

What's new?

SGLT2 억제제와 만성콩팥병

한양대학교 의과대학 내과학교실

유미연 · 김근호

SGLT2 Inhibition for Diabetic and Non-diabetic Kidney Disease

Mi-Yeon Yu and Gheun-Ho Kim

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Chronic kidney disease (CKD) can be progressive, and its prognosis is worse because of increased mortality when it is associated with diabetes and cardiac disease. The outcomes of diabetic kidney disease (DKD) need to be improved, despite multifactorial interventions including glucose and blood pressure (BP) control, and the use of renin-angiotensin system (RAS) inhibitors, statins, and aspirin. Recent clinical trials suggest that sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors offer additional cardiorenal protection in DKD and non-diabetic CKD on top of RAS inhibition. The action of SGLT2 inhibitors is derived from the proximal tubule of the kidney, but their systemic effects beyond glucose-lowering involve hemodynamic and non-hemodynamic mechanisms. First, SGLT2 inhibitors restore tubuloglomerular feedback and relieve glomerular hypertension and albuminuria. Second, natriuresis and renal glycosuria lead to fluid and weight loss, resulting in BP lowering and prevention of heart failure. Third, SGLT2 inhibitors have anti-inflammatory and anti-oxidative actions that can reduce renal and cardiac inflammation and fibrosis, probably via adenosine monophosphate-activated protein kinase and sirtuin-1 activation. Finally, the proximal tubular workload is relieved, accompanied by increased erythropoiesis. Hypoxia-inducible factor 1 may be stimulated by renal outer medullary hypoxia when tubular sodium transport shifts from the proximal convoluted tubule to the proximal straight tubule and thick ascending limb, due to SGLT2 inhibition. These effects may also be beneficial in non-diabetic CKD, and we anticipate that SGLT2 inhibitors will prove effective for albuminuria reduction and preservation of kidney function in primary kidney diseases, including glomerulonephritis. (Korean J Med 2021;96:455-462)

Keywords: Albuminuria; Diabetes mellitus; Glomerulonephritis; Kidney protection; Tubuloglomerular feedback

Received: 2021. 10. 12

Accepted: 2021. 10. 26

Correspondence to Gheun-Ho Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 222 Wansimni-ro Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea

Tel: +82-2-2290-8318, Fax: +82-2-2298-9183, E-mail: kimgh@hanyang.ac.kr

Copyright © 2021 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.

서론

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 억제제는 근래 시행된 주요 임상 시험을 통해 가장 뚜렷한 임상 효용이 증명된 심혈관계 약물 중 하나이다. 처음에 혈당 강하 효과를 위해 개발되었으나, 당뇨병 관리 수준을 넘어서 심장 질환 및 콩팥병 진행을 늦추는 전신 작용이 알려졌다. 따라서 합병증을 동반하지 않은 2형 당뇨병 환자뿐 아니라 고혈압, 비만, 율혈성 심부전 혹은 만성콩팥병을 동반하는 당뇨병 환자에서 심혈관계 유병률, 말기콩팥병 발생 및 전체 사망률을 감소시키는 효과가 있다. 최근에는 당뇨병과 무관하게 발생한 심부전 혹은 만성콩팥병에서도 심장 및 신장 보호 효과가 확인되어 SGLT2 억제제의 적응증이 확대될 것으로 보인다.

이 글에서는 SGLT2 억제제가 콩팥에 작용하는 약리 기전에 착안하여 포도당 대사에 기여하는 콩팥의 생리학적 역할을 검토하고, 그 일부를 담당하는 콩팥 근위세관 SGLT2 수송체가 당뇨병에서 어떤 병태생리학적 조절장치를 초래하는지 살펴보고, 당뇨병과 비당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제 효과를 조사한 주요 임상시험 결과를 요약하고 그 기전을 설명하고자 한다. 마지막으로, SGLT2 억제제의 안전성에 대해 이상 반응을 검토하고, 향후 사구체신염과 같은 비당뇨병 신병증에서 SGLT2 억제제의 처방에 대해 전망해 본다.

본론

포도당 대사에서의 콩팥의 역할

우리 몸의 뇌는 주 대사 연료로서 포도당을 일정하게 필요로 하기 때문에 포도당 항상성이 유지되어야 한다. 이를 위해 식이를 통한 포도당 섭취, 콩팥을 경유하는 배설, 체내 포도당 생성 및 말초 조직으로부터 포도당 섭취와 분비가 잘 조화롭게 조절된다. 이 과정에서 콩팥은 포도당을 소모할 뿐 아니라 새로이 생성하고, 사구체 여과 후 근위세관을 통한 재흡수 조절을 통해 포도당 항상성 유지에 기여한다[1]. 포도당신생성(gluconeogenesis)은 산 배설에 필요한 암모니아생성(ammoniogenesis)과 더불어 중요한 콩팥의 두 가지 대사 기능이다. 콩팥에서 포도당 분해는 속질(medulla)에서 발생하고, 포도당신생성은 겉질(cortex)에서 이루어진다.

공복 상태에서 우리가 저혈당에 빠지지 않는 이유는 포도당 신생성 덕분인데, 간에서 75-80% 담당하고 콩팥에서 20-25%

(2.0-2.5 $\mu\text{mol/kg/min}$) 생성한다[2]. 따라서 만성콩팥병이 진행하여 말기 신부전에 이르면 저혈당에 쉽게 빠질 수 있다. 근육에서 기원하는 젖산염(lactate)으로부터 주로 포도당이 합성되지만, 일부는 콩팥과 간에서 각각 글루타민(glutamine)과 알라닌(alanine)으로부터 생성된다[3]. 한편, 공복일 때 장에서 흡수한 포도당의 40-45%를 뇌에서 소모하고 콩팥은 5-10%를 소모한다($\sim 1.0 \mu\text{mol/kg/min}$). 식후에는 뇌에서 10% 정도 소모하고, 콩팥은 장에서 흡수한 포도당의 10-15%를 소모한다[4].

또한 콩팥은 포도당의 배설경로가 될 수 있다. 사구체에서 여과된 포도당은 정상적으로 근위세관에서 모두 재흡수되어 요 중 포도당 배설이 없다. 즉, 혈중 포도당 농도가 정상범위라면 근위곱슬세관(proximal convoluted tubule)에 위치한 SGLT2에 의해 90% 이상 재흡수되고, 그 나머지는 근위곧은세관(proximal straight tubule)에 위치한 SGLT1을 통해 재흡수된다[5]. 따라서 콩팥을 통한 포도당 재흡수가 전신의 포도당 항상성을 유지시키는 데 중요하게 작용한다.

당뇨병 환자에서 콩팥 포도당 대사의 변화와 세관사구체 퇴역임 기전

당뇨병에서는 혈당이 증가함에 따라 위에 기술한 콩팥의 포도당 대사과정이 모두 영향을 받는다. 포도당신생성이 2형 당뇨병 환자의 경우 공복일 때 콩팥과 간에서 모두 증가하고[6], 식후에도 콩팥과 간에서 모두 증가한다[7]. 또한 콩팥에서 소모되는 포도당도 공복과 식후에 모두 증가한다[6,7].

혈당 증가에 따라 사구체에서 여과되는 포도당이 증가하면, 근위세관 내강막 SGLT2와 기저외측막 glucose transporter 2 (GLUT2) 활성이 증가한다[8]. 따라서 정상인의 경우 근위세관 포도당 재흡수 최대문턱값이 혈당 180 mg/dL 정도이지만, 당뇨병 환자에서는 근위세관 포도당 재흡수가 보상적으로 증가하여 혈당이 240 mg/dL에 이르도록 요 중에 포도당이 배설되지 않을 수 있다[9].

원위세관의 치밀반(macula densa) 세포는 사구체로부터 도달하는 NaCl 자극에 의해 아데노신(adenosine) 생성을 증가시키고, 그에 따라 사구체 들세동맥(afferent arteriole)이 수축하여 사구체여과율이 감소한다. 반대로, 치밀반에 도달하는 NaCl이 감소하면 사구체 들세동맥이 확장하여 사구체여과율을 증가시킴으로써 일정한 사구체여과율이 유지되는 기전을 세관사구체되역임(tubuloglomerular feedback)이라 한다[10]. 당뇨병에서 SGLT2 활성이 증가하면 치밀반에 도달하는 NaCl

이 감소할 것이므로 사구체 들세동맥 확장에 따라 사구체과여과율이 증가하는 결과를 초래하고, 이러한 사구체과여과 (glomerular hyperfiltration)는 당뇨병 신병증에서 알부민뇨를 증가시킴으로써 신장 손상을 가속화시킬 수 있다[11]. SGLT2 억제제를 투여하면 비정상적으로 증가한 SGLT2 활성을 차단

시켜 치밀반으로부터 항진된 세관사구체과여과를 회복시킴으로써(Fig. 1) 사구체고혈압과 사구체과여과를 완화시키는 효과를 기대할 수 있다[12]. 이는 알부민뇨 감소를 통한 신장 보호 효과로 이어질 것이다.

당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제의 신장 보호 효과

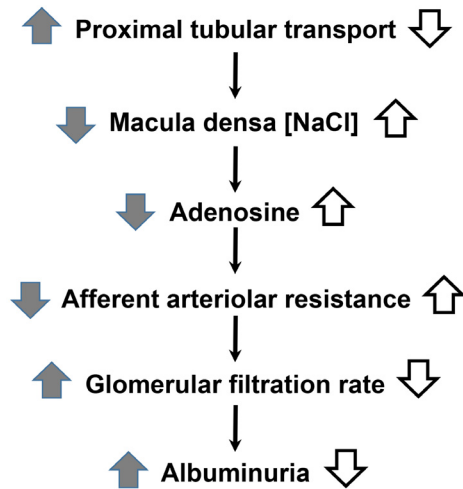


Figure 1. The proposed mechanism by which albuminuria is reduced by SGLT2 inhibition. Filled arrowheads indicate responses to glycosuria or enhanced tubuloglomerular feedback. Empty arrowheads indicate responses to SGLT2 inhibition or restored tubuloglomerular feedback. SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2.

이제까지 주로 2형 당뇨병 환자를 대상으로 SGLT2 억제제의 심혈관계 안정성을 조사하고자 임상시험이 시행되었다. 특히, empagliflozin, canagliflozin 및 dapagliflozin에 대한 연구 결과가 발표되었고(Table 1), 처음에는 신장 결과(renal outcome)를 사후분석 혹은 2차 결과지표에 포함하였다가, 근래에는 1차 결과지표로도 평가하였다.

EMPA-REG OUTCOME 연구는 7,020명의 환자를 등록하여 그중 4,685명에게 empagliflozin 10 혹은 25 mg을 1일 1회 용법으로 3.1년(중간값)에 걸쳐 투여하고, 그 효과와 안전성을 조사하였다. 위약 대조군에 비해 심근경색 혹은 뇌졸중과 같은 동맥경화 합병증 차이가 없었으나 심혈관계 사망률, 심부전에 의한 입원 및 전체 사망률에서 각각 38%, 35% 및 32% 감소 효과가 있었고, 생식기 감염이 증가하였다[13]. 같은 연구에서 미세혈관 합병증을 사후분석하고자 알부민뇨 발생 혹은 진행, 신장기능 악화, 말기콩팥병 발생 및 신장 질환에 의한 사망을 조사하였다. 알부민뇨 발생은 위약 대조군에 비해 차이가 없었으나, 알부민뇨 진행을 둔화시켰다. 혈

Table 1. The major trials describing the cardiovascular outcomes of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes patients

Clinical study	Intervention	Patients	Outcomes	Reference
EMPA-REG OUTCOME (n = 7,020)	Empagliflozin	Preexisting CVD	3-point MACE 0.86 (0.74-0.99) Doubling of serum creatinine + eGFR $\leq$ 45, ESKD or renal death 0.54 (0.40-0.75) Incident or worsening nephropathy 0.61 (0.53-0.70) Initiation of KRT 0.45 (0.21-0.97)	[14]
CANVAS Program (n = 10,142)	Canagliflozin	Preexisting CVD (age $\geq$ 30) Multiple ASCVD risk factors (age $\geq$ 50)	3-point MACE 0.86 (0.75-0.97) 40% reduction in eGFR, KRT or renal death 0.60 (0.47-0.77) Progression of albuminuria 0.73 (0.67-0.79)	[15]
DECLARE-TIMI 58 (n = 17,160)	Dapagliflozin	Preexisting CVD or Multiple ASCVD risk factors	3-point MACE 0.93 (0.84-1.03) > 40% decrease in eGFR to < 60, ESKD or renal death 0.53 (0.43-0.66) ESKD 0.31 (0.13-0.79) ESKD or renal death 0.41 (0.20-0.82)	[17]

CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease; KRT, kidney replacement therapy; MACE, major adverse cardiovascular event; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2.

청 크레아티닌 2배 증가를 44% 낮추었고, 말기콩팥병으로 진행하여 투석 혹은 신장이식을 받는 위험을 55% 감소시키는 놀라운 성적을 거두었다[14].

CANVAS Program은 심혈관계 질환 위험이 높은 10,142명의 2형 당뇨병 환자를 대상으로 평균 188.2주에 걸쳐 canagliflozin 효과와 안전성을 조사한 임상시험이었다. 1차 결과지표로서 심혈관계 사망률, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중을 합하여 평가하였을 때 그 위험도를 14% 감소시켰다. 또한, 알부민뇨 진행 위험을 27% 감소시켰고, 추정사구체여과율(estimated glomerular filtration rate) 40% 이하, 신대체요법 시작 혹은 신장 질환에 의한 사망을 합하여 평가하였을 때, 그 위험도를 40% 감소시키는 우수한 성적을 보고하였다. 한편, 위약 대조군에 비해 canagliflozin 투여군에서 주로 발가락의 절단 빈도가 증가하였다[15].

이에 고무되어 수행된 CREDENCE 연구에서 최초로 신장 기능 보호 효과를 1차 결과지표로 조사하였다. 알부민뇨(albumin-to-creatinine ratio [ACR] > 300 to 5,000 mg/g)를 동반하고 추정사구체여과율 30 이상 90 mL/min/1.73 m² 미만인 2형 당뇨병 신병증 환자 4,401명을 등록하여 그중 2,202명에게 canagliflozin 100 mg을 1일 1회 용법으로 2.62년(중간값)에 걸쳐 투여하였다. 혈청 크레아티닌 2배 증가, 말기콩팥병 발생, 신장 혹은 심혈관계 원인에 의한 사망을 모두 합한 1차 결과지표는 canagliflozin 투여군에서 그 위험이 30% 감소하였고, 심혈관계 사망을 제외한 나머지 신장 결과지표와 말기콩팥병 발생 위험이 각각 34%, 32% 감소하였다. 한편, 심혈관계 사망, 심근경색 및 뇌졸중을 종합한 위험은 20% 감소하였고, 심부전에 의한 입원 위험 역시 39% 감소하였다. CANVAS 연구 결과와 달리 당뇨병 발에 따른 절단 위험은 증가하지 않았다[16].

DECLARE-TIMI 58 연구에서는 dapagliflozin 투여에 따른 신장기능의 변화를 2차 결과지표에 포함시켜 진행하였다. 2형 당뇨병 환자 17,160명을 4.2년(중간값)에 걸쳐 추적하였고, 1차 결과지표로서 심혈관계 사망, 심근경색 혹은 뇌졸중을 포함한 주요심혈관위해사건(major adverse cardiovascular events, MACE)과 심혈관계 사망 혹은 심부전에 의한 입원을 합하여 평가하였다. Dapagliflozin 투여에 의해 MACE를 개선시키지 못했으나 심부전에 의한 입원 위험을 27% 감소시켰다. 이 연구는 앞선 임상시험에 비해, 동맥경화 심혈관계 질환이 없는 환자 수(10,186명) 비율이 비교적 높았던 특징이 있다. 한편, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만으로 40% 이상 이하, 말기콩팥병 발생 및 신장 혹은 심혈관계 질환에 의한 사망

을 합하여 평가하였을 때 그 위험도를 24% 감소시켰다. 안전성 관련하여, dapagliflozin 투여군에서 당뇨병 케톤산증과 생식기 감염의 빈도가 증가하였다[17].

비당뇨병 콩팥병에서 SGLT2 억제제의 신장 보호 효과

이상의 2형 당뇨병 환자 결과를 바탕으로 SGLT2 억제제가 신장기능에 미치는 효과를 비당뇨병 콩팥병에서도 조사가 시작되었고 현재 진행 중에 있다. 아직까지 대부분의 임상시험에서 당뇨병 환자와 비당뇨병 환자를 모두 포함하여 시행되었고, 신장 혹은 심장 결과를 1차 지표로 삼았다(Table 2).

DAPA-CKD 연구에서는 추정사구체여과율 25-75 mL/min/1.73 m²이면서 알부민뇨(albumin-to-creatinine ratio 200-5,000 mg/g)를 동반한 만성콩팥병 환자 4,304명을 대상으로 dapagliflozin 10 mg을 1일 1회 용법으로 2.4년(중간값)에 걸쳐 투여하였다. 지속적인 추정사구체여과율 감소 > 50%, 말기콩팥병 발생, 신장 혹은 심혈관계 원인에 의한 사망을 모두 합하여 1차 결과지표로 삼았다. 그 결과, dapagliflozin 투여에 의해 1차 결과의 위험이 39% 감소하였고, 심혈관계 사망을 제외한 나머지 신장 결과지표는 그 위험이 44% 감소하였다. 한편, 심혈관계 사망 혹은 심부전에 의한 입원 위험 역시 29% 감소하였다. 전체 환자의 1/3이 비당뇨병 환자였고, 당뇨병 여부에 따른 1차 결과지표 개선 정도에 차이가 발견되지 않았다[18].

DAPA-CKD 연구의 사후분석 결과, dapagliflozin 투여에 의한 1차 결과지표의 위험이 당뇨병 및 비당뇨병 환자에서 각각 36%, 50% 감소하였다. 지속적인 추정사구체여과율 감소 > 50%, 말기콩팥병 발생, 신장 원인에 의한 사망을 모두 종합한 신장 결과지표는 그 위험이 당뇨병 및 비당뇨병 환자에서 각각 43%, 49% 감소하였다. 심혈관계 사망 혹은 심부전에 의한 입원 위험 역시 당뇨병 및 비당뇨병 환자에서 각각 30%, 21% 감소하였고, 전체 사망률은 당뇨병 및 비당뇨병 환자에서 각각 26%, 48% 감소하였다. 콩팥병의 기저 질환에 따라 구분하였을 때, 당뇨병 신병증과 사구체신염에서 각각 37%와 57%의 1차 결과지표 위험 감소가 나타났다[19].

DAPA-CKD 연구에 참여한 사구체신염 환자 중 IgA 신병증 270명을 대상으로 분석한 결과가 최근 발표되었다. 평균 연령 51.2세였고, 평균 추정사구체여과율 43.8 mL/min/1.73 m², 평균 알부민뇨 ACR 900 mg/g으로서 관찰 기간 중 1차 결과지표가 dapagliflozin 투여군 6명(4%), 위약 대조군 20명(15%) 발생하여 dapagliflozin 투여에 의해 그 위험을 71% 감

소시켰다. 알부민뇨 감소도 26% 차이가 났다[20].

그러나 소규모로 단기간 진행된 DIAMOND 연구에서는 비당뇨병 만성콩팥병 환자에서 dapagliflozin에 의한 단백뇨 개선 효과를 보여주지 못하였다. 추정사구체여과율 25 mL/min/1.73 m² 이상이면서 단백뇨(protein-to-creatinine ratio > 500-3,500 mg/g)를 동반한 비당뇨병 만성콩팥병 환자 53명을 대상으로 6주에 걸쳐 dapagliflozin 효과를 조사하였다. 그중에는 IgA 신병증 25명, 초점분절사구체경화증 11명, 고혈압 신병증 7명이 포함되었다. 결과에서 단백뇨 변화는 없었으나, dapagliflozin 투여군에서 체중감소와 함께 사구체여과율 측정치가 가역적으로 더 낮았다[21]. 이러한 변화가 장기적으로 신장기능에 어떠한 영향을 미칠지 관찰이 필요하다.

당뇨병 여부와 관계없이 좌심실 박출분율 40% 이하인 심부전 환자에서 심부전 악화 혹은 심혈관계 사망을 1차 결과지

표로 조사한 임상시험에서도 SGLT2 억제제가 비당뇨병 환자에서 신장기능 보호 효과를 발휘하는지 알아볼 수 있다. Dapagliflozin 효과를 조사한 DAPA-HF 연구에서 혈청 크레아티닌 2배 증가를 완화시키는 효과가 있었고[22], empagliflozin 효과를 조사한 EMPEROR-Reduced Trial 결과에서도 사구체여과율 저하 속도를 둔화시킴으로써 말기콩팥병으로 진행 위험을 50% 감소시켰다[23]. 좌심실 박출분율이 40%를 초과하는 만성 심부전 환자를 대상으로 시행된 EMPEROR-Preserved Trial 결과에서도 사구체여과율 저하 속도를 유의하게 둔화시키는 성적을 보고하였다[24]. 이들 연구에서 모두 비당뇨병 환자가 절반 정도 참여하였다.

이상의 임상시험 성적에 따라, 현재 진행 중인 EMPA-Kidney 연구 결과가 기대된다. EMPA-Kidney 연구에서는 당뇨병 여부와 관계없이 추정사구체여과율 45-89 mL/min/1.73 m²이면서

Table 2. Clinical trials of SGLT2 inhibitors with renal and cardiac endpoints, irrespective of diabetes mellitus status

Clinical study	Intervention	Patients	Outcomes	Reference
CREDESCENCE (n = 4,401)	Canagliflozin	T2D + eGFR 30-90 + ACR 300-5,000 mg/g	Primary composite kidney and CV outcome 0.70 (0.59-0.82) Doubling of serum creatinine, ESKD or renal death 0.66 (0.53-0.81) ESKD 0.68 (0.54-0.86) KRT or renal death 0.72 (0.54-0.97)	[16]
DAPA-CKD (n = 4,304)	Dapagliflozin	T2D 68%; non-diabetic 32% eGFR 25-75 + ACR 200-5,000 mg/g	Primary composite of sustained > 50% eGFR decline, ESKD, renal or CV death 0.61 (0.51-0.72) >50% eGFR decline 0.53 (0.42-0.67) ESKD 0.64 (0.50-0.82)	[18]
DAPA-HF (n = 4,744)	Dapagliflozin	T2D 45%; non-diabetic 55% LVEF ≤ 40% + eGFR ≥ 30	Primary composite of worsening HF or CV death 0.74 (0.65-0.85) Doubling of serum creatinine 0.56 (0.39-0.82)	[22]
DIAMOND (n = 53; 6 weeks)	Dapagliflozin	Non-diabetic + eGFR > 25 + PCR 500-3,500 mg/g	No effect on proteinuria reduction Reversible decline in eGFR	[21]
EMPEROR-Reduced (n = 3,730)	Empagliflozin	Non-diabetic 50%; LVEF ≤ 40%	Primary composite of hospitalization for HF or CV death 0.75 (0.65-0.86) Slope of change in eGFR 1.73 (1.10-2.37)	[23]
EMPEROR-preserved (n = 5,988)	Empagliflozin	Non-diabetic 51%; Chronic HF + LVEF > 40%	Primary composite of hospitalization for HF or CV death 0.79 (0.69-0.90) Slope of change in eGFR 1.36 (1.06-1.66)	[24]
EMPA-Kidney (n = 5,988; ongoing)	Empagliflozin	eGFR 45-89 + ACR ≥ 200 mg/g; or eGFR 20-44	Cardiorenal composite outcome: time to first occurrence of kidney disease progression or CV death	[25]

ACR, albumin-to-creatinine ratio; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease; HF, heart failure; KRT, kidney replacement therapy; LVEF, left ventricular ejection fraction; MACE, Major adverse cardiovascular event; PCR, protein-to-creatinine ratio; sodium-glucose cotransporter 2; T2D, type 2 diabetes.

알부민뇨(ACR > 200 mg/g)를 동반하거나 추정사구체여과율 20-44 mL/min/1.73 m²인 만성콩팥병 환자 5,000명 정도를 등록하여 콩팥병 진행과 심혈관계 사망을 1차 결과지표로 평가한다[25]. 그 결과, 일차 콩팥병인 사구체신염 및 당뇨병 신병증과 더불어 대표적인 이차 콩팥병인 고혈압 신경화증 혹은 허혈 신병증에서 SGLT2 억제제의 신장 보호 효과에 대한 해답을 얻게 될 것이다.

SGLT2 억제제에 의한 신장 보호 효과의 기전

당뇨병 여부와 관계없이 SGLT2 억제제의 여러 임상시험에서 공통적으로 발견되는 사구체여과율의 변화 양상이 있다. 즉, 만성콩팥병에서 SGLT2 억제제를 투여하면 추정사구체여과율이 첫 수 주에 걸쳐 -5 mL/min/1.73 m² 정도까지 감소했다가 점차 안정화되어 1년을 지나면서 위약 대조군을 추월하는 경과를 나타낸다(Fig. 2). 이는 SGLT2 억제제 투여 전 사구체여과율 상태가 SGLT2 차단에 의해 완화되고, 장기적으로 신장 손상이 둔화되는 것을 반영한다. 따라서 고혈당이 없는 비당뇨병 콩팥병에서도 세관사구체퇴락 기전이 병태생리에 작용하는 것으로 보인다.

이러한 사구체 혈액학 영향 외에 혈압 강하를 포함한 전신 혈액학의 변화가 신장과 심장의 기능 보존에 유리하게 작용한다. SGLT2 억제제 투여 후 수축기 혈압 5 mmHg, 이완기 혈압 2 mmHg 정도 낮아진다[26]. 그 이유를 SGLT2 차단에 따른 나트륨배설(natriuresis) 및 당뇨(glycosuria) 증가에서 비롯된 체액량과 체중감소로 설명할 수 있다. 그럼에도 불구하고

고 맥박이 증가하지 않는 것은 SGLT2 억제제가 교감신경계 활성을 억제하기 때문일 것이다[27]. 사구체 및 전신 혈압 저하는 단백뇨 감소로 이어져 세관 손상을 경감시키므로 신장 기능을 보존할 수 있다[28].

콩팥에서 소모되는 에너지의 많은 부분이 기저막에 위치한 Na⁺/K⁺-ATPase가 작동하는 세관의 소듐(sodium) 이동에 할애된다. 한편, SGLT2 수송체는 근위세관에서 소듐 이동에 중요한 역할을 하는 Na⁺/H⁺ exchanger 3 (NHE3)와 내강막에 함께 위치하고, SGLT2 억제제 투여에 의해 함께 영향을 받는 것으로 보인다[29]. 따라서 SGLT2 억제제를 투여하면 근위곱슬세관에서 소듐 이동에 작용하는 부하(workload)를 줄이는 효과가 있고, 당뇨병 환자에서는 포도당이 매개하는 세관관질 손상을 차단할 수 있다[26]. 그러나 소듐 이동의 부하를 근위곱슬세관과 굵은오름가지(thick ascending limb)로 이동시켜 바깥속질(outer medulla)의 저산소증을 유발할 수 있다. 이것이 저산소증유도인자(hypoxia-inducible factor 1)를 활성화시켜 적혈구 생성을 자극하지 못한다[30].

마지막으로 중요한 SGLT2 억제제의 작용기전이 항염증 및 항산화 작용이다. 당뇨병뿐 아니라 비당뇨병 신병증 동물 모델에서도 SGLT2 억제제 투여에 의해 신장에서 염증세포의 침윤과 염증사이토카인 발현이 감소하고 산화스트레스가 억제된다[31]. 또한 전신적인 항염증 및 항산화 작용은 내피 기능과 혈관 탄성을 개선시켜 혈관 보호작용을 가져온다[26]. 산화스트레스와 염증 활성화는 심장과 신장에 공통적으로 작용하여 섬유화를 유발하므로[32], SGLT2 억제제 투여를 통해 심장신장증후군을 효과적으로 조절할 수 있다. 그 분자학적 기전으로서 SGLT2 억제제 투여에 의한 adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) 및 sirtuin 1 활성화가 제시되었다[33].

결론

위에 기술한 바와 같이, 2형 당뇨병에서 SGLT2 억제제의 신장 결과를 포함한 심혈관계 보호 효과가 여러 대규모 무작위 대조 임상시험을 통해 계열효과(class effect)로서 확인되었다. 또한 다국가 대규모 관찰 연구를 통해서도 SGLT2 억제제가 실제 진료현장에서 다른 항당뇨병 약제에 비해 우수한 신장기능 보호 효과를 발휘한다고 보고되었다[34]. 따라서 근래 발표된 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020 당뇨병/콩팥병 진료지침에서 SGLT2 억제제

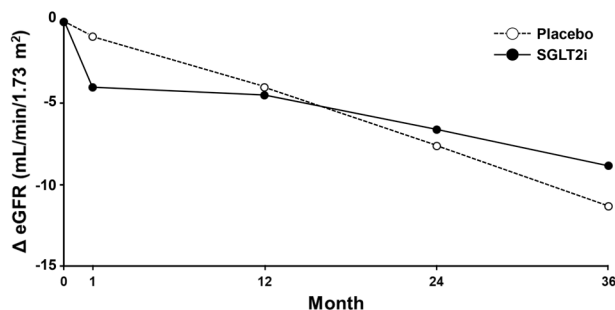


Figure 2. SGLT2 inhibition-induced retardation of renal progression in CKD. SGLT2 inhibitors typically produce an initial dip in eGFR over the first month, with more stable renal dysfunction maintained thereafter compared with placebo controls. CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor.

를 metformin과 더불어 혈당 조절의 1차 선택제로 권고하였다[35].

그러나 아직 진료 일선에서 SGLT2 억제제의 처방률이 획기적으로 증가하고 있지는 않다. 이러한 임상적 타성(clinical inertia)은 SGLT2 억제제가 수반하는 위해사건을 의사와 환자가 모두 염려하기 때문일 것이다. 여러 연구를 통해 외부 생식기 진균 감염만이 반복적으로 유의한 위해사건이었지만, 유사한 이유로 초래될 수 있는 요로감염 예방을 위해서도 배뇨 후 청결 유지에 대한 환자 교육이 필요하다. 삼투이뇨에 의해 체액결핍이 발생할 우려가 있으나, 임상시험에서는 급성콩팥손상(acute kidney injury) 위험을 낮추었다는 보고가 있을 정도로 그 위험이 크지 않다. 그러나 환자가 구토, 설사 등 체액결핍이 발생한 상황에서는 SGLT2 억제제 복용을 중단해야 할 것이다. 초기 연구에서 정상혈당 당뇨병케톤산증이 염려되었으나 후속 연구에서 유의한 수준은 아니었다. 그러나 수술, 급환(acute illness), 식이섭취 변화, 과음, 인슐린 감량 등 상황이 변하면 잠시 SGLT2 억제제 복용을 중단하도록 권해야 한다[36]. 한편, 일부 초기 연구에서 보고된 골절 혹은 발가락 절단 위험은 SGLT2 억제제에 의한 것으로 보기 어렵다.

신장 임상이 입장에서는 사구체신염과 같은 비당뇨병에 의한 콩팥병에서 SGLT2 억제제의 효과를 기대한다. 당뇨병 신병증과 비당뇨병 신병증에서 안지오텐신전환효소억제제 혹은 안지오텐신수용체차단제가 공통적으로 효과를 나타내는 것처럼 사구체과여과 혹은 사구체고혈압을 추가로 조절하는 수단인 SGLT2 억제제가 장기적으로 신장기능 보호 효과를 가져다 줄 가능성이 있다. 이제까지 여러 전임상 연구를 통해 비당뇨병 신병증에서 SGLT2 억제제 사용의 근거가 제시되었지만[37], 과연 당뇨병 신병증 수준으로 근위세관 SGLT2 활성이 증가하지 않은 경우에도 SGLT2 억제제가 효과를 발휘할지 궁금하다. 또한 단백뇨가 뚜렷한 사구체신염과 단백뇨가 심하지 않은 고혈압 신경화증 혹은 허혈 신병증에서도 유사한 효과를 나타낼지 후속 연구 결과를 기대해 본다.

중심 단어: 알부민뇨; 당뇨병; 사구체신염; 신장보호; 세관 사구체퇴역

감사의 글

본 논문의 그림을 그려주신 한양대학교 의과대학 조철호

연구원에게 감사드립니다.

REFERENCES

1. Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int Suppl* 2011;(120):S1-S6.
2. Landau BR, Wahren J, Chandramouli V, Schumann WC, Ekberg K, Kalhan SC. Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J Clin Invest* 1996; 98:378-385.
3. Stumvoll M, Meyer C, Perriello G, Kreider M, Welle S, Gerich J. Human kidney and liver gluconeogenesis: evidence for organ substrate selectivity. *Am J Physiol* 1998;274: E817-E826.
4. Woerle HJ, Meyer C, Dostou JM, et al. Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E716-E725.
5. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011;91:733-794.
6. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrouk A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998;102:619-624.
7. Meyer C, Woerle HJ, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. Abnormal renal, hepatic, and muscle glucose metabolism following glucose ingestion in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1049-E1056.
8. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54:3427-3434.
9. Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* 2014;63:1228-1237.
10. Osswald H, Mühlbauer B, Schenk F. Adenosine mediates tubuloglomerular feedback response: an element of metabolic control of kidney function. *Kidney Int Suppl* 1991;32: S128-S131.
11. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1023-1039.
12. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587-597.
13. 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.
14. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and

- progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-334.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
16. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
18. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
19. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:22-31.
20. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021;100:215-224.
21. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:582-593.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Rhee JJ, Jardine MJ, Chertow GM, Mahaffey KW. Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes Obes Metab* 2020;22 Suppl 1(Suppl 1):46-54.
26. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. SGLT2 inhibition for the prevention and treatment of diabetic kidney disease: a review. *Am J Kidney Dis* 2018;72:267-277.
27. Verma S. Are the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors due to inhibition of the sympathetic nervous system? *JACC Basic Transl Sci* 2020;5:180-182.
28. Bruzzi I, Benigni A, Remuzzi G. Role of increased glomerular protein traffic in the progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 1997;62:S29-S31.
29. Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L, Girardi AC, Malnic G. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2028-2039.
30. Tuttle KR, Brosius FC 3rd, Cavender MA, et al. SGLT2 inhibition for CKD and cardiovascular disease in type 2 diabetes: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2021;77:94-109.
31. Kim S, Jo CH, Kim GH. Effects of empagliflozin on non-diabetic salt-sensitive hypertension in uninephrectomized rats. *Hypertens Res* 2019;42:1905-1915.
32. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation* 2018;138:929-944.
33. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care* 2020;43:508-511.
34. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:27-35.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020;98:S1-S115.
36. Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, et al. SGLT2 inhibitors: nephroprotective efficacy and side effects. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:268.
37. Chung S, Kim GH. Use of anti-diabetic agents in non-diabetic kidney disease: from bench to bedside. *Life (Basel)* 2021;11:389.