

고지혈증의 유형에 따른 치료

Control of Dyslipidemia

한 기 훈 | 울산의대 심장내과 | Ki-Hoon Han, MD

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine

E-mail : steadyhan@amc.seoul.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(3): 299 - 311

Abstract

Lipid particles, which can be synthesized in the liver or absorbed through the terminal ileum, are indispensable for maintaining homeostasis. Inadequate life styles together with certain types of genetic background can induce and aggravate the condition of dyslipidemia. The personal status of inflammation, which is reflected by the serum C-reactive protein level, and the status of insulin resistance are considered as emerging risks for cardiovascular diseases. Therefore, together with aggressive management of correctable major risks, maintaining ideal lifestyles may be helpful to prevent the event of cardiovascular diseases. The most important goal of managing dyslipidemic conditions is to reach an ideal level of lipid profile, and aggressive drug management can be tried where indicated.

Keywords: Dyslipidemia; Metabolic syndrome; Statins; Cardiovascular disease

핵심용어: 이상지혈증; 대사증후군; 스타틴; 심혈관질환

지질대사 요약(1)

1. VLDL-IDL-LDL 축

간에서 생성되는 중성지방(TG)이 많은 VLDL은 아포단백과 lipoprotein lipase (LPL) 또는 hepatic lipase (HL)의 상호작용에 의하여 TG는 조직으로 흡수되면서 점차 크기가 작고 중성지방의 분율이 낮으며, 비중이 높은 IDL-LDL 등의 지단백입자로 점차 변하여 간다. 지단백에 포함되어 있는 아포단백(apoprotein)중 주로 apoC가 중요한 역할을 하게 된다. 남은 LDL입자는 수용체가 있는 간으로 들어가거나 또는 조직에 침착하여 동맥경화의 원인이 되기도 한다(Figure 1).

2. VLDL-IDL-LDL 축의 유전적이상질환

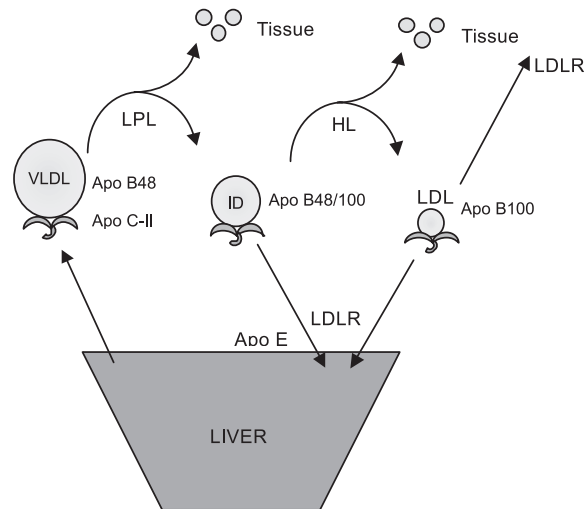
(1) LPL, HL (hepatic lipase), apoCII 결핍

VLDL-IDL-LDL 축에 중요한 역할을 하는 LPL, HL 등의 lipase 또는 apoCII 등의 유전적 결핍들이 보고되고 있다. 이러한 경우 간에서 만들어지는 VLDL뿐 아니라 장에서 흡수되는 chylomicron의 대사 역시 차단되므로 중성지방이 높은 지단백입자들이 혈중에서 매우 높게 되어, lipid battery를 시행한 결과에는 중성지방이 엄청나게 높게 측정되는 것으로 나타나게 된다.

이러한 경우는 대부분 아동기에서 나타나게 되므로 내과 영역에서는 관찰이 어려우며, 우리나라에서 보고가 되었던 문헌을 찾기 힘들다.



“VLDL - IDL - LDL”



LPL: lipoprotein lipase, HL: hepatic lipase, LDLR: LDL receptor

Figure 1. Lipid metabolism: VLDL-IDL-LDL pathway.

(2) 제III형 혼합형 고지혈증(Type III Hyperlipoproteinemia (Familial Dysbetalipoproteinemia))

이 외에도 대사증후군과 같이 비만, 과음, 흡연 및 지나친 식이과다에 의한 환경적인 영향이 겹치는 경우 나타날 수 있는 소위 제 III형 혼합형 고지혈증(Type III hyperlipoproteinemia (familial dysbetalipoproteinemia))이라는 유형이 있다. 이 경우는 apoE2/2유전형으로 인하여 지단백 인지 수용체의 기능이 저하된 상태에서 상기 언급된 대사성 증후군의 조건을 가지게 되면 중성지방이 많은 VLDL, IDL 등의 입자가 간에서 과도하게 생산되며, 이의 대사 역시 (apoE2의 영향으로) 저하되므로 corneal arcus, xanthelasma, tubero-eruptive xanthomata (knees and elbows) 등의 소견과 함께 심혈관 질환의 발생도 증가하게 되는 경우를 말한다. 이 경우는 다른 유전형 정도까지 심한 중성지방의 상승은 없으므로, 위의 환경적인 요인을 제거함과 동시에 niacin, fibrates 등의 처방을 통하여 중성지방의 강하를 유도한다.

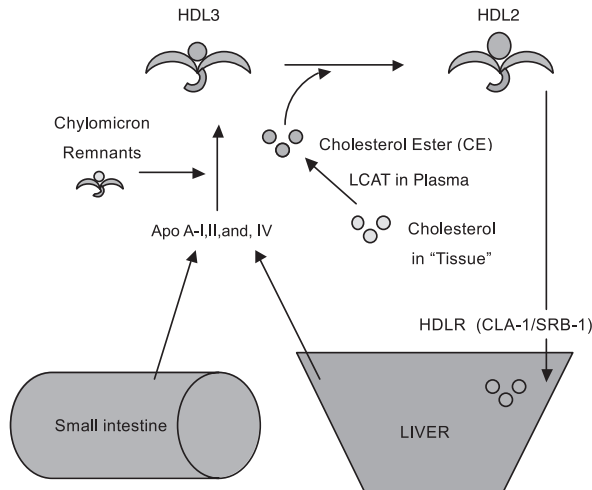
(3) 가족성 고콜레스테롤혈증(Familial Hypercholesterolemia)

VLDL-IDL-LDL의 대사를 거친 LDL입자들은 간으로 전달되어 재활용을 거치게 된다. 만일 LDL수용체의 기능이상이나 부족한 발현으로 인하여 LDL의 간세포로의 전달이 잘 되지 않으면, LDL의 청소가 늦게 이루어지고 이로 말미암아 동맥경화의 위험이 증가하게 된다. 이러한 유전적 배경을 가지고 있는 경우를 소위 가족성 고콜레스테롤 혈증(familialhypercholesterolemia, FH)이라고 한다. 즉 기능이 온전한 LDL수용체의 발현이 잘 되지 않거나 발현된 LDL수용체가 세포막으로 이동이 안되는 경우, LDL수용체의 기능이상으로 LDL입자를 인지하지 못하는 경우, LDL-LDL수용체의 복합체가 coated pit을 경유하여 세포안으로 들어가지 못하는 경우 등에 의하여 LDL의 대사가 잘 이루어지지 못하게 된다. FH는 또한 상염색체 우성으로 매우 빈도가 높게 일어나고(전체인구의 0.2%), 성인에서 흔하게 관찰되는 헤테로형 역시, 높은 LDL에 의하여 남자는 60대 이전에 심혈관질환을 경험하게 되는 경우가 많다. 전부 발견되지는 않으나 대개 40대 이후의 성인에서 아킬레스건의 비후가 특이한 소견으로 알려져 있다.

3. HDL 축

소장이나 간에서는 HDL의 아포단백인 apoA가 만들어지며, 이들이 chylomicron remnant 등과 결합하여 다스크모양의 HDL3가 만들어진다. 조직에 분포하는 과도한 콜레스테롤은 LCAT에 의하여 ester화 되고 이것이 HDL3와 결합하여 보다 콜레스테롤 함량이 많은 HDL2의 형태로 바뀌게 된다. HDL2는 간에 분포하는 CLA-1/SRB-1과 같은 HDL 수용체에 의하여 간으로 전달된다. 일부분은 혈장의 CETP (cholesterol ester transfer protein)과 같은 단백질에 의하여 cholesterol ester를 중성지방이 많은 입자에 내어주고 대신 중성지방을 받아오는 과정을 거치게 된다. 과도한 콜레스테롤이 쌓여있는 조직이 동맥경화반이라면 동맥경화반에 대한 HDL의 효과는 cholesterol efflux 이외에도 항염증, 항 산화작용이 있어 동맥경화반의 성장을 저해한다는 사실이 중요하다. 특히 대식세포에서 과도한 콜레스테롤

“HDL”



HDLR: HDL receptor

Figure 2. Lipid metabolism: HDL pathway.

을 실어 나르는 ABCA1 cassette protein과 SRB-1과 같은 수용체의 존재가 중요하다. 이로 인하여 동맥경화반에서 콜레스테롤을 방출(efflux)할 수 있을 뿐 아니라, 대식세포가 지나치게 활성화하거나 foam cell로 변화하는 것을 억제할 수 있기 때문이다(Figure 2).

4. HDL 축의 유전적이상질환(2)

(1) CETP(Cholesterol Ester Transfer Protein) deficiency (3)

CETP는 정상시에는 그 기능이 미미하나, 주로 중성지방의 부담이 높은 상황에서 TG를 HDL 입자로, 에스터화 콜레스테롤(CE)를 중성지방이 많은 지단백입자(VLDL, IDL, LDL)로 쌍방향 교환하는 단백질이다. 즉, CETP가 결핍되어 있는 상황에서는 HDL 입자의 CE함량이 높고 TG가 상대적으로 적어 대사가 빨리 일어나지 않으므로 HDL의 수치는 올라가게 된다. 현재 일본에서 최초의 CETP유전결핍이 보고된 이래, CETP유전결핍을 일으키는 유전형은 높은 HDL을 가지는 장수 유전자로 생각되었다. 이중 D442G 등과 같은 유전형은 국내에서도 발견되는 것으로 알려져 있다.

최근 NEJM의 보고에 의하면, CETP를 저해하는 약물의

투여로(주로 큰 사이즈의) HDL입자가 증가하며, 이와 함께 apoA의 상승, small dense LDL의 하강 등이 관찰되어 동맥경화의 예방 효과가 있을 가능성을 제시하였다. 그러나 올라간 HDL입자들은 다양한 크기의 형태를 보이며 과연 이들이 상기한 HDL의 기능을 가지는 것들인지, 나아가서는 심혈관 질환을 예방하는 능력이 있는 지에 대한 논란이 여전히 계속되고 있다.

(2) ABCA1, LCAT Deficiency

LCAT에 의하여 콜레스테롤이 에스터화 되지 않거나, ABCA1의 결핍에 의하여 대식세포내 콜레스테롤의 축적이 심화되는 것을 예측할 수 있다. 이들 공히 HDL의 수치가 매우 낮게 저하되는데, 1997년 ABCA1결핍으로 인한 HDL 수치의 심한 저하를 보이는 가계가 발견된 지명을 따서 Tangier disease로 명명되었다. 이들의 심혈관 질환의 발생위험도는 최소 3.5~6배 이상 높은 것으로 생각된다. 그러나 한편 LCAT이 적거나 결핍된 가족성 LCAT 결핍증이나 소위 fish-eye disease 등에 대하여 동맥경화의 발생을 촉진시키는 지에 대한 논란이 많다. 최근에는 이러한 LCAT 결핍상태에서 경동맥의 내막비후가 더 빨리 진행된다는 보고가 있으므로 LCAT의 동맥경화 방지 효과를 기대할 수 있다.

(3) apoA1 deficiency

ApoA1은 HDL의 중요한 구성아단백이므로 이의 유전적 결핍은 HDL수치를 거의 0까지 떨어뜨린다. 이 역시 논란의 여지는 있으나 apoA1milano를 제외하고는 apoA1의 결핍이 있을 때 동맥경화의 진행이 빨라질 것이라는 의견이 지배적이다.

심혈관 질환의 위험인자들

나쁜 콜레스테롤인 LDL-C의 증가, 중성지방 수치의 증가 및 좋은 콜레스테롤인 고비중지단백 콜레스테롤의 (HDL-C) 감소 등은 심혈관 질환의 위험도를 올리는 중요한 위험인자들이다. 또한 이러한 지질 수치의 정상화를 고려할 때에는 기타 심혈관 질환의 위험인자들을 가지고 있는 지를 반드시 같이 분석하여야 한다.



Table 1. Major risk factors for cardiovascular disease other than LDL cholesterol level (NCEP - III guideline)

Major Risk Factors That Modify LDL Goals (Exclusive of LDL Cholesterol)
<ul style="list-style-type: none"> • Cigarette smoking • Hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg or on antihypertensive medication) • Low HDL cholesterol (< 40 mg/dL)[†] • Family history of premature CHD (CHD in male first-degree relative < 55 years ; CHD in female first-degree relative < 65 years) • Age (men ≥ 45 years; women ≥ 55 years)

*Diabetes is regarded as a coronary heart disease (CHD) risk equivalent.

[†]HDL cholesterol ≥ 60 mg/dL counts as a “negative” risk factor; its presence removes 1 risk factor from the total count.

1. NCEP-III 지침에 따른 위험인자들의 정의(4)

(1) 심혈관 질환의 주위험인자(Major Risk Factors)

위험인자의 수가 많을수록 위험도는 곱하기로 올라가므로 아래와 같은 NCEP-III 지침에서 제시된 고LDL혈증을 제외한 다섯 가지 주된 위험인자(major risk factors)들을 기억하고 이중 3가지 이상이 발견된다면 대개 적극적인 조절대상에 해당된다(Table 1).

(2) 심혈관질환의 고위험군들(High Risk)

이러한 주된 위험인자의 상위개념으로서 “고위험군(high risk)”들이 존재한다. 이들은 향후 10년내 위험도가 20% 이상인 경우이다. 이미 관동맥질환이 있는(CHD) 경우와 이에 준하는 경우(equivalent)인 이들 3가지 경우를 기억하여야 한다(Table 2).

(3) 심혈관 질환의 최고위험군들(Very High Risk)

최근에는 고위험군보다 더욱 높은 위험도를 보이는 경우를 ‘very high’ risk로 정의하려는 움직임이 있으며 다음과 같이 정의된다.

관동맥 질환이 있으면서 다음 중 한 가지 이상을 가진 경우

- 1) 당뇨병
- 2) 흡연, 대사성증후군 등의 다수 위험인자 보유
- 3) 급성관동맥증후군(불안정성 협심증 또는 급성심근경색) 상태

Table 2. High risk group (NCEP - III guideline)

“CHD” or “CHD equivalents”
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosed CHD • Vascular disease in noncoronary vascular beds (symptomatic carotid disease, aortic aneurysm, peripheral arterial disease) • Diabetes

CHD: coronary heart disease

2. 심혈관 질환의 부 위험인자들

(1) 대사증후군(Metabolic Syndrome)

아직 정식으로 주된 위험인자는 아니나, 인슐린저항성으로 인하여 야기되는 대사증후군(metabolic syndrome)은 중요하다. 다음과 같은 5가지 항목들 중 3가지 이상이 있으면 진단이 가능하다(Table 3).

최근에는 한국인의 허리둘레를 남자 35인치 여자 31인치로 하지는 주장이 있으며 또한 진단면에서도 위의 5가지 중 3가지가 아니라 복부비만 + 나머지 4가지 중 2가지로 바뀌는 경향이 있다. 또한 일단 혈압, 혈당치 또는 지질 수치 개선에 의하여 투약이 이루어지면 이를 항목별로 인정하게 되어 그 진단범위가 점차 확대하여지고 있다.

(2) 염증성 경향(5)

또 한가지 부각되는 것은 C-reactive protein (CRP)이다. 최근 미량의 CRP를 잘 수 있는 high-sensitivity CRP 기법이 도입되어 체내의 염증 정도를 용이하게 평가할 수 있게 되었다.

Ridker 등에 의하면 CRP 농도가 혈중에서 3~5 mg/L이상이면 위험이 증가하며, 우리나라의 전인구의 약 5~10%가 이에 해당되는 것으로 추정된다. CRP는 독립적으로 관동맥질환의 위험을 올릴 뿐 아니라, 고지혈증이 동반되었을 때에 남녀공히 위험도를 더욱 높이 증폭시킨다(Figure 3).

CRP 수치를 모든 사람들에 측정할 필요는 없으나 대개 주 위험인자가 2~3개 이상인 경우에는 CRP 수치를 측정하여 약물 투여를 더욱 적극적으로 하여야 할지를 판단하기 위한 참고기준으로 사용할 수 있다. 스타틴은 CRP를 효과적으로 낮춘다고 알려져 있기 때문이다. 최근 JUPITER 연구에서는 LDL콜레스테롤이 100 mg/dL으로 높지않으며

CRP수치가 2 mg/L이상으로 높은 대상군에게 스타틴의 예방효과를 증명하였다(6).

지질 수치의 교정

1. 한국 고지혈증 치료지침 및 의 문제점

고지혈증의 조절에 대한 한국의 보험 급여 기준 및 약제 선정 지침기준을 원용하면 위험요인이 있는 경우 보험급여가 인정되는 혈중콜레스테롤 수치 220 mg/dl 이상은 저비중지단백 수

치가 130 mg/dl 이상인 대상자를 불과 30~40% 밖에 포함시키지 않는다. 따라서 우리나라의 보험기준을 따르게 되면, 보다 적극적인 지방치의 교정이 필요한 경우(위험인자가 많은 경우, 이차 예방에 해당되는 경우 및 당뇨병 유병자 등)의 치료가 불가능한 경우가 50% 이상 발생한다. 이를 해결하기 위해서는 위험요인이 있는 경우 보험급여가 인정되는 혈중콜레스테롤 수치를 낮추는 조정작업이 시행되어야 한다.

(1) 위험요인이 없는 고지혈증 환자의 경우:

혈중 콜레스테롤 수치가 250 mg/dl 이상일 때부터 투약할 것.

(2) 동맥경화증 발생 유발 위험요인 중 심근경색의 기왕력, 허혈성 심질환, 고혈압, 당뇨병이 있는 고지혈증 환자의 경우:

혈중 콜레스테롤 수치가 220 mg/dl 이상일 때부터 투약하되, 가능한 한 저용량 투여를 원칙으로 할 것

(3) 2종 이상 병용 투여된 고지혈증 치료제의 인정 여부 및 인정시 용량:

고지혈증 치료제는 작용기전에 따라 담즙산제거제와 HMG-CoA 환원효소저해제, Fibrates, Niacin 등으로 분류할 수 있으나 주요 작용기전이 다소 차이가 있으므로 환자 상태 및 현행 인정기준들을 참조하여 다음과 같이 인정토록 함.

*투여기준:

Table 3. Definition of metabolic syndrome (NCEP -III guideline) (≥ 3 factors fulfills the diagnosis)

Clinical Identification of the Metabolic syndrome	
Risk Factor	Defining Level
• Abdominal obesity (waist circumference) *	Men > 102 cm (> 40 in, > 35 inches in Korea) Women > 88 cm (> 35 in, > 31 inches in Korea)
• Triglycerides	≥ 150 mg/dL
• High-density lipoprotein cholesterol	Men < 40 mg/dL Women < 50 mg/dL
• Blood pressure	$\geq 130 / \geq 85$ mmHg
• Fasting glucose	≥ 110 mg/dL

*Overweight and obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. However, the presence of abdominal obesity is more highly correlated with the metabolic risk factors than is an elevated body mass index (BMI). Therefore, the simple measure of waist circumference is recommended to identify the body weight component of the metabolic syndrome.

*Some male patients can develop multiple metabolic risk factors when the waist circumference is only marginally increased, eg, 94~102 cm (37~40 in) Such patients may have strong genetic contribution to insulin resistance and they should benefit from changes in life habits, similarly to men with categorical increases in waist circumference.

1) 순수고콜레스테롤혈증:

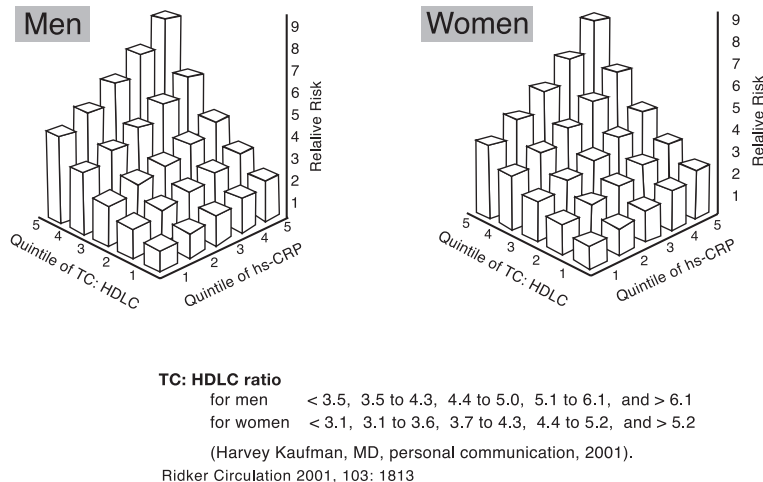
- ① 위험요인이 없는 경우: 혈중콜레스테롤 수치 250 mg/dl 이상일 때
- ② 위험요인이 있는 경우: 혈중콜레스테롤 수치 220 mg/dl 이상일 때
- ③ 약제종류: HMG-CoA 환원효소저해제(statin류), 담즙산제거제

2) 순수고중성지방혈증:

- ① 위험요인이 없는 경우: 적절한 식이요법을 함에도 불구하고 중성지방검사서 연속 2회 400 mg/dl 이상일 때
- ② 위험요인이 있는 경우: 수치 200 mg/dl 이상일 때
- ③ 약제종류: Fibrate(리피딜, 리판틸, 노리포), Niacin (올베담)

3) 고콜레스테롤 및 고중성지방혈증의 혼합형

- ① 인정기준:
 - 위험요인이 없는 경우: 혈중콜레스테롤 250 mg/dl 이상 혈중중성지방 320 mg/dl 이상인 경우
 - 위험요인이 있는 경우: 혈중콜레스테롤 220mg/dl 이상 혈중중성지방 320 mg/dl 이상인 경우
- ② 약제종류: 콜레스테롤 및 중성지방 대사에 작용하는 약제별로 각각 1종씩 인정



CVD: cardiovascular disease

Figure 3. Risk assessment in primary prevention of cardiovascular disease (CVD); The effects of high-Sensitivity C-reactive protein and the ratio of total cholesterol (TC) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)

2. LDL 콜레스테롤 수치의 조절

나쁜 LDL 수치의 상승을 보이는 경우 이의 조절 목표치는 개인의 위험도에 따라 다르다(Table 4). 그러나 현재로서는 위험도에 상관없이 혈중 수치가 100 mg/dl 미만이 가장 이상적인 수치라고 생각된다. 또한 고위험군 이상의 위험을 가진 최고위험군(Very high risk)에 대하여서는 70 mg/dl 미만의 혈중 LDL 수치가 권장된다. 그러나 현재의 스타틴을 근간으로 하는 치료로는 70 mg/dl 미만의 LDL-C 수치가 이루어지는 경우는 20~30%에 불과하다.

3. LDL 콜레스테롤 수치의 조절 실제 접근: Rule of 6s'

Table 5에서 "Rule of 5's & 7s"라는 의미는 스타틴의 용량을 한 단계 증량할 때마다 콜레스테롤 수치는 5%, LDL 콜레스테롤 수치는 7% 씩 더욱 하강하게 된다는 법칙이며, 이를 그냥 편의적으로 Rule of 6s'라고 말하기도 한다. Ezetimibe는 스타틴 기본 용량을 같이 사용하였을 때 그 스타틴의 최대 효과를 볼 수 있다는 특징이 있다. 만일 특정 스타틴에 대한(기존의 보고에 바탕을 두고) 믿음이 강하면서 LDL 수치를 조절하기 위하여서는 Rule of 6s'를 적용하여 약의 증감을 시도할 수 있으며, 단순한 약의 증량으로는 LDL

콜레스테롤을 조절할 수 없는 경우에는 좀더 효과가 강력한 다른 스타틴으로의 치환 또는 ezetimibe와의 병합용법을 시도할 수 있다.

4. 스타틴의 투여로 인한 중성지방과 HDL 수치의 교정

스타틴은 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추는 효과 외에도 중성지방 수치를 낮추고 HDL 콜레스테롤 수치를 높이는 능력이 있다. 대개 중성지방의 강화 효과가 좋은 atorvastatin, rosuvastatin 등의 경우는 약 20~25%의 효과가 있으며, 일반적으로 HDL 콜레스테롤의 상승효과는 최대 10%까지 보고되고 있다. 위의 예로 제시된 환자의 경우

스타틴의 투여로 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 것이 심장 질환의 예방 효과를 기대할 수 있다.

만일 중성지방이 400 mg/dl 이상으로 매우 높은 경우에는 스타틴의 투여 이외에 중성지방을 낮출 수 있는 fibrate 또는 niacin의 처방이 가능하다.

중성지방, HDL 콜레스테롤 수치의 조절: 대사증후군 - 그리고 당뇨

1. 인슐린저항과 비만이 대표적 원인이다.

대사증후군은 심장 질환 뿐 아니라 당뇨병으로 가는 길목이기도 하다. 대사증후군은 전체 성인인구의 20%, 60세 이상의 경우 40% 이상으로 추정된다. 대사증후군이 있으면 제 2형 당뇨병이 생기게 되고 심장질환의 발생위험이 약 3배 증가한다고 한다. 대사증후군의 배후원인으로는 인슐린저항성(insulin resistance, IR)이 도사리고 있다. 인슐린저항성은 인슐린이 제구실을 못한다는 뜻이다. 인슐린을 받아들이는 세포수용체의 수나 기능의 이상으로 인슐린이 제역할을 못 하던가, 인슐린 분비 능력이 떨어짐이 모두 포함되며 복부 비만은 이 모든 가능성들을 유발할 수 있다. 인슐린수용체

Table 4. Target goal of LDL cholesterol level

Three Categories of Risk That LDL Cholesterol Goal	
Risk Category	LDL Goal (mg/dL)
CHD and CHD risk equivalents Multiple (2+) major risk factors with 10-year risk > 20%	< 100
Multiple (2+) major risk factors with 10-year risk ≤ 20%	< 130
0~1 risk factor	< 160

cf. CHD indicates coronary heart disease, LDL: low density lipoprotein

의 돌연변이 등 유전적인 원인이 보고되기도 하지만 이로 인하여 100% 발생하는 경우는 매우 드물고 대부분 복부비만 등의 환경적인 원인을 가지고 있어야 가시적인 인슐린저항성이 발생하게 된다.

2. 대사증후군에서 지방대사이상이 오는 이유(Figure 4)(7)

복부비만으로 복강내 지방세포들은 지방을 잔뜩 머금게 된다. 지방대사의 이상은 지방세포의 기능이상에서부터 출발한다. 중성지방의 합입에는 인슐린에 의한 동화작용이 필수적이다. 만일 인슐린이 모자라거나, 이의 저항성이 생기면 저장되었던 중성지방이 지방산의 형태로 유리되며 간으로 전달된다. 이외에도 인슐린저항성(Figure 4 중 IR) 상황에서는 카테콜라민이나 글루코코르티코이드 등의 스트레스 호르몬의 자극에 대해 지방세포가 민감하게 반응하기 때문에 많은 양의 유리지방산이 생산되며 이는 간으로 흡수되어 중성지방(TG)을 만드는 원료로 쓰인다. 따라서 간에서 과도한 중성지방이 만들어지게 된다. 간에서 생성되는 중성지방을 가장 많이 포함하는 지단백은 VLDL이다. VLDL은 혈류를 흐르면서 lipase의 작용에 의해 조직에 (중성)지방을 전달하고 입자가 점점 작고 단단해져 가며 IDL, LDL로 변화된다. 따라서 결과적으로 동맥경화와 연관있는 혈중 IDL, LDL 수치가 당연히 올라감은 물론 LDL의 성상도 크고 성긴 입자보다는 작고 단단한 small dense LDL (Figure 중 SD LDL)으로 변화된다. Small dense LDL은 훨씬 산화에 취약하고 대사속도도 느리기 때문에 atherogenic하다.

한편 VLDL(중성지방)이 넘치는 상황에서는 이를 대사하여 해결하기 위해 다른 길들이 열린다. 즉 CETP (chole-

sterol ester transfer protein) 이라는 단백질에 의하여 과도한 중성지방이 LDL, HDL로 배달된다. HDL은 이에 따라 급속히 대사되어 혈중 HDL 농도는 감소하게 되며, 중성지방을 많이 함유한 LDL은 small dense LDL로 변화하기 쉽다.

결론적으로 복부비만으로 시작되는 대사성증후군의 지방대사는

- 중성지방의 상승
- 고비중지단백의 하강

등으로, 하나같이 심장 질환을 발생시키기 쉬운 조건으로 혈중 지방치를 변화시키게 된다.

3. 대사증후군에서 저비중지단백, 중성지방, 고비중지단백들과 죽상경화

(1) 저비중지단백(Small Dense LDL)

LDL은 비중이 1.019~1.063 kg/L 분획 사이에 존재하는 지단백질 입자이며 크기는 약 18~25 nm 정도이다. LDL은 다시 그 비중과 부유도(buoyancy)에 따라 여러 분획으로 나뉜다. 많이 통용되고 있는 Griffin 등의 방법에 의하면 LDL은 표면적이 넓고 밀도가 낮으며 부유도가 높은 LDL I, 중간 단계의 LDL II, 표면적이 좁고 밀도가 높으며 부유도가 낮은 LDL III로 분류된다. LDL I은 large bouyant LDL 이라고도 불리며 LDL III는 small dense LDL이라고 불린다(4). Small dense LDL은 크기가 작고 입자의 성분이 다르기 때문에 혈관벽으로의 이동이 쉽게 이루어지고 혈관벽에 더욱 오래 머물게 된다고 한다. LDL이 혈관벽 내에 체류하게 되면 더욱더 산화될 가능성이 높아지고 결국 산화된 LDL이 혈관벽을 자극하여 동맥경화를 촉진시킨다.

여러 임상연구에서 small dense LDL은 동맥경화증의 위험인자라고 보고되어 왔으나 인종의 차이가 있으며 한국인에서 small dense LDL이 심장 질환의 위험인자로 작용하는지를 나타내는 직접적인 연구는 없다. 연세대학교 조홍근 등(8)의 연구에 의하면 건강한 한국인의 small dense LDL의 농도가 유럽인보다 훨씬 높은 것으로 나타나는데, 한국인에게 특이하게 높은 고중성지방혈증과 연관된 듯하며 이의 원인으로는 탄수화물이 높은 식사 습관 외에 한국인에게 고유한 알려지지 않은 유전적 배경이 있음을 생각할 수 있다.

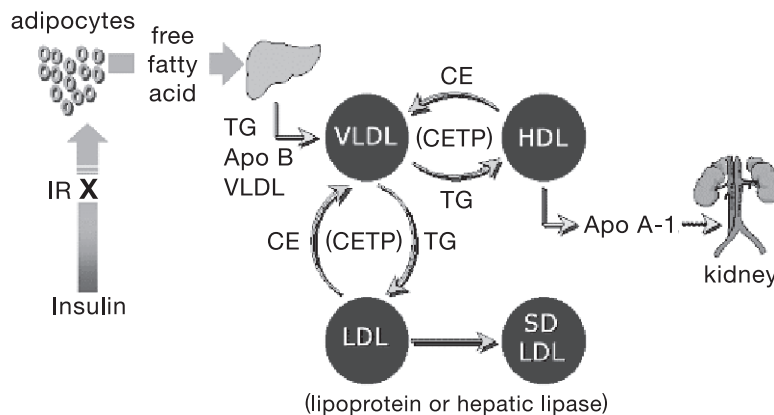


Figure 4. Change of lipid metabolism due to insulin resistance.

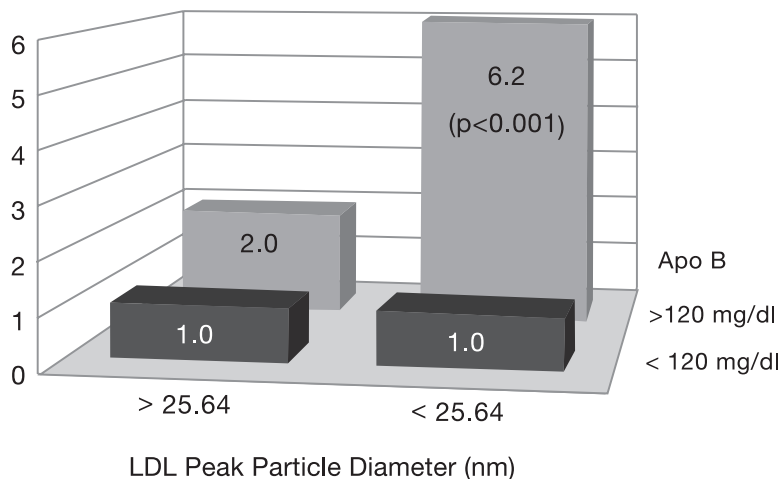


Figure 5. LDL particle size and apolipoprotein B predict ischemic heart disease: Quebec Cardiovascular Study.

(2) 중성지방

중성지방치는 검사시점에 따른 차이, 공복의 여부, 최근의 음주 등 여러 단기적인 인자들에 의하여 영향을 받으므로 과연 심혈관 질환과 얼마나 연관성이 있는지는 불분명하였다. 그러나 현재 높은 중성지방치는 죽상경화를 촉진하고 급성 심혈관 질환을 일으키는 데 결정적인 역할을 하는 혈액의 혈관내 응고를 촉진한다는 증거들이 나오고 있다.

8년간 진행된 PROCAM study의 결과 공복시 중성지방

수치와 심혈관 질환의 빈도는 정량적으로 일치하며, 아주 높은 중성지방치를 보이는 경우(400~799 mg/dl) 심혈관 질환의 발생도는 3배 이상으로 증가함이 밝혀졌다. 이보다 높은 중성지방치를 가지면(800 mg/dl) 심혈관 질환과의 관계성이 약해지나, 이는 apoC-II 결핍과 같은 매우 드문 질환이고 심한 췌장염을 동반하므로 역시 주의를 요한다.

중성지방치가 어떠한 유전적 또는 환경적 요인에 의한 상승된 경우에는, 이를 낮추려는 노력을 시행하여야 하며 기타 저비중지단백이나 고비중지단백의 변화 없이도 이로써 심혈관 질환의 빈도를 줄일 수 있다(BECAIT, BIP 연구).

(3) 고비중지단백

일명 HDL이라고도 일컫는 고비중지단백은 콜레스테롤 수치와는 반대로 1 mg/dl 높을 때 마다 2~3% 심혈관 질환을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다. 가령 gemfibrozil과 같이 저비중지단백 치를 크게 변화시키지 않고 HDL 수치 만을 높이는 경우에도 심혈관 질환의 발생이나 사망률을 줄이는 것으로 판명되므로(VA-HIT, LOCAT 연구), 혈중의 고비중지단백 수치는

심혈관 질환 발생의 독립적인 위험인자이며, 이 수치를 올리는 것은 남녀공히 일차 및 이차 예방에 매우 중요한 것으로 보인다.

4. 대사증후군에서의 지질대사이상의 평가방법

(1) Lipid battery의 이용

Lipid battery의 의미나 이를 이용한 LDL콜레스테롤 수치의 계산은 너무나 잘 알려져 있다($LDLc = TC - TG / 5$).

HDLc). 사실 많은 대사증후군에서 이를 이용한 계산된 LDLc 수치가 많이 높지 않으므로, LDLc 수치 보다는 중성지방, HDLc 수치에 더욱 신경을 쓰게 된다. 그러나 중성지방이 150 mg/dl, HDL cholesterol 수치가 40 mg/dl 이하인 대사증후군 상태에서는 LDL cholesterol 수치가 LDL입자 수를 정확히 반영하지 못한다. 이러한 상황에서 lipid battery를 이용할 수 있는 더 좋은 지표가 소위 nonHDL cholesterol 수치를 이용하는 방법이다. 이는 매우 간단하다는 장점이 있는데, nonHDL 콜레스테롤 수치는 총 콜레스테롤 수치에서 HDL콜레스테롤 수치만을 빼주면 나오는 것으로서, 조절 목표치 역시 LDL콜레스테롤 목표치에 30 mg/dl을 더하면 된다.

(2) ApoB의 이용

apoB는 LDL입자에 1:1로 함입되므로 LDL입자의 개수를 더욱 정확히 반영한다. 즉 이러한 경우 apoB 수치가 120 mg/dl 이상이면 LDL입자 개수가 과도하여 심혈관 질환의 위험을 상승시키게 되며 LDL입자 크기가 더욱 작으면 위험도는 더욱 올라가게 된다(Figure 5).

5. 대사증후군에서의 지질대사교정 목표수치

대사증후군에 대한 조절이 성공적이라면 다음과 같은 방향으로 지표가 변화하여야 한다.

- 혈압 < 125/75 mmHg
- LDL 수치 < 100 mg/dl
- 중성지방 수치 < 150 mg/dl
- 고비중지단백 수치 > 40 mg/dl (남성), > 50 mg/dl (여성)

이상지혈증의 조절

1. 식사요법

이상지혈증의 식사요법 기본지침

1. 간의 VLDL 합성 억제
 - 에너지 섭취 제한

- 탄수화물 섭취 제한
 - 오메가-3 지방산 섭취 권장
 - 알코올 섭취제한
 - 식이 섬유 섭취 증가
2. VLDL → LDL 전환 촉진
 - 다가불포화지방산 섭취 권장
 - 포화지방산 섭취 제한
 3. 간의 LDL 수용체 증가
 - 에너지 섭취 제한
 - 다가불포화지방산 섭취 권장
 - 포화지방산 섭취 제한
 - 식이 섬유 섭취 증가

2. 약물요법

이러한 방법을 통하여서도 지방수치가 이상적으로 조절되지 않는다면 다음과 같은 약제의 투여를 통하여 더 나은 결과를 기대할 수 있다.

(1) 스타틴류(HMG CoA Reductase Inhibitors)

스타틴류는 LDL 수치를 강력하게 강하시킨다. 이를 통하여 심장 질환의 발생을 25~30% 줄일 수 있으며, 이는 여성, 당뇨병, 심지어는 LDL 수치가 100 이하인 대상에서도 스타틴의 예방 효과가 모두 관찰된다. 위에서 언급되었듯이 스타틴을 대사증후군에 적용하는 이유는 LDL 수치를 낮춤으로써 죽상경화의 발전을 억제하여 심장 질환의 발생을 방지하기 위해서이다. 스타틴은 근본적으로 비만을 해결하거나 인슐린 저항성을 교정하지는 못한다. 그러나 스타틴은 LDL 수치의 하강 이외에 다른 고유의 항염증 작용을 보인다. 즉 혈중 CRP 수치를 낮추는 등 혈관벽, 염증세포 등에서 죽상경화의 형성과정에서 발생하는 염증의 진행을 효과적으로 억제한다. 이러한 효과로 대사증후군에서 보고되는 각종 염증작용(혈관내피세포기능 저하, 혈전생성 증가 등)의 억제 효과가 같이 기대된다. WOSCOPS 연구에 의하면 스타틴의 (pravastatin)사용으로 당뇨의 발생을 억제할 수 있었는데, 원인은 분명하지 않으나 아마도(CRP의 강하로 미루어) 항염증작용에 기인하는 것으로 추측된다.

**Table 5.** Potency of statins and ezetimibe (EZ)

Dose (mg) of agent					% Reduction	
Rosuva	Atorva	Simva+EZ	Simva	Lova / Prava	TC	LDL-C
	5		10	20	22	27
	10		20	40	27	34
10	20		40	80	32	41
20	40	10 / 10	80		37	48
40	80				42	55

TC: total cholesterol, LDL- C: low density lipoprotein cholesterol, Rule of 5s & 7s: Total cholesterol and LDL cholesterol levels are reduced additionally by 5 and 7%, respectively if statin dose is doubled.

↓ Rule of 5s & ↓ 7s

(2) Omega-3-fatty Acid

Docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentanoic acid (EPA) 등의 주성분을 이용한 것으로, 심장 질환의 1, 2차 예방 목적으로 투여될 수 있다.

* 기전; 100% 밝혀져 있지 않으나, 간에서의 LXR, RXR, PPARalpha 등에 작용하여 중성지방의 합성에 관여하는 PPAR-alpha, LXR, FXR 등의 효소 및 대사단계를 저해시킴으로써 중성지방을 낮추는 것으로 이해되고 있다. 또한 beta-oxidation의 증가로 지방산의 간으로의 전달을 줄이고, DGAT, PAP와 같은 중성지방 합성 효소를 저해하고, 대신 인지질의 합성을 늘이는 기전이 중성지방 수치의 저하에 관여한다.

* 효용; 대개 심장병의 발생을 예방하기 위한 용량으로는 하루 1~2 g이 권장되고 있다. 이외에 중성지방의 하강을 위하여서는 하루 2~4 g이 쓰이게 되며 경우에 따라 하루 3~12 g까지도 복용될 수 있다. 중성지방은 25% 정도의 하강효과가 있으며, HDL 수치는 변동이 없고 LDL은 약 7% 정도 오를 수 있다. 생선기름과는 달리 식물에서 유래된 omega-3 fatty acid는 중성지방 강하효과가 매우 떨어진다. 이외 항응고효과, (적지만)혈압강하효과 및 항염증효과가 보고되고 있으며 부정맥을 완화/예방시키는 효과도 기대할 수 있다(Table 5).

* 안정성 및 순응도; 캡슐에 있는 형태이므로 생선 냄새를 피할 수 있고, 출혈 경향의 증가도 2~3 g의 복용량에서는 나타나지 않는다. 스타틴과의 상호작용이 없기 때문에 안전하게 병용투여가 가능하다.

(3) Nicotinic Acid

수용성 비타민 B의 복합체로서 동식물에 대개 1~40 mg/100 g의 농도로 넓게 분포되어 있다.

가장 많은 음식은 붉은 커피원두이다(40 mg/100 g).

* 기전; 100% 밝혀져 있지 않으나, 지방세포로부터의 지방산 유리 저해를 통한 간에서의 VLDL의 합성 저해 효과가 가장 큰 것으로 되어 있다. 이 외에도 HDL의 대사에도 영향을 미쳐서 크기가 상대적으로 크고 동맥경화의 예방 효과와 연관성이 높은 HDL2의 분획을 높인다. 최근에는 niacin에 대한 특이적인 수용체가 대식세포 및 지방세포에서 발견되기도 하며 이의 활성을 통하여 PPARgamma의 활성이 유도된다는 보고도 있다.

* 효용; 고용량을 써야하는 것이 문제이다. 하루 2~3 g 복용시 LDLc 5~25%, TG 20~50% 하강과 HDLc 15~35% 상승을 이룰 수 있다. 이 외에 lipoprotein (a), small dense LDL 및 fibrinogen의 하강을 기대할 수 있다. 이러한 지질교정효과는 정제의 특성에 따라 다르다. 약제의 배출이 8~12시간인 'extended release', 'intermediate release', 또는 12시간 이상인 'long-acting' 형태의 약제는 그 이하의 결과를 보기 쉽다. Niacin의 심혈관 예방 효과는 소위 Coronary Drug Project에서 위약대비 11% 감소 효과를 보았으나 기타 HATS와 같은 약제는 매우 적은 수를 대상으로 시행되어 더욱 많은 연구결과가 필요한 상태이다.

* 안정성 및 순응도; 안면홍조, 가려움증, 위장관 장애, 간독성, 혈당의 상승 및 요산 수치의 상승 등으로 인하여 niacin의 순응도는 낮은 편이다. 최근 국내에서 약물의 용

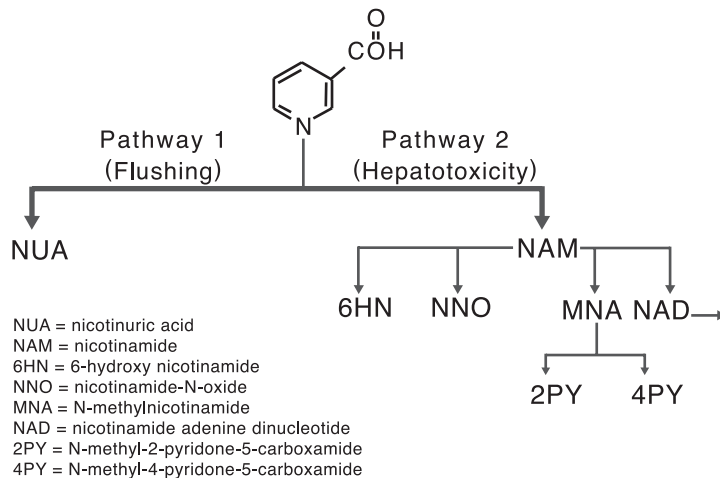


Figure 6. Niacin metabolism (9).

Table 6. Guideline of omega-3 fatty acid (AHA)

Population	Recommendation
Patients without documented CHD	Eat a variety of (preferably oily) fish at least twice a week. Include oils and foods rich in α -linolenic acid (flaxseed, canola, and soybean oils; flaxseeds and walnuts)
Patients with documented CHD	Consume ≈ 1 g of EPA + DHA per day, preferably from oily fish. EPA + DHA supplements could be considered in consultation with the physician
Patients needing triglyceride lowering	2–4 g of EPA + DHA per day provided as capsules under a physician's care

Kris-Etherton, Harris and Appel. Circulation. 2002; 106: 2747–2757.

출 및 흡수를 지연시키는 niacin제제가 출시되어 이러한 부작용은 줄어들 것으로 예상된다. Table 5와 같이 홍조에 관련된 급성 대사를 피하면 반대의 간독성에 관련된 지연성 대사경로에 과부하가 걸릴 수 있으므로 간 독성 여부를 잘 체크할 필요가 있다. 또한 niacin의 투여로 인하여 내당능 장애가 올 수 있으므로 당뇨 상태의 환자에게는 당 수치의 모니터링이 필요하다.

다음과 같은 방법으로 투여하면 순응도를 올릴 수 있다.

- 1) 저용량부터 시작한다(500 mg/일).
- 2) 30분 전에 325 mg 아스피린을 투여한다.
- 3) 조, 석식과 같이 투여한다.

4) 알코올, 매운 음식을 피한다.

5) 환자에게 불편감의 발생에 대하여 잘 교육을 시킨다.

(4) Acipimox

Niacin과 유사하며 부작용을 최소화 하는 대신 약의 효용은 다소 떨어진다. 당뇨병환자에게서 내당능 이상을 악화시키지 않으므로 사용할 수 있다는 가능성이 있다. 미국에는 출시되어 있지 않다.

(5) Fibrates

Gemfibrozil은 스타틴과의 상호작용으로 인하여 거의 사용되지 않는 상태이며 국내에는 fenofibrate제제가 들어와 있다. 최근에는 micronization에 의하여 작용시간이 길어진 제제가 나와있다.

* 기전: 가장 광목할 기전으로 PPAR α 의 활성화가 이루어 진다. 이로 인하여 지방세포로 부터의 지방산 유리가 줄어들어 간으로의 전달이 적어지므로 간에서의 VLDL의 합성이 저하된다. 이 외에 apo C-III유전자의 저하, A-I의 상승 등이 일어나며, lipase의 활성화에 의하여 중성지방의 대사가 빨라진다.

* 효용: Fenofibrate의 경우 1일 200 mg 까지 투여될 수 있다. 중성지방의 20~

50% 하강이 이루어지며, 이는 가장 강력하다. 이외에 다소의 HDL, LDL 교정 효과가 있다. 그러나 최근의 FIELD 연구 결과에서는 당뇨병환자에게서의 심혈관질환을 예방하는데 제한적인 효과만이 검증되었으며, 이는 스타틴에 비하여 효과가 약한것으로 추정된다. 당뇨병환자에서 아직 심혈관 질환이 없는 경우에서 예방 효과가 유의하게 나타났으며, 중성지방 수치가 400 mg/dl 이상인 경우에는 이를 낮추기 위한 가장 강력한 약제로 추천될 수 있다.

* 안정성 및 순응도: 단일 투여시의 안정성 및 순응도는 높은 편이다. 간독성, 근병증이 나타날 수 있으며 gemfibrozil을 제외하고는 담석증의 위험을 2배가량 높일 수 있



다. Fenofibrate와 스타틴과의 병용은 근병증의 발생이 보고되어 있기는 하지만, gemfibrozil보다는 훨씬 안전하게 병용요법으로서 투여될 수 있다.

*Acknowledgements

This work was supported by the Korea Science and Engineering Foundation (KOSEF) grant funded by the Korean government(MOST) (No. M10748000263-07N4800-26310). KH Han and SH Lim were in part supported by grant A050020 from the Korean Ministry of Health and Welfare, 2009-288 from the Asan Institute for Life Sciences and by the Cardiovascular Research Foundation, Seoul, Korea.

참고문헌

1. GR Thompson. A handbook of hyperlipidemia. Current Science Ltd, London, 1990.
2. Hovingh GK, de Groot E, van der Steeg W, Boekholdt SM, Hutten BA, Kuivenhoven JA, Kastelein JJ. Inherited disorders of HDL metabolism and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2005; 16: 139-145.
3. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, Mancuso JP, Rader DJ. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. N Engl J Med 2004; 350: 1505-1515.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143-3421.
5. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med 2004; 350: 1387-1397.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008; 359(21):2195-207.3. Scott, C.L. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome Am J Cardiol 2003; 92:35i-42i.
7. Griffin BA, Caslake MJ, Yip B, Tait GW, Packard CJ, Shepherd J. Rapid isolation of low density lipoprotein (LDL) subfractions from plasma by density gradient ultracentrifugation. Atherosclerosis. 1990; 83: 59-67.
8. Cho HK, Jang YS. Small dense LDL and atherosclerotic disease.. Korean Journal of Lipid and Atherosclerosis 2003; 2: 360-315.
9. Piepho RW. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol 2000; 86: 35L-40L.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 지질대사, 이상지질혈증을 유발하는 유전적 질환, 식 Mayo법과 약물요법에 대해 분야별로 자세히 설명하고 있다. 지방 섭취의 증가와 운동량 감소에 따른 이상지질혈증 유병률의 증가는 향후 필연적으로 심혈관질환의 발생을 초래 하기에, 적극적인 이상지질혈증의 관리 는 매우 중요하다. 특히 이상지질혈증의 치료를 위해 식이조절, 운동량 증대, 체중 조절 등의 생활습관 개선을 좀 더 강조할 필요가 있으며, 약물치료 동안에도 이를 병행해야 함은 물론이다. 약물치료에 있어서 이상지질혈증의 유형에 따른 적절한 약물의 선택으로 치료가 효과적으로 이루어져야 하며, 기본적인 약물치료 지침을 행정적 조항으로 매우 제한하고 있는 우리나라 건강보험 급여기준의 문제점, 즉 위험인자의 인정과 약물치료 인정 을 위한 콜레스테롤 기준치가 하루 빨리 합리적으로 개선되어야 한다. 심혈관질환의 주요 위험인자 이외의 기타 위험인 자들을 약물치료 결정에 포함하여 고려하는 것은 추가적인 자료와 논의가 필요하며, 적절한 생활습관 개선과 약물치료를 통해 이상지질혈증을 잘 관리함으로써 심혈관질환 발생을 효과적으로 예방할 필요가 있겠다.

[정리: 편집위원회]