

임산부에서 당뇨병의 약물치료

중앙대학교 의과대학 내과학교실
이석홍, 안지현, 김재택

Medical Therapy in Pregnant Women with Diabetes

Seok Hong Lee, Jihyun Ahn, Jaetaek Kim

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Abstract

Pregnant women with diabetes are at greater risk for adverse outcomes, such as miscarriage, macrosomia, and preterm birth. Advances in the care of diabetes have reduced maternal and perinatal mortality rates to the levels expected in nondiabetic pregnancies. Lifestyle modification such as medical nutritional therapy and exercise is a first step in therapy for gestational diabetes. Rapid-acting insulin analogs (lispro, aspart) are comparable in safety and superior in glucose control to regular human insulin. Because the safety of long-acting insulin analogs (glargine, detemir) in pregnancy has not firmly established, the use of human insulin is preferred over basal insulin. Among the oral hypoglycemic agents, metformin and glyburide might be considered as alternative therapies. (J Korean Diabetes 2011;12:201-204)

Keywords: Pregnancy, Gestational diabetes, Insulin, Hypoglycemic agents, Oral administration

201

The Journal of Korean Diabetes

서론

임신성 당뇨병(gestational diabetes)은 임신 중 진단된 당뇨병을 의미하며[1], 첫 산전 방문 시 확인된 당뇨병의 경우 임신전 당뇨병(pregestational diabetes) 또는 기존의 당뇨병이라 한다[2,3]. 산모에서 임신성 당뇨병 또는 임신전 당뇨병으로 인해 고혈당이 지속되면 거대아, 어깨난산, 자간전증, 회음부 손상 등의 위험성이 증가한다[4]. 식전 혈당보다 식후 혈당이 임신 성적과 관련이 있으며, 철저한 혈당조절은 주산기 합병증 및 산과 합병증을 줄이므로 임상영양요법, 운동요법, 약물치료를 통한 관리가 중요하다.

The Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes에서는 산모의 모세혈관 혈당치를 기준으로 식전 혈당 95 mg/dL 이하, 식후 1시간 혈당 140 mg/dL 이하, 식후 2시간 혈당 120 mg/dL 이하를 목표 혈당으로 제시하였다[5]. 기존의 제1형 또는 제2형 당뇨병환자가 임신한 경우 식전, 취침 전, 밤 사이

혈당은 60~90 mg/dL, 식후 최고 혈당은 100~129 mg/dL, 당화혈색소는 6.0% 미만을 목표로 하면 심한 저혈당의 발생은 줄어들면서 목표 혈당에 도달할 수 있을 것으로 제시되고 있다[6]. 저자들은 임신 기간 중 혈당 관리 방법 가운데 약물치료에 대해 기술하고자 한다.

인슐린

인슐린 치료는 산모에서 혈당 조절의 표준 약물치료로 추천되며 임상영양요법으로 목표 혈당에 도달하지 못할 경우 시작한다. 목표 혈당에 도달하더라도 임신 중 시행한 초음파에서 태아의 성장속도가 빠를 경우에도 인슐린 치료를 고려할 수 있다[7]. 그러나, 산모에서 다회 인슐린 치료는 저혈당과 체중증가를 유발하여 치료를 어렵게 하게 된다[8].

임신 중 정상 혈당을 유지하더라도 태반을 통과한 인슐린과 면역글로불린의 복합체가 항인슐린 항체를 생성하여 거대아 발생률에 영향을 주지만[9], 항인슐린

항체의 생성보다 임신 중 철저한 혈당 관리가 주산기 합병증 및 산과 합병증 예방에 보다 중요한 것으로 보고되었다[10]. 휴면 인슐린(human insulin)은 태반을 통한 항인슐린 항체의 이동을 최소화하고 산모에서 알레르기 반응을 줄이므로 주로 사용되고 있으며, 최근에는 항인슐린 항체 생성률이 휴면 인슐린보다 적은 초속효성 인슐린 유사체(rapid-acting insulin analogs)의 사용이 늘고 있다. 이 가운데 인슐린 리스프로(lispro)와 아스파트(aspart)는 산모에서 태반 통과가 적고 선천성 기형을 유발하지 않는 등 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 임신과 관련한 약물 분류 B군에 속한다. B군은 동물에서는 태아위험성이 없지만 사람에서는 아직 연구가 되지 않았거나 동물에서는 위험성이 있으나 사람에서는 위험성이 없었던 약물을 말한다. 산모에서 인슐린 리스프로와 아스파트는 휴면 인슐린보다 식후 혈당과 당화혈색소를 효과적으로 낮춘 반면에 항인슐린 항체 생성률과 저혈당 발생률은 적었다[11,12].

기저 인슐린(basal insulin)인 글라진(glargine)은 생체와 확산 연구에서 유의한 태반 통과가 없었고[13], 임신 시 안전하다는 일부 임상연구 결과가 있었다[14,15]. 또한 당뇨병 산모 1,001명을 포함한 23개의 연구를 분석한 결과 글라진 투여군은 휴면 인슐린 투여군과 비교해 항인슐린 항체 생성률, 선천성 기형 발생률에서 유의한 차이는 없었으나 주산기 합병증 발생률에서는 연구 간 일관성이 낮아 안전성 측면에서 명확한 결론 내리지 못하였다[16]. 글라진은 미국 FDA의 임신과 관련한 약물 분류 C군에 속하며 이는 동물실험 결과 태아에 대한 위험성이 나타났으나 사람을 대상으로 한 연구는 없는 약물 또는 유용한 동물실험 및 임상시험이 시행되지 않은 약물을 의미한다. 인슐린 디테미어(detemir)는 토끼와 쥐 실험에서 배아독성과 최기형에 있어 문제가 없었으나[17] 진행 중인 대규모 무작위대조 시험 결과를 지켜봐야 할 것이다.

경구혈당강하제

임신 중 경구혈당강하제는 환자의 순응도나 만족도 측면에서 인슐린에 비해 장점이 있으나 안전성 측면을 고려하여 투여 여부를 신중하게 결정해야 한다.

1. 메트포르민(Metformin)

메트포르민은 미국 FDA의 임신과 관련한 약물 분류 B군에 속하며 약물의 10~16%는 태반을 통과할 수 있다[18]. 임신 20~34주 산모에서 메트포르민 투여군과

인슐린 투여군을 비교한 무작위대조시험 결과 주산기 합병증 발생률은 유의한 차이가 없었다. 메트포르민 투여군에서 신생아 저혈당의 발생률과 산모의 체중 증가는 적었으며, 산모의 치료 만족도도 높았다[19]. 다른 연구에서도 메트포르민 투여군은 인슐린 투여군과 비교해 신생아 저혈당의 발생률은 유의한 차이가 없었고, 신생아 저혈당이 발생한 경우는 분만 당시 산모의 고혈당과 관련이 있었다[20,21]. 다낭난소증후군 환자를 대상으로 한 연구에서 메트포르민은 임신율을 높인 반면 유산율은 낮추었다[22]. 다낭난소증후군 산모의 신생아를 관찰한 결과 18개월째 메트포르민 투여군의 신생아는 대조군의 신생아와 비교해 신장, 체중, 운동, 사회적 기술에 있어 유의한 차이가 없었다[23]. 메트포르민 투여 시 부작용으로 저혈당이 0~21%, 설사, 오심, 구토, 복부팽만감 등의 위장장애가 2~63%로 보고되었다[24]. 수유 시 모유를 통한 메트포르민의 전달은 1% 미만이므로 안전하게 투여할 수 있다[25].

2. 설폰요소제(Sulfonylurea)

설폰요소제는 대부분 태반을 통과하지만 2세대 설폰요소제인 글리벤클라마이드(glibenclamide), 즉 글리부라이드(glyburide)의 경우 태아의 탯줄혈액에서 발견되지 않았고[26], 태반을 통과하여 태아에 영향을 미친다는 증거가 없다[27,28]. 이는 글리부라이드가 혈장 단백질과 강하게 결합하여, 반감기가 7~10 시간으로 짧기 때문이다[29]. 글리부라이드는 미국 FDA의 임신과 관련한 약물 분류 C군에 속한다. 임신성 당뇨병 산모 중 공복 혈당이 110 mg/dL 이상인 군의 24%에서 글리부라이드 투여 시 목표 혈당에 도달하지 못했다[30]. 당뇨병 산모를 대상으로 한 무작위대조시험에서 글리부라이드 투여군과 인슐린 투여군 간에 신생아 저혈당과 거대아의 발생률은 유의한 차이가 없었다[26]. 글리부라이드는 초기 용량으로 2.5 mg을 1일 1회 또는 2회 투여하기 시작하여 혈당 수치에 따라 1일 최대 20 mg까지 증량할 수 있으나 1회 투여 시 7.5 mg 이상을 초과하지 않도록 한다[31,32]. 부작용으로 1~5%에서 저혈당이 생기며, 위장장애, 피부발진, 간효소 치 상승 등이 일어날 수 있으나 황달은 드물다[31]. 수유 시 모유를 통해 신생아 저혈당이 발생한 보고가 없으므로 수유 중 안전하게 투여할 수 있다[33,34].

3. 기타 경구혈당강하제

산모에서 알파글루코시다제억제제(alpha-

glucosidase inhibitor)는 식후 혈당 조절에 효과적이지만 부작용으로 복부경련이 흔하며[35], 약제의 일부는 전신 흡수가 가능하므로 태반 통과 여부에 대한 평가가 필요하다. 산모에서 티아졸리딘디온(thiazolidinedione), 메글리티나이드(meglitinide), glucagon-like peptide-1 수용체 작용제의 사용에 대해서는 임상자료가 부족하다[36].

요 약

임신 중 고혈당 환자에서 주산기 합병증과 산과 합병증을 예방하기 위해 적절한 혈당 조절이 반드시 필요하다. 약물치료 가운데 인슐린 주사를 표준치료로 권장하며, 초속효성 인슐린인 리스프로와 아스파트는 산모에서 안전하고 식후 혈당과 당화혈색소를 효과적으로 낮추지만, 지속형 인슐린인 글라진과 디터미어의 경우 산모에서 안전성이 충분히 입증될 때까지 이를 대신해 휴면 인슐린을 사용하는 것이 바람직하다. 경구혈당강하제 중 메트포르민과 글리부라이드는 산모에서 안전한 것으로 보고되고 있으나 고혈당의 정도가 심하지 않은 산모가 경구혈당강하제를 강력히 원하거나 인슐린 치료를 받을 수 없을 경우에 신중하게 투여를 고려해야 할 것이다.

참고문헌

1. Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991;40:197-201.
2. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
3. Basevi V, Di Mario S, Morciano C, Nonino F, Magrini N. Comment on: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 1):S11-61.
4. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
5. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zouzas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:S251-60.
6. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH, Hoffman LD, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI, Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Paramsothy P, Reader DM, Rosenn BM, Thomas AM, Kirkman MS. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-79.
7. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, Bryne JD, Sutherland C, Montoro MN, Buchanan TA. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001;24:1904-10.
8. Norman RJ, Wang JX, Hague W. Should we continue or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:245-50.
9. Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, Cutfield WS, Mimouni F, Khoury JC. Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. Its role in fetal macrosomia. *N Engl J Med* 1990;323:309-15.
10. Jovanovic-Peterson L, Kitzmiller JL, Peterson CM. Randomized trial of human versus animal species insulin in diabetic pregnant women: improved glycemic control, not fewer antibodies to insulin, influences birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1325-30.
11. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ 3rd. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-7.
12. Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GH, Dunne F, Demidova I, Hansen AS, Mersebach H; Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:186.e1-7.
13. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 2010;33:29-33.
14. Graves DE, White JC, Kirk JK. The use of insulin glargine with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:471-2.
15. Price N, Bartlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007;114:453-7.

16. Pantalone KM, Faiman C, Olansky L. Insulin glargine use during pregnancy. *Endocr Pract* 2011;17:448-55.
17. Druckmann R, Rohr UD. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas* 2002;41:S65-83.
18. Kovo M, Haroutiunian S, Feldman N, Hoffman A, Glezerman M. Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:29-33.
19. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.
20. Coetzee EJ, Jackson WP. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. *S Afr Med J* 1984;65:635-7.
21. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:520-5.
22. Brock B, Smidt K, Ovesen P, Schmitz O, Rungby J. Is metformin therapy for polycystic ovary syndrome safe during pregnancy? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:410-2.
23. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19:1323-30.
24. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
25. Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, Padilla G, Wan S. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol* 2005;105:1437-41.
26. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.
27. Sivan E, Feldman B, Dolitzki M, Nevo N, Dekel N, Karasik A. Glyburide crosses the placenta in vivo in pregnant rats. *Diabetologia* 1995;38:753-6.
28. Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:807-12.
29. Koren G. Glyburide and fetal safety; transplacental pharmacokinetic considerations. *Reprod Toxicol* 2001;15:227-9.
30. Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:51-5.
31. Anjalakshi C, Balaji V, Balaji MS, Seshiah V. A prospective study comparing insulin and glibenclamide in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:474-5.
32. Merlob P, Levitt O, Stahl B. Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation: a review. *Paediatr Drugs* 2002;4:755-60.
33. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, Ambrose PJ, Moskovitz DN, Nageotte M, Donat DJ, Padilla G, Wan S, Klein J, Koren G. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care* 2005;28:1851-5.
34. Glatstein MM, Djokanovic N, Garcia-Bournissen F, Finkelstein Y, Koren G. Use of hypoglycemic drugs during lactation. *Can Fam Physician* 2009;55:371-3.
35. Garcia-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:303-13.
36. Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: The evidence for effectiveness and safety. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:51-63.