

보도일시	즉시 보도
	2024. 12. 2.(월)
문의	담당자: 의과대학 대외협력실 박선영(02-740-8161)
	연구단장/연구책임자 강은하 교수(031-787-7048) / 교신저자
	연구단/연구진 신안나 연구원(031-787-7043) / 제1저자

■ 제목/부제

제목	40~69세 사이의 제2형 당뇨병 환자에서 DPP4 억제제에 비교한 SGLT2 억제제의 치매 위험에 대한 효과
----	---

■ 요약

연구 필요성	치매의 불량한 예후에도 불구하고, 지난 20년간 치매 치료에 대한 신약 개발은 성공적이지 못하다. 반면, 당뇨병과 같은 치매 위험 인자의 개선이 효과가 있다는 제안이 대두되었다. 이에 일반인에 비해 치매 발생이 약 2배 높은 제2형 당뇨병 환자 중 비교적 젊은 40~69세 사이의 환자들을 대상으로 혈당강하제인 SGLT2 억제제를 DPP4 억제제와 비교하였다. DPP4 억제제의 경우 이미 무작위 대조군 연구를 통해 치매에 대한 효과는 null 임이 알려져 있다.
연구성과/기대효과	현재 근본적인 치료제가 없는 불치병인 치매 그리고 치매 발생위험이 2배 증가하는 당뇨병이라는 측면에서, 기존 당뇨병치료제 중 하나인 SGLT2 억제제의 치매 예방 및 진행 지연 가능성에 대한 clue를 제시하였다.

<p style="text-align: center;">Abstract</p>	<p>Professor Eun Ha Kang's research team from the Department of Internal Medicine at SNU College of Medicine has succeeded in identifying a protective association of dementia with SGLT2 inhibitors versus DPP4 inhibitors among patients with type 2 diabetes aged 40~69 years.</p> <p>Objective: To compare the risk of dementia associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) versus dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors (DPP4is) in relatively young patients with type 2 diabetes (T2DM).</p> <p>Design: Population-based cohort study</p> <p>Setting: Korean National Health Insurance Service data (2013-2021)</p> <p>Participants: 110,885 propensity score (PS)-matched pairs of SGLT2i and DPP4i initiators with T2DM aged <70 years</p> <p>Main outcome measures: The primary outcome was new onset dementia. Secondary outcomes were dementia requiring medications, and individual types of dementia including Alzheimer disease (AD) and vascular dementia. Control outcomes were genital infections (positive), and osteoarthritis encounters and cataract surgery (negative). We estimated hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) using Cox models. Follow-up time stratified analyses (>and ≤ 2 years) and subgroup analyses by age, sex, co-use of metformin, and baseline cardiovascular risk were done.</p> <p>Results: 110,885 PS-matched pairs of SGLT2i and DPP4i initiators were followed-up for a mean (standard deviation) of 670 days (650), generating 1,172 new cases of dementia. The incidence rate was 0.22 in SGLT2i initiators and 0.35 in DPP4i initiators per 100 person-years, with the HR (95% CI) of 0.65 (0.58 to 0.73) for dementia, 0.54 (0.46 to 0.63) for dementia with medications, 0.61 (95% CI 0.53 to 0.69) for AD, and 0.48 (95% CI 0.33 to 0.70) for vascular dementia. The HR (95% CI) was 2.67 (2.57 to 2.77) for genital infections, 0.97 (0.95 to 0.98) for osteoarthritis encounters, and 0.92 (0.89 to 0.96) for cataract surgery. When calibrated for residual confounding measured by cataract surgery, the HR (95% CI) for dementia was 0.70 (0.62 to 0.80). The association was greater with > than ≤ 2 years of treatment, and persisted across subgroups.</p> <p>Conclusion: SGLT2i may prevent dementia providing greater benefits with longer treatment.</p>
<p>Journal Link</p>	<p>https://www.bmj.com/content/386/bmj-2024-079475</p>

■ 본문

□ 치매의 불량한 예후에도 불구하고, 지난 20년간 치매 치료에 대한 신약 개발은 성공적이지 못하다. 반면, 당뇨와 같은 치매 위험 인자의 개선이 효과가 있다는 제안이 대두되었다. 메타분석에 의하면 제2형 당뇨 환자의 경우 당뇨가 없는 대조군에 비해 약 60%의 치매 위험비가 증가한다고 알려져 있고 이는 치매 형태(알츠하이머, 혈관성)와 무관하게 증가한다.

SGLT2 억제제는 새로 개발된 경구혈당강하제로, 신세뇨관의 포도당 재흡수를 억제하여 혈당 강하 효과를 나타내며, 이미 대규모 무작위 대조군 연구들에서 혈당 강하 효과와 무관하게 심장 및 신장 보호 효과가 입증된 바 있다. 이 약제는 현재 치매의 발병이나 진행을 늦출 가능성이 있는 후보 약물로서 가능성이 점쳐지고 있고, 현재까지 동물연구와 세포연구를 통해 신경보호 효과가

확인된 바 있다. 반면, DPP4 억제제 역시 새로운 경구혈당강하제로, 이미 사람을 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 치매에는 효과가 없음이 밝혀진 바 있다.

따라서 본 연구에서는 한국인 제2형 당뇨 환자를 대상으로 비교적 젊은 연령군인 40~69세 사이의 환자를 대상으로 DPP4 억제제에 비교하여 SGLT2 억제제가 치매 발생위험에 미치는 영향을 조사하고자 했다.

□ 연구팀은 propensity score (PS)-matching과 active comparator new user cohort study design을 통해 무작위 대조군 연구를 simulation 하고자 했다. 분석에는 일차적으로 Cox proportional hazard model을 사용하였고, hazard ratios (HRs)와 95% confidence intervals (CIs)을 산출하였다.

□ 연구결과

<principal findings on the “risk of dementia associated with SGLT2 inhibitors versus DPP4 inhibitors among patients with type 2 diabetes” >

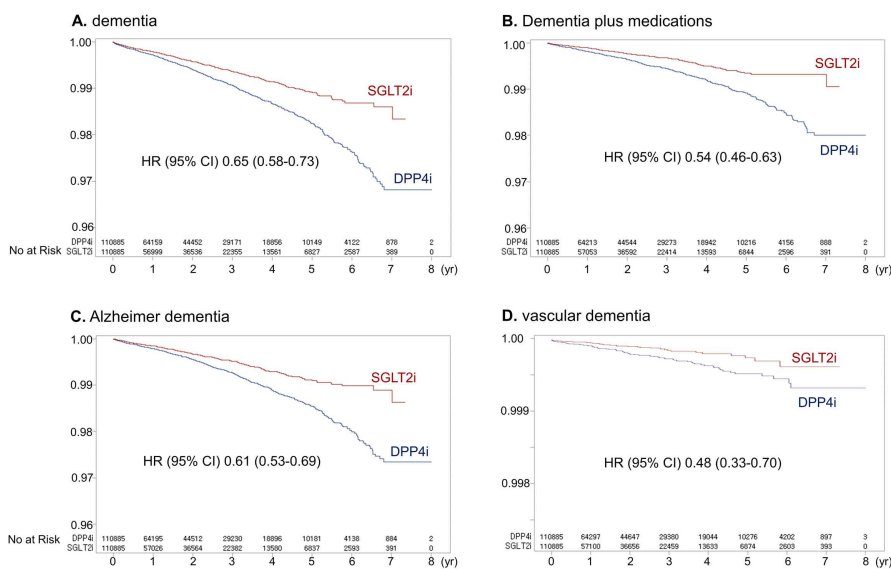
Anna Shin¹, Bo Kyung Koo², Jun Young Lee³, Eun Ha Kang⁴

This large population-based cohort study among relatively young patients with T2DM found a 35% reduced risk of dementia associated with SGLT2i compared to DPP4i use. This finding persisted regardless of individual types of dementia. Our findings also suggest that the treatment effect of SGLT2i escalated with time.

비교적 젊은 나이의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 이 대규모 인구 기반 코호트 연구는 SGLT2 억제제가 DPP4 억제제에 비하여 치매 위험을 35% 감소시켰으며, 이는 알츠하이머 또는 혈관성 치매 모두에서 일관되게 나타났으며, 치료 기간이 길어질수록 증가하는 경향을 보였다.

□ 그림설명

Figure. Kaplan-Meier curves for the individual outcomes comparing SGLT2i and DPP4i initiators



상기 그림(가로축: 시간, 세로축: 치매 발생과 무관할 확률)은 SGLT2 억제제와 DPP4 억제제를 복용하기 시작한 두 그룹의 환자들을 종적 추적 하였을 때, SGLT2 억제제 복용군이 DPP4 억제제 복용군에 비해서 치매 발생률이 유의하게 적다는 것을 보여주며 이는 치매의 형태(알츠하이머, 혈관성)에 관계없이 일관된다는 것을 보여줌

※ 연구 이야기

□ 연구를 시작한 계기

- 당뇨 환자에게 치매 위험이 높다는 역학 배경
- 혈당강하제가 치매의 진행을 지연할 수 있다는 동물 실험, 세포실험 등의 선행 결과

□ 연구과정 중 어려웠던 점

- 치매는 진단이 늦는 경우가 많기 때문에 reverse causation, misclassification bias (for exact onset time), informative censoring과 같은 bias를 도입하기 쉬운 결과 변수이다. 이를 최소화하기 위해서 많은 민감도 분석 (여러 형태의 치매 진단 scenario를 test, 여러 길이의 lag time을 두고 환자 추적 simulation, 약제 중단 이후의 grace period 도입)이 필요하였고 reviewer 역시 이 부분에 대해 더 많은 근거를 생성하기 원했기 때문에 분석의 방법 (Cox versus Fine-Gray, as-treated versus intention-to-treat)을 다양하게 제출하여야 했고, negative control outcome의 사용에 있어서도 단독 사용이 아닌 2-3개의 control outcome으로 검증하여야 했음.
- 본 연구의 effect size가 단기간 추적 시에도 비교적 컸기 때문에, 치매와 같이 천천히 진행되는 질환에 어떻게 이렇게 큰 효과를 보일 수 있느냐는 reviewer comment가 많았음. 그러나 당뇨 환자의 경우, 이미 SGLT2 억제제나 DPP4 억제제를 사용하는 단계의 경우에는 경도 인지 장애의 유병이 매우 높고 치매의 진행 속도가 가속화되어 일반인에서 신경학적인 변화가 없는 상태에서 치매가 발생하는 과정과는 kinetics가 다를 수 있음을 appeal하여야 했음.

□ 이전 연구와 차별화 포인트

- 비교적 젊은 환자를 대상으로 최초 보고함.
- 치매 type에 따른 효과를 최초 보고함.
- Positive and negative control outcome의 사용으로 결과의 내적 타당성을 증명하였음.