저혈당이 10%, 140 mg/dL 이상의 고혈당이 23% 나 발견되었다⁶⁰⁾. 지속적 혈당 모니터링 검사에서 더 자주 발견되는 비정상 혈당치가 어느 기간 이상 지속되면 치료가 필요한지, 또한 이런 치료가 향후 신경학적 예후를 더 호전시킬 수 있는지에 대하여는 추가 연구가 필요하다.

결론

미숙아는 만삭아 보다 혈당 이상의 위험이 높고 이에 대한 대사적 대처 능력이 불완전하다. 신경학적 예후와 관련된 신생아의 정상 혈당 범위에 대한 정보가 부족한 상황에서 엄격한 혈당조절로 미숙아 사망률과 합병증을 감소시킬 수 있는지 불분명하다. 태내의 포도당 대사와 정맥 투여라는 신생아 집중치료의 환경을 고려할 때 미숙아 저혈당은 생후 어느 시기라도 생리적 상황으로 해석되어서는 안되고 적극적으로 교정하여야 한다. 최소 침습 치료라는 초미숙아 진료의 원칙에 따라서 지속적 혈당 모니터링의 사용이 보편화 될 것이며 이는 최적 혈당 범위를 결정하기 위한 대규모

연구에도 유용할 것이다.

REFERENCES

- 1) Hauguel S, Desmaizieres V, Challier JC. Glucose uptake, utilization, and transfer by the human placenta as functions of maternal glucose concentration. *Pediatr Res* 1986;20:269-73.
- 2) Ashmead GG, Kalhan SC, Lazebnik N, Nuamah IF. Maternal-fetal substrate relationships in the third trimester in human pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1993;35:18-22.
- 3) Hay WW, Jr., Sparks JW, Quissell BJ, Battaglia FC, Meschia G. Simultaneous measurements of umbilical uptake, fetal utilization rate, and fetal turnover rate of glucose. *Am J Physiol* 1981;240:E662-8.
- 4) Kalhan SC, D'Angelo LJ, Savin SM, Adam PA. Glucose production in pregnant women at term gestation. *J Clin Invest* 1979; 63:388-94.
- 5) Marconi AM, Cetin I, Davoli E, Baggiani AM, Fanelli R, Fennessey PV, et al. An evaluation of fetal glucogenesis in intrauterine growth-retarded pregnancies. *Metabolism* 1993; 42:860-4.
- 6) Girard J. Gluconeogenesis in late fetal and early neonatal life. *Biol Neonate* 1986;50:237-58.
- 7) Mena P, Llanos A, Uauy R. Insulin homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Semin Perinatol* 2001;6:436-46.
- 8) Shelley HJ, Neligan GA. Neonatal hypoglycaemia. *Br Med Bull* 1966;22:34-9.
- 9) Heck LJ, Erenberg A. Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life. *J Pediatr* 1987;110:119-22.
- 10) Mitancher D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res* 2007;68:265-71.
- 11) Denne SC, Kalhan SC. Glucose carbon recycling and oxidation in human newborns. *Am J Physiol* 1986;251:E71-77.
- 12) Kalhan SC, Savin SM, Adam PA. Measurement of glucose turnover in the human newborn with glucose-1-13C. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:704-7.
- 13) Reinauer H, Gries FA, Hubinger A, Knode O, Severing K, Susanto F. Determination of glucose turnover and glucose oxidation rates in man with stable isotope tracers. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:505-11.
- 14) Sunehag A, Ewald U, Larsson A, Gustafsson J. Glucose production rate in extremely immature neonates (<28 weeks) studied by use of deuterated glucose. *Pediatr Res* 1993;33:97-100.
- 15) Thureen PJ. Early aggressive nutrition in the neonate. *Neon reviews* 1999;20:e45-55.
- 16) Settergren G, Lindblad BS, Persson B. Cerebral blood flow and

- exchange of oxygen, glucose, ketone bodies, lactate, pyruvate and amino acids in infants. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:343-53.
- 17) Kalhan SC, Parimi P, Beek RV, Gilfillan C, Saker F, Gluca L, et al. Estimation of gluconeogenesis in newborn infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E991-7.
 - 18) Sunehag A, Gustafsson J, Ewald U. Glycerol carbon contributes to hepatic glucose production during the first eight hours in healthy term infants. *Acta Paediatr* 1996;85:1339-43.
 - 19) Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ, Reeds PJ, Bier DM. Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes* 1999;48:791-800.
 - 20) van Kempen AA, van der Crabben SN, Ackermans MT, Endert E, Kok JH, Sauerwein HP. Stimulation of gluconeogenesis by intravenous lipids in preterm infants: response depends on fatty acid profile. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E723-30.
 - 21) Cowett RM, Oh W, Schwartz R. Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate. *J Clin Invest* 1983;71:467-75.
 - 22) Farrag HM, Nawrath LM, Healey JE, Dorcus EJ, Rapoza RE, Oh W, et al. Persistent glucose production and greater peripheral sensitivity to insulin in the neonate vs. the adult. *Am J Physiol* 1997;272:E86-93.
 - 23) Mitanchez-Mokhatari D, Lahlou N, Kieffer F, Magny JF, Roger M, Voyer M. Both Relative Insulin Resistance and Defective Islet β -Cell Processing of. *Pediatrics* 2004;113:537-41.
 - 24) Blanco CL, McGill-Vargas LL, Gastaldelli A, Seidner SR, McCurnin DC, Leland MM, et al. Peripheral insulin resistance and impaired insulin signaling contribute to abnormal glucose metabolism in preterm baboons. *Endocrinology* 2015;156:813-23.
 - 25) Grasso S, Fallucca F, Mazzone D, Giangrande L, Romeo MG, Reitano G. Inhibition of glucagon secretion in the human newborn by glucose infusion. *Diabetes* 1983;32:489-92.
 - 26) Binder ND, Raschko PK, Benda GI, Reynolds JW. Insulin infusion with parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with hyperglycemia. *J Pediatr* 1989;114:273-280.
 - 27) Kalhan SC, Devaskar SU. Metabolic and endocrine disorders. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martins neonatal-perinatal medicine : diseases of the fetus and infant*. 9th ed. Mosby, 2010:1497-620.
 - 28) Jain V, Chen M, Menon RK. Disorders of carbohydrate metabolism. In: Gleason CA, Juul SE. *Avery's diseases of the newborn*. 9th ed. Saunders; 2011:1320-9.
 - 29) Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:377-87.
 - 30) Kairamkonda VR, Khashu M. Controversies in the management of hyperglycemia in the ELBW infant. *Indian Pediatr* 2008;45:29-38.
 - 31) Gilmore RM, Stead LG. The role of hyperglycemia in acute ischemic stroke. *Neurocrit Care* 2006;5:153-58.
 - 32) Barbagallo M, Dominguez LJ. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J Diabetes* 2014;5:889-93.
 - 33) Sullivan PM, Davies GE, Caldwell G, Morris AC, Kohner EM. Retinal blood flow during hyperglycemia. A laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2041-5.
 - 34) Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1227-39.
 - 35) Au SC, Tang SM, Rong SS, Chen LJ, Yam JC. Association between hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:9091.
 - 36) Coulthard MG, Hey EN. Renal processing of glucose in well and sick neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F92-8.
 - 37) Wilkins BH. Renal function in sick very low birthweight infants: 4. Glucose excretion. *Arch Dis Child* 1992;67:1162-5.
 - 38) Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359-66.
 - 39) Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108-18.
 - 40) Finfer S, Shittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
 - 41) Macrae D, Grieve R, Allen E, Sadique Z, Morris K, Pappachan J, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med* 2014;370:107-18.
 - 42) Agus MS, Steil GM, Wypij D, Costello JM, Laussen PC, Langer M, et al. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med* 2012;367:1208-19.
 - 43) Collins JW, Hoppe M, Brown K, Edidin DV, Padbury J, Ogata ES. A controlled trial of insulin infusion and parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with glucose intolerance. *J Pediatr* 1991;118:921-7.
 - 44) Meetze W, Bowsher R, Compton J, Moorehead H. Hyperglycemia in extremely- low-birth-weight infants. *Biol Neonate* 1998;74:214-21.
 - 45) Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, van Weissenbruch M, et al. Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2008;359:1873-84.
 - 46) Alsweiler JM, Harding JE, Bloomfield FH. Tight glycemic control with insulin in hyperglycemic preterm babies: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012;129:639-47.
 - 47) Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonates: a new look. *J Pediatr* 1986;109:114-7.
 - 48) Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm

- and term infants. *Pediatrics* 2011;127:575-9.
- 49) Koh TH, Aynsley-Green A, Tarbit M, Eyre JA. Neural dysfunction during hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 1988;63:1353-8.
- 50) Burns CM, Rutherford Ma, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008;122:65-74.
- 51) Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics* 2006;117:2231-43.
- 52) Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988;297:1304-8.
- 53) Anwar M, Vannucci RC. Autoradiographic determination of regional cerebral blood flow during hypoglycemia in newborn dogs. *Pediatr Res* 1988;24:41-5.
- 54) Pryds O, Christensen NJ, Friis-Hansen B. Increased cerebral blood flow and plasma epinephrine in hypoglycemic, preterm neonates. *Pediatrics* 1990;85:172-6.
- 55) de Rooy L, Hawdon J. Nutritional factors that affect the post-natal metabolic adaptation of full-term small- and large-for-gestational-age infants. *Pediatrics* 2002;109:E42.
- 56) Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* 1992;67:357-65.
- 57) Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Lactate, rather than ketones, may provide alternative cerebral fuel in hypoglycaemic newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F161-4.
- 58) Collins JE, Leonard JV, Teale D, Marks V, Williams DM, Kennedy CR, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in small for dates babies. *Arch Dis Child* 1990;65:1118-20.
- 59) Harris DL, Battin MR, Weston PJ, Harding JE. Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia. *J Pediatr* 2010;157:198-202.
- 60) Pertierra-Cortada A, Ramon-Krauel M, Iriondo-Sanz M, Iglesias-Platas I. Instability of glucose values in very preterm babies at term postmenstrual age. *J Pediatric* 2014;165:1146-53.