

고콜레스테롤혈증을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 Simvastatin의 투여 효과

서울대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 의과대학 내과학교실¹

김희진 · 박경수 · 김성연 · 이홍규 · 송민경¹ · 송영득¹ · 이현철¹ · 허갑범¹

The Effect of Simvastatin on Hypercholesterolemia in Type 2 Diabetic Patients

Hee Jin Kim, M.D., Kyong Soo Park, M.D., Seong Yeon Kim, M.D., Hong Kyu Lee, M.D., Min Kyung Song, M.D.¹, Young Duk Song, M.D.¹, Hyun Chul Lee, M.D.¹ and Kap Bum Huh, M.D.¹.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University¹

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetic patients commonly have dyslipidemia that contributes to the acceleration of atherosclerosis, and diabetics have been a two- to threefold greater risk of cardiovascular disease death than nondiabetics with the same cholesterol levels. Therefore, aggressive therapy of diabetic dyslipidemia is important to reduce the risk of coronary heart disease in the patients with diabetes and HMG CoA reductase inhibitor is a first-line agent for diabetes with high LDL cholesterol. We performed this study to evaluate the efficacy and safety of simvastatin, HMG CoA reductase inhibitor, on hypercholesterolemia in type 2 diabetic patients.

Methods: Type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia were included, who had a serum triglyceride below 7.75 mmol/L(300 mg/dL) and HbA1c below 10%. During the first 4 weeks lipid-lowering diet(NCEP step 1 diet) was administered, and then for the following 12 weeks simvastatin 10-40 mg was administered daily to the patients who had a serum total cholesterol above 5.17 mmol/L(200 mg/dL). After 12 week treatment with simvastatin, 4 week wash-out period was followed. Changes in serum lipid levels, glucose levels, HbA1c were checked at 4 week interval for 20 weeks as well as clinical and laboratory adverse reactions effects and the obtained results were compared with baseline level individually.

Results: The average simvastatin dosage at completion of the study was $14 \pm 7(10-40)$ mg. By the end of 12 weeks, simvastatin produced a 29% reduction in total cholesterol(6.61 ± 0.65 mmol/L vs. 4.65 ± 0.52 mmol/L, $p < 0.05$), a 41% reduction in LDL cholesterol(4.52 ± 0.72 mmol/L vs. 2.61 ± 0.57 mmol/L, $p < 0.05$), a 14% reduction in triglyceride (4.03 ± 1.60 mmol/L vs.

3.23±0.98 mmol/L, $p<0.05$), a 38% reduction in apolipoprotein B (4.01 ± 0.62 mmol/L vs. 2.48 ± 0.49 mmol/L, $p<0.05$), and a 9.2% increment in HDL cholesterol (1.29 ± 0.31 mmol/L vs. 1.40 ± 0.33 mmol/L, $p<0.05$). On the other hand, 4 weeks after the cessation of simvastatin, serum total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride were significantly increased ($p<0.05$), and HDL cholesterol was significantly lowered ($p<0.05$). There were no effects upon apolipoprotein AI, AST, ALT, CPK, total bilirubin, creatinine and glycemic control (HbA1c, fasting and postprandial 2 h glucose levels). Two patients were dropped out due to clinical adverse reactions related to simvastatin treatment such as itching and indigestion. During the treatment period, the clinical adverse reactions of simvastatin were mild and transient, including 5 cases of indigestion, 2 cases of dizziness, and 1 case of myalgia.

Conclusion: Simvastatin is shown to be an effective treatment for dyslipidemia in type 2 diabetes and has no adverse effect on glycemic control.

Key words : Simvastatin, Type 2 diabetes, Hypercholesterolemia, Dyslipidemia

서 론

제2형 당뇨병 환자에서 사망률과 이환율을 증가시키는 중요한 요인인 당뇨병성 대혈관 합병증은 관상동맥, 뇌혈관 또는 말초 하지동맥의 죽상경화증에 의해 주로 발생되며, 코카시안의 경우 성인 당뇨병 환자의 75-80%가 대혈관 합병증으로 사망한다[1]. Framingham 연구에 의하면 관상동맥질환의 발생률이 당뇨병 환자에서 당뇨병이 없는 사람에 비하여 남자에서 1.7배, 여자에서 2.7배 높았으며 당뇨병이 있는 사람에서 심혈관계질환으로 사망할 상대위험도가 남자에서 2.1, 여자에서 4.9였다[2]. 당뇨병 환자에서 심혈관계질환을 촉진시키는 중요한 위험인자로는 이상지혈증, 고혈압, 고인슐린혈증, 중심성 비만증, 흡연 등이 있다[3].

제2형 당뇨병 환자에서 흔히 관찰되는 이상지혈증은 중성지방의 증가, 고밀도지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein, HDL cholesterol)의 감소와 저밀도지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein, LDL cholesterol)의 변화이다. 저밀도지단백 콜레스테롤의 경우 양적인 변화보다는 변형된 저밀도지단백 콜레스테롤, 즉 작고 밀도가 높은 저밀도지단백 콜레스테롤, 산화 저밀도지단백 콜레스테롤과 당화 저밀도지단백

콜레스테롤의 증가가 문제가 된다. 이렇게 변형된 저밀도지단백 콜레스테롤은 저밀도지단백 콜레스테롤 수용체를 통한 제거가 감소되어 죽상경화증의 발생을 촉진시킨다[4-5].

제2형 당뇨병 환자의 일부에서는 이상지혈증이 인슐린 결핍과 인슐린 저항성에서 기인되는 대사장애로 나타나서 고혈당이 조절되면 완화된다. 그러나 제2형 당뇨병에서 나타나는 대사장애가 완전히 환원되는 경우가 흔하지 않고 어느 정도의 이상지혈증은 혈당이 잘 조절됨에도 불구하고 지속되며[6], 당뇨병 환자에서는 동일한 콜레스테롤 수치를 갖는 같은 연령의 당뇨병이 없는 사람에 비하여 관상동맥질환의 위험성이 2-3배 증가하므로[7], 고콜레스테롤혈증이 동반된 제2형 당뇨병 환자에서는 콜레스테롤 수치를 낮추기 위하여 지질 저하제의 투여가 필요하다.

Simvastatin은 HMG CoA(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 환원효소 저해제로 체내 콜레스테롤 생합성을 저해하고, 저밀도지단백 콜레스테롤 수용체를 활성화시켜 체내 총콜레스테롤과 저밀도지단백 콜레스테롤을 효과적으로 감소시킨다[8,9]. 보고에 의하면 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 simvastatin 투여 후 총 콜레스테롤은 16-21%, 저밀도지단백 콜레스테롤은 23-33%, 중성지방은 10-12% 감소하고

고밀도지단백 콜레스테롤은 6-13% 증가하였다 [10-12]. 고콜레스테롤혈증을 동반한 당뇨병 환자에서도 simvastatin 투여에 의해 총 콜레스테롤은 22-30%, 저밀도지단백 콜레스테롤은 33-42%, 중성지방은 9-15% 감소하고, 고밀도지단백 콜레스테롤은 3-9%가 증가하였다[13-15]. 뿐만 아니라 1987년에 시작된 Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)에서는 4,444명의 관상동맥질환 환자들을 대상으로 조사한 결과 simvastatin을 장기간 투여받은 관상동맥질환 환자에서 생존기간이 연장되었음을 보고하였다[16]. 4S에서 대상으로 한 4,444명 중 202명의 당뇨병이 있는 관상동맥질환 환자에서 분석한 결과에서도 simvastatin이 관상동맥질환이 있는 당뇨병 환자에서 예후를 개선시켰으며, 콜레스테롤 저하에 의한 절대적인 임상적 유용성이 당뇨병이 없는 환자에서보다 당뇨병이 있는 환자에서 큰 것으로 나타났다[7].

국내의 경우, 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 simvastatin 투여에 따른 지질대사 변화에 대한 보고는 있으나[17-18], 당뇨병 환자에서 simvastatin 투여 후에 나타나는 지질대사의 변화에 대한 보고는 없었다. 따라서 본 연구에서는 국내의 제2형 당뇨병 환자 중 고콜레스테롤혈증을 동반한 환자들을 대상으로 1일 simvastatin 10-40mg을 투여하여 simvastatin의 유효성과 안전성을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대상

서울대학교병원과 연세대학교병원 내과에서 제2형 당뇨병으로 치료받고 있는 21세 이상 70세 미만의 성인으로 당화혈색소치가 10% 미만이고 혈청 creatinine이 1.5 mg/dL 미만인 환자들 가운데 지질대사에 영향을 미치는 약물을 복용하지 않는 상태에서 4주 동안의 엄격한 저지방식이(미국 NCEP에서 권장하는 Step 1 diet)[19]를 실시한 후에도 혈청 총 콜레스테롤이 5.17mmol/l(200mg/dL)을 초과하면서 중성지방이 7.75mmol/l(300mg/dL) 미만인 환자들 중 약물투여에 동의한 환자에게 simvastatin을 12주간 투여했다. 대상 환자 45명 가운데 이상반응(가려움증, 소화불량)으로

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Subjects

Number(n)	43
Mean age(years)	56.9±8.4 (35-70)
Body mass index(kg/m ²)	24.6±2.8 (21.1-33.7)
Systolic blood pressure(mmHg)	138±18
Diastolic blood pressure(mmHg)	86±11
Duration of diabetes(years)	5.0±4.1
Hypertension(n)	35

Data are n or means±SD(range)

약물투여를 중단한 2명을 제외한 43명에서 결과를 분석했다.

12주간 simvastatin을 투여받은 43명의 평균연령은 56.9±8.4세였고, 체질량지수는 24.6±2.8 kg/m² 이었으며, 35% 환자에서 고혈압을 동반하였다. 당뇨병이 환기간은 평균 5.0±4.1년이었다(Table 1).

2. 방법

지질제한식을 4주간 실시한 후 대상 환자에게 0주에 1일 10 mg의 simvastatin을 4주간 처방하였다. 4주 간격으로 측정된 혈중 지질검사에 따라서 4주, 8주에 혈청 총 콜레스테롤 농도가 5.17 mmol/L 미만으로 조절되면 이전과 동량의 simvastatin을 투여하고, 5.17 mmol/L 이상인 환자에게는 이전 투여량의 2배를 처방하는 방법으로 12주간 투여하였다. Simvastatin 투약 종료시점의 평균 투약 용량은 14±7(10-40) mg이었다. 12주간 simvastatin을 투여받은 후 혈청 총 콜레스테롤이 5.17 mmol/L 미만으로 유지된 환자 중 25명에서 simvastatin 투여를 4주 동안 중지한 후 혈청 지질검사를 시행했다.

혈청 지질로 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤은 4주 간격으로 측정하였고, 혈청 아포 지단백 AI과 아포지단백 B는 simvastatin 투약 전과 투약 후 12주에 측정하였다. 혈당 조절 상태를 평가하기 위하여 공복, 식후 2시간 혈당과 당화혈색소를 4주 간격으로 측정하였으며, 실험실적 이상반응을 보기 위하여 혈청 AST, ALT, CPK, bilirubin, creatinine, hemoglobin을 측정했고 임상적 이상반응을 평가하기 위하여 내약성에 대한 설문지 조사 또는 문진을 4주마다 시행하였다.

혈청 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 아포지단백 AI, 아포지단백 B와 포도당은 자동분석기(Hitachi 747 autoanalyzer, Japan)를 이용하여 측정했고, 저밀도지단백 콜레스테롤 수치는 Friedewald 공식으로 계산하였다. 당화혈색소는 high-performance liquid chromatography(Bio Rad Co., USA)로 측정하였다. 혈청 AST, ALT, CPK, bilirubin, creatinine 등의 생화학적 검사는 자동분석기(Hitachi 747 autoanalyzer, Japan)를 이용하여 측정했다.

3. 자료분석

자료정리와 분석은 SPSS/PC 통계 package를 이용하였고 각 변수의 값은 평균±표준편차로 표시하였다. Simvastatin 투여 4주, 8주 및 12주의 혈청 지질, 혈당 조절 상태와 기타 혈액검사에 대하여 투여전 혈청 지질, 혈당 및 기타 혈액검사를 기준값으로 하여 paired t-test 와 repeated measures ANOVA를 실시했으며 simvastatin 투약 후 혈청 지질의 변화량을 투여전 대비 백분율로 표시하였다. 투여기간 동안 발생한 이상반응의 발생을 분석하였다. 유의수준은 p<0.05로 하였다.

결 과

1. Simvastatin 투여에 따른 혈청 지질 농도의 변화

혈청 총 콜레스테롤은 simvastatin 투여 4주전 6.56±0.85 mmol/L, 4주간 식사요법 후 6.61±0.65 mmol/L로

변화가 없었으나, simvastatin 투여 4주, 8주 12주에 각각 4.99±0.83 mmol/L, 4.91±0.65 mmol/L, 4.65±0.52 mmol/L로 simvastatin 투여전에 비하여 감소하였다(p<0.05). 혈청 저밀도지단백 콜레스테롤은 simvastatin 투여 4주전과 투여직전에 각각 4.39±0.83 mmol/L, 4.52±0.72 mmol/L에서 simvastatin 투여 4주, 8주 12주 후에 각각 2.95±0.67 mmol/L, 2.87±0.52 mmol/L, 2.61±0.57 mmol/L로 감소하였다(p<0.05). 고밀도지단백 콜레스테롤은 simvastatin 투여 4주전과 직전에 각각 1.33±0.29 mmol/L, 1.29±0.31 mmol/L에서 투여 12주에 1.40±0.33 mmol/L로 증가했다(p< 0.05). 중성지방은 simvastatin 투여 전 4.19±1.96 mmol/L, 4.03±1.60 mmol/L에서 투약 4주, 8주, 12주에 각각 3.59±1.73 mmol/L, 3.51±1.83 mmol/L, 3.23±0.98 mmol/L로 감소하였다(p<0.05). 아포지단백 B는 simvastatin 투여전에 4.01±0.62 mmol/L에서 투여 12주에 2.48±0.49 mmol/L로 감소하였고(p<0.05) 아포지단백 AI은 차이가 없었다(p>0.05)(Table 2).

Simvastatin 투여에 따른 혈청 지질의 변화량을 투여전 대비 백분율로 표시했을 때, 총 콜레스테롤은 4주, 8주, 12주에 각각 24±14%, 25±12%와 29±9% 감소하였고, 저밀도지단백 콜레스테롤은 4주, 8주, 12주에 각각 36±13%, 37±12%와 41±13% 감소했으며 고밀도지단백 콜레스테롤은 4주에 0.2±21% 감소했다가 8주 12주에는 각각 5.5±22.2%, 9.2±17.4%씩 증가했다. 중성지방은 4주, 8주 12주에 각각 8±31%, 11±29%, 14±29% 감소하였다(Fig 1).

Table 2. The Effect of Simvastatin on Serum Lipid Levels in Type 2 Diabetic Patients who Completed the Study(n=43)

	-4 week	0 week	4 week	8 week	12 week
Total cholesterol(mmol/L)	6.56±0.85	6.61±0.65	4.99±0.83*	4.91±0.65*	4.65±0.52*
LDL cholesterol(mmol/L)	4.39±0.83	4.52±0.72	2.95±0.67*	2.87±0.52*	2.61±0.57*
HDL cholesterol(mmol/L)	1.33±0.29	1.29±0.31	1.32±0.33	1.39±0.34	1.40±0.33*
Triglyceride(mmol/L)	4.19±1.96	4.03±1.60	3.59±1.73*	3.51±1.83*	3.23±0.98*
Apolipoprotein AI(mmol/L)		3.70±0.67			3.88±1.01
Apolipoprotein B(mmol/L)		4.01±0.62			2.48±0.49*

Data are means ± SD

*: p<0.05, compared with 0 week

Fig. 1. Mean percentage change from baseline to the end of each 4-week period of treatment. Values are mean percentage changes, and vertical bars indicate SEM. C=cholesterol; LDL-C=low density lipoprotein cholesterol; HDL-C=high density lipoprotein cholesterol; TG=triglyceride

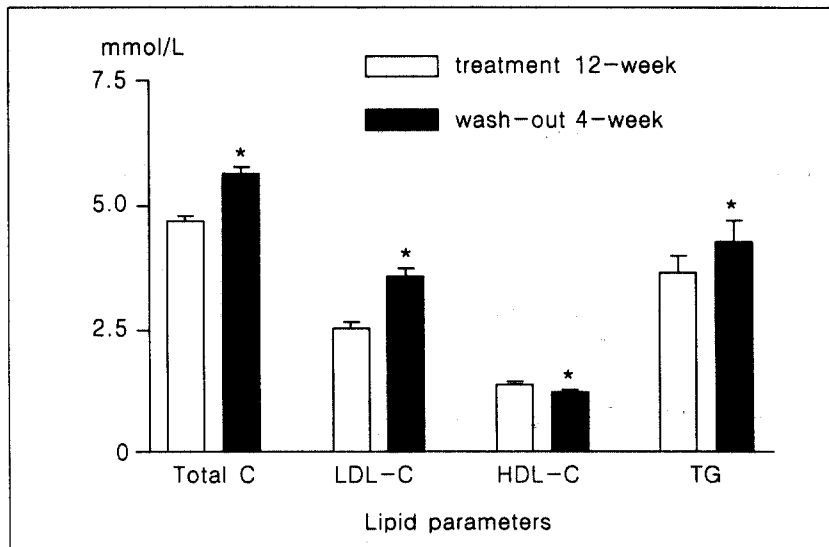


Fig. 2. Change in lipoprotein profile from 12-week treatment to 4-week wash-out for simvastatin. Data are means \pm SEM. C=cholesterol; LDL-C=low density lipoprotein cholesterol; HDL-C=high density lipoprotein cholesterol; TG=triglyceride. *: $p < 0.05$ vs. 12-week treatment.

2. Simvastatin 투여 중단에 따른 혈청 지질 농도의 변화

12주간 simvastatin을 투여받은 후 혈청 총 콜레스테롤이 5.17 mmol/L 미만으로 유지되는 환자에서 simvastatin을 4주 동안 중지한 후 혈청 지질 상태를 재평가한 결과, 총 콜레스테롤은 4.65 ± 0.52 mmol/L에서 5.61 ± 0.76 mmol/L로, 저밀도지단백 콜레스테롤은 2.53 ± 0.65 mmol/L에서 3.57 ± 0.88 mmol/L로 각각 20.5%, 39.8%씩 증가하였고($p < 0.05$), 고밀도지단백 콜레스테롤은 1.39 ± 0.35 mmol/L에서 1.24 ± 0.32 mmol/L로 10.4% 감소하였으며($p < 0.05$), 중성지방은 3.64 ± 1.73 mmol/L에서 4.29 ± 2.02 mmol/L로 증가하였다($p < 0.05$) (Fig. 2).

3. 혈당조절 상태

공복시와 식후 2시간 혈당은 simvastatin 투여전, 투여기간 동안과 투약을 중지한 후 유의한 변화가 없었고, 당화혈색소치도 투약전 $7.6 \pm 1.1\%$ 에서 투약 12주에 $7.5 \pm 1.1\%$ 로 simvastatin 투여에 따른 변화가 없었다(Fig 3).

4. 부작용

실험실적 이상반응을 보기 위하여 측정한 혈청 AST, ALT, bilirubin, alkaline phosphatase, creatinine, hemoglobin, CPK는 simvastatin 투여전과

Table 3. Clinical Adverse Reactions Related to Simvastatin Treatment(n=45)

Withdrawn because of adverse reactions(n)	
Itching	1
Indigestion	1
Continued medication(n)	
Indigestion	5
Dizziness	2
Myalgia	1

투여 4, 8, 12주에 차이가 없었다.

대상 환자 45명중 2명에서 이상반응으로 투약을 중지했으며, 각각 가려움증과 소화불량 때문이었다. 임상시험을 완료한 43명중 5명에서 소화불량과 입맛이 상을, 2명에서 어지러움증을, 1명에서 근육통을 호소했으나 각각의 증상은 경하고 일시적이었다(Table 3).

고 찰

본 연구에서는 고콜레스테롤혈증을 동반한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 HMG CoA 환원효소 저해제인 simvastatin을 투여하여 유효성과 안전성을 평가하였다.

당뇨병 환자는 죽상경화증과 관상동맥질환에 대해 높은 위험성을 가지고 있으며 심혈관계질환에 의한 사망률이 평균 남자에서 2배, 여자에서 5배 증가된다. 또한 임상적으로 관상동맥질환의 증상이 없는 당뇨병 환

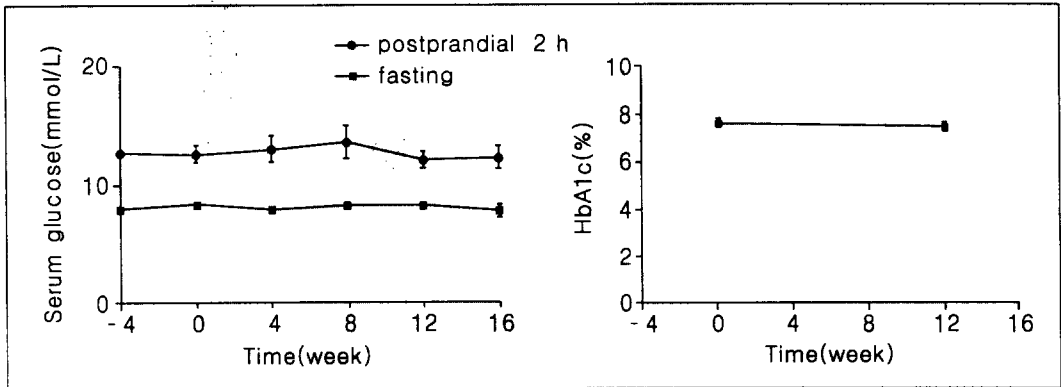


Fig. 3. Mean plasma glucose and HbA1c levels at baseline and at the end of each 4-week period of treatment. Data are means \pm SEM. $p = NS$ vs. baseline.

자가 관상동맥질환의 임상증상을 나타낼 위험성은 관상동맥질환을 진단받은 당뇨병이 없는 환자가 관상동맥질환의 임상증상을 나타낼 위험성의 2배이다[20]. 뿐만 아니라 관상동맥질환을 가진 당뇨병 환자는 같은 수치의 저밀도지단백 콜레스테롤을 갖는 당뇨병이 없는 관상동맥질환을 가진 사람에 비하여 2배의 관상동맥질환의 재발률을 가진다[7]. 이러한 죽상경화증과 관상동맥질환이 제2형 당뇨병 환자에서 높게 발생하는데는 제2형 당뇨병 환자에서 관찰되는 이상지혈증이 중요하게 작용한다. 제2형 당뇨병 환자에서 특징적인 이상지혈증은 경도에서 중등도의 저밀도지단백 콜레스테롤의 증가, 초저밀도지단백의 증가, 변형된 저밀도지단백 입자의 증가와 고밀도지단백 콜레스테롤의 감소로 요약할 수 있다. 제2형 당뇨병 환자의 혈청 지질검사서 총 콜레스테롤의 증가가 흔히 나타나는데, 이는 초저밀도지단백 콜레스테롤의 증가와 저밀도지단백 콜레스테롤의 증가 때문이며 제2형 당뇨병 환자의 30-40%에서 저밀도지단백 콜레스테롤의 증가를 보인다. 초저밀도지단백 콜레스테롤과 저밀도지단백 콜레스테롤은 모두 당뇨병 환자에서 관상동맥질환의 위험성을 증가시키므로 이들을 조절하는 것은 당뇨병 환자에서 매우 중요하다[4,5].

당뇨병 환자에서 적절한 혈청 지질은 저밀도지단백 콜레스테롤이 2.6 mmol/L(100 mg/dL) 미만이고 고밀도지단백 콜레스테롤이 1.15 mmol/L(45 mg/dL)을 초과하고, 중성지방이 2.3 mmol/L(200 mg/dL) 미만인 것이며 저밀도지단백 콜레스테롤이 2.6-3.3 mmol/L(100-129 mg/dL), 고밀도지단백 콜레스테롤이 0.9-1.2 mmol/L(35-45 mg/dL), 중성지방이 2.3-4.5 mmol/L(200-399 mg/dL)이면 관상동맥질환의 경계성 위험성을 가지게 되고, 이 범위를 넘게 되면 관상동맥질환에 대하여 높은 위험성을 가지게 된다. 그러므로 최근 NCEP(national cholesterol education program)과 미국 당뇨병학회에서 권고하는 당뇨병 환자에서 이상지혈증의 치료지침은 식이요법과 행동요법으로 교정되지 않는 경우에는 약물치료를 시행하는 것이다. 약물치료의 적응증은 저밀도지단백 콜레스테롤을 기준으로 하여 관상동맥질환이나 말초혈관질환이 없는 당뇨병 환자에서는 3.4 mmol/L(130 mg/dL) 이상인 경우

이고, 한 개 이상의 관상동맥질환의 위험인자가 있거나 대혈관 질환의 증거가 있으면 2.6 mmol/L(100 mg/dL) 이상인 경우이다. 대부분의 성인 당뇨병 환자들은 낮은 고밀도지단백 콜레스테롤, 고혈압, 흡연, 고령 또는 관상동맥질환의 과거력 등의 관상동맥질환 위험요소를 가지고 있으므로 임상적인 측면에서 볼 때, 당뇨병을 가진 성인에서는 저밀도지단백 콜레스테롤을 2.6 mmol/L(100 mg/dL) 미만으로 낮출 것이 권장된다[21,22]. 그러나 일부에서는 이 기준에는 중성지방이 고려되지 않아 당뇨병 환자에서 죽상경화증을 촉진시키는 초저비중지단백질이 고려되지 않았으므로, 저밀도지단백 콜레스테롤 2.6 mmol/L(100 mg/dL)과 중성지방 3.9 mmol/L(150 mg/L), 즉 초저비중지단백 콜레스테롤 0.8 mmol/L(30 mg/dL)이 모두 고려된 비고밀도지단백 콜레스테롤(non-HDL cholesterol, 총 콜레스테롤-고밀도지단백 콜레스테롤) 3.4 mmol/L(130 mg/dL)미만을 기준으로 하자는 권고가 있다[23,24,25]. 본 연구에서는 총콜레스테롤이 5.2 mmol/L(200 mg/dL) 이상이고, 중성지방이 7.8 mmol/L(300 mg/dL) 미만인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 simvastatin을 투여하였다.

본 연구에서는 simvastatin 투여 12주에 혈청 총 콜레스테롤은 29%, 저밀도지단백 콜레스테롤은 41% 감소하였다. 이 결과는 고콜레스테롤혈증을 동반한 당뇨병 환자에서 연구한 Farrer 등의 28%, 38%, Sweany 등의 25%, 33%, Tikkanen 등의 30%, 42% 감소했던 결과와 비슷하다. 고밀도지단백 콜레스테롤은 4주에 0.2% 감소했다가 8주 12주에 각각 5.5%, 9.2%씩 증가했는데, Farrer 등의 9% 증가와 Sweany 등의 6% 증가와 유사한 결과였으며, Tikkanen 등의 24주까지 투여한 후에도 4.0%의 증가를 보인 결과보다 높은 비율로 증가하였다. 중성지방은 4주, 8주 12주에 각각 8%, 11%, 14%씩 감소하여 Tikkanen 등의 결과와 마찬가지로 투여기간이 길어질 수록 감소 폭이 증가하였다[13-15].

이러한 simvastatin의 이상지혈증 개선 효과는 simvastatin이 콜레스테롤 합성의 속도조절단계인 HMG CoA 환원효소를 경쟁적으로 억제하여 세포내의 콜레스테롤 합량을 감소시키고 간에서 저밀도지단

백 수용체의 합성을 자극하는 효과에 의한다. 증가된 간의 저밀도지단백 수용체의 활성도는 저밀도지단백과 초저밀도지단백 콜레스테롤의 수용체를 통한 제거를 증진시켜 저밀도지단백 콜레스테롤의 농도를 감소시킨다. 중성지방은 simvastatin 투여 용량을 증가시킬수록 감소하는 비율이 증가하는데, 이는 simvastatin이 중성지방이 풍부한 저밀도지단백 콜레스테롤의 전구체들을 감소시키고, 혈장으로부터 식후 중성지방의 제거율을 증가시키는 데 기인한다. 뿐만 아니라 simvastatin 투여에 의하여 고밀도지단백 콜레스테롤이 증가한 것으로 나타났는데 이 결과는 중성지방의 감소와 동반되어 나타난 것으로 본 연구에서 cholesteryl ester transfer를 직접 측정하지는 못했으나 저밀도지단백 콜레스테롤에 대한 cholesteryl ester transfer의 증가에 기인한 것으로 생각된다. 즉 simvastatin이 중성지방이 풍부한 저밀도지단백 콜레스테롤의 전구물질들을 저밀도지단백 수용체를 통하여 많이 제거시키는 효과에 의한 것이다[13,26,27].

Simvastatin 투여 중단 후 4주에 실시한 혈청 지질 검사에서는 총 콜레스테롤이 20.5%, 저밀도지단백 콜레스테롤이 39.8% 증가하고 고밀도지단백 콜레스테롤이 10.4% 감소했으며 중성지방이 17.7% 증가하여 당뇨병 환자에서 simvastatin의 투여를 중단하면 다시 이상지혈증 상태로 환원됨을 보였다.

당뇨병 환자에서 simvastatin 투여에 따른 혈당조절 상태의 변화에 대해서는 이견이 있다. 일부의 보고에서는 당화혈색소치가 증가하는 것으로 나타난 반면 [15, 28], Paolisso 등은 인슐린 민감성을 증가시켜 혈당조절상태가 개선되었다고 보고했다[27]. 그러나 당화혈색소치가 10% 미만인 경우만을 대상으로 했을 때는 대부분의 경우에서 혈당조절상태에 변화가 없었으며[13,14], 본 연구에서도 당화혈색소치가 10% 미만인 경우만을 대상으로 했으며 simvastatin 투여에 따른 혈당조절상태에 변화가 없었다.

Simvastatin 투여 후 이상반응으로 투약을 중단한 경우는 2예로 각각 가려움증과 소화불량 때문이었다. 12주간 simvastatin을 투약받은 환자에서 나타난 이상반응으로는 소화불량, 어지러움증, 근육통이 있었다. 치료 도중 폐렴에 걸린 예가 2예 있었으나, 약물 투여

와의 연관성은 확실하지 않다.

결론적으로 simvastatin은 고콜레스테롤혈증을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 혈당조절에 영향을 미치지 않으면서 혈청 총 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤과 중성지방을 효과적으로 감소시키고, 고밀도지단백 콜레스테롤을 증가시켜 제2형 당뇨병 환자에서 동반된 이상지혈증을 효과적으로 교정하는 것으로 나타났다.

요 약

연구배경: 제2형 당뇨병에서는 죽상경화증을 촉진시키는 이상지혈증이 나타나고 동일한 콜레스테롤 수치를 가진 같은 연령의 당뇨병이 없는 사람에 비하여 관상동맥질환에 의한 사망률이 2-3배 증가한다. 그러므로 이상지혈증의 적극적인 치료는 당뇨병 환자에서 관상동맥 질환의 위험성을 감소시키는데 있어서 중요하며 당뇨병성 이상지혈증에서 저밀도지단백 콜레스테롤이 증가된 경우 HMG CoA 환원효소 저해제가 1차 치료약으로 사용되고 있다. 본 연구에서는 고콜레스테롤혈증을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 HMG CoA 환원효소 저해제인 simvastatin의 유효성과 안전성을 평가하였다.

방법: 고콜레스테롤혈증을 동반한 제2형 당뇨병 환자로 당화혈색소치가 10% 미만이고 혈청 중성지방이 7.75 mmol/L(300 mg/dL) 미만인 환자들을 대상으로 첫 4주 동안 저지방식을 실시하였다. 저지방식이 후에도 혈청 총 콜레스테롤이 5.17 mmol/L(200 mg/dL)을 초과한 45명의 환자에게 simvastatin 10~40 mg을 12주간 투여한 후 4주 동안 중지하였다. 혈청 지질, 혈당, 당화혈색소와 임상적, 검사실적 이상반응을 4주 간격으로 총 20주간 조사하였으며 각각의 결과를 분석하였다.

결과: Simvastatin 투약 종료시점의 평균 투약 용량은 14±7(10~40) mg이었다. 12주간 simvastatin을 투여한 후 총 콜레스테롤은 29%(6.61±0.65 mmol/L vs. 4.65±0.52 mmol/L, p<0.05), 저밀도지단백 콜레스테롤은 41%(4.52±0.72 mmol/L vs. 2.61±0.57 mmol/L, p<0.05), 중성지방은 14%(4.03±1.60

mmol/L vs. 3.23 ± 0.98 mmol/L, $p < 0.05$), 아포지단백 B는 38% (4.01 ± 0.62 mmol/L vs. 2.48 ± 0.49 mmol/L, $p < 0.05$) 감소했으며 고밀도지단백 콜레스테롤은 9.2% (1.29 ± 0.31 mmol/L vs. 1.40 ± 0.33 mmol/L, $p < 0.05$) 증가했다. 그러나 simvastatin 투약을 4주간 중지한 후 측정된 결과, 총 콜레스테롤은 20.5% (4.65 ± 0.52 mmol/L vs. 5.61 ± 0.76 mmol/L, $p < 0.05$), 저밀도지단백 콜레스테롤은 39.8% (2.53 ± 0.65 mmol/L vs. 3.57 ± 0.88 mmol/L, $p < 0.05$), 중성지방은 17.7% (3.64 ± 1.73 mmol/L vs. 4.29 ± 2.02 mmol/L, $p < 0.05$) 증가하였고 고밀도지단백 콜레스테롤은 10.4% (1.39 ± 0.35 mmol/L vs. 1.24 ± 0.32 mmol/L, $p < 0.05$) 감소하였다. Simvastatin 투약에 따른 혈청 아포지단백 AI, AST, ALT, CPK, 총 bilirubin, creatinine 수치와 혈당조절상태(당화혈색소, 공복시 혈당, 식후 2시간 혈당)는 투약전과 차이가 없었다. Simvastatin을 투약받은 환자중 2명이 가려움증과 소화불량으로 투약을 중지했으며, 임상시험을 완료한 환자중 5명에서 소화불량, 2명에서 어지러움증, 1명에서 근육통 등을 호소했으나 증상은 경하고 일시적이었다.

결론: Simvastatin은 제2형 당뇨병 환자의 이상지혈증을 효과적으로 교정했으며 혈당조절 상태에는 영향을 미치지 않았다.

참 고 문 헌

- Steiner G: *Atherosclerosis, the major complication of diabetes. Adv Exp Med Biol* 189:277-297, 1985
- Kannel WB, McGee DL: *Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. JAMA* 241:2035-2038, 1979
- Chait A, Bierman EL: *Pathogenesis of macrovascular disease in diabetes. In Joslin's Diabetes Mellitus. 13th ed. Kahn CR, Weir GC, Eds. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994, p 648-664*
- Howard BV: *Pathogenesis of diabetic dyslipidemia. Diabetes Reviews* 3:423-432, 1995
- Garg A, Grundy SM: *Diabetic dyslipidemia and its therapy. Diabetes Reviews* 5:425-433, 1997
- Purnell JQ, Brunzell JD: *Effect of intensive diabetes therapy on diabetic dyslipidemia. Diabetes Reviews* 5:434-444, 1997
- Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G: *Cholesterol-lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Diabetes Care* 20:614-20, 1997
- Endo A, Kurodo M, Tsujita Y: *ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by Penicillium citrinum. J Antibiot* 29:1346-1348, 1976
- Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL: *Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. Proc Natl Acad Sci USA* 80:4124-28, 1983
- Douste-Blazy P, Ribeiro VG, Seed M, the European Study Group: *Comparative study of the efficacy and tolerability of simvastatin and pravastatin in patients with primary hypercholesterolaemia. Drug Invest.* 6:353-361, 1993
- Steinhagen-Thiessen E: *Comparative efficacy and tolerability of 5 and 10 mg simvastatin and 10 mg pravastatin in moderate primary hypercholesterolemia. Cardiology* 85:244-254, 1994
- Nestel P, Simons L, Barter P, Clifton P, Colquhoun D, Hamilton-Craig I, Sikaris K, Sullivan D: *A comparative study of the efficacy of simvastatin and gemfibrozil in combined hyperlipoproteinemia: prediction of response by baseline lipids, apo E genotype, lipoprotein(a) and insulin. Atherosclerosis* 129:231-239, 1997
- Farrer M, Winocour PH, Evans K, Neil HAW, Laker MF, Kesteven P, Alberti GMM: *Simvastatin in non-insulin-dependent diabetes*

- mellitus: effect on serum lipids, lipoproteins and haemostatic measures. Diabetes Research and Clinical Practice 23:111-119, 1994*
14. Sweany AE, Shapiro DR, Tate AC, Goldberg RB, Stein EA: *Effects of simvastatin versus gemfibrozil on lipids and glucose control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Clinical Therapeutics 17:186-203, 1995*
 15. Tikkanen MJ, Laakso M, Ilmonen M, Helve E, Kaarsalo E, Kilkki E, Saltevo J: *Treatment of hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia with simvastatin and gemfibrozil in patients with NIDDM. Diabetes Care 21:477-481, 1998*
 16. Scandinavian Simvastatin Survival Group: *Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). Lancet 344:1383-89, 1994*
 17. 정명호, 차광수, 박종철, 서정평, 박주형, 조정관, 박진균, 서순팔, 박종춘, 강정채: 고지혈증 환자에서 Simvastatin 투여 효과. 순환기 27:417-425, 1997
 18. 하태완, 진성립, 김형우, 남경재, 류호준, 최석구, 유원상: 고콜레스테롤혈증 환자에 대한 Simvastatin의 지질개선효과 및 안전성에 관한 검토 한국지질학회지 8:77-83, 1998
 19. National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel: *Summary of the second report of the NCEP expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol(Adult Treatment Panel II). JAMA 209:3015-3023, 1993*
 20. Kreisberg RA: *Diabetic dyslipidemia. In Therapy for diabetes mellitus and related disorders. 3rd ed. Lebovitz HE, ed. American Diabetes Association, 1998, p266-277*
 21. Haffner SM: *Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 21:160-178, 1998*
 22. American Diabetes Association: *Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 21:179-182, 1998*
 23. Garg A, Grundy SM: *Management of dyslipidemia in NIDDM. Diabetes Care 13:153-159, 1990*
 24. Garg A, Grundy SM: *Treatment of dyslipidemia in patients with NIDDM. Diabetes Reviews 3: 433-445, 1995*
 25. Havel RJ, Papoport E: *Management of primary hyperlipidemia. N Engl J Med 102:48-53, 1997*
 26. Molgaard J, Von Schenck H, Olsson AG: *Comparative effects of simvastatin and cholestyramine in treatment of patients with hypercholesterolaemia. Eur J Clin Pharmacol 36: 455-460, 1989*
 27. Paolisso G, Sgambato S, De Riu S, Gambardella A, Verza M, Varricchio M, D'Onofrio F: *Simvastatin reduces plasma lipid levels and improves insulin action in elderly, non-insulin dependent diabetics. Eur J Clin Pharmacol 40:27-31, 1991*
 28. Owens D, Stinson J, Collins P, Johnson A, Tomkin GH: *Improvement in the regulation of cellular cholesterologenesis in diabetes: the effect reduction in serum cholesterol by simvastatin. Diabet Med 8:151-156, 1991*