

# 당뇨병 약제들의 심혈관계 효과와 그와 관련된 대규모 임상 연구에 대한 고찰

김소현

인하대학교 의학전문대학원 내과학교실

## Review of Cardiovascular Effects of Antidiabetic Drugs and Recent Cardiovascular Outcome Trials

So Hun Kim

Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

### Abstract

Cardiovascular disease is a major cause of morbidity and mortality in people with type 2 diabetes. Therefore, the prevention of cardiovascular diseases is of great importance in these patients. Antidiabetic drugs may have cardiovascular effects independent of their glycemic effects. The highly publicized meta-analysis of rosiglitazone has triggered much concern about the cardiovascular effects of antidiabetic drugs. Since 2008, the US Food and Drug Administration (FDA) has required that all new antidiabetic drugs show proof of an acceptable cardiovascular risk profile. Because there is a lack of well-designed definitive studies, the cardiovascular risk/benefit is not definite in many drugs. Large randomized trials assessing the cardiovascular risk of antidiabetic drugs have been recently completed or are ongoing. The first novel drug class designated after 2008 is the dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. Trials of DPP-4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists have shown a neutral effect on cardiovascular disease. Empagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, significantly decreased the incidence of the primary cardiovascular end point, especially decreasing cardiovascular death and hospital admission for heart failure. Ongoing and future studies will provide better insight about the effects of each class and individual drug on cardiovascular disease.

**Keywords:** Antidiabetic drugs, Cardiovascular disease, Type 2 diabetes

Corresponding author: So Hun Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, 366 Seohae-daero, Jung-gu, Incheon 22332, Korea,  
E-mail: shoney@inha.ac.kr

Received: Jan. 29, 2016; Accepted: Feb. 5, 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/3.0>) 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

당뇨병은 전 세계적으로 증가하고 있는 질환이다. 당뇨병이 있는 사람에서 관상동맥질환이나 뇌경색과 같은 심혈관계질환의 발생 위험은 당뇨병이 없는 사람보다 2~3배 더 증가되어 있다[1,2]. 또한 심혈관계질환에 의한 사망도 당뇨병이 있는 경우 증가한다[3]. 따라서 심혈관계질환의 예방은 당뇨병 치료에 있어 중요한 목표가 된다. 당뇨병은 만성질환으로 지속적인 치료를 요하기 때문에 당뇨병 약제는 보통 당뇨병 환자의 치료에 장기간 사용이 된다. 따라서 오랜 기간 사용되는 당뇨병 약제 각각이 갖는 심혈관계질환에 대한 영향을 아는 것은 중요하다.

## 당뇨병 치료약제와 심혈관계질환의 연관성

2형 당뇨병의 치료 시 적극적인 혈당 조절을 하는 경우 미세혈관 합병증은 유의하게 감소됨이 여러 연구들에서 보고되었다[4-7]. 그러나 심혈관계질환의 경우 적극적인 혈당 조절만으로는 예방효과가 명확하지 않다. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 연구에서 유병기간이 짧거나 새로 진단받은 환자에서 적극적인 혈당 조절을 장기간 하는 경우 심혈관계질환의 감소를 볼 수 있었지만[8] 당뇨병의 유병기간이 길고 심혈관계질환 발생의 고위험군인 경우 적극적인 혈당 조절만으로는 대혈관 합병증을 감소시키지 못하였다[5-7]. 따라서 혈당 강하 효과가 반드시 심혈관계 위험도의 감소와 직결되는 것은 아님을 알 수 있었다.

당뇨병 약제가 가지는 심혈관계 안전성에 대한 규명의 필요성은 로지글리타존의 심혈관계 위험성 증가의 가능성을 제기한 메타분석[9]으로 인하여 본격적으로 제기되었다. 이 연구는 방법적인 논란이 있지만 로지글리타존의 사용이 대조군과 비교하여 심근경색의 위험을 유의하게 높일 수 있음을 보여주었다. 이로 인하여 US Food and Drug Administration (FDA)은 기존의 당뇨병 약제 승인 절차에 다소 문제가 있었음을 인지하고 모든 새로운 당뇨병 약제의 승인을 위해서 혈당 강하 효과 외에도 약제로 인하여 심혈

관계 위험이 증가되지 않음을 증명해야 함을 요구하게 되었다. 이를 위해서 많은 심혈관계 고위험 환자가 포함되고 장기간의 지속기간을 가진 연구를 포함하도록 2상과 3상 임상시험을 디자인하고 심혈관계질환으로 인한 사망, 심근경색, 뇌경색을 포함하는 1차 복합종점을 이용하여 2상/3상 연구에 대한 메타분석을 하도록 하였다. 이 메타분석에서 1차 복합종점의 상대위험도(risk ratio)의 95% 신뢰구간의 상계가 1.8 미만임을 보여줘야 승인이 가능하고, 추가 대규모 임상연구를 통하여 1차 복합종점의 상대 위험도의 95% 신뢰구간의 상계가 1.3 미만임을 증명하도록 규정하였다[10].

## Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 억제제의 심혈관계 안전성 연구

DPP-4 억제제 계열의 약제는 FDA가 심혈관계 위험성을 확인하도록 규정을 바꾼 후 나온 첫 약제가 된다. 기전적으로 glucagon-like peptide-1 (GLP-1)이 심혈관계에 여러 긍정적인 효과들이 보고되어 GLP-1 작용을 이용한 치료 약제인 DPP-4 억제제도 긍정적인 심혈관계 효과가 있을 것으로 예측되어 왔다[11]. 이 계열 약제의 심혈관계 효과를 확인하기 위해 제2형 당뇨병 환자에서 시행되는 대규모 임상연구 중 완료된 3개의 연구는 saxagliptin을 위약과 비교한 SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) -TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 53 연구[12]와 alogliptin과 위약을 비교한 EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) 연구[13], sitagliptin과 위약을 비교한 TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) 연구[14]가 있다. 이 연구들은 심혈관계질환의 과거력이 있거나 심혈관계질환의 고위험군인 사람을 대상으로 하여 각 약제가 1차 복합종점인 주요 심혈관 사건에 미치는 영향을 확인하였다. SAVOR-TIMI는 16,492명을 대상으로 하여 2.1년간의 추적 관찰을 하였고 EXAMINE은 5,380명의 급성관상동맥 증후군이 3개월 내 있었던 2

형 당뇨병 환자를 대상으로 약 1.5년 추적관찰을 하였다. TECOS 연구는 심혈관계질환을 가지고 있는 14,671명을 대상으로 평균 3년 추적관찰을 하였다. 이 세 연구 모두 각 약제가 위약에 비하여 심혈관계 위험도를 증가시키지 않음을 확인하였으나 심혈관계 위험도가 감소됨을 보여주지는 못하였다. 또한 SAVOR-TIMI의 경우 saxagliptin 투여군에서 심부전증으로 인한 입원이 증가함을 보였다. Linagliptin을 이용한 연구인 CAROLINA (Cardiovascular Outcome Trial of Linagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes) [15]와 CARMELINA (Cardiovascular Safety & Clinical outcome with Linagliptin)는 현재 진행 중인 연구로 2018년에 연구가 종료될 예정이다.

## GLP-1 수용체 유사체의 심혈관계 안전성 연구

GLP-1 수용체는 혈관내피세포와 심장근세포에 존재하며 GLP-1은 혈관확장기능과 항염증작용을 혈관내피세포와 심근에서 나타냄이 보고되었다. 동물실험에서 GLP-1 치료는 심근경색병변의 크기를 줄이고 좌심실 기능의 개선을 가져왔다. GLP-1 길항제는 체중 감소, 혈압과 콜레스테롤에 긍정적인 효과도 있어 기전적으로 심혈관계에 긍정적인 효과를 미칠 가능성이 높은 약제이다[16,17]. GLP-1 수용체 유사체에 대한 심혈관계 안전성 연구는 ELIXA (Lixisenatide daily), EXSCEL (Exenatide LAR), LEADER (Liraglutide), SUSTAIN6 (Semaglutide), REWIND (Dulaglutide) 등이 있다. 이 중 ELIXA 연구는 완료가 되어 발표가 되었다. 이 연구는 6,068명의 최근 6개월 내 급성관상동맥 증후군이 있었던 2형 당뇨병 환자를 대상으로 하였고 평균 25개월간 Lixisenatide 또는 위약을 투여 받았다. 1차유효성 평가 변수는 심혈관 사망, 심근경색, 뇌경색, 불안정 협심증으로 인한 입원을 포함하는 복합종점으로 이는 두 군 간에 통계적 차이를 보이지 않았다 (hazard ratio [HR], 1.02; 95% confidence interval [CI], 0.89~1.17) [18].

## Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) 억제제의 심혈관계 안전성연구

SGLT2 억제제는 신장의 포도당 재흡수를 억제하여 소변으로의 포도당 손실을 증가시킴으로써 혈당 강하를 가져오는 약제이다. 혈당감소 효과뿐 아니라 체중 감소, 혈압 감소의 부가적인 효과도 있다[19]. SGLT2 억제제의 심혈관계 안전성을 규명하고자 하는 대규모 임상시험들로 CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), DECLARE-TIMI (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) 58, EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes trial) 등이 있다. 이 중 EMPA-REG OUTCOME은 2015년 발표되었고 예상치 못하게 1차 유효성 복합종점의 우월성을 증명하였다. 이 연구는 기존에 심혈관계질환이 있었던 7,020명의 2형 당뇨병 환자를 대상으로 무작위로 위약, empagliflozin 10 mg, 또는 empagliflozin 25 mg을 약 3.1년 투여하여 심혈관계 안전성을 비교한 연구다. Empagliflozin 투여군에서 심혈관계 사망, 심근경색, 뇌경색을 포함하는 1차 복합종점의 유의한 감소(위험률 HR, 0.86; 95% CI, 0.74~0.99;  $P = 0.04$ )를 볼 수 있었다. 특히 Empagliflozin 투여군에서 심혈관계 사망(38% 위험도 감소)과 심부전에 의한 입원(38% 위험도 감소)의 감소를 볼 수 있었다[20]. 이러한 긍정적인 효과는 혈당 강하, 혈압 강하, 체중 감소 등의 단독 효과로 보기는 어렵다. 혈당의 경우 두 군 간의 차이가 0.4%로 작고 효과가 빠르게 나타나 가능성이 적으며 혈압의 경우에도 효과가 빠르게 나타난 점, 두 군 간에 수축기 혈압이 4 mm Hg밖에 차이가 나지 않고 뇌경색의 위험이 줄지 않은 점을 볼 때 원인으로 가능성이 떨어진다. 또한 체중 감소도 2.5 kg 정도로 작고 체중 감소가 심혈관계 위험의 감소로 연결된다는 근거도 빈약하다. 심부전증과 사망에 대한 긍정적인 효과가 있어 이 약제의 긍정적인 효과가 이노작용과 관련되어 있을 가능성도 있다. 물론 STENO-2 연구처럼 여러 인자들의 호전이 복합적으로 이루어져 긍정적인 영향을 가져왔을 가능

성도 있다[21]. 현재까지 기전에 대해서는 잘 알려지지 않아 향후 많은 연구를 통해서 긍정적인 효과를 일으킨 기전에 대하여 밝혀져야 한다.

## 결론

최근 미국과 유럽에서 새로운 당뇨병 약이 승인을 받기 위해 심혈관계 위험에 대한 대규모 임상을 요구하면서 심혈관계 위험을 일차 유효변수로 하는 많은 당뇨 약제에 대한 대규모 임상들이 진행되었다. 이는 약제를 처방하는 데 있어 의료진과 환자 모두에게 안전성에 대한 보다 정확한 정보를 제공함으로써 긍정적인 측면이 있다. 또한 심혈관계 사건을 보는 이러한 임상연구의 결과들은 그 전 임상연구들을 통하여 간접적으로 얻는 지식과 결과가 다른 경우들이 많아 이러한 연구는 필요하다. 하지만 너무 엄격한 규제는 대규모 임상을 할 수 있는 몇 개의 세계적인 대형 제약회사에만 약제 개발에 필요한 비용 지불이 가능하여 약제 개발의 진입장벽을 높이는 부작용도 있다. 따라서 환자의 안전에 도움이 되면서 불필요하게 재원을 소모하지 않는 정도로 적절한 규제를 설정하는 것이 지속적으로 필요하겠다.

## REFERENCES

1. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;120:212-20.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2016;375:2215-22.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
5. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
6. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
9. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
10. Joffe HV, Parks MH, Temple R. Impact of cardiovascular outcomes on the development and approval of

- medications for the treatment of diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:21-30.
11. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:648-58.
  12. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
  13. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
  14. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
  15. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, Espeland MA, Bluhmki E, Mattheus M, Ryckaert B, Patel S, Johansen OE, Woerle HJ. Design and baseline characteristics of the cardiovascular outcome trial of linagliptin versus glimepiride in type 2 diabetes (CAROLINA®). *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:164-74.
  16. Lorber D. GLP-1 receptor agonists: effects on cardiovascular risk reduction. *Cardiovasc Ther* 2013;31:238-49.
  17. Mundil D, Cameron-Vendrig A, Husain M. GLP-1 receptor agonists: a clinical perspective on cardiovascular effects. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:95-108.
  18. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
  19. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
  20. 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.
  21. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.