



What's hot?

새로운 심부전 약제, SGLT2 억제제

고려대학교 의과대학 고려대학교 안암병원 순환기내과

조동혁

SGLT2 Inhibitors: Emerging Drugs in Heart Failure

Dong-Hyuk Cho

Department of Cardiology, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors constitute a class of diabetes medications that have demonstrated the potential to improve outcomes for heart failure (HF) patients. Although they were originally developed to treat diabetes, clinical trials have demonstrated their ability to both reduce the risk and improve the prognosis of HF. SGLT2 inhibitors have unique mechanisms of action, including improvement of water retention and promotion of lipolysis, which contribute to their effectiveness in treating HF. They are considered essential primary treatment options for patients with HF, regardless of diabetes status and ejection fraction. Overall, the use of SGLT2 inhibitors in patients with HF is expected to increase in the future and may further improve treatment outcomes for HF patients. (Korean J Med 2023;98:59-63)

Keywords: Sodium-glucose transporter 2 inhibitors; Heart failure; Mechanism

서론

심부전은 모든 심혈관 질환의 중착 질환으로 인구 고령화에 따라 유병률이 지속적으로 증가하여 국내 약 100만 명 정도의 심부전 환자가 있는 것으로 파악되며 심부전 환자의 사망률은 일반적인 약성 종양과 같거나 약성 종양보다 더 높은 것으로 보고되고 있다[1]. 1990년대에 들어 안지오텐신 효소

차단제, 베타 차단제가 심부전 환자의 사망률을 개선시킨다는 연구들이 보고되었고, 이러한 약제들의 사용이 증가하며 심부전 환자의 치료 성적이 개선되었다. 그 후로도 수십 년 동안 수많은 약제들이 심부전 영역에서 연구가 진행되었으나 새롭게 사망률을 개선시키는 약제는 발견되지 않았다. 2015년 PARADIGM-HF 연구는 angiotensin receptor/neprilysin inhibitor (ARNI) 약제가 기존의 표준 치료제인 ramipril 대비

Received: 2023. 3. 6

Revised: 2023. 3. 17

Accepted: 2023. 3. 21

Correspondence to Dong-Hyuk Cho, M.D., Ph.D.

Department of Cardiology, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 73 Goryeodae-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea

Tel: +82-2-920-5448, Fax: +82-2-927-1478, E-mail: why012@gmail.com

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

추가적으로 심부전의 사망률을 감소시키는 것을 보고하였고 심부전 영역에 여러 연구들을 촉발하는 계기가 되었다[2]. 이런 흐름을 이어 심부전 환자에서 sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 억제제의 효과 및 그 기전은 매우 활발하게 연구되고 있다.

SGLT2 억제제는 세뇨관에서 나트륨과 포도당의 재흡수를 억제하여 체외 배출을 증가시키는 약제이다. 이 약제는 포도당의 재흡수를 억제하는 기전 때문에 당뇨병 약제로 개발되었고 당뇨병 약제로 흔히 쓰이는 약제가 되었으나 놀랍게도 심부전의 예후를 호전시키는 연구가 지속적으로 일관되게 보고되고 있다. 특히 기존의 심부전 치료제들이 심박출률을 저하 심부전(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 환자에서만 예후 개선 효과가 있었다면 SGLT2 억제제는 심박출률과 상관없이 심박출률 보존 심부전(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 환자에서도 예후 개선 효과가 보고되고 있다.

본 연구에서는 SGLT2 억제제 중 심부전의 적응증을 가지고 있는 empagliflozin과 dapagliflozin을 중심을 landmark 연구들을 정리하고 흐름을 살펴볼 예정이다. 또한 당뇨병 약제가 아닌 심부전 약제로서 SGLT2 억제제의 역할과 그 기전에 대하여 고찰하려 한다.

본 론

표 1은 empagliflozin과 dapagliflozin을 활용한 주요 무작위 연구 결과를 보여준다. 이 중 가장 먼저 진행된 연구는 EMPA-REG outcome 연구이다[3]. 2008년부터 미국 FDA에서는 모든 당뇨병 약제를 승인하기 전 심혈관 질환에 대한 안전성을 확인할 것을 의무화하고 있다. 이에 따라 SGLT2 억

제제 중 empagliflozin의 안전성을 확인하기 위하여 7,020명의 심혈관계 질환이 있는 환자를 대상으로 심혈관계 사건 및 사망률에 대한 영향을 확인하기 위하여 EMPA-REG outcome 연구를 진행하였다. 2015년에 보고된 결과는 놀랍게도 일차 연구 종말점인 심혈관계 사건뿐 아니라 이차 연구 종말점인 심혈관계 사망률 역시 감소시킨다는 것이었다[3]. 무수히 많은 당뇨병 약제들이 개발되었고 심혈관계 사건에 대한 영향을 조사하였지만 처음으로 당뇨병 약제 단독 사용만으로 심혈관계 사건과 사망률을 감소시키는 약제가 나타난 것이다. 또한 연구의 또 다른 이차 연구 종말점인 심부전으로 인한 입원율을 감소시키는 흥미로운 결과를 보였다. 정리하면 empagliflozin은 심혈관계 사건을 감소시키고 또한 심부전으로 인한 재입원을 감소시키는 첫 번째 당뇨병 약제로 보고되었다.

이와 같은 결과에 이어서 2019년에 보고된 DECLARE-TIMI 58 연구는 dapagliflozin 투약 역시 일차 연구 종말점인 심혈관계 사건을 감소시키고, 이차 연구 종말점 중 심혈관계 사망률을 감소시키지는 못했으나 심부전으로 인한 재입원을 감소시키는 결과를 보였다[4]. 당뇨병 환자를 대상으로 한 이와 같은 연구들이 심혈관계 사건 및 심부전으로 인한 재입원을 감소시키는 결과를 보이자 과감하게도 당뇨병 약제인 이 약제들이 HFrEF 환자에서 심혈관계 사망 또는 심부전으로 인한 재입원을 감소시키는지를 확인하는 것을 목표로 연구가 진행되었다. DAPA-HF 연구는 증상이 있는 4,744명의 HFrEF 환자를 대상으로 dapagliflozin의 효과를 보는 연구로 당뇨병 환자가 45% 정도 포함되었고 나머지 환자는 당뇨병이 없는 환자를 대상으로 HFrEF에 대한 당뇨병 약제의 효과를 보는 연구를 진행한 것이다. 이 역시 놀라운 연구 결과를 보여주었는데, dapagliflozin은 일차 연구 종말점인 심혈관계 사망 또는 심부전으로 인한 재입

Table 1. Landmark trials of empagliflozin and dapagliflozin

Trial	Published year	Treatment	Population	Primary endpoint	Hazard ratio (95% CI)
EMPA-REG outcome [3]	2015	Empagliflozin	T2DM	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.86 (0.74-0.99)
DECLARE-TIMI 48 [4]	2019	Dapagliflozin	T2DM	CV death or HHF	0.83 (0.73-0.95)
DAPA-HF [5]	2019	Dapagliflozin	HFrEF	CV death or worsening HF	0.74 (0.65-0.85)
EMPEROR-reduced [6]	2020	Empagliflozin	HFrEF	CV death or HHF	0.75 (0.65-0.86)
EMPEROR-preserved [9]	2021	Empagliflozin	HFpEF	CV death or HHF	0.79 (0.69-0.90)
DELIVER [10]	2022	Dapagliflozin	HFpEF	CV death or worsening HF	0.82 (0.73-0.92)

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; T2DM, type 2 diabetes mellitus; HHF, hospitalized heart failure; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction.

원을 감소시키는 결과를 보였고 심혈관계 사망 역시 감소시키는 결과를 보였다[5]. 유사하게 EMPEROR-reduced 연구는 empagliflozin 약제 역시 증상이 있는 HFrEF 환자에서 심혈관계 사망 또는 심부전으로 인한 재입원을 감소시키는 결과를 가져온다는 것을 입증하였다[6]. 이러한 연구 결과들을 바탕으로 현재 심부전 진료 지침은 SGLT2 억제제를 HFrEF 환자에서 예후 호전을 위하여 권고하는 4개의 일차 치료 약제 중 하나로 권고하고 있다[7].

HFrEF 환자뿐 아니라 HFpEF 환자에서도 SGLT2 억제제는 뛰어난 성적을 보이고 있다. HFpEF는 HFrEF와 비교하였을 때 염증, 미세혈관 협심증 등 다양한 병태생리가 관여하고 여성 및 고령에서 호발한다[8]. ARNI를 비롯한 많은 약제들이 HFpEF에서 예후를 개선시킬 수 있는지에 대한 무작위 배정 연구 대상이 되었지만 모두 실패하였다. 하지만 HFrEF에서의 SGLT2 억제제의 뛰어난 성적을 바탕으로 HFpEF에서 SGLT2 억제제의 효과를 보는 연구들이 진행되었다. 먼저 empagliflozin의 효과를 연구한 EMPEROR-preserved 연구 결과가 보고되었고 모든 약제들 중 처음으로 HFpEF 환자에서 심혈관계 사망

또는 심부전으로 인한 재입원을 유의하게 감소시키는 결과를 보였다[9]. DELIVER 연구에서도 일관된 결과를 보였는데, dapagliflozin 역시 HFpEF 환자에서 일차 연구 종말점을 감소시키는 결과를 확인할 수 있었다[10]. 즉, empagliflozin과 dapagliflozin은 HFpEF 환자에서 예후를 개선시키는 유일한 약제들이며, 기존의 약제들이 심박출률 저하 환자에서만 효과가 있었다면 이 약제들은 심박출률과 상관없이 쓸 수 있는 약제인 것이다.

그렇다면 당뇨병 약제로 개발된 SGLT2 억제제가 심부전의 예후를 개선시키는 기전은 무엇인가? 여러 문헌들을 고찰하였을 때 아직까지 그 기전이 명확하게 밝혀지지는 않았으나 약제의 작용을 생각하면 몇 가지 기전들을 고려해 볼 수 있다. 첫 번째는 약제의 이뇨 작용을 통한 수분 저류의 호전이 중요한 기전으로 생각해 볼 수 있다. 심부전 환자에서 고리 이뇨제(loop diuretics)는 나트륨 재흡수를 통한 강력한 이뇨 작용으로 심부전 환자의 증상 호전을 위한 중요한 약제로 사용되고 있다. 하지만 고리 이뇨제는 빠른 증상 호전에는 도움이 되지만 장기적으로 심부전 환자의 예후를 개선시킨다는 결과는 없다. 고리 이뇨제가 신세뇨관에서 나트

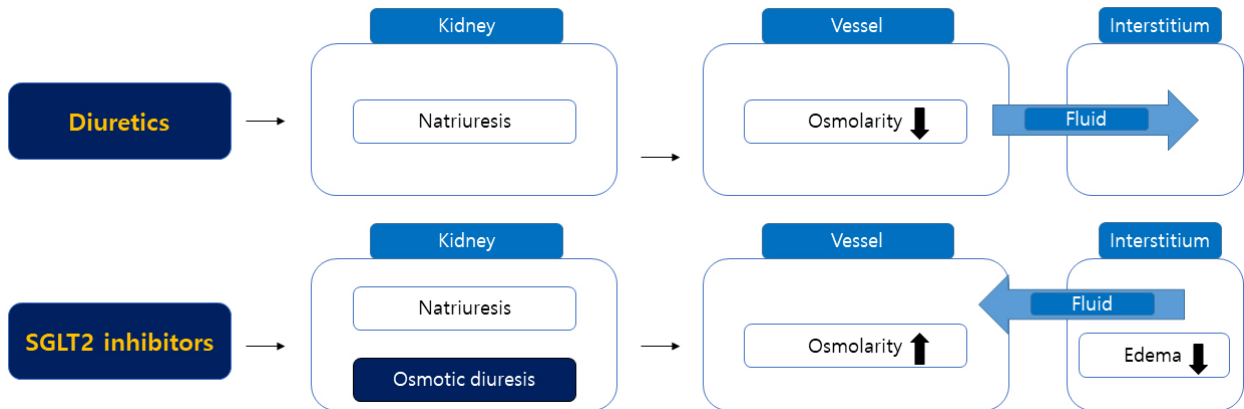


Figure 1. The diuretic effect of SGLT2 inhibitors. SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2.

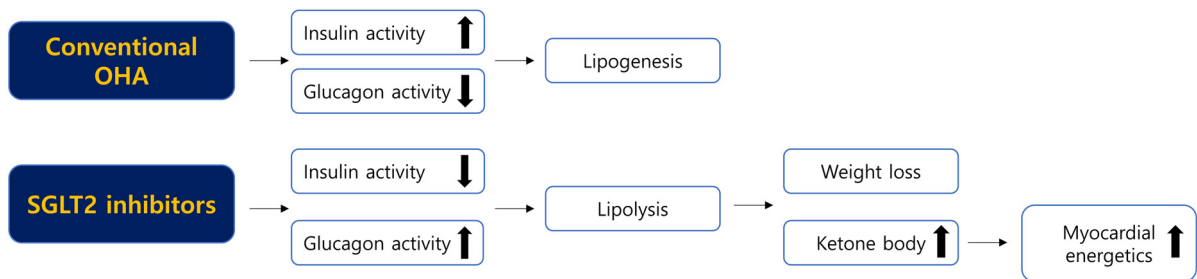


Figure 2. The lipolytic effect of SGLT2 inhibitors. OHA, oral hypoglycemic agents; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2.

를 재흡수를 억제할 경우 혈중 나트륨 농도는 낮아지고 이에 따라 혈중 삼투압이 감소하여 오히려 혈중 수분이 상대적으로 나트륨 농도가 보존되어 있는 간질 공간으로 빠져나가 부종을 악화시킬 수 있다. 하지만 SGLT2 억제제의 경우 나트륨 재흡수뿐 아니라 포도당 재흡수를 억제하여 고농도의 포도당이 소변으로 빠져나가게 하며 소변 내 포도당은 삼투압을 높여서 자유 수분을 끌어들이어 소변으로 배출하는 추가적인 이뇨 효과를 가지고 있다(Fig. 1) [11]. 즉, 기존 고리 이뇨제와 달리 나트륨이 없는 추가적인 자유 수분을 배출시켜 혈중 삼투압을 올려 간질 내 삼출액을 삼투압으로 끌어들이는 효과가 있으며, 이는 간질 부종을 감소시켜 심부전 환자의 증상을 호전시킨다. 즉, 기존 고리 이뇨제와 달리 심부전 환자에게 보다 ‘생리적인’ 이뇨제라고 할 수 있다. SGLT2 억제제를 이용한 연구 결과를 보면 대조군 대비 혈중 헤마토크릿 농도가 상승하여 혈중 삼투압이 올라가는 일관된 결과를 보이며 EMPA-REG outcome 연구에서 혈중 헤마토크릿 농도의 상승이 심혈관계 사건 감소에 미치는 영향력이 가장 큰 인자라는 연구 결과 역시 이 가설을 뒷받침하는 근거이다[12]. 둘째, 기존 당뇨병 약제들은 대부분 인슐린 분비를 증가시키거나 인슐린 저항성을 개선시켜 인슐린을 활성화하여 혈당을 감소시킨다(Fig. 2). 하지만 SGLT2 억제제는 소변으로 포도당 배출을 증가시켜 혈당을 감소시키며 이에 따라 인슐린 분비는 감소하며 길항 작용을 하는 글루카곤의 분비를 증가시킨다. 체내 지방 합성을 촉진시켜 혈당을 감소시키는 인슐린과 달리 글루카곤은 체내 지방 분해를 촉진시켜 부족한 혈당을 올린다. 즉, SGLT2 억제제는 글루카곤 분비 증가를 통해 체내 지방을 분해하며 여러 연구들에서 SGLT2 억제제를 사용하면 내장 비만을 감소시킨다는 결과들을 보여준다[13]. 지방 분해는 혈중 케톤 농도를 증가시키는데, 이는 SGLT2 억제제의 대표적인 부작용 중 하나인 케톤산증이 생기는 이유를 설명할 수 있다. 하지만 혈중 케톤은 흥미롭게도 효율적인 심장의 대사 에너지원이다. 심장은 잠시라도 멈추면 안되기 때문에 여러 물질을 대사 에너지원으로 사용하는 대사 잡식성이 있는데 그중 가장 효율이 좋은 에너지원이 케톤이다. 즉, 혈중 케톤의 상승은 심장의 에너지 효율을 개선시켜 심부전의 예후를 개선시킨다는 것이 또 하나의 중요한 기전이라 할 수 있으며 이 기전은 동물 실험 및 임상 연구들을 통하여 확인되었다[14-18]. 이 외에도 항염증, 쿠팅 기능 개선, 항산화 작용 등이 중요한 기전들로 보고되고 있으며 SGLT2 억제제는 이러한 다양한 부수적인 효능으로 인하여

‘21세기 스타틴’으로 불리고 있다[19]. 마지막으로 모든 약제는 약제 투약으로 인한 부작용을 고려해야 한다. SGLT2 억제제의 경우 요로 감염, 생식기 감염, 케톤산증과 같은 부작용을 유발할 수 있어 약제 사용 전후로 주의가 필요하며 득실을 고려한 투약 결정이 필요하다[3,4].

결 론

당뇨병 약제로 개발된 SGLT2 억제제는 임상 연구 결과 심부전의 발생과 예후를 호전시키는 뛰어난 효과를 보였다. SGLT2 억제제는 당뇨병 유무와 상관없이 심부전 환자에서 필수적인 일차 치료 약제이며 기존의 효과 있는 약제가 없었던 HFpEF 환자에서는 유일하게 효과적인 약제이다. SGLT2 억제제는 수분 저류의 호전 및 지방 분해와 케톤 증가가 그 대표적인 기전으로 생각된다. 이러한 연구 결과를 바탕으로 SGLT2 억제제의 심부전 환자에서 사용은 더욱 늘어날 것으로 생각되며, 새롭게 개발된 약제들의 사용으로 심부전의 치료 성적이 보다 좋아질 것이다.

중심 단어: SGLT2 억제제; 심부전; 기전

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

DHC contributed all aspects of the article.

REFERENCES

1. Cho DH, Lee CJ, Son JW, Choi J, Hwang J, Yoo BS. Temporal trends in heart failure over 11 years in the aging Korean population: a retrospective study using the national health insurance database. *PLoS One* 2022;17:e0279541.

2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
8. Cho DH, Yoo BS. Current prevalence, incidence, and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin* 2021;17:315-326.
9. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-1461.
10. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-1098.
11. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61:2108-2117.
12. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG outcome trial. *Diabetes Care* 2018;41:356-363.
13. Tobita H, Sato S, Miyake T, Ishihara S, Kinoshita Y. Effects of dapagliflozin on body composition and liver tests in patients with nonalcoholic steatohepatitis associated with type 2 diabetes mellitus: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2017;87:13-19.
14. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1931-1944.
15. Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun* 2020;11:2127.
16. Gaborit B, Ancel P, Abdullah AE, et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:57.
17. Hundertmark MJ, Agbaje OF, Coleman R, et al. Design and rationale of the EMPA-VISION trial: investigating the metabolic effects of empagliflozin in patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2021;8:2580-2590.
18. Yurista SR, Chong CR, Badimon JJ, Kelly DP, de Boer RA, Westenbrink BD. Therapeutic potential of ketone bodies for patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1660-1669.
19. Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J* 2022;43:1029-1030.