고중성지방혈증 환자에서 Fenofibrate가 C-reactive protein 농도에 미치는 효과

중앙대학교 의과대학 내과학교실

이성호 · 이경헌 · 최여진 · 이광호 · 최수희
이경은 · 이광제 · 김태호 · 고홍숙 · 김치정 · 류왕성

=Abstract=

Effect of fenofibrate on C-reactive protein levels in hypertriglyceridemic patients

Sung Ho Lee, M.D., **Kyung Heon Lee,** M.D., **Yeo Jin Choi,** M.D., **Kwang Ho Lee,** M.D., **Soo Hee Choi,** M.D., **Kyung Eun Lee,** M.D., **Kwang Je Lee,** M.D., **Tae Ho Kim,** M.D., **Hong Sook Ko,** PhD, **Chee Jeong Kim,** M.D. and **Wang Seong Ryu,** M.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Background : High levels of C-reactive protein (CRP) are associated with an increased risk for cardiovascular diseases. Most reports on the effect of fibrate on CRP level have inadequate study designs and the results are inconsistent. This study was designed to evaluate the effect of fenofibrate on CRP levels in hypertriglyceridemic patients.

Methods : Patients with triglyceride (TG) level over 200 mg/dL were treated with 200 mg of fenofibrate (Fenofibrate group, n=30) or with general measures (Control group, n=30). Patients with CRP levels >10 mg/L were excluded. Patients with hypercholesterolemia were treated with HMG CoA reductase inhibitor (Statin group, n=30). Lipid and lipoprotein levels were measured before and 2 months after medication.

Results : Baseline characteristics were similar in Fenofibrate and Control groups. Baseline CRP levels were independently associated with the presence of diabetes mellitus. Fenofibrate therapy did not change CRP levels (1.67±1.60 vs 1.76±1.88 mg/L, p=0.79) as did Control group (p=0.46). When both Fenofibrate and Control groups were divided into three subgroups in terms of baseline CRP levels, CRP levels were increased in the lowest group (p=0.019), did not change in the middle and the highest groups (p=0.89 and p=0.47 respectively). In patients with baseline CRP level ≥3 mg/L, CRP levels were decreased (p=0.041). Changes of CRP levels were independently associated with baseline CRP levels. Statin therapy decreased CRP levels (p=0.046).

Conclusions : Fenofibrate did not change CRP levels in hypertriglyceridemic patients. Cardioprotective effects of fibrates may not be associated with anti-inflammatory mechanisms in contrast to those of statins.(Korean J Med 70:656-662, 2006)

Key Words : C-reactive protein, Fenofibric acid, Lipid, Lipoprotein

• 접 수 : 2005년 7월 19일
• 통 과 : 2005년 11월 1일
• 교신저자 : 김치정, 서울시 동작구 흑석동224-1, 중앙대학교병원 내과(156-070)
E-mail : cjkim@cau.ac.kr
*이 논문은 2005년도 중앙대학교 학술연구비 지원에 의한 것임.

서 론

염증반응은 죽상동맥경화의 발생과 진행뿐만 아니라, 죽상동맥경화반의 불안정화, 반의 파열 및 이에 의한 급성관증후군의 발생에 중요한 역할을 한다[1-3]. 따라서 염증반응의 대표적인 지표인 C-reactive protein (CRP)의 농도가 다른 위험인자와 독립적으로 향후 심혈관계질환이 발생할 위험도를 예측하는데 유용한 것으로 확인되었다[4, 5]. 특히 이전에 정상으로 분류되었던 혈중 CRP 농도를 고감도 측정방법을 통하여 정확히 측정한 이후에 심혈관계질환 발생의 예측인자로서의 역할이 명확해졌다[6].

고콜레스테롤혈증 환자에서 Hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase 억제제(스타틴)는 심혈관계질환의 발생이나 재발을 억제한다[7]. 이러한 효과에는 지질저하효과가 중요한 역할을 하겠지만 이외에 항염증 효과가 작용한다는 주장이 있으며[8], 거의 모든 연구에서 스타틴은 CRP 농도를 감소시켰다[9-11].

피브린산 유도체는 혈중 콜레스테롤 농도를 감소시키기 위한 약제로 개발되었으나, 저밀도지단백(LDL) 콜레스테롤을 저하시키는 효과는 스타틴에 비해 약하다. 특히 고중성지방혈증 환자에서는 오히려 증가시키는 경향이 있어, 현재는 주로 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤 농도를 올리고 중성지방 농도를 감소시키는 약제로 사용 된다[12].

피브린산 유도체는 CRP 농도를 감소시킨다고 주장되고 있다. 하지만 지금까지 수 개의 연구 결과 만이 발표되었으며, 대부분 혼합형 고지혈증 환자를 대상으로 하였다[13-20]. 또한 대조군이 없거나[13, 14], 대조군으로 스타틴군을 사용하거나[15-17], 치료 전 CRP 농도가 높은 환자를 대상으로 하였으며[13-15, 18-20], 일부 감소시키지 못한다는 보고도 있어[14, 16] 위와 같은 결론을 내리기에는 문제가 있다. 특히 고중성지방혈증 환자를 대상으로 한 연구는 매우 드물다[20].

따라서 본 연구에서는 고중성지방혈증 환자에게 피브린산 유도체를 투여하여 CRP 농도의 변화를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

중성지방 농도가 200 mg/dL 이상인 환자를 대상으로 하였다. 이들 중에 최근 3개월 이내에 지질 농도에 영향을 줄 수 있는 당뇨병 등의 내분비 질환이나, 급성심근경색 혹은 급성 감염질환과 같은 질환이 발생한 경우에는 제외하였다. 또한 3개월 이내에 지질 농도에 영향을 줄 수 있는 고지혈증 약제나 당뇨병약 등의 약제를 복용하기 시작한 환자도 대상에서 제외하였다. 이들을 micronized fenofibrate 200 mg을 투여한 피브린산군(n=30)과 약제를 투여하지 않고 식이요법 등의 비약물요법 만을 시행한 대조군(n=30)으로 나누어 관찰하였다. 또한 콜레스테롤 농도가 220 mg/dL 이상인 환자를 대상으로 20 mg의 lovastatin이나 10 mg의 atorvastatin을 투여한 스타틴군(n=30)을 양성 대조군으로 이용하여 변화를 비교하였다. 투약 전과 2개월 간 투약 혹은 추적 후에 지질 농도와 CRP 농도를 측정하였다.

혈액은 12시간 이상 금식 후에 채취하였고, 혈청의 총콜레스테롤과 중성지방의 농도는 효소법을 HDL 콜레스테롤은 직접법을 이용하여 Hitachi사의 자동분석기를 사용하여 측정하였다. LDL 콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 중성지방이 400 mg/dL 미만인 경우에만 계산하였다. 고감도 CRP 농도는 N High Sensitivity CRP kit (Dade Behring Marburg GmbH, 독일)를 사용하여 nephelometer 방법으로 측정하였다.

모든 수치는 평균과 표준편차로 표시하였다. CRP와 중성지방의 통계적 분석은 군간 비교를 위해 Mann-Whitney U test와 Kruskal-Wallis 방법을 치료 전후의 비교를 위해서는 Wilcoxon signed ranks test를 이용하였다. 다른 변수의 경우에는 Student t-test와 ANOVA 혹은 paired t-test 방법들을 각각 사용하였다. 각 지질과 CRP 농도 사이의 관계를 분석하기 위해서는 Spearman correlation 방법을 이용하였으며, 독립인자를 찾기 위해서는 multivariate stepwise linear regression 분석을 이용하였으며, 이때에 CRP, 중성지방, 비HDL 콜레스테롤 농도는 로그 변형하여 사용하였다. 비연속변수의 군간 비교는 Chi-square 검사를 사용하였다. p 값이 0.05 미만일 때 통계적인 의미가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

나이와 성별은 3군간에 차이가 없었으며, 동반 질환 중 당뇨병의 빈도가 피브린산군에서 높았다(p=0.012). 하지만 대조군과 피브린산군 사이에는 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.08). 스타틴으로는 lovastatin이 주로 사용되었다(67%, 표 1).

Table 1. Baseline clinical characteristics in three groups

	Fenofibrate (n=30)	Control (n=30)	*p**	Statin (n=30)
Sex (M/F)	16/14	16/14	-	17/13
Age	59.6±9.6	59.9±9.2	0.91	58.8±9.5
Associated disease				
Hypertension	30 (100%)	27 (90%)	0.24	28 (93%)
IHD	6 (20%)	3 (10%)	0.47	2 (7%)
DM	8 (27%)	2 (7%)	0.08	1 (3%)

Data are n(%) or mean±SD. *, Fenofibrate vs Control; IHD, ischemic heart disease; DM, diabetes mellitus

치료 전 CRP 농도는 피브린산군과 대조군 사이에 차이가 없었으며(p=0.84), 중성지방 농도도 두 군 사이에 차이가 없었다(p=0.13). 이외에 다른 지질의 농도도 비슷하였다. 하지만 스타틴군은 선정 기준이 달라 지질의 농도가 피브린산군이나 대조군과 차이가 있었다(표 2).

2개월 간의 fenofibrate 투여는 CRP 농도를 변화시키지 못하였으며(1.67±1.60 mg/L vs 1.76±1.88 mg/L, p=0.79), 대조군에서도 변화가 없었다(p=0.46)(표 2). 반면에 스타틴의 투여는 CRP 농도를 1.88±1.72 mg/L에서 1.46±1.46 mg/L로 감소시켰다(p=0.046).

피브린산군과 대조군을 합하여 치료 전 CRP 농도에 따라 3군으로 나누고 변화를 분석하면, 가장 낮은 군(CRP ≤0.60 mg/L, n=20)에서는 CRP 농도가 0.49±0.09 mg/L에서 0.88±0.84 mg/L로 증가하였고(p=0.019), 중간 군에서는 변화가 없었으며(0.61～1.60 mg/L, n=20, p=0.89), 가장 높은 군(CRP ≥1.61 mg/L, n=20)에서는 3.57±1.88 mg/L에서 3.13±1.87 mg/L로 감소하는 추세를 보였다(p=0.47). 하지만 치료 전 CRP 농도가 3 mg/L 이상인 예(n=12)들에서는 CRP 농도가 4.54±1.84 mg/L에서 3.07±1.34 mg/L로 감소하였다(p=0.041)(그림 1).

피브린산군과 대조군에서 치료 전 CRP 농도와 여러 지질이나 동반 질환과의 관계에서는 당뇨병의 유무(r=0.49, p=0.000), creatine kinase (CK, r=-0.34, p=0.022), aspartate aminotransferase (AST, r=0.32, p=0.014) 만이 연관이 있었으며, 지질과는 상관관계가 없었다. 이들 중에 당뇨병의 유무 만이 독립적 인자였다. 당뇨병 환자(n=10)에서는 CRP 농도가 3.41±1.83 mg/L로 당뇨병이 없는 환자(n=50)의 1.33±1.51 mg/L 보다 높았다(p=0.000). 하지만 추적 CRP 농도는 각각 3.23±2.19 mg/L와 1.41±1.30 mg/L로 당뇨병 유무에 상관 없이 치료 전 농도와 차이가 없었다(p=0.82, p=0.56).

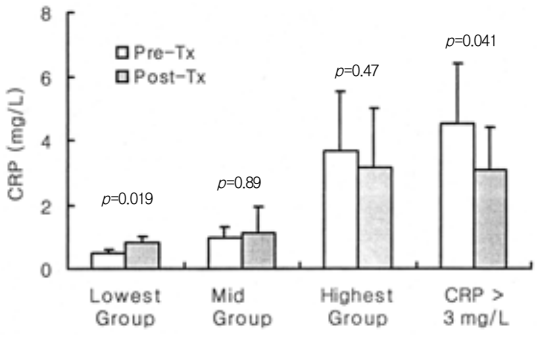


Figure 1. Changes of CRP levels when Fenofibrate and Control groups were divided into three groups in terms of baseline CRP levels.

CRP 농도의 변화량과 연관이 있는 인자로서는 치료 전 CRP 농도(r=0.37, p=0.004), 총 콜레스테롤 농도의 변화(r=0.34, p=0.007), 비HDL 콜레스테롤 농도의 변화(r=0.34, p=0.008), 치료 전 AST 농도(r=0.26, p=0.044)가 있었으며, 이 중 치료 전 CRP 농도 만이 독립인자였다(r=0.73, p=0.000).

피브린산 유도체는 HDL 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤을 상승시키고, 중성지방과 비HDL 콜레스테롤을 감소 시켰으며, 대조군에서는 지질의 변화가 없었다. 스타틴은 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 비HDL 콜레스테롤을 감소시켰다.

고 찰

본 연구에서는 피브린산 유도체가 고중성지방혈증 환자에서 CRP 농도를 감소시키지 못하며, 농도의 변화가 치료 전 CRP 농도에 따라 달라질 수 있고, 당뇨병의 유무가 지질 보다 CRP 농도의 결정에 더 중요하다는 것을 관찰하였다.

Table 2. Changes of lipid and lipoprotein profiles in three groups

		Fenofibrate	Control	p^*	Statin
CRP (mg/L)	Pre	1.67±1.60	1.69±1.89	0.84	1.88±1.72
	Post	1.76±1.88	1.66±1.33	0.97	1.46±1.89
	p	0.79	0.46		0.046
Cholesterol	Pre	205.9±33.0	207.8±29.3	0.82	261.6±25.0
(mg/dL)	Post	198.0±29.0	209.9±35.7	0.14	196.1±24.0
	p	0.19	0.63		0.000
HDL-C	Pre	42.9±10.1	45.1±7.7	0.35	55.5±10.0
(mg/dL)	Post	52.4±11.1	46.8±8.5	0.031	52.6±9.8
	p	0.000	0.15		0.056
nHDL-C	Pre	163.0±33.0	162.7±26.8	0.85	206.1±26.1
(mg/dL)	Post	145.5±27.1	163.1±33.8	0.062	143.5±20.3
	p	0.006	0.71		0.000
LDL-C†	Pre	92.1±25.4	98.3±26.7	0.29	172.4±28.1
(mg/dL)	Post	110.9±23.4	105.1±35.8	0.53	112.6±22.4
	p	0.005	0.20		0.000
Triglyceride	Pre	417.8±275.2	322.9±97.4	0.13	176.3±64.1
(mg/dL)	Post	172.6±124.9	288.1±116.8	0.000	159.6±84.9
	p	0.000	0.12		0.16
AST	Pre	27.9±13.1	27.4±13.0	0.86	23.1±6.8
(U/L)	Post	31.6±17.2	24.6±9.6	0.058	23.5±5.8
	p	0.25	0.18		0.67
ALT	Pre	30.1±15.4	28.4±14.0	0.62	25.9±14.5
(U/L)	Post	29.7±17.9	25.6±11.0	0.30	29.7±25.3
	p	0.91	0.10		0.40
Creatine kinase	Pre	74.5±41.4	108.6±59.9	0.017	93.4±40.1
(U/L)	Post	105.1±72.1	91.7±35.9	0.43	99.9±39.6
	p	0.23	0.12		0.34

Data are n(%) or mean±SD. *, fenofibrate vs control; †, calculated by Friedewald equation in cases with triglyceride levels < 400 mg/dL (n=21 in each group); HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; nHDL-C, non high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

본 연구에서는 대조군으로 비약물요법 만을 사용한 군 외에 스타틴군을 설정하였다. 이는 지금까지 발표된 거의 모든 연구에서 스타틴은 CRP 농도를 감소시켰기 때문에[9-11] 양성 대조군으로 사용한 것으로 본 연구에서도 같은 결과를 얻었다. 따라서 본 연구에서 피브린산 유도체가 CRP 농도를 감소시키지 못한 것은 최소한 측정의 부정확성에 의한 것은 아닌 것으로 생각 된다.

일반적으로 피브린산 유도체는 CRP 농도를 감소시키는 것으로 알려져 있으며, 그 근거로 수개의 연구들이 인용되고 있다[13-20]. 가장 먼저 발표되었고, 대표적으로 인용되는 Staels 등[13]의 연구는 in vitro 연구 결과와 함께 경도의 고지혈증이 있는 19명의 관상동맥질환자와 19명의 정상인을 대상으로 하였다. Fenofibrate를 투여한 결과 양군 모두에서 CRP 농도가 감소하였다. 하지만 이 연구의 문제점으로는 치료 전 CRP 농도가 높아 평균 농도가 5 mg/L 이상이면서 대조군이 없다는 것이다.

본 연구에서 대조군과 피브린산군 모두에서 CRP가 변화가 없었으므로 이 두군을 합하여 치료 전 CRP 농도에 따라 3군으로 나누어 분석한 결과, 가장 낮은 군에서는 CRP 농도가 증가하였고, 가장 높은 군에서는 비록 통계적 의미는 없으나 감소하는 추세를 보였다. 더욱이 치료 전 CRP 농도가 3 mg/L 이상인 환자에서는 감소하

였다. 또한 치료 전 CRP 농도는 CRP 농도의 변화를 예측하는데 가장 중요한 독립적 인자였다. 따라서 치료 전 CRP 농도가 높은 환자에서는 약제의 효과와 상관이 없이 추적검사에서 농도가 감소할 가능성이 높고, 이를 배제하기 위해서는 꼭 대조군이 있어야 한다. 하지만 위의 연구는 대조군이 없으므로 CRP 농도가 감소한 것이 fenofibrate의 효과라는 증거로는 불충분하다. 이외에 대부분의 다른 연구들에서도 대조군이 없거나[13, 14], 스타틴 투여군을 대조군으로 하였고[15-17], 주로 CRP 농도가 높은 환자를 대상으로 시행하였다[13-15, 18-20].

대조군이 있는 Jonkers 등[19]의 연구에서는 400 mg의 bezafibrate 투여가 CRP 농도를 45% 감소시켰다. 하지만 이 연구도 투약군은 심한 인슐린저항성을 가진 고중성지방혈증 환자이나 대조군은 정상인으로 구성되어 있는 문제점이 있다. 또한 CRP 농도가 10 mg/L 이상인 1예를 제외하면 저하 효과가 없었다. CRP 농도가 10 mg/L 이상인 경우 이는 죽상동맥경화와 연관되어 상승된 것이기 보다는 다른 활동성 염증에 의해 상승되었을 가능성이 많다. 본 연구에서는 이러한 가능성을 배제하기 위해 이런 환자들을 대상 환자에서 제외하였다.

최근에 비만과 대사증후군이 있는 환자를 대상으로 1200 mg의 gemfibrozil을 투여한 연구 결과가 발표되었다[18]. 대조군에서는 CRP 농도가 변하지 않았으나 투약군에서는 32.7% 감소하였다. 하지만 이 연구에서는 대조군의 평균 CRP 농도가 2 mg/L가 안되는 반면에 투약군은 2.58 mg/L으로 두군이 동일하지 않았고, CRP 생산과 직접적인 연관이 있는 것으로 알려진 interleukin-6의 농도가 변화가 없었다. 또한 양군 모두에서 비만도와 체지방이 감소하였다고 기술하였으나 두 군간 차이의 유무에 대해서는 언급이 없다.

고중성지방혈증 환자에 대해서는 최근에 한 연구가 발표되었는데 fenofibrate 투여가 CRP 농도를 34% 감소시켰다[20]. 하지만 이 연구에서도 치료 전 CRP 농도가 높은 환자를 대상으로 하였고 역시 대조군이 없었다.

따라서 fibrate의 투여가 CRP 농도를 감소시키는가에 대해서는 아직 연구의 기본 원칙이 제대로 갖추어진 연구가 발표된 적이 없고, 일부 연구에서는 피브린산 유도체가 CRP 농도를 감소시키지 못한다고 발표하여[14, 16] 아직 결론을 내릴 수 없다. 본 연구는 이전의 연구들에 비해 비교적 기본 원칙에 충실하도록 구성하였으며, 고중성지방혈증 환자에서 fenofibrate의 투여는 CRP 농도를 감소시키지 못하였다. 향후 이를 확인하기 위한 연구가 여러 환자군을 대상으로 시행되어야 할 것으로 생각된다.

CRP 농도는 지질의 농도와는 연관이 없고[5, 21], 비만, 대사증후군 및 당뇨병 환자에서 높은 것으로 알려져 있다[22-25]. 본 연구에서도 대조군과 피브린산군을 합하여 분석한 결과에서 치료 전 CRP 농도는 당뇨병 유무와 연관이 있었으며 당뇨병 환자에서 더 높았다. 10명의 당뇨병 환자들 중에 8명이 피브린산군 이었으나 이들에서도 CRP 농도는 감소하지 않았다. 따라서 대상수가 너무 적어 결론을 내릴 수는 없으나 fenofibrate는 당뇨병이 있는 고중성지방혈증 환자에서도 CRP 저하 효과가 없을 가능성이 있으며 향후 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이외에 CRP 농도는 CK와 음의 상관관계가 AST와 양의 상관관계가 관찰되었다. 고중성지방혈증에 의해 지방간이나 간염이 있는 경우에 이들도 염증 반응이므로 CRP가 상승될 수 있으며 이와 같은 결과는 이전에도 발표된 적이 있다. 하지만 CK와 음의 상관관계를 보이는 것에 대해서는 아직 적절한 설명이 불가능해 보인다. 근염이 있어 CK가 상승한다면 CRP가 상승할 것으로 예측되는데 본 연구의 결과에서는 반대의 결과가 관찰되었다. 이는 본 연구의 대상수가 적어 우연히 관찰되었을 가능성이 높으나, 향후 이의 의미를 찾아내는 연구가 필요할 것으로 생각 된다.

본 연구의 문제점으로 대상 선정에 있어 피브린산군과 대조군 사이에 약간의 이질성이 있다는 것이다. 환자의 나이 성별 및 CRP 농도를 바탕으로 피브린산군과 대조군을 선정하였으나, 당뇨병의 빈도와 중성지방의 농도가 비록 통계적인 의미는 없으나 피브린산군에서 높은 경향이 있었다. 하지만 당뇨병의 경우에도 CRP 농도의 변화가 없었고, CRP 농도의 변화가 중성지방의 농도나 변화와 상관이 없었으므로 이러한 차이가 결과에 큰 영향은 없을 것으로 생각 된다. 또한 2개월 간의 단기 연구이므로 체중의 의미가 적을 것으로 생각되어 초기에 체중을 측정하지 않았다. 따라서 비만도와 CRP 농도와의 관계, 체중 변화가 CRP 농도에 미치는 영향 등을 관찰할 수 없었다.

요 약

목적 : 염증반응은 죽상동맥경화와 이에 의한 급성관

증후군의 발생에 중요한 역할을 하며, 염증반응의 대표적인 지표인 C-reactive protein (CRP)의 농도가 다른 위험인자와 독립적으로 향후 심혈관계질환이 발생할 위험도를 예측하는데 유용한 것으로 확인되었다. 피브린산 유도체는 CRP 농도를 감소시킨다고 주장되고 있으나, 지금까지의 연구는 대상의 선정에 문제점이 많으며 결과도 일치하지 않았다. 본 연구에서는 고중성지방혈증 환자에게 피브린산 유도체를 투여하여 CRP 농도의 변화를 관찰하고자 하였다.

방법 : 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상인 환자를 대상으로 하였다. Micronized fenofibrate 200 mg을 투여한 피브린산군(n=30)과 약제를 투여하지 않고 식이요법 등의 비약물요법 만을 시행한 대조군(n=30)으로 나누어 관찰하였다. 또한 콜레스테롤 농도가 220 mg/dL 이상인 환자를 대상으로 스타틴을 투여한 스타틴군(n=30)을 양성 대조군으로 이용하여 변화를 비교하였다. 투약 전과 2개월 간 투약 혹은 추적 후에 지질 농도와 CRP 농도를 측정하였다.

결과 : 2개월 간의 fenofibrate 투여는 CRP 농도를 변화시키지 못하였으며(1.67±1.60 mg/L vs 1.76±1.88 mg/L, p=0.79), 대조군에서도 변화가 없었다(p=0.46). 반면에 스타틴의 투여는 CRP 농도를 감소시켰다(p=0.046). 피브린산군과 대조군을 합하여 치료 전 CRP 농도가 3 mg/L 이상인 예(n=12)들에서는 CRP 농도가 4.54±1.84 mg/L에서 3.07±1.34 mg/L로 감소하였다(p=0.041).

피브린산군과 대조군에서 치료 전 CRP 농도와 여러 지질이나 동반 질환과의 관계에서는 당뇨병의 유무(r=0.49, p=0.000), creatine kinase (r=-0.34, p=0.022), aspartate aminotransferase (r=0.32, p=0.014) 만이 연관이 있었으며, 다른 지질과는 상관관계가 없었다. 당뇨병 환자(n=10)에서는 CRP 농도가 당뇨병이 없는 환자(n=50)보다 높았다(p=0.000). 하지만 추적 CRP 농도는 각각 3.23±2.19 mg/L와 1.41±1.30 mg/L로 당뇨병 유무에 상관 없이 치료 전 농도와 차이가 없었다(p=0.82, p=0.56).

결론 : 피브린산 유도체인 fenofibrate는 고중성지방혈증 환자에서 CRP 농도를 감소시키지 못하였다. 따라서 피브린산 유도체가 심혈관계질환을 예방하는 기전에 항염증효과는 작용하지 않을 것으로 생각한다.

중심 단어 : C 반응 단백질, Fenofibric acid, 지질, 지단백

REFERENCES

1) Ross R. *Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 340:115-126, 1999*
2) Kim CJ. *Atherosclerosis and inflammation. Korean J Lipid Atherscler 11:413-419, 2001*
3) Libby P. *Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 104:365-372, 2001*
4) Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. *Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Am J Epidemiol 144:537-547, 1996*
5) Ridker PM. *Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 107:363-369, 2003*
6) Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. *Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. Clin Chem 43:52-58, 1997*
7) Maron DJ, Fazio S, Linton MF. *Current perspectives on statins. Circulation 101:207-213, 2000*
8) Takemoto M, Liao JK. *Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol 21:1712-1719, 2001*
9) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. *Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. Circulation 100:230-235, 1999*
10) Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. *Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. Circulation 103:1933-1935, 2001*
11) Jung KS, Lee KE, Lee SH, Kim SJ, Lee KJ, Kim SW, Kim TH, Ko HS, Kim CJ, Ryu WS, Park AJ. *Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor on high sensitivity C-reactive protein levels in hypercholesterolemic patients without atherosclerotic diseases. Korean Circ J 34:381-387, 2004*
12) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *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 285:2486-2497, 2001

13) Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, Delerive P, Fadel A, Chinetti G, Fruchart JC, Najib J, Maclouf J, Tedgui A. *Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. Nature 393:790-793, 1998*

14) Cortellaro M, Cofrancesco E, Boschetti C, Cortellaro F, Mancini M, Mariani M, Paoletti R. *Effects of fluvastatin and bezafibrate combination on plasma fibrinogen, t-plasminogen activator inhibitor and C reactive protein levels in coronary artery disease patients with mixed hyperlipidaemia (FACT study). Thromb Haemost 83:549-553, 2000*

15) Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Haas T, Simek J, Ceska R, Hradec J. *Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial-FAT). Cardiovasc Res 52:290-298, 2001*

16) Gomez-Gerique JA, Ros E, Olivan J, Mostaza JM, Vilardell M, Pinto X, Civeira F, Hernandez A, da Silva PM, Rodriguez-Botaro A, Zambon D, Lima J, Diaz C, Aristegui R, Sol JM, Chaves J, Hernandez G. *Effect of atorvastatin and bezafibrate on plasma levels of C-reactive protein in combined (mixed) hyperlipidemia. Atherosclerosis 162:245-251, 2002*

17) Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Cheng CC, Chen MF, Lee YT. *Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. Atherosclerosis 170:315-323, 2003*

18) Despres JP, Lemieux I, Pascot A, Almeras N, Dumont M, Nadeau A, Bergeron J, Prud'homme D. *Gemfibrozil reduces plasma C-reactive protein levels in abdominally obese men with the atherogenic dyslipidemia of the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:702-703, 2003*

19) Jonkers IJ, Mohrschladt MF, Westendorp RG, van der Laarse A, Smelt AH. *Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial. Am J Med 112:275-280, 2002*

20) Tsimihodimos V, Kostoula A, Kakafika A, Bairaktari E, Tselepis AD, Mikhailidis DP, Elisaf M. *Effect of fenofibrate on serum inflammatory markers in patients with high triglyceride values. J Cardiovasc Pharmacol Ther 9:27-33, 2004*

21) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 342:836-843, 2000*

22) Ford ES. *Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. Diabetes Care 22:1971-1977, 1999*

23) Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, Hofman A, Witteman JC. *Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19:1986-1991, 1999*

24) Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. *Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 21:968-970, 2001*

25) Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. *Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. Circulation 105:564-569, 2002*