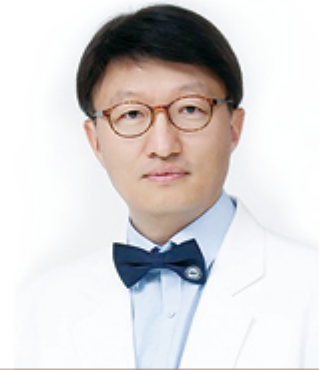


심부전치료제로서 SGLT2 억제제의 유용성



신 진 호
한양의대 한양대학교병원



AT A GLANCE

SGLT2 억제제는 심부전에 있어서, 첫째, 사구체여과율이 감소함에 따라 SGLT2 억제제의 혈당 조절 효과가 줄어드는 반면 심혈관계 효과는 상대적으로 보존되고 심지어 사구체여과율이 30 ml/min/m² 근처로 떨어져도 cardiorenal syndrome 영역에서 일관된 효과를 보인다는 점, 둘째, 대사작용의 관점에서는 당뇨병의 유무와 무관하게 효과를 기대할 수 있는 점, 셋째, 심근 섬유화 및 염증에 대한 억제작용을 고려할 때 아직까지 치료 방법이 없는 박출률보존성 심부전에 대한 효과를 기대할 수 있다는 점을 고려할 때 앞으로 매우 중요한 약제가 될 것으로 전망된다.

서론

당뇨병 치료 약제의 심혈관 안전성에 대한 이슈가 지속적으로 제기되어 thiazolidinediones 계열의 약제는 심부전을 조장할 수 있다는 경고가 약제 정보에 포함되었고 신규 당뇨병 약에 대한 심혈관 안전성에 대한 자료가 의무적으로 요구됨에 따라 SGLT2 억제제도 심혈관계에 대한 영향에 관한 연구를 시행하였으며 놀랍게도 사망을 포함한 심혈관 사건의 발생을 30~40% 정도 낮추는 것으로 밝혀졌다. 이러한 효과는 임상연구 디자인의 특성에 따라 차이는 있지만, 스타틴과 유사하게 약제의 계열 전반에 걸쳐서 나타나는 효과로 볼 수 있다. 대표적인 임상연구로서 EMPA-REG OUTCOME 연구와 CANVAS 연구에서도 이러한 효과는 심부전 병력과 유의한 상호작용이 없이 심부전에 대한 일차 예방 효과와 심부전 병력이 있는 환자에 대한 이차예방 효과를 모두 보여 주었으며 SGLT2 억제제의 심혈관 효과는 아마도 심부전에 대한 효과가 가장 주요한 효과로 받아들여지고 있다.

SGLT2 억제제의 심부전에 대한 효과의 메커니즘

1. Sodium glucose cotransporter 2의 억제 효과

나트륨과 포도당을 근위부 세뇨관에서 재흡수하지 못함으로써 소변으로 당분과 염분이 배설되는 효과를 얻을 수 있다. 이로써 혈압이 감소하는 효과를 얻을 수 있으며 원위부 세뇨관으로 전달되는 나트륨은 macula densa(치밀반)의 JG세포에 작용하여 tubuloglomerular feedback을 통하여 사구체로 유입되는 세동맥의 수축을 유발하여 사구체의 과다여과에 의한 손상을 줄여줄 수 있다. 이러한 혈압조절의 효과와 신장 보호의 효과는 RAS 억제제와 같이 작용함으로써 장기적으로 심부전에 대한 cardiorenal syndrome의 영향으로부터 보호하는 효과를 기대할 수 있다.

나트륨과 더불어 포도당의 배설로 인해 osmotic diuresis를 기대할 수 있으며 이로써 심장으로 전달되는 preload를 줄여준다. Mediation analysis 결과 이러한 체내 나트륨의 총량 감소가 EMPA-REG OUTCOME 연구의 전체 효과의 50%를 매개하는 hemoconcentration과 직접 관련이 된

다. SGLT2 억제제의 이뇨효과가 기존의 이뇨제와 중요한 차이점은 SGLT2 억제제가 적혈구량의 증가시킨다는 점이다. 그리고 기존의 이뇨제에 비해서 간질액의 감소가 더 두드러지고 상대적으로 혈관 내 용적의 감소가 약하다는 연구 결과가 있는데 이로써 과다한 용적감소에 의한 neurohormonal activation의 부작용이 적게 나타날 것으로 기대할 수 있다.

이러한 혈액학적인 효과는 혈압감소와 혈관보호에도 도움이 될 수 있다. 중심동맥압의 감소나 24시간 혈압의 감소 효과에 대한 연구 결과와 내피세포 기능 및 대동맥 경직도 개선 효과를 연구한 결과도 보고된 바 있다.

2. Na H exchanger에 대한 억제 효과

Na H exchanger (NHE)는 세포막에서 H⁺를 배출하고 동시에 나트륨 이온과 맞교환 작용을 함으로써 세포 내의 pH와 나트륨 조절에 관여한다. NHE는 과다발현 시 염분저류가 유발되며 안지오텐신 II는 근위부 세뇨관에서 NHE3를 자극하여 염분의 저류를 일으킨다. 이를 억제함으로써 염분의 배설을 증가시키므로 혈압 감소 효과 및 사구체 보호 효과를 기대할 수 있다.

NHE의 여러 아형 중에서 NHE1은 심근세포에도 존재하며 심근수축의 관점에서 보면 당뇨병이 동반된 심부전에서는 NHE1의 기능이 활성화되는데 이로 인해 세포 내의 H⁺는 세포 밖으로 배출되면서 동시에 세포 내로 나트륨이 유입되는데 이는 Na⁺-Ca⁺⁺ antiporter를 통해 세포 밖으로 배출되면서 결국 세포 내 칼슘의 농도 증가에 관여한다. 칼슘 농도의 증가는 장기적인 관점에서 심부전을 악화시킬 수 있는데 SGLT2 억제제에 의해 NHE1이 차단되면 세포 내의 나트륨과 칼슘의 농도가 감소하여 잠재적 허혈로부터 심근의 손상을 줄여줄 수 있다.

3. Voltage gated potassium 채널에 대한 효과

Dapagliflozin에 대한 실험적 연구에서 기존의 K⁺ 채널들 및 Ca²⁺ 채널들, 세포 내 Ca²⁺ 농도, 그리고 내피세포 기능과 무관하면서 protein kinase G와 Voltage gated potassium 채널에 대한 작용으로 혈관을 확장시키는 효과가 있음이 보고된 바

있다. 이러한 혈관 확장 작용은 동맥경직도의 관점에서 임상적으로 유용성을 기대해 볼 수 있는 메커니즘이라 할 수 있다.

4. 심근섬유화 억제 효과

심근섬유화는 심부전의 최종적 단계로서 공통적으로 심근의 섬유아세포에 의해 분비되는 세포외 기질에 의해 심근이 구조적으로 변형되고 compliance가 떨어지면서 비가역적으로 진행된다. 최근의 심근경색 모델을 이용한 연구에 의하면 M2 대식세포를 활성화시키고 근섬유아세포의 분화를 억제시킴으로써 콜라겐의 합성을 억제하는 강력한 효과를 보인다. 또한 인체 유래 심근세포 배양 연구에 따르면 TGF-1 유발성 섬유아세포 활성화를 억제하고 세포외 기질의 재형성을 유발하여 심근섬유화와 직결되는 섬유화 촉진 인자라고 할 수 있는 제1형 콜라겐, α-평활근 액틴, 결체조직 성장인자(connective tissue growth factor) 및 matrix metalloproteinase의 발현을 억제하는 효과가 있다. 이러한 효과는 박출률감소성 심부전에 대한 SGLT2억제제의 효과를 설명하는 데 중요하고 한편으로 박출률보존성 심부전에 대한 SGLT2의 효과에 대한 향후 연구 결과에 대한 긍정적인 기대를 갖게 하는 근거가 되기도 한다.

5. 아디포카인에 대한 효과

비만이 관련된 당뇨병과 심혈관 질환에 있어서 아디포카인에 대한 SGLT2 억제제의 효과도 주목할 만하다. 혈관주변 또는 심근주위의 지방 조직은 아디포카인에 대한 paracrine 기전의 변화와 관련된 심근에 대한 부정적인 영향으로 심부전과 관련되어 있을 수 있다는 보고가 있다. SGLT2 억제제는 염증을 조장하는 아디포카인과 염증을 억제하는 아디포카인의 균형을 회복하는 작용을 하는 것으로 기대할 수 있다. 즉, SGLT2 억제제는 렙틴 농도를 낮추고 심근 염증과 섬유화를 감소시킨다. 임상연구에서도 52주간 canagliflozin을 투여한 연구에서 렙틴은 25% 감소하였고 염증을 억제하는 아디포카인은 17% 증가하였다. 또한 TNF-α는 변화가 없는 반면 IL-6는 현저히 감소하였다. 또 다른 연구에서 dapagliflozin은 심근주위 지방을 감소시키는 효과를 보였다. 다만 이들 효과에 대해서는 향후 더 많은 연구를 통해 직접적인 효과를 증명할 필요가 있어 보인다.

향후 전망과 요약

SGLT2 억제제는 심부전에 대한 효과의 관점에서 보면 당화혈 색소로 대변되는 당뇨병 조절 효과와 심혈관보호 효과는 불 일치하게 나타나며 혈압 및 콜레스테롤 조절 상태와도 독립 적이라는 점에서 향후 심혈관계 질환의 예방 및 치료 효과에 관한 추가 연구가 매우 기대되는 약제이다. 특히 심전에 있어서는 첫째, 사구체여과율이 감소함에 따라 SGLT2 억제제의 혈당 조절 효과가 줄어드는 반면 심혈관계 효과는 상대적으로 보존되고 심지어 사구체여과율이 30 ml/min/m² 근처로 떨어져도 cardiorenal syndrome 영역에서 일관된 효과를 보인다는 점, 둘째, 대사작용의 관점에서는 당뇨병의 유무와 무관하게 효과를 기대할 수 있는 점, 셋째, 심근 섬유화 및 염증에 대한 억제작용을 고려할 때 아직까지 치료 방법이 없는 박출률보존성 심부전에 대한 효과를 기대할 수 있다는 점에서 향후 연구 결과를 주목할 만하다. *HeartBit*.

참고문헌

1. Li H, Shin SE, Seo MS et al (2018) The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci* 197:46-55.
2. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30132036.
3. M Packer. Activation and inhibition of sodium hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation*. 2017; 136:1548-1559