

Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor의 안전성: 임상에서 고려해야 할 점

임수

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과

Safety Issues with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Clinical Considerations

Soo Lim

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is linked to poor outcomes after cardiovascular events and renal complications. Recently, novel antidiabetic agents, such as dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, and glucagon-like peptide-1 receptor agonists, are available. Among them, studies on SGLT2 inhibitors show favorable results both for cardiovascular and renal outcomes. SGLT2 inhibitors are well-tolerated with few side effects. Urinary tract infection has not been increased in many studies of SGLT2 inhibitors. The most frequent side-effect associated with SGLT2 inhibitors is mycotic infections in the genital area. Fortunately, these are generally mild in severity and easily treated with antibiotics. Hypoglycemia can occur when an SGLT2 inhibitor is added to sulfonylureas or insulin. Volume depletion and hypotension can be minimized by adjusting diuretics or other antihypertensive agents. Of note, acute kidney injury was observed in a few studies with SGLT2 inhibitors. However, in more recent observational studies, acute kidney injury was less frequently observed in conjunction with SGLT2 inhibitor treatment. An increased incidence of lower extremity amputation and fractures was observed in a large study with canagliflozin but not with other SGLT2 inhibitors. In conclusion, it is critical to understand the benefits and risks associated with use of SGLT2 inhibitors.

Keywords: Acute kidney injury, Adverse events, Clinical trial, Sodium-glucose transporter 2 inhibitors

Corresponding author: Soo Lim

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea, E-mail: limsoo@snu.ac.kr

Received: Jul. 29, 2019; Accepted: Jul. 31, 2019

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 © 2019 Korean Diabetes Association

서론

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 억제제는 신장의 근위 세뇨관에서 포도당의 재흡수의 약 90%를 매개하는 SGLT2 단백질을 표적으로 하는 새로운 형태의 경구용 혈당 강하제이다[1]. SGLT2 억제제의 작용 메커니즘은 인슐린과 독립적으로 소변에서 포도당과 칼로리의 제거를 증가시키기 때문에 다른 당뇨병 치료제와 다르다. 소변을 통한 당 배출(glycosuria)은 250~300 kcal/d의 칼로리 손실로 이어져 6개월 동안 보통 2~3 kg의 체중 감량을 초래한다. 또한 염분 배출을 통해 수축기 및 이완기 혈압이 약 3~5 mm Hg와 1~2 mm Hg 정도 감소하는 것으로 알려져 있다[2].

최근 SGLT2 억제제를 가지고 진행되었던 EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin) [3], CANVAS Program (canagliflozin) [4], DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin) [5]과 같은 최근의 심혈관 안전성 연구를 통해 SGLT2 억제제가 주요 심혈관 질환 종결점을 유의하게 줄이는 것이 밝혀져 학계에 주목을 받고 있다[6,7]. 추가로 당뇨병성 콩팥 질환의 진행을 늦추는 등 신장질환으로 인한 종결점에 있어서도 큰 장점이 있음을 입증하였다[8,9].

본론

1. SGLT2 억제제의 안전성

SGLT2 억제제는 일반적으로 부작용이 적고, 내약성이 우수한 편이다. 가장 흔한 부작용은 칸디다 균종에 의한 생식기 진균 감염으로, 보통 경증부터 중등도이며, 쉽게 치료되고 재발이 흔하지 않다[10,11]. 요로감염은 비록 당뇨병 환자에게 흔하기는 하지만, SGLT2 억제제 사용과 관련하여서 증가하지 않았다. 저혈당은 SGLT2 억제제를 인슐린 제제나 설폰요소제 계열과 같은 저혈당을 유발하는 약제에 추가적으로 사용시 발생할 수 있다. 탈수와 저혈압은 흔하지 않으며, 고위험 환자의 경우 이뇨제나 고혈압 약제의 용

량 조절로 최소화할 수 있다.

급성 신부전이나 신손상은 일부 초기 관찰 연구에서 보고된 바 있다. 그러나 무작위 대조 연구나 최근의 관찰 연구들에서는 SGLT2 억제제 사용군에서 위약군이나 다른 종류의 경구혈당 강하제를 투여 받은 환자에 비해 오히려 급성 신손상의 발생률이 감소한 것으로 나타났다. Canagliflozin을 사용한 무작위 대조 연구에서는 절단(주로 발 및 발가락)의 발생률이 높았지만 다른 SGLT2 억제제 사용에서는 관찰되지 않았다[4]. 절단의 발생률은 매우 낮기는 하나 절단의 고위험군 환자의 경우 SGLT2 억제제 사용을 피하는 것이 현명하겠다. Canagliflozin 사용 연구에서 골절의 빈도가 증가가 보고된 바 있으나[4], 한편 canagliflozin, empagliflozin 및 dapagliflozin을 포함한 메타 분석에서는 증가가 관찰되지 않았다. 무작위 대조 연구나 관찰 연구에서 암 발생의 증가는 관찰되지 않았다. 본 시론에서는 이러한 부작용 측면을 개별화해서 소개해 보고자 한다[12,13].

1) 당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis, DKA)

당뇨병성 케톤산증은 당뇨병의 심각한 합병증이다. 이것은 대개 제1형 당뇨병 환자에서 발생하지만 잘 조절되지 않은 제2형 당뇨병 환자에서도 발생할 수 있다. 당뇨병성 케톤산증의 약 1/3이 제2형 당뇨병 환자에서 발생한다[14].

SGLT2 억제제는 제1형과 제2형 당뇨병 환자 모두에서 당뇨병성 케톤산증의 발생 위험을 증가시킨다[14,15]. 인슐린 요구량의 감소, 지방산 산화의 증가, 케톤 제거율의 감소 및 글루카곤 분비의 자극 등이 케톤 증가를 유발할 수 있는 것으로 알려졌다. 탈수는 케톤 생성, 교감 신경계 반응, 지방 분해 및 인슐린 저항성을 더욱 증가시킬 수 있다. SGLT2 억제제 사용으로 인한 당뇨병성 케톤산증 발생은 상대적인 인슐린 결핍에도 불구하고 신장에서의 포도당의 지속적인 배출로 인하여 혈당 수치가 많지 높지 않은 경우에도 발생할 수 있다[15].

일반적으로 제2형 당뇨병에서 SGLT2 억제제 사용에 의한 당뇨병성 케톤산증의 발생은 드물다[16]. 3상 무작위 대조 연구인, EMPA-REG OUTCOME과 CANVAS

Program 연구에서는 SGLT2 억제제 투약군에서 당뇨병성 케톤산증 발생의 유의한 증가는 관찰되지 않았다(empagliflozin, 4/4,687 [0.09%] vs. 위약, 1/2,133 [0.04%]; canagliflozin, 0.6 cases vs. 위약, 0.3 cases/1,000 patient-years (hazard ratio [HR], 2.33; 95% confidence interval [CI], 0.76~7.17). 그러나 DECLARE-TIMI 58 연구에서 dapagliflozin 투여군에서 당뇨병성 케톤산증의 발생이 유의하게 높았다(0.3% vs. 0.1%, HR, 2.18; 95% CI, 1.10~4.30). 두 개의 대규모 관찰 연구에서도 SGLT2 억제제를 투여 받은 환자에서 당뇨병성 케톤산증의 위험이 2배 증가한 것으로 보고된 바 있다[17,18].

SGLT2 억제제에 노출된 44,000명 환자의 연구 결과에서, 당뇨병성 케톤산증의 발생률은 1,000명의 연간 환자당 0.16~0.76으로 확인되었다[19]. 그러나 제1형 당뇨병에서 당뇨병성 케톤산증은 SGLT2 억제제 사용 시 더 자주 발생하며, canagliflozin을 18주간 투여한 연구에서 10%의 투약군에서 당뇨병성 케톤산증이 발생하였다[20]. 제1형 당뇨병 환자에게 empagliflozin을 투여한 EASE 임상 연구에서는 각각 10 mg과 25 mg의 empagliflozin을 투여 받은 환자의 4.3%와 3.3%에서 당뇨병성 케톤산증이 발생하였고, 위약군에서는 1.2%에서 발생하였다[21].

주목할 점은 당뇨병성 케톤산증은 감염 및 수술과 같은 급성 질환이나, 경구 섭취 감소, 알코올 중독 또는 인슐린 투여 용량의 부적절한 감량 등과 같은 요인에 의해 유발되기도 한다. 그러나 절반 이상의 당뇨병성 케톤산증의 경우 유발요인이 명확하지 않다. 당뇨병성 케톤산증은 보통 메스꺼움, 구토 및 불쾌감의 증상이 동반된다. 음이온 차 대사성 산증(anion gap metabolic acidosis)은 혈액 및 소변에서의 케톤의 상승과 연관되어 나타나며 혈당은 정상이거나 약간만 상승할 수 있다. 인슐린 치료뿐 아니라 수액 및 전해질 보충이 필요하다. 당뇨병성 케톤산증의 병력이 있는 환자에서는 심각한 인슐린 결핍이 의심이 되거나 SGLT2 억제제 투여로 인해 인슐린 요구량이 감소할 가능성이 있는 경우, SGLT2 억제제의 사용은 피해야 한다. 인슐린을 투여 받은 환자에서 SGLT2 억제제 투약을 시작할 때, 인슐린 치료 유

지 및 당뇨병성 케톤산증의 발생을 유발할 수 있는 인슐린 투여 용량의 급격한 감량은 피하는 것이 필수적이다.

2) 진균성 생식기 감염(mycotic genital infections)

외음부에 생기는 칸디다 감염은 모든 여성에게 흔한 감염이다. 일반적으로 당뇨병 환자는 당뇨병이 없는 경우에 비해 이러한 감염의 위험이 80% 이상 위험이 높은 것으로 알려져 있다[22]. 진균 감염은 남성보다 여성에서 더 자주 발생한다. 포경 수술을 받은 남성의 경우 감염이 드물다[23]. 생식기 칸디다증의 위험은 잘 통제되지 않은 고혈당 상태의 당뇨병 환자에서 '당뇨(glycosuria)'로 인하여 증가한다. 생식기 칸디다증 발병률이 증가하는 것은 모든 SGLT2 억제제에서 공통적으로 관찰된다. 3상 심혈관 안정성 연구에서 생식기 감염은 SGLT2 억제제 투약군에서 위약군에 비해 3~4배 증가했다. 체계적 고찰 연구에서도 생식기 감염은 SGLT2 억제제 투약군의 경우 기타 혈당 강하제 사용군에 비해서 3배 정도 증가하는 것으로 나타났으며, 이는 개별 SGLT2 억제제에서 비슷한 발생률을 보였다[24]. 후향적 연구에서도 SGLT2 억제제의 사용이 dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 억제제 사용군에 비해서 진균성 생식기 감염 발생이 3배 정도 증가하는 것으로 나타났다[25].

이러한 진균성 생식기 감염은 SGLT2 억제제 사용 후 치료 첫 3개월에서 6개월 사이에 발생하지만, SGLT2 억제제를 사용하여 치료를 계속하는 동안 감염의 위험은 여전히 지속된다[26]. 대부분의 환자(약 80%)는 단일 에피소드를 가지고 있으며 진균성 생식기 감염으로 SGLT2 억제제를 중단하는 경우는 소수이다. 2상 3상 임상 연구에서, 진균성 생식기 감염으로 인한 약제 중단은 드물었다(EMPA-REG OUTCOME, 0.7% vs. 0.1%; DECLARE-TIMI 58, 0.9% vs. 0.1%; CANVAS Program, 3.6% vs. 0.63%). 이전 생식기 칸디다증의 병력이 있는 환자에서 감염이 발생할 가능성이 더 높다[27]. 대부분의 감염은 경증에서 중등도이며 경구 fluconazole 또는 국소 제제의 투여와 같은 간단한 항진균 치료로 며칠 이내 조절되었다. 진균성 생식기 감염의 빈도는 회음부 위생 상태를 양호하게 유지함으로써 줄일 수 있다.

3) 요로감염(urinary tract infections)

당뇨병 환자는 요로감염의 발생 위험이 높다. 2015년에 U.S. Food and Drug Administration (FDA)는 심각한 요로감염의 위험에 관한 Drug Safety Communication을 발표했다. 그러나 SGLT2 억제제와 요로감염 사이에는 명확한 인과 관계는 없다. 3상 심혈관 연구에서 empagliflozin, canagliflozin 또는 dapagliflozin 사용과 관련하여 요로감염의 위험이 증가하지 않았다. EMPA-REG OUTCOME 연구에서 empagliflozin 투약군에서 urosepsis 수치가 더 자주 나타났으나(0.4% vs. 0.1%), 합병증을 동반한 요로감염이나 신우신염은 증가하지 않았다. 50,000명 이상의 환자를 포함하는 메타 분석에서도 SGLT2 억제제 사용은 요로감염의 위험을 증가시키지 않았다(상대 위험도, 1.05; 95% CI, 0.98~1.12) [28]. 재발성 요로감염, 신경인성 방광, 도뇨 카테터 사용 환자 등, 요로감염의 위험이 매우 높은 환자에서는 아마도 SGLT2 억제제를 투여하지 않는 것이 좋다.

4) 회음부 괴사성 근막염

(necrotizing fasciitis or Fournier's gangrene)

최근 SGLT2 억제제 사용 후 드물지만 치명적인 괴사성 근막염이 발생했다는 보고가 있었다. 회음부 근막염(Fournier's gangrene)은 생식기 및 생식기 부위의 심각한 감염으로 고령 남성, 당뇨병, 알코올 중독, 비만 등의 상태에서 더 자주 발생한다. 2018년 5월 FDA는 5년 정도의 SGLT2 억제제 사용 성적 관찰에서, SGLT2 억제제로 치료를 시작한 지 수개월 이내에 발생한 회음부 괴사성 근막염 12예를 보고했다. 모든 환자는 수술이 필요했고 한 명의 환자는 사망했다. DECLARE-TIMI 58 연구[4]에서는 6건이 위약군에서 발생하였으며 dapagliflozin을 투여군에서는 한 건이 발생했다. SGLT2 억제제 사용이 괴사성 근막염의 발병에 기여하는지는 아직 확실하지 않다.

5) 저혈당(hypoglycaemia)

SGLT2 억제제의 혈당 저하 효과는 근위 세뇨관에서의 포도당 재흡수 억제에 의한 당뇨의 촉진 작용에 달려있다.

사구체에 의해 여과되고 SGLT2의 억제작용으로 배설 가능한 포도당의 양은 혈액 내의 당 수치 정도와 관련 있다. SGLT2 억제제에 의한 혈당 강하 효과는 혈당에 따라 자체적으로 조절되어 SGLT2 억제제의 단독 사용이나 저혈당 발생 위험이 적은 다른 약제(metformin, DPP4 억제제, glucagon-like peptide-1 수용체 작용제)와 병합 사용 시 저혈당의 발생은 흔하지 않다. EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program 및 DECLARE-TIMI 58 연구 결과에서 거의 50% 환자가 인슐린 병합치료를 받았음에도 불구하고 위약군과 대비하며 SGLT2 억제제 사용군에서 저혈당의 발생은 증가하지 않았다. Empagliflozin의 1~3상 임상 시험의 통합 분석에서도, empagliflozin과 인슐린 병합 사용군에서는 저혈당이 증가하지 않았으나 empagliflozin과 설펜요소제 병합 사용군에서는 저혈당의 빈도가 증가하였다 [29].

저혈당 발생 위험은 SGLT2 억제제로 치료를 시작하는 경우에는 최소화할 수 있다. 만약, 환자가 설펜요소제 계열이나 인슐린 치료를 받고 있는 경우라면 환자의 HbA1C 수치, 저혈당의 발생 및 그 위험도가 평가되어야 한다. 환자가 저혈당 위험이 있다고 판단되면(예: 저혈당 발생 이력, HbA1C가 많이 높지 않은 경우, 노인 및 만성 신장질환), SGLT2 억제제를 시작하기 전에 설펜요소제 또는 인슐린 투여량을 줄이는 것을 고려해야 한다. 필요한 경우 인슐린 투여 용량을 조심스럽게 줄여야 하나 인슐린을 갑자기 중단해서는 안된다.

6) 급성 신손상(acute kidney injury)

2016년 6월 FDA는 SGLT2 억제제 사용과 관련하여, 101건의 급성 신손상의 위험 증가에 대한 경고를 발표했다(canagliflozin 73건, dapagliflozin 28건). 보고된 급성 신손상의 50%에서, SGLT2 억제제 치료를 시작한 첫 한 달 이내에 발생했다. 대부분 환자의 경우 SGLT2 억제제 중단으로 회복되었지만 15예의 경우 투석이 필요하고 4예의 경우는 사망했다. 18,915건 SGLT2 억제제 사용 건을 분석한 FDA 유해 사례보고 시스템에서 1,224건(6.4%)의 급

성 신손상이 확인되었으며, SGLT2 억제제 사용 시 타 약제 사용에 비해 급성 신손상의 발생이 3배 정도 증가하는 것으로 나타났다[30]. 3상 무작위 대조 연구 EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program 및 DECLARE-TIMI 58에서는 empagliflozin, canagliflozin 또는 dapagliflozin 투약군에서 급성 신손상 발생 증가는 확인되지 않았다. CANVAS Program 연구에서는 탈수 관련 증상의 빈도가 증가했음에도 불구하고 급성 신손상이나(canagliflozin, 3 vs. 위약, 4.1 events/1,000 patient-years) 신장 관련 부작용(canagliflozin, 19.7 vs. 위약, 17.4 events/1,000 patient-years)도 증가하지 않았다. EMPA-REG OUTCOME 연구에서는 empagliflozin군에서 급성 신손상(empagliflozin, 5.2%; 위약, 6.6%)이 수치적으로 덜 발생했다. DECLARE-TIMI 58 연구에서도 dapagliflozin 투약군에서 급성 신손상은 덜 빈번하게 발생하였다(1.5% vs. 2.0%; HR, 0.69; 95% CI, 0.55~0.87).

Propensity-matched 관찰 연구인 두 개의 만성 질환 등록 연구(Mount Sinai CKD Registry and Geisinger Health System)에서는 SGLT2 억제제의 사용군에서 급성 신손상의 발생이 적었다[31]. Mount Sinai Registry에서는 SGLT2 억제제 사용군에서 3.8%, 타 약제 사용군의 9.7%에서 급성 신손상이 발생했다(HR, 0.4; 95% CI, 0.2~0.7). Geisinger cohort 연구에서는 각각 2.2%와 4.6%에서 급성 신손상이 발생했다(HR, 0.5; 95% CI, 0.3~0.8).

SGLT2 억제제 사용과 관련하여 급성 신손상은 그 빈도가 낮으며 드물게 발생하지만 이를 예방하기 위해서는 수분 상태를 최적화하여 심한 저혈압을 예방하고 급성 질환의 경우 Table 1에서 제시한 'sick day strategy'을 적용해야 한다. 모든 SGLT2 억제제에 대한 제품 보고서에서 SGLT2 억제제를 투여하기 전, 그리고 사용 후 정기적으로 신장 기능 평가를 권고하고 있다. 기존 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)이 60 mL/min/1.73 m² 미만인 경우에는 약제 시작 1개월에서 2개월 이내에는 eGFR을 더 자주 측정해야 한다.

7) 탈수 및 저혈압(volume depletion and hypotension)

SGLT2 억제제는 나트륨과 포도당 모두의 소변 배출을 증가시켜 삼투성 이뇨 및 나트륨 배출을 유발한다. 정상 혈압과 고혈압 환자 모두에서 혈압이 4~6/1~2 mm Hg 감소한다[32]. 이는 나트륨 및 포도당 배출의 결과이며 혈장량의 감소뿐 아니라 체중 감소 및 동맥 순응도의 증가로 인해서도 촉진된다. 탈수의 위험이 있거나 혈압이 경계에 있는 경우 SGLT2 억제제의 사용이 기립성 저혈압이나 급성 신손상의 발생을 유발할 수 있다. 2~3상 무작위 대조 연구에서는, 이뇨제를 많이 사용 했음에도 불구하고(43% in EMPA-REG OUTCOME, 40.6% in DECLARE-TIMI 58) 탈수와 관련된 부작용이 없었다. CANVAS Program에서는 canagliflozin 투약군에서 위약군 대비 삼투성 이뇨(34.5 vs. 13.3 events/1,000 patient-years) 및 탈수(26.0 vs. 18.5 events/1,000 patient-years)와 관련된 증상이 더 많이 보고되었다. Canagliflozin을 사용한 4가지 임상 연구의 통합 데이터 분석에서, canagliflozin 100 및 300 mg 투여 모두 삼투성 이뇨 증상의 증가(예: 소변량 및 빈도 증가)와 관련이 있었지만 혈류량 감소와 관련된 증상(예: 기립성 및 자세 저혈압)은 두가지 용량 모두에서 증가되지 않았다. Empagliflozin을 사용한 여러 임상 연구의 분석에서, 탈수와 관련된 사건의 발생은 드물었으나(1.8%), 75세 이상의 노인 환자에서는 유의하게 증가했다[29]. 환자가 이미 탈수가 있지 않는 한, 일반적으로 혈압의 추가적 감소가 미약하기 때문에 SGLT2 억제제는 thiazide와 loop diuretics 등의 이뇨제와 안전하게 병합 사용될 수 있다. SGLT2 억제제를 thiazide에 추가하면 소변 배출량이 약 100~400 mL/d 증가한다[33]. 그러나 이러한 소변 배출량의 증가로 인해 기존 약제의 사용을 변경하여야 하는지는 임상적인 고려가 필요하다.

기립성 저혈압 관련 증상, 낙상이나 탈수로 인한 급성 신손상 등을 피하기 위해서는 SGLT2 억제제 사용전에 환자에게 저혈압을 유발할 수 있는 다른 약제(예: 앤지오텐신전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor) 또는 앤지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blockers)의 용량이 적절함을 평가해야 하며, 이에 따라

Table 1. Conditions or medications that should be used with caution when patients treated with SGLT2 inhibitors are sick (sick day strategy)

A) Conditions or medications that can deleteriously affect kidney function associated with SGLT2 inhibitors

- Dehydration
- Very old age (> 75 years)
- Major operation
- Severe trauma
- Type 1 diabetes
- Use of renin-angiotensin system blockers (ACE inhibitors or ARBs)
- Use of renin inhibitors
- Use of diuretics

B) Medications that can increase risk for adverse effects associated with SGLT2 inhibitors, such as diabetic ketoacidosis and hypoglycemia

- Avoidance of sup-optimal insulin use
- Concomitant use of sulfonylureas (glimepiride, gliclazide)

SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; ACE, angiotensin converting enzyme; ARBs, angiotensin receptor blockers.

이들 약제의 용량을 감량해야 할 필요가 있다. 급성 질환 또는 대수술의 경우, 'sick day strategy'에 따라 회복시기까지 일시적으로 SGLT2 억제제를 사용한 치료를 중단해야 한다 (Table 1).

결론

SGLT2 억제제 사용과 관련하여 심각한 이상 반응 발생은 드물다. 일반적으로 저혈당은 환자가 설폰요소제 또는 인슐린을 투여 받을 때 발생하며, 설폰요소제 투여를 중단하거나 인슐린 투여 용량을 약간 조절하면 그 위험성을 최소화할 수 있다. 당뇨병성 케톤산증은 흔하지는 않지만 혈당 수치가 아주 높지 않은 경우에도 발생할 수 있다. 환자가 간질환이 있는 경우이거나 중대한 수술이 있을 경우 'sick day strategy'에 따라서 SGLT2 억제제를 중단하면 당뇨병성 케톤산증이나 급성 신손상이 발생할 위험성을 줄일 수 있다. SGLT2 억제제로 치료를 시작하기 전에 저혈압 및 저혈압 징후가 있는 환자에서 혈압 강하를 유발하는 이뇨제

및 약제의 용량을 조정하면 저혈압 및 탈수로 인한 증상을 크게 예방할 수 있다.

SGLT2 억제제 사용시 발생할 수 있는 가장 흔한 합병증은 생식기에 생기는 진균성 감염증이다. 칸디다 종에 의한 진균성 생식기 감염은 환자의 3~5%에서 발생하며, 다행인 점은 비교적 쉽게 치료할 수 있고, 재발하지 않으며, 이로 인하여 약제를 중단하는 경우는 드문 것으로 알려져 있다.

요약하면 SGLT2 억제제는 심부전 발생을 포함하여 심혈관 질환의 발생 위험을 감소시키는 것으로 입증된 효과적인 경구혈당 강하제이다. 하지만 SGLT2 억제제는 드물지만 생식기 감염, 급성 신손상의 위험이 있으므로 본 약제 처방 시 이러한 점을 유의하여야 한다. 즉 적절한 환자의 선택, "sick day strategy"에 의한 약제의 조절, SGLT2 억제제 처방 시 이에 대한 환자의 교육, 진균성 감염을 줄이기 위한 개인 위생 관리 등을 철저히 이행함으로써, SGLT2 억제제로 인한 부작용을 최소화할 수 있다.

REFERENCES

1. Bell RM, Yellon DM. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:435-7.
2. Muskiet MHA, van Bommel EJ, van Raalte DH. Antihypertensive effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:188-9.
3. 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.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
6. Lim S, Eckel RH, Koh KK. Clinical implications of current cardiovascular outcome trials with sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors. *Atherosclerosis* 2018;272:33-40.
7. Lim S. Effects of sodium-glucose cotransporter inhibitors on cardiorenal and metabolic systems: latest perspectives from the outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2019;21 Suppl 2:5-8.
8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
9. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 2:S165-71.
10. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, Bekiari E, Tsapas A. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:984-93.
11. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:142.
12. Fitchett D. A safety update on sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019;21 Suppl 2:34-42.
13. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia* 2018;61:2118-25.
14. Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI, Weir MR. Diabetic ketoacidosis, sodium glucose transporter-2 inhibitors and the kidney. *J Diabetes Complications* 2016;30:1162-6.
15. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687-93.
16. Min SH, Oh TJ, Baek SI, Lee DH, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Park KS, Jang HC, Lim S. Degree of ketonaemia and its association with insulin resistance after dapagliflozin treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*

- 2018;44:73-6.
17. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, Gudbjörnsdóttir S, Hveem K, Jonasson C, Pasternak B. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4365.
 18. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376:2300-2.
 19. Erondy N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care* 2015;38:1680-6.
 20. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:2258-65.
 21. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, Zinman B, Skyler JS, George J, Soleymanlou N, Perkins BA. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care* 2018;41:2560-9.
 22. Kushner P. Benefits/risks of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin in women for the treatment of type 2 diabetes. *Womens Health (Lond)* 2016;12:379-88.
 23. Nyirjesy P, Sobel JD. Genital mycotic infections in patients with diabetes. *Postgrad Med* 2013;125:33-46.
 24. Dave CV, Schneeweiss S, Patorno E. Comparative risk of genital infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:434-8.
 25. Gadzhanova S, Pratt N, Roughead E. Use of SGLT2 inhibitors for diabetes and risk of infection: Analysis using general practice records from the NPS MedicineWise MedicineInsight program. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;130:180-5.
 26. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and *Candida* colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1173-8.
 27. Thong KY, Yadagiri M, Barnes DJ, Morris DS, Chowdhury TA, Chuah LL, Robinson AM, Bain SC, Adamson KA, Ryder REJ; ABCD Nationwide Dapagliflozin Audit contributors. Clinical risk factors predicting genital fungal infections with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The ABCD nationwide dapagliflozin audit. *Prim Care Diabetes* 2018;12:45-50.
 28. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:348-55.
 29. Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of phase I-III clinical trials. *Adv Ther* 2017;34:1707-26.
 30. Perlman A, Heyman SN, Matok I, Stokar J, Muszkat M, Szalat A. Acute renal failure with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors: Analysis of the FDA adverse event report system database. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:1108-13.
 31. Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, Surapaneni A, Chauhan K, Poojary P, Saha A, Ferket B, Grams ME, Coca SG. Acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors: a propensity-matched analysis. *Diabetes Care* 2017;40:1479-85.
 32. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a

systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004007.

33. Heise T, Mattheus M, Woerle HJ, Broedl UC, Macha S. Assessing pharmacokinetic interactions between the

sodium glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin and hydrochlorothiazide or torasemide in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2015;37:793-803.