

Sodium-Glucose Cotransporter 2 억제제의 심혈관 질환 및 신기능악화 예방 효과

홍준화

을지대학교병원 내분비내과

Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors

Jun Hwa Hong

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Eulji University Hospital, Daejeon, Korea

Abstract

Management of hyperglycemia limits progression of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus (T2DM). According to large-scale randomized control studies to demonstrate the cardiovascular safety of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, SGLT2 inhibitors showed not only cardiovascular safety, but also cardiovascular benefits. Heart failure is adequately prevented by SGLT2 inhibitors regardless of history of heart failure. Additionally, SGLT inhibitors also showed renal protective benefits in slowing the decline of glomerular filtration rate and reducing proteinuria. SGLT2 inhibitors are beneficial to T2DM patients with established cardiovascular disease, high risk of heart failure, and renal impairment. As oral hypoglycemic agents, SGLT2 inhibitors not only control the serum glucose level, but also reduce the macrovascular complications of T2DM.

Keywords: Canagliflozin, Dapagliflozin, Diabetes mellitus, type 2, Empagliflozin

Corresponding author: Jun Hwa Hong

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Eulji University Hospital, 95 Dunsanse-ro, Seo-gu, Daejeon 35233, Korea,
E-mail: lammoth@naver.com

Received: Apr. 28, 2019; Accepted: May 10, 2019

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 © 2019 Korean Diabetes Association

서론

당뇨병 환자에서 적극적인 혈당 조절의 목적은 당뇨병으로 인한 합병증과 사망률을 감소시키는 것이다. UK Prospective Diabetes Study 연구에 따르면 제2형 당뇨병을 처음 진단받은 환자에게 적극적으로 혈당 조절을 하였을 때 당뇨병성 미세혈관합병증인 당뇨병성망막병증, 당뇨병성신증의 발생을 예방할 수 있었지만 당뇨병으로 인한 사망률을 감소시키지는 못하였다. 하지만 혈당 조절에 사용한 약제 별로 나누어 분석한 결과, 메트포르민을 고용량까지 증량하며 조절한 그룹이 인슐린, 설폰요소제를 투여한 그룹보다 당뇨병으로 인한 사망률과 심근경색의 발생률이 낮았다[1]. 이는 같은 혈당 조절상태에서도 약제에 따른 심혈관 보호 효과에 차이가 있음을 보여준 결과이다.

하지만 2007년, 로지글리타존을 투여한 제2형 당뇨병 환자에서 심장 마비의 비교 위험도는 1.43 ($P = 0.03$), 심혈관 질환에 의한 사망률의 비교위험도는 1.64 ($P = 0.06$)로 높아진다는 메타분석 결과가 보고된 이후[2], 로지글리타존은 사실상 시장에서 퇴출되었다. 이후 미국식품의약국(U.S.

Food and Drug Administration, FDA)은 당뇨병 신약 임상 시험 허가 기준을 제시하여 새로운 당뇨병 약제가 심혈관계 위험도를 높이지 않는다는 안정성을 입증하도록 하였다[3].

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 억제제는 2013년 당뇨병 치료제로 처음 등장하였다. 기존 경구 혈당 강하제와는 달리 체장과는 독립적으로, 신장에서 포도당 재흡수를 억제하고 소변으로 포도당을 배출하는 기전을 통해 혈당을 감소시키는 새로운 치료제이다[4,5]. SGLT2 억제제들이 출시되면서 FDA에서 권고하는 심혈관 질환에 대한 안정성을 입증하기 위한 임상 연구들이 진행되었다. 앰파글리프로진, 카나글리플로진, 다파글리프로진으로 진행된 각각의 임상 연구 결과에서 심혈관 질환에 대한 예방 효과 및 신장 보호 효과들이 보고되고 있고, 이러한 결과가 2019년 미국, 유럽 공동 당뇨병 치료 가이드라인의 변화에 반영되었다[6].

이러한 변화에 영향을 준 임상 연구 결과들을 종합하면서 각 연구에 참여한 대상자 특성의 차이와 함께(Table 1), SGLT2 억제제의 심혈관 질환 예방 및 신장 기능 개선에 관련된 결과를 정리하고자 한다.

Table 1. Summary of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors cardiovascular outcomes trials

| | EMPA-REG OUTCOME | CANVAS program | DECLARE-TIMI 58 |
|--|------------------|----------------|-----------------|
| Drug | Empagliflozin | Canagliflozin | Dapagliflozin |
| Median follow-up time (y) | 3.1 | 2.4 | 4.2 |
| Trial participants (n) | 7,020 | 10,142 | 17,160 |
| Mean age (y) | 63.1 | 63.3 | 63.9 |
| Sex (female) | 2,004 (28.5) | 3,633 (35.8) | 6,422 (37.4) |
| Proportion of patients with established atherosclerotic cardiovascular disease | 7,020 (100.0) | 6,656 (65.6) | 6,974 (40.6) |
| History of heart failure | 706 (10.1) | 1,461 (14.4) | 1,724 (10.0) |
| eGFR < 60 mL/min per 1.73 m ² | 1,819 (25.9) | 2,039 (20.1) | 1,265 (7.4) |

Values are presented as number only or number (%).

EMPA-REG OUTCOME, Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients; CANVAS, The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; DECLARE-TIMI 58, Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

본론

1. SGLT2 억제제의 심혈관 질환 보호 효과

엠파글리플로진을 투여한 EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) 결과가 2015년 처음으로 발표된 이후에 SGLT2 억제제가 심혈관 질환에 미치는 영향에 대한 관심이 높아졌다[7]. EMPA-REG 연구에 참여한 대상자는 99% 이상이 기존에 심혈관 질환의 기왕력이 있는 환자로 심혈관 질환의 고위험 대상자들을 대상으로 진행하였다. 약 2.6년 치료기간 동안 엠파글리플로진을 투여한 그룹은 대조군과 비교하여 심혈관 질환에 의한 사망률이 38% 낮았고, 심부전으로 인한 입원율은 35% 낮았으며, 모든 원인에 의한 사망률도 32% 낮았다.

2017년, 카나글리프로진을 투여한 CANVAS (The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) 연구에 참여한 대상자는 30세 이상이면서 기존에 심혈관 질환이 있는 대상자와, 50세 이상이면서 2개 이상의 심혈관 질환에 대한 위험요인(10년 이상의 당뇨병 유병기간, 고혈압 약을 투약 중이거나 수축기 혈압 140 mm Hg 이상, 현재 흡연 중, 단백뇨 동반, 38.7 mg/dL 이하의 낮은 고밀도 지단백 콜레스테롤)을 가지고 있는 대상으로 구성되었다. 평균 나이는 63.3세, 여성의 비율은 35.8%, 평균 당뇨병 유병기간은 13.5년이었고 기존에 심혈관 질환이 있는 심혈관 2차 예방 대상자는 65.6%였다. 카나글리프로진으로 치료받은 대상자에서 심혈관 질환에 의한 사망률은 14% 감소하였고, 심부전으로 인한 입원율은 33% 감소하였다[8].

다파글리플로진을 투여한 DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events) 연구는 2019년에 발표되었다[9]. 총 17,160명의 제2형 당뇨병 대상자 중에서 40세 이상이면서 허혈성 심혈관 질환이나 말초동맥질환의 기왕력이 있는 심혈관 질환 2차 예방 대상자, 심혈관 및 말초동맥질환이 없으면서, 55세 이상의 남성 혹은 60세 이상의 여성 중에서 심혈관 질환의 위험 요인

(고혈압, 이상지질혈증[저밀도 지단백 콜레스테롤 > 130 mg/dL 혹은 고지혈증약물 투약중], 흡연)을 하나라도 동반한 심혈관 질환 1차 예방 대상자로 구성되었다. 심혈관 질환에 대한 2차 예방 대상군은 총 40.6% (6,974/17,160)로, EMPA-REG, CANVAS 연구와 비교하여 상대적으로 적은 비율이었다. 특히 1차 예방 대상군을 총 59.4% (10,186/17,160)로 가장 많이 포함하였다. 전체 연구 대상자 중 다파글리플로진을 투여한 환자는 심혈관 질환에 의한 사망률 혹은 심부전으로 인한 입원율이 대조군과 비교하여 17% 낮았고 특히 심부전에 의한 입원율은 27% 낮았다. 기존 연구들과는 다르게 연구 대상자의 구성에 따라 분석한 결과로는, 기존의 심혈관 질환을 동반한 2차 예방 대상군에서 심혈관 질환에 의한 사망률 혹은 심부전에 의한 입원율을 유의하게 17% 낮추었으나, 1차 예방 대상군에서는 유의한 감소 효과가 나타나지 않았다.

이후 후속 연구에서, DECLARE-TIMI 58의 대상자들을 심구축율에 따라 분류하여 다파글리플로진의 효과를 분석하였다[10]. 심구축율이 감소된 심부전 환자(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)를 심구축율 45% 미만으로 정의하였을 때에 3.9% (671/17,160)였고, 심구축율이 유지되는 심부전환자(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)는 7.7% (1,316/17,160)였다. 심부전의 기왕력이 없는 대상자는 88.4% (15,173/17,160)였다. 심혈관 질환에 의한 사망률 및 심부전으로 인한 입원율은 심구축율이 감소된 환자에서 유의하게 38% 감소하였고 심구축율이 유지되는 환자에서는 유의한 감소가 나타나지 않았다. 심혈관 질환에 의한 사망률은 심구축율이 감소된 환자에서만 45% 감소하였고, 심구축율이 유지된 환자에서는 유의한 감소가 없었다. 심부전에 의한 입원율의 감소는 심구축율이 감소된 환자에서 36%로 나타났고, 심구축율이 유지되는 환자에서도 24%로 나타났다. 다파글리플로진은 제2형 당뇨병 환자에게 공통적으로 심부전을 예방하는 효과는 보여주었고, 특히 심구축율이 감소된 심부전 고위험 환자에서는 사망률도 낮추었다.

2. SGLT2 억제제의 신장 보호 효과

EMPA-REG 연구진은 estimated glomerular filtration rate (eGFR)가 30~60 mL/min/1.73 m²인 대상자들의 신장 보호 효과에 대한 사후분석 결과를 발표하였다[11]. 신장기능에 대한 평가는 단백뇨의 증가(알부민 크레아티닌 비율 > 300 mg/g), 혈중 크레아티닌 수치 2배 증가, 신대체 치료 시작을 일차 목표로 정하였다. 연구 대상자 중 eGFR 45~60 mL/min/1.73 m²의 대상자는 17.8%, eGFR 30~45 mL/min/1.73 m²의 대상자는 7.7%로 나타났고, 총 11%에서 현성단백뇨, 28.7%에서 미세단백뇨를 동반하였다. 엠파글리플로진 투약 후에 현성 단백뇨로의 진행은 38% 감소하였고, 혈중 크레아티닌 2배 상승은 44% 감소, 신대체 치료의 시작은 55% 감소하였다.

CANVAS 프로그램은 카나글리플로진의 심혈관 질환에 대한 예방 효과를 분석한 CANVAS 연구와 신기능 예방 효과를 분석한 CANVAS-R, 두 개의 임상 연구로 구성되어 있다[12]. 총 10,142명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 연구가 진행되었고 연구 대상자의 기저 신기능은 eGFR 76.5 mL/min/1.73 m², 소변 알부민:크레아티닌 비율은 12.3 mg/g이었다. 80%의 환자에서 레닌-안지오텐신 차단제를 투여 중이었다. 일차 임상 결과인 혈중 크레아티닌의 2배 상승, 말기 신부전으로 진행, 신장 질환에 의한 사망은 47% 감소하였고, 연간 eGFR의 감소를 둔화시켰으며, 단백뇨는 18% 감소시켰다.

카나글리플로진은 신기능 감소와 단백뇨를 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 카나글리플로진이 신기능에 미치는 영향을 전향적으로 분석하고자 하는 CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) 임상 3상 연구가 진행 중에 있었으나, 임상 데이터 모니터링 위원회에서 신장 보호에 대한 우수한 효능으로 중간 보고와 함께 연구를 중단하였다[13]. CREDENCE 연구는 약 4,400명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 진행하였고, eGFR 30~90 mL/min/1.73 m²와 현성 단백뇨(소변 단백뇨:크레아티닌

비율 300~5,000 mg/g)를 동반한 환자를 대상으로, 신장 기능 감소를 일차 연구 목표(혈중 크레아티닌 2배 상승, 말기 신부전으로 진행, 신장 및 심혈관 질환으로 인한 사망)로 진행하였다. 임상 연구는 2.6년간 진행된 후 중단되었다. 신장에 대한 일차 임상 목표는 34%의 감소를 보였고, 말기 신부전으로의 진행도 32% 감소하였다. 또한 심혈관 질환에 의한 사망률, 심근 경색, 뇌졸중의 발생도 20% 감소하였고, 심부전에 의한 입원율도 39% 감소하였다.

DECLARE-TIMI 58 연구는 심혈관 1차 예방 대상자의 비율이 높았는데 신장기능 또한 양호한 대상자의 비율이 높았다. eGFR의 평균은 85.4 ± 15.8 mL/min/1.73 m²으로 EMPA-REG, CANVAS 연구의 대상자들보다 높은 편이었으며 eGFR 60 mL/min/1.73 m² 미만은 7%, 60~90 mL/min/1.73 m²은 45%였다. 신장기능에 대한 임상 척도는 eGFR이 40% 이상 감소하여 60 mL/min/1.73 m² 미만, 말기 신부전으로 진행, 신장 질환에 의한 사망을 포함하여 분석하였다. 다과글리플로진을 투여한 대상자에서 신장에 대한 임상 결과는 47% 감소하였다.

결론

SGLT2 억제제는 체장기능과는 독립적으로 신장에서 포도당 배출을 촉진시켜 혈당을 조절하는 기능뿐만 아니라, 대규모 임상 연구 결과들을 바탕으로 심부전의 발생 및 악화를 예방하며, 신장 보호 기능을 보여주었다. 각각의 약제로 진행한 임상 연구에서 대상자 특성에는 차이가 있었지만, 심부전 예방 및 신장 보호에 대한 효과는 심혈관 질환의 1차 및 2차 예방 환자들 모두에게 나타났다. 비록 심혈관 질환에 의한 사망률의 감소는 2차 예방 목적의 환자들에서만 나타났지만, 장기적으로 연구를 진행한다면 1차 예방 목적의 환자들에서도 기대할 수 있을 것이다.

SGLT2 억제제는 많은 장점을 가지고 있지만, 임상 연구에서 제시되었던 다양한 부작용(외음부 감염, 케톤산증, 하지절단 위험성 증가, 탈수, 저혈압 등등)도 함께 보고되고 있어, 환자의 특성을 고려하여 적절한 처방 및 교육을 해야

할 필요가 있다.

REFERENCES

1. 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). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352:854-65.
2. 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.
3. Smith RJ, Goldfine AB, Hiatt WR. Evaluating the cardiovascular safety of new medications for type 2 diabetes: time to reassess? *Diabetes Care* 2016;39:738-42.
4. White JR Jr. A brief history of the development of diabetes medications. *Diabetes Spectr* 2014;27:82-6.
5. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, Bakker RA, Mark M, Klein T, Eickelmann P. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:83-90.
6. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S90-102.
7. 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.
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
9. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
10. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Bonaca MP, Ruff CT, Desai AS, Goto S, Johansson PA, Gause-Nilsson I, Johanson P, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of Dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2528-36.
11. Wanner CH, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1801-2.
12. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondur N, Shaw W, Barrett TD, Weidner-Wells M, Deng H, Matthews DR, Neal B. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:691-704.
13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. [Epub ahead of print]