

운동과 PCSK9 억제를 통한 LDL-C 개선

이상기 PhD

충남대학교 스포츠과학과

Exercise and Improvement of LDL-C via PCSK9

Sang Ki Lee PhD

Department of Sport Science, Chungnam National University, Daejeon, Korea

현재 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD)은 많은 약물요법의 발전에도 불구하고 여전히 전 세계적으로 주요 사망의 원인으로 남아있다. Low Density Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C)을 낮추는 것은 죽상경화성 심혈관질환의 위험성을 줄일 수 있으나, 여전히 스타틴(LDL-C 치료 주요 약물) 복용에도 불구하고 LDL-C를 기대만큼 줄이지 못하는 경우도 발생한다.

LDL-C 감소를 위한 스타틴 처치는 간의 LDL 수용체(LDL-receptor) 증가를 통한 효과이다. 그러나 흥미롭게도 스타틴(atorvastatin) 처치는 PCSK9의 발현을 오히려 증가시키는 것으로 보고되면서[1], 스타틴의 부작용에 대한 실마리가 다소 해소되었다.

최근 이러한 스타틴 효과의 문제점을 해결하는데 PCSK9의 억제제가 개발되어 치료제로 사용되고 있다. PCSK9 단일클론 항체(Monoclonal antibody)의 사용은 LDL-C를 57% 낮추고[2], 스타틴과 병행하면 보다 큰 효과를 가져오는 것으로 알려져 있다. 즉 PCSK9 항체는 혈중 PCSK9과 결합하면서, 간세포 표면에서 LDL 수용체와 LDL이 결합할 수 있는 조건을 조성해서 혈중 LDL-C를 줄여주는 것이다.

흥미롭게도 매우 제한적인 연구지만, 최근 규칙적인 운동이 간에서 PCSK9의 발현을 감소시키고, 간 표면에서 LDL 수용체를 증가시켜 혈중 LDL-C를 개선할 뿐만 아니라, 혈관 내피세포의 산화 LDL 수용체(Lectin-like oxidized LDL receptor 1, LOX-1)를 통해 죽상경화성 동맥경화를 억제한다는 것이 밝혀졌다[3].

그러나 운동이 PCSK9 조절을 통해 LDL-C 농도를 개선하는 병리학적 근거는 매우 부족하다. 특히 운동에 의한 LDL-C의 감소뿐만 아니

라 PCSK9 수치의 증가도 나타날 수 있다. 이는 운동에 의한 PCSK9 조절자들의 역할이 아직 밝혀지지 않았기 때문이다. 예를 들면, 고콜레스테롤 상태에서 간에서 분비된 PCSK9이 혈중의 LDL-C와 LDL 수용체의 결합을 방해하여 혈중의 LDL-C 농도를 증가시키며, 이러한 조절은 Sterol regulatory element binding protein-2 (SREBP-2)에 의해 조절된다. 그러나 PCSK9의 주요 조절자인 SREBP-2에 관한 운동연구는 상반된 연구결과들을 보여주고 있다(운동에 의한 증감 혹은 무변화). 이러한 결과는 운동에 의한 PCSK-9 변화가 SREBP-2와 관련이 없을 수도 있다는 것을 의미한다.

운동은 마이오카인(myokines)과 아디포카인(adipokines)의 변화를 유발한다. 그러나 PCSK9과 이의 관련연구는 매우 희박하다. 또한 PCSK9에 관한 운동의 효과를 설명할 때, 공복(SREBP-2의 증가, 혈중 PCSK9 감소) [4,5]이나 스타틴 치료(SREBP-2와 PCSK9의 증가)가 교란 요인이 될 수 있다[6]. 이러한 요인들은 운동이 PCSK9를 통한 LDL-C 조절에 미치는 효과를 연구할 때, 보다 통찰력있는 연구설계로 연구되어야 한다는 것을 의미한다.

무엇보다도 현재 운동이 LDL-C를 조절하는 PCSK9에 관한 연구는 매우 제한적이다. 혈중 지질관리 신체활동 가이드라인에 근거하여[7], 운동형태(유산소운동이나 저항성운동), 운동강도(유산소 중강도운동 150-300분/주, 유산소 고강도운동 75-150분/주, 혹은 저항성 운동 8-12회/세트, 60-80% RM), 운동빈도(유산소운동 5-6일/주, 저항성 2-3일/주)에 따른 PCSK9에 의한 LDL-C 감소 정도가 어느 정도 되는지 연구되어야 할 것이다. 다행스럽게도 운동과학학술지에서 “지질과 운동”

Corresponding author: Sang Ki Lee **Tel** +82-42-821-6456 **Fax** +82-42-823-0387 **E-mail** nicelsk@cnu.ac.kr

*이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2022R1A5A7085156).

Keywords 운동, PCSK9, LDL-C, LDL-수용체, 죽상동맥경화증

Received 30 May 2024 **Revised** 31 May 2024 **Accepted** 31 May 2024

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

키워드론 논문을 검색하면, 약 95편 정도가 검색된다. 이 중 LDL-C 농도를 감소시킨 논문을 분석하면 한국형 지질관리 운동가이드라인이 만들어질 것이고, 이를 바탕으로 PCSK9를 매개로한 LDL-C 조절에 관한 운동기전을 연구하면 시행착오를 보다 줄일 가능성이 있다고 판단된다. 이러한 운동조절기전은 의학이나 생명과학분야와 공동연구를 통해 통찰력있게 연구된다면 보다 명확한 결과가 도출될 것이다. 향후 많은 연구가 수행되어 운동의 표준화(운동형태, 운동강도, 운동시간 및 운동빈도)가 확립될 수 있기를 기대한다.

이상을 요약하면, 운동은 PCSK9의 억제를 통해 LDL-C를 감소시켜 죽상경화성 심혈관질환의 위험성을 개선할 수 있다. 그러나 이러한 PCSK9 억제에 관한 운동기전의 설명은 매우 제한적이다. 향후 연구는 PCSK9를 매개로 한 혈중 LDL-C 농도 감소를 위한 통찰력있는 다양한 운동중재방법의 연구가 수행되어야 할 것이다.

CONFLICT OF INTEREST

이 논문 작성에 있어서 어떠한 조직으로부터 재정을 포함한 일체의 지원을 받지 않았으며, 논문에 영향을 미칠 수 있는 어떠한 관계도 없음을 밝힌다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization, Writing-review & editing: SK Lee.

ORCID

Sang Ki Lee

<https://orcid.org/0000-0001-8507-564X>

REFERENCES

1. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1108-18.
2. Li W, Park H, Guo E, Jo W, Sim KM, et al. Aerobic exercise training inhibits neointimal formation via reduction of PCSK9 and LOX-1 in atherosclerosis. *Biomedicines*. 2020;8(4):92.
3. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37(6):536-45.
4. Persson L, Cao G, Ståhle L, Sjöberg BG, Trout JS, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin kexin type 9 has a diurnal rhythm synchronous with cholesterol synthesis and is reduced by fasting in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2666-72.
5. Saely CH, Drexel H. Impact of diet and exercise on proprotein convertase subtilisin/kexin 9: a mini-review. *Vascul Pharmacol*. 2016;87:10-3.
6. Tirandi A, Montecucco F, Liberale L. Physical activity to reduce PCSK9 levels. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:988698.
7. Sulague RM, Suan NNM, Mendoza MF, Lavie CJ. The associations between exercise and lipid biomarkers. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022; 75:59-68.