

## 당뇨병환자에서 치료목표로서 고밀도 지질단백 콜레스테롤의 역할

연세대학교 의과대학 내분비내과

박 종 속

High-density Lipoprotein (HDL) Cholesterol in Type 2 Diabetes

Jong Suk Park

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### Abstract

Diabetes carries a high risk of atherosclerosis, and cardiovascular disease and stroke, is by far the leading cause of death among patients with type 2 diabetes. Although statins reduce the risk of major vascular events by reduction in low density lipoprotein (LDL) cholesterol, the residual risk remains high. The association between reduced High-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels and increased risk of heart disease well established, independently triglyceride levels and other risk factors. The cardiovascular protective role of HDL is thought to be mainly due to their role in reverse cholesterol transport and potentially to the antioxidative, anti-inflammatory, anti-thrombotic effects of HDL particles. Therefore raising HDL cholesterol represents an important strategy for reducing residual cardiovascular risk in diabetic patients already optimally treated with statin, and should lead to further improvements in clinical outcomes. (Korean Clinical Diabetes J 11:114-117, 2010)

**Keywords:** Atherosclerosis, Diabetes, HDL cholesterol, LDL cholesterol

### 서 론

당뇨병환자의 75% 이상이 심혈관질환 등의 대혈관 합병증으로 사망하는데 그 위험도가 일반인에 비해 2~4배 높으며 국내에서도 중요한 사망원인 질환의 하나이다[1,2]. 따라서 당뇨병환자에서 심혈관질환은 가장 중요한 합병증 중 하나라고 말할 수 있다. 심혈관질환의 과거력이 없는 당뇨병환자의 경우 당뇨병이 없지만 이미 심혈관질환의 과거력이 있는 환자와 같은 정도의 심혈관질환의 발생 및 사망위험도를 가진다는 결과가 발표된 후 미국의 National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III에서는 당뇨병 질환 자체를 심혈관질환과 동등한 정도의 고위험군으로 분류하여 보다 철저히 예방지침을 따를 것을 권고한 바 있다.

당뇨병환자의 경우 정상인에 비해 LDL 콜레스테롤의 수

치는 큰 차이가 없거나 약간 증가한 상태이나 고중성지방혈증, 저HDL콜레스테롤혈증, 고밀도 소립 LDL (small dense LDL)의 증가가 특징적이다[3]. 혈중 콜레스테롤 농도의 증가가 심혈관질환의 위험도와 관련되어 있고 이중 LDL 콜레스테롤을 낮추면 낮출수록 심혈관질환 예방효과가 크다는 연구결과들이 발표되어 현재로서는 심혈관질환의 치료와 예방에 있어서 LDL 콜레스테롤의 감소가 가장 중요한 치료법이고 당뇨병환자와 같이 고위험군 환자일수록 조절목표를 낮추도록 권고하고 있다[4]. 그러나 스타틴 요법에 의해 LDL 콜레스테롤 농도를 감소시켜도 전체적으로 심혈관질환의 30% 정도만 유의하게 감소하였고 나머지 70% 정도의 심혈관질환은 여전히 억제되지 않고 발생하고 있다. 여러 역학연구 결과에서 HDL 콜레스테롤 농도와 심혈관질환의 발생과 역 상관관계를 보이며 낮은 HDL 콜레스테롤 농도는 LDL 콜레스테롤 농도와 무관하게 심혈관질환 발생의 독

립적인 위험인자임이 밝혀졌다. Framingham Heart Study에서 처음으로 남자의 경우 HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL, 여자의 경우 < 50 mg/dL일 경우 심혈관질환 발생과 관련 있다는 보고를 하였고 따라서 효과적인 치료를 위해서는 LDL 콜레스테롤은 더 낮추고 HDL 콜레스테롤은 증가시켜야 한다. 그러나 현재 고지혈증 치료제로 사용되는 스타틴은 LDL 콜레스테롤을 25~35%까지 효과적으로 감소시키지만 HDL 콜레스테롤을 높이는 효과는 미약하여(5~7%) HDL 콜레스테롤을 올리기 위해서는 niacin, fibrate 등의 약제를 사용하거나 새로운 약제의 개발이 필요한 상황이다[6].

## HDL 대사

신생 HDL은 Apo A1과 인지질로 구성된 원판형태로 존재한다. Apo A1이 간이나 장내 ABCA1 (ATP binding cassette A1)에 접근하여 콜레스테롤과 인지질을 얻어 nascent HDL이 되고 콜레스테롤이 LCAT (lecithin: cholesterol acyltransferase)에 의해 에스테르화 되면 친수성이 저하되어 원판 표면에서 내부로 이동하여 신생 HDL은 점점 구형화된다. 소형의 신생 HDL 입자는(HDL<sub>3</sub>) 단층의 인지질과 소량의 유리 콜레스테롤 및 에스테르화된 콜레스테롤로 구성되며 추가적으로 콜레스테롤을 더 유입하여 크기가 커져 HDL2를 형성한다[7]. 성숙한 HDL은 간으로 직접 가는 대신 CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein)에 의해 중성지방이 많은 지단백인 VLDL, LDL 등과 콜레스테롤과 중성지방을 교환한다. 콜레스테롤을 잃어버리고 중성지방을 얻은 HDL2는 간의 SR-B1 (Scavenger receptor class B1)에 결합하여 HDL 콜레스테롤을 간으로 전달한다.

## HDL 기능

HDL은 동맥경화성 플라크를 포함한 말초 조직 세포에서 잉여의 콜레스테롤을 간으로 옮기는 역콜레스테롤 운반(Reverse Cholesterol Transport) 기능을 하여 동맥경화증을 예방하는 것으로 알려져 있으며 그외에 항염증작용, 항혈전작용, 항산화작용 등 추가적인 기능이 보고되었다.

## 제2형 당뇨병환자의 HDL

제2형 당뇨병환자의 혈중 HDL 콜레스테롤 농도 감소는 HDL2 감소와 관련 있다. 감소된 HDL2는 당뇨병환자에서 고중성지방혈증 및 비만이 동반된 경우에 관찰되며 인슐린 저항성 상태에서 중성지방 함량이 많은 VLDL이 생성되면

CETP 작용에 의해 중성지방 함량이 많은 HDL이 증가하고 간에서 hepatic lipase에 의해 분해가 잘되어 HDL 이화작용이 증가하여 HDL 감소가 더 잘 일어난다[8]. 아디포넥틴 농도와 HDL 콜레스테롤 농도 감소와 연관되어 있는 것으로 알려져 있으며 복부비만, 인슐린저항성, 나이, 성별 등과 무관한 것으로 보아 아디포넥틴이 직접적으로 HDL 대사에 영향을 미치는 것으로 보이나 아직 정확한 기전은 밝혀진 바 없다[9].

혈당이 높을수록 HDL의 Apo A1 glycation이 일어나며 이로 인해 HDL particle의 구조상 변화가 일어나 수용체와의 결합력이 감소하면서 역콜레스테롤 운반(Reverse Cholesterol Transport) 기능이 저하되고 항염증작용 및 항산화작용도 저하되어 있어 HDL 콜레스테롤 농도가 감소된 것뿐만 아니라 기능도 저하되어 있는 것이 특징이다[10-12].

## 치 료

### 1. 생활습관개선

유산소 운동 시 5~10%의 HDL 콜레스테롤 농도를 증가시킬 수 있으며 복부비만이 있는 고중성지방혈증의 남성에게 가장 효과가 있는 것으로 보고되고 있고 이는 lipoprotein lipase의 증가에 의한 것으로 알려져 있다.

금연은 기전은 정확히 모르나 Framingham 연구결과에 의하면 HDL 콜레스테롤의 농도를 4 mg/dL 증가시키는 것으로 알려져 있다.

체중 감량의 경우 10 kg 감량 시 HDL 콜레스테롤 농도를 20% 증가시킨다고 하며 n-3 불포화지방산의 섭취, 저탄수화물식이 등이 HDL 콜레스테롤 농도를 올리는데 도움이 된다. 적절한 알코올 섭취도 HDL 콜레스테롤 농도를 9-13 mg/dL 정도 증가시킬 수 있다.

### 2. 약물치료

#### 1) Niacin

최근 HDL을 올리는 약제 개발에 실패하면서 다시 주목 받고 있는 약물중의 하나로 시판중인 약제 중에 가장 많이 HDL 콜레스테롤 농도를 올릴 수 있는 약이다. 지방세포에서 lipase에 의한 유리지방산을 분비하는 과정을 억제하여 혈중 유리지방산 농도를 낮춘다. 많은 임상연구 HATS, ARBITER2, ARBITER-6 등을 통해 심혈관질환의 위험도가 감소된다는 것을 증명하였고 AIM-HIGH, HPS2-THRIVE 등의 대규모 연구도 현재 진행 중이다. 대부분의 연구에서 당뇨병환자의 경우 니아신이 혈당에 영향을 미치지

는 정도는 미미한 것으로 보고되었다[13].

#### 2) Statin

스타틴에 의해 HDL 콜레스테롤 농도는 5~15% 정도 증가한다. 스타틴은 간내 Apo A1의 합성을 증가시키고 CETP 작용을 억제하고 간내 콜레스테롤 합성을 억제하는 기능이 있다.

#### 3) Fibrate

PPAR- $\alpha$  수용체에 작용하여 Apo A1, Apo AII, lipoprotein lipase, SR-B1, ABCA1 발현을 증가시켜 HDL 콜레스테롤의 농도를 10~15% 상승시킨다. Helsinki Heart Study, VA-HIT, BIP 연구 등을 통해 Fibrate 사용 시 HDL 콜레스테롤 농도를 증가시켜 심혈관질환 위험도를 낮춘다고 입증한 바 있다.

#### 4) Apo A1 증강제

정맥주사제인 Apo A1 Milano/인지질 복합체가 심혈관의 동맥경화의 진행을 저하 시켰다는 연구결과가 보고된 바 있고 Apo A1 증강제인 liver receptor homologue-1 (LRH-1) 효현제 및 Apo A1 유사체가 개발 중에 있다[14].

#### 5) Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) 억제제

CETP는 HDL 콜레스테롤을 다른 지단백으로 끌어가는 효소로서 CETP 억제 시 HDL 콜레스테롤 농도가 증가한다. CETP 억제제로 개발된 Tocetrapib은 HDL 콜레스테롤 농도를 70% 이상 상승시켰으나 ILLUMINATE 연구결과 오히려 사망률이 증가하여 개발이 중단된 상태이며 이는 증가된 HDL 콜레스테롤이 역수송이 증가하는 과정과는 무관하기 때문으로 설명하고 있다[14].

## 결 론

적극적인 스타틴 사용으로 LDL 콜레스테롤 감소시켰음에도 불구하고 당뇨병환자의 심혈관질환에 의한 사망률 및 위험도는 여전히 높은 상황이다. 추가적으로 위험도를 감소시키기 위해서는 당뇨병에 의한 고중성지방혈증, 저HDL 콜레스테롤혈증, small dense LDL 증가 등의 개선이 필요하며 현재 많은 연구들이 진행 중에 있으나 아직은 만족할만한 결과를 보여주지 못하고 있다. HDL 콜레스테롤의 농도 및 기능을 상승시킬 수 있는 기전의 이해 및 약제 개발이 LDL 콜레스테롤 감소로 줄이지 못했던 심혈관질환의 위험도를 감소시킬 수 있을 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:463-524.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
3. Solano MP, Goldberg RB. Management of dyslipidemia in diabetes. *Cardiol Rev* 2006;14:125-35.
4. 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;285:2486-97.
5. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707-14.
6. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
7. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest* 2006;116:3090-100.
8. Taskinen MR, Harno K, Nikkila EA. Serum lipids and lipoproteins in type 2 diabetes. *Acta Endocrinol* 1984;262:95-9.
9. Verge's B, Petit JM, Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Galland F, Gambert P. Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1364-9.
10. Quintao EC, Medina WL, Passarelli M. Reverse cholesterol transport in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:237-50.
11. Link JJ, Rohatgi A, de Lemos JA. HDL cholesterol: physiology, pathophysiology, and management. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:268-314.
12. Nobecourt E, Jacqueminet S, Hansel B, Chantepie S, Grimaldi A, Chapman M, Kontush A. Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles

- in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005;48:529-38.
13. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Shaish A, Harats D. Triglycerides and HDL cholesterol: stars or second leads in diabetes? *Diabetes Care* 2009;32:S373-7.
14. Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Postgrad Med J* 2008;84:590-8.