



Metformin에 추가로 병용되는 SGLT2 inhibitors의 효능과 안전성에 관한 고찰

정경혜*

중앙대학교 약학대학
(2018년 8월 8일 접수 · 2018년 9월 18일 수정 · 2018년 9월 20일 승인)

A Review on Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitors as Add-on Therapy with Metformin

Kyeong Hye Jeong*

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 06974, Republic of Korea
(Received August 8, 2018 · Revised September 18, 2018 · Accepted September 20, 2018)

ABSTRACT

Background: The new type of diabetes treatment, SGLT2 inhibitors, has been approved for monotherapy and combination therapy, but medical insurance is only allowed in combination therapy with metformin, which is the first choice for type 2 diabetes treatment. **Methods:** The SGLT2 inhibitors prescribed in Korea are dapagliflozin, empagliflozin and ipragliflozin. A review was conducted using Pubmed to evaluate efficacy and safety for these medications with metformin combination therapy. 10 studies were selected by searching for keywords and related references and were reviewed in full. The mechanism of action, pharmacokinetics, and the economics of treatment with SGLT2 inhibitors were examined. **Results:** SGLT2 inhibitors had moderate glycemic control when added to the treatment of patients with type 2 diabetes who were not being regulated by metformin monotherapy. They also showed positive effects such as weight loss, as well as the lowering of blood pressure. Hypotension and serious side effects were relatively low. However, the risk of genital infection was increased. **Conclusion:** The SGLT2 inhibitors are a new class of drugs that promote glucose excretion in the urine. They are a good choice for combination therapy with metformin for the treatment of type 2 diabetes, with weight loss and very low risk of serious side effects.

KEY WORDS: SGLT2 inhibitors, metformin, dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin

2016년, 30세 이상 국내 당뇨병 유병률은 전체 인구의 약 13%이었으며 65세 이후에는 27.3%로 나타났다.¹⁾ 당뇨병 환자의 대다수는 제 2형 당뇨병이며 혈당 조절을 하지 않으면 심장, 뇌혈관, 말초 혈관 질환의 대혈관 합병증과 신장변증, 망막변증, 신경변증의 미세혈관 합병증 등의 유발 위험이 증가한다. 특히 비만인 당뇨병 환자가 고혈압이나 이상지질혈증이 있는 경우 심장 질환 유발 위험은 더 커진다. 그러므로 당뇨병 치료제로 혈당 조절뿐만 아니라 체중조절과 심혈관 질환 위험을 감소시킬 수 있는 약제의 개발이 필요하다.

당뇨병 치료제로 insulin, GLP-1 agonists와 같은 주사 제제와 경구제제인 metformin, sulfonylureas, meglitinides, thiazolidinediones, α -glucosidase inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors,

sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors 등이 있다.²⁾ SGLT2 inhibitors는 신장에서 포도당 재흡수에 중요한 역할을 하는 SGLT2를 차단함으로써 포도당의 소변 배설을 촉진하는 작용을 하는 약물군이다. Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin이 여기에 속한다. Canagliflozin은 2013년 3월에 FDA에서 처음으로 승인한 SGLT2 inhibitor이다.³⁾ Dapagliflozin은 2012년 1월에 처음 개발되었고 유럽에서는 2012년 11월에 승인되었으나, FDA에는 2014년 1월에 승인되었다.⁴⁾ Empagliflozin은 유럽에서는 2014년 4월에, FDA에는 2014년 8월에 승인되었다.^{4,5)} Ipragliflozin은 일본에서 최초로 승인된 SGLT2 inhibitor이다.⁶⁾ 국내에서는 2013년 11월에 dapagliflozin (포시가정[®])이 처음으로 승인되었다. 그 후로 canagliflozin (인보카

*Correspondence to: Kyeong Hye Jeong, College of Pharmacy, Chung-Ang University, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Republic of Korea

Tel: +82-2-820-6952, Fax: +82-2-816-7338
E-mail: jnkh7@cau.ac.kr

나정[®]), empagliflozin (자디앙정[®]), ipragliflozin (슈글렛정[®]) 이 승인되어 총 4종류의 SGLT2 inhibitors가 승인되었으나⁷⁾ 현재 canagliflozin을 제외한 3 종류의 SGLT2 inhibitors가 출시되어 사용되고 있다.

제 2형 당뇨병 치료 가이드라인에 의하면 제1요법으로 metformin이 추천되고 있다.²⁾ 그러나 metformin 단독으로 혈당 조절이 안되면 병용요법이 필요하다. 병용요법으로 치료제를 선택할 때 기전이 다른 약물로 선택하며⁸⁾ 부작용, 체중영향 등 여러 요소를 고려한다. 국내에서 SGLT2 inhibitors는 단독요법, 병용요법으로 모두 승인되었으나 metformin과 병용할 경우에 급여가 인정되므로 대부분 metformin 병용요법으로 처방될 가능성이 높다. Dapagliflozin은 sulfonylurea계와 병용시도 급여가 인정된다.⁹⁾ 그러므로 국내에서 사용되는 dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin과 metformin 병용 요법의 효능과 안전성 및 SGLT2 inhibitors의 특징에 대해 살펴보고자 한다.

연구 방법

2017년 7월 24일까지 접근 가능한 Pubmed 자료를 사용하여 검색을 수행하였다. ‘SGLT2 inhibitor’ 검색어를 사용하였고 ‘human’연구와 ‘English’로 출판된 논문으로 제한하여 총 282 편의 문헌이 검색되었다. 이중 제목 검토를 통해 동물 연구, dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin과 관련이 없는 문헌, 원문을 찾을 수 없는 문헌을 제외하여 총 82 편의 문헌을 선정하였다. 이 후 초록을 검토하여 metformin 병용요법하의 효능과 안전성에 해당하는 문헌과 참고문헌에서 추가로 발견된 문헌을 추가하여 총 10편의 문헌을 최종 문헌으로 선정하여 효능과 안전성에 관해 검토를 하였다. 국내에서 발매된 3가지 SGLT2 inhibitors의 임상정보를 제공하기 위해 SGLT2 inhibitors의 작용기전, pharmacokinetics/pharmacodynamics, 경제성에 관해 정리했으며 metformin 병용요법에 관한 연구를 수집하고 비교 분석했다.

연구 결과 및 고찰

SGLT-2 inhibitors의 작용기전

신장에서의 포도당 재흡수는 glucose transporters (GLUTS)

와 sodium glucose trans cotransporter (SGLTs) 에 의해 이루어진다. 사구체로 여과된 포도당은 대부분 근위세뇨관에서 SGLT (sodium glucose cotransporter)에 의해 재흡수 되어 혈액 중으로 들어간다. SGLT는 장상피와 근위세뇨관에서 포도당을 운송하는 막 단백질이다. SGLT1은 주로 소장에서 발견되어 포도당과 갈락토오스 흡수에 중요한 역할을 하며 신장의 근위세뇨관 S3에서도 발견되어 여과된 포도당의 10%의 재흡수를 담당한다. SGLT2는 주로 신장의 근위세뇨관 S1에서 발견되어 포도당의 90%를 재흡수하는 역할을 담당한다. 제2형 당뇨병 환자는 건강한 사람에 비해 SGLT2와 GLUT2를 훨씬 많이 발현하는 것으로 알려져 있어 신장에서 포도당 재흡수가 증가한다.^{10,11)}

SGLT2 inhibitors는 SGLT2를 차단해서 포도당 재흡수 억제로 소변 배설을 촉진해서 혈당을 낮추는 약물로, 췌장의 β cell 기능과 관련 없이 인슐린 비의존적으로 작용하는 새로운 기전의 당뇨병 치료 약물이다.

SGLT2 inhibitors의 pharmacokinetics/pharmacodynamics

SGLT2 inhibitors 세 약물은 복용 후 흡수되어 1-2시간내에 최대 혈중 농도를 나타내며 반감기는 약 12-13 시간이다(Table 1). Dapagliflozin은 고지방 음식과 복용하면 공복 시와 비교해서 최고혈중 농도(Cmax)가 50%까지 감소하고, 최고혈중농도에 도달하는 시간(Tmax)은 약 1시간 연장되나 AUC는 변하지 않는다.¹²⁾ 그러나 소변중 당 배설(urinary excretion)에는 영향을 주지 않아 임상적으로 의미를 찾기 어려우므로 음식과 상관없이 복용할 수 있다.¹³⁾ Empagliflozin 또한 고지방 음식과 복용하면 AUC와 Cmax가 각각 약 16%, 37% 감소하나 임상적으로 의미 있다고 간주되지 않으므로 음식과 상관없이 복용할 수 있다.⁵⁾

세 약제는 환자의 CrCl가 60 ml/min 미만인 경우 치료 시작이 권장되지 않는다. 이 약제들을 복용하는 동안 CrCl가 계속해서 60 ml/min 미만일 경우에는 dapagliflozin, ipragliflozin은 중단하며, empagliflozin은 1일 1회 10 mg으로 용량을 조절하여 사용하고 CrCl가 45 ml/min 미만일 경우에 중단한다. Dapagliflozin, empagliflozin은 경증의 신장 이상일 경우는 용량 조절이 필요하지 않다.

세가지 약제 모두 경증 또는 중등도의 간 장애 환자에서 용량

Table 1. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, empagliflozin and ipragliflozin

	Absolute bioavailability (%)	Tmax (hours)	Half-life (hours)	Protein binding (%)	24-hr urinary glucose excretion (g)	SGLT-2:SGLT-1 selectivity ³⁰⁾
Dapagliflozin ¹²⁾	78	< 2	12.9	91	70	1242
Empagliflozin ⁵⁾	78 ³¹⁾	1.5	12.4	86.2	10 mg: 64 25 mg: 78	2680
Ipragliflozin ³²⁾	90.2	1.3	12	94.6-96.5	59	254
Metformin ³³⁾	50-60	2.5	6.2	negligible	-	-

조절이 필요 없다. Dapagliflozin은 중증의 간장애 환자에는 5 mg의 용량으로 치료를 시작하고, empagliflozin과 ipragliflozin은 중증의 간장애 환자 대상으로 사용이 권장되지 않는다.¹⁴⁾

Metformin요법에 추가된 SGLT2 inhibitors의 효능

SGLT2 inhibitors의 사용 용량은 dapagliflozin 1일 5 mg~10 mg, empagliflozin 10 mg~25 mg, ipragliflozin 50 mg이다. 이 용량을 기준으로 metformin과 병용요법의 혈당, 체중, 혈압 변화를 보았다. Nauck 등의 연구¹⁵⁻¹⁷⁾는 dapagliflozin 각각 용량에 관한 연구가 아니므로 제외하고 Bailey등의 연구는 102주

연구¹⁸⁾를 반영했다. 평균 hemoglobin A1c (HbA1c)는 dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin 병용군이 baseline으로부터 각각 0.3~0.78%, 0.55~0.77%, 0.65~0.87% 유의하게 감소했으며 공복혈당(fasting plasma glucose, FPG)은 각각 0.96~1.47 mmol/L, 1.11~1.5 mmol/L, 0.79~1.23 mmol/L 유의한 감소를 보였다. 또한 체중은 baseline으로부터 각각 1.7~1.74 kg, 2.08~2.7 kg, 2.1 kg~2.33 kg 유의하게 감소되었다. 수축기혈압은 dapagliflozin, empagliflozin군에서 각각 0.3~1.1 mmHg, 4.5~5.2 mmHg 유의하게 감소되었으며 이완기혈압은 empagliflozin군이 1.6~2.0 mmHg 유의하게 감소되

Table 2. Efficacy of metformin combination therapy with dapagliflozin, empagliflozin and ipragliflozin

Study/ duration(weeks)	Group	n	Change from baseline				
			HbA1c(%)	FPG (mmol/L)	Weight (kg)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
Dapagliflozin							
Baily et al ⁹⁾ 2010 / 24	MET	546	-0.3	-0.33	-0.9	-0.2	-0.1
	MET+DAP 2.5 mg		-0.67*	-0.99*	-2.2*	-2.1	-1.8
	MET+DAP 5 mg		-0.7*	-1.19*	-3.0*	-4.3	-2.5
	MET+DAP 10 mg		-0.84*	-1.30*	-2.9*	-5.1	-1.8
Baily et al ¹⁸⁾ 2013 / 102	MET	546	+0.02	-0.58	+1.36	1.5	-1.0
	MET+DAP 2.5 mg		-0.48*	-1.07	-1.10*	0.7	-0.1
	MET+DAP 5 mg		-0.58*	-1.47*	-1.70*	-1.1*	-1.5
	MET+DAP 10 mg		-0.78*	-1.36*	-1.74*	-0.3*	-1.2
Bolinder et al ²⁰⁾ 2014 / 102	MET	182	0.12	-0.02	-2.12	-	-
	MET+DAP 10 mg		-0.3*	-0.96*	-4.54	-	-
Nauck et al ¹⁵⁾ 2011 / 52	MET+DAP	814	-0.52*	-	-3.22*	-4.3*	-1.6*
	MET+GLP		-0.52*	-	+1.44*	+0.8	-0.4
Nauck et al ¹⁶⁾ 2014 / 104	MET+DAP	814	-0.32*	-1.12*	-3.7*	-2.7*	-
	MET+GLP		-0.14*	-0.68*	+1.4	+1.2	-
Nauck et al ¹⁷⁾ 2015 / 208	MET+DAP	814	-0.10	-0.70*	-3.65*	-3.69*	-
	MET+GLP		+0.20	-0.20	+0.73	-0.02	-
Empagliflozin							
Rosenstock et al ³⁴⁾ 2013 / 12	MET	495	+0.15	+0.3	-1.2	-2.23	-1.01
	MET+EMP 1 mg		-0.09	-0.1	-1.6	-2.17	-0.06
	MET+EMP 5 mg		-0.23*	-0.9*	-2.3*	-3.03	-0.75
	MET+EMP 10 mg		-0.56*	-1.2*	-2.7*	-4.39	-1.70
	MET+EMP 25 mg		-0.55*	-1.5*	-2.6*	-8.51	-4.16
	MET+EMP 50 mg		-0.49*	-1.6*	-2.9*	-3.16	-1.99
	MET+SIT # mg		-0.45*	-0.7*	-0.8	-1.79	-0.35
Haering et al ³⁵⁾ 2014 / 24	MET	637	-0.13	+0.35	-0.45	-0.4	0
	MET+EMP 10 mg		-0.70*	-1.11*	-2.08*	-4.5*	-2.0*
	MET+EMP 25 mg		-0.77*	-1.24*	-2.46*	-5.2*	-1.6*
Ipragliflozin							
Wilding et al ³⁶⁾ 2013 / 12	MET	343	-0.31	-0.06	-0.48	-0.5	-0.5
	MET+IPR 12.5		-0.53*	-0.47	-0.92	-1.9	-2.9
	MET+IPR 50		-0.65*	-0.79*	-2.10*	-3.8	-1.9
	MET+IPR 150		-0.72*	-1.35*	-1.99*	-2.7	-1.1
	MET+IPR 300		-0.79*	-1.54*	-2.21*	-4.8*	-4.2*
Kashiwagi et al ³⁷⁾ 2015 / 24	MET	168	+0.38	+0.59	-0.63	+2.4	+0.8
	MET+IPR 50		-0.87*	-1.23*	-2.33*	-1.2	-1.0

MET=Metformin; DAP=Dapagliflozin; GLP=Glipizide; EMP=Empagliflozin; SIT=Sitagliptin; IPR=Ipragliflozin; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure

*Statically significant difference ($p < 0.05$ vs from baseline)

었다(Table 2). Metformin 단독으로 혈당이 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 SGLT2 inhibitors를 추가하는 것은 혈당 조절과 체중감소에 도움이 되며, 혈압에도 긍정적인 결과를 나타냈으나 유의하지 않은 결과를 나타낸 연구가 많았다.

Nauck 등에 의한 연구¹⁵⁻¹⁷⁾에서 dapagliflozin은 baseline에 비교하여 HbA1c 감소를 보였으며, glipizide와 비교시 지속적으로 혈당이 조절되는 결과를 나타내었다. 체중은 dapagliflozin은 baseline에 비해 감소를 보였고, glipizide는 증가를 보였다는 점은 일반적으로 알려진 두 약물의 특징과 일치했다.

Bailey 등의 연구 결과^{18,19)}에서 24주에 baseline으로부터 평균 HbA1c는 0.67~0.84%, 102주에 0.48~0.78%로 감소했으며

Nauck 등에 의한 연구¹⁵⁻¹⁷⁾에서도 52주, 104주, 208주 연구에서 각각 0.52%, 0.32%, 0.1%로 감소했다. Bolinder 등의 102주 연구²⁰⁾에서도 0.3% 감소로 장기로 dapagliflozin을 복용했을 때 혈당 강하 효과가 감소하는 것으로 나타났다. 한 메타분석 연구²¹⁾에 의하면 metformin, SGLT2 inhibitors 병용 요법은 첫 6개월동안 HbA1c와 FPG, 체중, 혈압 개선에 유의한 결과를 나타냈으나, 1년 또는 2년 후의 결과는 일정하지 않았으며 FPG와 체중은 유의하게 감소했으나 HbA1c는 유의성이 없었다. 그러나 민감도 분석은 병용요법이 HbA1c 감소에 유의한 효과를 얻었다는 결과를 나타냈다. 그러므로 SGLT2 inhibitors의 장기간 혈당 조절에 관해 더 연구가 필요할 것 같다.

Table 3. Safety of metformin combination therapy with dapagliflozin, empagliflozin and ipragliflozin

Study/ duration(weeks)	Group (n)	Adverse events, % (n)					
		Genital infection	Urinary tract infection	Hypoglycemia	Diarrhea	Hypotension	Serious adverse events
Dapagliflozin							
Bailey <i>et al</i> ¹⁹⁾ 2010 / 24	MET (137)	5 (7)	8 (11)	3 (4)	5 (7)	<1 (1)	4 (5)
	MET+DAP 2.5 (137)	8 (11)	4 (6)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	3 (4)
	MET+DAP 5 (137)	13 (18)	7 (10)	4 (5)	4 (5)	1 (2)	3 (4)
	MET+DAP 10 (135)	9 (12)	8 (11)	4 (5)	7 (10)	0 (0)	3 (4)
Bailey <i>et al</i> ¹⁸⁾ 2013 / 102	MET (137)	5.1 (7)	8 (11)	5.8 (8)	7.3 (10)	1.5 (2)	10.2 (14)
	MET+DAP 2.5 (137)	11.7 (16)	8 (11)	3.6 (5)	5.1 (7)	0 (0)	10.9 (15)
	MET+DAP 5 (137)	14.6 (20)	8.8 (12)	5.1 (7)	6.6 (9)	2.2 (3)	6.6 (9)
	MET+DAP 10 (135)	12.6 (17)	13.3 (18)	5.2 (7)	11.9 (16)	1.5 (2)	10.4 (14)
Bolinder <i>et al</i> ²⁰⁾ 2014 / 102	MET (91)	1.1 (1)	7.7 (7)	5.5 (5)	4.4 (4)	0 (0)	15.1 (14)
	MET+DAP 10 (91)	2.2 (2)	6.6 (6)	4.4 (4)	3.3 (3)	1.1 (1)	17.6 (16)
Nauck <i>et al</i> ¹⁵⁾ 2011 / 52	MET+DAP (406)	12.3 (50)	10.8 (44)	3.4 (14)	4.7 (19)	1.5 (6)	8.6 (35)
	MET+GLP (408)	2.7 (11)	6.4 (26)	39.7 (162)	6.4 (26)	0.7 (3)	11.3 (46)
Nauck <i>et al</i> ¹⁶⁾ 2014 / 104	MET+DAP (406)	14.8 (60)	13.5 (55)	4.2 (17)	-	1.5 (6)	12.6 (51)
	MET+GLP (408)	2.9 (12)	9.1 (37)	45.8 (187)	-	1.7 (7)	15.2 (62)
Nauck <i>et al</i> ¹⁷⁾ 2015 / 208	MET+DAP (406)	14.3 (58)	13.5 (55)	5.4 (22)	8.6 (35)	-	18.5 (75)
	MET+GLP (408)	2.9 (12)	9.3 (38)	51.5 (210)	10.3 (42)	-	19.9 (81)
Empagliflozin							
Rosenstock <i>et al</i> ³⁴⁾ 2013 / 12	MET (71)	0 (0)	2.8 (2)	0 (0)	-	-	2.8 (2)
	MET+EMP 1 (71)	1.4 (1)	2.8 (2)	0 (0)	-	-	0 (0)
	MET+EMP 5 (71)	5.6 (4)	2.8 (2)	4.2 (3)	-	-	4.2 (3)
	MET+EMP 10 (71)	9.9 (7)	4.2 (3)	0 (0)	-	-	1.4 (1)
	MET+EMP 25 (70)	0 (0)	5.7 (4)	0 (0)	-	-	2.9 (2)
	MET+EMP 50 (70)	2.9 (2)	4.3 (3)	1.4 (1)	-	-	4.3 (3)
	MET+SIT 100 (71)	2.8 (2)	4.2 (3)	2.8 (2)	-	-	0 (0)
Haering <i>et al</i> ³⁵⁾ 2014 / 24	MET (207)	0 (0)	4.9 (10)	0.5 (1)	-	-	3.4 (7)
	MET+EMP 10 (217)	3.7 (8)	5.1 (11)	1.8 (4)	-	-	3.2 (7)
	MET+EMP 25 (213)	4.7 (10)	5.6 (12)	1.4 (3)	-	-	2.3 (5)
Ipragliflozin							
Wilding <i>et al</i> ³⁶⁾ 2013 / 12	MET (66)	1.5 (1)	6.1 (4)	3.0 (2)	-	-	1.5(1)
	MET +IPR 12.5 (69)	4.3 (3)	1.4 (1)	0 (0)	-	-	0 (0)
	MET +IPR 50 (68)	0 (0)	2.9 (2)	5.9 (4)	-	-	1.5 (1)
	MET +IPR 150 (67)	3.0 (2)	6.0 (4)	4.5 (3)	-	-	0 (0)
	MET +IPR 300 (72)	0 (0)	6.9 (5)	2.8 (2)	-	-	0 (0)
Kashiwagi <i>et al</i> ³⁷⁾ 2015 / 24	MET(56)	-	-	0	-	-	3.6 (2)
	MET+IPR 50 (112)	-	-	0	-	-	1.8 (2)

MET=Metformin; DAP=Dapagliflozin; GLP=Glipizide; EMP=Empagliflozin; SIT=Sitagliptin; IPR=Ipragliflozin

일본인을 대상으로 한 52주 연구에서²²⁾ sulfonylurea, metformin, thiazolidinedione, α -glucosidase inhibitor, DPP-4 inhibitor, glinide에 empagliflozin을 추가했을 때 HbA1c 감소가 52주까지 유지되었고 FPG, 체중, 수축기혈압, 확장기혈압 감소로 나타나, 다른 당뇨병치료제와 병용했을 때 임상적으로 의미있는 결과를 나타냈다.

경구용 당뇨병 치료제에 dapagliflozin 추가 요법에 대한 Archimedes model을 사용하여 20년 심혈관 위험과 미세혈관 합병증 시뮬레이션 연구²³⁾에서 제2형 당뇨병과 관련된 심혈관 질환과 사망률, 당뇨병성 망막변증, 신장변증 발생률을 낮추었다는 결과가 나왔다. 심혈관 질환을 가진 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 시행한 대규모 임상시험인 EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients)²⁴⁾ 연구결과에서 empagliflozin은 비치명적 심근경색, 또는 비치명적 뇌졸중에 대해서는 유의한 차이를 보이지 않았으나 심혈관질환 사망률 38%, 심부전으로 인한 입원을 35%, 사망률(원인과 관계없이) 32% 유의하게 감소시켰다. SGLT2 inhibitors가 심혈관 질환 위험을 감소시키는 주요 기전으로 혈당감소, 체중감소, 혈압 감소, 및 죽상동맥경화 과정에 관여하는 인자 감소²⁵⁾로 제안되었으나 심근경색, 뇌졸중 위험에 유의한 차이를 보이지 않았다는 EMPA-REG OUTCOME 연구 결과 이후 empagliflozin의 심혈관 사망률 감소는 대사작용보다는 혈압 감소, 이노효과와 세포외액 부피 감소, 혈관 강직 감소 등의 혈액학적 작용 때문일 가능성에 중심을 둔 이론이 제안되었다.²⁶⁾

Metformin에 추가된 SGLT2 inhibitors은 혈당조절과 체중, 혈압에 긍정적 영향을 주어 대사증후군과²⁷⁾ 심혈관계 합병증 감소^{23,24)}에 도움이 될 수 있는 당뇨병 치료제의 하나가 될 것을 기대해 볼 수 있겠다.

Metformin요법에 추가된 SGLT2 inhibitors의 안전성

SGLT2 inhibitors는 저혈당 발생률이 낮은 당뇨병 치료제이며, 주요부작용은 생식기 감염, 요로감염, 소변 배출로 인한 저혈압, 탈수 등¹⁴⁾이다. 저혈당 발생 위험은 metformin 단독요법에 비해 크게 차이 나지 않았으며 저혈당 발생 위험과 용량과의 관련성은 나타나지 않았다. 또한 저혈당 위험은 glipizide 병용에 비해 현저히 낮았다(Table 3).

생식기 감염 발생은 SGLT2 inhibitors 병용투여군에서 metformin 단독투여군보다 높았으며 이는 다른 연구에서의 결과와도 일치한다²⁸⁾. 그러나 용량과의 관련성은 나타나지 않았다. 요로감염은 SGLT2 inhibitors 병용투여군에서 대조군과 유사하거나 약간 높았으나 큰 차이를 보이지 않았다.

저혈압 발생은 유의하게 높지 않았으나 SGLT2 inhibitors는 배뇨 증가로 인해 혈압저하, 체액량 감소가 발생하므로, 이노제를 사용하고 있거나 체액량이 감소된 환자는 주의가 필요하다.¹⁴⁾

Bailey 등의 연구 결과^{18,19)}에서 dapagliflozin 10mg에서 설사 발생률이 metformin 단독투여 군보다 높았으나 Bolinder 등의 연구²⁰⁾에서는 그렇지 않아 일정한 결과를 보여주지 않았다. 또한 dapagliflozin병용군보다 glipizide 병용군에서 설사 발생률이 높았다. Metformin의 주요 부작용인 위장장애가 SGLT2 inhibitors 투여 후에 변화했는지를 보기 위해서는 이 연구의 자료가 제한적이다. 그러나 한 메타분석 연구⁸⁾에 의하면, metformin에 SGLT2 inhibitors를 추가했을 때 위장장애 발생률은 중요한 차이가 없었고 설사 위험은 유의하게 감소했다는 결과를 보여주었다.

심각한 부작용 발생률은 metformin 단독투여 군에 비해 유사하거나 높지 않았다.

동물실험은 SGLT2 inhibitors와 종양 발생과의 관련성을 제시하지 못했다.²⁹⁾ Nauck 등의 연구¹⁶⁾에서 dapagliflozin 병용

Table 4. Recommended daily doses and prices of antidiabetics

Drug class	Antidiabetics	Brand name	Usual daily dose (mg)	Strength	Price(won) ¹⁴⁾ /tablet			
Biguanides	Metformin	Diabex [®]	1000~1500	500 mg	70			
				1000 mg	112			
SGLT-2 inhibitors				Dapagliflozin	Farxiga [®]	10	10 mg	784
				Empagliflozin	Jardiance [®]	10	10 mg	689
				Ipragliflozin	Suglat [®]	50	50 mg	705
DPP-4 inhibitors				Alogliptin	Nesina [®]	25	25 mg	759
				Linagliptin	Trajenta [®]	5	5 mg	752
				Sitagliptin	Januvia [®]	100	100 mg	910
Thiazolidinedione	Pioglitazone	Actos [®]	15	15 mg	627			
Sulfonylureas							1 mg	124
				Glimepiride	Amaril [®]	1~4	2 mg	183
							4 mg	283
Meglitinides	Nateglinide	Fastic [®]	270	90 mg	173			

투여 군에서 7건(전립선 3, 유방, 1, 위 1, 췌장2), glipizide 병용투여 군에서 3건(전립선 1, 피부 1, 폐 1)의 악성종양이 발생했다. 2013년까지 22개의 임상연구에서 방광암으로 진단된 경우는 dapagliflozin 복용 그룹은 6045명중 10명(0.17%), 비교 그룹에서는 3512명중 1명(0.03%)이었다.^{12,29)} 방광암과 dapagliflozin과의 관련성은 불확실하다. 그러나 방광암 환자는 dapagliflozin 복용을 피해야 하며, 당뇨병 치료제 중 방광암 위험 증가와 관련 있는 pioglitazone과 dapagliflozin의 병용 또한 피하는 것이 좋다.^{12,14)}

Metformin요법에 추가된 SGLT2 inhibitors의 경제성

Metformin에 병용요법으로 사용되는 대표적 경구용 당뇨병 치료제의 약가를 비교했다(Table 4). Sulfonylurea인 glimepiride나 meglitinide인 nateglinide를 사용하는 것이 다른 약제에 비해 경제적이나 당뇨병 환자에서 문제가 되는 저혈당, 체중 증가의 부작용을 일으킬 수 있다. 다른 계열 약제의 가격은 SGLT2 inhibitors를 사용했을 때와 큰 차이를 보이지 않았다.

결 론

SGLT2 inhibitors는 insulin과 관련 없는 작용기전을 갖고 있는 약물이다. Metformin으로 혈당 조절이 안 되는 제 2형 당뇨병 환자에서 SGLT2 inhibitor의 병용은 중등도의 혈당 감소를 보여주며 추가로 체중감소 및 혈압저하 효과를 나타내므로 제 2형 당뇨병 치료의 중요한 선택이 될 수 있다.

참고문헌

1. Korean statistical Information Service. Available from http://kosis.kr/eng/search/search01_List.jsp. Accessed July 12, 2018.
2. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Supplement 1):S73-S85.
3. U.S. Food and Drug Administration. Canagliflozin prescribing information. Available from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=204042>. Accessed July 12, 2018.
4. European Medicines agency. Find medicine. Available from <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accessed August 7, 2018.
5. U.S. Food and Drug Administration. Jardiance prescribing information. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204629s0161bl.pdf. Accessed July 12, 2018.
6. Nainggolan L. Ipragliflozin (Suglat) First of new diabetes drug class in Japan. Available from <https://www.medscape.com/viewarticle/819447>. Accessed July 12, 2018.
7. Ministry of Food and Drug Safety. Online medicine library. Available from <http://drug.mfds.go.kr/html/index.jsp>. Accessed August 20, 2017.
8. Kawalec P, Mikrut A, Lopuch S. The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 dia-

- betes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(4):269-83.
9. Health insurance review & assessment service. Available from <http://www.hira.or.kr>. Accessed August 4, 2018.
10. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Invest* 2014;5:265-75.
11. Monica Reddy RP, Inzucchi SE. SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Endocrine* 2016;53(2):364-72.
12. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. Farxiga prescribing information. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202293s012bl.pdf. Accessed July 12, 2018.
13. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W, *et al*. Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(8):770-3.
14. Ministry of Food and Drug Safety. Product information. Available from <https://ezdrug.mfds.go.kr/#!CCBAA03F010>. Accessed July 1, 2018.
15. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, *et al*. 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(9):2015-22.
16. Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S, *et al*. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(11):1111-20.
17. Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, *et al*. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(6):581-90.
18. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, *et al*. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013;11:43.
19. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, *et al*. 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(9733):2223-33.
20. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, *et al*. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(2):159-69.
21. Zhang Q, Dou J, Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105(3):313-21.
22. Araki E, Tanizawa Y, Tanaka Y, *et al*. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(7):665-74.
23. Dziuba J, Alperin P, Racketta J, *et al*. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(7):628-35.
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al*. Empagliflozin, Cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.
25. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, *et al*. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome tri-

- als. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12(2):90-100.
26. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, *et al.* SGLT2 Inhibitors and cardiovascular risk: Lessons learned from the EMPA-REG OUT-COME Study. *Diabetes Care* 2016;39(5):717-25.
 27. Rizzo M, Al-Busaidi N, Rizvi AA. Dapagliflozin therapy in type-2 diabetes: current knowledge and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(3):281-4.
 28. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(5):457-66.
 29. Lin HW, Tseng CH. A Review on the relationship between SGLT2 Inhibitors and cancer. *Int J Endocrinol* 2014;2014:719578.
 30. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12(2):78-89.
 31. Ndefo UA, Anidiobi NO, Basheer E, *et al.* Empagliflozin (Jardiance): A novel SGLT2 Inhibitor for the treatment of type-2 diabetes. *Pharmacy and Therapeutics* 2015;40(6): 64-8.
 32. Veltkamp SA, Kadokura T, Krauwinkel WJ, *et al.* Effect of Ipragliflozin (ASP1941), a novel selective sodium-dependent glucose co-transporter 2 inhibitor, on urinary glucose excretion in healthy subjects. *Clin Drug Investig* 2011;31(12):839-51.
 33. U.S. Food and Drug Administration. Glucophage prescribing information. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020357s034,021202s0181bl.pdf. Accessed July 12, 2018.
 34. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, *et al.* Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(12):1154-60.
 35. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, *et al.* Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37(6):1650-9.
 36. Wilding JP, Ferrannini E, Fonseca VA, *et al.* Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose-finding study. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(5):403-9.
 37. Kashiwagi A, Kazuta K, Goto K, *et al.* Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(3):304-8.