

고중성지방혈증 환자에서 단기간의 Fenofibrate 투여가 혈중 크레아티닌 농도에 미치는 영향

중앙대학교 의과대학 내과학교실

현철원 · 최영환 · 현성협 · 권지은 · 김은영 · 신승용 · 이왕수 · 이광제 · 김상욱 · 김태호 · 김치정

Effect of Short-term Fenofibrate Therapy on Blood Creatinine Levels in Patients with Hypertriglyceridemia

Cheol Won Hyeon, Young Hwan Choi, Seonghyup Hyun, Jee Eun Kwon, Eun Young Kim, Seung Yong Shin, Wang-Soo Lee, Kwang Je Lee, Sang-Wook Kim, Tae Ho Kim, and Chee Jeong Kim

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

Background/Aims: Previous studies have reported that fenofibrate therapy increases blood creatinine levels. The aim of this study was to evaluate the effect of fenofibrate therapy on the renal function in patients with hypertriglyceridemia and to determine the parameters associated with changes in renal functions.

Methods: This prospective study enrolled 86 hypertriglyceridemic patients (triglycerides ≥ 200 mg/dL) who were divided into two groups: the fenofibrate group ($n = 43$), who received 160 mg of fenofibrate, and the control group ($n = 43$). Lipid profiles and renal function were measured at the beginning of the study and after 2 months.

Results: The estimated glomerular filtration rate (eGFR) decreased in the fenofibrate group ($p < 0.001$), but did not change in the control group ($p = 0.80$). Accordingly, the decrease was more pronounced in the fenofibrate group than the control group (-18.6 ± 8.6 vs. $0.9 \pm 9.6\%$, respectively; $p < 0.001$). Changes in serum creatinine ($p < 0.001$) and blood urea nitrogen ($p < 0.005$) levels were similar to those of eGFR. In a stepwise linear regression analysis, the percent change in creatinine was independently associated with fenofibrate therapy ($r = 0.71$; $p < 0.001$) and old age ($r = 0.27$; $p < 0.05$) in all patients. In the fenofibrate group, percent change in creatinine was associated with age ($r = -0.51$; $p < 0.001$) and smoking ($r = 0.42$; $p < 0.005$), while percent change was associated with body mass index ($r = 0.31$; $p < 0.05$) in the control group. Elevation of creatinine by 20% or more was associated with fenofibrate therapy ($p < 0.001$) and old age ($p < 0.005$) in all patients, and with old age ($p < 0.001$) in the fenofibrate group.

Conclusions: Short-term fenofibrate therapy significantly impaired the renal function of hypertriglyceridemic patients, and this effect was more pronounced in elderly patients. This finding suggests that creatinine levels should be followed in patients receiving fenofibrate therapy. (Korean J Med 2014;86:702-709)

Keywords: Hypertriglyceridemia; Fenofibrate; Creatinine; Glomerular filtration rate

Received: 2013. 9. 4

Revised: 2013. 10. 23

Accepted: 2014. 1. 13

Correspondence to Chee Jeong Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-756, Korea
Tel: +82-2-6299-1398, Fax: +82-2-822-2769, E-mail: cjkim@cau.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

피브린산 유도체는 peroxisome proliferator-activated receptor α agonist로서 콜레스테롤 농도를 저하시키는 약제로 개발되었으나 저밀도지단백 콜레스테롤을 낮추는 효과는 미약하며, 고밀도지단백 콜레스테롤을 증가시키고 중성지방을 낮추는 효과가 뛰어나다[1,2]. 피브린산 유도체의 부작용은 비교적 적은 편이며 간독성, 근병증, 담석, 정맥혈전의 빈도를 증가시키는 것으로 알려져 있다[3]. 이외에도 예전부터 비록 신부전의 위험도를 높이지는 않지만 혈중 크레아티닌의 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다[4-6].

고중성지방혈증이 심혈관계 질환의 발생에 위험인자로 작용하는가에 대해서는 아직도 논란이 있다. 일반적으로 단변수 분석에서는 고중성지방혈증이 심혈관계 질환의 발생을 증가시키므로 위험인자로서 작용하는 듯하나 다른 위험인자로 보정할 경우에 대부분의 경우에 그 의미가 없어진다[7,8]. 최근 시행된 메타분석에서도 서로 상반된 결과가 보고되었다[9,10].

Fenofibrate는 다양한 지질대사이상을 가진 당뇨병 환자를 대상으로 한 대규모 연구들에서 심혈관계 질환을 예방하지 못하는 것으로 보고되었다[11-13]. 하지만 하위그룹 분석에서 중성지방이 높거나 중성지방이 높으면서 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자에서는 심장병 예방 효과가 있었다.

이에 본 연구에서는 피브린산 유도체가 유용할 수 있는 고중성지방혈증을 가진 환자에서 단기간 fenofibrate를 사용하였을 때에 혈중 크레아티닌 농도의 변화와 이에 영향을 미치는 인자들을 관찰해 보고자 하였다.

대상 및 방법

대상

본 연구는 반복적으로 측정한 혈중 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상인 86명의 고중성지방혈증 환자를 대상으로 하였다. 이들을 성별, 나이, 지질 농도, 크레아티닌 농도를 감안하여 두 군으로 나누었다. Fenofibrate 투여군에는 식이요법과 함께 micronized fenofibrate 160 mg을 투여하였다. 대조군은 단지 식이요법만을 교육하였다. 혈중 크레아티닌 농도가 1.3 mg/dL을 넘는 신기능의 장애가 있거나 아스파르트이트 아미노전이효소와 알라닌 아미노전이효소가 정상치의 3배 이상 증가된 환자는 제외하였다.

방법

혈액은 12시간 이상 금식 후에 채취하였다. 콜레스테롤(Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany)과 중성지방(Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan)의 농도는 자동분석기(AU5400, Olympus Corporation, Tokyo, Japan)로 효소법을 이용하였다. LDL 콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 계산하였다. HDL 콜레스테롤은 면역억제 방법을 사용한 직접법을 이용하여 측정하였다(Wako Pure Chemical Industries). 크레아티닌 농도는 Jaffe 반응을 이용하여(Olympus Life and Material Science) 측정하였다. 추정 사구체여과율(eGFR)은 Modification of Diet in Renal Disease 공식을 이용하여 계산하였다.

통계

모든 수치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 통계 분석은 Social Package for Social Science (SPSS V9.0K, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 방법을 이용하였다. 치료 전후의 중성지방 변화를 비교하기 위해서는 Wilcoxon signed-rank test를 이용하였고 두 군 간의 차이를 비교하기 위해서는 Mann-Whitney U-test를 이용하였다. 치료 전후의 다른 변수의 변화를 비교하기 위해서는 paired t-test를 사용하였고 군 간 차이를 비교하기 위해서는 the Student t-test를 이용하였다. 이산 변수의 비교는 χ^2 test를 이용하였다. 인자들 사이의 연관성은 일부 정규 분포를 하지 않는 인자는 로그 형태로 변형하여 Pearson 상관관계 분석을 이용하였다. 독립인자를 찾기 위해서는 통계적으로 의미 있는 변수를 대입하여 다변수 단계적 선행회귀 분석을 사용하였다. 두 군 사이에 독립인자를 찾기 위해서는 단순 및 다변수 로지스틱 회귀 분석을 사용하였다. p 값이 0.05 미만일 때 의미가 있는 것으로 하였다.

결 과

치료 전 임상적 및 검사 지표는 대조군과 fenofibrate군 사이에 차이가 없었다(Table 1). 추정 사구체여과율($p = 0.88$), 혈중 크레아티닌($p = 0.78$)과 혈중요소질소($p = 0.54$) 농도도 두 군 간에 차이가 없었다.

추정 사구체여과율은 Fenofibrate군에서 95.4 ± 21.1 mL/min/1.73m²에서 77.5 ± 18.7 mL/min/1.73m²로 감소한 반면에($p < 0.001$), 대조군에서는 변화가 없었다($p = 0.80$). 추정 사구체

Table 1. Baseline clinical and laboratory characteristics of the control and fenofibrate groups

	Control (n = 43)	Fenofibrate (n = 43)	<i>p</i> value
Men/women	31/12	33/10	0.81
Age, yr	54.3 ± 12.1	56.4 ± 11.5	0.41
Body mass index, kg/m ²	26.3 ± 3.0	26.5 ± 3.3	0.77
Hypertension	98	91	0.36
Ischemic heart disease	7	9	1.00
Diabetes mellitus	14	14	1.00
Alcohol	51	53	0.47
Smoking	26	30	0.81
Medications			
Calcium channel blocker	58	56	1.00
ACEI or ARB	63	67	0.82
Diuretics	47	49	1.00
Beta blocker	30	44	0.27
Aspirin	33	33	1.00
Statin	23	28	0.81
Cholesterol, mg/dL	187.3 ± 29.9	182.6 ± 33.6	0.49
HDL-C, mg/dL	44.0 ± 7.6	42.6 ± 8.7	0.44
nHDL-C, mg/dL	143.3 ± 29.2	140.0 ± 33.5	0.56
Triglyceride, mg/dL	330.7 ± 108.8	375.7 ± 173.4	0.31
AST, IU/L	31.9 ± 28.9	27.3 ± 9.2	0.32
ALT, IU/L	32.3 ± 14.9	30.8 ± 13.7	0.64
Creatine kinase, IU/L	120.5 ± 58.1	115.4 ± 52.7	0.67
BUN, mg/dL	15.5 ± 4.8	14.9 ± 3.8	0.54
Creatinine, mg/dL	0.82 ± 0.20	0.83 ± 0.20	0.78
eGFR, mL/min/1.73 m ²	96.1 ± 18.4	95.4 ± 21.1	0.88

Values are presented as mean ± SD or % unless otherwise indicated.

ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; nHDL-C, non-high density lipoprotein cholesterol; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

여과율의 백분율 변화는 각각 $-18.6 \pm 8.6\%$ 와 $0.9 \pm 9.6\%$ 로 두 군 사이에 차이가 있었다($p < 0.001$, Table 2).

크레아티닌 농도는 fenofibrate군에서 치료 전에 0.83 ± 0.20 mg/dL에서 치료 후에 0.99 ± 0.24 mg/dL로 증가한 반면에($p < 0.001$), 대조군은 추적 전에 0.82 ± 0.20 mg/dL에서 추적 후에 0.81 ± 0.20 mg/dL로 변화가 없었다($p = 0.37$). 크레아티닌 농도의 백분율 변화는 fenofibrate군에서 $20.2 \pm 11.6\%$ 증가하여 대조군의 $-0.9 \pm 9.6\%$ 와 비교하여 유의하게 더 많이 증가하였다($p < 0.001$).

혈중 요소 질소는 fenofibrate군에서 $20.1 \pm 25.9\%$ 증가한

반면에($p < 0.001$) 대조군에서는 $3.2 \pm 20.0\%$ 변화하여($p = 0.52$) 두 군 사이에 유의한 차이가 있었다($p < 0.005$).

전체 환자(n = 86)에서 크레아티닌 농도의 백분율 증가는 fenofibrate 투여($r = 0.71$, $p < 0.001$)와 고령($r = 0.27$, $p < 0.05$)과 연관이 있었으며(Table 3 and Fig. 1), 이 두 변수는 다변수분석에서 독립적 인자들이었다. Fenofibrate군에서 크레아티닌 농도의 백분율 증가는 고령($r = 0.51$, $p < 0.001$), 비흡연($r = 0.42$, $p < 0.005$), 낮은 크레아틴 카이네이즈($r = -0.48$, $p < 0.005$)와 연관이 있었으며 이 중에 고령과 비흡연이 다변수분석에서 독립적 인자였다. 대조군에서는 크레아티닌 농도

Table 2. Percent change in renal function parameters and lipid profiles

	Control (n = 43)		Fenofibrate (n = 43)		<i>p value</i> ^a
	Percent change	<i>p value</i> ^b	Percent change	<i>p value</i> ^b	
eGFR	0.9 ± 9.6	0.80	-18.6 ± 8.6	< 0.001	< 0.001
Creatinine	-0.9 ± 9.6	0.37	20.2 ± 11.6	< 0.001	< 0.001
BUN	3.2 ± 20.2	0.52	20.1 ± 25.9	< 0.001	< 0.005
Cholesterol	-3.7 ± 11.4	< 0.05	0.2 ± 14.0	0.65	0.16
HDL-C	-2.5 ± 11.3	0.08	15.5 ± 19.8	< 0.001	< 0.001
nHDL-C	-3.8 ± 14.5	< 0.05	-4.2 ± 16.6	0.05	0.91
Triglyceride	-8.9 ± 50.3	< 0.005	-48.0 ± 22.6	< 0.001	< 0.001

Values are presented as mean ± SD.

eGFR, estimated glomerular filtration rate; Bun, blood urea nitrogen; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; nHDL-C, non-high density lipoprotein cholesterol.

^aControl versus fenofibrate groups.

^bBaseline values versus follow-up values.

Table 3. Parameters associated with changes in creatinine levels

	Total		Control group		Fenofibrate group	
	r	<i>p value</i>	r	<i>p value</i>	r	<i>p value</i>
Sex	-0.08	0.49	0.05	0.74	0.14	0.38
Age	0.27	< 0.05	0.04	0.81	0.51	< 0.001
Body mass index	0.05	0.66	0.31	< 0.05	-0.16	0.30
Alcohol	-0.11	0.32	-0.04	0.81	0.26	0.091
Smoking	-0.09	0.40	0.12	0.45	0.42	< 0.005
Hypertension	-0.06	0.61	-0.10	0.53	0.15	0.35
Diabetes mellitus	0.07	0.52	0.02	0.89	0.17	0.29
Ischemic heart disease	0.10	0.38	-0.17	0.27	0.29	0.060
Cholesterol	-0.03	0.81	0.17	0.28	-0.19	0.023
HDL-C	-0.01	0.96	0.09	0.53	0.07	0.665
nHDL-C	-0.08	0.47	0.15	0.34	-0.21	0.19
Triglyceride	0.02	0.88	-0.11	0.50	-0.15	0.34
AST	-0.10	0.40	0.01	0.93	-0.13	0.43
ALT	-0.05	0.64	0.12	0.44	-0.15	0.35
Creatine kinase	-0.16	0.15	0.16	0.32	-0.48	< 0.005
BUN	0.00	0.99	0.06	0.69	0.08	0.61
Creatinine	-0.12	0.27	-0.22	0.16	-0.19	0.22
eGFR	0.08	0.49	0.21	0.17	0.06	0.71
Fenofibrate therapy	0.71	< 0.001	-	-	-	-

HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; nHDL-C, non-high density lipoprotein cholesterol; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

의 백분율 증가는 과다한 체중($r = 0.31$, $p < 0.05$)만 연관이 있었다. 추정 사구체여과율의 백분율 변화는 크레아티닌 백분율 변화 거의 비슷한 양상을 보였다(자료 제시 안함).

전체 환자에서 크레아티닌 농도의 증가가 20% 이상인 군($n = 21$)과 20% 미만인 군($n = 65$)으로 나누었을 때 20% 이상의 증가는 다변수 로지스틱 회귀분석에서 fenofibrate 투여

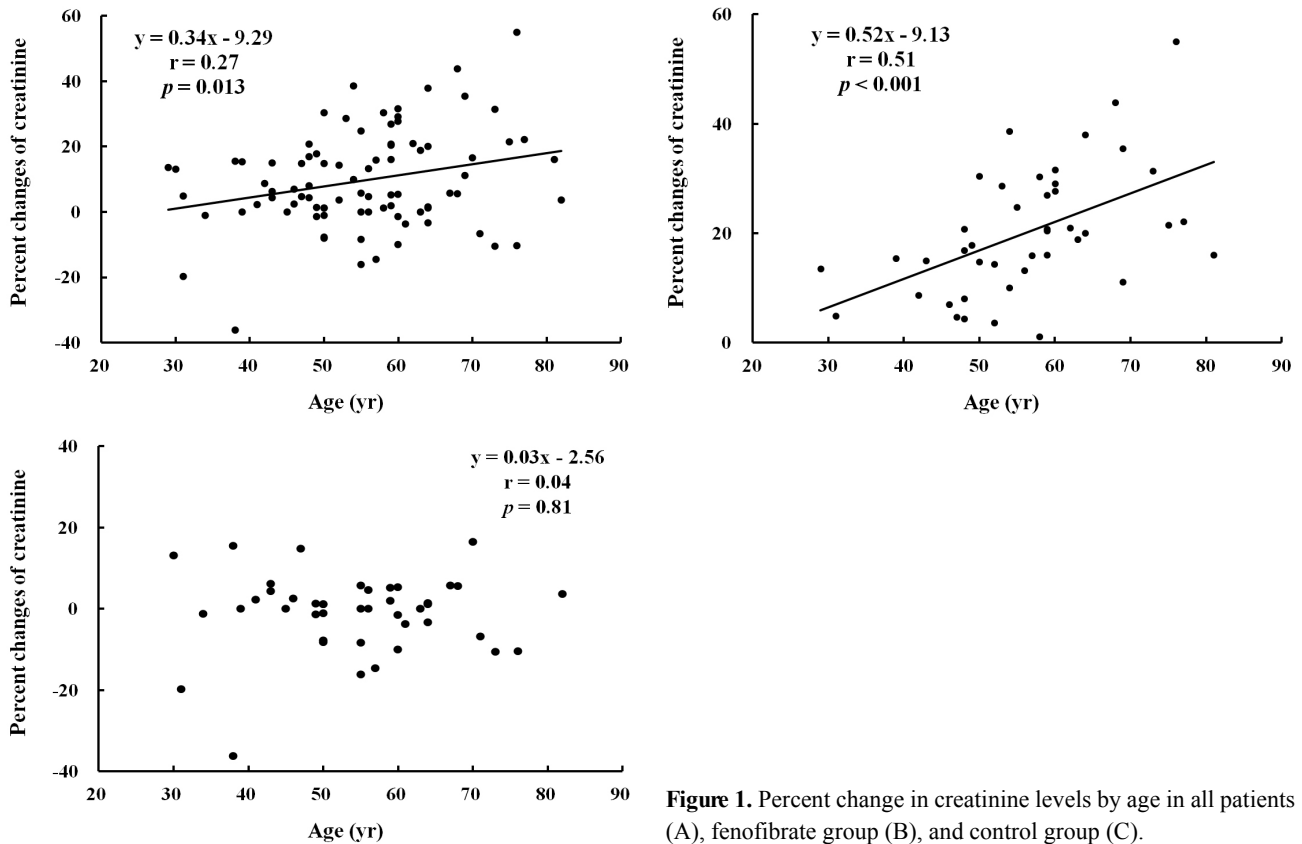


Figure 1. Percent change in creatinine levels by age in all patients (A), fenofibrate group (B), and control group (C).

($p < 0.001$)와 고령($p < 0.005$)과 연관이 있었다. Fenofibrate군에서는 단지 고령($p < 0.001$)과 연관이 있었다. 대조군에서는 20% 이상 증가한 환자가 없었다.

고 찰

본 연구에서는 고중성지방혈증 환자에게 2개월간 fenofibrate를 투여하였을 때 혈중 크레아티닌 농도가 유의하게 증가하고 이러한 현상은 특히 고령의 환자에서 뚜렷함을 관찰하였다.

다양한 지질대사이상을 가진 당뇨병 환자를 대상으로 한 최근의 대규모 연구들에서 fenofibrate는 심혈관계 질환을 예방하지 못하였다[11-13]. 하지만 하위그룹 분석에서 중성지방이 높거나 혹은 중성지방이 높으면서 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자에서는 심장병 예방효과가 있었다. 따라서 본 연구에서는 fenofibrate의 예방효과가 있을 가능성이 높은 고중성지방혈증을 가진 환자를 대상으로 하였다.

피브린산 유도체를 사용하였을 때 혈중 크레아티닌 농

도가 증가한다는 것은 1980년대 초부터 보고되었다[4-6]. 이 연구들은 주로 고콜레스테롤혈증을 가진 환자를 대상으로 하였으며 bezafibrate, ciprofibrate, fenofibrate 등 모든 피브린산 유도체에서 증가함이 보고되었다. 하지만 이러한 현상에 대해 큰 임상적 의미를 부여하지 않았다.

이후 2000년대 초에 다시 fenofibrate의 혈중 크레아티닌 농도에 대한 영향과 그 기전에 대해 연구 결과가 발표되었으며[14-16] 이러한 현상은 최근 fenofibrate를 이용한 대단위 장기 추적 연구인 Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) 연구와 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서 확실히 증명되었다[12,13]. 본 연구에서도 2개월간 fenofibrate는 크레아티닌 농도를 증가시켜 이전의 연구와 같은 결과를 보였다. 이외에 gemfibrozil 이 다른 피브린산 유도체에 비해 크레아티닌이 덜 증가한다는 보고도 있었다[17].

소수의 환자를 대상으로 단기간 투여하였을 때 fenofibrate는 신기능장애가 있는 환자에서 크레아티닌 농도를 14-27% 증가시켰으며[14-16] 정상 신장 기능을 가진 환자에서는 13%

증가시켰다[18]. 본 연구에서는 크레아티닌 농도가 $20.2 \pm 11.6\%$ 증가하였다. 이는 본 연구가 신장 기능이 정상인 환자들을 대상으로 하였음을 감안할 때에 이전의 보고들에 비해 크레아티닌 농도가 더 증가한 것으로 생각된다. 이러한 차이의 원인으로는 인종적 차이나 체격의 차이 등을 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

이전의 국내의 연구로는 후향적 분석에서 fenofibrate를 평균 약 2년간 투약하고 추적하였을 때 크레아티닌 농도가 15.7% 증가함을 보고하여 본 연구의 상승에 비해 적었다[19]. 이는 후향적 연구로서 투약 후 크레아티닌 농도가 정상치 이상으로 상승한 예들에서 투약을 초기에 중지함으로써 장기 추적 결과에서 누락되어 상대적으로 덜 상승한 것으로 나타났을 가능성이 있을 것이다.

최근의 대단위 연구인 FIELD 연구에서는 대조군에 비해 fenofibrate를 투여한 군에서는 크레아티닌 농도가 연구 기간 내내 12.5% 높아 본 연구에 비해 증가 정도가 적었다[12]. 이는 fenofibrate를 투여한 환자의 20% 정도가 여러 가지 이유로 투약을 중단하였는데 이들도 사망하거나 연구가 종료될 때까지 추적하였다. 또한 논문에는 그 숫자가 명확히 기술되어 있지는 않으나 크레아티닌 농도가 1.8 mg/dL을 넘으면 투약을 중단하였다. 크레아티닌 농도가 2.3 mg/dL 이상인 환자가 대조군에서 48명(1%), fenofibrate군에서 73명(2%)이었음을 감안할 때에 크레아티닌 농도가 높은 상당한 수의 환자에서 fenofibrate의 투약이 중단하였을 것으로 예측된다. 따라서 이러한 조치들은 대조군과의 크레아티닌 농도 차이를 줄이는데 기여하였을 것으로 생각된다.

ACCORD 연구에서는 대조군과 fenofibrate 투여군 사이에 크레아티닌 농도의 차이가 단지 6%였다[13]. 이 연구에서도 eGFR이 50 mL/min/1.73m² 미만인 경우에는 fenofibrate의 양을 줄여 투여하였고 이에 의해 마지막 방문 때에는 대조군의 194명(7.0%), fenofibrate군의 440명(15.9%)이 줄여진 양의 약을 복용하고 있었다. 또한 eGFR이 30 mL/min/1.73m² 미만이면 약을 중단하였는데, 대조군에서 30명(1.1%), fenofibrate군에서 66명(2.4%)이 투약을 중단하였다.

이와 같이 fenofibrate의 용량이 감소되거나 중단된 환자의 영향을 감안할 때에 대규모 연구에서는 fenofibrate의 신기능에 대한 효과가 과소평가되었을 가능성이 높으며 따라서 본 연구에 비해 크레아티닌 농도의 증가가 적게 나타났을 것으로 생각된다.

Fenofibrate 투여 후에 크레아티닌 농도의 상승은 주로 투약 초기에 나타나는 것으로 알려져 있다. 소수의 환자를 대상으로 단기간 fenofibrate를 투여한 연구에서도 의미 있는 크레아티닌 농도의 상승을 관찰할 수 있었다[14-16,18]. 대규모의 장기 연구 중에 FIELD 연구에서는 크레아티닌 농도의 상승이 대부분 초기 6주 동안에 나타났으며 이후 4개월까지 약간 더 증가하였고 이후에는 대조군에서의 크레아티닌 농도의 상승 정도에 상응하는 추가 증가만이 관찰되었다[20]. ACCORD 연구에서도 크레아티닌 농도의 상승은 1년 이내에 나타났고 이후에는 큰 변화가 관찰되지 않았다[13]. 따라서 본 연구에서 2개월 추적한 결과는 고중성지방혈증을 가진 한국인 환자에서 fenofibrate의 투여로 발생하는 크레아티닌 농도의 상승을 충분히 반영하였을 것으로 생각된다.

이러한 크레아티닌 농도의 상승은 비가역적이 아니라 피브린산 유도체의 투여를 중단하면 다시 감소함이 관찰되었다[19-21]. 하지만 이러한 감소가 치료 이전의 농도로 다시 환원되는 완전 가역적인지 아니면 감소하더라도 치료 이전의 농도보다는 높은 부분 가역적인지에 대해서는 논란이 있다. 신기능 장애를 가진 환자를 대상으로 한 소규모 연구에서는 투약 중단 후에 크레아티닌 농도가 감소하기는 하나 치료 전 농도로는 돌아가지 않는다고 보고하였다[21]. 후향적 연구에서도 부분적으로 가역적임을 주장하였다[19]. 반면에 대단위 연구에서는 투약을 8주간 중단하였을 때에 크레아티닌 농도가 감소하여 대조군보다 더 낮아진다고 보고하였다. 이를 기반으로 fenofibrate의 투여가 단기적으로 크레아티닌의 농도를 증가시키지만 이는 가역적인 것이며 장기적으로 단백뇨의 감소 등과 함께 신기능의 악화를 오히려 예방할 수 있다고 주장하였다[20]. 크레아티닌의 농도의 증가가 완전히 가역적인가의 여부는 향후 피브린산계열의 약제를 투여하는 데에 있어 중요한 문제로 향후 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

전체 환자들에서 시행한 다변수 단계적 선형회귀 분석에서 크레아티닌 농도의 백분율 상승은 오직 fenofibrate의 투여와 고령과 독립적인 연관이 있었다. Fenofibrate 투여군에서는 역시 고령 환자로 비흡연군에서 크레아티닌 농도의 증가가 더 많이 관찰되었다. 고령의 경우 신기능이 상대적으로 저하되어 있어 크레아티닌 농도가 더 증가하였을 것으로 생각된다. 하지만 비흡연자에서 크레아티닌 농도가 더 증가한 것은 현재의 결과만 가지고는 설명하기 어려우며 향후 이를

밝히기 위한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이전 연구의 대부분은 연구 대상이 적어 크레아티닌 농도에 영향을 미치는 인자를 확인할 수 없었다. 대단위 연구 중에서는 FIELD 연구의 후향적 분석에서 대조군의 경우 알부민-크레아티닌 비가 높거나, 고령이거나, 고밀도지단백 콜레스테롤이 낮거나 당화혈색소가 높은 경우에 5년간 추적하였을 때에 크레아티닌 농도가 더 많이 상승하였다[20]. 하지만 실제 더 중요할 수 있는 fenofibrate 투여군에서 크레아티닌의 상승에 영향을 주는 인자에 대해서는 언급이 없었다. 따라서 본 연구에서 제시한 영향인자는 저자가 아는 한에서는 처음 제시된 것으로 생각된다.

피브린산의 투여가 크레아티닌 농도를 증가시키는 것과 연 신기능의 악화인가에 대해서는 다소 논란이 있다. 소규모 연구들을 바탕으로 fenofibrate 투여가 크레아티닌 농도를 증가시키지만 실제 측정된 사구체여과율은 감소하지 않거나 감소하더라도 통계적으로 유의하지 않아 실제 신기능의 장애를 반영하는 것이 아니라는 주장이 있다[14-16]. 하지만 이 연구들은 대상의 수가 아주 작아 의음성의 가능성도 있다. 이외에 크레아티닌 농도의 증가는 신기능의 악화가 아니라 단지 크레아티닌의 생산에 기인한다는 가설도 제시되었다[22]. 반면에 다른 연구에서는 측정된 사구체여과율이 감소한다는 보고도 있으며[18], 신이식 환자에서 피브린산 투여가 병리학적으로 신손상을 나타내는 신장 근위소관의 변화와 기질 염증을 유발한다는 보고도 있었다[23]. 또한 BUN, cystatin C, 그리고 homocysteine 농도의 동반 상승이 관찰되므로 이는 사구체여과율이 감소하기 때문이라는 주장도 있다[19,24]. 본 연구에서도 크레아티닌 농도와 함께 BUN 농도도 증가하여 이는 신기능의 이상에 의해 나타나는 현상임을 뒷받침해 주고 있다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 대상 수가 적어 일부 결과가 의음성의 가능성이 있으며 임상적으로 중요한 문제인 가역성 여부에 대한 내용을 포함하지 못하였다. 또한 이 연구는 무작위 연구가 아니어서 연구 방법의 한계가 있을 수 있다.

이상의 내용을 정리하면 고중성지방을 가진 한국인 환자에서 단기간의 fenofibrate의 투여는 크레아티닌 농도를 의미 있게 증가시키며 이는 이전의 연구의 결과와 비교하여 훨씬 더 많이 증가시킨다. 이러한 증가는 고령에서 더 뚜렷하였다. 따라서 fenofibrate를 투여할 때에는 신기능의 추적관찰이

특히 고령에서 투약 초기에 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 고중성지방혈증 환자에서 단기간 fenofibrate를 투여하였을 때에 혈중 크레아티닌 농도의 변화와 이에 영향을 미치는 인자들을 관찰해 보고자 하였다.

방법: 혈중 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상인 86명의 고중성지방혈증 환자를 대상으로 하였다. 이들을 micronized fenofibrate 160 mg을 투여한 Fenofibrate 투여군과 대조군으로 나누었다. 혈중 지질농도와 신기능을 나타내는 인자들을 치료 전과 치료 후 2개월에 측정하였다.

결과: 추정 사구체여과율은 Fenofibrate군에서 감소한 반면에($p < 0.001$), 대조군에서는 변화가 없었다($p = 0.80$). 이것의 백분율 변화는 각각 $-18.6 \pm 8.6\%$ 와 $0.9 \pm 9.6\%$ 로 두 군 사이에 차이가 있었다($p < 0.001$). 크레아티닌 농도는 Fenofibrate군에서 증가한 반면에($p < 0.001$), 대조군은 변화가 없었다($p = 0.37$). 크레아티닌 농도의 백분율 변화는 Fenofibrate군에서 대조군에 비해 유의하게 더 많이 증가하였다($p < 0.001$). 전체 환자($n = 86$)에서 크레아티닌 농도의 백분율 증가는 fenofibrate 투여($r = 0.71, p < 0.001$)와 고령($r = 0.27, p < 0.05$)과 독립적 연관이 있었다. Fenofibrate군에서 크레아티닌 농도의 백분율 증가는 고령($r = 0.51, p < 0.001$), 비흡연($r = 0.42, p < 0.005$)과 독립적 연관이 있었다. 전체 환자에서 크레아티닌 농도의 증가가 20% 이상인 군($n = 21$)과 20% 미만인 군($n = 65$)으로 나누었을 때에, 20% 이상의 증가는 다변수 로지스틱 회귀분석에서 fenofibrate 투여($p < 0.001$)와 고령($p < 0.005$)과 연관이 있었다. Fenofibrate군에서는 단지 고령($p < 0.001$)과 연관이 있었다.

결론: 고중성지방을 가진 한국인 환자에서 단기간의 fenofibrate의 투여는 크레아티닌 농도를 의미 있게 증가시키며 이러한 증가는 고령에서 더 뚜렷하였다. 따라서 fenofibrate를 투여할 때에는 신기능의 추적관찰이 특히 고령에서 투약 초기에 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 고중성지방혈증; Fenofibrate; 크레아티닌; 사구체여과율

REFERENCES

1. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2009;122:962.e1-8.
2. Shah A, Rader DJ, Millar JS. The effect of PPAR-alpha agonism on apolipoprotein metabolism in humans. *Atherosclerosis* 2010;210:35-40.
3. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):3C-18C.
4. Lageder H. [Comparative double-blind investigation of bezafibrate and clofibrate in patients with primary hyperlipoproteinaemia]. *Wien Klin Wochenschr* 1980;92:95-101.
5. Dick TB, Marples J, Lederhann HM, Whittington J. Comparative study of once and 3-times daily regimens of bezafibrate in patients with primary hyperlipoproteinaemia. *Curr Med Res Opin* 1981;7:489-502.
6. Rössner S, Orö L. Fenofibrate therapy of hyperlipoproteinaemia. A dose-response study and a comparison with clofibrate. *Atherosclerosis* 1981;38:273-282.
7. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-219.
8. Kim MA. Triglyceride and cardiovascular disease. *J Lipid Atheroscler* 2013;2:1-8.
9. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-458.
10. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
11. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-910.
12. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
13. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
14. Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard JM, Fournier A. Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron* 2002;92:536-541.
15. Ritter JL, Nabulsi S. Fenofibrate-induced elevation in serum creatinine. *Pharmacotherapy* 2001;21:1145-1149.
16. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. Comparative effects of cerivastatin and fenofibrate on the atherogenic lipoprotein phenotype in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:341-348.
17. Broeders N, Knoop C, Antoine M, Tielemans C, Abramowicz D. Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1993-1999.
18. Ansquer JC, Dalton RN, Caussé E, Crimet D, Le Malicot K, Foucher C. Effect of fenofibrate on kidney function: a 6-week randomized crossover trial in healthy people. *Am J Kidney Dis* 2008;51:904-913.
19. Cho JH, Choi YH, Hyeon CW, et al. Effect of fenofibrate therapy on blood creatinine levels in patients with hypertension and hypertriglyceridemia. *J Lipid Atheroscler* 2013;2:19-26.
20. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011;54:280-290.
21. Williams AJ, Baker F, Walls J. The short term effects of bezafibrate on the hypertriglyceridaemia of moderate to severe uraemia. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:361-367.
22. Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard JM, Fournier A. Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron* 2002;92:536-541.
23. Angeles C, Lane BP, Miller F, Nord EP. Fenofibrate-associated reversible acute allograft dysfunction in 3 renal transplant recipients: biopsy evidence of tubular toxicity. *Am J Kidney Dis* 2004;44:543-550.
24. Dierkes J, Westphal S, Luley C. Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *Lancet* 1999;354:219-220.