Review

http://dx.doi.org/10.12997/jla.2013.2.2.53
pISSN 2287-2892 • eISSN 2288-2561

JLA

Management of Hypertriglyceridemia for Prevention of Cardiovascular Diseases

Chee Jeong Kim

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

심혈관계질환 예방을 위한 고중성지방혈증 치료

김치정

중앙대학교 의과대학 내과학교실

Hypertriglyceridemia has been considered as a risk factor for cardiovascular diseases. However, triglyceride levels are influenced by many clinical and lipid risk factors. When triglyceride levels are adjusted by these variables, the effect of hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor becomes minimal or negligible. Therefore, the association of hypertriglyceridemia with cardiovascular diseases is uncertain.

The effect of triglyceride-lowering drugs on cardiovascular diseases is also unclear. These drugs failed to reduce cardiovascular events in relatively high risk patients with variable lipid profiles. However, subgroup analysis showed the cardioprotective effects in selected patients.

It is clinically important whether a patient with hypertriglyceridemia should be treated with drug therapy or not. This paper discusses this issue based on limited data of published reports.

Key Words: Hypertriglyceridemia, Cardiovascular prevention

고중성지방혈증이 심혈관계질환의 발생에 독립적 위험인자인가에 대해서는 계속 논란이 되고 있다.[1-3] 이와 함께 혈중 중성지방을 낮추는 약제가 심혈관계질환의 예방에 효과가 있는가에 대해서도 전체적으로 예방효과가 뚜렷하게 관찰되지 않으나, 하위군 분석에서 일부 환자군에서는 예방 효과가 있다는 보고가 계속되고 있다.[4] 이러한 논란의 근간에는 고중성지방혈증의 원인이 매우 다양하며, 개인 내에서 측정 변이가 콜레스테롤에 비해 매우 크기 때문일 가능성이 있다. 따라서 고중성지방혈증을 가진 환자들 중에 어떤 환자에서 비약물요법과 함께 약물요법을 사용하여야 하는가를 지금까지 보고된 연구들을 분석함으로써 정리해 보고자 한다.

고중성지방혈증의 위험인자로서의 역할

고중성지방혈증이 심혈관계질환의 발생에 위험인자로 작용하는가에 대해서는 아직도 결론이 내려져 있지 않다. 일반적으로 고중성지방혈증에서 심혈관계질환의 발생이 증가하므로 위험인자로서 작용하는 듯하나, 다른 위험인자 즉 총콜레스테롤, 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤 등으로 보정

Received: October 28, 2013
Revised: November 25, 2013
Accepted: December 9, 2013

Corresponding Author: Chee Jeong Kim, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital. 224-1 Heukseokdong, Dongjakku, Seoul 156-070, Korea
Tel: +82-2-6299-1398, Fax: +82-2-822-2769, E-mail: cjkim@cau.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Effect of fibrate and nicotinic acid on prevention of coronary artery disease (CAD) in patients with hypercholesterolemia in early stage studies before statin era

	Mean TC Difference(%)	Duration (years)	No. of Subjects	All Death	CHD Death	Coronary Event
Primary Prevention						
WHO,[7] Clofibrate	9	5.3	5331/5296	-	0	+
Follow-up		9.6		0	0	
Secondary Prevention						
Stockholm,[8] Fibrate & Niacin	13	5	279/276	+	+	
Coronary Drug Project[9]						
Nicotinic Acid	9.9	6.2	1119/2789	0	0	+
Follow-up		15		+	+	
Clofibrate	6.5	6.2	1103/2789	0	0	0
Follow-up		15		0	0	0
Newcastle, Clofibrate[10]	11	5	244/253		+	

+; Effective, 0; Ineffective, -; Adverse for Prevention of CHD

할 경우에 모든 경우는 아니지만 대부분의 경우에 그 의미가 없어진다. 즉 고중성지방혈증은 단변수 분석에서는 위험인자로서 의미가 있으나, 다변수 분석에서는 대부분의 연구에서 그 의미가 없어지게 된다.[1-3]

17개의 전향적 코호트 연구를 메타 분석한 연구에서 46,413명의 남자를 평균 8.4년, 10,864명의 여자를 평균 11.4년 추적한 결과 단변수 분석에서 중성지방이 1 mmol/L (88.57 mg/dL) 증가함에 따라 심혈관계질환이 남자에서 32%, 여자에서 76% 증가하였다. 하지만 다변수 분석의 결과에서 HDL-콜레스테롤과 다른 위험인자로 보정하였을 때에는 비록 통계적으로 유의하였으나 남자에서 14%, 여자에서 37%만이 증가하였다.[1]

이후 29개 연구의 262,525명을 대상으로 메타분석한 연구에서는 중성지방 농도가 높은 삼등분 군은 낮은 삼등분 군에 비해 다른 위험인자로 보정한 후에 odds ratio가 1.72 (95% CI 1.56-1.90)로 고중성지방혈증이 독립적 위험인자임을 주장하였다. 하지만 결론에서는 다른 위험인자와의 연관성을 강조하며 좀 더 연구가 필요하다고 하였다.[2]

반면에 또 다른 메타분석에서는 68개 전향적 연구의 302,430명을 대상으로 한 분석에서 지질을 제외한 다른 위험인자로 보정하였을 때에는 1 표준편차의 중성지방 농도의 증가가 단변수 분석에서는 관상동맥질환의 발생과 연관이 있었지만, HDL-콜레스테롤을 포함한 여러 인자로 보정하였을 때에는 1 표준편차의 중성지방 농도가 증가하였을 때에 hazard ratio가 0.99 (95% CI 0.94-1.05)로 위험인자로 작용하지 못함을 보고하였다.[3]

따라서 고중성지방혈증이 통계적으로 독립적 위험인자일 가능성을 완전히 배제할 수는 없으나, 과연 임상적으로 의미가 있을 정도로 중요한 역할을 할 것인가에 대해서는 의문이 제기될 수 있다. 이와 같은 논란의 배경에는 여러 요인이 작용할 것으로 생각된다. 우선 중성지방 농도 증가의 원인이 다양하여 일부 원인에 의해 중성지방이 증가하였을 경우에만 위험인자로 작용할 가능성이 있으며, 또한 중성지방의 농도는 측정 변이가 커서 그 중요성이 낮게 판명되었을 가능성도 배제할 수 없다.

고중성지방혈증 치료를 통한 심혈관계질환의 예방 효과

한 인자가 과연 위험인자인가를 판단하는 데에는 그 인자를 조절하였을 때에 질병의 발생이 감소하는가를 관찰하는 것이 가장 확실한 방법이다. 일반적으로 대부분의 경우에 중성지방의 농도는 식이요법을 비롯한 생활습관 조절에 잘 반응한다. 또한 담즙산 결합 수지를 제외한 스타틴, 피브린산 유도체, 니코틴산 등 모든 지질저하제에 의해 정도의 차이는 있으나 감소하며, 오메가-3 지방산 등도 효과가 있다. 실제 중성지방의 농도를 상대적으로 많이 감소시키는 약제로는 피브린산 유도체와 니코틴산이다.[5,6]

초기의 연구에서 이들 두 약제는 중성지방의 조절을 일차 목적으로 하지 않고, 콜레스테롤 농도 저하를 목적으로 사용되었다. 이들 약제를 사용한 연구들에서는 일반적으로 약 10% 혹은 그 이하의 콜레스테롤 저하 효과를 보였고, 일부 연구에서 장기 추적

결과에서 관상동맥 질환의 감소가 관찰되었으나, 효과가 없다는 보고도 있었으며, 반대로 일부 약제를 사용하는 경우 사망률이 증가하는 경우도 있었다(Table 1).[7-10] 따라서 중성지방의 조절이 심혈관계 질환을 예방할 수 있을까에 대해서는 이때까지 직접적인 증거가 제시되지 않고 있었다. 콜레스테롤이 아닌 다른 지질 대사 이상을 가진 환자를 대상으로 한 연구들이 1980년대에 들어서서 발표되었다.

1. 피브린산 유도체를 이용한 연구

상대적으로 많은 연구가 진행된 약제는 피브린산 유도체이다. 1980년대 말 Helsinki Heart Study에서 비HDL-콜레스테롤이 200 mg/dL가 넘는 중년 남성에서 gemfibrozil을 투여하여 5년간 추적하였을 때에, 비록 전체 사망률이나 심혈관계질환 사망률은 줄이지 못하였으나 심혈관계사건을 약 34% 감소시켰다.[11] 이후 추가 분석에서 중성지방 농도가 심혈관계질환의 위험도를 평가하거나 약제의 효과를 예측하는데 가장 중요한 인자였으며, 특히 총콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비와 함께 사용하였을 때에 좀 더 유익하였다. 대상 환자의 10%에 해당하는 총콜레스테롤/HDL-콜레스테롤이 5가 넘고 중성지방이 200 mg/dL가 넘는 환자에서는 심혈관계사건을 약 71% 감소시킨 반면에, 대부분을 차지하는 다른 군에서는 예방효과가 미미하였다.[12] 따라서 이 연구에서는 모든 고중성지방혈증 환자는 아니나 이들의 일부에서 피브린산 유도체가 예방효과가 있을 수 있음을 보여주고 있다.

1990년대 말에 피브린산 유도체가 HDL-콜레스테롤을 증가시킨다는 점에 착안하여 Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT)에서는 관상동맥질환이 있고, HDL-콜레스테롤이 40 mg/dL 미만이면서, 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤이 140 mg/dL 이하로 비교적 높지 않은 2,531명의 환자를 대상으로 gemfibrozil의 효과를 관찰하였다. Gemfibrozil은 LDL-콜레스테롤 농도의 변화 없이 HDL-콜레스테롤을 6% 증가시켰고, 중성지방 농도를 31% 감소시켰으며, 사망률 감소는 경계역을 보였으나 비치명적 심근경색과 관상동맥질환 사망률을 22% 감소시켰다.[13] 추가 분석에서 이러한 예방효과는 주로 당뇨병 환자나 비당뇨병 환자의 경우에는 공복 시 혈장 인슐린 농도가 높은 경우에 좀 더 효과적이었다.[14]

Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study는 관상동맥질환이 있으면서 콜레스테롤 농도가 180-250 mg/dL이고 HDL-콜레스테롤이 45 mg/dL 이하, 중성지방이 300 mg/dL 이하, LDL-콜레스테롤이 180 mg/dL 이하의 중등도 위험성의 지질농도를 가진 환자를 대상으로 하였다. Bezafibrate는 LDL-콜레스테롤을 5%, 중성지방 농도를 22% 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 12% 증가시켰으나, 치명적 및 비치명적 심근경색과 급사로 구성된 일차목표에는 차이가 없어 효과가 없었다. 하지만 중성지방이 200 mg/dL 이상인 경우에서는 일차목표를 39.5% 감소시켰으며(p=0.02), 이들 중에 HDL-콜레스테롤이 35 mg/dL 미만인 환자에서는 41.8%(p=0.02) 감소시켰다. 반면에 중성지방이 200 mg/dL 미만이고 HDL-콜레스테롤이 35 mg/dL 이상인 환자에서는 효과가 없었다.[15] 따라서 이 연구에서도 중성지방이 높은 환자의 일부에서 피브린산 유도체가 심혈관계질환의 예방에 효과적일 가능성을 제시하였다.

이상의 연구 결과에서 피브린산 유도체는 모든 고지혈증 환자에서 효과가 있는 것은 아니나 당뇨병이 있거나, HDL-콜레스테롤이 낮고, 중성지방이 높은 일부 환자에서 심장병 예방 효과가 있을 가능성이 제시되었다. 따라서 2000년대 중반에 새로운 피브린산 유도체인 fenofibrate를 이용하여 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구 결과가 보고되었다.

Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) 연구에서는 당뇨병이 있으면서 다양한 콜레스테롤과 중성지방 농도를 가지고 있고 총콜레스테롤/HDL-콜레스테롤이 4가 넘는 환자 9,795명을 대상으로 하였다. 이들 중에 일부는 심혈관계질환을 가지고 있었다. 평균 5년 이상 추적하였을 때에 fenofibrate는 재관류술이나 비치명적 심근경색을 줄였으나 역시 일차목표인자인 관상동맥질환에 의한 사망과 비치명적 심근경색은 hazard ratio 0.89 (95% CI 0.75-1.05, p=0.16)로 줄이지 못하였다.[16] 추가분석에서 중성지방이 200 mg/dL 이상이거나 중성지방이 높으면서 HDL-콜레스테롤이 낮은 환자(남자 <40 mg/dL, 여자 <45 mg/dL)에서는 효과가 있었다.[17]

이후 고지혈증이 있는 많은 환자에서 스타틴을 사용하고 있으므로 최근 스타틴을 사용하고 있는 환자에서 같이 피브린산을 투여하였을 때의 효과에 대한 연구가 발표되었다. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서는 당뇨병 환자 5,518명을 대상으로 simvastatin을 모든 환자에게 투여하고 fenofibrate를 추가로 투여한 효과를 보고하였다. 평균 4.7년 추적하였을 때에 fenofibrate는 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 및 심혈관계사망으로 구성된 일차목표를 hazard ratio

0.92 (95% CI 0.79-1.08, p=0.32)로 줄이지 못하였다. 역시 전체적으로 효과가 없었으나 하위군 분석에서 중성지방이 204 mg/dL 이상이고 HDL-콜레스테롤이 34 mg/dL 이하인 환자에서는 효과가 있어 이전의 연구들과 비슷한 소견을 보였다. 또한 남자에서는 예방 효과가 있었다.[18]

이러한 결과는 피브린산 유도체가 모든 당뇨병 환자에서 효과가 있는 것이 아니라 HDL-콜레스테롤이 낮고 중성지방이 높은 특성을 가진 환자에서만 효과가 있다는 것을 나타내는 소견이다.

피브린산 유도체의 효과에 대한 18개 연구의 45,058명을 이용하여 시행한 메타분석에서 심혈관계질환의 상대위험도를 10% (95% CI 0-18, p=0.048), 관상동맥질환을 13% (95% CI 7-19, p<0.0001) 감소한 것으로 보고하였으나, 전체 사망률(0%, 95% CI -8-7, p=0.92)이나 심혈관계 사망률(3%, 95% CI -7-12, p=0.59)은 차이가 없었다. 하지만 여기에 포함된 대상은 고중성지방혈증 환자가 아니라 거의가 고콜레스테롤혈증이나 여러 다른 위험을 가진 환자였다. 따라서 이 연구를 바탕으로 고중성지방혈증을 치료하는 근거로 삼기는 어려울 것 같다. 하위군 분석에서는 중성지방 농도가 2 mmol/L (117 mg/dL) 이상인 예에서 좀 더 효과적이었다(p=0.030).[4]

따라서 피브린산 유도체는 동맥경화질환이나 최소한 이를 유발하는 중요한 질환을 가진 비교적 고위험군 환자에서 중성지방이 높고, HDL-콜레스테롤이 낮은 일부 군에서만 예방효과가 있을 것으로 생각되며, 투약도 이러한 기준에 맞게 시행해야 할 것으로 생각된다. 스타틴과 비교하여 이와 같이 예방효과가 일부에 국한되는 것은 스타틴은 소위 pleiotropic effect가 있으나 피브린산은 이러한 효과가 없기 때문일 가능성도 있으며,[19] 일부 위험인자의 가능성이 있는 인자에 대해 악영향을 미치는 것도 일부 작용할 것으로 생각된다.[20]

2. 니코틴산을 이용한 연구

니코틴산은 LDL-콜레스테롤과 함께 HDL-콜레스테롤을 증가시키고 중성지방을 감소시켜 이상적인 약제이고 이미 예방연구에서 그 효과가 증명되어 약효에 대해서는 논란이 없으나,[9] 안면홍조 등의 부작용 때문에 실제 임상에서 자유로이 사용되지는 못하고 있다. 최근까지 이러한 부작용을 감소시키려는 노력이 지속되고 있다.[21]

최근 고용량의 스타틴을 단독 혹은 ezetimibe와 함께 사용하여 LDL-콜레스테롤을 80 mg/dL 이하로 유지하고 있는 만성 심혈관계질환자 3,414명을 대상으로 니코틴산의 효과를 관찰한 Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) 연구 결과가 발표되었다. 이들 대상군은 HDL-콜레스테롤이 낮고(남자 <40 mg/dL, 여자 <50 mg/dL), 중성지방이 비교적 높았다(150-400 mg/dL). 이는 LDL-콜레스테롤이 충분히 낮아진 상태이므로 니코틴산의 투여가 주로 HDL-콜레스테롤을 올리는 역할을 할 것으로 기대하고 이러한 효과를 관찰하기 위한 연구였다. HDL-콜레스테롤은 35 mg/dL에서 42 mg/dL로, 중성지방은 164 mg/dL에서 122 mg/dL로, LDL-콜레스테롤은 74 mg/dL에서 62 mg/dL로 감소하였으나, 다소 복잡하게 구성된 1차 목표는 hazard ratio가 1.02 (95% CI 0.87-1.21, p=0.79)로 효과가 없었으며, 예정보다 빨리 3년 후에 조기 중단되었다.[22]

물론 이러한 결과의 해석에 대해 논란이 있으나 지금까지의 연구 결과로서는 최소한 고중성지방혈증의 치료로 니코틴산을 투여하는 것은 적절해 보이지 않는다.

3. 오메가-3 지방산을 이용한 연구

오메가-3 지방산을 하루에 2-4 g 복용하였을 때에 중성지방을 30% 정도 감소시킨다.[23] 식이나 약제로 된 오메가-3 지방산을 이용하여 많은 비교적 소규모 예방 연구가 시행되었으나, 그 결과가 일정치 않았으며 통계적으로 유의하지 않았다. 2002년에 11개 연구의 15,806명을 대상으로 분석한 결과에서는 오메가-3 지방산은 사망의 risk ratio가 0.8 (95% CI 0.7-0.9, p=0.001)로 유용한 것으로 발표되었다.[24] 하지만 2006년 48개 무작위조절연구와 41개 코호트 연구를 분석하여 사망의 risk ratio가 0.87 (95% CI 0.73-1.03)로 효과가 없다고 보고하였다.[25] 이러한 차이로는 앞의 연구는 관상동맥질환을 가진 환자를 대상으로 한 무작위조절연구 만을 포함하였고, 2003년에 발표된 대단위 연구가[26] 포함되지 않는 등의 가능성이 제시되었다.

심장병 예방 효과에 대해서 2000년을 전후하여 몇 개의 대단위 연구가 발표되었다. 바로 위에서 언급한 연구에서는 3,114명의 협심증 남성을 대상으로 주 2회 이상 오메가-3 지방산이 많은 어류를 먹거나 하루에 3 g의 어류기름을 복용한 효과를 관찰하였다. 심장질환에 의한 사망의 hazard ratio가 1.26 (95% CI 1.00-1.58, p=0.047)으로 역효과가 관찰되었으며, 특히 어류기름을 사용한 군에서 사망의 증가가 컸다.[26]

반면에 최근 3개월 이내에 심근경색이 있었던 11,323을 대상으로 한 연구에서는 하루 1 g의 오메가-3 지방산이 3개월 때부터 사망 예방 효과가 나타나기 시작하여(relative risk 0.59; 95% CI 0.36-0.97; p=0.037) 12개월까지 지속되었다.[27] 하지만 이 연구는 1일 2 g 이하의 양을 사용하여 중성지방을 10% 미만 감소시켰으며, 예방효과가 아주 초기에 나타났다. 따라서 이러한 예방 효과는 중성지방 저하 효과보다는 오메가-3 지방산의 다른 기전을 통하여 나타났을 가능성이 제시되었다.[28]

2000년대 후반에 들어서서 저용량의 오메가-3 지방산의 효과에 대한 대단위 연구가 발표되었다. 일본에서 콜레스테롤 농도가 260 mg/dL 이상인 18,645명을 대상으로 스타틴과 함께 하루 1.8 g의 eicosapentaenoic acid를 투여하였던 군과 스타틴만 투여한 군을 비교하였다. 평균 4.6년 추적하여 비록 사망률을 줄이지 못하였으나 주요관상동맥사건을 19% 줄였으며(hazard ratio 0.81, 95% CI 0.69-0.95, p=0.011), 이는 기왕에 관상동맥질환이 있던 환자뿐만 아니라, 없던 경우에도 비록 통계적 유의성은 없으나 비슷한 감소를 나타냈다.[29]

이후 원인이나 좌심실 구혈율과 상관없이 뉴욕심장학회(NYHA) 2-4등급의 심부전 환자 6,975명을 대상으로 평균 3.9년 추적한 연구에서는 오메가-3 지방산 1 g은 사망률이 hazard ratio 0.91 (95.5% CI 0.833-0.998, p=0.041)로 약간 감소하였으며, 여기에 심혈관계질환으로 인한 입원을 합하였을 때에도 hazard ratio가 0.92 (99% CI 0.849-0.999, p=0.009)로 역시 약간 감소한다고 보고하였다.[30]

반면에 최근에 발표된 2개의 대단위 연구에서는 예방효과가 관찰되지 않았다. 심근경색 환자 4,837명을 대상으로 약 400 mg의 오메가-3 지방산을 40개월간 투여하였을 때에 일차목표의 hazard ratio가 1.01 (95% CI 0.87-1.17, p=0.93)로 이전의 심근경색 환자를 대상으로 한 연구와는 다르게 전혀 효과가 없었다.[31] 또한 심혈관계질환의 위험도가 높으면서 혈당 이상이 있는 12,536명을 대상으로 평균 6.2년 추적하였을 때에 900 mg 정도의 오메가-3 지방산은 일차목표의 hazard ratio가 0.98 (95% CI 0.87-1.10, p=0.72)로 효과가 없었으며, 이외에 부정맥에 대한 사망에도 영향을 미치지 않아 이전의 보고와 다른 소견을 보였다.[32]

이들 연구를 종합하여 가장 최근에 발표된 메타분석에서 20개 연구의 68,680명을 대상으로 분석하였을 때에도 총사망률, 심장사망률, 급사, 심근경색, 및 뇌졸중의 모든 부문에서 오메가-3 지방산의 예방 효과는 관찰되지 않았다.[33]

지금까지 연구결과를 종합해 볼 때에 오메가-3 지방산이 심장질환을 예방하는가에 대해서는 의문이 있으며, 이와 연관하여 특히 중성지방 저하제로서의 역할은 아주 일부 환자에서 다른 약제의 보조제 정도로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

고중성지방혈증의 치료 지침

각국의 지질대사이상의 치료지침이나 심혈관계질환 예방 치료지침에서도 나름대로 고중성지방혈증의 치료 원칙을 제시하고 있다. 2001년에 발표된 미국의 National Cholesterol Education Program (NCEP)의 콜레스테롤 치료지침(Adult Treatment Panel III, ATP III)에서는 중성지방이 높을 경우에 500 mg/dL 이상인 경우에는 급성췌장염 예방을 위하여 중성지방 치료를 일차목표로 하여 생활요법과 함께 피브린산 유도체와 니코틴산을 우선 사용하나, 중성지방 농도가 500 mg/dL 미만일 경우에는 우선 LDL-콜레스테롤 농도 조절을 일차목표로 하여 스타틴으로 이를 먼저 조절하고 이후에 비HDL-콜레스테롤 농도를 계산하여 환자의 위험도에 따라 목표 농도 이상일 때에 피브린산 유도체와 니코틴산을 사용할 것을 권장하고 있다. 하지만 이러한 권고의 과학적 증거는 미약하다. 오메가-3 지방산에 대해서는 아직 과학적 근거가 부족하여 이차예방에서 고려해 볼 수도 있다(option)는 입장을 나타내고 있다.[5]

유럽심장학회와 유럽동맥경화학회가 공동으로 2011년 공표한 지침에서는 급성췌장염의 예방을 제외하고는 심혈관계질환의 위험도가 높으면서 비약물요법을 시행한 후에 중성지방 농도가 200 mg/dL를 넘을 경우에 약물요법을 사용하라고 하였으나 역시 그 근거에 대해서는 제시하지 않고 있다. 미국의 치료 지침과 마찬가지로 고중성지방혈증이 중등도 이하일 때에는 역시 우선 스타틴을 사용할 것을 권장하고 있다. 오메가-3 지방산은 고중성지방혈증이 아주 심하여 급성췌장염의 위험성이 있을 때에 피브린산 유도체를 보조하여 사용할 것을 권하고 있으며, 일차약으로 효과에 대해서는 결론을 유보하고 있다.[6]

고중성지방혈증 치료에 대한 제언

이상의 내용을 정리하면 고중성지방혈증이 위험인자인가 대해서는 논란이 있으며, 국내 전문가 사이에도 의견이 나뉘는 상태이

다.[34] 이는 고중성지방혈증의 원인이 매우 다양하고 측정 오차가 크기 때문으로 생각된다. 따라서 이의 조절이 모든 환자에서 효과가 있을 것으로는 생각되지 않는다.

최근 비교적 고위험군을 대상으로 한 연구의 하부연구에서 중성지방 농도가 높고 HDL-콜레스테롤 농도가 낮은 군에서 예방효과가 있음이 반복적으로 보고되었다. 일부 연구에서 당뇨병 환자에서 효과가 있을 가능성이 제시되었으나, 모든 당뇨병 환자에서 효과적이지는 않았다. 이는 당뇨병 환자에서 대사증후군과 이에 따른 HDL-콜레스테롤의 저하와 중성지방의 상승이 잘 관찰되기 때문일 가능성이 있다.

따라서 고중성지방혈증의 치료는 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상 증가해 있을 때에는 급성췌장염의 예방을 위해 즉시 식이요법과 함께 중성지방을 많이 떨어뜨리는 피브린산 유도체나 니코틴산의 약물요법을 시행하여야 한다.

500 mg/dL 미만의 고중성지방혈증일 경우에는 고중성지방혈증이 식이요법을 비롯한 비약물요법에 잘 반응하고 측정오차가 크므로 우선적으로 비약물요법을 충분히 시행하면서 반복적으로 혈중 농도를 측정한다. 만약 LDL-콜레스테롤이 증가되어 있다면 이를 목표로 우선 스타틴을 투여하여 이를 조절한다. 스타틴도 미약하지만 중성지방의 농도를 감소시킨다.

그럼에도 불구하고 중성지방이 높을 경우에는 HDL-콜레스테롤이 낮으면서, 관상동맥질환이나 당뇨병이 있거나 최소한 다른 중요한 위험인자를 가진 비교적 고위험군에 국한하여 약물요법을 시행하는 것이 적절해 보인다. 약물요법으로는 피브린산 유도체가 가장 연구가 많이 되었으며, 니코틴산의 효과는 아직 증거가 부족해 보인다. 오메가-3 지방산은 중성지방 농도를 저하시키기 위해서는 고용량이 필요하며, 저용량의 경우에는 중성지방 저하효과가 적다. 이의 예방 효과에 대해서도 최근의 연구에서는 회의적 결과를 보고하여 고중성지방혈증의 치료제로서는 적절해 보이지 않으며 기존의 약제를 투여한 후에 보조적 역할 정도의 가능성이 있어 보인다.

참고문헌

1. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996;3:213-219.
2. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 western prospective studies. Circulation 2007;115:450-458.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009;302:1993-2000.
4. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010;375:1875-1884.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). JAMA 2001;285:2486-2497.
6. Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011;217(Suppl 1):S1-S44.
7. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. Br Heart J 1978;40:1069-1118.
8. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. Acta Med Scand 1988;223:405-418.
9. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975;231:360-381.
10. Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. Five-year study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. Br Med J 1971;4:767-775.
11. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors,

and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987;317:1237-1245.
12. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttäri M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. Circulation 1992;85:37-45.
13. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999;341:410-418.
14. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). Arch Intern Med 2002;162:2597-2604.
15. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. Circulation 2000;102:21-27.
16. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849-1861.
17. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Care 2009;32:493-498.
18. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-1574.
19. Kim CJ. Effects of fenofibrate on C-reactive protein levels in hypertriglyceridemic patients. J Cardiovasc Pharmacol 2006;47:758-763.
20. Cho JH, Choi YH, Hyeon CW, Kim KJ, Hyun S, Kwon JE, et al. Effect of fenofibrate therapy on blood creatinine levels in patients with hypertension and hypertriglyceridemia. J Lipid Atheroscler 2013;2:19-26.
21. Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R, Kher U, Lai E, Watson DJ, et al. Effects of laropiprant on nicotinic acid-induced flushing in patients with dyslipidemia. Am J Cardiol 2008;101:625-630.
22. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;365:2255-2267.
23. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. Atherosclerosis 2006;189:19-30.
24. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2002;112:298-304.
25. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. BMJ 2006;332:752-760.
26. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. Eur J Clin Nutr 2003;57:193-200.
27. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation 2002;105:1897-1903.
28. Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, Marchioli R, Harris WS. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. Mayo Clin Proc 2008;83:324-332.
29. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet 2007;369:1090-1098.
30. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, et al. Effect of n-3 poly-

unsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372:1223-1230.
31. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med 2010;363:2015-2026.
32. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, et al. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:309-318.
33. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012;308:1024-1033.
34. Kim MA. Triglyceride and cardiovascular disease. J Lipid Atheroscler 2013;2:1-8.