

보도일시

즉시/2023. 6. 19.(월)

문의

연구책임자 의과대학 석승혁 교수(02-740-8302), 이해영 교수 / 공동교신저자

연구진 김인호 박사 / 제1저자

새로운 당뇨병 약제의 심부전 억제 효과 및 기전 입증

-당뇨병을 동반한 심부전에서 SGLT2 억제제와 SGLT1/2 이중 억제제의 심장보호 효과 비교 및 분자 기전 제시-

■ 요약

<p>연구 필요성</p>	<p>당뇨병은 세계적으로 유행하는 질병이다. 현재 전체 76억 명 중 4억 명 이상이 당뇨병을 앓고 있으며, 2045년에는 약 7억 명에 도달할 것으로 예상된다. 당뇨병은 전체 심혈관 질환은 물론 심부전의 중증도에 있어 중요한 위험인자로 작용한다. 우리나라의 전체 유병률은 약 12% 정도이지만, 입원하는 중증 심부전 환자의 약 40%가 당뇨병을 동반할 정도로 심부전 발생 및 중증도에 깊이 관련되어 있다.</p> <p>가장 최근 개발된 당뇨병 약제인 Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) 억제제와 SGLT1/2 이중 억제제가 초기 임상시험에서 심부전 발생률을 감소가 확인되었으며, 이를 바탕으로 심부전 환자 대상 임상 연구가 진행되어 심장보호 효과가 입증되었다. 이 두 약제는 심부전증에서의 기전 연구 이전에 환자 대상 임상 연구가 진행되었기 때문에, 심장보호 효과에 대한 분자 기전은 아직 명확히 설명되지 않았으며, SGLT2 억제제 및 SGLT1/2 이중 억제제 중 어떤 약제가 더 효과적인지도 아직까지 밝혀지지 않았다.</p>
<p>연구성과/ 기대효과</p>	<p>본 연구는 제브라피쉬를 사용하여 SGLT2 억제제인 Empagliflozin과 이중 SGLT1/2 억제제인 Sotagliflozin의 효과를 다양한 측면에서 비교하고 그 기전을 분석했다. 두 약물은 생존율, 운동성 그리고 심장 기능이 유의미하게 향상시킨 것으로 나타났다. 하지만 고농도의 처치는 이러한 효과들이 대부분 감소하였으며, 특히 고농도의 Sotagliflozin은 부레의 형태 이상이 관찰되었다. 또한 두 약제의 새로운 표적 분자로 컴퓨터 시뮬레이션과 세포실험을 통해 Sodium-hydrogen exchanger 1 (NHE1)을 표적 분자로 제시했다.</p> <p>본 연구는 연구자들이 SGLT2 억제제와 SGLT1/2 이중 억제제가 당뇨병을 동반한 심부전에 영향을 미치는 메커니즘을 이해하는 데 도움이 될 것이며, 이것은 심부전을 동반한 당뇨병 환자들에게 이러한 약제 치료의 안전도 향상에 도움을 주어, 치료에 따른 사회적 비용을 감소시키고 환자들의 고통을 경감시킬 수 있을 것으로 기대된다.</p>

■ 본문

□ 서울대학교 석승혁 교수 (의과대학 미생물학교실) 연구팀과 서울대병원 이해영 교수 (순환기 내과) 연구팀은 당뇨병을 동반한 심부전을 유도한 제브라피쉬 동물 모델을 이용하여 Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2 억제제와 SGLT1/2 이중 억제제의 심장보호 효과를 다양한 측면에서 분석하였다. 이 연구결과, 두 약제가 유사한 정도의 심장보호 효과를 제공함을 확인하였으며, 이 약제들이 SGLT1이나 SGLT2 뿐만 아니라 Sodium hydrogen exchanger 1 (NHE1) 을 표적함으로써 심장을 보호한다는 가능성을 제시하였다.

□ 이번 연구는 서울대학교가 추진하는 신임교수 연구정착금으로 지원되는 연구비에 의하여 수행되었으며 세계적 권위 국제 학술지 'Experimental and molecular medicine (인용지수: 12.172)' 에 6월 1일 온라인판으로 게재되었다.

□ 지난 10년간 의학이 급격하게 발전하여 우리나라에서 당뇨병 환자의 뇌졸중과 심근경색 같은 심혈관계 질환의 유병률은 감소하고 있지만, 심부전의 유병률은 꾸준히 증가하고 있다. 게다가 심부전 환자의 67.6%가 당뇨병을 동반하고 있다. 당뇨병은 전체 심혈관 질환은 물론 심부전의 중증도에도 중요한 위험인자로 우리나라 전체 유병률은 약 12% 정도지만 입원하는 중증 심부전 환자의 약 40%가 당뇨병을 동반할 정도로 심부전 발생 및 중증도에 깊이 관련되어 있다. 당뇨병이 심혈관계 증상과 결합 되면 그 위험도는 1.51 배로 증가하고 사망률은 두 배 이상 증가한다. 그러나 당뇨병 환자의 심부전의 예방 또는 관리에 대한 혈당 조절의 효과는 입증되지 않은 상태로 남아 있으며, 인슐린, Thiazolidinedione (TZD) 및 Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 억제제와 같은 특정한 혈당 강하제는 오히려 심부전으로 인한 입원의 위험을 증가시킬 수 있다.

□ SGLT2 억제제와 SGLT1/2 이중 억제제는 특이적인 메커니즘을 통해 혈당 수치를 효과적으로 조절하는 항당뇨병 약물이다. 놀랍게도 Empagliflozin와 Dapagliflozin과 같은 SGLT2 억제제의 주요 임상시험에서 심장보호효과가 의미있게 입증되었다. 또한, 최초로 보고된 SGLT1/2 이중 억제제인 Sotagliflozin도 심부전의 위험을 효과적으로 감소시키는 것으로 확인되었다. 그럼에도 불구하고, 이 두 약제를 직접적으로 비교한 연구는 아직 이루어지지 않았다. 또한 심장은 SGLT2가 발현되지 않기 때문에 심장보호 효과의 근본적인 메커니즘을 설명하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.

□ Empagliflozin과 Sotagliflozin 처치는 당뇨병을 동반한 심부전 유도 제브라피쉬의 생존율과 운동성을 유의미하게 증가시키는 것으로 확인되었으며, 두 약물간의 차이는 관찰되지 않았다. 또한, 두 약물 모두 심근 수축성과 심장 박동의 일관성을 유의미하게 보존시켰다. 그러나 두 약물의 고농도 처치는 이러한 효과들이 대부분 감소시키는 경향을 보였으며, 특히 고농도의 Sotagliflozin 처치에서는 부레의 형태 이상이 관찰되었다.

□ 이 약제들의 심장보호 효과의 근본적인 메커니즘을 밝히기 위해 본 연구팀은 SGLT2 억제제와 SGLT1/2 이중 억제제에 대한 새로운 표적 결합 부위로서 NHE1에 주목하였다. NHE1의 구조 예측 모델과 컴퓨터 시뮬레이션 분석을 통해 두 약제 모두 NHE1과 구조적인 결합이 가능한 것을 확인했다. 또한, 세포실험을 통해 두 약제가 실제로 심근세포의 NHE1에 결합하고 그 기능을 억제하는 사실을 확인했다.

□ 본 연구는 SGLT2 억제제와 SGLT1/2 이중 억제제가 당뇨병을 동반한 심부전에 어떤 영향을 미치는지 이해하고, 이를 통해 새로운 치료전략을 개발하는데에 귀중한 통찰력과 도움을 제공할 수 있다는 점에서 의의가 있다. 이는 심부전을 동반한 당뇨병 환자들에게 이들 억제제의 잠재적 이점과 위험성에 대한 중요한 정보를 제공하여 환자 안전도를 향상시키고, 이 질병으로 인한 재정적 및 사회적 비용을 감소시키며, 환자와 그 가족 모두의 신체적 및 정서적 고통을 경감시킬 수 있을 것으로 기대된다.

□ 이해영 교수는 "이번 연구는 임상연구를 통해 알려진 두 약물의 심부전 방어 효능을 실험적으로 증명하고 그 작용 기전과 위험성을 밝힌 연구"라고 설명하며 "본 연구 결과가 즉각적으로 당뇨병을 동반한 심부전 환자 진료에 유용하게 이용되기를 기대한다"고 덧붙였다.

□ 연구결과

Comparison of the effects of empagliflozin and sotagliflozin on a zebrafish model of diabetic heart failure with reduced ejection fraction

Authors: Inho Kim, Hyun-Jai Cho, Soo Lim, Seung Hyeok Seok & Hae-Young Lee
(Exp Mol Med, 2023)

□ 연구자

- 성 명 : 석승혁
- 소 속 : 서울대학교 의과대학
- 연락처 : 010-9311-2423, lamseok@snu.ac.kr

□ 연구자

- 성 명 : 이해영
- 소 속 : 서울대학교병원, 서울대학교 의과대학
- 연락처 : 02-2072-0698, hylee612@snu.ac.kr