



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

약학석사 학위논문

제2형 당뇨병 환자에서  
empagliflozin의 신기능 영향:  
단일기관 전자의무기록을 활용한  
target trial emulation

The effect of empagliflozin on renal function  
in patients with type 2 diabetes:  
emulation of a target trial using electronic  
medical records of a single institution

2022년 2월

서울대학교 대학원

약학과 임상약학전공

강민주

제 2형 당뇨병 환자에서  
empagliflozin의 신기능 영향:  
단일기관 전자의무기록을 활용한  
target trial emulation

지도 교수 오 정 미

이 논문을 약학석사 학위논문으로 제출함  
2021년 12월

서울대학교 대학원  
약학과 임상약학전공  
강 민 주

강민주의 약학석사 학위논문을 인준함  
2022년 1월

위 원 장 \_\_\_\_\_ 김 은 경 \_\_\_\_\_ (인)

부위원장 \_\_\_\_\_ 이 주 연 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ 오 정 미 \_\_\_\_\_ (인)

## 초 록

Empagliflozin은 제2형 당뇨병 치료제 중 포도당의 요 배설을 증가시켜 혈당을 낮추는 SGLT2 억제제 계열 약물 중 하나이다. 신기능에 대한 영향 측면에서 empagliflozin은 시판 전 임상시험과 국내·외 시판 후 조사에서 신손상 위험이 제시되었으나, 기저 심혈관질환 또는 알부민뇨가 있는 환자 대상의 연구에서는 신보호효과가 제시되었다. 또한 기전적 측면에서도 신손상 위험과 신보호효과의 가능성이 모두 존재한다. 하지만, 국내에서 기저질환 유무와 무관하게 empagliflozin의 전체 실사용 환자를 대상으로 신기능 영향을 평가한 연구가 미비하며, 후향적 관찰 연구의 비뚤림을 최소화할 수 있는 target trial emulation 연구 설계를 활용한 연구 또한 부족하다. 따라서 본 연구는 단일기관 전자의무기록을 활용한 후향적 관찰 연구를 통해 제2형 당뇨병 환자 중 기저질환 유무와 무관하게 empagliflozin의 전체 실사용 환자에서 신기능에 대한 영향을 평가하고자 하였다.

본 연구는 서울대학교병원에서 만 18세 이상의 제2형 당뇨병 환자 중 2019년 1년간 empagliflozin을 처음 사용한 신규사용자를 대상으로 수행되었다. 대상 환자는 후향적인 전자의무기록 분석을 통해 약물시작일 이후 최대 13개월간 modified intention-to-treat 방법으로 추적관찰하여 신기능에 대한 영향을 평가하였다. 본 연구는 활성대조군으로 sitagliptin 신규사용자를 사용하였으며, 선정 및 제외 기준을 만족하는 환자를 대상으로 1대 1 성향점수 매칭된 코호트로 분석을 수행하였다. 매칭 변수로는 성별, 연령, 당뇨 중증도, 당뇨 약제를 포함한 주요 병용 약제, 관련 임상 검사의 기저치를 사용하였으며, 모든 변수에서 standardized difference가 0.1 미만일 때 매칭되었다고 평가하였다.

신기능 영향 평가에 있어, 일차 성과지표는 급성신손상, 알부민뇨 및 단백뇨, 말기신부전, eGFR(estimated glomerular filtration rate)의 기저치 대비 30% 이상 감소로 정의된 composite kidney outcomes이다. 이차 성과지표는 일차 성과지표에 포함되는 각각의 이상반응으로 급성신손상, 알부민뇨 및 단백뇨, 말기신부전, eGFR의 기저치 대비 30% 이상 감소의 발생과 함께 관련된 효과로 체중감소, 배뇨 증가, 항고혈압제 감량의 발생을 평가하였다. 또한 신기능과 관련된 임상검사의 기저치 대비 변화율로 eGFR, 수축기혈압 및 이완기혈압, 헤마토크릿, 혈청 나트륨, 혈청 칼륨, 혈청 염소, 혈청 칼슘, 혈청 인, 혈청 요산 수치를 평가하였다.

통계학적 분석은 SAS 9.4(SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA)를 사용하였다. 범주형 지표는 Cox 비례위험 모형(Cox proportional hazard model)을 사용하였고, 분석 결과는 위험비(hazard ratio, HR) 및 95% 신뢰구간으로 제시하였다. 연속형 지표는 선형혼합모형(linear mixed model)을 사용하였고, 기저치 대비 변화율을 로그 변환 후 분석하였다. 각 항목은  $p$ -value가 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다고 평가하였다. 민감도 분석은 추적관찰 기준을 약물 노출 기간으로 제한하는 as-treated 방법으로 평가하였다.

2019년 1년간 선정 및 제외 기준을 만족하는 empagliflozin 신규사용자 431명, sitagliptin 신규사용자 308명을 확보하였으며, 1대 1 성향점수 매칭을 통하여 각 군 291명의 최종 분석대상 코호트를 수립하였다. Sitagliptin 신규사용자와 비교하였을 때 empagliflozin 신규사용자에서 composite kidney outcomes(HR, 0.78; 95% CI 0.50–1.22) 및 급성신손상(HR, 0.29; 95% CI 0.06–1.37), 알부민뇨 및 단백뇨(HR, 0.78; 95% CI, 0.47–1.30), eGFR의 기저치 대비 30% 이상 감소(HR, 0.64; 95% CI, 0.25–1.65)에서 모두 위험 감소 경향이

확인되었다. 두 군에서 모두 말기신부전 사례는 확인되지 않았다.

Empagliflozin 신규사용자에서 sitagliptin 신규사용자와 비교하여 체중감소(HR, 2.95; 95% CI, 2.01-4.33)와 배뇨 증가(HR, 4.05; 95% CI, 1.14-14.34)에서 통계학적으로 유의미한 위험 증가가 확인되었다. 선형혼합모형 분석 결과, 이완기혈압에서 약물에 따라 통계학적으로 유의미한 차이가 확인되었다( $p < 0.05$ ). 또한 sitagliptin 신규사용자와 비교할 때 empagliflozin 신규사용자에서 약물복용기간에 따른 eGFR의 유지 경향, 혈청 인 수치의 증가 경향, 혈청 요산 수치의 감소 경향이 통계학적으로 유의미하게 나타났다( $p < 0.05$ ).

본 연구에서는 국내 상급종합병원의 전자의무기록을 활용한 target trial emulation 연구 설계를 통해 제2형 당뇨병 환자 중 기저 심혈관질환 또는 신장질환 유무와 무관하게 전체 empagliflozin 신규사용자에서의 신보호 효과 경향을 제시하였다. 또한 신기능과 관련된 효과로 empagliflozin 신규사용자에서 유의미한 체중감소, 배뇨 증가와 약물복용기간에 따른 eGFR 유지, 혈청 인 증가, 혈청 요산 감소에 대한 경향성을 제시하였다. 본 연구를 통해 임상에서 제2형 당뇨병 환자에게 metformin에 empagliflozin을 추가하는 약물요법의 우선적인 사용을 고려할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 본 연구는 empagliflozin의 신기능 영향에 대한 인식을 제고하고, 근거가 부족한 신기능 영향 평가의 기초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

**주요어** : Empagliflozin, SGLT2 억제제, 신기능, 전자의무기록, Target trial emulation, 선형혼합모형

**학 번** : 2020-29099

# 목 차

제 1 장 서 론 .....	1
제 1 절 연구의 배경 .....	1
1.1 SGLT2 억제제와 empagliflozin.....	1
1.2 Empagliflozin 의 신기능 영향에 대한 연구 현황.....	3
1.3 Empagliflozin 의 기전에 따른 신기능 영향.....	6
1.4 역학 연구에서 target trial emulation 연구 설계의 도입.....	7
제 2 절 연구의 필요성 .....	9
제 3 절 연구의 목적 .....	10
제 2 장 연구 방법.....	11
제 1 절 연구 설계.....	11
제 2 절 연구 대상.....	15
2.1 신규사용자(new-user) 정의.....	15
2.2 시험군 및 대조군 정의.....	15
2.3 선정 기준.....	16
2.4 제외 기준.....	18
제 3 절 연구 자료 수집 .....	22
3.1 연구 자료.....	22
3.2 약물 노출 기간(Exposure period).....	22
3.3 추적관찰 기간.....	24
3.3 일차 성과지표(Primary outcomes) .....	24
3.4 이차 성과지표(Secondary outcomes) .....	28
3.5 교란 변수(Confounding variables).....	31
제 4 절 통계 분석.....	36
제 3 장 연구 결과.....	38

제 1 절 연구 대상자 선정 및 환자 특성.....	38
제 2 절 신기능 영향 평가.....	44
제 3 절 신기능 관련 임상검사의 변화.....	48
제 4 절 민감도 분석.....	51
<b>제 4 장 고찰.....</b>	<b>55</b>
제 1 절 Empagliflozin의 신기능 영향 평가.....	55
제 2 절 신기능 관련 기타 효과.....	59
제 3 절 신기능과 관련된 임상검사 수치의 변화.....	61
제 4 절 연구의 강점, 한계점 및 임상적 기대효과.....	63
<b>제 5 장 결론.....</b>	<b>65</b>
<b>참고 문헌.....</b>	<b>66</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>74</b>

## 표 목차

[Table 1] A summary of the protocol of a hypothetical target trial in the study .....	12
[Table 2] The list of drugs used in the analysis .....	17
[Table 3] The list of exclusion criteria compared to indication/contraindication of empagliflozin.....	19
[Table 4] The lists of marketed drugs of SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors in Korea used for modified intention-to-treat method.....	21
[Table 5] Definitions of primary outcomes and included outcomes in the study.....	26
[Table 6] Definitions of secondary categorical outcomes in the study .....	29
[Table 7] Definitions of categorical confounding variables .....	33
[Table 8] Baseline characteristics before and after propensity score matching .....	41
[Table 9] Association of kidney outcomes in the matched population .....	46
[Table 10] Association of outcomes related to kidney in the matched population .....	47
[Table 11] Linear mixed model' s $\beta$ estimates for laboratory parameters related to kidney function.....	50
[Table 12] The results of sensitivity analysis on categorical outcomes in the matched population.....	53
[Table 13] The results of sensitivity analysis on the change in	

laboratory parameters in the matched population ..... 54

## 그림 목차

[Figure 1] Graphic summary of the study design.....	14
[Figure 2] Definitions of exposure period of the study drug.....	23
[Figure 3] Formula of linear mixed model .....	37
[Figure 4] Flow chart of the selection process in the study .....	40

# 제 1 장 서 론

## 제 1 절 연구의 배경

### 1.1 SGLT2 억제제와 empagliflozin

SGLT2(Sodium-glucose cotransporter type 2)는 나트륨, 기질 공동수송체 단백질의 한 종류로 유전자 SLC5A(solute carrier family 5A)가 발현될 때 나타나는 수송체 단백질 중 하나이며, 신장에 분포하여 나트륨과 포도당의 공동 수송을 통해 포도당의 재흡수에 주요한 역할을 한다. 신장에서 포도당 재흡수에 관여하는 SGLT에는 근위세뇨관의 앞부분(S1 and S2 segment)에서 발견되는 SGLT2와 뒷부분(S2 and S3 segment)에서 발견되는 SGLT1가 있다[1]. 정상 혈당에서는 SGLT2가 90% 이상의 포도당 재흡수를 담당하지만 혈당이 높은 경우에는 SGLT1에 의한 재흡수가 40~50%까지 증가하며, 혈당이 지속적으로 높은 당뇨병 환자에서는 신장에서의 SGLT1, SGLT2 발현이 증가해 정상 상태일 때보다 포도당의 재흡수가 증가하기도 한다[2]. SGLT2 억제제는 신장에서 포도당의 재흡수에 관여하는 SGLT2를 선택적으로 억제하여 포도당의 요 배설을 증가시키고 혈당을 감소시키는 기전으로 작용하며, 2012년 EU에서 제2형 당뇨병 치료제로 dapagliflozin이 처음 허가를 받았다[1]. 2021년 12월 기준으로 국내에서는 dapagliflozin, canagliflozin, ipragliflozin, empagliflozin, ertugliflozin 5개의 성분이 허가되었으며, 2019년 허가 취하된 canagliflozin을 제외한 4개 성분이 시판되고 있다.

Empagliflozin(Jardiance®)은 dapagliflozin, canagliflozin, ipragliflozin에 이어 국내에서 4번째로 허가를 받았으며, 2016년 5월부터 보험 급여가 인정되어 사용되고 있다[3]. 2021년 12월 기준으로 SGLT2 억제제는 2제 이상의 병용요법에서 급여로 인정받아 사용이 가능하며, 3제 요법에서는 empagliflozin만이 metformin, sulfonyleurea계 약물과의 병용으로 보험 급여를 인정받을 수 있다[4]. Empagliflozin에 대하여 기저 심혈관질환을 가진 환자 7,020명을 대상으로 42개국 590개 기관에서 수행된 무작위 배정 임상시험(randomized controlled trial, RCT)은 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중으로 정의된 통합 변수로 평가하여 심혈관계 사건의 발생 위험과 심부전으로 인한 위험이 감소한다는 것을 제시하였다[5]. 이 연구를 통해 empagliflozin은 SGLT2 억제제 중 최초로 심혈관 안전성이 입증되었으며, 2016년 12월 FDA 허가사항에 제2형 당뇨병과 심혈관질환을 가진 환자에서 심혈관계 사망 위험 감소라는 새로운 적응증이 추가되었다[6]. 이후 2017년 아시아인 대상의 하위집단 분석에서도 심혈관계 사건 발생의 위험과 심부전으로 인한 입원 위험의 유의미한 감소가 확인되었고[7], 국내 허가사항에서도 SGLT2 억제제 최초로 심혈관계 효과가 반영되었다. 최근에는 다른 SGLT2 억제제에서의 RCT 연구들과 종합한 결과를 기반으로 국외 여러 당뇨병 가이드라인에 심혈관계 질환을 가진 당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제를 고려할 수 있음이 반영되었으며, 2021년에는 국내 당뇨병 진료지침에도 추가되었다[8].

국내에서는 이러한 결과들이 확인된 2016년부터 SGLT2 억제제의 처방량이 증가하고 있으며[9], 특히 empagliflozin은 심혈관계 효과를 기반으로 사용량이 증가하여 2019년에는 국내에서 SGLT2 억제제 중 가장 많은 사용량을 보였다. 또한 최근 EMPEROR-Reduced,

EMPEROR-Preserved RCT 연구를 통해, 당뇨병 여부와 상관없이 심박출률이 감소된 성인 심부전(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 환자 및 심박출률이 보존된 성인 심부전(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 환자에서 심혈관질환 사망 또는 심부전으로 인한 입원 위험이 감소함이 확인되었으며, 국내외 적응증에도 반영되어 앞으로 지속적인 사용량 증가가 예상된다.

## 1.2 Empagliflozin의 신기능 영향에 대한 연구 현황

당뇨병은 당이 소변으로 배설되는 질환으로 신장과 밀접한 관계를 가지고 있다. 당뇨병 환자에서 주요한 미세혈관 합병증 중 하나로 발생하는 당뇨병콩팥병증은 당뇨병 환자의 20-40%에서 발생하며, 말기신부전의 흔한 원인 중 하나이다[8]. 급성신손상은 당뇨병콩팥병증의 발병 인자 중 하나이며 당뇨 치료제는 장기적으로 복용한다는 점을 고려할 때, 당뇨병 치료제에서 장기적인 질환 관리 및 합병증 예방을 위해 급성신손상을 포함한 신기능에 대한 영향이 중요하다.

Empagliflozin의 최초 허가 시 근거가 된 24주 위약군 대조 RCT 연구들을 종합한 결과에서 혈청 크레아티닌은 위약군 대비 0.01 mg/dL 증가하고 추정사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)은 위약군 대비 평균 1.0 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 감소함이 확인되었으며, eGFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만의 중등도 신기능 저하 환자에서 그 변화량이 증가하는 것이 확인되었다[10]. 국외에서 시판 후 조사에서 입원 및 투석을 요하는 급성신손상 사례가

확인되었으며, 일부는 65세 이상과 연관되어 있음이 확인되어 해당 내용이 허가사항에 반영되었다[6]. 반면 2021년 9월 공개된 국내 시판 후 조사 결과, 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례로 급성신손상이 드물게(0.01~0.1% 미만) 확인되어 허가사항 내 시판 후 조사 결과로 반영되었고, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례로 만성콩팥병이 드물게 확인되었다. 하지만 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응으로 급성신손상 및 만성콩팥병은 확인되지 않았으며, 소변 정체 및 소변 이상이 드물게 확인되었다[11].

Empagliflozin의 신기능 보호 효과는 EMPA-REG OUTCOME 연구에서 급성신손상 위험 감소가 확인되며 제시되었다[5]. 이후 eGFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만 환자의 하위집단 분석에서 거대알부민뇨(macroalbuminuria)로의 진행, eGFR ≤ 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>와 동반되는 혈청 크레아티닌 2배 상승, 신대체요법 시작으로 정의된 신장 미세혈관 결과의 발생 위험이 감소한다는 효과가 확인되었으며[12], 2019년 아시아인 대상 하위집단 분석에서도 empagliflozin의 신장질환(거대알부민뇨로의 진행, 혈청 크레아티닌 2배 상승, 신대체요법 시작으로 정의)의 발생 및 악화 위험의 감소, eGFR 감소 속도의 저하, 요알부민/크레아티닌비(urine albumin-to-creatinine ratio, UACR)의 감소로 신보호효과를 확인되었다[13]. 10개의 RCT 연구 대상 메타분석 결과에서 empagliflozin을 포함한 SGLT2 억제제 사용 시 156주 이후부터 eGFR의 유의하게 높음을 확인했으며, 만성콩팥병 3단계 환자만을 대상으로 한 분석에서는 104주부터 유의미한 eGFR 증가 효과를 보였다. 또한, 급성신손상 및 말기신부전 발생 위험 감소도 확인되었으나, 아시아인이 40% 이상인 연구들만 분석 시 SGLT2 억제제의 신보호효과는 감소하였다[14].

미세알부민뇨(microalbuminuria) 또는 거대알부민뇨를 가진 제2형

당뇨병 환자를 대상으로 수행된 3상 RCT 연구에서도 empagliflozin 사용 후 유의미한 UACR 감소 효과가 확인되었다[15]. 제2형 당뇨병 여부와 상관없이 만성콩팥병이 있는 환자를 대상으로 수행된 RCT 연구에서 dapagliflozin 사용 후 50% 이상의 eGFR 감소, 말기신부전 발생, 신장 또는 심혈관질환으로 인한 사망으로 정의된 복합 성과지표의 위험 감소(HR, 0.56; 95% CI, 0.45-0.68)가 확인되었다[16]. Canagliflozin에 대하여 수행된 RCT 연구에서도 알부민뇨 및 만성콩팥병이 있는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 말기신부전 발생, 2배 이상의 혈청 크레아티닌 수치 상승, 신장 또는 심혈관질환으로 인한 사망으로 정의된 복합 성과지표에서의 유의미한 위험 감소가 확인되었다[17]. 기저 신장질환 환자 대상으로 empagliflozin의 신보호효과를 확인하는 RCT 연구는 현재 진행 중이다[18]. 또한, 전체 SGLT2 억제제의 실사용 환자를 대상으로 다른 혈당강하제와 비교한 국외 다국가 실사용데이터 연구 결과, eGFR 저하 속도가 감소하는 것이 확인되었다[19]. 이스라엘 단일 국가의 레지스트리 기반 실사용데이터 연구는 SGLT2 억제제에서 30% 이상의 eGFR 감소와 급성신손상으로 인한 입원에서 유의미한 위험 감소를 확인하였다[20].

국외에서는 신장에 관련하여 RCT 연구, 실사용데이터 연구가 활발히 수행되고 있으나, empagliflozin의 신기능 영향을 단독으로 평가한 연구는 부족하다. 국내에서는 보험청구자료 기반 실사용데이터 연구에서 SGLT2 억제제의 말기신부전 발생 감소를 확인하였으나, 진단 코드 기반으로 말기신부전만을 평가하였고 2014~2017년 환자를 대상으로 하여 empagliflozin 실사용 환자를 거의 분석하지 못했다[21].

### 1.3 Empagliflozin의 기전에 따른 신기능 영향

Empagliflozin은 기전적인 측면에서도 신손상 위험과 신보호효과가 같이 제시되고 있다. Empagliflozin의 신기능에 따른 영향은 크게 세 가지로 구분할 수 있다. 첫 번째는 포도당 재흡수 억제에 따라 발생하는 삼투성 이뇨(osmotic diuresis)이다. 삼투성 이뇨 작용에 따라 체액량 감소가 유발되고 체액량이 급격하게 감소되면 급성신손상 위험이 증가한다[22]. 하지만 과도한 체액량이 감소하는 효과를 보이면 신보호효과를 보일 수 있다[23]. 두 번째는 포도당-나트륨 공동수송체인 SGLT2를 억제함에 따라 발생하는 나트륨 배설(natriuresis) 효과이다. 나트륨 배설이 증가함에 따라 세뇨관 사구체 퇴먹임(tubuloglomerular feedback)이 발생하고 수입 세동맥(afferent arteriole)이 수축하게 되어 신장으로 유입되는 혈액량이 감소하고 급성신손상 위험이 증가한다[22]. 하지만, 신장으로의 유입 혈액량이 줄어들면서 사구체 과여과(glomerular hyperfiltration)가 감소하고 장기적으로 신보호효과를 보일 수 있다[23]. 세 번째는 나트륨 재흡수 억제에 따른 근위세뇨관 및 원위세뇨관의 산소 소비와 관련되어 있다. 나트륨 재흡수가 감소함에 따라 원위세뇨관은 용질 부하가 증가되어 콩팥 수질의 허혈성 손상이 증가하고 급성신손상 위험이 증가하지만[22], 근위세뇨관은 재흡수가 억제되어 산소 소비가 감소하고 콩팥 피질의 저산소증이 완화되어 신보호효과로 이어질 수 있다[23,24]. 동일한 기전이지만, 효과의 정도에 따라 신손상 위험과 신보호효과 가능성도 동시에 존재한다. 급성신손상 위험은 탈수된 상태이거나 기저 신장기능에 장애가 있었던 경우에 더 발생한다고 알려져 있으며, 특히 angiotensin-converting enzyme (ACE) 억제제 또는 angiotensin II receptor blocker (ARB) 또는 이뇨제를 병용하여

사용한 경우 급성신손상 발생 위험이 4배 더 발생하였음이 보고되기도 하였다[25]. 이러한 기전적인 측면을 고려하더라도 empagliflozin에서 급성신손상 위험과 신보호효과의 가능성은 모두 존재한다. 따라서 약물을 안전하게 사용하기 위해서는 실제 임상 환경에서 empagliflozin을 사용하는 환자들을 대상으로 수행된 신기능에 대한 영향 평가가 중요하다.

#### 1.4 역학 연구에서 target trial emulation 연구 설계의 도입

무작위 배정 임상시험(randomized controlled trial, RCT)은 가장 질 높은 근거로, 근거 중심 의료 및 약료에 가장 중요한 연구 방법이다. 하지만 RCT 연구에서는 고도로 선별된 환자만을 포함한다는 한계점이 있다. 이를 보완하기 위해 실제 의료 현장에서 생성되는 데이터를 사용하는 실사용데이터 연구가 주목받고 있다. 실사용데이터를 활용한 관찰 연구는 임상 현장의 환경을 가장 잘 반영할 수 있고, 대규모 환자를 대상으로 할 수 있다는 장점이 있다. 하지만 관찰 연구는 선택 비뚤림(selection bias), 불멸 시간 비뚤림(immortal time bias), 교란(confounding)과 같은 비뚤림 발생으로 잘못된 결과가 도출되기 쉽다. 체계적인 관찰 연구 설계로 비뚤림을 최소화하고자 하지만, 실제로 많은 관찰 연구에서 이러한 비뚤림 위험이 여전히 있음이 확인되었다[26].

Target trial emulation은 무작위 배정 임상시험의 설계 원칙을 관찰 연구에 적용하기 위하여 모방(emulation)할 표적 시험(target trial)에 관찰 연구의 설계 및 분석을 명시적으로 연결하는 방법이다. Target

trial emulation 접근 방식은 무작위 배정 임상시험처럼 가상의 표적 시험 프로토콜을 구축하여 임상 질문을 명료화하고 표적 결과를 명확하게 정의하는 단계와 가상의 표적 시험을 사용할 관찰 데이터에 맞게 수정하고 적용하여 관찰 연구를 수행하는 두 개의 단계로 구성된다. 이 방법은 인과관계를 추론하기 위한 가정이 추적관찰 기간 내에서 유지되도록 하여 연구에서 목표로 하는 효과 또는 위험을 일관되게 추정할 수 있도록 한다. 또한 관찰 연구에서 연구 설계 문제로 발생할 수 있는 비뿔림을 최소화할 수 있도록 한다[27,28]. ENCePP(European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance)에서도 역학 연구에서 불멸 시간 비뿔림, prevalent user 비뿔림과 같이 발생 가능한 비뿔림 위험을 예방하기 위해 사용할 수 있는 연구 설계로 target trial emulation을 제시하였다[29]. 또한 식품의약품안전처에서도 target trial emulation을 활용한 전자의무기록, 보험청구자료 등의 실사용데이터 활용 연구의 기반을 마련 중이다[30].

## 제 2 절 연구의 필요성

기존에 empagliflozin의 허가 및 시판 후 조사 과정에서 급성신손상 및 신기능 저하 사례들이 확인된 것과는 다르게, 최근 발표된 무작위 배정 임상시험 및 SGLT2 억제제 대상 실사용데이터 연구에서는 신보호 효과를 보여 근거들 간에 일치되지 않는 결과를 보이고 있다. 또한 기존의 empagliflozin에 대하여 신기능 영향을 평가한 연구는 기저 심혈관질환 또는 신장질환을 가진 환자를 대상으로 하여, 기저질환 유무와 무관하게 실제 empagliflozin을 사용하는 모든 환자들을 대상으로 신장에 대한 영향을 평가한 연구가 제한적이다.

기존에 국내에서 수행된 SGLT2 억제제 대상 실사용데이터 연구는 신보호효과와의 연관성을 평가하기 위해 보험청구자료를 활용하였다. 따라서 진단코드 외에 eGFR 등 임상검사에 대한 정보를 확인할 수 없었다. 또한 급성신손상 등 다른 신기능 관련 성과지표 없이 말기신부전과 여러 원인에 기인한 사망률(all-cause mortality)만을 평가하여 신기능에 대한 분석 결과가 충분하지 못했다. 뿐만 아니라 연구 대상 기간에 empagliflozin의 국내 시판 후 초기 2년 정도만을 포함하여 empagliflozin 실사용 환자에서의 신기능 영향을 충분히 분석했다고 평가하기 어렵다.

또한 국외에서는 target trial emulation 연구 설계를 적용한 실사용데이터 연구가 다양한 약물에서 수행되고 있으며, SGLT2 억제제 대상으로 신보호효과 확인을 위한 실사용데이터 활용 연구가 수행되기도 했다[31]. 하지만 국내에는 아직 target trial emulation을 적용하여 체계적인 연구 설계로 수행한 실사용데이터 활용 연구가 미비하다.

### 제 3 절 연구의 목적

본 연구는 단일기관 전자의무기록을 활용한 target trial emulation 연구를 통해 제2형 당뇨병 환자 중 기저질환 유무와 무관하게 empagliflozin의 전체 실사용 환자에서 신기능에 대한 영향을 sitagliptin과 비교하여 분석하고자 하였다.

## 제 2 장 연구 방법

### 제 1 절 연구 설계

본 연구는 단일기관 전자의무기록을 활용한 target trial emulation 연구 설계로 진행하였다. Target trial emulation 방법은 실사용데이터를 활용한 후향적 코호트 연구의 비뚤림 위험을 최소화하기 위해서 선택하였으며, 본 연구에서 empagliflozin의 신기능 영향을 평가하기 위해 모방한 가상의 target trial은 Table 1과 같다. 또한, 본 연구는 신규사용자(new-user) 및 활성대조군을 활용한 연구 설계로 진행하였다. 신규사용자를 대상으로 하는 연구 설계는 약물치료 초기 불멸 시간 비뚤림 및 교란 요인의 영향을 최소화하기 위해 역학 연구에서 추천되는 대상자 선정 방법이다[32]. 활성대조군은 유사한 적응증에 대한 대체 치료법을 사용한 환자를 대조군으로 선정하는 방법으로, 실사용데이터를 활용한 연구에서 기저 질환의 상태 등의 측정되지 않는 교란 요인을 최소화할 수 있기 때문에 선호되는 대조군 선정 방법이다[32]. 본 연구 설계는 Figure 1과 같이 요약된다. 본 연구의 프로토콜은 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받은 후 진행되었다(IRB No. 2106-016-1224).

**Table 1. A summary of the protocol of a hypothetical target trial in the study**

<b>Protocol components</b>	<b>Description</b>
Eligibility criteria	Patients with type 2 diabetes mellitus between July 2018 and December 2019, and with no history of taking the same medications in the past 6 months
Treatment strategies	Case: Initiate empagliflozin at baseline and remain on it during the follow-up unless the patients experience adverse events related to the drug Control: Initiate sitagliptin at baseline and remain on it during the follow-up unless the patients experience adverse events related to the drug In case of medical necessity, dose reduction or discontinuation of background medication could occur. Adjusting glucose lowering therapy to achieve glycemic control is allowed except using SGLT2 inhibitors or DPP4 inhibitors.
Assignment procedures	Participants will be randomly assigned to either strategy at baseline and will not be aware of the strategy to which they have been assigned
Follow-up period	Starts at randomization and ends at detection of outcome, death, loss to follow-up, change in medications using SGLT2 inhibitors or DPP4 inhibitors, or 1 year after baseline, whichever occurs first.
Outcomes	Primary outcomes: Composite kidney outcomes (acute kidney injury, albuminuria/proteinuria, end stage kidney disease, eGFR decline more than 30% from baseline) Secondary outcomes: Acute kidney injury; Albuminuria/Proteinuria; End stage kidney disease; eGFR decline more than 30% from baseline; Weight loss; Increased urination; Reduction of antihypertensive

	medications; change in laboratory parameters from baseline on eGFR, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, hematocrit, serum sodium, serum potassium, serum chloride, serum calcium, serum phosphorus, and serum uric acid
Causal contrast of interest	Modified intention-to-treat effect, Per-protocol effect
Analysis plan	<p>Modified intention-to-treat effect estimated via 1-year kidney outcomes among individuals assigned to each treatment strategy.</p> <p>Per-protocol effect estimated after adjustments for pre-and post-baseline prognostic factors associated with adherence to strategies of interest. All analyses will be adjusted for pre- and post-baseline prognostic factors associated loss to follow-up.</p>
Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate, SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2, DPP4 = dipeptidyl peptidase 4	

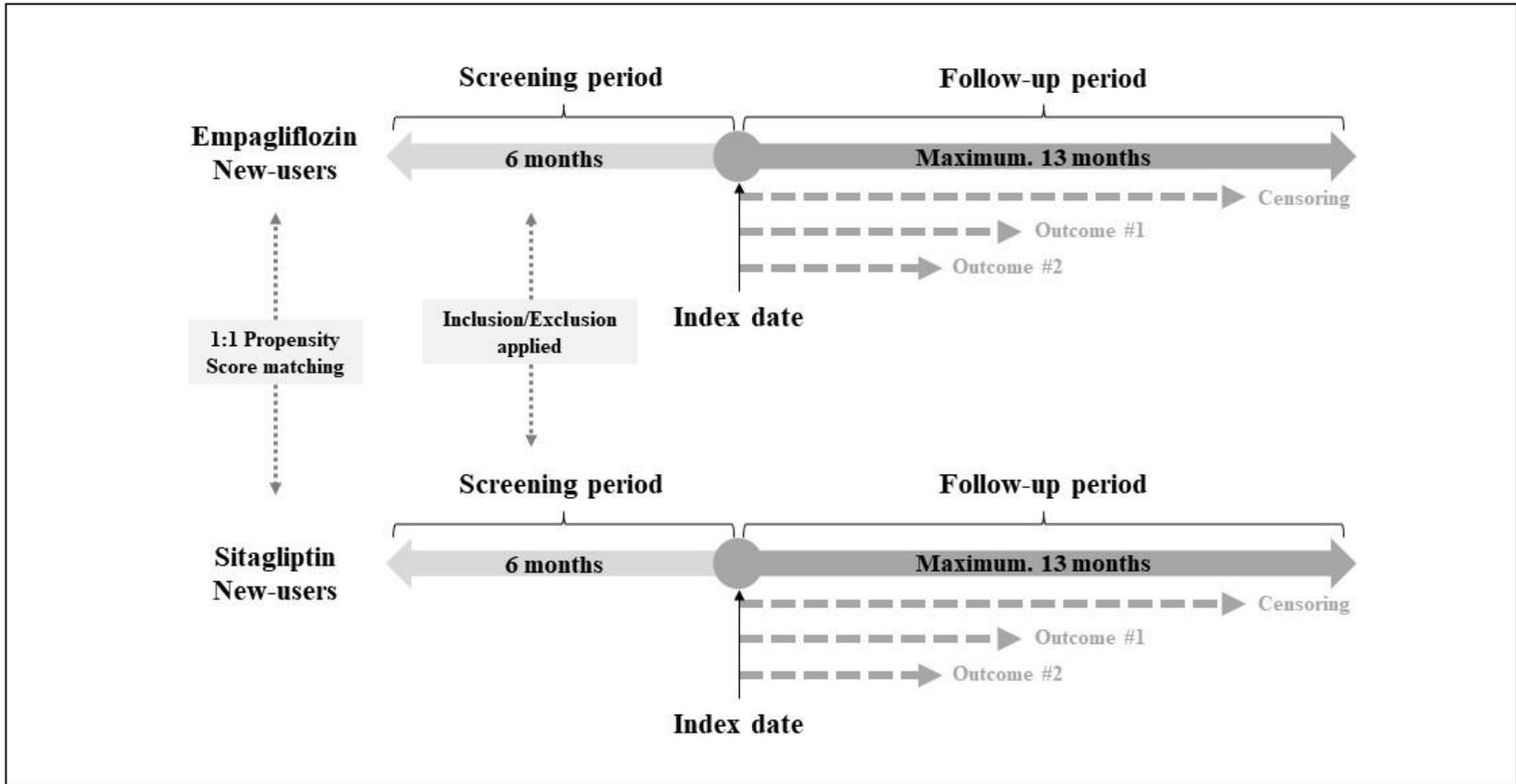


Figure 1. Graphic summary of the study design

## 제 2 절 연구 대상

### 2.1 신규사용자(new-user) 정의

본 연구에서 신규사용자는 연구 기간 동안 연구 대상 약물의 처음 처방일 이전 6개월 이내에 해당 약물을 사용하지 않는 환자로 정의하였다.

### 2.2 시험군 및 대조군 정의

본 연구의 시험군은 empagliflozin 신규사용자이며, 활성대조군은 sitagliptin 신규사용자로 선정하였다. Sitagliptin은 DPP4 억제제로 제2형 당뇨병 치료제 중 empagliflozin이 포함되는 SGLT2 억제제와 같이 메트포르민에 병용 요법으로 사용되는 약제이다. Sitagliptin은 DPP4 억제제 중 국내 처방량이 가장 많으며, empagliflozin 복용 시작의 기준인  $eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 에서 사용량이 가장 많고[33] 가장 시판 기간이 긴 약물이다. Sitagliptin의 허가사항에서 시판 후 이상반응으로 자발보고에서 급성신부전을 포함한 신기능 악화가 확인된 바 있지만 주의사항에 포함되지 않은 사례 수준으로, 인과관계 및 신뢰성이 낮은 것으로 판단된다. 또한 국내 시판 후 조사에서 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 통합하여 평가한 결과가 제시된 허가사항에서 신기능 관련 이상사례가 확인되지 않았다[34]. 따라서 명확한 신기능 위험이 확인되지 않은 sitagliptin을 활성대조군의 약물로 선정하였다.

## 2.3 선정 기준

본 연구는 2018년 7월부터 2019년 12월까지 서울대학교병원에서 제2형 당뇨병(E11-E14)으로 진단받은 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자 중에서 2019년 1월부터 2019년 12월까지 empagliflozin 또는 sitagliptin의 신규사용자(new-user)를 선정하였다. 신규사용자는 서울대학교병원에서 해당 약물을 1회 이상 처방을 받은 환자 중 약물시작일 이전 6개월 이상 해당 약물의 휴약기간(wash-out period)를 가진 환자로 정의하였다. Empagliflozin 신규사용자와 sitagliptin 신규사용자에 모두 해당되는 환자는 먼저 사용한 약물군으로 배정하였다. 연구 대상에 해당하는 empagliflozin과 sitagliptin 약물의 정보는 Table 2와 같다. 약물시작일(index date)은 서울대학교병원에서 해당 약물의 첫 처방일로 정의하였다. 질환의 진단은 제10차 국제질병분류(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10, ICD-10)를 활용하였다.

**Table 2. The list of drugs used in the analysis**

<b>Generic name</b>	<b>ATC Code</b>	<b>Dosage strength</b>	<b>Approved date in Korea</b>	<b>Reimbursement approved date</b>
Empagliflozin	A10BK03	Empagliflozin 10 mg	Aug 12, 2014	May 01, 2016
		Empagliflozin 25 mg		
		Empagliflozin 5 mg/Metformin 500 mg		
		Empagliflozin 5 mg/Metformin 850 mg		
		Empagliflozin 5 mg/Metformin 1000 mg		
		Empagliflozin 12.5 mg/Metformin 500 mg		
		Empagliflozin 12.5 mg/Metformin 850 mg		
		Empagliflozin 12.5 mg/Metformin 1000 mg		
Sitagliptin	A10BH01	Sitagliptin 25 mg	Sep 21, 2007	Dec 01, 2008
		Sitagliptin 50 mg		
		Sitagliptin 100 mg		
		Sitagliptin 50 mg/Metformin 500 mg		
		Sitagliptin 50 mg/Metformin 850 mg		
		Sitagliptin 50 mg/Metformin 1000 mg		
		Sitagliptin 100 mg/Metformin 1000 mg		

## 2.4 제외 기준

본 연구에서는 시험군 약물인 empagliflozin의 허가사항 내 적응증에 해당하고 금기에 해당하지 않는 환자를 대상으로 분석하고자 하였다. 국내 및 미국 FDA의 허가사항 내 적응증과 금기사항, 국내 의약품안전사용서비스(Drug Utilization Review, DUR) 내 금기를 참고하여 연구 내에서 적용할 제외 기준을 선정하였다(Table 3). 적응증에 기반하여 만 18세 미만의 환자, 약물시작일 이전 6개월 이내 제2형 당뇨병 진단 코드가 확인되지 않는 환자를 제외하였다. 금기에 기반하여 약물시작일 이전에 제1형 당뇨병을 진단받은 환자, 약물시작일 이전에 당뇨병성 케토산증을 진단받은 환자, 기저 추정사구체여과율(eGFR)이  $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  미만인 환자, 약물시작일 이전에 말기신부전을 진단받은 환자 중 신이식을 받지 않은 환자, 투석 중인 환자를 제외하였다. DUR 금기에 기반하여 약물시작일에 임신부를 제외하였다. 후향적 관찰 연구의 정보 비뚤림(information bias)을 최소화하기 위해 실제 신규사용자가 아닌 환자, 6개월 이상의 전자의무기록 확인이 불가능한 환자, 전자의무기록에 접근할 수 없는 환자, 약물시작일 이후 추적관찰이 불가능한 환자, 약물시작일 이전 6개월 이내의 기록 간 불일치가 확인된 환자, 교란 변수에 포함되는 임상검사의 기저치가 없는 환자를 제외하였다. 또한 연구의 추적관찰 기준인 modified intention-to-treat 분석을 위해서, 약물시작일 이전 6개월 이내에 동일 약물 계열에 해당하는 약물을 사용한 환자와 약물시작일에 SGLT2 억제제와 DPP4 억제제를 함께 처방 받은 환자는 제외하였다(Table 4).

**Table 3. The list of exclusion criteria compared to indication/contraindication of empagliflozin**

Category	Contents in the MFDS Label <sup>†</sup>	Contents in the FDA Label <sup>†</sup>	Exclusion criteria applied in the analysis
Indication	<ul style="list-style-type: none"> <li>As an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in type 2 diabetes mellitus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus</li> <li>To reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular diseases</li> <li>To reduce the risk of cardiovascular death plus hospitalization for heart failure in adults with heart failure and reduced ejection fraction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Under 18 years of age (Not adults)</li> <li>No diagnosis of type 2 diabetes mellitus within 6 months before index date</li> </ul>
Contraindication/ Limitations of use	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypersensitivity to empagliflozin or any of the excipients in the drug</li> <li>Patients with type 1 diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis</li> <li>Patients with eGFR less than 20</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypersensitivity to empagliflozin or any of the excipients in the drug</li> <li>Patients on dialysis</li> <li>Not recommended in patients with type 1 diabetes mellitus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosis of type 1 diabetes mellitus before index date</li> <li>Diagnosis of diabetic ketoacidosis before index date</li> <li>Baseline eGFR less than 30</li> </ul>

	mL/min/1.73m <sup>2</sup>		mL/min/1.73m <sup>2</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with end stage renal disease or on dialysis</li> <li>• Patient with any of the following: galactose intolerance, Lapp lactase deficiency, glucose-galactose malabsorption</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Not recommended for use to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus with an eGFR less than 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosis of end stage renal disease before index date excluding concomitant diagnosis of kidney transplant status</li> </ul>
Contraindication in DUR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregnancy contraindication due to unestablished safety</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Women with diagnosis related to pregnancy at index date</li> </ul>

†The contents were collected from Jardiance® MFDS Label as revised on November 23, 2021.

‡The contents were collected from Jardiance® FDA Label as revised on August 18, 2021.

Abbreviations: MFDS = Ministry of Food and Drug Safety, FDA = Food and Drug Administration, eGFR = estimated glomerular filtration rate, DUR = Drug Utilization Review

**Table 4. The lists of marketed drugs of SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors in Korea used for modified intention-to-treat method**

<b>Drug class</b>	<b>Generic name</b>	<b>ATC code</b>
Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i)	Dapagliflozin	A10BK01
	Empagliflozin	A10BK03
	Ertugliflozin	A10BK04
	Ipragliflozin	A10BK05
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP4i)	Alogliptin	A10BH04
	Anagliptin	A10BH
	Evogliptin	A10BH07
	Gemigliptin	A10BH06
	Linagliptin	A10BH05
	Saxagliptin	A10BH03
	Sitagliptin	A10BH01
	Teneligliptin	A10BH08
Vildagliptin	A10BH02	

Abbreviations: ATC = anatomical therapeutic chemical

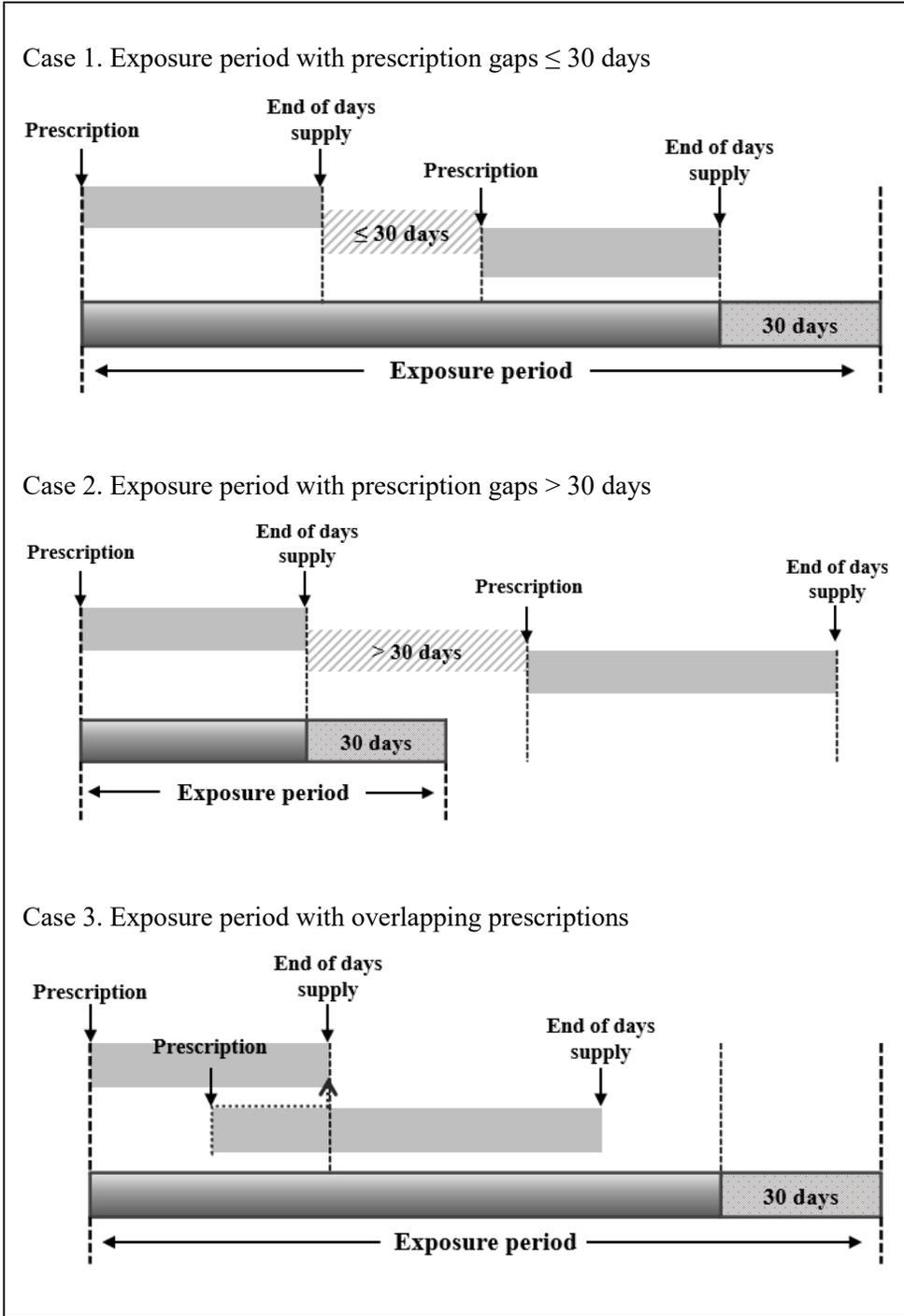
## 제 3 절 연구 자료 수집

### 3.1 연구 자료

본 연구는 서울대학교병원 전자의무기록과 의료데이터저장소 (Clinical Data Warehouse, CDW)인 SUPREME을 사용하였다.

### 3.2 약물 노출 기간(Exposure period)

본 연구에서 약물 노출 기간은 empagliflozin 또는 sitagliptin의 첫 처방일부터 처방 일수에 30일을 더한 날짜로 정의하였다. 이전 약물 처방의 종료일과 다음 약물 처방의 처방일 사이의 간격이 30일 미만인 경우, 해당 약물의 연속 노출로 평가하였다. 처방이 중복되는 경우, 이전 처방에 이어서 복용하는 것으로 평가하였으며, 별도로 ‘약물 변경’ 이 명시된 진료기록이 확인된 경우를 예외로 하였다(Figure 2).



**Figure 2. Definitions of exposure period of the study drug**

### 3.3 추적관찰 기간

연구 대상 선정 및 제외 기준에 부합하여 최종적으로 선별된 환자들은 약물시작일로부터 추적관찰 종료일 또는 연구 중단일 중 먼저 발생한 날까지 관찰되었다. 추적관찰 종료일은 target trial의 1년에 실제 임상 현장에서 환자 방문일의 변동 가능성에 대하여 1개월을 추가적으로 고려하여, 최종적으로 약물시작일로부터 최대 13개월로 정의하였다. 연구 중단일은 modified intention-to-treat 분석 방법에 따라 SGLT2 억제제 및 DPP4 억제제 병용 시작일, 다른 당뇨 치료 약제로의 변경일, 사망일 및 요양급여회송서 작성일, 추적 관찰 중단일, 각 성과지표에 대하여 첫 번째 발생일로 정의하였다.

### 3.3 일차 성과지표(Primary outcomes)

본 연구의 일차 성과지표는 composite kidney outcomes이다. Composite kidney outcomes는 급성신손상, 알부민뇨 및 단백뇨, 말기신부전, 추정사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)의 기저치 대비 30% 이상 감소의 발생을 포함하여 정의하였다. 일차 성과지표의 발생일은 일차 성과지표에 포함된 각 성과지표 중 약물시작일 이후 가장 먼저 전자의무기록에서 확인된 날짜로 정의하였으며, 약물시작일 이전 6개월 내에 해당 성과지표가 확인된 경우는 이전 발생의 연장으로 간주하여 새로운 발생으로 탐지하지 않았다. 각 성과지표는 진단코드, 진료기록, 임상검사를 포함한 조작적 정의를 사용하였다(Table 5).

Composite end points는 유사한 중요성과 유사한 빈도, 유사한 효과를 보이는 지표로 구성하여 정의해야 한다[35]. 따라서 본 연구의 일차 성과지표는 만성콩팥병의 진행을 평가하는 임상시험에서 널리 사용되는 composite end points를 기반으로 본 연구의 관찰 대상자 및 관찰 기간을 고려하여 정의하였다. 일반적으로 신장에 대한 composite end points는 사망, 말기신부전 또는 혈청 크레아티닌 2배 증가로 정의하여 사용되고 있으며, 혈청 크레아티닌 2배에 대응하는 eGFR 감소량을 고려하여 eGFR 50% 감소로 대체하여 정의하기도 한다[35]. 말기신부전과 대리 변수(surrogate end point)로 사용되는 혈청 크레아티닌 2배 증가 모두 발생에 수 년이 필요하다고 알려져 있어, 본 연구의 추적관찰 기간인 13개월 내 유의한 발생의 차이를 확인하기 어렵다. 따라서 본 연구에서는 eGFR 감소량에 대하여 30%, 40%, 50% 기준에서 모두 말기신부전과 유사한 연관성을 확인했다는 점에 근거하여[35,36], composite kidney outcomes의 정의에 말기신부전과 함께 기저치 대비 eGFR 30% 이상 감소를 포함하였다. 당뇨병콩팥병증의 지표이며 만성콩팥병의 진행에 대한 위험인자인 알부민뇨 및 단백뇨는 말기신부전에 비해 초기에 발생한다는 점을 고려하여[8], composite kidney outcomes로 포함하여 정의하였다. 급성신손상은 다른 성과지표에 비하여 장기적인 신장질환과의 연관성은 상대적으로 낮지만 약물 사용 이후 초기에 발생할 가능성이 높아 급성 신장 영향을 평가하기 위한 실사용데이터 연구에서 복합 성과지표로 포함되어 연구된 바가 있으며[20], 기존 연구에서 신보호효과가 처음 제시된 근거이므로[5] composite kidney outcomes로 포함하여 최종적으로 일차 성과지표를 정의하였다.

**Table 5. Definitions of primary outcomes and included outcomes in the study**

<b>Outcomes</b>	<b>Definitions</b>
Composite kidney outcomes	Any one of the following outcomes: 1) Acute kidney injury 2) Albuminuria/Proteinuria 3) End stage kidney disease 4) Estimated glomerular filtration rate declines of by $\geq 30\%$ from baseline
Acute kidney injury (AKI)	Any one of the following criteria: 1) Diagnostic codes: Identified new diagnosis of ICD-10 code N17 2) Clinical notes: Identified newly recorded terms indicating acute kidney injury after the index date 3) Laboratory parameters: Increase in serum creatinine of by $\geq 0.3$ mg/dL within 48 hours; or increase in serum creatinine to $\geq 1.5$ times baseline; or urine volume $< 0.5$ mL/kg/h for 6 hours
Albuminuria/Proteinuria	Any one of the following criteria: 1) Diagnostic codes: Identified new diagnosis of ICD-10 codes R80, E11.2, E12.2, E13.2, E14.2, N08.3 2) Clinical notes: Identified newly recorded terms indicating albuminuria or proteinuria 3) Laboratory parameters for proteinuria: Identified new-onset proteinuria (defined as urine protein-to-creatinine ratio (PCR) $\geq 50$ mg/g or protein excretion rate (PER) $\geq 150$ mg/24hr)

4) Laboratory parameters for albuminuria: Identified new-onset albuminuria (defined as urine albumin-to-creatinine ratio (ACR)  $\geq 30$  mg/g or albumin excretion rate (AER)  $\geq 30$  mg/24hr or urine albumin dipstick of  $\geq$  trace)

End stage kidney  
disease  
(ESKD)

Any one of the following criteria:

- 1) Diagnostic codes: Identified new diagnosis of ICD-10 codes N18.5, Y84.1
- 2) Clinical notes: Identified newly recorded terms indicating end stage kidney disease, dialysis for 30 days or more, or kidney transplantation
- 3) Laboratory parameters: an estimated glomerular filtration rate  $< 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> for 3 months or more (confirmed by a subsequent measurement)

Estimated glomerular  
filtration rate declines  
of by  $\geq 30\%$  from  
baseline

Laboratory parameters: a decline in estimated glomerular filtration rate  $\geq 30\%$  from baseline

---

### 3.4 이차 성과지표(Secondary outcomes)

이차 성과지표(secondary outcomes)는 일차 성과지표에 포함된 급성신손상, 알부민뇨 및 단백뇨, 말기신부전, eGFR의 기저치 대비 30% 이상 감소 각각에서의 발생을 분석하였다. 이를 통해 일차 성과지표에 포함되는 각 성과지표의 발생이 일차 성과지표에 동등한 영향을 보이는지 분석하고자 하였다. 또한 신장과 관련된 효과로 체중감소, 배뇨 증가, 항고혈압제 감량과 신기능과 관련된 임상검사의 기저치 대비 변화율을 분석하였다. 임상검사를 제외한 모든 성과지표는 진단코드, 진료기록, 임상검사, 처방 약물을 포함하는 조작적 정의를 사용하였다(Table 6). 성과지표의 발생일은 약물시작일 이후 전자의무기록에서 처음 확인된 날짜로 정의하였으며, 약물시작일 이전 6개월 내에 해당 성과지표가 확인된 경우는 이전 발생의 연장으로 간주하여 새로운 발생으로 탐지하지 않았다.

신기능과 관련된 임상검사로는 추정사구체여과율(eGFR), 혈압에 대하여 수축기혈압(systolic blood pressure, SBP), 이완기혈압(diastolic blood pressure, DBP), 체액량에 대하여 헤마토크릿(hematocrit, Hct), 전해질에 대하여 혈청 나트륨(sodium, Na), 혈청 칼륨(potassium, K), 혈청 염소(chloride, Cl), 혈청 칼슘(calcium, Ca), 혈청 인(phosphorus, P), 혈청 요산(uric acid)을 포함하였다.

**Table 6. Definitions of secondary categorical outcomes in the study**

<b>Outcomes</b>	<b>Definitions</b>
Acute kidney injury (AKI)	Any one of the following criteria: 1) Diagnostic codes: Identified new diagnosis of ICD-10 code N17 2) Clinical notes: Identified newly recorded terms indicating acute kidney injury after the index date 3) Laboratory parameters: Increase in serum creatinine of by $\geq 0.3$ mg/dL within 48 hours; or increase in serum creatinine to $\geq 1.5$ times baseline; or urine volume $< 0.5$ mL/kg/h for 6 hours
Albuminuria/Proteinuria	Any one of the following criteria: 1) Diagnostic codes: Identified new diagnosis of ICD-10 codes R80, E11.2, E12.2, E13.2, E14.2, N08.3 2) Clinical notes: Identified newly recorded terms indicating albuminuria or proteinuria 3) Laboratory parameters for proteinuria: Identified new-onset proteinuria (defined as urine protein-to-creatinine ratio (PCR) $\geq 50$ mg/g or protein excretion rate (PER) $\geq 150$ mg/24hr) 4) Laboratory parameters for albuminuria: Identified new-onset albuminuria (defined as urine albumin-to-creatinine ratio (ACR) $\geq 30$ mg/g or albumin excretion rate (AER) $\geq 30$ mg/24hr or urine albumin dipstick of $\geq$ trace)
End stage kidney disease (ESKD)	Any one of the following criteria: 1) Diagnostic codes: Identified new diagnosis of ICD-10 codes N18.5, Y84.1 2) Clinical notes: Identified newly recorded terms indicating end stage kidney disease, dialysis for 30 days or more, or kidney transplantation 3) Laboratory parameters: an estimated glomerular filtration rate $< 15$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> for 3 months or more

(confirmed by a subsequent measurement)	
Estimated glomerular filtration rate declines of by $\geq 30\%$ from baseline	Laboratory parameters: a decline in estimated glomerular filtration rate $\geq 30\%$ from baseline
Weight loss	Any one of the following criteria: 1) Clinical notes: Identified newly recorded terms indicating weight loss or newly recorded weight loss of $> 3\%$ of the baseline body weight 2) Laboratory parameters: A loss of $> 5\%$ of the body weight over a period of 6-12 months
Increased urination	Any one of the following criteria: 1) Diagnostic codes: Identified new diagnosis of ICD-10 code R35 2) Clinical notes: Identified newly recorded terms indication frequent urination, polyuria, nocturia
Reduction of antihypertensive medications	Medications: Reduction of any antihypertensive medications based on total daily dose, potency, and the number of active ingredients

### 3.5 교란 변수(Confounding variables)

본 연구에서 환자의 성별, 연령을 교란 변수에 포함하였다. 환자의 연령은 약물시작일에서의 만 나이로 수집하였다. 교란 변수에 당뇨 중증도의 지표로 당뇨 합병증을 사용하였으며, 당뇨병망막병증(diabetic retinopathy), 당뇨병신경병증(diabetic neuropathy), 당뇨병콩팥병증(diabetic nephropathy), 말초혈관질환(peripheral vascular disease), 3-5단계의 만성콩팥병(chronic kidney disease), 절단(amputations)을 포함하였다. 모든 당뇨 합병증은 진단코드, 진료기록을 포함한 조작적 정의를 사용하였으며, 약물시작일 이전 1년 이내의 기록을 검토하여 발생 또는 미발생으로 구분하여 수집하였다. 병용되는 혈당강하제를 metformin, sulfonylurea계 약물, thiazolidinedione계 약물, meglitinide계 약물, alpha-glucosidase 억제제, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 수용체작용제, 인슐린으로 구분하여 교란 변수에 포함하였다. 관련 병용 약물은 당뇨병 환자의 주요 위험인자 질환인 고혈압, 이상지질혈증에 대한 약물이며 신기능과 관련된 약물로, angiotensin-converting enzyme (ACE) 억제제 및 angiotensin receptor blockers (ARBs), 칼슘채널차단제(Calcium-channel blockers, CCBs), 이노제, 스타틴을 포함하였다(Table 7). Empagliflozin 및 sitagliptin의 주요 처방 대상이 외래 환자인 점을 고려하여, 신기능과 관련되어 있지만 기록의 누락이 많아 정보 비뚤림 위험이 큰 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 교란 변수에서 제외하였다. 모든 병용 약물은 해당 약물군에 포함할 약물을 사전에 정의한 후 수집하였으며, 약물시작일에 사용하고 있는 약물을 기준으로 평가하였다.

교란 변수에는 혈당 조절 및 신기능과 관련된 임상검사의 기저치를

포함하였다. 해당하는 임상검사는 당화혈색소(hemoglobin A1c, HbA1c), 추정사구체여과율(eGFR), 혈청 나트륨(Na), 혈청 칼륨(K), 혈청 염소(Cl), 혈청 칼슘(Ca), 혈청 인(P), 혈청 요산(Uric acid), 헤마토크릿(Hct), 헤모글로빈(hemoglobin, Hb), 혈소판(platelet, Plt), 백혈구(white blood cell, WBC), 적혈구(red blood cell, RBC), 수축기혈압(SBP), 이완기혈압(DBP), 박동수(pulse rate, PR)이다. 기저치는 약물시작일을 포함하여 가장 가까운 날짜의 검사 결과로 정의하였다.

**Table 7. Definitions of categorical confounding variables**

Category	Variables	Definitions
Diabetic severity	Diabetic retinopathy	Any one of the following criteria during screening period: 1) Diagnostic codes: Diagnosis of ICD-10 codes E11.3, E12.3, E13.3, E14.3, H36.0 2) Clinical notes: Recorded terms indicating diabetic retinopathy
	Diabetic neuropathy	Any one of the following criteria during screening period: 1) Diagnostic codes: Diagnosis of ICD-10 codes E11.4, E12.4, E13.4, E14.4, G59.0, G63.2 2) Clinical notes: Recorded terms indicating diabetic neuropathy
	Diabetic nephropathy	Any one of the following criteria during screening period: 1) Diagnostic codes: Diagnosis of ICD-10 codes E11.2, E12.2, E13.2, E14.2, N08.3 2) Clinical notes: Recorded terms indicating diabetic nephropathy
	Peripheral vascular disease	Any one of the following criteria during screening period: 1) Diagnostic codes: Diagnosis of ICD-10 codes E11.5, E11.72, E11.73, E11.74, E11.75, I70.2, I73, I74, L03.01, L03.02, L03.11, L98.4, R02 2) Clinical notes: Recorded terms indicating diabetic foot or other peripheral vascular disease with diabetes mellitus as underlying disease or an obvious diabetic cause
	Chronic kidney disease stages 3-5	Any one of the following criteria during screening period: 1) Diagnostic codes: Diagnosis of ICD-10 codes N18.3, N18.4, N18.5, N18.9, T86.1, Z49, Z91.15, Z94.0, Z99.2

		2) Clinical notes: Recorded terms indicating chronic kidney disease with stages 3-5 or end stage kidney disease
	Amputations	Clinical notes: Recorded terms indicating amputation of all or any parts of a limb with an obvious diabetic cause
	Metformin	All of the medications including metformin at the index date
	Sulfonylureas	All of the medication including following drug substances at the index date: gliclazide, glimepiride, glipizide, glibenclamide
	Thiazolidinediones	All of the medications including following drug substances at the index date: pioglitazone, lobeglitazone
Antidiabetic comedications	Meglitinides	All of the medications including following drug substances at the index date: repaglinide, mitiglinide, nateglinide
	Alpha-glucosidase inhibitors	All of the medications including following drug substances at the index date: acarbose, voglibose
	GLP-1 receptor agonists	All of the medications including following drug substances at the index date: lixisenatide, liraglutide, dulaglutide, exenatide, albiglutide
	Insulins	All of the medications including following drug substances at the index date: insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisine, regular insulin, human NPH, insulin detemir, insulin glargine, insulin degludec
Concomitant	Angiotensin-	All of the medications including following drug substances at the index date:

medications	converting enzyme inhibitors/ Angiotensin II receptor blockers	1) Angiotensin-converting enzyme inhibitors: captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril, quinapril, benazepril, cilazapril, fosinopril, moexipril, temocapril, zofenopril, imidapril 2) Angiotensin II receptor blockers: losartan, eprosartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, olmesartan, azilsartan, fimasartan
	Calcium-channel blockers	All of the medications including following drug substances at the index date: amlodipine, s-amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, lacidipine, nilvadipine, manidipine, barnidipine, lercanidipine, cilnidipine, benidipine, efonidipine, verapamil, diltiazem
	Diuretics	All of the medications including following drug substances at the index date: chlorthalidone, metolazone, xipamide, indapamide, cicletanin, furosemide, torasemide, spironolactone, eplerenone, amiloride, trichlormethiazide, hydrochlorothiazide
	Statins	All of the medications including following drug substances at the index date: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin

Abbreviations: GLP-1 = glucagon-like peptide-1

## 제 4 절 통계 분석

연구 대상 약물과 신기능 간의 연관성을 파악하기 위해 교란 변수를 이용하여 empagliflozin 신규사용자와 sitagliptin 신규사용자에 대한 성향점수(propensity score)를 추정하였다. 다변량 로지스틱 회귀모형(multivariate logistic regression model)을 사용하여 성향점수를 계산하였다. 연령과 임상검사 기저치는 연속형 변수로, 성별, 당뇨 중증도 및 병용 약물은 범주형 변수로 평가하였다. 모든 교란 변수는 각각의 매칭 변수로 반영하였으며, 계산된 성향점수를 기반으로 1:1 성향점수 매칭을 수행하였다. 모든 교란 변수에 대하여 매칭 후 표준화 차이(standardized difference)가 0.1 미만인 코호트를 분석 대상 코호트로 구축하였다.

연관성 분석에서 범주형 지표는 Cox 비례위험 모델(Cox proportional hazard model)을 사용하였다. Cox 비례위험 모델 분석 결과는 위험비(hazard ratio, HR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)로 제시하였다.

연속형 지표는 선형혼합모형(linear mixed model)을 사용하였으며, 기저 수치 대비 변화율을 로그 변환하여 분석하였다. 임상검사의 결과는 동일한 개체 내에서 시간에 따라 반복 측정되는 경시적 자료(longitudinal data)로, 실제 임상 환경에서 임상검사 결과는 환자별로 다양한 측정 간격 및 측정 횟수를 보인다. 따라서 동일한 개체 내에서 반복 측정된 자료 간의 상관성을 고려할 수 있고, 모든 환자가 동일한 측정 간격과 측정 횟수를 가지고 있지 않더라도 각각의 결과를 그대로 사용하여 변수의 영향을 평가할 수 있는 선형혼합모형을 임상검사의 분석 방법으로 선정하였다. 선형혼합모형에서 고정

효과(fixed effect)로써 약물(drug)과 약물복용기간(duration of drug use) 두 개의 주효과에 대해 평가하였고, 약물과 약물복용기간 간의 교호작용(drug\*duration of drug use)의 고정 효과도 추가적으로 평가하였다. 동일 개체에서 반복 측정된 자료의 상관성은 임의 효과(random effect)로 고려하였다. 임상검사의 기저치 대비 변화율을  $y$ , 약물을  $x_1$ , 약물복용기간을  $x_2$ , 약물과 약물복용기간 간의 교호작용을  $x_1*x_2$ 로 표현하면, 선형혼합모형을 통해 분석하고자 하는 식은 Figure 3과 같다.

$$y = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_1 * x_2 + \varepsilon$$

**Figure 3. Formula of linear mixed model**

신기능에 대한 약물의 영향이 가역적인 경우 약물 복용 중단 이후의 자료가 연구 결과에 영향을 미칠 수 있다는 점을 고려하여, 민감도 분석은 추적관찰 기준을 as-treated 방법으로 변경하여 수행하였다. As-treated 방법은 추적관찰 기간을 연속된 약물 복용 기간으로 정의하는 방법으로, 본 연구에서 약물 복용 기간은 연속된 약물 노출 기간으로 정의하였다.

모든 통계 분석은 SAS 9.4(SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA)를 사용하였다. 모든 통계 분석은  $p$ -value가 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있다고 평가하였다.

## 제 3 장 연구 결과

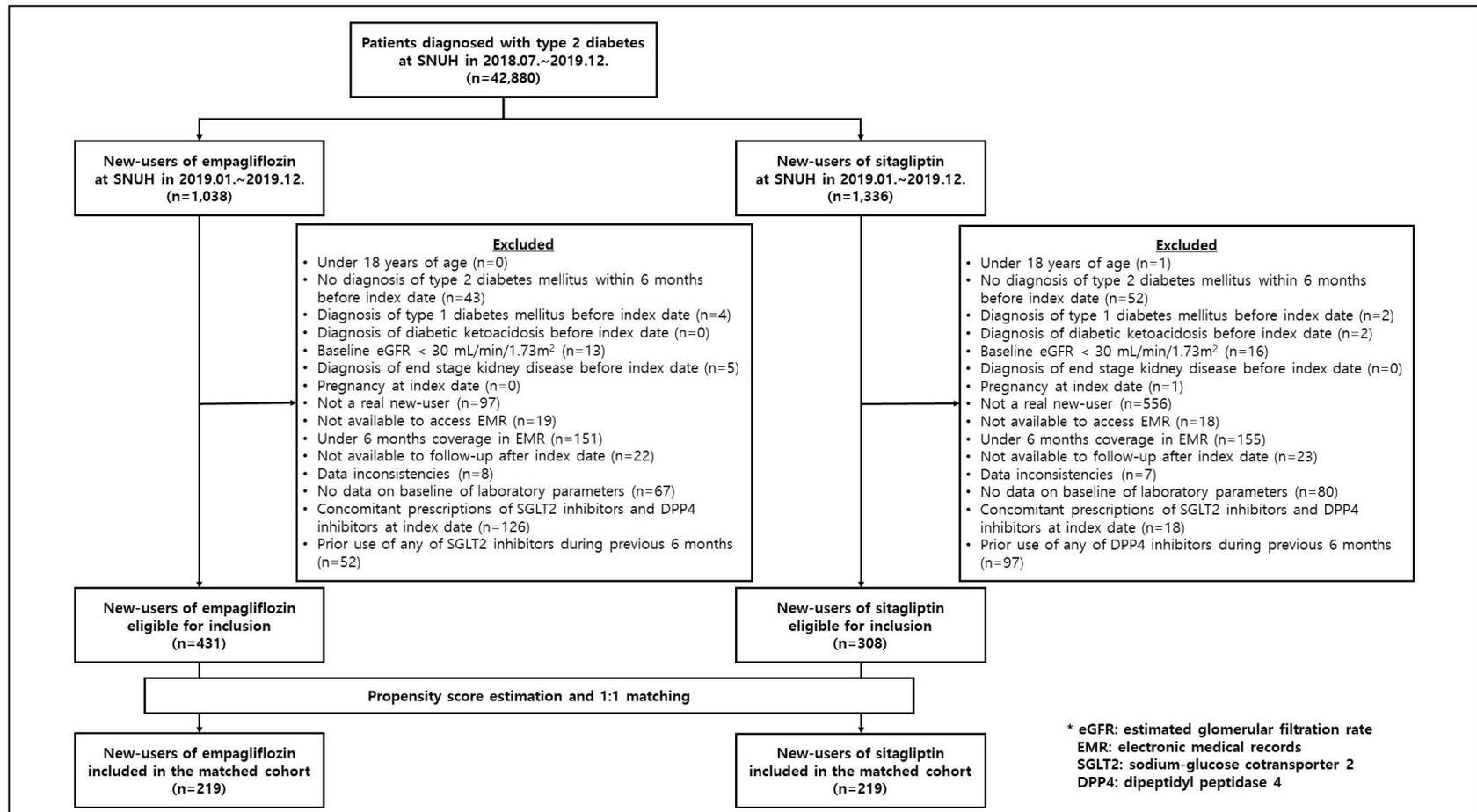
### 제 1 절 연구 대상자 선정 및 환자 특성

2018년 7월부터 2019년 12월까지 서울대학교병원에서 제2형 당뇨병으로 진단받은 환자 42,880명 중, 2019년 1월부터 2019년 12월 내에 empagliflozin 신규사용자로 파악된 환자는 1,038명, sitagliptin 신규사용자로 파악된 환자는 1,336명이었다.

Empagliflozin 신규사용자 중 약물시작일 이전 6개월 이내 제2형 당뇨병 진단코드가 확인되지 않는 환자 43명, 약물시작일 이전에 제1형 당뇨병을 진단받은 환자 4명, 기저 eGFR이  $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  미만인 환자 13명, 약물시작일 이전에 말기신부전을 진단받은 환자 5명, 실제 신규사용자가 아닌 환자 97명, 전자의무기록에 접근할 수 없는 환자 19명, 6개월 이상의 전자의무기록 확인이 불가능한 환자 151명, 약물시작일 이후 추적관찰이 불가능한 환자 22명, 기록 간 불일치가 확인된 환자 8명, 교란 변수에 포함되는 임상검사 기저치가 없는 환자 67명, 약물시작일에 SGLT2 억제제와 DPP4 억제제를 함께 처방 받은 환자 126명, 약물시작일 이전 6개월 이내에 SGLT2 억제제를 사용한 환자 52명이 제외되었다. 최종적으로 매칭 대상 empagliflozin 신규사용자 431명을 확보하였다. Sitagliptin 신규사용자 중 만 18세 미만의 환자 1명, 약물시작일 이전 6개월 이내 제2형 당뇨병 진단코드가 확인되지 않는 환자 52명, 약물시작일 이전에 제1형 당뇨병을 진단받은 환자 2명, 약물시작일 이전에 당뇨병성 케토산증을 진단받은 환자 2명, 기저 eGFR이  $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  미만인 환자

16명, 약물시작일에 임신부인 환자 1명, 실제 신규사용자가 아닌 환자 556명, 전자의무기록에 접근할 수 없는 환자 18명, 6개월 이상의 전자의무기록 확인이 불가능한 환자 155명, 약물시작일 이후 추적관찰이 불가능한 환자 23명, 기록 간 불일치가 확인된 환자 7명, 교란 변수에 포함되는 임상검사 기저치가 없는 환자 80명, 약물시작일에 SGLT2 억제제와 DPP4 억제제를 함께 처방 받은 환자 18명, 약물시작일 이전 6개월 이내에 DPP4 억제제를 사용한 환자 97명이 제외되었다. 최종적으로 매칭 대상 sitagliptin 신규사용자 308명을 확보하였다. 두 군을 1:1 성향점수 매칭한 결과, 각 군 219명의 분석 대상 코호트를 구축하였다(Figure 4).

성향점수 매칭을 적용하기 전과 후의 empagliflozin 또는 sitagliptin 신규사용자의 특성은 Table 8과 같다. 매칭 전에는 empagliflozin 신규사용자가 sitagliptin 신규사용자에 비해 나이가 더 적었으며, 남성 환자의 비율이 더 높았다. Empagliflozin 신규사용자에서 당뇨병콩팥병증 환자의 비율이 10.2%로 더 높았으며, ACE 억제제 및 ARB, 칼슘채널차단제, 이뇨제, 스타틴 사용 비율 또한 sitagliptin 신규사용자에 비해 높았다. Empagliflozin과 sitagliptin 신규사용자를 1:1 성향점수 매칭한 후 환자의 기저 특성과 교란 변수는 모두 유사하게 나타났다(standardized difference < 0.1).



**Figure 4. Flow chart of the selection process in the study**

**Table 8. Baseline characteristics before and after propensity score matching**

Variables	Before matching			After matching		
	Empagliflozin (n=431)	Sitagliptin (n=308)	Std.diff	Empagliflozin (n=219)	Sitagliptin (n=219)	Std.diff
<b>Demographic characteristics</b>						
Age (yrs) <sup>†</sup>	63.1 ± 12.1	64.8 ± 12.8	-0.13	63.8 ± 11.6	64.3 ± 13.1	-0.045
Male sex, no. (%)	278 (64.5)	165 (53.6)	0.22	121 (55.3)	119 (54.3)	0.018
<b>Diabetes Severity, no. (%)</b>						
Diabetic retinopathy	80 (18.6)	50 (16.2)	0.06	34 (15.5)	39 (17.8)	-0.061
Diabetic neuropathy	28 (6.5)	27 (8.8)	-0.09	18 (8.2)	18 (8.2)	0.000
Diabetic nephropathy	44 (10.2)	26 (8.4)	0.06	21 (9.6)	22 (10.1)	-0.015
Peripheral vascular disease	8 (1.9)	6 (2.0)	-0.01	3 (1.4)	4 (1.8)	-0.036
Chronic kidney disease stages 3-5	10 (2.3)	2 (0.7)	0.14	3 (1.4)	2 (0.9)	0.043
Amputations	2 (0.5)	0	0.10	0	0	0
<b>Antidiabetic comedications, no. (%)</b>						
Metformin	387 (89.8)	282 (91.6)	-0.06	196 (89.5)	196 (89.5)	0.000
Sulfonylureas	159 (36.9)	76 (24.7)	0.27	67 (30.6)	64 (29.2)	0.030
Thiazolidinediones	9 (2.1)	6 (2.0)	0.01	6 (2.7)	6 (2.7)	0.000
Meglitinides	0	0	0	0	0	0

Variables	Before matching			After matching		
	Empagliflozin	Sitagliptin	Std.diff	Empagliflozin	Sitagliptin	Std.diff
	(n=431)	(n=308)		(n=219)	(n=219)	
$\alpha$ -glucosidase inhibitors	0	1 (0.3)	-0.08	0	0	0
GLP-1 receptor agonists	4 (0.9)	1 (0.3)	0.08	1 (0.5)	1 (0.5)	0.000
Insulins	61 (14.2)	34 (11.0)	0.09	23 (10.5)	26 (11.9)	-0.044
<b>Concomitant medications, no. (%)</b>						
Angiotensin-converting enzyme inhibitors/Angiotensin receptor blockers	232 (53.8)	111 (36.0)	0.36	92 (42.0)	91 (41.6)	0.009
Calcium-channel blockers	191 (44.3)	76 (24.7)	0.42	66 (30.1)	69 (31.5)	-0.030
Diuretics	85 (19.7)	37 (12.0)	0.21	29 (13.2)	33 (15.1)	-0.052
Statins	336 (78.0)	200 (64.9)	0.29	154 (70.3)	161 (73.5)	-0.071
<b>Baseline of clinical laboratory parameters<sup>†</sup></b>						
HbA1c (%)	7.7 $\pm$ 1.2	8.0 $\pm$ 1.6	-0.21	7.8 $\pm$ 1.3	7.7 $\pm$ 1.3	0.036
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	79.7 $\pm$ 18.3	80.3 $\pm$ 19.0	-0.03	80.2 $\pm$ 18.6	80.1 $\pm$ 19.6	0.004
Sodium (mmol/L)	140.2 $\pm$ 2.2	139.9 $\pm$ 2.5	0.12	140.1 $\pm$ 2.3	140.1 $\pm$ 2.4	0.023
Potassium (mmol/L)	4.5 $\pm$ 0.4	4.4 $\pm$ 0.4	0.19	4.4 $\pm$ 0.4	4.4 $\pm$ 0.4	0.018
Chloride (mmol/L)	103.2 $\pm$ 2.8	103.1 $\pm$ 3.0	0.05	103.3 $\pm$ 2.8	103.2 $\pm$ 3.0	0.055
Calcium (mg/dL)	9.4 $\pm$ 0.4	9.3 $\pm$ 0.4	0.13	9.3 $\pm$ 0.4	9.3 $\pm$ 0.4	0.045

Variables	Before matching			After matching		
	Empagliflozin	Sitagliptin	Std.diff	Empagliflozin	Sitagliptin	Std.diff
	(n=431)	(n=308)		(n=219)	(n=219)	
Phosphorus (mg/dL)	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.5	-0.08	3.4 ± 0.6	3.4 ± 0.5	-0.005
Uric acid (mg/dL)	5.1 ± 1.4	4.7 ± 1.4	0.30	4.9 ± 1.3	4.9 ± 1.4	0.024
Hemoglobin (g/dL)	13.9 ± 1.6	13.5 ± 1.8	0.26	13.7 ± 1.6	13.7 ± 1.5	-0.039
Hematocrit (%)	41.7 ± 4.4	40.4 ± 4.8	0.26	40.9 ± 4.3	41.1 ± 4.1	-0.058
Platelet (x10 <sup>3</sup> /μL)	236.4 ± 62.6	239.1 ± 75.3	-0.04	237.6 ± 64.9	236.9 ± 73.3	0.011
White blood cell (x10 <sup>3</sup> /μL)	7.3 ± 1.9	6.8 ± 2.3	0.24	6.9 ± 1.6	6.9 ± 2.2	0.020
Red blood cell (x10 <sup>6</sup> /μL)	4.6 ± 0.6	4.5 ± 0.6	0.25	4.5 ± 0.5	4.5 ± 0.5	-0.009
Systolic blood pressure (mmHg)	134.0 ± 16.5	131.3 ± 17.3	0.16	132.4 ± 16.8	132.2 ± 16.8	0.012
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.5 ± 11.4	76.8 ± 12.4	0.06	77.0 ± 11.3	77.2 ± 12.0	-0.020
Pulse rate (beats/min)	81.0 ± 12.7	80.9 ± 14.1	0.01	80.8 ± 13.1	80.5 ± 13.4	0.028

Abbreviations: GLP-1 = glucagon-like peptide-1, Std.diff = standardized difference

†Data are presented as mean ± standard deviation.

## 제 2 절 신기능 영향 평가

관찰 기간 동안 composite kidney outcomes의 발생률은 empagliflozin 신규사용자에서 15.5%(34건)로 sitagliptin 신규사용자에서의 19.6%(43건)보다 낮았으며, 통계학적으로 유의미하지는 않았으나 empagliflozin 신규사용자에서 발생 위험이 감소하였다(HR, 0.78; 95% CI, 0.50-1.22). Composite kidney outcomes에 포함된 각각의 신장 성과지표의 발생률을 비교했을 때, 급성신손상은 empagliflozin 신규사용자에서 0.9%(2건)로 sitagliptin 신규사용자의 3.2%(7건)보다 낮았고, 통계학적으로 유의미하지는 않았으나 empagliflozin 신규사용자에서 발생 위험이 감소하였다(HR, 0.29; 95% CI, 0.06-1.37). 알부민뇨 및 단백뇨는 sitagliptin 신규사용자에서의 15.5%(34건)과 비교하여 empagliflozin 신규사용자에서 12.3%(27건)로 낮았으며, empagliflozin 신규사용자에서 통계학적으로 유의미하지는 않았으나 발생 위험이 감소하였다(HR, 0.78; 95% CI, 0.47-1.30). 기저치 대비 eGFR 30% 이상 감소는 sitagliptin 신규사용자에서 5.0%(11건) 발생한 것과 비교하여 empagliflozin 신규사용자에서 3.2%(7건)로 낮았고, 통계학적으로 유의미하지는 않았으나 발생 위험이 감소하였다(HR, 0.64; 95% CI, 0.25-1.65). 두 약물의 신규사용자에서 모두 말기신부전 사례는 확인되지 않았다. 말기신부전을 제외한 개별 신장 성과지표와 복합 성과지표에서 모두 HR가 감소하였으나 통계학적으로 유의미하지 않았다(Table 9).

신장 관련 기타 효과에서 체중감소는 empagliflozin 신규사용자에서 40.6%(27건)로 sitagliptin 신규사용자에서의 16.9%(37건)와 비교하여

발생 위험이 통계학적으로 유의미하게 증가하였다(HR, 2.95; 95% CI, 2.01-4.33). 배뇨 증가는 sitagliptin 신규사용자에서 1.4%(3건)과 비교하여, empagliflozin 신규사용자에서 5.5%(12건)로 발생 위험이 통계학적으로 유의미하게 증가하였다(HR, 4.05; 95% CI, 1.14-14.34). 항고혈압제 감량은 두 약물의 신규사용자에서 모두 2건 발생하여 통계학적으로 유의미하지 않았다(HR, 0.99; 95% CI, 0.14-7.03) (Table 10).

**Table 9. Association of kidney outcomes in the matched population**

Outcomes	Empagliflozin (n=219)		Sitagliptin (n=219)		Hazard ratio (95% CI)
	Events (%)	Events/1,000 patient years	Events (%)	Events/1,000 patient years	
Composite kidney outcomes (acute kidney injury, albuminuria/proteinuria, end stage kidney disease, eGFR decline $\geq$ 30% from baseline)	34 (15.5)	184.8	43 (19.6)	237.6	0.78 (0.50 – 1.22)
Acute kidney injury	2 (0.9)	10.0	7 (3.2)	35.2	0.29 (0.06 – 1.37)
Albuminuria/Proteinuria	27 (12.3)	142.9	34 (15.5)	183.8	0.78 (0.47 – 1.30)
End stage kidney disease	0	-	0	-	-
eGFR decline $\geq$ 30% from baseline	7 (3.2)	35.5	11 (5.0)	55.8	0.64 (0.25 – 1.65)

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate

**Table 10. Association of outcomes related to kidney in the matched population**

Outcomes	Empagliflozin (n=219)		Sitagliptin (n=219)		Hazard ratio (95% CI)
	Events (%)	Events/1,000 patient years	Events (%)	Events/1,000 patient years	
Weight loss	89 (40.6)	589.4	37 (16.9)	198.9	<b>2.95 (2.01 – 4.33)</b>
Increased urination	12 (5.5)	60.9	3 (1.4)	14.9	<b>4.05 (1.14 – 14.34)</b>
Reduction of antihypertensive medications	2 (0.9)	10.0	2 (0.9)	10.0	0.99 (0.14 – 7.03)

Bold font indicates statistical significance( $p < 0.05$ ).

### 제 3 절 신기능 관련 임상검사의 변화

신장 관련 임상검사의 기저치 대비 변화율에 대한 선형혼합모형 분석 결과, 주효과 중 하나인 약물에 대한 베타추정치( $\beta$  estimate)는 이완기혈압에서 통계학적으로 유의미하였다( $p < 0.05$ ). 다른 임상검사에서 약물에 대한 베타추정치는 통계학적으로 유의미하지 않았다. 또다른 주효과인 약물복용기간에 대한 베타추정치는 eGFR, 이완기혈압, 혈청 나트륨, 혈청 칼륨, 혈청 염소, 혈청 인, 혈청 요산에서 통계학적으로 유의미하였다( $p < 0.05$ ). 두 개의 주효과 간 상호작용 효과를 나타내는 약물과 약물복용기간 간의 교호작용에 대한 베타추정치는 eGFR, 헤마토크릿, 혈청 인, 혈청 요산에서 통계학적으로 유의미하였다( $p < 0.05$ ).

교호작용은 주효과가 유의미하지 않을 때 해석할 수 없다는 점을 고려하여 결과를 확인해야 한다. Empagliflozin 신규사용자에서는 sitagliptin 신규사용자와 비교하여 이완기혈압의 기저치 대비 변화율이 낮았다( $\beta_{\text{drug}}$  estimate,  $-25.81 \times 10^{-3}$ ; 95% CI,  $-50.42 \times 10^{-3}$  -  $-1.21 \times 10^{-3}$ ). 두 약물 신규사용자의 이완기혈압에서 모두 약물복용기간에 따라 기저치 대비 변화율이 감소했으나( $\beta_{\text{duration}}$  estimate,  $-0.12 \times 10^{-3}$ ; 95% CI,  $-0.19 \times 10^{-3}$  -  $-0.04 \times 10^{-3}$ ), 두 약물 간 변화율의 경향에는 통계학적으로 유의미한 차이가 없었다( $\beta_{\text{drug} \times \text{duration}}$  estimate,  $0.06 \times 10^{-3}$ ; 95% CI,  $-0.04 \times 10^{-3}$  -  $0.16 \times 10^{-3}$ ). 두 약물 신규사용자에서 약물복용기간에 따른 기저치 대비 변화율의 증가는 혈청 나트륨( $\beta_{\text{duration}}$  estimate,  $0.02 \times 10^{-3}$ ; 95% CI,  $1.9 \times 10^{-6}$  -  $0.03 \times 10^{-3}$ )과 혈청 염소( $\beta_{\text{duration}}$  estimate,  $0.02 \times 10^{-3}$ ; 95% CI,  $2.6 \times 10^{-6}$  -  $0.04 \times 10^{-3}$ )에서 통계학적으로 유의미하였으나, 두 약물

간 변화율의 경향에는 통계학적으로 유의미한 차이가 없었다. eGFR, 혈청 인, 혈청 요산은 약물복용기간 베타추정치 및 약물과 약물복용기간의 교호작용 베타추정치가 모두 통계학적으로 유의미하였기에, 두 약물 간 약물복용기간에 따른 변화 경향에서 유의미한 차이가 확인되었다. Empagliflozin 신규사용자에서는 기저치 대비 eGFR이 약물복용기간에 따라 유지되었으나 sitagliptin 신규사용자에서는 eGFR이 약물복용기간에 따라 감소하는 것으로 나타났다. 혈청 인은 sitagliptin 신규사용자와 비교하여 empagliflozin 신규사용자에서 약물복용기간에 따라 기저치 대비 변화율이 증가하는 것으로 나타났다. 약물복용기간에 따라 기저치 대비 혈청 요산의 변화율이 sitagliptin 신규사용자에서는 증가하였으나, empagliflozin 신규사용자에서는 감소하였다(Table 11).

**Table 11. Linear mixed model's  $\beta$  estimates for laboratory parameters related to kidney function**

Laboratory parameters <sup>†</sup>	Drug <sup>‡</sup>		Duration of drug use		Drug*Duration of drug use	
	$\beta$ estimate (x10 <sup>-3</sup> )	95% CI (x10 <sup>-3</sup> )	$\beta$ estimate (x10 <sup>-3</sup> )	95% CI (x10 <sup>-3</sup> )	$\beta$ estimate (x10 <sup>-3</sup> )	95% CI (x10 <sup>-3</sup> )
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	8.82	-17.17 – 34.81	<b>-0.11</b>	<b>-0.18 – -0.04</b>	<b>0.13</b>	<b>0.03 – 0.23</b>
Systolic blood pressure (mmHg)	-2.74	-24.03 – 18.55	-0.02	-0.09 – 0.04	-0.04	-0.13 – 0.05
Diastolic blood pressure (mmHg)	<b>-25.81</b>	<b>-50.42 – -1.21</b>	<b>-0.12</b>	<b>-0.19 – -0.04</b>	0.06	-0.04 – 0.16
Hematocrit (%)	-4.58	-25.34 – 16.17	-0.06	-9.86 – 17.97	<b>0.20</b>	<b>0.11 – 0.29</b>
Serum sodium (mmol/L)	-2.17	-5.56 – 1.22	<b>0.22</b>	<b>1.9x10<sup>-3</sup> – 0.03</b>	-5.6x10 <sup>-3</sup>	-0.02 – 0.01
Serum potassium (mmol/L)	0.42	-16.72 – 17.56	<b>-0.10</b>	<b>-0.17 – -0.03</b>	0.05	-0.04 – 0.14
Serum chloride (mmol/L)	-0.72	-5.70 – 4.27	<b>0.02</b>	<b>2.6x10<sup>-3</sup> – 0.04</b>	-0.02	-0.05 – 1.8x10 <sup>-3</sup>
Serum calcium (mg/dL)	6.28	-1.94 – 14.50	0.02	-8.5x10 <sup>-3</sup> – 0.04	-0.02	-0.05 – 0.02
Serum phosphorus (mg/dL)	4.52	-20.61 – 29.65	<b>0.10</b>	<b>0.02 – 0.17</b>	<b>0.12</b>	<b>0.01 – 0.23</b>
Serum uric acid (mg/dL)	10.53	-30.21 – 51.27	<b>0.19</b>	<b>0.09 – 0.30</b>	<b>-0.30</b>	<b>-0.44 – -0.15</b>

Abbreviations: CI = confidence interval

<sup>†</sup>Data were analyzed as log-transformed ratios of the change from baseline.

<sup>‡</sup>The effect was estimated as empagliflozin against sitagliptin.

Bold font indicates statistical significance ( $p < 0.05$ ).

## 제 4 절 민감도 분석

추적관찰 기준을 as-treated 방법에 따라 약물 노출 기간으로 정의하였을 때, 일차 성과지표와 포함되는 말기신부전을 제외한 각 성과지표는 모두 empagliflozin 신규사용자에서 sitagliptin 신규사용자와 비교하여 HR가 감소하였으나 통계학적으로 유의미하지 않았다. 신장 관련 기타 효과로 체중감소 및 배뇨 증가에 대하여 empagliflozin 신규사용자에서 sitagliptin 신규사용자 대비 통계학적으로 유의미한 발생 위험 증가가 나타났고, 이 결과는 modified intention-to-treat 방법과 일치하였다. 항고혈압제 감량은 통계학적으로 유의미하지 않았다(Table 12).

민감도 분석 결과에서 약물에 대한 베타추정치가 통계학적으로 유의미한 임상검사는 없었다. 약물복용기간에 대한 베타추정치는 eGFR, 이완기혈압, 헤마토크릿, 혈청 칼륨, 혈청 인, 혈청 요산에서 통계학적으로 유의미했다( $p < 0.05$ ). 약물과 약물복용기간 간의 교호작용에 대한 베타추정치는 eGFR, 헤마토크릿, 혈청 인, 혈청 요산에서 통계학적으로 유의미했다( $p < 0.05$ ). 따라서 두 약물 신규사용자에서 모두 기저치 대비 변화율의 감소가 이완기혈압( $\beta_{\text{duration estimate, } -0.11 \times 10^{-3}; 95\% \text{ CI, } -0.18 \times 10^{-3} - -0.03 \times 10^{-3}}$ )과 혈청 칼륨( $\beta_{\text{duration estimate, } -0.11 \times 10^{-3}; 95\% \text{ CI, } -0.18 \times 10^{-3} - -0.03 \times 10^{-3}}$ )에서 통계학적으로 유의미하였으나, 두 약물 간 변화율의 경향에는 통계학적으로 유의미한 차이가 없었다. eGFR, 헤마토크릿, 혈청 인, 혈청 요산은 약물복용기간 베타추정치 및 약물과 약물복용기간 간의 교호작용 베타추정치가 모두 통계학적으로 유의미하였기에, 두 약물 간 약물복용기간에 따른 변화 경향에서 유의미한 차이가

확인되었다. Sitagliptin 신규사용자에 비해 empagliflozin 신규사용자에서 약물복용기간에 따른 기저치 대비 eGFR 변화율이 감소되지 않고 유지되는 경향이 확인되었다. 약물복용기간에 따른 기저치 대비 혈청 인의 변화율은 sitagliptin 신규사용자와 비교하여 empagliflozin 신규사용자에서 증가하는 경향으로 나타났다. Empagliflozin 신규사용자에서는 약물복용기간에 따른 혈청 요산의 기저치 대비 변화율이 감소하였으나, sitagliptin 신규사용자에서는 증가하였다. 또한 empagliflozin 신규사용자에서는 약물복용기간에 따른 헤마토크릿의 기저치 대비 변화율이 증가하였으나, sitagliptin에서는 감소하였다(Table 13).

**Table 12. The results of sensitivity analysis on categorical outcomes in the matched population**

Outcomes	Empagliflozin (n=219)		Sitagliptin (n=219)		Hazard ratio (95% CI)
	Events (%)	Events/1,000 patient years	Events (%)	Events/1,000 patient years	
Composite kidney outcomes (acute kidney injury, albuminuria/proteinuria, end stage kidney disease, eGFR decline $\geq$ 30% from baseline)	34 (15.5)	196.5	43 (19.6)	251.5	0.78 (0.50 – 1.23)
Acute kidney injury	2 (0.9)	10.7	7 (3.2)	37.2	0.29 (0.06 – 1.38)
Albuminuria/Proteinuria	26 (11.9)	147.7	32 (14.6)	182.9	0.81 (0.49 – 1.37)
eGFR decline $\geq$ 30% from baseline	7 (3.2)	37.8	11 (5.0)	59.1	0.64 (0.25 – 1.66)
Weight loss	84 (38.4)	583.3	35 (16.0)	198.9	<b>2.92 (1.96 – 4.33)</b>
Increased urination	11 (5.0)	60.9	3 (1.4)	15.9	<b>3.74 (1.04 – 13.39)</b>
Reduction of antihypertensive medications	2 (0.9)	10.7	2 (0.9)	10.6	1.01 (0.14 – 7.14)

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate

Bold font indicates statistical significance( $p < 0.05$ ).

**Table 13. The results of sensitivity analysis on the change in laboratory parameters in the matched population**

Laboratory parameters <sup>†</sup>	Drug <sup>‡</sup>		Duration of drug use		Drug*Duration of drug use	
	$\beta$ estimate (x10 <sup>-3</sup> )	95% CI (x10 <sup>-3</sup> )	$\beta$ estimate (x10 <sup>-3</sup> )	95% CI (x10 <sup>-3</sup> )	$\beta$ estimate (x10 <sup>-3</sup> )	95% CI (x10 <sup>-3</sup> )
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	8.06	-17.78 – 33.91	<b>-0.13</b>	<b>-0.20 – -0.06</b>	<b>0.15</b>	<b>0.04 – 0.25</b>
Systolic blood pressure (mmHg)	0.15	-20.33 – 20.62	-0.02	-0.08 – 0.05	-0.05	-0.14 – 0.04
Diastolic blood pressure (mmHg)	-21.47	-45.00 – 2.06	<b>-0.11</b>	<b>-0.18 – -0.03</b>	0.05	-0.05 – 0.15
Hematocrit (%)	-3.34	-23.70 – 17.03	<b>-0.08</b>	<b>-0.14 – -0.01</b>	<b>0.26</b>	<b>0.17 – 0.36</b>
Serum sodium (mmol/L)	-2.41	-5.79 – 0.96	0.01	-1.6x10 <sup>-3</sup> – 0.03	-1.7x10 <sup>-5</sup>	-0.02 – 0.02
Serum potassium (mmol/L)	0.16	-17.03 – 17.35	<b>-0.11</b>	<b>-0.18 – -0.03</b>	0.08	-0.02 – 0.17
Serum chloride (mmol/L)	-1.00	-5.95 – 3.94	0.02	-3.7x10 <sup>-4</sup> – 0.04	-0.02	-0.05 – 2.6x10 <sup>-3</sup>
Serum calcium (mg/dL)	7.11	-0.96 – 15.17	0.01	-0.01 – 0.04	-5.8x10 <sup>-3</sup>	-0.04 – 0.03
Serum phosphorus (mg/dL)	4.19	-20.77 – 29.14	<b>0.10</b>	<b>0.02 – 0.18</b>	<b>0.16</b>	<b>0.05 – 0.27</b>
Serum uric acid (mg/dL)	12.63	-27.94 – 53.19	<b>0.20</b>	<b>0.09 – 0.31</b>	<b>-0.30</b>	<b>-0.44 – -0.14</b>

Abbreviations: CI = confidence interval

<sup>†</sup>Data were analyzed as log-transformed ratios of the change from baseline.

<sup>‡</sup>The effect was estimated as empagliflozin against sitagliptin.

Bold font indicates statistical significance( $p < 0.05$ ).

## 제 4 장 고 찰

### 제 1 절 Empagliflozin의 신기능 영향 평가

본 연구는 단일기관 전자의무기록을 활용한 target trial emulation 연구 설계로 empagliflozin의 신기능에 대한 영향을 분석하였다. 기저 질환의 유무와 무관하게 연구 기간 내의 전체 empagliflozin 신규사용자를 대상으로 sitagliptin 신규사용자와 비교하여 분석하였다. 신기능에 대한 영향을 확인하기 위해 일차 성과지표인 composite kidney outcomes와 함께 일차 성과지표에 포함된 각 성과지표의 발생 위험 및 기저치 대비 eGFR 변화율을 분석하였다.

본 연구의 분석 결과, empagliflozin 신규사용자에서 sitagliptin 신규사용자에 비하여 composite kidney outcomes의 위험 감소 경향이 확인되었다(HR, 0.78; 95% CI, 0.50-1.22). 이는 단일기관 전자의무기록 내 기저질환 유무와 무관한 전체 empagliflozin 실사용 환자에서의 결과이며, 본 연구에서 분석된 약 90%의 신규사용자는 metformin에 empagliflozin을 추가하여 사용하고 있었다. 본 연구에서 정의된 composite kidney outcomes에 포함된 각각의 성과지표 분석 결과, 급성신손상, 알부민뇨 및 단백뇨, 기저치 대비 30% 이상 eGFR 감소 모두 sitagliptin과 비교하여 empagliflozin 신규사용자에서 위험 감소 경향이 확인되어 composite kidney outcomes와 모두 동일하게 위험 감소 가능성이 제시되었다. 또한 기저치 대비 eGFR 변화율 분석 결과, 약물 간에 통계학적으로 유의미한 약물복용기간에 따른 기저치 대비 eGFR 변화율의 차이가 확인되었다. Sitagliptin 신규사용자에서는 약물복용기간이 지남에 따라 eGFR이 감소되었지만, empagliflozin

신규사용자에서는 eGFR이 유지되었다. 이러한 본 연구의 결과는 기저 질환 유무와 무관한 전체 empagliflozin 신규사용자에서 신보호효과 경향을 일관되게 제시하고 있다.

본 연구에서 도출된 이러한 결과는 심혈관질환을 가진 empagliflozin 사용자 대상 기존 연구들에서 확인된 신보호효과와 경향이 일치한다. 2015년, Zinman 등은 기저 심혈관질환을 가진 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 수행한 EMPA-REG OUTCOME 무작위 배정 임상시험에서 placebo 대비 empagliflozin 사용 환자의 급성신손상 위험 감소를 제시하였다[5]. 이후 2016년 Wanner 등이 수행한 사후 분석에서 empagliflozin 사용 환자에서 당뇨병콩팥병증 발생 또는 악화의 위험이 유의미하게 감소하는 것을 확인하였으며, 혈청 크레아티닌 수치 2배 증가, 신대체 요법 개시에 대한 발생률도 감소하는 것이 확인되었다. 2019년, Kadowaki 등이 EMPA-REG OUTCOME 연구에서 아시아인만을 대상으로 분석한 결과, 아시아인에서 당뇨병콩팥병증의 발생 또는 악화 위험, 거대알부민뇨로의 진행, 혈청 크레아티닌 수치 2배 증가, 신대체 요법 개시 또는 신장질환으로 인한 사망으로 정의된 복합 성과지표의 위험이 감소하는 신보호 효과를 제시하였다[13]. 2021년, 만성심부전 환자를 대상으로 Packer 등이 수행한 EMPEROR-Reduced 무작위 배정 임상시험에서 sacubitril 투여 여부와 무관하게 empagliflozin 사용 환자에서 eGFR 감소 속도의 저하가 확인되었다[37]. 이러한 기존 연구 결과는 본 연구에서 empagliflozin 사용 이후 약물복용기간이 증가함에 따라 eGFR이 유지되는 결과와 일치하며, empagliflozin의 신보호효과가 심혈관질환 유무와 무관하게 전체 empagliflozin 신규사용자에서도 유지됨을 제시할 수 있다.

본 연구에서 도출된 이러한 결과는 신장질환을 가진 empagliflozin

사용자 대상 기존 연구들에서 확인된 신보호효과와도 경향이 일치한다. 2016년 Cherney 등은 미세알부민뇨 또는 거대알부민뇨를 가진 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 임상 시험을 수행하였으며, empagliflozin 사용 후 유의미한 UACR 감소 효과를 제시하였다[15]. 기저질환으로 만성콩팥병을 가진 환자에서 empagliflozin의 신보호효과를 확인하기 위한 무작위 배정 임상시험은 현재 진행 중이지만[18], 기존에 canagliflozin, dapagliflozin을 복용한 만성콩팥병 환자 대상으로 수행된 무작위 배정 임상시험에서 유의미한 신보호효과가 확인된 것[16,17]을 통해 empagliflozin의 신보호효과도 확인될 것으로 예상되고 있다. 2020년 KDIGO(Kidney Disease: Improving Global Outcomes)에서 발표된 만성콩팥병 환자에서의 당뇨병 가이드라인은 metformin으로 혈당이 조절되지 않는 당뇨병을 동반한 만성콩팥병 환자에서 eGFR이  $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  이상인 경우 SGLT2 억제제를 우선적으로 사용하도록 권고가 개정되었다[38]. 본 연구 결과에서도 신보호 효과 가능성을 보였던 환자가 대부분 metformin을 병용하고 있었음을 고려할 때 KDIGO 권고와 경향성이 일치하며, 본 연구 결과를 통해 국내에서 metformin으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에게 기저 신장질환 유무와 무관하게 empagliflozin을 우선적으로 추가하는 것을 고려할 수 있을 것이다.

본 연구의 결과는 SGLT2 억제제를 대상으로 수행된 기존의 실사용데이터 연구들과도 경향이 일치한다. SGLT2 억제제 대상 국외 다국가 실사용데이터 연구에서 eGFR 감소 속도 저하를 제시하였으며[19], 이스라엘에서 SGLT2 억제제 대상으로 수행된 레지스트리 기반 실사용데이터 연구에서는 30% 이상의 eGFR 감소, 급성신손상으로 인한 입원 및 신장·심혈관질환으로 인한 사망으로 정의된 복합 성과지표의 유의미한 위험 감소가 제시되었다[20].

본 연구에서 제시된 신보호효과의 경향은 여러 기전으로 설명될 수 있다. 첫 번째는 나트륨 배설이다. 포도당-나트륨 공동 수송체인 SGLT2를 억제함으로써 포도당 재흡수 억제와 함께 나트륨 배설도 증가한다. 감소된 나트륨 재흡수는 치밀반(macula densa)으로의 나트륨 수송을 감소시켜 세뇨관 사구체 되먹임(tubuloglomerular feedback)을 유발한다. 이를 통해 수입 세동맥의 수축이 발생하고 사구체내압이 감소하게 되며, 사구체 과여과가 감소하고 알부민뇨가 감소하는 효과가 나타난다[22,23]. 이는 이미 신보호효과가 입증된 RAS(Renin-angiotensin system) 억제제가 효과를 보이는 기전과 비슷하지만 RAS 억제제는 수출 세동맥을 확장시켜 사구체내압을 감소시키는 반면, SGLT2 억제제는 수입 세동맥을 수축시켜 사구체내압을 감소시킨다. 두 번째 기전은 삼투성 이뇨이다. SGLT2 억제로 인하여 재흡수되지 못한 포도당은 소변으로 배설되며, 함께 수분이 배설됨에 따라 간질 부피(interstitial volume)를 감소시키고 과도한 체액량을 줄일 수 있다[23]. 세 번째는 추가적인 직접적인 신손상 감소 기전이다. 근위세뇨관에서의 나트륨 재흡수가 감소함에 따라 산소 소비가 감소하고, 콩팥 피질의 저산소증이 완화되어 세뇨관 저산소증이 감소하는 효과를 얻을 수 있다[22,23]. 더불어 산화스트레스가 감소하고, 저산소증 시 유발되는 섬유화가 억제되며 염증 물질이 감소하는 효과도 얻을 수 있다[23,24]. 본 연구에서 확인된 유의한 배뇨 증가는 이뇨 작용과 관련된 신보호효과 기전의 일부를 뒷받침하는 것으로 생각된다.

본 연구에서 제시되는 empagliflozin의 신보호효과 기전은 모두 SGLT2 억제제 전체의 효과로써 제시되고 있는 기전들이다. 하지만, SGLT2 억제제는 약물별로 SGLT2와 SGLT1 간의 선택성의 정도에 차이가 있다. 특히, empagliflozin은 SGLT1 대비 SGLT2 선택성이 2500배로, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin보다 높은 SGLT2

선택성을 보인다[39]. 따라서 empagliflozin에서는 앞서 제시한 신보호효과 기전들이 동일하게 발생하더라도 더 강한 효과를 제공할 가능성이 있다.

본 연구에서는 DPP4 억제제 계열 약물의 하나인 sitagliptin과 비교하였다. Sitagliptin은 명확한 신손상 위험이 알려진 바가 없으며[34], 신보호 측면에서도 전임상 연구에서만 신보호효과 가능성이 확인되었다[40]. 따라서 본 연구에서 sitagliptin 신규사용자와 비교하여 empagliflozin 신규사용자에서 확인된 신보호 효과 경향에서 활성대조군의 영향은 낮은 것으로 판단된다.

본 연구에서는 empagliflozin과 sitagliptin 신규사용자에서 모두 말기신부전 발생 사례가 확인되지 않았다. 국내 보험청구자료 기반 실사용데이터 연구에서 SGLT2 억제제 실사용 환자를 대상으로 4년간 추적관찰한 결과, 말기신부전 발생률이 0.79%/1000person-years로 나타났다[21]. 본 연구의 추적관찰 기간이 최대 13개월로 비교적 짧고, 발생률이 매우 낮은 말기신부전을 확인하기에 대상자 수가 적어 사례가 확인되지 않은 것으로 판단된다.

## 제 2 절 신기능 관련 기타 효과

본 연구는 empagliflozin 사용 시 체중감소의 유의미한 위험 증가를 확인하였으며, 이는 기존 연구 결과들과 일치한다. 2014년 Häring 등이 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 metformin에 추가하여 empagliflozin을 사용하는 것에 대한 무작위 배정 임상시험을 수행한 결과, 유의미한

체중 감소를 확인하였다[41]. 2015년 Ferrannini 등은 empagliflozin 복용 후 체중 감소를 확인하였으며, 이 결과가 당 배설을 통한 열량 감소로 인하여 발생했을 가능성을 제시하였다[42]. 이러한 연구들을 기반으로 기전적 측면에서 SGLT2 억제제 사용 초기에는 당 배설을 통한 열량 감소로 간의 글리코겐 감소와 탈수 효과가 발생하여 체중감소가 나타나지만, 장기적으로는 지방산 산화가 증가하고 지방 세포에서 유리 지방산 배출이 늘어남에 따라 체내 지방량이 감소하여 체중감소 효과를 나타낸다고 제시하고 있다[2]. 본 연구 결과에서 체중감소의 위험이 증가하였지만, 기저치 대비 헤마토크릿의 변화율은 통계학적으로 유의미하지 않았다. 따라서 이러한 기존 연구 및 본 연구 결과를 기반으로 볼 때, empagliflozin의 체중감소 효과는 체액량 감소의 영향보다는 포도당의 요 배설로 인한 열량 감소 및 체지방 감소의 결과로 판단된다.

본 연구는 empagliflozin 신규사용자에서 배뇨 증가의 위험이 유의미하게 증가함을 제시하였다. 이는 기존에 empagliflozin을 linagliptin에 추가하여 수행한 무작위 배정 임상시험 연구 결과와 일치하며[43], 배뇨 증가는 empagliflozin의 기존 허가 당시부터 반영되어 있는 주요한 이상사례이다[10]. 배뇨 증가에 대해서는 기존 연구에서 삼투성 이뇨에 대한 결과로 제시하였으나, SGLT2 억제제로 인한 삼투성 이뇨가 바소프레신 유도 재흡수 기전을 유발하여 체액량을 유지할 수 있다는 실험 연구 결과 또한 제시되었다[44]. 이러한 연구로 볼 때 empagliflozin 복용 시 유의미한 체액량 손실 없이 지방 감소를 유발할 수 있으며, 제2형 당뇨병 및 만성콩팥병의 위험인자인 비만을 감소시킬 수 있는 효과로 이어질 가능성이 예상된다.

### 제 3 절 신기능과 관련된 임상검사 수치 변화

본 연구의 분석 결과, empagliflozin 신규사용자에서는 약물복용기간에 따라 eGFR 수치가 유지되는 경향이 보였으나 sitagliptin 신규사용자에서는 약물복용기간에 따라 eGFR 수치가 감소하는 경향이 확인되었다. 약물에 따른 eGFR의 차이가 통계학적으로 유의하지는 않았지만, 변화 경향에서 유의미한 차이가 확인된 것을 통해 empagliflozin의 장기적인 사용에 따른 신보호효과 가능성을 확인할 수 있었다. 또한 본 연구 결과, sitagliptin 신규사용자와 비교하여 empagliflozin 신규사용자의 이완기혈압에서 약물에 따라 유의한 차이가 확인되었으며, empagliflozin 신규사용자에서 더 낮았다. 이는 신보호효과의 혈액학적 측면에서 혈관 내 혈액량의 감소와 연관될 수 있어 신보호효과를 지지할 수 있는 결과이다. 하지만 약물에 대하여 이완기 혈압에서의 기저치 대비 변화율의 베타 추정치가  $-25.81 \times 10^{-3}$  mmHg로 감소 비율이 적어 임상적인 유의성은 낮다고 판단된다.

본 연구에서는 empagliflozin 신규사용자에서 sitagliptin 신규사용자와 비교하여 약물복용기간에 따른 혈청 인 수치 증가 정도가 통계학적으로 유의미하게 큰 경향을 제시하였다. 이러한 결과와 관련하여 기존 empagliflozin 연구에서는 확인되지 않았지만, 2018년 Blau 등이 수행한 canagliflozin 대상 임상시험에서는 canagliflozin을 복용한 건강한 성인에서 혈청 인 수치 증가와 함께 혈장 FGF23 증가, 혈장 PTH 수치의 증가, 1,25-dihydroxyvitamin D 감소가 확인되었다[45]. 또한 신장에서의 재흡수 기전에서 포도당과 인산(phosphate)의 나트륨 의존적 재흡수 경쟁이 있으며, SGLT2 억제 시 인산의 재흡수가 증가함에 따라 FGF23/1,25-dihydroxyvitamin

D/PTH axis에 자극이 되며 PTH가 증가하고 혈청 인이 증가한다는 SGLT2 억제제의 계열 영향의 가능성이 제시되기도 하였다[46]. Empagliflozin 복용 이후의 혈청 인 증가 경향성은 본 연구에서 처음 확인되었고, 인 수치는 골절 및 신기능과 관련되어 있으므로 향후 empagliflozin 사용 시 주의하여 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

혈청 요산에 대하여, 본 연구에서는 empagliflozin 신규사용자에서 sitagliptin 신규사용자와 비교하여 약물복용기간에 따른 혈청 요산 수치의 감소 경향은 통계학적으로 유의미하였다. 이는 기존 EMPA-REG OUTCOME 무작위 배정 임상시험의 하위집단 분석 결과에서 empagliflozin 사용 후 혈청 요산 수치가 감소한 결과와 일치한다[47]. 혈청 요산 감소에 대한 기전은 아직 명확히 확인되지 않았다. 기존의 실험 연구에서 포도당의 요 배설이 증가함에 따라 혈장 내 요산이 감소하고, 요산 분획 배설률(fractional uric acid excretion, FEUA)이 증가한다는 결과를 제시하며 요산의 배설량이 증가함을 보여주었다[48]. 또한 SGLT2 억제제 사용 시 소변에서 포도당 농도 증가로 인해 근위세뇨관 내강의 GLUT9 수송체 매개 요산 재흡수 기전이 억제될 수 있다는 임상시험 결과가 제시되기도 했다[49]. 이러한 포도당 배설 효과에 따른 요산의 변화는 제2형 당뇨병 환자에서 정상인 대비 혈청 요산 수치가 낮은 것으로 알려져 있다는 기존 연구 결과와도 일치한다[50]. 높은 혈청 요산 수치는 장기적으로 신장질환의 발생 및 악화에 영향을 줄 수 있는 위험인자로, 혈청 요산 수치의 감소는 또다른 기전으로써 신보호효과에 기여할 것으로 생각된다.

## 제 4 절 연구의 강점, 한계점 및 임상적 기대효과

본 연구는 국내에서 전자의무기록을 검토하여 SGLT2 억제제의 신기능 영향을 평가한 최초의 연구라는 점에서 의의가 있다. 특히, 본 연구에서는 eGFR 등 관련 임상검사를 포함하여 신기능을 통합적으로 평가함으로써 신장에 대한 영향을 정확하게 평가하였다. 또한, 기저질환 유무와 무관하게 전체 empagliflozin 실사용 환자를 대상으로 신기능에 대한 영향을 평가하였다. 실사용데이터 활용 연구의 비뚤림을 최소화하기 위해 target trial emulation 설계로 연구를 수행하였으며, 선형혼합모형을 사용하여 임상검사를 분석함으로써 분석과정에서 실제 임상 환경에서의 다양한 임상검사 측정 간격 및 측정 횟수를 모두 반영하였다.

본 연구는 몇 가지 한계점이 있다. 첫 번째로, 전자의무기록을 활용한 상급종합병원 대상 단일기관 연구라는 점이다. 따라서 타 의료기관 방문 시 이상반응 탐지에 누락이 있을 수 있다는 한계점이 있다. 하지만 본 연구에서는 추적관찰 기간 이내에서 환자의 호소 내용 등을 포함한 모든 진료기록을 검토하여 이상반응 탐지 누락을 최소화하고자 하였다. 또한 제한된 대상자 수로 신보호효과의 유의성을 확인할 수 없었다는 한계점이 있다. 하지만 급성신손상의 유의한 감소가 확인되었던 EMPA-REG OUTCOME 무작위 배정 임상시험을 기반으로 대상자 수 산출 결과, 5%의 유의수준과 80%의 검정력을 만족하기 위해서는 각 군 2000명의 대상자가 필요한 것으로 파악되었다. 이는 EMPA-REG OUTCOME RCT 연구의 관찰 기간 중앙값이 3.1년이었으며 선정 및 제외 기준과 성향점수 매칭 적용 시의 탈락률을 고려할 때, 본 연구가 수행된 단일기관에서는 신보호효과의 통계적

유의성을 만족하기 위한 대상자 확보가 어렵다. 따라서 공통 데이터 모델 등을 활용한 다기관 연구 또는 보험청구자료를 활용한 후향적 연구로 충분한 대상자 수와 관련된 정보를 확보한 추가적인 연구가 필요하다. 실제 국내에서 SGLT2 억제제를 대상으로 보험청구자료를 활용하여 수행된 실사용데이터 연구에서 유의한 급성신손상 감소가 확인되었기에[30], 다기관 연구를 통한 대상자 수 확보 시 empagliflozin 신보호효과의 유의성을 확인할 수 있을 것으로 기대된다. 두 번째로, 후향적 관찰 연구이므로 측정되지 않는 교란 요인 및 선택 비뺀림의 가능성을 배제할 수 없다는 점이다. 주로 외래에서 처방되는 약물의 특성으로 인해 생활습관, 체중, 흡연 여부, 경제적 상황 등 충분히 수집되지 어려운 교란 요인들이 있었다. 하지만, 본 연구에서는 성향점수 매칭, 활성대조군 사용으로 질병으로 인한 교란 요인과 선택 비뺀림을 최소화하고자 하였다.

본 연구를 통해 임상에서 제2형 당뇨병 환자에게 메트포르민에 새로운 혈당강하 약제 추가가 필요할 때, 신보호효과를 고려하여 empagliflozin 병용 약물요법의 우선적인 사용을 고려할 수 있을 것으로 기대한다. 또한 본 연구는 처방 빈도가 증가하고 있는 empagliflozin의 신기능 영향에 대한 인식을 제고하고, 근거가 부족한 신기능 영향 평가의 기초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

## 제 5 장 결 론

본 연구에서는 국내 상급종합병원의 전자의무기록을 활용한 target trial emulation 연구 설계를 통해 제2형 당뇨병 환자 중 기저 심혈관질환 또는 신장질환 유무와 무관하게 전체 empagliflozin 신규사용자에서의 신보호효과 경향을 제시하였다. 또한 신기능과 관련된 효과로 empagliflozin 신규사용자에서 유의한 체중감소 및 배뇨 증가와 약물복용기간에 따른 eGFR 유지, 혈청 인 증가, 혈청 요산 감소에 대한 경향성을 확인하였다.

## 참고 문헌

1. Jabbour SA, Goldstein BJ. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *Int J Clin Pract* 2008;62(8):1279-84. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01829.x.
2. 김경수. Sodium-Glucose Cotransporter 2 억제제의 작용 기전 및 다양한 효과. *Journal of Korean Diabetes* 2019;20(2):74-80.
3. 보건복지부: 고시 제2016-66호. May 1, 2016.
4. 보건복지부: 고시 제2021-127호. Apr 27, 2021.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015;373(22):2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
6. GmbH BII. Jardiance®(Empagliflozin) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration. 2016.
7. Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease - Results From EMPA-REG OUTCOME(®). *Circ J* 2017;81(2):227-234. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1148.
8. 대한당뇨병학회. 당뇨병 진료지침. 2021;제7판.
9. Lee KA, Jin HY, Kim YJ, Im Y-J, Kim E-Y, Park TS. Treatment Patterns of Type 2 Diabetes Assessed Using a Common Data Model Based on Electronic Health Records of

2000-2019. jkms 2021;36(36):e230-0. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e230.

10. GmbH BII. Jardiance®(Empagliflozin) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration. 2014.
11. 식품의약품안전처. 의약품 재심사 결과에 따른 허가사항 변경명령 알림 [엠파글리플로진 및 메트포르민염산염 성분 제제(복합제, 경구제)]. 의약품안전나라. (<https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBAQ03/getItem?totalPages=397&limit=10&page=3&bbsYn=Y&orderNo=&bbscttNo=4639>).
12. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016;375(4):323-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920.
13. Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, et al. Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME(®) trial. *J Diabetes Investig* 2019;10(3):760-770. DOI: 10.1111/jdi.12971.
14. Bae JH, Park EG, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep* 2019;9(1):13009. DOI: 10.1038/s41598-019-49525-y.
15. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium

- glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016;59(9):1860–70. DOI: 10.1007/s00125-016-4008-2.
16. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine* 2020;383(15):1436–1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
  17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England journal of medicine* 2019;380(24):2295–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
  18. ClinicalTrials.gov. EMPA–KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin) (NCT03594110). (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>).
  19. 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(1):27–35. DOI: 10.1016/s2213-8587(19)30384-5.
  20. Cahn A, Melzer–Cohen C, Pollack R, Chodick G, Shalev V. Acute renal outcomes with sodium–glucose co–transporter–2 inhibitors: Real–world data analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(2):340–348. DOI: 10.1111/dom.13532.
  21. Koh ES, Han K, Nam YS, et al. Renal outcomes and all–cause death associated with sodium–glucose co–transporter–2

- inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL 3 Korea). *Diabetes Obes Metab* 2021;23(2):455–466. DOI: 10.1111/dom.14239.
22. Szalat A, Perlman A, Muszkat M, Khamaisi M, Abassi Z, Heyman SN. Can SGLT2 Inhibitors Cause Acute Renal Failure? Plausible Role for Altered Glomerular Hemodynamics and Medullary Hypoxia. *Drug Saf* 2018;41(3):239–252. DOI: 10.1007/s40264-017-0602-6.
23. Margonato D, Galati G, Mazzetti S, et al. Renal protection: a leading mechanism for cardiovascular benefit in patients treated with SGLT2 inhibitors. *Heart Fail Rev* 2021;26(2):337–345. DOI: 10.1007/s10741-020-10024-2.
24. Packer M. Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2021;77(2):280–286. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.04.016.
25. 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(12):1108–1113. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.10.011.
26. Yang W, Zilov A, Soewondo P, Bech OM, Sekkal F, Home PD. Observational studies: going beyond the boundaries of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88

- Suppl 1:S3–9. DOI: 10.1016/s0168–8227(10)70002–4.
27. Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016;183(8):758–64. DOI: 10.1093/aje/kwv254.
  28. Hernán MA, Sauer BC, Hernández–Díaz S, Platt R, Shrier I. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self–inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol* 2016;79:70–75. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.04.014.
  29. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 9). ([http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidance](http://www.encepp.eu/standards_and_guidance)).
  30. 오정미, 김인화, 장하영, et al. 의료 빅데이터 기반 의약품 시판후 약물감시 사례 연구(20173MFDS171). 2020 (식품의약품안전처 의약품 등 안전관리 보고서).
  31. Xie Y, Bowe B, Gibson AK, et al. Comparative Effectiveness of SGLT2 Inhibitors, GLP–1 Receptor Agonists, DPP–4 Inhibitors, and Sulfonylureas on Risk of Kidney Outcomes: Emulation of a Target Trial Using Health Care Databases. *Diabetes Care* 2020;43(11):2859–2869. DOI: 10.2337/dc20–1890.
  32. Franklin JM, Glynn RJ, Martin D, Schneeweiss S. Evaluating the Use of Nonrandomized Real–World Data Analyses for Regulatory Decision Making. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(4):867–877. DOI: 10.1002/cpt.1351.

33. Lee KA, Jin HY, Kim YJ, Im YJ, Kim EY, Park TS. Treatment Patterns of Type 2 Diabetes Assessed Using a Common Data Model Based on Electronic Health Records of 2000–2019. *J Korean Med Sci* 2021;36(36):e230. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e230.
34. 한국엠에스디(주). 자누비아정(시타글립틴인산염수화물). 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품제품정보. Sep 14 (<https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=200710759>).
35. Badve SV, Palmer SC, Hawley CM, Pascoe EM, Strippoli GF, Johnson DW. Glomerular filtration rate decline as a surrogate end point in kidney disease progression trials. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2016;31(9):1425–36. DOI: 10.1093/ndt/gfv269.
36. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *Jama* 2014;311(24):2518–2531. DOI: 10.1001/jama.2014.6634.
37. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR–Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;42(6):671–680. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa968.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline

- for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. 2020;98(4S).
39. Cinti F, Moffa S, Impronta F, et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2905–2919. DOI: 10.2147/dddt.S114932.
  40. Kawanami D, Takashi Y, Takahashi H, Motonaga R, Tanabe M. Renoprotective Effects of DPP–4 Inhibitors. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(2). DOI: 10.3390/antiox10020246.
  41. Häring HU, Merker L, Seewaldt–Becker E, et al. Empagliflozin as add–on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24–week, randomized, double–blind, placebo–controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37(6):1650–9. DOI: 10.2337/dc13–2105.
  42. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015;38(9):1730–5. DOI: 10.2337/dc15–0355.
  43. Kawamori R, Haneda M, Suzaki K, et al. Empagliflozin as add–on to linagliptin in a fixed–dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes: Glycaemic efficacy and safety profile in a 52–week, randomized, placebo–controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(9):2200–2209. DOI: 10.1111/dom.13352.
  44. Masuda T, Muto S, Fukuda K, et al. Osmotic diuresis by SGLT2 inhibition stimulates vasopressin–induced water reabsorption to maintain body fluid volume. *Physiol Rep* 2020;8(2):e14360.

DOI: 10.14814/phy2.14360.

45. Blau JE, Bauman V, Conway EM, et al. Canagliflozin triggers the FGF23/1,25–dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight* 2018;3(8). DOI: 10.1172/jci.insight.99123.
46. Blau JE, Taylor SI. Adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone health. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(8):473–474. DOI: 10.1038/s41581–018–0028–0.
47. Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, et al. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA–REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab* 2022;24(1):135–141. DOI: 10.1111/dom.14559.
48. Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZ. Glycosuria–mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(2):F77–83. DOI: 10.1152/ajprenal.00555.2014.
49. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;35(7):391–404. DOI: 10.1002/bdd.1909.
50. Herman JB, Medalie JH, Goldbourt U. Diabetes, prediabetes and uricaemia. *Diabetologia* 1976;12(1):47–52. DOI: 10.1007/bf01221964.

## **Abstract**

# **The effect of empagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes: emulation of a target trial using electronic medical records of a single institution**

Min Ju Kang

Clinical Pharmacy, College of Pharmacy

The Graduate School

Seoul National University

Empagliflozin is one of the SGLT2 inhibitors that lower blood sugar by increasing urinary excretion of glucose to treat type 2 diabetes. For the effect of empagliflozin on renal function, the risk of kidney injury was suggested in the pre-marketing clinical trials and the domestic and international post-marketing surveillance studies, but renal protective effects were suggested in the studies for patients with underlying cardiovascular disease or albuminuria. In addition, both the risk of kidney injury and the possibility of renal protective effects exist in the mechanistic aspects. However, there are insufficient studies in Korea to evaluate the effects on renal function for all patients who actually use empagliflozin regardless of the underlying diseases, and there is a lack of studies using a target trial emulation that can minimize the bias of retrospective observational

studies. Therefore, this study aimed to examine the effect of empagliflozin on renal function in all patients taking empagliflozin, regardless of the presence or absence of underlying diseases, through a retrospective observational study using electronic medical records of a single institution.

This study was conducted in patients with type 2 diabetes who are over the age of 18 for new-users who were first prescribed empagliflozin in 2019 at Seoul National University Hospital. The effects on renal function were evaluated by follow-up using a modified intention-to-treat method for up to 13 months from the index date. In this study, new-users of sitagliptin were used as an active control group, and analysis was performed with a one-to-one propensity score-matched cohort from the patients who met the inclusion and exclusion criteria. Gender, age, diabetic severity, concomitant medications including antidiabetic medications, and baseline values of related clinical laboratory parameters were used as matching variables. Successful matching was evaluated when the standardized difference in all the variables was less than 0.1.

In assessing the effects on renal function, the primary outcomes are composite kidney outcomes defined as acute kidney injury, albuminuria or proteinuria, end-stage kidney disease, and a decrease of eGFR (estimated glomerular filtration rate) more than 30% from baseline. The secondary outcomes are each adverse event included in the primary outcomes, including acute kidney injury, albuminuria or proteinuria, end-stage kidney disease, and a decrease of eGFR more than 30% from the baseline. The incidence of weight loss, increased urination, and a reduction of antihypertensive medications were also evaluated as renal function-related effects. In addition, eGFR, systolic and diastolic blood pressure, hematocrit, serum

sodium, serum potassium, serum chloride, serum calcium, serum phosphorus, and serum uric acid levels were evaluated as ratio from baseline in clinical laboratory parameters related to renal function.

Statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). For categorical outcomes, the Cox proportional hazard model was used and the results were presented using a hazard ratio (HR) and 95% confidence interval. For continuous outcomes, a linear mixed model was used, and the ratio from the baseline was analyzed after log transformation. Each result was evaluated to be statistically significant when the *p*-value was less than 0.05. Sensitivity analyses were conducted using an as-treated method in which the follow-up criteria were limited to the duration of drug exposure.

431 new-users of empagliflozin and 308 new-users of sitagliptin met the inclusion and exclusion criteria in 2019. As a result of one-to-one propensity score matching, the cohort to be analyzed was finally constructed as a cohort of 291 new-users in each group. Compared to new-users of sitagliptin, composite kidney outcomes (HR, 0.78; 95% CI 0.50–1.22), acute kidney injury (HR, 0.29; 95% CI 0.06–1.37), albuminuria or proteinuria (HR, 0.78; 95% CI 0.47–1.30), and a decrease of eGFR more than 30% from the baseline (HR, 0.64; 95% CI, 0.25–1.65) showed a risk reducing trend in new-users of empagliflozin. There were no cases of end-stage kidney disease identified in either group.

A statistically significant increase in risk was found in weight loss (HR, 2.95; 95% CI, 2.01–4.33) and increased urination (HR, 4.05; 95% CI, 1.14–14.34) in new-users of empagliflozin compared to new-users of sitagliptin. As a result of the linear mixed model analyses, there was a statistically significant difference in diastolic

blood pressure depending on the drug ( $p<0.05$ ). Moreover, in new-users of empagliflozin compared with new-users of sitagliptin, the tendency of maintaining eGFR, increasing serum phosphorus level, and decreasing serum uric acid level were statistically significant according to the duration of drug use ( $p<0.05$ ).

In this study, through the study design of a target trial emulation using electronic medical records from a tertiary hospital in Korea, the favoring trend of renal protection effects among all new-users of empagliflozin with type 2 diabetes regardless of the presence or absence of underlying cardiovascular disease or kidney disease was presented. In addition, as the effects related to renal function, significant weight loss, increased urination, and the tendency of maintaining eGFR, increasing serum phosphorus, and decreasing serum uric acid according to the duration of drug use were suggested in new-users of empagliflozin. Through this study, it is expected that it will be possible to consider the preferential use of drug therapy that adds empagliflozin to metformin in patients with type 2 diabetes in clinical practice. In addition, this study can be used as a basic study to raise awareness of the effect of empagliflozin on renal function, and to evaluate the effects on renal function, which lacks evidence.

**Keywords :** Empagliflozin, SGLT2 inhibitor, Kidney function, Electronic medical records, Target trial emulation, Linear mixed model  
**Student Number :** 2020-29099