

특집 : 대사증후군의 현황과 대책

폴리코사놀과 콜레스테롤 대사

오 한 진

관동의대 제일병원 가정의학과

Effect of Polycosanol on Cholesterol Metabolism

Han Jin Oh

Dept. of Family Medicine, Cheil General Hospital, College of Medicine,
Kwandong University, Gangwon 210-701, Korea

서 론

급격한 서구식 식습관의 변화로 비만과 더불어 고지혈증이 심각한 문제가 되고 있다. 콜레스테롤은 심뇌혈관 질환의 주된 위험인자로 확인되어 있으며, 이를 치료하기 위한 여러 약제가 시판되고 있다. Statin 제제로 통상 불리는 치료약제들은 처음엔 자연에서 확인된 물질에서 출발하였다. 홍국쌀에 있는 곰팡이에서 추출한 물질이 바로 statin제제이다. 최근 이와 유사한 작용을 가진 천연물질이 콜레스테롤 대사에 관여하고, LDL콜레스테롤의 감소는 물론이고, HDL콜레스테롤의 증가시키는 효과를 보여 관심의 대상이 되고 있다.

사탕수수 왁스알코올은 사탕수수(*Sacharum officinarum* L.)의 줄기와 잎의 왁스 피막부분에서 추출되어 정제된 8개의 고분자량 일차 지방족 알코올의 혼합물이다. 여기에는 8개의 고분자량 일차지방족 알코올로 구성된 정제된 사탕수수 왁스 알코올(RSCWA)성분이 포함되어 있다.

- 1-옥타코사놀(C₂₈H₅₇OH; 분자량: 410.5; 60.0~70.0%)
 - 1-트리아콘타놀(C₃₀H₆₁OH; 분자량: 438.5; 10.0~15.0%)
 - 1-헥사코사놀(C₂₆H₅₃OH; 분자량: 382.4; 3.0~10.0%)
 - 1-테트라코사놀(C₂₄H₄₉OH; 분자량: 354.7; 0.01~2.0%)
 - 1-헵타코사놀(C₂₇H₅₅OH; 분자량: 396.4; 0.1~3.0%)
 - 1-노나코사놀(C₂₉H₅₉OH; 분자량: 424.8; 0.1~2.0%)
 - 1-도트리아콘타놀(C₃₂H₆₅OH; 분자량: 466.5; 5.0~10.0%)
- 그리고
- 1-테트라트리아콘타놀(C₃₄H₆₉OH; 분자량: 494.5; 0.1~5.0%)

본 론

사탕수수 왁스알코올은 지질저하 물질로 알려져 있다.

그것은 콜레스테롤 합성시 초기 속도제한단계를 촉매하는 효소인 HMG-CoA 환원효소의 활동을 저하시킨다. 즉, 사탕수수 왁스알코올은 총콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 수치를 저하시킨다. 간에서 콜레스테롤이 합성되고 초저밀도 지단백(VLDL)으로 합일화되며, 그것이 혈액으로 방출된다. VLDL은 LDL의 전구물질이다. 사탕수수 왁스알코올은 HMG-CoA 환원효소를 직접 억제하는 것이 아니라, 동 효소의 활동조절에 의해 콜레스테롤 합성을 억제한다. 여러 실험자료들이 HMG-CoA 환원효소의 합성을 저하 그리고/또는 그것의 파괴를 증가시킨다는 것을 시사한다. 사탕수수 왁스알코올은 또한 세포 표면의 LDL 수용체의 수를 증가시켜 또한 LDL-콜레스테롤 수치를 감소시킨다. 뿐만 아니라 고밀도 콜레스테롤(HDL-C) 수치도 증가시킨다.

콜레스테롤이 관상동맥경화증의 중요 원인이라는 것은 이미 잘 알려져 있다. 약물을 이용하여 콜레스테롤 수치를 낮추면 관상동맥질환의 발생이 줄어든다. 하지만 콜레스테롤을 낮추어도 관상동맥질환은 30%~40% 정도 밖에는 예방되지 않는다. 즉 높은 콜레스테롤 이외의 다른 관상동맥질환의 유발원인으로는 고중성지방증과 낮은 HDL 콜레스테롤 혈증이 알려져 있다. 혈관 이환율 및 사망률에 대한 정제된 사탕수수 왁스 알코올의 효과는 결정적으로 입증되지 않았다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소는 관상동맥질환에 기인한 이환율과 사망률을 개선한다. 콜레스테롤 수치에 대한 효과는 치료 4~6주 후에만 보이며, 8주에 최고치를 보인다. 치료 중단 후 효과는 6~10주 동안 지속된다.

사탕수수 왁스 알코올은 또한 건강한 자원자들과 고콜레스테롤 혈증 그리고/또는 제2형 당뇨병 환자들에서 실시한 연구 결과 용량의존적으로 혈소판 응집을 억제한다.

동물 및 인간을 대상으로 한 연구들은 이러한 효과가 트립복산 수치 감소와 프로스타글란딘 I₂(프로스타사이클린) 수치 증가를 통해 발생한다는 것을 시사하고 있다.

사탕수수 왁스 알코올은 식이요법에 충분히 반응하지 않는 고콜레스테롤 혈증(프레드릭슨 제II형) 환자들을 대상으로 단기 임상연구들(주로 소규모의 위약 대조 또는 비교 연구들을 포함하여)에서, 하루 5 및 10 mg 용량은 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤의 용량 의존적 감소를 가져왔다. 동일 용량으로 HDL-콜레스테롤이 증가되었으나, 용량 의존적인 것은 아니었다(표 1).

10개의 장기, 위약-대조군 연구들은 1~3년 기간이 지난 후에도 콜레스테롤 수치가 유지 또는 약간 상승하는 효과를 보여주었으며 이것은 5개 연구의 메타분석에 의해서 확인되었다. 1개의 무작위 이중맹검의 위약 대조군 임상연구가 3년 동안 최소한 1개 이상의 관상동맥 질환 발병 위험요소를 가진 고콜레스테롤혈증 노인환자 1470명을 추적 조사하였다. 사탕수수 왁스 알코올 5 mg은 총콜레스테롤을 22%까지 그리고 LDL-콜레스테롤을 30%까지 저하시켰다. HDL-콜레스테롤은 15%까지 증가시켰다. 또한 심각한 위험성을 71%까지 감소시켰다. 심장혈관 및 뇌혈관의 심각한 합병증 및 병발증의 위험 감소율은 약 80%로 나타났다. 사망 위험성은 81%까지 감소하였다.

제2형 당뇨병

84명의 제2형 당뇨병 및 고콜레스테롤혈증 환자들을 대상으로 한 이중맹검 위약 대조군 연구들은 사탕수수 왁스 알코올을 하루 10 mg 복용한 결과 총콜레스테롤(14.2%~28.9%) 및 LDL-콜레스테롤(20.4%~44.4%)을 저하시키는데 효과적으로 나타났다. HDL-콜레스테롤은 증가하였다(7.7%~12.9%). 중성지방에는 큰 영향을 주지 않았다. 혈당에는 영향을 주지 않았다.

폐경후 여성

폐경후 여성 중 제II형 고콜레스테롤 혈증인 150명을 대상으로 한 2개의 이중맹검 위약 대조군 연구에서 사탕수수 왁스 알코올을 하루 5 mg 섭취한 결과 총콜레스테롤(12.6%~12.9%)과 LDL-콜레스테롤(17.3%~17.7%)을 감소시켰으며, HDL-콜레스테롤(3.6%~16.5%)을 증가시켰다. 10 mg/일은 총콜레스테롤(16.7%~19.5%)과 LDL-콜레스테롤(25.2%~26.7%)을 감소시켰으며, HDL-콜레

스테롤(7.4%~29.3%)을 증가시켰다.

높은 관상동맥질환 위험군

제II형 고콜레스테롤 혈증과 최소한 2개의 기타 관상동맥질환 위험요인을 가진 309명의 환자들을 대상으로 한 2개의 위약 대조군 연구에서 하루 5 mg의 사탕수수 왁스 알코올은 총콜레스테롤(12.8%~13.0%)과 LDL-콜레스테롤(16.9%~18.2%)을 감소시켰으며, HDL-콜레스테롤(14.6%~15.5%)을 증가시켰다. 하루 10 mg은 총콜레스테롤(16.2%~17.4%)과 LDL-콜레스테롤(24.4%~25.6%)을 감소시켰으며, HDL-콜레스테롤(28.4%~29.1%)을 증가시켰다.

간 기능장애군

제II형 고콜레스테롤 혈증과 간기능 이상(ALT; 45 U/L 초과 및 GGT; 55 U/L 초과)이 나타난 환자들을 대상으로 한 이중맹검 위약 대조군 연구 결과 간기능 이상의 환자들에게서도 정상적인 간기능의 사람들과 같은 콜레스테롤 감소효과를 보였다. 일일 5 및 10 mg의 용량은 총콜레스테롤(각각 13.6% 및 15.4%)과 LDL-콜레스테롤(19.0% 및 22.3%)을 감소시켰으며, HDL-콜레스테롤(11.5% 및 17.9%)을 증가시켰다.

신장 질환군

콩팥증후군(단백뇨 및 생검확인된 신장병) 환자들을 대상으로 한 이중맹검 위약 대조군 연구에서는 정상적인 신장 기능자에서보다 더 큰 콜레스테롤의 변화를 확인하였다. 10 mg/일의 용량은 총콜레스테롤 34.7%와 LDL-콜레스테롤을 51%까지 감소시켰으며, HDL-콜레스테롤을 24.2%까지 증가시켰다.

금 기

임신. 콜레스테롤은 정상적인 태아 성장을 위해 필수적이다. 따라서 임신 기간 동안에는 콜레스테롤 치료를 중단하여야 한다. 죽상경화증의 발병에는 상당히 오랜 기간이 필요하다. 따라서 임신기간 동안 콜레스테롤 치료를 중단한다고 해서 갑자기 큰 문제를 유발하지는 않으며 장기적 결과에 현저하게 영향을 미치지 않는다.

사탕수수 왁스 알코올은 경구 복용 후 상당히 빨리 흡수되며, 최고치는 1시간에서 4시간 사이에 나타났다. 낮은 전신 생체이용율의 결과로서, 신속하고 광범위한 조직 섭취와 함께 간에서 큰 first pass 효과가 있다. 사탕수수 왁스 알코올의 조직섭취는 간에서 가장 크며, 그 다음으로 심장, 대동맥 그리고 지방조직 순이다. 뇌 및 가로무늬근에 의한 섭취는 크지 않다. 사탕수수 왁스 알코올에 포함

표 1. 연구 시작부터 8~12주 후의 평균변화율

	총콜레스테롤	LDL-콜레스테롤	HDL-콜레스테롤
5 mg	-9.6~17.1%	-13.4~23.5%	+3.6~16.5%
10 mg	-11.6~25.4%	-17.4~32.4%	+4.5~29.3%

된 알코올들은 간에서 신속하게 같은 길이의 지방산으로 전환된다. 옥타코사노의 산과 트리콘타노의 산은 사탕수수 왁스 알코올의 주요 대사물들이다. 옥타코사노의 산은 약리학적으로 빠른 효과를 보이며 콜레스테롤 생합성을 억제하고 혈청 트롬복산 B2를 감소시키는 것을 보여주고 있다. 사탕수수 왁스 알코올과 대사 산물들은 주로 쓸개즙(90% 초과)으로 배설되며 경미한 부분이 소변(2% 미만)으로 배설된다. 배설은 느려서 140시간의 반감기($t_{1/2}$)를 갖는다.

결 론

생활습관의 급속한 서구화로 인해 질병의 양상도 매우 큰 변화가 나타나고 있다. 최근 비만 특히 복부비만과 관련해 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심뇌혈관질환 등이 폭발적으로 증가하고 있다. 이들 질병은 생활습관의 변화에 따른 질병이란 의미로 생활습관병으로 불린다. 이들 중 비만, 고지혈증, 당뇨병, 고혈압 4가지 질병은 심뇌혈관 질환의 중요한 위험인자로 확인되었고 1999년 세계보건 기구는 이 4가지 질환에 대해 매우 높은 발생율을 보이는 상태를 대사증후군으로 정의하였다.

폴리코사놀로 불리는 사탕수수 왁스 알코올은 LDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤을 증가시킴으로써 심뇌혈관 질환의 발생을 억제하고, 혈관의 건강에 도움이 될 것으로 생각한다.

저자는 콜레스테롤의 치료에 아주 도움이 되는 물질을 새로이 알게 되어 이의 작용과 효과를 설명하고 이를 환자들에게 적용할 수 있는 기회를 갖게 되어 매우 감사하다. 국민들의 건강을 일차적으로 책임지고 있는 가정의학과 선생님들이 알아두면 유익할 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Castaño G, Fernández L, Mas R, Illnait J, Mesa M, Fernández JC. 2003. Comparison of the effects of policosanol and atorvastatin on lipid profile and platelet aggregation in patients with dyslipidaemia and type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig* 23: 639-650.
2. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romić Z. 2005. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 25: 701-707.
3. Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, Bulitta M, Gouni-Berthold I. 2006. Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 295: 2262-2269.
4. Noa M, Mas R. 2005. Protective effect of policosanol on atherosclerotic plaque on aortas in monkeys. *Arch Med Res* 36: 441-447.
5. Fernández S, Más R, Gamez R, Diaz A, Fernández J, Deibis Orta S, Illnait J, Castaño G, Mendoza S, Valdés F, Alvarez E. 2004. A pharmacological surveillance study of the tolerability of policosanol in the elderly population. *Am J Geriatr Pharmacother* 2: 219-229.
6. Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G. 2005. Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanol. *Pharmacotherapy* 25: 171-183.
7. McCarty MF. 2005. An ezetimibe-policosanol combination has the potential to be an OTC agent that could dramatically lower LDL cholesterol without side effects. *Med Hypotheses* 64: 636-645.