

Diagnostic criteria of Gestational Diabetes-ADA criteria

연세의대

권 자 영

서 론

임신성 당뇨 (Gestational DM, GDM)는 비정상적인 당 조절이 임신 중에 처음 확인된 경우 진단하는 임신 관련 질환으로 임신 중 진단되는 당뇨병의 약 80% 이상을 차지하고 있다. 모체는 임신 중 태반에서 분비되는 호르몬으로 인해 인슐린 저항성이 나타나지만 일반적으로는 췌장에서의 인슐린 분비가 비임신 여성에 비해 증가되는 보상작용으로 인해 혈당이 정상범위 내로 유지되게 된다. 그렇지만 type 2 diabetes에서와 유사하게 insulin 분비량이 모체에서 요구되는 insulin 량에 미치지 못할 때 GDM이 발생하게 된다고 알려져 있다.

임신 중 GDM 진단이 중요한 이유는 해당 산모의 당 관리를 통해 GDM 관련 합병증을 감소시키기 위함인데, 산모 측 합병증으로는 제왕절개수술, 비만, 만성고혈압, 현성 당뇨 발생 등을, 태아 측 합병증으로는 자궁내 사망, 거대아, 분만 시 손상, 저혈당, 고빌리루빈혈증, 고인슐린혈증 등을 들 수 있다.

1964년 O'Sullivan and Mahan 이 752명의 산모를 대상으로 당부하 검사를 시행하여 추후 당뇨병 발생을 예측하고자 하였고 이 연구를 시작으로 GDM 진단 기준이 파생되었다. 이후 많은 연구자들의 권유에 따라 GDM의 진단기준에 변화의 바람이 불었다. 하지만 아직까지 어떤 진단기준을 적용하는 것이 바람직한지에 대한 결론은 없는 실정이다. 따라서 본 논고에서는 100 gm 당부하 검사를 이용한 GDM 진단기준의 변천사와 최근 American Diabetes Association (ADA) 의 GDM 진단기준 권고안에 대해 알아보고자 하였다.

본 론

American Diabetes Association (ADA) 란?

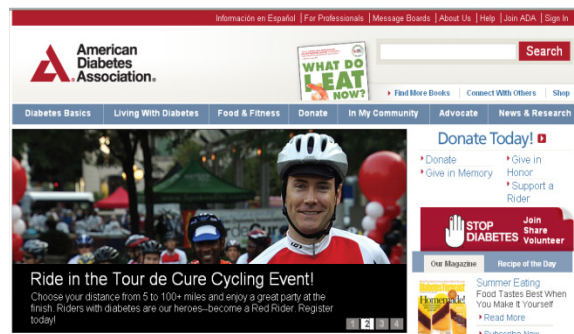


Table 1. Comparison of various 100 gm oral glucose tolerance test criteria

100 gm	O'Sullivan and Mahan (1964)	NDDG (1979)	Carpenter and Coustan ADA (1982) (2000)
Fasting	90	105	95
1h	165	190	180
2h	145	165	155
3h	125	145	140
Sample	Whole blood	Venous plasma or serum	Venous plasma or serum

1940년 미국에서 28명의 전문가들이 모여 구성한 조직으로 당뇨의 예방과 치료 및 당뇨병을 가지고 있는 모든 환자들의 삶의 질을 향상 시키기 위한 미션을 가지고 있다. 이러한 미션을 달성하기 위해 ADA는 여러 학술대회를 주관 및 주최하고 있으며 Diabetes와 Diabetes Care 과 같은 저명한 학술지를 책임지고 있다.

GDM 진단 기준 권고안 변천사

임신 중 GDM 을 진단하기 위한 노력으로 1964년 O' Sullivan 과 Mahan 등은 752명의 산모를 대상으로 100 gm 당 부하 검사를 시행하여 0, 1, 2, 3 시간 쯤 채혈하여 각 시간대 별 혈당 값을 얻은 다음 비임신 여성에서 도출한 평균값의 2 standard deviation 값을 cutoff point로 잡아 4개 중 2개 이상의 비정상 수치를 보일 때 임신성 당뇨로 진단할 수 있다고 보고하였다. 그러나 이 연구 이후 진단검사법이 전혈 (whole blood)에서 혈장 (plasma) 또는 혈청 (serum) 대상으로 전환되었다. 따라서 1979년 National Diabetes Data Group (NDDG) 은 O'Sullivan 과 Mahan 의 각 시간대 별 전혈 내 당수치를 상응하는 혈장 내 당수치로 전환한 기준값을 보고하였고 ADA는 이 진단기준을 사용하도록 권고하였다. 한편, 1982년에 Carpenter과 Coustan 등은 기존 O'Sullivan 과 Mahan 등이 혈당 측정을 위해 사용하였던 Somogyi-Nelson 기법의 문제점을 고려하여 혈장 내 당 수치를 다시 보정하여 보고하였고 그 결과 NDDG의 것보다 더 낮은 값을 기준치로 정하였다. 그리하여 2000년에 ADA는 Carpenter-Coustan의 기준값을 GDM 진단에 사용하도록 권고하였고 해당 진단기준이 perinatal complication을 예측하는데 더 유용하다고 보고하였다.

ADA vs NDDG

GDM 진단기준 값은 예측하고자 하는 endpoint가 무엇인가에 따라 달라진다. GDM의 endpoint는 임신 중 모체 및 태아 합병증 발생이 될 수도 있고 임신기간이 종결된 이후 type 2 DM 발생예측에 초점을 맞출 수도 있다. NDDG 이든 ADA 기준이든 간에 100 gm 당부하 검사의 진단기준은 type 2 DM 발생예측을 하고자 했던 O' Sullivan-Mahan의 기준치를 바탕으로 하고 있다. 하지만 현재까지 postpartum maternal metabolic risk 예측에 있어 두 가지 진단기준 중 어느 것이 더 우월한지에 대한 연구는 전무하다. 최근 Retnakaran 등이 487명의 산모를 대상으로 ADA와 NDDG 기준을 각각 적용했을 때 출산 3개월 때의 insulin sensitivity, 췌장 베타세포 기능, 당내성 등의 내분비 기능의 차이가 있는지를 평가해 본 바 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

산과적 합병증, 특히 거대아, 저혈당, 고인슐린혈증, 고빌리루빈혈증 등의 신생아 이환 예측에 있어 ADA와 NDDG의 진단기준 중 어떤 것이 더 우월한 지에 대한 해답을 제시할 수 있는 체계적인 연구보고는 현재까지 없는 실정이다. 또한 어떤 진단기준을 이용하여 산모를 선별해 냈을 때 임신 중 당 관리를 통해 obstetrical complication 이나 추후 산모 또는 신생아의 long term complication의 발생을 효과적으로 낮출 수 있는 것인지에 대한 근거 자료 역시 없다.

Table 2. Comparison of 3-month postpartum characteristics between (i) women with NGT by NDDG criteria and women with NGT by ADA criteria and (ii) women with abnormal OGTT by NDDG and women with abnormal OGTT by ADA (Retnakaran et al, Diabetes Care 2009)

	NGT			Abnormal OGTT		
	NDDG n = 259	ADA n = 203	p	NDDG n = 228	ADA n = 284	p
Months postpartum	3.2 [2.9–3.9]	3.2 [2.9–3.8]	0.95	3.1 [2.9–3.6]	3.1 [2.9–3.7]	0.84
BMI (kg/m ²)	25.4 [23.0–28.9]	24.6 [22.5–27.9]	0.19	26.4 [23.4–30.7]	26.6 [23.5–30.7]	0.58
Insulin sensitivity:						
IS _{OGTT}	10.4 [7.1–14.6]	10.9 [7.7–15.1]	0.35	8.0 [5.3–11.8]	8.1 [5.1–12.0]	0.91
1/HOMA-IR	1.3 [0.7–1.8]	1.3 [0.8–1.8]	0.41	1.0 [0.6–1.6]	1.0 [0.6–1.6]	0.99
Beta-cell function:						
Insulinogenic Index/HOMA-IR	11.4 [7.5–17.4]	12.6 [8.0–18.3]	0.18	8.4 [5.0–12.3]	8.4 [5.1–12.2]	0.94
ISSI-2	791.5 [265.6]	819.6 [270.3]	0.27	663.1 [235.1]	667.1 [231.7]	0.85
OGTT:						
Fasting glucose (mmol/L)	4.4 [0.4]	4.4 [0.4]	0.35	4.7 [0.5]	4.7 [0.5]	0.46
2-hr glucose (mmol/L)	5.9 [1.3]	5.7 [1.3]	0.29	6.8 [1.8]	6.7 [1.7]	0.56
Glucose tolerance status:			0.51			0.51
NGT (%)	92.3	94.1		73.7	76.1	
Isolated IFG (%)	0	0		1.3	1.1	
Isolated IGT (%)	7.3	5.4		20.6	19.4	
Combined IFG/IGT (%)	0.4	0.5		0.4	0.4	
DM (%)	0	0		4.0	3.2	

반면 ADA에서 권장하는 기준이 NDDG 기준보다 산과적 합병증과 더 밀접한 연관성이 있다는 주장만을 살펴보면, Ferrara 등은 NDDG 기준을 적용 시 GDM이 아니나 ADA 기준 상 GDM에 해당한 소견을 보인 245,245 명을 대상으로 한 multiethnic cohort study에서 거대아 분만이 통계학적으로 의미 있게 증가함을 보고하였다 (OR 3.4). 한편, 고빌리루빈혈증과 저혈당도 각각 OR 2.2와 2.6으로 증가하는 성향을 보였으나 통계학적 의의는 없었다. Pennison 등은 ADA 기준에 해당하는 GDM 산모가 NDDG 기준으로 GDM 진단받고 식이조절만을 하던 산모에 비해 신생아 저혈당 발생 비율이 의미 있게 높았다고 보고하면서 NDDG 보다 낮은 혈당 수치를 보이거나 ADA 기준으로는 GDM 진단에 해당한 산모 역시 관리가 필요할 수 있음을 강조하였다.

ADA 권고안

5th International Workshop-Conference 이후 GDM 선별과 진단에 대한 ADA 의 최종 권고안은 다음과 같다.

- 선별검사는 one-step (곧바로 100gm 당부하 검사) 또는 two-step (50gm 당부하 검사 시행 후 이상소견이 있을 때 100gm 당부하 검사) 으로 시행할 수 있다.
- 아래 조건 모두 해당하는 경우에는 선별검사를 시행하지 않을 수 있다.
 - ① Maternal Age <25세
 - ② Not a risk ethnic group (African, Hispanic, native American, Asian, Pacific islander)
 - ③ No family hx of diabetes
 - ④ No previous history of GDM or poor obstetric outcome (4kg이상 거대아)
 - ⑤ No signs of insulin resistance (PCOS, acanthosis nigricans)
 - ⑥ Normal weight before pregnancy and active lifestyle
- 50 gm 당부하 검사의 기준은 대상자의 위험정도에 따라 ≥ 140 mg/dL 또는 ≥ 130 mg/dL를 선택적으로 사용할 수 있다.
- GDM 의 진단을 위해서 100gm 당부하 검사 또는 75gm 당부하 검사를 시행할 수 있으며 각각의 진단 기준은 Table 3과 같다.

Table 3. Diagnostic criteria for GDM recommended by ADA (American Diabetes Association. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2010)

	100 gm	75 gm
0h	95	95
1h	180	180
2h	155	155
3h	140	—
진단	2 positives/4	2 positives/3

결 론

최고의 GDM 진단 방법과 기준이 무엇인가에 대한 결론은 현재까지 없다. GDM의 선별과 진단의 목표가 무엇인가에 대한 의료진들간의 공감대가 분명하지 않은 이상 논쟁은 계속될 것이다. 의료 비용 감소가 목표인지 산과적 합병증을 감소시키기 위함인지, 아니면 산모와 신생아의 만성 합병증을 예방하기 위함인지에 대한 신중한 고찰이 필요할 것이며 필요에 따라서는 purpose-driven criteria를 다양화시켜 환자 맞춤형으로 임상 적용을 해야 할 지도 모르겠다. 국제적으로 의학계의 단합을 통해 GDM 진단에 대한 합의된 기준이 발표될 때까지 본 저자는 ADA에서 권고하는 GDM 진단 기준을 사용하도록 권하는 바이다.

참고문헌

1. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2004. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2004;27:S5-10.
2. American Diabetes Association. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2010;33:S62-9.
3. Pennison EH, Egerman RS. Perinatal outcomes in gestational diabetes: a comparison of criteria for diagnosis. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1118-21.
4. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and Perinatal Morbidity. JAMA 1993;269:609-15.
5. Ferrara A, Weiss NS, Hedderston MM, Quesenberry CP, Selby JV, Ergas IJ, Peng T, Escobar GJ, Pettitt DJ, Sacks DA. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycemia and hyperbilirubinaemia. Diabetologia 2007;50:298-306.
6. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Zinman B, Hanley A. Comparison of National Diabetes Data Group and American Diabetes Association diagnostic criteria for gestational diabetes in their identification of postpartum risk of glucose intolerance. Diabetes Res Clin Pract 2009;85:40-6.
7. Gokcel A, Bagis T, Kilicdag EB, Tarim E, Guvener N. Comparison of the criteria for gestational diabetes mellitus by NDDG and Carpenter and Coustan, and the outcomes of pregnancy. J Endocrinol Invest. 2002;25:357-61.
8. Yegorov T, Metzger BE, Hod M. Establishing diagnosis of gestational diabetes mellitus: impact of the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study. Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:94-100.
9. De Sereday MS, Damiano MM, Gonzalez CD, Bennett PH. Diagnostic criteria for gestational diabetes in relation to pregnancy outcome. J Diabetes Complications 2003;17:115-9.
10. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, Spichler ER, Pousada JM, Teixeira MM, Yamashita T; Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care 2001;24:1151-5.