

골다공증 및 동맥경화증: 두 질환에 영향을 주는 기존 약제 및 후보 물질

연세대학교 의과대학 내과학교실

임승길 · 박소영

Osteoporosis and Atherosclerosis: Current and New Potential Medicines Targeting Both Diseases

Sung-Kil Lim, So Young Park

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

서 론

오랫동안 골다공증과 심혈관질환은 노화와 관련하여 생기는, 서로 독립적인 결과로써 여겨져 왔다. 그러나 임상적으로 두 질환이 동시에 발생하는 경우들이 종종 관찰되고 있으며, 전신적 염증 질환, 만성 신부전, 에스트로겐 결핍과 같은 위험인자를 가진 개인이 골다공증이나 심혈관질환에 대한 위험도도 증가한다는 자료들이 제시되었다. 두 가지 질환의 기전 중에서 서로의 연관성을 제시해주는 증거들이 보고되고 있으며, 또한 치료적인 측면에서도 내피세포의 기능에 영향을 주는 약제가 골소실에도 영향을 미칠 수 있을 것으로 여겨지면서, 심혈관질환에 대한 치료제가 골다공증에 미치는 영향, 또는 반대로 골다공증에 대한 치료제가 심혈관질환에 미치는 영향에 대한 분석도 활발해지고 있다.

본문에서는 기존의 약제들 중에서 고지혈증 치료제로써 이미 심혈관질환의 유병률, 사망률을 낮춘다고 증명된 statin 제제가 골소실 및 골다공증성 골절에 미치는 효과들을 살펴본 연구들을 정리해보고, 골다공증 치료제로써 널리 사용되고 있는 bisphosphonate와 선택적 에스트로겐 수용체조절제 (selective estrogen receptor modulator, SERM), 부갑상선 호르몬 제제가 심혈관질환에 어떠한 영향을 미치는지를 살펴보았으며, 인슐린 저항성 치료제인 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ 촉진제 (agonist)의 뼈에 대한 효과들을 정리해보았다. 그리고 마지막으로 현재 개발 중인 또는 앞으로 새로이 개발될 수 있는 후보 약제에 대하여 언급하고자 한다.

본 론

1. Statin

Statin 제제는 간에서 HMG-CoA reductase를 억제함으로써 콜레스테롤의 생합성을 억제한다. Statin이 mevalonic acid 합성 과정을 억제하게 되면, 하위 단계로 farnesyl PP (pyrophosphate)를 거쳐 geranylgeranyl-PP로 합성되는 과정을 억제하게 되고 (Fig. 1), 이는 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)의 상승을 일으키며, 궁극적으로 eNOS에 의한 심혈관의 보호 효과를 얻을 수 있다.

이미 대규모 임상 연구에서 statin은 고밀도지단백 콜레스테롤을 증가시키고, 총콜레스테롤과 저밀도지단백 콜레스테롤을 낮추며, 심혈관질환으로 인한 유병률 및 사망률을 낮춘다는 것이 증명되었다. 그리고 CARE (Cholesterol and Recurrent Events) 및 WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention) 연구에서는 statin 제제가 지질 수치의 감소와 무관하게 심장보호 효과를 나타내어, statin 제제가 콜레스테롤과의 관련성 이외, 즉 pleiotropic 효과를 가지고 있으며 이는 내피세포의 기능장애 (dysfunction)를 호전시키는 것이 관련 기전일 것으로 제시되었다. 내피세포의 기능을 호전시키는 기전으로, statin은 eNOS의 증가 외에도 plasminogen activator inhibitor-1의 발현 억제 및 혈관 내 평활근세포의 증식 억제와, protein kinase Akt의 활성화에 관여한다. Statin과 관련된 이런 모든 기능들은 statin이 동맥경화 혈관에 대하여 항염증 효과를 갖는다는 것을 설명할 수 있다[1].

그리고 statin은 bone morphogenetic protein (BMP)-2의 합성을 증가시킴으로써 골모세포 (osteoblast)의 분화를 촉진시키고, 골모세포와 골세포 (osteocyte)에서 eNOS의 발현

을 상승시킨다. Mundy 등에 의하면 세포 배양 실험 및 동물 실험 모델에서 statin에 의한 BMP-2의 증가는 용량 의존적으로 골형성을 증가시킨다고 하였다[2]. 그러나 다른 동물 모델에서는 statin의 용량에 따라 골밀도의 증가뿐만 아니라 감소 효과가 나타나서 statin-bone 관계에 다른 혼동 변수가 존재함이 제시되었다[3].

사람에서 statin이 골형성에 미치는 효과를 살펴보면, 서로 상충되는 결과가 발표되고 있다. 1999년에 SOF 및 FIT 연구 내에서 statin 사용이 골밀도의 변화와 골절 발생에 미치는 효과를 살펴보았을 때, statin의 사용은 뼈에 좋은 효과를 미친다는 결과가 나타났으며, 이후 몇몇 관찰 연구에서도 비슷한 결과들이 보고되었다[4,5]. Statin 제제의 종류에 따른 소그룹 분석에서는 simvastatin이 골형성 인자를 증가시킨다고 하였으나, pravastatin은 오히려 골형성을 감소시키는 결과를 보였다. Pravastatin은 친수성의 성질을 가지고 있는데, 이러한 성질은 뼈에 대해 부정적으로 작용할 수 있기 때문일 것이다[6]. 골다공증에 대한 표지자를 살펴본 연구에서는 골형성 인자를 증가시킨다는 결과 및 골흡수 인자를 감소시킨다는 결과가 있으나, 표지자 사이에 개인간의 표준값이 다양하다는 점이 결과 해석에 대한 장애 요인이 될 수 있다. Statin이 골절에 미치는 효과에 대해서도 불일치하는 결과가 나오고 있다. Statin 제제에 의하여 골절 위험도가 13-60%까지 감소하였다는 보고가 있으나, 4S 및 LIPID 연구와 같은 대규모 임상 연구에서는 골절 위험도 감소에 대해 의미 있는 변화가 보이지 않았다[1]. 폐경 후 여성을 대상으로 한 WHI 연구에서도 statin의 사용과 골밀도의 증가 또는 골절의 감소와는 연관성이 없는 것으로 나왔다[7]. 이렇게 연구마다 다양한 결과가 나오는 점에 대해서 저자들은 statin의 효과를 살펴본 대부분의 연구가

lovastatin, pravastatin과 같은 초기의 statin을 대상으로 하고 있으며, 초기의 statin 제제는 뼈에 대한 효과가 미흡하기 때문일 수 있다고 하였다. 그리고 용량의 차이 및 고지혈증에 대한 매개 변수의 변화가 뼈에 영향을 미칠 수 있고 약의 용량, 투여법, 치료 기간, 환경 인자들도 결과에 영향을 미칠 수 있는 혼동 변수가 될 수 있다. Statin의 효과를 보다 정확히 규명하기 위해서는 적당한 약제와 용량, 투여 기간을 설정하고 혼동변수에 대한 통제가 이루어진 무작위 대조 실험이 필요하다.

2. Bisphosphonate

Bisphosphonate는 강력한 골흡수 억제제로써, 이미 오래 전부터 골다공증의 예방 및 치료 목적으로 사용되어져 왔다. Bisphosphonate의 기전에 대해서는 명확히 규명되지는 않았으나, 세포내로 흡수되어져 squalene 합성 및 콜레스테롤 생합성 과정을 차단한다는 것이 보편적으로 받아들여지고 있다. Bisphosphonate를 흡수한 파골세포 (osteoclast)는 뼈의 미네랄에 결합하고, 파골세포 내의 bisphosphonate가 파골세포의 기능을 방해한다. Alendronate와 risedronate와 같은 강력한 bisphosphonate는 세포내로 흡수된 뒤, statin의 작용부위보다 하위 단계인 farnesyl PP로의 합성 과정을 차단함으로써, 파골세포의 ruffled border를 변화시키고, 세포내 proton ATPase 및 actin cytoskeleton의 유지에 영향을 주게 된다 (Fig. 1). 이러한 과정들은 결국 파골세포의 기능 저하 및 세포 소멸을 일으켜서 골흡수를 억제한다 [8,9].

Bisphosphonate는 파골세포에 대한 강력한 억제 기능뿐만 아니라, 동맥경화증의 발생에 중요한 역할을 담당하는 대식세포 (macrophage)도 억제하는 것으로 알려져 있다. 기

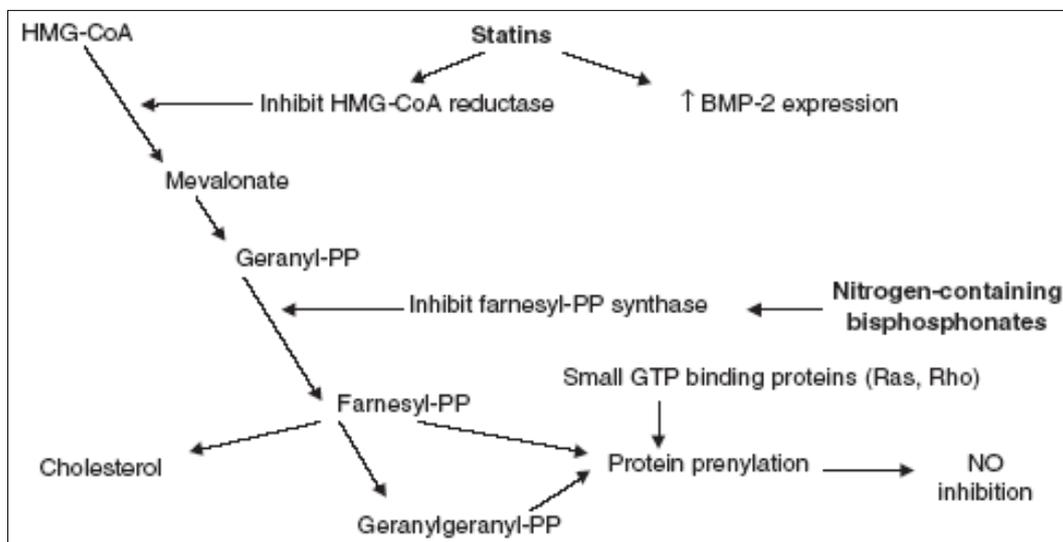


Fig. 1. Mevalonic acid pathway and action sites of statins and bisphosphonates.

존의 동물 실험들에서 bisphosphonate가 대동맥의 석회화와 동맥경화증 병변을 감소시켰으며, 대동맥 내 콜레스테롤 함 유량도 감소시켰다는 결과들이 보고 되었다[10,11]. 이렇듯 동물 실험에서는 bisphosphonate가 동맥경화증에 좋은 효과를 보이고 있으나, 사람에 대한 임상 연구에서는 상충되는 결과들이 나오고 있다. Koshiyama 등이 57명의 제2형 당뇨병과 골감소증이 있는 환자들에게 1년간 etidronate를 사용한 결과, 대조군에 비해 intima-media thickness (IMT)가 유의하게 감소하였으며, 지질 수치에는 변화를 주지 않았다고 하였다[12]. 그러나 Tanko 등에 의하면 폐경후 여성들에게 3년간 ibandronate를 사용하였을 때, 대동맥의 석회화의 진행 정도는 대조군과 비교해서 차이가 없었다[13].

Bisphosphonate가 혈관에 대해서 이로운 결과를 일으키는 기전에 대해서 아직 명확하게 정립된 이론은 없다. Bisphosphonate는 혈류 내에서 말초기관으로 빠르게 흡수 되는데, 주로 뼈로 침착이 되고, 그 외에 간이나 비장 및 동맥벽 내로 축적이 된다. Ylitalo 등은 bisphosphonate의 혈관 내 침착을 확인하기 위해 ¹⁴C-clodronate를 이용한 결과, 정상적인 혈관내로 침착하는 양에 비해 동맥경화증 혈관내로 침착하는 양이 유의하게 높다고 보고하였다[10]. Bisphosphonate가 동맥경화증 혈관에 대해 친화성이 높은 이유는 아마도 석회화된 혈관내의 수산화인회석 (hydroxyapatite)과 칼슘이 bisphosphonate에 대하여 강한 친화력을 갖고 있기 때문일 것이다. 결국 bisphosphonate가 동맥벽에 결합하여 동맥내의 칼슘 대사에 영향을 주고, 동맥경화증 병변 내의 칼슘 감소는 lipoproteinmucopolysaccharide-calcium 복합체의 합성을 감소시키며, 결합 조직 단백질과의 결합도 감소시키게 된다. 그리고 bisphosphonate는 염증과 관련된 tumor necrosis factor (TNF)- α 를 감소시키고, 동맥 내 대식세포를 억제시킴으로써 동맥경화성 지단백의 축적을 감소시키는 과정에도 관여하고 있으며, 그 외에 결합 조직 내의 세포 증식이나 단백질 분해, 콜레스테롤의 결합을 감소시키는 역할도 갖고 있는 것으로 보인다. 또한 bisphosphonate에 의한 직접적인 콜레스테롤 합성 감소 및 저밀도 지단백 콜레스테롤의 산화 감소도 하나의 기전으로 제시되었다[10].

하지만 최근 Shimshi 등에 따르면 alendronate와 risedronate를 동물 동맥경화증 모델에 사용한 결과, 오히려 동맥경화성 plaque의 파열을 일으켰는데, 아마도 bisphosphonate에 의해 코팅된 파골세포가 T 세포의 표적이 됨으로써 세포 용화가 되었기 때문일 것이다[14]. 대부분의 동물 실험 모델에서 bisphosphonate는 동맥경화증의 발생을 억제시키는 것으로 나타났으나, 사람을 대상으로 한 임상 연구에서는 혼란 변수에 따라 다양한 결과를 보이고 있으며, bisphosphonate와 혈관 질환과의 관련성을 밝히고자 시도된 대단위의 연구결과는 부족한 상태이다. 따라서 보다 대규모의 치밀하

게 계획된 연구에서 그 효과를 밝히는 것이 필요하다.

3. SERM

SERM은 표적조직에 존재하는 에스트로겐 수용체에 따라 촉진제 또는 길항제 (antagonist)로 작용하는 비호르몬성 물질로써, 현재 사용이 승인된 약제로는 유방암에 대해 tamoxifen (Nolvadex[®]), toremifene (Fareston[®]) 및 골다공증에 대해 raloxifene (Evista[®]) 등이 있다.

여러 가지 SERM 제재를 이용한 세포 배양 실험 및 동물 실험들에서 항동맥경화에 대한 효과들이 많이 발표되었다 [15]. SERM 제재는 동물 모델의 혈청내 콜레스테롤을 낮추고 항산화 효과를 보이며, 내피세포의 기능을 항진시키고, 세포내 평활근세포의 이동과 콜레스테롤의 축적을 감소시키며, 결과적으로 동맥경화증 병변의 진행을 억제한다 [16~18]. 이렇듯 SERM 제재가 실험 모델에서는 긍정적인 효과를 보이고 있으나 임상 연구 결과에서는 좀더 정리가 필요하다. Raloxifene이 심혈관 관련 인자에 미치는 효과를 분석한 결과에서는 대조군에 비하여 raloxifene을 투여받은 군의 저밀도지단백 콜레스테롤, 중성지방, lipoprotein(a), fibrinogen 등이 감소하였고, 고밀도지단백 콜레스테롤은 증가하는 긍정적인 효과가 나타났다[19,20]. 또한 심혈관질환의 발생에 미치는 효과를 살펴본 결과에서도 MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) study 중 심혈관질환의 위험성이 있는 소그룹에서 심혈관질환의 발생이 대조군 (12.9%)에 비해 7.8%로 유의하게 낮아져 raloxifene이 심혈관 보호 효과가 있음이 제시되었다. 그러나 raloxifene을 이용한 연구들은 골다공증에 대한 효과를 목표로 디자인된 점들이 한계점으로 여겨지고 있다. 한편 tamoxifen을 이용한 임상 연구 중에서 유방암 환자를 대상으로 한 연구 내용 중, tamoxifen이 치명적인 심혈관질환에 의한 입원율을 감소시키고 IMT를 감소시켰다는 보고가 있으나[21], 55개의 무작위연구를 대상으로 한 meta-analysis에서는 심혈관질환의 사망률과 무관하다는 결과가 나와서 tamoxifen과 심혈관질환과의 관계는 논의의 여지가 있는 것으로 보인다[22]. 현재 raloxifene이 심혈관질환의 유병률 및 사망률에 미치는 효과를 살펴보고자 고안된 RUTH (Raloxifene use for the heart)연구가 진행 중이므로 이 결과가 나온다면 raloxifene이 폐경 후 여성에 대해 암의 위험성 및 다른 부작용 없이 심혈관질환의 위험성을 낮출 수 있을지에 대한 여부를 확인할 수 있을 것이다[23].

4. PPAR- γ agonist

제2형 당뇨병 환자들에서 인슐린 저항성, 고지질혈증, 고혈압과 같은 대사증후군이 동반되어 있으며, 또한 동맥경화증 및 심혈관질환 발생의 경향과 관련된 염증 인자들이 높게 측정된다. 한편 당뇨병을 가진 환자들은 골다공증성 경

향이 있고, 골다공증성 골절의 위험도도 증가한다고 알려져 있다. 그러나 일부에서는 당뇨병 환자들의 골밀도가 일반인보다 오히려 더 증가되어져 있는데, 그 이유로 비만 외에 낮은 adiponectin이 관여하기 때문일 것으로 제시되고 있다 [24]. 높은 adiponectin은 낮은 골밀도와 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, thiazolidinedione (TZD)와 같은 PPAR- γ agonist는 adiponectin을 증가시키므로, 결국 뼈에도 영향을 미칠 수 있다[25]. 또한 세포 실험 모델에서 PPAR- γ agonist는 골모세포성 경향이 있는 전구세포들을 지방세포로 전환시킴으로써 골형성과 관련된 인자들을 감소시키는 경향이 있다고 하며[26], 동물 모델에서 PPAR- γ agonist가 골밀도를 낮춘다는 결과가 보고되었다[27]. 하지만 한편으로 PPAR- γ agonist는 TNF- α 의 형성을 억제시키는데, TNF- α 는 골밀도를 감소시키는데 관여하므로, TZD에 의한 TNF- α 의 감소 효과에 초점을 둔다면 PPAR- γ agonist는 뼈에 대해서 이득이 될 수도 있으므로 보다 대규모의 연구로써 뼈에 대한 효과를 확인하는 것이 필요할 것이다[24].

5. 부갑상선 호르몬 (Parathyroid hormone, PTH)

현재 임상적으로 가장 중요한 골형성 촉진제로 부갑상선 호르몬이 있다. 동물 실험 및 폐경후 여성을 대상으로 한 임상 연구들에서 부갑상선호르몬은 골형성을 촉진시키고 골절 발생을 낮춘다는 것이 증명되었다. 부갑상선 호르몬이 골격계의 골형성을 증가시키는 기전으로는 3가지가 제시된다. 부갑상선 호르몬은 성숙한 비증식성 골모세포를 자극함

으로써 FGF-2, IGF-1과 같은 물질을 증가시켜 골전구세포 (osteoprogenitor)의 증식을 증가시키거나, 골모세포의 사멸을 억제시켜 골모세포의 수명을 연장시키거나, 또는 비활성화상태인 bone-lining 세포들을 골모세포로 전환시키는 가역적인 변화를 촉진시킨다[28].

성숙한 골모세포에는 PTH-related protein (PTHrP)와 type 1 PTH/PTHrP receptor (PTHr1)가 표현되는데, PTHrP와 PTHr1은 골모세포의 증식을 중단시키고 성숙된 상태로 분화하는데 관여하는 것으로 알려져 있다 (Fig. 2). 그리고 PTHrP와 PTHr1은 인간 및 동물의 동맥경화증 병변에 있는 혈관평활근세포에서도 만들어진다고 하며, PTH계 및 PTHr1 발현의 증가는 동맥의 풍선혈관 확장술 후 생기는 재협착과도 관련이 있다고 한다[29].

그런데 동물 모델에서 부갑상선 호르몬이 혈관에 미치는 효과를 살펴보면, 골격계의 골형성 촉진제인 부갑상선 호르몬은 혈관내 내막층의 두께 증가 및 골화를 억제시키는 효과를 나타내었다. 이러한 기전에 대해서, 부갑상선 호르몬 자극은 osteopontin을 증가시키고, osteopontin은 혈관내 골전구세포에서 골생성성인 Msx2유전자의 표현을 억제하기 때문이며, 또한 osteopontin이 인회석 결정 (apatite crystal)과 직접적으로 경쟁함으로써 수산화인회석 (hydroxyapatite)의 형성을 억제하기 때문으로 설명할 수 있다[30]. Calcification paradox와 관련하여 부갑상선 호르몬이 골형성을 촉진하지만, 혈관의 골화는 자극하지 않는다는 결과를 규명하기 위한 연구들은 계속되고 있다.

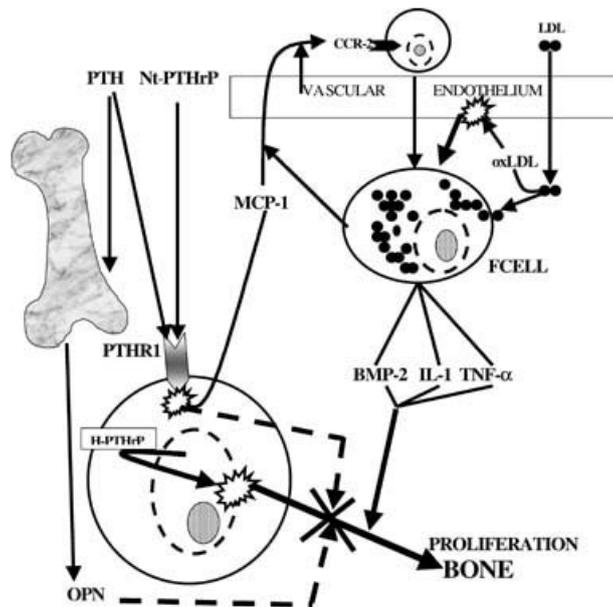


Fig. 2. The involvements of PTH, PTHrP, and their shared PTHr1 receptor in vascular ossification.

6. Receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)와 osteoprotegerin (OPG)

RANKL은 골모세포, T 세포, 암세포들에서 만들어지며, 파골세포 표면에 존재하는 receptor activator of NF- κ B (RANK)와 결합함으로써 파골세포의 분화 및 활성화와 관여한다. OPG는 조골성 계열의 세포들로부터 분비되어 RANK와 결합함으로써 RANKL의 기능을 차단시키는 decoy receptor로써 작용한다. 이미 동물 실험에서 OPG 유전자의 발현양은 골량과 양의 상관관계가 있음을 보여주었는데, OPG knock-out시 골다공증을 나타내었고, OPG transgenic시 골경화증 (osteopetrosis)를 나타내었다[31].

OPG knockout mice는 심한 골다공증 외에도 medial calcification을 보이면서 동맥류의 파열로 사망한다. 이러한 결과로부터 OPG가 혈관의 석회화를 예방하는 혈관계에 대해 보호인자로써 고려되어 왔으며, Price 등에 의한 동물 실험에서도 OPG를 비경구 투여시 외파린과 비타민 D로 유도되는 혈관내 석회화를 예방할 수 있다고 나타냈다[32]. 흥미롭게도 사람을 대상으로 혈중 내 OPG 수치와 심혈관 질환과의 관련성을 살펴본 연구에서는 OPG 수치가 증가할수록 심혈관질환의 사망률이 증가하는 것으로 나타났는데, 이러한 결과는 폐경 후 여성 및 남성에서 일치하였다[33,34]. 그리고 골다공증을 동반한 폐경 후 여성의 OPG 수치가 골다공증이 없는 여성에 비해 높게 측정되었다[35]. 결국 활동성 골질환 및 혈관 질환을 가진 사람에서 OPG가 증가한다는 모순점이 보여지고 있는데, 그 이유는 아직 명확하지 않으나 질환의 진행을 방해하려는 조절 기전이 불완전한 결과로써 해석할 수 있을 것이다[31].

최근 연구에서 폐경 후 여성에게 OPG를 투여한 결과, 골교체율을 낮추는 안전하고 효과적인 골다공증 치료제로 제시되었다[36]. 혈관계에서 RANKL과 OPG가 담당하는 부분을 밝혀내고, 혈관 질환에서 생화학적 표지자로서의 역할을 찾고자 하는 노력은 앞으로도 계속적으로 필요하다. RANK/RANKL/OPG 시스템이 골격계와 혈관계, 면역계에서 작용하는 기전을 찾고자하는 연구를 통하여 OPG의 혈관 보호 효과를 평가하는 것은 새로운 치료제로의 방향을 제시해줄 수 있을 것이다.

7. 새로운 후보약제들

동물 및 사람을 대상으로 한 유전, 약물 연구들에서 골밀도를 증가시키는 새로운 물질들이 제시되었는데, 12/15 lipooxygenase (LO)의 억제, osteocalcin 표현의 감소, low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP) 5의 변이, Wnt 길항제인 sFRP (secreted frizzled-related protein)의 결여 등이 골밀도 증가와 관련이 있다고 하였다. 이 중에서 12/15 LO 억제제는 골밀도를 증가시킬 뿐만 아니라

동맥경화증 병변의 감소도 보여주는 실험 결과가 보고되어, 차세대 골다공증 치료제 및 혈관보호제 후보가 될 수 있을 것이다.

1) 12/15 lipooxygenase system:

Alox 15 gene은 12/15 LO란 효소를 발현시키는 유전자다. 12/15 LO 억제제를 사용할 경우 골량이 증가하는 반면에 12/15 LO 유전자를 과발현시키면 골량이 감소한다[37]. 12/15 LO는 arachidonic acid와 linoleic acid를 PPAR- γ 의 endogenous ligand로 전환시켜주는 효소다. 그런데 linolate는 12/15 LO의 가장 큰 비축 기질로서의 기능을 하는데, low-density lipoprotein (LDL)의 구성 성분 중 가장 많은 부분을 차지하는 지방산이기도 하다. 대식세포의 12/15 LO는 대식세포가 포획한 LDL을 산화시키고, 산화 LDL의 생성은 수 많은 전사인자들을 작용하게 하고, cytokine들을 분비시키고 T 림프구를 활성화시키고 혈관내피성장인자 (vascular endothelial growth factor)의 분비를 증가시키게 하며 내피세포 및 평활근의 증식을 촉진시킨다. 12/15 LO 억제제를 사용할 경우 동물에서 죽상경화증 형성을 부분적으로 억제하였다[38]. 또한 oxidized LDL은 골모세포의 생성을 억제하고 골형성을 억제하였으며, PPAR- γ 를 위한 기질로 작용하여 증배세포의 분화를 골모세포에서 비만세포로 분화를 유도하였다. PPAR- γ 에 의한 비만세포 생성과정은 골모세포 전사인자인 Msx2에 의해 억제되며, BMP2와 함께 작용하여 혈관의 석회화를 촉진시킬 수 있다. 물론 Msx2는 평활근의 증식을 초래할 수도 있다. 한편 delta fosB는 AP-1 family 중의 하나로 비만세포의 분화를 억제하고 골모세포의 분화를 촉진하여 골형성을 촉진시킬 수 있다.

2) LRP-DKK interaction inhibitor:

LRP gene family는 10개 이상의 세포표면 수용체를 부호화 (encoding)하며, 이중 5개는 그들의 특이 리간드 중의 하나로 apolipoprotein E (ApoE)를 인식하며, 나머지는 Wnt signaling 과 연관이 있다. 이 family member중 LRP5가 Wnt signaling과 연관되어 뼈의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 인간에서 LRP5 유전자의 loss of function 돌연변이는 골량의 감소와 골절, 눈에서 primary vitreal vascularization regression의 실패로 인한 시력 소실 (ocular pathology)을 한다. 한편 LRP5 유전자의 gain of function mutation을 가진 사람에서는 Wnt pathway의 정상적인 억제가 안돼, 비정상적으로 높은 골량을 가지게 된다. LRP 유전자의 몇몇은 Wnt signaling을 활성화시켜서 Cbfa1/Runx2 pathway에 의한 골모세포 증식과 골기질의 축적에 영향을 준다고 생각된다. LRP5가 apolipoprotein E에 결합하고 LRP5와 ApoE가 없는 생쥐에서 고콜레스테롤 혈증, 진행된 죽상경화증, 조기 관상동맥질환 등이 발생한다는 것이 보고되어, LRP gene family들이 콜레스테롤 항상성에도 관여하는 것으로 생각되고 있다[39].

3) 그 외 물질:

그 외 골량에 대한 효과와 혈관의 석회화에 함께 영향을 주는 후보인자로써 osteopontin, Gla와 같은 기질 단백질 (matrix protein), NF- κ B와 같은 전사인자들이 실험적으로 제시되고 있다.

결 론

골다공증과 혈관의 석회화 및 동맥경화증 사이에는 공유하는 연결 고리가 있다는 증거들과 함께, 골밀도의 증가가 동맥경화증의 감소와 관련이 있다는 결과들이 계속 보고 되고 있다. 발생 기전 내에 존재하는 공통점들은 치료 효과에도 공통점이 있을 가능성을 기대하도록 하는데, 이미 세포 실험 및 동물 모델에서는 여러 가지 약제들을 통한 이중효과 (dual effect)를 보여주는 결과들이 제시된다. 하지만 사람에 대한 임상 연구에서는 여러 혼동변수를 포함하고 있어서 실험실내의 결과들과는 달리 명확한 관련성이 보이지 않는 결과들이 대부분이다. 그렇지만 기존의 연구들은 골다공증과 동맥경화증에 대한 효과를 동시에 보기위하여 계획된 것이 아닌, 소집단을 대상으로 시행한 분석들이 대부분이다. 또한 두 분야에서의 신약의 출현은 놀라울 정도로 빠른 속도를 보이고 있으므로, 보다 효과적인 후보 물질을 이용하여 체계적으로 계획된 연구를 시행한다면 보다 획기적인 결과를 얻을 수 있을 것이다. 수명의 연장과 함께 만성 질환에 대한 치료제의 필요성이 증가하고 있으므로, 뼈에 대해 이득과 함께 동맥경화증의 억제 효과를 일으키는 이중효과를 가진 약제의 출현은 필요 불가결하다.

참고문헌

1. Whitney C, Warburton D, Frohlich J, Chan S, McKay H, Khan K: *Are cardiovascular disease and osteoporosis directly linked? Sports Med* 34:779-807, 2004
2. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G: *Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science* 286:1946-1949, 1999
3. Maritz F, Conradie M, Hulley P, Gopal R, Hough S: *Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1636-1641, 2001
4. Meier C, Schlienger R, Kraenzlin M, Schlegel B, Jick H: *HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. JAMA* 283:3205-3210, 2000
5. Mundy G: *Statins and their potential for osteoporosis. Bone* 29:495-497, 2001
6. Watanabe S, Fukumoto S, Takeuchi Y, Fujita H, Nakano T, Fujita T: *Effects of 1-year treatment with fluvastatin or pravastatin on bone. Am J Med* 110: 584-587, 2001
7. LaCroix A, Cauley J, Pettinger M, Hsia J, Bauer D, McGowan J, Chen Z, Lewis C, McNeeley G, Passaro M, Jackson R: *Statin Use, Clinical Fracture, and Bone Density in Postmenopausal Women: Results from the Women's Health Initiative Observational Study. Ann Intern Med* 139:97-104, 2003
8. 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
9. Rogers M, Gordon S, Benford H, Coxon F, Luckman S, Monkkonen J, Frith J: *Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates. Cancer* 15:88:2961-2978, 2000
10. Ylitalo R: *Bisphosphonates and atherosclerosis. Gen Pharm* 35:287-296, 2002
11. Kramsch D, Aspen A, Rozler L: *Atherosclerosis: prevention by agents not affecting abnormal levels of blood lipids. Science* 213:1511-1512, 1981
12. Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J: *Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with Etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab* 85:2793-2796, 2005
13. Tankó L, Qin G, Alexandersen P, Bagger Y, Christiansen C: *Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. Osteoporos Int* 16:184-190, 2005
14. Shimshi M, Abe E, Fisher E, Zaidi M, Fallon J: *Bisphosphonates induce inflammation and rupture of atherosclerotic plaques in apolipoprotein-E null mice. Biochem Biophys Res Commun* 328:790-793, 2005
15. Barrett-Connor E, Cox D, Anderson P: *The potential of SERMs for reducing the risk of coronary heart disease. Trends Endocrinol Metab* 10:320-325, 1999
16. Williams J, Wagner J, Li Z, Golden D, Adams M: *Tamoxifen inhibits arterial accumulation of LDL degradation products and progression of coronary artery atherosclerosis in monkeys. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:403-408, 1997

17. Ke H, Chen H, Simmons H, Qi H, Crawford D, Pirie C, Chidsey-Frink K, Ma Y, Jee W, Thompson D: *Comparative effects of droloxifene, tamoxifen, and estrogen on bone, serum cholesterol, and uterine histology in the ovariectomized rat model. Bone* 20:31-39, 1997
18. Figtree G, Lu Y, Webb C, Collins P: *Raloxifene Acutely Relaxes Rabbit Coronary Arteries In Vitro by an Estrogen Receptor -Dependent and Nitric Oxide -Dependent Mechanism. Circulation* 100:1095-1101, 1999
19. Zuckerman S, Bryan N: *Inhibition of LDL oxidation and myeloperoxidase dependent tyrosyl radical formation by the selective estrogen receptor modulator raloxifene. Atherosclerosis* 126:65-75, 1996
20. Walsh B, Kuller L, Wild R, Paul S, Farmer M, Lawrence J, Shah A, Anderson P: *Effects of Raloxifene on Serum Lipids and Coagulation Factors in Healthy Postmenopausal Women. JAMA* 279:1445-1451, 1998
21. Stamatelopoulos K, Lekakis J, Poulakaki N, Papamichael C, Venetsanou K, Aznaouridis K, Protogerou A, Papaioannou T, Kumar S, Stamatelopoulos S: *Tamoxifen improves endothelial function and reduces carotid intima-media thickness in postmenopausal women. Am Heart J* 147:1093-1099, 2004
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: *Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet* 351:1451-1467, 1998
23. Mosca L, Barrett-Connor E, Wegner N, Collins P, Grady D, Kornitzer M, Moscarelli E, Paul S, Wright T, Helterbrand J, Anderson P: *Design and methods of the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) study. Am J Cardiol* 88:392-395, 2001
24. Hamerman D: *Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. Q J Med* 98:467-484, 2005
25. Kontogianni M, Dafni U, Routsias J, Skopouli F: *Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. J Bone Miner Res* 19:546-551, 2004
26. Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung U, Kubota N, Terauchi Y, Harada Y, Azuma Y, Nakamura K, Kadowaki T, Kawaguchi H: *PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. J Clin Invest* 113:846-855, 2004
27. Ali A, Weinstein R, Stewart S, Parfitt A, Manolagas S, Jilka R: *Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. Endocrinology* 146:1226-1235, 2005
28. Whitfield J: *Osteogenic PTHs and vascular ossification-Is there a danger for osteoporotics? J Cell Biochem* 95:437-444, 2005
29. Martin-Ventura JL, Ortego M, Esbrit P, Hernandez-Presa MA, Ortega L, Egido J: *Possible role of parathyroid hormone-related protein as a proinflammatory cytokine in atherosclerosis. Stroke* 34:1783-1789, 2003
30. Shao J, Cheng S, Charlton-Kachigian N, Loewy A, Towler D: *Teriparatide (Human Parathyroid Hormone (1-34)) inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. J Biol Chem* 278:50195-50202, 2003
31. Sattler A, Schoppet M, Schaefer J, Hofbauer L: *Novel aspects on RANKL ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease. Calcif Tissue Int* 74:103-106, 2004
32. Price P, June H, Buckley J, Williamson M: *Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1610-1616, 2001
33. Browner W, Lui L, Cummings S: *Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. J Clin Endocrinol Metab* 86:631-637, 2001
34. Schoppet M, Schaefer J, Hofbauer L: *Low serum levels of soluble RANK ligand are associated with the presence of coronary artery disease in men. Circulation* 107:76, 2003
35. Schoppet M, Preissner K, Hofbauer L: *RANK ligand and osteoprotegerin paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:549-553, 2002
36. Bekker P, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi M, Leese P, Dunstan C: *The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. J Bone Miner Res* 16:348-360, 2001
37. Klein R, Allard J, Avnur Z, Nikolcheva T, Rotstein D, Carlos A, Shea M, Waters R, Belknap J, Peltz G, Orwoll E: *Regulation of bone mass in mice by the lipoxigenase gene Alox15. Science* 303:229-232, 2004

38. Cornicelli J, Trivedi B: *15-Lipoxygenase and its inhibition: a novel therapeutic target for vascular disease. Curr Pharm Des 5:11-20, 1999*
39. Magoori K, Kang M, Ito M, Kakuuchi H, Ioka R, Kamataki A, Kim D, Asaba H, Iwasaki S, Takei Y, Sasaki M, Usui S, Okazaki M, Takahashi S, Ono M, Nose M, Sakai J, Fujino T, Yamamoto T: *Severe hypercholesterolemia, impaired fat tolerance, and advanced atherosclerosis in mice lacking both low density lipoprotein receptor-related protein 5 and apolipoprotein E. J Biol Chem 278:11331-11336, 2003*