

2018

<http://www.lipid.or.kr>

이상지질혈증 치료지침 **제4판**

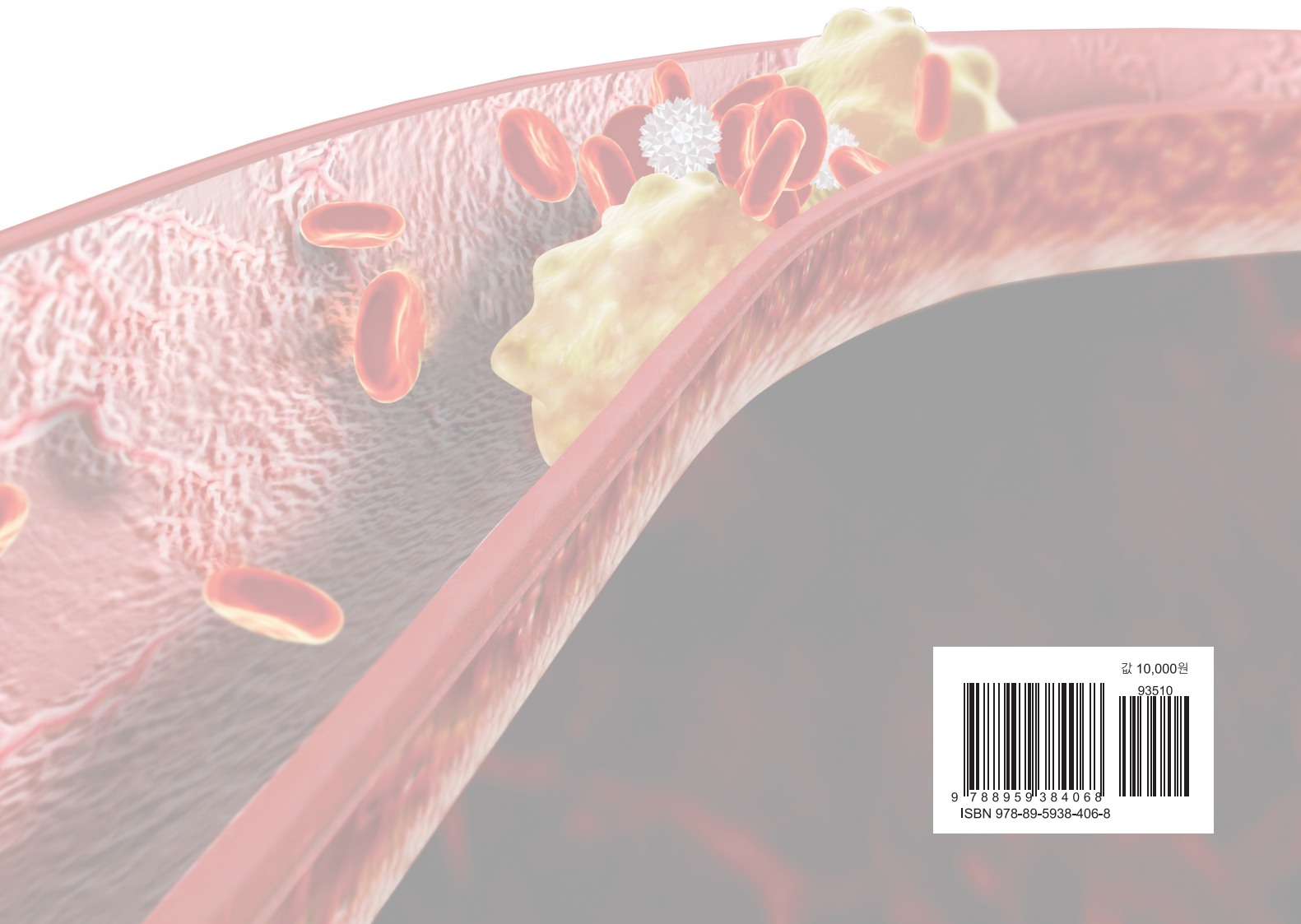
Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia 4th ed

한국지질·동맥경화학회 진료지침위원회
Committee of Clinical Practice Guideline of the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis (KSoLA)

2018 이상지질혈증 치료지침 제4판



한국지질·동맥경화학회
The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis



한국지질·동맥경화학회

값 10,000원

9 788959 384068

ISBN 978-89-5938-406-8

93510



한국지질·동맥경화학회
The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis (KSoLA)
International Congress on Lipid & Atherosclerosis (ICoLA) by KSoLA

한국지질·동맥경화학회 진료지침위원회
Committee of Clinical Practice Guideline of
the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis
(KSoLA)



이상지질혈증 치료지침 제4판

Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia 4th ed

한국지질·동맥경화학회

서문

이상지질혈증 치료지침 제4판 출간을 축하하며..

안녕하십니까? 한국지질·동맥경화학회(KSoLA)의 이사를 맡고 있는 김효수입니다.

선진국병이라고 알려졌던 심장혈관계질환이 우리나라에서도 사회경제적으로 큰 문제로 부각되고 있습니다. 그 기저가 되는 죽상동맥경화증의 가장 중요한 유발인자가 바로 이상지질혈증입니다. 우리나라 의사분들과 의료계 종사자들과 국민들이 죽상경화증의 위험인자에 대해서 분명히 인식하고 이를 개선하고자 하는 의지가 외국에 비하면 월등히 좋다고 자임합니다. 이러한 상황을 만들기까지, 지난 20여년간 한국지질·동맥경화학회가 중심적인 역할을 해 왔습니다.

그 한 예로서, 본 학회는 유관 학회들과 협력하여 이상지질혈증 치료지침 위원회를 구성하여 1996년 이상지질혈증 치료지침 제1판을 발행하여 한국인에게 적용할 이상지질혈증 치료지침을 최초로 공표하였습니다. 그후 7년 후에 2003년 제2판을 발행하여 한국에서 심장혈관계질환의 예방을 위한 이상지질혈증을 치료 지침을 널리 인식시켰습니다. 그 이후에 유럽과 미국에서 치료지침의 개정이 발표되어서, 이를 수렴하여 10년 만인 2014년도에 제3판을 출간하여, 오늘에 이르고 있습니다.

그런데 최근에 세계적으로 이상지질혈증에 대한 신약이 개발되고, 대규모연구에서 그 효과가 입증되는 사례가 나오고 있습니다. 이에 2018년도 제4판을 발행하여, 역동적으로 변하는 이상지질혈증 치료법에 대한 국제 정세를 국내 의료진에게 발빠르게 소개함과 동시에 국내 현실에 맞는 치료법을 정립하고자 하였습니다.

제3판에 비해서 제4판에서 개정된 내용을 열거하자면, 1)이상지질혈증의 진단기준과 치료목표치를 수정하였습니다. 극초위험군의 엄격한 목표치도 고려하기 시작하였습니다. 2)식이요법에 대해서도 탄수화물의 제한을 강조하였습니다. 3)약물요법에서는 니코틴산은 퇴출시키고, 에제티미브병합요법을 소개하였고, PCSK9 억제제를 도입하였습니다. 4)뇌졸중, 신장병, 당뇨병, 노인, 청소년 등 특수군에 대한 섬세한 지침을 도입하였습니다.

제3판까지의 내용이 충실하여 제4판의 개정이 대폭이라고는 말할 수 없겠으나, 최근 5년 동안의 국제적인 최신 경향을 모두 수렴하였습니다. 이러한 훌륭한 과업을 1년동안 치밀하게 준비하고 추진하였던 본 학회의 진료지침위원회 이사 정인경교수와 간사 이은정교수께 감사의 마음을 전합니다. 이상지질혈증 치료지침서의 역사가 22년에 이르고 있는데, 그 동안에 국내 진료현장에 많은 기여를 했다고 자부합니다. 제4판 역시 여러분들의 진료현장에서 유능한 길잡이가 되었으면 좋겠습니다.

한국지질·동맥경화학회(KSoLA, The Korean Society of Lipid & Atherosclerosis)

이사장 김효수



개정판 요약 Summary of revision

1. 개정 배경

이상지질혈증 치료지침 제4판은 이전 제3판의 치료지침을 근간으로 하여, 2015년 이후 새롭게 출시된 약제 및 최근 보고된 많은 임상연구 결과들의 근거수준과 전문가의견을 바탕으로 실제 이상지질혈증을 진료하는 일차의료기관부터 삼차의료기관까지의 모든 의사들에게 이상지질혈증의 치료 및 관리에 대한 지침을 제공하고자 제작되었다.

2. 목차 구성

이상지질혈증 치료지침 제4판의 구성은 이전 제3판의 이상지질혈증의 역학, 진단 및 치료기준, 생활요법, 약물요법, 특수집단에서의 이상지질혈증의 큰 틀은 유지하면서, 맨 앞에 <변경내용 요약 및 근거수준>을 추가하였고, 맨 뒤에 <향후 연구과제>를 추가하여 추후 치료지침을 만들 때 필요한 연구들에 대해 정리하였다.

3. 변경 내용

제3판에 비해 제4판에서 개정된 내용을 다음과 같이 정리하였다.

1) 이상지질혈증의 진단 및 치료기준

- LDL-C 직접측정법은 중성지방이 400 mg/dL 이하일 때도 측정할 수 있으며, Friedewald 공식을 이용한 calculated LDL-C의 간접측정법은 실제 LDL-C 직접측정법 보다 값이 낮게 나와서 심혈관질환의 발생 위험도를 상대적으로 낮게 평가할 수 있으므로 LDL-C 직접측정법이 임상적으로 중요함을 강조하였다.
- 당뇨병 환자의 치료기준 변경: 당뇨병을 단순히 고위험군으로만 배정하지 않고, 표적장기 손상 혹은 심혈관계 질환의 주요위험인자가 있는 당뇨병 환자는 위험도를 상향조정하였다.
- 경동맥질환을 가진 환자의 치료 기준 변경: 이전 제3판에는 50%가 넘는 경동맥 협착이 확인된 경우에만 고위험군으로 하였으나, 실제 협착의 정도 뿐 아니라 경동맥 경화반의 성상도 중요하기 때문에 이번 제4판에서는 앞으로 심혈관질환의 사건을 일으킬 것으로 예측되는 유의한 경동맥질환으로 수정하였다.
- 극초고위험군(extreme risk group)에 대한 고려: 최근 AACE 가이드라인에서는 LDL-C 목표치를 55 mg/dL 미만으로 낮추는 극초고위험군에 대한 권고가 있으나, 이에 대한 국내 전문가들의 합의가 필요하므로 이번 치료지침의 본문에 언급은 하였으나 권고 사항에는 포함시키지 않았다.

2) 이상지질혈증의 생활요법

- 총 지방섭취량, 총 탄수화물섭취량에 대한 권고등급을 I에서 IIa로 변경하였다.
- 콜레스테롤 섭취 제한: 고콜레스테롤혈증인 경우일 때만 300 mg 이내로 제한하였다.
- 총 탄수화물섭취량: 이전에는 과다하지 않을 정도라고만 했으나, 이번 제4판에서는 총 에너지 섭취량의 65% 이내로 과다하지 않게 하고, 당류 섭취를 10-20% 이내로 제한하였다.
- 유산소 운동과 저항성 운동: 유산소 운동은 중등도 강도로 30분 이상 주 4-6회, 저항성 운동은 주 2회 이상으로 좀더 구체적으로 서술하였다.
- 금연: 간접흡연에 대한 기술을 추가하고, 흡연의 양을 줄이는 것은 권장되지 않고 금연이 중요함을 기술하였다.

3) 이상지질혈증의 약물 요법

- **니코틴산 치료제 삭제:** 이상지질혈증의 치료약제 중에서 니코틴산은 여러 대규모 임상연구에서 심혈관질환의 예방에 대한 이득을 증명하지 못했고 오히려 안면홍조나 당대사 이상의 부작용이 심했으며 실제 국내 사용 가능한 약제도 없어서 치료부분에서 삭제하였다.
- **스타틴에 에제티미브의 병합요법:** 스타틴 사용에도 LDL-C 목표에 도달하지 못하는 경우 여러 약제 중에서 임상적 이득이 확인된 에제티미브의 병합요법을 먼저 권고하였다.
- **PCSK9 억제제 추가:** 새로 출시된 PCSK9 억제제의 효과 및 부작용에 대한 내용을 추가하였고, 초고위험군에서 최대 가용 용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제를 병용하여 사용할 수 있음을 권고하였다.
- **초고위험군에 급성심근경색증 환자 뿐 아니라 관상동맥중재술을 받은 환자도 추가함:** 관상동맥중재술을 받은 환자도 적극적인 LDL-C의 강하효과가 확인되어 이를 초고위험군에 포함시켜서 LDL-C가 70 mg/dL 미만이라도 스타틴 치료를 시작할 수 있음을 권고하였다.

4) 제5장 특수집단에서의 이상지질혈증: 뇌졸중, 만성신질환, 당뇨병, 노인, 소아청소년기, 가족성, 임신 중

- **뇌졸중:** 뇌졸중의 아형을 분류하고 이중 죽상경화증에 의한 허혈뇌졸중의 경우 이상지질혈증 관리가 중요함을 정리하였다.
- **신이식 환자:** 이식환자에게 투여되는 cyclosporine과 약물 상호작용을 고려하여 fluvastatin과 pravastatin을 권고하였다.
- **신질환 환자에게 고중성지방혈증 치료:** 공복 중성지방이 1,000 mg/dL 이상인 경우 피브린산의 사용을 고려할 수 있음을 권고하였다.
- **당뇨병:** 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자가 스타틴으로 LDL-C 목표치에 도달하지 않은 경우 에제티미브 병용사용을 권고하였고, PCSK9 억제제의 병용사용을 고려할 수 있음을 권고하였다.
- **가족성 고콜레스테롤혈증 진단기준:** Simon Broome 기준과 Dutch 기준 뿐 아니라 Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths (MEDPED) 기준과 한국인 FH를 대상으로 관련 유전자 돌연변이를 예측하는데 적절한 LDL-C 225 mg/dL 이상에 대한 기준도 추가 제시하였다.
- **가족성 고콜레스테롤혈증 치료법:** 스타틴을 일차약물로 사용하고, 스타틴 가용용량으로도 LDL-C 목표에 도달하지 못할 경우 에제티미브 추가 요법을 고려하고, 스타틴-에제티미브 병용요법에도 목표에 도달하지 못할 경우 담즙산 수지나 PCSK9 억제제 추가 사용을 권고하였다.

근거수준/권고등급 Level of evidence/Classes of recommendation

치료지침의 근거자료로 사용된 임상연구나 문헌은 다음의 근거수준과 권고등급 기준을 적용하여 진료지침위원회에서 제시하였다.

1) 근거수준 등급 및 정의

근거수준	정 의
A	권고도출에 대한 명백한 근거가 있는 경우 내용도 충분한 검증력을 가지고 잘 수행되어 일반화가 가능한 다기관-무작위 임상연구 (RCT) 혹은 메타분석을 통해 명확하게 입증된 경우
B	권고도출에 대한 신뢰할 만한 근거가 있는 경우 잘 수행된 코호트 연구 혹은 환자-대조군 연구를 통해 이를 뒷받침할만한 근거가 있는 경우
C	권고도출에 대한 가능한 근거가 있는 경우 신뢰할 수는 없으나 소규모 기관에서 수행된 무작위화된 임상연구결과 혹은 관찰연구 및 증례보고 등의 관련근거는 있는 경우
E	전문가 권고사항 권고사항에 대해 뒷받침할 만한 근거는 없으나 임상경험과 전문성을 기반으로 한 전문가의 의견인 경우

2) 권고등급 및 정의

권고등급	정 의	권고 표기
Classes I	근거수준(A)과 편익이 명백하고 진료현장에서 활용도가 높은 권고	권고하였다. (Is recommended)
Classes IIa	근거수준(B)과 편익이 신뢰할 만하고 진료현장에서 활용도가 높거나 보통인 권고	고려하였다. (Should be considered)
Classes IIb	근거수준(C 또는 D)과 편익을 신뢰할 수는 없으나 진료현장에서 활용도가 높거나 보통인 권고	고려할 수 있다. (May be considered)
Classes III	근거수준(C 또는 D)을 신뢰할 수 없고 위해한 결과를 초래할 수 있으며 진료현장에서 활용도가 낮아 권고되지 않는 경우	권고하지 않는다. (Is not recommended)

2018년 10월
한국지질·동맥경화학회 진료지침위원회 이사
정 인 경

약어 Abbreviation

4D Study	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie
AACE/ACE	American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology
ACAT	acyl CoA:cholesterol acyltransferase
ACC	American College of Cardiology
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ACCORD	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACCORD-Lipid	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Lipid
AHA	American Heart Association
AIM-HIGH	Atherothrombosis Intervetnion in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglyceride: Impact on Global Health Outcomes
ALERT	the Assessment of LEScol in Renal Transplantation
ALT	alanine aminotransferase
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease
AST	aspartate aminotransferase
ATP	Adult Treatment Panel
BIP	Bezafibrate Infarction Prevention
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
CARE	Cholesterol and Recurrent Events
CASHMER	Carotid Atorvastatin Study in Hyperlipidemic, Postmenopausal Women: a Randomized Evaluation of Atorvastatin versus Placebo
CK	Creatine kinase
CORONA	Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure
DHA	docosahexaenoic acid
DPA	docosapentaenoic acid
ENHANCE	Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression
EPA	eicosapentaenoic acid
ESC/EAS	European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society
FH	familial hypercholesterolemia
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering of Diabetes
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
GDM	gestational diabetes mellitus
GLAGOV study	Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound
HATS	HDL atherosclerosis treatment study
HDL	high-density lipoprotein
heFH	heterozygous familial hypercholesterolemia
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A
hoFH	homozygous familial hypercholesterolemia
HPS	Heart Protection Study
HPS2-THRIVE	Heart Protection Study 2—Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events

약어 Abbreviation

IMPROVE-IT	IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
JAS	Japan Atherosclerosis Society
JELIS	Japan EPA Lipid Intervention Study
J-STARS	Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial
KDIGO	The Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDL	low-density lipoprotein
LDL-C	low-density lipoprotein-cholesterol
MEDPED	Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths
MRFIT	The Multiple Risk Factor Intervention Trial
NCEP	National Cholesterol Education Program
NCEP-ATP III	National Centers for Environmental Prediction - Adult Treatment Panel III
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III
NPC1L1	Niemann Pick Cell 1 Like 1
ODYSSEY LONG TERM	Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy ODYSSEY LONG TERM trial
OSLER	Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9
PCSK9 inhibitor	Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitor
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptors
PPRE	peroxisome proliferator response elements
PROCAM	Prospective Cardiovascular Munster Study
PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
RXR	retinoid X receptor
SANDS	Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study
SCORE	Systemic Coronary Risk Estimation
SEAS	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
SGA	Small for gestational age
SHARP	Study of Heart An Renal Protection
SPARCLE	The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
SREBP-1c	sterol regulatory element-binding protein
SU.FOL.OM3	SUpplementation with FOlate, vitamin B6 and B12 and/or OMEga-3 fatty acids
TNT	Treating to New Targets
TST	Treat Stroke to Target
VA-HIT	Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial
WHO	World Health Organization

목 차

제 1 장 한국인 이상지질혈증의 역학

1. 한국인 심혈관계질환의 현황 / 15
2. 한국인 심혈관계질환의 위험요인과 위험도 평가 / 19
3. 한국인의 지질 농도 분포 / 22

제 2 장 이상지질혈증의 진단 및 치료 기준

1. 진단 방법 및 진단 기준 / 31
2. 치료 기준 / 34
3. 경과 모니터링 / 45

제 3 장 이상지질혈증의 생활요법

1. 식사요법 / 49
2. 운동요법 / 66
3. 금연 / 69

제 4 장 이상지질혈증의 약물요법

1. 약제의 선택 / 74
2. 약제의 특성 / 82
3. 병용요법 / 108

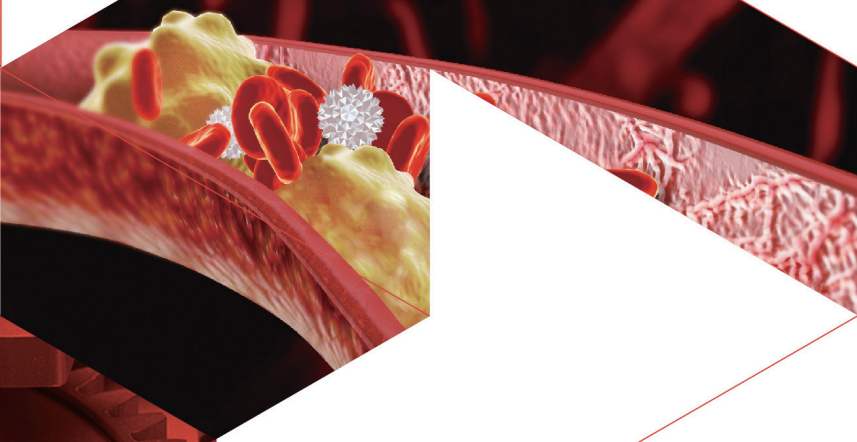
제 5 장 특수집단에서의 이상지질혈증

1. 뇌졸중(뇌혈관질환)에서의 이상지질혈증 / 115
2. 만성신질환에서의 이상지질혈증 / 120
3. 당뇨병에서의 이상지질혈증 / 127
4. 노인에서의 이상지질혈증 / 132
5. 소아청소년기의 이상지질혈증 / 135
6. 가족성 고콜레스테롤혈증 / 141
7. 임신 중 이상지질혈증 / 147

제 6 장 향후 연구 과제

1. 심혈관질환의 생체표지자 / 157
2. 심혈관질환의 위험도 평가도구 개발과 검증 / 163

제 1 장



한국인 이상지질혈증의 역학

제 1 장

한국인 이상지질혈증의 역학

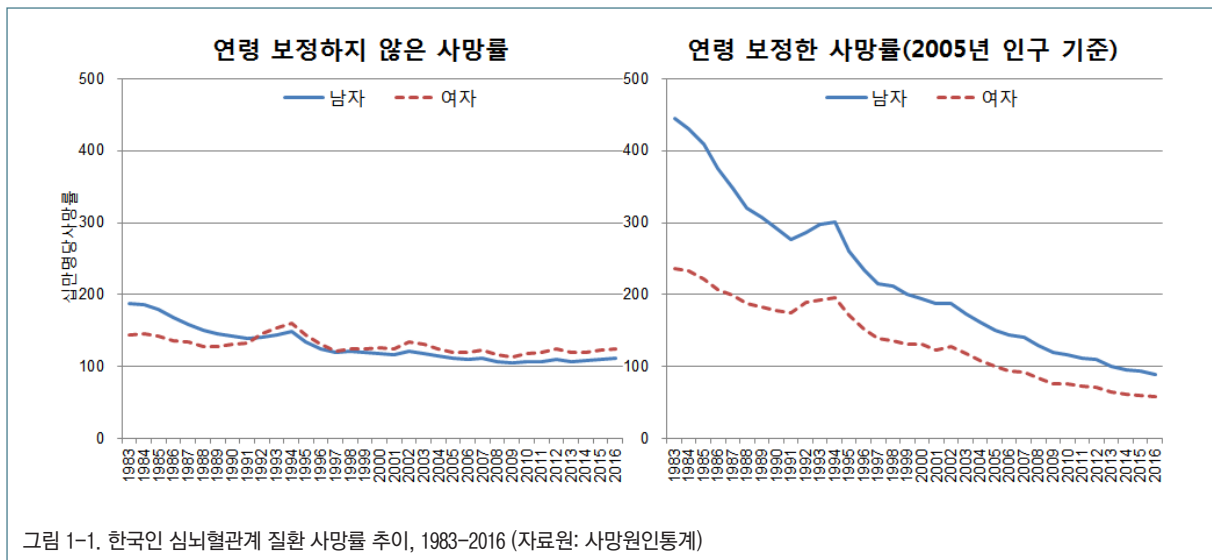
1 한국인 심혈관계질환의 현황

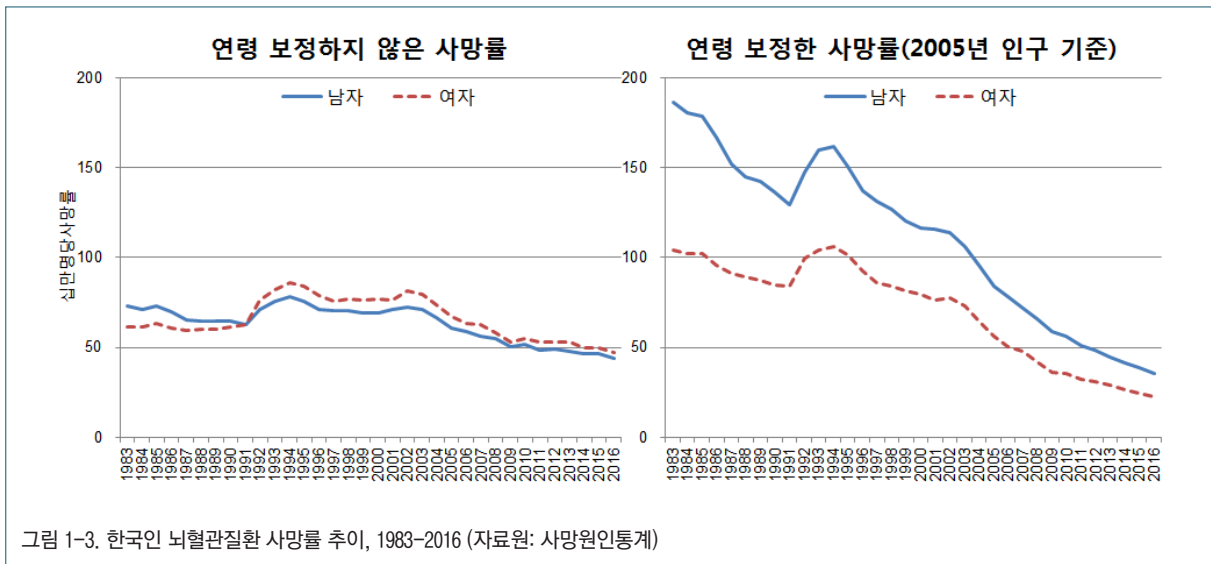
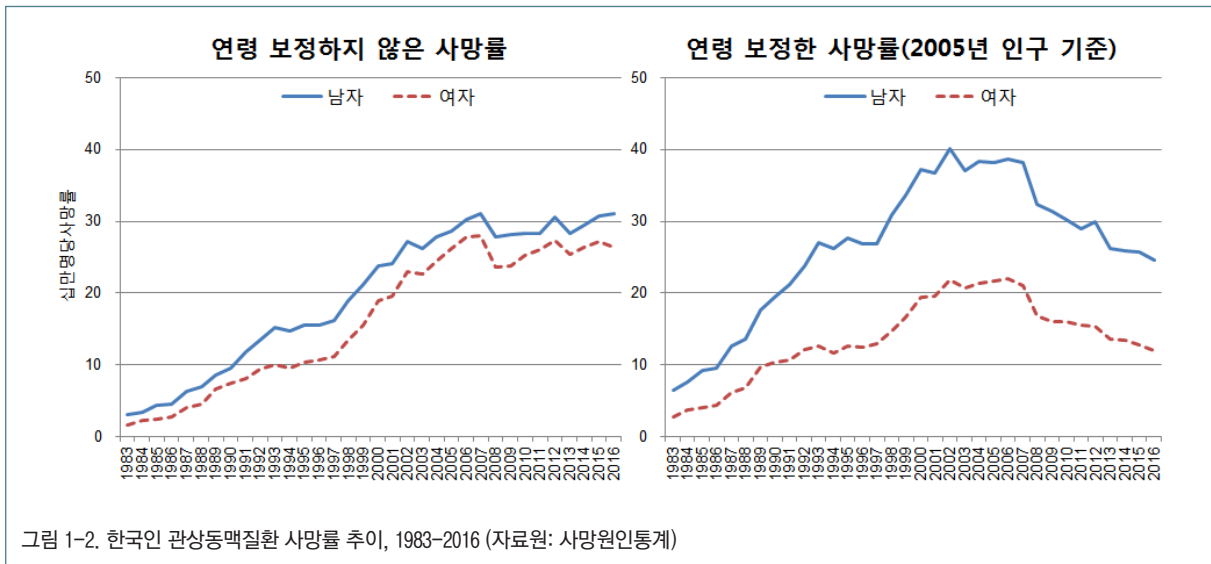
심혈관계질환은 전 세계적으로 가장 많은 사망 원인으로, 연간 1,700만 명이 심혈관계질환으로 사망하는 것으로 추정된다.^{1,2} 소득수준이 높은 선진국에서는 심혈관계질환 사망률이 감소하기 시작하였으나, 저개발 또는 개발도상국가에서는 심혈관계질환이 빠르게 증가하고 있기 때문에 전 세계적으로는 심혈관계질환의 규모는 계속 증가할 것으로 예상된다.^{2,3}

통계청 사망원인통계자료 살펴 본 우리나라 심뇌혈관계질환 사망률 변화는 다음과 같다.⁴ 전체 순환기계 질환으로 인한 사망률은 1983년에 남자는 10만 명당 187명, 여자는 10만 명당 145명이었으나, 2016년에는 남자는 10만 명당 111명, 여자는 10만 명당 125명으로 큰 변화가 없는 것처럼 보인다. 하지만, 이 기간 동안 우리나라 인구가 빠르게 고령화되었는데, 이 영향을 보정한 연령보정사망률을 보면 심혈관계질환으로 인한 사망률은 같은 기간 동안 약 1/5 수준으로 감소한 것을 알 수 있다(그림 1-1).

관상동맥질환으로 인한 사망은 사망원인통계가 작성되기 시작한 1983년 이후로 지속적으로 증가하여, 2016년 관상동맥질환 사망률은 남자는 10만 명당 31명, 여자는 10만 명당 26명에 이르렀다. 그러나, 연령 보정한 관상동맥질환 사망률은 2000년대 초중반에 최고조에 달하였고 그 이후로는 감소하기 시작한 것을 알 수 있다. 연령보정하지 않은 사망률은 남녀 차이가 크지 않지만, 연령보정 사망률은 남자가 여자보다 2배가량 높은 특징도 보이는데, 이는 남자보다 여자들이 고령자가 훨씬 많기 때문이다(그림 1-2).

뇌혈관질환으로 인한 사망은 오랫동안 큰 변화를 보이지 않다가 2000년 이후로 남녀 모두 사망률이 감소하여 2016년에는 남자는 10만 명당 44명, 여자는 10만 명당 47명 수준까지 감소하였다. 반면 연령 보정한 뇌혈관질환 사망률은 매우 빠르게 감소한 것을 알 수 있다. 1990년부터 1994년 사이에 뇌혈관질환 사망률이 갑자기 증가한 것은 이전에 고혈압으로 인한 사망으로 잘못 분류되던 통계를





뇌혈관질환으로 인한 사망으로 바로잡으면서 생긴 현상으로 추정된다. 남녀를 비교해보면 연령보정하지 않은 뇌혈관질환 사망률은 남자보다 여자가 높지만, 연령보정한 사망률은 남자가 여자보다 1.5배 정도 높다. 이것도 뇌혈관질환 발생률이 높은 노인인구에서 남자보다 여자가 훨씬 많기 때문이다(그림 1-3).

뇌혈관질환 중에서는 2002년까지는 뇌출혈(비외상성 뇌내출혈 및 지주막하출혈)에 의한 사망자가 더 많았으나, 그 이후에는 뇌경색(허혈성 뇌졸중)에 의한 사망자가 더 많다(그림 1-4). 고혈압 환자의 치료수준이 향상되어 뇌출혈의 발생이 크게 줄었으며, 뇌출혈 환자의 치료 성적도 좋아진 것이 원인으로 추정된다.⁵

심혈관계질환의 유병률과 발생률은 국가단위의 통계자료가 부족하여 사망률보다 그 변화를 파악하기 어렵다. 전체 심혈관계질환의 유병률은 증가하고 있으며, 발생률은 질병의 종류에 따라서 다른 경향을 보일 것으로 추정된다. 1998년에 시작된 국민건강영양조사 자료에 따르면 30세 이상 성인 인구의 뇌졸중 유병률은 3% 전후로 보고되고 있으며, 관상동맥질환 유병률은 1998년에는 1% 미만이었으나, 2010년에는 2.5% 수준으로 빠르게 증가하고 있다.⁶

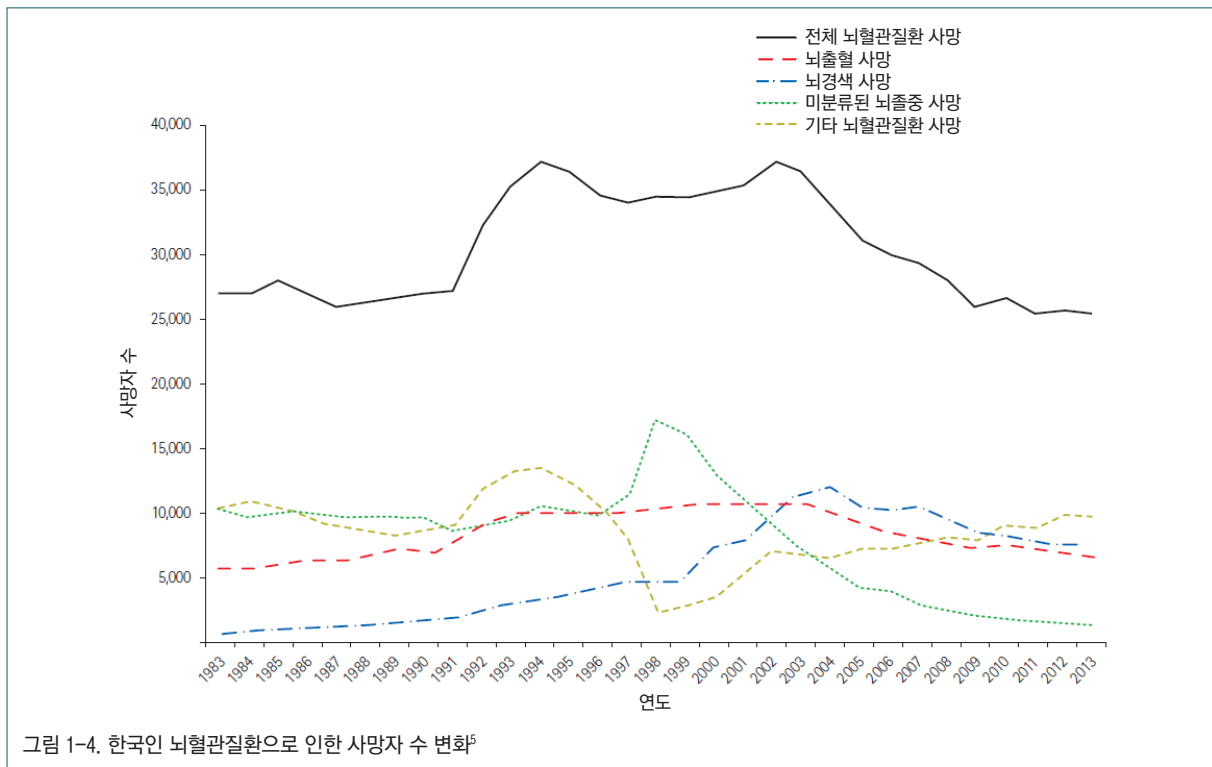


그림 1-4. 한국인 뇌혈관질환으로 인한 사망자 수 변화

심혈관계질환의 발생률은 동일한 방법으로 지속적으로 모니터링하지 않으면 그 변화를 알 수 없기 때문에 정확한 추정이 더욱 어려워지며, 이 때문에 질병 예방대책을 수립하고 그 효과를 평가하기도 어렵다. 다만 건강보험청구자료를 이용한 최근 연구 결과들을 근거로 추정하면, 급성심근경색증 발생률이 남자는 10만 명당 연간 50여 건, 여자는 10만 명당 20여 건 정도로 추정된다.⁷⁻⁹ 뇌혈관질환의 발생률은 뇌경색과 뇌출혈에서 다른 양상을 보이는데 뇌출혈은 빠르게 감소하고 있으나, 뇌경색의 발생은 천천히 증가하여 최근에는 뇌경색 환자가 뇌출혈 환자보다 더 많아진 것으로 보인다.

심혈관계질환의 발생 규모가 지역과 시간에 따라 다른 것은 심혈관계 위험요인의 분포가 변하기 때문이라는 것이 중론이다. 심혈관계 주요 위험요인인 흡연, 이상지질혈증, 고혈압, 세 가지 위험요인 분포로 지역별 심혈관질환 기대사망률을 예측해보면, 실제로 해당지역에서 보고된 심혈관질환 사망률과 매우 높은 상관성을 보인다.¹⁰

우리나라에서 뇌혈관질환은 빠르게 줄어들었으나 관상동맥질환은 증가한 이유 중 하나가 이상지질혈증의 증가일 것으로 추정된다. 이상지질혈증은 뇌혈관질환도 증가시키지만, 관상동맥질환의 위험을 더 크게 증가시키기 때문이다.¹¹ 우리나라 고혈압의 유병률은 크게 변하지 않고 있으며, 흡연을 감소도 정제되고 있는 반면에 당뇨병과 이상지질혈증은 증가하고 있으며, 특히 고콜레스테롤혈증의 증가가 뚜렷하다.¹¹ 전 세계적으로 고콜레스테롤혈증이 허혈성심질환의 56%, 뇌졸중의 18%의 원인으로 추정되기 때문에, 우리나라에서도 멀지 않은 미래에 관상동맥질환의 규모가 뇌혈관질환의 규모보다 커질 것임을 예견할 수 있다.¹² 결론적으로 향후 우리나라의 전체 심혈관계질환 사망률은 감소하지만, 그 유병 환자의 숫자는 빠르게 증가할 것이며, 관상동맥질환이 심혈관계질환의 대표적인 질환이 될 것으로 예상된다.

참고문헌

1. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2016 Apr 25]. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/ncd_total/en/index.html.

2. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2005 [cited 2016 Apr 25]. Available from: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en.
3. Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Adams C, Alleyne G, Asaria P, et al.; Lancet NCD Action Group; NCD Alliance. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 2011;377:1438-1447.
4. Korean Statistical Information System. National Statistical Office, Korea. Available from: <http://kosis.nso.go.kr>.
5. Lee SW, Kim HC, Lee HS, Suh I. Thirty-year trends in mortality from cerebrovascular diseases in Korea. *Korean Circ J* 2016;46:e85.
6. 질병관리본부, 보건복지부. 2012 국민건강통계: 국민건강영양조사 제5기 3차년도(2012). 서울: 보건복지부; 2013.
7. Hong JS, Kang HC, Lee SH, Kim J. Long-term trend in the incidence of acute myocardial infarction in Korea: 1997-2007. *Korean Circ J* 2009;39:467-476.
8. Kim RB, Kim BG, Kim YM, Seo JW, Lim YS, Kim HS, et al. Trends in the incidence of hospitalized acute myocardial infarction and stroke in Korea, 2006-2010. *J Korean Med Sci* 2013;28:16-24.
9. 연세대학교, 질병관리본부. 2012년도 심근경색증 발병률 산출 민간경상보조사업. 서울: 연세대학교; 2013.
10. The World Health Organization MONICA Project. Ecological analysis of the association between mortality and major risk factors of cardiovascular disease. *Int J Epidemiol* 1994;23:505-516.
11. 질병관리본부. 2017 만성질환 현황과 이슈 - 만성질환 Factbook. 청주: 질병관리본부; 2017.
12. Kim HC, Oh SM. Noncommunicable Diseases: Currents Status of Major Modifiable Risk Factors in Korea. *J Prev Med Public Health* 2013;46:165-172.

2 한국인 심혈관계질환의 위험요인과 위험도 평가

대부분의 심혈관계질환은 여러 가지 요인의 영향을 받는 다요인질환(multifactorial disease)이다. 심혈관계질환의 발생에 영향을 주는 위험요인(risk factor)은 많이 알려져 있으며, 지역과 시간에 따라 심혈관계질환의 발생 규모와 종류가 달라지는 것도 지역과 시간에 따라 위험요인의 분포가 다르기 때문이다.¹ 생태학적 연구 결과에서 흡연, 이상지질혈증, 고혈압의 3가지 위험요인 분포로 예측한 심혈관질환 기대사망률과 실제 측정된 심혈관질환 사망률은 매우 높은 상관관계를 가진다.² 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)의 위험요인들은 유전요인, 사회환경요인(소득, 교육수준, 거주지역 등), 생활습관요인(흡연, 운동부족, 잘못된 식습관 등), 대사요인(이상지질혈증, 고혈압, 당뇨병, 비만 등)으로 나눌 수 있다. 치료 관점에서는 생활습관 개선과 약물치료로 개선가능 위험요인(modifiable risk factor)과 성, 연령, 유전처럼 개선 불가능한 위험요인(non-modifiable risk factor)으로도 나눌 수 있다. 이 중에서 심혈관계질환 예방을 위해 중요한 위험요인들은 질병에 대한 기여도가 크고 바꿀 수 있는 위험요인들로 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 흡연이 대표적이다. 이러한 위험요인들을 심혈관계질환의 주요 개선가능 위험요인(major modifiable risk factors)이라고 하는데, 전체 심혈관질환 발생의 대부분을 설명할 수 있으며, 또한 약물치료와 비약물치료로 교정할 수 있는 위험요인들이기 때문이다.⁴ 네 가지 주요 위험요인 이외에도 가족력, 고령, 운동부족, 비만, 만성염증, 혈액응고이상, 대사증후군, 우울증과 스트레스 등도 심혈관계질환 위험을 높일 수 있는 위험요인으로 알려져 있다.

국내 코호트 연구에서 주요 심혈관계 위험요인이 질병발생에 얼마나 기여하는가를 나타내는 인구집단 기여 위험도(population attributable risk)를 분석한 결과 한국인의 심뇌혈관계질환에 가장 많은 영향을 미치는 위험요인은 남자의 경우 고혈압, 흡연, 이상지질혈증, 당뇨병 순으로 확인되었고 네 가지 위험요인을 모두 합하면 기여 위험도가 64%에 달하였다. 여자의 경우 심뇌혈관계질환에 가장 많은 영향을 미치는 위험요인은 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨병, 흡연 순이었다(표 1-1). 이 연구에서 관찰된 위험요인과 심뇌혈관질환 발생의 위험도의 연관성을 살펴본 비교위험도(relative risk)를 보면, 흡연과 이상지질혈증의 위험요인은 뇌혈관질환보다 관상동맥질환과의 연관성이 더 높았고, 고혈압은 관상동맥질환보다는 뇌혈관질환과의 연관성이 더 높았다(표 1-2).³

한국인 연구에서도 심혈관계질환의 주요 위험요인은 고혈압, 흡연, 이상지질혈증 및 당뇨병 등으로 다른 나라 연구결과와 같으나, 위험요인 분포의 변화에 따라 향후 심혈관계질환의 분포는 달라질 것이다. 우리나라에서는 고혈압의 유병률은 크게 변하지 않고 있으며, 흡연을 감소도 정제되고 있는 반면에 당뇨병과 이상지질혈증은 증가하고 있고, 특히 고콜레스테롤혈증의 증가가 뚜렷하다.⁵⁻⁷ 고혈압은 뇌혈관질환 특히 뇌졸중과의 관련성이 더 높은 반면에, 고콜레스테롤혈증과 당뇨병은 관상동맥질환과 관련성이 더 높기 때문에, 관상동맥질환의 규모가 뇌혈관질환의 규모보다 더 커질 것으로 예견된다.⁵ 우리나라의 전체 순환기계 질환 사망률은 감소하여도 유병환자 숫자는 빠르게 증가할 것이며, 관상동맥질환이 대표적인 심뇌혈관질환이 될 것으로 예상된다.

표 1-1. Korean Heart Study에서 심혈관계 위험요인의 인구집단기여위험도(%)³

성별	위험요인	위험요인 유병률	관상동맥질환	뇌혈관질환			전체 심뇌혈관질환
				허혈성	출혈성	전체	
남자	흡연	53.0	31.5	24.8	15.4	21.0	23.8
	고혈압 ¹⁾	65.5	25.1	31.7	34.1	27.6	27.2
	이상지질혈증 ²⁾	41.3	24.6	7.0	-0.09	3.6	8.7
	당뇨병 ³⁾	8.4	5.0	2.5	2.7	4.5	4.4
여자	흡연	5.1	5.5	2.5	4.0	2.1	2.4
	고혈압 ¹⁾	53.0	31.3	25.1	37.1	22.8	23.7
	이상지질혈증 ²⁾	41.6	14.8	6.1	-0.05	2.8	4.1
	당뇨병 ³⁾	6.0	5.1	5.0	1.0	3.2	3.4

¹⁾ 전기고혈압과 고혈압을 합한 유병률.

²⁾ 총콜레스테롤 200-239 mg/dL와 240 mg/dL 이상을 합한 유병률.

³⁾ 공복혈당 126 mg/dL 이상 혹은 자기기입 당뇨병 치료력.

표 1-2. Korean Heart Study에서 심혈관계 위험요인의 비교위험도³

성별	위험요인	구분	비교위험도(95% 신뢰구간)			
			관상동맥질환	허혈성 뇌혈관질환	출혈성 뇌혈관질환	전체
남자	혈압	Normal	1.00	1.00	1.00	1.00
		Prehypertension	1.30(1.16-1.46)	1.40(1.27-1.54)	1.45(1.25-1.68)	1.31(1.23-1.39)
		Stage 1 HTN	1.73(1.53-1.97)	2.00(1.81-2.22)	1.94(1.65-2.29)	1.82(1.71-1.95)
		Stage 2 HTN	2.22(1.91-2.57)	2.78(2.45-3.10)	3.45(2.89-4.11)	2.47(2.29-2.66)
	총콜레스테롤	<200	1.00	1.00	1.00	1.00
		200-239	1.60(1.45-1.76)	1.12(1.04-1.20)	0.81(0.71-0.92)	1.16(1.10-1.22)
		240-279	2.20(1.93-2.50)	1.37(1.23-1.52)	0.82(0.68-0.99)	1.42(1.32-1.53)
		≥ 280	3.53(2.83-4.40)	1.54(1.24-1.91)	0.55(0.33-0.91)	1.72(1.50-1.98)
	HDL 콜레스테롤	<35	1.00	1.00	1.00	1.00
		35-44	0.67(0.58-0.76)	0.76(0.68-0.85)	1.00(0.82-1.23)	0.76(0.70-0.82)
		45-49	0.57(0.49-0.66)	0.73(0.65-0.83)	0.98(0.79-1.21)	0.69(0.64-0.75)
		50-59	0.46(0.39-0.53)	0.69(0.61-0.78)	0.98(0.80-1.22)	0.64(0.59-0.69)
		≥ 60	0.34(0.28-0.41)	0.61(0.53-0.71)	1.31(1.05-1.65)	0.59(0.54-0.65)
	흡연	비흡연	1.00	1.00	1.00	1.00
		과거흡연	1.02(0.89-1.17)	0.99(0.89-1.09)	0.89(0.76-1.04)	1.01(0.95-1.08)
		현재흡연	1.86(1.65-2.09)	1.62(1.49-1.77)	1.34(1.17-1.54)	1.59(1.50-1.68)
당뇨병	무	1.00	1.00	1.00	1.00	
	유	1.63(1.46-1.82)	1.73(1.59-1.88)	1.33(1.14-1.55)	1.55(1.47-1.65)	
여자	혈압	Normal	1.00	1.00	1.00	1.00
		Prehypertension	1.57(1.21-2.04)	1.36(1.20-1.55)	1.73(1.42-2.09)	1.38(1.27-1.50)
		Stage 1 HTN	1.94(1.47-2.57)	1.78(1.56-2.04)	2.54(2.06-3.12)	1.69(1.54-1.85)
		Stage 2 HTN	3.04(2.27-4.07)	2.63(2.28-3.03)	3.08(2.44-3.88)	2.40(2.17-2.65)
	총콜레스테롤	<200	1.00	1.00	1.00	1.00
		200-239	1.34(1.09-1.65)	1.15(1.04-1.27)	0.94(0.81-1.10)	1.11(1.03-1.19)
		240-279	1.46(1.12-1.89)	1.17(1.03-1.33)	0.81(0.65-1.00)	1.08(0.98-1.18)
		≥ 280	2.29(1.61-3.26)	1.14(0.92-1.42)	0.64(0.42-0.97)	1.14(0.98-1.33)
	HDL 콜레스테롤	<35	1.00	1.00	1.00	1.00
		35-44	0.80(0.53-1.21)	0.81(0.66-0.99)	1.29(0.89-1.86)	0.98(0.85-1.14)
		45-49	0.88(0.58-1.33)	0.77(0.63-0.95)	1.03(0.71-1.51)	0.89(0.76-1.03)
		50-59	0.68(0.45-1.02)	0.68(0.56-0.83)	1.12(0.77-1.61)	0.83(0.71-0.96)
		≥ 60	0.52(0.34-0.80)	0.60(0.49-0.74)	1.00(0.69-1.45)	0.72(0.62-0.84)
	흡연	비흡연	1.00	1.00	1.00	1.00
		과거흡연	1.19(0.79-1.80)	1.06(0.86-1.31)	0.86(0.59-1.24)	0.98(0.84-1.14)
		현재흡연	2.00(1.43-2.79)	1.45(1.20-1.76)	1.82(1.39-2.37)	1.49(1.31-1.69)
당뇨병	무	1.0	1.0	1.0	1.0	
	유	1.89(1.51-2.37)	1.88(1.68-2.10)	1.16(0.94-1.45)	1.59(1.46-1.73)	

최근에는 개별 위험요인의 평가에 그치지 않고, 여러 가지 심혈관질환 위험요인 노출 정보를 종합하여 심혈관질환 위험도를 평가하는 연구가 활발하다. 한 사람이 동시에 여러 가지 위험요인을 가지고 있을 수 있으며 위험요인 노출 정도도 다르기 때문에 위험요인 여부만으로는 개인의 질병 위험도를 정확히 평가하기 어렵다. 여러 위험요인 노출 정도를 계량화하여 개인의 질병 발생 확률(위험도)을 계산하는 시도가 위험도 평가(risk assessment)이다. 질병 위험도 평가는 임상 의사결정(clinical decision-making)에서 매우 중요하다. 개별 환자를 대상으로 최선의 예방 혹은 치료 방법을 선택하려면, 여러 대안들의 이득과 위험을 비교하여야 하는데 이 비교평가에 꼭 필요한 정보가 개인의 질병발생 위험도이기 때문이다.⁸

대표적인 심혈관질환 역학연구인 Framingham Heart Study는 질병 위험도 평가 분야에서도 선도적 역할을 하였다.⁹⁻¹¹ 개인의 연

령과 성, 혈청 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 혈압, 당뇨병, 흡연 등 7가지 정보를 이용하여 10년간 관상동맥질환 발생위험도를 계산하는 Framingham Risk Score가 처음 개발된 이후로 여러 가지 버전의 심혈관질환 예측 모형이 개발되었으며, 이에 근거한 심혈관 질환 예방 권고안이 만들어졌다. 심혈관질환 분야에서의 이러한 성과를 바탕으로 뇌혈관질환, 암, 당뇨병, 골다공증 등 다른 만성질환에서도 위험도 평가 도구들이 개발되었다. 국내에서도 Framingham 공식을 우리나라에 맞게 보정한 ‘Recalibrated Framingham risk equation’이 발표된 적이 있고,¹² 전국 18개 종합건강검진센터 피검자 430,920명을 10년 추적 관찰한 Korean Heart Study (KHS)에서 뇌졸중 위험도 평가 모형과 관상동맥질환 위험도 모형을 개발하기도 하였다.^{13,14} 이 외에 한 검진센터에서 건강검진을 받은 사람들을 대상으로 5년간 심혈관계질환(심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중) 위험도 평가 모형을 개발한 국내 연구 결과도 있었다.¹⁵ 심혈관 질환의 위험도 평가에 대한 내용은 제6장의 향후연구과제에서 자세히 기술하였다.

참고문헌

1. Gaziano TA, Gaziano JM. Harrison’s Principle of Internal Medicine, 18th Edition. - Chapter225. Epidemiology of Cardiovascular Disease. McGraw Hill Professional, 2012.
2. The World Health Organization MONICA Project. Ecological analysis of the association between mortality and major risk factors of cardiovascular disease. *Int J Epidemiol* 1994;23:505-516.
3. Jee SH, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park SW, et al. A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. *BMJ Open* 2014;4:e005025.
4. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the “only-50%” myth. *Arch Intern Med* 2001;161:2657-2660.
5. Kim HC, Oh SM. Noncommunicable Diseases: Currents Status of Major Modifiable Risk Factors in Korea. *J Prev Med Public Health* 2013;46:165-172.
6. 보건복지부 질병관리본부. 2016 국민건강통계 I, 국민건강영양조사 제7기 1차년도(2016). 청주: 질병관리본부; 2017.
7. 질병관리본부. 2017 만성질환 현황과 이슈 - 만성질환 Factbook. 청주: 질병관리본부; 2017.
8. 대한예방의학회. 과학적 증거에 기반한 임상예방의료. 계축문화사. 2011. P183-221.
9. Wilson PWF, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
10. d’Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180-187.
11. Eichler K, Puhon MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: A systematic review. *Am Heart J* 2007;153:722-731.
12. Barzi F, Patel A, Gu D, Sritara P, Lam TH, Rodgers A, Woodward M. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:115-121.
13. Jee SH, Park JW, Lee SY, Nam BH, Ryu HG, Kim SY, et al. Stroke risk prediction model: a risk profile from the Korean study. *Atherosclerosis* 2008;197:318-325.
14. Jee SH, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park SW, et al. A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. *BMJ Open* 2014;4:e005025.
15. Park GM, Han S, Kim SH, Jo MW, Her SH, Lee JB, Lee MS, Kim HC, Ahn JM, Lee SW, Kim YH, Kim BJ, Koh JM, Kim HK, Choe J, Park SW, Park SJ. Model for assessing cardiovascular risk in a Korean population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:944-951.

3 한국인의 지질 농도 분포

이상지질혈증의 정의는 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)에서 권고하는 바와 같이, 소위 죽상경화성 이상지질혈증(atherogenic dyslipidemia)으로 알려진, 고LDL 콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 또는 저HDL 콜레스테롤혈증인 경우 및 과거 의사진단이나 지질강하제를 복용하는 경우로 정의하였다.¹ 고지혈증 선별검사의 일반적인 권고사항은 식사와 무관하게 총콜레스테롤과 HDL (high density lipoprotein) 콜레스테롤을 직접 측정하는 것이다. 따라서 범국가적 또는 전세계적 역학 연구는 총콜레스테롤 값을 기준으로 이상지질혈증의 질병 규모를 평가 또는 비교하고 있다. 국내의 경우, 질병관리본부에서는 국민건강영양조사를 통해 혈중 지질 농도 분포와 고콜레스테롤혈증(총콜레스테롤 ≥ 240 mg/dL 또는 약물복용 중인 경우로 정의함)의 유병률 및 관리지표를 발표하여 왔다.^{2,3}

그러나 최근까지 많은 역학연구를 통해 총콜레스테롤 수치와 심혈관질환과의 분명한 연관성은 LDL (low density lipoprotein) 콜레스테롤이 강력한 위험인자임을 간접적으로 의미하는 것이며, 많은 역학 연구에서 죽상경화증 발생에 LDL 콜레스테롤이 주요한 원인임이 밝혀졌고, LDL 콜레스테롤 강하치료를 통해 심혈관질환 발생을 감소시킬 수 있었음이 확인된 바 있다.⁴ 과거에는 LDL 콜레스테롤을 직접 측정하기 어려웠기 때문에 많은 임상연구에서는 혈청 총콜레스테롤 수치를 측정하여 LDL 콜레스테롤 값을 계산하여 평가하였으나(Friedewald 공식), 음식 섭취에 따라 변동이 있는 중성지방 측정값에 따라 정확하지 못한 경우가 있다.⁴

혈청 지질 농도 분포는 성과 연령에 따라 다르고, 여자에서는 폐경 전후 차이가 크다. 국민건강영양조사 자료에 의하면⁵, 혈중 총콜레스테롤 농도는 남녀 모두 10-14세보다 15-19세에 약간 감소하였다가 20세 이후에 다시 증가하는 양상을 보인다. 남녀를 비교하면 10대는 여자의 총콜레스테롤이 더 높고 20대 초반에 교차하여 30, 40대는 남자의 총콜레스테롤 농도가 더 높지만, 50세를 전후로 다시 한 번 교차하여 50대 중반 이후에는 오히려 여자의 총콜레스테롤 농도가 더 높다(그림 1-5).⁶

심혈관계질환과 관련성이 높은 LDL 콜레스테롤 농도도 총콜레스테롤 농도와 유사한 분포를 보인다. 남자의 LDL 콜레스테롤 농도는 20대 초반부터 빠르게 증가하여 30-50대에 높은 수준을 유지하다가 이후에 서서히 감소한다. 반면 여자의 LDL 콜레스테롤 농도는 60세까지 증가하고 그 이후에 서서히 감소한다(그림 1-6).⁴

연령별 중성지방 농도는 성별 차이가 더 두드러진다. 남자에서 중성지방 농도는 10세부터 40세까지 빠르게 증가하여 40-60세에 높은 수준을 유지하다가 60세 이후에 서서히 감소한다. 반면 여자에서는 30대까지는 매우 낮게 유지되다가 40대 중반 이후에 증가하기 시작하여 65세 이후에 가장 높은 수준에 달한다. 따라서 20대부터 50대까지는 남자가 여자보다 중성지방 농도가 월등히 높지

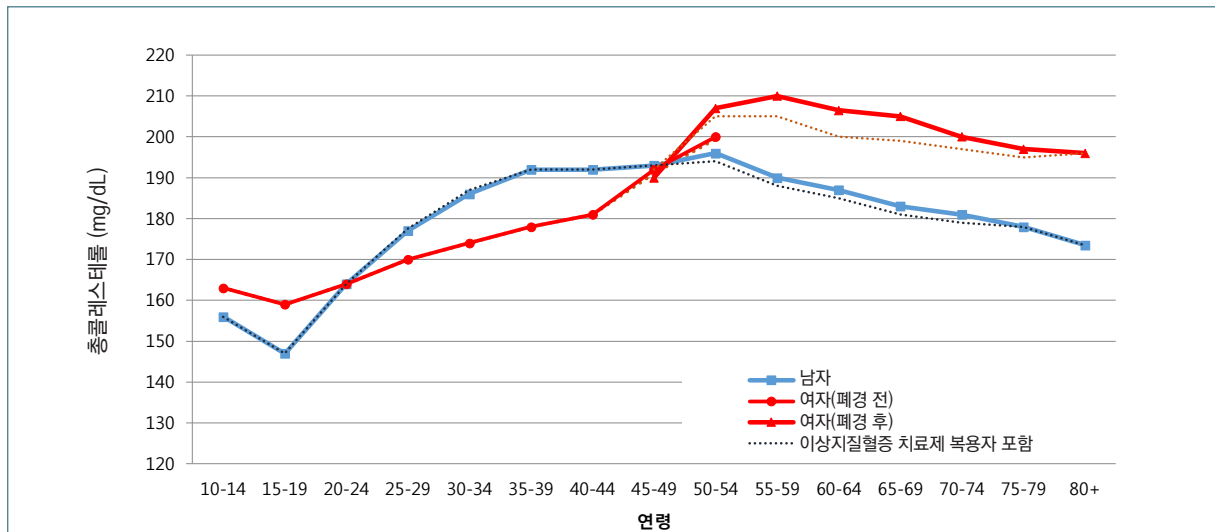


그림 1-5. 성, 연령, 폐경여부에 따른 총콜레스테롤 농도의 중위수 분포(자료원: 국민건강영양조사 2010-2012)⁶

만 60대 이후에는 오히려 여자의 중성지방 농도가 약간 더 높다(그림 1-7).⁶

심혈관계질환 위험도를 낮추는 것으로 알려진 HDL 콜레스테롤 농도는 모든 연령층에서 여자가 남자보다 높다. 그러나, 20-30대에는 여자의 HDL 콜레스테롤 농도가 남자보다 10 mg/dL 가량 높지만 60대 이후에는 그 차이가 5 mg/dL 이내로 줄어든다(그림 1-8).⁶

국민건강영양조사로 파악한 우리나라 30세 이상 성인의 고콜레스테롤혈증(총콜레스테롤 ≥ 240 mg/dL 또는 치료제 복용)의 유병률은 2005년에는 남자 7%, 여자 8%에서 2016년에는 남자 19%, 여자 20%까지 지속적으로 증가하고 있다(그림 1-9).⁷ 연령별로는 남자는 50대에 유병률이 가장 높아 28%이고, 60대도 27%의 높은 유병률을 보였다. 여자는 50대 이후 유병률이 급격히 증가하며, 60대가 47%로 가장 높았다.

총콜레스테롤, LDL콜레스테롤, 중성지방, HDL콜레스테롤 중 한가지 이상이 정상범위를 벗어나거나 이상지질혈증으로 치료받고

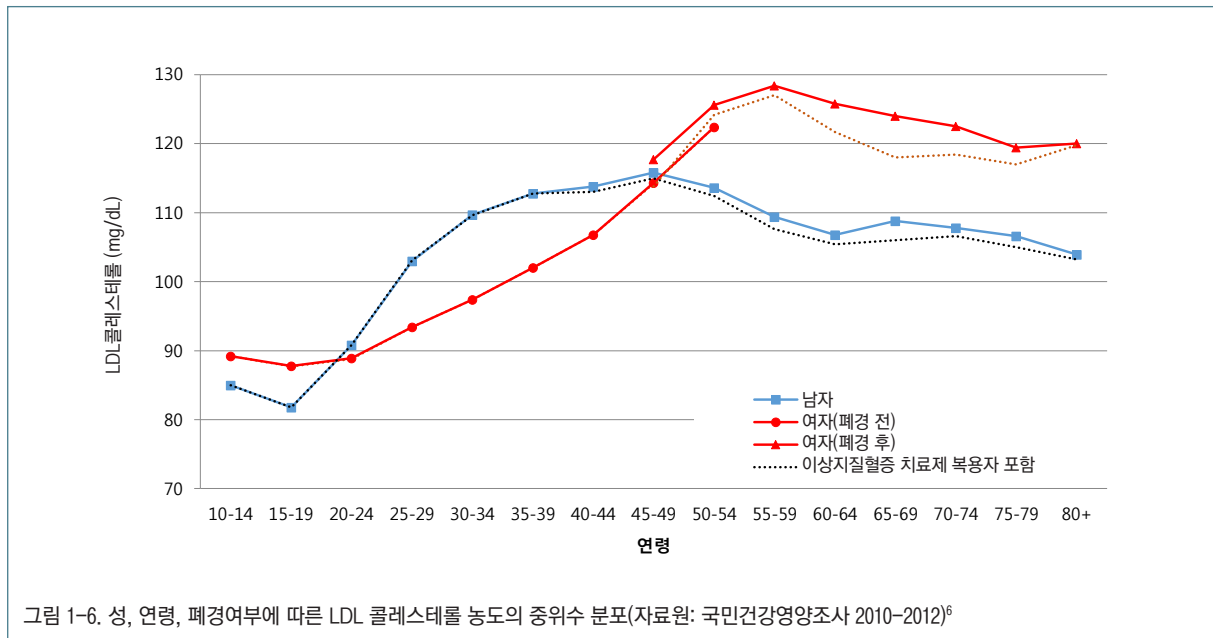


그림 1-6. 성, 연령, 폐경여부에 따른 LDL 콜레스테롤 농도의 중위수 분포(자료원: 국민건강영양조사 2010-2012)⁶

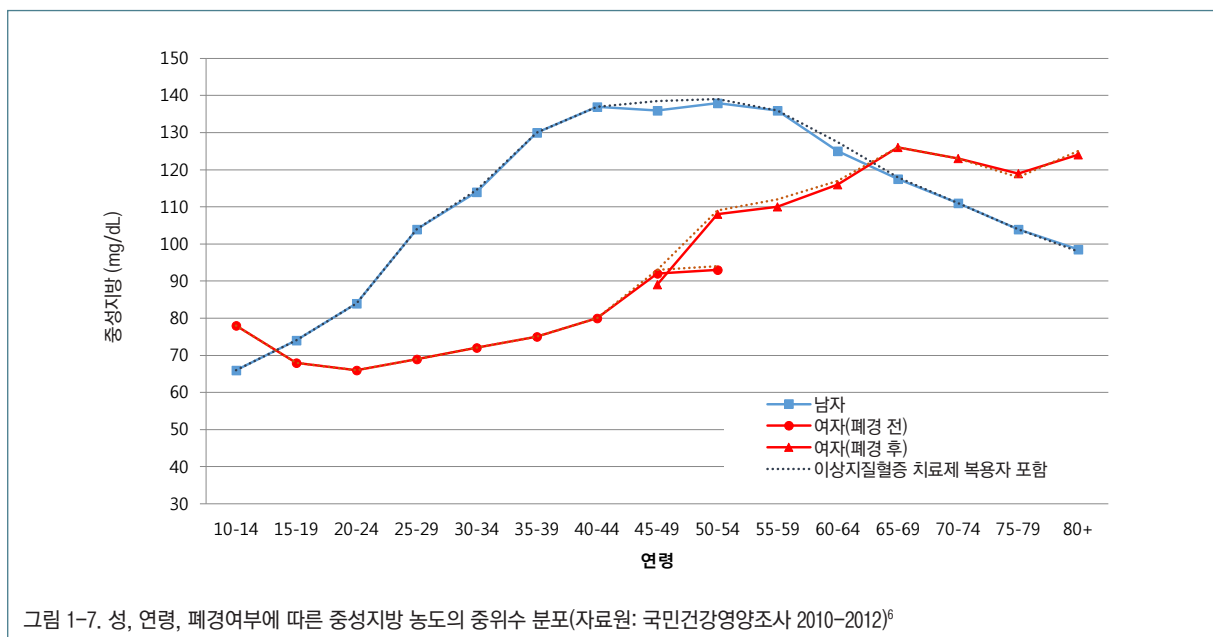


그림 1-7. 성, 연령, 폐경여부에 따른 중성지방 농도의 중위수 분포(자료원: 국민건강영양조사 2010-2012)⁶

있는 사람을 모두 포함한 전체 이상지질혈증 유병률은 40.5%로 고콜레스테롤혈증보다 2배 이상의 높은 유병률을 나타냈다. 이상지질혈증 유병률을 성별, 연령별로 제시하면 그림 1-10와 같다. 남자의 이상지질혈증 유병률은 20-24에서 16%로 시작하여 55-59세에 49%까지 증가하고 이후에는 서서히 감소하여 75-79세에는 38%에 이른다. 반면 여자의 전체 이상지질혈증 유병률은 20-24세에 7%로 매우 낮게 시작하여 44세까지는 낮게 유지되다가 이후에 빠르게 증가하여 60-64세에는 50%에 달하고 같은 나이의 남자보다 유병률이 더 높다(그림 1-10).⁸

비만이나 당뇨병, 고혈압과 같은 동반질환 유무에 따라서도 이상지질혈증의 유병률에는 큰 차이가 있다. 한국지질동맥경화학회 “Dyslipidemia Fact Sheets in Korea, 2018”에 따르면 30세 이상 성인에서 비만할수록 이상지질혈증은 증가하여 특히, 체질량지수 25 kg/m²이거나 복부비만이 있는 경우 반 또는 50% 이상에서 이상지질혈증을 가지고 있었다(그림 1-11, 1-12).⁹ 비만인 경우, 정상 체중

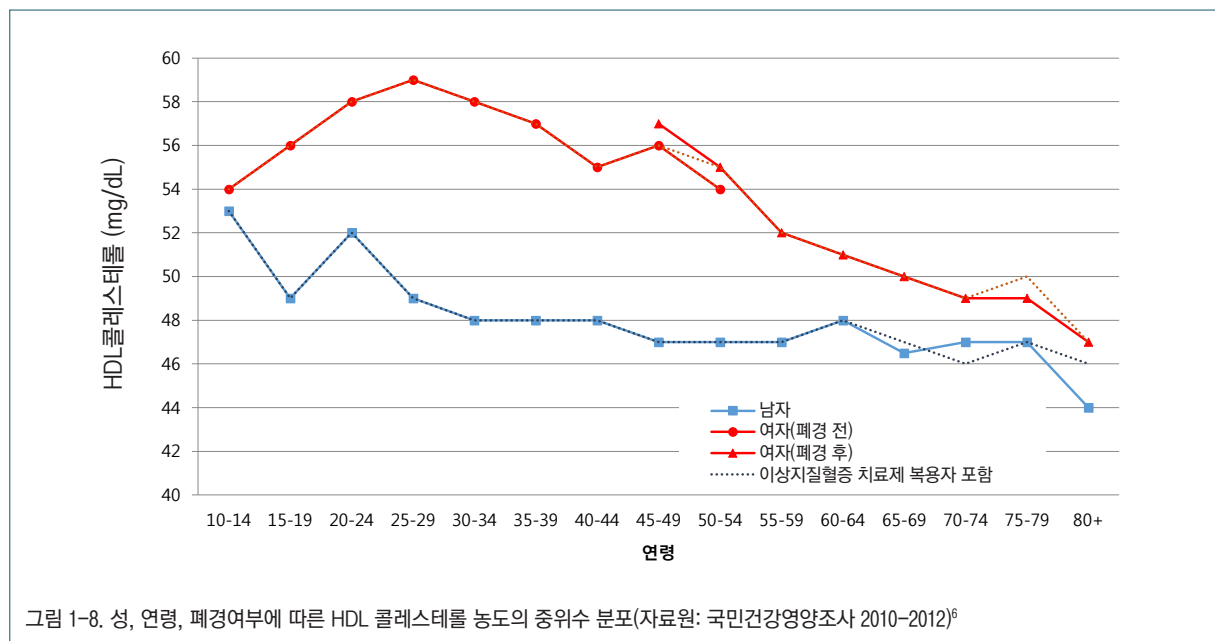


그림 1-8. 성, 연령, 폐경여부에 따른 HDL 콜레스테롤 농도의 중위수 분포(자료원: 국민건강영양조사 2010-2012)⁶

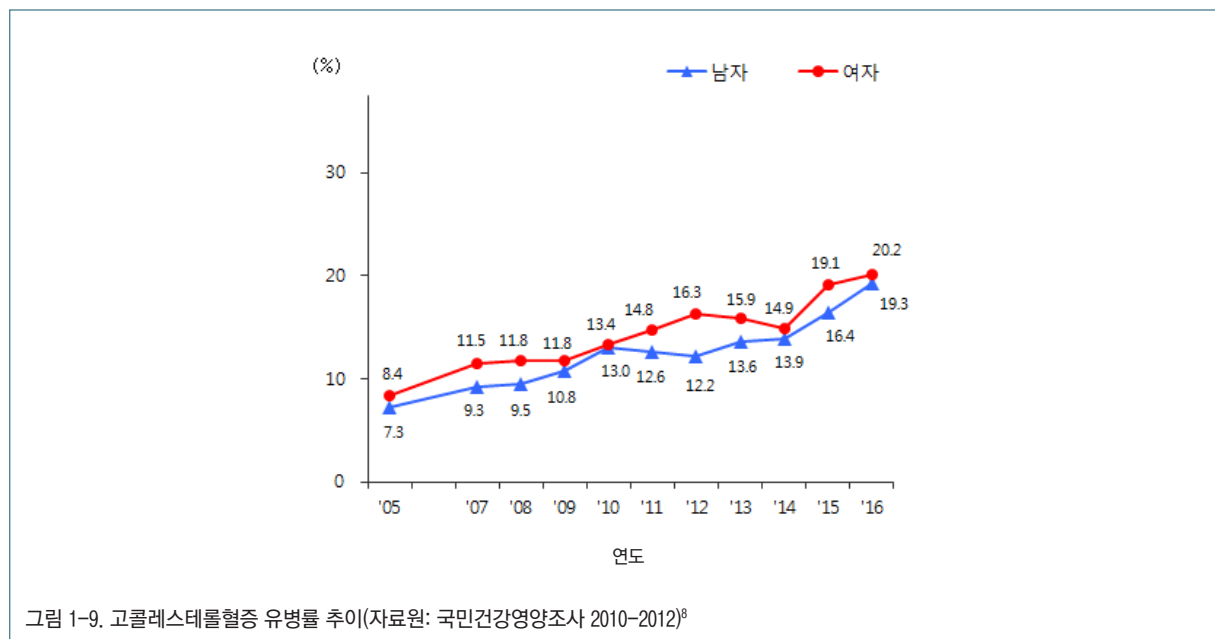


그림 1-9. 고콜레스테롤혈증 유병률 추이(자료원: 국민건강영양조사 2010-2012)⁸

인 경우에 비하여 두 배 이상 이상지질혈증을 동반하고 있었다. 또한 당뇨병이 있는 경우, 각각의 LDL 콜레스테롤 치료 목표 수치로 분석한 결과, 이상지질혈증 유병률 (LDL 콜레스테롤 ≥ 100 mg/dL)은 66%에서 87%로, 고혈압이 있는 경우 이상지질혈증 유병률 (LDL 콜레스테롤 ≥ 130 mg/dL)은 56%에서 71%로, 각각 32%와 27% 증가하였다(그림 1-13).

다행히 고콜레스테롤혈증의 인지율, 치료율, 조절률 등의 관리지표는 개선되고 있었다. 고콜레스테롤혈증 인지율(유병자 중 의사로부터 진단받은 비율)은 2005년 24%에서 2016년 58%로 향상되었으며, 같은 기간 치료율(유병자 중 콜레스테롤강화제 복용한 비율)은 17%에서 49%로, 유병자 조절률(유병자 중 총콜레스테롤 200 mg/dL 미만인 비율)은 11%에서 41%로, 치료자 조절률(치료자 중 총콜레스테롤 200 mg/dL 미만인 비율)은 62%에서 83%로 각각 향상되었다(그림 1-14).⁷ 이러한 관리지표는 전반적으로 남녀 모두에서 향상되고 있으나, 50세 미만의 인지율 및 치료율은 최근까지도 20~30% 정도의 낮은 비율을 보였다(표 1-3).

요약하면, 우리나라 고콜레스테롤혈증은 지속적으로 증가하여 2016년에는 20%로, 이는 30세 이상 성인 5명 중 1명이 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 것을 의미한다. 이상지질혈증 유병률은 이보다 높은 43%로, 30세 이상 성인 5명 중 2명 이상에 해당한다. 최근 과거에 비해 고콜레스테롤혈증의 인지율과 치료율이 증가하고 있는 점은 고무적이나, 여전히 50세 미만의 인지율 및 치료율은

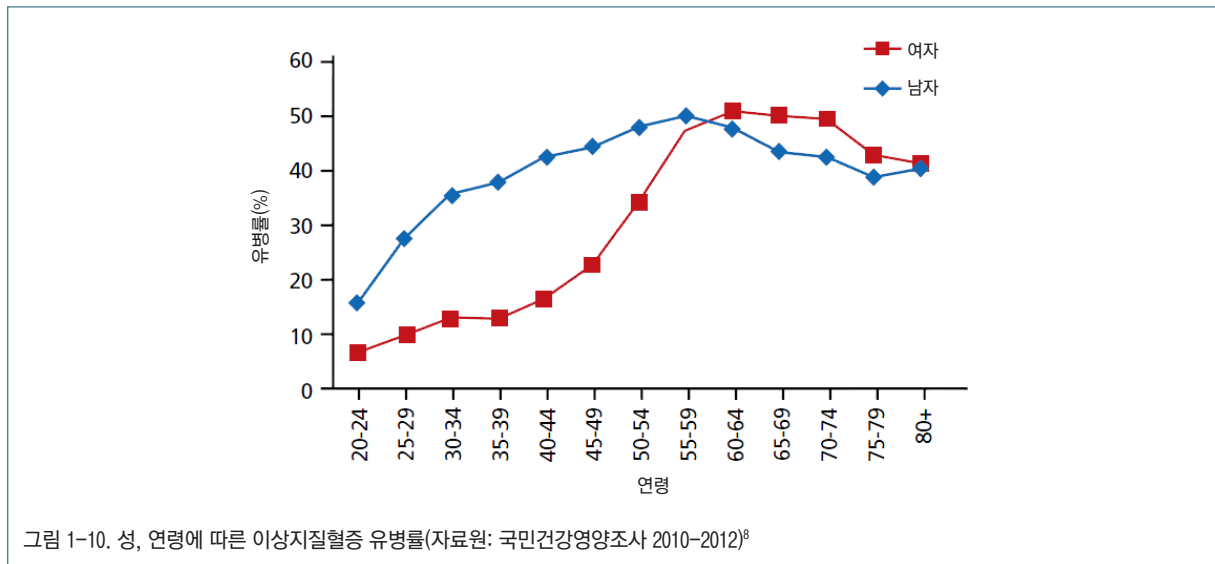


그림 1-10. 성, 연령에 따른 이상지질혈증 유병률(자료원: 국민건강영양조사 2010-2012)⁸

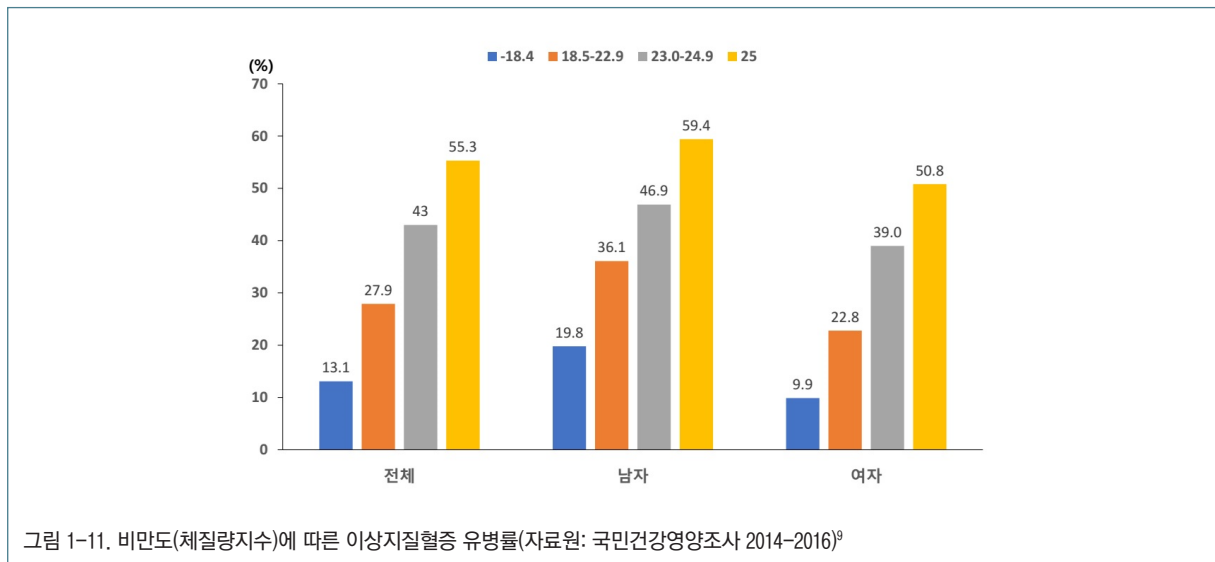


그림 1-11. 비만도(체질량지수)에 따른 이상지질혈증 유병률(자료원: 국민건강영양조사 2014-2016)⁹

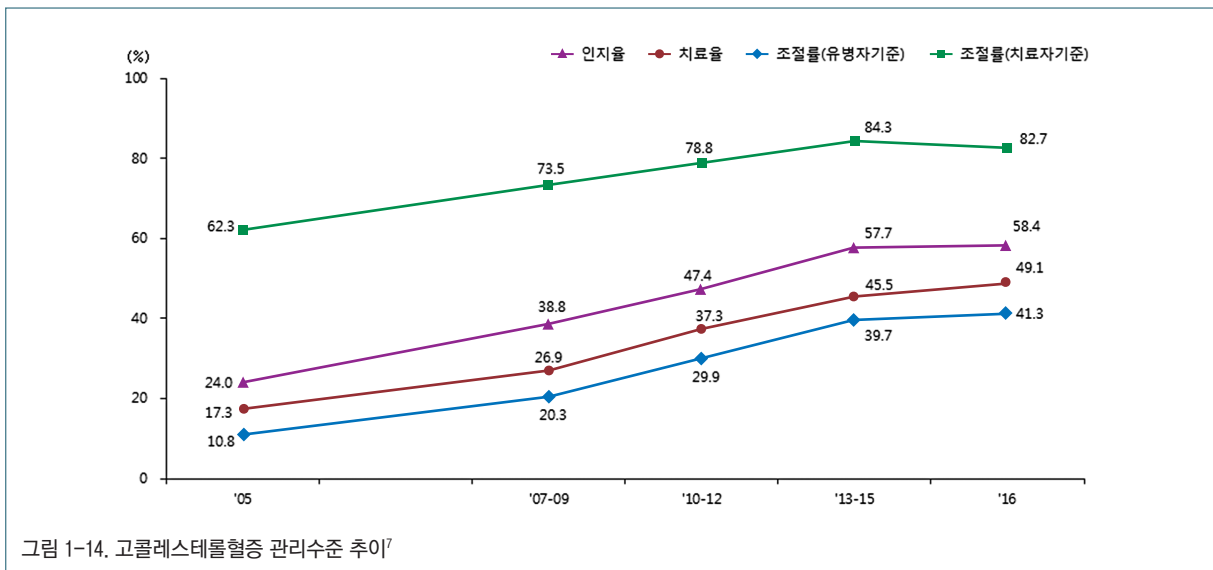
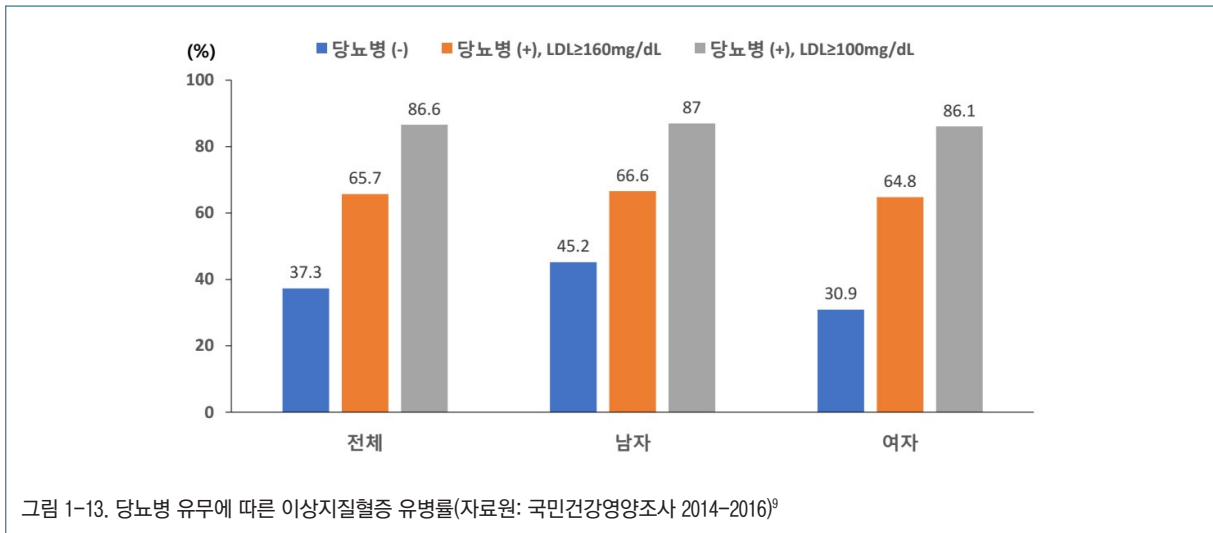
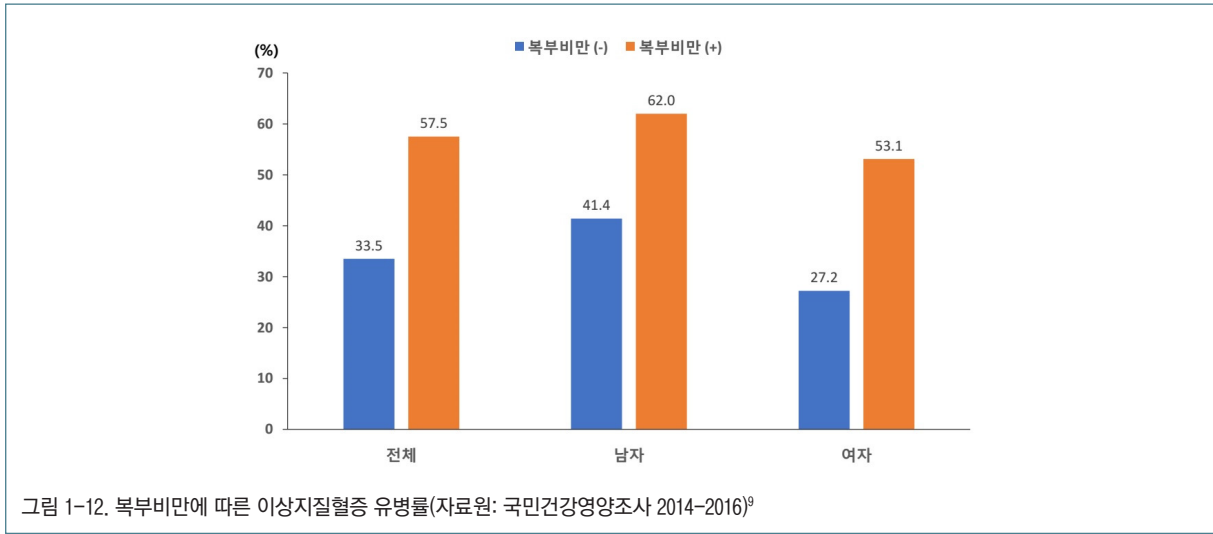


표 1-3. 연령별 고콜레스테롤혈증 관리수준, 만 30세 이상(2016년)⁷⁾

	전체			남자			여자		
	n	분율	표준오차	n	분율	표준오차	n	분율	표준오차
인지율									
30세 이상(표준화)	1,176	58.4	1.9	446	56.0	2.9	730	60.5	2.3
30-49	249	32.0	3.3	142	34.5	4.2	107	27.1	5.6
50-64	513	62.4	3.0	172	66.8	4.4	341	59.1	3.3
65+	414	79.7	1.9	132	76.3	3.9	282	81.3	2.4
치료율									
30세 이상(표준화)	1,176	49.1	1.8	446	48.8	3.0	730	49.4	2.3
30-49	249	22.5	3.0	142	24.7	3.9	107	18.2	4.7
50-64	513	51.3	2.8	172	60.1	4.6	341	44.7	3.3
65+	414	74.3	2.0	132	73.7	3.9	282	74.5	2.7
조절률(유병자기준)									
30세 이상(표준화)	1,176	41.3	1.7	446	42.4	2.8	730	40.5	2.0
30-49	249	18.9	2.8	142	20.2	3.7	107	16.5	4.1
50-64	513	42.7	2.8	172	53.0	4.5	341	34.9	3.0
65+	414	63.3	2.2	132	64.4	4.1	282	62.9	2.8
조절률(치료자기준)									
30세 이상(표준화)	626	82.7	1.7	238	86.1	2.5	388	79.9	2.4
30-49	53	81.1	5.9	34	81.7	7.1	19		
50-64	271	82.2	2.7	109	87.0	3.4	162	77.2	3.9
65+	302	84.0	2.2	95	87.3	3.4	207	82.5	2.8

※고콜레스테롤혈증 인지율(만30세 이상): 고콜레스테롤 유병자 중 의사로부터 고콜레스테롤혈증 진단을 받은 분율

※고콜레스테롤혈증 치료율(만30세 이상): 고콜레스테롤 유병자 중 현재 콜레스테롤 강하제를 한달에 20일 이상 복용한 분율

※고콜레스테롤혈증 조절률(만30세 이상, 유병자기준): 고콜레스테롤 유병자 중 총콜레스테롤 수치가 200mg/dL 미만인 분율

※고콜레스테롤혈증 조절률(만30세 이상, 치료자기준): 고콜레스테롤 치료자 중 총콜레스테롤 수치가 200mg/dL 미만인 분율

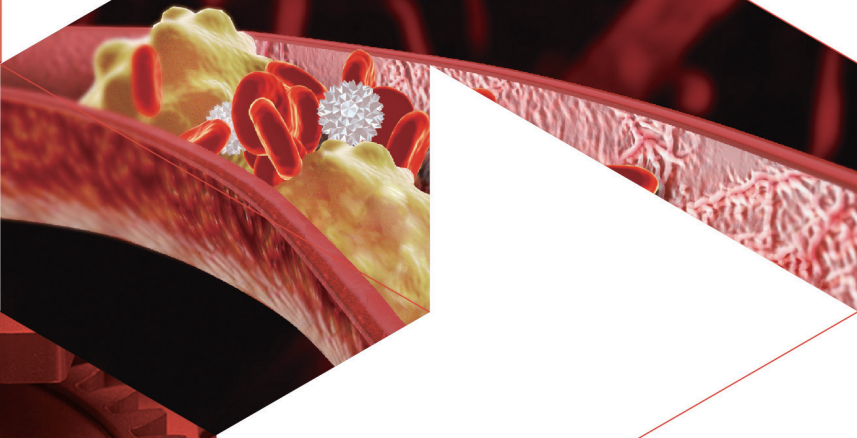
20~30% 정도로 낮아 좀 더 적극적인 중재와 관리가 필요할 것이다. 우리나라는 전 세계적으로 유래가 없을 정도로 빠른 고령화 속도를 보이고 있으며, 2026년이면 65세 이상 노인인구가 20%를 넘는 초고령화사회가 될 것으로 전망된다.¹⁰ 이러한 급격한 고령화는 우리나라 인구 전체의 지질분포와 이에 따른 질병분포에도 영향을 미칠 것으로 예상된다. 또한 노인인구에서는 여성의 비중이 월등히 높은데, 젊은 성인들과 달리 노인에서는 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방 수치가 모두 남자보다 여자가 더 높고, 심혈관계질환 및 사망의 위험을 낮추는 HDL 콜레스테롤 수치의 성별 차이는 줄어들기 때문에 고령자 특히 여성 고령자의 이상지질혈증의 예방과 관리가 더욱 중요해질 것이다.^{11,12}

참고문헌

1. 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
2. Kweon S, Kim Y, Jang MJ, Kim Y, Kim K, Choi S, et al. Data Resource Profile: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Int J Epidemiol* 2014;43:69-77.
3. Kim H, Kim Y, Cho Y, Jun B, Oh K. Trends in the prevalence of major cardiovascular disease risk factors among Korean adults: Results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 1998-2012. *Int J Cardiol* 2014;174:64-72.
4. Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem* 1995;41:1414-1420.

5. 보건복지부 질병관리본부. 2012 국민건강통계, 국민건강영양조사 제5기 3차년도(2012). 청주: 질병관리본부; 2013.
6. Park JH, Lee MH, Shim JS, Choi DP, Song BM, Lee SW, Choi H, Kim HC. Effects of age, sex, and menopausal status on blood cholesterol profile in the Korean population. *Korean Circ J* 2015;45:141-148.
7. 보건복지부 질병관리본부. 2016 국민건강통계 I, 국민건강영양조사 제7기 1차년도(2016). 청주: 질병관리본부; 2017.
8. Kim HC. Epidemiology of dyslipidemia in Korea. *J Korean Med Assoc* 2016;59:352-357.
9. 한국지질동맥경화학회. Dyslipidemia Fact Sheets in Korea, 2018.
10. Statistics Korea. Population projections for Korea: 2010-2060. Daejeon: Statistics Korea; 2011.
11. Kim KI. Dyslipidemia in older adults and management of dyslipidemia in older patients. *J Lipid Atheroscler* 2015;4:1-6.
12. Ha KH, Kwon HS, Kim DJ. Epidemiologic characteristics of dyslipidemia in Korea. *J Lipid Atheroscler* 2015;4:93-99.

제 2 장



이상지질혈증의 진단 및 치료 기준

제 2 장

이상지질혈증의 진단 및 치료 기준

1 진단 방법 및 진단 기준

이상지질혈증은 보통 증상이 없으므로 치료가 필요한 사람을 찾아내기 위해서는 선별 검사가 필수적이다. 선별 검사를 통한 이상지질혈증 진단을 위하여 21세 이상의 모든 성인의 경우와 조기 심혈관질환과 심한 이상지질혈증의 가족력 등의 다른 위험요인이 있을 경우 더 젊은 연령에서도 적어도 매 4-6년마다 공복 후 지질 검사로, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤(중성지방이 400 이하일 경우는 Friedewald 공식으로 계산 또는 직접 측정), 그리고 non-HDL 콜레스테롤을 측정하여 이상지질혈증 평가를 시행하는 것을 권장한다.^{1,2}

만약 공복이 아닌 상태에서 혈청 지질 검사가 시행된 경우, 총콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤 농도 값만 지질 상태 평가에 사용할 수 있다. 공복이 아닌 상태에서 측정된 non-HDL 콜레스테롤 농도 값이 220 mg/dL 이상인 경우 가족성 고콜레스테롤혈증일 수 있으므로 감별진단을 위한 추가 검사가 필요하다.¹ 또한 공복이 아닌 상태에서 측정된 중성지방 농도 값이 500 mg/dL 이상인 경우 공복 후 지질 패널 검사를 권장한다.¹ 이상지질혈증의 치료방침을 결정하기 위해서는 서로 다른 시점에 최소 2회 이상의 지질 검사가 필요하며, 만약 두 번째 지질 검사 결과와 첫 번째 검사 결과 간에 현저한 차이가 있을 경우에는 세 번째 지질 검사를 시행하여 최종 확인한 지질 검사 결과 값에 따라 치료방침을 정해야 한다.³

지질 검사 항목 중에서 중성지방 값과 LDL 콜레스테롤 계산 값의 경우 혈액 채취 전 반드시 12시간 이상 금식하여야 한다. 환자가 12시간 금식이 어려운 경우 최소 9시간 이상의 금식이 필요하며, 이러한 경우 12시간 금식한 경우에 비하여 Friedewald LDL 콜레스테롤 계산 값이 약 2-4% 감소한다.⁴ 정맥 채혈 전 과도한 움직임으로 인한 혈액 농축을 피하기 위하여 최소 5분 이상 앉아 있어야 한다. 혈액 채취 용기는 혈청 검체를 검사에 사용할 경우 항응고제가 없는 튜브를 사용하고, 혈장 검체를 사용할 경우 EDTA 튜브 사용을 권장한다. 혈장 검체를 사용할 경우 혈청 검체에 비하여 약 3% 낮은 결과 값을 보인다.^{3,4}

이상지질혈증 진단을 위한 지질 검사 시 가능한 검사 대상자의 뇌졸중, 외부 손상, 수술, 급성감염, 체중 감소, 임신, 최근 식사의 변화 등을 피하고 최대한 안정한 상태에서 시행하는 것을 권장한다. 상기 요인들로 인하여 지질 검사 결과가 검사 대상자의 평소 지질 상태를 반영하지 못할 수 있다.

LDL 콜레스테롤 농도 값은 일반적으로 공복 후 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 농도 값으로부터 추정할 수 있다. 즉, 검사 대상자의 중성지방 농도가 400 mg/dL 이하인 경우, 중성지방 농도 값을 5로 나누어 VLDL 콜레스테롤 농도 값을 추정할 수 있다. 총콜레스테롤은 LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, VLDL 콜레스테롤의 총합이므로, LDL 콜레스테롤 농도 값은 다음의 Friedewald 공식으로 계산할 수 있다.

$$\text{LDL 콜레스테롤} = \text{총콜레스테롤} - \text{HDL 콜레스테롤} - \frac{\text{중성지방}}{5}$$

(각 검사 항목 농도 값의 단위, mg/dL)

하지만 검사 대상자의 중성지방 농도 값이 400 mg/dL를 넘는 경우에는, 상기 공식에 의한 LDL 콜레스테롤 농도 값의 정확도가 떨어진다. 이러한 경우 LDL 콜레스테롤 직접 측정법(LDL cholesterol direct assay)을 권장한다. 또한 보다 정확한 LDL 콜레스테롤 농도

값 측정이 필요한 경우 미국 CDC에서 개발한 LDL 콜레스테롤 참고 검사법(LDL cholesterol beta-quantification reference measurement procedure)을 사용할 수 있다.⁴ 이와 더불어 검사 대상자의 고중성지방혈증 원인에 대한 추가 조사가 필요하다.

검사 대상자가 12시간 공복 상태가 아닌 상태에서 채혈한 경우 LDL 콜레스테롤 직접 측정법을 이용하여 지질 검사 평가를 시행할 수 있다. 하지만 최근 연구에서 Friedewald 공식을 이용하여 계산한 LDL 콜레스테롤 농도 값이 직접 측정된 값에 비하여 통계적으로 유의하게 낮음을 보고하고 있어, 이상지질혈증 진단과 치료 시 이에 대한 고려가 필요하다.⁵ 특히 동일 검사 대상자에 대한 반복 검사나 추적 관찰의 경우에는 각각의 LDL 콜레스테롤 농도 값의 산출 방식에 대한 확인이 필요하다.

최근 한국인 38,243명(중성지방 농도 400 mg/dL 이하)을 대상으로 시행한 한 연구에서 Friedewald 공식을 이용한 LDL 콜레스테롤 계산 값이 직접 측정 값에 비하여 통계적으로 유의하게 낮은 것(9.1%±6.4%)으로 보고하였다.⁵ 이러한 차이로 인하여 이상지질혈증 진단에서 Friedewald 공식을 이용한 LDL 콜레스테롤 계산 값을 사용할 경우 직접 측정법에 의한 값을 사용한 경우에 비하여 심혈관질환 발생 위험도를 상대적으로 낮게 평가할 수 있으므로 이상지질혈증 진단 및 치료 시 중성지방 농도값이 400 mg/dL 이하일 경우에도 직접측정법으로 LDL 콜레스테롤을 측정하는 것이 의미가 있겠다. 또한 최근 임상검사실에서 사용 가능한 LDL 콜레스테롤 직접 측정법의 경우 제조사별로 검사 결과 정확도에 차이가 있음이 보고되어 이상지질혈증 진단 시 이에 대한 고려가 필요하다.⁶

이상지질혈증 진단 기준 설정 시 근거자료로 이상지질혈증과 심혈관질환 위험도에 관한 역학연구 자료와 환자가 속한 인구집단의 지질농도 분포상에서 특정한 백분위수(percentile) 자료 등을 사용할 수 있다. 또한 이상지질혈증 치료지침에서도 이상지질혈증 농도 값 특히 LDL 콜레스테롤 농도 값을 치료방침 판단 기준에 사용하고 있어 이에 대한 고려가 필요하다. 위와 같은 사항을 고려하고, 국민건강영양조사의 결과에서 나타난 지질 농도의 분포를 감안하여 표 2-1과 같이 이상지질혈증 진단 기준을 설정하였다.

이상지질혈증 진료지침에 따른 진단 및 치료 방법 판정을 위해서는 정확하고 신뢰할 수 있는 지질 검사 결과 값의 확보가 필수적이며, 이는 각 임상검사실의 지질 검사 수행 능력에 따라 결정된다. 현재 국제적으로 이상지질혈증 진단 및 치료방침 결정을 위하여 최소한으로 요구되는 임상검사실의 지질 검사 수행 능력 평가를 위하여 미국 NCEP (National Cholesterol Education Program)에서 권장하는 지질 검사수행능 판정 기준이 가장 널리 사용되고 있다(표 2-2).³ 향후 국내 임상검사실의 지질 검사수행능 평가 연구 등을 통하여 국내 실정에 맞는 지질 검사수행능에 대한 적절한 평가 기준의 마련이 필요할 것으로 판단된다.

표 2-1. 한국인의 이상지질혈증 진단 기준

LDL 콜레스테롤 ¹⁾ (mg/dL)	
매우 높음	≥ 190
높음	160-189
경계	130-159
정상	100-129
적정	< 100
총콜레스테롤 (mg/dL)	
높음	≥ 240
경계	200-239
적정	< 200
HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	
낮음	< 40
높음	≥ 60
중성지방 (mg/dL)	
매우 높음	≥ 500
높음	200-499
경계	150-199
적정	< 150

¹⁾ 이상지질혈증 진단의 LDL 콜레스테롤 '높음' 기준의 경우 치료지침의 저위험군(주요 심혈관계 위험요인 1개 이하) 환자에서 약물치료 시작 권장기준으로 사용할 수 있음. 중등도 위험군의 경우 LDL 콜레스테롤 '경계' 기준을 약물치료 시작 권장기준으로 사용할 수 있음. 고위험군 환자의 경우 LDL 콜레스테롤 '정상' 기준을 약물치료 시작 권장기준으로 사용할 수 있음. 초고위험군의 경우 LDL 콜레스테롤 값에 관계없이 약물치료 시작을 권장함.

표 2-2. 미국 National Cholesterol Education Program(NCEP)에서 권장하는 이상지질혈증진단 및 치료방침 결정을 위하여 최소한으로 요구되는 임상 검사실 지질 검사 수행 능력 판정 기준³

Analyte	Inaccuracy	Imprecision	Total Error
총콜레스테롤	≤ ± 3% RV ¹⁾	CV ²⁾ ≤ 3%	≤ 8.9%
HDL 콜레스테롤	≤ ± 5% RV	SD ³⁾ ≤ 1,7 at (<42 mg/dL) CV ≤ 4,0% at (42 mg/dL)	≤ 13%
LDL 콜레스테롤	≤ ± 4% RV	≤ 4%	≤ 12%
중성지방	≤ ± 5% RV	≤ 5%	≤ 15%

¹⁾RV = reference value assigned by certified reference laboratories(미국 CDC 또는 질병관리본부 표준검사실).

²⁾CV = coefficient of variation.

³⁾SD = standard deviation.

참고문헌

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl 2):S1-S45.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
3. 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
4. Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem* 1995;41:1414-1420.
5. Jun KR, Park HI, Chun S, Park H, Min WK. Effects of total cholesterol and triglyceride on the percentage difference between the low-density lipoprotein cholesterol concentration measured directly and calculated using the Friedewald formula. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:371-375.
6. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010;56:977-986.

2 치료 기준

권고안

	내용	권고등급	근거수준
1	기존에 심혈관질환이 있는 환자(관상동맥질환, 말초동맥질환, 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작)는 초고위험군 환자로 따로 분류하여, 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 미만 혹은 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다.	I	A
2	급성심근경색증이 발생한 경우, 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다.	I	A
3	경동맥질환(유익한 경동맥 협착)이나 복부동맥류, 당뇨병이 있는 환자는 고위험군으로, 일차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 이상인 경우 치료를 시작한다.	I	A
4	LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 2개 이상인 경우 중등도 위험군으로 분류되며, 수주 혹은 수개월간 생활습관 교정을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도 130 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다.	II	B
5	LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 1개 이하인 경우 저위험군으로 분류되며, 수주 혹은 수개월간 생활습관 교정을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다.	II	B
6	LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우, 고지혈증을 일으키는 다른 원인 [담도폐쇄(biliary obstruction), 신증후군(nephrotic syndrome), 갑상선기능저하증(hypothyroidism), 임신, glucocorticoid, cyclosporin 등의 투약력]이 있는지에 대해서 확인하고 교정해야 한다.	I	B
7	이차적인 원인이 없는 상태에서 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우, 위험 정도와 상관없이 스타틴 투약을 시작해야 한다.	I	A
8	혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상으로 상승되는 경우, 중성지방을 증가시킬 수 있는 이차적인 원인[체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성콩팥병, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로겐, tamoxifen, glucocorticoid 등의 투약력] 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적인 문제가 있는지 확인해야 한다.	I	A
9	중성지방농도가 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 췌장염을 예방하기 위해 fibrate, omega 3 fatty acid 등의 약물치료를 시작할 수 있다.	II	A
10	중성지방 농도가 200-499 mg/dL이면서 LDL 콜레스테롤이 동반되어 상승되어 있는 경우, 일차적으로 LDL 콜레스테롤 농도를 목표치까지 낮추기 위해 스타틴을 투약하는 것을 권고한다.	I	A
11	초고위험군 및 고위험군 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 fibrate, omega 3 fatty acid 등의 중성지방 농도를 낮추는 약을 추가 투약할 수 있다.	II	B

1) 서론

미국에서는 2004년 Adult Treatment Panel III (ATP III) 치료지침이 개정된 후에 최근 2013년 ACC/AHA 치료지침이 새롭게 발표되었다.¹ 새롭게 발표된 ACC/AHA 치료지침은 '4 statin benefit group'으로 기준을 단순화하여 스타틴 투약 여부를 쉽게 정할 수 있게 했다는 장점이 있으나 여러 가지 문제로 인하여 실질적으로 적용하는 데에는 어려움이 있을 것으로 보고된 바 있다.^{2,3} 한국인에게 있어서도 아래와 같은 문제들로 인하여 ACC/AHA 치료지침을 그대로 국내에 적용하는 것은 적합하지 않을 것으로 생각된다.

2013 ACC/AHA 치료지침에서는 LDL 콜레스테롤의 목표 기준을 정하지 않고 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 농도를 약 50% 이상 강하시킬 것으로 예상되는 고강도 스타틴 혹은 30-50%가량 강하시킬 것으로 예상되는 중간강도 스타틴을 투약할 것을 추천했

으나, 이와 같은 투약 강도에 따른 지질 강하 정도는 환자에 따라 차이가 크기 때문에 기존의 치료목표를 없애고 일괄적으로 중등도 이상 용량의 스타틴을 투약하는 것은 근거가 부족할 것으로 생각된다. 또한, 치료지침이 아시아인을 대상으로 한 연구를 포함시키지 않았다는 점을 고려했을 때 우리나라를 비롯한 아시아에서 이와 같은 고강도 투약의 이점 및 부작용에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

또한 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 기존의 심혈관질환 및 당뇨병이 없는 40세에서 75세까지의 환자에서 일차 예방을 위한 스타틴 제제의 투약을 10년 atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) 위험도 7.5% 이상으로 정하였는데 실제로 이와 같은 일차 예방의 기준이 유럽이나 아시아 인구에서는 심혈관질환 위험을 과대 추정한다고 보고된 바 있다.³⁴ 실제로 ACC/AHA에서는 위험도를 계산하는 데에 있어 African-American에 대한 위험도는 포함시켰지만 미국 내의 아시아인에 대한 위험도는 계산에 포함되어 있지 않기 때문에 아시아인에 적용하기 어려운 한계가 있다.

위와 같은 이유 및 최근 새롭게 발표된 연구 결과들을 고려해 국내에 맞는 치료 기준을 다시 정해야 할 필요성이 대두되었다. 치료 방침을 정하는 데 있어서 현재까지는 한국인의 대규모 코호트를 통한 심혈관계 위험도 평가와 같은 자료가 부족하기 때문에 기존의 국내 및 외국 지침들을 참고하여 기준을 설정하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

2) 새로운 한국인에서의 치료 기준

새로운 국내 치료지침에서는 기존에 국내의 치료지침에서 제시했던 대로 심혈관계 위험요인들의 유무를 판단하여 위험 수준에 따라 목표 LDL 콜레스테롤 농도를 차등 설정하는 틀을 유지하되, 구체적인 위험요인들이나 치료 기준에 관해서는 국내 및 국외의

표 2-3. 위험도 및 LDL 콜레스테롤 농도에 따른 치료의 기준

위험도	LDL 콜레스테롤 농도 (mg/dL)					
	<70	70-99	100-129	130-159	160-189	≥ 190
초고위험군¹⁾						
관상동맥질환						
죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작						
말초동맥질환						
고위험군						
경동맥질환 ²⁾						
복부동맥류						
당뇨병 ³⁾						
중등도 위험군⁴⁾						
주요위험인자 2개 이상						
저위험군⁴⁾						
주요위험인자 1개 이하						

¹⁾ 급성심근경색증은 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다. 급성심근경색증 이외의 초고위험군의 경우에 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만에서도 스타틴 투약을 고려할 수 있다.

²⁾ 유의한 경동맥 협착이 확인된 경우.

³⁾ 표적장기손상 측은 심혈관질환의 주요 위험인자를 가지고 있는 경우 환자에 따라서 위험도를 상향조정할 수 있다.

⁴⁾ 중등도 위험군과 저위험군의 경우는 수주 혹은 수개월간 생활습관 교정을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도가 높을 때 스타틴 투약을 고려한다.

연구 결과와 2013년 ACC/AHA, 2016년 European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) 및 각국의 치료지침을 참고하여 수정 및 보완하는 것으로 정하였다(표 2-3, 2-4).⁵

(1) 초고위험군

기존에 심혈관질환이 있는 환자(관상동맥질환, 말초동맥질환, 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작)를 초고위험군 환자로 따로 분류하여, 이 경우 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만 혹은 기저치보다 50% 이상 감소를 목표로 하는 것을 권고한다(I, A).

이전 국외의 연구에서 LDL 콜레스테롤 농도가 130 mg/dL 미만인 안정성 협심증 환자만 여 명을 대상으로 저용량 혹은 고용량 스타틴을 투약한 무작위 배정연구에서 고용량 투약 뒤 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL에 가깝게 낮춘 경우 심혈관질환 위험도를 약 22% 가량 낮춘다고 보고한 바 있으며⁶ 스타틴을 투여한 환자를 메타 분석한 결과에서도 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만 혹은 기저치에 비해 50% 이상 감소시켰을 때 가장 심혈관질환의 예방효과가 큰 것으로 확인된 바 있다.⁷

하지만, 최근 10일 이내 급성관동맥증후군이 발생했던 17,706명 환자를 대상으로 진행되었던 Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)에서는 중등강도 스타틴과 에제티미브 병용요법이 중등강도 스타틴 단독요법에 비해 주요 심혈관 사건의 상대위험도를 6.4% 가량 낮추었다.⁸ 연구기간 동안 LDL 콜레스테롤 수치는 스타틴 단독요법군이 69.9 mg/dL, 병용요법군이 53.2 mg/dL로, LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮추었다 할지라도 추가적인 LDL 콜레스테롤의 감소가 주요 심혈관 사건의 위험도를 낮춘다는 것을 보고하였다. 이 연구 결과를 토대로 최근 2018 AACE/ACE에서는 죽상동맥경화성 심혈관질환을 가지는 환자로서, 1) LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 미만으로 도달하였다 하더라도 죽상동맥경화성 심혈관질환이 진행하는 경우, 2) 당뇨병 환자, 3) 만성콩팥병 3기와 4기 환자, 4) 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자, 5) 조기 죽상동맥경화성 심혈관질환의 병력(남자 55세 미만, 여자 65세 미만)이 있는 환자들을 극초고위험군(extreme risk)으로 분류하여 LDL 콜레스테롤의 목표수치를 55 mg/dL 미만으로 낮출 것을 권고하고 있다.⁹

또한, 스타틴을 투여 중 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 이상인 죽상동맥경화성 심혈관질환이 있는 27,564명의 환자를 대상으로 진행한 Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) 연구에서는 대상자의 80% 이상이 과거 심근경색증의 기왕력이 있었던 환자들이었고, proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) 억제제인 evolocumab의 효과를 평가하였다.¹⁰ evolocumab 투여군의 LDL 콜레스테롤의 중앙값은 30 mg/dL이었고, evolocumab 투여군이 위

표 2-4. 위험도 분류에 따른 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤의 목표치

위험도	LDL 콜레스테롤(mg/dL)	Non-HDL 콜레스테롤 (mg/dL)
초고위험군		
관상동맥질환 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작 말초동맥질환	< 70	< 100
고위험군		
경동맥질환 ¹⁾ 복부동맥류 당뇨병 ²⁾	< 100	< 130
중등도 위험군		
주요위험인자 ³⁾ 2개 이상	< 130	< 160
저위험군		
주요위험인자 ³⁾ 1개 이하	< 160	< 190

¹⁾ 유의한 경동맥 협착이 확인된 경우.

²⁾ 표적장기손상 혹은 심혈관질환의 주요 위험인자를 가지고 있는 경우 환자에 따라서 목표치를 하향조정할 수 있다.

³⁾ 연령(남 ≥ 45세, 여 ≥ 55세), 관상동맥질환 조기발병 가족력, 고혈압, 흡연, 저HDL 콜레스테롤.

약대조군에 비해 주요 심혈관 사건의 위험도를 15% 의미 있게 감소시켜주었다.¹⁰ 최근 또 다른 PCSK9 억제제인 Alirocumab에 대한 연구인 ODYSSEY OUTCOMES 연구에서도 급성관동맥증후군이 발생한지 1개월에서 12개월 사이 고강도 스타틴 치료를 받는 18,900여 명 환자들에서 alirocumab투여군은 위약대조군에 비해 주요 심혈관 사건의 위험도를 15%가량 감소시켰고, alirocumab군에서의 LDL 콜레스테롤수치는 연구시작 4개월째 37.6 mg/dL, 48개월째 53.3 mg/dL로 측정되었다.¹¹ 위의 세 가지 연구는, 특히 초고 위험군에서 LDL 콜레스테롤의 목표 수치를 기존의 수치보다 낮추는 것이 부가적으로 주요 심혈관 사건의 개선에 도움이 된다는 것을 입증한 바, 임상적으로 명백한 죽상동맥경화성 심혈관질환(특히 급성관동맥증후군)이 있는 환자에서 LDL 콜레스테롤의 목표 수치를 현재의 지침보다 하향 조정하는 것이 필요할 수 있음을 시사한다. 하지만 비용효과관련 연구와 향후 국내 연구가 필요할 것으로 생각된다.

또한 6개월 내에 허혈성 뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작이 발생했던 4,700여 명의 환자를 대상으로 진행된 국외의 무작위 배정 연구에서 스타틴 투여 군에서의 LDL 콜레스테롤 농도가 73 mg/dL, 위약군에서는 129 mg/dL로 확인되었으며 스타틴을 투여한 경우 위약에 비해 뇌졸중의 위험 및 심혈관질환의 위험도가 각각 16%, 20%로 유의하게 감소됨을 보고한 바 있어 허혈성 뇌졸중 환자에서도 스타틴의 투약을 통해 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL에 가깝게 낮추는 것이 도움이 될 것으로 생각되었다.¹² 그러나 국내의 Korea Medical Insurance Corporation (KMIC) 연구 및 일본의 NIPPON DATA80 코호트에서¹³ 고콜레스테롤혈증보다 고혈압이 뇌혈관질환과의 관련성이 컸던 점 및 고용량 스타틴 투약 뒤 허혈성 뇌졸중은 감소하나 출혈성 뇌졸중은 증가했던 이전 보고를 고려했을 때¹² 허혈성 뇌졸중을 예방하기 위한 스타틴 용량 및 LDL 콜레스테롤 목표에 대해서는 향후 국내 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이전 지침에서는 경동맥질환에 의한 일과성 뇌허혈발작이 경동맥 협착과 같이 고위험군 범주에 포함되어 있었으나 이후 발표된 연구들에서 일과성 뇌허혈발작 환자의 상당수에서 향후 뇌졸중 및 심혈관질환 발생이 증가하기에 일과성 뇌허혈발작 환자를 뇌졸중 환자와 같은 위험도를 가진 것으로 평가해야 한다고 보고된 바 있었다.^{14,15} 이전 일과성 뇌허혈발작 및 뇌졸중 환자를 대상으로 퇴원 후 6개월 뒤 뇌졸중의 재발 여부를 확인한 연구에서 일과성 뇌허혈발작 환자에서의 뇌졸중 발생률은 5%, 뇌졸중 환자에서의 재발률은 6%로 두 군 간에 차이가 없음이 보고된 바 있었다.¹⁴ 또한 일과성 뇌허혈발작이 발생했던 약 2,400여 명의 환자를 대상으로 코호트 연구를 했던 Dutch TIA Trial에서 10년간 환자들을 추적 관찰한 결과 약 54%의 환자가 적어도 1개 이상의 심혈관질환(뇌졸중, 심근경색 및 심혈관질환으로 인한 사망)이 발생했다고 보고된 바 있었다.¹⁵ 따라서 현재까지 일과성 뇌허혈발작 환자에서 LDL 콜레스테롤의 목표를 어떻게 정하고 스타틴을 투약할지에 대해서는 정해진 바가 없으나 이전 뇌졸중과 일과성 뇌허혈발작이 발생한 환자를 대상으로 했던 연구들에서 고용량 스타틴 투약이 심혈관질환 위험도를 낮추었던 점¹² 및 이와 같은 환자군에서 향후 심혈관질환 발생위험이 높음을 고려하여 이번 지침에서는 일과성 뇌허혈발작을 뇌졸중과 같은 초고위험군으로 분류하였다.

또한 이전 말초동맥질환 및 관상동맥질환, 당뇨병이 있는 2만 명의 환자를 대상으로 한 무작위 배정 연구에서(Heart Protection Study) 스타틴을 투여하는 경우 위약군에 비해 심혈관질환이 유의하게 감소하는 것이 확인되었으며 추가분석에서 기저 LDL 콜레스테롤 농도가 116 mg/dL 미만이며 스타틴 투약 뒤 LDL 콜레스테롤 농도가 70 mg/dL로 감소했던 군에서도 스타틴 투여 뒤 심혈관질환의 위험이 유의하게 감소하는 것이 확인되었기에 말초동맥질환 군 또한 초고위험군으로 분류하였다.¹⁶

급성심근경색증이 발생한 경우에는 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투여하는 것을 권고하는데(I, A), 이전 국외에서 진행된 약 4,500여 명의 급성심근경색증 환자를 대상으로 한 무작위 배정 연구에서 심근경색증이 발생한 후 바로 스타틴을 투여한 군에서 그렇지 않은 군에 비해 심혈관질환이 적게 발생하는 것으로 보고된 바 있으며,¹⁷ 국내에서도 등록 환자를 후향적으로 분석한 연구였으나 급성심근경색증 발생 시 LDL 콜레스테롤 농도가 70 mg/dL 미만이었던 환자 약 천여 명을 대상으로 바로 스타틴을 투여한 군과 그렇지 않은 군을 추적 관찰한 결과, 스타틴을 바로 투여한 군에서 1년 뒤 심혈관질환이 적게 발생하는 것으로 보고된 바 있다.¹⁸ 따라서 국내 및 국외의 연구 결과를 고려했을 때,¹⁷⁻¹⁹ 급성심근경색증이 발생한 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 관계없이 즉각적으로 스타틴을 투여하는 것을 추천한다(I, A).

따라서 기존의 연구 결과를 종합했을 때, 기존에 심혈관질환(관상동맥질환, 말초동맥질환, 죽상경화성 허혈뇌졸중)이 있는 초고 위험군 환자의 경우 이차 예방을 위해 일차적으로 스타틴을 투여하는 것을 권고하며(I, A), LDL 콜레스테롤의 목표에 도달되지 않을 경우 에제티미브나 PCSK 9억제제의 병용요법을 권고한다(IIa, B). LDL 콜레스테롤의 목표 수치는 70 mg/dL 미만, 혹은 기저치에 비해 50% 이상 감소로 정하는 것을 권고한다(I, B).

(2) 고위험군

이전 지침에서 고위험군으로 분류되었던 심혈관질환 과거력이 있는 환자군이 개정판에서 초고위험군으로 따로 분류되며, 이전 치료지침에서 고위험군에 해당되었던 관상동맥질환에 상당하는 위험인자인 경동맥질환이나 복부동맥류, 당뇨병이 있는 환자는 고위험군에 남아, 일차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 이상인 경우 치료가 권장된다(I, A).^{16,20}

경동맥질환이 있는 경우 심혈관계 위험이 증가하는지에 대해 이전 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)에서 경동맥 협착 증세로 인해 경동맥 내막절제술(carotid endarterectomy)을 받았던 1,415명의 환자를 추적 관찰한 결과 8년간 동측의 뇌졸중이 발생 위험이 17.1%가량으로 높게 확인된 바 있으며²¹ 이와 비슷하게 ECST 연구에서도 증상이 있는 경동맥 협착 환자는 경동맥 협착 정도와 상관없이 심혈관질환으로 인한 사망률이 높아 6년 사망률이 27%로 확인되었고²² 이를 토대로 계산된 10년간 심혈관계 사망률이 30%로 추정된 바 있다.²³ 또한 경동맥 잡음(carotid bruit)이 청진되는 환자를 추적 관찰한 연구에서 경동맥 협착 정도에 따른 심혈관질환 발생률을 알아본 결과, 협착이 50% 미만인 군, 50-75% 사이인 군, 75% 이상인 군에서 각각 2.7%/yr, 6.6%/yr, 8.3%/yr로 확인되어 50% 이상 협착이 있는 군에서 심혈관질환의 위험도가 크게 증가함을 확인할 수 있었다.²⁴ 이 외에도 증세가 없는 경동맥 협착 환자를 대상으로 한 연구들에서도 50% 이상 협착이 진행된 경우 심혈관질환이 증가하는 것으로 보고되어^{25,26} ATP III 치료지침에서는 증세가 없더라도 50% 이상 협착이 진행된 경우 심혈관계 고위험군으로 분류하였다.²³ 또한 심혈관질환이 없으면서 경동맥 협착이 있는 환자에서 lovastatin과 placebo를 투약했던 이전 연구에서 스타틴 투약군에서 LDL 콜레스테롤 농도가 156.6 mg/dL에서 113.1 mg/dL로 감소했으며 주요 심혈관계 사건 및 사망률이 감소되었던 연구 결과를 고려하여²⁷ 개정된 국내 치료지침에서도 이전 방침과 같이 경동맥 협착이 있는 환자는 고위험군으로 분류하는 기준을 유지하기로 하였으나, 50% 이상이라는 구체적인 협착 정도는 제외하였다.

복부대동맥류가 있는 환자가 심혈관계 위험이 증가하는지에 대한 이전 결과를 보면, 복부대동맥류 수술을 받았던 343명의 환자를 약 11년간 추적 관찰한 연구에서 수술 전 심혈관질환이 없던 환자에서도 매년 약 1.9%가량의 높은 심혈관계 사망률이 확인된 바 있다.²⁸ 이에 따라 ATP III 치료지침에서는 복부대동맥류 환자를 고위험군으로 분류하였고²³ 국내 치료지침도 이에 맞추어 복부대동맥류가 있는 군은 심혈관계 고위험군으로 분류되어 있었다. 이후에 진행된 연구들에서도 스타틴의 투약이 복부대동맥류 환자에서 대동맥류의 크기와 수술 후 단기 및 장기 사망률을 개선시키는 데에 유의한 효과가 있음이 알려진 바 있기에²⁹⁻³¹ 이번 개정된 지침에서도 이전과 같이 복부대동맥류가 있는 경우 심혈관계 위험도의 고위험군으로 분류하고 이에 맞게 스타틴 치료를 하는 것을 유지하기로 하였다.

제1형 및 제2형 당뇨병이 있는 환자에서 심혈관질환의 위험이 증가하는 것은 이전 연구들에서 이미 잘 알려진 바 있다. 제2형 당뇨병 환자 2,500여 명을 7년간 추적 관찰한 핀란드의 코호트 연구에서 당뇨병이 있으며 기존에 심혈관질환이 없던 환자의 심근경색 발생률은 20.2%로 당뇨병이 없으며 심혈관질환이 있는 환자의 18.8%와 유사하게 확인되었으며,³² 이후에 진행된 Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) 연구에서도³³ 제2형 당뇨병이 있으면 심혈관질환의 과거력이 없더라도 심혈관질환의 과거력이 있던 환자와 비슷한 심혈관질환이 발생하는 것으로 확인되어 고위험군으로 분류되었다. 또한 제2형 당뇨병 환자에서는 심근

표 2-5. LDL 콜레스테롤을 제외한 심혈관질환의 주요 위험인자¹⁾

연령

남자 ≥ 45세, 여자 ≥ 55세

관상동맥질환 조기 발병의 가족력

부모, 형제자매 중 남자 55세 미만, 여자 65세 미만에서 관상동맥질환이 발병한 경우

고혈압

수축기혈압 140 mmHg 이상 또는 이완기혈압 90 mmHg 이상 또는 항고혈압제 복용

흡연

저HDL 콜레스테롤(< 40 mg/dL)

¹⁾고HDL 콜레스테롤(≥ 60 mg/dL)은 보호인자로 간주하여 총 위험인자 수에서 하나를 감하게 된다.

경색 발생 시 당뇨병이 없는 환자군에 비해 사망률이 높은 것으로 알려져 있으며,³⁴ 심혈관질환에 따른 예후가 나쁜 것으로 알려져 있어³⁵ 심혈관질환이 발생하기 전에 미리 예방하는 것이 중요하다고 보고된 바 있다. 당뇨병이 있는 환자에서 스타틴 투약에 따른 효과에 대해 이전의 14개의 무작위 배정 연구들을 메타분석한 결과 당뇨병이 있는 환자에서 스타틴 투약 후 LDL 콜레스테롤 농도가 40 mg/dL 감소할 때마다 모든 원인에 의한 사망률이 9% 감소했으며 주요 심혈관계 위험이 21% 감소했고 이와 같은 효과는 동반된 심혈관질환의 유무와 상관없이 효과적임이 보고된 바 있었다.³⁶ 또한 투약 전 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 미만이었으며 투약 후 80 mg/dL 미만으로 감소한 군에서도 이와 같은 효과가 유지됨이 확인되어 당뇨병이 있는 환자에서 적극적으로 스타틴을 투약하는 것이 필요함을 보여주었다.³⁶

또한 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)에서 이전에 심혈관질환의 과거력이 없으면서 1가지 이상의 위험인자(당뇨병성 망막병증, 알부민뇨, 흡연, 고혈압)가 동반된 2,800여 명의 환자에게 스타틴 투약에 관한 무작위 배정연구를 진행한 결과에서 스타틴 투약군에서 위약군에 비해 심혈관질환의 위험도가 37% 감소하는 것이 확인되었으며, 투약군에서의 평균 LDL 콜레스테롤 농도가 약 80 mg/dL, 위약군에서의 평균 농도는 120 mg/dL였던 점을 고려했을 때 당뇨병이 있으면서 다른 위험인자가 동반된 경우 LDL 콜레스테롤 목표를 하향 조정하는 것이 필요할 수 있음을 시사하였다.³⁷ 따라서 당뇨병 환자에서의 위험도는 표적장기손상 혹은 심혈관질환의 주요 위험인자를 가지고 있는 경우 환자에 따라 상향조정할 수 있음을 언급하였다.

이전 당뇨병 환자들을 대상으로 했던 연구들에서는 대부분 스타틴의 투약 여부 및 용량에 따른 심혈관질환의 발생을 평가했기에 이상적인 LDL 콜레스테롤 농도의 감소폭을 정확히 정하기는 어렵다.³⁸ 그러나 대부분의 위약-실험군 연구들에서 스타틴 투약 뒤 LDL 콜레스테롤 농도가 30-40%가량 감소했던 것을 고려했을 때,³⁶ 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도가 매우 높아 고용량의 스타틴 투약에도 100 mg/dL 미만으로 감소되지 않는 환자의 경우라도 30-40% 이상의 감소폭을 보였다면 투약에 따른 효과가 있는 것으로 여겨진다.³⁹ 제1형 당뇨병 환자에서도 심혈관질환의 위험이 증가한다는 것은 이전 연구들에서 잘 알려져 있으나⁴⁰ 비교적 젊은 나이에 발병하는 특성이 있어 같은 나이의 당뇨병이 없는 환자에 비해 심혈관 위험도가 어떻게 다른지에 대해서는 명확하게 알려져 있지 않다.²³ 그러나 최근의 메타 분석에서 당뇨병의 유형과 상관없이 스타틴 투약이 심혈관계 위험을 감소시킨다는 결과가 나와 제1형 당뇨병 환자에서도 적극적인 투약이 도움이 될 수 있음을 보여주었다.³⁶

(3) 중등도 위험군

중등도 위험군의 기준은 기존의 국내 치료지침을 유지하여 LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자(표 2-5)가 2개 이상인 경우 중등도 위험군으로 분류되며, 수주 혹은 수개월간 생활습관 교정을 시행한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 130 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다(II, B).

주요 위험인자를 구성하는 각각의 항목은 기존의 ATP III에서 정했던 위험인자 및 국내의 치료지침을 유지하였고, 이 중 흡연, 고혈압, 연령, 성별, 저HDL 콜레스테롤 등의 위험인자는 2013 ACC/AHA1 및 European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)⁵, Japan Atherosclerosis Society (JAS)⁴¹ 등의 각국치료지침에서도 채택하고 있는 위험인자이다.

각각의 위험인자에 대해 살펴보면, 흡연은 잘 알려진 심혈관질환의 위험인자로 이전 연구들에서 흡연에 따른 심혈관질환 발생의 증가 및 금연에 따른 감소가 확인된 바 있다.⁴² 고혈압 역시 이전 여러 연구들에서 관상동맥질환 및 뇌졸중을 포함한 심혈관질환과 연관이 있음이 밝혀진 바 있다.^{43,44} 일본을 포함한 7개의 나라에서 혈압이 관상동맥질환으로 인한 사망률에 미치는 영향에 대해 조사한 이전 연구 결과를 보면, 인구 집단과 상관없이 고혈압이 심혈관계 사망률의 상대 위험도를 증가시킨다고 보고되었으며, 수축기 혈압이 10 mmHg 증가할 때마다 상대위험도가 1.17, 이완기 혈압이 5 mmHg 증가할 때마다 상대위험도가 1.28로 증가하는 것이 확인되었다.⁴⁵ 또한 이전 연구에서 HDL 콜레스테롤 농도가 약 1 mg/dL가량 증가하면 심혈관질환으로 인한 사망률이 남성의 경우 3.7%, 여성의 경우 4.7% 감소하는 것으로 보고된 바 있어⁴⁶ 연구 결과들을 바탕으로⁴⁷ 저HDL 콜레스테롤 농도(< 40 mg/dL)가 심혈관질환의 위험 인자로 포함되었으며 고HDL 콜레스테롤(≥ 60 mg/dL)은 보호 인자로 총 위험인자 수에서 하나를 감하는 것으로 정하였다. 나이가 증가함에 따라 심혈관계 위험이 증가하는 것은 이전 연구들에 의해 잘 알려진 사실로, 여성은 남성에 비해 약 10-15년 이 지난 후에 심혈관질환 위험도가 비슷해지는 것으로 알려져 있다.⁴⁸ 이전 Framingham Heart Study에서는 이와 같은 성별에 따른 차이가 다른 위험 인자들의 차이로 전부 설명되지 않기 때문에 성별에 따라 위험 인자가 되는 나이의 기준을 다르게 하여, 남성은

45세 이상, 여성은 55세 이상인 경우 위험 인자에 해당되는 것으로 분류하였다.²³ 또한 이전 연구들에서 심혈관질환 가족력이 있는 경우, 즉 부모, 형제자매 중 남자 55세 미만, 여자 65세 미만에서 관상동맥질환이 발병한 가족력이 있는 경우 심혈관질환이 진행될 위험이 약 2배에서 12배가량 증가한다고 보고된 바 있어^{23,49} 이 또한 위험인자에 포함되었다.

그러나 이와 같은 주요 위험인자들을 토대로 위험도를 평가하는 것은 실제 심혈관질환의 위험도의 약 절반 정도만 예측하는 것으로 알려져 있어²³ 비만, 신체활동, 식습관, 중성지방, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), lipoprotein (a), apolipoprotein, fibrinogen, homocysteine, apolipoprotein B, ankle-brachial blood pressure index, carotid intimal medial thickening (50% 미만의 협착이지만 임상적으로 진행 소견이 보이거나 동맥경화반이 동반된 경우), coronary calcium score 등의 다른 위험인자들을 고려하여 경우에 따라 개별화된 치료목표를 정할 수 있을 것으로 생각된다.^{5,23}

(4) 저위험군

LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자(표 2-5)가 1개 이하인 경우 저위험군으로 분류되며 이전 치료지침과 같이 수주 혹은 수개월간 생활습관 개선을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다(II, B). 개정된 지침에서는 LDL 콜레스테롤 목표를 이전 치료지침과 같이 160 mg/dL 미만으로 정했으나, 위의 중등도 위험군에서 주요 위험인자 이외에 다른 위험인자들을 고려했던 것과 같이 저위험군에서도 경우에 따라 강화된 치료목표를 정할 수 있을 것으로 생각된다(II, B).²³ 특히 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우 고지혈증을 일으키는 다른 원인 [담도폐쇄(biliary obstruction), 신증후군(nephrotic syndrome), 갑상선기능저하증(hypothyroidism), 임신, glucocorticoid, cyclosporine 등의 투약력]이 있는지에 대해서 확인하고 교정하는 것이 필요하다. 이차적인 원인이 없는 상태에서 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우 위험 정도와 상관없이 스타틴 투약할 것을 권고하는데 이는 2004년 개정된 ATP III⁵⁰ 및 2013년 ACC/AHA 치료지침과도 일치한다(I, A).

(5) 고중성지방혈증에 대한 치료지침

혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상으로 상승되는 경우 급성췌장염의 위험이 증가한다고 알려져 있으며⁵¹ 이 경우 중성지방을 증가시킬 수 있는 이차적인 원인(체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성콩팥병, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로겐, tamoxifen, glucocorticoid 등의 투약력) 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적인 문제가 있는지 확인하는 것이 필요하다(I, A).¹ 이차적인 원인이 없거나 교정된 뒤에도 지속적으로 500 mg/dL 이상의 중성지방 농도가 확인되는 경우 췌장염을 예방하기 위해 fibrate, nicotinic acid, omega 3 fatty acid 등의 약물치료를 시작하는 것을 권고하며(II, A) 이는 ATP III²³ 및 2016년 ESC/EAS⁵² 치료지침과도 일치한다.

중성지방 농도가 200-499 mg/dL이면서 LDL 콜레스테롤이 동반되어 상승되어 있는 경우에는 일차적으로 LDL 콜레스테롤 농도를 낮추기 위해 스타틴을 투약하는 것을 권고한다. 또한 이전 연구들에서 높은 중성지방 농도가 다른 위험인자와는 독립적으로 심혈관질환의 위험과 연관이 있다고 알려져 있어^{52,53} 중성지방 농도가 200-500 mg/dL이면서 LDL 콜레스테롤 농도가 위험군에 따른 목표치보다 낮은 경우에는 우선 생활 습관 개선을 권고하고 이후에도 고중성지방 혈증이 지속되는 경우 위험도를 고려하여 일차 약제로 스타틴을 투약할 것을 추천한다. 이 경우 치료의 목표는 이전과 같이 non-HDL 콜레스테롤 농도(= 총콜레스테롤-HDL 콜레스테롤)를 계산하여 표 2-4의 기준에 따라 조정한다(II, A). 목표 non-HDL 콜레스테롤의 농도는 기존의 LDL 콜레스테롤의 목표치에 30을 더한 값이다.

고중성지방혈증 환자에서 중성지방을 낮추는 데 효과적인 fibrate 등과 같은 약제 대신 스타틴을 일차 약제로 권고하는 이유는 기존의 연구 결과들에서 스타틴 투약이 심혈관질환의 예방에 도움이 될 것으로 여러 차례 확인되었던 것을 기반으로 한다.⁵² Fibrate 투약이 심혈관질환의 예방에 도움이 되는지에 대해서는 아직 논란이 있는 상태이며 이전 무작위 배정연구들을 메타분석하여 고지혈증 치료약제의 투약이 사망률에 미치는 영향을 조사한 결과에서 스타틴은 심혈관계 사망률을 유의하게 감소시켰으나, fibrate는 위약군에 비해 사망률을 유의하게 줄이지 못했다.⁵³ 한국인에서 fibrate 투약이 심혈관질환에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 현재까지는 고중성지방혈증 환자에서 fibrate 투약이 statin 투약과 비교하여 심혈관계 예방 효과가 우월하다는 연구 및 보고가 없었던 점을 고려할 때⁵¹ 등을 고려할 때 고중성지방혈증으로 인한 심혈관질환의 진행을 예방하기 위해서

는 스타틴이 일차 약제로 투약되는 것이 바람직 할 것으로 생각된다.

이와 같이 고중성지방혈증 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴을 투약한 후에도 고중성지방혈증이 호전되지 않는 경우 fibrate, omega 3 fatty acid 등의 약제를 스타틴에 추가하여 투약하는 것이 심혈관질환의 위험을 낮추는지에 관해서도 아직까지 논란이 있는 상태이다. 이전 ACCORD 연구 그룹에서 기존에 스타틴을 투약하고 있는 약 5,500여 명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 fenofibrate 및 위약을 추가로 투약한 뒤 4.7년간 관찰한 연구에서 추가적인 fibrate 투약이 심혈관질환 및 사망률을 줄이지 못한 것으로 보고된 바 있었으나, 이 연구에서 전체 집단의 투약 전 중성지방 농도가 162 mg/dL로 낮았으며, 연구의 추가 분석에서 중성지방 농도가 기존에 204 mg/dL 이상이며 HDL 콜레스테롤 농도가 34 mg/dL 이하로 낮았던 군에서는 심혈관질환의 발생이 투약군에서 12%, 위약군에서 17%로 차이를 보인 바 있었다.⁵⁴ 또한 일본에서 약 18,000여 명의 고지혈증 환자를 대상으로 스타틴 혹은 스타틴과 eicosapentaenoic acid를 동시 투약 후 4.6년 후에 관상동맥질환의 발생을 알아본 JELIS 연구에서 동시 투약 군에서 위험도가 19%가량 감소하는 것이 확인되었으며, 두 군 간에 LDL 콜레스테롤 농도는 변화가 없었으나 중성지방 농도는 동시 투약 군에서 유의하게 더 감소되는 것으로 확인되어 추가 투약의 유용성을 보여준 바 있었다.⁵⁵ 따라서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때 고위험군에 해당되는 환자의 경우 심혈관질환의 예방을 위하여 fibrate, omega 3 fatty acid 등의 중성지방 농도를 낮추는 약을 스타틴에 추가로 투약하는 것을 권고한다(II, B).

3) 결론

2013년 ACC/AHA 치료지침은 LDL 콜레스테롤 농도의 목표를 정하지 않고 일괄적으로 중등도 이상의 용량의 스타틴 투약을 추천하여 약물 반응의 개인별 차이를 반영하지 않은 점, 고용량 스타틴 투약에 따른 이점 및 부작용이 불확실한 점, 국내의 심혈관질환 위험을 과대 추정할 수 있는 점 등을 고려했을 때 국내에 적용하는 데에 문제가 있을 것으로 생각된다. 그러나 2013년 ACC/AHA 치료지침 및 최근 연구 결과를 고려했을 때 스타틴 투약의 유용성이 증명된 기저에 심혈관질환이 있거나 이에 상응하는 위험인자가 있는 환자에서는 적극적으로 스타틴 투약을 시작하는 것이 바람직하겠다. 개정된 치료지침에서는 이와 같은 요구를 반영하여 초고위험군 환자를 따로 분류하고 치료 기준을 세분화하여 치료가 필요한 환자에서 투약이 지연되지 않는 것을 목표로 하였다. 그러나 국내에 적합한 스타틴의 용량 및 LDL 콜레스테롤 농도의 목표, 일차 예방의 기준이 되는 위험인자 및 고중성지방혈증의 조절 목표에 관해서는 국내 인구 집단을 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각되며 이를 통해 향후 국내에 적합한 치료지침을 정할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood-Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl 2):S1-S45.
2. Ray KK, Kastelein JJ, Mattheijs Boekholdt S, Nicholls SJ, Khaw KT, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J* 2014;35:960-968.
3. Arai H, Sasaki J, Teramoto T. Comment on the new guidelines in USA by the JAS guidelines committee. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:79-81.
4. Vaucher J, Marques-Vidal P, Preisig M, Waeber G, Vollenweider P. Population and economic impact of the 2013 ACC/AHA guidelines compared with European guidelines to prevent cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:958-959.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.

6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
9. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM - 2018 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract* 2018;24:91-120.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
11. <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/03/09/08/02/odyssey-outcomes>.
12. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
13. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006;70:1249-1255.
14. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
15. van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet* 2005;365:2098-2104.
16. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
17. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-1316.
18. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, et al. Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1664-1671.
19. Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, Oikawa Y, Ogasawara K, Sagara K, et al. Impact of early statin initiation on secondary prevention in Japanese patients with coronary artery disease. *J Cardiol* 2011;57:172-180.
20. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-732.
21. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999;30:1751-1758.
22. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
23. 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
24. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1485-1490.
25. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic ca-

- rotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221-227.
26. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
 27. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994;90:1679-1687.
 28. Hertzner NR. Fatal myocardial infarction following abdominal aortic aneurysm resection. Three hundred forty-three patients followed 6-11 years postoperatively. *Ann Surg* 1980;192:667-673.
 29. Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, Kakar P, Babu S. Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at long-term follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins. *Am J Cardiol* 2006;97:279-280.
 30. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980-989.
 31. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967-975.
 32. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
 33. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102:1014-1019.
 34. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
 35. Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H, Goldbourt U. Ten-year survival after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Am Heart J* 1997;133:290-296.
 36. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
 37. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
 38. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006;145:520-530.
 39. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
 40. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59:750-755.
 41. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012 version. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:517-523.
 42. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. American Heart Association. *Circulation* 1992;86:1664-1669.
 43. Selmer R. Blood pressure and twenty-year mortality in the city of Bergen, Norway. *Am J Epidemiol* 1992;136:428-440.
 44. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med*

- 1993;153:598-615.
45. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
 46. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
 47. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. *Am J Cardiol* 1980;46:649-654.
 48. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
 49. Rissanen AM, Nikkila EA. Coronary artery disease and its risk factors in families of young men with angina pectoris and in controls. *Br Heart J* 1977;39:875-883.
 50. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
 51. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-791.
 52. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005;165:725-730.
 53. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884.
 54. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
 55. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.

3 경과 모니터링

권고안

	내용	권고등급	근거수준
1	스타틴 투약 전과 투약시작 4-12주 후 지질 검사를 시행하여 투약에 대한 반응 및 순응도를 평가하는 것을 추천하며, 이후에는 환자의 심혈관계 위험도 및 투약 후 지질 강하 정도에 따라 3-12개월 간격으로 지질 검사를 시행할 수 있다.	I	A
2	스타틴 투약 전 간기능 검사를 시행하고 투약 후 간효소 수치가 3배 이상 상승되었을 때 투약 중단을 권고한다.	I	A
3	스타틴 투약 후 근육병증의 증세가 동반되는 경우 CK수치를 확인하여 10배 이상 증가하는 경우 투약을 중단하는 것을 권고한다.	I	A
4	환자의 안전을 위해 증상이 없더라도 의사의 판단에 의해 추적검사를 할 수 있다.	IIb	E
5	Fenofibrate 투약 전 및 투약 3개월 후 혈중 크레아티닌 수치를 확인하는 것을 권고하며, 이후에 이상이 없다면 6개월마다 추적관찰하는 것을 추천한다.	II	B

과거 국내 치료지침에서는 투약 전 지질 검사를 시행하고 투약 6주 이후나 용량 조절 시 다시 지질 검사를 할 것을 권고하고 있었다. 2013 ACC/AHA¹ 치료지침에서는 스타틴 투약에 대한 무작위 배정 연구 결과들을^{2,4} 고려하여 투약하기 전 지질 검사(총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 등을 포함)를 시행하고 투약시작 1-3개월 후에 다시 지질 검사를 시행해서 호전 여부를 평가할 것을 추천하고 있다. 또한 그 이후에는 지질 검사 결과가 목표에 도달했는지 여부에 따라 3-12개월 간격으로 추적 관찰할 것을 권고하고 있다. 2011 ESC/EAS⁵ 치료지침에서는 투약 시작 6-8주에 지질 검사를 하고 잘 조절되는 경우에 6-12개월 추적 검사를 시행할 것을 권장하고 있다. 이번 개정된 지침에서도 기존의 국내 지침 및 국외의 지침들을 고려하여 투약 전 지질 검사를 시행하고 투약시작 12주 후에 다시 지질 검사를 시행해서 투약에 대한 반응 및 순응도를 평가하는 것을 추천하며 이후에는 환자의 심혈관계 위험도 및 투약 후 지질 강하 정도에 따라 3-12개월 간격으로 지질 검사를 시행하는 것을 권고한다(I, A).

스타틴 투약 후 간기능 검사에 대한 기존의 추적관찰 기준을 살펴보면 이전 국내 지침에서는 투약 전 간기능 검사를 하고, 투약 후 6주와 12주에 다시 검사를 시행하며 이상이 없을 시에는 이후부터 6개월마다 반복해서 시행할 것을 권고했으며, 간효소 수치가 3배 이상 증가되는 것이 확인되면 투약을 중단하는 것을 추천했다. 2011 ESC/EAS 치료지침⁵ 및 이전 JUPITER⁶, CARDS⁷와 같은 무작위 배정 연구들에서도 스타틴을 투약하기 전 간효소 수치를 측정하고, 투약을 시작했거나 증량한 경우 2달 뒤에 다시 측정할 것을 권고했으며 간효소 수치가 2번 연속 검사에서 정상의 3배 이상 상승되었을 때 투약 중단을 권고하였던 점을 고려하면 기존의 국내 지침과 현재 국외의 지침들에 큰 차이가 없는 것으로 생각된다. 개정된 지침은 지질 검사와 동시에 시행하는 것을 권고한다(I, B).

또한 기존 국내 치료지침에서는 스타틴 투약 후 근육통, 근무력감 등을 호소하면서 creatinine kinase (CK) 수치가 정상치의 10배 이상 증가하는 경우 근육병증으로 진단하며 투약을 중단할 것을 권고했는데 2013 ACC/AHA¹ 및 이전의 무작위 배정 연구들에서도^{6,7} 국내 지침과 유사하게 스타틴을 투약하기 전 CK 농도를 측정하고 투약 후 CK 농도가 정상상한치의 10배 이상 상승되며 증상이 동반되는 경우 투약을 중단할 것을 권고하였다. 따라서 개정된 지침에서도 이전 지침을 유지하여 근육병증의 증세가 동반되는 경우 CK 수치를 확인하여 10배 이상 증가하는 경우 투약을 중단하는 것을 권고한다(II, A). 또한 환자의 안전을 위해 증상이 없더라도 의사의 판단에 의해 추적검사를 할 수 있다(IIb, E).

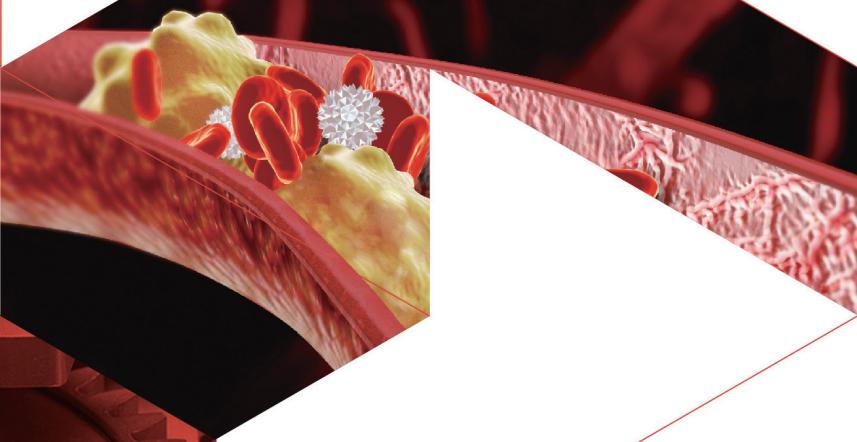
이전 국내 치료지침에서는 fibrate 및 nicotinic acid를 투약한 후 추적관찰에 대해서는 언급이 되어있지 않았으며 아직 확실하게 국내 및 국외의 기준이 정해지지 않은 상태이다. 이전 FIELD 연구에서는 fenofibrate 투약군의 평균 혈중 크레아티닌 수치는 1.03 mg/dL, 위약군은 0.90 mg/dL로 투약군에서 더 높은 수치가 확인되었으며,⁸ ACCORD 연구에서도 fenofibrate를 statin에 추가 투약한 군

에서 혈중 크레아티닌 수치가 0.93 mg/dL에서 1.10 mg/dL로 상승했으나 statin 단독 투약군에서는 0.93 mg/dL에서 1.04 mg/dL로 확인되어 동시 투약군에서 혈중 크레아티닌 수치가 경도의 상승을 보인 바 있었다.⁹ 위의 두 연구에서 fibrate 투약군에서 알부민뇨의 진행은 감소하는 소견을 보였다.^{8,9} 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 이전 연구 결과들을 고려해서 투약 전 혈중 크레아티닌 수치 및 사구체 여과율(eGFR)을 통해 신장기능을 평가하고 투약 시작 후 3개월 및 이후 6개월마다 신장기능을 재평가할 것을 권고하였다.¹ 이후 지속적으로 사구체 여과율이 30 mL/min/1.73 m² 미만으로 확인될 경우 투약 중단을 권고하며, 30에서 59 mL/min/1.73 m² 사이일 때는 투약용량이 54 mg/day가 넘지 않게 조절하는 것을 추천한 바 있었다.¹ 이와 같은 지침 및 이전의 연구 결과들을 고려할 때 국내에서도 fibrate 투약 전 및 투약 3개월 후에는 혈중 크레아티닌 수치를 확인하는 것을 권고하며 이후에 이상이 없다면 6개월마다 추적관찰하는 것이 적합할 것으로 생각된다(II, B).

참고문헌

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl 2): S1-45.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
3. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-2445.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
5. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
8. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. 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.
9. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.

제 3 장



이상지질혈증의 생활요법

제 3 장

이상지질혈증의 생활요법

1 식사요법

권고안

	내 용	권고등급	근거수준
1	적정체중을 유지할 수 있는 수준의 에너지를 섭취한다.	I	A
2	총 지방섭취량은 총 에너지 섭취량의 30% 이내로, 과다하지 않도록 한다.	IIa	B
3	포화지방산 섭취량은 총 에너지의 7% 이내로 제한한다.	I	A
4	포화지방산을 불포화지방산으로 대체하되, 오메가-6계 다가불포화지방산 섭취량이 총 에너지의 10% 이내가 되도록 제한한다.	IIa	B
5	트랜스지방산 섭취를 피한다.	I	A
6	고콜레스테롤혈증인 경우 콜레스테롤 섭취량을 하루 300 mg 이내로 제한한다.	IIa	B
7	총 탄수화물 섭취량은 총 에너지 섭취량의 65% 이내로 과다하지 않도록 하고, 당류 섭취를 10-20% 이내로 제한한다.	IIa	B
8	식이섬유 섭취량이 25 g 이상될 수 있도록 식이섬유가 풍부한 식품을 충분히 섭취한다.	I	A
9	알코올은 하루 1-2잔 이내로 제한한다.	I	A
10	통곡 및 잡곡, 콩류, 채소류, 생선류가 풍부한 식사를 한다. - 주식으로 통곡, 잡곡을 이용한다. - 채소류를 충분히 섭취한다. - 생선, 특히 등푸른 생선을 주 2-3회 정도 섭취한다. - 생과일을 적당량 섭취한다.	IIa	B

1) 고콜레스테롤혈증

(1) 에너지

에너지 과다섭취로 인해 체내 잉여 에너지가 많아지면 간세포 내에서 콜레스테롤 합성이 촉진되어 혈청 총 콜레스테롤 수치가 상승한다. 과거 5-10% 체중감소 시 혈청 LDL-콜레스테롤이 15% 정도 감소될 수 있는 것으로 알려져 왔으나,¹ 근래 연구들에서 보고된 체중감량으로 인한 콜레스테롤 감소 효과는 이보다는 적다. 비만 또는 과체중인 성인들을 대상으로 2년 이상 시행된 연구들을 메타분석한 결과 10 kg의 체중감소 시 총콜레스테롤이 8.9 mg/dL (0.23 mmol/L) 저하되는 것으로 나타났다.² 따라서 적정 체중을 유지할 수 있도록 에너지 섭취를 조절하여야 한다. 체중의 적정성 평가에 체질량지수(body mass index, BMI)가 많이 이용되는데, 우리나라에서는 체질량지수 25 kg/m² 이상을 비만으로 분류하고 있다. 체질량지수를 정상범위 내로 유지하는 것이 바람직하지만, 체중이

과도한 경우 이를 달성하기가 어렵다. 비만한 사람들의 경우 정상수준으로 체중감량을 하지 못해도 현재체중의 3-5% 이상 감량하면 혈액 내 콜레스테롤과 중성지방 수치가 개선되는 효과를 기대할 수 있다. 일반적으로 평소의 에너지 섭취량보다 500 kcal 정도를 줄인 저열량식은 건강상에 특별한 위해가 없고 따르기에 무리가 없는 것으로 알려져 있다.

(2) 지방

① 총지방

고지방식은 대체적으로 에너지 함량이 높을 뿐 아니라 포화지방함량이 많아 혈청 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 수치에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있다. 총 에너지 중 지방섭취비율을 낮추었을 때 혈청 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤에 미치는 효과는 다양하게 보고되고 있다.⁶ 지방제한식과 관련된 연구들은 대부분 체중감량, 포화지방과 트랜스지방 섭취량 감소효과가 복합적으로 나타나는 경우가 많아 총 지방섭취량 감소효과라고 하기는 어려우며, 지나친 지방제한은 상대적으로 탄수화물섭취를 증가시키고, 혈청 중성지방 및 HDL 콜레스테롤 수치에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.⁷ 지방섭취와 심혈관계질환과 관련된 연구들을 이용하여 메타분석한 결과 지방섭취량을 줄이는 것보다는 지방의 조성을 조절하는 것이 혈청 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추는데 더 효과적인 것으로 확인되었다.⁸

2011 ESC/EAS guideline에서는 지방섭취를 총 에너지의 25-35% 정도로 제안하면서, 35%를 초과하지 않도록 권고하였으나,⁴ 2016 ESC/EAS guideline에는 지방섭취비율을 개인에 적절하게 폭넓게 적용하도록 하되, 지방섭취가 총 에너지의 35%를 초과하면 포화지방과 에너지섭취가 많아질 수 있으므로 주의하도록 권고하고 있다.³ 2013 AHA/ACC guideline에는 지방섭취수준에 대한 권고가 포함되어 있지 않다.⁵ 2015년 국민건강통계에 따르면 우리나라 사람들의 에너지 섭취량 중 지방비율은 21.8%로, 서구에 비해 낮은 편이지만 개인차가 많으므로 이를 고려하여 총 지방섭취량이 과다해지지 않도록 하여야 한다. 2015 한국인 영양소 섭취기준에서는 성인의 경우 총 지방섭취를 15-30% 정도로 유지할 것을 권고하고 있다.¹⁰

② 포화지방산

포화지방산은 혈청 LDL 콜레스테롤 수치에 가장 큰 영향을 미치는 식요소인으로서, 여러 연구들에서 총 에너지 섭취량 중 포화지방산의 비율을 낮추면 LDL 콜레스테롤 수치를 저하시킬 수 있는 것으로 보고되었다.⁸ 메타분석연구에서 총 에너지 섭취량 중 포화지방산이 차지하는 비율이 1% 증가 시 LDL 콜레스테롤 수치가 0.8-1.6 mg/dL 높아지는 것으로 보고되었다. 총 에너지 섭취량의 1%를 포화지방산에서 단일불포화지방산, 오메가-6계 다가불포화지방산, 탄수화물로 대체 시 LDL 콜레스테롤 수치가 각각 1.6 mg/dL, 2.0 mg/dL, 1.2 mg/dL 감소되는 것으로 나타났다.¹¹ 포화지방함량이 총 에너지의 7% 이하인 식사가 일반적인 서구 식사에 비해 LDL 콜레스테롤을 9-16% 정도 감소시키는 것으로 보고된 바 있으며,^{12,13} 이러한 연구결과를 근거로 2016 ESC/EAS guideline에서는 포화지방산을 총 에너지 섭취량의 7% 미만으로 제한할 것을 권고하였다.³ 2013 AHA/ACC guideline에서는 이보다 낮은 5-6%를 권고하고 있다.⁵

고콜레스테롤혈증의 예방 및 치료를 위해서 포화지방산을 불포화지방산으로 대체하여 포화지방산 섭취량이 총 에너지 섭취량의 7%를 초과하지 않도록 하여야 한다. 포화지방산은 육류의 지방, 가금류의 껍질부위, 버터, 야자유 등에 많이 포함되어 있다. 2015 한국인 영양소 섭취기준에서는 성인의 경우 포화지방산을 총 에너지의 7% 이내로 유지할 것을 권고하고 있다.¹⁰

③ 트랜스지방산

인공적으로 수소를 첨가하여 부분경화유를 생산하는 과정에서 많이 생성되는 트랜스지방산은 포화지방산과 유사한 수준으로 LDL 콜레스테롤 수치를 상승시킨다.¹⁴ 트랜스지방섭취량이 증가하면 LDL 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비율이 높아지는 것이 여러 연구를 통해 보고되었는데, 총 에너지 섭취량 중 트랜스지방 비율이 2% 증가하면 증가하면 LDL 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비율이 0.1 정도 높아지는 것으로 나타났다.¹⁵

2016 ESC/EAS guideline에서는 가공식품을 통한 트랜스지방산 섭취를 피하여 총 에너지의 1% 이내로 할 것을 권고하고 있다.³ 2013 AHA/ACC guideline에서는 트랜스지방 섭취를 낮출 것을 권고하였다.⁵ 인구집단의 특성에 따라 차이가 있으나 트랜스지방산

섭취량은 평균적으로 총 에너지 섭취량의 0.2~6.5% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다.³ 국내 트랜스지방산 섭취량에 대한 연구는 많지 않은 상황으로 2006년 식품의약품안전처 보고서에 따르면 우리나라 사람들의 하루 평균 트랜스지방산 섭취량은 0.37g 정도로 서구에 비하면 높지 않은 수준이었다.¹⁶ 그러나 성인에 비해 유아와 청소년층에서 섭취량이 많았고, 그동안 가공식품이용, 외식 등이 증가했음을 고려할 때 우리나라의 경우도 트랜스지방 섭취에 대해 안심하기는 어려울 것으로 생각된다. 우리나라에서 2007년도부터 영양표시에 트랜스지방산 함량 표기 의무화가 시행되면서, 가공식품의 트랜스지방산 함량이 감소되었으나, 0.2g 미만인 경우 '0'으로 표시할 수 있어, 음식물 섭취양상에 따라 트랜스지방산 섭취량은 생각보다 많을 수 있다. 고콜레스테롤혈증의 예방 및 치료를 위해서는 트랜스지방산 섭취를 피할 것을 권한다. 트랜스지방산은 마가린, 쇼트닝 등의 경화유가 주요 급원이며, 높은 온도로 오랜 시간 처리된 기름에도 많다.

④ 불포화지방산

포화지방산을 단일불포화지방산, 오메가-6계 다불포화지방산으로 대체 시 LDL 콜레스테롤 수치가 감소되는 효과가 있다.⁸ 이에 비해 오메가-3계 다불포화지방산은 혈청 콜레스테롤 농도에 직접적인 영향을 미치지 않는 것으로 보이는데, 하루 2~3g 이상의 오메가-3계 다불포화지방산을 섭취 시 혈청 LDL 콜레스테롤 수치에 변화가 없거나 약간 증가하는 것으로 보고되었다.¹¹ 고중성지방혈증이 심한 환자들에게 오메가-3계 장쇄 다불포화지방산을 하루 3g 정도 보충제 형태로 공급 시 LDL 콜레스테롤이 5% 정도 높아졌다는 보고도 있다.¹⁷

이상지질혈증 치료지침들에서 각각의 불포화지방산의 섭취량에 대한 권고들이 명확하게 제시되고 있지 않은데, 이는 관련근거가 충분하지 않기 때문이다. 2013 AHA/ACC guideline에서는 이와 관련된 내용이 권고사항에 포함되어 있지 않다.⁵ 2016 ESC/EAS guideline에서는 혈액 내 지단백의 지질과산화 위험을 낮추고, HDL 콜레스테롤 저하를 방지하기 위해 오메가-6계 다불포화지방산을 총 에너지 섭취량의 10% 미만으로 제한할 것을 권고하고 있다.³

(3) 콜레스테롤

콜레스테롤 섭취를 줄이면 LDL 콜레스테롤 수치를 낮출 수 있는지에 대한 결론을 내리기에 아직 근거가 불충분한 상황이다. 사람을 대상으로 한 몇몇 실험연구들에서 콜레스테롤 섭취가 콜레스테롤 흡수와 지질대사에 미치는 영향을 조사했는데, 개인차가 큰 것으로 확인되었다.^{18,19} 한편 상당수의 임상연구들에서 콜레스테롤 섭취가 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 수치에 영향을 미치지 않지만, 그 정도가 포화지방산과 트랜스지방산에 비해 약한 것으로 보고된 바 있다.²⁰⁻²² 혈청 LDL 콜레스테롤 상승을 예방하기 위한 콜레스테롤 제한의 필요성이 확실하지 않고 오히려 식사의 질을 저하시킬 수 있다는 사유로 2015년 미국인을 위한 식사권고안(Dietary Guideline for American)에서 제외되었다.

2013 AHA/ACC guideline에는 콜레스테롤 섭취제한에 대한 내용이 권고사항에 포함되어 있지 않다.⁵ 2011 ESC/EAS guideline에는 1일 콜레스테롤 섭취를 300 mg 미만으로 조절할 것을 기본사항으로 권고하였으나,⁴ 2016 ESC/EAS guideline에서는 혈청 콜레스테롤이 높은 경우에만 300 mg 미만으로 제한하도록 제시하였다.³ 2015 한국인 영양소 섭취기준에는 콜레스테롤을 하루 300 mg 이하로 조절할 것을 권고하고 있다.¹⁰

이러한 상황을 고려할 때 이상지질혈증의 예방을 위해 일괄적으로 콜레스테롤을 제한할 필요는 없으나 고콜레스테롤혈증인 경우 콜레스테롤의 과다 섭취를 피하도록 권고하여야 할 것이다.

(4) 탄수화물과 식이섬유

탄수화물 섭취가 LDL 콜레스테롤 수치에 미치는 영향은 중성적인 것으로 알려져 있으며,⁴ 콩류, 과일 채소, 전곡류 등에 포함된 식이섬유, 특히 수용성 식이섬유는 콜레스테롤을 직접 낮추는 효과가 있는 것으로 보고되었다.²³ 이러한 식이섬유의 혈청 콜레스테롤 수치의 개선효과는 그 정도가 크지는 않으나, 일관적으로 관찰되고 있다. 따라서 식사 중의 포화지방산을 줄이는 방안의 하나로 식이섬유가 풍부하게 포함된 복합탄수화물식품을 선택하는 방법이 제시되고 있다. 2015 한국인 영양소 섭취기준에서는 성인의 경우 총 탄수화물 섭취를 55~65% 정도로 유지할 것을 권고하고 있고,¹⁰ 2015 당뇨병 진료지침에서는 탄수화물섭취를 50~60% 정도로

조절할 것을 권고하고 있다.²⁴

식이섬유 섭취효과에 대한 연구들을 메타분석한 결과 2-10g의 식이섬유 섭취 시 LDL 콜레스테롤을 2.2 mg/dL 감소되거나 중성지방이나 HDL 콜레스테롤 수치에는 변화가 없는 것으로 나타났다.²³ 하루 5-15g의 수용성 식이섬유가 포함된 식사는 사람들이 실천할만 하면서 LDL 콜레스테롤수치를 개선하는데 효과적인 것으로 생각된다.²⁵ 따라서 단순당 섭취를 줄이고 수용성 식이섬유가 풍부한 높은 잡곡, 해조류, 채소 등을 섭취할 것을 권장한다. 2016 ESC/EAS guideline에서는 5-15 g의 수용성 식이섬유(총 식이섬유 25-40g)의 식사가 혈액 내 지질수치 개선에 효과적인 것으로 제안하고 있다.³ 2013 AHA/ACC guideline에는 식이섬유 섭취와 관련된 내용은 포함되어 있지 않다.⁵ 2015 한국인 영양소 섭취기준에서는 성인남자의 경우 25g, 성인여자의 경우 20g을 식이섬유의 충분 섭취량으로 제시하고 있다.¹⁰

2015년 국민영양통계에 따르면 우리나라 성인들의 식이섬유 섭취량은 22.7g, 남자 24.5g, 여자 20.9g 이고, 연령대에 따라 차이를 보이고 있다.⁹ 식이섬유 섭취량은 채소류 섭취량이 가장 높은 50-64세 연령대에서 가장 높았고 30세 미만 젊은 연령대에서는 25g 미만이었다. 하루 식이섬유 섭취량이 25g 이상 될 수 있도록 식이섬유가 풍부한 통곡류, 채소류, 해조류, 과일류를 충분히 섭취할 것을 권고한다.

(5) 기타

콩단백질의 LDL 콜레스테롤 저하효과에 대한 연구들이 많이 이루어졌다. 여러 연구들에서 콩단백질이 LDL 콜레스테롤을 저하시키는 효과가 있었다고 보고하였으나, 부정적인 결과를 보고한 연구들도 일부 있다. 메타분석 결과 하루 50g의 콩단백질 섭취 시 LDL 콜레스테롤이 3% 정도 저하됨이 보고된 바 있으며,²⁶ 다른 메타분석연구에서도 비슷한 수준의 개선효과가 있는 것으로 보고하였다.²⁷ 2013 AHA/ACC 가이드라인과 2016 ESC/EAS 가이드라인에는 콩단백질 섭취에 관한 권고사항은 포함되어 있지 않다.^{3,5}

식물성스테롤(phytosterol)은 장에서 콜레스테롤이 흡수될 때 경쟁을 하게 되어 혈액 내 콜레스테롤 수치를 개선하는 데 효과적인 것으로 보고되었다.^{29,30} 그러나 이후 식물성스테롤 보충이 긍정적인 효과가 없었다는 연구결과들이 보고되었고, 일부 지용성비타민 흡수를 방해한다는 것이 알려졌다. 2013 AHA/ACC 가이드라인 및 ESC/EAS 가이드라인에는 식물성스테롤 보충에 관한 권고사항은 포함되어 있지 않다.^{3,5}

2) 고중성지방혈증

(1) 에너지

체중감량은 혈청 지질 대사에 영향을 주어 혈청 중성지방을 감소시킨다.³¹ 메타분석에서 체중을 1kg 감소하면 혈청 중성지방이 1.9% 또는 1.5 mg/dL 정도 감소한다고 하였으며,^{32,33} 체중이 5-10% 감소하면 혈청 중성지방이 20% 감소한다는 연구도 있다.^{1,2} American Heart Association에서는 혈청 중성지방의 농도에 따라 체중감량 정도를 제안하고 있다(150-199 mg/dL이면 체중의 5%; ≥200 mg/dL이면 체중의 5-10%를 감량).³⁴

Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) 연구에서 에너지 제한식 섭취는 체중감량과 함께 혈청 중성지방도 감소시켰다.³⁵ Preventing Obesity Using Novel Dietary Strategies (POUNDS LOST) 연구에서 2년간 저단백질과 고단백질(15% vs 25%), 저지방과 고지방(20% vs 40%), 저탄수화물과 고탄수화물(35% vs 65%)을 섭취하였을 때 유사한 체중감소와 혈청 중성지방의 감소효과(12-17%)가 나타났다.³⁶ 그러나 무작위 배정 임상연구의 메타분석에서 저탄수화물 섭취가 저지방 섭취보다(총 에너지의 30% 이하) 혈청 중성지방의 감소가 컸다고 하였다.³⁷ Bonow와 Eckel도 1년 후에 체중감량 효과가 같아도 저탄수화물 섭취가 저지방 섭취보다 혈청 중성지방 감소 효과가 컸다고 하였다.³⁸ 또한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 2.8년간 저지방식을 섭취하였을 때 5.5kg의 체중 감소와 22 mg/dL의 혈청 중성지방 감소가 나타났다.³⁹

Atkins diet, Zone diet, Weight Watchers diet, very low-fat Ornish diet의 4가지 식사를 12개월간 실시하였을 때 유사한 체중 감소효과를(4.8-7.3 kg) 보였다.⁴⁰ Atkins diet와 Zone diets를 2개월간 실시한 후 혈청 중성지방도 감소하였으나 12개월 후에는 유의한 차이가 없었다. 또 다른 연구에서는 Atkins, Zone, LEARN (Lifestyle Exercise, Attitudes, Relationships, and Nutrition), Ornish diets를 실시

한 후 체중감량 효과는 Atkins diet (4.7 kg), LEARN (2.6 kg), Ornish (2.2 kg), Zone (1.6 kg) 순이었고, 혈청 중성지방 감소효과는 3-23%였다는 보고도 있다.⁴¹

(2) 지방

① 총지방

지방 섭취와 혈청 중성지방의 관련성을 보고한 19개 연구의 메타분석에서 저지방-고탄수화물 섭취를 고지방 섭취와 비교하였을 때, 지방 섭취가 5% 증가할 때 오히려 혈청 중성지방이 6% 증가한 것으로 확인되었고,⁴² 이에 따라 ATP III에서는 지방섭취를 제한하라고 권고하였다. 그러나 이후 발표된 임상연구에서는 지방 섭취 감소와 탄수화물 섭취 증가가 혈청 중성지방을 감소시키지 않은 것으로 보고되었다. Women's Health Initiative 연구에서 48,835명의 폐경여성을 3년간 추적 관찰한 결과, 저지방이나 고지방 섭취는 혈청 중성지방에 영향을 주지 않았다.⁴³ 지방섭취를 조절한 30개의 임상연구를 메타분석한(n=1,213) 결과에서도 중등도의 지방 섭취(총 에너지의 32.5-50% 지방)가 저지방 섭취(총 에너지의 18-30% 지방)보다 혈청 중성지방을 9.4 mg/dL (6.1-12.2 mg/dL, P<0.00001) 감소시켰다.⁴⁴ 제2형 당뇨병 환자만 추가 분석한 결과에서도 중등도의 지방 섭취가 저지방 섭취보다 혈청 중성지방을 24.8 mg/dL 정도 감소시켜 더 큰 효과를 보였다.⁴⁴ 따라서 지방섭취를 지나치게 제한하면 오히려 혈청 중성지방이 상승할 수 있으므로 총 지방섭취량을 적정수준으로 유지하도록 하여야 한다. American Heart Association (AHA)에서는 혈청 중성지방의 농도에 따라 지방섭취량을 제안하고 있다(150-199 mg/dL이면 총 에너지 섭취의 25-35%; ≥ 200 mg/dL이면 총 에너지의 30-35%).³⁴ 그러나 국민건강영양조사에서 한국인의 지방섭취량은 총 에너지의 20% 정도이며, 2015 한국인 영양소섭취기준에서 15-30%의 지방섭취를 권고하고 있으므로,¹⁰ 이 수준으로 지방섭취를 권고하는 것이 적절할 것으로 생각된다.

탄수화물을 지방으로 대체한 60개의 임상연구를 메타분석한 결과도 동일한 에너지를 섭취하는 조건에서 1%의 탄수화물을 포화지방산, 단일불포화지방산, 다가불포화지방산으로 대체하였을 때 혈청 중성지방이 각각 1.9 mg/dL, 1.7 mg/dL, 2.3 mg/dL 감소하여, 결과적으로 1-2% 혈청 중성지방 감소효과가 있었다(P<0.001).¹² 2013 AHA/ACC 지침에서 Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet에서 총 에너지섭취량 중 탄수화물 10%를 불포화지방산(8% 단일불포화지방산과 2% 다가불포화지방산)으로 대체하면 혈청 중성지방이 10 mg/dL 감소할 수 있다고 제시하였다.⁴ American Heart Association에서는 혈청 중성지방의 농도에 따라 탄수화물 섭취량을 제안하고 있다(150-199 mg/dL이면 총 에너지 섭취의 50-60%; 200-499 mg/dL이면 총 에너지의 50-60%; ≥ 500 mg/dL이면 총 에너지의 45-50%).³⁴

OmniHeart 연구에서도 164명의 고혈압 전단계 또는 1단계 고혈압 환자에게 포화지방산 대신 탄수화물(총 에너지의 58%), 단백질(총 에너지의 25%; 식물성 단백질 50%), 불포화지방산(총 에너지의 37%; 21% MUFA; 10% PUFA)으로 대체하는 3가지 식사를 6주씩 섭취하는 교차연구를 실시하였다.⁴⁵ 세 가지 식사 모두 6%의 포화지방산과 하루 30g 이상의 식이섬유를 함유하였다. 단백질과 불포화지방산으로 대체하였을 때 혈청 중성지방이 각각 9.3 mg/dL과 16.4 mg/dL 감소하였으나, 탄수화물로 대체하였을 때는 혈청 중성지방이 감소하지 않았다.⁴⁵ 지중해식, 저탄수화물, 저지방 섭취를 비교하였을 때도 6개월 후에는 저탄수화물 섭취가 혈청 중성지방을 22% 감소시켰으나 12개월 후에는 차이가 없었다.⁴⁶

탄수화물의 과다섭취가 혈청 중성지방을 상승시킨다는 연구가 많으나, DASH, OmniHeart, Women's Health Initiative 연구에서는 탄수화물 섭취와 혈청 중성지방은 관련이 없다고 하였다.³⁴ 이러한 연구의 불일치는 식이섬유나 단백질 섭취에 의한 차이로 추정된다. 2013 AHA/ACC 지침에서 DASH 식사에서 총 에너지 섭취량 중 탄수화물 10%를 단백질로 대체하면 혈청 중성지방이 16 mg/dL 감소할 수 있다고 제시하였다.⁵ American Heart Association에서는 혈청 중성지방의 농도에 따라 단백질 섭취량을 제안하고 있다(150-199 mg/dL이면 총 에너지의 15%; 200-499 mg/dL이면 총 에너지의 15-20%; ≥ 500 mg/dL이면 총 에너지의 20%).³⁴

DASH 식사는 과일과 채소(하루 8-10회), 저지방유제품(하루 2-3회), 전곡류, 콩류, 생선, 가금류를 섭취하고, 단순당과 지방섭취를 제한하는 것으로 30g의 식이섬유, 총 에너지의 27%의 지방, 7% 미만의 포화지방산, 150mg의 콜레스테롤, 18%의 단백질을 함유하고 있다. 그러나 이러한 저지방 섭취가 혈청 중성지방에 유의한 감소효과는 없었다.^{47,48} DASH와 OmniHeart 연구에는 30g 정도의 식이섬유를 포함하고 있고, DASH, OmniHeart, Women's Health Initiative 연구에서 단백질 섭취량은 총 에너지의 15% 이상이였다.³⁴ 세 연구 모두에서 과일과 채소, 전곡류의 섭취가 높았고 포화지방은 총 에너지의 30-35%, 식물성단백질 섭취는 총 에너지의 17-25%

로 이러한 식사패턴은 탄수화물 섭취가 높더라도 혈청 중성지방을 낮출 수 있음을 보여주었다.

② 포화지방산

2013 AHA/ACC 지침에서 총 에너지의 1% 포화지방산을 다가불포화지방산으로 대체하면 혈청 중성지방 농도가 2.3 mg/dL 감소하므로 포화지방산을 총 에너지의 7% 이하로 제한하도록 권고하고 있다.⁵ 포화지방산 섭취가 혈청 중성지방에 미치는 영향에 대한 직접적인 근거는 부족하나 혈청 콜레스테롤에 영향이 크며 심혈관질환의 위험을 높이므로 포화지방산의 함량이 높은 고지방 식품, 육류 등의 섭취는 줄이도록 한다. American Heart Association에서는 혈청 중성지방의 농도에 따라 포화지방산 섭취량을 제안하고 있다(150-199 mg/dL이면 총 에너지 섭취의 < 7%; ≥ 200 mg/dL이면 총 에너지의 < 5%).³⁴ 단일불포화지방산과 다가불포화지방산의 섭취는 혈청 중성지방의 농도와 관계없이 총 에너지의 10-20%를 권장하고 있다.³⁴

중성지방은 높고 HDL-콜레스테롤은 낮은 환자에게 고탄수화물식(총 에너지의 54%; 8% 포화지방), 고단일불포화지방산식(총 에너지의 37% 지방; 22% MUFA, 8% SFA), 전통미국식(총 에너지의 37% 지방; 16% SFA)을 섭취시켰을 때, 단일불포화지방산을 섭취했을 때보다 탄수화물이나 전통미국식을 섭취했을 때 혈청 중성지방이 7.4%, 12% ($P < 0.01$) 높았다.⁴⁹

트랜스지방산의 함량이 30-50% 정도인 제과제빵용 쇼트닝이나 마가린(stick margarine)을 단일불포화지방산이나 다가불포화지방산으로 1% 대체하면 혈청 중성지방이 1% 정도 감소한다.⁵⁰ 트랜스지방산의 급원인 가공식품의 섭취를 제한하여 트랜스지방산의 섭취를 금지할 것을 권장한다.³⁴

③ 오메가-3 지방산

American Heart Association에서는 혈청 중성지방의 농도에 따라 오메가-3 지방산의 섭취량을 제안하고 있다(150-199 mg/dL이면 0.5-1 g; 200-499 mg/dL이면 1-2 g; ≥ 500 mg/dL이면 > 2 g).³⁴ Food and Drug Administration (FDA)에서도 혈청 중성지방이 496 mg/dL 이상인 경우 오메가-3 지방산의 처방을 허용하고 있다.⁵¹ 임상연구결과 하루 4g 정도의 eicosapentaenoic acid (EPA)와 docosahexaenoic acid (DHA)를 섭취하면 혈청 중성지방이 25-30% 감소하고,⁵² EPA/DHA 섭취를 1g씩 증가시킬 때 혈청 중성지방이 5-10%씩 감소한다고 하였다.⁵² 오메가-3 지방산의 혈청 중성지방 감소 효과는 혈청 중성지방이 높은 사람에서 더 크게 나타나며,⁵³⁻⁵⁶ 오메가-3 지방산은 sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1)의 발현을 감소시켜 VLDL의 합성을 감소시키고 LPL의 활성을 증가시켜 VLDL의 분해도 촉진한다.^{57,58} 그러나 최근의 일본인 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 연구에서 1.8 mg/d의 EPA 섭취는 심혈관질환 개선에 효과적이었으나 혈청 중성지방에는 유의한 효과가 없었다.⁵⁹

알파-리놀레익산은 EPA/DHA 외에 식물성 오메가-3 지방산으로 카놀라유, 아마인유, 들기름, 콩기름, 호두 등에 함유되어 있다.^{60,61} 알파-리놀레익산은 일부가 EPA/DHA로 전환되나 알파-리놀레익산이 혈청 중성지방을 낮추는지에 대한 연구가 필요하다.⁶²

(3) 탄수화물

① 식이섬유

수용성 식이섬유의 섭취가 혈청 중성지방을 낮춘다는 연구가 많다. 식이섬유 섭취와 중성지방 관련성은 주로 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 연구되었다.⁶³ 제2형 당뇨병 환자(남자 248명과 여자 304명)에서 식이섬유, 불용성 식이섬유, 수용성 식이섬유 섭취는 혈청 중성지방과 모두 음의 상관관계를 보였다.⁶⁴ 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구의 메타분석에서 고식이섬유식(> 20 g/1,000 kcal)은 저식이섬유식(< 10 g/1,000 kcal)보다 혈청 중성지방을 8% 감소시켰다.⁶⁵ 고탄수화물/고식이섬유식과 중등도 탄수화물/저식이섬유식을 비교한 9개 연구(n=119)에서도 제2형 당뇨병 환자의 고식이섬유식 섭취가 혈청 중성지방을 13% 감소시키는 것으로 나타났다.

② 단순당

NHANES 1999-2006에 의하면 총 에너지의 < 10% 단순당을 섭취하는 성인(n=6,113)에서 혈청 중성지방이 가장 낮았으며, 단순당 섭취가 높을수록 혈청 중성지방이 높았다.⁶⁶ American Heart Association에서도 혈청 중성지방에 따라 단순당 섭취량을 제안하

고 있다(150–199 mg/dL이면 총 에너지 섭취의 < 10%; 200–499 mg/dL이면 5–10%; \geq 500 mg/dL이면 < 5%).³⁴ 2015 한국인 영양소 섭취 기준에서는 총 당류 섭취를 총 에너지의 10–20% 이하로 제한할 것을 권고하고 있다.¹⁰

③ 당지수/당부하(Glycemic index/Glycemic load)

당지수(glycemic index, GI)는 기준식품(주로 포도당)과 비교하여 특정식품 섭취가 혈당에 미치는 영향을 비율로 표시한 것이고, 당부하(glycemic load, GL)는 식품의 당지수에 탄수화물 섭취량을(g) 보정한 값으로 채소, 과일, 콩류는 일반적으로 당부하가 낮다. 당지수나 당부하가 심혈관질환 위험요인인지에 대해서는 논란이 있으나,^{67–69} Nurses' Health Study와 Women's Health Study에 의하면 당지수/당부하는 공복 혈청 중성지방 농도와 양의 상관관계가 있었다.^{70,71} 일본여성을 대상으로 한 코호트 연구에서도 당지수/당부하와 혈청 중성지방 농도가 양의 상관관계를 보였으나,⁷² 흑인과 라틴계 인종, 노인에서는 당지수/당부하와 혈청 중성지방 농도 간에 상관관계가 나타나지 않았다.^{73,74}

Insulin Resistance Atherosclerosis Study에서는 혈청 중성지방과 당부하 사이에만 양의 상관관계가 있었으나,⁷⁵ Whitehall II Study에서는 당지수와만 양의 상관관계를 보였다.⁷⁶ Cochrane review에 의하면 1982년에서 2003년 사이에 발표된 15개의 무작위 배정 임상연구에서 당지수가 혈청 중성지방에 영향을 주지 않았다고 보고하였으나 일부 연구에서 당지수가 낮은 식사가 혈청 중성지방을 낮추었다고 보고하였다.^{77,78} 메타분석에서 저당지수식은 고당지수식에 비해 혈청 중성지방을 6% 감소시켰다는 보고가 있으나,⁶⁵ 제 2형 당뇨병 환자 162명의 대상으로 고당지수식과 저당지수식을 주었을 때 혈청 중성지방에 유의한 차이가 나지 않았다.⁷⁹ 따라서, 제 2형 당뇨병 환자에서 당지수/당부하와 혈청 중성지방의 관련성은 확실치 않다.

④ 과당

과당과 포도당을 함유하고 있는 설탕은 체내 과당 섭취의 주요 급원식품 중의 하나다.⁸⁰ 포도당과 비교해서 과당의 섭취는 식후 혈청 중성지방을 더 높인다.⁸¹ 60개 연구를 메타분석한 결과 하루 100 g 이상의 과당 섭취는 혈청 중성지방에 영향을 주지 않으나, 100 g 이상 섭취하면 농도의존적으로 혈청 중성지방 농도를 높였으며, 50 g 이상 섭취하면 식후 혈청 중성지방도 농도의존적으로 상승시켰다.⁸² 그러나 이러한 결과는 혈청 중성지방이 150 mg/dL 이상 성인에게만 해당된다.

이론적으로 과당과 포도당 섭취는 인슐린 분비를 촉진하고 인슐린은 SREBP-1c를 활성화시킴으로써 지방산과 중성지방의 합성을 촉진시키나, 다가불포화지방산 섭취는 SREBP-1c 활성 억제로 중성지방 합성을 억제할 수 있다.⁸³

American Heart Association에서는 혈청 중성지방에 따라 과당 섭취량을 제한하고 있다(150–199 mg/dL이면 < 100 g; 200–499 mg/dL이면 50–100 g; \geq 500 mg/dL이면 < 50 g).³⁴

(4) 알코올

일부 연구에서 알코올 섭취와 혈청 중성지방은 관련이 없다고 하였으나,^{84–86} 여성을 대상으로 한 연구에서 하루 0.6 oz의 알코올 섭취는 혈청 중성지방을 낮춘다고 한다.⁸⁷ 그러나 과도한 알코올 섭취(1,2잔; 10–30 g)는 혈청 중성지방을 높이며,^{88,89} 비음주자에게 하루 1 oz의 알코올 섭취는 혈청 중성지방을 5–10% 증가시켰다.⁹⁰ 또한 알코올을 남용하는 사람에서 고중성지방혈증이 많이 나타나는데 알코올중독으로 입원하는 5명 중 1명의 혈청 중성지방이 250 mg/dL 이상이었다.⁹¹ 알코올 섭취에 의한 고중성지방혈증은 지단백질분해효소(lipoprotein lipase)의 활성 감소에 의한 카일로미크론의 분해 억제와 관련이 있다.^{92–94} 따라서 혈청 중성지방이 높은 사람은 채식염 예방을 위해 포화지방 섭취 감소와 함께 금주가 권장된다.⁹⁵

3) 저HDL 콜레스테롤혈증

(1) 식사의 종류

2013 AHA/ACC 가이드라인 보고에 따르면 총콜레스테롤 260 mg/dL 미만, LDL 콜레스테롤 160 mg/dL 미만인 미국 성인에게 체중은 그대로 유지하면서 DASH 식사를 하였을 때, 전형적인 1990년대 미국식 식사를 한 경우와 비교하여 LDL 콜레스테롤은 11 mg/dL, HDL 콜레스테롤은 4 mg/dL 감소하였고, 중성지방은 큰 변화가 없었다.⁵ 반면, 중년 및 노년층을 대상으로 지중해 식사요법(Mediterranean diet)을 권장하였을 때, 식사조언을 하지 않은 경우와 비교하여 혈장 LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 및 중성지방 개선에 미치는 효과는 연구마다 차이가 있고 일관성이 없었다.⁵ 또한, 2001년부터 2007년에 핀란드에서 실시된 대규모 횡단적 관찰 연구 3건을 대상으로 발틱해 식사요법(Baltic Sea diet, Nordic diet)과 심혈관질환 위험과의 상관관계를 분석한 결과, 발틱해 식사 점수가 높은 집단에서 오히려 HDL 콜레스테롤이 낮을 위험이 높은 것으로 보고되었다.⁶ 따라서 DASH 식사요법, 지중해 식사요법, 발틱해 식사요법 등, 특정 식사요법의 HDL 콜레스테롤 개선효과에 대한 명확한 증명 결과는 없으며, 이에 대한 권고안도 제시되지 않고 있다.

(2) 지방

① 불포화지방산

탄수화물로 섭취하는 에너지의 10%를 불포화지방산으로 대체(단일불포화지방 8%, 다가불포화지방 2%)한 DASH 식사요법은 일반 DASH 식사요법을 한 경우와 비교 시 LDL 콜레스테롤은 비슷한 정도로 감소하였고, HDL 콜레스테롤은 1 mg/dL 증가하였으며, 중성지방은 16 mg/dL 감소하였다.⁴ 또한 성인을 대상으로 탄수화물로부터 섭취하는 에너지의 1%를 단일불포화지방산으로 대체 시 LDL 콜레스테롤은 0.3 mg/dL 감소, HDL 콜레스테롤은 0.3 mg/dL 증가, 중성지방은 1.7 mg/dL 감소하였다. 또한 다가불포화지방산으로 대체 시 LDL 콜레스테롤은 0.7 mg/dL 감소, HDL 콜레스테롤은 0.2 mg/dL 증가, 중성지방은 2.3 mg/dL 감소하였다.⁵ 이를 근거로 2013 AHA/ACC 가이드라인에서는 탄수화물로 섭취하는 에너지의 10% 또는 1%를 불포화지방산으로 대체 시 HDL 콜레스테롤이 각각 1 mg/dL, 0.2-0.3 mg/dL 정도 증가하는 것으로 제안하고 있다. 2013 AHA/ACC 가이드라인에서는 저HDL 콜레스테롤혈증에 대한 특별한 식사권고는 하지 않았으나, 섭취 에너지의 일부를 불포화지방산으로 대체 시 HDL 콜레스테롤 개선효과를 가져올 것으로 전망하였다.

② 포화지방산

성인을 대상으로 포화지방산으로부터 섭취하는 에너지의 1%를 탄수화물, 단일불포화지방산, 또는 다가불포화지방산으로 대체 시, LDL 콜레스테롤은 약 1.2, 1.3, 1.8 mg/dL씩 감소하였고, HDL 콜레스테롤은 약 0.4, 1.2, 0.2 mg/dL씩 감소하였다.⁵ 즉, 포화지방산에 해당하는 섭취에너지의 1% 정도를 탄수화물, 단일불포화지방산 또는 다가불포화지방산으로 대체 시 LDL 콜레스테롤 개선의 효과는 보였으나, HDL 콜레스테롤 개선효과는 뚜렷하게 보고되지 않았다.

③ 트랜스지방산

성인을 대상으로 트랜스지방산으로부터 섭취하는 에너지의 1%를 포화지방산, 단일불포화지방산 또는 다불포화지방산으로 대체 시, HDL 콜레스테롤은 각각 0.5, 0.4, 0.5 mg/dL씩 증가하였고, 중성지방은 1.2, 1.3 mg/dL씩 감소하였다.⁵ 반면, 트랜스지방산으로부터 섭취하는 에너지의 1%를 탄수화물로 대체 시, LDL 콜레스테롤은 1.5 mg/dL 감소하였으나, HDL 콜레스테롤과 중성지방에는 효과가 없었다. 2013 AHA/ACC 가이드라인에서는 이에 대한 특별한 섭취권고사항은 없으나, 근거수준(strength of evidence: moderate)에 따르면 트랜스지방산으로부터 섭취하는 에너지의 일부를 불포화지방산으로 대체 시 HDL 콜레스테롤 개선효과를 가져올 것으로 전망한다.

(3) 단백질

LDL 콜레스테롤 130 mg/dL, HDL 콜레스테롤 50 mg/dL, 중성지방 100 mg/dL인 성인에게 DASH diet 중 탄수화물로 섭취하는 에너지의 10%를 단백질로 대체하였을 때, 일반 DASH 식사를 했을 때에 비해 LDL 콜레스테롤은 3 mg/dL, HDL 콜레스테롤은 1 mg/dL, 중성지방은 16 mg/dL가 더 감소하였다.⁴ 따라서 다량영양소 중 탄수화물로 섭취하는 에너지의 일부를 단백질로 대체하는 것은 LDL 콜레스테롤 감소에 효과를 보이나, HDL 콜레스테롤 개선에는 효과가 없는 것으로 보인다.

4) 식사패턴

최근 국제적으로 심혈관계 질환의 식사지침은 단일 영양소가 아닌 전체적인 식사의 질을 강조하는 식사패턴 형태로 제시되고 있다. 이는 그동안 심혈관계 질환에서 가장 중요시되었던 지방 섭취가 양보다는 질이 더 중요하다는 근거들에 의한 것이다.

Sacks와 Katan⁹⁷은 지방비율에 따른 혈청 지질 지표 변화를 살펴본 개입연구들을 검토한 결과, 전형적인 서구식 패턴과 지중해식 패턴이 지방 섭취 비율이 38%로 유사했음에도 불구하고, 지중해식 패턴을 할 경우 혈청 LDL 콜레스테롤 수치는 13%는 감소, HDL 콜레스테롤은 7% 증가하는 개선의 효과가 있다고 보고하였다.

지중해식 식사는 지중해 인근 지역 국가들에서 발견되는 전통적인 식사 형태로, 주요한 식품 구성은 통곡류, 콩류, 견과류, 과일, 채소, 올리브유이다. 가장 큰 특징은 지방 섭취 비율이 높음에도 불구하고, 단일불포화지방산 섭취가 포화지방산 섭취의 2배 이상이라는 점이며, 대부분 단일불포화지방산 섭취는 올리브유에서부터 온다는 것이다. 이러한 지중해식 식사 패턴은 정해진 형태가 있지는 않지만, 주요한 식품 구성을 지킬 경우, 많은 역학 연구들에서 심혈관계 질환의 위험도를 감소시킨다는 비교적 일치된 결과들을 보고하고 있어, 이러한 식사구성을 한다면 총지방 섭취비율을 크게 제한할 필요가 없다는 일련의 흐름을 도출하였다.^{97,98}

미국은 심혈관계 질환의 위험도를 낮추기 위한 균형잡힌 식사패턴인 DASH 패턴을 고안하였다. DASH 식사패턴은 주요 식품군과 섭취분량으로 제시되고, 1일 에너지 2,100 kcal 기준으로 보면 과일 5.2 serving, 채소 4.4 serving, 곡류 7.5 serving, 저지방 유제품류 0.7 serving, 콩류 및 견과류 0.7 serving 로 구성된다. 이러한 식품구성은 과일과 채소만 풍부한 식사패턴에 비해서도 혈압 강화 효과가 뛰어난 것으로 보고되었으며,⁴⁷ 혈청 총콜레스테롤, LDL 및 HDL 콜레스테롤 수준도 개선하는 것으로 보고되었다.⁴⁸

이러한 내용들을 근거로 2013 AHA/ACC 가이드라인에서는 LDL 콜레스테롤과 혈압 강하를 위해 채소, 과일, 통곡, 저지방 유제품, 기름류, 생선, 콩류, 견과류가 풍부한 식사패턴을 개인의 적절한 열량과 기호에 맞추어 구성할 것을 식사지침으로 제시하고 있으며,³ 2016 ESC/EAS 가이드라인도 전체적인 혈청 지질 수준을 개선하기 위해 주요 식품군(곡류, 채소, 콩류, 과일, 육류 및 생선, 유제품, 식용유 등)의 권장 식품과 주의 식품들을 제시하며, 각 개인이 본인의 기호에 맞추어 건강한 식사패턴을 만들어 가도록 하고 있다.³

이에 우리나라 식생활에 맞는 주요 식품군의 권장식품과 주의식품을 정리하면 표 3-1과 같다.

5) 우리나라 식사패턴의 특징

우리나라 식생활은 쌀밥을 주식으로 하며 다양한 부재료를 이용한 부식의 형태로 구성된다. 이러한 쌀밥 위주의 식사로 인하여 서구와 매우 다른 3대 영양소 비율을 가지게 된다. 우리나라 성인의 경우 탄수화물: 단백질: 지방 비율은 66%: 15%: 19%인 반면, 미국 성인은 50%: 16%: 33%로 탄수화물과 지방의 비율이 매우 다르다.⁹⁹

우리나라 사람들은 전형적으로 고탄수화물 식사를 하고 있다. 한국인 영양섭취기준에서 탄수화물은 에너지의 적정비율로 권고량을 제시하고 있는데 총 에너지의 55-65%이다. 그러나 국민건강영양조사 자료(2015)를 이용해 평가해보면, 적정 비율을 맞추고 있는 사람은 전체 25.9%밖에 되지 않고, 65%를 초과해서 섭취하는 사람은 59.3%에 이른다. 탄수화물 섭취가 높다는 것은 지방 섭취가 상대적으로 적다는 것을 의미하는데, 실제로 에너지와 지방 과잉 섭취자(≥에너지 필요추정량의 125%, ≥지방 30%)를 평가해보면 전체 집단의 5.0%밖에 되지 않는다.

그러한 지나치게 높은 탄수화물 섭취를 줄이는 측면에서 최근 저탄수화물 식사가 관심을 받고 있다. 지금까지 연구 결과에 의하면 저탄수화물 식사가 초기의 체중 감량이 조금 빠르긴 하지만, 2년 이상의 장기간 연구에서 저탄수화물 식사와 저지방 식사의 체

표 3-1. 권장식품과 주의식품

식품군	이런 것을 선택하세요 그러나 섭취량은 과다하지 않게!	주의하세요 섭취 횟수와 섭취량이 많아지지 않도록!
어육류/콩류/알류	<ul style="list-style-type: none"> - 생선 - 콩, 두부 - 기름기 적은 살코기 - 껍질을 벗긴 가금류 - 달걀 	<ul style="list-style-type: none"> - 같은 고기, 갈비, 육류의 내장(간, 허파, 콩팥, 곱창, 모래주머니 등) - 가금류 껍질, 튀긴 닭 - 고지방 육가공품(스팸, 소시지, 베이컨 등)
유제품	<ul style="list-style-type: none"> - 탈지유, 탈지분유, 저(무)지방 우유 및 그 제품 - 저지방 치즈 	<ul style="list-style-type: none"> - 연유 및 그 제품 - 치즈, 크림치즈 - 아이스크림 - 커피크림
유지류	<ul style="list-style-type: none"> - 불포화지방산: 옥수수유, 올리브유, 들기름, 대두유, 해바라기유 - 저지방/무지방 샐러드 드레싱 	<ul style="list-style-type: none"> - 버터, 돼지기름, 쇼트닝, 베이컨기름, 소기름 - 치즈, 전유로 만든 샐러드 드레싱 - 단단한 마가린
곡류	<ul style="list-style-type: none"> - 잡곡, 통밀 	<ul style="list-style-type: none"> - 버터, 마가린이 주성분인 빵, 케이크 - 고지방 크래커, 비스킷, 칩, 버터팝콘 등 - 파이, 케이크, 도넛, 고지방 과자
국	<ul style="list-style-type: none"> - 조리 후 지방을 제거한 국 	<ul style="list-style-type: none"> - 기름이 많은 국, 크림수프
채소/과일류	<ul style="list-style-type: none"> - 신선한 채소, 해조류, 과일 	<ul style="list-style-type: none"> - 튀기거나 버터, 치즈, 크림, 소스가 첨가된 채소/과일 - 가당 가공제품(과일 통조림 등)
기 타	<ul style="list-style-type: none"> - 견과류: 땅콩, 호두 등 	<ul style="list-style-type: none"> - 초콜릿/ 단 음식 - 코코넛기름, 야자유를 사용한 제품 - 튀긴 간식류

중 감량 효과는 유사한 것으로 보고 되었다.^{100,101}

그에 반해 체중감량 이외에 혈청 지질 지표에 대한 연구들을 살펴보면, 1966년부터 2011년까지 실시한 23개 무작위 개입연구들을 분석한 결과, 저탄수화물 식사 그룹(탄수화물 섭취 비율 45% 미만)은 HDL 콜레스테롤과 중성지질 수준 개선에 효과적인 반면, 저지방 식사 그룹(지방 섭취 비율 30% 미만)은 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 개선에 더 효과적이었다.¹⁰²

이러한 경향은 우리나라 성인에서도 유사하게 발견된다. 2008-2012년 국민건강영양조사 자료를 이용하여 분석한 결과를 살펴보면, 고탄수화물 섭취는 고중성지방혈증과 저HDL 콜레스테롤혈증의 위험도 증가와 관련이 있는 반면, 총콜레스테롤 상승의 위험도는 감소하는 것으로 나타났으며, 고지방 섭취는 그 반대의 결과가 나타났다.¹⁰³

따라서, 저탄수화물 식사와 저지방 식사는 각각의 혈청 지질에 미치는 영향이 다르므로 개개인의 혈청 지질 지표를 포함한 대사 지표에 따라 그에 맞는 식사를 권장하는 것이 바람직하다.

최근 이러한 연구 근거에 대한 이해 없이 고지방 식사에 대한 관심이 뜨거운데, 무조건적인 고지방 식사는 매우 위험하다. 시중에 유행하고 있는 삼겹살과 코코넛오일 등으로만 하루 식사를 구성할 경우 포화지방산 섭취비율이 매우 높아져 혈청 LDL 콜레스테롤 수준을 높여 심혈관 질환의 위험도를 크게 높인다. 미국 2013 AHA/ACC 가이드라인에서도 총지방 섭취는 제한하지 않지만, 포화지방산 섭취는 전체 하루 에너지의 7% 이내로 할 것을 권고하고 있다.⁵ 그러므로, 고지방 식사로 인한 초기 체중 감소에 현혹되기 보다는 장기적인 관점에서 각 개인의 건강 지표에 맞는 적절한 식사 구성이 필요하고, 이러한 식사구성은 전체적인 식사패턴으로 관리하는 것이 바람직하다.

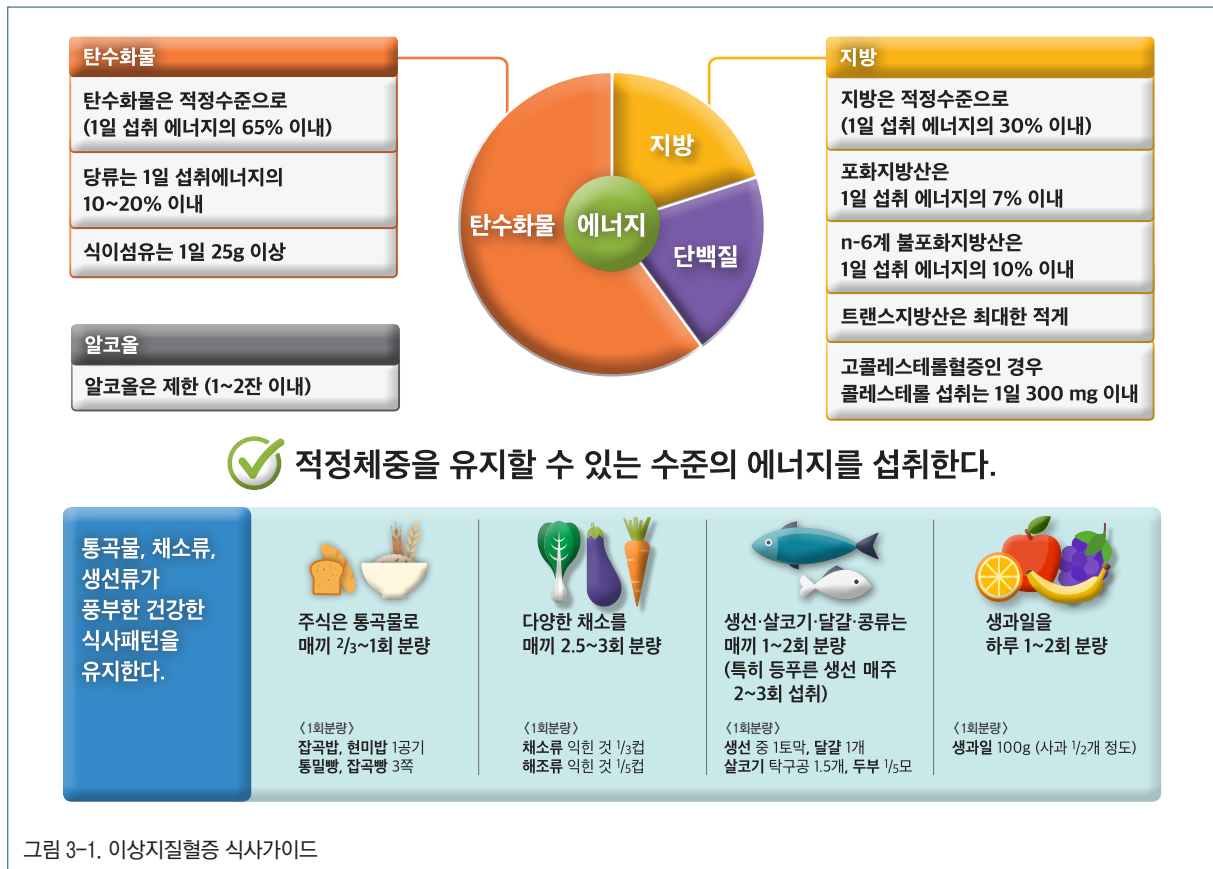
우리나라 사람들을 대상으로 한 개입연구나 코호트 연구가 거의 없는 실정이라서 앞으로 많은 연구가 필요한데, 지금까지 이루어진 단면 연구 결과들을 살펴보면 다음과 같다. 한국유전체역학 자료를 이용하여 우리나라 주식인 쌀 섭취를 4가지 식사패턴으로 추출(흰밥만, 밥과 콩, 밥과 잡곡, 혼합)한 연구에서는, 여성의 경우 흰밥 패턴에 비해 밥과 콩 패턴에서 복부비만과 혈당이상 위험도가 낮았고(21%, 9%), 특히 폐경 후 여성의 경우 잡곡 패턴에서 대사증후군 위험도가 15% 낮았다.¹⁰⁴ 국민건강영양조사 자료를 이용하

여 20세 이상 성인을 대상으로 균형식, 쌀중심 식사패턴을 추출한 연구에서는 쌀중심 패턴에서 저HDL 콜레스테롤혈증 위험도가 남자 43%, 여자 29% 증가하였다.¹⁰⁵ 서울시 대사증후군 사업 자료를 이용하여 전통식, 알코올 및 육류, 당류 및 패스트푸드, 과일 및 유제품의 4개 식사패턴을 추출한 연구에서는, 과일 및 유제품 패턴에서 대사증후군 위험도가 54% 감소하였다.¹⁰⁶

결론적으로, 우리나라 성인은 밥을 주식으로 하는 고유한 식생활 특성으로 서구와 다르게 지방 섭취비율은 높지 않으나 탄수화물 섭취 비율이 높은 전형적인 고탄수화물 저지방 식사 형태를 갖게 되었고, 이로 인해 우리나라 성인에게는 심혈관계 질환 예방 및 관리를 위해서는 지방 섭취뿐 아니라 탄수화물 섭취의 양과 질도 중요하며 우리나라 사람들에게 적절한 식사패턴을 권고하는 것이 필요하다.

표 3-2. 하루 식사권고 예시

구분	권고사항	대표 식품의 1회분량
곡류	- 통곡물 위주로 - 매끼 2/3-1회분량	밥 (잡곡밥, 현미밥 등): 210 g (1공기) 빵 (통밀빵, 보리빵 등): 105 g (3쪽)
채소류	- 다양한 채소를 이용 - 매끼 2.5-3회분량	채소류: 70 g (익힌 것 1/3컵) 해조류: 30 g (익힌 것 1/5컵)
어육류	- 생선, 살코기, 달걀, 두부 - 매끼 1-2회분량 - 등푸른 생선은 주 2-3회 이용	생선: 60 g (중간크기 1토막) 살코기: 60 g (탁구공 크기 1.5개) 달걀: 60 g (중간크기 1개) 두부: 80 g (1/5모)
과일류	- 생과일로 - 하루 1-2회분량	과일 1회분량: 100 g (중간크기 사과 1/2개 정도)



그러므로 우리나라 사람들에게 권장하는 이상지질혈증에 바람직한 식사패턴은 쌀밥을 주식으로 하여도 잡곡, 현미, 통밀 등의 통곡식품의 섭취 비중을 높이거나, 전체적인 탄수화물 섭취 비율이 높지 않도록 주의해야 한다. 부식으로는 다양한 식품을 선택하는 것이 중요한데, 생선, 콩류, 생채소류가 풍부하도록 구성하도록 한다. 또한 생과일과 흰 우유 섭취는 권장되지만, 가능한 단 음료나 디저트는 자제하는 것이 필요하다. 이를 토대로 하였을 때 하루 식사권고안은 표 3-2와 그림 3-1과 같이 제시해볼 수 있다.

참고문헌

1. Van Gall LF, Mertens IL, Ballaux D. What is the relation What is the relationship between risk factor reduction and degree of weight loss? *Eur Heart J Suppl* 2005;7(suppl L):L21-26.
2. Poobalan A, Aucott L, Smith WCS, Avenell A, Jung R, Broom J, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes - a systematic review. *Obes Rev* 2004;5:43-50.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
5. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, Hubbard VS, de Jesus JM, Lee IM et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437740.48606.d1.citation>
6. Rees K1, Dyakova M, Wilson N, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 6;12:CD002128. doi: 10.1002/14651858.CD002128.pub5.
7. Lichtenstein AH, Van Horn L. Very low fat diets. *Circulation* 1998;98:935-939.
8. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, Davey Smith G. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;5:CD002137. doi: 10.1002/14651858.CD002137.pub3.
9. 보건복지부, 질병관리본부. 2015년 국민건강통계: 국민건강영양조사 제6기 3차년도(2015). ISSN 2005-3662.
10. 보건복지부, 한국영양학회. 2015 한국인 영양소 섭취기준. 2015.
11. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects if dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL-cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-1155.
12. Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, Elmer PJ, Ershow A, Lefevre M, et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Mar;18:441-449.
13. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999 Apr;69:632-646.
14. Mozaffarian D, Aro A, Willet WC. Health effects of trans fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S5-S21.
15. Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and coronary heart disease *N Engl J Med*. 1999 Jun 24;340:1994-1998.
16. 식품의약품안전청 용역사업연구결과보고서. 한국인 트랜스지방 섭취량 조사. 2006.
17. Mattar M, Obeid O. Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr Health* 2009;20:41-9.
18. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1954;40:351-359.

19. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1509S-1517S.
20. Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, Smith BT, Ganes JA. Plasma lipid and lipoprotein response to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1747-1764.
21. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997;314:112-117.
22. McNamara DJ, Kolb R, Parker TS, Batwin H, Samule P, Brown CD, et al. Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man. Response to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity. *J Clin Invest* 1987;79:1729-1739.
23. Brown L, Rosner B, Willet WC, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
24. 대한당뇨병학회. 2015 당뇨병 진료지침. 2015.
25. Rideout TC, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1023-1033.
26. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, et al. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association science advisory for professionals from the nutrition committee. *Circulation* 2006;113:1034-44.
27. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005;81:397-408.
28. Balk E, Chung M, Chew P, et al. Effects of soy on health outcomes. Evidence Report/Technology Assessment No. 126. AHRQ Publication No. 05-E024-2. Rockland (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
29. Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: A systemic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2006;25:41-48.
30. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965-978.
31. Pasanisi F, Contaldo F, de Simone G, Mancini M. Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:401-406.
32. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001;9(suppl 4):326S-334S.
33. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320-328.
34. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-2333.
35. Wadden TA, West DS, Delahanty L, Jakicic J, Rejeski J, Williamson D, et al; Look AHEAD Research Group. The Look AHEAD study: a description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it [published correction appears in *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:1339]. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:737-752.
36. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-873.
37. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials [published correction appears in *Arch Intern Med*. 2006;166:932]. *Arch Intern Med* 2006;166:285-293.
38. Bonow RO, Eckel RH. Diet, obesity, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348:2057-2058.
39. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Re-

- search Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
40. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:43-53.
 41. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:969-977.
 42. Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, DC: National Academies Press; 2005.
 43. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
 44. Cao YMD, Pelkman CL, Zhao G, Townsend SM, Kris-Etherton PM. Effects of moderate (MF) versus lower fat (LF) diets on lipids and lipoproteins: a meta-analysis of clinical trials in subjects with and without diabetes. *J Clin Lipidol* 2009;3:19-32.
 45. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JE, Miller ER 3rd, et al; OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005;294:2455-2464.
 46. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet [published correction appears in *N Engl J Med* 2009;361:2681]. *N Engl J Med* 2008;359:229-241.
 47. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al; DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997;336:1117-1124.
 48. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER 3rd, Lin PH, et al; DASH Research Group. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001;74:80-89.
 49. Berglund L, Lefevre M, Ginsberg HN, Kris-Etherton PM, Elmer PJ, Stewart PW, et al; DELTA Investigators. Comparison of monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial states. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1611-1620.
 50. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S22-S33.
 51. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30.
 52. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):1645S-1654S.
 53. Balk E, Chung M, Lichtenstein A, Chew P, Kupelnick B, Lawrence A, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Risk Factors and Intermediate Markers of Cardiovascular Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 93 (prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-Based Practice Center under contract No. 290-02-0022). AHRQ publication No. 04-E010-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004.
 54. Lungershausen YK, Abbey M, Nestel PJ, Howe PR. Reduction of blood pressure and plasma triglycerides by omega-3 fatty acids in treated hypertensives. *J Hypertens* 1994;12:1041-1045.
 55. Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1981S-1990S.

56. Skulas-Ray AC, West SG, Davidson MH, Kris-Etherton PM. Omega-3 fatty acid concentrates in the treatment of moderate hypertriglyceridemia. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1237-1248.
57. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 2008;197:12-24.
58. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Nutr Rev* 2004;62:333-339.
59. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Oikawa S, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
60. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem* 2010;21:781-792.
61. de Lorgeril M, Salen P. Alpha-linolenic acid and coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004;14:162-169.
62. Brenna JT, Salem N Jr, Sinclair AJ, Cunnane SC. alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;80:85-91.
63. Erkkila AT, Lichtenstein AH. Fiber and cardiovascular disease risk: how strong is the evidence? *J Cardiovasc Nurs* 2006;21:3-8.
64. Ylonen K, Saloranta C, Kronberg-Kippila C, Groop L, Aro A, Virtanen SM; Botnia Dietary Study. Associations of dietary fiber with glucose metabolism in nondiabetic relatives of subjects with type 2 diabetes: the Botnia Dietary Study. *Diabetes Care* 2003;26:1979-1985.
65. Anderson JW, Randles KM, Kendall CW, Jenkins DJ. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr* 2004;23:5-17.
66. Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie C, Vos MB. Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA* 2010;303:1490-1497.
67. Dickinson S, Brand-Miller J. Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:69-75.
68. Franz MJ. Is there a role for the glycemic index in coronary heart disease prevention or treatment? *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:497-502.
69. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-669.
70. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:560-566.
71. Levitan EB, Cook NR, Stampfer MJ, Ridker PM, Rexrode KM, Buring JE, et al. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metabolism* 2008;57:437-443.
72. Amano Y, Kawakubo K, Lee JS, Tang AC, Sugiyama M, Mori K. Correlation between dietary glycemic index and cardiovascular disease risk factors among Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1472-1478.
73. Shikany JM, Tinker LF, Neuhauser ML, Ma Y, Patterson RE, Phillips LS, et al. Association of glycemic load with cardiovascular disease risk factors: the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition* 2010;26:641-647.
74. van Dam RM, Visscher AW, Feskens EJ, Verhoef P, Kromhout D. Dietary glycemic index in relation to metabolic risk factors and incidence of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:726-731.
75. Liese AD, Gilliard T, Schulz M, D'Agostino RB Jr, Wolever TM. Carbohydrate nutrition, glycaemic load, and plasma lipids: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Eur Heart J* 2007;28:80-87.
76. Mosdøl A, Witte DR, Frost G, Marmot MG, Brunner EJ. Dietary glycemic index and glycemic load are associated with high-density lipoprotein cholesterol at baseline but not with increased risk of diabetes in the Whitehall II study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:988-994.

77. Ebbeling CB, Leidig MM, Sinclair KB, Seger-Shippe LG, Feldman HA, Ludwig DS. Effects of an ad libitum low-glycemic load diet on cardiovascular disease risk factors in obese young adults. *Am J Clin Nutr* 2005;81:976-982.
78. Sichieri R, Moura AS, Genelhu V, Hu F, Willett WC. An 18-mo randomized trial of a low-glycemic-index diet and weight change in Brazilian women. *Am J Clin Nutr* 2007;86:707-713.
79. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2008;87:114-125.
80. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009; 119:1322-1334.
81. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: recent results and their potential implications. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1190:15-24.
82. Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1419-1437.
83. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002;109:1125-1131.
84. Marques-Vidal P, Cambou JP, Nicaud V, Luc G, Evans A, Arveiler D, et al. Cardiovascular risk factors and alcohol consumption in France and Northern Ireland. *Atherosclerosis* 1995;115:225-232.
85. Nanchahal K, Ashton WD, Wood DA. Alcohol consumption, metabolic cardiovascular risk factors and hypertension in women. *Int J Epidemiol* 2000;29:57-64.
86. Burger M, Mensink G, Brostrup A, Thierfelder W, Pietrzik K. Alcohol consumption and its relation to cardiovascular risk factors in Germany. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:605-614.
87. Razay G, Heaton KW, Bolton CH, Hughes AO. Alcohol consumption and its relation to cardiovascular risk factors in British women. *BMJ* 1992;304:80-83.
88. Chrysohou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas J, Toutouza M, Papaioannou I, et al. Effects of chronic alcohol consumption on lipid levels, inflammatory and haemostatic factors in the general population: the "ATTICA" Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:355-361.
89. Foerster M, Marques-Vidal P, Gmel G, Daepfen JB, Cornuz J, Hayoz D, et al. Alcohol drinking and cardiovascular risk in a population with high mean alcohol consumption. *Am J Cardiol* 2009;103:361-368.
90. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523-1528.
91. Feinman L, Lieber CS. Ethanol and lipid metabolism. *Am J Clin Nutr* 1999;70:791-792.
92. Pownall HJ, Ballantyne CM, Kimball KT, Simpson SL, Yeshurun D, Gotto AM Jr. Effect of moderate alcohol consumption on hypertriglyceridemia: a study in the fasting state. *Arch Intern Med* 1999;159:981-987.
93. Pownall HJ. Dietary ethanol is associated with reduced lipolysis of intestinally derived lipoproteins. *J Lipid Res* 1994;35:2105-2113.
94. Erkelens DW, Brunzell JD. Effect of controlled alcohol feeding on triglycerides in patients with outpatient "alcohol hypertriglyceridemia." *J Hum Nutr* 1980;34:370-375.
95. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497-504.
96. Kanerva N, Kaartinen NE, Rissanen H, Knekt P, Eriksson JG, Sääksjärvi K, Sundvall J, Männistö S. Association of the Baltic Sea diet with cardiometabolic risk factors-a meta-analysis of three Finnish studies. *Br J Nutr* 2014;27:1-11.

97. Sacks FM, Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med* 2002;113(9B):13S-24S
98. Dietary fat consensus statements. *Am J Med* 2002;113(9B):5S-8S.
99. Ha KH, Kim K, Chun OK, Joung H, Y Song. Differential association of dietary carbohydrate intake with metabolic syndrome in US and Korean adults: Data from the 2007-2012 NHANES and KNHANES. *Eur J Clin Nutr* 2018 Jan 16. doi:10.1038/s41430-017-0031-8
100. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2006;166:285-293
101. Naude CE, Schooness A, Senekel M, Young T, Garner P. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *PLOS one* 2014;9:7:e100652
102. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WS, Kelly TN, He J, Bazzano LA. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2012;176(S):S44-S54
103. Song S, Song WO, Song Y. Dietary carbohydrate and fat intakes are differentially associated with lipid abnormalities in Korean adults. *J Clin Lipidol* 2017;11:338-347
104. Ahn Y, Park SJ, Kwack HK, Kim MK, Ko KP, Kim SS. Rice-eating pattern and the risk of metabolic syndrome especially waist circumference in Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *BMC Public Health* 2013;13:61
105. Song S, Lee JE, Paik HY, Park MS, Song Y. Dietary patterns based on carbohydrate nutrition are associated with the risk for diabetes and dyslipidemia. *Nutr Res Pract* 2012;6:349-356
106. Hong S, Song Y, Lee KH, Lee HS, Lee M, Jee SH, Joung H. A fruit and dairy dietary pattern is associated with a reduced risk of metabolic syndrome. *Metabolism* 2012;61:883-890

2 운동요법

권고안

	내 용	권고등급	근거수준
1	신체활동량을 증가시킨다.	I	A
2	중등도 강도의 유산소운동을 30분 이상 주 4-6회 규칙적으로 시행한다.	I	A
3	저항성 운동을 주 2회 이상 규칙적으로 시행한다.	IIa	B
4	다수의 위험인자를 가지고 있거나 심혈관계질환이 있는 경우에는 운동 시작 전에 의학적 판단을 한다.	I	A

이상지질혈증은 심뇌혈관질환자들에게서 고혈압 및 당뇨병과 함께 중요한 위험요인 중 하나이다. 이상지질혈증환자에서 운동은 일반적으로 중성지방을 낮추고 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤을 낮추며 HDL 콜레스테롤을 높이는 효과가 있음이 이미 보고된 바 있다. 그러나 운동이 콜레스테롤에 긍정적인 면도 있지만 변화가 없었다는 연구들도 다소 있어 이에 대한 논란이 아직도 진행되고 있다. 이는 대상자의 성별, 나이, 인종 및 지질 농도뿐만 아니라 운동의 종류, 양, 세기, 기간, 횟수 그리고 운동과 함께 생활습관의 변화 여부와 체중의 변화에 따라 다양한 결과를 나타내기 때문이다.¹ 또한 운동의 지질에 대한 영향이 크지 않기 때문이다.

운동에는 유산소 운동, 저항성 운동, 유연성 운동이 있다. 유산소 운동은 운동 중 신체의 산소 소비량을 증대시키는 운동으로, 30분 이상 지속이 가능한 속보, 조깅, 수영, 자전거 타기와 같은 운동이 이에 속하며 심폐지구력을 좋게 해주는 운동이다. 저항성 운동은 근력을 이용하여 무게나 저항력에 대항하는 운동으로, 체중을 저항으로 이용하기도 하고, 탄성력이 있는 도구나 중량을 선택할 수 있는 운동기구를 이용하여, 근력을 키우고 근육량을 증가시킬 수 있다. 유연성 운동은 스트레칭 등을 통해, 주요 근육군의 운동 반경을 넓히고, 자세 안정성과 균형감을 향상시킨다.

일반적으로 유산소 운동은 중성지방을 감소시키며, HDL 콜레스테롤은 증가시키는 경향이 있고, LDL 콜레스테롤은 거의 변화가 미미하다.^{2,3} 비록 그 효과가 뚜렷하지 않지만 운동요법이 심혈관계질환을 예방한다는 것에 대해서는 논란이 없고, 지질대사이상의 조절이 추구하는 목표가 심혈관계질환의 예방이므로 지질대사이상 환자에서 운동요법은 역시 중요하다.^{1,4}

저항성 운동의 지질에 대한 효과는 논란이 있다.^{5,6} 이전 20여 개의 연구 결과에서 다양한 결과를 보였으며, 메타분석한 연구에서도 통계 방법에 따라 다른 결과를 보임으로써 저항성 운동이 지질에 의미 있는 효과를 보인다는 증거는 부족하다. 하지만 인슐린 저항성을 개선시키고, 근육량을 늘리고 근력을 강하게 함으로써 활동량을 늘릴 수 있고, 노인에서 일상생활의 수행 능력이 개선될 수 있으므로 유용할 수 있다.¹

1) 중성지방과 운동

많은 연구들에서 운동을 통해 중성지방이 감소한다는 긍정적인 연구가 많다. 단면적 연구에서 활동량이 많거나 운동을 하는 경우에 중성 지방이 낮았다.^{7,8} 추적 연구에서는 단면적 연구에 비해 그 효과가 작았으며 일부 대상에서만 차이를 보였다.^{9,10} 임상 연구에서는 연구마다 약간 다른 결과를 보였으나 메타분석에서 중성지방이 감소함이 관찰되었다.² 운동은 여러 지질 중 중성지방을 감소시키는 효과가 가장 뚜렷하다. 중성지방은 연료의 원천으로 사용되며 1회 운동만으로도 매우 낮아지기도 한다.

2) LDL 콜레스테롤과 운동

LDL 콜레스테롤은 심혈관질환의 매우 중요한 위험인자이다. 단면적 연구에서는 운동과 LDL 콜레스테롤 사이에 연관이 있었으

나^{7,8} 추적 연구에서는 인종 및 성별에 따라 차이를 보였다.^{9,10} 임상 연구에서는 연구마다 약간 다른 결과를 보였으며, 메타분석에서도 LDL 콜레스테롤에 변화가 없었다.² 비록 LDL 콜레스테롤의 양적인 차이는 없으나 분획의 변화가 있다는 주장이 있다.^{2,11} Kraus 등은 8개월간 VO₂max 65~80%의 고운동량-고강도 운동(주당 32 km 조깅) 시의 혈중지질 변화를 저운동량-중간강도, 저운동량-고강도 운동 때와 비교하였다.³ 그 결과 LDL 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤의 변화는 크지 않았지만 크기가 작고 밀도가 높은 LDL 콜레스테롤의 농도가 감소하였다. 운동을 통한 LDL 콜레스테롤의 변화는 유의한 감소를 기대하기 어려운 것이 현실이다.

3) HDL 콜레스테롤과 운동

단면적 연구에서 활동량이 많거나 운동을 하는 경우에 HDL 콜레스테롤이 높았다.^{7,8} 추적 연구에서는 관련성이 낮았으며, 일부 대상에서만 차이를 보였다.^{9,10} 임상 연구에서는 연구마다 다른 결과를 보였으며 메타분석에서도 연관이 있다는 결과와² 없다는 결과가 상존하고 있다.²

4) 심혈관계질환과 운동

규칙적인 운동이 심혈관계질환의 위험을 감소시키는 것을 보여준 많은 연구결과가 있었고, 운동은 심혈관계질환의 1차 예방 및 2차 예방에 중요한 비약물적 치료 지침이 되고 있다. 운동은 지질개선뿐 아니라, 혈압 안정, 인슐린 감수성 개선, 염증 지표 개선, 체지방 감소, 심폐능력 강화, 심근기능 개선, 심근의 허혈성 전처치(ischemic pre-conditioning), 혈관 내피세포 기능 개선, 심근 관류 개선, 항혈전효과 등을 보여, 심혈관계질환 위험을 감소시키며, 심혈관계질환 사망률 및 전체 사망률을 감소시키는 것으로 보고되었다.^{13,14}

5) 이상지질혈증과 운동처방

이상지질혈증의 조절을 위한 특별한 운동처방은 없으며, 일반적으로 심혈관계질환을 예방하기 위한 방법과 같다.^{1, 14-16} 일반적으로 중등도 강도로 주 5회 30분 이상 또는 고강도로 주 3회 20분 이상 유산소 운동을 권장한다.¹⁶ 운동빈도는 최대한 칼로리 소비를 위해 주 4-6일 정도 실시해야 하며, 운동강도는 나이에 따른 최대 심박수(=220-나이)의 55-75% 범위로 하는 것이 좋으며 이는 중등도 강도에 해당한다(표 3-3). 그러나 심박수를 현저히 낮추는 베타차단제나 nondihydropyridines 계통의 칼슘채널차단제를 복용하는 심혈관질환자는 최대심박수를 구하는 [220-나이] 공식에 목표심박수(40-85%)를 적용하는 것은 금물이다. 이러한 환자들은 최대운동 시 심박수 증가가 현저하지 않기 때문에 주의가 필요하다. 따라서 심혈관질환이 있는 환자는 반드시 운동부하검사를 통해 정확한 강도를 설정하는 것이 좋으나 운동부하검사를 받지 않았을 경우, “보통이다”라는 느낌으로 시작하여 “약간 힘들다”라는 느낌으로 운동을 유지하는 것이 좋은 방법이다. 운동시간은 준비운동을 10분 정도 하되 5분간 가벼운 스트레칭을 시작으로 5분간 가볍게 걷기까지가 준비운동이며, 본운동으로 들어가서 트레드밀을 할 경우 30-60분을 하되 체중감량을 포함한 운동을 할 경우 50-60분을 유지해야 한다(주당 2,000 kcal 이상). 이때 한꺼번에 운동시간을 채우기 힘들 경우 최소 10분씩 운동을 여러 번 나누어서 하고 중간에 2-3분간 가볍게 걸으면서 휴식을 취한다. 운동유형은 주로 대근육을 리드미컬하게 움직이는 걷기, 파워워킹, 자전거 같은 유산소 운동이 추천된다. 주당 칼로리 소비량은 1,000-2,000 kcal 정도 되어야 한다.

표 3-3. 이상지질혈증 환자의 운동요법 요약

운동 유형 및 순서	운동 강도	운동 시간	운동 빈도
• 준비운동: 스트레칭 이후 가볍게 걷기	• 최대심박수의 55-75%	• 준비운동: 5-10분	• 4-6일/주
• 본운동: 속보, 파워워킹, 고정식 자전거, 스텝퍼, 사이클론, 가벼운 등산		• 본운동: 30-60분	
• 정리운동: 가볍게 걷기 이후 스트레칭		• 정리운동: 5-10분	

저항성운동은 일주일에 2회 이상 시행하되, 나이나 개인 상태에 따라 강도를 정하며, 대개 각 주요 근육을 대상으로 8-10 종류로 구성하여 1세트 이상 시행하며, 1세트는 8-12회 반복할 수 있는 강도로 권장한다.^{4,6,16}

참고문헌

1. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873-934.
2. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-692.
3. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-1492.
4. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1081-1093.
5. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med* 2009;49:473-475.
6. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2009;48:9-19.
7. Jacobs DR Jr, Burke GL, Liu K, Cutter G, Hughes G, Hulley S, et al. Relationships of low density lipoprotein cholesterol with age and other factors: a cross-sectional analysis of the CARDIA study. *Ann Clin Res* 1988;20:32-38.
8. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007;116:2110-2118.
9. Sternfeld B, Sidney S, Jacobs DR Jr, Sadler MC, Haskell WL, Schreiner PJ. Seven-year changes in physical fitness, physical activity, and lipid profile in the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 1999;9:25-33.
10. Monda KL, Ballantyne CM, North KE. Longitudinal impact of physical activity on lipid profiles in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Lipid Res* 2009;50:1685-1691.
11. Slentz CA, Houmard JA, Johnson JL, Bateman LA, Tanner CJ, McCartney JS, et al. Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol* 2007;103:432-442.
12. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:999-1008.
13. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med* 2009;39:923-935.
14. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. 2008. <http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/pdf/CommitteeReport.pdf>.
15. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
16. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2018.

3 금연

권고안

	내 용	권고등급	근거수준
1	흡연은 이상지질혈증 및 심혈관계질환 위험을 증가시키므로, 금연을 강력히 권고한다.	I	A

흡연으로 인한 지질대사 변화는 여러 연구에서 일관적으로 보고되고 있다. 흡연으로 지방산 분해가 증가되어 혈중에 유리지방산이 증가하고, 이로 인하여 인슐린 저항성이 발생한다. 또한 흡연은 역콜레스테롤 수송(reverse cholesterol transport)에 문제를 유발하여 이상지질혈증을 야기한다.¹⁻³ 발표된 54개의 논문을 메타분석한 결과, 흡연자의 총콜레스테롤, 중성지방, VLDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 농도는 비흡연자에 비하여 각각 3%, 9.1%, 10.4%, 1.7% 증가하였다.⁴ 반면 HDL 콜레스테롤은 흡연자에게서 5.7% 정도 감소되는 것으로 보고되었다.⁴⁻⁶ 흡연에 의한 이러한 혈중 지질의 변화는 인슐린 저항성, 심장질환 등을 포함한 대사성 질환의 유병률과 사망에 매우 밀접한 관련이 있다.^{4,6-8} 금연 시 혈중지질대사 변화를 살펴본 결과, 혈중지질 성분 중 HDL 콜레스테롤은 유의하게 상승하였다.^{6,9,10}

흡연은 심혈관계질환의 강력한 위험인자로, 흡연의 양이 위험도와 양적인 상관관계가 있고, 안전한 하한선은 없다.¹¹ 흡연의 양을 줄이는 것은 향후 금연 가능성을 높이지 못하고, 오히려 금연을 어렵게 하여, 권장되지 않는다.¹² 간접흡연도 심혈관계질환의 위험을 높이는데, 비흡연자가 흡연자인 배우자와 생활할 때 심혈관계질환 위험이 30% 증가한다고 보고되었다.¹³ 금연 후 심혈관계질환 발생 및 사망률 감소가 메타 분석 및 무작위배정 연구에서 밝혀졌다.^{14,15}

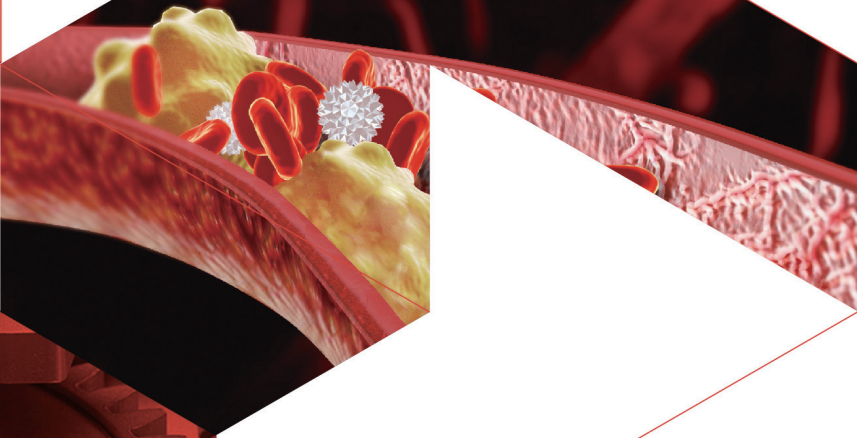
따라서 이상지질혈증과 심혈관계질환 예방을 위하여 금연을 적극 권장한다.

참고문헌

1. Moriguchi EH, Fusegawa Y, Tamacchi H, Goto Y. Effects of smoking on HDL subfractions in myocardial infarction patients: effects on leithin cholesterol acyl transferase and hepatic lipase. Clin Chim Acta 1991;195:139-143.
2. Hellerstein MK, Benowitz NL, Neese RA, Schwartz JM, Hoh R, Jacob P 3rd, et al. Effects of cigarette smoking and its cessation on lipid metabolism and energy expenditure in heavy smokers. J Clin Invest 1994;93:265-272.
3. McCall MR, van den Berg JJ, Kuypers FA, Tribble DL, Krauss RM, Knoff LJ, et al. Modification of LCAT activity and HDL structure: new links between cigarette smoke and coronary heart disease. Arterioscler Thromb 1994;14:248-253.
4. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. BMJ 1989;298:784-788.
5. Freeman DJ, Griffin BA, Murray E, Lindsay GM, Gaffney D, Packard CJ, et al. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. Eur J Clin Invest 1993;23:630-640.
6. Gossett LK, Johnson HM, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Smoking intensity and lipoprotein abnormalities in active smokers. J Clin Lipidol 2009;3:372-378.
7. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. Prog Cardiovasc Dis 2003;46:91-111.
8. Center for Disease Control and Prevention. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses - United States, 2002-2004. Morb Mortal Wkly Rep 2008;57:1226-1228.

9. Stubbe I, Eskilsson J, Nilsson-Ehle P. High-density lipoprotein concentrations increase after stopping smoking. *Br Med J* 1982;284:1511-1513.
10. Gepner AD, Piper ME, Johnson HM, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2011;161:145-151.
11. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality: A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:702-706.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Public Health Guidance 10. Smoking Cessation Services in Primary Care, Pharmacies, Local Authorities and Workplaces, Particularly for Manual Working Groups, Pregnant Women and Hard to Reach Communities. 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH010guidance.pdf>.
13. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973-980.
14. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007;131:446-452.
15. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-239.

제 4 장



이상지질혈증의 약물요법

제 4 장

이상지질혈증의 약물요법

이상지질혈증의 약물요법

	내 용	권고등급	근거수준
1	이상지질혈증 치료의 일차 목표는 LDL 콜레스테롤이다	I	A
2	LDL 콜레스테롤을 목표 수치로 조절 후 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 조절할 수 있다	IIa	A
3	고위험군, 초고위험군에서는 치료기준에 따라 LDL 콜레스테롤의 목표 수치에 도달할 수 있도록 스타틴 용량을 적절하게 조절하여 투약한다	IIa	B
4	저위험군 또는 중등도 위험군에서는 수주 또는 수개월간 생활교정 요법 후에도 목표치 이하로 LDL 콜레스테롤이 감소하지 않으면 스타틴을 사용해야 한다	IIa	B
5	스타틴 내약성이 없는 경우 에제티미브, 담즙산 결합수지를 사용할 수 있다	IIa	B
6	최대 가용 용량의 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에제티미브를 병용한다	IIa	B
7	초고위험군에서 최대 가용 용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제를 병용하여 사용할 수 있다	IIb	A
8	스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 담즙산 결합수지를 병용할 수 있다	IIb	C
9	LDL콜레스테롤 목표에 도달하기 위하여 스타틴과 니코틴산의 병용투여는 추천되지 않는다	III	A
10	초고위험군에서 스타틴 단독 또는 병용요법에도 불구하고 목표치에 도달하지 못하는 경우, 기저 LDL 콜레스테롤 수치에 비하여 50% 이상 감소시키는 것이 효과적이다	I	A
11	급성심근경색증의 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다	I	A
12	중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성뇌장염의 예방을 위한 즉각적인 약물치료와 생활습관 개선이 중요하다	I	A
13	중성지방이 200-499 mg/dL인 경우, 먼저 일차적인 치료목표는 계산된 심혈관계 위험도에 기반하여 LDL 콜레스테롤을 목표치까지 낮추는 것이다	I	A
14	중성지방이 200-499 mg/dL인 경우, LDL 콜레스테롤 목표 달성 후에, 중성지방이 200 mg/dL 이상이고 심혈관 위험인자가 있거나, non-HDL 콜레스테롤이 목표치 이상이면, 중성지방을 저하시키기 위한 약물치료를 고려할 수 있다	IIa	B
15	적용이 되는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 피브린산 유도체를 사용한다	I	B
16	적용이 되는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 오메가-3 지방산을 사용할 수 있다	IIa	B
17	단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수 있다	IIa	C
18	저HDL 콜레스테롤혈증의 일차 치료목표는 LDL 콜레스테롤을 목표 수치 이하로 조절하는 것이다	I	A

1 약제의 선택

이상지질혈증은 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 저HDL 콜레스테롤혈증 및 복합형 이상지질혈증으로 분류하며, 개별 환자의 위험도와 LDL 콜레스테롤 수치에 따라 치료 계획을 설정한다. 그리고 지질 목표치를 기준으로 약물을 증량하거나 병용하며, 부작용이나 약제로 인한 위험도를 고려하여 감량 혹은 다른 약제로 대체한다.

이상지질혈증의 기본적인 치료는 생활습관 개선이다. 약물치료와 더불어 식사요법이나 운동, 금연 등의 치료적 생활습관 개선을 병행하는 것이 중요하다. 약물치료는 심혈관질환 위험도와 LDL 콜레스테롤의 수치를 종합적으로 판단하여 시행 여부를 결정한다. 심혈관질환 위험도는 저위험군, 중등위험군, 고위험군, 초고위험군, 극초고위험군으로 분류된다. 관상동맥질환, 말초동맥질환 및 허혈성 뇌졸중의 병력이 있는 경우와 죽상경화성 동맥질환(대동맥류, 일과성 뇌허혈발작, 유의한 협착이 확인된 경동맥질환 또는 당뇨병 유무, 그리고 관상동맥질환의 위험인자(흡연, 고혈압, 저HDL 콜레스테롤혈증, 조기 관상동맥질환의 가족력, 연령)의 수와 LDL 콜레스테롤 수치에 의하여 약제를 시작하며, 치료목표 수치에 도달할 수 있도록 약제를 조절한다. 일차 치료목표는 LDL 콜레스테롤 감소이며(I, A), 이후 이차 치료목표로 non-HDL 콜레스테롤을 감소시킬 수 있다(IIa, A). 약물치료 전 먼저 LDL 콜레스테롤이나 중성지방을 높일 수 있는 이차성 원인을 점검하여 교정하는 것이 중요하다(표 4-1).

유럽동맥경화학회(ESC)는 2013년 가족성 고콜레스테롤혈증의 진단과 치료의 필요성을 강조하는 내용으로 성명서를 발표하였다. 22 개국을 분석한 결과 대부분 국가에서 1% 미만의 진단율을 보였다. 따라서 급성심장사, 고콜레스테롤혈증의 가족력이 있으면서 총 콜레스테롤이 290 mg/dL 초과하거나 건 황색종(tendon xanthoma) 등의 소견이 있는 경우에는 가족성 고콜레스테롤혈증에 대한 선별 검사가 필요하다.

표 4-1. 이차성 고콜레스테롤혈증이나 고중성지방혈증을 일으킬 수 있는 원인들

	LDL 콜레스테롤 상승	중성지방 상승
식사	<ul style="list-style-type: none"> 포화지방산 섭취 트랜스지방산 섭취 에너지 과다섭취 	<ul style="list-style-type: none"> 음주 에너지 과다섭취 고탄수화물 식사
약물	<ul style="list-style-type: none"> 이노제 glucocorticoid amiodarone cyclosporin 	<ul style="list-style-type: none"> 경구 estrogen 담즙산결합수지 레티노산 sirolimus tamoxifene thiazide 이노제 glucocorticoid 단백질분해효소 억제제 anabolic steroid raloxifene 베타차단제
질병	<ul style="list-style-type: none"> 폐쇄성 간질환 신증후군 신경성 식욕부진 	<ul style="list-style-type: none"> 만성콩팥병 신증후군 패혈증
대사 이상	<ul style="list-style-type: none"> 비만 임신 갑상선기능저하증 	<ul style="list-style-type: none"> 비만 임신 조절되지 않은 당뇨병

1) 고콜레스테롤혈증(Hypercholesterolemia)

심혈관질환에 동반된 이상지질혈증에서 예후 개선(이환율과 사망률감소)과 관련된 주요 독립인자는 LDL 콜레스테롤의 감소이다. 스타틴(statin)은 일차, 이차 예방 연구 모두에서 심혈관질환의 이환율과 사망률을 감소시키는 효과가 있다.

메타분석에 따르면 LDL 콜레스테롤이 39 mg/dL 감소할 때마다 심혈관질환으로 인한 사망률은 20%, 심혈관 사건 발생은 23%, 뇌졸중은 17% 감소하였다.² 스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택약제이며 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절한다(I, A).^{3,4} 임상적으로 유의한 죽상경화성 심혈관질환자(관상동맥질환, 말초동맥질환, 허혈성 뇌졸중, 일과성 뇌허혈발작)는 초고위험군으로서, 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 미만 혹은 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다. 급성관동맥증후군 환자의 경우 이보다 낮은 LDL 콜레스테롤 농도인 54 mg/dL까지 낮추었을 때 추가적으로 임상적인 예후 개선을 보였다는 연구 결과도 있어 참고할 만하다. 급성심근경색증의 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다. 초고위험군에서는 내약 가능한 최대 용량의 스타틴 사용과 더불어 에제티미브를 사용하여도 목표에 도달하지 않는 경우 PCSK9 차단제를 추가하는 경우 추가적인 심혈관보호 효과가 확인되어 적용할 수 있겠다. (IIb,A)^{5,6} 유의한 경동맥질환이나 복부동맥류, 당뇨병을 포함한 고위험군에서는 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작하며, 100 mg/dL 미만인 경우에도 스타틴 치료를 선택적으로 고려할 수 있다. 당뇨병의 경우 표적장기손상 혹은 심혈관계의 주요 위험인자를 가지고 있는 경우, 환자에 따라서 위험도를 상향조정할 수 있다. 위험 요소가 2개 이상인 중등도 위험군에서는 LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작하며, 위험인자가 많은 위험군인 경우 100-129 mg/dL에서도 스타틴 치료를 고려할 수 있다. 위험요소가 1개 이하인 저위험군에서는 LDL 콜레스테롤이 160 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작할 수 있다. 저위험군 또는 중간위험군에서는 수주 또는 수개월 동안의 치료적 생활습관개선 노력에도 LDL 콜레스테롤 수치가 치료 기준치 이상으로 높게 유지되면 약물치료를 시작한다(IIa, B). 고콜레스테롤혈증 약물 치료 전략은 다음과 같이 제시할 수 있다(그림 4-1).

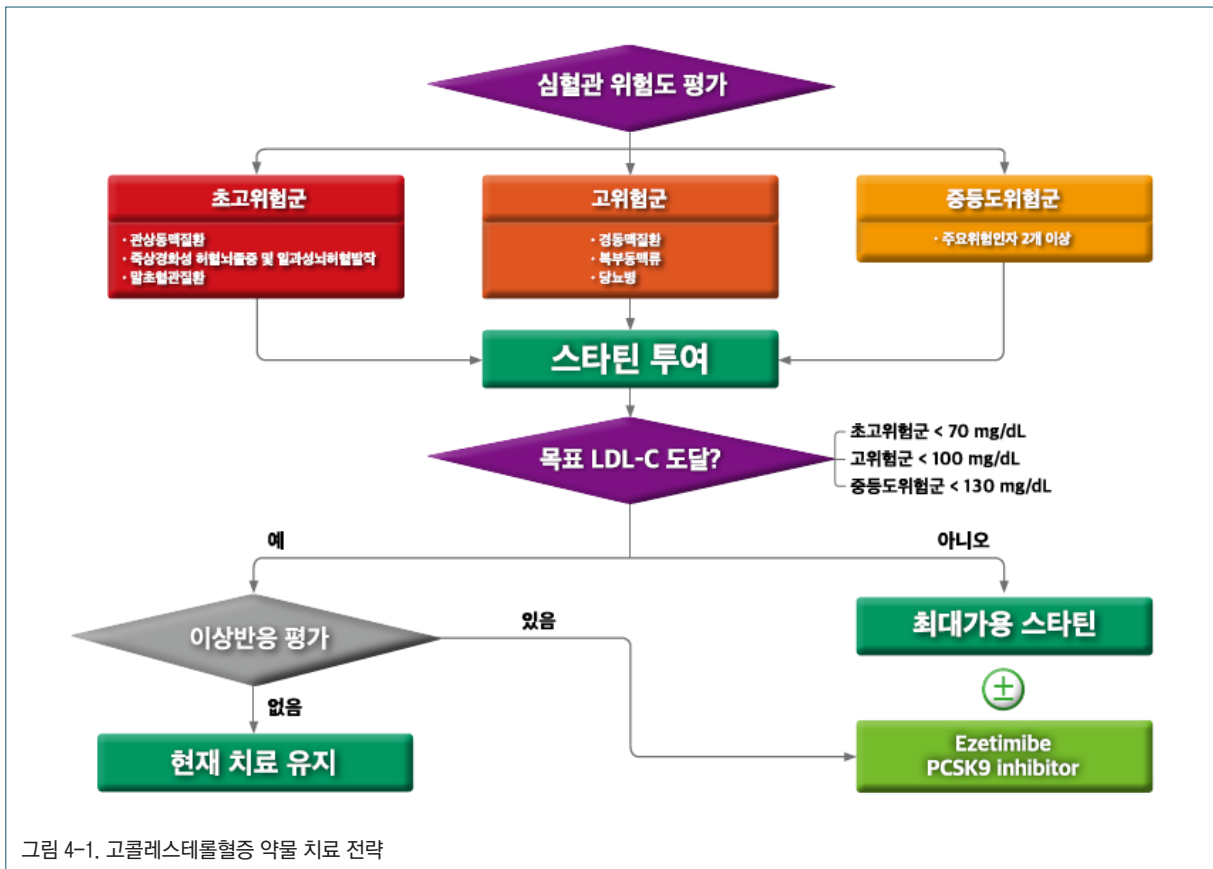


그림 4-1. 고콜레스테롤혈증 약물 치료 전략

2) 고중성지방혈증(Hypertriglycemia)

중성지방 농도가 높은 경우에는, 먼저 중성지방을 이차적으로 높일 수 있는 기저 원인이 있는지 찾아보고 심혈관 위험도를 평가하여 치료계획을 세운다(표 4-1).

급성췌장염의 약 10%는 고중성지방혈증으로 인해 발생한다고 알려져 있으므로, 중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성췌장염의 예방을 위한 즉각적인 약물치료(I, A)와 생활습관개선이 중요하다. 먼저 저지방 식사(지방을 전체 섭취 열량의 10-15% 이하로 감소)와 완전히 금주하는 치료적 생활습관 개선이 필요하다. 이와 함께 약물치료를 병행하며, 중성지방을 주로 저하시키는 피브린산 유도체(fibrin acid)(I, B)⁷나 혹은 오메가-3 지방산(omega-3 fatty acids)(IIa, B)^{8,9}을 먼저 사용한다. 당뇨병이 있는 경우 인슐린을 사용하여 혈당을 엄격하게 조절하는 것이 도움이 되며 빠르게 감소시켜야 할 경우 성분채집술(apheresis)을 할 수 있다.

중성지방이 200-499mg/dL 인 경우, 먼저 일차적인 치료목표는 계산된 심혈관계 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 낮추는 것이며(I, A), 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 조절한다(IIa, A). 이를 위해서 우선적으로 치료적 생활습관 개선, 스타틴 약물치료를 고려한다(I, A). 치료적 생활습관개선과 스타틴 약물치료를 통하여 LDL 콜레스테롤 목표 달성 후에는, 생활습관 개선 노력에도 불구하고 중성지방이 200 mg/dL 이상이거나 non-HDL 콜레스테롤이 목표치 이상이면, 중성지방을 저하시키기 위한 약물치료를 고려할 수 있다(IIa, B). 이 때 중성지방 조절을 위한 약제는, 피브린산 유도체(I, B), 오메가-3 지방산(IIa, B)^{8,9} 등을 사용한다. 단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수도 있다(IIa, C).¹⁰

3) 저HDL 콜레스테롤혈증

저HDL 콜레스테롤혈증은 40 mg/dL 미만으로 정의되며, 관상동맥질환의 위험인자이다. 저HDL 콜레스테롤혈증은 제2형 당뇨병, 혼합형 이상지질혈증, 신기능 이상, 간기능 이상 및 자가 면역 질환에서 자주 동반되며, 고중성지방혈증과 흔히 동반된다. 저HDL 콜레스테롤혈증은 전체적인 관상동맥 위험도를 평가할 때 반드시 고려해야 하며, 이차적 원인이 있는지 살펴볼 필요가 있다.

저HDL 콜레스테롤혈증은 인종에 따른 차이가 있어, 아시아인은 비아시아인에 비하여 저HDL 콜레스테롤혈증의 빈도가 유의하게 높았고(33.1% vs 27.0%), HDL 콜레스테롤이 낮은 경우 관상동맥질환 위험이 60% 정도 높았다.¹¹ 1998년에서 2010년까지 조사된 우리나라 국민건강영양조사 분석 결과, 고콜레스테롤혈증보다는 고중성지방혈증과 저HDL 콜레스테롤혈증이 많은 것으로 관찰된다.¹² 그러나 중성지방과 HDL 콜레스테롤 조절에 효과가 있는 피브린산이나 니코틴산 등의 약제는, 전향적 무작위배정 일차 예방 임상연구에서 HDL 콜레스테롤을 상승시켰음에도 심혈관질환 보호 효과가 입증되지 않았기에, 심혈관질환의 일차 및 이차 예방에 있어 HDL 콜레스테롤을 올려서 이득을 얻을 수 있다는 최근의 연구는 없는 상태로 향후 명확한 근거를 위해서 추가적인 연구가 필요하다.

저HDL 콜레스테롤혈증 환자의 일차 치료 목표는, 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤을 목표치 이하로 낮추는 것이다(I, A). LDL 콜레스테롤을 목표치 이하로 조절하면서 HDL 콜레스테롤을 상승시키기 위하여 금연, 체중감소, 운동 등의 치료적 생활습관개선 요법을 병행한다. 운동이나 금연, 체중 감량 등의 생활 요법으로 10% 정도의 HDL 콜레스테롤 상승을 기대할 수 있다.

HDL 콜레스테롤 농도가 낮은 환자들 중에서, 심혈관질환이 있는 초고위험군 또는 고위험군 환자는 피브린산 유도체나 니코틴산 같이 HDL 콜레스테롤을 상승시키는 약제의 사용을 고려할 수 있다. 가장 효과적으로 HDL 콜레스테롤을 상승시키는 약제는 니코틴산이며¹³ 스타틴과 피브린산 유도체도 HDL 콜레스테롤 상승 효과가 있다.^{14,15} 그러나, 니코틴산이나 피브린산 유도체 등의 약제는 아직 전향적 무작위배정 일차 및 이차 예방 연구에서 스타틴과 병용하였을 때 추가적인 심혈관 보호효과가 검증되지 않았으며, 특히 니코틴산은 한국에서 사용가능한 약제가 없는 상태로 HDL 콜레스테롤을 상승시키기 위한 치료는 더 이상 권고되고 있지 않다(III, A).

Cholesteryl ester transfer protein (CETP) 억제제가 HDL 콜레스테롤을 효과적으로 상승시켜 임상적인 예후 개선이 있을 것으로 기대되었으나, torcetrapib은 혈압이 상승하는 부작용과 사망률 증가로 연구가 중단되었다.¹⁶ Dalcetrapib은 급성관동맥증후군 환자에서 위약군과 비교하여 일차 평가 목표인 주요 심혈관질환 발생 억제에 큰 차이가 없었다.¹⁷ Anacetrapib은 Effects of Anacetrapib in

Patients with Atherosclerotic Vascular Disease 연구에서 고강도 스타틴 치료중인 죽상경화성혈관질환 환자에서 4.1년간 추적 관찰한 결과 대조군 대비 주요 심혈관사고를 감소시켰으나(rate ratio 0.91 CI 0.85-0.97 $p=0.004$),¹⁸ 상용화 되지 않았으며, evacetrapib을 이용한 Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease 연구에서는 심혈관 사고 발생을 대조군 대비 감소시키지 못하였다.¹⁹ 따라서 현재로서 CEPT 억제제 일부의 효과가 확인되었으나 저HDL 콜레스테롤 환자에서 사용 적응증은 없다.

4) 스타틴(Statin)

스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택약제이며, 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절한다(I, A). 한국인을 포함한 아시아인에서는 서양인에 비해 동일한 용량의 스타틴을 투여하더라도 LDL 콜레스테롤 강하 효과가 더 우수하여, 서양인에 비해 더 적은 용량으로 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있다. 따라서 외국 치료지침, 특히 미국 치료지침에서 제시된 스타틴 용량보다 적은 용량으로 치료를 시작할 수 있으며, 치료 목표치에 도달하지 못하면 추가적으로 용량을 증량할 수 있다(I, A).^{2,20-22}

스타틴을 투여할 수 없거나 스타틴 내약성이 나쁜 경우에는 에제티미브, 담즙산결합수지^{23,24} 또는 이들의 병용 투여를 고려할 수 있다(IIa, B). 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에제티미브를 병용하거나(IIa, B), 담즙산결합수지를 병용할 수 있다(IIb, C).

초고위험군에서는 스타틴 단독 또는 병용요법에도 불구하고 치료목표에 도달하지 못하는 경우에는, 기저LDL 콜레스테롤 수치의 50% 이상 감소시키는 것이 심혈관질환 예방을 위해 필요하다(I, A).^{2,25,26} 초고위험군에서 최대 가용 용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으며 PCSK9 억제제를 병용하여 사용할 수 있다(IIb, A).^{5,6}

아시아인을 대상으로 한 연구 결과와 여러 메타분석 자료에서도 스타틴으로 인하여 발생하는 당뇨병 발생 등으로 인한 위험도보다 심혈관질환의 예방으로 얻는 이득이 훨씬 더 크다고 알려져 있다.^{27,28} 한편, 수축기 심부전 환자, 혈액투석 환자에서는 스타틴 치료가 근육통, 간 효소 수치 상승 등의 부작용을 더 발생시키지는 않았지만, 심혈관 사건의 발생을 유의하게 감소시키지 못했다.²⁹⁻³² 따라서 수축기 심부전 환자, 혈액투석 환자에서는, 어떤 소집단에서 스타틴 치료가 유용한가에 대한 추가적인 연구와 논의가 필요하다.

5) 비스타틴 약물요법

중성지방 수치가 높을수록 크기가 작고 밀도가 높은 LDL(small dense LDL) 입자 개수와 아포지단백B 수치가 증가하여, 죽상종(artheroma) 발생 위험이 높고, 따라서 심혈관질환 사건의 발생 위험이 증가한다. 스타틴을 투여하여 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 감소시킨 환자군에서도 60-70% 정도의 심혈관질환 발생의 잔여 위험이 있다고 알려져 있으며, 중성지방 증가도 이러한 잔여 위험도의 원인 중 하나라고 알려져 있다.^{16,33} Fenofibrate Intervention and Event Lowering of Diabetes (FIELD) 연구와 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)-Lipid 연구는 공통적으로 당뇨병 환자를 대상으로 스타틴과 피브린산 유도체 병용 요법과 스타틴 단독 투여를 비교하였다.^{34,35} 피브린산 유도체 병용 투여 군에서 미세알부민뇨, 망막병증 등의 미세혈관 합병증을 줄이는 것으로 나타났고 FIELD 연구에서 이차 치료목표였던 관상동맥 재개통술은 감소하였지만, 두 연구에서 모두 일차 연구 목표인 복합적인 주요 심혈관사건을 유의하게 감소시키지는 못했다. 하지만 ACCORD-Lipid 연구의 하위군 분석에서 중성지방이 204 mg/dL 이상, HDL 콜레스테롤이 34 mg/dL 이하인 군에서 심혈관 사건의 빈도가 감소함이 보고되었다.^{35,36} 따라서 당뇨병 환자에서 혈당 및 생활습관 교정과 스타틴을 사용 후에도 중성지방이 200 mg/dL 이상이라면 피브린산 유도체를 사용하는 것을 고려해 볼 수 있다. 그러므로 당뇨병이 동반된 초고위험군 또는 고위험군 환자는 일차 목표인 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달 후에 non-HDL 콜레스테롤이 각각 100 mg/dL과 130 mg/dL 미만이 되도록 생활습관 개선 및 약물치료를 조절할 수 있다(IIa, B).^{2,20} 이때 주의할 점은 gemfibrozil과 스타틴의 병용 치료는 근육병증의 발생 위험을 증가시키므로 피해야 한다는 것이다(III, B).³⁷

니코틴산의 경우 HDL atherosclerosis treatment study (HATS) 연구에서 스타틴과 병용투여를 하여 관상동맥질환 발생을 감소시

켰으나, 소규모 연구로서 추가적인 검증이 필요한 상황이었다. 스타틴과 니코틴산의 병용요법의 이차 예방 효과를 스타틴 단독치료와 비교한 대규모 연구인 Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides : impact on Global Health (AIM-HIGH) 연구와 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) 연구에서, 스타틴과 니코틴산 병용요법은 스타틴 단독요법에 비해 주요 심혈관 사건 발생을 줄이지 못했다. 오히려 HPS2-THRIVE 연구에서는 니코틴산-라로피프란트 복합제를 투여한 환자에서 간 효소 수치 증가, 근육병증, 당뇨병 발생 증가 등의 심각한 이상 반응이 증가하는 양상을 보여 연구가 중단되었다.^{38,39} 따라서 잔여 위험도 감소를 위한 니코틴산의 병용투여는 효과가 없고 부작용이 증가하기에 현재 권고되지 않는다(III, A).

오메가-3 지방산의 경우 GISSI-PREVENZIONE 연구에서 심혈관사건 발생과 사망률을 감소시키고, Japan eicosapentaenoic acid (EPA) Lipid Intervention Study (JELIS) 연구에서 불안정형 협심증 및 뇌졸중을 감소시키는 효과를 보였다.⁹ 그러나 GISSI-PREVENZIONE 연구는 스타틴 투여 비율이 낮아서 연구의 한계로 지적되고 있고, JELIS 연구에서는 스타틴을 매우 낮은 용량으로 사용하였으므로 콜레스테롤 수치의 변화가 크지 않아 지질 강하 외의 다른 기전으로 효과가 나타날 가능성이 제기되었다. 한편 후속 연구인 Omega, Alpha Omega 연구에서는 스타틴 단독 투여 군과 비교하여 오메가-3 지방산 병용투여군이 유의한 예후 개선효과를 보이지 않았고, 메타 분석에서도 유의한 차이를 보이지 않았다.^{40,41} 두 연구는 이전 연구와 비교하여 오메가-3 지방산의 용량이 적었고 심근경색증이 오래된 환자가 포함되어 있었다는 일부 의견도 있으나, 대체적으로는 스타틴 병용 투여율 증가가 결과에 영향을 미쳤을 것으로 분석되고 있다.

에제티미브는 LDL 콜레스테롤의 흡수를 억제하는 약제이다. 만성신부전 환자를 대상으로 했던 Study of Heart and Renal Protection (SHARP) 연구에서 simvastatin과 에제티미브의 병용 요법과 위약을 비교하였고, 병용 요법 치료군에서 주요 심혈관 사건의 발생이 17% 유의하게 감소하였다. IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: VYTORIN Efficacy International Trial) 연구에서

표 4-2. 이상지질혈증의 치료 기준에 따른 약제의 선택

이상지질혈증에 따른 약제의 선택(일차 목표 : LDL 콜레스테롤, 이차목표: non-HDL 콜레스테롤)					
이상지질혈증 분류	순서	약제 종류	투여 방법	권고등급	근거수준
고콜레스테롤혈증	기본 약제	스타틴	심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절(고위험군, 초고위험군에서 목표치 달성이 어려운 경우 기저치의 50% 이상 감소할 수 있게 용량 조절)	I	A
	다른 약제	담즙산수지, 에제티미브		IIa	B
	병용요법	스타틴+에제티미브		IIa	B
		스타틴+담즙산수지		IIb	C
		스타틴(± 에제티미브)+PCSK9억제제	스타틴(± 에제티미브) 초고위험군에서 스타틴 단독 또는 스타틴/에제티미브 병합 요법에도 LDL 콜레스테롤 목표치 미달하는 경우	IIb	A
고콜레스테롤혈증	단독요법	스타틴		I	A
+고중성지방혈증	병용요법	스타틴+피브린산		IIa	A
		스타틴+gemfibrozil		III	B
		스타틴+오메가-3 지방산		IIa	C
고중성지방혈증	기본약제	피브린산		I	B
		오메가-3 지방산		IIa	B
저HDL 콜레스테롤혈증에서 약물치료를 고려하는 경우	기본약제	스타틴, 피브린산		IIb	B

는 급성관동맥증후군 환자들을 대상으로 simvastatin 40 mg 단독 치료에 비해 simvastatin 40mg/ezetimibe 10 mg 병용 치료군에서 LDL 콜레스테롤이 더 감소하면서 주요 심혈관 사건 발생이 6.4% 유의하게 감소하였다.⁴² 스타틴에 에제티미를 병용하여 LDL 콜레스테롤 농도를 더 낮추어 임상적인 예후를 개선하는 효과가 있기에, 스타틴과 병용요법(IIa, B)으로 사용을 고려할 수 있다.

이상을 정리하면, 생활요법을 충분히 시행하면서 개인의 심혈관 위험도를 고려하여 약물치료를 결정하는 것이 좋으며, 이상지질혈증의 유형에 따른 약제의 선택은 표 4-2와 같다.

참고문헌

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-3490.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
3. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
4. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl 2):S1-S45.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722.
6. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/05/15/53/sat-9am-odyssey-outcomes-cv-outcomes-with-alirocumab-after-acs-acc-2018>
7. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. The 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.
8. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30.
9. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Oikawa S, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
10. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al. COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354-1367.
11. Huxley RR, Barzi F, Lam TH, Czernichow S, Fang X, Welborn T, et al. Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with an increased risk of coronary heart disease: an individual participant data meta-analysis of 23 studies in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2011;124:2056-2064.
12. Roh E, Ko SH, Kwon HS, Kim NH, Kim JH, Kim CS, et al. Prevalence and Management of Dyslipidemia in Korea: Korea National Health and Nutrition Examination Survey during 1998 to 2010. *Diabetes Metab J* 2013;37:433-449.

13. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:19-28.
14. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
15. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-1310.
16. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-2122.
17. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012 29;367:2089-2099.
18. A.M. Lincoff, S.J. Nicholls, J.S. Riesmeyer, P.J. Barter, H.B. Brewer, K.A.A. Fox, C.M. Gibson, C. Granger, V. Menon, G. Montalescot, et al. ACCELERATE Investigators Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease *N Engl J Med*, 376 (2017), pp. 1933-1942.
19. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McErlean E, Wolski K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 18;376(20):1933-1942.
20. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
21. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-1781.
22. Kwon JE, Kim Y, Hyun S, Won H, Shin SY, Lee KJ, et al. Cholesterol lowering effects of low-dose statins in Korean patients. *J Lipid Atheroscler* 2014;3:21-28.
23. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC. Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C-19C.
24. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas Rj, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-1255.
25. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-2445.
26. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
27. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742.
28. Wang KL, Liu CJ, Chao TF, Huang CM, Wu CH, Chen SJ, et al. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1231-1238.
29. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.
30. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.
31. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.

32. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
33. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:724-730.
34. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. 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.
35. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
36. Ting RD, Keech AC, Drury PL, Donoghoe MW, Hedley J, Jenkins AJ, et al. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. *Diabetes Care* 2012;35:218-225.
37. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+statin versus gemfibrozil+any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-122.
38. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-1592.
39. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
40. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.
41. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-1033.
42. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.

2 약제의 특성

1) 스타틴(statin: HMG-CoA 환원효소 억제제)

(1) 서론

스타틴은 현재 쓰이는 지질치료제 중 일차적으로 추천되는데, 이것은 비교적 부작용이 적고 LDL 콜레스테롤을 낮춤으로써 생기는 심혈관질환 감소 효과가 뚜렷하기 때문이다.

(2) 역사

1971년 일본 도쿄의 산쿄(Sankyo Co.)에 근무하던 Akira Endo가 진균 배지(broth)에 콜레스테롤 합성을 억제하는 물질을 찾던 중 2년간의 실험 끝에 콜레스테롤 합성 억제물질을 분리하고 디자인했다. 이것이 환원효소가 결합하는 hydroxylmethylglutarate와 domain 유사성이 있었고 compactin이라고 명명된 스타틴의 원형이다. 이후 동물실험과 임상시험에서 compactin의 유효성이 보고되었고, Merck를 비롯한 다른 제약회사들도 같은 계열 약물 개발에 뛰어 들었다. 1979년 Akira Endo와 Merck의 Alfred Albert에 의해서 거의 동시에 로바스타틴이 개발되었고, 이후 여러 회사를 통해 다양한 스타틴이 개발되었다. 스칸디나비아에서 시행된 스타틴을 이용한 첫 번째 대규모 임상시험인 4S 연구에서 심혈관계 위험도 경감에 대한 극적인 효과가 1994년에 발표되었으며, 이후 시행된 대규모 임상시험에서 스타틴의 유효성이 반복적으로 증명된다.

(3) 작용 기전

모든 스타틴은 콜레스테롤 전구체인 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)의 환원효소를 경쟁적으로 억제하여 간의 콜레스테롤 합성을 줄인다. HMG-CoA 환원효소를 억제하면 mevalonate 형성이 억제되는데, 이것은 스테롤 합성의 속도조절 단계(rate-limiting step)이다(그림 4-2)! 세포의 콜레스테롤 항상성이 유지되기 위해 LDL 수용체가 늘어나고 콜레스테릴 에스테르 형성은 감소한다. 그 결과로 혈중 LDL 콜레스테롤이 더 제거되고 간에서 VLDL 생산이 줄며 이에 따라 LDL도 줄어든다. 스타틴은 콜레스테롤 합성을 차단할 뿐 아니라, 중요한 생물학적 효과가 있는 지질 중간산물(lipid intermediate) 합성도 방해한다! 콜레스테롤 합성 경로 중, 중간 분자인 dimethylallyl pyrophosphate는 prenyltransferase에 의해 geranyl pyrophosphate로, 그리고 뒤따라 farnesyl pyrophosphate로 대사된다. Geranylgeranyl pyrophosphate와 farnesyl pyrophosphate 같은 중간대사물은 단백질을 prenylation 시키는데, 이것은 지질 성분이 공유 결합을 통해 단백질에 부착되는 과정이다. 이 과정을 통하면 세포막에 부착될 수 있고 이 분자들의 생물학적 활성이 증가된다. Guanosine triphosphate (GTP) 결합 단백질인 Rho A, Rac, Ras는 prenylation을 거친다. Rho A의 geranylgeranylation과 apo A1 전사를 조절하는 peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα)의 인산화를 억제하는 것은 스타틴이 HDL 콜레스테롤을 높이는 기전 중 하나로 생각된다. 단백질의 prenylation을 바꾸는 것은, LDL 콜레스테롤 강하와 무관한 스타틴 효과를 일부 매개하는 것으로 보인다.

(4) 스타틴의 종류

Lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin의 7개 스타틴이 현재 사용되고 있다. 이 중 lovastatin은 천연물이며, pravastatin은 최초의 스타틴인 compactin으로부터 biotransformation되어 만들어졌고, simvastatin은 lovastatin으로부터 반합성물로 만들어졌으며, 그 외의 모든 스타틴은 전적인 합성물이다(그림 4-3).¹

(5) 지질강하 관련 효과

스타틴은 흡수, 혈중 단백질결합, 배설, 용해도가 각기 다르며, 용량에 따른 LDL 콜레스테롤 강하효과도 다양하다(표 4-3).²⁻⁶ 스타틴 용량을 두 배로 올리면 일반적으로 혈중 LDL 콜레스테롤 수치는 6% 추가로 감소한다. 또한 고중성지방혈증 환자에서 스타틴을

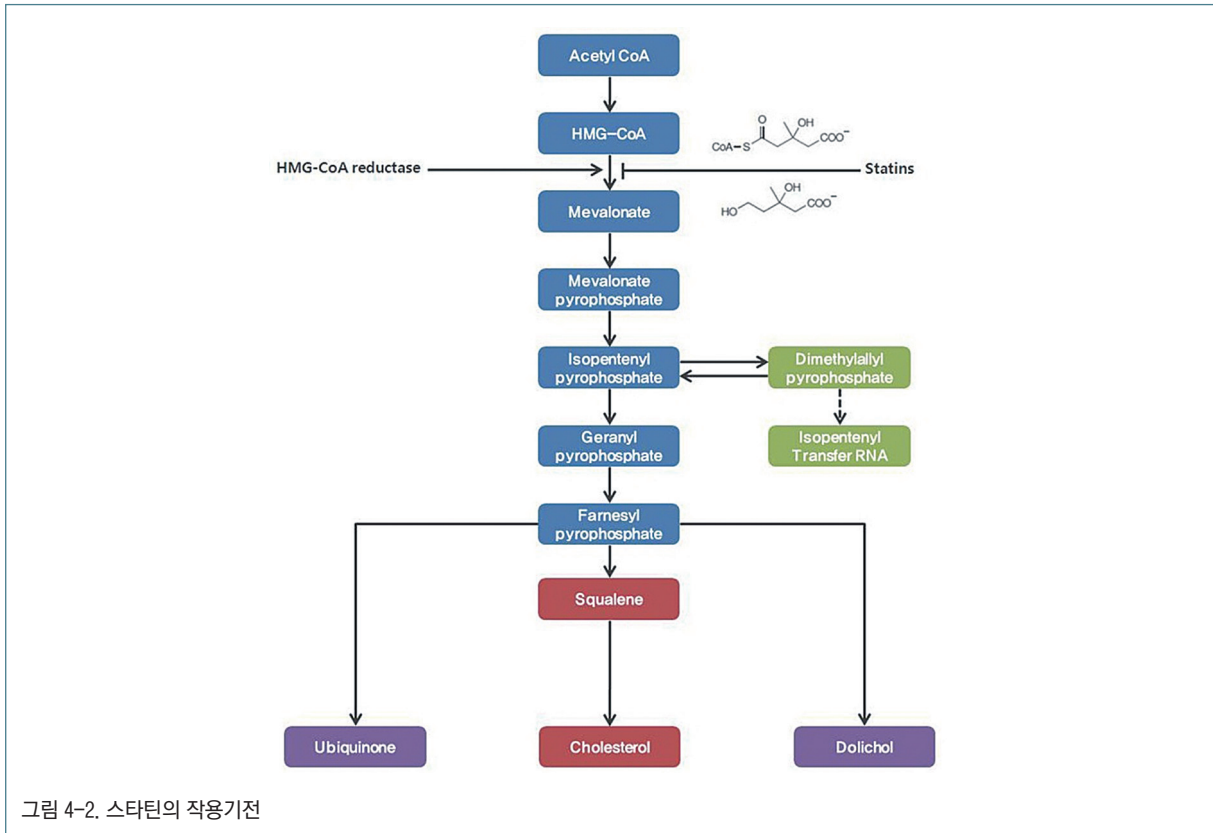


그림 4-2. 스타틴의 작용기전

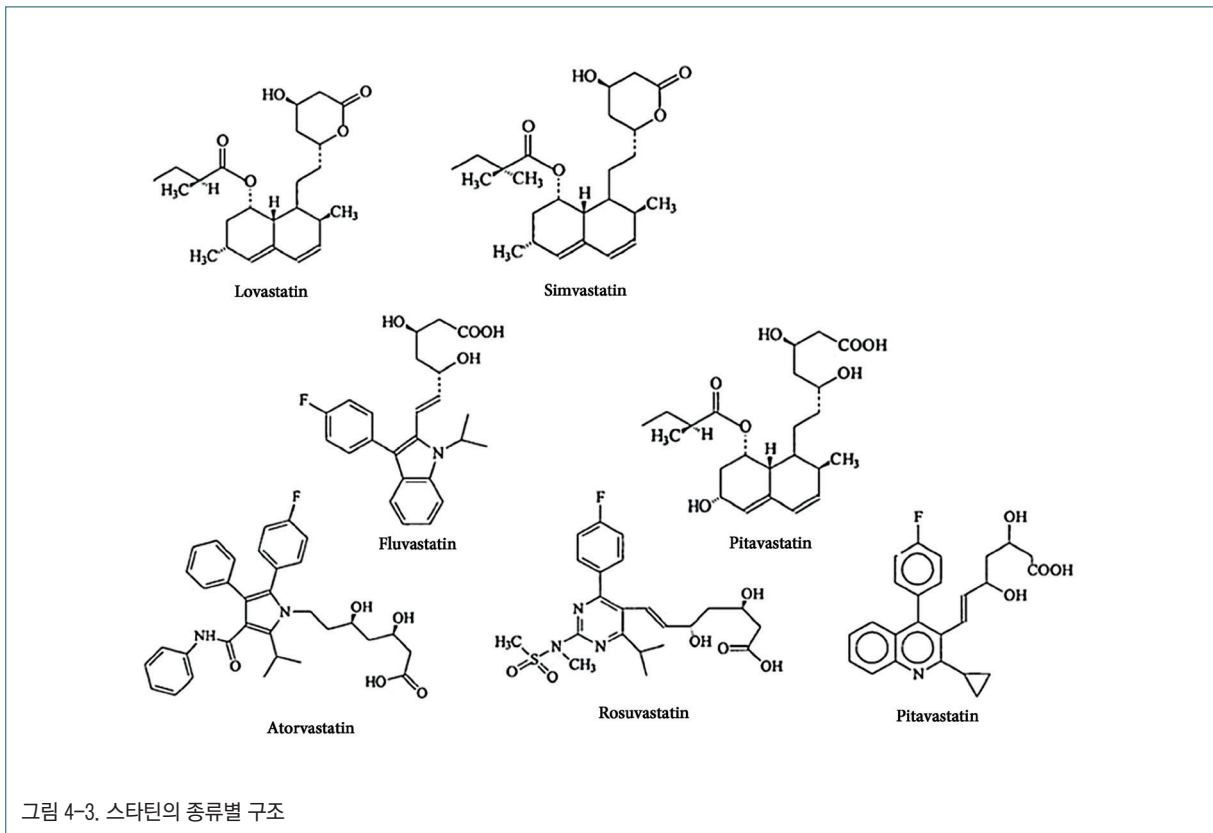


그림 4-3. 스타틴의 종류별 구조

표 4-3. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성과 약리학적 특징

		Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Fluvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin
하루 사용 용량 (mg)		20-40	10-40 ¹⁾	20-40	10-80	20-80	5-20 ²⁾	1-4
LDL-C 감소 (%)	24-28	20	20			40		1
	30-36	40	40	20	10	80		2
	39-45	80		40	20		5-10	4
	46-52				40-80		20	
대사경로		CYP3A4	실존화	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9	Glucuronidation (일부CYP2C9)
단백질 결합(%)		> 95	43-67	95-98	98	98	88	> 99
반감기(시간)		2-4	2-3	1-3	13-30	0.5-3	19	12
친수성(+,-)		-	+	-	-	-	+	-
제거경로		간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계
흡수량중 신장배설(%)		10	20	13	<2	<6	28	15

1) 외국의 하루 용량 40-80mg 2) 외국의 하루 용량 5-40mg

사용하면 간에서 VLDL 분비를 억제하기 때문에 중성지방이 22-45% 낮아진다. HDL 콜레스테롤은 약간(5-10%) 상승한다. 한국인에서 이루어진 여러 연구에서 각 스타틴이 지질지표에 미치는 영향이 발표되었으며, 일부 연구 결과를 보면 외국자료에 비해 한국인의 경우, 동일 스타틴 용량에서 LDL 콜레스테롤 강하율이 더 높은 경향이 있었다(그림 4-4, 4-5).⁷⁻²⁸

(6) 심혈관질환 예방 연구와 적응증

① 심혈관질환의 이차 예방 효과

심혈관질환(협심증, 급성관상동맥증후군, 심근경색증, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈발작)의 기왕력이 있는 경우 심혈관 사건 재발이나 사망이 증가되는 것이 알려져 있다. 이들 환자에서 스타틴의 사용은 심혈관 사건 재발 방지에 도움이 되므로 사용하는 것이 좋다(I, A).²⁹⁻³¹ 이 환자들은 초고위험군 환자로 따로 분류하여, 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 미만 혹은 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다.

급성심근경색증증이 발생한 경우에는 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다(I, A).

비록 동양인 대상의 대규모 연구 결과가 많지는 않으나 75세 이하의 심혈관질환 환자에서는 스타틴을 복용하여 기저 LDL 콜레스테롤 농도를 30-50% 이상 감소시키는 것이 그보다 적은 감소 효과를 보인 스타틴 투여군에 비해 예방 효과가 더 컸다는 결과가 있어, 기저 LDL 콜레스테롤 농도를 30-50% 이상 감소시킬 수 있는 중간용량/중간강도 또는 고용량/고강도의 스타틴을 사용하는 것을 추천한다(IIa, A).^{29,32,33}

75세 이상의 심혈관질환 환자의 경우 동반 질환이나 병용하는 약제 간의 상호 작용 가능성을 확인한 후 스타틴을 사용하는 것을 추천한다(IIa, B).^{29,34}

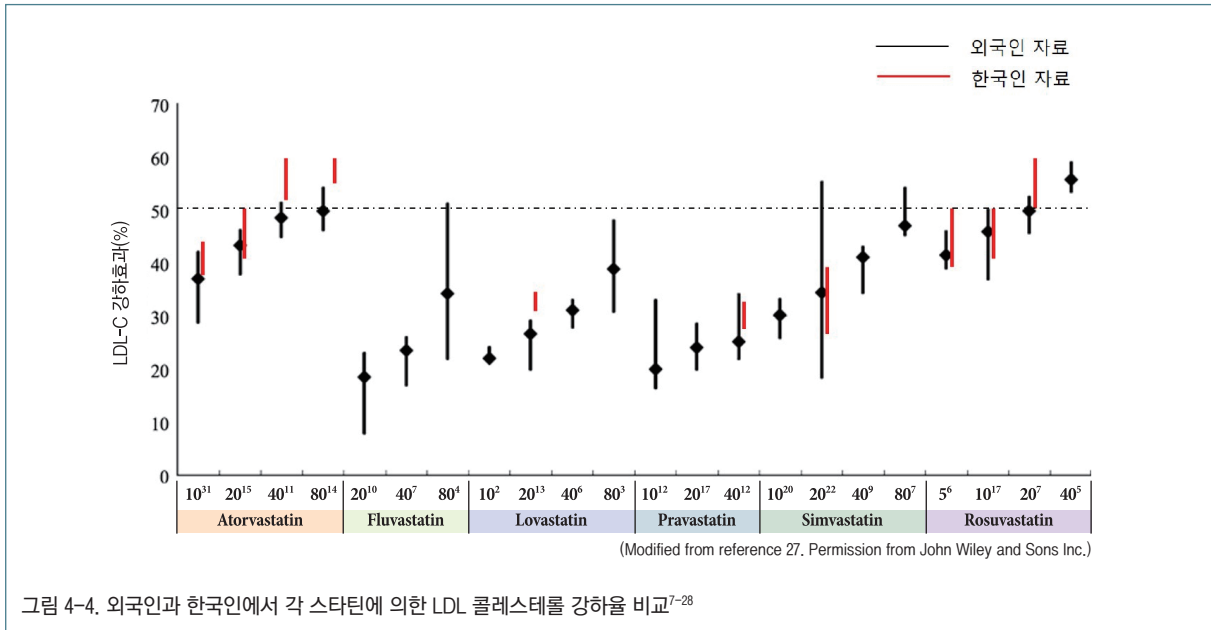


그림 4-4. 외국인과 한국인에서 각 스타틴에 의한 LDL 콜레스테롤 강하율 비교⁷⁻²⁸

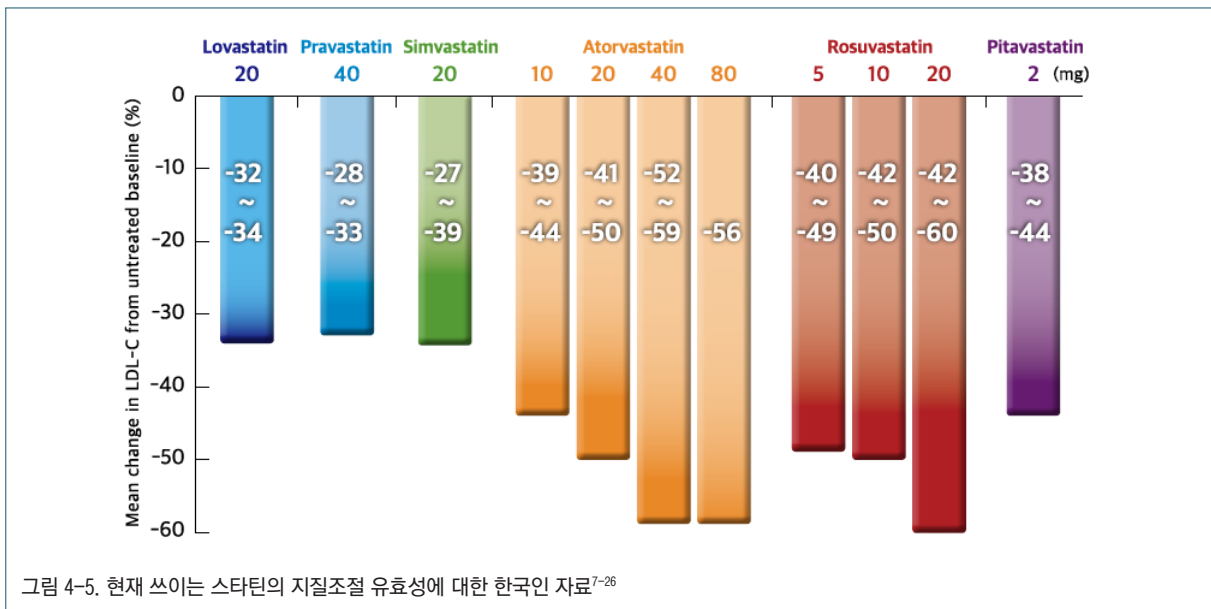


그림 4-5. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성에 대한 한국인 자료⁷⁻²⁶

② 일반 인구에서 심혈관질환의 일차 예방 효과

혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 성인이 일생 동안 심혈관질환이 발생할 가능성은 높아 적절한 생활습관 교정에도 혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 사용해야 한다(I, A).^{29,35-37}

혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 160-190 mg/dL인 성인의 경우 4-8주 이상의 적절한 생활습관 교정을 시행한 후에도 혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 사용하는 것을 추천한다(IIa, B).^{29,32}

혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 130-160 mg/dL인 성인의 경우 적절한 생활습관 교정을 시행하며, 심혈관질환 발생 위험도를 고려하여 스타틴 사용 여부를 결정한다(IIb, E).^{29,32,38,39}

③ 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 일차 예방 효과

당뇨병이 있는 환자, 그리고 경동맥질환이나 대동맥류가 있는 환자는 고위험군으로 일차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 이상인 경우 치료를 시작한다(I, A).^{29,35}

④ 심부전증과 투석 환자에서의 스타틴 복용 효과

심부전증과 투석 환자에서는 스타틴의 예방 효과가 없으므로, 투석을 시작하는 환자에서 새롭게 추가하여 치료하는 것은 추천되지 않는다(III, B).²⁹

(7) 용법/용량

- Lovastatin: 20–80 mg/일, 저녁식사와 함께 복용
- pravastatin: 10–40 mg/일, 저녁시간 투여가 더 효과적임
- simvastatin: 20–40 mg/일, 저녁시간 투여가 더 효과적임
- fluvastatin: 20–80 mg/일, 저녁시간 투여가 더 효과적임
- atorvastatin: 10–80 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음
- rosuvastatin: 5–20 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음
- pitavastatin: 1–4 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음

(8) 부작용

가장 흔한 부작용은 소화장애, 속쓰림, 복통 등으로 4% 정도에서 나타나며 간 독성, 근육 독성은 드물지만 치명적일 수 있다.³¹ 75세 이상의 고령자나, 병용하는 약제가 많은 경우, 특히 스타틴과 대사 경로가 같은 약제를 병용하는 경우, 심장 이식/후천성면역결핍증과 같이 여러 약제의 복합 요법이 필요한 동반 질환이 있을 경우 소량부터 서서히 증량해나가는 것이 도움이 된다(IIa, E).²⁹

① 간 독성: 약 0.5–2%에서 아미노전달효소(transaminase)의 상승이 발생하며 이는 약의 용량에 비례한다.^{31,40} 간 독성이 있는 다른 약과 함께 투여하면 빈도가 증가한다.²⁹ Transaminase가 약간 증가한 경우에는 투약을 중단할 필요가 없으며, 반복 검사에서 정상 범위의 3배 이상 증가되면 투약을 중단하였다가 간수치가 정상화되면 저용량부터 다시 시도하거나 다른 약제를 투여할 수 있다(IIb, E).^{29,41} 스타틴 치료 중 이유 없는 피로감, 식욕 감소, 복통, 짙은 색 오줌, 황달 등 간손상을 의심하게 하는 증상이 있으면 AST/ALT를 포함한 간기능 검사를 지체 없이 시행하는 것을 추천한다(IIa, E).²⁹

② 근육 독성: 스타틴 사용 중 가장 흔한 부작용은 근육통이다.³¹ 스타틴 복용 환자 중 약 10%에서 근육통, 위약감 등을 호소하며 스타틴 복용을 중단하는 경우가 있지만, 실제로 근육 증상이 스타틴에 의한 것인지는 많은 경우 확실하지 않다.⁴¹ 스타틴에 의한 근육 손상의 빈도는 대조군에 비해 0.01% 높은 것으로 보고되고 있다.³⁹ 극소수의 환자에서 근육 효소(CK, Creatine Kinase)의 상승, 횡문근 용해증, 혈액소뇨, 급성신부전으로 정의되는 근육 손상이 발생하는 것이 알려져 있다. 스타틴에 의한 근육 손상은 여러 질환이 복합되어 있거나, cyclosporin, 피브린산 유도체, macrolide 항생제, 몇몇 항진균제와 병용하는 경우 위험성이 높아진다.⁴⁰ 피브린산 유도체 약제 중에서는 gemfibrozil과 스타틴을 병용하는 것은 근육 손상의 위험성을 높이나, fenofibrate의 경우 위험성이 낮은 것으로 알려져 있다. 근육 효소를 무증상 환자에서 정기적으로 측정하는 것은 도움이 되지 않아 추천하지 않는다(III, A).²⁹ 그러나, 근육에 통증, 뻣뻣한 느낌, 멍침, 위약감, 전신 피로감 등이 발생할 경우 근육 효소를 측정하여 근육 손상 유무를 확인하는 것을 추천한다(IIa, E).²⁹

③ 당뇨병: 최근 스타틴이 당뇨병 신규 발생을 증가시킨다는 연구 결과가 있다.³⁹ 대부분의 당뇨병 신규 발생은 스타틴 복용 전 당뇨병 경계선이었던 사람들에서 일어나며, 고용량의 스타틴을 사용한 군에서 더 많이 발생할 가능성이 있다. 따라서 스타틴 복용 전 공복 혈당을 확인하는 것이 도움이 된다(I, B).²⁹ 임상 연구의 메타 분석에서 저용량/중간 강도의 스타틴 투여군의 당뇨병 신규 발생률은 대조군에 비해 연간 0.1% 더 높은 빈도를 보이는 반면, 고용량/고강도 스타틴 복용군에서는 대조군에 비해 연간 0.3% 더 높은 발생률을 보인다. 이러한 당뇨병의 신규 발생이 가지는 장기적 위험도는 아직 확실하지 않은 반면 심혈관질환 발생 고위험군에서 스타

틴의 예방 효과는 확실하다. 따라서 스타틴 복용 후 당뇨병이 발생한 경우라도 스타틴 복용을 중단하는 것보다, 운동, 체중 조절, 금연 등 당뇨병에 대한 생활습관 교정을 진행하며 스타틴 복용을 계속하는 것이 심혈관질환 예방에 도움이 된다(I, B).²⁹

④ 인지 장애: 스타틴을 복용하는 환자들에 인지 기능 저하가 관찰되었다는 보고가 있다. 그러나 현재까지는 스타틴 약제에 의한 가능성보다 병용하는 신경-정신계 약물의 부작용 여부를 먼저 확인하는 것이 도움이 된다(IIb, E).²⁹

(9) 금기증

활동성 또는 만성간질환이 있는 경우는 절대적 금기이다. 복용 중 임신이 확인되면 스타틴 사용을 중단해야 한다. cyclosporin, macrolide 항생제, 항진균제, cytochrome P-450 억제제 등 다른 약제와 병용 투여할 시에는 상대적 금기로 특별한 주의가 필요하다.

(10) 스타틴 치료 전후 추적 관찰

①스타틴 치료 전 검사: 스타틴 치료 전 transaminase 혈중 농도를 측정해야 한다(I, B).²⁹ 치료 전 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT) 농도가 정상 범위의 3배 이상이면 스타틴 치료를 시작하지 말고 간질환에 대한 평가와 치료를 먼저 시행하여 간기능이 호전된 후 스타틴 치료를 진행하기를 권유한다(IIa, E).²⁹ 근육 효소(creatine kinase, CK)를 같이 측정하여 기저치가 정상 수준의 3배 이상일 경우 원인을 규명하고 스타틴 치료 여부를 결정한다(IIa, E).²⁹

②스타틴 치료 후 추적 검사: 스타틴 약제 치료 후 4-12주 후 콜레스테롤, 중성지방, HDL 조절 효과를 평가한다(I, B).²⁹ 만약 2회 연속 측정된 LDL 콜레스테롤 농도가 40 mg/dL 이하라면 스타틴 감량을 고려한다(IIb, C).²⁹ 투약 후 4-12주에 간기능 검사를 시행하고 그 이후에는 3-12개월마다 반복하여 스타틴 효과 및 간 독성 여부를 확인한다(IIa, E).²⁹ 또한 환자의 안전을 위해 증상이 없더라도 의사의 판단에 의해 추적검사를 할 수 있다(IIb, E).²⁹

③스타틴 복용을 중단할 경우: 2-3개월 지나면 혈중 LDL 콜레스테롤 수치가 다시 상승하여 치료 전의 상태로 악화된다.⁴² 또한 스타틴의 다면 보호 효과는 스타틴 복용 중단 후 1-2일부터 사라지므로, 약제 복용을 중단하지 않고 계속 치료하는 것이 매우 중요하다. 특히 급성관동맥증후군이나 뇌경색 등 심혈관질환이 있는 급성기에 스타틴 복용을 중단하면 예후가 나쁘다는 연구 결과들이 보고되었다.

(11) 요약표

스타틴: HMG-CoA 환원효소 억제제	
용법/용량	lovastatin: 20-80 mg/일, 저녁식사와 함께 복용 pravastatin: 10-40 mg/일, 저녁시간 투여가 더 효과적임 simvastatin: 20-40 mg/일, 저녁시간 투여가 더 효과적임 fluvastatin: 20-80 mg/일, 저녁시간 투여가 더 효과적임 atorvastatin: 10-80 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음 rosuvastatin: 5-20 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음 pitavastatin: 1-4 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음
추적 검사	지질지표, 간기능 검사, 근육 효소(설명할 수 없는 근육통이나 근력 약화가 있는 경우)
부작용	소화장애, 속쓰림, 복통, 간 독성, 근육 독성, 당뇨병
금기증	활동성 또는 만성간질환이 있는 경우, 임신 혹은 수유부는 절대적 금기이며, cyclosporin, macrolide 항생제, 항진균제, cytochrome P-450 억제제 등 다른 약제와 병용 투여할 시에는 상대적 금기로 특별한 주의가 필요

참고문헌

1. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:517-526.
2. Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004;110:886-892.
3. Gotto Jr AM, Opie LH. Lipid-modifying and antiatherosclerotic drugs. In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drugs for the heart*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p398-435.
4. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR[®] Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-160.
5. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010;105:69-76.
6. Simth ME, Lee NJ, Haney E, Carson S. Drug Class Review: HMG-COA Reductase Inhibitors (Statins) and Fixed-dose Combination Products Containing a Statin: Final Report Update 5 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 Nov. PMID: 21089253.
7. 이향주, 민철홍, 최강식, 유왕성, 유언호. 고지혈증에서 lovastatin (Mevacor)의 임상효과. *순환기* 1991;21:781-785.
8. 유원상, 이성봉, 안정효, 김진, 이동철, 이견주 등. 고지혈증에 대한 lovastatin (Mevacor)의 임상효과. *순환기* 1989;19:489-496.
9. 배중화, 조정휘, 김권삼, 김명식, 송정상. 고지혈증 환자에 있어서 lovastatin의 효과와 안전성에 대한 임상적 연구. *순환기* 1991;21:129-136.
10. Koh KK, Lim S, Choi H, Lee Y, Han SH, Lee K, et al. Combination pravastatin and valsartan treatment has additive beneficial effects to simultaneously improve both metabolic and cardiovascular phenotypes beyond that of monotherapy with either drug in patients with primary hypercholesterolemia. *Diabetes* 2013;62:3547-3552.
11. Koh KK, Quon MJ, Sakuma I, Han SH, Choi H, Lee K, et al. Differential metabolic effects of rosuvastatin and pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol* 2013;166:509-515.
12. Kim SH, Kim MK, Lee HY, Kang HJ, Kim YJ, Kim HS. Prospective randomized comparison between omega-3 fatty acid supplements plus simvastatin versus simvastatin alone in Korean patients with mixed dyslipidemia: lipoprotein profiles and heart rate variability. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:110-116.
13. Kim SH, Kim MK, Seo HS, Hyun MS, Han KR, Cho SW, et al. Efficacy and safety of morning versus evening dose of controlled-release simvastatin tablets in patients with hyperlipidemia: a randomized, double-blind, multicenter, phase III trial. *Clin Ther* 2013;35:1350-1360.
14. Park S, Kang HJ, Rim SJ, Ha JW, Oh BH, Chung N, et al. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of pitavastatin compared with simvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2005;27:1074-1082.
15. Atorvastatin Study Group in Korea. Flexible initial dosing of atorvastatin based upon initial low-density lipoprotein cholesterol levels in type 2 diabetic patients. *Korean J Intern Med* 2008;23:22-29.
16. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Shin EK. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1209-1216.
17. Park SJ, Kim YJ, Choi JY, Kim YN, Hong TJ, Kim DS, et al. Comparative study of low doses of rosuvastatin and atorvastatin on lipid and glycemic control in patients with metabolic syndrome and hypercholesterolemia. *Korean J Intern Med* 2010;25:27-35.
18. Her AY, Kim JY, Kang SM, Choi D, Jang Y, Chung N, et al. Effects of atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, and atorvastatin/ezetimibe 5 mg/5 mg on lipoproteins and glucose metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15:167-174.
19. Kim SH, Park K, Hong SJ, Cho YS, Sung JD, Moon GW, et al. Efficacy and tolerability of a generic and a branded formulation of atorvastatin 20 mg/d in hypercholesterolemic Korean adults at high risk for cardiovascular disease: a multicenter, prospective, random-

- ized, double-blind, double-dummy clinical trial. *Clin Ther* 2010;32:1896-1905.
20. Kim SH, Seo MK, Yoon MH, Choi DH, Hong TJ. Assessment of the efficacy and tolerability of 2 formulations of atorvastatin in Korean adults with hypercholesterolemia: a multicenter, prospective, open-label, randomized trial. *Clin Ther* 2013;35:77-86.
 21. Lee CW, Kang SJ, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, et al. Comparison of effects of atorvastatin (20 mg) versus rosuvastatin (10 mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques (from the ARTMAP trial). *Am J Cardiol* 2012;109:1700-1704.
 22. Lee JH, Kang HJ, Kim HS, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Effects of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg vs. atorvastatin 20 mg on apolipoprotein B/Apoprotein A1 in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: results of a randomized controlled trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:343-351.
 23. Lee SH, Kang SM, Park S, Jang Y, Chung N, Choi D. The effects of statin monotherapy and low-dose statin/ezetimibe on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Clin Cardiol* 2011;34:108-112.
 24. Hong YJ, Jeong MH, Hachinohe D, Ahmed K, Choi YH, Cho SH, et al. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis. *Circ J* 2011;75:398-406.
 25. Lee SH, Cho KI, Kim JY, Ahn YK, Rha SW, Kim YJ, et al. Non-lipid effects of rosuvastatin-fenofibrate combination therapy in high-risk Asian patients with mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2012;221:169-175.
 26. Lee SH, Chung N, Kwan J, Kim DI, Kim WH, Kim CJ, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of pitavastatin and atorvastatin: an 8-week, multicenter, randomized, open-label, dose-titration study in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2007;29:2365-2373.
 27. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther.* 2010 35(2):139-51.
 28. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract.* 2005 59(2):239-52
 29. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl 2):S1-S45.
 30. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
 31. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
 32. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
 33. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
 34. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
 35. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub4.
 36. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
 37. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treat-

- ments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-1781.
38. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-1163.
39. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
40. Dale KM, White CM, Henyan NN, Kluger J, Coleman CI. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med* 2007;120:706-712.
41. Eckel RH. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J Clin Endocrin Metabol* 2010;95:2015-2022.
42. Kim MK, Kim HL, Kim SH. Changes of the lipoprotein profiles with time after discontinuation of statin therapy. *Korean Circ J* 2008;38:36-42.

2) 에제티미브(Ezetimibe)

(1) 서론

에제티미브는 소장에서 콜레스테롤 흡수를 억제하여 LDL 콜레스테롤을 감소시키므로 스타틴과의 병용요법으로 자주 사용되는 약물이다(IIa, B).

(2) 역사

에제티미브는 내인성 콜레스테롤의 재흡수를 억제하여 배출되게 하는 기전을 갖는 약물로서 최초로 개발되어 시판된 약물이다.

(3) 작용기전

에제티미브는 소장의 솔가장자리(용모막, brush border)의 NPC1L1 (Niemann Pick Cell 1 Like 1) 단백질에 작용하여, 음식물이나 담즙산의 형태로 장으로 분비되는 내인성 콜레스테롤이 소장 세포로 재흡수되는 것을 방해하는 기전을 갖는다.¹ 내인성 콜레스테롤은 장-간 순환을 통해 소장을 통해 흡수되는 콜레스테롤로, 소장에서 흡수되는 콜레스테롤의 약 2/3를 차지하는데, 에제티미브는 이의 재흡수를 억제하여 배출되게 하는 작용을 한다.

에제티미브가 소장에 흡수되면 먼저 소장 세포에 존재하는 5'-diphosphate-glucuronosyl transferase에 의해 대사되어 ezetimibe-glucuronide라는 대사물이 되며, 이 대사물은 에제티미브와 거의 동등한 활성과 약리학적 효능을 가진다.² 체내에 흡수되면 1-2시간째에 최대 농도를 보인다. 반감기는 약 22시간이며, 78%는 대변으로 배설되고, 나머지는 소변으로 배설된다.²

간기능 저하 환자에서는 혈중 농도가 일반인의 약 2-4배가 된다는 보고가 있는데, 에제티미브나 ezetimibe-glucuronide가 체내에 과잉 축적되었을 경우에 대해서는 알려진 바가 없으므로, 심한 간기능 저하 환자에서는 사용을 금한다(III, C).

(4) 용법/용량

에제티미브 10 mg 제제를 하루 한 번 복용한다.

일차성 혹은 가족성 고지혈증 환자에서 스타틴과 병용할 수 있다(IIa, B). 스타틴 불내성의 경우 단독 또는 피브린산 유도체, 혹은 담즙산 수지과 병용할 수 있다(IIa, B). 제산제는 약물의 흡수 속도를 지연시키지만 효과를 낮추지는 않는다. 스타틴 제제와의 약동학적 상호 작용은 알려지지 않았다. 피브린산 제제와 병용할 경우에는 담석이나 담낭 질환의 위험도가 높아진다는 보고가 있다. Cyclosporin 사용 환자에서는 에제티미브의 혈중 농도가 2-7배 높아진다는 보고가 있고, cyclosporin 자체의 혈중 농도도 증가시킨다고 알려져 있다. 그러므로, 되도록 cyclosporin을 사용하는 환자에서의 에제티미브 사용은 자제하는 것이 좋을 것으로 보인다. 그러나 사용할 경우 각별히 주의해서 사용해야 하며, cyclosporin 혈중 농도에 대해 적절한 간격으로 추적관찰을 하여 약물 용량 조절을 해야 한다(IIb, C).

(5) 지질강하 관련 효과

일차성 고지혈증 환자에서 에제티미브 단독 치료와 위약을 비교한 연구나 스타틴 제제를 사용한 군과의 비교 연구들의 메타분석 연구를 살펴보면, 에제티미브 단독 치료의 LDL 콜레스테롤 강하 효과는 -19%, 총콜레스테롤 강하효과는 -13%, HDL 콜레스테롤 상승 효과는 3%, 중성지방 강하효과는 -8%였다.³ 이 메타분석 연구에 포함된 연구들에서 사용된 에제티미브의 용량은 모두 10 mg/일이었다.^{4,11}

(6) 임상연구 결과

에제티미브의 동맥경화 진행 예방 효과를 확인하기 위한 연구는 대부분 스타틴 제제와의 병합 요법의 효과를 비교한 것이다. ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) 연구는 가족성 고지혈증 환자의 내경동맥 내중막 두께의 변화를 확인한 연구로, simvastatin과 에제티미브의 병용요법이 simvastatin 단일 요법과 비교하여 유의한

개선 효과를 보여주지 못하였다.¹² SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) 연구에서는 무증상의 대동맥판막협착증 환자에서 simvastatin과 에제티미브 병용요법, simvastatin 단일 요법의 차이를 비교하였다. 심혈관 사망이나 대동맥판막 수술, 심근경색, 협심증으로 인한 입원, 심혈관성형술이나 우회수술, 비출혈성 뇌졸중의 감소에서 큰 차이를 보이지 않았다.¹³ SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study)에서도 역시 스타틴 제제와 에제티미브 병용 요법이 스타틴 단일 요법에 비해 내경동맥 내중막 두께 감소 효과에서 차이를 보이지 못하였다.¹⁴

9,270명의 만성신부전 환자를 대상으로 했던 Study of Heart and Renal Protection (SHARP) 연구에서는 simvastatin과 에제티미브의 병용 요법과 위약을 비교하였는데, 심근경색, 심혈관 사망, 비출혈성 뇌졸중, 또는 재관류 시술이나 수술의 발생을 관찰하였다. 추적관찰 기간의 중간값은 4.9년이었으며, 병용 요법 치료군에서 상기 심혈관 사건의 발생이 17% 유의하게 감소하였다. 심혈관 사고의 세부 항목 중에서는 비출혈성 뇌졸중과 재관류 시술이나 수술의 감소가 유의한 차이를 보였다. 하지만 심혈관 사망이나 전체 사망률, 신장기능 저하 측면에서는 치료군과 위약군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁵

IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: VYTORIN Efficacy International Trial) 연구에서 급성관동맥 증후군 환자들을 대상으로 simvastatin 40 mg 단독 치료에 비해 simvastatin 40 mg/에제티미브 10 mg 병용 치료군에서 LDL 콜레스테롤이 더 감소하였고(69 mg/dL vs 54 mg/dL), 주요 심혈관 사건 발생이 6.4% 유의하게 감소하였다(34.7% vs 32.7%). 이는 에제티미브 병용 투여에 의해 LDL 콜레스테롤이 더 낮아지면서 임상적인 예후 개선을 보인 것이다.¹⁶

이들 연구에서 에제티미브 추가로 인한 LDL 콜레스테롤 농도의 저하는 임상적인 예후를 개선하는 효과가 있어, 혈중 지질 농도 조절을 위한 약제(IIa, B) 혹은 스타틴과 병용요법(IIa, B)으로 사용할 수 있다.

(7) 부작용

에제티미브 단독 요법에서 보고된 흔한 부작용은 복통, 설사, 고창(속이 부글거림) 등의 위장관계 증상, 피로감이 있고, 비교적 흔하지 않은 부작용은 소화불량, 위식도 역류, 식욕 감소, 관절통, 근육 연축, 흉통 등이 있다. 혈액검사에서 발견되는 이상으로, transaminase의 상승, gamma-GT (gamma-glutamyltransferase)의 상승, CK 상승 등이 보고되었다.

(8) 금기증

에제티미브에 대한 약물 과민 반응의 경우에는 사용을 금한다(III, C). 임신부와 수유부에게는 안전성이 확립되지 않아 사용을 금한다(III, C). 급성간질환이나 중등도 이상의 만성간기능 저하 환자에서는 사용을 금한다(III, C).

(9) 요약표

에제티미브	
용법/용량	10 mg 제제를 1일 1회 복용
추적 검사	지질지표
부작용	복통, 설사, 소화불량, 위식도 역류, 식욕 감소, 관절통, 근육 연축, 흉통, 피로감, transaminase의 상승, gamma-glutamyltransferase의 상승, 근육 효소 상승
금기증	약물 과민 반응 임신부와 수유부 급성간질환이나 중등도 이상의 만성간기능 저하 환자

참고문헌

1. Miura S, Saku K. Ezetimibe, a Selective Inhibitor of the Transport of cholesterol. *Intern Med* 2008;47:1165-1170.
2. Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, Maxwell SE, Zhu Y, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metab Dispos* 2002;30:430-437.
3. Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009;265:568-580.
4. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-2415.
5. Bays HE, Ose L, Fraser N, Tribble DL, Quinto K, Reyes R, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2004;26:1758-1773.
6. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-2134.
7. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092-1097.
8. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79:620-629.
9. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418-424.
10. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24:729-741.
11. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717-728.
12. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-1443.
13. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-1356.
14. Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2198-2220.
15. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. SHARP Investigators: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192.
16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.

3) 피브린산 유도체(Fibric acid derivatives)

(1) 서론

피브린산 유도체는 고중성지방혈증 치료에 가장 널리 사용되는 약제이다. 과거부터 혈중 LDL 콜레스테롤이 심혈관계질환에서 주요 위험인자로서 인정되어 왔으나, 최근 여러 연구에서 스타틴을 통하여 충분히 LDL 콜레스테롤을 감소시킨 이후에도 여전히 남아있는 심혈관계질환의 잔존위험도가 알려짐에 따라 고중성지방혈증의 개선이 강조되고 있다. 피브린산 유도체는 고중성지방혈증에 단독으로 투여하거나(I, B), 스타틴과 병용하여 투여한다(IIa, A).

(2) 역사

피브린산 유도체는 1950년대 중반에 처음 개발되었으며, 1960년대 말 clofibrate가 이상지질혈증 치료제로 사용되기 시작하였다. 이후 부작용을 줄이고 효과를 강화시킨 fenofibrate, gemfibrozil, bezafibrate, ciprofibrate 등이 개발되어 현재까지 사용 중이며, 1세대 제제인 clofibrate는 부작용으로 인해 더 이상 사용되지 않는다.

(3) 작용 기전

피브린산 유도체의 주요 작용 기전은 주로 간에서 지단백 대사를 조절하는 단백질 유전자의 전사과정을 변화시킴으로써 혈장 지단백을 조절하는 것으로 알려져 있다.^{1,2} 피브린산 유도체는 핵의 호르몬 수용체에 속하는 특이 전사 인자인 peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)를 활성화시킨다. PPAR는 다른 핵 수용체인 retinoid X receptor (RXR)와 이형복합체를 형성한 후, 특이 반응 요소인 peroxisome proliferator response elements (PPRE)에 결합하여 표적 유전자의 전사속도를 변화시킨다. PPAR 중 간에 주로 표현되는 PPAR-alpha (PPARα) 형이 지단백에 대한 피브린산 유도체 작용을 매개한다.¹ 피브린산 유도체는 지단백 지질 분해효소를 증가시키고 지방분해를 억제하는 아포지단백 CIII 생산을 감소시킴으로써 중성지방을 많이 가지고 있는 지단백의 지방분해를 증가시켜서 중성지방을 감소시킨다.^{3,4} 또한 지방산 수송 단백질 및 Acyl-CoA 합성효소의 유전자 표현과 활성을 유도하여 간의 지방산 섭취 및 산화를 촉진하여, 결과적으로 중성지방 생합성에 이용되는 지방산을 줄임으로써 간에서의 VLDL 생산을 억제한다.^{5,6} 또한 아포지단백 AI과 AII의 생산을 증가시켜 혈청 HDL 콜레스테롤농도를 증가시키고,^{7,8} 죽상경화증 유발 가능성이 높은 조밀한 LDL (atherogenic-dense LDL)을 감소시켜 LDL 수용체에 대한 결합 친화력을 높임으로써 LDL의 이화를 촉진시켜 혈청 LDL 농도를 감소시킨다. 실제 피브린산 유도체는 LDL 콜레스테롤만 높은 경우에는 이를 감소시키거나 중성지방만이 높은 경우에는 LDL 콜레스테롤을 증가시킬 수 있으며, 이 경우에는 다른 약제의 병합이 필요할 수 있다.

(4) 용법/용량

Bezafibrate: 400-600 mg/일, 1일 1-3회, 식후

Fenofibrate: 160-200 mg/일, 1일 1회, 식후 즉시

Gemfibrozil: 600-1200 mg/일, 1일 2회, 식전 30분

(5) 지질강하 관련 효과

중성지방을 낮추는 데 가장 효과적인 약물이며 일반적으로 25-50%가량을 감소시킬 수 있고, 중성지방의 농도가 높은 경우 더 효과적이다. HDL 콜레스테롤을 10-15% 정도 증가시키는데 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 경우에 더 효과적이다. LDL 콜레스테롤에 대한 효과는 다양한데, LDL 콜레스테롤만 높은 경우에는 5-20% 감소시키나, 중성지방만이 높은 경우에는 LDL 콜레스테롤을 증가시킬 수 있고, 모두 높은 경우에는 변화가 거의 없다.¹⁰⁻¹⁴ 따라서 중성지방이 주로 증가되어 있는 경우 유용하며, LDL 콜레스테롤과 중성지방이 동시에 증가되어 있는 혼합형 이상지질혈증에서 다른 약제와 병용하여 투여할 수 있다.

(6) 임상연구 결과

피브린산 유도제 투여의 목적은 중성지방을 포함한 혈액 지질 수치를 개선하며, 궁극적으로는 심혈관계 위험도를 낮추는 것으로 볼 때, 심혈관계 위험도 감소 효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 1987년에 발표된 Helsinki Heart Study에서는 이상지질혈증이 있는 환자를 대상으로 5년간 추적관찰한 결과 gemfibrozil 600 mg을 매일 투여한 경우 심혈관계 상대위험도가 34% 감소하는 것이 확인되었으며,¹⁵ 1999년 발표된 Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT)에서는 이미 관상동맥질환이 있고, HDL 콜레스테롤이 40 mg/dL 미만이면서, LDL 콜레스테롤이 140 mg/dL 이하로 비교적 높지 않은 2,531명의 환자를 대상으로 gemfibrozil의 효과를 관찰하였을 때, HDL 콜레스테롤이 6% 증가되었고, 중성지방 농도가 31% 감소했으며, 전체 사망률 감소에서는 의미있는 차이가 없었으나, 비치명적 심근경색과 관상동맥질환 사망률이 22% 감소하였다.¹⁶ 그러나 이후 Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) 연구에서, Bezafibrate는 LDL 콜레스테롤을 5%, 중성지방 농도를 22% 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 12% 증가시켰으나, 치명적 및 비치명적 심근경색과 급사로 구성된 일차 목표에는 차이가 없었다.¹⁷ 이후 2000년대 중반에 새로운 피브린산 유도체인 fenofibrate를 이용하여 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구 결과들이 보고되었다. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) 연구는 당뇨병 환자에서 fenofibrate 투여로 인한 일차적, 이차적 예방 효과를 모두 증명하고자 한 연구이며, 총 9,795명 중 약 5,000명을 대상으로 fenofibrate 200 mg/day를 약 5년간 투여하였고, 이상지질혈증을 가진 환자는 1/3 정도 포함되었다. FIELD의 1차 평가 결과, 관상동맥질환으로 인한 사망 및 비치명적 심근경색의 발생이 11% 정도 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.¹⁸ 그러나 하위 분석 결과에서는 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 이상지질혈증 환자군에서는 총 심혈관질환 발생이 27%로 통계적으로 의미 있게 감소하였다.¹⁹ Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서는 당뇨병 환자 5,518명을 대상으로 simvastatin을 모든 환자에게 투여하고 fenofibrate를 추가로 투여한 효과를 보고하였다. 평균 4.7년 추적하였을 때에 fenofibrate는 심혈관계 위험도를 유의하게 낮추지는 못하였다. 그러나 마찬가지로 하위군 분석에서 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자에서는 효과가 있어 이전의 연구들과 비슷한 소견을 보였으며, 또한 남자에서는 예방 효과가 있었다.²⁰

위의 5가지 대규모 연구를 대상으로 한 메타분석 결과에서는, 이상지질혈증을 동반한 경우에는 심혈관계질환 위험도를 35% 낮추었으나, 명확한 이상지질혈증을 동반하지 않은 환자들에게서는 의미있게 위험도를 감소시키지 못하였고,²¹ 보다 많은 45,000명을 대상으로 한 메타분석에서는 관상동맥질환의 위험도를 13%가량 낮추는 것으로 나타났다.²² 따라서 현재까지 피브린산 유도제는 비교적 고위험군 환자에서 중성지방이 높고, HDL 콜레스테롤이 낮은 일부 군에서 심혈관계질환의 위험도를 낮추는 효과가 있을 것으로 생각되며, 향후 일차 목표에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

(7) 부작용

가장 흔한 부작용은 소화장애이며 이외에 콜레스테롤 담석의 발생이 증가할 수 있다. 근육병증이 발생할 수 있으나 빈도는 높지 않다. 약제 투여 후 신기능이 감소할 수 있으며 일반적으로 약제를 중단하면 신기능이 가역적으로 회복된다. 주의할 점은 신기능(eGFR)이 감소되어 있는 경우에 혈중 약물 농도가 증가하며 부작용 발생의 위험이 높아진다. 특히 gemfibrozil의 경우 스타틴과 같이 투여하면 근육병증의 위험이 증가하며, fenofibrate의 경우에는 스타틴과 병용 투여 시에도 근육병증의 위험이 높지 않아 병용 투여 시 선호된다. 알부민과 결합하므로 warfarin의 농도를 증가시켜 출혈성 경향이 증가할 수 있으므로 주의가 필요하며, 혈당강하제의 효과를 증가시킬 수 있다.²³

(8) 금기증

심한 간질환 및 담낭질환, 피브린산 유도체에 대한 과민반응이 있는 경우에는 절대 금기이며, 신장 기능이 저하되어 있는 경우에 주의가 필요하다.²³

(9) 요약표

피브린산 유도제	
용법/용량	Bezafibrate: 400-600 mg/일, 1일 1-3회, 식후 Fenofibrate: 160-200 mg/일, 1일 1회, 식후 즉시 Gemfibrozil: 600-1,200 mg/일, 1일 2회, 식전 30분(스타틴과 병용투여 피할 것)
추적 검사	지질지표, 간기능 검사, 신기능 검사, 근육 효소(설명할 수 없는 근육통이나 근력 약화가 있는 경우)
부작용	소화장애, 콜레스테롤 담석, 근육병증
금기증	심한 간질환 및 당뇨병환, 피브리산 유도제에 대한 과민반응이 있는 경우 절대 금기, 신장 기능이 저하되어 있는 경우 주의가 필요

참고문헌

1. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-2093.
2. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996;37:907-925.
3. Heller F, Harvenet C. Effects of clofibrate, bezafibrate, fenofibrate and probucol on plasma lipolytic enzymes in normolipemic subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:57-63.
4. Malmendier CL, Lontie JF, Delcroix C, Dubois DY, Magot T, De Roy L. Apolipoproteins C-II and C-III metabolism in hypertriglyceridemic patients. Effect of a drastic triglyceride reduction by combined diet restriction and fenofibrate administration. *Atherosclerosis* 1989;77:139-149.
5. D'Costa MA, Angel A. Inhibition of hormone-stimulated lipolysis by clofibrate. A possible mechanism for its hypolipidemic action. *J Clin Invest*. 1975;55:138-148.
6. Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H, Mahfoudi A, Krey G, Wahli W, et al. Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter. *J Biol Chem* 1995;270:19269-19276.
7. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 1995;96:741-750.
8. Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, Langouët S, Auwerx J, Guillouzo A, et al. Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *J Clin Invest* 1996;97:2408-2416.
9. Caslake MJ, Packard CJ, Gaw A, Murray E, Griffin BA, Vallance BD, et al. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993;13:702-711.
10. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002;18:269-276.
11. Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, Grundy SM, Knopp RH, et al. Effects of fenofibrate on plasma lipids. Double-blind, multicenter study in patients with type IIA or IIB hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1986;6:670-678.
12. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, Irvine A. Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIA or IIB hyperlipidemia. *Arch Intern Med*. 1994;154:441-449.
13. Kiortsis DN, Millionis H, Bairaktari E, Elisaf MS. Efficacy of combination of atorvastatin and micronised fenofibrate in the treatment of severe mixed hyperlipidemia. *Eur J Clin Pharm*. 2000;56: 631-635.

14. Guay DR. Micronized fenofibrate: a new fibric acid hypolipidemic agent. *An Pharmacother* 1999;33:1083-1103.
15. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
16. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *New Engl J Med* 1999;341:410-418.
17. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:21-27.
18. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, et al. 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.
19. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-498.
20. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-1574.
21. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:692-694.
22. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884.
23. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metabol* 2012;97:2969-2989.

4) PCSK9 (Proprotein Convertase Subilisin/Kexin type 9) 억제제

(1) 서론

LDL 콜레스테롤을 낮추는 치료에 치료효과가 충분치 않아서 추가적인 LDL 콜레스테롤 강하가 필요한 경우나 기존 약물을 사용할 수 없는 사람에서는 PCSK9 억제제로 LDL 콜레스테롤 추가 강하 및 심혈관계 위험도 경감을 시도할 수 있다.

(2) 적응증

최근 Alirocumab 및 Evolocumab 두 종류의 PCSK9 억제제가 European Medicines Agency와 US Food and Drug Administration... (FDA) 승인을 받았다.

Alirobumab은 이형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증 또는 죽상경화성 심혈관질환(clinical ASCVD) 환자에서 2차예방으로 식사 조절과 최대용량의 스타틴 치료에도 불구하고 충분히 LDL 콜레스테롤이 떨어지지 않아 추가적인 LDL 콜레스테롤 저하가 필요한 성인의 경우에 FDA로부터 승인을 받았다.

Evolocumab도 이형접합성 가족성 고콜레스테롤 또는 임상적 심혈관질환 성인 환자에서 식사조절과 고강도스타틴 치료에도 불구하고 충분히 LDL 콜레스테롤이 떨어지지 않아 추가적인 LDL 콜레스테롤 강하가 필요한 경우에 사용할 수 있다고 FDA로부터 승인되었다. 또한 동형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증(homozygous familial hypercholesterolemia)에서 스타틴, 에제티미브 또는 LDL 콜레스테롤 성분제집술(LDL cholesterol apheresis)과 같은 치료로도 LDL 콜레스테롤이 충분히 떨어지지 않는 경우 병용치료로 사용이 허가되었다.

따라서 최대가용량(maximal tolerable dose)의 스타틴 단독 또는 에제티미브 병합요법에도 LDL 콜레스테롤이 충분히 낮아지지 않을 경우 가족성고콜레스테롤혈증 환자 및 초고위험군 환자에서는 스타틴, 에제티미브와 병용하여 사용할 수 있겠다(IIb, A)

(3) 작용기전

혈중 콜레스테롤 농도가 감소하는 건 일반적으로 3가지 경로를 통한다. 첫째로 HMG-CoA reductase의 활동이 억제되어 콜레스테롤 합성이 억제되는 경우, 둘째로 소장에서 음식물이나 담즙산의 형태로 존재하는 내인성 콜레스테롤이 소장세포로 재흡수되는 것이 억제되는 경우(NPC1L1 억제), 셋째로 세포표면의 LDL 수용체 발현이 증가하는 경우이다(그림 4-5).¹

이 중 LDL 수용체는 지속적으로 세포표면에서 재활용되면서 더 많은 LDL 콜레스테롤과 결합하여 제거하는 역할을 하는데 간 세포에서 만들어지는 PCSK9은 혈중에서 LDL 수용체와 결합하여 수용체의 분해를 유도한다. 따라서 PCSK9은 세포막의 LDL 수용체의 발현을 억제하여 LDL 콜레스테롤 제거를 악화시킨다. PCSK9의 단클론항체형인 PCSK9 억제제는 혈액내 PCSK9이 LDL 수용체에 결합하는 것을 억제하여 LDL 수용체의 발현을 증가시켜 더 많은 LDL 콜레스테롤이 제거되도록 한다.

(4) 용법/용량

Alirocumab:

75 mg 또는 150 mg 일회용 펜 또는 주사기

처음 시작은 2주 간격으로 75 mg 또는 4주 간격으로 300 mg 피하주사

조절이 잘 되지 않으면 2주 간격으로 150 mg까지 증량가능

Evolocumab:

140 mg/mL 일회용 주사기나 자동주입기, 또는 420 mg/3.5 mL 용액의 일회용 on-body infuser with a prefilled cartridge

매 2주 간격으로 140 mg 또는 한달마다 420 mg을 배, 허벅지 또는 상완에 주사

일회용 infuser를 통해 420 mg을 9분 이상에 걸쳐 주입하거나, 30분 내에 140 mg을 연달아 세 차례 주입

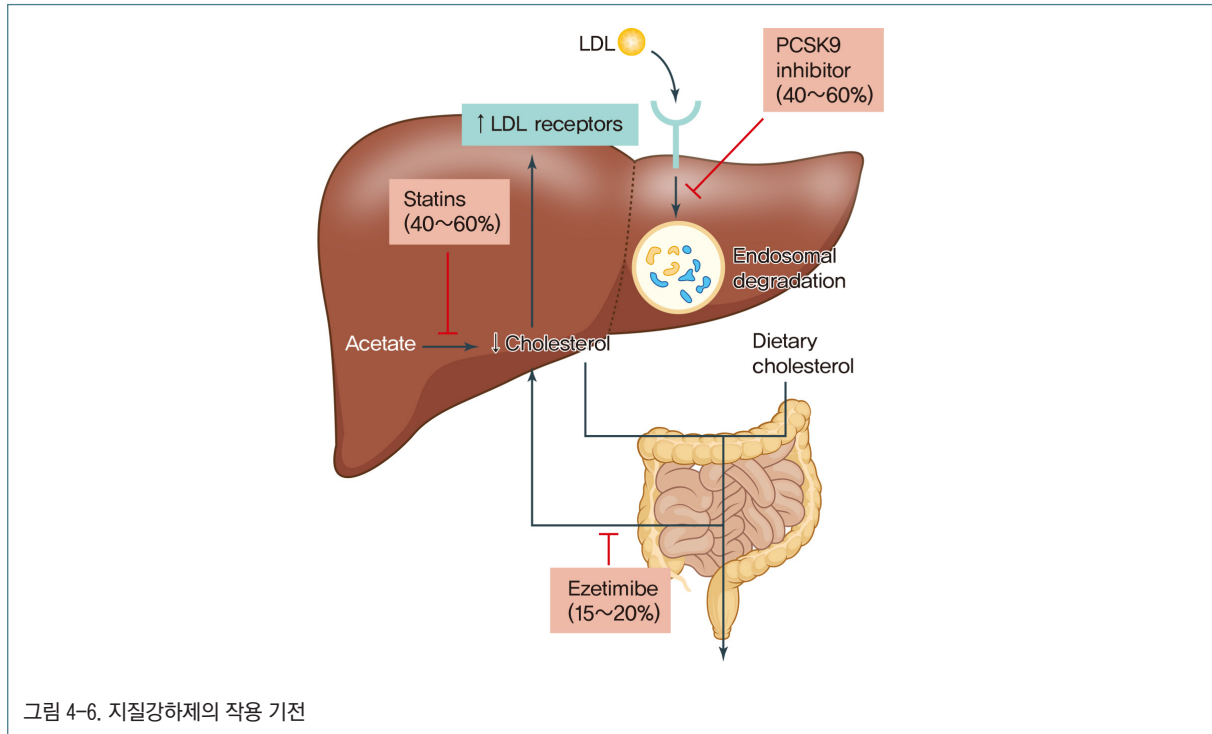


그림 4-6. 지질강하제의 작용 기전

경도 및 중등도 간질환 및 신질환 환자에서 용량조절은 필요하지 않으며, 중증의 간질환 또는 신질환 환자에서의 자료는 없음.

(5) 지질 강하 관련효과

PCSK9 억제제 사용 시 확인된 지질효과는 LDL 콜레스테롤 45-70% 감소, ApoB 지단백 40-50% 감소와 더불어 Lipoprotein(a) 30-35% 감소가 확인된다. 중성지방 역시 감소하며 8-10%로 알려져 있으며 HDL 콜레스테롤이 8-10% 상승하며 ApoA1 지단백은 4-5% 상승한다고 알려져 있다.^{2,3}

(6) 임상연구 결과

초기 단기간 연구(52-84주)에서는 심혈관계질환의 의미있는 감소가 보고되었으나 이러한 연구에서는 심혈관계 사건이 많지 않았으며 연구기간도 짧았다는 단점이 있었다. Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV study)에서는 혈관내 초음파(intravascular ultrasound)를 이용하여 플라크의 퇴화여부를 관찰하였는데, Evolocumab을 약 76주간 사용하였을 때가 위약군에 비해 죽상판의 총량이 의미있게 줄어들고 퇴화 비율도 더 많음을 보고하였다.⁴ Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) 연구에서는 LDL 콜레스테롤 ≥ 70 mg/dL 또는 non-HDL 콜레스테롤 ≥ 100 mg/dL이고 중성지방 ≤ 400 mg/dL인 재발위험이 높은 40-85세 심혈관계 질환 환자 27,564명을 대상으로 연구하였다. 일차종말점은 심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중, 불안정협심증으로 인한 입원, 관상동맥 재성형술이었고, 이차종말점은 심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중이었다. 결과상 evolocumab 군에서 일차종말점이 15% 의미있게 감소하였으며 (HR 0.85; 95% CI 0.79-0.92), 이차종말점은 20% 감소하였다 (HR 0.80; 95% CI 0.73-0.88). 약물 효과는 evolocumab의 용량, 기저 LDL 콜레스테롤 정도에 따라 다르지 않았으며 비백인 환자에서 좀 더 명확한 이점이 보였다.⁵ Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy (ODYSSEY LONG TERM) 연구에서는 스타틴을 사용하였음에도 LDL 콜레스테롤 ≥ 70 mg/dL인 이형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증 또는 관상동맥질환이 있는 환자에게 alirocumab을 78주간 사용한 결과 LDL 콜레스테롤을 61% 더 감소시

켰으며, 사후비교분석 결과 Alirocumab 군에서 위약군에 비해 주요 심혈관계 사건 발생이 의미있게 더 낮았다 (1.7% vs. 3.3%; $p=0.02$).⁶ Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab (ODYSSEY) 연구에서는 급성 관동맥증후군 환자를 대상으로 최대 강도의 스타틴을 사용하여도 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 이상인 환자에서 Alirocumab의 효과는 일차종말점인 주요심혈관사고가 위약대비 15% 감소가 확인되었다(alirocumab vs. placebo 9.5% vs. 11.1%, HR 0.85 CI 0.78-0.93, $p=0.0003$).⁷

(7) 부작용

단클론항체로 피하주사로 주입하는 것과 관련하여 주사부위 이상반응이 있을 수 있으나 보통 경미하다고 알려져 있으며 이외 비인두염이 보고되었다. 약물로 인한 간독성은 증가하지 않는다고 알려져 있으며 에제티미브와 비교하여 근육통이나 근육효소의 증가는 없다. 이외의 약제 간 상호작용은 알려진 바가 없으며 향후 장기간 투약과 관련된 이상반응에 대한 주의를 기울여야 한다.

(8) 금기증

Alirocumab 또는 Evolocumab에 과민반응을 보인 경우에는 절대 금기이다.

(9) 요약표

PCSK9 억제제	
용법/용량	Alirocumab 75 mg 또는 150 mg 피하주사 Evolocumab: 140 mg/mL 2주 간격 또는 420mg 1달 간격 피하주사
추적 검사	지질지표 기능 검사
부작용	주사부위 이상반응
금기증	Alirocumab 또는 Evolocumab에 과민반응

참고문헌

1. Grundy SM. Advances in treatment of dyslipidaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:74-5.
2. Durairaj A, Sabates A, Nieves J, Moraes B, Baum S. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) and Its Inhibitors: a Review of Physiology, Biology, and Clinical Data. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19:58.
3. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:563-75.
4. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316:2373-2384.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1713-1722.
6. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1489-1499.
7. <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/03/09/08/02/odyssey-outcomes>

5) 오메가-3 지방산(Omega-3 fatty acids)

(1) 서론

오메가-3 지방산은 n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA)를 통상적으로 부르는 이름으로, 종류로는 식물 유래의 ALA (alpha-linolenic acid)와 생선(seafood) 유래의 EPA (eicosapentaenoic acid), DPA (docosapentaenoic acid), DHA (docosahexaenoic acid)가 있다. 이 중, 중성지방을 낮추기 위한 약물로 사용되는 것은 EPA와 DHA이다. ALA는 EPA와 DHA로 대사될 수 있지만, 인체에서 대사되는 것은 0.2~8%에 불과하여 ALA가 치료 효과에서 차지하는 부분은 적다고 볼 수 있다.¹⁻⁵

지방산은 세포막 성분을 구성하며 세포 대사와 여러 기능을 수행하는 중요한 물질이다. 이 중 오메가-3 지방산(여기서는 EPA와 DHA를 말함)은 다양한 기전으로 심장 생리와 질병 발생에 영향을 미친다. 동물 실험이나 세포 실험에서 오메가-3 지방산은 심근 세포의 이온 채널에 작용하여 전기 생리에 영향을 미친다.⁶⁻¹³ 이러한 작용으로 심근 허혈이나 심근 경색 상황에서의 세포의 과흥분을 방지하여 부정맥의 발생을 줄이는 것으로 보인다. 이 외에도 세포핵 표면의 수용체나 유전 물질의 전사에 작용한다고 알려져 있다.^{14,15}

오메가-3 지방산은 고중성지방혈증에 단독으로 투여하거나(IIa, B), 복합형 고지혈증에 스타틴과 병용 투여할 수 있다(IIa, C).

(2) 역사

1980년대 초, 그린란드에 사는 사람들이 뚱뚱한 사람이 많지만 오히려 심혈관계질환은 적다는 보고가 있었는데, 그 이유는 이들이 생선기름을 많이 섭취하기 때문이라는 결과가 나왔다. 이후 여러 대규모 연구에서 생선섭취가 심혈관계질환의 예방에 도움이 된다는 사실이 밝혀졌고, 생선기름 속의 주요한 성분이 바로 오메가-3 지방산이다.

(3) 작용기전

오메가-3 지방산은 지방산 분해를 촉진하고, 간에서 VLDL, 중성지방 합성을 줄이고 장으로의 분비를 촉진하여 혈중 중성지방을 낮춘다.¹⁶ 또한 VLDL이 LDL 콜레스테롤로 전환되는 것을 증가시키므로, 매우 심한 고중성지방혈증 환자에서는 오메가-3 지방산으로 치료하여 LDL 콜레스테롤이 다소 증가하는 것을 볼 수도 있다. 이러한 현상은 중성지방 강하의 정도가 매우 클 경우 더 두드러지게 나타나는 경향이 있다.^{17,18} HDL 콜레스테롤에 대해서는 HDL-C/apoA-I ratio와 HDL2/HDL3 ratio를 증가시키는데, 이것은 HDL 내의 중성지방 함량이 증가한 데에 기인한 것으로, HDL 콜레스테롤이 기능적으로 개선이 되는 것으로 보여진다.¹⁹

(4) 용법/용량

지질강하 효과를 보인 용량은 1일 2~4g이다. 이를 한 번에 혹은 두 번에 나누어 복용한다. 대사에 의한 약물 상호작용은 크게 보고된 것이 없다.

(5) 지질강하 관련 효과

흔히 사용되는 1g 캡슐 당 EPA 47%, DHA 38% 함량의 제제는, 중성지방 500 mg/dL 이상의 환자에서 4g을 4개월 투여할 경우 45%의 중성지방 강하와 13%의 HDL 콜레스테롤 상승 효과가 있었다.²⁰ 치료기간이 6주였던 다른 연구에서는 중성지방 39% 강하, HDL 콜레스테롤 5.9% 상승효과가 있었다.²¹ 두 연구에서 LDL 콜레스테롤은 4주 뒤 17%, 4개월 뒤 31% 상승되었다.

EPA 55%, DHA 20% 함량의 제제를 사용한 EVOLVE 연구에서는 중성지방 500 mg/dL 이상의 환자에서 12주간 2, 3, 4g으로 치료한 결과, 2g 사용 시 26%, 4g 사용 시 31%의 중성지방 강하 효과가 있었다.²² Non-HDL 콜레스테롤은 2g 사용 시 8%, 4g 사용 시 10%의 강하 효과가 있었다.

EPA 96% 이상 함량의 제제를 사용한 MARINE 연구에서는 중성지방 500 mg/dL 이상의 환자에서 12주간 2, 4g으로 치료하였을 때, 2g 사용 시 20%, 4g 사용 시 33%의 중성지방 강하 효과가 있었고, LDL 콜레스테롤에는 영향이 없었다.²³

(6) 임상연구 결과

GISSI-prevenzione,²⁴ DART,^{2,25} JELIS,²⁶ GISSI-Heart Failure,²⁷ Alpha-Omega,²⁸ SU.FOL.OM3²⁹ 등 376~1,800 mg의 다양한 용량의 오메가-3 지방산 혹은 EPA를 단독으로 사용하여, 3~4년간 허혈성 심질환이나 심혈관 사망의 발생을 추적 관찰한 연구 결과들이 보고되었다. 이 중 11,324명의 심근경색 환자를 대상으로 해서 882 mg의 오메가-3 지방산을 사용하고 3.5년간 추적 관찰한 GISSI-prevenzione 연구에서는 치료군의 심인성 사망, 급사를 유의하게 줄인 것으로 나타났다. 18,645명의 고지혈증 환자를 대상으로 하여 1.8 g의 EPA를 사용하고 5년간 추적 관찰한 JELIS 연구에서는 사망은 대조군과 유의한 차이가 없었으나, 중요 심혈관 사건을 낮추는 효과가 있었다. 6,975명의 만성심부전 환자를 대상으로 882 mg의 오메가-3 지방산을 사용하고 약 4년간 추적 관찰한 GISSI-Heart Failure 연구에서는 전체 사망, 심혈관 사망이 대조군에 비해 감소하였다. 하지만 Alpha- Omega, SU.FOL.OM3 연구들에서 최근에 급성 심근경색증을 겪은 약 2,000~5,000명의 환자들을 대상으로 스타틴 단독 치료와 스타틴에 오메가-3 지방산 병용치료를 비교한 결과, 오메가-3 지방산 병용치료군이 대조군에 비해 유의하게 예후를 개선하지 못하였다. 이들 20개 연구들에 포함된 68,860명의 자료를 종합하여 메타분석한 결과에서도 총사망률, 심장 사망률, 급사, 심근경색 및 뇌졸중 발생을 유의하게 감소시키지 못했다.³⁹

고중성지방혈증이 있을 경우에 단독으로 투여하거나(IIa, B), 스타틴과 병용투여할 수 있다(IIa, C). 스타틴을 투여하고 있는 급성 심근경색증이나 심부전 환자에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

(7) 부작용

치료 용량으로는 매우 치명적인 부작용은 없다.³⁰ 출혈성 뇌졸중, 혈당 상승, 면역 억제 효과 증가의 보고가 있다.^{20,24,31-37} 소화기 계통의 구역, 구토, 트림, 생선 냄새가 나는 트림이나 생선 맛을 느낀다는 보고가 있고, 간수치 상승, 두통이나 가려움증, 관절통이 보고되기도 하였다. GISSI-prevenzione 연구에서는 이와 같은 부작용으로 인해 약물을 중단했던 사례가 5% 미만이었으며, 이런 증상은 사용된 약물 용량이 하루 3g을 넘을 때 더 빈번하였다.^{24,38}

(8) 금기증

이 약물에 대한 과민 반응 외에는 특별한 금기는 없다. 임신에 대해서는 미국 FDA 분류상 class C로서, 약물사용의 이득이 클 때 경우에만 사용해야 한다(II, C). 어류에서 추출하여 정제하는 과정이 불완전한 오메가-3 지방산이나 과량 섭취는 중금속 위험이 있기에 임신부 복용은 권장되지 않는다.

(9) 요약표

오메가-3 지방산	
용법/용량	1일 2~4 g
추적 검사	혈중 콜레스테롤, 중성지방, 간기능 검사를 3~6개월마다 시행
부작용	출혈성 뇌졸중, 혈당 상승, 면역 억제 효과, 구역, 구토, 트림, 생선 냄새가 나는 트림이나 생선 맛을 느낌, 간수치 상승, 두통, 가려움증, 관절통
금기증	약물에 대한 과민 반응

참고문헌

- Burdge G. Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:137-144.
- Burdge GC, Finnegan YE, Minihane AM, Williams CM, Wootton SA. Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [13C]alpha-linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards beta-oxidation in

- older men. *Br J Nutr* 2003;90:311-321.
3. Burdge GC, Jones AE, Wootton SA. Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men. *Br J Nutr* 2002;88:355-363.
 4. Emken EA, Adlof RO, Gulley RM. Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochim Biophys Acta* 1994;1213:277-288.
 5. Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem N Jr. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res* 2001;42:1257-1265.
 6. Xiao YF, Ma L, Wang SY, Josephson ME, Wang GK, Morgan JP, et al. Potent block of inactivation deficient Na channels by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290:C362-370.
 7. Ander BP, Hurtado C, Raposo CS, Maddaford TG, Deniset JF, Hryshko LV, et al. Differential sensitivities of the NCX1.1 and NCX1.3 isoforms of the Na-Ca2 exchanger to alpha-linolenic acid. *Cardiovasc Res* 2007;73:395-403.
 8. Ferrier GR, Redondo I, Zhu J, Murphy MG. Differential effects of docosahexaenoic acid on contractions and L-type Ca2 current in adult cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 2002;54:601-610.
 9. Li GR, Sun HY, Zhang XH, Cheng LC, Chiu SW, Tse HF, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultra-rapid delayed rectifier K+ currents and Na+ current in human atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2009;81:286-293.
 10. Xiao YF, Ke Q, Wang SY, Auktor K, Yang Y, Wang GK, et al. Single point mutations affect fatty acid block of human myocardial sodium channel alpha subunit Na channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3606-3611.
 11. Xiao YF, Ke Q, Chen Y, Morgan JP, Leaf A. Inhibitory effect of n-3 fish oil fatty acids on cardiac Na+/Ca2+ exchange currents in HEK293t cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;321:116-123.
 12. Dujardin KS, Dumotier B, David M, Guizy M, Valenzuela C, Hondeghem LM. Ultrafast sodium channel block by dietary fish oil prevents dofetilide-induced ventricular arrhythmias in rabbit hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H1414-1421.
 13. Leifert WR, McMurchie EJ, Saint DA. Inhibition of cardiac sodium currents in adult rat myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Physiol* 1999;520:671-679.
 14. Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:242-247.
 15. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem* 2010;21:781-792.
 16. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 2008;197:12-24.
 17. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012;6:5-18.
 18. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:474-483.
 19. Burillo E, Martín-Fuentes P, Mateo-Gallego R, Baila-Rueda L, Cénarro A, Ros E, et al. Omega-3 fatty acids and HDL. How do they work in the prevention of cardiovascular disease? *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:432-441.
 20. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385-391.
 21. Pownall HJ, Brauchi D, KilinçC, Osmundsen K, Pao Q, Payton-Ross C, et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999;143:285-297.
 22. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe

- hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:94-106.
23. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blinded, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:682-690.
 24. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
 25. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:193-200.
 26. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
 27. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1223-1230.
 28. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.
 29. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
 30. Alla VM1, Agrawal V, DeNazareth A, Mohiuddin S, Ravilla S, Rendell M. A reappraisal of the risks and benefits of treating to target with cholesterol lowering drugs. *Drugs* 2013;73:1025-1054.
 31. Glauber H, Wallace P, Griver K, Brechtel G. Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1988;108:663-668.
 32. Annuzzi G, Rivellese A, Capaldo B, Di Marino L, Iovine C, Marotta G, et al. A controlled study on the effects of ω -3 fatty acids on lipid and glucose metabolism in non-insulin-dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 1991;87:65-73.
 33. Kaushik M, Mozaffarian D, Spiegelman D, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Long-chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2009;90:613-620.
 34. Wu JH, Micha R, Imamura F, Pan A, Biggs ML, Ajaz O, Djousse L, et al. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012;107(Suppl 2):S214-227.
 35. Pedersen HS, Mulvad G, Seidelin KN, Malcom GT, Boudreau DA. ω -3 fatty acids as a risk factor for haemorrhagic stroke. *Lancet* 1999;353:812-813.
 36. Gajos G, Zalewski J, Rostoff P, Nessler J, Piwowska W, Undas A. Reduced thrombin formation and altered fibrin clot properties induced by polyunsaturated omega-3 fatty acids on top of dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention (OMEGA-PCI clot). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1696-1702.
 37. Wu D, Meydani SN. ω -3 polyunsaturated fatty acids and immune function. *Proc Nutr Soc* 1998;57:503-509.
 38. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by ω -3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-1903.
 39. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-1033.

6) 니코틴산(Nicotinic acid, niacin)

(1) 서론

비타민 B의 일종인 니코틴산은 나이아신으로도 불린다. LDL 콜레스테롤과 중성지방을 감소시키며 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 효과가 가장 강하며, lipoprotein (a)도 감소시킨다. 저HDL 콜레스테롤 혈증에 투여할 수 있으며, 고중성지방혈증에 투여할 수 있다. 고콜레스테롤혈증뿐만 아니라 혼합형 이상지질혈증에도 효과적인 약물이다. 하지만 스타틴과 병용투여한 연구들에서 임상적인 예후 개선 효과가 없었고 부작용이 증가하였다. 국내에는 사용할 수 있는 제품이 없다.

(2) 역사

20세기 중반 캐나다 병리학자인 Rudolf Altschul은 토끼에서 니코틴산이 혈중 콜레스테롤을 저하시킬 뿐만 아니라 콜레스테롤을 먹인 토끼에서 니코틴산 투여가 지질 축적과 죽상경화증을 억제시킴을 보고하였다.¹ 이후 니코틴산은 가장 효과적으로 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 약제로 이용되어 왔다. 니코틴산은 모든 지질 지표를 교정하므로 모든 이상지질혈증에 사용할 수 있으나, 안면홍조 등의 부작용 때문에 순응도가 낮아 사용에 제한점이 있다. 부작용을 줄이고자 개발되었던 지속형 니코틴산(sustained-release nicotinic acid)은 간 독성 때문에 이용되지 않게 되었으며, 반면 서방형 니코틴산(extended-release nicotinic acid)은 안면홍조의 빈도와 강도를 감소시킨다고 보고되었다.^{2,3}

(3) 작용 기전

지방조직에서 지방 분해를 억제하여 혈청 지방산 농도를 감소시켜 간에서 VLDL의 생산을 억제함으로써 혈청 중성지방 농도를 낮추고, VLDL에서 변환되는 LDL 콜레스테롤 농도도 감소시킨다.⁴ 콜레스테롤이 HDL에서 VLDL로 이동하는 것을 억제하며, 혈청 아포지단백 A1과 HDL 콜레스테롤 농도를 증가시킨다.⁵ 그리고 간세포의 콜레스테롤 입자 대사에 관여하여 HDL 콜레스테롤 분해를 억제한다.^{4,6} 니코틴산은 아포지단백B 지단백의 합성과 분비를 감소시키므로 lipoprotein (a)의 합성도 감소시킨다.⁷ 또한 크기가 작고 밀도가 높은 LDL을 크기가 크고 밀도가 낮은 LDL로 변환시킨다.⁸

(4) 용법/용량

일반형 니코틴산(Regular release nicotinic acid): 1.5-3g을 1일 3회에 나누어 식사와 함께 혹은 식후에 복용, 낮은 용량부터 시작하여 점진적으로 증량하는 것이 필요

지속형 니코틴산: 간 독성으로 인하여 사용되지 않음

서방형 니코틴산: 1-2g을 1일 1회 취침 전에 복용, 낮은 용량부터 시작하여 점진적으로 증량하는 것이 필요

한국에서 현재 처방 가능한 약제는 없음.

(5) 지질강하 관련 효과

약제의 종류와 용량에 따라 효과가 차이가 있다. HDL 콜레스테롤을 증가시키는 효과가 다른 약제에 비해 가장 뛰어나며(15-35%) 중성지방을 20-50% 감소시키는데, 이 효과들은 낮은 용량에서도 관찰된다. LDL 콜레스테롤도 5-25% 감소시켜서, 모든 지질 농도를 개선시킨다.^{4,6,9} 다른 약제와는 달리 고용량을 사용했을 때 lipoprotein (a)의 농도를 약 30%까지 감소시킨다.⁷ 스타틴과 병용하여 사용할 경우 고용량의 스타틴 단독 또는 스타틴과 ezetimibe 병용 사용 시보다 HDL 콜레스테롤 상승 및 중성지방의 감소 효과가 뛰어나다.¹⁰

(6) 임상연구 결과

현재 이상지질혈증에서 니코틴산을 사용하게 된 분수율은 Coronary Drug Project (CDP) 연구에서 기원한다.¹¹ CDP 연구는 1966년부터 1974년까지 53개 병원에서 진행된 이중맹검 위약 대조군 연구로서 심전도상 보고된 심근경색 과거력이 있는 8,341명의 환자

를 대상으로 니코틴산, 클로피브레이트, 에스트로겐, 텍스트로티록신 및 위약의 5개의 이상지질혈증 치료제를 비교하였다. 일차 종결점은 총사망률이었다. 연구는 6.2년 동안 진행되었으며 니코틴산군은 위약군에 비해 총사망률에는 통계학적 차이가 없었으나 심근경색, 심혈관질환 수술, 뇌졸중 및 협심증의 발생률이 더 낮았다. 또한 니코틴산은 위약에 비해 총콜레스테롤과 중성지방을 각각 10%와 26% 강하하는 효과를 보였으나 심방세동, 소화장애, 안면홍조, 발진 및 소양증 등 부작용이 유의하게 더 발생하였다.

CDP 연구 이후 HDL 콜레스테롤저하증 환자를 대상으로 HATS 연구,¹² AFREGS 연구,¹³ HPS2-THRIVE 연구,¹⁴ AIM-HIGH 연구¹⁵ 등 니코틴산에 대한 여러 대규모 임상 연구가 진행되었다. HATS 연구에서는 위약군에 비해 simvastatin과 니코틴산 병용 투여 시 LDL 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤이 각각 42% 감소 및 26% 상승되었으며 위약군에 비해 심혈관질환(사망, 심근경색, 뇌졸중 또는 재관류) 발생 빈도 감소와 관상동맥조영술 상 관상동맥 협착의 호전이 관찰되었다.¹² AIM-HIGH 연구에서는 스타틴 치료를 받고 있는 관상동맥질환을 포함한 고위험군을 대상으로 연구한 결과, 주요 심혈관 사건 발생에 니코틴산 치료군이 위약군과 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁴ HPS2-THRIVE 연구에서도 스타틴 치료에 니코틴산을 병용 투여하는 것이 스타틴 단독 치료에 비해 주요 심혈관 사건 발생을 감소시키지 못했으며, 오히려 당뇨 발생, 근육병증, 간 효소 수치 상승 등 심각한 부작용 발생을 증가시켰다.¹⁵ 위와 같이, 니코틴산의 지질 조절 효과에도 불구하고 스타틴에 니코틴산을 병용할 때 치료 시 심혈관질환 예방 효과가 증명되지 않아 스타틴과의 병용요법은 권고되지 않는다(III, A).

(7) 부작용

안면홍조가 가장 흔한 부작용이며 첫 복용 시부터 발생할 수 있다.⁶ 복용하고 15-60분 후 발생되며 15-30분간 지속된다. 프로스타글란딘 D2의 분비와 관련 있다고 알려져 있다. 식사와 함께 복용하고 니코틴산 복용 전 아스피린을 복용하거나 약의 용량을 최소화에서부터 점진적으로 증가시키므로써 안면홍조 증상을 최소화할 수 있다. 알코올성 음료는 안면홍조를 악화시킬 수 있다. 간 독성이 가장 심한 부작용이기 때문에 간기능 모니터링이 필수적이다.¹⁶⁻¹⁹ 오심, 피로감 등이 간 독성의 증상일 수 있다. 최근 개발된 서방형은 안면 홍조의 빈도를 많이 감소시켰다고 보고되었다. 내당능장애 및 고요산혈증 또한 유발될 수 있다. 니코틴산은 내당증장애 또는 당뇨병이 있는 환자에서 사용 시 혈당을 증가시킬 수 있으므로 주의해야 한다.^{20,21} 니코틴산 복용 시작 시 일시적으로 혈당 증가가 관찰되나, 시간 경과하면서 점차 시작 전 혈당으로 회복된다. 통풍 병력이 있는 환자에서 니코틴산은 특별한 주의가 필요하다.²² 드문 부작용으로 가역적인 시야 장애가 발생하는 낭포황반부종이 있으며²³ 근육병증은 니코틴산 단독 또는 스타틴과 병용 시 드물게 발생할 수 있다.^{24,25}

(8) 금기증

만성간질환, 심한 통풍이 있는 경우는 절대 금기이며, 당뇨병, 고요산혈증 및 소화성 궤양질환은 상대적 금기이다.

(9) 요약표

니코틴산은 현재까지 스타틴과 병용투여한 연구들에서 임상적인 예후 개선 효과가 없었고 부작용이 증가하였다. 또한 한국에서는 사용할수 있는 제품이 없는 상태로 스타틴과의 병용요법과 HDL 콜레스테롤을 증가시키기 위하여 사용은 더 이상 권고되지 않는다.

참고문헌

1. Altschul R, Hoffer A, Stephen JD. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. Arch Biochem Biophys 1955;54:558-559.
2. McCormack PL, Keating GM. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia. Drugs 2005;65:2719-2740.
3. McGovern M. Niaspan: creating a new concept for raising HDL-cholesterol. European Heart Journal Supplements 2005;7:F41-F47.
4. Grundy SM, Mok HY, Zech L, Berman M. Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. J Lipid

- Res 1981;22:24-36.
5. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-1298.
 6. Illingworth DR, Stein EA, Mitchel YB, Dujovne CA, Frost PH, Knopp RH, et al. Comparative effects of lovastatin and niacin in primary hypercholesterolemia. A prospective trial. *Arch Intern Med* 1994;154:1586-1595.
 7. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp (a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989;226:271-276.
 8. Superko HR, McGovern ME, Raul E, Garrett B. Differential effect of two nicotinic acid preparations on low-density lipoprotein subclass distribution in patients classified as low-density lipoprotein pattern A, B, or I. *Am J Cardiol* 2004;94:588-594.
 9. Probstfield JL, Hunninghake DB. Nicotinic acid as a lipoprotein-altering agent. Therapy directed by the primary physician. *Arch Intern Med* 1994;154:1557-1559.
 10. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE, et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007;192:432-437.
 11. The coronary drug project. Design, methods, and baseline results. *Circulation* 1973;47:11-50.
 12. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-1592.
 13. Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, Michalek JE, Maranian AM, Kolasa MW, et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med* 2005;142:95-104.
 14. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
 15. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effect of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-212.
 16. Knopp RH, Ginsberg J, Albers JJ, Hoff C, Ogilvie JT, Warnick GR, et al. Contrasting effects of unmodified and time-release forms of niacin on lipoproteins in hyperlipidemic subjects: Clues to mechanism of action of niacin. *Metabolism* 1985;34:642-650.
 17. McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchili VM. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *JAMA* 1994;271:672-677.
 18. Christensen NA, Achor RW, Berge KG, Mason HL. Nicotinic acid treatment of hypercholesteremia. Comparison of plain and sustained-action preparations and report of two cases of jaundice. *JAMA* 1961;177:546-550.
 19. Henkin Y, Johnson KC, Segrest JP. Rechallenge with crystalline niacin after drug-induced hepatitis from sustained-release niacin. *JAMA* 1990;264:241-243.
 20. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-381.
 21. Garg A, Grundy SM. Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non—insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1990;264:723-726.
 22. Gershon SL, Fox IH. Pharmacologic effects of nicotinic acid on human purine metabolism. *J Lab Clin Med* 1974;84:179-186.
 23. Bressler NM. Cystoid Macular Edema from Niacin Typically Is Not Accompanied by Fluorescein Leakage on Angiography. *Am J Ophthalmol* 2005;139:951.
 24. Reaven P, Witztum JL. Lovastatin, nicotinic acid, and rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 1988;109:597-598.
 25. Bays H. Safety of niacin and simvastatin combination therapy. *Am J Cardiol* 2008;101:3b-8b.

3 병용요법

LDL 콜레스테롤이 조절되지 않는 경우에는 다른 약제를 병용하기 전에 환자가 기존 약제들을 잘 복용하고 있는지, 생활 요법을 충실히 시행하고 있는지에 대한 면밀한 문진이 필요하다. 이것이 미흡하다면 환자에게 위 사항에 충실할 것을 교육하는 한편 다른 이차 원인이 있는지 검토한다. 스타틴의 충실한 복용과 생활습관의 충분한 교정 후에도 LDL 콜레스테롤이 높거나 복합형 이상지질혈증이 있다면 스타틴에 적절한 약물을 병용할 것을 고려할 수 있다.

1) 스타틴과 에제티미브의 병용요법

스타틴과 에제티미브의 병합은 LDL 콜레스테롤을 스타틴 단독에 비해서 15~20% 정도 추가로 낮춘다고 알려져 있다. 임상 사건 발생 억제 효과에 대한 연구는 많지 않은데 대표적인 연구로 Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) 연구가 있다.¹ 이는 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 2년 동안 에제티미브/심바스타틴 10/80 mg 혹은 심바스타틴 80 mg을 투여하여 경동맥 내막-중막의 두께 감소 효과를 본 연구이다. 병합요법군은 LDL 콜레스테롤이 56% 감소하였으나, 기저 경동맥 내막-중막의 두께 0.69 mm에서 24개월 후 평균값 0.71 mm로 측정되었고 단독요법군은 기저 0.70 mm에서 24개월 후 0.70 mm으로, 양군에서 평균 변화율에 차이가 없었다($p=0.29$). 심바스타틴/에제티미브 복합제로 시행한 임상 연구인 SEAS 연구에서는 무증상의 대동맥협착증 환자를 대상으로 효과를 평가하고자 하였다.² 4년간 에제티미브 10 mg/심바스타틴 40 mg 병합요법의 효과를 관찰하였고 이 군에서 치료 8주에 LDL 콜레스테롤이 58% 감소되었다. 대동맥판막경화증으로 인한 울혈성 심부전, 심근경색증, 관상동맥 우회수술, 관상동맥 중재시술, 불안정형 협심증으로 인한 입원율, 비출혈성 뇌졸중을 포함한 일차 종말점에는 대조군과 동일한 효과가 있었다. 그러나 이차 목표 변수인 허혈성심질환 발생률은 병합요법 군이 대조군보다 22% 낮았고 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.024$). 관상동맥 우회로 수술을 한 환자의 수도 병합요법 군에서 대조군에 비해서 약 32% 유의하게 적었다($p=0.015$). 또한 Study of Heart An Renal Protection (SHARP) 연구는 만성신부전 환자를 대상으로 상기 복합제가 위약군에 비해 임상 사건을 개선시키는 효과를 보였다.³ 평균 나이 62세, 중등도 이상의 신기능 저하 환자 9,270명을 대상으로 평균 4.9년을 추적 관찰한 결과, 위약에 비해 비치명적 심장마비나 심장질환에 의한 사망, 뇌졸중 또는 혈관이식술 등의 초기 발생률을 17% 감소시켰다. 이 연구는 에제티미브/심바스타틴 고정용량 복합제의 심혈관 사건 감소 효과를 일차 목표 변수로서 최초로 입증한 연구이다. IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) 연구에서는 급성관동맥 증후군 환자들을 대상으로 심바스타틴 40 mg 단독 치료에 비해 심바스타틴 40 mg/에제티미브 10 mg 병용요법 군에서 LDL 콜레스테롤이 더 감소하면서 주요 심혈관 사건 발생이 6.4% 유의하게 감소하였다.^{4,5} 따라서, 스타틴에 에제티미브를 병용하여 LDL 콜레스테롤 농도를 더 낮추어 임상적인 예후를 개선하는 효과가 있기에, 혈중 지질 농도 조절을 위한 약제(IIa, B) 혹은 스타틴과 병용요법(IIa, B)으로 사용을 고려할 수 있다.

2) 스타틴과 PCSK9 억제제(PCSK9 inhibitor) 병용요법

초고위험군 환자에서 최대용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브 병용치료로도 LDL 콜레스테롤이 목표에 도달하지 못하거나, 스타틴 불내성이 있는 경우 PCSK9 억제제를 고려할 수 있다. Evolocumab과 alirocumab 두 가지 PCSK9 억제제는 스타틴과 에제티미브 등 병합 고지혈증 치료 여부와 상관없이 LDL 콜레스테롤을 50-70% 감소시킨다.⁶⁻⁸ Evolocumab은 Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial (OSLER)-1 과 OSLER-2 연구에서 표준 지질 강하 치료에 추가하였을 때 11개월(중앙값)의 치료기간 동안 LDL 콜레스테롤을 61% 감소시켰다.⁶ Alirocumab은 Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy (ODYSSEY LONG TERM) trial에서 78주의 치료 기간 동안 최대 용량 스타틴 단독 치료에 비해 LDL 콜레스테롤을 62% 더 감소시켰고, 주요 심혈관질환의 발생

을 유의하게 감소시켰다.⁷ Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) 연구에서는 27,564명의 고위험 환자를 2.2년 동안 추적 관찰하였는데 아토바스타틴을 20mg 이상 투여해도 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL인 환자를 대상으로 진행되었으며, 연구에서 evolocumab 치료는 LDL 콜레스테롤 59%, non-HDL 콜레스테롤 51%, apolipoprotein B 46%, lipoprotein (a) 27%, 중성지방 16% 감소시켰고 HDL 콜레스테롤과 apolipoprotein A1을 각각 8%, 7% 증가시켰다.⁸ 심혈관사망, 심근경색증, 뇌경색, 불안정형 협심증 입원, 관상동맥 중재술을 포함하는 복합 일차종말점은, evolocumab 군에서 9.8%, 위약군에서 11.3% 발생하여 상대위험도는 15% 낮았다. 따라서 초고위험군에서 내약가능 최대 용량 스타틴 사용에도 LDL 콜레스테롤이 지속적으로 높은 경우 PCSK9 억제제를 스타틴과 병용하여 사용할 수 있다 (IIb, A).

3) 스타틴과 피브린산의 병용요법

당뇨병 환자들을 대상으로 스타틴과 fenofibrate를 병용한 the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서는 일차 연구종말점인 심혈관계 위험도를 유의하게 낮추지는 못하였다. 그러나 후향적 하위군 분석을 통해 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 이상지질혈증 환자군에서는 총 심혈관 질환 발생이 27% 감소하였다.⁹⁻¹¹ 따라서 피브린산 유도체는 비교적 고위험군 환자에서 중성지방이 높고, HDL 콜레스테롤이 낮은 일부 군에서는 스타틴과 병용하였을 때 심혈관계질환의 위험도를 낮추는 효과를 일부 보였고, 향후 일차 목표에 대한 추가 연구가 필요하겠다. 그러나 일부 피브린산 유도체와 스타틴을 병용 시에 근육관련 증상 및 질환의 증가가 있을 수 있으므로, 적절한 약제의 선택 및 적응증을 충분히 숙지해야 할 것이다. 따라서 스타틴 단독투여만으로도 충분한 조절이 가능할 것인지를 먼저 고려하며, 스타틴에 병용을 고려할 경우 저용량 또는 중간 용량 스타틴으로 시작한다. Gemfibrozil은 스타틴과의 병용 시에 근육 증상과 횡문근융해증의 위험도가 증가하므로 병용을 고려하지 않는다(III, B). Fenofibrate는 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상이면 급성췌장염 예방을 위해 병용 투여한다. Fenofibrate 치료를 시작할 때 신장 기능을 잘 계산하고 병용 후 3개월, 6개월 후 반복 측정한다. 사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만이면 용량을 감량하고, 30 mL/min/1.73 m² 미만이면 fenofibrate는 투여하지 않는다(III, B). 또한 치료 시작 전에 고령, 신장 및 간 장애, 갑상선 기능저하증, 과음, 외상, 수술, 심한 운동 등 횡문근융해증의 위험요인이 있는지 파악하며, 환자에게 근육통, 근무력감, 검은색의 소변 등의 증상이 나타날 경우 투약을 중단하고 의사와 상담할 것을 권고한다.

4) 스타틴과 담즙산 결합수지의 병용 요법

스타틴과 담즙산 결합수지의 병용이 LDL 콜레스테롤 조절 목표를 달성하는 데 유용할 수 있다. 담즙산 결합수지를 병용하면 추가적으로 10-20% LDL 콜레스테롤의 감소 효과를 기대할 수 있다. 그러나, 스타틴과 담즙산결합수지를 병용하여 심혈관질환이 감소하는지를 평가한 임상 연구는 아직 없으며, 관상동맥조영술을 이용한 연구에서 죽상경화증을 감소시킨다는 보고는 있다.¹²

5) 스타틴과 오메가-3 지방산의 병용요법

이 두 약제의 병합은 주로 LDL 콜레스테롤과 중성지방을 동시에 감소시키고자 할 때 사용될 수 있다(IIa, C). 소규모 연구들에서 스타틴과 오메가-3 지방산의 병용요법의 효과가 보고되었다. 오메가-3 지방산 1일 4g과 심바스타틴의 병합은 중성지방을 유의하게 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 다소 증가시켰다.¹³ 오메가-3 지방산은 비교적 안전하여 별부작용이 없고 약물 상호작용도 적다. GISSI-PREVENZIONE 연구에서는 급성심근경색증 환자의 주요 심혈관 사건 발생과 사망을 감소시켰고, Japan EPA lipid intervention study (JELIS) 연구에서 저용량 스타틴과 eicosapentaenoic acid (EPA)를 복합하였을 때에 스타틴 단독과 비교하여 주요 심혈관 사건을 감소시켰다.¹⁴ 그러나 이후의 연구들, Alpha-Omega, SUPPLEMENTATION WITH FOLATE, vitamin B6 and B12 and/or OMEGA-3 fatty acids (SU.FOL.OM3) 연구 등의 약 2,000-5,000명의 대상 환자로 이루어졌던 연구들에서는 치료군과 대조군간의 유의한 사망 감소를 보이지 못하였고, 20개 연구들의 메타 분석 결과에서도 유의한 예후 개선효과를 보이지 못했다. 따라서 오메가-3 지방산의 중성

지방강하 목적 이외의 사용에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

6) 스타틴과 니코틴산의 병용요법

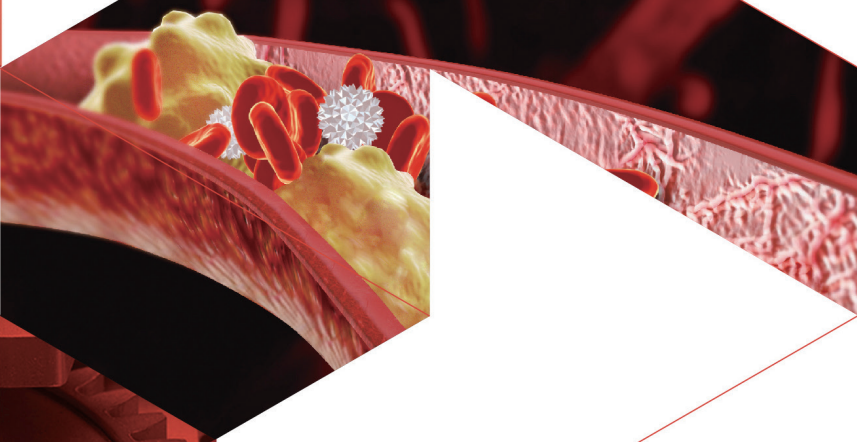
Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglyceride: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) 연구에서는 심혈관질환이 있고, 스타틴을 투여하면서 LDL 콜레스테롤은 충분히 조절되었지만, 죽종형성 이상지질혈증이 있는 환자에서 niacin 1.5-2 g/일을 병용 투여하여 잔여위험도에 대한 효과를 보았는데, 예후 개선 효과가 없다고 판단되어 조기종료 되었다.¹⁵ 그러나 이 연구에서도 높은 중성지방과 저HDL 콜레스테롤 농도를 가진 대상군에서는 심혈관질환 위험도를 낮출 수 있다고 분석되었다. 그러나, 니코틴산은 혈당 증가, 홍조, 감염, 피부 질환 등의 부작용이 보고되어 몇몇 국가에서는 구할 수 없게 되었다. 또한 Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) 연구에서도 스타틴을 복용 중인 환자에서 니코틴산과 홍조억제제인 라로피프란트 복합제를 추가함에도 불구하고 주요 심혈관 사건을 감소시키지 못했으며, 근육병증, 간기능 이상, 당뇨병 발생 위험 증가 등의 부작용이 증가하였다. 따라서, 스타틴과 니코틴산의 병용투여는 일반적으로 추천되지 않는다(III, A).

참고문헌

1. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine* 2008;358:1431-1443.
2. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *New England Journal of Medicine* 2008;359:1343-1456.
3. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2011;377:2181-2192.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* 2015;372:2387-2397.
5. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *American heart journal* 2008;156:826-832.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine* 2015;372:1500-1509.
7. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1489-1499.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine* 2017;376:1713-1722.
9. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demetriadis DS, Pehlivanidis AN, Kontopoulos AG. Atorvastatin versus four statin-fibrate combinations in patients with familial combined hyperlipidaemia. *Journal of cardiovascular risk* 2002;9:33-39.
10. Farnier M, Steinmetz A, Retterstøl K, Császár A. Fixed-dose combination fenofibrate/pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia uncontrolled with simvastatin 20 mg: a double-blind, randomized comparative study. *Clinical therapeutics* 2011;33:1-12.
11. Group AS. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 2010;362:1563-1574.
12. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, et al. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular

- events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). *The American journal of cardiology* 2009;104:1457-1464.
13. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical therapeutics* 2007; 29:1354-1367.
 14. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet* 2007;369:1090-1098.
 15. Investigators A-H. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *New England Journal of Medicine* 2011;365:2255-2267.

제 5 장



특수집단에서의 이상지질혈증

제 5 장

특수집단에서의 이상지질혈증

1 뇌졸중(뇌혈관질환)에서의 이상지질혈증

권고안

	내 용	권고등급	근거수준
1	심혈관질환이 있거나 심혈관질환의 고위험군인 경우, 허혈뇌졸중의 일차 예방을 위하여 스타틴 제제가 권고된다. LDL 콜레스테롤 목표 수치는 일반적인 권고사항에 따른다.	I	A
2	심혈관질환이 있는 경우, 스타틴과 에제티미브 병용요법을 허혈뇌졸중의 일차예방을 위하여 사용할 수 있다.	II	B
3	허혈뇌졸중의 경우 이상지질혈증은 교정되어야 한다. 허혈뇌졸중의 이차 예방을 위하여 생활방식의 변경, 식이요법, 약물치료가 권고되며 약물의 경우에는 스타틴제제를 권고한다.	I	A
4	죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성뇌허혈발작의 경우 뇌졸중의 이차예방을 위해 고강도 스타틴 치료를 권고한다. 치료 목표는 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만 혹은 기저치보다 50% 이상 감소를 목표로 하는 것을 권고한다.	I	B

1) 서론

(1) 뇌졸중의 정의와 분류

세계보건기구(World health organization, WHO)는 뇌졸중을 ‘갑자기 발생하는 국소 신경학적 장애 또는 완전한 뇌기능 장애가 24시간 이상 지속하면서 뇌혈관 질환 이외 다른 원인이 없는 경우’로 정의하고 있으며, 뇌졸중은 뇌혈관이 막혀서 발생하는 허혈뇌졸중과 뇌혈관이 파열되어 생기는 출혈뇌졸중으로 나눌 수 있다. 허혈뇌졸중은 발병 원인에 따라 큰 뇌혈관의 죽상경화증에 의한 큰동맥죽상경화증(large artery atherosclerosis), 소혈관폐색(small vessel occlusion), 심방세동 등, 심장질환에 의한 심장성 색전증(cardioembolism)과 혈관박리, 혈관염 등에 의한 다른원인뇌졸중(other determined causes), 두 가지 이상의 허혈뇌졸중 발생 원인이 있거나 원인이 확인되지 않은 경우 또는 원인 검사를 시행하지 못하여 정확한 원인 분류가 어려운 경우를 포함하는 원인불명뇌졸중(undetermined causes)으로 나눌 수 있다. 출혈뇌졸중의 원인으로는 고혈압성 뇌출혈, 아미로이드혈관병증에 의한 뇌출혈, 동맥박리의 파열에 의한 지주막하출혈 등이 있다.

이상지질혈증은 뇌졸중 아형에 따라 뇌졸중의 발생에 기여하는 바가 다를 수 있는데, 그 중에서 죽상경화증에 의한 허혈뇌졸중과 이상지질혈증의 관계가 가장 잘 알려져 있으며, 나머지 뇌졸중의 아형과 이상지질혈증의 관계는 아직 더 연구가 필요하다. 따라서, 뇌졸중에서 이상지질혈증의 치료는 뇌졸중의 각 아형별로 다르게 접근하는 것이 타당하다. 그러나, 기존의 보고들은 뇌졸중을 아형별로 분리해서 연구한 것이 드물고, 이에 따라 국내외 이상지질혈증의 치료지침도 뇌졸중의 발생 기전을 고려하지 않고 있다.^{3,4}

특히 허혈뇌졸중, 일과성뇌허혈발작 과거력이 있는 모든 환자를 초고위험군으로 분류하고 있으나, 뇌졸중에서 이상지질혈증의 치료 전략은 뇌졸중의 발생 기전을 고려해서 수립해야 함을 항상 염두에 두어야 한다.⁵

2) 뇌졸중의 일차예방과 이상지질혈증

이상지질혈증은 심혈관질환의 중요한 위험요인이다. 뇌졸중의 경우도 ‘심장혈관-대동맥-경동맥-두개내 동맥’으로 이루어지는 심뇌혈관계의 질환임을 고려할 때 이상지질혈증이 뇌졸중의 주요한 위험인자로 작용할 것으로 추론할 수 있다. 그러나 뇌졸중의 아형(허혈뇌졸중과 출혈뇌졸중)을 구분하지 않고 이루어진 과거의 연구들은 대부분 뇌졸중 발생과 이상지질혈증과의 연관성을 명확히 보여주지 못했다. 1989년에 발표된 The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) 연구는 고콜레스테롤혈증은 허혈뇌졸중과, 저콜레스테롤혈증은 출혈뇌졸중과 연관이 있음을 보여주었다.⁶ 특히 혈중 콜레스테롤 수치가 낮은 경우(<160 mg/dL)에 출혈뇌졸중 발생이 증가하여 ‘낮은 콜레스테롤은 출혈뇌졸중의 위험인자’라는 인식을 강하게 심어주게 되었다. 동아시아지역 인구를 대상으로 한 연구에서도 낮은 콜레스테롤 수치는 뇌출혈 발생과 상관관계가 있었다.⁷ 그러나, 우리나라 건강보험공단 자료 연구에서는 혈중 총콜레스테롤 수치와 출혈뇌졸중의 연관성이 뚜렷하지 않았다.⁸

혈중 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤의 수치 증가는 허혈뇌졸중의 위험인자이며, 스타틴의 사용은 허혈뇌졸중의 위험을 낮추는 것으로 알려졌다.^{9,10} HDL 콜레스테롤의 경우, 대부분 역학연구에서 혈중 HDL 콜레스테롤 수치가 증가함에 따라 허혈뇌졸중 발생이 감소하는 경향을 보였으며, 전향적 코호트 연구의 메타 분석 결과에서도 혈중 HDL 콜레스테롤 수치가 10 mg/dL 증가하면 뇌졸중 발생위험도가 11-15% 감소하는 것으로 밝혀졌다.¹² 그러나, 중성지방과 허혈뇌졸중 발생은 일관된 연관성을 보이지 않았으며, 이는 연구에 따라 공복 또는 식후 중성지방 수치를 사용한 결과로 생각한다. Copenhagen City Heart 연구에서는 남녀 모두에서 금식하지 않은 상태에서 측정된 중성지방의 수치가 증가할수록 허혈뇌졸중 발생위험도가 증가한 것으로 나타났지만,¹² 여성을 대상으로 한 Women’s Health study의 결과는 금식하지 않은 상태에서 측정된 중성지방의 수치와 허혈뇌졸중을 포함한 심혈관계질환 발생 위험과는 관련성이 없었다.¹³

총 165,792명이 포함된 23개 뇌졸중 일차예방에 관한 메타분석에서 스타틴 치료군은 뇌졸중 발생의 상대 위험도가 19% 감소하였고, 혈중 LDL 콜레스테롤 수치를 1 mmol/L (38.7 mg/dL) 낮추면 허혈뇌졸중의 발생 상대위험도는 35.9% 감소하였다.^{9,14}

비스타틴 지질저하제 중에서는 에제티미브가 관상동맥질환 환자군을 대상으로 스타틴에 추가하여 사용했을 때 허혈뇌졸중의 발생위험을 줄였다(4.1% vs 3.4%).¹⁵ AIM-HIGH 연구는 서방형 니코틴산 제제(Niaspan; 1,500-2,000 mg)와 위약의 심혈관질환 예방 효과를 비교하였으나 니코틴산 병용요법이 심혈관질환을 낮추지 못한 채 연구시작 3년만에 조기 중단되었다.¹⁶ 특히 뇌졸중 발생은 위약군에 비해 니코틴산 병용군에서 2배 가까운 발생을 보였다. HPS2-THRIVE 연구는 25,673명을 대상으로 니코틴산-laropiprant 병용투여와 위약을 비교하였으며 심혈관질환과 관련된 사망, 비치명적 심근경색, 뇌졸중, 관상동맥 재관류술이 니코틴산-laropiprant 병용투여군에서 14.5%, 대조군에서 15%로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못했다.¹⁷ 문제는 유해반응으로 니코틴산-laropiprant 병용투여군에서 1,000명 당 30건의 유해반응이 발생한 것으로 나타났고 이 가운데 출혈뇌졸중을 포함한 출혈의 위험도가 0.7% 높게 나타났다. HDL 콜레스테롤의 혈중농도를 올리기 위한 약제 중 torcetrapib은 ILLUMINATE 연구에서 심혈관계질환의 발생률 및 사망률이 위약군보다 더 높아 안전성에 대한 우려로 인하여 조기에 퇴출되었다.¹⁸ Dalcetrapib의 dal-OUTCOMES 연구에서도 심혈관질환 예방에 대한 효과가 전혀 발견되지 않았으며 현재 중단되었다.¹⁹

3) 뇌졸중 이차 예방과 이상지질혈증

(1) 뇌졸중 이차예방을 위한 이상지질혈증 치료

The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) 연구는 혈중 LDL 콜레스테롤이 100-190 mg/dL인 허혈뇌졸중 및 일과성뇌허혈발작 환자들 중 심혈관질환의 과거력이 없는 4,731명을 대상으로 atorvastatin 80 mg의 투약군과 위약군에서 뇌졸중의 발생률을 비교 관찰하였다.²⁰ 평균 4.9년의 추적관찰 기간 동안 투약군의 11.2%, 위약군의 13.1%에서 뇌졸중이 재발

하여 고용량 atorvastatin은 5년간 16%의 뇌졸중 재발 상대위험도가 감소되는 효과를 보였다. 전체심혈관계사건의 발생도 atorvastatin 투약군에서 상대위험도가 26% 더 낮았다. 그러나, 이차결과변수인 출혈뇌졸중은 스타틴 투약군에서 위험도가 증가하였다.

1,578명의 아시아인을 대상으로 저강도 스타틴(pravastatin 10 mg)의 효과를 조사한 Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) 연구는 혈중 총콜레스테롤 180-240 mg/dL인 비심장색전성 허혈뇌졸중(non-cardioembolic stroke) 환자를 대상으로 저용량 스타틴 치료군과 비스타틴 치료의 대조군에서 뇌졸중 및 일과성허혈발작의 발생률을 비교 관찰하였다.²¹ 평균 4.9년간의 추적관찰 기간 동안 저강도 스타틴은 대조군에 비해 전체 뇌졸중 및 일과성허혈발작의 발생 위험도를 줄이지 못하였으나, 뇌졸중 아형에 따른 하위군 분석에서 죽상경화성 허혈뇌졸중의 발생이 투약군에서 연간 0.21%, 대조군에서 0.65%로 저강도 스타틴도 죽상경화성 허혈뇌졸중의 재발을 줄였다. 반면 양군에서 출혈뇌졸중의 발생 위험도는 차이가 없었다.

(2) 출혈뇌졸중에서 스타틴 사용 논란

출혈뇌졸중만 대상으로 진행된 연구는 아직 없으나, 몇몇 코호트 연구와 계통적 분석에서 보고한 낮은 혈중 콜레스테롤 수치와 출혈뇌졸중의 발생률 및 사망률의 연관성은 고용량 스타틴의 적극적인 사용을 주저하게 만드는 요인이 되어 왔다.²² 특히 서양에 비해 출혈뇌졸중 환자가 많은 국내 상황을 고려할 때, 고용량 스타틴의 사용은 신중할 필요가 있다.

Simvastatin 40 mg을 사용했던 HPS 연구의 뇌졸중의 병력이 있는 3,289명을 대상으로 한 하위 분석에서 전체 뇌졸중 발생을 줄이지 못했으며 우려하였던 출혈뇌졸중이 증가하는 경향을 보였다.²³ SPARCL 연구에서도 고용량 스타틴이 전체 뇌졸중의 재발을 줄이는 효과를 확인하였으나, 출혈뇌졸중의 발생률은 위약군에 비해 66% 증가한 결과를 보였다.²⁰ 출혈뇌졸중의 유발 인자에 대한 SPARCL 연구의 하위 분석에서는 출혈뇌졸중의 과거력, 남성, 고령 환자에서 출혈뇌졸중이 많이 발생하였으며, 특히 출혈뇌졸중의 과거력과 출혈뇌졸중이 발생하기 직전 혈압이 높았던 경우가 가장 강력한 연관성을 보였다.²⁴ 그러나, 연구시작 시 낮은 혈중 LDL 콜레스테롤 수치나, 연구기간 중 LDL 콜레스테롤 수치가 크게 감소한 것은 출혈뇌졸중 발생과 연관성이 없었다.^{20,24}

(3) 뇌졸중 예방을 위한 LDL 콜레스테롤 목표치

뇌졸중 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표치에 따른 예방 효과를 관찰한 대단위 무작위 대조군 연구는 아직까지 발표된 것이 없다. 따라서 뇌졸중 이차 예방에서 LDL 콜레스테롤의 목표치를 명확히 하기는 어렵다. 그러나 SPARCL 연구의 사후 분석에서 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮춘 군에서 28%의 위험도 감소되었으며 출혈뇌졸중의 뚜렷한 증가는 없었다.²⁰ LDL 콜레스테롤을 적극적으로 감소시키는 치료방법에 대한 안전성과 효과를 조사하기 위하여, 26개 뇌졸중 일차 예방 및 이차 예방 임상시험(170,000 명)을 메타 분석한 결과에 의하면 LDL 콜레스테롤 1 mmol/L (37 mg/dL) 감소 때마다 22% 뇌졸중 발생이 줄었으며 출혈뇌졸중의 증가는 보이지 않았다.⁹ 이러한 분석들은 뇌졸중의 이차 예방에서 적극적인 LDL 콜레스테롤의 조절을 시사하지만, 좀 더 분명한 결과는 현재 진행되고 있는 연구 Treat Stroke to Target (TST) trial (ClinicalTrials.gov, unique identifier: NCT01252875)을 지켜보아야 할 것이다.

(4) 이상지질혈증 진료지침

2014년 미국심장협회와 미국뇌졸중학회의 뇌졸중 및 일과성뇌허혈발작 환자의 뇌졸중 재발 예방치료지침은,²⁵ 2013 ACC/AHA 치료지침을 기반으로 했지만 일부는 표현을 바꿨으며 새로운 권고 사항도 추가되었다. 추가된 권고 사항은 임상적으로 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)이 없고, LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 미만이라도 죽상경화증에 의한 허혈뇌졸중 및 일과성뇌허혈발작 환자는 강력한 지질 개선 효과를 위해 스타틴 치료를 해야 한다는 내용이다.

2016년 ESC/EAS 및 2017 AACE 진료지침에서는 죽상경화증에 의한 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작을 ASCVD에 포함시켜 초고위험군으로 분류 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 이하를 치료 목표로 권고하고 있다.^{3,26} 그러나 이 지침들은 모두 미국 내에서 시행한 무작위 연구를 근거로 만들었기 때문에 우리나라 환자에 대한 직접적인 근거로 삼기 어려우며, 향후 국내 뇌졸중 환자를 대상으로 한 근거 데이터가 있어야만 적절한 지침이 정립될 것이다.

참고문헌

1. WHO MONICA Project Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-114.
2. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
4. 2015 이상지질혈증 치료지침. 이상지질혈증 치료지침 제정위원회. 2015.
5. Hong KS, OH MS, Choi HY, Cho AH, Kwn HM, et al. Statin Prescription Adhered to Guidelines for Patients Hospitalized due to Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Clin Neurol* 2013;9:214-222.
6. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-910.
7. Blood pressure, cholesterol, and stroke in Eastern Asia. Eastern stroke and coronary heart disease collaborative research group. *Lancet* 1998;352:1801-1807.
8. Suh I, Jee SH, Kim HC, Nam CM, Kim IS, Appel LJ. Low serum cholesterol and hemorrhagic stroke in men: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Lancet* 2001;357:922-925.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
10. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P-J. Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis: Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
11. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008;196:489-496.
12. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300:2142-2152.
13. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular event in women. *JAMA* 2007;298:309-316.
14. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8:453-463.
15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. 에제티미브 added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
16. The AIM-HIGH Investigators. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
17. Masana L, Cabre A, Plana N. HPS2-THRIVE results: bad for Niacin/Laropiprant, good for 에제티미브? *Atherosclerosis* 2013;229:449-450.
18. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of Torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-2122.
19. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-2099.

20. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
21. Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, Ohtsuki T, Aoki S, Nezu T, et al.; J-STARS Collaborators. The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study. *EBioMedicine* 2015;2:1071-1078.
22. Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurology* 2004;3:271-278.
23. Coull BM. Statin therapy after acute ischemic stroke in the Heart Protection Study. *Stroke* 2004;35:2233-2234.
24. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Sillesen H, et al. SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70:2364-2370.
25. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-2236.
26. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl 2):1-87.

2 만성신질환에서의 이상지질혈증

1) 서론 및 역사

만성신질환(chronic kidney disease)의 유병률은 전 세계적으로 빠르게 증가하고 있으며, 이와 관련된 질병이나 의료비 증가 역시 큰 사회적인 문제로 대두되고 있다. 최근 여러 연구들에 의하면 공통적으로 심혈관계질환을 만성신질환자들의 사망의 주된 원인으로 지목하고 있으며 이 위험은 만성신질환의 초기부터 증가하는 것으로 알려져 있다.

혈중 지질성분의 구성은 신기능이 저하됨에 따라 특징적인 이상소견을 보인다. 만성신질환의 초기부터 나타날 수 있는 특징적인 소견으로는 triglyceride-rich lipoprotein의 생산 증가 및 각종 효소활동의 변화에 따른 제거능력의 감소에 의한 중성지방의 증가와 HDL 콜레스테롤의 감소를 들 수 있으며 이는 결과적으로 non-HDL 콜레스테롤과 apolipoprotein B의 혈중 농도를 증가시킨다. 그 뿐만 아니라 LDL 콜레스테롤의 subclass에도 변화가 생기는데 작고 치밀한 LDL (small dense LDL) 입자의 증가가 특징적이다. 이후 신기능이 더욱 저하됨에 따라(특히 투석치료를 요하는 말기신부전 단계에 이르면) LDL 콜레스테롤의 분해 속도는 더욱 저하되고 이에 따라 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤의 수치가 상승하며 lipoprotein (a) 농도 역시 혈중 체류시간이 길어짐에 따라 증가하는 것이 특징이다.

이상지질혈증은 심혈관계질환의 주요 위험인자 중 하나로 잘 알려져 있으며 정상 신기능을 가진 환자들의 경우, 스타틴(HMG-CoA reductase inhibitors)을 사용하여 적극적으로 이상지질혈증을 관리하는 것이 심혈관계질환의 일차 혹은 이차 예방에 효과가 있음이 밝혀졌다. 이에 비해 상대적으로 만성신질환자의 경우 이상지질혈증의 양상이나 예후인자로서의 의미나 스타틴의 치료 효과는 아직 명확하지 않은 실정이다. 만성신질환자들을 대상으로 한 양질의 대규모 임상연구가 부족하기 때문이지만, 2000년대 중반 이후부터는 몇 차례의 대규모 연구 결과가 발표된 바 있으며, 이를 바탕으로 2013년에 The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)에서는 만성신질환자들의 이상지질혈증의 관리에 대한 지침을 발표한 바 있다.¹ 새로운 지침은 과거 지침들과 몇가지 큰 차이점이 있다. 치료목표 혹은 치료의 적절도 평가기준으로써 LDL 콜레스테롤 수치기준이 삭제되었고 이를 대신하여 향후 심혈관질환 위험도(future cardiovascular risk, rates per 1,000 person years)가 사용되었으며, 또한 그에 대한 치료가 직접적으로 어떠한 이점을 갖느냐에 보다 초점을 맞추었다. 만성신질환자들의 경우 LDL 콜레스테롤의 절대수치가 예후와 직접적인 상관관계를 갖는다고 보기 어려우며, 절대수치에 도달하기 위해서 스타틴을 포함한 약물들을 고용량으로 증량할 경우, 만성신질환자들에게는 그 안전성이 확보되지 않았다는 이유에서다.

만성신질환의 정의

① 만성신질환 및 만성신질환의 단계의 정의에 관해서는 전 세계적으로 받아들여지고 있는 KDIGO 지침에 근거하여 다음의 두 가지 조건들 중 하나를 만족할 때로 정의한다.^{2,3}

I. 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)의 감소 유무와 상관없이 향후 신기능 저하를 가져올 수 있는 구조적, 혹은 기능적 신손상이 3개월 이상 지속되는 경우를 지칭하며 이는 구체적으로 다음의 경우들을 포함한다.

- A. 조직학적인 이상소견을 보이는 경우
- B. 혈액 또는 소변검사상 알부민뇨를 포함하는 신손상 지표들이 양성인 경우
- C. 방사선학적으로 이상소견을 보이는 경우

II. 신손상 유무와 상관없이 사구체여과율이 3개월 이상 60 mL/min/1.73 m² 미만으로 감소해 있는 경우

② 사구체여과율의 단계별 분류는 KDIGO 2009 분류에 근거한다(표 5-1).

2) 용법 및 용량

사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 이상의 만성신질환자(신이식을 시행 받은 환자는 제외)는 정상인과 동일한 약제/용량의 사용이 허용된다. 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만의 만성신질환자는 고용량의 스타틴 사용 시 안전성에 대한 명확한 자료가 없으며 잠재적인 부작용이 발생할 수 있는 고위험군으로, 기존 대규모 연구⁴⁻⁷에서 사용하였던 용량에 대한 자료가 있는 경우에는 그 연구에서와 동일 용량으로의 투여가 권장된다(표 5-2). 단, 일부 아시아인에서는 표 5-2의 용량보다 적은 용량에서도 LDL 콜레스테롤의 감소⁸⁻⁹ 및 임상지표의 호전¹⁰⁻¹¹이 관찰되었으므로, 표 5-2보다 저용량으로 치료할 것을 고려하여야 한다. 각 스타틴 별 임상약동학 특징을 표 5-3에 표시하였다.

표 5-1. 사구체여과율의 단계

사구체여과율 단계	단계별 설명	mL/min/1.73 m ²
G1	Normal or high	>90
G2	Mild decreased	60-89
G3a	Mild-moderate decreased	45-59
G3b	Moderate-severe decreased	30-44
G4	Severly decreased	15-29
G5	Kidney failure	<15

표 5-2. 성인 만성신질환자에 있어 스타틴의 권장 투여 용량(mg/day) (KDIGO)¹⁾

Statin	eGFR G1-G2	eGFR G3a-G5, including patients on dialysis or with a kidney transplant
Lovastatin	GP ²⁾	nd ³⁾
Pravastatin	GP	40
Simvastatin	GP	40
Simvastatin /ezetimibe	GP	20/10
Atorvastatin	GP	20
Fluvastatin	GP	80
Rosuvastatin	GP	10
Pitavastatin	GP	2

1) KDIGO, Kidney Disease-Improving Global Outcomes (2013)

2) GP, any dose approved for general population

3) nd, not done or not studied

(mg/d)

표 5-3. 스타틴의 임상약동학적 특성

		Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Fluvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin
하루 사용 용량 (mg)		20-40	10-40 ¹⁾	20-40	10-80	20-80	5-20 ²⁾	1-4
LDL-C 감소 (%)	24-28	20	20	20	10	80		1
	30-36	40	40	20	10	80		2
	39-45	80		40	20		5-10	4
	46-52				40-80		20	
대사경로		CYP3A4	설존화	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9	Glucuronidation (일부CYP2C9)
단백질 결합(%)		>95	43-67	95-98	98	98	88	>99
반감기(시간)		2-4	2-3	1-3	13-30	0.5-3	19	12
친수성(+,-)		-	+	-	-	-	+	-
제거경로		간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계
흡수량중 신장배설(%)		10	20	13	<2	<6	28	15

1) 외국의 하루 용량 40-80mg 2) 외국의 하루 용량 5-40mg

3) 지질강화 관련 효과 및 임상연구 결과

(1) 만성신질환자의 혈중 지질 이상에 대한 접근방법

① 만성신질환의 진단 시점에서 혈중 지질 검사를 시행하는 것이 예후에 도움이 된다는 직접적인 증거는 없다. 그러나 혈중 지질 검사는 비교적 경제적 부담이 적은 침습적인 검사이며 중증 이상지질혈증이 발견될 경우, 갑상선기능저하증, 과도한 음주, 신중후균, 당뇨병, 간질환 및 기타 부신피질호르몬제 등의 투약 등의 이차성 이상지질혈증을 발견하고 감별하는 데 도움이 되므로 검사를 시행하는 것이 추천된다.

② LDL 콜레스테롤 수치가 만성신질환자의 예후를 잘 반영한다는 증거가 부족하며 LDL 콜레스테롤 자체의 자연적 변이 및 측정 방법에 따른 오차가 존재하고, 스타틴 투여 중 LDL 콜레스테롤의 모니터링이 더 좋은 임상적 결과를 가져온다는 증거 또한 부족하므로, 만성신질환 진단 시점 이후의 LDL 콜레스테롤 수치에 대한 일률적이고 정기적인 추적 검사는 권장하지 않는다. 단, 환자의 순응도(adherence)에 대한 평가가 필요한 경우, 투석방법의 변경을 고려할 때, 기타 이차성 이상지질혈증의 진단이 필요한 경우, 혹은 스타틴 치료의 시작을 위해 50세 미만의 환자에서 10년 내 심혈관질환 발생위험(10-year cardiovascular risk)에 대한 평가가 필요한 경우 등 환자별 상태에 따라 개별적으로 추적관찰은 필요할 수 있다.

(2) 성인 만성신질환자의 콜레스테롤 강하 약물치료

① 만성신질환자에 있어서 콜레스테롤 강하요법과 관련하여 The European Society of Cardiology and The European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)의 2011년도 지침¹²⁾에서는 만성신질환은 coronary artery disease (CAD) risk equivalent로 간주되며 이들에게서 LDL 콜레스테롤을 감소시키는 것이 우선적인 치료임을 강조하고 있다.

② 2013년 KDIGO 지침¹⁾에서는 관점을 다소 달리하여 관상동맥질환의 절대적인 발생위험도와 보다 구체적인 스타틴 사용이 도움이 되는 대상군의 산출 등에 초점을 맞추고 있는 바, 관상동맥질환(coronary death or non-fatal myocardial infarction)의 10년 발생

위험도가 10%를 초과하는 경우 스타틴 치료 대상군으로 제시하였으며, 여기에는 1,268,029명의 The Alberta Kidney Disease Cohort¹³에 대한 분석에 참고하였다.

I. 50세 이상인 만성신질환자에게는 사구체 여과율과 무관하게 스타틴 또는 스타틴/에제티미브 투여가 권장된다.

II. 50세 미만 만성신질환자에서는 관상동맥질환의 기왕력, 당뇨병, 허혈성 뇌졸중의 기왕력, 또는 향후 10년간 관상동맥질환사망 또는 비 치명적 심근경색(non-fatal myocardial infarction)의 발생위험도가 10%를 초과하는 경우가 스타틴 또는 스타틴/에제티미브 복합제 투여가 권장된다.

③ 지속적인 투석치료를 요하는 만성신질환자의 경우, The 4D Study (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie)⁵, AURORA Study (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Dialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events)⁶, Study of Heart and Renal Protection (SHARP)⁷ 등 3개의 대규모 전향적 무작위 대조군 연구 결과들을 근거로 스타틴의 사용과 관련된 유의한 효과가 입증된 바가 없다. 최근 위 연구들의 추가 분석 연구들을 통해 일부 군에서 스타틴의 사용이 효과가 있다는 보고가 있으나⁴⁻¹⁵ 그 영향은 명확하지 않다. 따라서 추가 분석 연구들의 대상이 되었던 일부 군이나 기대여명이 긴 경우, 혹은 최근에 심근경색 증의 과거력이 있는 경우 등, 일부 환자군에서는 스타틴 사용을 고려해볼 수 있으나, 다른 다수의 기존 중증 동반 질환이 있는 경우나 현재 복용하는 다른 약을 과량 복용중인 경우에서는 스타틴을 투여하지 않는 것이 바람직하다.

④ 지속적인 투석치료를 요하는 만성신질환자들에게 스타틴 또는 스타틴/에제티미브 복합제 치료를 새로 시작하는 것은 권장하지 않으나 투석치료 시작 이전부터 복용하고 있던 스타틴을 중단해야 하는지는 명확하지 않다. 여기에 관한 직접적인 연구 결과는 없으나 SHARP study의 대상 환자들 중 연구 시작 시점에서는 투석치료를 받지 않았으나 연구 진행 중에 투석치료를 시작한 34% (2,141명)에서 유의한 효과가 관찰되었다.¹³ 따라서 투석을 시작하였다는 이유만으로 스타틴 또는 스타틴/에제티미브 복합제를 일률적으로 중단하는 것은 권장하지 않으나 투석치료를 하지 않은 환자들에 비해서는 그 효과가 적음을 염두에 두고 투약 지속에 따른 위험/효과 분석을 지속할 것을 권장한다.

⑤ 신이식을 시행받은 만성신질환자의 경우, 관상동맥질환(coronary death+ non-fatal myocardial infarction) 발생률은 ALERT (the Assessment of LEscol in Renal Transplantation) 연구를 통하여 약 21.5 events/1,000 patient-year로 정상인군에 비하여 매우 높은 것으로 알려져 있다. 같은 연구에서 fluvastatin 사용군이 대조군에 비하여 통계학적으로 유의하지는 않았으나 관상동맥질환 발생을 17% 감소시켰다.⁴ 이후 본 연구의 추가 분석이나⁶ 비맹검확장연구(unblinded extension study)¹⁷에서 효과가 입증되었으나 결과의 해석 및 연구진행의 방법론적인 면에서 논란의 여지가 있는 실정이다. 지질 이상 치료를 하는 경우 일차 치료로 스타틴이 권고되나 소량으로 시작하여 증량하는 것이 바람직하다. 약물 상호작용을 고려할 때 cyclosporin을 복용중인 경우 fluvastatin과 pravastatin이 추천된다.¹⁸

⑥ 2013년 ACC/AHA 치료지침에서는 투석을 시행 중인 환자에 대해 스타틴 투여를 권장하지 않았으며, 그외 만성신질환자에 대한 언급이 없다.

(3) 성인 만성신질환자의 중성지방 강하 약물치료

① 치료적 생활습관개선이 만성신질환자의 혈중 중성지방을 낮춘다는 증거가 약하다. 그러나 그 권장 내용을 고려할 때, 혈중 공복 중성지방수치가 500 mg/dL 이상의 만성신질환자에게 치료적 생활습관개선을 권장한다. 그러나 심각한 영양결핍 상태에 있는 만성신질환자에게는 나쁜 영향을 줄 가능성을 고려한다.

I. 이전의 지침에서 권장되던 궤장염 예방목적으로 피브린산유도체(fibric acid derivatives)를 사용하는 것은 그 증거가 매우 약하므로 더 이상 권장하지 않는다. 단, 공복 중성수치가 1,000 mg/dL 이상인 경우, 피브린산의 사용을 고려할 수 있으며 이때에는 신기능에 따라 적절히 용량 조절을 해야 한다. 이 경우, 해당 환자들은 부작용의 고위험군으로 평가되므로 스타틴 제제와 병용은 권장하지 않으며 니코틴산 역시 안면홍조 및 고혈당의 위험이 높고 만성신질환자들을 대상으로 한 자료가 부족하므로 권장되지 않는다.

II. 일반 인구를 대상으로 한 대규모 메타분석¹⁹에 의하면 피브린산 치료로 주 심혈관계 사건 발생(major cardiovascular events)과 관동맥 사건(coronary events)이 각각 10%, 13% 감소하는 효과가 있음이 발표되었으나 이는 스타틴에 비하면 상대적으로

미약한 수준이고 최근 피브린산을 사용한 대규모 연구인 The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)²⁰ 및 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes- Lipid (ACCORD-Lipid)²¹에서도 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만의 환자들은 매우 적은 수가 참여하여 이들 연구 결과가 만성신질환자들에게 있어 fenofibrate의 효과 및 안전성에 대한 대답이 되기에는 무리가 있는 실정이다. 뿐만 아니라, 66세 이상의 고령에서 피브린산을 사용하였을 경우 혈청 크레아티닌 수치 상승 및 이와 관련된 입원과 신장내과 협진 증가와 관련이 있다는 보고²² 등을 근거로 현재로서는 만성신질환자들에게 심혈관계 위험을 낮추기 위한 목적으로 피브린산 사용은 권장하지 않는다.

III. 약제와 더불어 식이요법, 체중 감량, 신체 활동 증가, 알코올 섭취 감량, 혈당 조절 등과 같은 비 약물 요법을 병행한다.

4) 부작용 및 금기증

(1) 스타틴은 만성신질환 1-2기 환자들에게는 일반적으로 만성신질환이 없는 환자들과 유사한 정도의 안전성을 가지고 사용할 수 있다. 하지만 3기 이상의 만성신질환자들에게 스타틴을 사용할 경우, 일반적으로 발생 가능한 부작용은 약물의 과용량 및 혈중 약물농도의 증가와 연관이 있으므로 가능하면 신장으로 배설이 적은 약물을 선택하는 것이 바람직하다(표 5-3).²³ 또한, 가능하면 P450-3A4 시스템(CYP-3A4)을 통해 대사되지 않는 약물을 사용하는 것이 약물 간 상호작용에 의한 부작용을 줄일 수 있다.

(2) 일반적으로 만성신질환자들에게 피브린산의 사용을 권장하지 않으나 특수한 상황에서 사용이 불가피한 경우, 부작용과 관련하여 다음의 사항들을 고려하여야 한다.

- ① 피브린산은 주로 신장을 통해 배설된다. 따라서 신기능에 따라 용량조절을 해야 한다.^{24,25}
- ② 피브린산은 경도의 가역적인 혈청 크레아티닌 수치의 상승을 유발할 수 있다.
- ③ 피브린산 중에서 gemfibrozil은 혈청 크레아티닌 수치 상승 유발 정도가 fenofibrate에 비하여 상대적으로 적은 것으로 알려져 있으나, 반면 스타틴과의 병용 시 발생할 수 있는 횡문근융해증의 유발빈도는 더 높은 것으로 알려져 있다.

5) 요약

만성신질환자들이 심혈관계 질환의 고위험군이라는 사실에는 이견이 없으나 지질농도 측정의 유용성, 치료 대상의 선택 및 그 효과에 대해서는 아직 뚜렷한 결론은 없는 상태이다. 특히 만성신질환자들의 혈중 LDL 콜레스테롤 농도는 이들에게서 비교적 흔한 염증이나 영양불량 등에 의해 영향을 받을 수 있으므로 단순히 지질 농도만을 근거로 한 심혈관계질환의 위험도 판정은 유용성이 떨어진다. 반면 SHARP 연구에 따르면 치료 전 LDL 콜레스테롤이 3 mmol/L (약 120 mg/dL) 미만인 경우에는 스타틴/에제티미브의 예방효과가 없었으나 그 이상인 경우에는 예방효과가 있었던 결과로 미루어, LDL 콜레스테롤 농도의 측정이 치료 반응의 예측에는 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

만성신질환자들의 스타틴치료에서 비교적 확실하게 알려진 것은 이미 투석치료를 받고 있는 만성신질환자들에게는 새로 스타틴 치료를 시작함으로써 심혈관계 질환 및 관련 사망률을 낮추는 효과는 기대하기 어렵다는 것이다. 하지만 투석치료 시작 이전부터 스타틴을 사용하던 만성신질환자들은 투석을 시작했다는 이유로 스타틴치료를 중단할 이유도 없다.

투석치료를 포함한 신대체치료를 받고 있지 않는 만성신질환자들에 대하여 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 따로 언급이 없고, 2016 ESC/EAS 치료지침에서는 초고위험군(coronary artery disease risk equivalent)으로 분류하여 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 유지할 것을 권장하였다. 2013년 KDIGO 지침에서는 50세 이상의 모든 만성신질환자들에게, 또는 50세 미만의 만성질환자들 중에는 관상동맥질환의 기왕력, 당뇨병, 허혈성 뇌졸중의 기왕력, 또는 향후 10년간 관상동맥질환으로 인한 사망 또는 비치명적 심근경색(non-fatal myocardial infarction)의 발생위험도가 10%를 초과하는 환자들에게 스타틴치료를 권장하였다. 이와 같이 치료지침에 따라 서로 다른 의견이 제시되고 있는 것은 역시 이에 대한 연구가 부족하기 때문이다.

스타틴 약제의 선택은 주로 간에서 대사되는 약제를 선택하여 신장기능 저하와 관련된 부작용을 최소화 하며, CYP 3A4를 통해 대사되는 약제를 피하여 다른 약제와의 상호작용을 최소화하려는 노력이 필요하다.

피브리노겐 유도체는 혈중 크레아티닌 농도를 상승시키며, 아직 심혈관계 질환들에 대한 예방효과가 증명되지 않아 일률적인 사용은 권장되지 않으나 중성지방농도가 1,000 mg/dL 이상인 경우에는 사용이 고려될 수 있다. 이때에도 신장 기능에 따른 용량의 조절이 필요하다.

참고문헌

1. Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160:182.
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-2100.
3. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
4. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-2031.
5. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.
6. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
7. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus 에제티미브 in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192.
8. Saito Y, Goto Y, Nakaya N, Hata Y, Homma Y, Naito C, et al. Dose-dependent hypolipidemic effect of an inhibitor of HMG-CoA reductase, pravastatin (CS-514), in hypercholesterolemic subjects. A double blind test. *Atherosclerosis* 1988; 72:205-211.
9. Saito Y, Goto Y, Dane A, Strutt K, Raza A. Randomized dose-response study of rosuvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:329-336.
10. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-1163.
11. Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y, Yoshida T, Hirao K, Uchida Y. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2009;206:512-517.
12. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
13. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;380:807-814.
14. Holdaas H, Holme I, Schmieder RE, Jardine AG, Zannad F, Norby GE, et al. Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1335-1341.
15. Marz W, Genser B, Drechsler C, Krane V, Grammer TB, Ritz E, et al. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1316-1325.
16. Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Gronhagen-Riska C, et al. fluvastatin prevents cardiac death and myocardial

- infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant* 2004;4:988-995.
17. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5:2929-2936.
 18. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
 19. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884.
 20. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. 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.
 21. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
 22. Zhao YY, Weir MA, Manno M, Cordy P, Gomes T, Hackam DG, et al. New fibrate use and acute renal outcomes in elderly adults: a population-based study. *Ann Intern Med* 2012;156:560-569.
 23. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2375-2384.
 24. Eknoyan G, Levin A, Levin N, Kasiske B, Cosio F K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:S1-S91.
 25. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C-18C. Kenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99:3C-18C.

3 당뇨병에서의 이상지질혈증

권고안

	내 용	권고등급	근거수준
1	당뇨병환자는 진단 시, 그리고 매년 혈중 지질 검사를 시행할 것을 권고한다.	I	E
2	일반적인 지질 검사(총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방) 외에도 non-HDL 콜레스테롤이나 apoB를 측정하여 당뇨병성 이상지질혈증을 평가할 수 있다.	IIa	A
3	심혈관질환이 동반되지 않은 당뇨병의 경우 일반적인 치료 목표인 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고한다.	I	A
4	당뇨병환자 중 단백뇨, 만성신질환 등의 표적장기손상이나 심혈관질환의 위험인자를 가지고 있는 경우 환자에 따라서 목표치를 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만으로 하향 조절할 수 있다.	I	B
5	당뇨병환자에서 이상지질혈증이 있는 경우 적극적인 생활습관 개선을 해야 한다.	I	A
6	중성지방이 매우 높은 경우, 엄격한 혈당조절이 혈중 지질농도 조절에 도움이 된다.	I	C
7	당뇨병환자에서 이상지질혈증이 있는 경우 일차적인 치료방법은 스타틴의 사용이다.	I	A
8	심혈관질환이 있는 당뇨병환자에서 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못할 경우 에제티미브를 추가하는 것을 고려한다.	IIa	B
9	심혈관질환이 있는 당뇨병환자에서 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못할 경우 PCSK9 억제제를 추가하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B

1) 배경

대사증후군이나 당뇨병이 있는 경우 심혈관질환의 발생 위험이 매우 증가되며, 심혈관질환은 당뇨병환자의 가장 중요한 사망원인 중 하나이다.¹ 당뇨병환자의 경우 비당뇨인에 비해 심혈관질환으로 인한 사망이 2-4배 정도 높기 때문에 당뇨병에서 보이는 이상지질혈증은 적극적인 치료의 대상이 된다.² 한국지질동맥경화학회의 이상지질혈증 통계자료(Dyslipidemia Fact Sheet 2018)에 의하면 우리나라 성인 당뇨병환자에서 LDL 콜레스테롤 기준을 100 mg/dL 이상으로 했을 때 86.6%, 160 mg/dL 이상으로 했을 때 65.7%가 이상지질혈증을 갖고 있으며,³ 국민건강보험공단 자료를 통해 질병분류코드에 근거하여 분석한 자료에서는 제2형 당뇨병에서 이상지질혈증으로 치료받고 있는 환자비율은 2006년 27.8%에서 2013년 49.5%로 증가하였으며, 당뇨병이 아닌 사람에 비해 5배 높았다.⁴ 2016년에는 당뇨병환자 중 이상지질혈증 치료비율이 65.6%로 더욱 증가한 결과를 보인다.³ 하지만 제2형 당뇨병환자에서 이상지질혈증에 대한 치료율이나 치료목표 도달률은 만족스럽지 않은 실정이다.^{3,5}

2) 당뇨병환자에서 검사 및 추적 관리

전형적인 당뇨병성 이상지질혈증은 고중성지방혈증 및 저HDL 콜레스테롤혈증을 보인다. 또한 LDL 콜레스테롤이 높지 않다 하더라도 작고 치밀한 LDL 입자가 많아지면서 죽상동맥경화증이 더 잘 발생하는 특징을 보인다. 따라서 당뇨병환자는 진단 시, 그리고 매년 혈중 지질 검사를 시행할 것을 권고한다. 일반적인 지질 검사(총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방) 외에도 non-HDL 콜레스테롤이나 apoB를 측정하여 당뇨병성 이상지질혈증을 평가할 수 있다.⁶

3) 이상지질혈증의 치료목표

2004년 미국 NCEP-ATP III 수정보완판에 의하면 심혈관질환이 동반된 초고위험도의 당뇨병환자의 경우 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 추가로 권고하였다. 그 후 2008년 미국당뇨병학회/미국심장학회(ADA/ACC)의 이상지질혈증 치료 지침에서는 당뇨병환자 중 흡연, 고혈압, 심장질환으로 인한 조기 사망의 가족력 중 하나라도 있는 환자는 초고위험 환자로 구분하여 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만, non HDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만, apoB 80 mg/dL 미만을 치료목표로 제시하고 있다.⁷ 2016년 유럽심장학회 이상지질혈증 치료 지침에서는 당뇨병환자의 경우 미세 단백질이나 만성신질환과 같은 표적장기손상이 동반된 당뇨병 환자는 초고위험군으로 분류하여 LDL 콜레스테롤 조절 목표치를 70 mg/dL 미만으로 달리 할 것을 권고하고 있다.⁸ 2013년 발표된 ACC/AHA 치료지침에서는 제2형 당뇨병환자는 40-75세의 경우 기저 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 이상이면 중간강도 스타틴 치료를 권고한다.⁹

본 이상지질혈증 진료지침에서는 당뇨병 동반 유무와 관계없이 심혈관질환이 동반된 경우 초고위험군으로 분류하고 있으며, 보다 적극적으로 LDL 콜레스테롤을 조절할 것을 권고한다. 심혈관질환이 동반되지 않은 당뇨병의 경우 일반적인 치료 목표인 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고한다. 당뇨병환자 중 단백뇨, 만성신질환 등의 표적장기손상이나 심혈관질환의 위험인자를 가지고 있는 경우 환자에 따라서 목표치를 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만으로 하향 조절할 수 있다.

4) 이상지질혈증의 치료

당뇨병환자에서 이상지질혈증이 있는 경우 적극적인 생활습관 개선을 해야 한다.¹⁰ 이는 환자마다 개별화된 교육을 해야 한다. 당뇨병환자에서 특히 혈당조절이 불량하고 중성지방이 매우 높은 경우, 엄격한 혈당조절이 혈중 지질농도 조절에 도움이 된다. 약물치료를 중단하는 경우 상당수의 환자가 다시 악화되는 것이 확인되었기 때문에 유지요법을 해야 하며, 투약지속성에 대한 확인이 필수적이다.¹¹ Heart Protection Study (HPS)에서 40세 이상의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 simvastatin을 사용하여 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 관계없이 LDL 콜레스테롤을 30% 낮춘 결과 주요 관상동맥질환 발생을 25% 감소시켰다고 보고하였다.¹² 이러한 결과는 40세 이상의 제2형 당뇨병이 있는 환자에게 위험도 평가 없이 스타틴 치료를 하는 것이 도움이 됨을 시사한다. 세계당뇨병연맹의 진료지침에서는 이런 연구 결과를 참고로 지침을 제시하고 있다.

(1) 심혈관질환의 예방

제2형 당뇨병환자에서 일차 예방 목적으로 스타틴을 사용할 것인가에 관한 연구는 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) 연구가 대표적이다.¹³ 40-75세이고 심혈관질환 위험인자를 1개 이상 동반한 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 atorvastatin 10 mg을 투약한 결과 평균 LDL 콜레스테롤이 72 mg/dL로, 기저 대비 39% 감소하였으며, 심혈관질환 발생 위험은 37% 감소하였다. 제2형 당뇨병환자가 기존에 심혈관질환의 병력이 있으면서 일차 예방 목적으로 스타틴을 사용할 때는 TNT, PROVE-IT 연구 결과를 보면 atorvastatin 80 mg을 투약하여 LDL 콜레스테롤을 57-77 mg/dL로 유지한 경우가 저용량 스타틴을 사용하여 81-99 mg/dL로 유지한 경우보다 심혈관질환의 발생을 의미있게 감소시키는 결과를 보여주었다.^{14,15} 메타분석에서도 제2형 당뇨병환자에서 스타틴 치료는 기저 LDL 콜레스테롤 수치나 환자의 특성에 관계없이 LDL 콜레스테롤 1 mmol/L (38 mg/dL) 감소할 때 심혈관질환이 20%까지 감소하는 것을 보고하였다.^{16,17}

(2) 병합치료

피브린산 유도체

제2형 당뇨병환자에서 스타틴과 피브린산 유도체를 병합하여 중성지방을 낮추고 HDL 콜레스테롤을 올리는 것이 도움이 되는지에 대해서는 논란이 많다. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서 스타틴과 피브린산 유도체 병합치료가 스타틴 단독치료와 비교하여 일차 유효성평가로서 심혈관질환의 발생 위험을 낮추는 데 실패하였다. 그러나 ACCORD

연구의 세부 분석에서 전형적인 이상지질혈증(중성지방 200 mg/dL 이상이면서 HDL 콜레스테롤 34 mg/dL 미만)이 있는 세부 그룹에서는 심혈관질환 예방효과 가능성을 시사한 바 있다.^{18,19}

에제티미브

급성관상동맥증후군으로 입원한지 10일 이내인 자 18,144명을 대상으로 한 IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) 연구에서는 심바스타틴과 에제티미브 병합요법이 심혈관질환 상대위험을 6.4% 감소시켰다. 세부 그룹 분석에서는 당뇨병이 있는 경우 심혈관질환에 대한 상대위험을 감소가 14%로 나타나, 당뇨병환자에서 심혈관질환의 예방효과가 더 잘 나타났다.²⁰

PCSK9 억제제

여러 임상연구에서 스타틴을 최대용량으로 사용하고 있는 심혈관질환의 위험이 높은 대상자에서 PCSK9 억제제인 evolocumab이나 alirocumab을 추가할 경우 LDL 콜레스테롤이 36~59% 감소하였다.^{21,22} 27,564 명의 심혈관질환 환자를 대상으로 한 Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) 연구에서 스타틴에 evolocumab을 추가한 군에서 LDL 콜레스테롤이 59% 감소했으며, 2.2년의 연구기간 동안 심혈관질환 상대위험율이 15% 감소하였다.²³ 이 연구에서 11,031명의 당뇨병환자를 대상으로 한 세부분석에서도 유사한 결과를 보였다.²⁴

5) 요약

심혈관질환이 동반되지 않은 당뇨병의 경우 일반적인 치료 목표인 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고한다. 당뇨병환자 중 단백뇨, 만성신질환 등의 표적장기손상이나 심혈관계질환의 위험인자를 가지고 있는 경우 환자에 따라서 목표치를 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만으로 하향 조절할 수 있다. 당뇨병환자에서 이상지질혈증이 있는 경우 일차적인 치료방법은 스타틴의 사용이다. 일반적인 치료용량을 사용한 후 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못하면 스타틴의 용량을 증량할 수 있으며, 아예 처음부터 LDL 콜레스테롤 감소효과가 높은 스타틴을 사용하는 방법도 있다. 심장혈관질환이 있는 당뇨병환자에서 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못할 경우 에제티미브를 추가하는 것을 고려하고, PCSK9 억제제를 추가하는 것도 고려할 수 있다.

참고문헌

1. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-1132.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
3. Korean Society of Lipid and Atherosclerosis Dyslipidemia. Dyslipidemia fact sheet in Korea 2018[Internet]. Seoul: Available from: <http://www.lipid.or.kr/>.
4. Noh J, Han KD, Ko SH, Ko KS, Park CY. Trends in the pervasiveness of type 2 diabetes, impaired fasting glucose and co-morbidities during an 8-year-follow-up of nationwide Korean population. *Sci Rep* 2017 Apr 20;7:46656.
5. Roh E, Ko SH, Kwon HS, Kim NH, Kim JH, Kim CS, et al. Taskforce Team of Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association. Prevalence and Management of Dyslipidemia in Korea: Korea National Health and Nutrition Examination Survey during 1998 to 2010. *Diabetes Metab J* 2013;37:433-449.
6. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol,

- and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302-1309.
7. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. American Diabetes Association and American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008;31:811-822.
 8. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
 9. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl 2):S1-45.
 10. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hamalainen H, et al. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes Care* 2008;31:805-807.
 11. Lee SH, Kwon HS, Park YM, Ko SH, Choi YH, Yoon KH, et al. Statin Discontinuation after Achieving a Target Low Density Lipoprotein Cholesterol Level in Type 2 Diabetic Patients without Cardiovascular Disease: A Randomized Controlled Study. *Diabetes Metab J* 2014;38:64-73.
 12. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
 13. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
 14. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
 15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
 16. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
 17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
 18. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
 19. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:692-694.
 20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
 21. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:554-561.
 22. Zhang X-L, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 ran-

- domized, controlled trials. *BMC Med* 2015;13:123.
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722.
 24. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:941-950.

4 노인에서의 이상지질혈증

우리나라는 2018년 65세 이상의 인구가 14.0%를 차지하여 고령화 사회(aging society)에 진입하였고 2026년에는 20%를 넘어 초고령 사회(super-aged society)가 될 것으로 전망되고 있어 세계에서 유래가 없는 빠른 고령화가 진행되고 있다. 특히 80세 이상의 초고령자의 증가 속도가 두드러져서 2005년 80세 이상의 인구가 전체 인구 중 1.4%에 불과하였지만 2050년에는 전체 인구의 14%를 차지할 것으로 예상된다.¹ 노인 인구의 증가, 특히 초고령자의 증가로 인해 심혈관질환의 유병률과 사망률도 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 심혈관질환으로 인한 사망의 대다수가 노인에서 발생하며, 신생물질환에 의한 사망은 초고령자에서 감소하는 추세를 보이는 것에 비해 심혈관질환에 의한 사망률은 지속적으로 증가한다. 또한 노인 환자에서는 심혈관질환으로 인해 일상생활을 유지할 수 있는 기능이 저하됨으로써 기능의존의 위험성이 증가된다는 점을 고려할 때 노인에서 심혈관질환의 중요성은 앞으로 더욱 강조될 것이다. 특히 노인에서는 이상지질혈증의 유병률이 증가하며, 관상동맥질환의 고위험군에 해당되는 경우가 많아 지질강화요법에 의해 많은 이득을 볼 수 있을 것으로 기대된다. 그러나 최근까지도 고령인구에서 콜레스테롤과 심혈관질환의 상관관계, 특히 사망률과의 관계에 대해서는 논란이 있다. 또한 노인에서 스타틴을 사용하였을 때 안정성과 부작용 발생위험에 대한 우려에 대한 문이 끊임없이 제기되었다. 2001년 발표된 Honolulu Heart Program 코호트 연구 결과에 따르면 3,572명을 콜레스테롤 수치에 따라 4 그룹으로 나누어 추적 관찰한 결과 예상과는 달리 혈중 콜레스테롤 수치가 낮을수록 사망률이 높은 결과를 보였다.² 이러한 결과를 토대로 노인에서 콜레스테롤의 과도한 저하는 감염증, 암 발생 등의 증가로 인해 사망률이 증가될 수 있다는 우려가 제시되었다. 그러나 콜레스테롤이 낮았던 그룹이 더 고령이었고 체중감소가 동반된 환자가 많았다는 점을 고려할 때 콜레스테롤에 의한 차이라기보다는 다른 요소(고령, 전신상태 불량)가 환자의 예후와 관련되었다는 분석이 적합하다고 생각된다. 이러한 논란은 이후 노인에서 심혈관질환의 예방을 위한 스타틴의 유용성을 검증하기 위한 연구 결과가 발표되면서 종식되었으나^{3,4} 아직까지 80세 이상의 초고령자, 노쇠한 노인 등 임상연구의 대상에서 제외된 환자군에서 콜레스테롤 수치와 심혈관질환 및 사망률의 상관관계, 그리고 스타틴 치료의 효용성에 대해서는 근거가 부족한 상태이다. 미국의 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 75세가 넘는 경우에 이미 스타틴을 사용하고 있고 부작용이 없는 경우에는 지속적으로 사용할 것을 권장하였다. 이차 예방에서는 젊은이에게 사용되는 고강도 스타틴은 고령에서는 근거가 부족하므로 사용하지 말고, 중간강도의 스타틴을 사용할 것을 권장하였다. 일차 예방에서는 동반 질환, 안정성 검토, 치료의 순위를 감안하여 스타틴 투여 여부를 결정할 것을 권고하였다. 반면에 2016년 ESC/EAS 치료지침에서는 노인도 일차 및 이차 예방 모두에서 젊은이와 그 효과 면에서 차이가 없으므로 같이 치료하되, 동반 질환이나 다수의 타 약제를 복용하는 경우가 많으므로 약물 상호작용과 스타틴의 부작용에 주의할 것을 권장하였다.

1) 일차 예방

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) 연구는 70세 이상의 환자를 대상으로 pravastatin의 유용성과 안전성을 알아보고자 수행된 연구로, 노인 환자에서도 스타틴 사용은 심혈관질환의 발생 및 심혈관질환에 의한 사망률을 통계적으로 유의하게 감소함을 보고하였다.⁵ 또한 최근 Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial (JUPITER) 연구의 하위 분석에서 LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 미만이고 hsCRP 2.0 mg/L인 70세 이상에서도 rosuvastatin 사용이 심혈관질환의 발생을 감소시키는 것으로 관찰되어 노인에서도 스타틴이 일차 예방에 유용할 수 있음을 보여주었다.⁶ 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 CARDS 연구에서 65세 이상의 노인만을 분석한 하위 연구에서도 스타틴의 사용이 노인에서 유의하게 심혈관질환의 발생을 줄였으며 안전성 측면에서도 문제가 없는 것으로 나타났다.⁷ 따라서 이상지질혈증이 동반되어 있거나, 심혈관질환의 고위험군인 노인환자에서 일차 예방 목적으로 스타틴을 사용하는 것에 대한 근거를 증명하였다.

2) 이차 예방

Treating to New Targets (TNT) 연구에서 65세 이상의 노인만을 분석한 하위 연구에서 스타틴의 사용이 노인에서 유의하게 심혈관질환의 발생을 줄였으며 안전성 측면에서도 문제가 없는 것으로 나타났다.⁶ 심근경색 후 관상동맥질환 발생에 미치는 pravastatin의 효과를 알아보기 위해 수행된 Cholesterol and Recurrent Events (CARE) 연구에서 주요 관상동맥질환 및 관상동맥질환에 의한 사망, 그리고 뇌졸중 등의 주요 심뇌혈관사건이 유의하게 감소함을 관찰하였다.⁷ 이와 같이 심혈관질환을 동반한 노인 환자에서 스타틴의 사용은 젊은 성인과 비교하여도 큰 문제점 없이 유용한 것으로 알려져 있다. 하지만 노인 수축기심부전 환자를 대상으로 한 Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) 연구에서 rosuvastatin 사용이 심혈관질환의 발생 및 이로 인한 사망률을 감소시키지는 못하였다.⁸ 그런데 노인 환자에서 심혈관질환의 발생 위험이 젊은 성인에 비해 높은 점을 고려하면 비록 스타틴 사용에 따른 상대적인 위험도 감소가 노인 환자에서 낮다고 하여도, 절대적인 이득은 오히려 클 수 있고, 따라서 노인 환자에서 스타틴의 사용은 비용-대비 효능 측면에서도 효과적일 것으로 생각된다.

3) 안전성과 약물상호작용

노인환자에서는 스타틴 사용에 따른 약물 이상반응의 위험성을 고려해야 한다. 노인 환자는 여러 가지 질병에 동시에 이환되어 있으며, 장기 기능저하로 인해 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 등 약력학적 변화가 예상되며, 약물 상호작용의 위험성이 증가하게 된다. 특히 스타틴 사용 후 횡문근융해증이나 간효소 수치 상승 등의 약물 이상반응에 대한 우려가 제시되었다. 하지만 현재까지 결과로는 노인에서 스타틴 사용에 따른 이득은 젊은 성인과 비교하여 큰 차이가 없는 것으로 생각되며 횡문근융해증이나 간효소 수치의 상승과 같은 약물 이상반응도 노인 환자에서 유의하게 증가하지는 않아 노인 환자에서도 안전하게 사용할 수 있다.

4) 요약

노인에서 스타틴의 심혈관질환 일차예방 및 이차예방의 효과가 입증되어, 스타틴 사용의 근거가 된다. 노인은 동반 질환이나 다수의 타 약제를 복용하는 경우가 많으므로 약물 상호작용과 스타틴의 부작용에 주의해서 사용해야 하겠다.

참고문헌

1. 통계청. 2005년 사망원인통계연보. 2006.
2. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu heart program: A cohort study. *Lancet* 2001;358:351-355.
3. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (prosper): A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
4. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated c-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: Exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488-496.
5. Neil HA, DeMicco DA, Luo D, Betteridge DJ, Colhoun HM, Durrington PN, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative atorvastatin diabetes study (cards). *Diabetes Care* 2006;29:2378-2384.
6. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007;147:1-9.
7. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older pa-

tients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the cholesterol and recurrent events (care) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-689.

8. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.

5 소아청소년기의 이상지질혈증

권고안

	내 용	권고등급	근거수준
1	이상지질혈증은 소아청소년기에 시작되며 조기죽상경화증과 조기 심혈관질환을 유발시키며 비만, 고혈압 등과 연관성이 있다	I	A
2	혈청 총콜레스테롤 ≥ 200 mg/dL, LDL 콜레스테롤 ≥ 130 mg/dL, non-HDL 콜레스테롤 ≥ 145 mg/dL, 중성지방 ≥ 130 mg/dL (10세 미만에선 ≥ 100 mg/dL), HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL 를 이상지질혈증으로 정의한다	I	A
3	9-11세와 17-21세에 비공복상태에서 non-HDL 콜레스테롤로서 모든 소아청소년에게 선별검사를 실시하는 것을 권고한다	II	B
4	심혈관질환의 위험인자가 있을 경우에는 2-8세, 12-16세에도 선별검사를 시행한다.	II	B
5	출생 이후 2세 까지는 이상지질혈증에 대한 선별검사는 권고하지 않는다.	II	C
6	이상지질혈증이 있는 소아에서 Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet 1 (CHILD 1)을 3-6개월간 추천한다. CHILD 1으로 조절이 되지 않으면 CHILD 2-LDL, CHILD 2-TG를 시행한다.	I	A
7	중성지방이 높은 비만한 소아의 경우에는 먼저 칼로리 섭취를 줄이고 신체활동을 늘려야 한다.	I	B
8	생후 첫 6개월 동안 완전모유수유를 권장한다.	I	B
9	10세 이상의 소아에서 6개월간의 생활 습관 교정 및 식이요법(CHILD 1 \rightarrow CHILD 2-LDL) 후에도 LDL 콜레스테롤이 ≥ 190 mg/dL일 경우, LDL 콜레스테롤이 160-189 mg/dL이며 조기 심혈관계 질환의 가족력, 적어도 한 가지 이상의 고위험인자나 고위험조건, 두 가지 이상의 중등도 위험인자를 갖는 경우, LDL 콜레스테롤이 130-159 mg/dL이며 2가지 이상의 높은 수준의 위험인자 또는 1가지 높은 수준의 위험인자와 2가지 이상의 중등도 위험인자가 동반된 경우에 스타틴 제제의 사용을 고려한다.	I	B

1) 정의

소아청소년기에 시작된 이상지질혈증은 조기 죽상경화증과 조기 심혈관질환을 유발한다고 알려져 있으며 심혈관질환 발생의 다른 위험인자인 고혈압, 비만 등과 연관성이 있다.¹⁻⁵

이상지질혈증의 청소년기 진단기준은 현재까지 전 세계적으로 정립되지 않았다. 1992년 미국 콜레스테롤 교육 프로그램(National Cholesterol Education Program, NCEP)과 미국소아과학회(American Academy of Pediatrics)에서 6-19세 백인 소아청소년의 혈청 지질 농도의 분포를 바탕으로 90-95백분위수에 해당하는 값을 고콜레스테롤혈증(≥ 200 mg/dL) 및 고LDL 콜레스테롤혈증(≥ 130 mg/dL)의 기준치로 제시하였으며 2011년 National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)에서 개정한 내용을 바탕으로, 소아청소년에서 혈청 총 콜레스테롤 ≥ 200 mg/dL, LDL 콜레스테롤 ≥ 130 mg/dL, non-HDL 콜레스테롤 ≥ 145 mg/dL, 중성지방 ≥ 130 mg/dL (10세 미만에선 ≥ 100 mg/dL), HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL를 이상지질혈증으로 정의하고 있다(표 5-4).⁶⁻⁸

표 5-4. 소아청소년에서의 이상지질혈증의 진단기준

단위 (mg/dL)	허용	경계	비정상
총 콜레스테롤	<170	170-199	≥ 200
LDL콜레스테롤	<110	110-129	≥ 130
Non-HDL 콜레스테롤	<120	120-144	≥ 145
중성지방			
0-9세 ¹⁾	<75	75-99	≥ 100
10-19세	<90	90-129	≥ 130
HDL콜레스테롤	>45	40-45	<40

Adapted from NHLBI 2011 (11).

¹⁾총 콜레스테롤과 LDL콜레스테롤의 비정상은 대략 95백분위수에 해당한다¹⁸⁻²⁰. HDL콜레스테롤의 비정상은 대략 10백분위수 미만에 해당한다²⁰. 총 콜레스테롤과 LDL콜레스테롤의 경계는 대략 75-95백분위수에 해당한다.

2) 진단

(1) 한국 소아청소년의 혈청 지질농도

혈청 지질 농도의 분포는 성별, 연령별, 민족별로 다르다. 한편, 한국 소아청소년 혈청 지질 농도의 분포는 미국의 백인 소아청소년과 유사하다. 4기 국민건강 영양조사자료(2007-2010)에 따르면, 한국소아청소년에서의 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 수치의 평균값과 50백분위수 수치는 미국과 동일하였고, 95백분위수에 해당하는 총콜레스테롤은 203 mg/dL, LDL 콜레스테롤은 129 mg/dL였다.⁹ 또한, non-HDL 콜레스테롤 145 mg/dL는 90-95백분위수에 해당하며(10), HDL 콜레스테롤 38 mg/dL는 10 백분위수에 해당한다. 한국 청소년 중성지방농도 130 mg/dL는 75-90백분위수에 해당하고, 150 mg/dL는 90 백분위수에 해당하므로, NHLBI의 이상지질혈증 정의와는 다소 차이가 있어, 향후 한국 청소년 고중성지방혈증의 기준에 대한 재검토가 필요할 것으로 사료된다.⁹ NHLBI 이상지질혈증 기준에 따르면, 한국 소아청소년의 고콜레스테롤혈증의 유병률은 6.5% (남아 5.8%, 여아 7.4%), 고LDL 콜레스테롤혈증의 유병률은 4.7% (남아 4.1%, 여아 5.5%), 고중성지방혈증 (≥ 150 mg/dL)의 유병률은 10.1% (남아 9.8%, 여아 10.3%), 저HDL 콜레스테롤혈증의 유병률은 11.9% (남아 14.5%, 여아 9.5%)이다. 또한, 비만 남아 및 여아에서는 각각 56.1%, 53.1%에서 하나 이상의 이상지질혈증을 갖고 있다.^{9,10}

(2) 이상지질혈증의 선별검사

소아청소년 시기에 선별검사를 하는 것은 이상지질혈증을 조기에 발견하여 관리를 함으로써 성인 시기의 심혈관질환을 감소시키기 위함이다.¹¹ 임상적으로는 75백분위수 이상의 지질 농도를 보이는 소아청소년의 절반 정도는 성인이 되었을 때 고지혈증을 보이게 된다.¹² 특히, 총 콜레스테롤이 200 mg/dL 이상일 경우 90%의 신뢰도로 성인이 되었을 때 심한 고지혈증이 예측된다.¹³ 따라서, 소아청소년기에 이상지질혈증에 대한 선별검사를 실시하는 것이 필요하다. 선별검사로는 non-HDL 콜레스테롤을 추천한다. Non-HDL 콜레스테롤은 총 콜레스테롤에서 HDL 콜레스테롤을 뺀 값으로 LDL 콜레스테롤보다 공복 상태의 영향을 받지 않으며, 죽상경화증을 일으키는 지단백을 측정할 수 있는 유용한 방법이다.¹⁴ 선별검사의 목적은 조기 심혈관질환의 위험도가 매우 높은 소아청소년과 이상지질혈증에 의해 조기 심혈관질환이 발생할 위험도가 높아질 수 있는 소아청소년을 발견하는 것이며 이상지질혈증의 위험인자는 가족력, 높은 수준의 위험인자, 중등도 수준의 위험인자로 나누어볼 수 있다. 이상지질혈증의 선별검사는 출생 후 2세가 지는 필요 없으며 9-11세, 17-21세에 non-HDL 콜레스테롤을 이용한 집단검진을 권고하고 있으며 그 외의 연령에서는 가족력이 있고 위험요인이 있을 경우 또는 가족 중에 새로운 위험인자가 발견되었을 경우에 한하여 공복지질검사를 하도록 권고하고 있다 (표 5-5, 5-6).⁷

표 5-5. 소아청소년에서의 이상지질혈증의 선별검사

연령	권고안
출생-2세	선별검사 필요없음
2-8세	선별검사 권하지 않음 가족력이 있고 위험요인이 있을 때, 공복 지질 검사 시행 ¹⁾
9-11세	비공복 상태에서 non-HDL 콜레스테롤 측정 non-HDL 콜레스테롤 ≥ 145 mg/dL이면, 공복지질검사 시행 ¹⁾
12-16세	선별검사 권하지 않음 가족 중에 새로운 위험인자나 조건이 발견될 경우에, 공복지질검사 시행 ¹⁾
17-21세	비공복 상태에서 non-HDL 콜레스테롤 측정 non-HDL 콜레스테롤 ≥ 145 mg/dL이면, 공복지질검사 시행 ¹⁾

¹⁾공복 지질 검사는 3개월 이내 2주 이상의 간격으로 2회 실시한다.

표 5-6. 소아청소년에서의 이상지질혈증의 위험인자

가족력

부모, 조부모, 이모, 고모 또는 삼촌이 남자에서는 55세 이전 또는 여자에서는 65세 이전에 심근경색, 협심증, 관상동맥우회수술/스텐트/혈관확장술, 급사의 병력

높은 수준의 위험인자

약물치료를 필요로 하는 고혈압, 흡연, 체질량지수 ≥ 97 백분위수, 1형 및 2형 당뇨병, 만성신장질환/말기신부전/신장이식, 심장이식, 동맥류를 동반한 가와사끼병

중등도 수준의 위험인자

약물 치료가 필요 없는 정도의 고혈압, 95백분위수 \leq 체질량지수 < 97 백분위수, HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL, 호전된 관상동맥 동맥류를 동반한 가와사끼병, 만성염증성질환(전신성홍반성루푸스, 소아류마티스관절염), 인간 면역결핍바이러스 감염, 신중후군

3) 치료

(1) 식이요법

이상지질혈증이 있는 소아에서 Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet 1 (CHILD1)을 3-6개월간 추천한다.¹¹ 1단계 식이요법은 지방을 총 에너지 섭취의 30%로 유지하고 포화지방섭취 10% 미만, 하루 총콜레스테롤 섭취 300 mg 미만으로 제한하는 식이요법이며 목표에 도달하지 못하면 이상지질혈증의 원인에 따라 2단계 식이요법인 CHILD-2-LDL 또는 CHILD-2-TG를 시행한다. 10세 이상의 소아에서 3-6개월간의 생활습관과 1차 식사교정도 불구하고 LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상이면 CHILD-2-LDL을 시행하는데 이는 포화지방섭취 7% 미만, 하루 총콜레스테롤 섭취 200 mg 미만, 트랜스지방 섭취 $< 1\%$, 불포화지방 섭취 10% 내외를 섭취한다. 고기나 고지방 유제품과 같이 포화지방이 많은 음식은 제한하고 과일, 채소 섭취를 권장하며 식물성 지방은 음식 내의 콜레스테롤의 신체 흡수를 저해하므로 권장한다. 특히 식이섬유 섭취는 심장질환의 위험을 낮출 수 있으므로 적극 권장한다.^{7,15,16}

중성지방이 높은 경우에는 CHILD 2-TG를 시행하는데 단순탄수화물의 섭취를 줄이고 단순탄수화물은 복합탄수화물로 대체하고 오메가-3 지방산 섭취를 늘린다.

(2) 생활습관 개선

한국 소아청소년의 이상지질혈증 유병률의 증가는 서구화된 식습관과 신체활동 감소로 인한 것으로 여겨지고 있다. 하루에 60분 이상의 규칙적인 중등도 이상의 신체활동, 유산소 운동이 권장되며 TV 시청이나 인터넷 사용시간은 가능한 줄이는 것을 권장한다.^{17,18} 흡연은 필히 금지해야 한다.

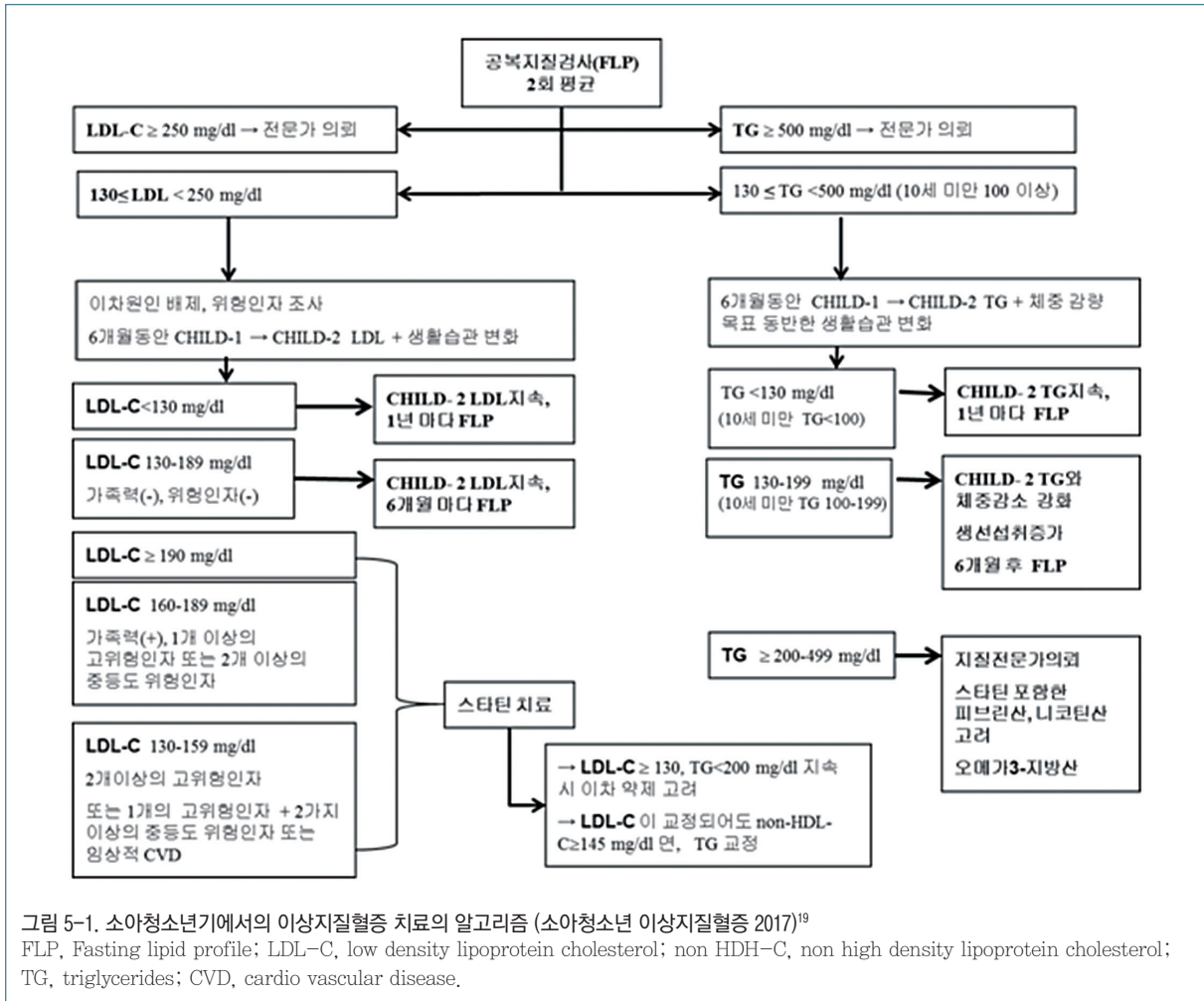


그림 5-1. 소아청소년기에서의 이상지질혈증 치료의 알고리즘 (소아청소년 이상지질혈증 2017)¹⁹
 FLP, Fasting lipid profile; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; non HDL-C, non high density lipoprotein cholesterol;
 TG, triglycerides; CVD, cardio vascular disease.

표 5-7. 이상지질혈증에 사용되는 약물의 주요 효과 및 용량

분류	약제	소아에서 FDA 승인
HMG-CoA 환원효소 억제제 (스타틴)	Lovastatin (Mevacor)	Approved
	Simvastatin (Zocor)	Approved
	Pravastatin (Pravachol)	Approved
	Atorvastatin (Lipitor)	Approved
콜레스테롤흡수억제제	에제티미브	Not approved
파이버레이트	Gemfibrozil	Not approved
	Fenofibrate	Not approved
	Clofibrate	Not approved
오메가-3-지방산	Docosahexaenoic acid (DHA)	Not approved
담즙산 제거제	Cholestyramine	**
	Colestipol	**
	Colesevelam	**

**임상에서 사용되고 있으나 소아에서의 근거 기반 연구 결과가 부족함.

(3) 이상지질혈증 소아의 연령에 따른 약물 치료

약물 치료의 필요성에 대한 결정은 최근 3개월 이내 적어도 2주 간격으로 2회 시행한 공복 시 혈중 지질 수치들의 평균에 근거해야 한다(그림 5-1).^{7,11,19} 이상지질혈증을 보이는 소아는 이에 대한 가족력 및 위험인자에 대해 조사해야 한다.

10세 이전에는 일반적으로 스타틴 치료를 시작하지 않는다. 그러나 심한 고LDL 콜레스테롤혈증을 보이는 경우, 위험인자 또는 위험조건에 따라 약물 치료를 고려한다.^{7,20} 조기 심혈관계 질환의 가족력, 1개 이상의 높은 수준의 위험인자 또는 2개 이상의 중등도 위험인자를 갖는 8-9세의 소아에서 생활습관 변화 및 식이요법(CHILD 1 → CHILD 2-LDL)에도 LDL 콜레스테롤이 지속적으로 190 mg/dL 이상일 경우, 스타틴 치료를 고려할 수 있다.^{7,21} 또한 심한 일차성 고지질혈증이나 심각한 의학적 합병증에 대한 위험요인(동형접합 고콜레스테롤혈증, LDL 콜레스테롤 ≥ 400 mg/dL, 일차성 고중성지방혈증 ≥ 500 mg/dL, 심혈관계질환, 심장이식)이 있는 경우에도 약물 치료를 고려한다.²¹

10-21세의 소아는 평균 LDL 콜레스테롤 ≥ 250 mg/dL 또는 중성지방 ≥ 500 mg/dL일 경우 전문가에게 의뢰해야 한다.¹¹ LDL 콜레스테롤 < 250 mg/dL 또는 중성지방 < 500 mg/dL인 경우, 3-6개월간의 식이요법(CHILD 1 → CHILD 2-LDL 또는 CHILD 2-TG)을 시행해야 한다. 체질량지수가 85백분위수 이상일 경우 신체활동량을 증가시키고 좌식 생활 습관을 줄이며 칼로리를 감량한다. 이러한 생활 습관과 식이요법에도 지질 농도의 목표치에 도달하지 않을 경우 약물 치료를 고려한다.^{11,22}

10세 이상의 소아에서 LDL 콜레스테롤이 목표치에 도달했으나 non-HDL 콜레스테롤 농도가 ≥ 145 mg/dL일 경우 스타틴 제제나 파이프레이트 또는 니아신 투여를 고려할 수 있으며 전문가에게 의뢰한다(그림 5-1).⁷ 생활 습관 개선 및 식이요법(CHILD 1 → CHILD 2-TG)에도 공복 시 중성지방 200-499 mg/dL, non-HDL 콜레스테롤 농도 ≥ 145 mg/dL일 경우 오메가-3 지방산의 투여를 고려할 수 있다.^{7,23} 소아에서 오메가-3 지방산에 대한 경험은 소수의 증례만 알려져 있으나 안전성에 대한 문제는 아직 보고되지 않았다.²⁴ 소아청소년에서 사용할 수 있는 약물은 표 5-7에 정리되어있다.

참고문헌

1. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation* 2001;103:1546-1550.
2. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:95-106.
3. Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1988;82:309-318.
4. Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1991;133:884-899.
5. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656.
6. American Academy of Pediatrics. National cholesterol education program: Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992;89:525-584.
7. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128:S213-S256.
8. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-827.
9. Yang S, Hwang JS, Park HK, Lee HS, Kim HS, Kim EY, et al. Serum lipid concentrations, prevalence of dyslipidemia, and percentage

- eligible for pharmacological treatment of Korean children and adolescents; data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey IV (2007-2009). *PLoS One* 2012;7:e49253.
10. Kim SH, Ahn BC, Joung HJ, Park MJ. Lipid Profiles and Prevalence of Dyslipidemia in Korean Adolescents. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2012;27:208-216.
 11. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89:495-501.
 12. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007;120:e189-e214.
 13. Gillman MW. Screening for familial hypercholesterolemia in childhood. *Am J Dis Child* 1993;147:393-396.
 14. Srinivasan SR, Frontini MG, Xu J, Berenson GS. Utility of childhood non-high-density lipoprotein cholesterol levels in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2006;118:201-206.
 15. US department of agriculture; US Department of Health and Human Services. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans, 8th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; 2015.
 16. GiddingSS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2005; 112:2061-2075.
 17. Hong HR, Kim SU, Kang HS. Physical activity and metabolic syndrome in Korean children. *Int J Sports Med* 2009;30:677-683.
 18. Shin KO, Oh SY, Park HS. Empirically derived major dietary patterns and their associations with overweight in Korean preschool children. *Br J Nutr* 2007;98:416-421.
 19. The Korean Society of Pediatric Endocrinology. Clinical guideline of Korean children and adolescents for dyslipidemia. Seoul (Korea): The Korean Society of Pediatric Endocrinology; 2017.
 20. Daniels SR. Pediatric guidelines for dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2015;9:S5-S10.
 21. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. Drug therapy of highrisk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;115:1948-1967.
 22. Najam O, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: a Review of the Natural History, Diagnosis, and Management. *Cardiol Ther* 2015;4:25-38.
 23. Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky RC, Smith RW, Fillingham C, Clarizia NA, et al. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics* 2009;123:458-465.
 24. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969-2989.

6 가족성 고콜레스테롤혈증

권고안

	내 용	권고등급	근거수준
1	55세미만 남자 혹은 60세미만 여자에서 관상동맥질환이 있을때, 조기심혈관질환 혹은 황색종의 가족력이 있거나, 환자에 심한 고콜레스테롤혈증 (16세이상에서 LDL-C >190 mg/dL, 16세미만에서 LDL-C >150 mg/dL)이 있으면 FH를 의심해야 한다.	I	C
2	진단은 임상기준으로 할 것이 권고되며, 사용이 가능하면 유전자 검사를 한다	I	C
3	Index 환자가 진단되면 가족에 대한 cascade screening이 권고된다.	I	C
4	고강도 스타틴으로 치료해야 하며, 흔히 에제티미브를 병합한다	I	C
5	LDL 콜레스테롤 치료 목표치는 100 mg/dL 미만이며, 심혈관질환이 있는 경우 <70 mg/dL으로 한다. 목표치 도달이 안될 경우 약제를 적절히 병합하여 LDL 콜레스테롤을 최대한 낮춰야 한다	IIa	C
6	FH에서 PCSK9 항체는 심혈관질환이 있는 환자, 또는 관상동맥질환 초고위험군에 합당한 인자가 있는 경우, 또는 스타틴 불내성이 있는 경우 고려할수 있다.	IIa	C
7	소아에서 동형접합 FH가 의심될 경우 5세부터 검사가 권고된다	I	C
8	FH가 있는 소아는 적절한 식사 교육이 필요하며, 8-10세부터 스타틴 치료를 시작한다. 10세 이후 치료목표치는 LDL-C <135 mg이다.	IIa	C

1) 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(heterozygous familial hypercholesterolemia, heFH)

heFH는 흔한 상염색체 우성의 유전질환으로서 세계적으로 중요한 건강 문제다. 서구의 조사에서 인구 500명당 한 명의 빈도로 알려져 왔으나¹ 최근 연구에서 217-250명당 한 명이라는 보고도 있다.^{2,3} 제일 흔한 원인 유전자는 LDLR 유전자이며, 드물게 PCSK9 이나 apoB 유전자 돌연변이에 의해 생긴다. heFH 환자는 평생 높은 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)에 노출되기 때문에 심혈관 위험도가 뚜렷하게 높다. heFH는 치료하지 않을 경우 남자 중 50%, 여자 중 25%에서 조기 심혈관 질환이 생기며,⁴ 심혈관 상대 위험도는 3.5-16배까지 높다고 보고된다.⁵ 따라서 해당환자를 일찍 적절하게 진단하고 혈관 합병증을 예방하는 것이 매우 중요하다.

(1) 진단

① 일반사항

<50세 남자 혹은 <60세 여자에서 조기 관상동맥질환이나 FH 가족력이 있을 때 의심한다. 이때 이차성 고콜레스테롤혈증의 원인이 없는지 확인해야 한다. 진단은 임상기준 혹은 DNA 돌연변이에 기반하는데, 임상 진단기준으로는 Simon Broome 기준,⁶ Dutch 기준 Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths (MEDPED) 기준⁷ 등이 있다(표 5-7). 한국인 heFH 환자를 대상으로 한 연구에서 관련 유전자 돌연변이 환자를 예측하는 데 적절한 LDL 콜레스테롤 수치로 225 mg/dL 이상을 제시한바 있다.⁸

건의 황색종 등 임상징후가 없어도 환자가 아니라고 할 수는 없다. heFH 가족에 대해 연쇄 검진(cascade screening)을 하는 것이 좋다.

② 심혈관 위험도

heFH는 관상동맥질환에 대한 고위험군이므로 일반적인 심혈관 위험도 계산식(프레밍햄 점수등)으로 위험도 계산을 하는 것은 적절치 않다.

표 5-7. heFH 진단을 위한 Simon Broome 기준

Definite heFH	콜레스테롤 기준 - 16세 미만: 총콜레스테롤 >260 mg/dL 혹은 LDL 콜레스테롤 >155 mg/dL - 16세 이상: 총콜레스테롤 >290 mg/dL 혹은 LDL 콜레스테롤 >190 mg/dL
	<p><콜레스테롤 기준을 만족하면서 아래 2가지 중 한가지 이상을 만족할 때></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 본인이나, 일, 이단계 가족¹⁾에게 건 황색증이 있는 경우 2. LDL 돌연변이, familial defective apo B-100, 또는 PCSK9 돌연변이에 대한 DNA 증거가 있는 경우
Possible heFH	콜레스테롤 기준 - 16세 미만: 총콜레스테롤 >260 mg/dL 혹은 LDL 콜레스테롤 >155 mg/dL - 16세 이상: 총콜레스테롤 >290 mg/dL 혹은 LDL 콜레스테롤 >190 mg/dL
	<p><콜레스테롤 기준을 만족하면서 아래 2가지 중 한가지 이상을 만족할 때></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 심근경색의 가족력: 1) 일단계 가족¹⁾ 중 60세 이하 2) 이단계 가족¹⁾ 중 50세 이하 2. 고콜레스테롤혈증 가족력: 1) 16세 미만 자녀, 형제, 자매 중 총콜레스테롤 >260 mg/dL 2) 일, 이단계 16세 이상 가족¹⁾ 중 총콜레스테롤 >290 mg/dL

¹⁾일단계 가족: 부모, 형제, 자녀/이단계 가족: 조부모, 부모의 형제

(2) 치료

① 일반사항

heFH에서 관리는 생활습관 교정, 지질강하제 처방, 죽상경화성 심혈관질환(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)에 대한 검사를 포함한다. 생활습관 교정은 식사 관리와 금연이 중요하다. 약물치료도 적극적으로 필요한데, 약물치료를 결정할 때는 병용약물, 동반질환, 부작용 등도 고려하며, 환자나 보호자에게 약물치료가 평생 지속되어야 함을 알려야 한다.⁹

② 치료목표치

heFH에서 치료의 첫 목표는, 스타틴을 이용해 LDL 콜레스테롤을 50% 이상 낮추는 것이다. 이후에는 LDL-C <100 mg/dL (관상동맥질환이나 다른 주요 위험인자가 없는 경우) 혹은 <70 mg/dL (관상동맥질환이나 다른 주요 위험인자가 있는 경우)가 목표이다. 많은 heFH 환자에서 사용 가능한 치료방법으로 이 목표치에 도달하기 어렵기 때문에, 견딜 수 있는 치료방법을 통해 LDL 콜레스테롤을 최대한 낮추는 것이(특히 고위험 환자에서) 현실적인 치료 목표라고 할 수 있다.¹⁰

③ 치료약물

일차 약물로 스타틴을 사용하며 견딜 수 있는 최대용량을 이용해 LDL 콜레스테롤 목표치 도달에 힘쓰며, 목표에 도달하지 못할 경우 이차 약물로 에제티미브를 추가한다. 상당수 heFH 환자들이 스타틴-에제티미브 병합요법으로 목표에 도달하지 못할 수 있는데 이때에는 삼차 약물로 담즙산 수지, PCSK9 억제제를 추가할 수 있다.¹⁰⁻¹² 특히 PCSK9 억제제는 ASCVD가 동반된 환자, ASCVD가 없더라도 최고용량 스타틴-에제티미브 병합요법 후에도 LDL-C >180 mg/dL, ASCVD가 없더라도 추가적으로 심한 위험인자가 있고 최고용량 병합요법 후에도 LDL-C >140 mg/dL인 경우 권고하고 있다.¹² 스타틴에 부작용이 있을 때는 스타틴 대신 이차 약물이나 삼차 약물을 사용할 수 있다.

④ 여자환자에서 임신과 어린이 환자

일반적으로 여자환자에서 임신과 수유를 막을 필요는 없다. 태아에 이상을 초래할 수 있으므로 임신예정이나 임신 중에는 지질 치료 약물을 쓰지 말도록 하며, 임신 예정보다 3달 전에 약물을 중지한다. 약물치료 중 임신했을 경우 약물을 바로 중지하고 산부인

과에서 태아에 대한 조사를 권한다. 임신 중에 콜레스테롤 수치를 기본적으로 검사할 필요는 없다. 수유 중에는 담즙산 흡착제외에 다른 지질치료제를 투여하지 않는다.⁹

부모 중 한 쪽이 heFH일 때 자녀가 10세가 되면 다음 검사를 시행한다. 가족의 돌연변이가 밝혀진 경우에는 DNA 검사를 시행하며, 밝혀지지 않은 경우에는 LDL 콜레스테롤 농도를 측정한다. 사춘기 중에 콜레스테롤 농도가 변할 수 있으므로 FH가 아닌 것을 확인하기 위해서는 사춘기 이후에 반복 검사를 하여야 한다. 어린이에서는 8-10세부터 스타틴 치료를 고려하며, 10세 초과 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표치는 135 mg/dL로 한다.¹¹

⑤ 전문가 의뢰

다음과 같은 경우 해당분야 전문가에게 의뢰하는 것을 고려한다. 소아나 젊은 성인에서 heFH가 진단되거나 확인 중인 경우; 지질강화제 치료에 따르기 어려운 부작용이 발생하면 해당분야 전문가에게 의뢰하는 경우; 고용량 스타틴과 에제티미브를 병용하면서도 LDL 콜레스테롤이 기저치에서 50% 이상 강하되지 않는 경우가 좋다.⁹

표 5-8. heFH 진단을 위한 Dutch 기준

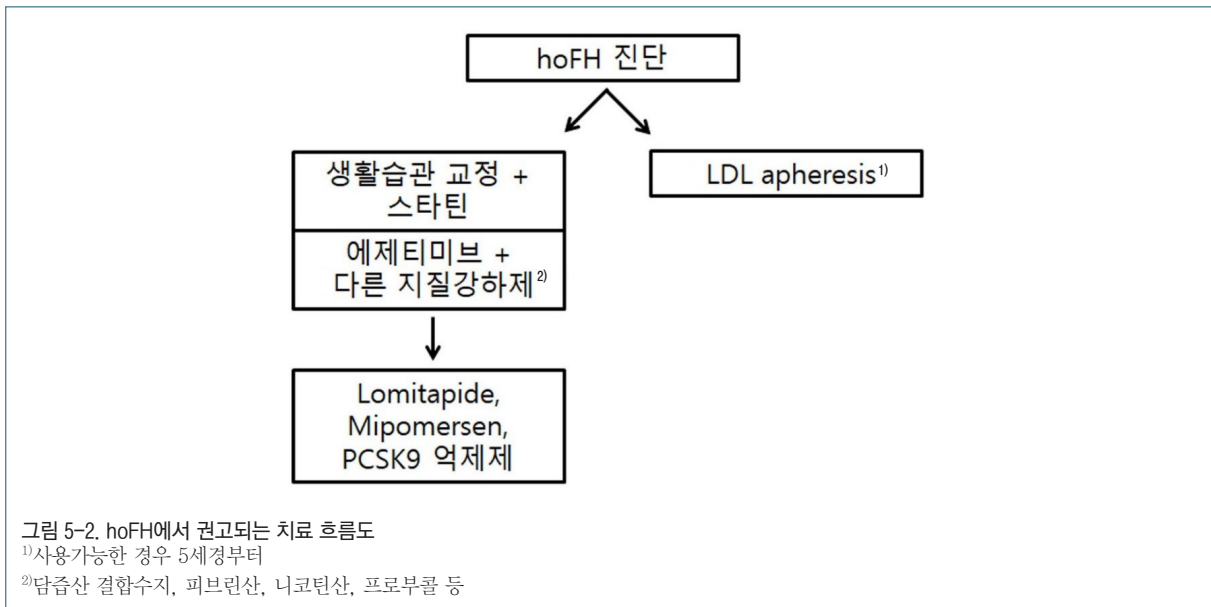
기준		점수
가족력	일단계(first degree) 친척 중에 조기 심혈관질환이 있거나 LDL-C >95백분위수인 경우	1
	일차적 친척중에 건의 황색종(tendon xanthoma)이 있거나 <18세인 자녀가 LDL-C >95백분위수인 경우	2
과거력	조기 관상동맥질환 (남자 <55세, 여자 <60세)	2
	조기 뇌혈관/말초혈관질환	1
신체검사	건의 황색종	6
	45세 이전에 각막환(arcus cornealis)이 있는 경우	4
LDL-C, mg/dL	≥ 325	8
	251-325	5
	191-250	3
	155-190	1
DNA 분석	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i> 유전자 중에 기능성 돌연변이 존재	8
Definite heFH		점수 >8
Probable heFH		점수 6-8
Possible heFH		점수 3-5
진단 없음		점수 <3

표 5-9. heFH 진단을 위한 MEDPED 기준

나이, 세	Total cholesterol (LDL-C), mg/dL			
	일단계 친척	이단계 친척	삼단계 친척	일반인
<18	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)
20	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)
30	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)
40+	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)

표 5-10. 대표적 hoFH 진단기준

진단기준	항목
유럽동맥경화학회 2014	1) <i>LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1</i> 네 가지 유전자에서 병인이 되는 2개 allele 존재 혹은 2) 성인에서 LDL-C >500 mg/dL + 10세 미만에 발견된 황색종이 있거나, 치료중 LDL-C >300 mg/dL + 10세 미만에 발견된 황색종(그러나 유전진단이 선호됨) 3) 위의 콜레스테롤 수치 + 부모 모두 유전적인 heFH
ICD 10	1) LDL-C ≥ 400 mg/dL + 부모중 한 명 이상에서 임상적인 FH; 위에 언급한 유전자의 돌연변이 2) LDL-C ≥ 560 mg/dL 혹은 400 mg/dL + 대동맥판막 질환 혹은 20세 미만에 발견된 황색종
국내 극희귀질환 등록기준	1) LDL-C >500 mg/dL 혹은 치료중 LDL-C >300 mg/dL + 10세 미만에 발견된 황색종 2) 위의 콜레스테롤 수치 + 부모 모두 heFH 3) 유전진단이 선호됨



2) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(homozygous familial hypercholesterolemia, hoFH)

특정 인구집단에서 hoFH의 유병률은 heFH유병률에 좌우되며, 예컨대 heFH유병률이 1/500일 경우 1/1,000,000, 1/200일 경우 1/160,000이다. 유전학적으로는 돌연변이가 동일 유전자에 발생한 hoFH와 다른 유전자에 발생한 hoFH로 분류할수 있고, 전자에는 simple homozygote, compound heterozygote가 있고, 후자에는 double heterozygote가 있다. 혈관이 지질에 노출되는 정도가 heFH보다도 더 심하기 때문에 20세 이전에 관상동맥질환이 발생하는 경우가 드물지 않다.

(1) 진단

가장 많이 알려진 국제적인 진단기준은 유럽동맥경화학회 2014년 기준과 ICD 10 기준이며, 보통 유전자 기준, LDL 콜레스테롤 기준, 가족력 세 가지를 고려한다.

(2) 합병증 평가

관상동맥질환이나 대동맥질환 평가를 위해 심장(순환기)내과 의사에게 의뢰가 필요하며, 부하검사나 관상동맥 CT를 5년마다 하는 것이 권장된다. 임상적 평가는 6개월마다 하는 것이 좋고, 응급상황 인지 교육도 필요하다. 다른 위험요인 관리가 필요하고, 아스피린 사용을 고려한다. 지질 전문가가 장기적 감시를 하는 것이 좋다.^{11,13}

(3) 치료

치료 목적은 LDL 콜레스테롤을 가능한 빨리, 가능한 많이 낮추는 것이다. LDL 콜레스테롤 목표치는 성인, 소아, ASCVD 환자에서 각각 100, 135, 70 mg/dL 이다. 생활습관 교정, 스타틴(에제티미브 병합 가능), 그리고 사용가능한 경우 지단백 성분채집술(LDL apheresis)을 병합하는 것이 최신 치료의 중심이다. 지단백 성분채집술은 모든 hoFH 환자에서 5세경, 늦어도 8세 이전에 하는 것이 권고된다. 새로운 치료약제로 lomitapide, mipomersen, PCSK9 억제제가 같이 사용될수 있다(그림 5-2).

참고문헌

1. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407-420.
2. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J* 2016;37:1384-1394.
3. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016;133:1067-1072.
4. McCrindle BW, Gidding SS. What should be the screening strategy for familial hypercholesterolemia? *N Engl J Med* 2016;375:1685-1686.
5. Hovingh GK, Kastelein JJ. Diagnosis and management of individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: too late and too little. *Circulation* 2016;134:710-702.
6. Mark D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2003;168:1-14.
7. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia *Eur Heart J* 2013;34:962-971.
8. Shin DG, Han SM, Kim DI, Rhee MY, Lee BK, Ahn YK, et al. Clinical features of familial hypercholesterolemia in Korea: predictors of pathogenic mutations and coronary artery disease: a study supported by the Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015;243:53-58.
9. National Collaborating Centre for Primary Care. Familial hypercholesterolemia: identification and management of familial hypercholesterolemia. London: National Institute for Clinical Excellence; 2008.
10. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:2167-2192.
11. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
12. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JFF, Borén J, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2018;39:1131-1143.
13. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights

and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-2157.

14. France M, Rees A, Datta D, Thompson G, Capps N, Ferns G, et al. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis* 2016;255:128-139.

7 임신 중 이상지질혈증

1) 서론

임신 중에는 당, 단백질, 지질대사의 복잡한 변화가 동반된다. 지질대사는 임신에 의해 영향을 받지만, 임신부의 지질은 태반을 통과하기 어렵다는 특징을 이해해야 한다.^{1,2} 임신 중 이화 상태로의 전환은 에너지원으로서 임신부의 조직에서 지질 사용을 촉진하여 태아에서 당과 아미노산 등의 다른 연료를 사용할 수 있도록 한다. 임신부의 지질대사가 태아의 성장과 임신 관련 합병증에 영향을 미치는지, 임신 중에만 발생하는 특이한 지질대사의 변화가 이후 심혈관계질환을 야기하는지에 대하여 여전히 논란이 있다.³ 다만 임신 중 이상지질혈증과 관련된 국내 자료는 거의 없고 국외 자료 역시 많지 않으나 국외 자료 중 Ghio 등⁴의 종설이 있어 그 소개와 함께 유럽심장학회 치료지침⁵이 도움이 될 것이다.

(1) 임신 중 지질대사

① 임신 중 지질대사의 변화

임신 중 간과 지방대사의 변화는 혈액 내 중성지방, 지방산, 콜레스테롤, 인지질의 변화를 가져온다. 혈장 내 지질은 처음에는 감소하지만 임신 8주 이후 증가하기 시작한다. 임신 중 인슐린저항성 및 에스트로겐의 증가로 이상지질혈증이 발생한다.⁶ 식욕 증가와 지방합성의 증가 역시 임신 제1, 2-삼분기의 지방축적과 연관이 있다.^{7,8} 그러나 마지막 제3-삼분기에는 지방분해가 증가하고 지단백 리파제 활성이 감소하여 지방축적은 감소하게 된다.⁹ 즉 혈액 내 중성지방의 지방조직으로의 이동이 감소하게 되는데, 이러한 이화 상태는 임신부의 에너지원으로 지질을 쓰도록 촉진하여 당과 아미노산은 태아를 위하여 남겨두게 된다.

임신 제3-삼분기의 지방분해 증가로 인해 유리지방산과 글리세롤이 혈액 내로 방출되나, 이러한 물질이 태반을 통과하는 것이 어렵기 때문에 결국 임신부의 간으로 이동하여 그 활성형태인 acyl-CoA와 glycerol-3-phosphate가 된다.^{10,11} 이 물질들은 결국 중성지방의 합성을 위한 재에스테르화 과정을 거쳐 VLDL로서 혈액으로 방출된다. 공복상태에서 글리세롤은 당 합성에 이용될 수 있지만, 유리지방산은 베타-산화에 이용되어 에너지 및 케톤체 합성에 관여한다. 따라서 임신 후반기에 포도당 신생합성(gluconeogenesis)과 케톤생성(ketogenesis)에 이용된다.^{12,13} 공복 시 글리세롤의 방출과 당으로의 빠른 전환은 태아에게 도움을 준다. 태아는 비록 케톤체를 합성할 수 없지만, 이러한 물질들은 단순화산을 통해 태반을 쉽게 통과할 수 있다. 공복 시 임신부의 케톤 형성이 태아에게 도움이 되는 것은 케톤체가 태아에서 산화연료로 쓰일 수 있고 뇌 지질 합성의 기질로 사용될 수 있기 때문이다. 임신부 조직에서 케톤체를 사용함으로써 태아에 필요한 당을 추가로 제공한다. 한편으로는 임신부가 공복 시 빠른 케톤생성과 태반을 자유로이 통과할 수 있다는 점 때문에 태아에게 나쁜 영향을 미칠 수 있는데, 한 연구에 의하면 임신부의 케톤혈증이 향후 자녀가 3-5세가량 되었을 때의 지능지수(IQ)의 감소와 연관이 있었다고 보고하였다.¹⁴

임신 후반기에 인슐린저항성은 임신부에서 공복 시 지방분해, 포도당 신생합성, 케톤생성을 증가시킨다. 인슐린은 지방조직의 지단백 리파제 활성을 증가시키고 지방분해효소인 호르몬연관 리파제 활성을 감소시킨다. 또한 간의 당신생과 케톤생성을 억제한다. 임신성 당뇨병(GDM)이 있는 여성은 말초 인슐린저항성이 생겨 혈중 비필수지방산과 케톤체 농도를 증가시키는 역할을 한다.^{15,16}

② 임신 중 고지혈증

임신 후반기 임신부의 이화상태(catabolism)는 고지혈증을 야기하여 중성지방, 인지질, 콜레스테롤이 상승한다. 특히 중성지방의 증가가 뚜렷하다. 콜레스테롤은 태반에서 스테로이드 호르몬과 담즙산의 전구체를 합성하는 데 이용된다. 콜레스테롤과 임신부의 간에서 산화되는 유리지방산은 태아 세포막 합성에 중요하다.¹⁷

에스트로겐의 증가로 임신 12주에 HDL 콜레스테롤이 증가하기 시작하는 반면, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤은 임신 제2, 3-삼분기에 증가한다.^{18,19} 또한 VLDL 내에서 중성지방 함량이 증가한다. 흥미롭게 비임신 시 중성지방 함량이 낮은 HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤에서도 임신 시 중성지방 함량이 증가한다. 이렇게 중성지방이 지단백으로 전달되는 것이 활발한 이유는 cho-

lesterylester transfer protein 활성 때문이다. 임신 중 간 리파제의 영향으로 중성지방이 풍부한 LDL의 크기가 감소하면서 밀도가 더 커진다. 이러한 변화는 혈관 내피세포를 손상시키고 죽상중(atheroma) 생성을 야기한다. 작고 단단한 LDL 콜레스테롤 입자는 더욱 산화가 잘 되어 혈관벽 프로테오글리칸에 잘 붙고 LDL 수용체를 통한 흡수를 어렵게 한다.²⁰

(2) 지질의 태반통과

① 유리지방산과 중성지방의 통과

태아는 지질을 합성할 수도 있고 태반을 통해 전달되는 임신부의 지질을 이용할 수도 있지만, 임신 초반에는 지질 합성을 할 수 없다. 따라서 필수지방산과 긴사슬 고도불포화지방산이 임신부의 혈액을 통해 태아로 전달되면 태아의 성장과 뇌, 망막의 발달에 중요한 역할을 하게 된다. 임신부의 지단백은 태아에게 매우 필요함에도 불구하고, 태반을 자유로이 통과하지 못한다. 그러나 특정 수용체와 상호작용을 통해 태반에 흡수될 수 있다. 또한 태반의 여러 단백질과 효소가 태아에서 긴사슬 고도불포화지방산-관련 지단백의 흡수를 원활하게 한다.²¹⁻²³ 태반지방산의 전달을 용이하게 하는 수용체, 효소, 단백질에 대한 명확한 기전은 밝혀져 있지 않지만, 매우 효율적인 것으로 보인다.²⁴ 중성지방이 산모의 지단백 수용체 결합을 통해 태반에서 가수분해되고 흡수되면 재에스테르화되어 지방산이 축적된다.²⁵ 글리세리드는 세포 내에서 가수분해가 된 후 유리지방산이 알파태아단백을 통해 혈장으로 확산될 수 있다.^{26,27} 이는 태아의 간에서 재에스테르화되어 중성지방으로 혈액순환 한다. 분만시기가 되면 태아의 지방합성이 간과 지방에서 발생하기 시작한다.²⁸ 임신성 당뇨병의 경우 임신부의 지질대사이상이 태아에 도달하는 지질의 양과 형태에 변화를 주게 된다. 내당능(glucose tolerance)의 정상/비정상과 관계없이 임신 제3-삼분기 임신부의 중성지방과 신생아 몸무게와는 양의 상관관계를 보인다.²⁹ 심지어 임신 제3-삼분기의 공복 중성지방 농도는 공복 혈당보다 출생 시 체중에 대한 더욱 유의한 예측인자로 작용한다.^{30,31}

② 콜레스테롤의 통과

태아는 임신 초반에 콜레스테롤을 합성할 수 없기 때문에 배아와 태아에게 콜레스테롤이 매우 필요하다. 분만시기에는 대부분의 태아 콜레스테롤이 자체 생산되지만, 임신초기 태아를 위한 콜레스테롤 전달에 태반이 중요한 역할을 한다. 따라서 그 전달과정에 문제가 발생하면 태아의 질환을 야기할 수 있다. 임신부의 콜레스테롤이 낮으면 태아의 신경발달장애 및 출생 시 체중(SGA)과 연관이 있다.^{32,33} 반대로 임신부의 콜레스테롤이 너무 높으면 동맥경화를 유발한다.³⁴ 한 연구에서는 임신부의 콜레스테롤 농도와 조산의 위험이 “U”자 형태의 상관관계가 있음을 보고하였다.³⁵

(3) 이상지질혈증과 임신 합병증

① 임신성 당뇨병

임신성 당뇨병 시 중성지방이 증가하는데, 일부 연구에서는 임신 제1-삼분기의 중성지방 검사를 통해 임신성 내당능 장애 여부를 빨리 선별할 수 있음을 보고하였다.³⁶ 임신 제1-삼분기의 복부지방과 고중성지방혈증은 임신 후반기의 내당능장애의 위험을 증가시켰다. 그러나 임신 중 고중성지방혈증이 당뇨병에 어떠한 역할을 하는지 아직 명확하지 않다.

임신성 당뇨병이 있는 여성과 정상 임신 여성 사이에 총콜레스테롤이 차이가 있는지에 대하여도 여전히 논란이 있다.³⁷⁻³⁹ 임신 제 2, 3-삼분기의 임신성 당뇨병에서 LDL, HDL 콜레스테롤이 더 낮은지에 대하여도 역시 명확하지 않다.^{39,40} 정상임신에서 고지혈증은 인슐린저항성의 증가와 스테로이드 호르몬 합성의 변화로 인해 발생한다. 임신성 당뇨병 경우 정상임신에 비해 스테로이드호르몬과 성호르몬결합글로불린이 더 낮으므로 이러한 호르몬의 차이와 성호르몬 기능이상, 대사조절의 정도에 의해 개인마다 고지혈증의 정도에 차이가 나는 것으로 보인다.^{45,41} 제1형 당뇨병에 비해 제2형 당뇨병을 가진 여성이 임신 시 혈중 지질의 증가폭이 더 작다.⁴²

② 임신성 고혈압

임산부의 비만, 당뇨병은 임신성 고혈압의 발생과 연관이 있다.⁴³ 임상적으로 임신성 고혈압이 발생하기 수개월 전에 이미 지질의 변화가 시작되어 중성지방이 상승하고 HDL 콜레스테롤은 감소한다는 보고도 있다.⁴⁴ 임신초기의 중성지방의 상승은 중증은 아니지만 경증 임신성 고혈압의 발생과 연관이 있음이 또한 밝혀졌다.^{45,46} 지질의 증가는 혈관내피세포 기능이상을 초래하여 산화스트

레스를 유도하고 이로 인해 프로스타사이클린(prostacyclin)이 감소하여 혈관내피세포에 중성지방이 축적된다. 인슐린저항성의 증가로 인슐린의 보상성 증가, 지단백 리파제의 감소, 중성지방의 증가가 발생한다.⁴⁷ 임신성 고혈압을 가진 여성은 유리지방산/알부민 비율이 증가하고, 지방 분해 활성의 증가와 함께 혈관내피세포의 유리지방산 흡수 증가가 동반된다.^{44,48}

③ 거대아(macrosomia)

중성지방은 임신 중 태아 성장에 중요한 역할을 한다. 임신 제3-삼분기 임신부의 중성지방 농도와 신생아 출생체중은 관련이 있으며, 임신 전 체질량지수 및 임신 중 체중 증가 정도와 관계없이, 혈중 중성지방과 임신성 당뇨병 여성에서의 출생아 체중 사이에는 양의 상관관계가 있다.^{31,49} 흥미롭게도 임신성 당뇨병 선별 검사에서 양성이나 당부하검사서 정상이었던 임신부에서도 공복 시 중성지방 농도와 신생아 출생체중은 연관이 있는 것으로 보고되었다.³⁰ 이러한 상관관계는 제1형 및 제2형 당뇨병 임신부에서도 보인다.⁴² 임신성 당뇨병에서의 거대아 비율, 당수치, 급격한 태아 성장을 인슐린으로 효과적으로 조절할 수 있다.⁵⁰ 인슐린은 지방 분해 활성을 감소시킴으로써 유리지방산과 중성지방을 감소시키고 그 결과 지방 질량(fat mass)을 감소시킨다. 부당경량아(SGA)로 출생한 신생아는 중성지방이 증가되어 있는데, 이는 임신성 당뇨병 임신부에게서 태어난 아이에서도 나타난다. 이는 부당경량아 신생아의 지단백 리파제 활성이 감소되어 중성지방이 증가되는 것으로 생각된다. 따라서 산모의 중성지방 농도는 태아의 성장과 밀접한 연관이 있으며, 또한 태아 성장의 이상은 향후 아이가 자라 성인이 되었을 때 고혈압, 이상지질혈증, 인슐린저항성과 같은 질환과 관련이 있을 수 있다. 향후 이에 대한 장기간의 연구가 중요한 이유이다.

④ 조산

조산한 여성은 향후 심혈관계질환이 발생할 확률이 2-3배 증가한다고 알려져 있다.⁵¹⁻⁵⁵ 한 연구에 의하면 임신 8주에 콜레스테롤과 중성지방 수치가 높으면 향후 조산과 연관이 있었다.⁵⁶ 또한 임신 21주에 측정된 C-반응 단백질(CRP), 콜레스테롤, 중성지방이 증가된 경우 독립적으로 조산과 연관이 있었다.⁵⁷ 이는 이상지질혈증과 염증이 연관성을 가지고 조산에 영향을 미칠 수 있음을 시사하며 향후 연구가 필요한 중요한 주제이다. 한 연구에서는 임신부의 콜레스테롤 농도와 조산의 위험이 “U”자 형태의 상관관계가 있음을 보고하였다.³⁵

(4) 임신 중 이상지질혈증의 치료

① 생활습관 개선

신체 활동은 임신성 당뇨병, 임신성 고혈압을 예방하는 데 효과적이다.^{58,59} 한 연구에서는 925명의 임신 13주의 정상혈압을 가진 당뇨병이 없는 여성에서 지질을 측정하였다. 대상자들은 지난 7일간의 신체 활동의 종류, 빈도, 시간에 대한 질문에 답하였다. 그 결과, 어떠한 종류라도 신체 활동을 한 여성에서 평균 중성지방수치가 더 낮았다. 신체 활동의 시간, 에너지소모, 최대강도를 삼등분하여 가장 높은 군에서 평균 중성지방과 총콜레스테롤수치가 더 낮음도 확인되었다. 이는 습관적인 신체 활동이 임신 중 이상지질혈증을 감소시키는 데 도움이 될 수 있다는 자료로 볼 수 있으며 향후 추가 연구가 필요하다.

식사요법에 대하여는 연구가 많지 않으나, 임신 중 n-3 긴사슬 고도불포화지방산의 섭취에 관한 연구에서는 n-3 긴사슬 고도불포화지방산의 섭취가 임신부와 태아의 지질 수치에 영향을 미치지 않았다고 보고하였지만,⁶⁰ 다른 연구에서는 임신 20주 이전의 평균 적혈구 긴사슬 고도불포화지방산 수치는 생선 섭취의 빈도와 연관이 있어, 일주일에 두 번 이상 생선을 섭취한 경우 한 번 섭취한 여성에 비해 중성지방이 더 낮고 HDL 콜레스테롤이 더 높았다.⁶¹ 따라서 아직 뚜렷한 결론을 내리기 어려울 것으로 보이며, 잘 계획된 추가 연구가 필요하다.

② 오메가-3 지방산요법

임신 중 오메가-3 지방산요법에 관한 연구는 많지 않으나 오메가-3 지방산요법이 심한 가족성 고중성지방혈증을 가진 여성의 중성지방을 감소시켰다는 보고가 있다.⁶² 이때 쓰인 치료는 전체 칼로리의 10.7%만을 지방으로 한 초저지방식사요법과 함께 하루 12g의 오메가-3 지방산요법을 병행하였고 치료는 임신 종결 시까지 지속되었다. 그 결과 중성지방이 3,986 mg/dL에서 1,860 mg/dL로 감

소하였다. 그러나 다른 연구에서는 큰 영향이 없었다. 83명의 임신부를 대상으로 한 연구에서 한 군은 무작위로 생선 오일 또는 올리브 오일을 임신 20주부터 분만까지 하루 4g씩 투여하고 임신부와 태아의 지질 수치를 측정하였지만, 투여하지 않은 군과 지질 수치에 있어 차이가 없었다. 오메가-3 지방산은 식사의 정상 구성 요소에 해당하고, 임신 중 오메가-3 복용이 임신 부작용을 증가시키지는 않는 것으로 생각된다. 일반 임신부를 대상으로 생선 섭취 대신, 오메가-3 지방산 보충제를 권장할 만한 합리성은 부족하나, 평소 전혀 생선 섭취하지 않는 임신부에게는 DHA 사용을 권장한다.

③ 스타틴 계열 약물

동물 실험이나 약물에 노출되었던 사람에 대한 보고들을 종합해보면, 스타틴계 약물이 임신 중 태아 기형을 증가시키지 않는 것으로 생각된다. 다만, 임신 중 고콜레스테롤혈증을 치료하는 것이 임신부 건강에 유익하다는 증거가 없고, 콜레스테롤은 태아 발육 과정에도 필요한 성분이므로, 임신 중 스타틴 사용은 권장하지 않는다. 임신을 계획 중이거나, 임신이 확인된 여성의 경우 스타틴 사용을 중지할 것을 권장한다.

참고문헌

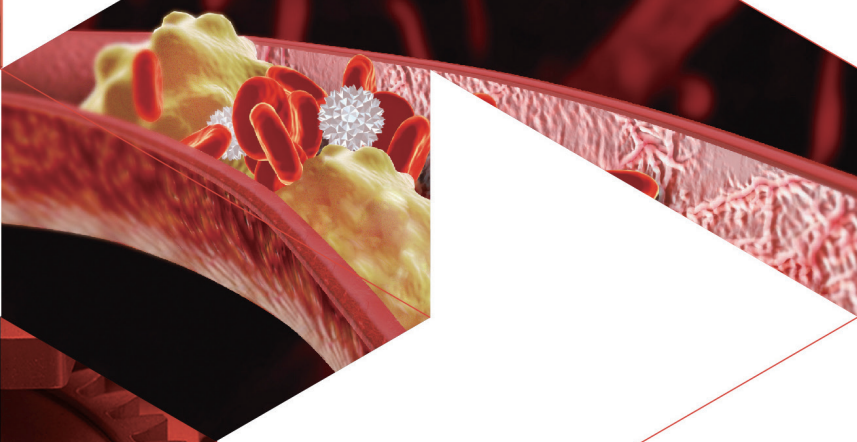
- Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr* 2000;54 Suppl 1:S47-51.
- Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy - Are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:515-525.
- Catov JM, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Harris TB, Tylavsky F, Visser M, et al. Parity and cardiovascular disease risk among older women: how do pregnancy complications mediate the association? *Ann Epidemiol* 2008;18:873-879.
- Ghio A, Bertolotto A, Resi V, Volpe L, Di Cianni G. Triglyceride metabolism in pregnancy. *Adv Clin Chem* 2011;55:133-153.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
- Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1256S-1561S.
- Murphy SP, Abrams BF. Changes in energy intakes during pregnancy and lactation in a national sample of US women. *Am J Public Health* 1993;83:1161-1163.
- Palacin M, Lasuncion MA, Asuncion M, Herrera E. Circulating metabolite utilization by periuterine adipose tissue in situ in the pregnant rat. *Metabolism* 1991;40:534-539.
- Herrera E, Lasuncion MA, Gomez-Coronado D, Aranda P, Lopez-Luna P, Maier I. Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1575-1583.
- Knopp RH, Herrera E, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. 8. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. *J Clin Invest* 1970;49:1438-1446.
- Williams C, Coltart TM. Adipose tissue metabolism in pregnancy: the lipolytic effect of human placental lactogen. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:43-46.
- Herrera E, Knopp RH, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. VI. Plasma fuels, insulin, liver composition, gluconeogenesis, and nitrogen metabolism during late gestation in the fed and fasted rat. *J Clin Invest* 1969;48:2260-2272.
- Zorzano A, Lasuncion MA, Herrera E. Role of the availability of substrates on hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted late pregnant rat. *Metabolism* 1986;35:297-303.

14. Kalhan SC. Protein metabolism in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1249S-1255S.
15. Montelongo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992;41:1651-1659.
16. Jovanovic L, Metzger BE, Knopp RH, Conley MR, Park E, Lee YJ, et al. The Diabetes in Early Pregnancy Study: beta- hydroxybutyrate levels in type 1 diabetic pregnancy compared with normal pregnancy. NICHD-Diabetes in Early Pregnancy Study Group (DIEP). National Institute of Child Health and Development. *Diabetes care* 1998;21:1978-1984.
17. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:259-270.
18. Wasfi I, Weinstein I, Heimberg M. Increased formation of triglyceride from oleate in perfused livers from pregnant rats. *Endocrinology* 1980;107:584-590.
19. Swinn RA, Wareham NJ, Gregory R, Curling V, Clark PM, Dalton KJ, et al. Excessive secretion of insulin precursors characterizes and predicts gestational diabetes. *Diabetes* 1995;44:911-915.
20. Sattar N, Bedomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol* 1997;89:403-408.
21. Dutta-Roy AK. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 2000;71:315S-322S.
22. Jones HN, Powell TL, Jansson T. Regulation of placental nutrient transport-a review. *Placenta* 2007;28:763-774.
23. Koletzko B, Larque E, Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). *J Perinat Med* 2007;35(Suppl 1):S5-11.
24. Herrera E, Ortega H, Alvino G, Giovannini N, Amusquivar E, Cetin I. Relationship between plasma fatty acid profile and antioxidant vitamins during normal pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1231-1238.
25. Coleman RA, Haynes EB. Synthesis and release of fatty acids by human trophoblast cells in culture. *J Lipid Res* 1987; 28:1335-1341.
26. Benassayag C, Vallette G, Delorme J, Savu L, Nunez EA. High affinity of nonesterified polyunsaturated fatty acids for rat alpha-fetoprotein (AFP). *Oncotdev Biol Med* 1980;1:27-36.
27. Benassayag C, Mignot TM, Haourigui M, Civel C, Hassid J, Carbonne B, et al. High polyunsaturated fatty acid, thromboxane A2, and alpha-fetoprotein concentrations at the human fetomaternal interface. *J Lipid Res* 1997;38:276-286.
28. Hausman DB, Hausman GJ, Martin RJ. Influence of the pituitary on lipolysis and lipogenesis in fetal pig adipose tissue. *Horm Metab Res* 1993;25:17-20.
29. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Ghio A, Giovannitti MG, et al. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2005;22:21-25.
30. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24--32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol* 2001;97:776-780.
31. Knopp RH, Magee MS, Walden CE, Bonet B, Benedetti TJ. Prediction of infant birth weight by GDM screening tests. Importance of plasma triglyceride. *Diabetes care* 1992;15:1605-1613.
32. Tint GS, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen TS, et al. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:107-113.
33. Edison RJ, Berg K, Remaley A, Kelley R, Rotimi C, Stevenson RE, et al. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol. *Pediatrics* 2007;120:723-733.
34. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*

- 1999;354:1234-1241.
35. Catov JM, Ness RB, Wellons MF, Jacobs DR, Roberts JM, Gunderson EP. Prepregnancy lipids related to preterm birth risk: the coronary artery risk development in young adults study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3711-3718.
 36. Brisson D, Perron P, Guay SP, Gaudet D, Bouchard L. The “hypertriglyceridemic waist” phenotype and glucose intolerance in pregnancy. *CMAJ* 2010;182:E722-725.
 37. Sanchez-Vera I, Bonet B, Viana M, Quintanar A, Martín MD, Blanco P, et al. Changes in plasma lipids and increased low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in pregnancies complicated by gestational diabetes: consequences of obesity. *Metabolism* 2007;56:1527-1533.
 38. Hollingsworth DR, Grundy SM. Pregnancy-associated hypertriglyceridemia in normal and diabetic women. Differences in insulin-dependent, non-insulin-dependent, and gestational diabetes. *Diabetes* 1982;31:1092-1097.
 39. Marseille-Tremblay C, Ethier-Chiasson M, Forest JC, Giguère Y, Masse A, Mounier C, et al. Impact of maternal circulating cholesterol and gestational diabetes mellitus on lipid metabolism in human term placenta. *Mol Reprod Dev* 2008; 75:1054-1062.
 40. Rizzo M, Berneis K, Altinova AE, Toruner FB, Akturk M, Ayvaz G, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in women with gestational diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1406-1411.
 41. Thadhani R, Wolf M, Hsu-Blatman K, Sandler L, Nathan D, Ecker JL. First-trimester sex hormone binding globulin and subsequent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:171-176.
 42. Gobl CS, Handisurya A, Klein K, Bozkurt L, Luger A, Bancher-Todesca D, et al. Changes in serum lipid levels during pregnancy in type 1 and type 2 diabetic subjects. *Diabetes care* 2010;33:2071-2073.
 43. Ray JG, Diamond P, Singh G, Bell CM. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *BJOG* 2006;113:379-386.
 44. Lorentzen B, Drevon CA, Endresen MJ, Henriksen T. Fatty acid pattern of esterified and free fatty acids in sera of women with normal and pre-eclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:530-537.
 45. Baker AM, Klein RL, Moss KL, Haeri S, Boggess K. Maternal serum dyslipidemia occurs early in pregnancy in women with mild but not severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:293:e1-4.
 46. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:482 e1-8.
 47. Kaaja R, Laivuori H, Laakso M, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism* 1999;48:892-896.
 48. Endresen MJ, Lorentzen B, Henriksen T. Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:440-447.
 49. Nolan CJ, Riley SF, Sheedy MT, Walstab JE, Beischer NA. Maternal serum triglyceride, glucose tolerance, and neonatal birth weight ratio in pregnancy. *Diabetes care* 1995;18:1550-1556.
 50. Langer O, Yogeve Y, Xenakis EM, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1768-1776.
 51. Merzouk H, Meghelli-Bouchenak M, el-Korso N, Belleville J, Prost J. Low birth weight at term impairs cord serum lipoprotein compositions and concentrations. *Eur J Pediatr* 1998;157:321-326.
 52. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* 2001;357:2002-2006.
 53. Smith GD, Sterne J, Tynelius P, Lawlor DA, Rasmussen F. Birth weight of offspring and subsequent cardiovascular mortality of the parents. *Epidemiology* 2005;16:563-569.

54. Smith GD, Harding S, Rosato M. Relation between infants' birth weight and mothers' mortality: prospective observational study. *BMJ* 2000;320:839-840.
55. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001;323:1213-1217.
56. Catov JM, Bodnar LM, Kip KE, Hubel C, Ness RB, Harger G, et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:610.e1-7.
57. Mankuta D, Elami-Suzin M, Elhayani A, Vinker S. Lipid profile in consecutive pregnancies. *Lipids Health Dis* 2010;9:58.
58. Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:147-152.
59. Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Dashow EE, Thompson ML, Luthy DA. Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension* 2003;41:1273-1280.
60. Matorras R, Perteagudo L, Sanjurjo P, Sasieta M, Ruiz JJ. Long chain W3 polyunsaturated fatty acids and lipid pattern in the mother and the newborn infant. *J Perinat Med* 1998;26:313-319.
61. Williams MA, Frederick IO, Qiu C, Meryman LJ, King IB, Walsh SW, et al. Maternal erythrocyte omega-3 and omega-6 fatty acids, and plasma lipid concentrations, are associated with habitual dietary fish consumption in early pregnancy. *Clin Biochem* 2006;39:1063-1070.
62. Glueck CJ, Streicher P, Wang P, Sprecher D, Falko JM. Treatment of severe familial hypertriglyceridemia during pregnancy with very-low-fat diet and n-3 fatty acids. *Nutrition* 1996;12:202-205.
63. Lecarpentier E, Morel O, Fournier T, Elefant E, Chavatte-Palmer P, Tsatsaris V. Statins and pregnancy: between supposed risks and theoretical benefits. *Drugs* 2012;72:773-788.

제 6 장



향후 연구 과제

제 6 장

향후 연구 과제

1 심혈관질환의 생체표지자

1) 경동맥 경화반과 내중막 두께

경동맥 초음파검사의 장점은 비교적 가격이 저렴하고 비침습적이며, 반복검사시에도 별다른 부작용이 없다는 것이다. 또한, 경동맥 초음파검사에서 발견되는 경동맥 내중막 두께(Intima-media thickness)는 관상동맥 석회화와 더불어 심혈관질환의 대표적인 대리표지자이다.¹ 경동맥 내중막 두께는 전통적인 혈관위험인자들을 이용한 심뇌혈관질환의 평가에 추가하여 위험도를 세분화하는데 도움을 줄 수 있다.^{2,3}

동맥의 경화반(plaque)도 무증상의 죽상경화증의 지표중 하나로 생각되고 있다.³ 관상동맥의 경화반은 심혈관질환의 위험도 증가와 관련이 있으며, 대동맥궁에 존재하는 4 mm 이상의 경화반은 뇌졸중 재발의 위험인자이다.^{4,5} 다만, 관상동맥의 경화반과 관련된 위험도의 절대적 증가분은 낮다.^{1,5}

이에 따라서, 기존의 진료지침들은 증상이 없는 중등도의 혈관질환 위험도를 가진 사람에게 죽상경화증에 대한 스크리닝을 위해 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께 측정 및 경화반 검사를 권고하고 있다.^{2,3,5}

한 체계적 문헌고찰에 의하면 스타틴치료가 경동맥 내중막 두께의 증가를 늦춘다고 한다.⁶ 또한 고강도 스타틴을 사용하면 경동맥 내중막 두께에 대한 치료 효과가 더 좋고, 경화반의 특성도 호전되는 것으로 알려져 있다.⁷ 그러나, 발표되지 않은 한 연구(CASH-MERE, Carotid Atorvastatin Study in Hyperlipidemic, Postmenopausal Women: a Randomized Evaluation of Atorvastatin versus Placebo)에서는 고강도 스타틴치료는 위약에 비해 경동맥 내중막 두께를 줄이지 못했다.¹ 또한, 경동맥내중막 두께를 목표로 치료하는 것이 심뇌혈관질환을 예방할 수 있는지에 대해서도 아직 증명된 바는 없다.

이와 비슷하게 경화반이 치료의 대상이 될 수 있을지에 대해서도 아직 연구가 부족하다. 한 후향적 연구에서는 심한 대동맥궁의 경화반이 있는 환자에서 스타틴치료가 뇌졸중과 일과성뇌허혈을 줄이는 것으로 보고하였다.⁸

동맥의 경화반이나 경동맥 내중막 두께의 증가로 인한 혈관질환의 위험 증가가 비교적 적음을 고려할 때, 이들을 대상으로 한 치료의 유효성을 임상연구에서 증명하기 위해서는 대규모의 표본이 필요할 것이다. 따라서, 이런 종류의 연구는 현재로서는 실행가능성이 적다고 생각된다. 향후 연구에서는 보다 고위험군 (예를 들면 무반향성 경화반(echolucent plaque)이나 궤양이 있는 경화반(plaque ulcer)등)으로 세분하여 치료효과를 검증하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

2) 혈관석회화

혈관석회화는 노령층에서는 전신의 혈관에서 흔하게 관찰된다. 이전에는 혈관석회화가 연령에 따른 수동적 변화이거나 죽상경화증에서 나타나는 무해한 변화라고 생각했었다. 그러나, 최근에는 혈관석회화가 연령이외에도 고혈압, 이상지질증, 당뇨, 신장질환 등과 관련되어 있으며, 뼈의 생성과 유사하게 능동적으로 조절되는 과정이라는 것이 밝혀지게 되었다.^{9,10}

관상동맥, 경동맥, 대동맥, 장골동맥등 다양한 전신 동맥의 석회화는 서로 관련이 되어 있으며, 수축기혈압의 상승, 맥압의 상승, 혈관 경직도의 증가와 관련이 있다.¹⁰⁻¹⁴ 또한, 한 체계적문헌고찰에 의하면 혈관의 석회화는 사망율, 관상동맥질환 및 뇌혈관질환의 발병위험을 2-4배 높이는 것으로 보고되었다.¹² 대뇌혈관석회화는 두개내 내경동맥에서 가장 흔하게 관찰되며, 치매나 뇌졸중의 원인 중 하나인 대뇌소혈관질환과 관련이 있음이 보고되었다.^{15,16}

특히, 관상동맥에 대해서는 다른 혈관에 비해 연구가 더 많이 되어있다. 관상동맥의 석회화는 주로 죽상경화증에 의해 일어나며, 관상동맥 전체에 침착된 칼슘의 양은 죽상경화증의 총량과 비례하는 것으로 생각된다.¹⁷⁻¹⁹ 또한 다수의 연구에서 관상동맥 석회화는 혈관질환과 관련되어 있다고 보고되고 있다. 네 개의 인종집단에서 심혈관질환의 발병을 조사한 연구에서 칼슘스코어가 300이상인 군은 관상동맥 석회화가 없는 군에 비해 관상동맥질환의 발병위험이 약 10배가량 높았다.²⁰

이러한 조건들을 고려하여 기존의 진료지침에서도 관상동맥 석회화 여부 및 정도는 환자의 혈관질환 위험도 평가 및 스타틴치료의 지표로 제시되고 있다.^{2,21,22}

다만, 이러한 다수의 증거에도 불구하고 혈관석회화가 직접적인 치료의 목표가 될 수 있을지에 대해서는 아직 의문이 있다.

첫째로, 혈관석회화가 단독으로 혈관질환을 유발한다는 직접적인 증거는 아직 부족하다.

둘째로, 혈관석회화가 죽상경화증의 전체적인 질병부담과 관련되어 있기는 하나, 관상동맥 석회화와 관상동맥내 협착의 정도와는 비례관계가 성립되지 않는다.^{19,23} 석회화가 없는 관상동맥도 협착이 있을 수 있고, 석회화가 심한 관상동맥도 협착은 존재하지 않을 수도 있다. 따라서, 관상동맥 석회화를 혈관협착의 대리 표지자로도 사용하기는 어렵다.

마지막으로, 현재까지 혈관석회화를 효과적으로 치료할 수 있는 방법이 확인되지 않았다.

향후 연구에서는 혈관석회화와 혈관질환과의 인과관계의 규명 및 혈관석회화의 치료방법의 개발등이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract* 2012;18(Suppl 1):1-78.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al., European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
3. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290-296.
4. French Study of Aortic Plaques in Stroke Group, Amarenco P, Cohen A, Hommel M, Moulin T, Leys D, Bousser M-G. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;334:1216-1221.
5. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
6. Bedi US, Singh M, Singh PP, Bhuriya R, Bahekar A, Molnar J, et al. Effects of statins on progression of carotid atherosclerosis as measured by carotid intimal--medial thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15:268-273.

7. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:3754-3832.
8. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, Mirchandani S, Francescone S, Rosenzweig BP, et al. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002;90:1320-1325.
9. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006;113:30-37.
10. Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:331-336.
11. Jensky NE, Criqui MH, Wright MC, Wassel CL, Brody SA, Allison MA. Blood pressure and vascular calcification. *Hypertension* 2010;55:990-997.
12. Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, van Engelshoven JM, de Leeuw PW, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:185-197.
13. Park KY, Kim YB, Moon HS, Suh BC, Chung PW. Association between cerebral arterial calcification and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2009;61:364-370.
14. Tsuchiya M, Suzuki E, Egawa K, Nishio Y, Maegawa H, Inoue S, et al. Stiffness and impaired blood flow in lower-leg arteries are associated with severity of coronary artery calcification among asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004;27:2409-2415.
15. Chung PW, Park KY, Moon HS, Kim YB, Youn YC, Byun JS, et al. Intracranial internal carotid artery calcification: a representative for cerebral artery calcification and association with white matter hyperintensities. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:65-71.
16. Chung PW, Park KY, Kim JM, Shin DW, Ha SY. Carotid artery calcification is associated with deep cerebral microbleeds. *Eur Neurol* 2014;72:60-63.
17. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol* 2002;89:757-760.
18. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326-340.
19. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using noncalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:126-133.
20. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336-1345.
21. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-S45.
22. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S75-S87.
23. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009;95:1056-1060.

3) 죽상경화증의 혈청지표

심뇌혈관질환의 예방과 관리를 위하여 국내외 심뇌혈관 및 이상지질혈증의 치료지침은 주요 위험인자를 중심으로 한 심뇌혈관 질환 발생의 위험도 평가 기준과 치료 기준을 제시하고 있다.¹⁻⁵ 그러나, 주요 위험인자로 설명이 가능한 심뇌혈관질환 발생의 위험도는 50% 미만으로 심뇌혈관질환 발생과 인과관계가 잘 알려진 기존의 위험인자 외에 죽상경화증 및 심뇌혈관질환의 잠재적 위험인자에 대한 관심이 높아지고 있다.^{1-4,6-8} 심뇌혈관질환의 주요 원인인 죽상경화증은 혈관 내피세포의 손상에 의해 발생하는 만성 염증성 질환으로,⁸ 국외 치료지침에서 주로 다루고 있는 죽상경화증의 새로운 혈청지표로 염증지표(inflammatory marker)와 혈전지표(thrombotic maker)가 있다.¹⁻⁴ 하지만, 새로운 혈청지표의 무작위대조시험이나 체계적 문헌고찰이 없어 관련 치료지침의 권고 수준은 낮으며, 생물표지자(biomarker)가 심뇌혈관계질환의 위험도 평가 또는 치료에 적용 가능할지는 아직 논란이 많으며, 향후 지속적으로 연구가 필요한 분야이다.

- High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP): hs-CRP는 간에서 합성되는 염증 반응 물질로, 심뇌혈관계질환 발생과 연관성이 잘 알려진 염증지표이다. 많은 코호트 연구들에서 hs-CRP 증가와 심혈관계질환 발생의 관련성이 보고되었으며,⁹⁻¹¹ 혈중 hs-CRP의 상승 정도는 관상동맥질환의 발생 위험도 상승과 양의 상관관계가 있었다. 대규모 메타분석에서 hs-CRP 농도의 1 표준편차 증가 시 관상동맥질환 발생의 위험도는 37%, 허혈뇌졸중 발생의 위험도는 27% 증가하는 것으로 보고하였다.¹² 스타틴제제는 hs-CRP를 낮추는 가장 잘 알려진 약제로, 건강한 성인을 대상으로 무작위대조군 연구에서 스타틴 치료군에서 관상동맥내 죽상경화증의 진행과 심혈관계질환 발생이 감소되었고, 이는 hs-CRP 수치의 감소와 밀접한 관련성이 있었다.¹³ 관상동맥질환이나 무증상 관상동맥협착이 있는 환자를 대상으로 연구에서도 고강도의 스타틴 치료군에서 죽상경화증의 진행이 감소되었으며, 이는 hs-CRP의 감소와 연관성이 있었다.¹⁴⁻¹⁵ 국외 치료지침(2011 AHA/ASA, 2013 ACC/AHA, 2016 ESC/EAS, 2017 AACE)에서는 모든 성인에서 심혈관계질환의 위험도를 평가하기 위한 선별검사로 hs-CRP를 권고하고 있지는 않으나, 중등도 위험군에서 치료 강도를 결정하는 데 추가적인 검사로 hs-CRP시행을 권고하고 있다.¹⁴
- Fibrinogen: 31개 전향적 연구의 대규모 메타분석에서 혈장 fibrinogen수치는 심혈관계질환 및 뇌졸중의 발생 위험도와 양의 상관 관계를 보였다.¹⁶ 혈장 fibrinogen 1 g/L 증가함에 따라 관상동맥질환 발생 위험비는 2.42배, 뇌졸중의 발생 위험비는 2.06배 증가되었다.¹²
- Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2): Lp-PLA2는 산화된 인지질을 분해하는 효소로, Lp-PLA2의 분해산물이 대식세포에 축적되어 만성 염증과 죽상경화증을 촉진하는 매개체로 작용한다.¹⁷ 1,740명의 환자를 대상으로 WOSCOPS 연구에서 혈중 Lp-PLA2의 증가는 관상동맥질환의 위험인자로 밝혀졌으며,¹⁸ 메타분석에서도 그 연관성이 확인되었다.¹⁹ 그러나, 15,828명의 관상동맥질환 환자들 대상으로 STABILITY 연구에서 Lp-PLA2의 억제제인 darapladib는 심혈관계 사건을 줄이지 못하였다.²⁰
- Homocysteine: 고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia)은 죽상경화증의 유발인자로, 대규모의 전향적 관찰연구 및 환자-대조군 연구들에서 혈중 호모시스테인이 높을 수록 관상동맥질환과 허혈뇌졸중을 포함한 죽상경화성 심뇌혈관계질환 발생의 위험이 증가되었다.²¹⁻²² 엽산이나 비타민 B6, 비타민 B12 등의 보조 인자를 투여했을 때 혈중 호모시스테인의 농도는 낮아졌으나, 실제 심뇌혈관계질환의 발생을 낮춘다는 근거는 아직 없다.²³

참고문헌

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(Suppl 2):S1-S45.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016;37:29.

3. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl 2):1-87.
4. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedis, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-584.
5. 2015 이상지질혈증 치료지침. 이상지질혈증 치료지침 제정위원회. 2015.
6. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, McEvoy JW, Budoff MJ, Blumenthal RS, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann Intern Med* 2015;162:266-275.
7. Hopewell JC, Clarke R. Emerging risk factors for stroke: what have we learned from Mendelian randomization studies? *Stroke* 2016;47:1673-1678.
8. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317-325.
9. Soeki T, Sata M. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis. *Int Heart J* 2016;57:134-139.
10. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002;144:233-238.
11. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565.
12. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-140.
13. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-Reactive Protein for the Targeting of Statin Therapy in the Primary Prevention of Acute Coronary Events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-1965.
14. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
15. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
16. Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005;294:1799-1809.
17. Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:121-125.
18. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1148-1155.
19. Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, Orfei L, Watson S, Di Angelantonio E, Kaptoge S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010;375:1536-1544.
20. STABILITY Investigators, White HD, Held C, Stewart R, Tarka E, Brown R, Davies RY, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;370:1702-1711.
21. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-1781.

22. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999;131:352-355.
23. Toole J, Malinow M, Chambless L, Spence J, Pettigrew L, Howard V, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.

2 심혈관질환의 위험도 평가도구 개발과 검증

심혈관질환 예방과 관리를 위해서 위험요인 평가는 매우 중요하지만, 위험요인과 위험도 평가 방법은 국가별 치료지침에 따라 다르다. 미국심장학회(American College of Cardiology, ACC)와 미국심장협회(American Heart Association, AHA)가 2013년 발표한 ACC/AHA 콜레스테롤 가이드라인은 스타틴 치료가 도움이 되는 네 가지 고위험군(four major statin benefit groups)에게 약물 치료를 시작할 것을 권고하였다.¹ 네 가지 고위험군은 ① 동맥경화성 심혈관계질환(급성관상동맥증후군, 심근경색의 과거력, 안정형 혹은 불안정형 협심증, 관상동맥 및 다른 동맥의 재관류 시술 과거력, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈발작, 말초혈관질환 등)이 임상적으로 확인된 사람, ② LDL 콜레스테롤이 190 mg/dL 이상인 사람, ③ LDL 콜레스테롤이 70-189 mg/dL이고 40-75세이며 당뇨병을 가진 사람, ④ LDL 콜레스테롤이 70-189 mg/dL이고 40-75세이며 10년 동맥경화성 심혈관질환 위험도(10-year ASCVD risk)가 7.5% 이상인 사람이다.¹ 이 가이드라인에서 채택한 위험도 평가 도구는 ACC/AHA Risk Assessment Work Group에서 개발한 ‘Pooled Cohort Equations’이다.²

표 6-1은 미국에서 개발된 주요 심혈관계질환 위험도 평가 도구를 비교한 것으로, 각 모형에 포함되는 위험요인과 대상질환 범위에 차이가 있다. 심혈관질환 예방에 획기적 역할을 했던 Framingham Heart Study는 질병 위험도 평가 분야에서도 선도적 역할을 하였다. 개인의 성, 나이, 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 혈압, 당뇨병, 흡연 등의 7가지 정보를 이용하여 10년간 관상동맥질환 발생위험도를 예측하는 Framingham Risk Score를 1998년에 처음 발표하였고, 이후 여러 가지 버전의 심혈관질환 예측 모형이 개발되고 양,

표 6-1. 미국의 주요 심혈관질환 위험도 평가 모형 비교^{2,3,4,8,9,10}

명칭	Framingham CHD	ATP III	Framingham Global	Reynolds	Pooled Cohort Equation
	1998	2001	2008	2008	2013
사용한 위험요인					
나이	○	○	○	○	○
성별	○	○	○		○
총 콜레스테롤	○	○	○	○	○
LDL 콜레스테롤	○				
HDL 콜레스테롤	○	○	○	○	○
CRP				○	
수축기혈압	○	○	○	○	○
항혈압제 복용		○	○		○
당뇨병	○		○		○
HbA1c				○ (여자만)	
흡연	○	○	○	○	○
가족력				○	
목표 질환				○	
관상동맥재관류				○	
협심증	○				
불안정형 협심증	○				
심근경색	○	○	○	○	○
관상동맥질환사망	○	○	○	○	○
뇌졸중			○	○	○
뇌졸중 사망			○	○	○
심부전			○		

당뇨병, 골다공증 등 다른 만성질환에서도 위험도 평가 연구를 시작하는 계기가 되었다.³ NCEP-ATP III 치료지침에서는 더 발전된 Framingham Equation을 이용하여 따라 10년간 관상동맥질환(비치명적 심근경색이나 관상동맥질환에 의한 사망) 확률을 계산하는 방법을 권고하였다.⁴ 기존 Framingham study에서는 전체 관상동맥질환에 안정형 협심증, 불안정형 협심증, 심근경색, 관상동맥질환으로 인한 사망을 모두 포함시켰는데, 안정형 협심증 및 불안정형 협심증의 경우 진단 기준이 명확하지 않은 문제가 있었으며, 실제 임상 연구들에서도 확실한 관상동맥질환만이 end-point로 쓰이는 경우가 많았다.⁵⁻⁷ 따라서 ‘Framingham Risk Scoring’을 개발할 당시 전체 관상동맥질환(안정형 협심증, 불안정형 협심증, 심근경색, 관상동맥질환으로 인한 사망)과 확실한 관상동맥질환(hard CHD events)에 대한 위험도 공식을 따로 개발하였으며,³ NCEP-ATP III는 이 중 확실한 관상동맥질환을 대상으로 하는 위험도 공식을 채택하였다.⁴ 이 외에도 Framingham study에서 관상동맥질환 이외에 뇌졸중, 심부전까지를 포함하여 개발한 ‘Global CVD risk function’,⁸ 가족력, 당화혈색소, 염증지표인 C-reactive protein 등의 위험요인 정보가 추가된 Reynolds Risk Score 등도 있다.^{9,10} 미국의 2013 ACC/AHA 가이드라인에서 채택한 Pooled Cohort Equation은 다섯 개의 코호트(ARIC study, Cardiovascular Health Study, CARDIA study, Framingham Original study, Framingham Offspring study) 자료를 통합하여 개발하였다는 점과 대상 질환을 급성심근경색, 뇌졸중, 관상동맥질환사망, 뇌졸중사망까지 포함한 것이 특징이다.² 관상동맥질환과 뇌졸중은 사망률이 높은 질환일 뿐 아니라 위험요인과 예방방법이 유사하기 때문에 전체 순환기질환의 위험도를 평가하는 것이 예방차원에서 더 효율적인 접근법이 될 수도 있다.

유럽의 2016 ESC/EAS 치료지침은 임상적으로 혹은 검사로 심혈관계질환이 확인된 사람, 제1형 혹은 2형 당뇨병 환자, 개별 위험요인 수준이 매우 높은 사람, 만성신장질환 환자는 별도의 위험도 평가 없이 초고위험군 혹은 고위험군으로 분류하여 약물 치료를 고려하고, 이외의 사람들에게는 적합한 일차예방 방법을 선택하기 위하여 심혈관계질환 위험도 평가를 권고한다.¹¹ ESC/EAS 치료지침에서는 Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE) system을 기본으로 설명하지만, 그 외에 Framingham, ASSIGN (CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network), Q-Risk, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study), the World Health Organization (WHO) 등의 다른 위험도 평가모형도 언급하였다.¹¹ SCORE system은 유럽 지역 12개 코호트 약 20여

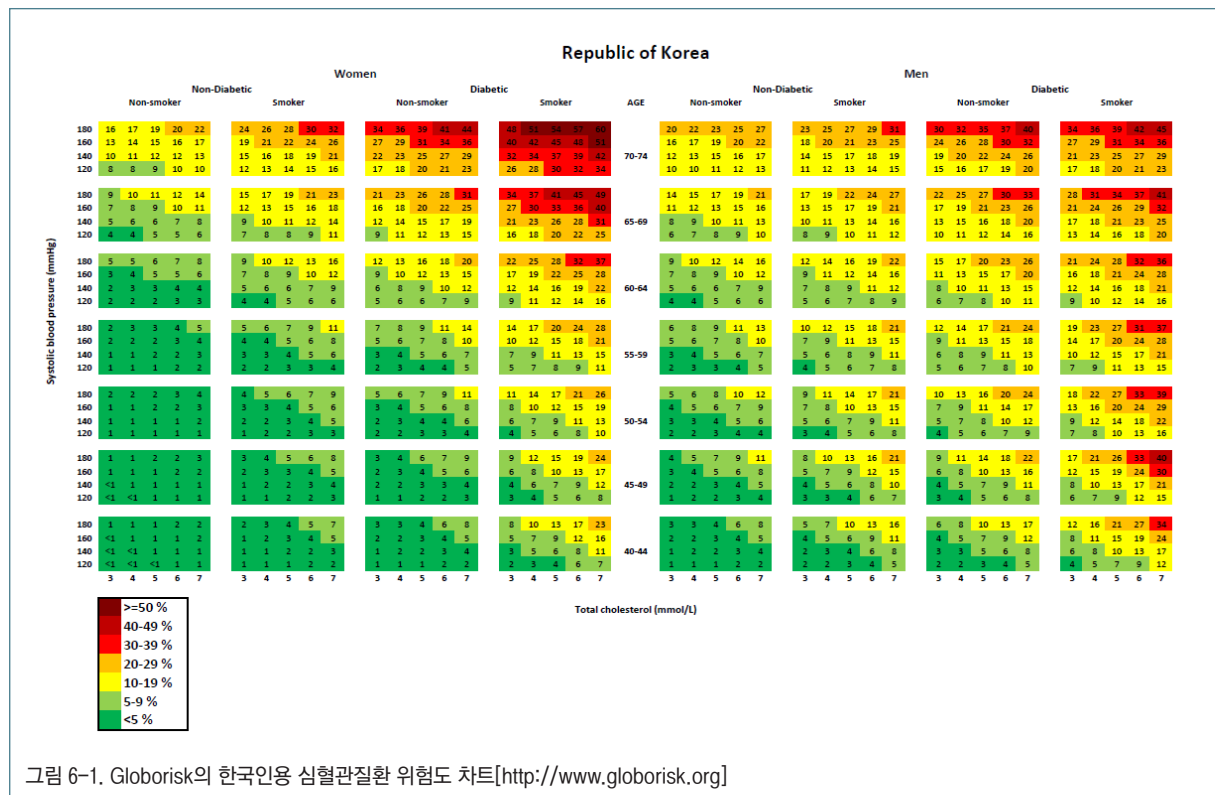


그림 6-1. Globorisk의 한국인용 심혈관계질환 위험도 차트(<http://www.globorisk.org>)

만 명의 자료로 10년간 동맥경화성심혈관질환(관상동맥질환, 뇌졸중, 폐쇄성 동맥질환, 심장성급사)에 의한 사망 위험도를 평가한 것이다.¹² 위험도를 확인하는 SCORE chart에는 성별, 나이, 총콜레스테롤 농도, HDL 콜레스테롤 농도, 수축기 혈압, 흡연과 같은 위험요인에 따른 10년 위험도가 분류되어 있다. 위험도가 10% 이상인 경우에는 초고위험군으로 분류되며, 저위험국가와 고위험국가용 차트를 별도로 만들어 제시하였다.¹² 2015년에는 8개 코호트 데이터를 기반으로 심혈관질환 예측 공식을 만들고, 우리나라를 포함한 11개 나라의 건강조사 자료를 활용하여 각 나라별 심혈관질환 위험도 평가 도구를 발표한 Globorisk가 발표되었다.¹³ 이후에 Globorisk는 대상 국가를 더 확대하여 현재는 182개 국가 버전의 심혈관질환 위험도 평가 모형을 개발하여 제공하고 있다.¹⁴

우리나라에서도 심혈관계질환 위험도 평가가 증가하고 있다. Framingham risk equation 같은 서구에서 개발된 위험도 평가 도구를 아시아인에 적용하면 위험도가 과대 추정되기 때문에,^{15,16} 우리나라 치료지침에서 그대로 사용하기는 어렵다. 이러한 문제를 해결하기 위해 아시아인 코호트 데이터를 이용하여 보정한 'Recalibrated Framingham risk equation'이 개발되기도 하였고,¹⁷ 우리나라 자료를 이용하여 직접 개발한 뇌졸중 위험도 평가 모형¹⁸, 관상동맥질환 위험도 평가 모형¹⁹, 심혈관계질환(심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중) 위험도 평가 모형도 발표되었다.²⁰ 그러나, 우리나라에서 개발된 심혈관질환 위험도 평가 도구가 아직까지 치료지침에 채택되지는 않았다. 2015년 제3판 이상지질혈증 치료지침에서는 임상적 심혈관질환이 있는 경우를 초고위험군으로 정의하고, 50% 이상의 경동맥협착이 확인된 경동맥질환, 복부동맥류, 당뇨병 등이 있는 경우는 고위험군으로 정의하여 치료목표를 다르게 권고하였다. 초고위험군 혹은 고위험군에 해당하지 않는 사람들은 심혈관계 위험요인을 2개 이상 가지고 있으면 중등도위험군으로, 위험요인이 1개 이하이면 경우를 저위험군으로 분류하였지만, 위험도 평가 도구의 사용을 권고하지 않았다.²¹ 국내에서 개발된 위험도 평가 도구들이 충분히 검증되지 않아서 일반화 가능성에 대한 검토가 더 필요하다는 견해도 있으며, 개인의 심혈관질환 위험도를 평가하더라도 위험도 수준에 따른 약물 치료의 임상적 효용성과 경제성에 대한 근거 자료가 없어 치료지침에 반영하기 어렵다는 견해도 있다. 한국인에게 적합한 이상지질혈증 치료지침 개발을 위해서 심혈관질환 위험도 평가와 관련된 다양한 추가 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl 2):S1-S45.
2. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl 2):S49-S73.
3. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
4. 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
7. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
8. D'Agostino RB, Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart

- Study. *Circulation*. 2008;117:743-753.
9. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-619. Erratum in: *JAMA*. 2007 Apr 4;297(13):1433.
 10. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243-2251.
 11. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
 12. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
 13. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:339-355.
 14. Ueda P, Woodward M, Lu Y, Hajifathalian K, Al-Wotayan R, Aguilar-Salinas CA, et al. Laboratory-based and office-based risk scores and charts to predict 10-year risk of cardiovascular disease in 182 countries: a pooled analysis of prospective cohorts and health surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:196-213.
 15. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB, Wu Z, Wang W, Sun J, Wilson PW, Kannel WB, Zhao D. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA* 2004;291:2591-2599.
 16. Ahn KA, Yun JE, Cho ER, Nam CM, Jang Y, Jee SH. Framingham equation model overestimates risk of ischemic heart disease in Korean men and women. *Korean J Epidemiol* 2006;28:162-170.
 17. Barzi F, Patel A, Gu D, Sritara P, Lam TH, Rodgers A, Woodward M. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:115-121.
 18. Jee SH, Park JW, Lee SY, Nam BH, Ryu HG, Kim SY, et al. Stroke risk prediction model: a risk profile from the Korean study. *Atherosclerosis* 2008;197:318-325.
 19. Jee SH, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park SW, et al. A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. *BMJ Open* 2014;4:e005025.
 20. Park GM, Han S, Kim SH, Jo MW, Her SH, Lee JB, et al. Model for assessing cardiovascular risk in a Korean population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:944-951.
 21. 이상지질혈증 치료지침 제정위원회. 이상지질혈증 치료지침-2015년 제3판 전체본. 서울: 한국지질동맥경화학회; 2015.

참여기관

대한가정의학회

대한고혈압학회

대한내분비학회

대한노인병학회

대한당뇨병학회

대한비만학회

대한산부인과학회

대한소아내분비학회

대한스포츠의학회

대한신경과학회

대한신장학회

대한심부전연구회

대한예방의학회

대한진단검사의학회

생화학분자생물학회

한국역학회

한국영양학회

한국지질동맥경화학회

임원 명단

이 사 장	김효수	서울의대 순환기내과
총무이사	박경우	서울의대 순환기내과
재무이사	한기훈	울산의대 심장내과
기획이사	오구택	이화여대 생명과학과
학술이사	김상현	서울의대 순환기내과
간행이사	김명아	서울의대 순환기내과
홍보이사	김재현	성균관의대 내분비내과
대외협력이사	김주한	전남의대 순환기내과
보험법제이사	김재택	중앙의대 내분비내과
교육이사	이상학	연세의대 심장내과
임상연구이사	강현재	서울의대 순환기내과
기초연구이사	조경현	영남대 의생명공학과
진료지침이사	정인경	경희의대 내분비내과
식품영양이사	정효지	서울대학원 보건학과
2018 회 장	정명호	전남의대 순환기내과
2018 부회장	김재룡	영남대 의생명공학과
	이명숙	성신여대 식품영양학과

진료지침위원

위원장	정인경	경희의대 내분비내과
간사	이은정	성균관의대 내분비내과
위원	김병진	성균관의대 순환기내과
	김은미	강북삼성병원 영양팀
	김재현	성균관의대 내분비내과
	김현창	연세의대 예방의학과
	김혜진	아주의대 내분비내과
	나진오	고려의대 순환기내과
	노정현	인제의대 내분비내과
	문민경	서울의대 내분비내과
	박광열	중앙의대 신경과
	송윤주	가톨릭대 식품영양학과
	오미선	한림의대 신경과
	이경희	원광의대 소아청소년과
	이상학	연세의대 심장내과
	임정현	서울대병원 급식영양과
	정창희	울산의대 내분비내과
	최성훈	한림의대 순환기내과
	한상엽	인제의대 신장내과
	홍순철	고려의대 산부인과

이상지질혈증 치료지침 제4판

인 쇄 2018년 10월 28일

발 행 2018년 10월 31일

발행처 한국지질·동맥경화학회

주 소 서울시 마포구 독막로 320 태영데시앙 1706호

전 화 02-3272-5330

팩 스 02-3272-5331

E-mail ksla@lipid.or.kr

홈페이지 www.lipid.or.kr

펴낸곳 도서출판 아카데미아

주 소 경기도 안양시 동안구 시민대로 401 대륭테크노타운 15차 2003호

전 화 031-389-8811-6

팩 스 031-389-8817

E-mail journal@academya.co.kr

홈페이지 www.academya.co.kr

ISBN 978-89-5938-406-8

값 10,000원

Copyright © The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis



