

고중성지방혈증을 동반한 제2형 당뇨병환자에서 ω -3 지방산과 Simvastatin 병합요법과 Simvastatin 단독요법의 지질 및 아포지단백 크기와 아형에 대한 비교 연구

성균관대학교 강북삼성병원 내분비내과¹, 한양대학교 구리병원 내분비내과², 아주대학교병원 내분비내과³, 연세대학교 노화과학연구소⁴
김원준^{1*} · 이창범^{2*} · 박철영¹ · 박세은¹ · 이은정¹ · 이원영¹ · 오기원¹ · 박성우¹ · 김대중³ · 김혜진³ · 한승진³ · 조흥근⁴

Effects of Adding ω -3 Fatty Acids to Simvastatin on Lipids, Lipoprotein Size and Subspecies in Type 2 Diabetes Mellitus with Hypertriglyceridemia

Won Jun Kim^{1*}, Chang Beom Lee^{2*}, Cheol Young Park¹, Se Eun Park¹, Eun Jung Rhee¹, Won Young Lee¹,
Ki Won Oh¹, Sung Woo Park¹, Dae Jung Kim³, Hae Jin Kim³, Seung Jin Han³, Hong Keum Cho⁴

¹Department of Endocrinology and Metabolism, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,

²Department of Endocrinology and Metabolism, Guri Hospital, Hanyang University School of Medicine, Guri,

³Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon,

⁴Aging Research Institute, Yonsei University, Seoul, Korea

Abstract

Background: ω -3 fatty acids are known to improve lipid profiles, the distribution of lipoprotein subclasses, and secondary prevention against post-myocardial infarction. Rare reports have emerged of synergistic results of ω -3 fatty acids with simvastatin in cases of type 2 diabetes mellitus with hypertriglyceridemia. The purpose of this study was to determine the combined relationship of ω -3 fatty acids plus simvastatin on lipid, lipoprotein size and the types of subspecies.

Methods: This randomized, multi-center, comparison study evaluated eight weeks of combination therapy (ω -3 fatty acids (Omacor) 4 g/day plus simvastatin 20 mg/day) or monotherapy (simvastatin 20 mg/day) for at least six weeks in 62 diabetic patients. Subjects with a triglyceride concentration of more than 200 mg/dL were eligible for inclusion.

Results: No significant differences for ω -3 fatty acids + simvastatin versus simvastatin alone were observed for triglycerides (-22.7% vs. -14.3%, $P = 0.292$), HDL peak particle size (+2.8% vs. -0.4%, $P = 0.076$), LDL mean particle size (+0.4% vs -0.1%, $P = 0.376$) or LDL subspecies types, although the combination therapy showed a tendency toward lower triglycerides, larger HDL, and LDL particle sizes than did the monotherapy. There were no significant differences between the two groups in regard to HDL-C, LDL-C, or HbA1c levels. There were no serious adverse events and no abnormalities in the laboratory values associated with this study.

접수일자: 2009년 10월 12일, 통과일자: 2009년 12월 10일

교신저자: 박철영, 성균관대학교 강북삼성병원 내분비내과, E-mail: cydoctor@chol.com

* 이 연구는 건일제약(주)의 연구비 지원으로 이루어졌음.

* 김원준과 이창범은 본 논문에 제1저자로 공동기여 하였음.

Conclusion: ω -3 fatty acids were a safe form of treatment in hypertriglyceridemic patients with type 2 diabetes mellitus. But, regarding efficacy, a much larger sample size and longer-term follow-up may be needed to distinguish between the effects of combination therapy and monotherapy. (Korean Diabetes J 33:494-502, 2009)

Key words: Fatty acids, Hypertriglyceridemia, Omega-3, Simvastatin, Type 2 diabetes mellitus

서 론

당뇨병은 심혈관계 질환과 동등한 위험도를 가진 질환으로 제2형 당뇨병환자에서 혈당을 잘 조절하면 미세혈관 합병증 발생률을 낮출 수 있었지만, 대혈관 합병증 발생률의 감소에 대해서는 여러 연구마다 차이가 있다¹⁻³⁾. 이것은 당뇨병 이외에 다른 요인들이 심혈관계 질환에 중요한 역할을 한다는 것을 의미하며, 당뇨병환자에서 관찰되는 고지혈증이 심혈관계 질환 발생률 및 사망률과 연관이 있다는 보고들이 있다^{4,5)}.

중성지방은 대사성 증후군과 심혈관질환의 발생에 기여한다는 증거는 계속 늘어나고 있는 가운데⁶⁾, 고밀도지단백 콜레스테롤(high density lipoproteins, HDL)과 저밀도 지단백 콜레스테롤(low density lipoproteins, LDL)의 크기 및 이형도 심혈관질환과 연관이 있다고 보고 있다. HDL은 크기에 따라 HDL 2b (9.7~23 nm)부터 HDL 2a (8.8~9.7 nm), HDL 3a (8.2~8.8 nm), HDL 3b (7.8~8.2 nm), HDL 3c (7.2~7.8 nm)의 총 5개로 나눌 수 있다. 5개의 아형 중 크기가 작을수록 심혈관 질환의 고위험인자로 밝혀져 있으며, HDL 최대 입자 크기는 5개의 HDL 아형 중 가장 밀도가 높은 입자의 크기이다. HDL 2b 비율이 상대적으로 작을수록 죽상경화 증식이 활발하며, HDL 2b 수치는 곧 제2형 당뇨병에서의 주요 합병증인 관상동맥질환의 직접적인 위험 요인이라는 보고가 있다⁷⁾. LDL은 상대적으로 크기가 크고 밀도가 작은 A형(LDL 1과 LDL 2), 중간 타입의 I형, 크기가 작고 밀도가 큰 B형(LDL 3~LDL 7)으로 구분되며, 그 수치가 정상일지라도, B형의 비율이 높을수록 심혈관질환의 고위험인자이다^{8,9)}. 또한 B형은 중성지방 증가 및 HDL 감소 등에 영향을 미치고 인슐린저항성을 일으키는 한 부분으로 고려되고 있다.

1 g의 캡슐에 eicosapentaenoic acid (EPA) 465 mg, docosahexaenoic acid (DHA) 375 mg, vitamin E 4 mg이 함유되어 있는 ω -3 ethylester concentrate (Omacor[®])는 simvastatin이나 atorvastatin과 병용 투여할 때, statin 계열

약물 단독 치료보다 중성지방, non-HDL-C, 초저밀도 지단백 콜레스테롤(VLDL-C)을 감소시켰고, 지단백 입자의 크기와 아형 분포를 개선시켰다고 보고되고 있다¹⁰⁻¹²⁾.

본 연구에서는 Simvastatin과 Omacor[®] 병합요법과 Simvastatin 단독요법이 고중성지방혈증을 동반한 제2형 당뇨병환자에서 중성지방의 수치의 변화와 함께 HDL과 LDL의 아형에 대한 영향과 차이를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 연구계획 및 대상

본 연구는 제2형 당뇨병과 고지혈증을 동반한 한국인 피험자를 대상으로 Simvastatin 20 mg + ω -3 지방산 4 g/day 병합요법과 Simvastatin 20 mg 단독요법의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위해 3개 대학병원에서 이루어진 무작위배정, 비교형, 공개형 제4상 임상 연구이다.

만 18~80세의 남녀를 대상으로, 최소 3개월 이전 제2형 당뇨병으로 진단되고 고지혈증을 동반한 피험자를 스크리닝 하였으며, 제의 기준에 해당되지 않으면, HbA1c 9.0% 이하 이면서 6주 이상 Simvastatin 20 mg/day를 병용하고 있고 고중성지방혈증 200 mg/dL 이상이며, 4주 내 당뇨병 약물의 용량 변화가 없었고, 본 시험 참여에 대해 서면 동의한 피험자를 대상으로 진행하였다. 그리고, 제품설명서에서 명시된 투여 금기에 해당하는 환자, 임상시험 수행과 결과 해석에 영향을 미칠만한 질환을 가진 환자, 동기가 이루어지지 않은 환자들은 연구 대상에서 제외하였다. 즉, 약제 성분에 과민한 환자, 임신부나 수유부, 피임제를 사용하지 않거나 또는 사용하지 않을 가능성이 있는 가임 여성, 혈청 AST 또는 ALT 수치가 정상수치의 2.5배 이상인 환자, 혈청 크레아티닌 수치가 177 μ mol/L (2.0 mg/dL) 이상인 신기능 이상, 심혈관계, 간, 신경계, 내분비계 또는 기타 심각한 전신성질환을 동반한자, 현재 복용 중인 경구용 혈당강하제, 고혈압 약물 외에 추가적인 약물의 치료를 요하거나 용량변화가 예상되는 자, 지난 2개월간 다른 임상시험에 참여한

자, 시험계획에 동의하지 않는 자는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

6주간의 스크리닝 기간을 거쳐, 기초 방문 및 투여 8주째에 추적조사를 위해 병원에 내원하여, 처방 및 검사를 시행하였다.

1) 진단 및 약물투여

본 임상시험의 대상으로 적합함이 확인된 모든 피험자는 경구용 혈당강하제와 Simvastatin을 병용투여 받았고, Simvastatin 20 mg/day 단독 투여군과 Simvastatin 20 mg/day + Omacor 4 g/day 병용 투여군에 1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 이후 8주의 치료기간 동안 단독 투여군은 1일 1회 저녁에 시험약물을 투여하도록 하였으며, 병용 투여군은 1일 1회 저녁에 Simvastatin 20 mg을 투여하고, Omacor 1 g 캡슐 2개를 1일 2회 아침/저녁에 복용하도록 하였다.

2) 관찰항목 및 자료수집 방법

성별, 연령, 신장/체중, 진단명, 식사요법 여부, 흡연여부, 심혈관계 질환 가족력, 병력, 병용 약제, 지질저하제의 과거 투여력 등에 대해서는 스크리닝 기간에 구조화된 증례 기록지를 이용하여 수집하였다. 환자는 스크리닝 기간 및 기초 방문 및 투여 8주째의 평가방문을 포함하여 총 3회 병원을 방문하도록 하였다.

중성지방 변화의 비교분석을 1차 유효성 평가변수로 하였고, HDL과 LDL 아형 변화의 비교분석을 2차 유효성 평가변수로 하였다. 그 외에 HDL과 LDL 수치의 변화를 비교하였다. Gradient polyacrylamid gel electrophoresis (PAGE)

검사법을 이용하여 지질과 아형 분석을 시행하였다.

대상 환자군의 부작용 점검 및 안전성 확보를 위해 외래 방문 시 병력 청취 및 혈당증가를 포함한 이상반응(중증의 증상/무증상, 저혈당 포함), 활력징후(체중 포함), 이학적 검사, 임상실험실검사치의 변화를 비교하였다.

3) 통계적 분석

본 연구는 Omacor의 유효성을 평가하기 위해, 중도 탈락된 환자들을 포함하여 Intention to treat (ITT) 연구에 포함시켰고, 안전성 평가는 한 번 이상의 임상시험 약을 투여 받은 피험자를 대상으로 하였다.

기저치, 8주치에 대하여 정규성 가정의 만족 여부에 따라, 연속형 자료는 정규성 가정의 만족 여부에 따라, paired t-test 또는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 군 내 변화 및 unpaired t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 이용하여 군 간 비교를 하였다. 범주형 자료는 McNemar's chi-square test를 이용하여 비교 분석을 실시하였다. 통계 프로그램은 SAS v9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 환자군의 특성 및 평가대상

국내 3개 대학병원에서 본 연구에서 적합한 피험자 78명(군당 39명)을 등록하였으며, 스크리닝 된 피험자 중 무작위 배정되어 1회 이상 약물을 투여한 대상자는 62명이었다.

병용 투여군과 단독 투여군에서 모두 남자가 74.2% (23/31명), 여자가 25.8% (8/31명)으로 성별이 같은 비율로 분포되었으며, 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 평균 연령은 병용 투여군에서 49.7 ± 11.3세, 단독 투여

Table 1. Subject characteristics at baseline (n = 62)

Parameter	ω -3 fatty acids + Simvastatin (n = 31)	Simvastatin (n = 31)	P-value
Sex			
Men	23 (74%)	23 (74%)	1.00
Women	8 (26%)	8 (26%)	1.00
Age (yr)	49.7 ± 11.3	52.0 ± 10.2	0.392
Body Mass Index (kg/m ²)	26.1 ± 2.7	26.6 ± 2.7	0.554
Waist Circumference (cm)	90.8 ± 9.3	92.4 ± 6.5	0.502
SBP (mm Hg)	125 ± 11.0	127 ± 11.7	0.464
DBP (mm Hg)	80.4 ± 6.2	82.6 ± 10.3	0.321
Smoking (%)	32.3	38.7	0.596
Alcohol intake (%)	61.3	54.9	0.607

DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

Table 2. Plasma concentrations of standard lipid parameters and other laboratory values at baseline and at the end of the study

Parameters	ω -3 FAs + Simvastatin (n = 31)		Simvastatin (n = 31)		P-value
	Baseline	% Change	Baseline	% Change	
TC					0.466
Mean (SD)	168.4 (35.3)	-4.7 (17.8)	171.7 (37.9)	-1.7 (14.2)	
Median	161.0	-4.8	159.0	-3.1	
95% CI		-11.2 to 1.9		-6.9 to 3.5	
TG					0.292
Mean (SD)	297.8 (109.1)	-22.7 (32.7)	295.8 (110.7)	-14.3 (30.1)	
Median	260	-25.87	254	-20.59	
95% CI		-34.7 to -10.7		-25.3 to -3.2	
HDL-Cholesterol					0.672
Mean (SD)	43.4 (7.9)	3.8 (16.8)	46.0 (9.2)	6.1 (25.5)	
Median	43	1.13	44.6	5.15	
95% CI		-2.4 to 9.9		-3.3 to 15.5	
LDL-Cholesterol					0.828
Mean (SD)	84.1 (29.4)	-0.2 (34.2)	80.9 (32.7)	1.6 (28.1)	
Median	74.2	-8.14	75	0	
95% CI		-12.7 to 12.4		-8.8 to 11.9	
Apo A1					0.897
Mean (SD)	137.6 (15.5)	1.6 (11.3)	144.8 (23.8)	2.0 (14.5)	
Median	136.02	0.86	141.01	0.77	
95% CI		-2.6 to 5.7		-3.3 to 7.3	
Apo B					0.553
Mean (SD)	90.5 (19.6)	-1.7 (32.1)	89.3 (27.3)	-5.8 (20.2)	
Median	84	-4.72	80	-2.25	
95% CI		-13.5 to 10.1		-13.2 to 1.7	
HbA1c					0.903
Mean (SD)	7.1 (1.2)	2.9 (8.7)	7.4 (1.2)	2.6 (8.5)	
Median	6.8	0.62	7.5	2.7	
95% CI		-0.4 to 6.2		-0.5 to 5.8	

Data are presented as mean (SD), median, or 95% confidence interval (CI). P values are for comparisons of percent change between combination and monotherapy, based on unpaired t-test. Apo A1, apolipoprotein A1; Apo B, apolipoprotein B.

군에서 52.0 ± 10.2 세로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그 외에도 체중, 키, BMI 수치, 허리둘레, 흡연력, 음주력에 관한 두 군 간의 치료 전 특성은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

병발질환 유무 병용약물 복용여부도 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

2. 유효성 평가

중성지방 변화율에 대한 분석결과, 병용투여군은 -22.7% ($P < 0.001$), 단독투여군은 -14.3% ($P = 0.013$)로, 두 치료군 내 모두 약물 투여 후 중성지방 수치가 유의하게 감소된 것으로 나타났다. 변화율에 대한 두 군 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았지만, 병용 투여군이 단독 투여군보다

중성지방 변화율이 더 컸다. 그 밖에 총 콜레스테롤, HDL, LDL, ApoA1, ApoB 및 HbA1c 수치 변화율에서 두 군 간 유의한 차이는 없었다(Table 2).

HDL 최대입자크기의 평균 변화량의 경우 병용 투여군은 2.8% 증가하였으며, 단독 투여군에서 -0.1%로 감소하였으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. HDL 이형의 비교에서, HDL 3a에서만 유의하게 병용투여군이 단독투여군보다 변화량 증가폭이 더 작았다. 특히 HDL 2b의 경우 병용투여군에서의 변화량 감소폭이 단독투여군의 감소폭보다 더 작았으며(-4.0% vs -6.1%), HDL 2a의 경우 두 군에서 모두 유의하게 증가하였으나($P = 0.040$ vs $P = 0.003$), 두 군 간 유의한 차이는 없었다(Table 3). HDL 수치는 병합요법과 단독요법의 군 내 또는 군 간 비교에서 유의하지

Table 3. Concentrations of each HDL subfraction at baseline and at the end of the study

Particle size and subfraction	ω -3 FAs + Simvastatin (n = 31)		Simvastatin (n = 31)		P-value
	Baseline	% Change	Baseline	% Change	
HDL peak particle size (nm)					0.076
Mean (SD)	8.8 (0.7)	2.8 (7.8)	8.9 (0.6)	-0.4(6.1)	
Median	8.9	1.1	8.9	0.0	
95% CI		0.0 to 5.7		-2.6 to 1.8	
HDL 2b (%)					0.330
Mean (SD)	31.7 (2.2)	-4.0 (8.9)	32.0 (2.5)	-6.1 (7.7)	
Median	31.6	-2.5	31.7	-3.9	
95% CI		-7.2 to -0.7		-8.9 to -3.2	
HDL 2a (%)					0.949
Mean (SD)	21.9 (1.7)	4.9 (12.7)	22.5 (1.8)	4.7 (7.6)	
Median	22.3	3.0	21.9	4.0	
95% CI		0.2 to 9.5		1.9 to 7.5	
HDL 3a (%)					0.045
Mean (SD)	18.1 (1.4)	0.7 (8.7)	18.1 (1.2)	4.9 (7.3)	
Median	18.5	-0.5	18.0	4.3	
95% CI		-2.5 to 3.9		2.2 to 7.5	
HDL 3b (%)					0.060
Mean (SD)	12.7 (1.3)	1.0 (9.0)	12.4 (1.4)	5.8 (10.7)	
Median	13.0	-1.4	12.1	2.3	
95% CI		-2.4 to 4.3		1.8 to 9.7	
HDL 3c (%)					0.384
Mean (SD)	15.6 (2.7)	2.2 (26.3)	15.1 (2.7)	-2.7 (16.3)	
Median	15.7	-3.6	16.2	-6.4	
95% CI		-7.5 to 11.8		-8.7 to 3.3	

Data are presented as mean (SD), median, or 95% confidence interval (CI). P values are for comparisons of percent change between combination and monotherapy, based on unpaired t-test.

않았다

LDL 입자크기의 평균 변화량은 병용투여군에서 0.4% 더 증가하였고, 단독투여군은 0.1%로 더 감소하였으나, 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. LDL 1, LDL 2의 변화량의 경우 병용투여군에서 덜 증가하는 경향이었으나 통계적으로 유의하지 않았고, LDL 3~5에서도 유의한 차이가 없었다(Table 4).

맥박의 변화량은 병용투여군에서는 감소하였으며, 단독투여군의 경우 증가하였는데 이는 통계적으로 유의한 것으로 나타났다(P = 0.003). 그 외 혈압, 체온, 체중에 대한 변화량은 치료군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

3. 안전성 평가

병용 투여군에서는 이상반응 및 중대한 이상반응을 경험한 피험자가 나타나지 않았으며, 단독투여군에서는 이상반응 9.7% (3/31명), 중대한 이상반응 3.2% (1/31명)으로 병용 투여군보다는 비율이 높게 나타났으나, 두 치료군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 단독투여군에서 발현된

중대한 이상반응은 흉통으로 2일 후에 자연적으로 소실되었으며 약제와는 관련 없는 것으로 판정되었고, 이상반응은 소화불량이 3.2% (1/31명, 1건), 흉통이 3.2% (1/31명, 1건), 골절이 3.2% (1/31명, 1)으로 각각 발현되었다.

고 찰

Simvastatin만으로 고중성지방혈증이 치료되지 않던 환자에게 ω -3 지방산을 병합하면 중성지방, 총 콜레스테롤, 비고밀도-콜레스테롤의 유의한 감소가 보고되고 있다¹³⁻¹⁵. 본 연구에서는 당뇨병을 동반한 고중성지방혈증 환자들에게 ω -3 지방산 병용 투여가 simvastatin 단독투여보다 중성지방을 더 감소시키는 경향이었고, HDL 최대입자크기, LDL 평균입자크기를 증가시키는 경향이었고, 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, HDL과 LDL 아형에서도 HDL 3a를 제외하고 통계적인 유의성이 없었다.

중성지방은 HDL 수치의 하강과 밀접한 관련이 있고, 개체를 둘러싼 생물학적 변화에 따라 변동이 매우 심하여 연

Table 4. Concentrations of each LDL subfraction at baseline and at the end of the study

Particle size and subfraction	ω -3 FAs + Simvastatin (n = 31)		Simvastatin (n = 31)		P-value
	Baseline	% Change	Baseline	% Change	
LDL mean particle size (nm)	n = 24	n = 23	n = 25	n = 24	0.376
Mean (SD)	265.0 (6.9)	0.4(2.1)	265.3 (3.9)	-0.1 (1.2)	
Median	266.3	0.1	266.5	0.2	
95% CI		-0.5 to 1.3		-0.5 to 0.4	
LDL 1 (mg/dL)	n = 24	n = 23	n = 25	n = 24	0.390
Mean (SD)	18.3(10.2)	0.5 (62.7)	17.0 (8.4)	13.4 (34.1)	
Median	17.5	-9.1	16.0	19.0	
95% CI		-26.6 to 27.6		-1.0 to 27.8	
LDL 2 (mg/dL)	n = 24	n = 23	n = 25	n = 24	0.339
Mean (SD)	15.8 (10.7)	3.5 (65.1)	16.6 (10.2)	18.7 (38.2)	
Median	13.0	0.0	13.0	11.3	
95% CI		-24.7 to 31.7		2.6 to 34.8	
LDL 3 (mg/dL)	n = 23	n = 21	n = 25	n = 24	0.370
Mean (SD)	5.4 (5.3)	65.5 (232.8)	5.4 (5.2)	17.5 (64.4)	
Median	3.0	16.7	3.0	5.6	
95% CI		-40.5 to 171.5		-9.7 to 44.7	
LDL 4 (mg/dL)*	n = 12	n = 9	n = 12	n = 9	0.202
Mean (SD)	3.7 (4.1)	-49.6 (78.2)	2.2 (1.8)	63.0 (226.4)	
Median	2.0	-100.0	2.5	0.0	
95% CI		-109.7 to 10.5		-111.0 to 237.0	
LDL 5 (mg/dL)*	n = 3	n = 2	n = 3	n = 2	0.617
Mean (SD)	4.0 (3.0)	-64.3 (50.5)	1.0 (1.0)	-100.0 (0.0)	
Median	4.0	-64.3	1.0	-100.0	
95% CI		-518.1 to 389.5		-100.0 to -100.0	

Data are presented as mean (SD), median, or 95% confidence interval (CI). P values are for comparisons of percent change between combination and monotherapy; P values are based on unpaired t-test except LDL 4 and LDL 5 (* Wilcoxon rank sum test).

구하기가 어려운 것으로 알고 있었으나¹⁶⁾, 최근 중성지방의 수치가 기타 다른 지질수치에 비하여 변동폭이 크지 않다는 논문도 보고되고 있다¹⁷⁾. ω -3 지방산이 중성지방을 감소시키는 효과는 잘 알려져 있다. 여러 임상 시험에서 ω -3 지방산의 용량에 따라 중성 지방의 감소 효과가 나타나나, 대부분의 연구에서 10~33%의 감소가 보고되었다¹⁸⁾. 본 연구에서 병용투여군의 중성지방의 변화율(-23%, $P < 0.001$)은 단독투여군(-14%, $P = 0.013$)에 비해 크게 나타났으나, 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

혼합형 고지혈증(중성지방이 200~600 mg/dL이고, 비고밀도 콜레스테롤이 ATPIII 권고 수치보다 높은 경우)을 가진 78명의 대상자들에게 ω -3 지방산을 추가한 병용요법과 simvastatin 단독요법의 비교 연구에서는 중성지방의 변화율 차이가 -15%였고, 다른 지질 관련 수치의 변화율의 차이가 -20~-4%였으며 모두 유의한 차이를 보였고¹⁹⁾, 다른 연구에서도 병합요법이 고중성지방혈증과 지질의 이형 개선에 대해 유효하다고 제시하였다^{15,20,21)}. 그런데, 고지혈증을 가

진 당뇨병환자들만을 대상으로 비교한 연구는 드물어, 8명을 대상으로, fluvastatin 80 mg에 ω -3 지방산을 병합한 경우는 fluvastatin 단독보다 중성지방 감소와 HDL 증가, ApoB48 감소에서 유의한 차이를 나타내었다²²⁾. 62명을 무작위 배정한 본 연구에서는, simvastatin 기준 복용환자에서도 생활습관의 교육과 statin 약제의 꾸준한 복용 효과로 추가적인 중성지방의 감소가 유의하여, 중성지방의 치료 후 농도는 각 군 내에서 각각 -78 mg/dL, -46 mg/dL씩 유의하게 감소되면서, 병용요법의 효과가 있었음에도 뚜렷한 차이를 나타내지 않았던 원인으로 보인다.

HDL 입자 크기가 작을수록, HDL 2b 비율이 작을수록 심혈관질환의 위험도가 높아진다고 보고되고 있다⁷⁾. 본 연구에서 HDL 최대입자크기 평균 변화량의 경우 병용투여군에서만 8주 후 증가하는 양상을 보였고, HDL 2b의 경우 치료군 내 및 치료군 간 통계적으로 유의하지 않았고, HDL 2a의 변화량의 경우 두 군 내에서 모두 유의하게 증가하였으나 치료군 간 변화량 차이는 유의하지 않았다(0.98% vs

1%, $P = 0.972$).

크기가 작고 밀도가 큰 B형(LDL 3~LDL 7)이 높을수록 심혈관질환의 위험이 증가되고, 중성지방 증가 및 HDL 감소 등에 영향을 미치고 인슐린저항성을 일으킨다고 보고하였다^{8,9)}. 본 연구에서는 병용투여군의 LDL 평균입자 크기가 단독투여군보다 증가하는 경향이었으나, 유의한 차이는 없었다. LDL 1~5 아형을 포함하여 두 군의 유의한 차이는 없었다.

인슐린저항성을 가진 2형 당뇨병환자에서 lipoprotein lipase의 효과가 감소하고, 과체중인 당뇨병환자에서 간에서의 VLDL 생성이 많아지며, VLDL의 대사가 감소하면서 중성지방 수치가 높아진다. 8주간의 치료 기간 동안 당뇨병 치료제의 변화가 없었던 본 연구에서 당화혈색소 및 공복혈당 수치에 따라 세부 분석하였을 때에 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 그런데, 당화혈색소를 기준으로 7% 미만으로 잘 조절되었던 그룹에서의 병용요법과 단독요법에 비해 (-20% vs -24%, $P = 0.976$), 8% 이상으로 조절되지 않았던 대상자에서 각 치료군 내 치료 전후의 중성지방 수치가 유의하게 감소하였으나 치료군 간의 유의한 차이는 없었다 (-35% vs -22%, $P = 0.230$). 당화혈색소가 높은 군에서 중성지방이 높아져 고지혈증 치료에 더 잘 반응했던 것으로 보인다. HDL과 LDL 아형 분석에서 유의한 차이는 없었다.

본 연구에서 대상자 수 선정 시, 유의수준 5%, 검정력 80%에서 두 군 간의 중성지방 변화량의 차이 10%, 표준편차 15%인 경우 군당 28명의 피험자가 필요한 것으로 산출되었으나²³⁾, 실제 표준편차에서 많은 차이를 보여 본 임상 결과의 분석에 대한 power는 매우 작은 것으로 나타났다. 본 연구는 당뇨병을 동반한 고지혈증 환자를 대상으로 안전하게 사용될 수 있는 ω -3 지방산과 simvastatin의 병용요법과 simvastatin의 단독요법의 지질저하 효과 및 그 안전성을 관찰한 것으로, 8주간 투여 후 병용투여군에서 중성지방의 감소효과가 단독투여군보다 더 크며, HDL, LDL의 입자 크기가 증가되는 경향을 보이나, 피험자 수 선정 시 예상한 표준편차보다 커지면서 통계적인 유효성의 차이를 보이기 위해서는 더 많은 대상군이 필요하였다. Simvastatin 단독요법과 비교하여 안전성에서 유의한 차이가 없었던 ω -3 지방산의 병용 투여가 향후 당뇨병환자의 심혈관질환을 예방할 수 있는지 장기간 투여 효과에 대한 연구가 필요하다.

요 약

연구배경: ω -3 지방산은 지질수치에 긍정적인 영향을 줄 뿐 아니라, 심근경색 후 부정맥에서 급사의 위험성을 낮추

는 것으로 알려져 있다. 또한 이 약제는 다른 약제, 특히 고지혈증 치료의 근간이 되는 HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용요법에서 가장 문제가 되는 약물 상호작용의 가능성이 매우 적으며, 지단백 입자의 크기와 아형 분포를 개선시켰다고 보고되고 있다. 저자 등은 HMG-CoA 환원효소 억제제만으로 중성지방이 조절 안된 제2형 당뇨병환자에서, ω -3 지방산 병용요법을 시행하여 중성지방 감소 효과와 HDL-C과 LDL-C의 입자 크기와 아형 변화를 관찰하기로 하였다.

방법: 연구에 동의한 전체 환자는 62명이었다. 단백뇨나 GFR 감소가 없는 18-80세의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 하였으며, 최근 6주간 simvastatin 20 mg을 복용하였으나 중성지방 200 mg/dL 이상, HbA1C < 9%로 조절되고, 최근 4주 내에 당뇨병약제의 변화가 없어야 했다. 1주일에 소주 2병 해당량 이상의 알코올 섭취자는 제외하였다. 이 환자들에게 simvastatin 20 mg에 추가하여 ω -3 지방산을 8주간 투여하였다. 정규성 가정의 만족 여부에 따라, t-test와 윌콕슨 순위합 검정으로 통계 분석을 이용하였다.

결과: 8주간 치료 후 병합요법군과 단독요법군의 중성지방 수치의 변화율에서 유의한 차이는 없었고(-22.7% vs -14.3%, $P = 0.292$), HDL 최대 입자 크기 변화율(+2.8% vs -0.4%, $P = 0.076$), LDL 평균 입자 크기 변화율(+0.4% vs -0.1%, $P = 0.376$), HDL 아형과 LDL 1~LDL 5 아형에서 두 군 간의 유의한 차이는 없었으나, 병합요법군에서 중성지방 수치가 더 낮아졌고, HDL과 LDL 입자 크기가 더 증가하는 경향이였다. 그 밖의 HDL-C 수치, LDL-C 수치, 당화혈색소에서 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 약제병합요법의 합병증은 없었으며 CPK의 증가는 관찰되지 않았다.

결론: ω -3 지방산은, HMG-CoA 환원효소 억제제만으로 고중성지방혈증을 보이는 제2형 당뇨병환자에서 안전하게 사용할 수 있는 약제로, 병용 시 중성지방을 더 감소시키고 HDL과 LDL 입자 크기를 증가시키는 경향이 있으나, 더 많은 대상자에 대한 지질 수치 및 아형 변화의 추가적인 연구와 8주 이상의 장기적인 연구 결과를 기대하여야겠다.

참 고 문 헌

1. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A: *Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial*

- infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Circulation 102:1014-9, 2000*
2. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 358:2545-59, 2008*
 3. The ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 358:2560-72, 2008*
 4. Syvanne M, Taskinen MR: *Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 350(suppl 1):S120-3, 1997*
 5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: *Diabetes, other risk factors, and 12-years cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 16:434-44, 1993*
 6. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V: *Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation 115:450-8, 2007*
 7. Mueller O, Chang E, Deng D, Franz T, Jing D, Kincaid R, Konigshofer Y, Kratzmeier M, McNulty M, Qian H, Schneider J, Schulte H, Seedorf U, Tian X, Van Cleve M, Yang D, Assmann G: *PROCAM Study: risk prediction for myocardial infarction using microfluidic high-density lipoprotein (HDL) subfractionation is independent of HDL cholesterol. Clin Chem Lab Med 46:490-8, 2008*
 8. Campos H, Genest JJ Jr, Blijlevens E, McNamara JR, Jenner JL, Ordovas JM, Posner BM, Wilson PW, Schaefer EJ: *Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. Arterioscler Thromb 12:187-95, 1992*
 9. Koba S, Yokota Y, Hirano T, Ito Y, Ban Y, Tsunoda F, Sato T, Shoji M, Suzuki H, Geshi E, Kobayashi Y, Katagiri T: *Small LDL-cholesterol is superior to LDL cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis. J Atheroscler Thromb 15:250, 2008*
 10. Barter P, Ginsberg HN: *Effectiveness of combined statin plus omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidemia. Am J Cardiol 102:1040-5, 2008*
 11. Marchioli R, Schweiger C, Tavazzi L, Valagussa F: *Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Lipids 36 suppl:S119-26, 2001*
 12. Bays H: *Clinical overview of Omacor: a concentrated formulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids. Am J Cardiol 98:71-6, 2006*
 13. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN: *Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemia patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Ther 29:1354-67, 2007*
 14. Nordøy A, Bonna KH, Nilsen H, Berge RK, Hansen JB, Ingebretsen OC: *Effects of simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. J Intern Med 243:163-70, 1998*
 15. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA, France M: *An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridemia. Heart 85:544-8, 2001*
 16. Dominiczak MH: *Hyperlipidaemia and cardiovascular disease: nonfasting triglycerides gain momentum—but nothing changes on the metabolic syndrome front. Curr Opin Lipidol 19:326-7, 2008*

17. Nordestgaard BG, Been M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A: *Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA 298:299-308, 2007*
18. Balk E, Lichtenstein AH, Cuhng M, Kupeinick B, Chew P, Lau J: *Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors and intermediate markers of cardiovascular disease: a systemic review. Atherosclerosis 189:19-30, 2006*
19. Maki KC, McKenney JM, Reeves MS, Lubin BC, Dicklin MR: *Effects of adding prescription omega-3 acid ethyl esters to simvastatin (20 mg/day) on lipids and lipoprotein particles in men and women with mixed dyslipidemia. Am J Cardiol 102:429-33, 2008*
20. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Berlin LJ, Redgrave TG, Mori TA: *Regulatory effects of HMG CoA reductase inhibitor and fish oils on apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese male subjects with dyslipidemia. Diabetes 51:2377-86, 2002*
21. Chan DC, Watts GF, Nguyen MN, Barrett PH: *Factorial study of the effect of n-3-fatty acid supplementation and atorvastatin on the kinetics of HDL apolipoproteins A-I and A-II in men with abdominal obesity. Am J Clin Nutr 84:37-43, 2006*
22. Valdivielso P, Rioja J, García-Arias C, Sánchez-Chaparro MA, González-Santos P: *Omega 3 fatty acids induce a marked reduction of apolipoprotein B48 when added to fluvastatin in patients with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia: a preliminary report. Cardiovasc Diabetol 8:1-6, 2009*
23. Cohen J: *Statistical power analysis for the behavioral sciences, 2nd ed. Hillsdale, Erlbaum, 1988*