

Alendronate 10 mg을 2년간 투여한 한국 폐경 여성에서의 혈청 지질 수치 변화 -대조군 비교 연구-

성균관대학교 의과대학 제일병원 가정의학과

주일우 · 오한진

Lipid Profile Changes in Postmenopausal Korean Women Treated with Alendronate (10 mg) for 2 Years -Comparing with Control Group-

Il Woo Joo, Han Jin Oh

Department of Family Medicine, Cheil General Hospital, College of Medicine, Sungkyunkwan University

ABSTRACT

Background: Bisphosphonate, which has been used for prevention and treatment of osteoporosis with the mechanism of inhibiting bone resorption, also has an association with the cholesterol synthethic process. This suggests that bisphosphonate might have benefit to improve the lipid profile in humans through a process that blocks the mevalonate-squalene pathway. However, few reports have revealed the relationship between the action of bisphosphonate and lipid metabolism in postmenopausal Korean women. We planned this study to determine the effect of alendronate (10 mg) on the serum lipid level in postmenopausal Korean women.

Subjects and Methods: We retrospectively evaluated the postmenopausal Korean women (aged over 50) who visited the Osteoporosis clinic in the Health Care Center in Seoul from March of 2003 to October of 2005. The changes of the serum lipid levels, including total cholesterol, triglyceride, and HDL cholesterol, after 2-years of alendronate 10 mg administration were evaluated and comparing to a control group.

Results: After 2-years alendronate (10 mg) administration, the total cholesterol was decreased by 11.8 ± 3.7 mg/dL, and the HDL cholesterol was increased by 5.2 ± 1.4 mg/dL as compared to the baseline lipid level. Both of these results showed statistical significance. Changes of the triglyceride and fasting blood glucose also showed a decline by 15.4 ± 9.8 mg/dL and 6.0 ± 1.4 mg/dL, respectively, but this was not statistically significant. However, in the control group, the total cholesterol was increased by 9.4 ± 8.8 mg/dL, and the triglyceride was increased by 10.5 ± 7.2 mg/dL as compared to the baseline lipid level. Both of the results showed statistical significance.

Conclusion: Alendronate might have a beneficial effect on lipid metabolism to decrease cholesterol and increase HDL. Taking into consideration about the postmenopausal increase in the cholesterol level, alendronate is recommended for the prevention of hyperlipidemia in postmenopausal women, in addition to preventing and treating osteoporosis. (J Kor Endocrinol Soc 22:19-25, 2007)

Key Words: Alendronate, Total cholesterol, HDL cholesterol, Triglyceride

서 론

접수일자: 2006년 7월 25일
통과일자: 2006년 12월 11일
책임저자: 주일우, 제일병원 가정의학과

폐경 이후 여성에서 발생하는 골다공증은 그 치료와 예방에
대해 끊임없는 연구가 계속되어 왔다. 그 중 bisphosphonate제

제는 인체에 흡수된 후 파골세포 내에서 파골세포의 분화를 억제하고 세포자멸사(apoptosis)를 유발하여 골흡수를 억제하는 약제로서 이용되고 있다[1,2]. 현재까지 가장 많이 사용되고 있는 alendronate는 farnesyl pyrophosphate (이하 FPP) synthase를 억제함으로써 파골세포에게 치명적인 caspase-3를 활성화시키는 기전이 알려졌다[3,4].

이러한 골흡수 억제제는 파골세포만을 억제하여 골성장을 촉진하는 작용이 없음에도 불구하고 효과적으로 골절률을 낮추는데, 이는 다른 기전으로 조골세포의 수명을 증가시키는 간접적인 기전을 하는 것으로 생각되어지고 있다[5].

반면 골다공증 치료를 위한 골흡수를 억제하는 기전이 cholesterol 합성에 필요한 mevalonate-squalene pathway를 차단하는 과정과 연관되어 있는 것이 알려지면서[3,4,6], 이 약제가 지질대사에 있어도 유익한 작용을 할 수 있을 가능성이 시사되었다. Montagnani 등의 연구에서[7] Paget's disease 환자의 경우에서 pamidronate제제에 의한 총 콜레스테롤의 유의한 감소 및 고밀도지단백(이하 HDL)의 상승이 보고되었으며 동물 실험 등을 통해서 ibandronate제제의 HDL-dependent cellular cholesterol efflux 등이 연구되었다[8]. 또한 현재까지 가장 많이 사용된 alendronate제제에 대한 연구에서도 이와 유사한 보고가 있었다[9,10].

반면 한국에서는 아직 bisphosphonate제제의 지질 대사와의 연관성을 찾기 위한 연구가 매우 드문 실정이다. 이에 저자들은 한국 폐경 여성에게도 bisphosphonate제제를 골다공증 예방 및 치료 목적 외의 동맥 경화 및 고지혈증 등의 예방 차원의 시각에서 새로이 조명해 볼 필요가 있을 것으로 생각하고 alendronate제제의 지질 대사와의 관련성을 알아보고자 이 연구를 계획하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 3월 1일에서 2005년 10월 31일까지 서울 소재 일개 종합병원 갱년기 클리닉을 방문한 여성 중 골밀도 T-score가 -2.0 미만으로 골다공증 치료를 위해 alendronate 10 mg을 투약한 50세 이상의 폐경 후 여성을 대상으로 후향적 추적을 시행하였다. 당시 대상자는 호르몬 대체요법에 대한 거부감이 있거나 사전 유방촬영 및 질초음파를 시행하여 alendronate제제의 투여가 더 유용한 환자를 대상으로 선정되었다. 당뇨병, 고혈압, 갑상선 질환 등이 있거나 현재 고지혈증 치료제를 복용하고 있는 경우 등은 대상에서 제외하였다. 이를 골다공증 치료를 하지 않고 추적된 50세 이상 폐경 후 여성의 대조군과 비교하였다.

2. 연구 방법

골밀도의 변화가 유의하지 못하거나 약 복용의 순응도가 90%를 넘지 못하는 대상자들은 탈락되었고 최종 72명의 alendronate 10 mg 투여받은 대상자들이 선정되었다. 또한 2년간 골다공증 치료가 시행되지 않고 추적관찰된 대조군으로 최종 58명이 선정되었다. 지질 수치와 연관될 수 있는 체중, 체질량 지수, 혈압 등을 3달 간격으로 측정하였고, alendronate 10 mg (FOSAMAX[®]; MSD, QD) 투약을 시작하기 전과 투약 2년 후의 총 콜레스테롤, 트리글리세리드, HDL 등의 혈청 지질을 확인하였다. 혈액 채취는 12시간 공복 상태에서 오전 10시에 측정되었다.

3. 분석 방법

모든 자료는 SPSS for Window 11.5 통계 프로그램을 이용하여 분석하였다. alendronate 10 mg 투여 전과 투여 후의 혈청 지질 변화는 paired T-test, 유의수준 $P < 0.05$ 로 검정하였다. 연령 및 체질량지수를 보정한 후 각각의 변수에 대해 linear regression analysis를 시행하였다. 대조군과의 비교는 Student t-test를 이용하여 검정하였다.

결 과

1. 대상 집단의 특성

총대상자는 2년간 alendronate 10 mg을 투여받은 72명과 골다공증 치료를 하지 않고 추적관찰된 대조군 58명으로 구성되었다. alendronate 투여군과 대조군의 평균 연령, 폐경 후 경과시간, 평균 신장, 평균 체중, 체질량지수, 평균 수축기 혈압, 평균 이완기 혈압 및 지질 수치는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 나타났다(Table 1).

2. 골밀도 변화

Alendronate 투여 전과 투여 2년 후의 결과를 비교해 본 결과 요추 골밀도는 $0.876 \pm 0.123 \text{ g/cm}^2$ 에서 $0.932 \pm 0.075 \text{ g/cm}^2$ 으로 유의하게 증가하였으며, 대퇴골 골밀도 또한 $0.717 \pm 0.103 \text{ g/cm}^2$ 에서 $0.752 \pm 0.080 \text{ g/cm}^2$ 으로 증가하였다($P < 0.05$). 반면, 대조군의 경우 요추 골밀도는 $0.883 \pm 0.210 \text{ g/cm}^2$ 에서 $0.801 \pm 0.212 \text{ g/cm}^2$ 으로 유의하게 감소하였으며, 대퇴골 골밀도 또한 $0.720 \pm 0.101 \text{ g/cm}^2$ 에서 $0.701 \pm 0.023 \text{ g/cm}^2$ 으로 감소하였다($P < 0.05$) (Table 2). 두 군 간의 골밀도 변화는 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$).

3. 혈청 지질 농도의 변화

Alendronate 투여 전과 투여 2년 후의 결과를 비교하였을 때 총 콜레스테롤은 $11.8 \pm 3.7 \text{ mg/dL}$ 만큼 유의하게 감

Table 1. Comparison of baseline characteristics of patients with alendronate (10 mg) administration (N = 72) and control (N = 58) for 2 years

Variables	ALN (N = 72)	Control (N = 58)	Variables	ALN (N = 72)	Control (N = 58)
Age (years)	55.0 ± 3.2	54.8 ± 2.3	Estradiol (pg/mL)	42.4 ± 6.4	41.9 ± 5.7
YSM (years)	4.0 ± 2.8	3.9 ± 2.7	FBS (mg/dL)	103.8 ± 5.9	104.0 ± 6.1
Height (cm)	155.3 ± 5.2	156.1 ± 4.8	T.Chol (mg/dL)	205.2 ± 8.9	203.1 ± 10.1
Weight (kg)	58.6 ± 7.7	59.6 ± 5.0	HDL (mg/dL)	51.8 ± 4.7	50.2 ± 5.7
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 3.0	24.7 ± 2.7	TG (mg/dL)	131.3 ± 8.9	128.4 ± 9.3
SBP (mmHg)	126.0 ± 20.1	128.1 ± 20.2	L-BMD (gm/cm ²)	0.876 ± 0.123	0.883 ± 0.210
DBP (mmHg)	78.6 ± 12.1	77.8 ± 10.1	F-BMD (gm/cm ²)	0.717 ± 0.103	0.720 ± 0.101

P < 0.05.

ALN, alendronate; YSM (years), years since menopause; SBP (mmHg), systolic blood pressure; DBP (mmHg), diastolic blood pressure; BMI (kg/m²), body mass index; FBS (mg/dL), fasting blood sugar; T.Chol (mg/dL), total cholesterol; HDL (mg/dL), high density lipoprotein; TG (mg/dL), triglyceride; L-BMD (gm/cm²), lumbar BMD; F-BMD (gm/cm²), femoral BMD.

Table 2. Comparison of changes in lumbar and femoral BMD in patients with alendronate (10 mg) administration (N = 72) and control (N = 58) for 2 years

ALN (N = 72)	Baseline	2-year	P
L-BMD (gm/cm ²)	0.876 ± 0.123	0.932 ± 0.075	0.000*
F-BMD (gm/cm ²)	0.717 ± 0.103	0.752 ± 0.080	0.000*
Control (N = 58)	Baseline	2-year	P
L-BMD (gm/cm ²)	0.883 ± 0.210	0.801 ± 0.212	0.000*
F-BMD (gm/cm ²)	0.720 ± 0.101	0.701 ± 0.023	0.000*

Table 3. Comparison of changes in serum lipid level in patients with alendronate (10 mg) administration (N = 72) and control (N = 58) for 2 years

ALN (N = 72)	Baseline	2-year	Change (mg/dL)	P
FBS (mg/dL)	103.8 ± 5.9	97.8 ± 2.3	-6.0 ± 1.4	0.283
T.Chol (mg/dL)	205.2 ± 3.9	193.4 ± 3.2	-11.8 ± 3.7	0.025*
HDL (mg/dL)	51.9 ± 1.5	57.1 ± 5.7	5.2 ± 1.4	0.001*
TG (mg/dL)	131.3 ± 8.9	115.9 ± 6.3	-15.4 ± 9.8	0.066
Control (N = 58)	Baseline	2-year	Change (mg/dL)	P
FBG (mg/dL)	104.0 ± 6.1	107.2 ± 1.5	3.2 ± 2.1	0.092
T.Chol (mg/dL)	203.1 ± 10.1	212.5 ± 8.1	9.4 ± 8.8	0.029*
HDL (mg/dL)	50.2 ± 5.7	48.4 ± 3.2	1.8 ± 0.7	0.210
TG (mg/dL)	128.4 ± 9.3	138.9 ± 7.7	10.5 ± 7.2	0.045*

* P < 0.05, by Paired t-test.

FBG; fasting blood glucose, T.Chol; total cholesterol, HDL; high density lipoprotein, TG; triglyceride.

소하였으, HDL 농도는 5.2 ± 1.4 mg/dL만큼 유의한 증가를 보였다(P < 0.05). 반면 트리글리세리드는 평균 15.4 ± 9.8 mg/dL 감소하긴 하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 또한 공복 혈당은 감소하는 경향(평균 6.0 ± 1.4 mg/dL)을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 3, Fig. 1,2,3). 대조군의 경우는 총 콜레스테롤은 평균 9.4 ± 8.8 mg/dL만큼 유의하게 증가하였으며, 트리글리세리드는 평균

10.5 ± 7.2 mg/dL 증가하였다(P < 0.05).

4. 회귀 분석 결과

연령 및 체질량지수 보정 후 alendronate 투여군의 트리글리세리드 변화량은 기저치와 양의 상관 관계를 나타내었다(P = 0.047). 트리글리세리드 변화량의 경우 HDL 농도와 음의 상관 관계를 나타내었다(P = 0.045) (Table 4).

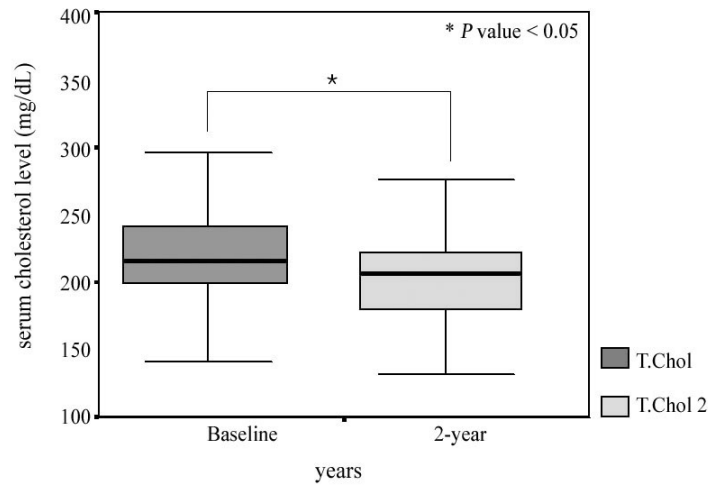


Fig. 1. Serum cholesterol level after 2-year alendronate (10 mg) administration. After 2-year alendronate (10 mg) administration, total cholesterol level was decreased by 11.8 ± 3.7 mg/dL with compared to the baseline lipid level with statistical significance ($P < 0.05$).

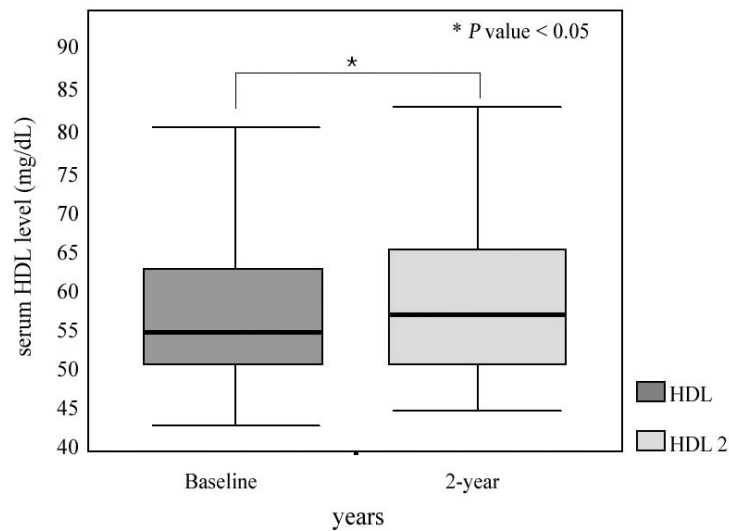


Fig. 2. Serum HDL level after 2-year alendronate (10 mg) administration. After 2-year alendronate (10 mg) administration, HDL level was increased by 5.2 ± 1.4 mg/dL compared to the baseline lipid level with statistical significance ($P < 0.05$).

고 찰

폐경 후 여성에게 골흡수 억제의 목적으로 투여되고 있는 약제인 alendronate은 골성장을 촉진하는 작용이 없음에도 불구하고 효과적으로 골절률을 낮추는 제제로 널리 인정되어왔다. 폐경 후 골다공증 환자들을 대상으로 한 연구에서 alendronate 10 mg을 3년간 경구투여하여 척추 골밀도가 약 8.8%, 대퇴골 골밀도가 5.9% 가량 증가하며 새로운 골절의 발생이나 신장의 감소를 48% 정도 감소시킬 수 있었다. 또한 Fracture Intervention Trial (FIT) 연구에 의하면 55~80

세 사이의 폐경 후 골다공증 환자 중 척추 골절을 가진 2,027명에게 alendronate 10 mg 3년간 투여 후 대조군에 비해 골밀도가 요추에서 6.2%, 대퇴골 경부에서 4.1% 증가하였고 척추 골절의 발생은 47% 감소하였으며 대퇴골 골절은 5.1% 감소하였다. 척추 골절이 없는 4,432명의 폐경 후 골다공증 환자의 경우 4년 후 골밀도가 요추에서 6.8%, 대퇴골 경부에서 4.6% 증가하였고, 척추 골절은 44%, 대퇴골 골절은 36% 감소하였다.

이렇게 기존의 연구가 alendronate에 의한 골밀도 및 골흡수표지자 변화에 초점을 두고 진행되는 과정에서

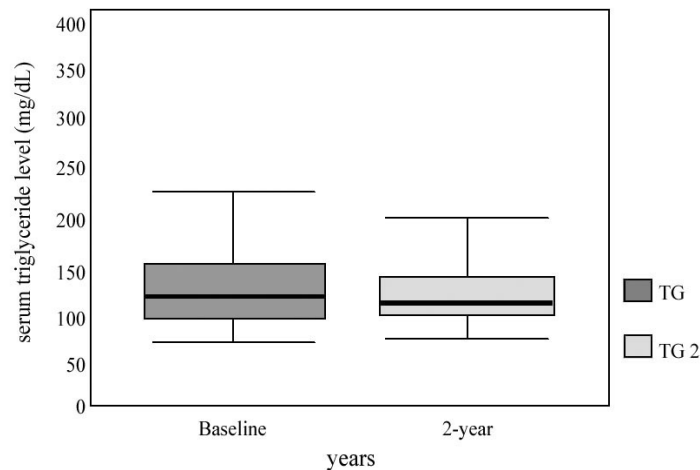


Fig. 3. Serum triglyceride level after 2-year alendronate (10 mg) administration. After 2-year alendronate (10 mg) administration, changes of triglyceride showed a declined pattern by 15.4 ± 9.8 mg/dL, but statistically not significant.

Table 4. Factors affecting lipid profile by linear regression analysis

	Predictors	R-square	Beta	P
△T.Chol	T.Chol	0.157	0.497	0.047*
△TG	HDL	0.133	-0.194	0.045*

adjusted by age & BMI.

alendronate 등의 bisphosphonate제제가 동맥경화 및 고지혈증에 음의 상관관계가 있는 것으로 시사되었다[11]. 이에 Price 등은 동물 실험을 통해 alendronate제제는 동맥 혈관의 석회화를 차단한다는 것을 입증한 바 있다[12]. Montagnani 등[7]의 연구에서는 인간에 있어서의 pamidronate제제에 의한 total cholesterol의 유의한 감소 및 HDL의 상승이 보고되었다. 또 다른 연구에서는 alendronate가 FPP synthase를 억제함으로써 파골세포에게 치명적인 caspase-3를 활성화시키는 기전이 알려졌다[3,4]. 그리하여 파골세포 외의 다른 조직과의 관련성에 대한 검토가 시도되었는데 bisphosphonate제제는 콜레스테롤 합성에 필요한 mevalonate-squalene pathway에서 FPP synthase 활성을 저해하여 간세포 내에서의 콜레스테롤 합성의 저하를 유도할 수 있는 것을 알게 되었다[13]. 다른 기전으로 Adami 등은 혈중 콜레스테롤 대사에서 LDL이 HDL로 전환되는 과정에 관여함을 보고하였[14], Berkut은 tetra-ethyl 2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) ethenyl-1,1-bisphosphonate제제가 HMG-CoA reductase의 분해를 유도하는 것을 밝혔다[15]. 이는 bisphosphonate제제가 mevalonate pathway의 첫단계에서 직접적인 저해를 하는 것 뿐만이 아니라 간세포 표면에서의 LDL 수용체 수를 안정화시키는데 기여할 수 있는 중요한 기전을 갖고 있는 것으로 추측된다.

본 연구에서는 한국 폐경 여성에게 많이 이용되어 온

alendronate제제를 2년간 투여한 후 혈중 지질 수치의 변화를 살펴보았다. Alendronate 투여 전과 투여 2년 후의 결과를 비교해 본 결과 총 콜레스테롤은 평균적으로 11.8 ± 3.7 mg/dL 만큼 유의하게 감소하였으며, HDL 농도는 5.2 ± 1.4 mg/dL 만큼 유의한 증가를 보였다($P < 0.05$). 이는 대조군의 경우 총 콜레스테롤이 평균 9.4 ± 8.8 mg/dL만큼 유의하게 증가하였으며, 트리글리세리드도 역시 평균 10.5 ± 7.2 mg/dL 증가한 것과 매우 대조적이다. 이러한 결과가 나타나는 것은 앞에서 제시된 연구와 마찬가지로 bisphosphonate제제의 콜레스테롤 합성 억제작용 및 LDL생성 억제 및 HDL 전환 촉매 작용에서 기인하는 것으로 생각된다. 반면 Alendronate제제를 2년간 투여한 군에서 트리글리세리드 수치의 경우는 평균 15.4 ± 9.8 mg/dL 감소하긴 하였으나 통계적으로 유의하지는 않았으며 공복 혈당 수치의 경우도 평균 6.0 ± 1.4 mg/dL 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 본 연구에서도 외국의 연구 결과들과 유사하게 alendronate은 콜레스테롤 저하와 HDL의 증가를 가져오는 것으로 보인다. 이는 앞에서 언급했듯이 alendronate가 콜레스테롤 합성에 필요한 mevalonate-squalene pathway에서 FPP synthase 활성을 저해하여 파골 세포의 증식 및 분화를 억제하고, 나아가 혈액 및 기타 조직에서도 높은 농도를 나타내어 간세포 내에서의 cholesterol 합성의 저하를 유도하는 것으로 설명할 수 있다.

다만 트리글리세리드 농도는 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의 수준에 도달하지 못하였다. 이는 폐경 후 여성에서 트리글리세리드 증가가 콜레스테롤의 증가보다 상대적으로 크게 나타나는 생리적 현상에 기인한 것으로 생각된다. 그러나 대조군의 트리글리세리드 수치가 통계적으로 유의한 증가를 보이는 점을 감안할 때 alendronate 제제가 트리글리세리드 상승을 생리적 수준 이하로 억제하는데 도움이 될 수 있는 가능성을 유추하게 한다. 이는 향후 더욱 잘 설계된 연구에서 검증되어야 할 것이다. 본 연구에서는 각각의 변수들의 상관성을 연령 및 체질량지수를 보정한 후 linear regression analysis로 분석하였는데 총 콜레스테롤 변화량은 기저치와 양의 상관관계를 나타내었다($P = 0.047$). 트리글리세리드 변화량의 경우 HDL 농도와 음의 상관 관계를 나타내었다($P = 0.045$).

위에서 살펴본 바와 같이, alendronate는 콜레스테롤을 낮추고 HDL을 증가시키는 유익한 효과를 갖는 것으로 보여진다. 따라서 갱년기 여성들이 여성호르몬의 저하에 의해 콜레스테롤이 증가하는 것을 감안하면 골다공증 예방을 위한 약제 선택 시 고지혈증을 예방하는 부가적 효과를 노리는 목적으로 alendronate 투여를 권장할 수 있을 것으로 생각된다. 다만 본 연구는 서울 소재 일개 종합 병원 갱년기 클리닉을 방문했던 대상자들을 상대로 대상자의 수가 제한되어 있었으며 후향적으로 진행되어 연구 시작 시 대조군을 선정하지 못하였기 때문에 추후 대조군을 선정할 때 오차(bias)가 생겼을 가능성이 있다. 또한 대상자 선정에서 제외되었던 당뇨병이나 고지혈증 환자들 이외에도 대상자의 생활 습관 등을 고려하지 못해 지질 대사에 영향을 미칠 수 있는 약물, 음식, 가족력 등에 대한 설문 조사를 실시하고 배제하지 못한 점도 이 연구의 한계점이다. 운동이나 활동 등에 대한 고려의 측면에서 폐경 후 여성에서 골밀도가 감소했다고 들었던 사람의 경우 의도적으로 치료 전에 비해 운동량을 증가시켰을 가능성이 많아 이 또한 오차의 하나로 작용했을 가능성이 있다. Alendronate 사용 용량에 있어서도 본 연구는 10 mg을 사용하였는데 용량에 따른 지질 수치 변화에 대한 고려도 필요할 것으로 생각된다. 다만 본 연구는 bisphosphonate 제제가 지질 변화에 유익한 작용을 할 수 있다는 가능성을 제시하기 위해 시도된 연구라는 점에서 그 의의를 둘 수 있겠다. 향후 대규모의 잘 계획된 bisphosphonate 제제의 혈중 지질 수치에 미치는 영향에 대한 연구가 있어야 할 것으로 생각되며 이를 통해 골다공증 예방 외에도 부가적으로 얻을 수 있는 이득을 기대해 본다. 또한 alendronate 등 여러 bisphosphonate 제제의 지질 대사에 영향을 미치는 생화학적 기전에 대해서도 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 현재 골다공증 예방 및 치료에 이용되고 있는

bisphosphonate 제제의 골흡수를 억제하는 기전이 콜레스테롤 합성에 필요한 mevalonate-squalene pathway를 차단하는 과정과 연관되어 있는 것이 알려지면서 이 약제가 지질 대사에 있어서도 유익한 작용을 할 수 있을 가능성이 시사되었다. 한국에서는 아직 bisphosphonate 제제의 지질 대사와의 연관성을 찾기 위한 연구가 매우 드문 실정이다. 이에 저자들은 한국 폐경 여성에게 골다공증 치료의 목적에서 사용되어 온 alendronate 제제가 지질 대사에는 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 이 연구를 계획하였다.

방법: 2003년 3월 1일에서 2005년 10월 31일까지 서울 소재 일개 종합병원 갱년기 클리닉을 방문하여 골다공증 치료를 위해 alendronate 10 mg을 투약한 50세 이상의 폐경 후 여성을 대상으로 혈청 지질농도 변화에 대해 대조군과 비교하여 후향적 추적을 시행하였다.

결과: Alendronate 투여 전과 투여 2년 후의 결과를 비교해 본 결과 총 콜레스테롤은 평균적으로 11.8 ± 3.7 mg/dL 만큼 유의하게 감소하였으며, HDL 농도는 5.2 ± 1.4 mg/dL 만큼 유의한 증가를 보였다($P < 0.05$). 반면 트리글리세리드 농도는 평균 15.4 ± 9.8 mg/dL 감소하긴 하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 또한 공복 혈당의 경우 평균 6.0 ± 1.4 mg/dL 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 반면 대조군에서는 총 콜레스테롤 및 트리글리세리드의 경우 각각 9.4 ± 8.8 mg/dL, 10.5 ± 7.2 mg/dL씩 유의한 증가를 보였다.

결론: Alendronate은 콜레스테롤을 낮추고 HDL을 증가시키는 유익한 효과를 갖는 것으로 보여진다. 따라서 갱년기 여성들이 여성호르몬의 저하에 의해 콜레스테롤의 증가에 취약한 점을 감안할 때 골다공증 예방을 위한 약제 선택 시 고지혈증을 예방하는 부가적 효과를 노리는 목적으로 alendronate 투여를 권장할 수 있을 것으로 생각된다.

핵심단어: alendronate, 총 cholesterol, HDL 콜레스테롤, 트리글리세리드

참 고 문 헌

1. Fleisch N, Russel RG, Straumann F: Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature* 212:901-903, 1966
2. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hoghes DE, Masarachia PJ, et al: Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:133-138, 1999
3. Benford HL, McGowan NWA, Helfrich MH, Nuttall

- ME, Rogers MJ: Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone* 28:465-473, 2001
4. Reszka AA, Halasy-Nagy JM, Masarachia PJ, Rodan GA: Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of Mst kinase during apoptosis. *J Biol Chem* 274:34967-34973, 2001
5. Mansfield K, Teixeira CC, Adams CS, Shapiro IM: Phosphonate ions mediated chondrocyte apoptosis through a plasma membrane transporter mechanism. *Bone* 28:1-8, 2001
6. van Beek E, Lowik C, Van der Pluijm G, Papapoulos S: The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonate in fetal bone explants in vitro: A clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Bone Miner res* 14:722-729, 1999
7. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Campagna MS, Franci MB, Pacini S, Gennari C: Changes in serum HDL and LDL cholesterol in patients with Paget's disease treated with pamidronate. *Bone* 32:15-19, 2003
8. Strobach D, Lorenz RL: The bisphosphonate ibandronate stimulates reverse cholesterol transport out of monocytoïd cells by enhanced ABCA1 transcription. *Biochem Biophys Res Commun* 307:23-30, 2003
9. Amin D, Cornell SA, Gustafson SK, Needle SJ, Ullrich JW, Bilder GE, et al: Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res* 33:1657-1663, 1992
10. Frolik CA, Bryant HU, Black EC, Magee DE, Chandrasekhar S: Time-dependent changes in biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats: effects of raloxifene HCl, tamoxifen, estrogen and alendronate. *Bone* 18:621-627, 1996
11. Mori H, Yamaguchi K, Fukushima H, Kato N, Wakamatsu T, Uzawa H: Extensive arterial calcification of unknown etiology in a 29-year-old male. *Heart Vessels* 7:211-214, 1992
12. Price PA, Faus SA, Williamson MK: Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:817-824, 2001
13. Ylitalo R: Bisphosphonates and atherosclerosis. *Gen Pharmacol* 35:287-296, 2000
14. Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi D, Fracassi E: Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner res* 15:599-604, 2000
15. Berkhout TA, Simon HM, Patel DD, Bentzen C, Niesor E, Jackson B, Suckling KE: The novel cholesterol-lowering drug SR-12813 inhibit cholesterol via an increased degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *J Biol Chem* 271:14376-14382, 1996