

혈당강하제와 COVID-19

강아름

부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 내분비대사내과

Glucose-Lowering Agents and COVID-19

Ah Reum Khang

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is continuing to spread around the world despite the introduction of vaccines. Individuals with diabetes have been reported to have more severe clinical outcomes of COVID-19 infection. As there is potential that glucose-lowering agents can influence the clinical outcomes in diabetic patients with COVID-19, a number of studies are ongoing to explore the differences in clinical outcomes related to glucose-lowering agents. In this article, I summarize the published research on the relationship between glucose-lowering agents and clinical outcomes of diabetic patients with COVID-19 and suggest clinical consideration for usage of glucose-lowering agents.

Keywords: COVID-19; Diabetes mellitus; Hypoglycemic agents; SARS-CoV-2

서론

Coronavirus disease 2019 (COVID-19)의 임상경과에 영향을 주는 위험인자 중 2형당뇨병은 자주 동반되고, 중증

도와 사망률을 악화시키는 중요한 위험인자로 알려져 있다 [1]. 2형당뇨병 환자에서 COVID-19 감염률은 일반인구와 유사하였으나 중환자실의 입원 및 사망률은 2형당뇨병이 없는 환자에 비해 유의하게 높았고, 특히 고혈당 및 혈당변동

Corresponding author: Ah Reum Khang

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea, E-mail: medikar82@gmail.com

Received: Feb. 15, 2022; Accepted: Feb. 18, 2022

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 © 2022 Korean Diabetes Association

성이 중증도와 사망률에 대한 독립적인 위험인자였다[2-4]. COVID-19의 범유행 시대에 규칙적이고 건강한 생활습관에 더하여 혈당강하제로 적절한 혈당조절을 하는 것이 2형당뇨병 환자에서 필수적이다. 하지만 severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)에 감염된 환자에게 끼칠 혈당강하제의 종류에 따른 영향, 그리고 안전성의 이슈가 남아있다. 즉, DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 억제제는 DPP-4가 발현되는 다양한 조직의 감염에 대한 면역 반응과 활동성을 조절하여 SARS-CoV-2 감염 상태에 해를 끼치거나 도리어 이득이 될 가능성이 있고[5], SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 억제제 및 GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 수용체작용제는 특정 조직의 SARS-CoV-2 바이러스의 수용체인 안지오텐신전환효소2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)의 표현을 증가시키는 작용이 있어 COVID-19 감염의 임상경과에 영향을 끼칠 수 있다[6-8]. 이에 혈당강하제가 당뇨병 환자의 COVID-19의 임상경과에 어떠한 영향을 미칠지에 대한 임상 연구가 진행되었으며 메트포민, DPP-4억제제 등 일부 당뇨병 치료제 사용이 이에 긍정적인 영향을 미칠 가능성이 제시되었다[9-12]. 본론에서는 혈당강하제와 COVID-19의 임상경과의 관련성에 대한 연구 결과를 살펴보고 임상적 고려 사항을 정리하고자 한다.

본론

1. 메트포민

메트포민은 각종 가이드라인에서 2형당뇨병 환자의 약물 치료 시 우선 사용하는 혈당강하제인 만큼 다수의 환자에서 사용하고 있으나, 드문 부작용으로 젖산혈증(lactic acidosis)이 발생할 수 있다. 이전 연구에서 메트포민이 AMP-activated protein kinase (AMPK)를 활성화시켜 폐 조직의 ACE2의 발현을 강화한 결과를 바탕으로 COVID-19의 임상 경과와의 관련성 이슈도 제시되었다[13]. 이에 COVID-19가 유행하기 시작하던 초기에는 관련 연구 결과가 전무하였으

므로, 전문가 의견으로 COVID-19로 입원한 2형당뇨병 환자에서 젖산혈증의 가능성을 생각하여 메트포민을 중단할 것을 권고하였다[14,15]. 이후 프랑스에서 COVID-19의 중증도와 관련된 위험인자를 분석한 연구 결과, 입원 전 사용하던 메트포민은 사망률을 감소시켰다(승산비 0.59, 95% 신뢰구간 0.42~0.84) [4]. 중국에서 진행된, 1,213명의 2형당뇨병 환자를 대상으로 시행한 후향적 연구에서 입원 중 사용한 메트포민은 실제로 산증의 빈도의 증가와 관련이 있었다(보정 위험비 2.73, 95% 신뢰구간 1.04~7.13) [16]. 특히 중증 감염 환자이거나, 고용량 메트포민 사용, 그리고 신장기능 감소가 동반된 환자에서 그 빈도가 증가하였다. 하지만 환자들의 사망률과는 관련이 없었으며, 도리어 심부전, 염증의 감소와 연관이 있는 것으로 보고되었다. 다양한 나라에서 메트포민과 COVID-19 감염의 중증도 및 사망률의 관련성에 대해서는 연구가 지속되었고, 지금까지 시행된 소규모 후향적 연구에서는 입원 전 혹은 입원 후 사용한 메트포민은 2형당뇨병 환자의 사망률과 관련이 없거나 도리어 사망률을 감소시키는 결과를 보였다[10,17,18]. 이에 더 이상 COVID-19 감염이 동반된 2형당뇨병 환자에서 메트포민 사용을 제한하지 않고, 입원 경과 중의 산증 발생과 신장 기능의 주의 깊은 모니터링이 강조되고 있다.

2. DPP-4억제제

DPP-4는 여러 조직세포에서 발현되므로 DPP-4억제제를 COVID-19 감염 환자에게 사용 시 미칠 영향의 방향을 미리 추정하기 어려웠으나, DPP-4억제제의 치명적인 부작용이나 심혈관계의 부정적인 영향은 없었으므로 COVID-19 감염 시 중단하도록 권장되지는 않았다. 하지만 SARS-CoV-2의 숙주 수용체는 ACE2이지만 이론적으로 DPP-4를 수용체로 사용할 가능성을 배제할 수 없었다[19]. 이와는 반대로 cAMP-dependent mesylate가 transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2)를 억제하여 SARS-CoV-2 감염을 감소시킨 연구 결과[20]에 따라 DPP-4억제제가 또 다른 serine protease인 DPP-4를 억제하여 SARS-CoV-2 감염에 긍정적인 역

할을 할 가능성도 제시되었다. 이에 COVID-19 감염 2형당뇨병 환자에서 DPP-4억제제 사용의 안전성과 임상경과에 미치는 영향을 확인하기 위한 연구가 진행되고 있다. 이탈리아에서 시행된 다기관, 환자-대조군 연구에서 입원 중의 시타글립틴 사용은 2형당뇨병 환자의 입원 중 사망률을 감소시켰다(보정 위험비 0.23, 95% 신뢰구간 0.12~0.46) [12]. 한국건강보험심사평가원 자료를 대상으로 분석한 결과에서는 DPP-4억제제 사용이 중증질환 위험도를 64% 감소시키는 것으로 확인되었다(보정 승산비 0.36, 95% 신뢰구간 0.14~0.97) [9]. 이와는 다른 결과로, COVID-19의 중증도와 관련된 위험인자를 분석한 CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes) 연구 결과, 입원 전 사용하던 DPP-4억제제는 COVID-19의 중증도나 사망률과는 관련이 없었다. 하지만 이후 동일 연구의 환자군을 보충하여 병원퇴원율과 28일 내 사망률에 대한 분석 결과, DPP-4억제제 사용군에서 사망률의 변화는 없었으나 병원퇴원율이 22% 높았다(승산비 1.22, 95% 신뢰구간 1.02~1.47) [4,21]. 여러 소규모 연구에서는 DPP-4억제제 사용이 COVID-19의 사망률이나 중증도에 영향을 끼치지 못했고[22-24], 도리어 중환자실 입원이 4배 증가했다는 연구 결과도 있었다[25]. 64명의 COVID-19 감염 2형당뇨병 환자를 대상으로 리나글립틴을 사용한 무작위배정 임상시험 결과에서는 승산비 0.56 (95% 신뢰구간 0.16~1.93)으로 사망률의 감소 경향은 있으나 통계적 의미를 보이지 못하였다[26]. 이렇듯 상반되는 결과를 보이고 있고, 후향적/전향적 관찰 연구 혹은 소규모 임상시험의 결과이므로 명확한 결론을 얻기 위해서는 대규모 무작위배정 임상시험이 필요하다.

3. SGLT2억제제

SGLT2억제제는 신장의 ACE2 발현을 증가시키므로 COVID-19의 임상경과와의 관련성에 대한 연구가 필요하였다[6]. COVID-19 유행 초기에는 SGLT2억제제의 드문 부작용인 정상혈당을 동반한 당뇨병성케토산증의 가능성 때문에 COVID-19로 입원한 환자에서 중단할 것을 권고하였다[14].

하지만 SGLT2억제제는 심혈관 위험이 동반된 2형당뇨병 환자에서 심혈관질환 사건 및 사망률을 낮출 뿐만 아니라, 신기능 보호 효과도 보여주었다. 그리고 SGLT2억제제는 산화스트레스, 에너지대사에 긍정적인 영향을 끼칠 수 있는 항염증 경향에 대한 연구 결과도 있어[27] COVID-19의 사이토카인 폭풍으로 인한 중증질환으로의 진행에 긍정적인 영향을 줄 가능성도 충분히 있다. SGLT2억제제 사용 여부에 따른 COVID-19의 임상경과를 관찰한 연구는 아직까지 많지 않은데, 한국건강보험심사평가원 자료를 대상으로 분석한 결과에서 SGLT2억제제 사용으로 인한 중증도 혹은 사망률의 변화는 없었다[24]. 영국에서 진행된 COVID-19의 중증도 및 사망률과의 관련성에 대한 분석 결과, SGLT2억제제는 유의미한 영향을 끼치지 못했다(승산비 0.66, 95% 신뢰구간 0.30~1.52) [28]. 이와는 상반되게 Dalan 등[25]이 발표한 연구 결과에 따르면 SGLT2억제제 사용군에서 인공호흡기 사용의 위험도를 크게 낮추었다(보정 상대위험도 0.03, 95% 신뢰구간 0.00~0.70) [25].

4. GLP-1수용체작용제

이전 실험연구에서 GLP-1수용체작용제는 폐 및 심장 조직의 ACE2 발현 증가를 통해 심장 및 폐 기능의 개선 효과를 보였으므로[29] 2형당뇨병 환자에게 사용하는 GLP-1수용체작용제가 COVID-19의 임상경과에 끼칠 영향에 대한 연구가 더 필요하다. 영국에서 진행된 COVID-19의 중증도 및 사망률과의 관련성에 대한 분석 결과, GLP-1수용체작용제 사용 여부에 따른 COVID-19의 임상경과의 차이는 없었다(승산비 0.52, 95% 신뢰구간 0.09~2.60) [28]. 앞서 언급한 CORONADO 연구 결과에서도 GLP-1수용체작용제 사용 여부에 따른 기관삽관 및 사망률에 대한 의미 있는 차이는 보이지 않았다(승산비 1.36, 95% 신뢰구간 0.92~2.01) [4,21].

5. 다양한 혈당강하제를 포함한 대규모 임상 관찰연구

COVID-19 유행의 초기에 스페인에서 2형당뇨병 환자를

대상으로 시행한 다기관, 전국 코호트연구 결과에서는 감염 이전에 사용하던 혈당강하제는 사망률이나 중환자실 입원 등의 부정적인 결과와는 상관이 없었다[30]. 이후 시행된 14개의 관찰연구를 메타분석한 결과에서 COVID-19 감염으로 입원한 당뇨병 환자의 사망 혹은 중증도에 대한 승산비가 메트포민은 0.56 (95% 신뢰구간 0.39~0.81)으로 감소를 보였는데, 이는 입원 전부터 메트포민을 지속해서 사용하는 군에서 유의미하게 나타났다(승산비 0.60, 95% 신뢰구간 0.40~0.88). DPP-4억제제는 사용 여부에 따른 임상경과의 차이가 없었다. 영국에서 2,851,465명의 2형당뇨병 환자를 대상으로 시행한 코호트연구 결과, COVID-19 감염으로 입원한 당뇨병 환자의 사망에 대한 보정 위험비가 메트포민은 0.77 (95% 신뢰구간 0.73~0.81)로 감소하였고, SGLT2억제제, 설포닐유레아 역시 각각 보정 위험비가 0.82 (95% 신뢰구간 0.74~0.91), 0.94 (95% 신뢰구간 0.89~0.99)로 감소하였다[31]. 그에 반해 인슐린은 1.42 (95% 신뢰구간 1.35~1.49), DPP-4억제제는 1.07 (95%신뢰구간 1.01~1.13)로 증가하였다. 하지만 메글리티나이드, 싸이아졸리딘다이온, GLP-1 수용체작용제, 알파글루코시다아제억제제 사용 여부에 따른 사망률의 차이는 유의미하지 않았다.

6. 환자에 대한 임상적 고려

혈당강하제에 따른 COVID-19 관련 임상경과의 유의미한 변화를 보고한 연구 결과도 있으나, 그 정도는 미약하였다. 이는 혈당강하제 자체의 COVID-19 예후에 대한 영향이라기보다는 다른 교란인자로 인한 결과일 수 있는데, 혈당강하제의 처방 적응증이 다르며, 당뇨병의 기간, 상태 등에 따라 약제를 선택하므로 다양한 교란인자가 존재할 수 있다. 즉, 메트포민은 비교적 이른 시기의 당뇨병 환자에서 사용되고, 인슐린은 진행된 당뇨병 환자에서 사용하므로 위와 같은 결과가 발생했을 수 있다. 또한 SGLT2억제제나 설포닐유레아는 체액 부족이나 저혈당의 문제로 고령의 당뇨병 환자에서는 사용빈도가 낮으므로 COVID-19 관련 사망률에는 긍정적인 효과를 보이는 결과가 도출되었을 수 있다. 이와 같이 혈당강

하제 사용과 COVID-19의 예후에 대한 관련성은 최근까지 보고된 연구 결과가 일정하지 못하고 상반된 결론을 내는 경우도 있어 지금까지의 연구 결과로 그 인과관계를 증명하기는 어렵다. 이에 COVID-19 감염과 관련하여 사용한 혈당강하제의 종류보다는 적절한 혈당조절이 COVID-19의 임상경과에 더 중요할 것으로 추정된다.

결론

혈당강하제 관련 연구 결과를 살펴본 결과, COVID-19의 임상경과에 미치는 영향이 부정적이지는 않은 것으로 생각되지만, 미약하거나 상반된 결과로 인하여 명확한 결론을 내리기는 아직 어렵다. 고혈당 혹은 심한 혈당변동성이 COVID-19의 임상경과에 미치는 부정적 영향은 일관되게 보고되므로 COVID-19 감염 2형당뇨병 환자에 있어 혈당강하제의 종류에 대한 염려보다는 혈당의 적절한 조절을 우선적으로 염두에 두어야 한다. 또한 COVID-19 범유행이 지속되고 있어 앞으로 COVID-19의 임상경과와 혈당강하제의 관련성 및 인과관계에 대한 지속적인 연구가 필요하며, 특히 무작위배정 연구에 대한 관심을 가지고 그 결과를 확인해야 하겠다.

REFERENCES

1. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:782-92. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:e5-6.
2. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:813-22.
3. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in

- people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:823-33.
4. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020;63:1500-15. Erratum in: *Diabetologia* 2020;63:1953-7.
 5. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev* 2020;41:bnaa011.
 6. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;163:108146.
 7. Feng Y, Wang L, Ma X, Yang X, Don O, Chen X, et al. Effect of hCMSCs and liraglutide combination in ALI through cAMP/PKA β -catenin signaling pathway. *Stem Cell Res Ther* 2020;11:2.
 8. Monda VM, Porcellati F, Strollo F, Gentile S. ACE2 and SARS-CoV-2 infection: might GLP-1 receptor agonists play a role? *Diabetes Ther* 2020;11:1909-14.
 9. Rhee SY, Lee J, Nam H, Kyoung DS, Shin DW, Kim DJ. Effects of a DPP-4 inhibitor and RAS blockade on clinical outcomes of patients with diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab J* 2021;45:251-9.
 10. Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;11:600439.
 11. Yang Y, Cai Z, Zhang J. DPP-4 inhibitors may improve the mortality of coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0251916.
 12. Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, Lovati E, Rossi A, Pastore I, et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter, case-control, retrospective, observational study. *Diabetes Care* 2020;43:2999-3006.
 13. Zhang J, Dong J, Martin M, He M, Gongol B, Marin TL, et al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of angiotensin-converting enzyme 2 in endothelium mitigates pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:509-20.
 14. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:546-50.
 15. Sinclair A, Dhatariya K, Burr O, Nagi D, Higgins K, Hopkins D, et al. Guidelines for the management of diabetes in care homes during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med* 2020;37:1090-3.
 16. Cheng X, Liu YM, Li H, Zhang X, Lei F, Qin JJ, et al. Metformin is associated with higher incidence of acidosis, but not mortality, in individuals with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020;32:537-47.e3.
 17. Luo P, Qiu L, Liu Y, Liu XL, Zheng JL, Xue HY, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2020;103:69-72.
 18. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Healthy Longev* 2021;2:e34-41.
 19. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:601-4.
 20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry de-

- depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.e8.
21. Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou PY, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia* 2021;64:778-94.
22. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care* 2020;43:1399-407.
23. Strollo R, Maddaloni E, Dauriz M, Pedone C, Buzzetti R, Pozzilli P. Use of DPP4 inhibitors in Italy does not correlate with diabetes prevalence among COVID-19 deaths. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;171:108444.
24. Kim MK, Jeon JH, Kim SW, Moon JS, Cho NH, Han E, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with moderate-to-severe coronavirus disease 2019 infection and diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes Metab J* 2020;44:602-13.
25. Dalan R, Ang LW, Tan WYT, Fong SW, Tay WC, Chan YH, et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:e48-51.
26. Abuhasira R, Ayalon-Dangur I, Zaslavsky N, Koren R, Keller M, Dicker D, et al. A randomized clinical trial of linagliptin vs. standard of care in patients hospitalized with diabetes and COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:794382.
27. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1988-93.
28. Izzi-Engbeaya C, Distaso W, Amin A, Yang W, Idowu O, Kenkre JS, et al. Adverse outcomes in COVID-19 and diabetes: a retrospective cohort study from three London teaching hospitals. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9:e001858.
29. Román-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya CM, Santisteban P, González-Matías LC, Vigo E, et al. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology* 2015;156:3559-69.
30. Pérez-Belmonte LM, Torres-Peña JD, López-Carmona MD, Ayala-Gutiérrez MM, Fuentes-Jiménez F, Huerta LJ, et al. Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. *BMC Med* 2020;18:359.
31. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, Bakhai C, Barron E, Holman N, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:293-303.