

고지혈증 치료에서 비약물 요법: 다이어트 포트폴리오

부산대학교 의과대학 내과학교실

김인주

Non-drug Intervention in Lipid Management: Dietary Portfolio

In Ju Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Pusan National University, College of Medicine

Abstract

Non-Pharmaceutical interventions are essential in lipid management. The NCEP recommends the following three tiered approach to lipid management: 1. Institution of therapeutic lifestyle changes (TLC); 2. Use of non-drug adjuncts, including viscous fibers and plant sterol/stanol products; and 3. Drug therapy when required to reach treatment goals.

Even though non-drug approaches often receive minimal attention in clinical practice, the efficacy of non-drug therapies is not so small. Non-drug adjuncts are known to reduce LDL cholesterol as follows: 12.5% for 45 g of soy protein/d; 6% to 7% for 9 to 10 g of psyllium/d, with smaller reductions for other viscous fibers; 10% for 1 to 2 g of plant sterols/d and 1% for 10 g almonds/d. Recently, combining these foods in a single dietary portfolio decreased LDL cholesterol and CRP similarly to the extent which achieved by a usual dose of a statin. This dietary portfolio can be regarded as an effective non-drug approach to reduce the risk of cardiovascular disease. (*J Kor Diabetes Assoc* 31:377~382, 2007)

Key Words: Dietary portfolio, Lipid management, Therapeutic lifestyle changes (TLC)

서 론

죽종 형성을 촉진하는 지단백의 증가와 죽상경화증의 진행 및 심혈관질환의 발생과 밀접한 연관성을 보인다는 근거가 증가됨에 따라 심혈관질환의 예방을 위한 치료에서 LDL-C를 감소시키는 것이 일차적일 뿐 아니라 낮을수록 좋은 것으로 인식되고 있다. 심혈관질환의 발생과 LDL-C 농도 사이의 관계를 조사한 여러 임상 연구들을 통하여 LDL-C 농도와 심혈관질환의 발생 사이에는 직선의 연관성을 보인다는 것이 잘 알려져 있다¹⁾. 일반적으로 LDL-C 농도를 1% 감소시키면 심혈관질환의 발생도 1~1.5% 감소되며, 이러한 효과는 LDL-C 농도 100 mg/dL 미만에서도 지속된다. 스타틴 치료로 LDL-C 농도를 매우 낮게(61 mg/dL) 유지한 결과 관상동맥에서 죽종을 감소시킬 수 있다고 보고되었다²⁾.

지질 치료에서 식사요법이나 신체활동 등의 비약물 요법이 기본적인 치료라는 것이 여러 가이드라인에서 제시되고 있지만³⁾ 실질적으로 임상에서의 관심도나 실행되는 정도는 매우 부족하다. 고지혈증의 치료에서 비약물적 요법의 의의에 대해 다이어트 포트폴리오를 중심으로 알아보고자 한다.

지질 조절 목표와 치료 실태

최근까지 보고된 LDL-C 농도와 심혈관질환 발생의 연관성에 근거하여 제시된 NCEP ATP III LDL-C의 조절 목표는 Table 1과 같다. 스타틴으로 대표되는 고지혈증 치료 약물의 발전에 따라 지질 치료에 많은 개선이 이루어진 것은 사실이지만, 아직 많은 환자들에서 적절한 치료 목표를 이루지 못하고 있는 실태이다. Davidson 등⁴⁾이 지질 치료를 받고 있는 환자들에서 치료 실태를 NCEP의 기준에 의해 조사한 결과 치료 목표에 도달하지 못한 환자의 비율이 아직 높았으며, 특히 관상동맥질환 또는 동등 위험 환자들에서 LDL-C 100 mg/dL 미만을 유지하는 비율은 57%에 불과한 것으로 보고된 바 있다(Fig 1). 이러한 결과는 고지혈증에 대한 치료를 받는 환자들을 대상으로 한 것이므로, 치료를 받지 않거나 더 나이가 진단되지 않은 환자를 포함하여 생각한다면 부적절한 LDL-C치 및 이에 따른 심혈관질환 위험성의 증가는 더욱 심각한 문제로 생각된다.

Table 1. NCEP ATP III LDL-C goals³⁾

Risk category	LDL-C goal
High Risk: CHD or CHD risk equivalents (10-year risk > 20%)	< 100 mg/dL (optional goal: < 70 mg/dL)
Moderately high risk: 2+ risk factors (10-year risk 10% to 20%)	< 130 mg/dL
Moderate risk: 2+ risk factors (10-year risk < 10%)	< 130 mg/dL
Lower risk: 0-1 risk factor	< 160 mg/dL

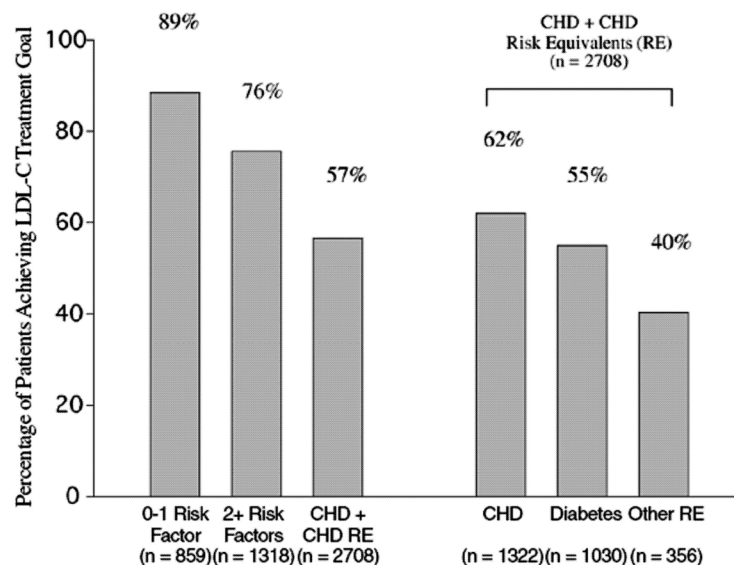


Fig. 1. Low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal achievement according to risk category. The LDL-C goals were < 160, < 130, and < 100 mg/dL, respectively, for subjects with 0-1 risk factor, 2+ risk factors and coronary heart disease (CHD), and risk equivalents (RE)⁴⁾.

고지혈증의 비약물 치료

1. 비약물 치료의 방법

고지혈증의 치료 접근은 치료적 생활습관 조절(TLC), 수용성 식이섬유 또는 식물성 스테롤/스타놀 등의 비약물성 보조제의 사용 및 약물 치료 등의 단계로 이루어진다.

TLC를 위한 영양소의 조성은 Table 2와 같으며, 포화 지방(하루 총 열량의 7% 미만)과 콜레스테롤(하루 200 mg 미만)의 섭취 제한, LDL-C의 감소 효과 개선을 위한 수용성 식이섬유 또는 식물성 스테롤/스타놀의 치료적 선택, 체중 감량 및 신체활동 증가 등의 기본적인 내용으로 구성되며, TLC의 시행 단계는 Fig 2와 같이 요약된다⁵⁾. 또한 NCEP ATP III에서는 환자의 LDL-C의 농도에 따라 TLC 또는 약물치료의 개시 시점을 권고하고 있다³⁾(Table 3).

2. 비약물 치료의 효과

전형적인 아메리칸 스타일의 식사를 하는 경우와 비교하

여 NCEP TLC 식사는 대부분의 환자들에서 5~10%의 LDL-C 감소 효과를 나타내는 것으로 알려졌다. 중등도의 체중 감소(체중의 5~10%를 감량)도 과체중 또는 비만 환자에서 LDL-C를 5~8% 떨어뜨리는 것으로 알려졌다.

TLC만으로 LDL-C의 목표에 도달하지 못하는 경우에는 일일 5~25 g의 수용성 식이 섬유 혹은 2 g의 식물성 스테롤/스타놀을 각각 또는 모두 식사에 보조적으로 섭취할 것을 권고하고 있다. 수용성 식이 섬유에는 pectins, gums, mucilages 등의 종류가 있으며(Table 4), 일일 10 g의 섭취 증가로 LDL-C를 6~8% 감소시킬 수 있다. 수용성 식이 섬유의 섭취를 더욱 증가시키면 LDL-C의 감소 효과도 더 증가된다⁶⁾. 식물성 스테롤/스타놀을 식사에 첨가(평균 일일 2.4 g)한 경우에 LDL-C를 평균 10% 감소시켰다는 메타 분석 결과가 소개된 바 있다⁷⁾.

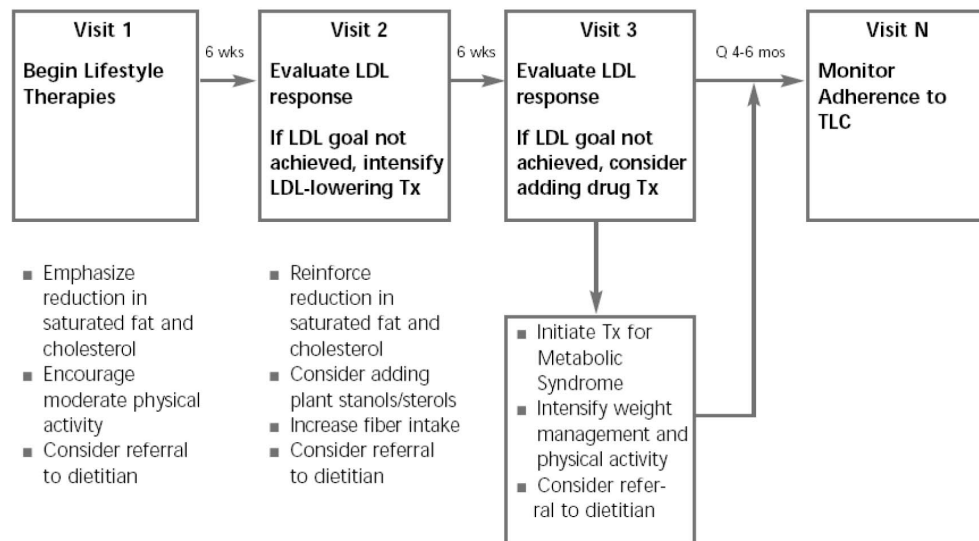
스타틴계 약물의 경우 약물 용량을 배로 증가할 때 LDL-C의 감소 효과는 약 6%가 증가된다고 알려져 있다. 그러므로 비약물 치료로 얻을 수 있는 LDL-C 감소 효과도 스타틴

Table 2. Nutrient composition of the TLC diet

Nutrient	Recommended Intake
Saturated fat [*]	Less than 7% of total calories
Polyunsaturated fat	Up to 10% of total calories
Monounsaturated fat	Up to 20% of total calories
Total fat	25-35% of total calories
Carbohydrate [†]	50-60% of total calories
Fiber	20-30 g/day
Protein	Approximately 15% of total calories
Cholesterol	Less than 200 mg/day
Total calories (energy) [‡]	Balance energy intake and expenditure to maintain desirable body weight/prevent weight gain

* Trans fatty acids are another LDL-raising fat that should be kept at a low intake. † Carbohydrate should be derived predominantly from foods rich in complex carbohydrates including grains, especially whole grains, fruits, and vegetables.

‡ Daily energy expenditure should include at least moderate physical activity (contributing approximately 200 Kcal per day).


Fig. 2. A Model of steps in therapeutic lifestyle changes (TLC).

의 증량에서 얻어지는 것과 동등한 정도일 수 있음을 기대할 수 있다. Moreyra 등⁸⁾은 68명의 환자를 대상으로 simvastatin 10 mg, simvastatin 10 mg + psyllium (Metamucil) 15 g, simvastatin 20 mg 을 각각 12주간 투여한 결과 simvastatin 10 mg + psyllium (Metamucil) 15 g 투여군에서 LDL-C 감소가 simvastatin 10 mg군에서 보다 유의하게 많았고, simvastatin 20 mg군에서의 감소 정도와 유사하였다고 보고하였다.

3. 비약물 치료의 실제

비약물 치료의 LDL-C 감소 효과에 비하여 실제 임상 상황에서 이용되는 정도는 매우 미흡하다. 지질 치료를 위한 임상 연구에 참여하였던 환자들을 대상으로 한 분석에서 대

부분 지질 조절 약물 치료를 시행 중이었던 것에 비하여 수용성 식이섬유 또는 식물성 스테롤/스타놀을 정기적으로 복용하는 환자의 비율은 5% 미만이었을 정도로 비약물 치료에 대한 관심과 실천은 매우 부족하다⁹⁾.

고지혈증의 치료에서 다이어트 포트폴리오

NCEP ATP III에서는 포화지방 섭취 제한 및 부가적인 수용성 식이섬유 또는 식물성 스테롤/스타놀의 섭취로 LDL-C를 감소시킬 수 있음을 권고하였고, AHA (American Heart Association)에서는 콩단백과 견과류의 섭취가 LDL-C의 감소에 도움이 된다고 제시하고 있다¹⁰⁾. 콩단백이 심혈관질환의 위험 요소에 미치는 영향에 대한 무작위 배정 임상연구

Table 3. ATP III LDL-C Goals and Cutpoints for TLC and Drug Therapy in Different Risk Categories and Proposed Modifications Based on Recent Clinical Trial Evidence

Risk Category	LDL-C Goal	Initiate TLC	Consider Drug Therapy**
High risk: CHD* or CHD risk† equivalents (10-year risk > 20%)	< 100 mg/dL (optional goal: < 70 mg/dL)‖	≥ 100 mg/dL#	≥ 100 mg/dL†† (< 100 mg/dL: consider drug options)**
Moderately high risk: 2+ risk factors‡ (10-year risk 10% to 20%)§§	< 130 mg/dL¶	≥ 130 mg/dL#	≥ 130 mg/dL (100-129 mg/dL: consider drug options)††
Moderate risk: 2+ risk factors‡ (10-year risk 10%)§§	< 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL	≥ 160 mg/dL
Lower risk: 0-1 risk factor	< 130 mg/dL	≥ 160 mg/dL	≥ 190 mg/dL (160-189 mg/dL: LDL-lowering drug optional)

* CHD includes history of myocardial infarction, unstable angina, stable angina, coronary artery procedures (angioplasty or bypass surgery), or evidence of clinically significant myocardial ischemia. † CHD risk equivalents include clinical manifestations of noncoronary forms of atherosclerotic disease (peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, and carotid artery disease [transient ischemic attacks or stroke of carotid origin or > 50% obstruction of a carotid artery]), diabetes, and 2+ risk factors with 10-year risk for hard CHD > 20%. ‡ Risk factors include cigarette smoking, hypertension (BP ≥ 140/90 mm Hg or on antihypertensive medication), low HDL cholesterol (< 40 mg/dL), family history of premature CHD (CHD in male first-degree relative < 55 years of age; CHD in female first-degree relative < 65 years of age), and age (men ≥ 45 years; women ≥ 55 years). §§ Electronic 10-year risk calculators are available at www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol. § Almost all people with zero or 1 risk factor have a 10-year risk < 10%, and 10-year risk assessment in people with zero or 1 risk factor is thus not necessary. ‖ Very high risk favors the optional LDL-C goal of < 70 mg/dL, and in patients with high triglycerides, non-HDL-C < 100 mg/dL. ¶ Optional LDL-C goal < 100 mg/dL. # Any person at high risk or moderately high risk who has lifestyle-related risk factors (eg, obesity, physical inactivity, elevated triglyceride, low HDL-C, or metabolic syndrome) is a candidate for therapeutic lifestyle changes to modify these risk factors regardless of LDL-C level. ** When LDL-lowering drug therapy is employed, it is advised that intensity of therapy be sufficient to achieve at least a 30% to 40% reduction in LDL-C levels. †† If baseline LDL-C is < 100 mg/dL, institution of an LDL-lowering drug is a therapeutic option on the basis of available clinical trial results. If a high-risk person has high triglycerides or low HDL-C, combining a fibrate or nicotinic acid with an LDL-lowering drug can be considered. ‡‡ For moderately high-risk persons, with LDL-C level is 100 to 129 mg/dL, at baseline or on lifestyle therapy, initiation of an LDL-lowering drug to achieve an LDL-C level < 100 mg/dL is a therapeutic option on the basis of available clinical trial results.

Table 4. Components of Dietary Fiber

Fiber Component and Type	Biological Function	Food Source
Cellulose (insoluble)	Basic structural material of cell walls	Wheat bran, peels of apples and pears
Lignins (insoluble)	Together with cellulose form the woody cell walls of plants	Cereal grains, potatoes
Hemicelluloses (insoluble and soluble)	Surround the skeletal material of cell walls and act as the cement between them	Wheat bran, whole grains
Pectins (soluble)	Bind adjacent cell walls and hold water in interconnecting networks	Bananas, oranges, apples
Gums (soluble)	Exudates from stems or seeds that are gelatinous when moist	Oatmeal, legumes
Mucilages (soluble)	Viscous substances with water-holding properties; similar to plant gums	Seeds, seaweeds psyllium

들을 메타분석한 최근의 연구 결과에서 일일 50 g 정도의 콩단백을 섭취하여 얻어진 LDL-C의 감소 효과는 약 3% 정도로 나타나 다소 실망스러운 결과를 보였으나, 콩에는 불포화 지방, 식이 섬유, 비타민과 미네랄 등이 많이 함유되어 있으므로 콩단백이 심혈관질환 및 전체적인 건강 증진에 도

움이 될 것이라는 견해는 지지된다고 하였다¹¹⁾. 견과류 중에서는 아몬드를 step I 식이에 첨가하였을 때 아몬드의 섭취량이 많을수록 LDL-C이 더욱 감소되었다고 보고된 바 있다¹²⁾.

수용성 식이섬유 또는 식물성 스테롤/스타놀, 콩단백과

견과류 등이 각각 LDL-C의 저하에 미치는 효과에 대해서는 잘 알려져 있으나, 이들 식이 성분들을 같이 섭취할 경우에 나타나는 복합적인 효과에 대해서는 Jenkins 등¹³⁾이 처음으로 보고하였다. 고지혈증 환자 25명을 대상으로 저포화지방(총열량의 4.4%)과 콜레스테롤(34 mg)을 함유하는 표준 식이와 저포화지방(총열량의 4.9%)과 콜레스테롤(48 mg)에 마가린으로 식물성 스테롤(1.2 g/1000 calories), 콩 단백질(16.2 g/1000 calories), 오트밀과 실리움으로서 수용성 식이섬유(8.3 g/1000 calories), 및 아몬드(16.6 g/1000 calories)의 섭취를 증가시킨 포트폴리오 다이어트를 시행하여 비교한 결과 포트폴리오 다이어트에서 LDL-C의 감소가 35%로 표준식이의 12.1% 보다 유의하게 많이 감소한 것으로 나타났다.

또 다른 연구에서 Jenkins 등¹⁴⁾은 표준식이, 표준식이 + 로바스타틴 20 mg, 및 포트폴리오 다이어트의 효과를 각각 비교한 결과 LDL-C의 감소는 표준식이 군에서 8.0%, 스타틴 군에서 30.9%, 포트폴리오 군에서 28.6%이었고, CRP의 감소도 표준식이 군에서 10.0%, 스타틴 군에서 33.3%, 포트폴리오 군에서 28.2%으로 나타나 포트폴리오 다이어트의 LDL-C 및 CRP 감소효과가 일부 스타틴 제의 효과와 거의 대등함을 보고하였다.

최근에는 포트폴리오 다이어트에 사용되는 식이 성분들을 연구자가 제공하는 대신에 환자 스스로가 구입하여 섭취하게 하여 1년간 지속적으로 관찰한 연구 결과가 발표되었다. 이러한 실제 생활의 환경에서 1년 후에 유지된 LDL-C의 감소는 평균 13%였지만, 환자의 약 3분의 1 (32%)에서는 LDL-C의 감소가 20% 이상을 유지하였다. LDL-C의 감소는 포트폴리오 식이의 순응도와 유의한 연관성을 보였다($r = -0.42$, $P < 0.001$). LDL-C의 감소 이외에도 중성지방의 감소(-14%)와 HDL의 증가(+3%) 등도 관찰되었다. 이 연구의 결과 포트폴리오 다이어트의 심혈관질환에 대한 예방 효과가 지속적이며 실제 생활의 환경 속에서도 성취할 수 있는 유용한 식사법으로 제시된 바 있다¹⁵⁾.

결 론

대부분 비약물 치료에 의한 LDL-C의 감소 효과에 대한 임상 연구는 단기간의 효과를 관찰한 것이다. 따라서 장기간의 치료 효과나 안정성 및 심혈관질환의 발생 자체에 대한 직접적인 근거를 제시하기 힘든 제한점이 뚜렷하다. 더욱이 LDL-C의 감소에 결정적인 역할을 하는 치료에 대한 환자의 순응도를 지속적으로 유지하는 것도 쉽지 않은 일이다. 이러한 단점들이 비약물 치료에 대한 관심이 부족한 현상에 대한 중요한 원인으로 작용할 것이므로 비약물 치료의 효과를 극대화하기 위하여 우선적으로 극복되어야 할 과제라고 생각된다. 하지만 이러한 제한점들을 고려한다고 해도

포트폴리오 다이어트의 단기적인 효과에서 얻어진 평균 29%의 LDL-C 감소 효과는 포트폴리오 다이어트 구성 성분의 각각에서 얻어지는 LDL-C의 감소 효과의 합과 유사할 뿐 아니라 일반적인 스타틴제의 용량에서 얻어지는 30~40%의 감소와도 견줄 만한 것으로 보인다. 이런 연구 결과들이 고지혈증의 치료에서 기본적인 요소인 비약물 요법에 대한 관심과 실천에 대한 필요성을 증가시키는 계기가 될 것으로 생각되며, 장차 우리나라에서도 우리의 실정에 적합한 그리고 당뇨병환자에서도 적절하게 적용할 수 있는 비약물 요법을 개발하고 규명하는 연구에 대한 자극제가 될 것을 기대해 본다.

참 고 문 헌

1. Maki KC, Galant R, Davidson MH: *Non-high-density lipoprotein cholesterol: the forgotten therapeutic target*. *Am J Cardiol* 96:59K-64K, 2005
2. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM ASTEROID Investigators: *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial*. *JAMA* 295(13):1556-65, 2006
3. Grundy SM, Cleeman II, Merz CNB, Brewer HBJ, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SCJ, Stone NJ: *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. *Circulation* 110:227-39, 2004
4. Davidson MH, Maki KC, Pearson TA, Pasternak RC, Deedwania PC, McKenney JM, Fonarow GC, Maron DJ, Ansell BJ, Clark LT, Ballantyne CM: *Results of the National Cholesterol Education (NCEP) Program Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations*. *Am J Cardiol* 96:556-63, 2005
5. NIH National Heart, Lung, and Blood Institute National Cholesterol Education Program: *Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) Executive Summary*. NIH Publication No. 01-3670, 2001
6. Petchetti L, Frishman WH, Petrillo R, Raju K: *Nutraceuticals in cardiovascular disease Psyllium*. *Cardiology in Review* 15:116-22, 2007

7. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R Stresa Workshop Participants: *Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. Mayo Clin Proc* 78:965-78, 2003
8. Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A: *Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. Arch Intern Med* 165:1161-6, 2005
9. Maki K: *Maximizing the role of non-drug interventions in lipid management: a call to action. Nutrition & the M.D.* 32:1-4, 2006
10. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL: *AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. Circulation* 102(18): 2284-99, 2000
11. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M American Heart Association Nutrition Committee: *Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. Circulation* 113:1034-44, 2006
12. Sabaté J, Haddad E, Tanzman JS, Jambazian P, Rajaram S: *Serum lipid response to the graduated enrichment of a Step I diet with almonds: a randomized feeding trial. Am J Clin Nutr* 77(6): 1379-84, 2003
13. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner D, Vidgen E, Lapsley KG, Trautwein EA, Parker TL, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW: *The effect of combining plant sterols, soy protein, viscous fibers, and almonds in treating hypercholesterolemia. Metabolism* 52(11):1478-83, 2003
14. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, Emam A, Parker TL, Vidgen E, Lapsley KG, Trautwein EA, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW: *Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. JAMA* 290(4):502-10, 2003
15. Jenkins DJ, Kendall CW, Faulkner DA, Nguyen T, Kemp T, Marchie A, Wong JM, de Souza R, Emam A, Vidgen E, Trautwein EA, Lapsley KG, Holmes C, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW, Singer W: *Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr* 83(3):582-91, 2006