

관찰연구에서 확인된 SGLT2 억제제의 심혈관질환 예방효과: 한국인의 결과를 중심으로

하경화^{1,2}, 김대중^{1,2,3}

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실¹, 심뇌혈관 및 대사질환원인연구센터², 아주대학교의료원 노인보건연구센터³

Preventive Effect of an SGLT2 Inhibitor on Cardiovascular Disease in an Observational Study: Results from a Korean Population

Kyoung Hwa Ha^{1,2}, Dae Jung Kim^{1,2,3}

¹Department of Endocrinology and Metabolism and ²Cardiovascular and Metabolic Disease Etiology Research Center, Ajou University School of Medicine,

³Institute on Aging, Ajou University Medical Center, Suwon, Korea

Abstract

The sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) is a new anti-hyperglycemic agent that have function to concomitantly inhibit the reabsorption of glucose and sodium in the renal proximal convoluting tubule. Recent two cardiovascular outcome trials showed that a lower risk of cardiovascular events with SGLT2i in people with type 2 diabetes. In addition, prior real-world data demonstrated similar SGLT2i effects, but these studies were limited to the United States and Europe. Thus, the CVD-REAL (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) 2 Study was investigated cardiovascular outcomes in those initiated on SGLT2i versus other glucose-lowering drugs (oGLDs) across 6 countries in the Asia Pacific, the Middle East, and North American regions. In Korea, 336,644 episodes of initiation in SGLT2i or oGLD group between September 2014 and December 2016 were identified in Korea National Health Insurance database after propensity score matching. SGLT2i users was associated with a lower risk of all-cause death (hazard ratio [HR], 0.72; 95% confidence interval [CI], 0.67~0.77), hospitalization for heart failure (HHF) (HR, 0.87; 95% CI, 0.82~0.92), all-cause death or HHF (HR, 0.81; 95% CI, 0.78~0.85), myocardial

Corresponding author: Dae Jung Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, 164 World Cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea, E-mail: djkim@ajou.ac.kr

Received: Jul. 30, 2018; Accepted: Aug. 13, 2018

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 © 2018 Korean Diabetes Association

infarction (HR, 0.81; 95% CI, 0.74~0.89), and stroke (HR, 0.82; 95% CI, 0.78~0.86) compared with oGLD users. In conclusion, initiation of SGLT2i had a lower risk of cardiovascular events in people with type 2 diabetes compared with oGLDs.

Keywords: Cardiovascular diseases, Observational study, Sodium-glucose cotransporter-2, Type 2 diabetes mellitus

서론

제2형 당뇨병은 유병 기간이 경과할수록 인슐린을 분비하는 췌장의 베타 세포 기능이 점진적으로 감소하여 인슐린 분비가 줄어들고 인슐린 저항성은 증가하는 진행성 질환으로, 고혈당과 더불어 고혈압, 이상지질혈증 등을 동반하는 경우가 많기 때문에 심근경색이나 뇌졸중과 같은 심혈관질환의 발생 및 사망의 위험이 높은 것으로 알려져 있다. 따라서 당뇨병 진단 초기부터 적극적인 생활습관 개선 및 약물 치료를 권고하고 있는데, 약제 선택 시 심혈관질환에 미치는 영향을 중요 변수로 고려해야 한다.

나트륨 포도당 공동수송체(sodium-glucose cotransporter, SGLT) 2 억제제는 신장에서 포도당이 재흡수되는 것을 억제하여 소변으로 포도당이 배출되도록 하는 기전을 가진 경구혈당강하제로 혈당 감소 외에도 체중 및 혈압 감소 효과가 있는 것으로 보고되었다[1]. 특히, 대규모 무작위대조군연구(randomized controlled trial, RCT)로 진행된 EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes) 연구에서 SGLT2 억제제 엠파글리플로진(empagliflozin)은 위약군에 비해 심혈관계 관련 사망을 38% 감소시켰으며(hazard ratio [HR], 0.62; 95% confidence interval [CI], 0.49~0.77), 모든 원인으로 인한 사망 위험은 32% (HR, 0.68; 95% CI, 0.57~0.82), 심부전으로 인한 입원 위험은 35% 감소시키는 것으로 보고되었다(HR, 0.65; 95% CI, 0.50~0.85) [2]. 또한, CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment

Study) 연구에서도 SGLT2 억제제 카나글리플로진(canagliflozin)은 위약군에 비해 주요 심혈관 사건(major adverse cardiovascular events)인 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중 발생 위험을 14% 감소시키는 것으로 보고되었다(HR, 0.86; 95% CI, 0.75~0.97) [3]. 하지만 다파글리플로진(dapagliflozin)의 심혈관질환 안전성에 대한 RCT가 진행 중으로, SGLT2 억제제 계열효과(class effects) 여부에 대한 논란이 있으며, RCT의 경우 정해진 기준에 따라 환자를 모집하는 제한적인 통제연구이기 때문에 실제 임상에서의 환자차이가 있을 수 있다. 또한 기존의 RCT 대상 환자군은 심혈관질환의 병력이 있는 고위험 환자가 많아서 심혈관질환의 병력이 없는 저위험 당뇨병 환자에서의 효과를 보는 데 한계가 있다. 따라서 실제 임상근거(real world evidence, RWE)를 기반으로 SGLT2 억제제의 심혈관질환 효과 및 안전성 평가가 필요하다. 최근 미국과 유럽 지역의 6개 국가(미국, 노르웨이, 덴마크, 스웨덴, 독일 및 영국)의 실제 임상진료 데이터를 기반으로 SGLT2 억제제와 다른 혈당강하제의 심혈관질환 안전성을 비교한 CVD-REAL (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) 연구에서 SGLT2 억제제는 다른 혈당강하제와 비교하였을 때 심부전으로 인한 입원 위험은 39% (HR, 0.61; 95% CI, 0.51~0.73), 모든 원인으로 인한 사망 위험은 51% (HR, 0.49; 95% CI, 0.41~0.57), 심부전으로 인한 입원 또는 모든 원인에 의한 사망 위험은 46% (HR, 0.54; 95% CI, 0.48~0.60) 감소시키는 것으로 보고되었다[4].

전체적으로 RCT와 RWE 연구에서 유사한 결과를 보여주었다. 하지만 EMPA-REG OUTCOME 연구에서 SGLT2 억제제 사용 시 사망 위험이 32% 감소한 것에 비해 CVD-REAL 연구에서 사망 위험은 50% 이상으로 크게 감소하였다. 일반적으로 코호트 연구에서 연구 대상 약제를 사용하기 전에 비교하려는 약제가 먼저 사용되었다면, 가장 먼저 사용된 약제의 시작 시점부터 추적조사를 수행해야 한다. 하지만 CVD-REAL 연구는 SGLT2 억제제 시작 이전에 다른 혈당강하제가 사용된 경우 다른 혈당강하제의 시작 시점과 SGLT2 억제제의 시작 시점 사이의 시간을 제외하거나 잘못 분류하면서 조기발견기간 오류(immortal time bias)가 발생하였고, 이로 인해 SGLT2 억제제의 사망 감소 효과가 과장되었다는 비판이 있었다[5]. 또한, 미국과 유럽에 국한된 연구 결과로 서양인과 다른 당뇨병 특성 및 치료 유형을 갖고 있는 국가, 특히 아시아 지역에 적용하는 데 한계를 갖고 있다[6]. 따라서 CVD-REAL 2 연구에서는 새롭게 아시아, 중동, 그리고 북미 지역을 대상으로 SGLT2 억제제의 심혈관질환 예방효과를 보고자 하였고, 모든 약제의 시작 시점을 고려하여 평가하였다[7].

한국인에서 SGLT2 억제제의 심혈관질환 예방 효과: CVD-REAL 2 연구 결과를 중심으로

CVD-REAL 2 연구는 아시아태평양지역, 중동, 그리고 북미 지역의 6개 국가(한국, 일본, 싱가포르, 이스라엘, 호주 및 캐나다)를 대상으로 진행된 후향적 연구로, 18세 이상 제2형 당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제와 다른 혈당강하제의 심혈관 사건 및 사망 위험도를 비교하고자 하였다.

한국은 국민건강보험공단 자료를 활용하였으며, 2014년 9월부터 2016년 12월까지 SGLT2 억제제 또는 다른 혈당강하제를 새롭게 시작하는 모든 에피소드를 포함하였다. 새롭게 약제 치료를 시작하는 에피소드는 분류된 약제로 각 사건의 색인 날짜(index date) 이전 일 년 동안 처방을 받지 않은 경우로 정의하였다. 결과적으로, 개별 환자는 1개 이상의 에피소드를 갖게 되며, 각각의 에피소드는 다른 약물

분류(SGLT2 억제제 또는 다양한 종류의 다른 혈당강하제) 및 시점을 갖는다. 이때, 동일한 환자 내에서의 에피소드들은 서로 의존적이기 때문에 오차의 분산 구조에 확고한 추정 방법을 사용하였다[8]. 또한, 무작위 배정의 적용이 어려운 관찰 연구에서 선택편향을 감소시키기 위해 성향점수매칭(propensity score matching) 방법을 사용하였으며, 약제 치료 효과에 대한 통계적 분석은 intention-to-treat 방법을 사용하여 약제를 사용한 색인 날짜로부터 각각의 질병 발생, 사망 또는 연구 종료 시점까지 추적하였다.

성향점수매칭 이후 한국은 SGLT2 억제제 또는 다른 혈당강하제를 새롭게 시작한 336,644 에피소드(SGLT2 억제제 168,322 에피소드, 다른 혈당강하제 168,322 에피소드)가 포함되었으며, 이 중 심혈관질환 병력을 갖고 있는 환자는 28.1%였다. SGLT2 억제제 중 80.7%가 다과글리플로진을 처방받았으며, 다른 혈당강하제에는 dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) 억제제, 티아졸리딘디온, 설폰요소제, 메트포르민, 인슐린 등의 순서로 포함되었다. 다른 혈당강하제를 새롭게 시작한 집단에 비해 SGLT2 억제제를 새롭게 시작한 집단의 경우 모든 원인에 의한 사망은 28% (HR, 0.72; 95% CI, 0.67~0.77), 심부전에 의한 입원 발생은 13% (HR, 0.87; 95% CI, 0.82~0.92), 모든 원인에 의한 사망 또는 심부전에 의한 입원 위험은 19% 감소하였다 (HR, 0.81; 95% CI, 0.78~0.85). 심근경색에 의한 입원은 19% 감소하였으며(HR, 0.81; 95% CI, 0.74~0.89), 뇌졸중에 의한 입원은 18% 감소하였다(HR, 0.82; 95% CI, 0.78~0.86) (Fig. 1) [7]. 이러한 결과는 혼란변수를 보정하거나 on-treatment 분석에서도 유사하게 확인되었다.

우리나라 건강보험심사평가원 청구자료를 사용한 또다른 연구에서도 SGLT2 억제제는 DPP-4 억제제에 비해 심부전으로 인한 입원 위험이 감소하였으며, SGLT2 억제제가 심부전으로 인한 입원을 감소시키는 효과는 심혈관질환의 병력이 있는 경우 약물 사용 초기 30일부터 나타났고, 심혈관질환의 병력이 없는 경우 약물 사용 1년 이후 나타나는 것으로 보고되었다[9].

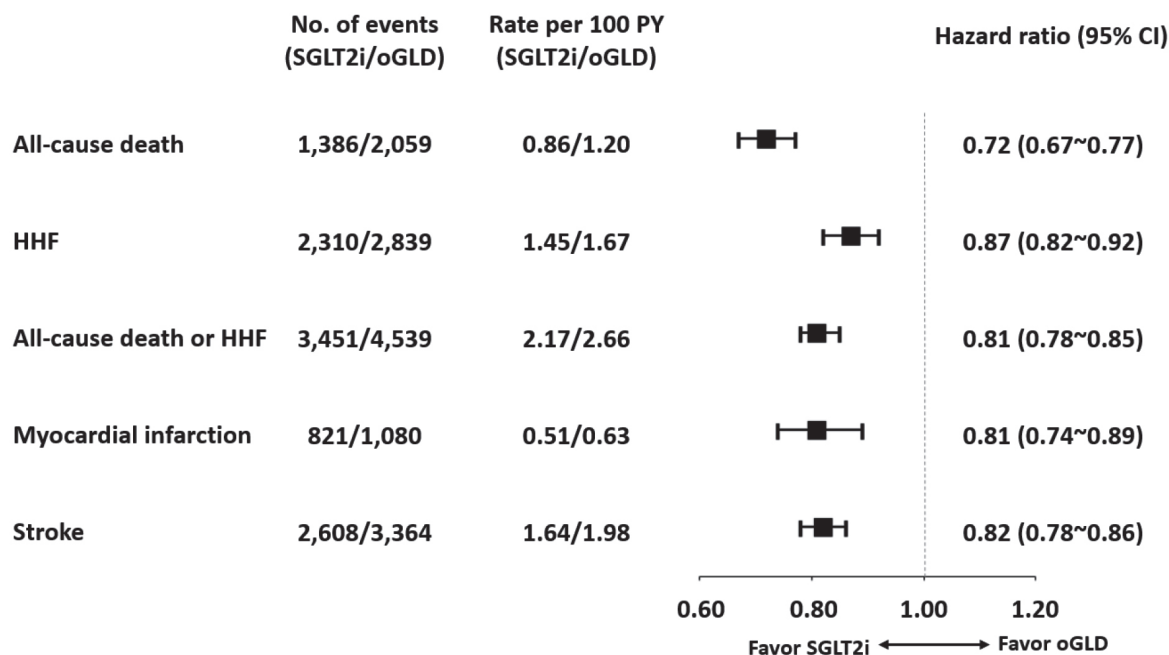


Fig. 1. Cardiovascular outcomes associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) and other glucose-lowering drug (oGLD) in Korea. Modified from the article of Kosiborod et al. (J Am Coll Cardiol 2018;71:2628-39) [7] with original copyright holder's permission.

HHF, hospitalization for heart failure; PY, person-year; CI, confidence interval.

결론

본 연구에서는 실제 진료데이터를 기반으로 여러 인종과 지역에서 SGLT2 억제제의 심혈관질환 안전성을 확인하였다. CVD-REAL 연구와 CVD-REAL 2 연구는 모두 기존 RCT 연구 결과와 유사하게 심부전으로 인한 입원이나 사망 위험을 감소시키는 효과를 보여주었으며, CVD-REAL 2 연구에서는 심근경색이나 뇌졸중으로 인한 입원을 줄이는 효과도 보여주었다. 최근 EMPA-REG OUTCOME 연구 결과를 기반으로 미국당뇨병학회는 2018년 당뇨병 진료지침에서 죽상경화성 심혈관질환 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자에서 심혈관질환과 사망률 감소를 위해 SGLT2 억제제를 우선 사용하도록 권고하고 있다[10]. 심혈관질환의 병력이 없는 당뇨병 환자가 많이 참여한 DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events)-TIMI 58 연구[11] 결과까지 확인된다면 SGLT2 억제제의 심혈관

질환에 대한 영향이 더욱 명확해질 것으로 보인다.

RCT와 RWE는 당뇨병 약제의 효과와 안전성을 평가하는 데 상호보완적으로 활용될 수 있다. 특히 방대한 양의 진료데이터가 비교적 쉽게 분석될 수 있는 환경이 조성된 지금 다양한 조건과 임상 상황에서 새롭게 사용되고 있는 당뇨병 약제를 재평가하는 RWE 연구는 더 활발해질 것으로 보인다.

감사의 글

본 논문은 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (HI13C0715).

REFERENCES

1. Lee DH. The non-glycemic effects of SGLT2 inhibitor. *J Korean Diabetes* 2014;15:151-7.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
3. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137:323-34.
4. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Thuresson M, Arya N, Bodegård J, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation* 2017;136:249-59.
5. Suissa S. Lower risk of death with SGLT2 inhibitors in observational studies: real or bias? *Diabetes Care* 2018;41:6-10.
6. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, Zimmet P, Son HY. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006;368:1681-8.
7. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, Tangri N, Goh SY, Thuresson M, Chen H, Surmont F, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2628-39.
8. Williams RL. A note on robust variance estimation for cluster-correlated data. *Biometrics* 2000;56:645-6.
9. Kim YG, Han SJ, Kim DJ, Lee KW, Kim HJ. Association between sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and a reduced risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:91.
10. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S73-85.
11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Bansilal S, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Gause-Nilsson IA, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J* 2018;200:83-9.