

임신 중기까지 메트포르민과 보글리보스를 복용한 제2형 당뇨병 1예

김여운, 곽재훈, 여세환, 문성수, 이영실
동국대학교 의과대학 의학전문대학원 내과학교실

A Pregnant Woman with Type 2 Diabetes Unintentionally Exposed to Metformin and Voglibose until the Second Trimester of Pregnancy: A Case Report

Yeo Un Kim, Jae Hoon Kwak, Se Hwan Yeo, Seong Su Moon, Young Sil Lee
Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea

Abstract

Use of oral hypoglycemic agents during pregnant women with type 2 diabetes is controversial due to safety issues. Recently, randomized controlled trials support short-term safety of glyburide and metformin for the treatment of gestational diabetes mellitus. However, long-term safety data are not available. Moreover, use of oral hypoglycemic agents, except for metformin and glyburide, during pregnancy were limited to a few case reports. We report the case of a pregnant woman with type 2 diabetes unintentionally exposed to metformin and voglibose in addition to lercanidipine and bisoprolol during fetal organogenesis. The patient was continuously exposed to oral agents because we were not aware of her pregnancy until 22 weeks of gestation. After pregnancy was confirmed, we replaced oral hypoglycemic agents with insulin and discontinue beta-blockers. Delivery occurred without maternal or fetal complications.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, Hypoglycemic agents, Pregnancy

Corresponding author: Young Sil Lee

Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine, 87 Dongdae-ro, Gyeongju 780-350, Korea, E-mail: ysbae28@hanmail.net

Received: Dec. 9, 2015; Revised: Jan. 13, 2016; Accepted: Mar. 23, 2016

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

서론

임신한 당뇨병 여성에서 경구 혈당강하제의 사용은 선천성 기형 발생 등의 안전성 문제로 일반적으로 추천되지 않고, 임상영양요법으로 혈당 조절이 충분하지 않을 시 인슐린 사용을 원칙으로 하고 있다. 최근 glyburide와 metformin이 임신성 당뇨병 환자에서 인슐린과 동등한 임상적 효과와 안전성을 보여준 바가 있지만, 아직까지 장기간의 안전성 연구가 부족한 실정이다[1]. 그리고 glyburide와 metformin 이외의 다른 경구 혈당강하제의 임신 시 사용에 대해서는 일부의 증례 보고를 제외하고는 안전성에 대해 알려진 바가 없어 추천되지 않고 있다[2]. 이러한 이유로 제2형 당뇨병 여성에서 임신이 확인되면 대개 임신 초기에 경구 혈당강하제에서 인슐린으로 전환되므로, 임신 시 장기간 경구 혈당강하제를 복용한 증례 보고는 많지 않은 실정이다[3,4]. 저자들은 임신 중기까지 임신인지 모른 채 metformin과 voglibose를 복용하던 제2형 당뇨병 환자의 정상 분만 1예를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례

환자: 여자, 38세

주소: 무월경

현병력: 5년 전부터 제2형 당뇨병과 고혈압으로 metformin 500 mg/일, voglibose 0.9 mg/일, lercanidipine 10 mg/일 및 bisoprolol 2.5 mg/일을 복용 중이었다. 15년 전에 결혼한 상태이나 슬하에 아이는 없었으며, 평소 월경 주기가 불규칙하여 2~3개월마다 월경을 하였는데, 최근 5개월간 월경이 없어 산부인과 진료 후 임신 22주로 진단되어 내원하였다. 최근 6개월간 8 kg의 체중 증가가 있었지만, 임신 가능성을 의심하지 못한 채, 불규칙한 일상 생활과 운동 부족 등이 체중 증가의 원인으로 생각하고 있었다.

과거력 및 산과력: 5년 전 고혈압, 당뇨병 진단받음. 15년 전 한번의 유산력 있음.

가족력: 어머니와 오빠가 당뇨병으로 치료 중임.

사회력: 흡연력 및 음주력 없음

신체 진찰: 내원 당시 키 155 cm, 체중 83 kg, 체질량지수 34.5 kg/m^2 였고, 혈압 123/79 mm Hg였다. 그 외 특이 사항은 없었다.

검사실 소견: 당화혈색소 6.0%, 공복 혈당 104 mg/dL, 혈청 인슐린 15.47 mU/L, c-펩타이드 3.59 ng/mL, 총콜레스테롤 135 mg/dL, 중성지방 128 mg/dL, 고밀도지단백 콜레스테롤 47 mg/dL, 저밀도지단백 콜레스테롤 71 mg/dL, 혈중요소질소 5 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL, AST 13 U/L, ALT 10 U/L, 소변 알부민/크레아티닌 비 7.0 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ (정상 0~30 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$), free T4 1.07 ng/dL, 갑상샘 자극호르몬 4.04 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 였다.

기타 검사: 입원 후 시행된 산전 초음파에서 태아의 머리와 복부 둘레 및 대퇴부 길이는 임신 22주에 준하는 소견이었고, 태아 기형 등은 관찰되지 않았다.

경과 및 치료: 내원 전 복용 중이던 경구 약제 중 voglibose, metformin과 bisoprolol은 중단하였고, 항고혈압제인 칼슘억제제는 유지하였다. 임신 기간 중 혈당 조절을 위해 아침 식전 neutral protamine hagedorn (NPH) 인슐린과 매 식전 insulin lispro를 투여하여, 공복 혈당 78~89 mg/dL, 식후 2시간 혈당 110~120 mg/dL를 유지하였다. 고령의 초산모로, 난산에 대한 걱정 등으로 환자 및 보호자가 원하여 임신 38주 6일에 제왕절개로 분만하였고, 분만 전후 산과적 합병증은 없었다.

신생아는 분만 당시 체중이 3,510 g이었고, APGAR 점수가 분만 1분 및 5분 후 각각 9점 및 10점이었으며, 신생아 저혈당, 고빌리루빈혈증 및 선천성 기형 등의 이상 소견은 없었다. 출산 후 5년간 환자는 외래 추적 관찰하면서 피임이 권고된 상태로 인슐린 대신 경구 혈당강하제(metformin 1.0 g/일 및 gemigliptin 50 mg/일)를 복용 중이며, 아이는 5세인 현재까지 성장 및 발달 장애 없이 건강한 상태로 지내고 있다.

고찰

당뇨병이 있는 여성에서 임신은 산모와 태아에게 여러 가지 부정적인 영향을 미칠 수 있는데, 이것은 임신 기간 중의 혈당 조절 정도와 깊은 관련이 있다고 알려져 있다. 고혈당은 유산과 선천성 기형의 위험성을 증가시키고, 거대아, 비정상적 분만, 신생아 저혈당, 황달, 호흡곤란 등의 주산기 합병증을 증가시킬 뿐만 아니라, 태어난 아이는 이후 성장하면서 당뇨병과 비만의 위험성을 가지게 되는 것으로 알려져 있다[1-2,5]. 따라서 임신한 당뇨병 여성은 임신 기간 중 엄격한 기준으로 혈당을 정상으로 유지해야 되며, 목표 혈당을 달성하기 위해 식이조절, 운동 등의 임상영양요법이 선행되어야 하고, 이로써 혈당 조절이 충분하지 않을 때는 인슐린 사용이 추천되고 있다.

그러나 최근 보고들에서 임신성 당뇨병 환자에서 glyburide [6]와 metformin [7] 투여가 인슐린과 비교하여 산과 및 신생아 합병증, 선천성 기형 등을 증가시키지 않는다고 하였고, 다낭성 난소증후군 환자에서 임신 기간 중 metformin의 계속적인 사용이 유산율을 감소시키고, 선천성 기형을 증가시키지 않아[8,9], glyburide와 같이 태반을 통과하지 않는 일부의 설폰요소제와 metformin은 임신한 당뇨병 환자에서 사용이 가능할 것으로 제안하고 있으나, 아직까지 장기간의 안전성에 대한 자료는 부족한 실정이다[10]. 특히 임신성 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구들에서는 태아의 기관이 형성되는 임신 1기(first trimester)를 지난 시기에 경구 혈당강하제에 노출된 경우들이므로, 임신 초기부터 경구 혈당강하제를 계속 복용하게 되는 제2형 당뇨병 환자에서의 경구 혈당강하제 노출 정도와는 다를 것으로 여겨진다. 물론 metformin의 경우, 임신 초기부터 metformine을 복용한 다낭성 난소증후군 환자에서 선천성 기형 발생 등에 대한 단기간의 안전성이 알려지고는 있지만, 아직 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상연구결과 및 장기간의 안전성 등에 대한 자료들은 부족한 실정이다.

앞에서 언급된 glyburide와 metformin을 제외한 다른 경구 혈당강하제들은 임신 시 안전성과 관련된 임상연구 결

과가 아직 없는 상태이며, 소수의 증례만이 보고되어 있는 실정이다[2]. Yaris 등[3]은 임신 7주까지 rosiglitazone, gliclazide, acarbose 및 atorvastatin을 복용한 다낭성 난소증후군을 동반한 제2형 당뇨병 환자의 정상 분만 1예를 보고하였고, Kolagasi 등[4]은 gliclazide와 ramipril을 임신 16주까지 복용하고 정상 분만한 당뇨병 1예를 보고하였다. 본 증례는 제2형 당뇨병 환자에서 임신 22주까지 metformin, voglibose 및 bisoprolol을 복용한 예로, 태아의 기관이 형성되는 임신 초기부터 중기까지 장기간 지속적으로 경구 혈당강하제에 노출된 이후에도 태아 및 산모의 주산기 합병증이 없었던 경우이다. 비록 제왕절개를 통해 분만하였으나, 이는 산모가 고령의 초산모이면서 비만한 환자로 이에 따른 난산 등을 고려한 결과로, 경구 혈당강하제의 노출에 따른 주산기 합병증으로 보기는 힘들다고 여겨진다. 본 증례에서와 같이 임신 시 voglibose를 비롯한 알파글루코시다제 억제제의 사용에 대한 증례 보고는 매우 드문데, Wilton 등[11]은 임신 초기에 acarbose에 노출된 5명의 여성 중 2명이 유산되었다고 보고하였다.

본 증례에서 임신 초기부터 voglibose를 비롯한 경구 혈당강하제에 장기간 노출되었음에도 불구하고, 태아 및 산모의 주산기 합병증이 없었던 가장 큰 이유는 내원 당시 당화혈색소가 6.0%로 임신을 인지하기 전까지 혈당 관리가 비교적 잘 되었고, 임신을 인지한 이후 적극적인 인슐린 치료 등으로 혈당을 철저하게 관리하였기 때문이라고 여겨진다. Towner 등[12]은 산전 당뇨병 관리가 제대로 되지 않은 상태에서 임신 초기에 경구 약제(다양한 설폰요소제들)의 노출 유무 보다는 산모의 고혈당이 선천성 기형 발생에 더 큰 영향을 미친다고 하였다.

본 증례에서는 항고혈압약제로 칼슘차단제인 lecardipine과 베타차단제인 bisoprolol을 임신 중기까지 복용하였는데, 임신이 진단된 후에 베타차단제는 중단하고 칼슘차단제만을 유지하였다. 일반적으로 칼슘차단제는 임신 시 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약제로 알려져 있지만, 일부의 베타차단제는 임신 기간 중 사용 시 태아의 성장 저하와 관련성이 보고되고 있어 베타차단제의 일차적 사용은 추천되지

않고 있다[13].

본 증례를 통해 일부 경구혈당강하제의 장기간 노출이 임신 시 안전하다고 판단할 수는 없지만, 경구혈당강하제의 노출 자체가 임신 상태를 반드시 중단할 사유가 되지는 않을 수 있으며, 임신 전후의 혈당 관리 상태가 임신과 관련된 합병증 발생에 더 큰 영향을 미칠 수 있다는 것이다. 당뇨병 환자는 실제 경구 혈당강하제 이외에도 항고혈압제 및 지질강하제 등 다양한 약제를 함께 복용할 가능성이 있으므로, 가임기의 당뇨병 여성 환자를 접할 때는 피임 유무와 월경력 등에 대한 잦은 병력 청취를 간과해서는 안 되며, 임신을 원하는 경우에는 임신하기 전에 철저한 혈당 관리 및 사전 약제 조절 등을 통한 계획적인 임신이 이루어 질 수 있도록 환자 교육이 반드시 선행되어야 할 것으로 여겨진다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S77-9.
2. Holt RI, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. *Diabet Med* 2014;31:282-91.
3. Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, Ulku C, Kesim M, Kalyoncu NI. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. *Reprod Toxicol* 2004;18:619-21.
4. Kolagasi O, Sari F, Akar M, Sari R. Normal pregnancy and healthy child after continued exposure to gliclazide and ramipril during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2009;43:147-9.
5. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
6. 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.
7. 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.
8. Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, Fougner KJ, Romundstad P, Carlsen SM. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Hum Reprod* 2004;19:1734-40.
9. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Hippeläinen M, Perheentupa A, Tinkanen H, Bloigu R, Puukka K, Ruokonen A, Tapanainen JS. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1492-500.
10. Coustan DR. Pharmacological management of gestational diabetes: an overview. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S206-8.
11. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:882-9.
12. Towner D, Kjos SL, Leung B, Montoro MM, Xiang A,

Mestman JH, Buchanan TA. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. Diabetes Care 1995;18:1446-51.

13. Podymow T, August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. Hypertension 2008;51:960-9.