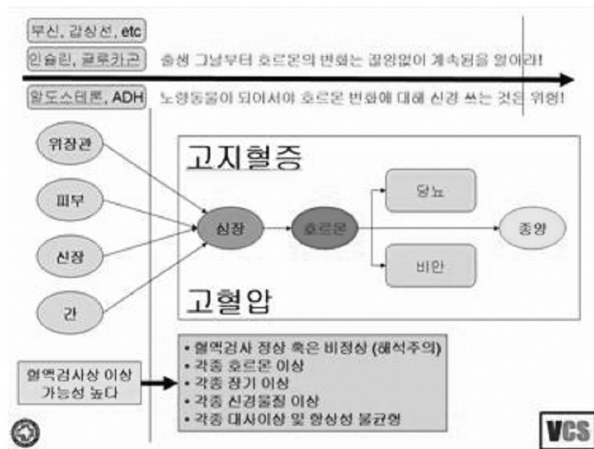


노령합병질환에서 고지혈증의 중요성

(주)네오딘동물의학연구소, 황금동물의료원

DVM, MS, Ph.D 오 원 석

“아직도 고지혈증을 가지고 있는 환자에게 ‘주기적인 혈액검사와 처방식 권유’ 정도로 처방하면서 가볍게 생각하면서 간과하고 계십니까? 지금껏 진단과 치료관리상에 간과된 여러분들이 관리해온 한 마리 한 마리의 고지혈증 케이스들이 훗날에 합병증으로 큰 문제를 가져온다는 사실을 암시하는 초기신호라는 것을 알고 계십니까?”



노령동물임상에서 흔하게 발생하는 증상임에도 불구하고 때때로 간과되는 경우가 많은 것이 고지혈증입니다. 특히 여러 가지 실질장기질환으로 지난 5-10여 년간 보호자와 두터운 신뢰를 가지고 큰 걱정 없이 열심히 사용해왔던 지방이 많이 포함된 질병 처방식들을 장기간 섭취한 환자들이 하나 둘씩 노화성 질환인 부신피질 기능항진증, 갑상선기능저하증, 비만과 당뇨 등의 진단을 받으면서 병원에 내원하여 혈액검사를 실시하였을 때 고콜레스테롤, 고트리글리세리드혈증, 말기우유빛 혈청, ALP의 과도한 상승을 직면하였을 때의 난감함과 이에 따른 장기유지관리를 어떻게 할 것이냐의 방향은 국내 임상가라면 누구라도 많은 경험이 있었을 것으로 생각되며 현재까지 전국의 많은 임상 의들에게서 자문요청이 들어오고 있는 부분입니다.

수의학 텍스트 상에서의 고지혈증에 대한 진단과 원인분석 그리고 치료 및 장기관리지침은 인의에서보다는 너무 간략하여 오히려 많은 임상 의들에 의해서 간과되고 있는 것이 현실입니다. 대체로 고지혈증에 대한 처방식이나 간단한 치료지침으로 장기관리를 하다가 체계적인 치료관리 지침 없이 진행되어 보호자들마저 호지부지 신경을 못쓰고 있다가 몇 년 후 노령성 합병질환 등의 큰 병으로 진행이 되어서야 고지혈증의 큰 의미를 깨달았을 때는 이미 늦은 때이다. 특히 주치의로서 초기대응이 부실했던 사실을 보호자가 깨달았을 때에는 씻을 수 없는 불신이 발생되는 경우가 많이 있습니다.

보다 적극적인 케이스 학습과 경험을 통해 노령동물합병질환의 초기 신호인 고지혈증에 대한 정확한 의미를 숙지하고, 보다 신속한 진단으로 보호자들에게 현재의 상황설명과 향후 질병의 진행과정을 정확히 숙지시킴으로써 보다 체계적이고 순차적인 노령동물합병질환에 대한 장기치료관리계획을 수립하는 것이 바람직할 것으로 사료되며, 국내 노령동물임상시장을 더욱 더 키워 나갈 수 있는 원동력으로 작용될 것을 확신합니다. 이번 강의를 통해 비만, 당뇨 및 각종 호르몬성 질환시대를 잘 준비할 수 있는 시간이 되시길 바랍니다.

1. 고지혈증 개요

Hyperlipidemia(고지혈증)은 lipoprotein 대사이상에 의한 혈액내 triglyceride와(혹은) cholesterol 농도가 증가하는 것이다. 특히 12시간 이상 공복시 혈액내 지질의 농도가 정상범위 이상으로 나타나는 것으로 Hypercholesterolemia와 hypertriglyceridemia를 포함한다. 일반적으로 Lipemic의 의미는 triglycerides > 200mg/dl이며, 흔히 노령동물임상에서 발견되는 Lactescence(우유빛)의 의미는 triglycerides > 1000mg/dl정도로 lipemic보다 더 진한 지질 농도를 의미한다. (사람에서는 일반적으로 총 콜레스테롤이 240mg/dl을 넘거나 중성지방이 200mg/dl 이상일 때 고지혈증이라고 한다.) 고지혈증이라서 어떤 증상이 나타나는 것이 아니라, 이러한 혈중 콜레스테롤이나 중성지방의 증가가 동맥경화, 고혈압, 심혈관계 질환 등의 위험요인이 되기 때문에 문제가 되는 것이다.

공복 상태에서의 고지혈증은 lipoprotein의 과도한 생산이나 저하된 대사를 의미한다. Lipoprotein은 불용해성의 triglyceride와 cholesterol을 혈액으로 운반하는 기능을 한다. Lipoproteins는 triglyceride와 cholesterol ester가 중심부위에 있고, 표면은 cholesterol, phospholipids, 그리고 apolipoproteins들로 싸여있다. Apolipoprotein(A,B,C,D)는 lipoprotein particle의 구조를 결정하며, 세포표면 receptor와의 결합을 담당하고, 효소작용을 촉진시키는 역할을 담당한다. Lipoprotein은 lipid와 apoprotein의 구성과 생리학적 특성에 따라 크게 4가지로 분류된다. 이들은 크기, 농도 그리고 전기영동상 (electrophoretic mobility)에서 각각 다양성을 나타낸다.

TABLE 5 - LIPOPROTEIN CHANGES IN CANINE HYPERLIPIDEMIAS

Condition	Cholesterol	Triglyceride	Chylomicron	LDL/VLDL	HDL ₂	HDL ₁	LPL _a
Idiopathic hyperlipoproteinemia	↑	↑↑	±	↑	±	±	↓
Idiopathic hypercholesterolemia	↑	N	N	N	N	↑	N
Idiopathic hyperchylomicronemia	↑	↑↑	↑↑	-	-	-	↓ ^b
Hypothyroidism	↑	↑	-	↑↑	-	↑	-
Hyperadrenocorticism	↑	↑	-	↑	-	-	-
Diabetes mellitus	↑	↑	-	↑↑	-	↑	↓ ^c
Nephrotic syndrome	↑ Early	↑ Later	±	↑↑	-	-	↓
Cholestasis	↑	-	-	↑	-	↓	-
Pancreatitis	↑	↑	-	↑	↓	±	↓
High fat diets	↑	-	-	↑	-	↑	-
Ultra high fat diets	↑	↑	-	↑	-	↑	-
Obesity	±	-	±	↑	-	-	↓

Lipoproteins는 ultracentrifugation상에서 부유되는 농도에 따라서 유미지립(chylomicron), 초저밀도리포단백 (very-low-density lipoprotein, VLDL), 저밀도리포단백 (low-density lipoprotein, LDL) 그리고 고

밀도리포단백 (High-density lipoprotein, HDL)으로 분류된다. 이러한 시스템은 역동적이며, 한가지의 물질은 그 대사과정상에서 다른 물질을 생산한다. Chylomicron과 VLDL은 일차적으로 triglyceride 대사에 관여하며, 반면에 HDL과 LDL은 일차적으로 cholesterol metabolism에 관여한다.

2. Pathophysiology

1) Primary hyperlipidemia

- Idiopathic hyperchylomicronemia : 지질 대사에 이상으로 hypertriglyceridemia와 hyperchylomicronemia상태. : lipoprotein lipase activity나 표면 apoprotein CII의 부족으로 발생; 예) 미니어쳐 슈나우저에서 가족성으로 발생
- Hyperchylomicronemia in cat : 고양이에서 lipoprotein lipase activity상의 이상으로 가족성으로 발생
- Idiopathic hypercholesterolemia : 도베르만 핀세르와 로트 와일리에서 가족성으로 발생. LDL cholesterol이 높음

2) Secondary Hyperlipidemia

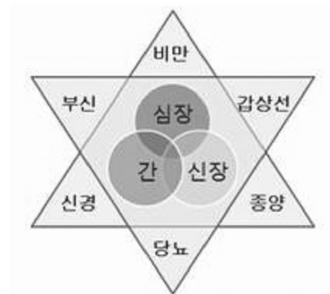
- Postprandial (High fat diets) : fat이 포함된 음식의 식사후 30-60분내 위장관에서 chylomicrons이 흡수되어 3-10시간 정도 triglyceride가 상승됨
- Diabetes mellitus : low lipoprotein lipase(LPL) activity저하되어 간에 의해 VLDL이 과다생산
- Hypothyroidism : 카테콜라민에 의한 LPL activity와 lipolytic activity 저하 ; 간에서cholesterol이 bile acid로 전환되는 기능의 저하
- Hyperadrenocorticism : 간에 의해 VLDL생산증가와 LPL activity의 감소는 hypercholesterolemia와 hypertriglyceridemia 발생
- Liver disease : bile에서 cholesterol분비 저하에 의해 hypercholesterolemia발생
- Nephrotic syndrome : 알부민과 콜레스테롤의 주합성 경로와 낮은 삼투압은 콜레스테롤 합성을 증가시킴
- Obesity : 간에서 VLDL합성 증가
- Pancreatitis : 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세리드 혈증을 동반한 고지혈증상태. VLDL, LDL, HDL 증가.

3. Systemic Affected

- 안과계, 신경계, 내분비/대사계, 위장관계, 간담관계, 심혈관계
- 각종 노령성 질환과 호르몬 질환과의 상관관계

4. Signalment

- 개 : 유전적 성향이 있는 슈나우저에서는 가족성으로



각종 노령성 질환과 호르몬 질환과의 상관관계

4세 이상에서 발생

- 고양이 : 유전적 성향이 있는 품종에서는 가족성으로 8개월 이상에서 발생

5. Signs

1) Historical Findings

- 최근 지방이 많이 함유된 식사 : 각종 처방식을 사용시 지방이 많이 든 처방식 사용시에는 특히 주의를 기울이며 주기적인 검사실시가 필수, 고지혈증 발생시 적절한 대처법들이 마련되어야 한다.

- Seizure : 간질 혹은 발작을 동반하는 환자에서는 고지혈증에 대한 체크를 반드시 실시

- Abdominal pain & distress : 노령동물에서 복통과 침울 시에 가장 기초적으로 체크해야 하는 검사

- Neuropathies : 신경병증시의 환자에서도 고지혈증이 중요시

2) Physical Examination Findings

- Lipemia retinalis, Lipemic aqueous, Neuropathy

- Cutaneous xanthomata, Lipid granulomas in abdominal organs

6. Cause

: 원인에 따라 분류를 정확히 해야 하며, 원인이 되는 질환에 대한 감별진단과정이 필수적이며 아주 중요

1)TG와 cholesterol 흡수 증가에 의한 고지혈증 : postprandial

2)TG와 cholesterol 생산 증가에 의한 고지혈증 : Nephrotic syndrome, Pregnancy, Defects in lipid clearance enzymes or lipid carrier proteins, Idiopathic hyperchylomicronemia, Hyperchylomicronemia in cats, Idiopathic hypercholesterolemia

3)TG와 cholesterol 제거 감소에 의한 고지혈증 : Hypothyroidism, Hyperadrenocorticism, Diabetes mellitus, Pancreatitis, Cholestasis

7. Risk factors

- 비만환자, 지방이 많은 음식

- 유전적 소인 : 미니어처 슈나우저, 히말라얀 고양이

- 가족성 소인 : Idiopathic hypercholesterolemia가 보이는 도베르만 핀세르와 로트 와이러

8. Diagnosis

- Primary hyperlipidemia와 Secondary hyperlipidemia에 대한 정확한 감별 진단 필요

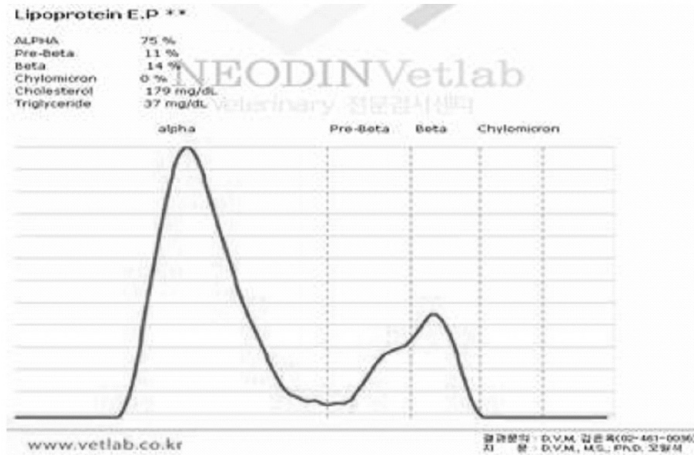
- 발생원인과 위험인자를 동시에 생각하여 병리기전상 overlapping되는 부분을 정확히 찾아내는 것이 관건

- 혈액검사 시 빠른 혈구분리 필요 : 적혈구 용혈발생가능

- 고지혈증 환자에서는 각종 장기질환의 지표인 혈청화학검사에 대한 해석상 오류 주의



- 약물 사용력이 가장 중요 : corticosteroids, phenytoin, prochlorperazine, thiazides, phenothizines... etc. 그 외 지방혈증을 일으키는 모든 약물 류나 교감신경항진과 스트레스관련 호르몬을 방출시키는 질병이나 약물들에 대한 모든 부분의 철저한 분석이 필요
- 고지혈증 관련 : Lipoprotein 및 당뇨관련 전문검사 필요



9. Treatment & Longterm Management

1) Nutritional treatment	2) Medical treatment
<ul style="list-style-type: none"> - fat-restricted diets (처방식 또는 homemade diets) - Omega-3 fatty acid - Fish oil therapy - Fermentable fiber (beet pulp) - Antioxidant 	<ul style="list-style-type: none"> - Gemfibrozil - Niacin therapy - Dextrothyroxine administration - Gene therapy

3) 치료관리상 염두에 두어야 할 가장 중요한 사항



- 수의학 텍스트에서 강조하는 처방식이나 약물요법에만 너무 의존하는 것은 일시적인 효과만 나타낼 수 있어 결국에는 치료관리의 실패로 이어진다. 따라서 약물요법 이전에 항상 식이요법과 운동요법이 병행 해야 한다. 특히 먹는 것만 조심한다고 고지혈증이 좋아지기는 힘들다.
- 특히 장기적인 피부치료관리나 지질대사나 고지혈증상에서 중요한 신장과 간을 손상시키는 약물의 오랜 사용에서 내과적 재활을 할 수 있지 않으면 결국 치료관리에 실패한다. 따라서 국내 수의피부학에서의 아토피 컨트롤 상에서 스테로이드와 사이클로스포린 사용이 고지혈증에 미치는 영향을 생각하면서 피부의 장기 치료에 임할 것을 권고한다.
- 특히 무분별한 간식의 급여권장은 노령환자에서 식이치료관리상 중요한 실패요인이 됨을 알아야 한다.
- 고지혈증의 발생원인과 함께 스트레스를 발생시킬 수 있는 요인들도 중요한 원인이 된다는 사실을 직시하

고, 고지혈증과 관련된 내재질병에 대한 철저한 감별진단을 통해 장기적인 치료관리계획 수립이 중요하다.

- 가장 중요한 3대 치료는 식이요법, 약물요법, 운동요법이며 수의학에서도 운동요법에 대한 더 많은 연구 필요하다.(사람에서도 1년 이상의 규칙적이고 주기적인 운동요법만이 고지혈증 발생에 도움이 된다고 보고되어 있다.) 더욱 중요한 것은 고지혈증을 일으키는 원인의 발견과 또 그러한 원인을 제공하지 않도록 평소에 주치의의 올바른 치료관리, 약물 및 처방식 사용 습관을 기르는 것이 더 중요하다.

스트레스에 의한 호르몬 대사반응 요약정리

호르몬	농도변화	대사적 변화
카테콜라민	증가	글루카곤 분비 증가 인슐린/글루카곤 비율 감소 글리코겐 분해 증가 아미노산으로부터 포도당 합성 증가 유리지방산 이동 증가
코티솔 (갑상선)	증가	유리지방산 이동 증가 아미노산으로부터 포도당 합성 증가 갑상선기능저하. (개, 고양이 차이점 이해)
글루카곤 (인슐린)	증가 (감소 / 저항성)	아미노산으로부터 포도당 합성 증가 인슐린/글루카곤 비율 감소 글리코겐 분해 증가 포도당, 아미노산, 지방산의 저장량 감소
알도스테론	증가	나트륨 보유량 증가, 탈수방지가능
항이뇨 호르몬	증가	수분 보유량 증가, 탈수방지가능
무기질,비타민	소모	번드시 보충

 Inney EN, Cataldo CB, Balfes SR. Understanding normal & clinical nutrition. West/Wadsworth 

4) 생활가이드

- 하루 식사는 규칙적으로 급여한다. (3-4끼 나누어 급여)
- 과식을 피하게 하고 식이관리를 통한 주식과 향산화제 등의 보조식이를 적절하게 급여한다.
- 합병증이나 신체 내 스트레스 상태를 막기 위해선 반드시 염분이 낮은 식사를 해야 한다.
- 평소 섬유소가 많은 식품을 충분히 섭취할 수 있도록 한다.
- 햄, 소시지 및 기타 애완동물 간식 등의 가공식품은 절대 피한다.
- 무분별한 약물사용은 피해야 하며, 평소에 신장, 간, 심장질환의 발생에 특히 유의한다.

Suggested Readings

1. Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition, Pibot P. et al, 2006, Royal Canin
2. Nutrient Requirements of Dog and Cats, 2006, National Research Council of The National Academies,
3. Small Animal Clinical Nutrition 4th Edition, Hand et al, 2000, Mark Morris Institute,
4. Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ettinger et al, 2005, Elsevier Saunders,