

## 중성지방은 죽상경화를 일으키는가?

서울아산병원 심장내과

한기훈

### Is Triglyceride Atherogenic?

Ki Hoon Han

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

#### 요 약

중성지방의 근원은 체내 합성 및 장에서의 흡수로 나누어진다. 어떠한 입자이던 간에 중성지방을 많이 포함한 소위 TRL (triglyceride-rich lipoprotein) 입자들은 죽상경화의 발전에 직접적/간접적으로 작용한다고 알려져 있다. 최근에는 특히 소장에서 흡수되는 chylomicron 역시 죽상경화의 인자로 연구되고 있으며 이를 포함한 지표인 비공복 시 중성지방 혈액 내 수치를 재려는 움직임이 있다.

#### 중성지방의 근원은 두 가지이다

##### 1. 중성지방의 합성

Fig. 1과 같이 중성지방(TAG) 입자들은 지방세포에 많이 함유되어 저장된다. 당과 같이 저장되는 과정에는 인슐린의 동화작용이 관여하게 된다. 이러한 중성지방은 가수분해되어 non-esterified fatty acid의 형태로 유리되어 간으로 전달된다.

특히 인슐린저항성(Fig. 2 중 IR) 상황에서는 카테콜라민이나 글루코코르티코이드 등의 스트레스 호르몬의 자극에 대

해 지방세포가 민감하게 반응하기 때문에 많은 양의 유리지방산이 생산되며 이는 간으로 흡수되어 중성지방을 만드는 원료로 쓰인다.

Fig. 2와 같이 간으로 전달된 non-esterified fatty acid (NEFA)들은 acyl-CoA로 전환되며 이들은 어떠한 전사인자의 활성화에 의한 것인지에 따라 중성지방 또는 콜레스테롤 생합성경로를 거치게 되며, 경우에 따라서는 glucose로도 합성되어 저장된다. 가령 SREBP-1c의 전사인자 활성을 거쳐 중성지방이 합성되며, SREBP-2를 거치면 콜레스테롤의 합성이 일어난다[1]. 특히 인슐린 저항성과 같은 상태에서는 간에서 과도한 중성지방이 만들어지게 된다.

##### 2. 중성지방의 흡수

중성지방은 리파제의 소화를 받아 미셀의 형태로 존재하며, sn-1, sn-3부위의 절단이 일어나 2-monoacylglycerol (2-MAG)과 free fatty acid (FFA)로 나뉜다. 2-MAG가 더욱 분해되면 glycerol로 바뀐다. FFA는 아마도 CD36, FA transport protein (FATP, especially 4 isoform) 등에 관여하는 과정으로 장세포로 흡입되어 중성전하를 띤 지방산으로 존재하며 림프관을 따라 이동한다.

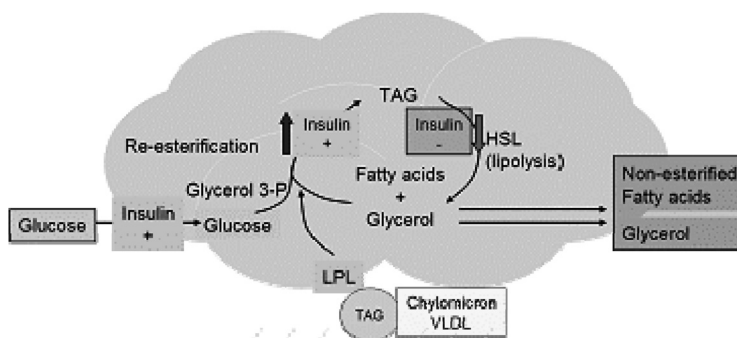
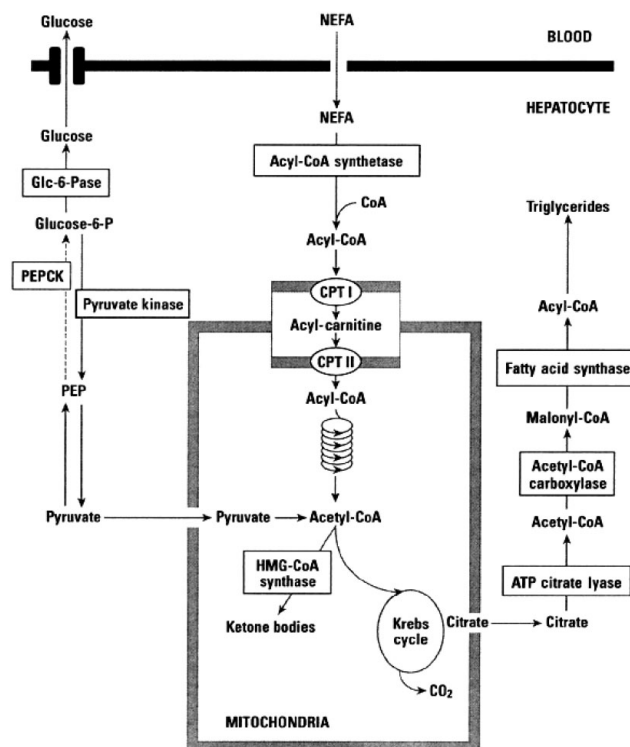
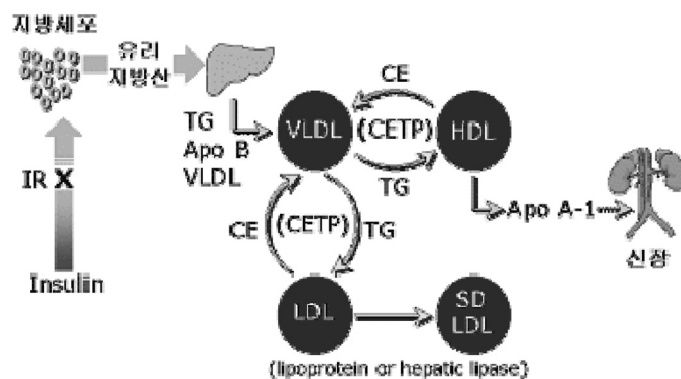


Fig. 1. The role of adipose tissue in triglyceride metabolism.



**Fig. 2.** The role of hepatocytes in triglyceride synthesis[1].

## 인슐린저항성에 의한 지질대사의 변화



**Fig. 3.** The change of lipid metabolism under condition of insulin resistance (IR).

세포 안에서는 대개 지방입자는 endoplasmic reticulum에서 형성되고 Golgi체를 통하여 분비되는데, FA binding protein (FABP)에 의하여 운반된 FA (fatty acyl-CoA)와 MAG가 만나 DAG가 되고, 이것이 diacylglycerol transferase (DGAT, especially DGAT2)에 의하여 TAG가 형성된다.

TAG는 주로 phosphatidylcholine인 phospholipid와 NPC1L1에 의해 흡수된 콜레스테롤과 합쳐져 chylomicron을 형성한다. 크기가 매우 크고 혐수성인 chylomicron은 주로 endoplasmic reticulum에서 assembly가 이루어지는데, prechylomicron transport vesicle의 형태로 Golgi체로 이동

하고 이후 coat protein complex II 비매개성 기전에 의하여 배출된다.

Chylomicron 형성은 apoA-VI 수준이 높을수록 증가하는 것으로 알려져 있으며, 또한 microsomal triglyceride transport protein (MTP)에 의하여서도 영향을 받는다. MTP는 inositol requiring enzyme 1beta 등의 많은 인자에 의하여 발현도가 영향을 받는 것으로 알려져 있는데, 이의 발현도가 증가하면 apoB의 lipidation 및 chylomicron의 형성이 증가한다고 알려져 있다[2,3].

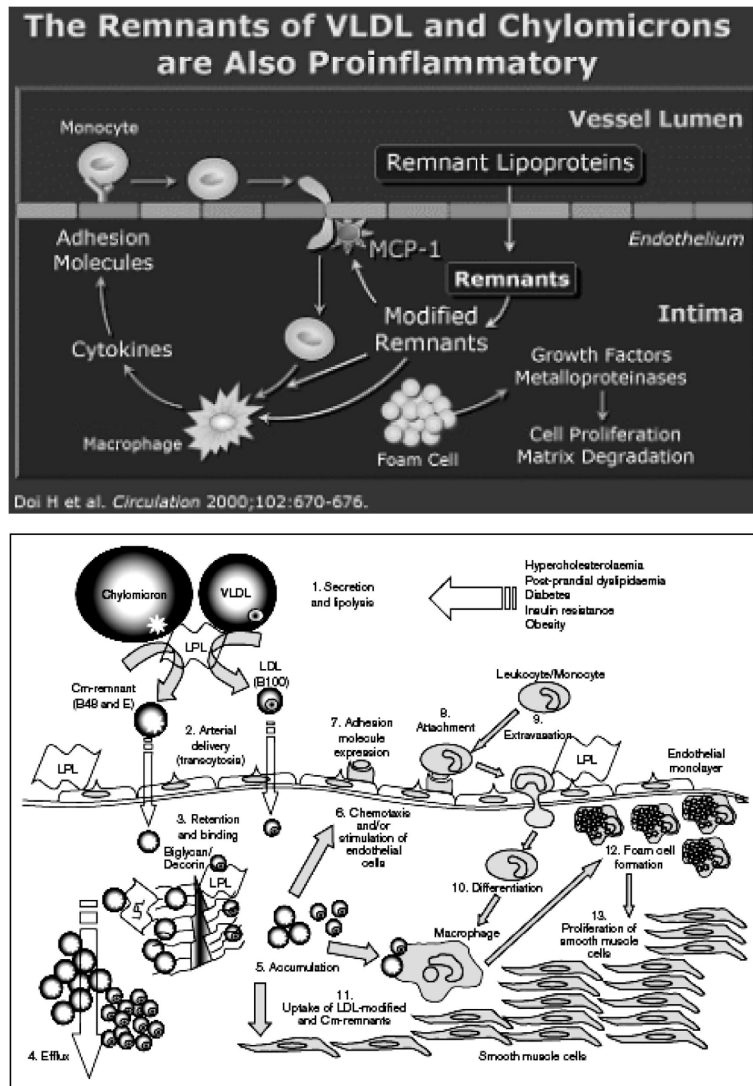


Fig. 4. The possible mechanism of triglyceride-rich lipoprotein (TRL) particles to induce atherosclerosis[4].

## 중성지방이 죽상경화를 일으킬 수 있는 기전

### 1. 낮은 HDL-콜레스테롤 수치 및 Small Dense LDL 입자의 생성을 유도

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 죽상경화와 연관 있는 혈액 내 IDL, LDL 수치가 당연히 올라감은 물론 LDL의 성상도 크고 성긴 입자보다는 작고 단단한 small dense LDL (Fig. 3, SD LDL)으로 변화된다. small dense LDL은 훨씬 산화에 취약하고 대사속도도 느리기 때문에 atherogenic하다.

VLDL (중성지방)이 넘치는 상황에서는 이를 대사하여 해결하기 위해 다른 길들이 열린다. 즉 CETP (cholesterol ester transfer protein)이라는 단백에 의하여 과도한 중성

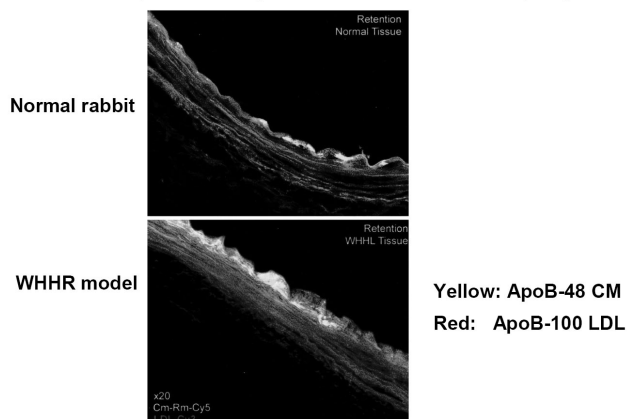
지방이 LDL, HDL로 배달된다. HDL은 이에 따라 급속히 대사되어 혈액 내 HDL 농도는 감소하게 되며, 중성지방을 많이 함유한 LDL은 small dense LDL로 변화하기 쉽다(Fig. 3).

### 2. 직접적인 죽상경화의 유발

위에서 언급된 중성지방이 많은 입자들도 동맥벽 안으로 들어가서 산화되어, 혈관벽을 흥분시키고 이어서 죽상경화의 발생을 유발한다는 실험적인 증거가 많이 존재한다. 즉 이들은 VLDL, IDL 또는 chylomicron 잔유입자와 같은 소위 TRL에 의한 죽상경화의 발생기전을 의미하며, 이는 그 유명한 oxidized LDL에 의한 죽상경화의 발생기전과 유사하다[3](Fig. 4).

최근의 보고에 의하면 chylomicron에만 함유되어 있는 apoB48에 대한 특이항체가 개발되었는데 이를 죽상경화반에 염색한 결과 LDL을 대표하는 apoB100만큼 강하게 염색

# EVIDENCE: ApoB48 & ApoB100 found in WHHR plaque



Proctor, S. D. et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol  
2003;23:1595-1600

Fig. 5. The distribution of apoB100 and apoB48-containing particles in the atherogenic arterial wall[5].

## Western prospective population-based studies of triglycerides and CHD risk published by 2007

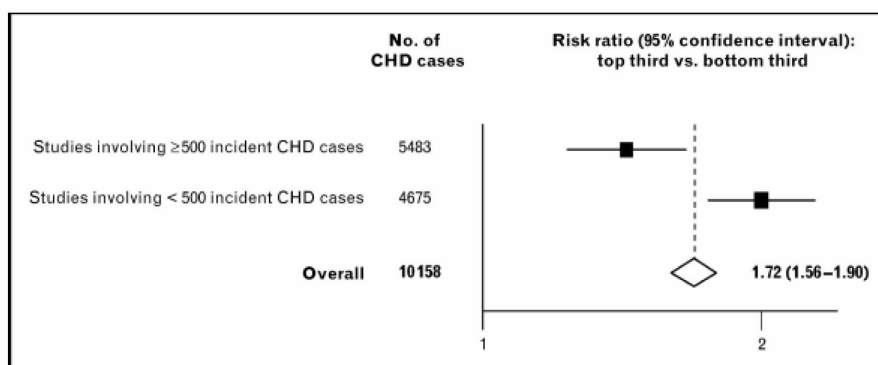


Fig. 6. Triglycerides and CHD risk[8].

되었다는 발표가 있다.

따라서 과연 chylomicron 입자가 직접적으로 죽상경화반에 들어가 죽상경화를 일으키는 원인이 될 것인지를 추후 검증할 필요가 있다[5].

### 3. 중성지방과 관동맥 질환의 발생을 증명한 역학 연구

기타 많은 위험인자의 보유와, 대사성 증후군과 중성지방 수치의 증가는 연관되어 있기도 하다. 또한 중성지방 자체가 관동맥 질환의 발생에 기여한다는 증거는 계속 늘어나고 있다. 그러나, 높아진 중성지방 수치는 이미 위험인자로 인정하고 있는 HDL 수치의 하강과 밀접한 관련성이 있기 때문에, 관동맥 질환의 발생에 대한 중성지방의 영향만을 평가하기는 매우 어렵다.

중성지방을 연구하기 어려운 또 다른 점은 중성지방 농도의 변동이 매우 심하다는 점이다. Intrapersonal variation이 약

25%에 달하며, 이 중 단순 측정오차는 3% 정도에 불과한 반면 97%가 개체를 둘러싼 생물학적 변화에 기인한다고 보고한 연구도 있다[6]. 그러나 최근 연구에 의하면 중성지방의 수치가 기타 다른 지질수치에 비하여 변동폭이 크지 않음을 보여주고 있어 중성지방에 대한 역학적 연구가 가능하다고 판단된다. 특히 379명의 대상을 12년 만에 다시 측정한 소위 Reykjavik 연구에서는 중성지방의 상호관련도가 0.63으로 콜레스테롤 0.6, CRP 0.59에 비하여 떨어지지 않았다[7].

중성지방 수치와 관동맥 질환과의 연관성을 보이는 증거는

- 1) multivariate analysis에서도 중성지방과 관동맥 질환의 발생의 연관성이 계속 발견된다.
- 2) 같은 HDL 농도범위를 보이는 집단 내에서도 중성지방 수치와 관동맥 질환의 발생과의 연관성이 유지된다.
- 3) gemfibrozil의 투여로 HDL농도의 상승과 중성지방의

하강을 이룬 VA-HIT연구결과 관동맥 질환의 예방효과가 증명되었다.

4) Helsinki Heart Study의 경우 높은 중성지방 수치와 관동맥증후군의 치료 예후와 연관이 있음을 보여주었다.

등으로 요약될 수 있다.

2007년 262,525명을 대상으로 시행한 meta분석(meta-analysis) 결과에 따르면 중성지방 농도가 상위 1/3에 해당하는 경우의 심혈관 질환의 위험도는 하위 1/3보다 70% 높았다[8].

## 식후 중성지방과 관동맥 질환의 위험성

### 1. 예방의학적 결과

Copenhagen City Heart Study는 7,587명의 남성, 6,394명의 여성을 상대로 하여 식후 중성지방의 위험성을 조사한 연구로 연령과 HDL콜레스테롤 농도를 보정한 후 심혈관 질환 발생 및 사망률은 식후 중성지방 농도가 높은 경우가 1.3~3.3배 높은 것으로 나왔다. 이는 지금껏 배제되어 왔던 매우 높은 중성지방 수치를 보인 경우를 포함한 연구로 더욱 의미가 있다[7].

이외 Women's Health Study는 26,509명의 45세 이상의 건강한 여성을 대상으로 하였으며, 11.4년간 추적관찰조사 하였다. 이들의 공복 시, 비공복 시 중성지방 농도는 각각 115, 133 mg/dL이었으며, 비공복 시 중성지방은 심혈관질환의 발생을 상위 1/3이 98%, 중위 1/3이 44% 하위 1/3의 경우에 비하여 증가시켰다[9].

그러나 아직까지 식후 중성지방을 측정하는 표준화된 프로토콜은 개발되어 있지 않으며, 많은 연구가 식후 중성지방 수치의 변화를 area-under curve 형식으로 분석하고 있다. 과연 식후 어느 시점에서 중성지방을 분석하는 것이 가장 타당한 방법인지를 연구하는 것도 흥미로운 분야일 것으로 판단된다.

## 참 고 문 헌

1. Davidson MH: Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 98:27i-33i, 2006
2. Hussain MM, Bakillah A: New approaches to target microsomal triglyceride transfer protein. *Curr Opin Lipidol* 19:572-578, 2008
3. Iqbal J, Hussain MM: Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E1183-E1194, 2009
4. Proctor SD, Vine DF, Mamo JC: Arterial retention of apolipoprotein B(48)- and B(100)-containing lipoproteins in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 13:461-470, 2002
5. Proctor SD, Mamo JC: Intimal retention of cholesterol derived from apolipoprotein B100- and apolipoprotein B48-containing lipoproteins in carotid arteries of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1595-1600, 2003
6. Dominiczak MH: Hyperlipidaemia and cardiovascular disease: nonfasting triglycerides gain momentum--but nothing changes on the metabolic syndrome front. *Curr Opin Lipidol* 19:326-327, 2008
7. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 298:299-308, 2007
8. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V: Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 115:450-458, 2007
9. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM: Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 298:309-316, 2007