

# Sodium-Glucose Cotransporter 2 억제제의 심혈관 질환 예방 효과 유발 기전

전재한

경북대학교 의과대학 내과학교실

## The Potential Cardioprotective Mechanism of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors

Jae-Han Jeon

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

### Abstract

The potential mechanism by which sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors prevent cardiovascular disease (CVD) is being widely investigated. Improved insulin resistance, along with decreased body fat mass associated with SGLT2 inhibitor treatment is consistent with previously well-established factors contributing to the prevention of CVD. These factors are responsible for reduction of oxidative stress as well as improvement of systemic inflammation. Because heart failure was one of the most dramatically improved cardiovascular events in various clinical trials and because SGLT2 inhibitors promote osmotic diuresis and natriuresis, hemodynamic changes are considered as a critical mechanism responsible for the cardioprotective effect of SGLT2 inhibitors. Restored tubuloglomerular feedback by SGLT2 inhibitors might play a role in renoprotection, which in turn, leads to fewer CVDs. Finally, blood ketone body increments in response to SGLT2 inhibition might act as a “super-fuel” for salvaging the failing diabetic heart.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, Diabetes mellitus, Ketones, Sodium-glucose transport proteins

Corresponding author: Jae-Han Jeon

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Chilgok Hospital, School of Medicine, Kyungpook National University, 807 Hoguk-ro, Buk-gu, Daegu 41404, Korea, E-mail: jeonjh@knu.ac.kr

Received: Apr. 30, 2019; Accepted: May 3, 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

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 억제제는 신장의 근위 세뇨관에 존재하는 SGLT2를 억제함으로써, 포도당의 요배출을 증가시키는 경구용 혈당 강하제이다[1-3]. 심혈관 질환 개선 효과 입증에 실패한 다른 경구용 혈당 강하제와는 달리 SGLT2 억제제 dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin은 각각의 임상 결과[4-6] 및 CVD-REAL 연구를 통하여 심혈관 질환의 발생의 감소를 확인하였다[7,8].

이에 최근 미국 및 유럽 당뇨병학회에서는 심혈관 질환이 있는 환자에서 심혈관 보호능이 입증된 약제인 SGLT2 억제제와 glucagon-like peptide 1 효현제를 우선적으로 고려할 것을 권고하고 있다[9].

제2형 당뇨병 환자의 치료에 있어서 SGLT2 억제제의 역할과 비중이 점차 증가하고 있는 바, 본 연재에서는 다양한 SGLT2 억제들이 공통적으로 심혈관 질환을 예방하는 기전에 대하여 논의하고자 한다.

## 본론

### 1. 혈액학적 개선에 의한 심혈관 개선 효과

Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) 연구 등에 의하면 엄격한 혈당 조절에 따른 심혈관 질환 예방 효과는 약 10년 이후에 나타난다고 보고된다[10]. 반면, EMPA-REG 연구에서는 6개월이 경과하면서부터 바로 심혈관 개선 효과가 나타나기 시작했으며, 이는 혈당 조절 이외의 다른 요소가 심혈관 질환의 개선에 작용했음을 시사한다[4]. 이 연구에서 특히 주목해야 할 것은 체액의 용적과 관련된 지표들, 예를 들면 적혈구의 용적 백분율(hematocrit)과 혈색소(hemoglobin)의 증가인데, 이는 SGLT2 억제제가 소변으로의 당 배출(glycosuria)에 의한 삼투성 이뇨 작용(osmotic diuresis) 및 나트륨 배출(natriuresis)을 촉진하여 전부하(preload)와 후부하(afterload)를 동시에 개선시킬 수 있음

을 시사한다[11]. 또한 혈액 농축(hemoconcentration) 그 자체도 심근 조직을 포함한 말초 조직으로의 산소 전달을 용이하게 하여 이차적으로 심근의 부담을 경감시킨다.

혈압의 감소는 대동맥의 경직도(stiffness)를 감소시키며, 심장의 후부하를 개선시킴으로써 심실벽의 긴장도를 감소시키고, 심장 유순도(compliance)를 개선시키며 궁극적으로 심실의 용적을 감소시킴으로써 심근 산소 소모량을 감소시킨다[12]. 이는 이어서 심장 표면 압력을 감소시키고, 미세 세포 수준의 허혈도 개선시킴으로써 궁극적으로 심실과 심방의 일치도(coupling)를 개선시키고 심장 기능을 개선시킬 수 있다[12].

### 2. 신기능의 개선 및 이에 이은 심혈관 질환의 감소

당뇨병성 신증은 심혈관 질환 발생의 독립적인 위험인자임이 잘 알려져 있다[13]. 최근 일련의 대규모 임상 연구들은 SGLT2 억제제의 신장 보호 기능을 일관되게 보여주고 있다[5,6,14,15]. 정상 상태에서는 신장의 구심성 세동맥(afferent arteriole)이 정상적으로 작동하여 나트륨과 포도당을 재흡수하며 정상 신장 여과율을 나타낸다. 반면, 당뇨병 상태에서는 SGLT2에 의한 과도한 나트륨 및 포도당의 흡수로 인하여 치밀반(macula densa)으로의 나트륨 수송이 감소하여 요세관 사구체 피드백(tubuloglomerular feedback)이 저해되고 수입세동맥이 확장된다. 결과적으로 사구체의 과도한 여과(hyperfiltration)를 유발하여, 사구체 고혈압을 유발하고 만성적 신장 기능 감소를 유발한다. 당뇨병 상태에서 SGLT2 억제제를 사용하면 의한 소변으로의 나트륨 배출을 촉진하여 치밀반으로의 나트륨 수송을 증가시킴으로써 요세관 사구체 피드백을 회복시키고, 사구체 고혈압을 개선시킨다.

### 3. 혈당 및 대사 개선에 의한 전신 염증의 개선이 심혈관 질환 예방에 미치는 영향

EMPA-REG 연구가 발표되기 전까지는 SGLT2 억제

제가 혈당을 조절해 죽상동맥경화증을 개선하는 것이 심혈관 질환 예방의 주요 기전으로 추정되어 왔다[16]. 그러나 SGLT2 억제제 임상 연구에서 당화혈색소 감소 폭이 위약군에 비하여 두드러지지 않았다는 측면에서 다른 당뇨병 약제와 차별화되는 SGLT2 억제제만의 특성이 죽상동맥경화증에 이롭게 작용하였을 가능성이 높다. 대표적인 인자로 위에서 언급한 혈압 감소뿐 아니라 칼로리 소실에 기인한 복부 지방 감소로 인한 염증의 개선 및 산화 스트레스(oxidative stress) 개선 등을 꼽을 수 있다.

예를 들면 동맥경화 마우스 모델에서 empagliflozin 투여군에서 현저하게 체중이 감소되고, 지방세포의 크기가 감소하고, 인슐린 저항성이 개선되었다[17]. 또한, 동맥경화의 중요한 interleukin 6, tumor necrosis factor  $\alpha$ , monocyte chemoattractant protein-1 등의 염증인자가 복부 지방 및 혈중에서 감소하였으며, 혈관에서 염증세포의 침윤의 감소가 관찰되었다[17]. 비슷한 시기의 다른 연구에서는 dapagliflozin이 제2형 당뇨병 마우스 모델에서 NLRP3, ASC 인플라마솜을 불활성화시켜, 당뇨병성 심근병증을 개선시킴을 보였다[18]. 최근의 연구에서는 empagliflozin이 당뇨병 마우스 모델에서 심근 조직의 transforming growth factor  $\beta$ /Smad 경로 및 Nrf2 경로를 조절해 산화 스트레스를 감소시키고 심장 섬유화를 개선시켰다[19].

또한 SGLT2 억제제 사용에 의한 혈중 요산의 감소 및 저밀도 콜레스테롤(low-density cholesterol, LDL-C)의 감소, 고밀도 콜레스테롤(high-density cholesterol)의 증가 등이 보고되며 이들이 심혈관 개선에 기여했을 가능성이 있으나, 콜레스테롤의 변화 폭이 크지 않고 약제마다 LDL-C의 변화 추이가 상이하므로 이들 척도가 단순 bystander인지의 여부는 추가 연구가 필요하다[20].

#### 4. 글루카곤의 증가 및 케톤체 생성의 증가: super-fuel hypothesis

SGLT2 억제제는 직접적으로  $\alpha$ -세포에 작용하여 글루카곤 생성을 증가시킴이 보고되어 있다[21]. 또한 인슐린 비

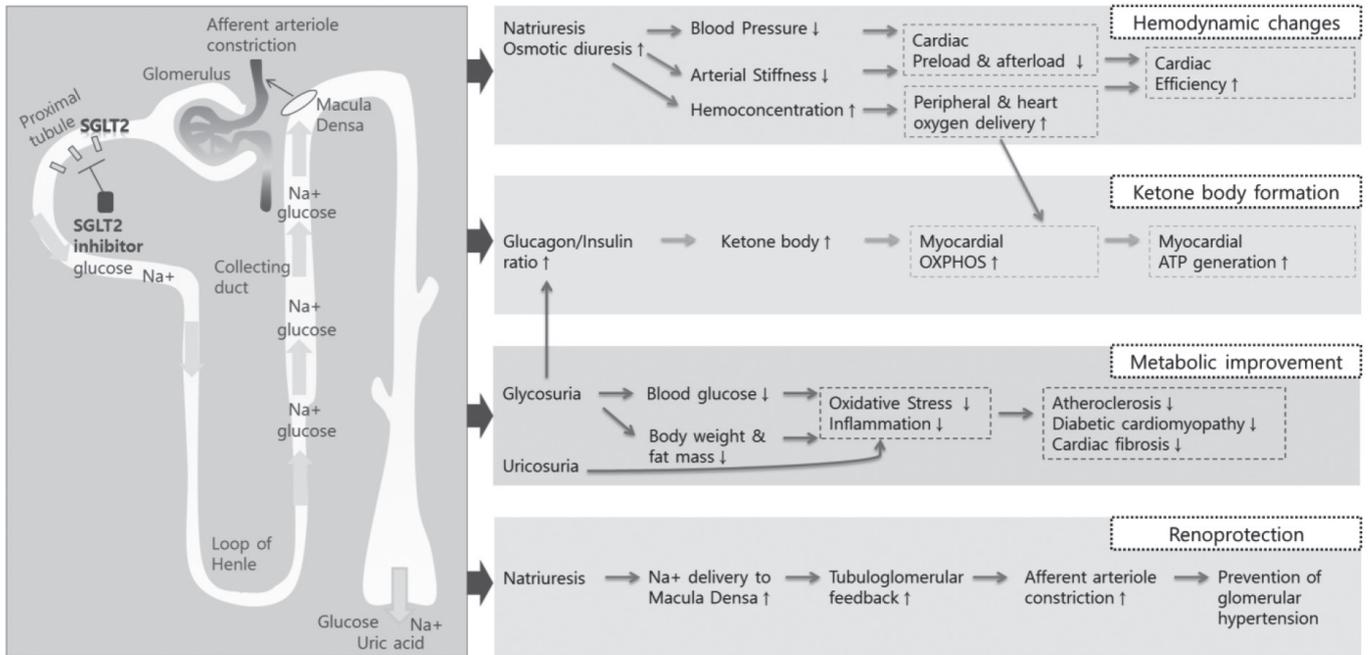
의존적인 요증 포도당 배설의 배설의 증가는 상대적으로 인슐린의 감소를 유발하며, 이렇게 해서 증가된 글루카곤/인슐린 비율은 지방 분해를 촉진시킴으로써 간에서의 케톤체(ketone body) 생성을 증가시킨다. 특히 최근의 마우스 실험 연구 결과에 의하면 SGLT2 억제제에 의하여 간뿐 아니라 장과 신장에서도 케톤 생성 효소의 발현 및 케톤 전구체 수송체 발현이 증가하였다[22]. 케톤체 생성의 증가는 당뇨병성 심장 질환의 중요한 에너지원이 된다.

당뇨병성 심장 질환에서는 에너지 선택의 유연성이 소실되고(metabolic inflexibility) 포도당보다는 유리 지방산에 의 의존도가 증가되어 있다[23,24]. 그러나 유리 지방산을 포도당 대신 장기간 에너지로 사용하게 되면 심근의 에너지 효율이 궁극적으로 감소하게 되고 좌심실 부전을 유발하게 된다[25,26]. 즉, 과도한 유리 지방산의 산화 및 고혈당은 각각 지질독성(lipotoxicity) 및 당독성(glucotoxicity)을 유발하고, 활성 산소종(reactive oxygen species)의 과도한 생성을 유도하여 심근 미토콘드리아 기능 부전을 유발한다.

이런 극단적인 상황에서는 혈중 케톤체가 증가할 수 있는 조건이 되면, 케톤체를 우선적으로 활용하게 된다[24]. 심근으로 전달된 케톤체는 아세틸조효소A (acetyl-coenzyme, CoA)로 신속히 전환되어 크렘스회로(Krebs cycle)로 들어가 효율적으로 에너지(ATP)를 생성하게 되며, 이 상황에서 SGLT2 억제제에 의한 혈액 농축은 심근으로의 산소 전달을 용이하게 하여 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)에 의한 미토콘드리아에서의 에너지 생성에 기여할 수 있다[23]. 즉, 당뇨병성 심장 질환에서 케톤체는 포도당이나 유리 지방산을 대체하여 효율적으로 심근의 에너지원으로 사용되는, 소위 “super-fuel”의 역할을 담당하게 된다.

## 결론

이상에서와 같이 SGLT2 억제제에 의한 심혈관 질환의 예방 효과는 그 기전이 매우 다양하다. 엄격한 혈당 조절로는 심혈관 질환을 개선하는 데 장기간의 시간이 소요되거나



**Fig. 1.** Integrated mechanisms responsible for cardioprotection by sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. OXPHOS, oxidative phosphorylation.

[10], 생활습관 개선을 통한 체중 감소만으로 심혈관 질환을 의미 있게 감소시킬 수 없었다는 결과가 이를 뒷받침한다[27]. 위에서 언급한 다양한 기전, 예를 들어 이노 효과를 위시한 혈액학적 조건 개선, 신장 기능의 개선, 혈당 개선 및 체중 감소, 지방 조직 감소, 혈중 요산 감소에 의한 산화 스트레스 경감과 염증의 감소, 케톤체 생성 증가에 의한 심근 에너지 생성 효율 증가가 SGLT2 억제제에 의한 심혈관 질환 개선에 두루 작용하고 있는 것으로 보인다(Fig. 1).

위에 제시된 여러 기전 외에도 현재 비임상 단계에서 연구되고 있는 여러 심혈관 보호 기전들이 추가적으로 확인되고, 임상에서도 후속 SGLT2 억제제의 심혈관 질환 예방 효과가 추가로 검증되면, SGLT2 억제제는 심혈관 질환이 존재하는 제2형 당뇨병 환자에게 반드시 사용되어야 할 약제로 보다 공고히 자리매김할 것으로 기대된다.

**REFERENCES**

- Han S, Hagan DL, Taylor JR, Xin L, Meng W, Biller SA, Wetterau JR, Washburn WN, Whaley JM. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes* 2008;57:1723-9.
- 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.
- Sha S, Devineni D, Ghosh A, Polidori D, Chien S, Wexler D, Shalayda K, Demarest K, Rothenberg P. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:669-72.
- 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.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou 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.
  6. 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.
  7. 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. Response by Kosiborod et al to letters regarding article, "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* 2018;137:989-91.
  8. 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.
  9. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-98.
  10. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206.
  11. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2016;37:3192-200.
  12. Pham SV, Chilton RJ. EMPA-REG OUTCOME: the cardiologist's point of view. *Am J Cardiol* 2017;120:S53-8.
  13. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, Saggiocca A, Conte G, Minutolo R. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2014;64:16-24.
  14. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: the nephrologist's point of view. *Am J Cardiol* 2017;120:S59-67.
  15. Vallon V, Thomson SC. Diabetes mellitus: cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibition: insights from CANVAS. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:517-8.
  16. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, Espadero RM, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100.
  17. Han JH, Oh TJ, Lee G, Maeng HJ, Lee DH, Kim KM, Choi SH, Jang HC, Lee HS, Park KS, Kim YB, Lim S. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice fed a western diet.

- Diabetologia 2017;60:364-76.
18. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31:119-32.
  19. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, Xu L, Lu Y, Cheng Y, Li T, Yu X, Sun B, Chen L. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:15.
  20. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation* 2017;136:1643-58.
  21. Solini A, Sebastiani G, Nigi L, Santini E, Rossi C, Dotta F. Dapagliflozin modulates glucagon secretion in an SGLT2-independent manner in murine alpha cells. *Diabetes Metab* 2017;43:512-20.
  22. Kim JH, Lee M, Kim SH, Kim SR, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Cho JW, Lee YH. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors regulate ketone body metabolism via inter-organ crosstalk. *Diabetes Obes Metab* 2018. doi: 10.1111/dom.13577. [Epub ahead of print]
  23. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1108-14.
  24. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115-22.
  25. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213-23.
  26. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 2007;116:434-48.
  27. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.