

## 임신성 당뇨와 치료 중인 현성 당뇨 임부에서 항생제 부치 후 정맥혈장내 지질과산화도와 단백질산화도의 변화

전남대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>1</sup>, 서남대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>2</sup>, 한양대학교 자연대학교<sup>3</sup>

김윤하<sup>1</sup> · 김종운<sup>1</sup> · 조혜연<sup>1</sup> · 문종호<sup>1</sup> · 이효진<sup>1</sup> · 김현정<sup>1</sup> · 문희현<sup>1</sup> · 변영자<sup>1</sup> · 이기호<sup>2</sup> · 김근호<sup>3</sup>

### Changes of Lipid Peroxidation and Protein Carbonyls Formation after Antibiotics Treatment in the Maternal Venous Plasma of Gestational and Type I DM

Yoon Ha Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jong Woon Kim, M.D.<sup>1</sup>, Hye Yon Cho, M.D.<sup>1</sup>, Jong Ho Moon, M.D.<sup>1</sup>,  
Hyo Jin Lee, M.D.<sup>1</sup>, Hyun-Jung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Hee Hyoun Moon, M.D.<sup>1</sup>, Yong Ja Byun<sup>1</sup>,  
Ki Ho Lee, M.D.<sup>2</sup>, Keun Ho Kim<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Chonnam National University Medical School, Gwangju,  
<sup>2</sup>Seonam University College of Medicine, Namwon, <sup>3</sup>College of Natural Science,  
Hanyang University, Seoul, Korea

**Objectives:** This study was performed to investigate the lipid peroxide levels and the protein carbonyls formation in the maternal venous plasma of gestational and pregestational diabetes mellitus and compare changes of level after antibiotics administration.

**Methods:** Samples of venous blood were obtained from pregnant women with normal pregnancy (NP, n=15), gestational diabetes mellitus (GDM, n=15), and pregestational diabetes mellitus (PDM, n=15) between 25 and 36 weeks gestation. Lipid peroxide levels in the venous plasma of women of each group were measured by thiobarbituric acid reaction. The protein carbonyl contents in the venous plasma of women of each group were determined by the 2,4-dinitrophenylhydrazine method. The basal, ampicillin, cefazolin, moxalactam, and cefodizime-induced lipid peroxide and protein carbonyl contents in the venous plasma of women of each group were determined.

**Results:** The basal levels of lipid peroxides in the venous plasma of GDM group was significantly higher than those of NP and PDM group. ( $3.40 \pm 1.47$  vs.  $2.04 \pm 0.44$  vs.  $2.36 \pm 0.99$  nmol/mg protein), ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the basal levels of the protein carbonyls in the venous plasma of NP, GDM and PDM group. There was no significant difference in lipid peroxides level by ampicillin, cefazolin, moxalactam, and cefodizime of the venous plasma of pregnant women with NP, GDM and PDM group. There was no significant difference in protein carbonyls formation by ampicillin, cefazolin, and cefodizime of the venous plasma of pregnant women with NP, GDM and PDM group. Protein carbonyls formation by moxalactam in the venous plasma of NP, GDM and PDM group were significantly higher than basal levels ( $6.85 \pm 1.15$  vs.  $5.87 \pm 1.04$ ,  $6.56 \pm 0.48$  vs.  $6.20 \pm 2.11$ ,  $6.57 \pm 0.54$  vs.  $5.70 \pm 1.96$  nmol/mg protein), ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** In the venous plasma of pregnant women with gestational DM, the basal levels of lipid peroxidation were increased. So, they may be susceptible to diseases related to oxidative stress such as preeclampsia. Moxalactam-induced protein carbonyl levels were increased. These results suggest that it should be careful to use moxalactam in gestational and pregestational diabetes mellitus.

**Key words:** Gestational diabetes mellitus, Overt diabetes mellitus, Antibiotics treatment, Lipid peroxidation, Protein carbonyls formation

투고일 : 2011. 10. 7. 수정일 : 2011. 12. 4. 확정일 : 2011. 12. 11.

주관책임자 : 김윤하

E-mail : kimyh@chonnam.ac.kr

임신성당뇨는 임신 중 처음으로 인지되었거나 발생한 당대사 장애로 정의된다.<sup>1</sup> 임신 중 약 2-4%에서 나타나며, 태아가 과도하게 커져 이로 인한 분만 손상이 초래될 수 있다. 또한 자간전증 발생을 증가시켜 주산기 사망률이 증가하며, 50% 이상의 여성에게서 20년 이내에 현성 당뇨병이 발병하고 장기적으로 자녀들에게 비만과 당뇨병이 발생할 수 있다.<sup>1-8</sup> 태아 이상과 자간전증 발생의 분자생물학적 원인은 아직 잘 밝혀지지 않았지만 태아 고혈당, 고지질, 고인슐린, 태반 혈관내피 기능부전 등으로 여겨지고 있다. 이런 면에서 최근 들어 산화적 스트레스가 많은 관심을 불러 일으키고 있다.<sup>1,9,10</sup> 산화적 스트레스란 체내의 산화제 (oxidant)와 항산화제 (antioxidant)의 불균형으로, 이 경우 신체는 산화제에 의해 손상을 받게 된다. 당뇨병자에서 태반의 증가된 산소 유리기 (free radicals) 생성이 산화적 스트레스를 유발하는 중추적 역할을 하게 된다고 알려져 있다.<sup>7</sup> 산소 유리기의 유독한 영향은 지질 과산화반응 (lipid peroxidation) 촉진, 생체분자의 산화적 손상, 세포 기능부전이며 이것들에 의해 임부의 혈관 내피세포 기능부전과 백혈구 활성화를 유발하는 것으로 제시되며 당뇨, 자간전증, 만삭전 조기 양막파열 같은 질환의 특징들로 인식되고 있다.<sup>5,7,8</sup>

지질과산화는 산화적 스트레스에 의해 발생하는 중요한 반응으로, 산소유리기에 의한 세포막이나 지질단백에 존재하는 다불포화 지방산의 변화이다. HO·이나 ONOO와 같은 강력한 산화제가 불포화 지질과 반응하여 연속적인 반응들이 나타나는데 생성된 지질유리기는 산소와 반응하여 과산화유리기 (peroxyl radical)를 거쳐 또 다른 불포화지질과 반응하여 지질과산화수소 (lipid hydroperoxide)를 형성하고 이는 변이금속에 의해 alkoxyl radical과 peroxyl radical로 변하여 또 다른 지질 과산화반응이 계속되게 된다.<sup>7</sup> 단백질이 활성 산소종에 노출 되었을 때 여러 가지 변화를 일으키는데 특히 lysine, arginine, proline기는 carbonyl기를 형성한다. 단백질의 아미노산에서 carbonyl기의 형성은 단백질산화변화의 지표로서, 이를 측정하는 것이 산화변화의 정도를 나타내는 명확한 방법으로 제시되었다.<sup>11</sup>

항산화제는 유리기의 과생성과 이들에 의한 세포손상

을 막아주는 다양한 화합물이다. 이들은 항산화제 효소 (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase), transition metal binding protein (transferrin, ceruloplasmin, ferritin), 산소유리기 청소제인 저분자물질로 수용성인 ascorbic acid, uric acid, glutathione, protein thiol, 지용성인  $\alpha$ -tocopherol, carotenoid 등을 들 수 있다.

그간의 동물 연구에서 당뇨병에서 항산화제효소가 감소하고 사람에게서는  $\alpha$ -tocopherol이 감소하며 결국 산소유리기 발생이 증가하여 기형발생의 주요인으로 보고되고 있다. 현성 당뇨에서 지질과산화도와 단백산과도와 연관하여 여러 가지 메커니즘을 통한 미세 염증으로 인해, 다양한 당뇨 합병증과 동맥경화를 일으킨다고 보고되고 있으며, 이로 인해 높은 감염발생율과 사망률, 유병율에 많은 영향을 준다.<sup>1,12</sup> 임신성 당뇨 임부에서 산화적 스트레스에 대한 연구는 몇몇 보고되고 있지만 이는 지질과산화와 일부 항산화효소에 국한되고 있으며 당뇨 임신과 관련된 다양한 합병증이 산화적 스트레스 및 미세 염증과 연관성이 있는지의 유무에 대한 연구는 미미한 실정이다. 본 연구는 정상, 임신성 당뇨 및 치료 중인 현성당뇨 임부의 정맥혈장내 기본적 및 항생제 부치 후 지질과산화도와 단백산화도의 차이를 비교하고 지질과산화와 단백산화가 이들 질환의 병태생리에 어떤 역할을 하는지 규명하고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 전남대학교 병원 산부인과에 내원한 환자 중, 임신 25주 이상 37주 미만의 정상 15명, 임신성 당뇨 15명, insulin으로 치료 중인 현성 당뇨 임부 15명으로부터 팔오금 중간정맥혈을 채취하고 원심분리 후 혈장을 얻었다. 임신성 당뇨의 진단은 100 gm 경구 당부하검사를 이용하여 공복 105, 1시간 후 190, 2시간 후 165, 3시간 후 145 mg/dL에서 이 중 2개 이상의 수치가 기준치보다 높을 때로 하였다.

## 2. 연구방법

### 1) 정맥혈장 채취

분만전 정맥혈을 채취하여 1/9 용량의 3.8% sodium citrate와 섞은 다음 3,000×g, 4℃에서 10분간 원심하여 혈장을 분리하였다. 분리된 혈장을 -70℃에 동결보관 하며 3주 이내에 사용하였다. 혈장 중의 단백정량은 Biuret 법으로 측정하고 이때 소 혈청 알부민을 표준단백으로 삼았다.

### 2) 정맥혈장의 항생제 처리

팔오금 중간정맥혈장 0.8 mL에 1 mM ampicillin, cefazolin, moxalactam, newdizime과 다른 첨가물을 가한 다음 37℃에서 5시간 부치 하였다. 그 후 지질과산화물과 단백질의 carbonyl기 함량을 측정하였다.

### 3) 지질과산화물 측정

Ohkawa 등<sup>13</sup>이 기술한 방법을 이용하였다. 즉, 샘플 1 mL를 8.1% sodium dodecyl sulfate 0.1 mL, 20% sodium acetate (pH 3.5)에 녹인 0.8% TBA 0.5 mL와 증류수 0.15 mL와 섞고 95℃에서 1시간 가열한 다음 식히고 2.5 mL의 n-butanol/pyridine (15:1, v/v)와 0.5 mL의 증류수를 가하여 진탕하였다. 이를 3,000×g에서 10분간 원심한 후 상층을 취하여 532 nm에서의 흡광도를 측정하였다. 결과는 malondialdehyde (MDA)의 양으로 나타내었으며 이는 분자 흡광계수 ( $E_m=1.56 \times 10^5$ )를 이용하여 계산하였다.

### 4) 단백질의 carbonyl기 함량 측정

샘플 (단백량, 1 mg)를 각각 두개의 원추형 원심관에 넣고 동일용량의 20% trichloroacetic acid (TCA)를 가하여 단백질을 침전시켰다. 한 부분의 단백질에는 2 N HCl을 가하고 다른 부분의 단백질에는 0.2% DNPH를 포함하는 2 N HCl을 가한 다음 실온에서 1시간 동안 부치하였다. 부치후 10% (최종농도) TCA로 단백질을 다시 침전시키고 이를 ethanol:ethyl acetate (1:1, v/v)혼합액으로 두 번 씻은 다음 20mM sodium phosphate (pH 6.5)를 포함하는 6 M guanidine-HCl에 녹이고 두 표본의 차스펙트럼 (difference spectrum)을 구하였다. 단백질의 carbonyl기 함

량은 nmol/mg protein으로 나타내었으며 파장 360-390 nm 사이에서 나타나는 흡광봉의 흡광봉으로부터 지방족 hydrazone화합물들의 평균 분자흡광계수를 21.0/nmol/cm으로 삼아 산출하였다.

### 5) 시약류

2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH), 소혈청 albumin, thiobarbituric acid (TBA)는 Sigma사 (USA)에서 구입하였다. 항생제는 Ampicillin, cefazolin, moxalactam, 제 3세대 cephalosporin (cefodizime)을 사용하였다. 증류수는 Barnstead사의 NANO pure cartridge system을 통과시켜 전기저항이 17 megohm/cm 이상 되는 것을 사용하였다.

## 3. 통계분석

통계학적 유의성 검증은 Mann-Whitney U test, unpaired t-test를 사용하였고, P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의의가 있는 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 특성

임부의 나이, 분만력, 입원시 임신 주수, 및 출생 체중은 세 군 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

### 2. 기본적 정맥혈장내 지질과산화물과 단백질의 carbonyl기 농도

기본적 정맥혈장내 지질과산화도는 임신성 당뇨군 (15명)에서 정상 (15명)과 치료 중인 현성당뇨 임부군 (15명)보다 의의 있게 높았다 ( $2.03 \pm 0.44$  nmol/mg protein,  $3.39 \pm 1.46$  nmol/mg protein,  $2.35 \pm 0.99$  nmol/mg protein) ( $P < 0.01$ ), ( $P < 0.05$ ). 그러나 기본적 정맥혈장내 단백질의 carbonyl기 농도는 각각 세 군에서 의의있는 차이를 보이지 않았다 ( $5.87 \pm 1.04$  nmol/mg protein,  $6.19 \pm 2.11$  nmol/mg protein,  $5.69 \pm 1.95$  nmol/mg protein) (Fig. 1, 2).

Table 1. Characteristics of patients

	Normal	GDM	Type I DM
Maternal age (year)	32.33 $\pm$ 5.11	32.07 $\pm$ 4.27	33.07 $\pm$ 4.21
Parity (number)	0.47 $\pm$ 0.51	0.6 $\pm$ 0.72	0.59 $\pm$ 0.62
Gestational age at admission (wks)	33.24 $\pm$ 3.95	33.98 $\pm$ 4.85	32.56 $\pm$ 3.22
Birth weight (g)	29.1 $\pm$ 356	2846 $\pm$ 1104	2830 $\pm$ 842

GDM: gestational diabetes mellitus, DM: diabetes mellitus.

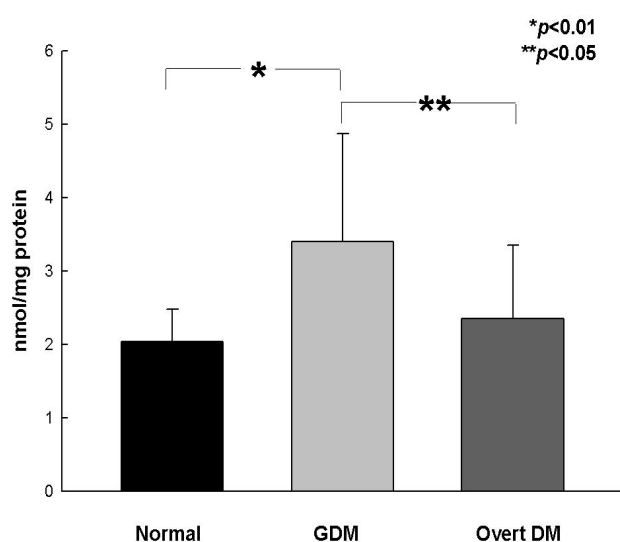


Fig. 1. Basal levels of lipid peroxide. GDM: gestational diabetes mellitus, DM: diabetes mellitus.

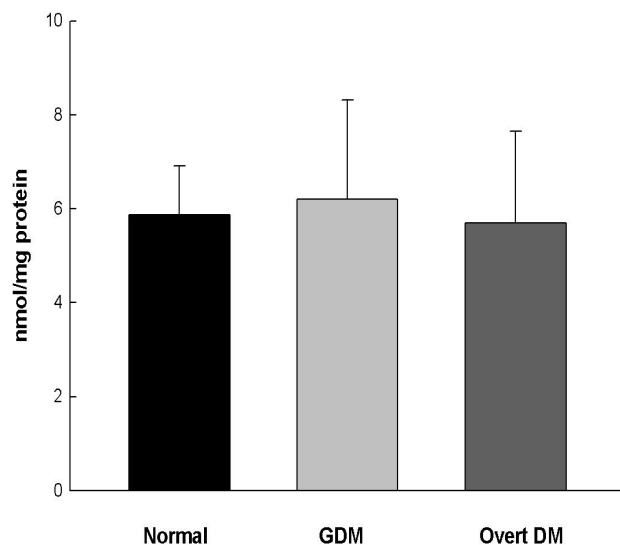


Fig. 2. Basal levels of protein carbonyls. GDM: gestational diabetes mellitus, DM: diabetes mellitus.

### 3. Ampicillin, cefazolin, moxalactam, cefodizime의 시험관내 항생제에 부치 후 정맥혈장 지질과산화물 농도

정상 임부군 (15명), 임신성 당뇨병군 (15명) 및 치료 중인 현성당뇨 임부군 (15명) 각각의 정맥혈장 지질과산화물 농도 기준치는 2.03 $\pm$ 0.44 nmol/mg protein, 3.39 $\pm$ 1.46 nmol/mg protein, 2.35 $\pm$ 0.99 nmol/mg protein 이고, 시험관내 항생제에 부치 후 3군의 각각 정맥혈장 지질과산화물 농도는, ampicillin 1.89 $\pm$ 0.40 nmol/mg protein, 3.05 $\pm$ 1.07 nmol/mg protein, 2.52 $\pm$ 1.32 nmol/mg protein, cefazolin 1.93 $\pm$ 0.45 nmol/mg protein, 2.74 $\pm$ 0.70 nmol/mg protein, 2.40 $\pm$ 1.10 nmol/mg protein, moxalactam 2.24 $\pm$ 0.66 nmol/mg protein, 3.09 $\pm$ 1.00 nmol/mg protein, 2.58 $\pm$ 1.34 nmol/mg protein 및 cefodizime 1.98 $\pm$ 0.69 nmol/mg protein, 2.76 $\pm$ 0.64 nmol/mg protein, 2.51 $\pm$ 1.10 nmol/mg

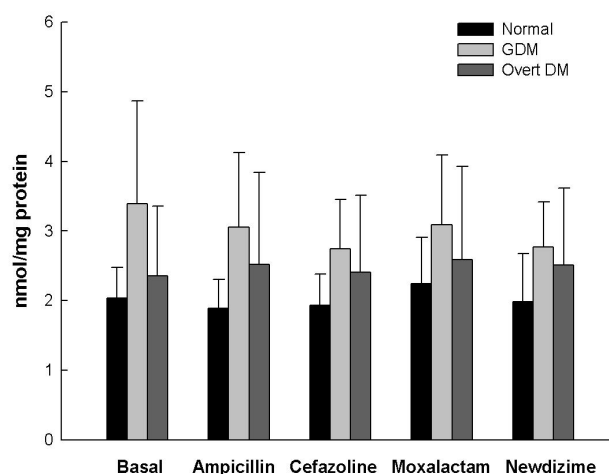


Fig. 3. Basal levels of lipid peroxide after antibiotics administration (*in vitro*). GDM: gestational diabetes mellitus, DM: diabetes mellitus.

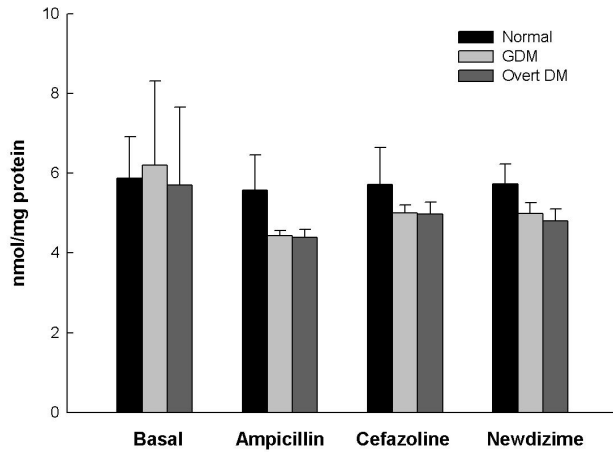


Fig. 4. Levels of protein carbonyls after ampicillin, cefazoline, newdizime administration (*in vitro*). GDM: gestational diabetes mellitus, DM: diabetes mellitus.

protein으로 서로 간의 유의한 차이는 없었다 (Fig. 3).

#### 4. Ampicillin, cefazolin, cefodizime의 시험관내 항생제에 부치 후 정맥혈장 단백질의 carbonyl기 농도

정상 임부군 (15명), 임신성 당뇨군 (15명) 및 치료 중인 현성당뇨 임부군 (15명) 각각의 정맥혈장 지질과산화물 농도 기준치는  $5.87 \pm 1.04$  nmol/mg protein,  $6.19 \pm 2.11$  nmol/mg protein,  $5.69 \pm 1.95$  nmol/mg protein이고, 시험관내 항생제에 부치 후 3군의 각각 정맥혈장 지질과산화물 농도는, ampicillin  $5.56 \pm 0.89$  nmol/mg protein,  $4.43 \pm 0.13$  nmol/mg protein,  $4.39 \pm 0.20$  nmol/mg protein, cefazolin  $5.71 \pm 0.93$  nmol/mg protein,  $5.00 \pm 0.20$  nmol/mg protein,  $4.97 \pm 0.30$  nmol/mg protein 및 cefodizime  $5.73 \pm 0.49$  nmol/mg protein,  $4.98 \pm 0.27$  nmol/mg protein,  $4.81 \pm 0.29$  nmol/mg protein으로 서로 간의 유의한 차이는 없었다 (Fig. 4).

#### 5. Moxalactam 시험관내 항생제에 부치 후 정맥혈장 단백질의 carbonyl기 농도

Moxalactam 부치 후 정상, 임신성 당뇨 및 치료 중인 현성당뇨 임부의 정맥혈장내 단백질산화도의 농도는  $6.84 \pm 1.14$  nmol/mg protein,  $6.55 \pm 0.48$  nmol/mg protein,  $6.56 \pm 0.54$  nmol/mg protein로 유의 있게 높았다 ( $P < 0.05$ ), ( $P < 0.05$ ),

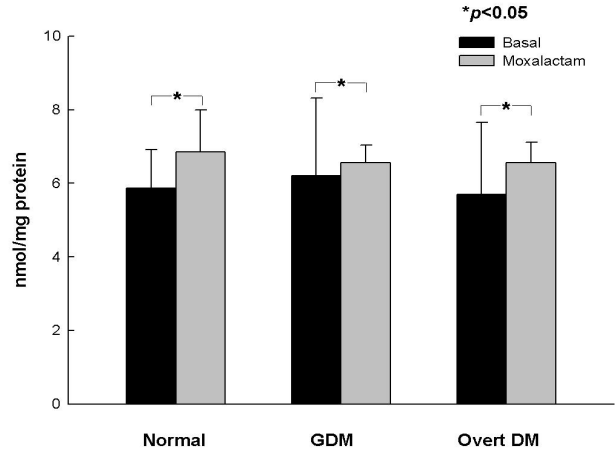


Fig. 5. Levels of protein carbonyls after moxalactam administration (*in vitro*). GDM: gestational diabetes mellitus, DM: diabetes mellitus.

( $P < 0.05$ ) (Fig. 5).

## 고 찰

임신중 당뇨는 주산기 사망률 및 합병증을 증가시키며, 출생 전후 태아의 예후에 큰 영향을 끼쳐 그 치료 및 예방에 중요성이 부각 되고 있다. 당뇨의 여러 합병증은 당뇨에 의한 산화적 스트레스에 의해 발생하며 이는 혈관의 염증에 의해 기인하며 이를 잘 조절할 때 당뇨에 의한 문제를 예방 할 수 있을 것이라는 여러 연구가 진행 중이나 상반된 결과가 많다.<sup>14,15</sup> 또한 임신성 당뇨에서는 산화적 스트레스에 대해 상반된 결과들이 보고되고 있다. 한 연구에서는 임신성 당뇨와 정상 임신 여성에서 지질과산화 수치가 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>16</sup> 반면에 다른 연구에서는 임신성 당뇨 산모에서 태어난 아기들이 정상 임신 여성에서 태어난 아기들에 비해 유의 있게 높은 지질과산화 수치를 보였다.<sup>17</sup> 그러나 임신성 당뇨에서 산화적 스트레스를 일으키는 가능한 분자 수준의 기전에 대해서는 상반된 결과들을 보였다.

임신성 당뇨에서의 산화도 활성화도가 항산화 방어 체계의 결핍에 따른 이차적인 반응이 아니라 혈당 조절의 장애 때문이라고 보고하고 있다.<sup>18</sup> 고혈당일 때 증

가하는 산화적 스트레스가 당뇨 합병증의 발생과 연관이 있다고 여겨져 왔다.<sup>19</sup> 높은 포도당 농도일 때 활성산소의 생산에 관여하는 여러 경로가 있다.<sup>20</sup> 모체의 당뇨가 포도당 이용도의 변화나 호르몬 불균형을 통해서 어느 정도까지 태반의 효율을 조절한다고 알려져 왔다. 태아가 이용 가능한 포도당 양이 모체나 태반에 의해 조절되거나 (포도당 수송) 호르몬 불균형이 있을 때 (인슐린 신호조절, 렙틴 생산) 관찰되었으며 비정상적인 태아 성장을 야기한다.<sup>5,8,21</sup>

임신성 당뇨에서 산화 스트레스의 존재와 이의 분자 근원에 대해 상반된 의미를 보인다.<sup>22</sup> 첫 번째로 몸에서 주로 활성산소를 생산하는 효소인 xanthine oxidase (XO) 활성도는 대조군 임신 여성과 비교했을 때 임신성 당뇨인 여성에서 유의하게 증가되어 있다. 이는 임신성 당뇨에서 XO 활성도를 증가시키는 요인이 있다는 것을 의미한다. 임신 중 고혈당과 호르몬 변화가 이러한 변화에 관여할 것이라고 알려져 있다. 또한 증가된 에너지 요구량과 그와 더불어 가속화된 ATP 분해가 임신성 당뇨에서 XO 활성도의 증가에 관여할 것이라고 여겨진다.

항산화제 체계의 손상, 특히 감소된 catalase 활성도는 임신성 당뇨에서 산화스트레스의 생산에 의미있게 관여할 것으로 생각된다. 항산화 효소 활성도에서 superoxide dismutase (SOD) 활성도는 제대혈에서는 증가되어 있으나 모체 혈액 및 태반에서는 변화를 보이지 않는다고 보고되었다. 제대혈에서의 증가된 SOD 활성도는 증가된 XO 활성도와 superoxide radical의 보상기전이며 이는 이전에 몇몇 연구에서 증명된 바이다.<sup>18</sup> 그러나 glutathione peroxidase (GSH-Px) 활성도는 제대혈에서 감소되어 있으며 catalase 활성도는 임신성 당뇨의 모든 검체에서 감소된다고 한다.<sup>23</sup> 감소된 GSH-Px와 catalase 활성도가 증가된 XO와 superoxide와 더불어서 과산화물과 지질 분해를 증가시킨다. 이와 유사하게 감소된 glutathione peroxidase와 catalase 활성도로 인해 감소된 항산화능은 산화 부전의 또 다른 지표이다.<sup>20,24,25</sup> 당뇨 환자에서는 여러 가지 인자로 인해 염증 반응이 증가하며 미세혈류의 비정상적인 순환으로 인해 혈관의 다양한 합병증으로 인해 사망에 이르게 된다는 다양한 보고가 있으며, 이에 여러

인자를 일찍 발견하고, 그에 따른 예방을 하기 위한 다양한 시도가 진행되고 있으며 임신중 산모 및 신생아의 예후를 예측하기 위한 다양한 시도들이 진행 중이나 아직 그 성과는 미미하다.<sup>26</sup>

임신성 당뇨는 몇몇 대사의 변화로 인한 결과로 인해 일생동안 지속되는 질환을 야기할 수 있고 산전의 이환율과 사망률과 연관이 있으므로 중요하다. 산화적 스트레스의 수준은 질병의 경과와 합병증의 정도를 바꿀 수 있다. 결과적으로 증가된 산화 부담과 감소된 항산화능은 임신성 당뇨에서 산화 스트레스를 야기하고 산화 반응을 가속화시킬 수 있다.

본 연구에서는 정상, 임신성 당뇨 및 조절되고 있는 현성 당뇨 임부의 정맥 혈장에서 각각 측정된 지질과산화도에서 임신성 당뇨 임부의 기본 정맥혈장내 지질과산화도가 높아 자간전증과 같은 산화적 스트레스가 특징인 질환이 더 발생할 수 있으며, 잘 치료 중인 현성 당뇨 임부는 상대적으로 위험성이 낮을 수 있음을 알 수 있었다. 또한 이 결과로 임신중 흔하게 생길 수 있는 여러 문제들과 모체, 태아 합병증을 일으킬 수 있는 임신성 당뇨인 산모에서 항산화의 효과에 대해 더 많은 연구가 필요하다는 것을 알려주며, 임신중 발견된 당뇨 환자에서의 치료가 더욱 적극적으로 시행되어야 한다는 것을 알 수 있었다. 또한 실험관내에서 Moxalactam 부치 후 측정된 단백질 산화적 변화도는 정상, 임신성 당뇨 및 치료 중인 현성당뇨 임부의 정맥혈장내에서 증가하는 경향이 있었다. 추후 추가적인 연구가 필요하겠지만 임부에게 moxalactam을 사용하는데 신중하게 선택되어야 할 것으로 사료된다.

## 감사의 글

이 논문은 전남대학교병원 임상의학연구소 학술연구비 [과제번호: CRI 10018-1]에 의하여 연구되었음.

## 참고문헌

1. Merzger BE, Coustan DP. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes

- Care 1998; 21 Suppl 2:B1-167.
2. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 903-16.
3. Harris MI. Gestational diabetes may represent discovery of preexisting glucose intolerance. *Diabetes Care* 1988; 11: 402-11.
4. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B9-13.
5. Kuhn DC, Crawford MA, Stuart MJ, Botti JJ, Demers LM. Alterations in transfer and lipid distribution of arachidonic acid in placentas of diabetic pregnancies. *Diabetes* 1990; 39: 914-8.
6. Marklund SL. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 7634-8.
7. Simona DM, Zhao-Zhong C, Kenneth M. Oxidative stress and diabetes. Online Google 2011.
8. Yeon MJ, Cho YK, Lee S, Song TJ, Ko JK, Lee CM. Study for umbilical cord plasma leptin in gestational diabetes and normal pregnancy. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 49: 284-93.
9. Carone D, Loverro G, Greco P, Capuano F, Selvaggi L. Lipid peroxidation products and antioxidant enzymes in red blood cells during normal and diabetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 51: 103-9.
10. Forsberg H, Borg LA, Cagliero E, Eriksson UJ. Altered levels of scavenging enzymes in embryos subjected to a diabetic environment. *Free Radic Res* 1996; 24: 451-9.
11. Stadtman ER. Oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins by radiolysis and by metal-catalyzed reactions. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 797-821.
12. Schonbaum GR, Chance B. Catalase. In: Boyer, ed. *The Enzymes*. 1976: 363-408.
13. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-8.
14. Kalousova M, Fialova L, Skrha J, Zima T, Soukupova J, Malbohan IM, et al. Oxidative stress, inflammation and autoimmune reaction in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Prague Med Rep* 2004; 105: 21-8.
15. Peuchant E, Brun JL, Rigalleau V, Dubourg L, Thomas MJ, Daniel JY, et al. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clin Biochem* 2004; 37: 293-8.
16. Kharb S. Lipid peroxidation in pregnancy with preeclampsia and diabetes. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: 113-6.
17. Kamath U, Rao G, Raghothama C, Rai L, Rao P. Erythrocyte indicators of oxidative stress in gestational diabetes. *Acta Paediatr* 1998; 87: 676-9.
18. Coughlan MT, Vervaaert PP, Permezel M, Georgiou HM, Rice GE. Altered placental oxidative stress status in gestational diabetes mellitus. *Placenta* 2004; 25: 78-84.
19. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405-12.
20. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17: 171-80.
21. Hauguel-de Mouzon S, Shafir E. Carbohydrate and fat metabolism and related hormonal regulation in normal and diabetic placenta. *Placenta* 2001; 22: 619-27.
22. Biri A, Onan A, Devrim E, Babacan F, Kavutcu M, Durak I. Oxidant status in maternal and cord plasma and placental tissue in gestational diabetes. *Placenta* 2006; 27: 327-32.
23. Rajdl D, Racek J, Steinerova A, Novotny Z, Stozicky F, Trefil L, et al. Markers of oxidative stress in diabetic mothers and their infants during delivery. *Physiol Res* 2005; 54: 429-36.
24. Gillery P, Monboisse JC, Maquart FX, Borel JP. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabete Metab* 1988; 14: 25-30.
25. Hunt JV, Smith CC, Wolff SP. Autooxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes* 1990; 39: 1420-4.
26. Devaraj S, Cheung AT, Jialal I, Griffen SC, Nguyen D, Glaser N, et al. Evidence of increased inflammation and microcirculatory abnormalities in patients with type 1 diabetes and their role in microvascular complications. *Diabetes* 2007; 56: 2790-6.

---

「국문초록」

**목적:** 정상, 임신성 당뇨 및 치료 중인 현성당뇨 임부의 정맥혈장내 기본적 및 항생제 부치 후 지질과산화도와 단백질산화도의 차이를 비교하고 지질과산화와 단백질산화가 이들 질환의 병태생리에 어떤 역할을 하는지 규명하고자 하였다.

**연구방법:** 임신 25주 이상 37주 미만의 정상 15명, 임신성 당뇨 15명, insulin으로 치료 중인 현성 당뇨 임부 15명으로 부터 팔오금 중간정맥혈을 채취하고 원심분리 후 혈장을 얻었다. Thiobarbituric acid 반응을 이용하여 지질과산화물 농도를 측정하였고, 2,4-Dinitrophenylhydrazine 방법을 이용하여 단백질의 carbonyl기 함량을 측정하였다. 정맥혈장 0.8 mL에 1 mM ampicillin, cefazolin, moxalactam, cefodizime 각 0.2 mL를 5시간 동안 부치시킨 후 생성되는 지질과산화물과 단백질의 carbonyl기 함량을 측정하였다.

**결과:** 기본적 정맥혈장내 지질과산화도는 임신성 당뇨군에서 정상과 치료 중인 현성당뇨 임부군보다 유의 있게 높았다 ( $P<0.01$ ), ( $P<0.05$ ). Ampicillin, cefazolin, moxalactam, cefodizime 부치 후 정상, 임신성 당뇨 및 치료 중인 현성당뇨 임부의 정맥혈장내 지질과산화도의 유의 있는 변화는 없었다. 정상, 임신성 당뇨 및 치료 중인 현성당뇨 임부의 정맥혈장내 기본적 단백질산화도는 서로 간에 유의 차가 없었다. Ampicillin, cefazolin, cefodizime 부치 후 정상, 임신성 당뇨 및 치료 중인 현성당뇨 임부의 정맥혈장내 단백질산화도의 유의 있는 변화는 없었다. Moxalactam 부치 후 정상, 임신성 당뇨 및 치료 중인 현성당뇨 임부의 정맥혈장내 단백질산화도의 유의 있게 높았다 ( $P<0.05$ ), ( $P<0.05$ ), ( $P<0.05$ ).

**결론:** 임신성 당뇨 임부의 기본 정맥혈장내 지질과산화도가 높아 자간전증과 같은 산화적 스트레스가 특징인 질환이 더 발생할 수 있으며, 잘 치료 중인 현성 당뇨 임부는 상대적으로 위험성이 낮을 것으로 사료된다. Moxalactam에 의한 단백질 산화적 변화도는 정상, 임신성 당뇨 및 치료 중인 현성당뇨 임부의 정맥혈장내에서 증가하는 경향이 있었다.

**중심 단어:** 임신성 당뇨, 현성 당뇨 임부, 항생제, 정맥혈장, 지질과산화도, 단백질산화도

---