

당뇨병 환자에서 Dapagliflozin 투여 전후의 혈당변화: 단일 기관 신약 안전성 모니터 결과

이형우¹, 문선준², 한희심¹, 신은정¹, 백진희¹, 한현주¹, 조영민², 김귀숙¹
서울대학교병원 약제부¹, 서울대학교 의과대학 내과학교실²

The Effect and Safety of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: A Single-Institution Pharmacovigilance Review

Hyung Woo Lee¹, Sun Joon Moon², Hee Sim Han¹, Eun Jeong Shin¹, Jin Hee Baek¹, Hyun-Joo Han¹, Young Min Cho², Kwi Suk Kim¹

¹Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital,

²Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Background: Dapagliflozin, a selective sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, lowers blood glucose by reducing glucose reabsorption at the proximal renal tubule in an insulin-independent manner. We aimed to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin and to identify the risk factors of adverse drug events in patients with type 2 diabetes.

Methods: As an institutional pharmacovigilance review activity, we reviewed data from medical records of 455 patients with type 2 diabetes who received dapagliflozin therapy from July 2014 to August 2015 in Seoul National University Hospital. We analyzed the changes in laboratory data and examined the characteristics of dapagliflozin users who showed adverse effects.

Results: Mean changes in HbA1c and fasting serum glucose level from baseline to second visit were -0.42% ($8.07 \pm 1.51\%$ to $7.65 \pm 1.31\%$, $P < 0.001$) and -22.9 mg/dL (167.8 ± 48.5 mg/dL to 144.9 ± 37.6 mg/dL, $P < 0.001$), respectively. Adverse drug events observed during this study were lower urinary tract symptoms (7.7%), dehydration-related symptoms (6.1%), ketonuria (3.4%), hypoglycemia (3.4%), and urogenital infection (4.2%). Thiazide use, age, insulin use, number of anti-diabetic drugs, gender and

Corresponding author: Kwi Suk Kim

Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea, E-mail: kimks@snuh.org

Received: Mar. 8, 2017; Revised: Apr. 5, 2017; Accepted: Dec. 11, 2017

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 © 2017 Korean Diabetes Association

history of urogenital infection were the risk factors for adverse drug events ($P < 0.05$).

Conclusion: Dapagliflozin significantly improved hyperglycemia in patients with type 2 diabetes without serious adverse drug events. The incidences of adverse drug events were was similar to those of that in the previous studies.

Keywords: Dapagliflozin, Diabetes mellitus, Risk factors, Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor

서론

Dapagliflozin은 sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) 선택적 억제제로, 인슐린의 분비나 작용과는 독립적으로 근위요세관에서 당의 재흡수를 억제하여 신장을 통한 당 배설을 증가시켜 혈당을 낮추는 새로운 계열의 약제이다[1]. 2015년 미국당뇨병학회에서 발표한 제2형 당뇨병에 대한 권고사항에 따르면 1차 치료제인 metformin으로 적절한 혈당조절이 되지 않는 경우 SGLT2 억제제인 dapagliflozin과 다양한 당뇨병 용제와의 병용요법이 가능하다[2]. 국내의 현황을 보면, 2015년 당뇨병 진료지침에 SGLT2 억제제가 포함되어 있으며 식약처 허가사항 내에서 제2형 당뇨병 치료에 단독 또는 병용으로 사용이 가능하고, 보험 급여 적용이 가능한 병용약제는 metformin, sulfonylurea 계열 및 인슐린으로 제한하고 있다[3].

제품 개발 당시 임상 연구를 통해 약물 관련 부작용이 다수 보고되었고, 그 중 대표적인 것이 비뇨생식기계 감염이다[4-7]. 또한 2015년 1월 식품의약품안전처에서 발표한 안전성 서한에 따르면 dapagliflozin으로 인한 체액량 감소가 나타남에 따라 주의 깊은 모니터링이 필요한 이상반응으로 대두되었다. 이 외에도 저혈당과 2015년 5월 미국식품의약청 안전성 서한으로 발표된 케톤산증 등이 모니터링 대상으로 꼽을 수 있다[8].

새로운 기전의 약제인 dapagliflozin의 효과나 안전성 관련하여 모니터링을 진행한 국내 연구는 부족한 실정이다.

따라서 본 연구에서는 서울대학교병원에서 dapagliflozin을 새롭게 추가한 환자의 약물 사용 실태를 확인하여 약물의 효과와 안전성 및 이상반응에 대한 위험인자를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 및 자료 수집

본 연구는 국내에 처음으로 소개되는 신약의 안전성에 대한 서울대학교병원 기관 자체의 모니터링 활동 결과를 분석한 것이다. 당뇨병으로 서울대학교병원에 내원한 만 18세 이상의 성인 환자 중에서 2014년 6월부터 2015년 7월 사이에 dapagliflozin을 처방 받은 환자를 대상으로 하였다. 제외 기준은 dapagliflozin의 첫 처방 이후 추가적인 외래기록이 없거나, 복약순응도가 낮거나, 의무기록 정보가 불충분한 경우로 하였다. 복약순응도가 낮은 경우는 약물을 1개월 이상 복용하지 못한 대상으로 정의하였다.

자료는 복용시점에서 추적 관찰 종료 시점까지 전자의 의무기록을 통해 수집하였다. 대상 환자의 인구학적 특성을 파악하기 위해 성별, 나이 등을 조사하였고, dapagliflozin의 효과를 확인하기 위해 당화혈색소(HbA1c)와 공복혈당을 수집하였다. 약물 복용에 따른 이상반응 발현 여부 및 그에 따른 위험 요인을 파악하기 위해 혈압, 중성지방(triglyceride), 고밀도지질단백질콜레스테롤(high

density lipoprotein cholesterol), 저밀도지질단백질콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol), 총콜레스테롤(total cholesterol), 아스파르트산아미노기전달효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌아미노기전달효소(alanine aminotransferase, ALT), 총빌리루빈(total bilirubin), 혈청 크레아티닌(serum creatinine), 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR), 혈청 요산(serum uric acid) 등의 검사 수치를 수집하였고, dapagliflozin 외의 병용 약물과 비뇨생식기계 감염력을 확인하였다. 본 연구는 연구시행 이전에 서울대학교병원 윤리위원회의 승인을 받았다(IRB no. 1509-122-705).

2. 자료분석

수집한 자료들은 약물의 약 용량의 조정기간으로 알려져 있는 18주 이내의 당화혈색소와 공복혈당의 변화 및 혈당 조절률을 분석하였다. 혈당 조절률은 복용 후 18주 이내에 당화혈색소 수치를 기준으로 한 목표 치료범위 내에 있는 환자의 비율로 정의하였다.

기타 검사수치는 혈압, 지질관련 검사수치, 기타 검사수치로 분류하여 기저값에 비해 약물 복용 후 방문 시 검사수치 간의 차이를 분석하였다.

약물의 부작용은 의무기록에 기재된 내용을 바탕으로 하였다. 하부요로증상은 빈뇨, 다뇨 등의 배뇨관련 증상을 포함하여 나타냈고, 탈수 관련 증상은 저혈압, 저혈당이 나타나지 않은 어지러움 등을 포함하였다. 케톤뇨의 경우 의무기록지에 작성된 것 외에도 검사 결과를 참고하여 뇨에서 케톤이 검출된 경우도 포함하였다. 비뇨생식기계 감염의 판정 기준은 의무기록에 기재된 내용을 기준으로 하였으며 요로감염, 방광염, 질염 등을 포함시켰다.

3. 통계분석

통계처리는 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 약물 투여 전후의 효

과는 paired t-test, 부작용 발현 관련 위험요인 분석은 multivariate logistic regression을 사용하였다. 유의 확률(P-value)이 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결과

1. 대상 환자의 특성

2014년 6월부터 2015년 7월 사이에 dapagliflozin을 처방 받은 만 18세 이상의 성인 환자는 총 455명이었다. 이 중 첫 처방 이후 추가적인 외래 방문이 없었던 58명과 복약순응도가 낮은 18명을 제외하고 최종 연구 대상자는 379명이었다. 최종 연구대상자는 남성이 211명(55.7%)이었고, 평균 연령은 59.9 ± 11.9 세였으며, 65세 이상은 147명으로 38.8%를 차지하였다. 전체 환자의 평균 기저 당화혈색소 수치는 $8.0 \pm 1.5\%$, 평균 기저 공복혈당은 166.5 ± 46.8 mg/dL였다.

2. 약물의 유효성 분석

연구목표는 dapagliflozin 복용 전후의 당화혈색소 및 fasting glucose의 변화로 하였으며, 첫 복용 시점을 기본 수치로 하여 당화혈색소의 수치 및 공복혈당의 수치 변화를 복용 후 18주 이내 시점에서 분석하였다. 처음과 마지막 검사수치가 모두 있는 환자들의 기본수치로부터의 변화량은 당화혈색소의 경우 -0.42% ($8.07 \pm 1.51\%$ 에서 $7.65 \pm 1.31\%$, $P < 0.001$), 공복혈당의 경우 -22.90 mg/dL (167.8 ± 48.5 mg/dL에서 144.9 ± 37.6 mg/dL, $P < 0.001$)로 모두 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$). 혈당 조절률은 대상 환자 전체 중 치료목표치 이내에 있는 환자의 비율을 말하는 것으로, 미국당뇨병학회에서 제시하고 있는 7.0% 이하를 기준으로 하였을 때 37.8%로 나타났다.

3. 안전성

1) 검사 수치

대상 환자의 약물 복용 전후의 검사실 수치는 Table 1과 같다. 치료 전후에 지질관련 지표(중성지방, 저밀도지질단백질콜레스테롤, 고밀도지질단백질콜레스테롤, 총콜레스테롤)와, 혈청 크레아티닌, GFR, 혈청 요산, 총빌리루빈에 유의한 변화는 없었다. 확장기혈압 및 이완기혈압은 각각 기저대비 -2.94 mm Hg ($129.10 \sim 126.16$ mm Hg), -1.31 mm Hg ($77.09 \sim 75.78$ mm Hg)으로 유의하게 감소하였다($P < 0.05$). 또한 AST 및 ALT 수치는 각각 기저대비 -2.67 IU/L (31.42 IU/L \sim 28.75 IU/L), -5.58 IU/L (37.38 IU/L \sim 31.8 IU/L)로 유의하게 감소하였다($P < 0.05$).

2) 부작용

약물 복용 이후 보고된 부작용 건수는 총 104건(27.4%)이었으며 심각하거나 중대한 이상반응을 나타낸 예는 없었으나 이상반응으로 인해 약물이 중단된 경우는 45건 있었다. 배뇨관련 하부요로증상이 29건(7.7%)으로 가장 많이 나타났으며 탈수 관련 증상 23건(6.1%), 케톤뇨 13건(3.4%), 저혈당 13건(3.4%), 비뇨생식기계 감염 16건(4.2%) 등이 나타났다. 이 외에 체중감소, 회음부소양증, 오심, 혈청 크레아티닌 상승, 두통, 설사 등이 나타났다.

이들 중 빈도가 높은 다섯 가지의 부작용(하부요로증상, 탈수 관련 증상, 케톤뇨, 저혈당, 비뇨생식기계 감염)에 대하여 성별, 나이, 당뇨병 용제 병용 여부, 이뇨제 사용, thiazide 이뇨제 사용 여부에 대해 위험인자를 분석하였다(Table 2). 하부요로증상에 있어서는 thiazide계 이뇨제의 사용이 유의한 위험인자로 나타났고, 저혈당의 경우 사용하

Table 1. Changes in variables from baseline to the second visit

Variable	N	Baseline ^a	Mean change at 2nd visit ^a	Mean days to 2nd visit ^b	P-value
HbA1C (%)	301	8.07 \pm 1.51	-0.42 \pm 0.05	64.6 \pm 29.9	< 0.001
FBS (mg/dL)	197	167.75 \pm 48.46	-22.90 \pm 3.70	63.2 \pm 29.2	< 0.001
SBP (mmHg)	284	129.10 \pm 15.05	-2.94 \pm 0.82	64.3 \pm 32.2	< 0.001
DBP (mmHg)	284	77.09 \pm 9.56	-1.31 \pm 0.54	64.3 \pm 32.2	0.016
Uric acid (mg/dL)	155	6.60 \pm 12.35	-0.12 \pm 0.10	64.8 \pm 31.2	0.196
Triglycerides (mg/dL)	117	165.12 \pm 95.77	-6.02 \pm 8.76	70.6 \pm 30.8	0.493
Total cholesterol (mg/dL)	170	159.31 \pm 35.22	-0.23 \pm 2.13	65.7 \pm 31.0	0.915
HDL-C (mg/dL)	117	48.27 \pm 11.80	1.03 \pm 0.60	70.6 \pm 30.8	0.089
LDL-C (mg/dL)	111	88.57 \pm 28.44	-2.45 \pm 2.56	69.7 \pm 29.2	0.340
Creatinine (mg/dL)	150	0.92 \pm 0.26	0 \pm 0.01	64.1 \pm 31.3	0.994
GFR (mL/min/1.73 m ²)	150	81.29 \pm 19.92	0.49 \pm 0.91	64.1 \pm 31.3	0.592
AST (IU/L)	158	31.42 \pm 22.26	-2.67 \pm 1.20	64.9 \pm 31.3	0.028
ALT (IU/L)	158	37.38 \pm 25.93	-5.58 \pm 1.24	64.9 \pm 31.3	< 0.001
Total bilirubin (mg/dL)	152	0.78 \pm 0.35	0 \pm 0.02	64.3 \pm 31.1	0.841

FBS, fasting blood sugar; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; GFR, glomerular filtration rate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

^aData are mean baseline \pm standard deviation (SD) and mean change at the 2nd visit \pm standard error.

^bData are mean days between 1st to 2nd visits \pm SD.

Table 2. Multivariable logistic regression analysis of the risk for adverse effects in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin

Risk for adverse effects	HR (95% CI)	P-value
Dehydration-related symptoms		
Gender (male/female)	1.019 (0.417~2.493)	0.967
Age (< 65 years) ^a	3.394 (1.102~10.459)	0.033
Number of anti-diabetic drugs	0.885 (0.561~1.397)	0.601
Thiazide use	2.452 (0.953~6.311)	0.063
Hypoglycemia		
Gender (male/female)	1.045 (0.318~3.432)	0.942
Age	0.983 (0.936~1.033)	0.507
Number of anti-diabetic drugs	2.086 (1.027~4.236)	0.042
Thiazide use	1.499 (0.387~5.816)	0.558
Ketonuria		
Gender (male/female)	1.125 (0.344~3.678)	0.845
Age	0.982 (0.934~1.033)	0.482
Number of anti-diabetic drugs ^b	1.152 (0.590~2.248)	0.679
Thiazide use	0.378 (0.047~3.053)	0.362
Insulin use	4.408 (1.218~15.958)	0.024
Lower urinary tract symptoms		
Gender (male/female)	1.364 (0.597~3.118)	0.461
Age	0.978 (0.946~1.012)	0.208
Number of anti-diabetic drugs	1.192 (0.778~1.826)	0.420
Thiazide use	2.539 (1.080~5.968)	0.033
Urogenital infection		
Gender (male/female)	N/A ^c	N/A ^c
Age	1.108 (0.959~1.280)	0.165
Number of anti-diabetic drugs	1.963 (0.480~8.029)	0.348
History of urogenital infection	743.288 (12.137~45,521.745)	0.002
Thiazide use	6.715 (0.539~83.719)	0.139

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; N/A, not available.

^aAge was analyzed as a categorical variable here, while it was analyzed as a continuous variable elsewhere.

^bInsulin is not included in this variable.

^cBecause the urogenital infection group comprised only women, logistic regression data for sex was not available.

는 당뇨병 약제의 종류 수가 유의한 위험인자로 나타났으며, 케톤뇨의 경우 인슐린의 사용이 유의한 위험인자로 나타났다. 케톤뇨는 13명의 환자에서 발생하였으며, 케톤뇨가 발생한 후 다음 검사일까지 추적 관찰한 결과(평균 79.9 +

25일, 29~110일), 케톤뇨로 인해 입원한 환자는 한 명도 없었으며, 4명에서 dapagliflozin의 투약중지가 발생하였다. 투약중지 사유는 1명만 케톤뇨를 사유로 중지하였고, 3명은 dapagliflozin 투여 후 혈당이 상승하여 투약을 중지하였다.

Table 3. The adverse effects of diabetes drugs used

Combination	Types	No. of patient	Sum of side effects	Side effects					
				Hypoglycemia	Infection	Urogenital symptoms	Ketonuria	Dehydration	Other
1	P	7	9	1	1	3	1	2	1
2	P + I	3	5	0	0	2	0	2	1
	P + M	9	12	0	3	2	0	5	2
	P + A	1	1	0	0	0	0	0	1
3	P + M + D	8	10	1	1	3	4	1	0
	P + M + I	10	12	4	2	2	2	2	0
	P + M + S	22	27	1	3	10	3	7	3
4	P + M + S + A	2	3	1	1	0	0	1	0
	P + M + S + D	9	15	3	2	6	1	2	1
	P + M + S + I	7	7	1	3	1	2	0	0
	P + M + T + D	2	3	1	0	0	0	1	1
Sum		80	104	13	16	29	13	23	10

P, dapagliflozin; I, insulin; M, metformin; A, α -glucosidase inhibitor; D, DPP4 inhibitor; S, sulfonylurea; T, thiazolidinedione.

비뇨생식기계 감염에 있어서는 여성과 기존에 생식기계 감염, 질염, 방광염의 감염력이 있었던 경우가 유의한 위험 인자로 나타났다. 아울러 탈수 관련 증상에 있어서는 65세 기준으로 나이를 나누어서 분석하였을 때, 65세 미만에서 유의미하게 연관이 있는 것으로 나타났다.

병합약제 별로 이상반응을 분석해 본 결과, 이상반응 중 저혈당은 3제요법 중 P + M + I (dapagliflozin + metformin + insulin) 조합에서 16명 중 4명이 발생하여 발생빈도가 가장 높았으며, 다음으로는 4제요법 중 P + M + S + A (dapagliflozin + metformin + sulfonylurea + α -glucosidase inhibitor), P + M + S + D (dapagliflozin + metformin + sulfonylurea + DPP4 inhibitor) 조합에서 각각 11.1%, 7.0%가 발생하였다. 감염 및 비뇨생식기계 증상은 P + I (dapagliflozin + insulin), P + M + I (dapagliflozin + metformin + insulin), P + M + S + I (dapagliflozin + metformin + sulfonylurea + insulin) 등 insulin이 포함된 조합에서 10% 이상 나타났으며, 특히 비뇨생식기계 증상은 P + I 조합에

서 40.0% 발생하였고, 20.0%의 환자가 탈수증상을 경험하였다(Table 3).

고찰

본 연구에서는 dapagliflozin을 복용한 환자를 대상으로 약물 사용에 따른 효과와 안전성 및 그에 따른 위험인자를 분석하기 위해 복용 시점에서의 당화혈색소 및 공복혈당 수치를 기본으로 하여 약물 복용 후의 당화혈색소 및 공복혈당의 변화를 확인하고, 검사 수치 및 부작용 발생 양상을 확인하고 그 위험인자를 분석하였다. 이를 통해 dapagliflozin의 혈당 강하 효과가 우수함을 알 수 있었고, 부작용 발생에 있어서는 하부요로증상이 가장 빈번하게 나타났다.

환자의 당화혈색소 및 공복혈당은 모두 기본수치로부터 유의하게 감소하였다. 혈당 조절률은 본 연구의 환자군에서 미국당뇨병학회에서 제시하는 7.0% 이하를 기준을 적용 시 37.8%로 기존 문헌에서 보고한 결과와 부합하였다[2,9].

대표적인 이상반응에 대한 위험인자를 분석한 결과 먼저

하부요로증상은 thiazide계 이뇨제의 사용이 유의한 위험요인으로 나타났다. 해당 이뇨제를 사용하지 않는 군보다 사용한 군에서 하부요로증상이 2.5배 더 많이 발생하였다. 비뇨생식기계 감염은 총 6건이었다. 비뇨생식기계 감염은 당뇨병 환자에게서 흔히 발생하는 증상으로 기존의 많은 연구 논문들에서 위약군보다 유의하게 높게 발생하였고, 이는 용량의존적으로 소변으로의 당 배설량이 증가함에 따라 나타날 것으로 예상되지만 아직 밝혀진 바는 없다[10]. 이러한 증상은 요도가 짧아 비뇨생식기계 감염에 취약한 여성과, 과거 감염력이 있었던 경우에서 더 많이 발생하여 유의한 위험요인으로 확인되었다.

케톤뇨의 경우 13건에서 케톤뇨가 발생하였으며, 그중 남성은 8명(61.5%)이었다. 65세 이상에서는 2건(15.4%)이 발생하였고, thiazide 이뇨제를 병행한 경우는 1건(7.7%)이었다. 최근 SGLT2 억제제의 사용이 당뇨병성 케톤산증을 일으킬 위험을 높일 수 있고, 이는 인슐린치료를 중단한 것과 관련 있음이 밝혀졌다[11]. 이를 바탕으로 위험인자로 인슐린 제제 사용 여부를 추가하여 분석한 결과, 케톤뇨가 발생한 군 중 인슐린을 사용한 경우는 4건(30.8%)이었으며 인슐린 제제 사용군이 그렇지 않은 군보다 케톤뇨 발생이 4.4배 높은 위험인자로 확인되었다. 이는 기존에 인슐린 제제를 사용하던 환자군에서 dapagliflozin을 추가하면서 인슐린 용량을 감량 혹은 중단으로 인한 것으로 생각된다. Jabbour 등[12]의 연구에서는 2형 당뇨병 환자에서 dapagliflozin 투여 시, 당뇨병성 케톤산증이나 케톤뇨의 발생률이 0.03%라고 보고하였는데, 본 논문에서는 13명에서 케톤뇨가 발생하여 3.4%로 나타났다.

탈수 관련 증상은 총 23명의 환자에서 발생하였으며, 65세 이상에서는 4건이 발생하여 65세 이상의 고령이 그 이하의 연령군보다 탈수증상이 덜 나타나는 것으로 확인이 되었다. 이는 2015년 1월 식품의약품안전처 안전성 서한을 통해 고령에서의 체액량 감소 위험성이 제기됨에 따라 국내 허가 사항 내에 관련 내용이 반영되어 있어 해당 연령군에 대한 처방이 제한적이었기 때문일 것으로 추정된다. 65세 이상의 당뇨 유병률이 증가하고 있는 추세임에 따라 처방 제한 및

지속적인 모니터링을 통해 체액량 감소 관련 이상반응의 발현을 많이 줄일 수 있을 것으로 예상된다[13].

최근 SGLT2 억제제 중 하나인 empagliflozin은 기존의 당뇨병 용제들이 위약군과 유사한 수준을 보이던 것과 달리 당뇨병 환자의 심혈관계 관련 사망률을 30% 이상 낮춘다는 결과가 발표되었다[14]. 또한 지속적으로 보험급여가 확대 적용됨에 따라 현재 metformin, sulfonylurea 계열과 병용, 인슐린과의 병용 및 3제요법이 보험급여 적용되고 있다. 이를 바탕으로 SGLT2 억제제를 장기적으로 복용하는 경우가 증가할 것으로 예상된다. 따라서 본 연구를 바탕으로 thiazide계 이뇨제의 사용, 인슐린 제제의 사용 등 위험인자에 대한 스크리닝과 모니터링을 통해 안전한 약물에 기여할 수 있을 것으로 보인다.

본 연구는 후향적 연구라는 한계로 자료 수집에 어려움이 있었고, 환자들의 추적 관찰 시점이 일정치 않아 당화혈색소 및 공복혈당, 각종 검사 수치 등을 기반으로 효과를 평가하는데 어려움이 있었다. 또한 모든 연구자료가 기록에 의존하였고, 연구 당시 보험급여 적용제한에 따라 연구대상수가 적었으며 단일 센터 연구라는 취약점을 갖는다. 또한 최근 미국식품의약청 안전성 서한으로 SGLT2 억제제인 canagliflozin의 골절 위험성에 대한 정보가 발표되었는데 이에 대한 추가적인 연구도 필요할 것으로 보인다[15]. 그러나 국내 환자를 대상으로 dapagliflozin의 효과와 안전성을 확인한 연구는 최초라는 점에서 의의가 있다.

결론적으로 본 연구에서는 dapagliflozin은 유의한 당화혈색소 및 공복혈당 강하효과를 보였다. 부작용 발생 양상은 기존에 보고된 결과와 유사하나 본 연구에서 탈수 관련 증상과 케톤뇨 증상이 좀 더 빈번함을 확인할 수 있었다. 유의한 위험인자로 탈수 관련 증상의 경우 65세 미만 연령, 하부요로증상의 경우 thiazide계 이뇨제의 사용, 비뇨생식기계 감염의 경우 여성 및 과거 감염력, 케톤뇨의 경우 인슐린 제제의 사용, 저혈당의 경우 당뇨병 약제 종류의 수가 확인되었다. 앞으로 대규모의 전향적, 다 기관 연구들이 시행되어 여러 이상반응에 따른 위험인자를 고려하여 dapagliflozin의 안전한 약물 사용을 위한 지침 개발에 도움이 되기를 기대한다.

감사의 글

논문의 진행과정에서 세세한 부분까지 많은 도움을 주신 내분비내과 조영민 교수님, 문선준 레지던트 선생님께 깊은 감사를 드리며, 논문에 대한 코멘트와 분석을 도와주신 서울대학교 약학대학 김상건 교수님, 동국대학교 약학대학의 최영희 교수님께도 감사의 마음을 전합니다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

REFERENCES

1. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009;75:1272-7.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2015;33:97-111.
3. Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes. 5th ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2015. p31-7.
4. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34:2015-22.
5. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928-38.
6. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:405-15.
7. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf* 2014;37:815-29.
8. Kalra S, Sahay R, Gupta Y. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition and ketogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19:524-8.
9. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:2223-33.
10. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013;27:473-8.
11. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2849-52.
12. Jabbour S, Seufert J, Scheen A, Bailey CJ, Karup C, Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2017. doi: 10.1111/dom.13124. [Epub ahead of print]
13. Ha KH, Kim DJ. Trends in the diabetes epidemic in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30:142-6.
14. 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.

15. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:157-66.