



## 혈당 저하 및 심혈관 질환 발생 감소

# SGLT2 억제제와 콤보 트리트먼트 '자디앙듀오'

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 머리말

자디앙듀오(JadienceDuo)는 기존의 자디앙(Jardiance)에 metformin를 추가한 복합제제로 '성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제'로 승인 받은 약제이다.

자디앙(Jardiance, 성분명: 엠파글리플로진, empagliflozine)은 신장에서 포도당 재흡수를 억제하여 혈당을 떨어뜨리는 새로운 기전의 나트륨-포도당 공수송체(Sodium-Glucose co-Transporter 2, SGLT2) 억제제로써 국내에는 dapagliflozin(제품명: 포시가), canagliflozin(제품명: 인보카나), ipragliflozin(제품명: 슈글렛)에 이어 네 번째로 승인되었다.

자디앙듀오(empagliflozine+metformin)는 SGLT2 억제제+metformin 복합제로써 국내에는 직듀오(Xigduo, dapagliflozin+metformin)에 이어 두 번째로 승인되었다.

제2형 당뇨병은 유병 기간이 경과할수록 인슐린을 분비하는 췌장의 베타세포 기능이 점차 감퇴되기 때문에 여러 가지 약제를 조합해서 쓰더라도 혈당조절이 점점 되지 않고 결국에는 합병증의 발생을 피할 수 없는 진행성 질환이다.

SGLT2 억제제는 당뇨병에서 신장의 역할이 주목 받으면서, 신장에서 포도당 재흡수에 관여하는 새로운 기전으로 개발되었다. 최근 SGLT2 억제제+metformin 복합제가 새로운 트렌드로 부상하고 있고 이에 자디앙듀오는 혈당 저하 및 심혈관질환의 발생을 감소시키는 작용으로 당뇨병 및 합병증 예방에도 도움이 될 것으로 기대하고 있다.



Jardiance® film-coated tablets (Empagliflozine) & Synjardy® film-coated tablets(empagliflozine/metformin hydrochloride)

## 신장의 포도당 항상성(glucose homeostasis)이란 무엇인가?

신장은 세 가지의 각기 다른 방식으로 혈액 속 포도당 농도를 일정하게 유지하는데 기여한다. 즉, ▲포도당을 생합성(gluconeogenesis)하여 혈액 속으로 내보내고 ▲혈액 속 포도당을 신장에서 에너지로 이용(glucose utilization)하며, ▲사구체에서 여과된 포도당을 재흡수(glucose reabsorption)하는 작용을 한다.

### ▲포도당 생성(Gluconeogenesis)

정상적으로 공복 상태가 약 14-16시간 동안 지속되면 인체에서 필요한 포도당량의 절반은 간에서 glycogen을 분해하여 생성되고 나머지 반은 간과 신장에서 새로운 포도당 생성 즉 gluconeogenesis를 통해 충당된다. 식사 후 우리 몸에서 새롭게 생성하는 포도당의 양은 급격하게 줄어들게 되어 간에서 혈액 속으로 유리되는 포도당은 거의 없게 된다.

그러나 신장에서는 식후에 오히려 포도당 신생작용이 2배로 증가되는데 이것은 아마도 간에서 glycogen 저장을 효과적으로 하게 하기 위함일 것으로 설명된다. 호르몬의 영향을 살펴보면 인슐린은 간과 신장 모두에서 포도당 생성을 억제시키지만 글루카곤은 간에서만 포도당 유리를 증가시킨다.

하지만, 당뇨병 상태에서는 공복 시 신장에서 혈액 속으로 유리되는 포도당이 증가되어 그 양이 간에서 유리되는 것과 비슷해진다. 식후에도 정상인보다 포도당 생성이 더 증가된다.

### ▲포도당 이용(Glucose utilization)

공복 상태에서 신장은 우리 몸의 포도당 중 대략 10%를 사용한다. 식후에는 그 이용률이 3배로 증가하게 되는데 전체적으로는 포도당 이용에 있어서 신장의 역할은 적다.

공복 시 신장에서의 포도당 섭취는 정상인에서보다 당뇨병에서 더 증가되어 신장에서 증가되었던 포도당 생성을 증가하게 된다. 식후에는 당뇨병 환자에서 신장에서의 포도당 섭취는 2배로 증가되지만 근육에서는 크게 변화하지 않는다.

#### ▲포도당 재흡수(Glucose reabsorption)

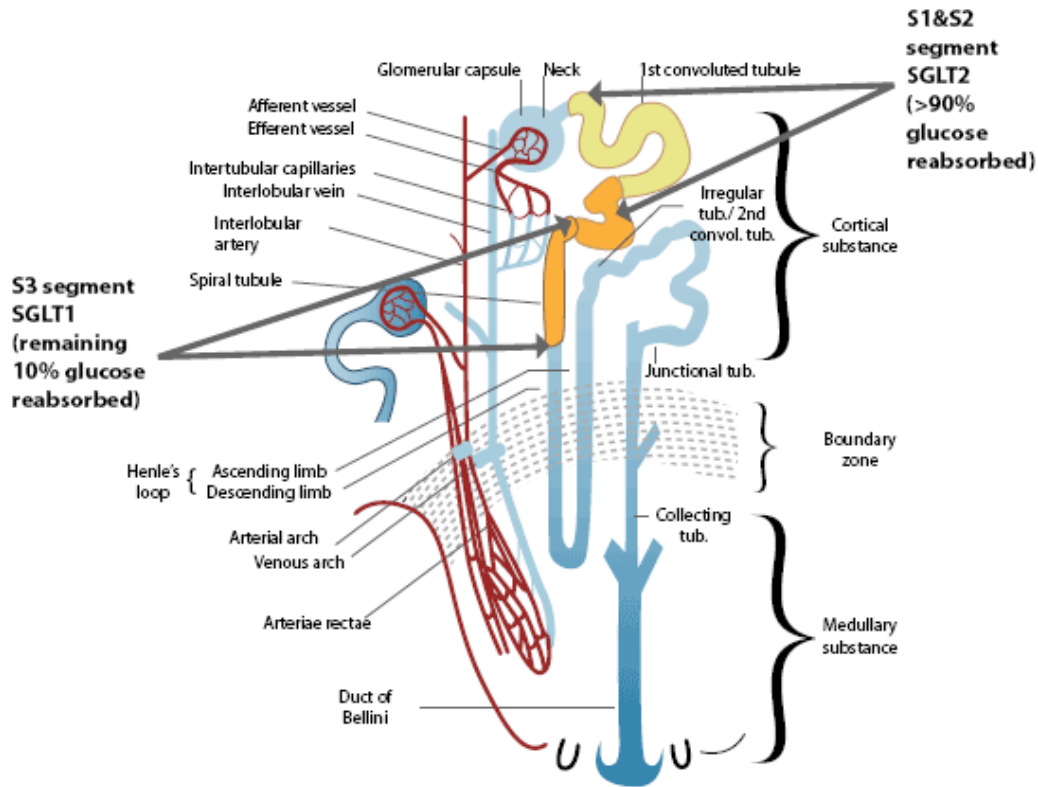
정상적으로 신장에서는 하루에 약 180 g 정도의 포도당이 사구체를 통해 여과된다. 정상인에서는 여과된 거의 모든 포도당이 재흡수되어 소변에서는 포도당이 검출되지 않는다.

포도당 항상성에서는 재흡수에 관여하는 신장의 이 기능이 가장 중요하다. 재흡수는 근위세뇨관에 있는 SGLT1과 SGLT2가 주로 담당한다. SGLT2나 SGLT1을 통해 재흡수된 포도당은 basolateral membrane에 있는 glucose transporters (GLUTs)를 통해 혈액 속으로 이동된다.

사구체를 통해 여과되는 포도당은 혈액 속 포도당 농도에 비례하여 늘어난다. 여과된 포도당의 재흡수는 정상인의 경우 혈액 속 포도당 농도가 약 200 mg/dL가 될 때까지 늘어나다가 그 이상이 되면 재흡수는 감소하고 소변에서 포도당이 검출되기 시작한다.

## SGLT2(Sodium-Glucose co-Transporter 2)는 무엇인가?

SGLT는 여섯 종류가 현재까지 알려져 있고 여러 가지 장기에 분포하고 있지만 아직 그 기능은 다 알려지지 않았다. 신장 내 포도당 전달은 SGLT에 의해서 이루어지는데, 막 단백질의 일종인 SGLT는 장관에서는 주로 SGLT1, 신장에서는 주로 SGLT2가 발현된다. 신장에서의 포도당 재흡수의 90%는 SGLT2가 담당하며 나머지 10%는 SGLT1에서 이루어진다. 이 SGLT2를 선택적으로 억제하여 소변으로의 포도당 배출을 증가시켜 혈당을 조절하고자 하는 목적으로 만들어진 약물이 선택적 SGLT2 억제제이다.



Sodium-Glucose Transporter(출처: www.diabetesincontrol.com)

## SGLT2 억제제는 어떻게 개발되었나?

정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았지만, 정상인과 비교해서 제2형 당뇨병 환자에서 신세뇨관의 포도당 재흡수가 증가된다. 이는 제2형 당뇨병 환자에서 SGLT2와 GLUT2 발현에 의해 포도당 흡수가 증가된다는 점을 의미한다.

이에 따라, 1835년 사과나무의 뿌리껍질에서 비특이적 SGLT 억제제인 플로리진(phlorizin)이 처음으로 분리되었고 이것이 당뇨(glucosuria)를 야기하여 혈당을 감소시키고 인슐린감수성을 정상화시킨다고 알려졌다.

약제 개발의 모체가 되었던 플로리진은 동물모델에서 저혈당 없이 공복 및 식후혈당을 감소시키는 효과를 보였고 인체에서도 유사한 효과를 나타내었지만 lactase-phlorizin hydrolase에 의해 신속히 분해되고 경구복용 시 장관 내에서의 흡수율이 낮고 SGLT2에 대한 선택성이 낮은 반면, 강력한 glucose transport 1(GLUT1) 억제에 따른 부작용 등으로 약제로 개발되지 못했다.

특히, 경구로 투여 시 위장관에 있는 SGLT1도 같이 억제하기 때문에 glucose-galactose malabsorption과 설사를 일으킨다.

이러한 단점을 보완하고 SGLT2에 대한 특이성이 높은 억제제가 개발되었다. 최초의 SGLT2 억제제로서 dapagliflozin은 2012년 유럽에서 승인되었고 2014년 미국 FDA에서도 승인을 받았으며 2013년 11월 국내에 승인되었다.

## SGLT2 억제제는 어떤 약제인가?

SGLT2 억제제는 인슐린의 민감도, 분비능과 관계없이 독립적으로 혈당을 감소시키고 베타 세포의 기능 장애와 인슐린 저항성에 큰 영향을 받지 않는 새로운 형태의 약제이다.

또한 경구약제와 병용 시 저혈당의 위험이 낮고, 인슐린과 병용 시 인슐린에 따른 체중증가를 감소시키며 체외로 당배출을 증가시켜 일일 약 200-300 kcal의 열량감소를 초래하므로 체중감소 효과도 기대할 수 있다.

따라서 대부분의 타 혈당강하제와 병용 요법이 가능하다. 특히 작용기전과 부작용 등을 고려하여 과체중 환자이면서 정상 신기능을 가지고 있고 비노생식기계 감염에 취약하지 않은 환자군에서 가장 효과적으로 사용이 가능할 것이다.

SGLT2 억제제를 이용한 임상연구를 종합해보면 최대 0.7-0.9%의 당화혈색소 강하효과와 함께 신장기능 이상을 초래하지는 않는 것으로 보여지지만 이뇨작용과 관련하여 혈압감소(2.6-6.4 mmHg), 요산 및 마그네슘의 경미한 증가가 보고되고 있다.

## SGLT2 억제제의 부작용은 무엇인가?

가장 많은 임상 결과를 가지고 있는 dapagliflozin을 포함한 여러 SGLT2 억제제들은 부작용 측면에서 위약군 대비 전체적으로 큰 차이점을 보이지 않는다고 보고되고 있다.

하지만, 저혈당의 경우 metformin과 함께 사용할 경우 위약군과 저혈당 발생률이 거의 비슷하지만 인슐린과 사용하면 저혈당의 빈도가 높아지는 것으로 보고되었다. 또한 요로 생식기 감염이 다소 증가하는 것으로 나타나 이에 대한 충분한 분석이 필요하다.

## SGLT2 억제제의 부작용에 대한 미 FDA 조치 내용은 무엇인가?

2015년 5월 미 FDA는 포시가, 인보카나, 자디앙 등의 SGLT2 억제제가 산성물질인 케톤체의 증가로 혈

액이 산성화되는 케톤산증 위험을 높일 수 있다고 경고했다. SGLT2 억제제 함유 복합제인 인보카메트, 직듀오 서방형, 글릭삼비도 경고 대상이라고 미 FDA는 덧붙였다.

미 FDA는 2013년 3월에서 2014년 6월 사이에 SGLT2 억제제를 복용하던 당뇨병 환자가 당뇨병의 급성 합병증인 당뇨병성 케톤산증으로 병원 응급실로 실려가거나 입원치료를 받았다는 신고 20건이 미 FDA의 부작용신고 시스템에 접수됐다고 밝혔고 2014년 6월 이후에도 추가신고가 계속 접수되고 있다고 설명했다.

미 FDA는 당뇨병성 케톤산증 증상으로는 호흡곤란, 오심, 구토, 복통, 착란, 극심한 피로, 졸림 등이 나타난다고 밝히고 이러한 증상이 나타나면 SGLT2 억제제 투여를 중단하고 치료를 받도록 당부했다.

2015년 12월 미 FDA는 SGLT-2 억제제의 의약품 설명서에 '과다한("too much") 혈중 산도증가 위험'과 '심각한("serious") 요로 감염 위험'에 대한 당뇨병성 케톤산증(ketoacidosis) 발생 위험에 대한 두 가지 부작용을 주의사항을 추가하는 공식 지침을 전달하고, 이와 같은 부작용으로 환자가 입원하는 상황이 발생할 수 있다고 설명했다.

특히 관련된 제약회사는 자사의 SGLT-2 억제제로 치료받은 환자에서 발생한 당뇨병성 케톤산증의 "자발적인" 사례 보고 및 분석에 대한 의무가 있으며, 이는 관련된 데이터를 추가적으로 수집하는 5년 기간의 "특정된" 추적 관찰조사를 포함한다고 FDA는 명시했다.

## SGLT2 억제제에 대한 국내 식약처의 안전성 서한 내용은 무엇인가?

주요내용으로, 일본 내에서 시판하고 있는 약제 6품목 중 포시가정(다파글리플로진) 등 2품목을 복용한 환자에서 '탈수'와 관련하여 인과관계가 확인되지 않는 2건의 사망 사례가 있었다(국내 미허가 1품목 포함).

일본 의약품의료기기종합기구(PMDA)는 '신중투여'항 및 '중대한 부작용'항에 '탈수' 관련 주의사항을 상세 기재하도록 관련 업체에 지시하였으며, '신중투여'항에 '혈당 조절이 매우 어려운 환자, 고령자, 이노제 병용 환자' 내용 추가하고 '중대한 부작용'항에 '탈수에 이어 뇌경색을 포함한 혈전·색전증 등의 발생 사례가 보고됨' 내용을 추가하였다.

의약전문가를 위한 권고사항으로, 탈수가 나타나기 쉬운 환자에 신중 투여 할 것, 탈수가 나타나는 경우에는 적당한 수분 보급을 실시하고 면밀한 모니터링을 할 것과 구갈, 다뇨, 빈뇨, 혈압저하 등의 증상이 나타나 탈수가 의심되는 경우 휴약, 보액 등을 처치 실시할 것 등이 있다.

환자를 위한 권고사항으로, 탈수가 나타나기 쉬운 환자, 특히 혈당 조절이 어려운 환자, 고령자, 이노제 병용 환자는 해당 의약품 성분에 대하여 상담할 것이며, 현재 복용하는 환자 중 탈수가 의심되는 경우 뇌경색



을 포함한 혈전·색전증 등의 위험이 있으니 상담할 것 등이다.

## SGLT2 억제제 관련해서 어떤 약제들이 있는가?

SGLT2 억제제 단일제로써 dapagliflozin, canaflozin, ipragliflozin, empagliflozin이 있고, SGLT2 억제제+metformin 복합제로써 직듀오 서방정(Xigduo, dapagliflozin+metformin)과 자디앙듀오정(JadianceDuo, empagliflozin+metformin)이 있다. 이보카메트(Invokamet XR, canaflozin+metformin)는 2014년 8월 미 FDA 승인을 받았지만 국내에는 도입되지 않았다. 또한 SGLT2 억제제+DPP4 억제제 복합제로 베링거인겔하임과 일라이 릴리의 글릭삼비(empagliflozin+linagliptin)가 2015년 3월 미 FDA로부터 승인 받은 바 있지만 국내에는 도입되지 않았다.

## 자디앙듀오는 언제 어떻게 승인되었나?

베링거인겔하임과 일라이 릴리의 자디앙듀오(empagliflozin+metformin)는 2015년 4월 유럽 EMA, 2015년 8월 미 FDA에서 신자디(Synjardy)라는 제품명으로 승인되었으며 국내는 2016년 1월에 '2형 당뇨병에서 설포닐우레아와의 병용요법, pioglitazone과의 병용요법, 인슐린과의 병용요법, 인슐린+설포닐우레아와의 병용요법'으로 승인 받았다.

자디앙듀오의 권장 용량은 1회 1정 1일 2회이며, 1일 최대 권장 용량은 empagliflozin 25 mg과 metformin 2000 mg을 넘지 않는다. 75세 이상의 환자는 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다. 85세 이상의 환자에는 권장되지 않는다. 또한 metformin에 의한 심한 유산산증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있음을 경고하고 있다.

참고로, 자디앙은 2014년 5월 유럽 EMA, 2014년 8월 미 FDA 및 2014년 8월 국내에서 '2형 당뇨병에서 단독요법, metformin과의 병용요법, metformin+pioglitazone과의 병용요법, metformin+설포닐우레아와의 병용요법, 인슐린 단독, 인슐린+metformin과의 병용요법 또는 metformin+설포닐우레아 병용요법'에 승인 받았다.

## 자디앙듀오 중 empagliflozin은 어떤 약제인가?

SGLT2 억제제는 모두 SGLT2 protein에 강력한 경쟁적 억제제이지만 그 중 empagliflozin이 SGLT2에 가장 높게 선택적이다(>2,500배).

국내허가사항을 참조하면 자디앙은 다른 SGLT2 억제제에 비하여 신장을 통한 배설이 적어 CKD stage 3A에 해당하는 eGFR 45~60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 환자에 있어서 10 mg으로 치료를 유지할 수 있는 장점이 있다.

또한 다른 SGLT2 억제제의 경우 75세 이상의 고령의 환자에서는 처방이 권고되지 않으나 자디앙의 경우에는 75~85세에서도 주의를 기울여 처방이 가능하도록 허가되어 있다. 자디앙의 안전성과 관련하여 비뇨기계 및 생식기계 감염의 위험성은 다른 SGLT2 억제제들과 유사한 정도로 보고되었으며, SGLT2 억제제들의 저혈당 발생 위험은 매우 낮은 것으로 판단된다.

자디앙은 최근 심혈관계질환 연구(EMPA-REG)를 통해 심혈관계질환 관련 위험을 감소시켰고, 더불어 심혈관계질환 관련 사망률, 심부전으로 인한 입원을, 모든 이유로 인한 사망률을 각각 38%, 35%, 32%씩 유의미하게 감소시켰다.

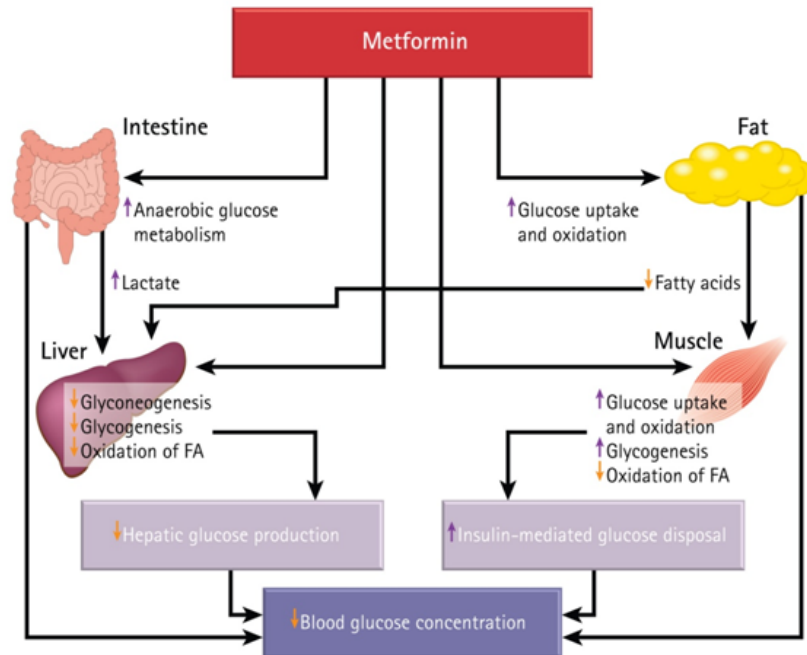
## 자디앙듀오 중 metformin은 어떤 약제인가?

Metformin은 인슐린 저항성 개선제로써 간에서 당 신생을 억제하고 근육과 지방세포에서 당 흡수를 증가시키며 지방산의 농도를 감소시켜 말초에서 인슐린 저항성을 개선시킨다. 또한 소장에서 당의 흡수를 억제하며, 간접적으로는 췌장의 베타세포의 기능을 개선시킨다.

Metformin은 혈당강하 이외에 직, 간접적으로 심혈관계 보호 작용을 하는데 혈당강하, 지방 대사 변화, 심근의 이완 작용 개선, 혈관 이완, 혈액 응고체계의 변화, 혈소판 기능 변화 등이 그 기전으로 알려져 있다. 특히 응고인자나 혈소판에 좋은 영향을 미치면서, 내피세포 기능을 개선시켜 혈관 이완능력을 향상시킨다.

Metformin의 경구투여 시 흔한 부작용은 위장 장애이며 식욕감퇴, 오심, 복부불쾌감, 설사 등이 있다. 이러한 부작용은 경미하고 일시적이며 치료 후 2~3주 지나면 소실되는 경우가 많다. 식사와 함께 투여하면 부작용을 최소화할 수 있다. 유산산증은 metformin에 의한 대사성 합병증으로 드물지만 심각한 부작용을 초래할 수 있다.





Mechanism of Metformin

## 자디앙듀오의 경고사항에서 유산산증(lactic acidosis)이란 무엇인가?

Metformin에 의한 유산산증 발생률은 100,000인 년당 3예 정도이며 사망률은 30-50%로 매우 높게 보고되고 있다. 유산산증은 대사성 산증을 동반하면서 지속적으로 혈중 유산농도가 5mmol/L 이상 유지되는 경우로 정의한다.

Metformin은 소장 점막에서 당을 유산으로 전환시키고, 이렇게 생성된 유산은 간문맥으로 흡수되어 간에서 당 신생에 이용되어 공복 및 식후 혈중 유산농도를 정상 범위( $1.0 \pm 0.5$  mmol/L) 내에서 증가 시키는 작용을 한다.

특히 신기능 부전의 경우, metformin의 배설이 감소되어 혈중 metformin의 농도가 증가하게 되면 혈중 유산의 농도가 증가하게 된다. 또한 증가된 혈중 metformin은 간에서 유산이 당 신생에 이용되는 것을 억제하여 혈중 유산농도가 증가하게 된다. 따라서 신기능 부전, 간 기능 부전, 조직 저산소증을 유발할 수 있는 심부전, 호흡부전, 심한 패혈증 및 알코올 남용, 유산산증의 과거력 등이 있는 환자에서는 metformin을 사용해서는 안 된다.

## 자디앙듀오는 어떤 허가 임상연구가 진행되었나?

### -Empagliflozin+metformin vs. Placebo+metformin

Metformin으로 혈당이 조절되지 않는 2형 당뇨병 환자를 대상으로 empagliflozin+metformin의 유효성과 안전성을 위한 2중 눈가림, 위약대조 연구를 24주간 실시하였다. 연구 결과, empagliflozin 10mg 또는 25mg에서 대조군에 비교해서 HbA1c(p-value < 0.0001), 공복혈당, 그리고 체중이 현저하게 감소하였다. 또한 수축기 혈압도 통계적 유의 수준으로 감소하였다.

### -Empagliflozin+metformin+sulfonylurea vs. Placebo+metformin+sulfonylurea

Metformin+sulfonylurea 병용요법으로 혈당이 조절되지 않는 2형 당뇨병 환자를 대상으로 empagliflozin+metformin+sulfonylurea의 유효성과 안전성을 위한 이중 눈가림, 위약대조 연구를 24주간 실시하였다. 연구 결과, empagliflozin 10mg 또는 25mg에서 대조군에 비교해서 HbA1c(p-value < 0.0001), 공복혈당, 그리고 체중이 현저하게 감소하였다. 또한 수축기 혈압도 통계적 유의 수준으로 감소하였다.

### -Empagliflozin+metformin vs. Glimepiride+metformin

Metformin로 혈당이 조절되지 않는 2형 당뇨병 환자를 대상으로 empagliflozin의 유효성을 위한 이중 눈가림, glimepiride 대조 연구를 52주간 실시하였다. 연구 결과, HbA1c 및 공복혈당에서 두 투여군 간의 차이가 보이지 않았다.

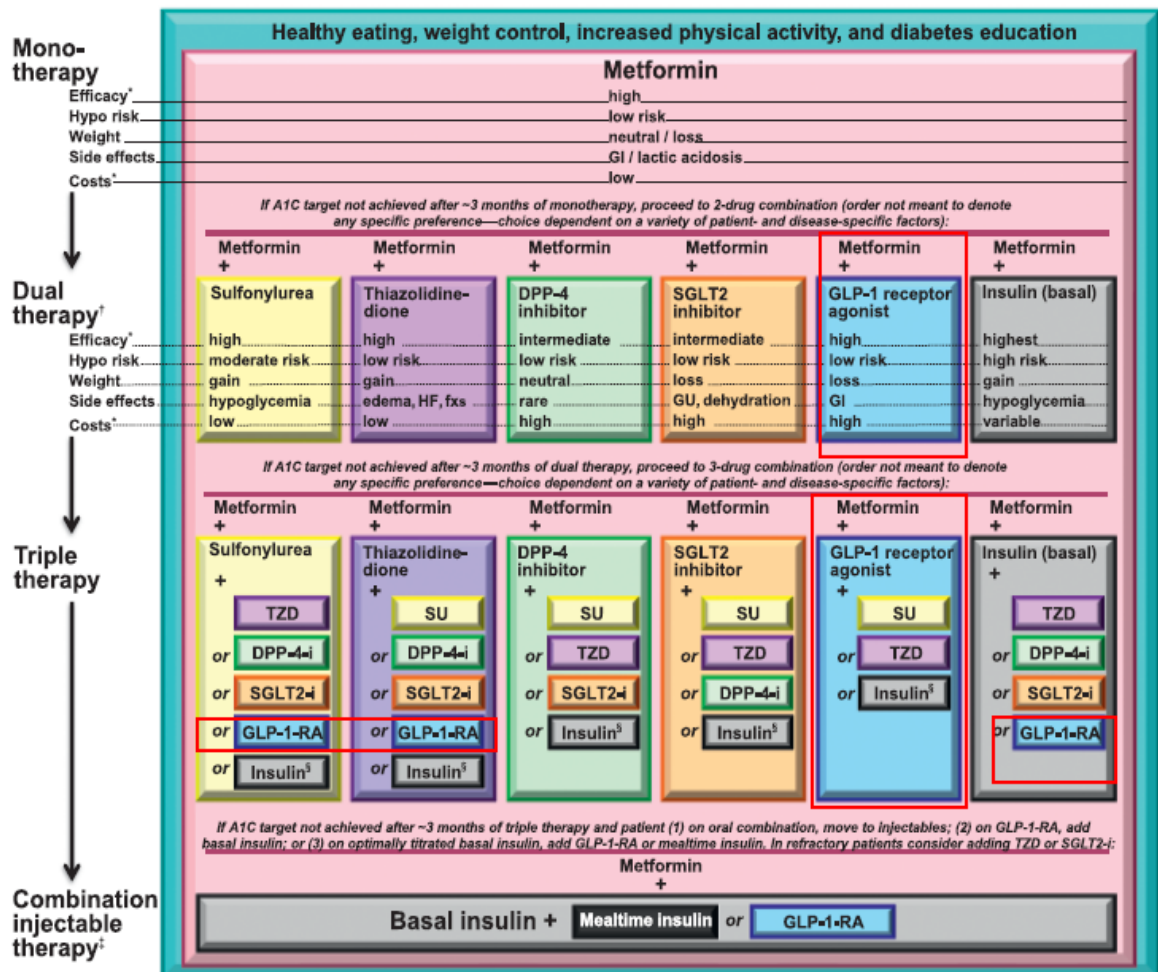
## 자디앙의 심혈관계질환 연구(EMPA-REG OUTCOME) 결과는 어떤가?

제2형 당뇨병환자를 대상으로 empagliflozin의 심혈관계질환 개선을 입증하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조로 진행된 대규모 연구이다.

연구 결과, 기존 어느 당뇨병 치료제도 입증하지 못한 심혈관계질환 관련 위험을 감소시켰고, 더불어 심혈관계질환 관련 사망률, 심부전으로 인한 입원율, 모든 이유로 인한 사망률을 각각 38%, 35%, 32%씩 유의미하게 감소시키는 결과를 보였다. 따라서 심혈관계질환 위험의 감소 효과를 입증한 셈이다.

## 자디앙에 대한 2015년 American Diabetes Association(ADA) 가이드라인은 어떤가?

자디앙을 포함한 SGLT2 억제제는 metformin, SU(sulfonylurea), TZD(thiazolidinedione), DPP-4 inhibitor 및 인슐린과 2제 및 3제 요법이 가능하다. 또한 다른 당뇨병 약제들과 비교하여 효과는 중간, 저혈당 위험이 낮고, 체중 감소가 있으며, 요로생식기 및 탈수에 부작용 및 고가라는 점을 언급하고 있다. 따라서 자디앙듀오의 경우 SU(sulfonylurea), TZD(thiazolidinedione), DPP-4 inhibitor 및 인슐린과 병용이 가능하다고 볼 수 있다.



Diabetes Care, Standards of Medical Care in Diabetes (ADA 2015)

## 결론

SGLT2 억제제는 다양한 기전을 통해 발병하는 제2형 당뇨병 환자들에게 기존 약제와 차별화된 기전을 가진 약제를 추가적으로 사용할 기회를 가짐으로써 제2형 당뇨병 환자의 개별화된 치료에 한 걸음 더 다가갈 수 있을 것으로 기대된다. 특히 인슐린에 비의존적으로 작용하므로 당뇨병 환자의 베타세포 기능에 관계없이 작용할 수 있고 저혈당 발생의 위험성이 적다는 장점을 가지고 있다.

SGLT2 억제제들 간에는 동일한 작용기전을 가지고 있으나 약동학적 프로파일, 혈당 강하효과, 부작용 및 안전성 등에서는 약간의 차이를 보인다. 그러므로 어떤 특정한 약제가 다른 약제보다 우월하다는 임상 결과를 보이지는 않는다.

SGLT2 억제제 간의 직접적인 비교 임상연구는 아직 없지만 SGLT2 억제제를 metformin에 추가(add-on)한 다국가 다기관 3상 임상시험의 결과를 간접적으로 비교하면 SGLT2 억제제 간의 혈당 감소 효과는 유사한 것으로 판단된다.

하지만 가장 큰 단점은 요로 생식기 감염이 특히 위생상태가 좋지 않은 여성에게 늘어난다는 점과 신기능 저하 및 고령에서의 체액량 저하에 대한 주의점 등은 실제 임상에서 사용된 이후 장기적으로 그 의미가 다시 평가되어야 할 것이다.

또한 SGLT2 억제제 개발 초기, 방광암과 유방암 발생에 대한 문제가 제기되어 승인이 기각된 바 있다. 이에 방광암이 발견된 환자 대부분이 임상연구 시작 전부터 미세혈뇨가 발견되었기 때문에 직접적인 원인이 아니라는 잠정 결론을 내렸지만 임상에서 광범위하게 사용이 되면 반드시 재평가가 필요할 수도 있을 것이다.

현재 SGLT2 억제제로써 dapagliflozin, ipragliflozin empagliflozine이 있으며 이외에도 다수 개발 중으로 알려져 있다. 앞으로 SGLT2 억제제에 다른 기전의 약제인 metformin, DPP-4 억제제 등을 추가하는 복합제들의 개발이 증가할 것으로 보인다

또한 자디앙(empagliflozin)이 EMPA-REG OUTCOME 임상 연구를 통해 현존하는 당뇨병 치료제 중 유일하게 심혈관질환 위험을 감소 효과를 입증한 바 있다. 다른 SGLT2 억제제들도 심혈관질환 위험을 감소에 대한 임상 연구들이 시작될 것으로 예상된다

결론적으로, 자디앙듀오는 SGLT2억제제와 metformin을 동시에 복용 함으로서 혈당 저하 및 심혈관질환 효과가 더욱 더 증가할 것이고 복약의 순응도 및 경제적인 효과를 기대할 수 있을 것으로 예상된다.

## 참고자료

식약처 허가사항  
대한내과학회지:제71권 부록 2호 200식약처 허가사항  
J Korean Med Assoc 2012 March 55(3): 271-278  
대한내과학회지: 제87권 제1호 2014  
각종 인터넷 자료 등