

Corticosteroid가 Streptozotocin 유발 당뇨 흰쥐와 태자에 미치는 영향

정기화* · 정춘식 · 주경미

덕성여자대학교 약학대학

The Effect of Corticosteroid on the Diabetic-Pregnant Rats and Their Fetuses

Ki Hwa JUNG*, Choon Sik JEONG and Kyung Mi JOO

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

(Received July 30, 1997; accepted September 29, 1997)

Abstract—The effect of corticosteroid on the diabetic pregnant rats and their fetuses was investigated. Streptozotocin (STZ) was injected into the pregnant rats on the fifth day of pregnancy. Dexamethasone (DXM) was injected into the pregnant rats on the 17th, 18th, 19th and 20th days of pregnancy. In prenatal rats, the body weight, an abortion rate, number of fetus, the ratio of lecithin/sphingomyelin (L/S) and the levels of blood glucose and phosphatidylglycerol (PG) were determined. In the postnatal rats, the body weight, the levels of blood glucose, fetal number, stillbirth rate, an organ weight and the levels of hepatic glycogen, protein and triglyceride were determined. The body weight of fetuses was lower in the DXM group and higher in the STZ group than the those of control group. Blood glucose of fetuses produced hypoglycemia in the STZ group compared with the control group. A significant increase in the abortion and stillbirth rates was observed in STZ group. The levels of glycogen, protein and triglyceride in fetus liver and the weight of pancreas were significantly increased in the STZ and STZ+DXM groups compared with the control group. The L/S ratio and the level of PG in the amniotic fluid were significantly decreased in STZ group compared with the control group, whereas those of the STZ+DXM group were similar to the control group. It has been observed that corticosteroid administration on the STZ-induced diabetic rats during final stage of pregnancy can prevent the respiratory depression syndrome of neonatal rats.

Keywords □ pregnancy, fetus, dexamethasone, streptozotocin-induced diabetes, L/S ratio

당뇨병은 인슐린 기능의 결핍 혹은 인슐린에 대해 저항성을 일으키는 여러 가지 원인으로 발생하는 대사 장애로서 최근 발병율이 크게 증가하는 성인병인 동시에 전 연령층에 발병할 수 있는 질환으로 임신과 연관될 경우 모체 및 태자에게 심각한 영향을 미칠 수 있다.

특히 모체의 당뇨병은 신생아 호흡부전증후군의 중요한 소인의 하나이며 이러한 산모에서 출생한 신생아의 호흡부전의 발생 빈도는 약 40%에 이르러 정상 경우보다 6배나 높다(Dluholucky 등, 1976; Gabbe 등, 1977).

신생아 호흡부전증후군은 신생아에서 발생하는 흔하고 치명적인 합병증으로 태자의 폐 성숙이 지연되어 폐포를 안정화시키는 표면활성 물질이 결여되어 생기는 것으로 알려져 있다(Ballard와 Ballare, 1974).

폐의 표면활성 물질은 지질과 소량의 단백으로 이루어져

있는 복합 물질로서 폐포 표면에 흡착되어 표면장력을 감소시켜 폐포의 안정도를 유지시키는 역할을 한다(김용훈 등, 1984; 김중일 등, 1981). 이 물질의 대부분은 인지질(phospholipid)이며 그 주성분은 phosphatidylcholine(lecithin)으로 임신 말기에 그 양이 현저히 증가한다. 최근에 이르러 호흡부전증후군이 있는 신생아의 양수 내 인지질은 주로 태자 폐에서 유래된다는 사실에 입각하여 양수내 lecithin(L)과 sphingomyelin(S)의 비 측정이 태자의 폐 성숙 정도를 알기 위한 검사로 많이 이용되고 있다(Boutwell과 Goldman, 1979; Capsi 등, 1976). 정상 임신에서 L/S 비는 임신 기간과 밀접한 관련이 있어 임신 35주전까지는 거의 같은 비로 나타나다가 그 이후부터 lecithin의 양이 현저히 증가하여 L/S 비가 2.0을 상회하게 된다(Whitfield 등, 1973; Gluck과 Klulvich, 1973). 또한 양수 내 소량 존재하는 인지질인 phosphatidyl glycerol(PG)은 표면활성 물질의 중요 안정제이므로 폐 성숙도를 알기 위해서 L/S 비가 2.0이상이라

* To whom correspondence should be addressed.

도 PG가 결여되어 있으면 호흡부전증후군의 위험이 있다고 한다(Cruz 등, 1976; Dahlenburg 등, 1977; Donald 등, 1973).

일반적으로 당뇨병 모체의 양수내 L/S 비는 낮으며 따라서 당뇨병 모체에서 출생한 신생아는 폐 성숙이 지연되고 호흡부전증후군이 생기는 것으로 알려져 있다(Bourbon, 1982; Beaulieu와 Clavert, 1985).

포유동물의 태자의 성장과 발달은 유전적 소인, 영양 상태 및 호르몬 등의 여러 요인에 의하여 영향을 받게 되는데, 동물의 경우 태자의 간에서 분비되는 부신피질 호르몬은 폐, 뇌, 부신 및 간 등의 성숙과 분화에 영향을 주며 여러 종류의 효소 활성을 유도한다(Hopgood 등, 1981; Jost와 Picon, 1970). 특히 흰쥐나 사람의 임신 기간 중 모체에 dexamethasone(DXM)을 투여하면 태자의 지질 대사에 영향을 주어 lecithin의 생성을 증가시킴으로써 폐의 성숙을 촉진한다고 한다(Klepac, 1982; Milkovic 등, 1973). 또한 인슐린이 DXM에 의한 lecithin합성의 촉진을 억제하므로 인슐린 농도가 높은 당뇨병 모체의 태자는 lecithin합성이 감소된다.

DXM의 당뇨병 모체와 태자에 대한 연구는 대부분 동물 실험에서 폐의 표면활성 물질과 폐포 기능에 국한되어 있으며 당뇨병 모체와 그 태자 발생에 대한 연구는 드물다.

본 연구실에서는 이미 당뇨병이 유발된 흰쥐에 Taheebo의 추출물을 투여하여 혈당강하 효과를 입증해 왔다(Jeong과 Jung, 1996). 이러한 효과가 임신한 당뇨 모체에 미치는 영향을 연구하는 과정에서 신생아 호흡부전증으로 인한 태자 사망이 문제시되었고 이를 예방할 수 있는 방법으로 부신피질 호르몬의 투여를 고려하게 되었다.

이에 따라 부신피질 호르몬을 투여하였을 때 모체 및 태자에게 가져올 수 있는 변화들을 연구하였고 이러한 결과가 신생아 호흡부전증의 예방 및 다른 목적으로 임신 모체에 투여할 때도 참고가 될 것으로 생각된다.

본 실험에서는 임신한 흰쥐에 streptozotocin(STZ)으로 당뇨병을 유발시킨 후 임신 말기에 DXM을 투여했을 때 모체의 당뇨병과 신생아 호흡부전증후군 사이의 관계 및 태자에게 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

STZ, citric acid 및 bovine serum albumin은 Sigma chemical Co.의 제품을 사용하였고, DXM은 동화약품의 dexamethasone sodium phosphate(덱산주사액)를 사용하였다. Anthrone, KOH, copper sulfate, $\text{NaKC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 및 NaOH 등의 시약은 시판 특급 시약을 사용하였다.

기기는 Electrode pH meter(HANNA instruments 8520),

UV/visible spectrophotometer(Hewlett Packard 8452A Diode-Array), centrifuge(*phi* international ALC 4218), shaking water bath(Masuda M-305), micropipette(Gilson Co.), dispenser(Wieteg Co.), vortex(Velp Scientica), hot plate 및 stirrer(Whatman Co.)를 사용하였다.

실험동물

체중 200 g 내외의 Sprague-Dawley계 성숙한 수컷과 암컷 흰쥐를 실내 온도 $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 실내 습도 $60 \pm 5\%$ 에서 물과 고형사료(삼양사)를 공급하면서 1주일간 환경에 적응시켰다. 250 g 내외가 되었을 때 교미시켜 임신이 된 모체와 여기에서 얻은 태자를 실험에 사용하였다.

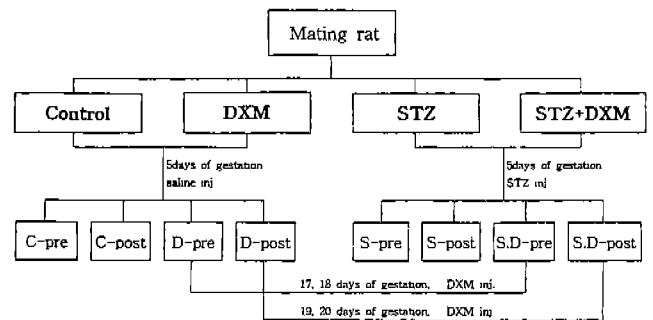
임신 및 당뇨 유발

일주일간 적응시킨 암컷 흰쥐 1마리당 수컷 흰쥐 1마리를 하룻밤 교미시킨 후 그 다음날을 임신 제1일로 정하였다. 실험군을 정상군, DXM군, STZ군 및 STZ+DXM군으로 나누고 각 군을 다시 태자군과 신생아군으로 분류하였다(Scheme 1).

임신 5일째 되는 날 STZ를 투여하여 당뇨를 유발시켰는데 STZ군과 STZ+DXM군은 실험동물을 16시간 절식시킨 후 STZ를 주사 직전에 0.01 M citrate buffer(pH 4.5)에 50 mg/2 ml 농도로 용해시켜 2 ml/kg BW 용량으로 꼬리정맥에 주사하였다. 주사한 지 24시간 후 흰쥐 꼬리정맥에서 채혈하고 혈당 측정기로 혈당을 측정하여 300 mg/dl 이상인 동물을 당뇨병이 유발된 것으로 판정하였다.

DXM 투여

DXM군과 STZ+DXM군의 태자군은 임신 17과 18일째 되는 날에, 신생아군은 임신 19와 20일째 되는 날에 각각 DXM을 1일 1회, 오전 10시 경 $10 \mu\text{g/g}$ BW를 복강주사하였다.



prenatal group : cesarian section at 19 days of gestation
 postnatal group : vaginal delivery at 21~22 days of gestation

Scheme 1. The procedure of experiment. DXM: dexamethasone, STZ: streptozotocin, C-pre: control-prenatal group, C-post: control-postnatal group, D-pre: dexamethasone-prenatal group, D-post: dexamethasone-postnatal group, S-pre: STZ-prenatal group, S-post: STZ-postnatal group, S.D-pre: STZ+DXM-prenatal group, S.D-post: STZ+DXM-postnatal group.

태자군의 제왕절개와 분석

양수검사

임신 19일째 각 군의 태자군에 제왕절개를 시행하여 양수를 채취하였다. 양수내 인지질의 생화학적 검사를 위해 채취한 양수를 -70℃에 냉동시켜 두었다가 high performance thin layer chromatography(HPTLC)법으로 시행하였다. 양수를 TLC plate에 전개(전개용액, chloroform : methanol : acetic acid : water=62 : 25 : 8 : 4)시킨 후 2'7'-dichlorofluorescein으로 발색시킨 후 Densitometer를 이용하여 L/S 비를 측정하고 PG의 존재를 확인하였다(Amadeo 등, 1987).

체중 및 혈당 측정

모체의 체중은 임신 1일째부터 5일 간격으로 측정을 하였고, 혈당은 STZ 주사를 하고 24시간 후와 제왕절개 직전 꼬리정맥에서 채혈한 후 혈당 측정기로 측정하였다. 그리고 제왕절개하여 얻은 태자의 체중을 측정하고 꼬리 끝을 잘라 모체와 같은 방법으로 태자의 혈당을 측정하였다.

태자 수 및 유산율 측정

제왕절개를 시행하여 태자의 사망 유무를 확인하고 태자의 수와 유산율을 계산하였다.

신생아군의 분석

체중 및 혈당 측정

모체 체중은 임신 1일째부터 출산일까지 5일 간격으로 측정하였고, 모체 혈당은 STZ 주사를 하고 24시간 후와 출산일 아침에 태자군과 같은 방법으로 측정하였다. 신생아의 체중과 혈당은 출생 후 2일째 되는 날 같은 방법으로 측정하였다.

신생아 수 및 사산율

신생아 수와 사산된 수를 확인하여 사산율을 계산하였다.

신생아의 장기 무게 측정

출산 후 2일째 되는 날에 각 군 신생아의 간, 췌장 및 신장을 적출하여 무게를 측정하였다.

간의 glycogen 함량 측정

Glycogen은 시료 0.2 g을 1 ml의 KOH(30%)에 넣고 100℃에서 20분간 가열하였다. 원심분리시켜서 상정액은 버리고 침전물을 적정 비율로 녹여 1 ml 취한 후 발색제로 anthrone 0.2 ml를 넣고 100℃에서 10분간 가열한 후 냉수에 식혀 620 nm에서 흡광도를 측정하여 표준 포도당액과 비교하여 정량하였다(Hassid와 Ahraham, 1957).

간의 단백질 함량 측정

간 0.2 g을 0.02 M phosphate(pH 7) 5 ml에 넣고 homogenizer로 마쇄시켰다. 이중 0.5 ml만을 취하여 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 와 $\text{NaKC}_2\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 용액을 10% NaOH와 섞어 희석하여 만든 biuret시약과 반응시켰다. 표준액으로는 bovine serum albumin을 사용하였다(Gornall 등, 1949).

간의 중성지방 함량 측정

간 0.2 g을 5 ml의 phosphate buffer(pH 7)와 함께 homo-

genizer로 마쇄하여 Trinder법으로 정량하였다(Giegel 등, 1975).

통계 분석

모든 실험결과는 평균치 및 표준편차를 계산하였고, 실험군간의 유의성 검증은 student's t-test를 사용하여 p값이 5%미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

모체에 미치는 영향

체중의 변화

임신한 흰쥐의 체중 변화는 태자군에서 정상군은 임신 1일째 249.6 g에서 임신 19일째 283.8 g으로, DXM군은 253.8 g에서 290.2 g으로 꾸준한 증가를 보인 반면, STZ군은 254.1 g에서 250.5 g으로, STZ+DXM군은 254.8 g에서 248.5 g을 보여 임신 초기와 거의 같은 수준이거나 약간 감소되는 경향을 나타냈다(Fig. 1).

신생아군에서도 정상군은 임신 1일째 252.7 g에서 임신 21일째 292.3 g으로, DXM군은 250.4 g에서 300.4 g으로 꾸준한 증가를 보인 반면, STZ군은 257.1 g에서 250.6 g으로, STZ+DXM군은 256.1 g에서 249.5 g으로 모두 임신 초기보다 감소되는 경향을 나타냈다(Fig. 2).

혈당의 변화

임신 흰쥐의 혈당 변화는 태자군에서 정상군은 임신 1일째 97.4 mg/dl에서 임신 19일째 105.8 mg/dl로, DXM군은 102.4 mg/dl에서 104.8 mg/dl로 정상 혈당을 유지하였고, STZ군은 522.1 mg/dl에서 497.0 mg/dl로, STZ+DXM군은 545.3 mg/dl에서 547.3 mg/dl로 임신 기간 고혈당을 유지하였다.

신생아군에서 정상군은 102.5 mg/dl에서 108.4 mg/dl로,

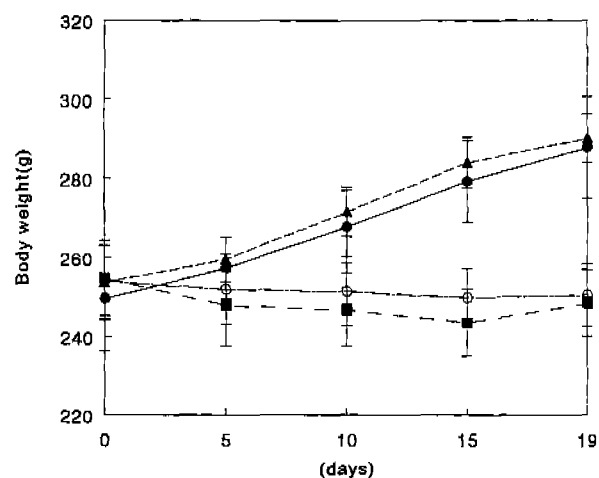


Fig. 1. The changes of maternal body weight in prenatal groups. DXM: dexamethasone, STZ: streptozotocin. —●— Control, —▲— DXM, —○— STZ, —■— STZ+DXM.

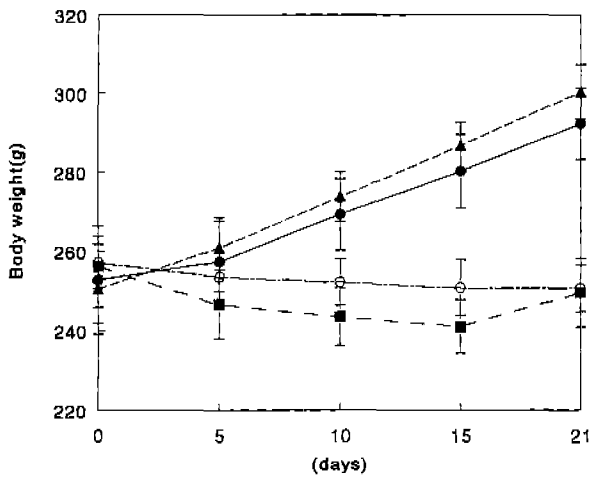


Fig. 2. The changes of maternal body weight in prenatal groups. DXM: dexamethasone, STZ: streptozotocin. —●— Control, —▲— DXM, —○— STZ, —■— STZ+DXM.

DXM군은 104.0 mg/dl에서 106.1 mg/dl로 정상 혈당을 유지하였고, STZ군은 484.1 mg/dl에서 476.3 mg/dl로, STZ+DXM군은 494.4 mg/dl에서 496.8 mg/dl로 고혈당을 유지하였다(Table I).

태자에 미치는 영향

체중 및 혈당

태자의 체중은 정상군의 태자의 3.36 g과 신생아의 7.19 g에 비해 DXM군과 STZ+DXM군에서는 체중이 약간 감소하였고, STZ군에서는 각각 3.96 g과 7.37 g으로서 유의성 있는 증가를 나타냈다(Table II).

태자의 혈당은 정상군의 태자 89.4 mg/dl과 신생아 70.7 mg/dl과 비교하여 DXM군에서 각각 87.6 mg/dl과 74.0 mg/dl로서 정상이었다. STZ군에서 각각 54.4 mg/dl과 57.9 mg/dl이었고, STZ+DXM군에서는 각각 52.2 mg/dl과 53.6 mg/dl로서 정상군의 혈당에 비해 유의성 있는 저혈당을 나타냈다(Table III).

태자 수와 유산율 및 사산율

태자의 각 군을 출산 2일 전인 임신 19일째에 제왕절개 하여 정상군, DXM군, STZ군 및 STZ+DXM군에서 각각 68, 57, 30 및 31마리의 태자를 얻었다. 그 중 4마리, 5마리,

Table II. The changes of body weight in prenatal and postnatal groups

Treatment	prenatal BW (g)	postnatal BW (g)
Control	3.36±0.23	7.19±0.50
DXM	3.31±0.24	7.09±0.43
STZ	3.96±0.37*	7.37±0.38*
STZ+DXM	3.30±0.24	6.91±0.58

The values are expressed as mean±S.D. (prenatal n=30-68, postnatal n=22-49). *Significantly different from control group at p<0.05. DXM: dexamethasone, STZ: streptozotocin.

Table III. The changes of blood glucose in prenatal and postnatal groups

Treatment	prenatal blood glucose (mg/dl)	postnatal blood glucose (mg/dl)
Control	89.4±12.7	70.7±9.8
DXM	87.6±12.8	74.0±8.7
STZ	54.4±6.8**	57.9±7.5*
STZ+DXM	52.2±6.3**	53.6±5.6*

The values are expressed as mean±S.D. (n=10). *Significantly different from control group at p<0.01. **Significantly different from control group at p<0.001. DXM: dexamethasone, STZ: streptozotocin.

Table IV. Rate of pregnancy, number of fetuses and abortion rate in prenatal groups

Treatment	No. of fetuses	Abortion rate (%)
Control	11.3±1.4	5.9
DXM	11.4±2.1	8.8
STZ	7.5±1.9*	23.3**
STZ+DXM	7.8±1.0*	19.4**

The values are expressed as mean±S.D. (n=8). *Significantly different from control group at P<0.05. **Significantly different from control group at P<0.01. DXM: dexamethasone, STZ: streptozotocin.

7마리 및 6마리가 유산되어 유산율은 각각 5.9%, 8.8%, 23.3% 및 19.4%였다(Table IV).

신생아의 각 군으로부터 정상 분만으로 얻은 신생아는 정상군, DXM군, STZ군 및 STZ+DXM군에서 각각 46, 49, 22 및 29마리였다. 그 중 2마리, 1마리, 8마리 및 8마리가 사산되어 사산율은 4.3%, 2.1%, 36.4% 및 27.6%였다

Table I. The changes of maternal blood glucose in prenatal and postnatal groups

Treatment	Initial blood glucose (mg/dl)		Final blood glucose (mg/dl)	
	prenatal	postnatal	prenatal	postnatal
Control	97.4±16.9	102.5±13.4	105.8±11.9	108.4±9.6
DXM	102.4±11.5	104.0±13.9	104.8±11.0	106.1±8.8
STZ	522.1±56.5*	484.1±58.9*	497.0±18.6*	477.3±63.6*
STZ+DXM	545.3±41.8*	494.4±67.0*	547.3±43.2*	496.8±52.4*

The values are expressed as mean±S.D. (n=4-6). *Significantly different from control group at P<0.01. DXM: dexamethasone, STZ: streptozotocin.

Table V. Rate of pregnancy, number of fetuses and stillbirth rate in postnatal groups

Treatment	No. of fetuses	Stillbirth rate (%)
Control	11.5±2.1	4.3
DXM	9.8±1.8	2.1
STZ	5.5±1.3*	36.4**
STZ+DXM	5.8±2.6*	27.6**

The values are expressed as mean±S.D. (n=8). *Significantly different from control group at P<0.05. **Significantly different from control group at P<0.01. DXM: dexamethasone, STZ: streptozotocin.

(Table V).

양수의 L/S 비와 PG 존재 확인

임신 19일째 된 모체의 양수 내 L/S 비는 정상군이 2.02로서 정상 수치 2.0에 가까웠으며 DXM군은 2.12로 유의성있는 증가를, STZ군은 1.53으로 유의성있는 감소를 나타냈다.

또한 양수 내 PG는 STZ군에서만 미약할 뿐 모든 군에서 뚜렷하게 존재하였다. 당뇨병 유발 후 감소된 L/S 비가 DXM 투여로 정상군과 거의 같은 수준으로 변화됨을 보여 주었다(Table VI).

장기의 무게에 미치는 영향

출생 후 2일째인 STZ군과 STZ+DXM 군은 정상군과 DXM군에 비해 신생아의 체장 및 신장의 무게가 유의성 있는 증가를 보였고, 간의 무게는 유의성있는 감소를 보였다(Table VII).

간의 glycogen, 단백질 및 중성지방에 미치는 영향

출생 후 2일째인 신생아 간 조직의 glycogen, 단백질의 함

Table VI. L/S ratio and PG in amniotic fluid of prenatal groups

Treatment	L/S ratio	PG (positive %)
Control	2.02±0.08	80
DXM	2.12±0.26*	100
STZ	1.53±0.05**	75
STZ+DXM	1.80±0.08*	100

The values are expressed as mean±S.D. (n=4~6). *Significantly different from control group at P<0.05. **Significantly different from control group at P<0.01. L/S ratio: lecithin/sphingomyelin ratio, PG: phosphatidylglycerol. DXM: dexamethasone, STZ: streptozotocin.

Table VII. The changes of organ weight in postnatal groups

Treatment	Liver (g)	Pancreas (g)	Kidney (g)
Control	0.312±0.031	0.028±0.002	0.086±0.004
DXM	0.325±0.035	0.028±0.002	0.084±0.005
STZ	0.268±0.013*	0.033±0.002*	0.104±0.011*
STZ+DXM	0.265±0.013*	0.033±0.003*	0.103±0.008*

The values are expressed as mean±S.D. (n=22-49). *Significantly different from control group at P<0.001. DXM: dexamethasone, STZ: streptozotocin.

Table VIII. The changes of liver glycogen, protein and triglyceride levels in postnatal groups

Treatment	Glycogen (μg/g)	Protein (mg/g)	TG (μg/g)
Control	1317.0±29.8	57.6±8.9	3935.9±719.4
DXM	1780.0±86.4	59.0±3.9	4035.7±154.4
STZ	2324.3±137.1**	73.5±2.0*	4728.4±891.1
STZ+DXM	2437.2±47.3**	76.8±4.9*	4959.0±172.5

The values are mean±S.D. (n=10). *Significantly different from control group at P<0.05. **Significantly different from control group at P<0.01. DXM: dexamethasone, STZ: streptozotocin.

량은 정상군에 비해 STZ군과 STZ+DXM 군에서 유의성있는 증가를 보였고, 중성지방 함량은 정상군에 비해 증가하였으나 유의적인 차이는 보이지 않았다(Table VIII).

고 찰

부신피질 호르몬을 양의 태자에 주입하고 조기 분만하였을 때 이들의 일부에서 생존이 가능하고 폐가 부분적으로 확장되어 있는 소견을 보고 부신피질 호르몬이 폐 성숙을 촉진시킨다고 주장한 이래 여러 연구가 시도되어 왔다 (Liggins, 1969). 부신피질 호르몬이 폐 표면활성 물질을 증가시켜 미숙 태자의 생존을 유지시키고(Usher 등, 1971; Hallman 등, 1975) 임신 후반기에 부신피질 호르몬을 투여하면 폐의 주된 표면활성 물질인 lecithin 합성이 증가되어 호흡부전증후군을 예방할 수 있다고 보고되었다(Polishuk 등, 1973; Hallman 등, 1974).

본 실험에서 STZ으로 당뇨병을 유발시키고 DXM을 투여했을 때 태자의 유산율과 사산율이 감소된 것으로 보아 DXM의 호흡부전 예방 효과를 입증할 수 있다. DXM은 태자의 성장을 저하시킬 수 있으며 이는 혈중 insulin-like growth factor I의 농도의 감소(Moiser 등, 1987)와 핵산과 단백질의 합성 감소(Klepac, 1982; Klepac, 1983)에 의한 것으로 보인다.

당뇨병 모체의 L/S 비가 감소되었다가 DXM 투여로 정상으로 회복된 것은 당뇨병 유발군 태자의 혈중 인슐린 농도가 증가되어 glucocorticoid와의 길항작용으로 lecithin이 감소되었다가 임신 말기의 DXM 투여로 다시 증가한 것으로 보여진다.

일반적으로 태자의 폐 성숙 정도를 예견하기 위해 측정된 L/S 비가 2.0 이상일 때 호흡부전증후군이 거의 없다는 보고(Farrel과 Hamosh, 1978; King, 1974)에 의하면 DXM 투여로 L/S 비와 PG의 positive %에서 정상군과 같은 수준을 보인 본 실험의 결과는 DXM 투여가 유용함을 입증하는 것이다. 한편 PG는 폐 표면활성 물질의 5~10%를 차지하고 있으며(King, 1982) 표면활성의 작용은 있지만 그 기

전은 명확하지 않다. 근래에 와서 PG의 역할에 대한 관심이 증대되어 L/S 비가 2.0 이상으로 성숙되어 있는 경우에도 PG가 결여되어 있으면 호흡부전증후군의 위험성이 있다고 경고하고 있다(Cunningham 등, 1978; Smith 등, 1975)

한편 정상적인 환취의 경우 임신한 지 17일째 태자 간 조직 내 당의 축적이 급속히 증가하기 시작하여 출생 직전에 최고에 이르는데 임신 16일째에 임신 모체에 DXM을 투여하면 대조군에 비하여 당의 함량이 약 10배 정도로 증가하는 것(Tye와 Burton, 1980; Hubbel 등, 1965)으로 보고되었으나 본 실험의 결과는 정상군보다 DXM군에서 1.5배 정도 증가하였다. DXM이 간 조직 내 당의 축적을 가속화시키는 기전은 현재까지의 연구 결과에 의하면 DXM이 glycogen synthetase 및 glycogen syntase phosphatase의 활성을 증가시키기 때문으로 알려져 있으며 또한 정상적인 임신의 말기에 태자의 혈중 glucocorticoid 농도가 증가함으로써 간 조직 내 당의 함량이 급격히 증가하고 동시에 증가된 glucocorticoid에 의한 위의 효소들이 활성화되어지기 때문인 것으로 알려지고 있다(Vanstapel 등, 1980; Klepac, 1985). 단백과 중성지방 함량의 증가는 축적된 당의 전환과 DXM의 직접적인 영향인 것으로 생각되고 있다.

이와 같이 당뇨병 모체의 산전에 DXM을 투여함은 이용해 불만하나 고혈당상태에 있는 모체와 태자에 미칠 수 있는 다른 영향, 즉 신생아 호흡부전증후군을 예방하기 위해 당뇨 모체에 투여한 DXM이 태자에 미친 일련의 영향들이 태자가 성장하면서 어떠한 변화로 지속되는지에 대한 추가적인 연구는 흥미로운 과제가 될 것이다.

감사의 말씀

본 연구는 1997년도 덕성여자대학교 약학연구소 및 97년도 과기처 선도시술개발 과제 연구비의 지원에 의해 수행된 것으로 연구비 지원에 감사드립니다.

참고문헌

- 김용훈, 이광길, 최인준. (1984). 백서의 실험적 당뇨병이 태자 폐 성숙에 미치는 형태학적 변화에 관한 연구. 연세의대는 문집 **17**, 24.
- 김종일, 박찬일, 최인준, 이유복. (1981). Dexamethasone이 백서태자 폐성숙에 미치는 영향에 관한 형태학적 및 형태계측학적 연구. 연세의대는문집 **14**, 252-265.
- Amadeo, J. T. and Law Rence, A. K. (1987). Method in clinical chemistry. The C. V. Mosby Company. pp 473-486.
- Ballard, P. L. and Ballare, R. A. (1974). Cytoplasmic receptor for glucocorticoids in lung of the human fetus and neonates. *J. Clin. Invest.* **53**, 477.
- Beaulieu, J. F. and Clavert, R. (1985). Influences of dexamethasone on the maturation of fetal mouse intestinal mucosa in organ culture. *Comp. Biochem. Physiol.* **82**, 91-95.
- Bourbon, J. R., Rieutort, M., Engle, M. J. and Farrell, P. M. (1982). Utilization of glycogen for phospholipid synthesis. *Biochem. Biophys. Acta.* **712**, 382-389.
- Boutwell, W. C. and Goldman, A. S. (1979). Depressed biochemical lung maturation and steroid uptake in an animal model of infant of diabetic mother(IDM) (Abstract) *Pediatr. Res.* **13**, 355.
- Capsi, E., Schreiver, P., Weinraub, Z., Reif, R., Levi, I. and Mundel, G. (1976). Prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants by antepartum glucocorticoid therapy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* **83**, 187.
- Cruz, A. C., Buhi, W. C., Birk, S. A. and Spellacy, W. N. (1976). Respiratory distress syndrome with mature lecithin/sphingomyelin ratios: Diabetes mellitus and low Apgar scores. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **126**, 78.
- Cunningham, M. D., Desai, N. S., Thompson, S. A. and Greene, J. M. (1978). Amniotic fluid phosphatidylglycerol in diabetic pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **131**, 719.
- Dahlenburg, G. W., Martin, F. I. R., Jeffrey, P. E. and Horacek, I. (1977). Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio in pregnancy complicated by diabetes. *Br. J. Obstet. Gynecol.* **84**, 294.
- Dluholucky, S., Babic, J. and Taufer, I. (1976). Reduction of incidence and mortality of respiratory distress syndrome by administration of hydrocortisone to mother. *Arch. Dis. Child.* **51**, 420.
- Donald, I. R., Freeman, R. K., Goebelsmann, U., Chan, W. H. and Nakamura, R. M. (1973). Clinical experience with the amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio. I. Antenatal prediction of pulmonary maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **115**, 547.
- Farrell, P. M. and Hamosh, M. (1978). The biochemistry of fetal lung development. *Clinics. Perinatol.* **5**, 197.
- Gabbe, S. G., Lowensohn, R. I., Mestman, J. H., Freeman, R. K. and Goebelsmann, U. G. (1977). Lecithin/sphingomyelin ratio in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **128**, 757.
- Giegel, J. L., Ham, S. B. and Clema, W. (1975). Serum triglyceride determined colorimetry with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *J. Clin. Chem.* **21**, 1575-1581.
- Gluck, L. and Kulovich, M. V. (1973). Lecithin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **115**, 539.
- Gornall, A. G., Bardawill, C. S. and David, M. M. (1949). Demonstration of serum protein by means of the biuret reaction. *J. Biol. Chem.* **177**, 751-766.
- Hallman, M., Feldman, B. and Gluck, L. (1975). The absence of phosphatidylglycerol in surfactant. *Pediatr. Res.* **9**, 396.
- Hallman, M. and Gluck, L. (1974). Phosphatidylglycerol in lung surfactant: 1. Synthesis in rat lung microsomes. *Biochem. Biophys. Res. Com.* **60**, 1.
- Hassid, W. Z. and Ahraham, X. (1957). Chemical procedures for analysis of polysaccharides. In *Methods in Enzymology* **3**, Academic press, pp 34-50.
- Hopgood, M. F., Clark, M. G. and Ballard, F. J. (1981). Stimulation by glucocorticoids of protein degradation in hepatocyte monolayers. *Biochem. J.* **196**, 33-40.

- Hubbell, J. P. Jr., Drorbaugh, J. E. and Muirhead, D. M. (1965). The newborn infant of the diabetic mother. *Med. Clin. N. Am.* **19**, 1035.
- Jeong, C. S. and Jung K. H. (1996). Hypoglycemic effect of *Tabebuia avellandae* on streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Applied Pharmacology* **4**, 437-442.
- Jost, A. and Picon, K. (1970). Hormonal control of fetal development and metabolism. *Adv. Metab. Disord.* **4**, 123-148.
- King, R. J. (1974). The surfactant system of the lung. *Fed. Proc.* **33**, 2238.
- King, R. J. (1982). Pulmonary surfactant. *J. Appl. Physiol.* **53**, 1.
- Klepac, R. (1982). Influence of dexamethasone on growth and development of rat fetuses: changes in nucleic acid and protein content. *Endocrinologie* **80**, 311-317.
- Klepac, R. (1983). The effects of dexamethasone on nucleic acid synthesis and cell numbers in rat fetuses. *Exp. Clin. Endocrinol.* **81**, 329-335.
- Klepac, R. (1985). Effects of dexamethasone on glycogen deposition in pregnant rats and their fetuses. *Exp. Clin. Endocrinol.* **865**, 305-309.
- Liggins, G. C. (1976). Adrenocortical related maturational events in the fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **126**, 31-41.
- Milkovic, S., Milkovic, K. and Paunovic, J. (1973). The initiation of foetal adrenocorticotrophic activity in the rat. *Endocrinology* **92**, 380-386.
- Mosier, H. D., Spencer, E. M., Dearden, L. C. and Janson, R. A. (1987). The effect of glucocorticoids on plasma insulin-like growth factor I concentration on the rat fetuses. *Pediatr. Res.* **22**, 92-95.
- Polishuk, W. Z., Anteby, S., Bar-On, H. and Stein, Y. (1973). Lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid of diabetic mothers: a warning of respiratory distress in newborn? *Lancet* **1**, 36.
- Smith, B. T., Giroud, C. J. P., Robert, M. and Avery, M. E. (1975). Insulin antagonism of cortisol action on lecithin synthesis by cultured fetal lung cells. *Am. J. Pediatr.* **87**, 953.
- Tye, L. M. and Burton, A. F. (1980). Glycogen deposition in fetal mouse tissues and effect of dexamethasone. *Biol. Neonate.* **38**, 265-269.
- Usher, R. H., Allen, A. C. and McLean, F. H. (1971). Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery, and maternal diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **111**, 826.
- Vanstapel, F., Dopere, F. and Stalmans, W. (1980). The role of glycogen synthase phosphatase in the glucocorticoid-induced deposition of glycogen in foetal rat liver. *Biochem. J.* **192**, 607-612.
- Whitfield, C. R., Sproule, W. B. and Brudenell, O. M. (1973). The amniotic fluid lecithin/sphingomyelin area ratio (LSAR) in pregnancy complicated by diabetes. *Br. J. Obstet. Gynecol.* **80**, 918.