

스타틴 치료 후에도 남아있는 심혈관계 질환의 위험성: HDL-C의 중요성

가천의과학대학교 길병원 심장내과

박예민 · 고광곤

Residual Cardiovascular Risk Remains Despite of Statin Treatment: Importance of High-Density Lipoprotein Cholesterol

Yae Min Park and Kwang Kon Koh

Division of Cardiology, Gachon University Gil Hospital, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea

Lowering low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) is the primary target to prevent cardiovascular events in patients with dyslipidemia at high risk for cardiovascular disease. Many patients on statin therapy have initial or recurrent coronary heart disease events despite reductions in LDL-C. Indeed, 2/3 of patients on statin therapy suffer from residual risk. Low high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and high triglycerides levels are modifiable and important factors to resolve a residual risk. Especially, low serum levels of HDL-C (<40 mg/dL for men, <50 mg/dL for women) are highly prevalent and are recognized as an independent risk factor for cardiovascular morbidity (myocardial infarction, stroke, peripheral arterial disease, and restenosis after coronary stenting) and mortality. Thus, therapy focusing on raising HDL-C may be an important paradigm for treating and slowing progression of atherosclerosis, coronary heart disease, and co-morbid metabolic disorders. In this review, we discuss the importance of HDL-C based on experimental and large scaled clinical trials. (Korean J Med 2011;80:397-401)

Keywords: Dyslipidemia; High-density lipoprotein chole; Cardiovascular disease

서 론

심혈관계 질환 환자의 대부분은 높은 low-density lipoprotein (LDL) 콜레스테롤, 높은 중성지방, 낮은 high-density lipoprotein (HDL) 콜레스테롤 등의 이상지질혈증이 동반된다. 현재 이상지질혈증 환자에서 심혈관 질환 예방을 위해 첫번째 치료 목표는 LDL 콜레스테롤을 낮추는 것이다. 그러나 이상지질혈증 환자에서 LDL 콜레스테롤을 목표치 이하로 낮추어도 여전히 60~70% 정도의 심혈관계 질환의 위험이 남아 있다(Fig 1). 2/3 이상의 잔여 위험성은 여러 위험인자가 관여하지만, 낮은 HDL 콜레스테롤, 높은 중성지방이 주요 원인이 된다.

특히 40 mg/dL 이하의 낮은 HDL 콜레스테롤이 심근경색, 뇌경색, 말초 동맥 질환과 같은 심혈관계 사망률의 독립적인 위험요소가 됨은 잘 알려져 있다.

HDL 콜레스테롤의 항동맥경화 기전

HDL 콜레스테롤은 동맥경화 조절에 중요한 역할을 하는데 최근에 중요한 기전들이 밝혀졌다[1]. 최근의 연구 결과에 의하면, HDL 콜레스테롤은 콜레스테롤 역수송 과정 외에도 항산화 작용, 항염증 작용, 항응고 작용 및 혈관내피세포의 보호 기능 등을 통해 관상동맥 질환의 발생 위험을 낮추는

것으로 알려져 있다(Fig. 2) [2]. 최근에는 베타 세포에서 인슐린 분비를 촉진시켜 인슐린 저항성을 개선하는 것으로 알려져 있다[3]. 또한 HDL 콜레스테롤이 낮은 경우는 암 발생

이 높은 것으로 알려져 있다[4].

HDL 콜레스테롤과 심혈관계 위험성의 관계

Framingham Heart Study에서 낮은 HDL 콜레스테롤의 수치는 LDL 콜레스테롤의 수치와 관계없이 독립적으로 심혈관계 위험을 증가시켰다[5]. Helsinki Heart Study (HHS)에서는 중년 남성에서 gemfibrozil을 사용하여 비HDL 콜레스테롤을 낮추고 동시에 HDL 콜레스테롤을 올림으로써 심혈관계 사건을 34% 줄였다[6]. 또한 VA-HIT (Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial) Study

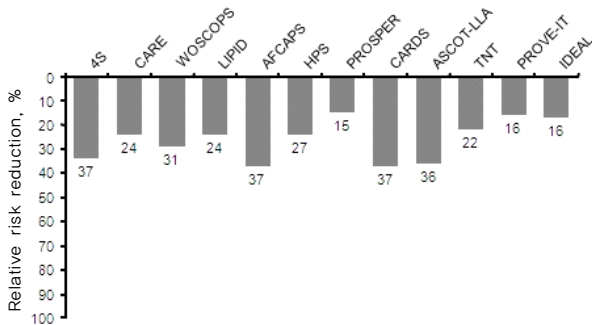


Figure 1. Residual CV risk remains despite statin treatment. CV, cardiovascular; 4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE, Cholesterol And Recurrent Events; WOSCOPS, West of Scotland Coronary Prevention Study; LIPID, Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; AFCAPS, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; HPS, Heart Protection Study; PROSPER, Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk; CARDS, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; ASCOT-LLA, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm; TNT, Treating to New Targets; PROVE-IT, PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy; IDEAL, Incremental Decrease in End points through Aggressive Lipid lowering (Adapted from Chapman J. Eur Heart J 2005;7(suppl F):F56-F62).

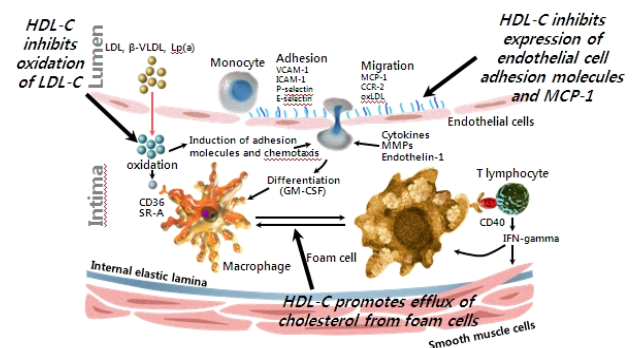


Figure 2. Anti-atherogenic Actions of HDL-C. HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol (Adapted from Fan J, Watanabe T. J Atheroscler Thromb. 2003;10:63-71)

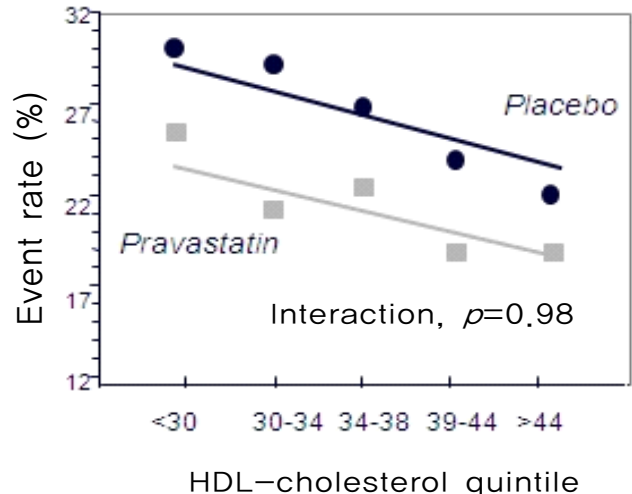
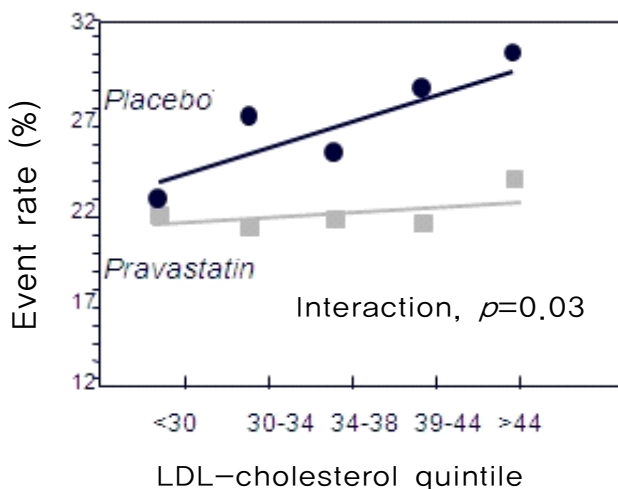


Figure 3. Baseline lipids and events. Coronary event rates according LDL-C and HDL-C concentrations. CARE and LIPID combined, n = 13,173. Lipid distributions were divided into quintiles. Lines are best fit linear regressions with entire range of plasma LDL-C and HDL-C concentrations. “Interaction” p-value denotes statistical significance level for test for a relationship between baseline LDL or HDL-C and reduction in coronary event rates. LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol (Adapted from Sacks et al. Circulation 2000;102:1893-1900).

에서 gemfibrozil을 사용하였을 때 LDL 콜레스테롤은 변화가 없었고, HDL 콜레스테롤을 6% 높이고 중성지방을 31% 낮춘 것만으로도 심혈관계 사건을 22% 줄였다[7]. TNT (Treating to New Targets) study에서 statin을 투여받은 환자에서 HDL 콜레스테롤 수치가 LDL 콜레스테롤의 수치와 관계없이 독립적으로 심혈관계 사건을 예측할 수 있었고, 특히 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL로 낮은 환자에서도 HDL 콜레스테롤 수치와 심혈관계 사건이 관계가 있다고 보고하였다[8]. Pravastatin을 사용한 CARE (Cholesterol and Recurrent Events trial), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study) 연구에서 LDL 콜레스테롤을 감소시키기에 따라 placebo와 비교하였을 때 심혈관계 사건의 발생률이 줄었다. 하지만 HDL 콜레스테롤의 수치가 낮은 경우는 pravastatin을 사용했음에도 불구하고 심혈관계 사건 발생률이 여전히 높음을 알 수 있었다(Fig. 3) [9]. HDL 콜레스테롤의 중요성은 한국인을 대상으로 한 연구에서도 입증되었다. 31만 명을 대상으로 13년간 추적한 연구에서 HDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 이상인 환자군에서 허혈성 심질환의 위험률은 40 mg/dL 이하 환자의 0.7배로 HDL 콜레스테롤이 높은 경우 심혈관 보호 효과를 보였다[10].

무작위 대단위 임상 연구

최근에 발표된 ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) trial에서 중성지방 204 mg/dL 이상, HDL 콜레스테롤 34 mg/dL 이하인 환자군을 분석하였을 때 fenofibrate를 추가하는 것이 simvastatin 단독 사용보다 심혈관계 사건의 발생률이 17.3%에서 12.4%로 31%의 감소를 보였다. 또한 simvastatin과 fenofibrate의 혼합 사용이 경미한 creatinine의 상승을 가져왔지만 말기 신부전으로의 진행은 두 군 간의 큰 차이가 없었으며 심각한 부작용은 두 군 간의 차이가 없어 안전함을 증명하였다[11]. 관상동맥 질환이 없는 제 2형 당뇨병 환자 120명을 대상으로 한 연구에서 atorvastatin 20 mg/day와 fenofibrate 200 mg/day의 복합 치료를 분석, 추적관찰하였다. 그 결과 복합 치료는 HDL 콜레스테롤을 22% 증가시켰고 또한 심근 경색의 10년 발생률을 21.6%에서 4.2%로 현저히 감소시키는 효과를 보였다[12]. 그 외에도 ACCORD-Eye Study에서는 fenofibrate를 추가하는 것이 simvastatin 단독 사용보다 망막병변의 진행을 40% 감소시켰다[13]. Fenofibrate와 statin

을 복합치료 하였을 경우 fenofibrate의 부가적인 효과는 중성지방을 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 효과뿐만 아니라 fenofibrate의 혈관운동기능 향상, 혈관 염증의 호전, adiponectin을 증가, 인슐린 저항성을 개선시켰기 때문으로 생각된다[14-18]. 실제로 fenofibrate와 atorvastatin을 복합치료 하였을 경우에는 단독치료의 경우보다 혈류매개 혈관 확장(flow mediated dilation)의 정도가 더 커지고, atorvastatin의 단독치료 경우보다 adiponectin을 증가, 인슐린 저항성을 개선시켰다[14]. Fenofibrate와 statin의 복합치료 경우 lipoprotein 수치의 호전뿐만 아니라 LDL 콜레스테롤 입자도 커짐으로써 항동맥경화가 증가됨을 알 수 있었다[15]. 또한 혈관내피기능의 저하는 인슐린 저항성을 특징으로 한다[16]. 골격근에서 당을 이송하는 인슐린 전달 경로는 내피세포에서 산화질소(nitric oxide)의 생산을 조절하기 때문에 인슐린 저항성과 내피세포 기능 저하는 상호 작용하여 고혈압, 동맥 경화, 관상동맥 질환 등 심혈관 질환을 일으킨다[15]. 따라서 최근의 임상 연구에서 statin 단독치료보다 fenofibrate와의 복합치료가 더 좋은 결과를 보였다.

ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment of Reducing Cholesterol) 2 Study에서는 niacin을 statin에 추가하는 것에 대해 연구를 하였다. 심혈관계 질환이 있으면서 HDL 콜레스테롤이 낮은 (< 45 mg/dL) 167명의 환자를 대상으로 statin에 niacin 1,000 mg/day을 추가하는 것과 위약을 비교하는 연구를 하였으며 심혈관계 질환의 발생, HDL 콜레스테롤과 경동맥의 내막 두께를 비교 분석하였다. 1년 후에 심혈관계 질환의 발생률은 통계학적으로 차이가 없었지만 경동맥의 내막 두께는 처음과 비교하였을 때 위약군이(0.044 ± 0.100 mm, $p < 0.001$) 의미 있게 증가한 반면 niacin군은(0.014 ± 0.104 mm, $p = 0.23$) 큰 차이가 없었다. 하지만 niacin군은 위약군보다 경동맥의 내막 두께의 진행이 68% 적었다[17]. ARBITER 6-HALT (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis) Study에서는 statin을 투여받고 있으며 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이하 이면서, HDL 콜레스테롤이 50 mg/dL 이하인 환자를 대상으로 ezetimibe 10 mg/day 또는 niacin 2,000 mg/day를 투여한 후 경동맥 내막 두께의 변화를 비교하였다. Niacin 투여군에서 ezetimibe군과 비교할 때 경동맥 내막의 두께를 유의하게 감소시키는 결과를 보였다(Fig. 4) [18].

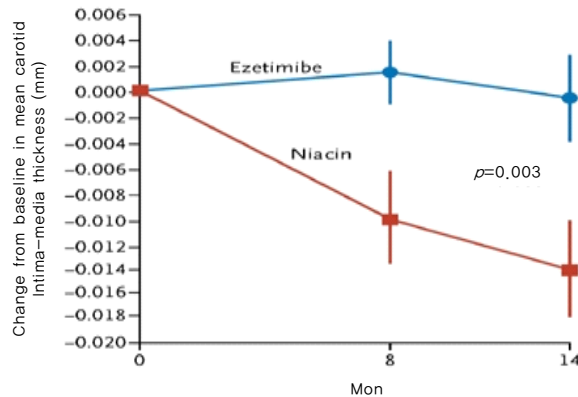


Figure 4. Niacin was superior to LDL-C focused treatment for the primary endpoint of the between group difference in carotid intima-media thickness (Modified from Villines TC, et al. J Am Coll Cardiol 2010;55:2721-2726).

결론

대단위 임상연구 결과 HDL 콜레스테롤이 1 mg/dL 증가 할 때마다 관상동맥 질환을 3% 감소시킬 수 있음이 증명되었다[19]. 따라서 HDL 콜레스테롤을 올리는 치료는 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자뿐만 아니라 심혈관계 질환 위험성이 있는 환자에서도 유망한, 획기적인 치료 방법이 되겠다. HDL 콜레스테롤의 목표 수치는 남자 40 mg/dL, 여자 50 mg/dL 이상이다. HDL 콜레스테롤을 상승시키기 위해 1차적으로 체중감소, 운동, 금연, 적절한 양의 알코올 등을 적극 권해야 한다. 이러한 생활 습관 개선으로 HDL 콜레스테롤을 10% 이상 상승시킬 수 있다. 중성지방이 같이 높은 경우에는 중성지방 치료지침과 같이 비HDL 콜레스테롤 농도를 목표치 이하로 하강시키는 데 역점을 두어야 한다. 그리고 중성지방이 200 mg/dL 미만이면 HDL 콜레스테롤 농도가 낮은 환자들 중에서 관상동맥 질환을 가지고 있거나 관상동맥 질환에 상당하는 위험을 가진 경우에는 적극적으로 화이브리트산이나 니코틴산과 같이 HDL 콜레스테롤을 상승시키는 약제의 사용을 고려해야 한다.

중심 단어: 이상지질혈증, HDL 콜레스테롤, 심혈관계 질환

REFERENCES

- Toth PP. When high is low: raising low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Cardiol Rep* 2008;10:488-496.
- O'Connell BJ, Genest J Jr. High-density lipoproteins and

endothelial function. *Circulation* 2001;104:1978-1983.

- Getz GS, Reardon CA. High-density lipoprotein function in regulating insulin secretion: possible relevance to metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1497-1499.
- Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Baseline and on-treatment high-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer in randomized controlled trials of lipid-altering therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2846-2854.
- Kannel WB. Status of risk factors and their consideration in antihypertensive therapy. *Am J Cardiol* 1987;59:A80-A90.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, 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.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, 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.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-1310.
- Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the prospective pravastatin pooling project. *Circulation* 2000;102:1893-1900.
- 한국지질동맥경화학회. 이상지질혈증 치료지침 2판. 8-9
- Tonkin AM, Chen L. Effects of combination lipid therapy in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Circulation* 2010;122:850-852.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demetriadi DS, Kontopoulos AG. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002;25:1198-1202.
- Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-244.
- Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1649-1653.
- Koh KK, Quon MJ, Rosenson RS, Chung WJ, Han SH. Vascular and metabolic effects of treatment of combined hyperlipidemia: focus on statins and fibrates. *Int J Cardiol* 2008;124:149-159.
- Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113:1888-1904.
- Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial

- biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512-3517.
18. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. The ARBITER 6-HALTS trial (arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol 6-HDL and LDL treatment strategies in atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2721-2726.
19. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four Prospective American Studies. *Circulation* 1989;79:8-15.