

인슐린비의존성 당뇨병에 있어서 고지혈증에 대한 Lovastatin(Mevacor®)의 임상효과

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

신 길 자 · 경 난 호

= Abstract =

The Effect of Lovastatin(Mevacor®) on Serum Lipid of Patients with Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus

Gil Ja Shin · Nan Ho Kyung

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Patient with noninsulin dependent diabetes mellitus(NIDDM) have a major risk factor of the coronary herat disease which is important cause of death in NIDDM patients. In addition, they have relatively high levels of plasma cholesterol.

In order to assess the hypolipidemic effect and adverse effect of lovastatin, we studied in 30 NIDDM with mild to moderate elevations of serum cholesterol.

Lovastatin, HMG-CoA reductase inhibitor(20mg once daily in the evening) was given for 12 wks, during which blood glucose concentration remained controlled.

The following results were obtained :

1) Lovastatin reduced totol cholesterol by 26.4%, low-density lipoprotein(LDL) by 26.9%, and triglyceride(TG) by 26.7%.

2) During the study period, one patient complained nausea and vomiting, the other patient complained itching. No abnormalities in serum values were noted.

In conclusion, lovastatin was effective agent in NIDDM with hypercholesterolemia without significant side effect.

서 론

인슐린비의존성 당뇨병(NIDDM)은 관상동맥질환의 중요한 위험인자가 되며, 또한 관상동맥질환은 당뇨병환자에 있어서 중요한 사망원인이 된다¹⁾. NIDDM이 어떤 기전으로 관상동맥질환을 촉진시키는가에 관해서는 아직 확실히 규명되어 있

지 않으나 지속되는 고혈당증이 직접적으로 관상동맥에 손상을 주어 atherogenesis를 촉진시키며, 또한 Triglyceride(TG)의 상승과, High Density Lipoprotein(HDL)의 저하²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾ 및 Low Density Lipoprotein(LDL)입자 구성의 변화등이 중요한 역할을 한다⁶⁾⁷⁾. 그러므로 NIDDM환자에서는 이상적인 혈정지질치를 유지하는 것이 중요하다. 식

이요법 및 당뇨조절로도 혈청 지질치가 이상적으로 유지되지 않으면 지질강화제가 필요하게 된다.

여러 종류의 지질강화제가 임상치료에 이용되고 있으며, 우리나라에서도 췌장 mucopolysaccharide 복합체³⁶⁾나 Bezafibrate³⁷⁾에 대한 임상연구보고가 있으나 그 효과는 아직 만족하지 못한 실정에 있다.

최근 콜레스테롤 합성의 rate controlling enzyme인 HMG-COA reductase의 억제제가 개발되어⁸⁾ familial hypercholesterolemia⁹⁾¹⁰⁾ 및 다른 종류의 hypercholesterolemia¹¹⁾¹²⁾의 치료에 효과적이라는 보고가 있다. 이 약제는 간세포에서 콜레스테롤의 합성을 감소시키며¹³⁾, 간에서의 LDL receptor의 합성을 증가시킴으로써¹³⁾ 혈액으로부터 Very Low Density Lipoprotein(VLDL) remnant와 LDL의 분획제거(fractional removal)를 촉진시킨다⁹⁾¹¹⁾.

본 연구는 중등도이상의 고콜레스테롤 혈증이 있는 NIDDM 환자에게 HMG-COA reductase의 억제제인 Lovastatin을 투여하여 고콜레스테롤혈증에 대한 지질억제효과를 알아보고자 시행하였다.

대상 및 방법

1990년 6월부터 1991년 1월까지 이화대학병원 내과에 입원하였거나 외래로 내원하였던 NIDDM환자로서 혈청 총콜레스테롤치가 240mg/dl 이상인 30명을 대상으로 하였다. 대상환자의 성별 및 연령분포는 표 1과 같고, 평균연령은 54.2±7.0세였다. 48명을 대상으로 시행하였으나, 계속적인 추적이 어렵거나, 정해진 기간후의 검사시 탈락된 18명을 제외하고, 추적검사가 가능하고, 12주간 지속적으로 약물을 복용하였던 30명의 환자만 선택하였다.

대상환자 30명중 18명은 혈당조절을 위해 경구 혈당강화제를 투여하고 있었으며, 12명은 인슐린

Table 1. Age and sex distribution

Age/Sex	Male	Female	Total	%
40-49	4	8	12	40
50-59	3	9	12	40
60-69	1	5	6	20
Total	8	22	30	100

을 피하주사하고 있었고, 간장기능 및 신장기능에 이상이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

본 연구에서는 저녁식사 직후에 20mg의 Lovastatin(Mevacor[®])을 경구투여하였으며, 투여후 4주, 8주 및 12주후에 12~14시간 금식시킨 상태에서 혈청지질치, Hemoglobum A₁C(HbA₁C), 혈당치를 측정하여 투여전 치와 비교하였으며, 또 매 내원시마다 부작용의 유무를 확인하였다.

총콜레스테롤치는 Oxidase 법¹⁴⁾을 이용하였고, TG 및 HDL은 효소법을 이용하였으며¹⁵⁾, LDL은 Total Cholesterol-($\frac{TG}{5}$ + HDL)의 공식¹⁶⁾을 이용하여 계산하였다.

결 과

Lovastatin 투여전, 4주, 8주 및 12주의 혈청 지질치의 변동은 총 콜레스테롤치는 Lovastatin 투여전 270±33.4mg/dl였으며, 투여 4주후 236.1±31.4mg/dl로 12.7%, 8주후 225.9±36.8mg/dl로 16.5%, 12주후에는 199.5±30.7mg/dl로 26.4%의 감소를 보였다.

TG는 투여전 194.8±39.5mg/dl였고, 4주후 177.1±53.4mg/dl로 9.1%, 8주후 162.1±44.7mg/dl로 16.8%, 12주후에는 142.8±34.7mg/dl로 16.8%, 12주후에는 142.8±34.7mg/dl로 26.7%의 감소율을 보였다.

HDL치는 투여전 38.4±2.2mg/dl, 4주후 38.9±2.1mg/dl, 8주후 39.2±2.3mg/dl, 12주후 39.6±2.5mg/dl로 4주후 1.3%, 8주후 2.0%, 12주후 3.1%의 증가율을 보였을 뿐이다.

또한 LDL치는 Lovastatin 투여전 179.8±31.7mg/dl였으며, 4주후 152.8±30.0mg/dl로 15%, 8주후 147.9±37.2mg/dl로 17.7%, 12주후에는 131.5±26.7mg/dl로 26.9%의 감소율을 보였다(표 2).

공복시 혈당치는 투여전 263.5±66.2mg/dl, 4주후 212.4±54.1mg/dl, 8주후 197.0±43.4mg/dl, 12주후 166.0±40.9mg/dl로 각각 19.4%, 25.3%, 37.1%의 저하를 보였고, HbA₁c는 투여전 12.7±2.8%, 4주후 11.9±2.2%, 8주후 10.7±2.0%, 12주후 9.4±1.2%로 각각 6.3%, 15.7%, 26.0%의 저하를 가져왔다(표 3).

투약기간중 심한 부작용은 발견되지 않았으나

Table 2. Serum levels of lipids before and after treatment with lovastatin

	Baseline		4 weeks		8 weeks		12 weeks		change%
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean
Total cholesterol (mg%)	270.3	33.4	236.1	31.4	225.9	36.8	199.5	30.7	-26.4
Triglyceride (mg%)	194.8	39.5	177.1	53.4	162.1	44.7	142.8	34.7	-26.7
LDL cholesterol (mg%)	179.8	31.7	152.8	30.3	147.9	37.2	131.5	26.7	-26.9
HDL cholesterol (mg%)	38.4	2.2	38.9	2.1	39.6	2.3	39.6	2.5	+ 3.1

LDL cholesterol : Low Density Lipoprotein cholesterol
HDL cholesterol : High Density Lipoprotein cholesterol

Table 3. Glucose control

	Baseline		4 weeks		8 weeks		12 weeks		change%
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean
Hb A ₁ C (%)	12.7	28	11.9	2.2	10.7	2.0	9.4	1.2	-26.0
Fasting blood glucose (mg%)	263.5	66.2	212.4	54.1	197.0	43.4	166.0	40.9	-37.1

HbA₁C : Hemoglobin A.C

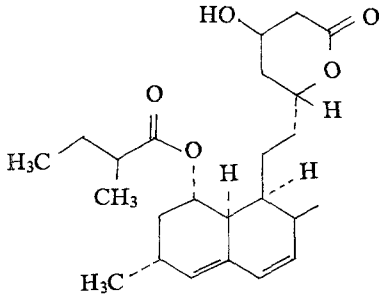


Fig. 1. The chemical structure of lovastatin.

환명(3.3%)에서 오심 및 구토를 보였고, 다른 한명(3.3%)에서 소양증을 호소하였다. 투여 전과 후에 안전검사 소견에서는 특이한 변화는 관찰되지 않았다.

고 안

Framingham Heart Study¹⁷⁾에 의하면 NIDDM 환자에서 급성심근경색증, 협심증 및 돌연사등의 관상동맥질환은 일반인구에 비하여 두배정도 많다. 이는 NIDDM 환자에서 혈장 VLDL, TG, LDL이 상승되어 있고, HDL이 저하되어 있기 때

문이다²⁻⁴⁾¹⁸⁾¹⁸⁾. 고혈당증을 치료함으로써 이들의 일부는 교정이 되나¹⁹⁾²⁰⁾, 이상적으로 혈당을 조절하기가 실제적으로는 매우 어려우므로, 혈당조절치료를 함에도 불구하고 NIDDM 환자의 대부분에서는 지질이상²¹⁾²²⁾이 동반된다.

최근 HMG-CoA reductase 억제제의 개발로 NIDDM 환자에서 지질이상²³⁾의 치료에 이용되었다. NIDDM 환자에서는 TG증가와 VLDL의 증가가 지질대사 이상증 가장 흔히 발견되는데, 이는 TG-rich VLDL 생성의 증가 및 순환계로부터 VLDL 청소율의 감소에 기인된다. 중등도의 NIDDM에서는 lipoprotein Lipase의 활성도가 저하되어 있어²³⁾, Circulating TG의 Lipolysis에 장애를 초래하여 chylomicron, plasma VLDL이 축적된다. 경증의 NIDDM 환자는 LDL이 중등도로 상승되어 있으며²⁴⁾, 이 lipoprotein의 청소율이 높고, 중등도의 NIDDM 환자는 LDL의 청소율이 저하되어 있으므로²⁵⁾, 이 환자에서는 Lovastatin의 LDL 저하작용은 그리 현저하지 않다. Lovastatin은 LDL receptor의 작용을 증가시켜서 LDL 청소율을 촉진시키므로²⁶⁾ 이미 LDL turnover가 빠른 환자에서 LDL치를 저하시키는데 있어서 뚜렷한 효과를 보이지 못할

수도 있다. 그러나 본 연구에서 30명의 NIDDM 환자에게 Lovastatin을 투여한 결과, LDL을 낮추는데 매우 효과적이어서 총콜레스테롤은 평균 26.4%, LDL은 평균 26.9% 감소시킨 것으로 보아 Lovastatin은 LDL 대사에 장애가 있다 하더라도 NIDDM 환자에서 LDL 농도를 현저히 감소시켰다.

Yoshino등²⁷⁾의 연구에 의하면 HMG-CoA reductase 억제제는 총콜레스테롤치의 저하에도 효과가 있다고 하였으며, 본 연구에서도 26.4%의 감소를 보여 비슷한 결과를 보였다. 또한 NIDDM 환자는 특징적으로 HDL이 낮으며²⁸⁾²⁹⁾, Lovastatin이 고콜레스테롤 혈증환자에서 HDL을 증가시켰으나¹¹⁾, 본 연구에서 HDL은 유의하게 증가되지 않았다. 이렇게 HDL에 대한 상반된 효과를 보이게 되는 것은 HDL과 TG와는 서로 역상관 관계가 있기는 하지만³⁰⁾, plasma TG와 VLDL과도 상관성이 있기 때문이다²⁶⁾.

Lovastatin 이외에도 HMG-CoA reductase 억제제로 Simvastatin, Pravastatin 등이 시판되고 있으며, 구조식은 그림 1과 같다. Lovastatin의 용량은 20~80mg/day 경구투여하며 식후에 분할하여 투여하는 것이 더욱 효과적이다³¹⁾³²⁾. 그러나 아침보다 저녁에 1회 복용하면 분할복용한 것과 효과가 비슷하므로 복용하기가 간편한 장점이 있다³²⁾. Lovastatin 투여후 총콜레스테롤이 140mg/dl이하 또는 LDL이 75mg/dl이하로 저하되면 투여를 중지하거나 감량해야 한다. Lovastatin의 부작용으로는 위장장애가 가장 흔하며, 드물게 불면증, 두통 및 발진이 보고되었고, 이런 부작용으로 인하여 약물투여를 중단한 경우는 1% 미만이다³³⁾. 기타 transaminase의 일시적 상승¹⁰⁾, Creatinine Kinase상승³⁴⁾ 및 동물실험에서 lens 혼탁³⁵⁾ 등이 있다.

본 연구에서 1일 20mg 1회의 복용으로 NIDDM 환자에서 임상적으로 심한 부작용은 없었으며, 총콜레스테롤, LDL의 감소에 효과가 입증되었다. 그러나 아직 약물사용의 초기단계에 있으므로 향후 대규모의 당뇨병환자를 대상으로 한 연구와 장기간에 걸친 안정성에 대한 연구가 뒷받침되어야 할 것이다.

결 론

NIDDM 환자 30명을 대상으로 HMG-CoA reductase의 억제제인 Lovastatin 20mg을 1일 1회 복용시킨 후 12주간 지질억제효과 및 부작용을 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) Lovastatin 투여로 총콜레스테롤 26.4%, LDL 26.9%, TG는 26.7%가 감소되었고 HDL은 3.1% 증가되었다.

2) 약제의 심한 부작용은 관찰되지 않았으며, 한명(3.3%)에서 오심 및 구토를 호소하였고, 다른 한명(3.3%)에서 소양증을 호소하였다.

결론적으로 Lovastatin은 고콜레스테롤혈증이 있는 NIDDM 환자에서 심한 부작용 없이 효과적으로 지질억제효과를 가져왔다.

References

- 1) Ruderman NB, Jaudenschild C : *Diabetes as an atherogenic factor. Prog Cardiovas Dis* 1984 : 26 : 373-412
- 2) Barrett-Cinnor E, Grudy SM, Holdbrook MJ : *Plasma lipids and diabetes mellitus in an adult community. Am J Epidemiol* 1982 : 115 : 657-663
- 3) Laakso M, Voutilainen E, Sarlund H, Aro A, Pyorala K, Penttila I : *Serum lipids and lipoprpteins in middle-aged non-insulin-dependent diabetes. Atherosclerosis* 1985 : 56 : 271-281
- 4) Howard BV : *Lipoprptein metabolism in diabetes mellitus. J Lipid Res* 1987 : 28 : 613-628
- 5) West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, Czyzyk A, DeAcosta OM, Fuller JM : *The role of circulating glucose and triglycerides concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. Diabetes care* 1983 : 6 : 361-369
- 6) Hiramatzu K, Bierman EL, Chait A : *Metabolism of LDL from patients with diabetic hypertriglyceridemia by cultured human skin fibroblasts. Diabetes* 1985 : 34 : 8-14
- 7) Lopes-Virella MF, Klein RL, Lyons TJ, Stevenson

- HC, Witztum JL : *Glycosylation of low density lipoprotein enhances cholesteryl ester synthesis in human monocyte-derived macrophages. Diabetes* 1988 : 37 : 550-557
- 8) Endo A, Kurodo M, Tsujiita G : *ML-236A, ML-236 B and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by penicillium citrium. J Antibiot* 1976 : 29 : 1346-8
 - 9) Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL : *Mevinolin and cholestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. Proc Natl Acad Sci USA* 1983 : 80 : 4124-8
 - 10) Illingworth DR, Sexton GJ : *Hypocholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Invest* 1984 : 74 : 1972-8
 - 11) Grundy SM, Veaga GL : *Influence of mevonolin on metabolism of low density lipoprotein in primary moderate hypercholesterolemia. J Lipid Res* 1985 : 26 : 1464-75
 - 12) Hoey JM, Maher MB, Zech LA, et al : *Effectiveness of mevinolin on plasma lipoprotein concentrations in type II hyperlipoproteinemia. Am J Cardiol* 1986 : 57 : 933-9
 - 13) Kovanen PT, Bilheimer DW, Goldstein JL, Jaranillo JJ, Brown MS : *Regulatory role for hepatic low density lipoprotein receptors in vivo in the dog. Proc Natl Acad Sci USA* 1981 : 78 : 1194-98
 - 14) Allain CC, Prrn LS, Chan CSG, Richmond W, Paul CFU : *Enzymatic determination of total serum cholesterol. Cli Chemi* 1974 : 20 : 470
 - 15) Nagele U, Hügele EU, Sumer G, Weidemann E, Lehmann P, Wahlefeld AW, Gruber W : *Reagent for the enzymatic determination of serum total TG with improved lipolytic efficiency. J Clin Chem Cli Biochem* 1982 : 28 : 1574
 - 16) Fredrickson DS : *A physician's guide to hyperlipidemia. Mod concepts cardiovas dis.* 1972 : 41 : 31
 - 17) Kannel WB, McGee DL : *Diabetes and cardiovascular disease : the Framingham study. JAMA* 1979 : 241 : 2035-8
 - 18) Howard BV, Knowler WC, Vasquez B, Kennedy AC, Pettit DJ, Bennett PH : *Plasma and lipoprotein cholesterol and triglyceride in the Pima indian population : Comparison of diabetes and nondiabetes. Arteriosclerosis* 1984 : 4 : 462-71
 - 19) Dunn FL, Ruskin P, Bilheimer DW, Grundy SM : *The effect of diabetic control on very low-density lipoprotein-triglyceride metabolism in patients with type II diabetes mellitus and marked hypertriglyceridemia. Metabolism* 1984 : 33 : 117-23
 - 20) Taskinen MR, Beltz WF, Harper I, et al : *Effect of NIDDM on very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B metabolism : Studies before and after sulfonylurea therapy. Diabetes* 1986 : 35 : 1268-77
 - 21) Howard BV, Xiaoren P, Harper I, Foley JE, Cheung MC, Taskinen MR : *Effect of sulfonylurea therapy on plasma lipids and high density lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Med* 1985 : 29(3B) : 78-85
 - 22) Hollenbeck CB, Chen YDI, Greenfield MS, Lardinois CK, Reaven GM : *Reduced plasma high density lipoprotein-cholesterol concentrations need not increase when hyperglycemia is controlled with insulin in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metabol* 1985 : 62 : 605-8
 - 23) Taskinen MR, Nikkila EA, Kussi T, Harno K : *Lipoprotein lipase activity and serum lipoproteins in untreated type 2 (insulin-independent) diabetes associated with obesity. Diabetologia* 1982 : 22 : 46-50
 - 24) Kissebach AH, Alfarsi S, Evans DJ, Adams PW : *Plasma low density lipoprotein transport kinetics in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest* 1983 : 71 : 655-67
 - 25) Fisher WR : *Heterogeneity of plasma low density lipoproteins manifestations of the physiologic phenomenon in man. Metabolism* 1983 : 32 : 283-291
 - 26) Abhimanyu Garg, and Scott M, Grundy : *Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. NEJM* 1988 : 318 : 81-6
 - 27) Yoshino G, Kazumi T, Kasama T, et al : *Effect of CS-514, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, on lipoprotein and apolipoprotein in plasma of hypercholesterolemic diabetes. Diabetes Res Clin Pract* 1986 : 2 : 179-81
 - 28) Unsitupa M, Siitonen O, Voutilainen E, Arco A, Hersio K, Pyorala K, Penttila I, Ehnholm C : *Serum lipids and lipoproteins in newly diagnosed non-insulin-dependent (Type II) diabetic patients with special reference to factors influencing HDL-choles-*

- terol and triglyceride levels. Diabetes Care* 1986 : 9 : 17-22
- 29) Barrett-Connor E, Witztum JL, Holdbrook MJ : *A community study of high density lipoproteins in adult noninsulin-dependent diabetics. Am J Epidemiol* 1983 : 117 : 186-192
- 30) Myers LH, Phillips NR, Havel RJ : *Mathematical evaluation of methods for estimation of the concentration of the major lipid components of human serum lipoproteins. J Lab Clin Med* 1976 : 88 : 491-505
- 31) Habel RJ, Hunninghake DB, Illingworth DR, Lee RS, Stein EA, Tobert JA, Bacon SR, Borognee JA, Frost PH, Lamkin GE, Lee AM, Leon AS, Johnson KG, Mellies KJ, Rhymer PA, Tun P : *Lovastatin(Mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. Ann Intern Med* 1987 : 107 : 609
- 32) Illingworth DR : *Comparative efficacy of once versus twice daily Mevinolin in the therapy of familial hypercholesterolemia. Clin Pharmacol Ther* 1986 : 40 : 338
- 33) Tobert JA, Shear CL, Chremos AN, Mantell GE : *Clinical experience with lovastatin. Am J Cardiol* 1990 : 65 : 23F
- 34) East C, Alvizatos PA, Grundy SM, Jones PH, Farmer JA : *Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation NEJM* 1988 : 318 : 47
- 35) Tobert JA : *New developments in lipid-lowering therapy : the role of inhibitors of hydroxymethyl-glutaryl-coenzyme A reductase. Circulation* 1987 : 76 : 534
- 36) 이웅구 · 김현숙 · 최일생 · 허갑범 : *체성 mucopolysaccharide 복합체가 고지혈증에 미치는 영향, 대한의학협회지* 1981 : 24 : 705
- 37) 김치정 · 김영대 · 오동진 · 오병희 · 이명복 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우 : *고지혈증에서의 Bezafibrate(Bezalip)의 임상효과. 순환기* 1989 : 19(3 : 479)