

2026

이상지질혈증 진료지침

Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia

Committee of Clinical Practice Guideline
of the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis (KSoLA)

한국지질·동맥경화학회 진료지침위원회

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



한국지질·동맥경화학회

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

이상지질혈증 진료지침 2026
Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia

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

이상지질혈증 진료지침 2026

인 쇄 | 2026년 9월 3일

발 행 | 2026년 9월 10일

발 행 처 | 한국지질·동맥경화학회

주 소 | 서울시 마포구 마포대로 68 마포아크로타워 707호

전 화 | 02-3272-5330 팩스 | 02-3272-5331

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

제 작 | 도서출판 아카데미아

주 소 | 경기도 안양시 동안구 시민대로 401

대륭테크노타운15차 2003호

전 화 | 031-389-8811-6 팩스 | 031-389-8817

안녕하십니까?

이상지질혈증은 별다른 증상이 없으면서도 평생 동안 축적되는 혈중 콜레스테롤 부담은 죽상경화성 심혈관질환을 초래하므로, 질환 발생과 진행을 되돌릴 수 있는 중요한 위험요인입니다. 따라서 학술적 근거에 기반하고 우리 국민에게 맞는 이상지질혈증 진단과 관리 기준을 제시하는 일은 한국지질·동맥경화학회의 중요한 책무입니다.

한국지질·동맥경화학회는 1996년 첫 진료지침을 발간한 이래 시대의 근거를 담아 지침을 업데이트하여 이어 왔으며, 2022년 진료지침 제5판에 이어 이번에 「이상지질혈증 진료지침 2026」을 내놓게 되었습니다. 이번 지침은 단순한 개정을 넘어, 지난 수년간 쏟아진 대규모 임상연구와 새롭게 등장한 지질강하제, 그리고 무엇보다 한국인 대규모 코호트에서 축적된 국내 근거를 반영하였다는 점에서 의미가 있습니다.

이번 개정의 방향을 보면, 첫째, 치료의 출발점인 위험도 평가를 정교하게 다듬었습니다. 위험을 더 세밀하게 반영하는 위험강화인자를 기술하고, 한국형 위험도 평가도구를 소개하여 위험 기반 예방으로 나아가는 토대를 마련하였습니다. 둘째, 위험군별 LDL 콜레스테롤 목표의 큰 틀은 유지하되, 가장 적극적인 목표를 적용할 대상을 근거에 따라 넓히고 그 조건을 명확히 하였습니다. 셋째, 약물치료에서는 스타틴을 중심에 두면서 에제티미브와 PCSK9 억제제의 병용 전략을 확대하고, 뱀폐도익산을 비롯한 새로운 약제를 지침에 담아 치료 선택의 폭을 넓혔습니다. 넷째, 관상동맥질환, 만성콩팥병, 가족성 고콜레스테롤혈증, 만성염증질환을 비롯한 특수집단의 권고를 세분화하고, 그동안 다루지 못했던 영역까지 지침의 범위를 확장하였습니다.

근거가 아직 충분하지 않은 영역에 대해서는 현재까지의 근거와 자료들을 서술하였고, 서둘러 결론을 내리기 보다는 향후 연구과제로 남겨 두었습니다. 특히 한국형 위험도 평가도구의 검증과 일차예방 저위험군 중등도위험군 치료목표에 대한 근거 마련은 다음 지침을 향한 우리의 숙제입니다. 진료지침은 완성된 문서가 아니라 근거와 함께 계속 성장하는 자료 및 최소한의 권고안이기 때문입니다.

이 지침이 나오기까지 2년 동안 방대한 자료와 근거를 함께 검토하고 치열하게 토의해 주신 진료지침위원회 위원 여러분과 장영우 간사님, 그리고 든든한 조언을 아끼지 않으신 학회 임원진 여러 교수님께 깊이 감사드립니다. 부디 이 지침이 진료 현장의 의료진은 물론 국민 건강에 힘쓰는 보건의료인을 포함한 모든 분들께 널리 쓰이기를 바랍니다.

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

회장 김 성 래

이사장 김 상 현

진료지침이사 김 현 진

이상지질혈증 진료지침 2026

이상지질혈증 진료지침 2026에서 새롭게 변경된 내용

이상지질혈증 진료지침 2026은 제5판(2022) 발간 이후 축적된 국내외 근거를 반영하여 개정되었다. 특히 한국인 대규모 코호트와 국내 무작위대조연구의 결과를 적극적으로 반영하여 위험도 평가 체계를 정비하고, 새로운 지질강화제와 병용치료 전략을 수용하였으며, 특수집단별 권고를 세분화하였다. 이 글은 진료 현장에서 개정 내용을 빠르게 파악할 수 있도록 장별 주요 변경사항과 권고 변화를 정리한 것이다. 상세한 근거와 참고문헌은 각 장 본문을 참고하기 바란다.

핵심 변화

- 위험도 평가 체계: ‘치료목표를 강화시키는 위험강화인자(risk-enhancing factors)’ 개념을 위험 평가에 도입하였다.
- 위험군별 LDL/non-HDL 콜레스테롤 목표 수치: 전 위험군의 목표치 숫자는 제5판과 동일하게 유지하였고, 근거수준/조건/대상 정의를 변경하였다.
- 새로운 약제: 베펜도익산(bempedoic acid)을 정식 권고에 포함하였고, 인클리시란(inclisiran), 에비나쿠맙(evinacumab) 등 신약을 소개하였다. 이코사펜트에틸(IPE) 권고는 상향하였다.
- 초기 병용요법: 급성관상동맥증후군 등에서 스타틴과 에제티미브의 초기 병용을 권고에 반영하였다.
- 특수집단 권고: 관상동맥질환과 이상지질혈증에 대한 권고를 개편하였고, 가족성 고콜레스테롤혈증 목표를 하향하였으며, HIV와 항암치료 등 새로운 집단을 추가하였다.

Chapter 1| 한국인 이상지질혈증의 역학

국내 최신 통계(Fact Sheet 등)를 반영하여 한국인의 심혈관질환 유병·사망 현황, 위험요인 분포, 혈중 지질 농도 분포 자료를 갱신하였다. 위험도 예측모델 관련 국제 동향(SCORE2 Asia-Pacific, PREVENT 등)과 한국인 대상 검증 결과를 새롭게 소개하였다.

Chapter 2| 이상지질혈증의 진단 및 치료의 기준

1. 진단 기준

- 비공복 채혈에서 공복 재검을 권고하는 중성지방 기준을 500 mg/dL 이상에서 400 mg/dL 이상으로 조정하였다. 이는 중성지방이 400 mg/dL을 넘으면 Friedewald 공식으로 계산한 LDL 콜레스테롤의 정확도가 떨어지기 때문이며, 비공복 400 mg/dL 이상에서 공복 재검을 권고하는 ACC/AHA 기준과도 일치한다.

- 이상지질혈증 분류표에서 HDL 콜레스테롤 분류 항목을 삭제하였다. 이는 HDL 콜레스테롤을 진단용 절단값이 아닌 위험도 평가의 연속변수로 다루는 국제 추세를 반영한 것으로, 낮은 HDL 콜레스테롤 (<40 mg/dL)은 주요 위험인자로 그대로 유지하였다.
- 중성지방을 <135, 135-149, 150-199, 200-499, ≥500 mg/dL 구간으로 세분화하여 해석과 치료에 연계하였다. 고중성지방혈증 정의(≥200 mg/dL)는 유지하였다.

2. 위험도 평가

- 위험군 명칭과 구성을 정비하여 질환 실제 기반(관상동맥질환군, 비심장성 혈관질환군, 당뇨병군, 중등도 위험군, 저위험군)으로 제시하였다.
- 위험강화인자(risk-enhancing factors) 개념을 신설하였다. 스트레스, 우울증 등 주요 정신질환, 비만, 신체활동 부족, 조기폐경·전자간증·임신성 고혈압 병력, 수면무호흡, HIV, 그리고 Lp(a) ≥50 mg/dL, hsCRP ≥2 mg/L, ApoB 상승을 치료목표 강화 판단에 활용하도록 하였다.
- 고HDL 콜레스테롤(≥60 mg/dL) 보호인자 감산 기준을 60-100 mg/dL 범위로 한정하였다.

3. 치료 기준(LDL 콜레스테롤 목표)

- 위험군별 LDL/non-HDL 콜레스테롤 목표 수치의 큰 틀은 제5판과 동일하다. 다만 목표 적용 대상과 강화 조건이 아래와 같이 바뀌었다.
 - LDL 콜레스테롤 <55 mg/dL (non-HDL 콜레스테롤 <85 mg/dL) 목표군 확대: 제5판에서는 가장 낮은 목표를 주로 관상동맥질환에 적용하였으나, 이번 진료지침에서는 이 목표군에 관상동맥질환, 재발성 죽상경화성 허혈뇌졸중 위험이 높은 경우(선택적, IIa B, 신설), 표적장기손상 또는 주요 위험인자 3개 이상을 동반한 고위험 당뇨병(선택적, IIa B)을 함께 명시하였다.
 - 당뇨병 고위험: LDL 콜레스테롤 <70 mg/dL 목표의 근거수준을 B에서 A로 상향하였고 ‘기저치 대비 50% 이상 감소’ 요건을 병기하였다(대상: 표적장기손상·주요 위험인자 다수·유병 10년 이상 2형 당뇨병).
 - 중등도위험군: LDL 콜레스테롤 100-129 mg/dL이라도 위험강화인자를 동반하면 더 적극적으로 LDL을 낮추도록 권고하였다(IIa, B, 신설).
 - 저위험군: 목표는 <160 mg/dL로 유지하였으나, 위험강화인자를 동반하면 강화된 치료목표를 고려할 수 있도록 신설하였다(IIb, B).

Chapter 3 | 이상지질혈증의 생활요법

1. 식사요법

- 탄수화물 섭취 권고에 하한(총 에너지의 50%)을 신설하여 ‘총 탄수화물 50-65%’로 제시하였고, 총당류(20% 이내)와 첨가당(10% 이내)을 분리하여 명시하였다(IIa, B).
- 트랜스지방 권고 문구를 ‘피하는 것’에서 ‘제한하는 것’으로 정비하였다(I, A).
- 영양소 중심에서 식사패턴 중심 접근으로 서술을 강화하였고, 한국형 지중해식 등 국내 코호트 근거를 추가하였다.

2. 운동요법

- 유산소+저항성 복합운동 권고를 신설하였다(I, B).
- 1일 7,000보 목표, 운동 스낵(exercise snacks)·VILPA (간헐적 고강도 생활신체활동), 저항성운동 처방, 그리고 GLP-1 계열 약물로 체중감량 시 근감소 예방을 위한 저항성운동 병행 등을 추가하였다.

3. 금연, 음주

- 전자담배에 대한 권고를 신설하였다. 연초 대비 안전성 근거가 부족하여 금연 수단으로 권장하지 않는다(III, B).
- ‘절주’ 항목을 ‘음주 관리’으로 정비하였고, WHO의 건강손실 최소 노출(0 g) 개념 등을 인용하여 가급적 금주 또는 섭취 최소화를 강조하였다(권고등급 변화 없음).

Chapter 4 | 이상지질혈증의 약물요법

1. 새로 반영된 약제

- 뱀페도익산: 작용기전 및 용법과 함께 정식 권고에 포함하였다.
- 인클리스란: siRNA 계열 PCSK9 표적 약제로 소개하였다.
- 에비나쿠맙, 오비세트라립(obicetrapib), zolasiran·plozasiran, volanesorsen 등 개발 중 신약을 본문에 새롭게 소개하였다.

2. 치료 전략

- 에제티미브: 최대 가용 용량의 스타틴을 투여해도 목표에 도달하지 못하면 병용하도록 하는 기존 권고(I, B)는 유지하였다. 새롭게, 관상동맥질환에서는 스타틴 치료만으로 목표 미달이거나 조기 달성이 필요하면 에제티미브(또는 PCSK9 억제제) 병용을 권고하였고(I, B), 급성관상동맥증후군에서는 초기부터 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브를 병용하여 조기 목표 도달을 고려하도록 신설하였다(IIa, B).
- PCSK9 억제제: 죽상경화성 심혈관질환에서 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브를 병용하여도 목표 미달 시 추가 병용하는 권고(IIa, A)는 유지하였다. 관상동맥질환에서 스타틴 치료만으로 목표 미달이거나 조기 달성이 필요하면 에제티미브 또는 PCSK9 억제제 병용을 권고하였다(I, B). 새롭게, 죽상경화성 질환과 위험요인을 동반한 허혈뇌졸중 환자에서 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브 병용에도 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 미만으로 떨어지지 않으면 PCSK9 억제제 사용을 고려하는 권고를 신설하였다(IIa, B).
- 뱀페도익산: 스타틴 불내성 환자에서 단독 또는 병용 사용을 고려하도록 하였고(IIa, B), 특히 스타틴 불내성이 있는 관상동맥질환 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표 달성을 위해 사용을 고려하는 권고를 신설하였다(IIa, B). 또한 관상동맥·비심장성 혈관질환군에서 최대 내약 용량의 스타틴 치료에도 목표에 도달하지 못하면 에제티미브를 병용하고 뱀페도익산 추가를 고려하도록 하였다(IIa, C).
- 이코사펜트에틸(IPE): 권고를 상향하였다. 대상 중성지방 기준을 ‘≥200 mg/dL’에서 ‘135-499 mg/dL’로, 권고등급을 IIb에서 IIa로 조정하였다.

Chapter 5 | 특정 집단의 이상지질혈증

1. 관상동맥질환

- LDL 콜레스테롤 <55 mg/dL 및 기저치 50% 이상 감소 목표는 유지하였다. 비스타틴 병용, 급성관상동맥 증후군 초기 병용, 뱀페도익산(스타틴 불내성), 입원 중 치료 강화 등을 신설하였다.

2. 뇌졸중(뇌혈관질환)

- 최대 가용 용량의 스타틴·에제티미브 병용에도 LDL 콜레스테롤 <70 mg/dL에 도달하지 못하면 PCSK9 억제제 사용을 고려하는 권고를 신설하였다(IIa, B).

3. 당뇨병

- LDL 콜레스테롤 <70 mg/dL 목표 근거수준을 B에서 A로 상향하였고 ‘50% 이상 감소’ 조건과 ‘10년 이상 2형 당뇨병’ 대상을 명시하였다. 측정 항목에 Lp(a)를 추가하였다(IIa, A). LDL 콜레스테롤 목표 수치 (55/70/100 mg/dL)는 유지하였다.

4. 만성콩팥병

- 진단 시 지질검사 권고를 신설하였고, PCSK9 억제제·뱀페도익산 등 신약을 추가하였다. LDL 콜레스테롤 수치 목표는 제시하지 않는 원칙을 유지하였다.

5. 소아·청소년

- 진단기준, 치료목표(LDL 콜레스테롤 <130 mg/dL)는 유지하였으나, 치료제에 PCSK9 억제제(에볼로쿠맙 10세 이상, 알리로쿠맙 8세 이상)를 추가하였다.

6. 가족성 고콜레스테롤혈증(FH)

- 진단·선별 관련 Class I 권고 3개를 신설하였다(모두 I, C). 임상기준 진단과 유전자 확인, 선별검사 대상, 연쇄 선별검사가 이에 해당한다.
- LDL 콜레스테롤 목표치를 하향하였다. 성인 <100 mg/dL에서 <70 mg/dL, 소아 <135 mg/dL에서 <115 mg/dL, 죽상경화성 심혈관질환 동반 시 <70 mg/dL에서 <55 mg/dL로 조정하였다.

7. 기타 특정집단

- 제5판에 없던 집단을 새롭게 다루었다. 만성염증·자가면역질환, HIV 감염(일차예방 스타틴 고려), 항암 치료(안트라사이클린) 심독성 예방, 예방접종에 대하여 추가하였다.

Chapter 6 | 향후 연구 과제

- 한국인유전체역학조사(KoGES) 코호트로 한국형 위험도 평가도구를 개발하고 국민건강보험공단 코호트에서 검증한 위험예측모델을 소개하였다. 다만 국내 근거가 축적되는 단계에서는 소개 수준으로 정리하였고, 실제 치료 전략은 기존 위험인자 기반 체계를 유지하였다.

- HDL 콜레스테롤 감소 기준의 타당성 평가를 추가하였다. 매우 높은 HDL 콜레스테롤에서 위험이 다시 증가하는 U자형 관계를 근거로 감소 기준을 60-100 mg/dL 범위로 제한하였고, 관련 연구과제를 제시하였다.
- 저위험군 LDL 콜레스테롤 목표 조정에 대한 한국형 근거를 신설하였다. 국내 대규모 코호트에서 LDL 콜레스테롤 130 mg/dL부터 위험이 단계적으로 상승함을 확인하였으나, 현 시점에서 일괄 하향의 근거는 충분하지 않아 현행 <160 mg/dL을 유지하였고 조정 여부를 향후 연구과제로 제시하였다.
- 관상동맥 석회화지수는 죽상경화증의 총량을 반영하여 심혈관질환 발생을 잘 예측하는 비침습적 지표로 최근 진료지침에서 위험도 평가 및 치료 결정에 적극 활용되고 있으나, 한국인에서의 절단값과 이에 따른 LDL 콜레스테롤 목표치에 대한 근거는 아직 없다.
- Lp(a)는 농도의 90% 이상이 유전적으로 결정되는 죽상경화 촉진 인자로 LDL 콜레스테롤 강하 이후의 잔여위험을 설명하며 최근 진료지침에서 측정이 권고되고 있으나, Lp(a)를 표적하는 약제의 심혈관 결과와 한국인의 분포 자료가 아직 부족하다.
- 다유전자위험점수와 클론성 조혈증은 기존 위험인자를 보완하는 유전적 지표로서 특히 젊은 연령에서 심뇌혈관질환 위험을 추가로 선별할 수 있는 가능성을 보였으나, 국내 인구집단에서의 검증과 비용효과 분석이 필요하다.

권고등급 및 근거수준

진료지침의 근거자료로 사용된 임상연구나 문헌은 다음의 근거수준과 권고등급 기준을 적용하여 진료지침 위원회에서 제시하였다.

1) 근거수준등급 및 정의

근거수준	정의
A	권고 도출에 대한 명백한 근거가 있는 경우. 충분한 검증력을 갖고 잘 수행되어 일반화가 가능한 2개 이상의 무작위 임상연구(RCT) 또는 RCT 메타분석을 통해 명확하게 입증된 경우.
B	권고 도출에 대한 신뢰할 만한 근거가 있는 경우. 1개의 RCT, 비RCT 연구의 메타분석, 또는 잘 수행된 코호트 연구나 환자-대조군 연구를 통해 이를 뒷받침할 만한 근거가 있는 경우.
C	권고 도출에 대한 가능한 근거가 있는 경우. 신뢰할 수는 없으나 소규모 기관에서 수행된 무작위 임상연구, 관찰연구 및 증례보고 등의 관련 근거가 있는 경우.
E	전문가 권고사항. 뒷받침할 만한 근거는 없으나 임상경험과 전문성을 기반으로 한 전문가의 의견인 경우.

2) 권고등급 및 정의

권고등급	정의	권고 표기
Class I	근거수준(A)과 편익이 명백하고 진료현장에서 활용도가 높은 권고	권고한다. (Is recommended)
Class IIa	근거수준(B)과 편익이 신뢰할 만하고 진료현장에서 활용도가 높거나 보통인 권고	고려한다. (Should be considered)
Class IIb	근거수준(C 또는 E)과 편익을 신뢰할 수는 없으나 진료현장에서 활용도가 높거나 보통인 권고	고려할 수 있다 (May be considered)
Class III	근거수준(C 또는 E)을 신뢰할 수 없고 위대한 결과를 초래할 수 있으며 진료현장에서 활용도가 낮아 권고되지 않는 경우	권고하지 않는다 (Is not recommended)

약어 목록

ABCA1	ATP-binding cassette transporter A1	HR	hazard ratio
ACC	American College of Cardiology	HTN	hypertension
ACL	ATP-citrate lyase	IDL	intermediate-density lipoprotein
ACS	acute coronary syndrome	IPE	icosapent ethyl
AHA	American Heart Association	KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
ALT	alanine aminotransferase	KoGES	Korean Genome and Epidemiology Study
ANGPTL3	angiopoietin-like 3	KSoLA	Korean Society of Lipid and Atherosclerosis
ApoA1	apolipoprotein A-I	LCAT	lecithin-cholesterol acyltransferase
ApoB	apolipoprotein B	LDL	low-density lipoprotein
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease	LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol
AST	aspartate aminotransferase	Lp(a)	lipoprotein(a)
BMI	body mass index	LPL	lipoprotein lipase
CABG	coronary artery bypass grafting	MI	myocardial infarction
CAC	coronary artery calcium	NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
CAD	coronary artery disease	NCEP	National Cholesterol Education Program
CETP	cholesteryl ester transfer protein	NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
CHD	coronary heart disease	NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
CI	confidence interval	NLA	National Lipid Association
CK	creatinine kinase	NNH	number needed to harm
CKD	chronic kidney disease	NNT	number needed to treat
CKM	cardiovascular-kidney-metabolic	non-HDL-C	non-high-density lipoprotein cholesterol
CVD	cardiovascular disease	OR	odds ratio
CYP3A4	cytochrome P450 3A4	PAD	peripheral artery disease
DHA	docosahexaenoic acid	PCE	Pooled Cohort Equations
DM	diabetes mellitus	PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
EAS	European Atherosclerosis Society	PREVENT	Predicting Risk of cardiovascular disease EVENTS
eGFR	estimated glomerular filtration rate	RCT	randomized controlled trial
EMA	European Medicines Agency	RR	relative risk
EPA	eicosapentaenoic acid	sdLDL	small dense low-density lipoprotein
ESC	European Society of Cardiology	siRNA	small interfering RNA
FDA	US Food and Drug Administration	SCORE2	Systematic Coronary Risk Evaluation 2
FH	familial hypercholesterolemia	T1DM	type 1 diabetes mellitus
FRS	Framingham Risk Score	T2DM	type 2 diabetes mellitus
GFR	glomerular filtration rate	TC	total cholesterol
GLP-1	glucagon-like peptide-1	TG	triglyceride
HbA1c	glycated hemoglobin	TIA	transient ischemic attack
HDL	high-density lipoprotein	TRL	triglyceride-rich lipoprotein
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	UACR	urine albumin-to-creatinine ratio
HeFH	heterozygous familial hypercholesterolemia	VILPA	vigorous intermittent lifestyle physical activity
HL	hepatic lipase	VLDL	very low-density lipoprotein
HoFH	homozygous familial hypercholesterolemia	WHO	World Health Organization
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein		

임상연구 약어 목록

4D	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study
AFREGS	Armed Forces Regression Study
AIM-HIGH	Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes
ALERT	Assessment of Lescol in Renal Transplantation
ASCEND	A Study of Cardiovascular Events in Diabetes
AURORA	A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Dialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events
BIP	Bezafibrate Infarction Prevention
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
CARE	Cholesterol and Recurrent Events
CLEAR Harmony	Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen (CLEAR) Harmony
CLEAR Outcomes	Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen (CLEAR) Outcomes
CLEAR Wisdom	Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen (CLEAR) Wisdom
CORONA	Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure
ENHANCE	Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression
EVAPORATE	Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy
EVOLVE	EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs
EWTOPIA 75	Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older
Ez-PAVE	Intensive LDL Cholesterol Targeting in Atherosclerotic Cardiovascular Disease
FATS	Familial Atherosclerosis Treatment Study
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico
GLAGOV	Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound
HATS	HDL-Atherosclerosis Treatment Study
HPS	Heart Protection Study
HPS2-THRIVE	Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
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
LODESTAR	Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
OASIS	Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes
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 OUTCOMES	Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab

임상연구 약어 목록

OPERA	Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation
ORION-10 / ORION-11	인클리스란(incisiran) 3상 임상시험 프로그램(ORION), ORION-10: ASCVD 환자, ORION-11: ASCVD 또는 위험동등군 대상
PISCES	Protection against Incidences of Serious Cardiovascular Events Study
PROMINENT	Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes
PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
PROVE-IT	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (-TIMI 22)
RACING	Randomized Comparison of Efficacy and Safety of Lipid-Lowering With Statin Monotherapy Versus Statin/ Ezetimibe Combination for High-Risk Cardiovascular Disease
REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial
REPRIEVE	Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV
SANDS	Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study
SEAS	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
SHARP	Study of Heart and Renal Protection
SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
STOP-CA	Statins to Prevent the Cardiotoxicity From Anthracyclines
STRENGTH	Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction With Epanova in High Cardiovascular Risk Patients With Hypertriglyceridemia
TNT	Treating to New Targets
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TST	Treat Stroke to Target
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VA-HIT	Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial
VESALIUS-CV	Effect of Evolocumab in Patients at High Cardiovascular Risk Without Prior Myocardial Infarction or Stroke
VITAL	Vitamin D and Omega-3 Trial

목차

Chapter 1| 한국인 이상지질혈증의 역학

1. 한국인 심혈관질환 현황	19
2. 한국인 심혈관질환의 위험요인과 위험도 평가	23
3. 한국인의 혈중 지질 농도 분포	27

Chapter 2| 이상지질혈증의 진단 및 치료 기준

1. 진단 방법 및 분류 기준	33
2. 위험도 평가	38
3. 치료 기준	41
4. 경과 모니터링	63

Chapter 3| 이상지질혈증의 생활요법

1. 식사요법	69
2. 금연	84
3. 음주 관리	86
4. 운동요법	97

Chapter 4| 이상지질혈증의 약물요법

1. 약제의 선택	109
2. 스타틴의 특성	118
3. 비스타틴 약물요법	125
4. 병용 요법	139

Chapter 5| 특정 집단의 이상지질혈증

1. 관상동맥질환 환자의 지질강화요법	159
2. 뇌졸중(뇌혈관질환)과 이상지질혈증	166
3. 당뇨병과 이상지질혈증	170
4. 만성콩팥병과 이상지질혈증	179
5. 소아청소년의 이상지질혈증	188
6. 노인의 이상지질혈증	198
7. 임신 중 이상지질혈증	203
8. 가족성 고콜레스테롤혈증	212
9. 기타 특정집단	221

Chapter 6| 향후 연구 과제

1. 심혈관질환 위험도 평가도구 개발과 검증	227
2. HDL 콜레스테롤 ≥ 60 mg/dL 감산 기준의 타당성 평가	233
3. 저위험군 LDL 콜레스테롤 목표(130 vs. 160 mg/dL) 조정 여부에 대한 한국형 근거 마련	236
4. 관상동맥 석회화지수의 위험도 평가 활용에 대한 한국형 근거 마련	239
5. Lp(a)의 심혈관질환 위험 예측 활용에 대한 한국형 근거 마련	242
6. 유전적 지표의 위험도 평가 활용에 대한 한국형 근거 마련	244

1

CHAPTER

한국인 이상지질혈증의 역학

1. 한국인 심혈관질환 현황
2. 한국인 심혈관질환의 위험요인과 위험도 평가
3. 한국인의 혈중 지질 농도 분포



1

CHAPTER

Chapter

한국인 이상지질혈증의 역할

1. 한국인 심혈관질환 현황

심혈관질환은 전 세계적으로 가장 중요한 사망 원인이며, 질병부담이 매우 큰 질환이다. Global Burden of Disease Study에 따르면, 2023년 전 세계 심혈관질환 유병자는 6억 2,600만 명이고, 심혈관질환으로 인한 사망은 1,920만 건으로 추정되었다. 심혈관질환으로 인한 장애보정생존연수(disability-adjusted life years, DALYs)는 4억 3,700만으로, 1990년에 비해 1.4배 증가하였다.¹ 앞으로도 심혈관질환 부담은 계속 증가할 것으로 예상된다. 한 연구에서는 2050년까지 심혈관질환 유병률은 90%, 사망은 73%, DALYs는 55% 증가하여, 심혈관질환 사망이 3,560만 건에 이를 것으로 전망하였다.² 다행히 연령표준화 심혈관질환 사망률은 전반적으로 감소하는 추세이다. 그러나 고소득국가에서는 비교적 빠르게 감소하는 반면, 저소득국가에서는 감소 속도가 더디거나 오히려 증가하는 경우도 있어 지역 간 격차는 더욱 커지고 있다. 우리나라는 1990년대 이후 연령표준화 심혈관질환 사망률이 가장 빠르게 감소한 국가 중 하나이다(그림 1-1).

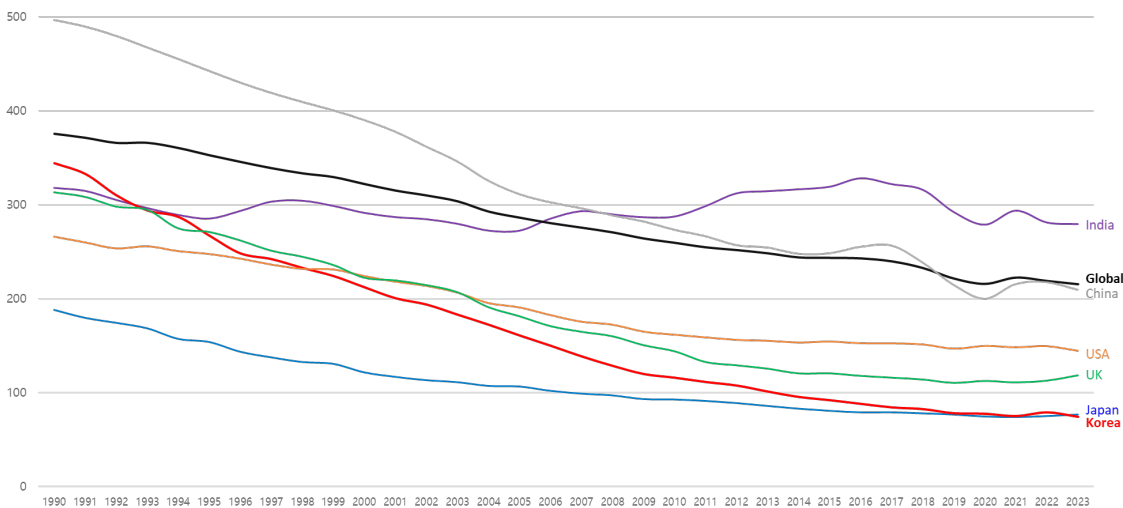


그림 1-1. 심혈관질환 연령표준화 사망률 추이, 1990-2023 (자료원: Global Burden of Disease Study)

우리나라의 사망원인 통계자료를 이용하여 심뇌혈관질환을 포함하는 전체 순환기질환과 주요 세부 질환의 사망률 변화를 살펴보면 다음과 같다. 전체 순환기질환 사망은 1998년 58,122건(인구 10만 명당 124.1건)에서 2024년 68,723건(인구 10만 명당 134.7건)으로 증가하였다. 뇌혈관질환 사망은 1998년 34,716건(인구 10만 명당 74.1건)에서 2019년 21,586건(인구 10만 명당 42.0건)까지 감소하였으나, 이후 다시 소폭 증가하여

2024년에는 24,612건(인구 10만 명당 48.2건)을 기록하였다. 허혈성심질환 사망은 1998년 7,659건(인구 10만 명당 16.4건)에서 2020년 14,739건(인구 10만 명당 28.8건)까지 점진적으로 증가하였으며, 2024년에는 14,262건(인구 10만 명당 27.9건)을 기록하였다.

그러나 이 기간 동안 우리나라 인구는 빠르게 고령화되었으므로, 인구구조의 변화가 순환기질환 사망률 변화에 큰 영향을 미쳤을 가능성이 크다. 이러한 영향을 고려하기 위해서는 연령표준화 사망률을 산출하여, 연령표준화를 하지 않은 조사사망률과 비교할 필요가 있다. 2005년 인구구조를 기준으로 연령표준화 사망률을 계산한 결과, 전체 순환기질환의 연령표준화 사망률은 1998년 인구 10만 명당 160.2건에서 2024년 51.0건으로 68% 감소하였다. 뇌혈관질환의 연령표준화 사망률은 1998년 인구 10만 명당 96.4건에서 2024년 18.9건으로 80% 감소하였다. 허혈성심질환의 연령표준화 사망률은 1998년 인구 10만 명당 20.9건에서 2002년 28.5건까지 증가하였다가 이후 감소하여, 2024년에는 인구 10만 명당 11.4건으로 낮아졌다. 이는 1998년 대비 45%, 2002년 대비 60% 감소한 수준이다(그림 1-2). 이러한 질환별 차이는 고혈압 관리 수준의 빠른 향상이 뇌혈관질환 사망률 감소에 크게 기여한 반면, 비만과 이상지질혈증의 증가는 허혈성심질환의 상대적 비중을 높이는 방향으로 작용했을 가능성을 시사한다.

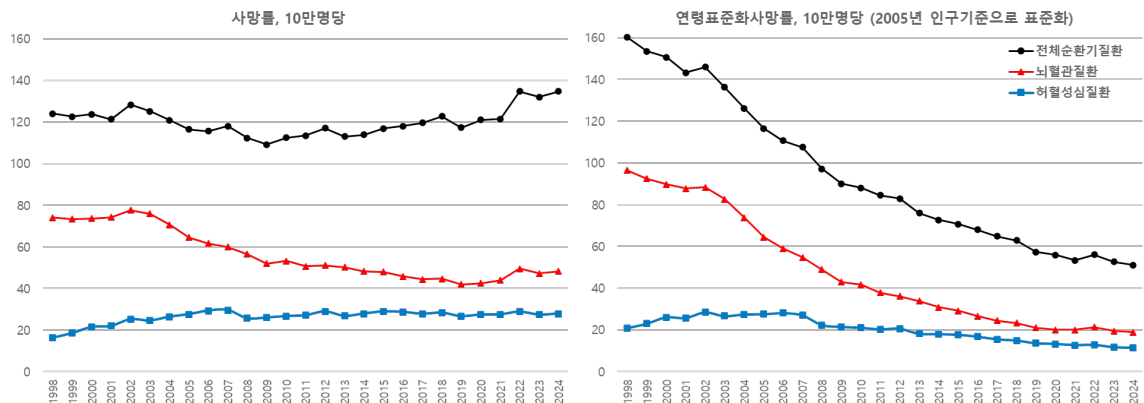


그림 1-2. 우리나라의 심혈관질환 사망률 추이, 1998-2024 (자료원: 국가통계포털)

심혈관질환의 유병률과 발생률은 국가 단위 통계자료가 충분하지 않아, 사망률에 비해 그 변화를 파악하기가 더 어렵다. 그러나 전체 심혈관질환의 유병률은 증가하고 있으며, 발생률은 질환의 종류에 따라 서로 다른 양상을 보일 것으로 추정된다. 1998년부터 시행된 국민건강영양조사에 따르면, 30세 이상 성인에서 뇌졸중 유병률은 약 3% 수준으로 보고되고 있다. 관상동맥질환 유병률은 1998년에는 1% 미만이었으나 2010년에는 2.5% 수준까지 증가하였다. 심혈관질환의 발생률은 새로 발생한 환자를 구분하여 추정해야 하며, 그 변화를 파악하기 위해서는 동일한 방법으로 지속적으로 산출된 자료가 필요하다. 최근 우리나라의 전 국민 건강보험 청구자료를 이용하여 급성심근경색증과 뇌졸중의 발생률을 추정하는 연구가 수행되고 있으며, 이를 바탕으로 국가승인통계가 산출되고 있다.³ 이 연구에 따르면, 우리나라의 급성심근경색증 발생은 2011년 22,395건(인구 10만 명당 44.7건)에서 2023년 34,768건(인구 10만 명당 68.0건)으로 증가하였다. 반면 2025년 인구구조를 기준으로 연령표준화한 급성심근경색증 발생률은 2011년 10만명당 35.7건에서 2019년 42.1건까

지 증가하였으나, 이후 감소하기 시작하여 2023년 10만명당 37.1건을 기록하였다. 뇌졸중 발생은 2011년 99,837건(인구 10만 명당 199.2건)에서 2023년 113,098건(인구 10만 명당 221.1건)으로 증가하였다. 그러나 2025년 인구구조를 기준으로 연령표준화한 뇌졸중 발생률은 2011년 10만명당 158.3건에서 2023년 10만명당 113.2건으로 감소하였다.^{4,5}

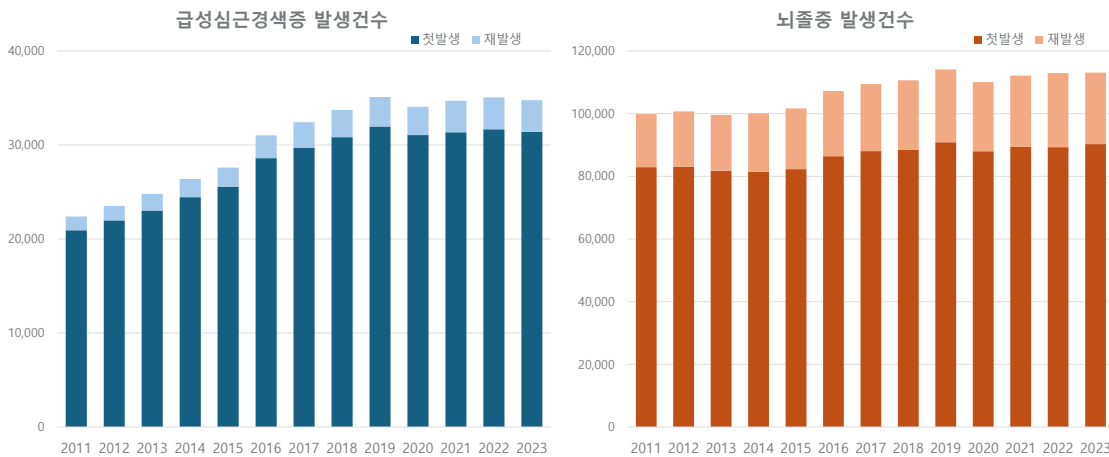


그림 1-3. 우리나라의 급성심근경색증 및 뇌졸중 발생 추이, 2011-2023^{4,5}

심혈관질환의 발생 규모가 지역과 시기에 따라 다른 것은 위험요인의 분포 차이와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 심혈관질환의 주요 위험요인인 흡연, 이상지질혈증, 고혈압의 지역별 분포를 이용하여 기대 사망률을 예측하면, 실제 해당 지역에서 관찰된 심혈관질환 사망률과 매우 높은 상관성을 보인다.⁶ 우리나라에서 뇌혈관질환은 빠르게 감소한 반면 허혈성심질환은 증가한 배경에도 이러한 위험요인 분포의 변화가 작용한 것으로 추정된다. 즉, 고혈압 관리 수준은 향상된 반면 이상지질혈증 유병률은 증가하였기 때문이다. 고혈압은 허혈성심질환보다 뇌혈관질환 위험을 더 크게 높이는 반면, 이상지질혈증은 뇌혈관질환보다 허혈성심질환 위험을 더 크게 증가시키는 것으로 알려져 있다.⁷ 우리나라에서는 고혈압 유병률 자체는 크게 변하지 않았지만, 치료율과 조절률은 뚜렷하게 향상되었고 흡연율도 감소하였다.⁸ 반면 당뇨병과 이상지질혈증의 유병률은 증가하고 있으며, 특히 고콜레스테롤혈증의 증가가 두드러진다.^{9,10} 이러한 변화를 고려할 때 우리나라에서도 머지않아 허혈성심질환의 질병 규모가 뇌혈관질환을 넘어설 가능성이 크다.¹¹ 종합하면, 향후 우리나라의 전체 심혈관질환 사망률은 감소하더라도 유병 환자 수는 빠르게 증가할 것으로 예상된다. 또한 허혈성심질환이 대표적인 심혈관질환으로 자리잡을 것으로 전망된다.

참고문헌

1. Global Burden of Cardiovascular Diseases Risks Collaborators, Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases and risk factors in 204 countries and territories, 1990-2023. *Journal of the American College of Cardiology* 2025;86(22):2167-2243.
2. Chong B, et al. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *Eur J Prev Car-*

- diol 2025;32(11):1001-1015.
3. Cho M, et al. Identification of acute myocardial infarction and stroke events using the National Health Insurance Service database in Korea. *Epidemiol Health* 2024;46:e2024001.
 4. 질병관리청. 2023 심뇌혈관질환 발생통계. 청주: 질병관리청, 2026.
 5. Khil J, Shin S, Shin S, Lee J, Cho M, Ahn NY, Lee SG, Jo Y, You SC, Yoo Y, Lee SJ, Bae JW, Kim M, Yum KS, Baek JH, Lee H, Kim HC. Nationwide Trends in the Incidence and Fatality of Acute Myocardial Infarction and Stroke in Korea 2011-2023. *Korean Circ J*. 2027;57:e40. Published online Aug 19, 2026. doi.org/10.4070/kcj.2026.0060
 6. Project WHOM. Ecological analysis of the association between mortality and major risk factors of cardiovascular disease. *International Journal of Epidemiology* 1994;23(3):505-516.
 7. Collaboration PS. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet* 2002;360(9349):1903-1913.
 8. Kim HC, et al. Korea Hypertension Fact Sheet 2025: national trends in hypertension with a special analysis of hypertensive disorders of pregnancy. *Clinical Hypertension* 2026;32(1).
 9. Kwon O, et al. Dyslipidemia fact sheet in South Korea, 2024. *Journal of Lipid and Atherosclerosis* 2025;14(3):298.
 10. Park SE, et al. Diabetes fact sheets in Korea 2024. *Diabetes & Metabolism Journal* 2025;49(1):24-33.
 11. Kim HC. Epidemiology of cardiovascular disease and its risk factors in Korea. *Glob Health Med* 2021;3(3):134-141.

2. 한국인 심혈관질환의 위험요인과 위험도 평가

심혈관질환은 여러 위험요인의 영향을 함께 받는 다요인질환이며, 주요 위험요인의 분포가 달라지면 이에 따라 심혈관질환의 규모와 양상도 달라진다.¹ 생태학적 연구에서는 흡연, 이상지질혈증, 고혈압의 세 가지 위험요인 분포만으로도 심혈관질환 사망률을 상당 부분 설명할 수 있음이 보고된 바 있다.² 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)의 위험요인은 유전요인, 사회환경요인(소득, 교육수준, 거주지역 등), 생활습관요인(흡연, 운동부족, 불건강한 식습관 등), 대사요인(이상지질혈증, 고혈압, 당뇨병, 비만 등)으로 나눌 수 있으며, 임상적으로는 생활습관 개선이나 약물치료로 교정 가능한 위험요인(modifiable risk factors)과 성별, 연령, 유전요인처럼 바꾸기 어려운 위험요인(non-modifiable risk factors)으로 구분할 수 있다.¹ 이 가운데 심혈관질환 예방에서 특히 중요한 위험요인은 질병 기여도가 크고 중재가 가능한 요인들로, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 흡연이 대표적이다.^{3,4} 이러한 주요 교정 가능한 위험요인들은 전체 심혈관질환 발생의 상당 부분을 설명하며, 약물치료와 비약물치료를 통해 교정이 가능하다. 최근 한국과 미국의 공동연구에서 관상동맥질환, 심부전, 뇌졸중이 발생한 환자의 대부분이 적어도 하나 이상의 전통적 위험요인에 노출되었음이 확인되어, 전통적 주요 위험요인 관리 중요성이 다시 강조되었다.⁵

국내 코호트 연구에서도 이러한 주요 위험요인의 중요성은 일관되게 확인되었다. Korean Heart Study에서 주요 심혈관질환 위험요인의 인구집단 기여위험도(population attributable risk)를 분석한 결과, 한국인의 심뇌혈관질환에 가장 크게 기여하는 위험요인은 남자에서 고혈압, 흡연, 이상지질혈증, 당뇨병 순이었고, 네 가지 위험요인을 모두 합한 기여위험도는 64%에 달하였다. 여자에서는 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨병, 흡연 순으로 기여도가 높았다. 또한 같은 연구에서 비교위험도(relative risk)를 보면, 흡연과 이상지질혈증은 뇌혈관질환보다 관상동맥질환과의 관련성이 더 높았고, 고혈압은 관상동맥질환보다 뇌혈관질환, 특히 출혈성 뇌혈관질환과의 관련성이 더 높았다(표 1-1).⁴

표 1-1. Korean Heart Study에서 심혈관질환 위험요인의 인구집단 기여위험도(%)⁴

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*	65.5	25.1	31.7	34.1	27.6	27.2
	이상지질혈증 [†]	41.3	24.6	7.0	-0.09	3.6	8.7
	당뇨병 [‡]	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*	53.0	31.3	25.1	37.1	22.8	23.7
	이상지질혈증 [†]	41.6	14.8	6.1	-0.05	2.8	4.1
	당뇨병 [‡]	6.0	5.1	5.0	1.0	3.2	3.4

*고혈압전단계와 고혈압을 합한 유병률

[†]총콜레스테롤 200-239 mg/dL와 240 mg/dL 이상을 합한 유병률

[‡]공복혈당 126 mg/dL 이상 혹은 치료중인 당뇨병

한국인에서도 심혈관질환의 주요 위험요인은 다른 나라와 크게 다르지 않지만, 그 분포는 시간에 따라 변화하고 있다. 최근에는 고혈압 관리 수준과 흡연율은 개선되는 반면, 이상지질혈증과 고콜레스테롤혈증의 부담은 증가하는 양상이 관찰된다. 특히 고콜레스테롤혈증은 빠르게 증가하여, 최근에는 20세 이상 성인에서 유병률이 27%를 넘는 수준에 이르렀다.⁶⁻⁹ 이러한 변화는 향후 한국인 심혈관질환의 분포에도 영향을 미칠 것으로 예상된다. 고혈압은 여전히 뇌혈관질환의 가장 중요한 위험요인 중 하나이며, 특히 뇌출혈과의 관련성이 크다. 반면 고콜레스테롤혈증과 당뇨병은 관상동맥질환과 더 밀접하게 관련되어 있다.⁴ 따라서 최근 우리나라에서 관찰되는 위험요인 분포의 변화, 즉 고혈압 관리의 향상과 흡연 감소, 그리고 이상지질혈증과 당뇨병 부담의 증가는 향후 관상동맥질환의 상대적 부담을 더욱 증가시킬 가능성이 있다. 다만 이러한 변화는 위험요인 분포뿐 아니라 인구 고령화, 치료 수준 향상, 생존율 변화 등의 영향을 함께 받으므로, 심뇌혈관질환의 향후 양상은 지속적인 감시와 평가가 필요하다.^{10,11}

최근에는 개별 위험요인의 유무를 평가하는 데 그치지 않고, 여러 심혈관질환 위험요인의 수준과 조합을 종합하여 개인의 절대위험도(absolute risk)를 평가하는 접근이 강조되고 있다.^{12,13} 한 사람이 동시에 여러 위험요인을 가지고 있을 수 있고, 같은 위험요인이라도 노출 정도가 다르기 때문에 위험요인의 존재 여부만으로는 개인의 질병 위험을 정확히 판단하기 어렵다. 여러 위험요인의 노출 정도를 계량화하고 종합하여 일정 기간 내 개인의 질병 발생 확률을 추정하는 것이 위험도 평가이며, 이를 위해 다양한 위험예측모형이 개발되어 왔다.^{12,13} 질병 위험도 평가는 임상 의사결정(clinical decision-making)에서 매우 중요하다. 개별 환자에서 최선의 예방 또는 치료 방법을 선택하려면 여러 대안의 이득과 위해를 비교해야 하며, 이 과정에서 개인의 질병 발생 위험도는 핵심적인 정보가 된다.

대표적인 심혈관질환 역학연구인 Framingham Heart Study는 위험도 평가 분야에서도 선도적 역할을 하였다. 개인의 연령, 성별, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 혈압, 당뇨병, 흡연 정보를 이용하여 10년간 관상동맥질환 발생위험도를 추정하는 Framingham Risk Score가 개발된 이후, 다양한 심혈관질환 위험예측모형과 이를 바탕으로 한 예방 권고안이 제시되었다.¹⁴⁻¹⁶ 국내에서도 Framingham 공식을 아시아 인구에 맞게 보정한 재보정 위험예측모형이 제시된 바 있으며,¹⁷ Korean Heart Study에서는 뇌졸중 위험도 평가모형과 관상동맥질환 위험도 평가모형이 개발되었다.^{4,18} 또한 국내 건강검진 자료를 이용하여 심혈관질환 사망, 심근경색, 뇌졸중을 포함한 심혈관질환 위험도 평가모형을 개발한 연구도 보고되었다.^{19,20}

우리나라의 주요 만성질환 진료지침에서는 아직 정량적 절대위험 예측모형이 일차예방 치료결정의 중심 축으로 적극 활용되기보다는, 동반질환, 표적장기손상, 가족력, 추가 심혈관질환 위험요인 등을 종합하여 치료강도를 결정하는 접근이 주로 사용되고 있다. 이상지질혈증 지침은 LDL 콜레스테롤 외 주요 위험인자와 동반질환을 바탕으로 위험군을 분류하고, 고혈압 지침은 혈압 수준과 함께 표적장기손상 및 임상적 동반질환을 고려하며, 당뇨병 지침 역시 심혈관질환, 표적장기손상, 다중 위험요인을 종합하여 혈압과 LDL 콜레스테롤 목표를 차등 적용한다.²¹⁻²³ 이는 우리나라의 심뇌혈관질환 발생률이 서구 국가에 비해 상대적으로 낮아, 절대위험도 점수만으로는 예방적 개입이 필요한 대상자를 충분히 포착하기 어려울 수 있다는 점을 고려한 접근으로 볼 수 있다. 따라서 국내 지침에서는 정량적 절대위험 예측모형보다는 위험요인의 수, 동반질환, 표적장기손상 등을 종합한 상대위험도 기반의 위험도 분류가 주로 활용되고 있다. 향후에는 국내 자료로 개발되거나 검증된 위험예측모형의 임상적 유용성을 평가하고, 이를 기존 진료지침의 위험도 분류 체계에 어떻게 통합할 것인지에 대한 연구와 정책적 논의가 필요하다.

반면 최근 국제 진료지침에서는 심혈관질환 위험예측모형을 활용한 절대위험도 평가를 일차예방 전략에 보다 적극적으로 반영하는 추세이다.²⁴ 미국심장협회(AHA)는 2023년 PREVENT (Predicting Risk of Cardiovascular Disease Events) 공식을 제시하였는데, 이는 기존 Pooled Cohort Equations보다 더 넓은 범위의 심혈관질환을 대상으로 하며, 죽상경화성 심혈관질환뿐 아니라 심부전까지 포함한 전체 심혈관질환 위험을 예측하도록 개발되었다.^{24,25} 유럽에서는 SCORE2와 SCORE2-OP를 이용하여 치명적 및 비치명적 심혈관질환의 10년 위험을 추정하고, 이를 일차예방 전략에 반영하고 있다.^{26,27} 최근에는 SCORE2 체계를 우리나라를 포함한 아시아·태평양 지역에 맞게 보정한 SCORE2 Asia-Pacific 알고리즘도 제시되었다.²⁸ 따라서 한국인을 위한 위험도 평가에서도 국내 인구집단의 역학적 특성, 예측 성능, 외부 검증 결과를 함께 고려하여 가장 적절한 도구를 선택하고 활용할 필요가 있다. 외국과 우리나라의 심혈관질환 위험도 평가 도구 개발 현황에 대해서는 제6장 1절에서 추가로 설명하였다.

참고문헌

1. Gaziano TA, Gaziano JM, Epidemiology of cardiovascular disease Harrison's Principles of Internal Medicine. 18 ed. 2012, New York: McGraw-Hill.
2. The, W.H.O.M.P., Ecological analysis of the association between mortality and major risk factors of cardiovascular disease. International Journal of Epidemiology 1994;23:505-516.
3. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only-50%" myth. Archives of Internal Medicine 2001;161(22):2657-2660.
4. Jee SH, et al. A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. BMJ Open 2014;4(5):e005025.
5. Lee H, et al. Very high prevalence of nonoptimally controlled traditional risk factors at the onset of cardiovascular disease. Journal of the American College of Cardiology 2025;86:1017-1029.
6. Kim HC, Oh SM. Noncommunicable diseases: current status of major modifiable risk factors in Korea. Journal of Preventive Medicine and Public Health 2013;46:165-172.
7. Park SE, et al. Diabetes fact sheets in Korea 2024. Diabetes & Metabolism Journal 2025;49(1):24-33.
8. Kwon O, et al. Dyslipidemia fact sheet in South Korea, 2024. Journal of Lipid and Atherosclerosis 2025;14(3):298.
9. Kim HC, et al. Korea Hypertension Fact Sheet 2025: national trends in hypertension with a special analysis of hypertensive disorders of pregnancy. Clinical Hypertension 2026;32(1).
10. Liu HH, Li JJ. Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms. Ageing Res Rev 2015;19:43-52.
11. Kim HC. Cardiovascular Disease in Asia: Decreasing Rates and Increasing Absolute Burden. JACC Asia 2026.
12. Lloyd-Jones DM, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. Circulation 2019;139(25):e1162-e1177.
13. van Daalen KR, et al. Risk estimation for the primary prevention of cardiovascular disease: a review of guideline-recommended risk scores. Lancet Global Health 2024;12(9):e1396-e1407.

14. Wilson PWF, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-1847.
15. D'Agostino RB Sr, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286(2):180-187.
16. Eichler K, et al. Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review. *American Heart Journal* 2007;153(5):722-731.
17. Barzi F, et al. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2007;61(2):115-121.
18. Jee SH, et al. Stroke risk prediction model: a risk profile from the Korean study. *Atherosclerosis* 2008;197(1):318-325.
19. Park GRM, et al. Model for assessing cardiovascular risk in a Korean population. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2014;7(6):944-951.
20. Park S, et al. Prediction of the 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease in the Korean population. *Epidemiol Health* 2023;45:e2023052.
21. Rhee EJ, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia in Korea. *Korean J Intern Med* 2019;34(5):1171.
22. Kim HL, et al. The 2022 focused update of the 2018 Korean Hypertension Society Guidelines for the management of hypertension. *Clinical Hypertension* 2023;29(1):11.
23. Choi JH, et al. 2023 Clinical practice guidelines for diabetes mellitus of the Korean diabetes association. *Diabetes Metab J* 2023;47(5):575-594.
24. Khan SS, et al. Novel prediction equations for absolute risk assessment of total cardiovascular disease incorporating cardiovascular-kidney-metabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148(24):1982-2004.
25. Razavi AC, et al. PREVENT Equations: a new era in cardiovascular disease risk assessment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2024;17(4):e010763.
26. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42(25):2439-2454.
27. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42(25):2455-2467.
28. Hageman SHJ, et al. Risk prediction of cardiovascular disease in the Asia-Pacific region: the SCORE2 Asia-Pacific model. *Eur Heart J* 2025;46(8):702-715.

3. 한국인의 혈중 지질 농도 분포

이상지질혈증은 혈중 지질 대사의 이상으로 인해 LDL 콜레스테롤 증가, 중성지방 증가, HDL 콜레스테롤 감소가 단독 또는 복합적으로 나타나는 상태로 정의된다.¹ 그러나 우리나라 인구집단의 지질 이상 양상을 이해하기 위해서는 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방의 개별적인 분포와 유병 수준을 함께 파악하는 것이 중요하다. 우리나라에서는 전 국민을 대표할 수 있는 표본조사인 국민건강영양조사와 국가 건강검진 자료를 통해 한국인 성인의 혈중 지질 농도 분포와 이상지질혈증의 유병 수준, 그리고 관리 현황을 파악하고 있다.²⁻⁴

한국지질동맥경화학회가 국민건강영양조사와 국민건강보험 자료를 분석한 결과에 따르면, 한국인 성인의 혈중 지질 분포는 지난 17년간 적지 않은 변화를 보였다.^{3,5,6} 2005년 한국 인구를 기준으로 연령표준화한 20세 이상 성인의 평균 총콜레스테롤은 2007년 186.2 mg/dL에서 2024년 192.1 mg/dL로 증가하였고, LDL 콜레스테롤도 같은 기간 112.1 mg/dL에서 119.6 mg/dL로 점진적으로 상승하였다. 반면 HDL 콜레스테롤은 같은 기간 48.1 mg/dL에서 58.3 mg/dL로 증가하였고, non-HDL 콜레스테롤은 138.1 mg/dL에서 133.8 mg/dL로 감소하였다. 중성지방은 130.2 mg/dL에서 130.0 mg/dL로 비교적 안정적으로 유지되었다(그림 1-4).³ 이러한 결과는 한국인 성인의 지질 분포가 전반적으로 일관된 방향으로 변화하였다기보다, 지표에 따라 서로 다른 방향으로 변화하고 있음을 보여준다. 특히 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤의 지속적인 상승은 죽상경화성 심혈관질환 예방 관점에서 여전히 중요한 보건학적 의미를 가진다.

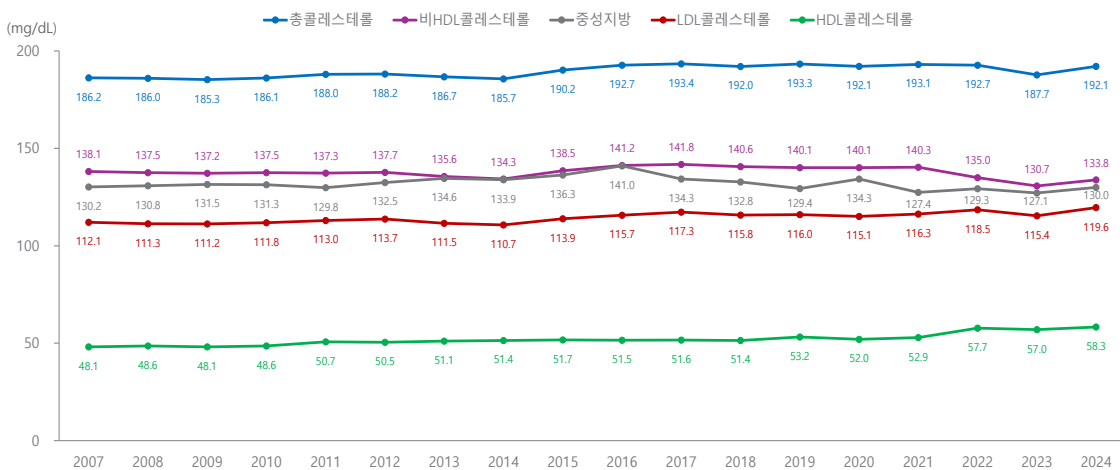


그림 1-4. 20세 이상 성인의 혈중 지질 평균값 추이(자료원: 2007-2024 국민건강영양조사, 2005년 인구 기준으로 연령표준화)

성별에 따라서도 지질 분포 양상은 다르다. 최근 자료에서 남자는 여자보다 중성지방과 non-HDL 콜레스테롤이 높았고, 여자는 남자보다 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤이 높았다. 중성지방은 남자 148 mg/dL로 여자 110 mg/dL보다 높았고, non-HDL 콜레스테롤도 남자 132 mg/dL, 여자 127 mg/dL였다. 반면 총콜레스테롤은 여자 189 mg/dL, 남자 183 mg/dL였고, LDL 콜레스테롤은 여자 114 mg/dL, 남자 113 mg/dL, HDL 콜레스테롤은 여자 62 mg/dL, 남자 52 mg/dL였다. 이러한 결과는 한국인의 이상지질혈증

이 단일한 형태가 아니라 성별에 따라 서로 다른 대사적 특성을 보인다는 점을 시사한다.

연령에 따른 차이도 중요하다. 한국인에서는 남자에서 중년기 이전부터 중성지방 증가와 낮은 HDL 콜레스테롤이 비교적 흔한 반면, 여자에서는 연령 증가와 함께 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 상승이 두드러지며, 특히 폐경 이후 이러한 변화가 뚜렷해진다.⁶ 기존 국내 연구에서도 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤은 남자에서 중년기에 정점을 보인 뒤 감소하는 경향을 보인 반면, 여자에서는 더 늦은 연령까지 상승하거나 높은 수준을 유지하였고, 중성지방 역시 남자에서는 중년기에 높고 여자에서는 폐경 이후 증가하는 양상이 관찰되었다.⁷ 따라서 한국인의 지질 분포를 해석할 때에는 연령과 성별을 함께 고려해야 하며, 여성에서는 폐경 전후 변화도 중요한 고려 요소이다.

이러한 지질 분포는 이상지질혈증의 유병률에도 반영된다. 국민건강영양조사 2022-2024년 자료에서 고 LDL 콜레스테롤혈증(LDL 콜레스테롤 ≥ 160 mg/dL 또는 지질강하제 복용), 고중성지방혈증(중성지방 ≥ 200 mg/dL), 저HDL 콜레스테롤혈증(HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL) 중 하나 이상에 해당하는 경우를 이상지질혈증으로 정의하면, 20세 이상 성인의 이상지질혈증 유병률은 42.6%였고, 성별로는 남자 47.8%, 여자 37.3%였다. 그러나 저HDL 콜레스테롤혈증을 남자 < 40 mg/dL, 여자 < 50 mg/dL로 정의하면 이상지질혈증 유병률은 전체 46.6%, 여자 45.4%로 높아진다. 연령별로는 남자에서 중년기에 높은 유병률을 보였고, 여자에서는 연령 증가에 따라 유병률이 지속적으로 증가하여 70세 이상에서는 매우 높은 수준에 도달하였다(그림 1-5).³

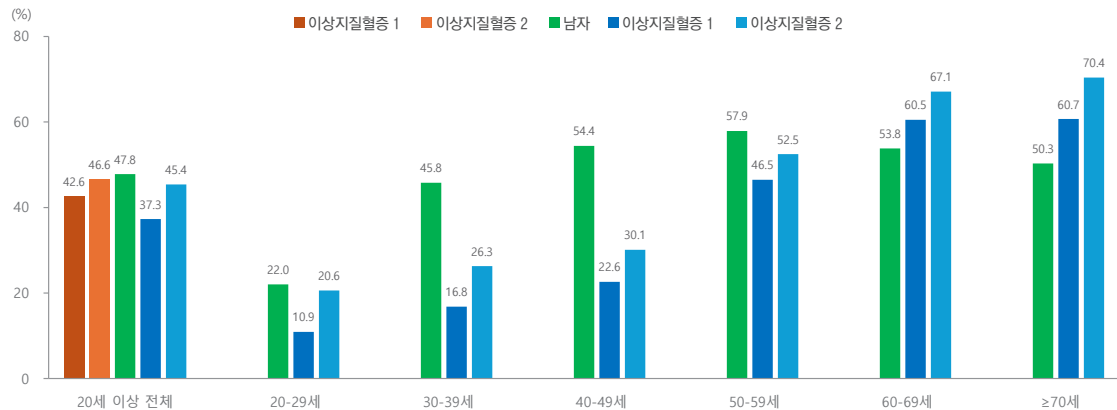


그림 1-5. 20세 이상 성인의 성별, 연령별 이상지질혈증 유병률(자료원: 2022-2024 국민건강영양조사)

이상지질혈증 1: 고LDL콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 또는 저HDL콜레스테롤혈증(남녀 모두 < 40 mg/dL)

이상지질혈증 2: 고LDL콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 또는 저HDL콜레스테롤혈증(남자 < 40 mg/dL; 여자 < 50 mg/dL)

이상지질혈증 유병률의 연도별 추이를 보면, 저HDL 콜레스테롤혈증을 남녀 모두 HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL로 정의한 경우 연령표준화 유병률은 2007년 37.3%에서 2024년 39.0%로 소폭 증가하였다. 반면 저 HDL 콜레스테롤혈증을 남자 < 40 mg/dL, 여자 < 50 mg/dL로 정의한 경우 연령표준화 유병률은 2007년 52.9%에서 2024년 42.7%로 감소하였다(그림 1-6).³ 그러나 총콜레스테롤 240 mg/dL 이상 또는 지질강하제 복용으로 정의한 고콜레스테롤혈증의 연령표준화 유병률은 2007년 8.8%에서 2024년 23.9%로 빠르게 증가하였고, 연령표준화하지 않은 조유병률은 2024년에 30.3%에 이르렀다.³ 고령화와 생활습관 변화에 따라 향후 그 부담은 더욱 증가할 가능성이 있다.

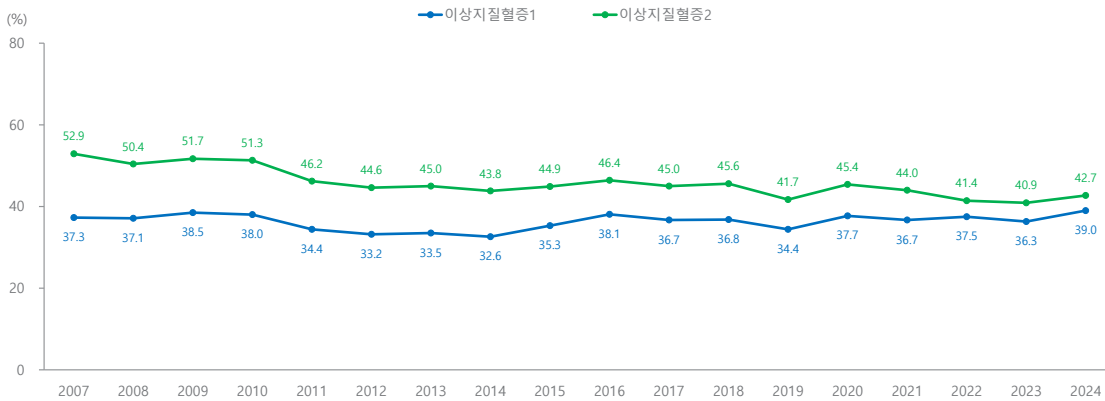


그림 1-6. 20세 이상 성인의 이상지질혈증 유병률 추이(자료원: 2007~2024 국민건강영양조사, 2005년 인구 기준으로 연령표준화)

이상지질혈증 1: 고LDL콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 또는 저HDL콜레스테롤혈증(남녀 모두 <40 mg/dL)

이상지질혈증 2: 고LDL콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 또는 저HDL콜레스테롤혈증(남자 <40 mg/dL; 여자 <50 mg/dL)

동반질환이 있는 집단에서는 이상지질혈증의 부담이 더욱 크다. 2022~2024년 국민건강영양조사 자료에서 이상지질혈증 유병률은 정상 혈당군 28.9%, 공복혈당장애군 55.1%, 당뇨병 유병자 70.8%였으며, 당뇨병 환자에서 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 이상을 이상지질혈증 정의에 포함할 경우 83.9%까지 증가하였다. 혈압 상태에 따라서는 정상혈압군 28.6%, 고혈압 전단계군 44.9%, 고혈압 유병자군 63.3%였고, 고혈압 유병자에서 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 이상을 포함하면 이상지질혈증 유병률은 73.4%에 달하였다. 체질량지수에 따라서는 이상지질혈증 유병률은 저체중 14.1%, 정상체중 29.4%, 과체중 44.3%, 비만 57.0%로 증가하였고, 복부비만이 없는 군에서는 32.3%인 반면 복부비만이 있는 군에서는 61.2%로 높았다.³ 이는 이상지질혈증이 독립된 대사 이상이라기보다 비만, 당뇨병, 고혈압과 밀접히 연관된 심혈관대사질환의 한 축임을 보여준다. 그러나 이상지질혈증 팩트시트 2026에 따르면, 당뇨병, 고혈압, 비만 등을 동반한 이상지질혈증 환자 중 상당수가 권고되는 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 못하고 있어, 동반질환을 가진 고위험군에서 지질 관리의 강화가 필요함을 시사한다.

요약하면, 한국인 성인의 혈중 지질 분포는 최근 수년간 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤이 점진적으로 상승하는 방향으로 변화하고 있으며, 이상지질혈증과 고콜레스테롤혈증의 유병률도 증가하고 있다. 남자에서는 중성지방 증가와 낮은 HDL 콜레스테롤이 상대적으로 더 흔하고, 여자에서는 연령 증가와 폐경 이후 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 상승이 두드러진다. 또한 당뇨병, 고혈압, 비만이 동반된 경우 이상지질혈증의 유병률은 매우 높다. 따라서 혈중 지질 분포의 변화를 지속적으로 모니터링하는 한편, 성별·연령별 생애주기 특성과 동반질환을 고려한 맞춤형 검진 및 관리 체계를 마련하는 것이 중요하다. 우리나라는 매우 빠른 속도로 고령화가 진행되고 있으며, 이러한 인구구조 변화는 전체 인구의 지질 분포와 이에 따른 질병 부담에도 영향을 미칠 것으로 예상된다. 고령층에서는 여성의 비중이 높고, 고령 여성은 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방이 모두 높아지는 반면 HDL 콜레스테롤의 성별 차이는 감소하므로, 고령자 특히 여성 고령자에서 이상지질혈증의 예방과 관리가 더욱 중요하다.⁸⁻¹¹

참고문헌

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-2472.
2. Kim Y. Changes in the management of hypertension, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia in Korean adults before and during the COVID-19 pandemic: data from the 2010-2020 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Epidemiol Health* 2023;45:e2023014.
3. The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis. Dyslipidemia Fact Sheet in Korea 2026. Seoul: The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis, 2026.
4. Seong SC. Data Resource Profile: The National Health Information Database of the National Health Insurance Service in South Korea. *Int J Epidemiol* 2017;46:799-800.
5. Jin ES. Dyslipidemia Fact Sheet in South Korea, 2022. *J Lipid Atheroscler* 2023;12:237-251.
6. Cho SMJ. Dyslipidemia fact sheets in Korea 2020: an analysis of nationwide population-based data. *J Lipid Atheroscler* 2021;10:202.
7. Park JH. Effects of age, sex, and menopausal status on blood cholesterol profile in the Korean population. *Korean Circ J* 2015;45:141-148.
8. Bittner V. Managing hypercholesterolemia in adults older than 75 years without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: an expert clinical consensus from the National Lipid Association and the American Geriatrics Society. *J Am Geriatr Soc* 2025;73:1674-1696.
9. Ha KH, Kwon HS, Kim DJ. Epidemiologic characteristics of dyslipidemia in Korea. *J Lipid Atheroscler* 2015;4:93-99.
10. Kim KI. Dyslipidemia in older adults and management of dyslipidemia in older patients. *J Lipid Atheroscler* 2015;4:1-6.
11. Liu HH, Li JJ. Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms. *Ageing Res Rev* 2015;19:43-52.

2

CHAPTER

이상지질혈증의 진단 및 치료의 기준

1. 진단 방법 및 분류 기준
2. 위험도 평가
3. 치료 기준
4. 경과 모니터링



2

CHAPTER

2 Chapter

이상지질혈증의 진단 및 치료의 기준

1. 진단 방법 및 분류 기준

이상지질혈증은 보통 증상이 없으므로 치료가 필요한 사람을 찾아내기 위해서는 선별 검사가 필수적이다. 선별 검사를 통한 이상지질혈증 진단을 위해, 20세 이상의 모든 성인에서는 공복 상태에서 시행하는 지질 검사를 적어도 4-6년마다 정기적으로 시행할 것을 권장한다. 또한 조기 심혈관질환이나 중증 이상지질혈증의 가족력 등 다른 위험요인이 있는 경우에는 더 젊은 연령에서도 검사를 시행한다. 검사 항목으로는 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 그리고 non-HDL 콜레스테롤을 포함하여 이상지질혈증을 평가한다.^{1,2} 또한 위험도 평가를 위하여 Lp(a)를 생애 1회 이상 측정할 것을 고려한다.³ ApoB는 중성지방이 증가하여 LDL 콜레스테롤 추정 공식과 직접측정법 모두 부정확할 때, 심혈관질환 위험 평가를 위해 측정할 수 있다. 당뇨병과 비만 등에서 중성지방이 증가한 경우, LDL 콜레스테롤 또는 non-HDL 콜레스테롤과 apoB 결과에 따른 심혈관질환 위험도에서 불일치가 있을 경우, apoB가 심혈관질환의 위험도를 더 잘 예측할 수 있다.⁴ Lp(a)는 아형(isoform) 크기의 영향을 적게 받는 면역측정법으로 검사하며, 결과는 측정 단위(mg/dL 또는 nmol/L)를 명시하여 보고하고 두 단위 간 수학적 환산은 시행하지 않는다.⁴

만약 공복이 아닌 상태에서 혈청 지질 검사가 시행된 경우, 총콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤 농도 값만 지질 상태 평가에 사용할 수 있다. 공복이 아닌 상태에서 측정한 non-HDL 콜레스테롤 농도 값이 220 mg/dL 이상인 경우 가족성 고콜레스테롤혈증일 수 있으므로 감별진단을 위한 추가 검사가 필요하다.¹ 또한 공복이 아닌 상태에서 측정한 중성지방 농도 값이 400 mg/dL 이상인 경우, LDL 콜레스테롤 수치가 부정확하게 계산될 수 있어 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.⁵

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 중성지방이 약간 더 높게 측정되어 Friedewald LDL 콜레스테롤 계산 값이 약 2-4% 감소한다.⁶ 최근 여러 연구들에서 공복이 아닌 상태에서 측정한 중성지방 수치가 심혈관질환 발생 위험과 높은 연관성을 보인다는 결과를 보고한 바 있으며, 이는 일부 식후 염증 증가와 연관성이 있는 것으로 추정되고 있어서, 공복이 아닌 상태의 중성지방 측정도 의미가 있으나 공복 상태에 비해 증가한 수치를 보인다는 것을 고려할 필요가 있다. 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.^{5,6}

이상지질혈증 진단을 위한 지질 검사 시 가능한 검사 대상자의 뇌졸중, 외부 손상, 수술, 급성감염, 체중 감소, 임신, 최근 식사의 변화 등의 영향을 피하고 최대한 안정한 상태에서 시행하는 것을 권장한다. 상기 요인으로 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 초저밀도지단백(very low-density lipoprotein cholesterol, 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 Friedewald 공식을 사용한 LDL 콜레스테롤 계산 값의 정확도가 낮아진다. 이러한 경우 Sampson-NIH 공식 또는 확장 Martin-Hopkins 공식을 적용할 것을 권장하며, 두 공식은 중성지방 800 mg/dL까지 적용 가능하도록 개발·검증되었다.^{4,7} LDL 콜레스테롤 직접 측정법은 이상지질혈증 검체에서 허용 총오차 기준을 충족하지 못하는 경우가 보고되어 있으므로, 사용 시 해당 시약의 수행능 확인이 필요하다.^{4,8} 보다 정확한 측정이 필요한 경우 beta-quantification 참고 측정법을 사용할 수 있다. 아울러 LDL 콜레스테롤 결과는 산출 방법(계산식의 종류 또는 직접 측정)을 함께 보고할 것을 권장한다.⁴

검사 대상자가 12시간 공복 상태가 아닌 상태에서 채혈한 경우 LDL 콜레스테롤 직접 측정법을 이용하여 지질 검사 평가를 시행할 수 있다. 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 연구는 Friedewald 공식을 이용한 LDL 콜레스테롤 계산 값이 직접 측정 값에 비하여 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 보고하였다($9.1\% \pm 6.4\%$).⁹ 이러한 차이로 인하여 이상지질혈증 진단에서 Friedewald 공식을 이용한 LDL 콜레스테롤 계산 값을 사용할 경우 직접 측정법에 의한 값을 사용한 경우에 비하여 심혈관질환 발생 위험을 상대적으로 낮게 평가할 수 있다. LDL 콜레스테롤 직접 측정법은 제조사별로 정확도에 차이가 있어 이상지질혈증 검체에서 허용 총오차 기준을 충족하지 못하는 경우가 보고되었다.^{4,8} 따라서 중성지방 농도 400 mg/dL 이하에서 직접 측정법 사용 시 시약의 수행능 확인이 필요하며, 추후 이상지질혈증 진단 및 치료에서 LDL 콜레스테롤 직접 측정법 사용에 대한 국내 연구가 필요하다. 또한 LDL 콜레스테롤 수치가 매우 낮은 경우에도 계산 값과 측정 값의 차이가 증가한다고 보고되었다. 최근 임상검사에서 사용 가능한 LDL 콜레스테롤 직접 측정법의 경우 제조사별로 검사 결과 정확도에 차이가 있음이 보고되어 이상지질혈증 진단 시 이에 대한 고려가 필요하다.⁸

이상지질혈증 분류 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 진료지침에서도 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 분류 기준을 설정하였다. 아래 분류기준은 개인별 죽상경화성 심혈관질환 위험도를 감안하지 않은 것으로 지질 수치만으로 분류한 것이기에, 치료의 근거나 목표로 사용하지 않는다.

표 2-1. 한국인의 이상지질혈증 분류 기준

LDL 콜레스테롤(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
중성지방(mg/dL)	
매우 높음	≥500
높음	200-499
경계	150-199
적정	<150

중성지방 수치의 경우, 임상 현장에서 단일 기준으로 해석하기보다, 환자의 개별 심혈관 위험도 및 동반 질환을 함께 고려하여 구간별로 평가하는 접근이 필요하다. 본 지침에서는 중성지방 수치를 위 분류기준과 독립적으로 <135, 135-149, 150-199, 200-499, ≥500 mg/dL의 범위로 구분하여 치료 여부를 결정할 것을 제시하고자 한다. 이러한 구간 설정은 REDUCE-IT 연구 결과를 반영한 것으로, 해당 연구에서는 스타틴 치료로 LDL 콜레스테롤이 40-100 mg/dL로 잘 조절되었음에도 불구하고 중성지방이 135-499 mg/dL로 유지되는 잔여 심혈관 위험이 있는 고위험 환자에서 하루 4g의 icosapent ethyl 추가 치료 효과가 입증되었다.¹⁰ 다만, 135 mg/dL라는 하한선은 연구 설계 과정에서 개별 환자 내 변동성을 고려하여 설정된 값으로, 이를 일반 인구집단의 보편적인 고중성지방혈증 진단 기준으로 확장하여 적용하기에는 근거가 제한적이다. 따라서 본 지침에서는 기존의 고중성지방혈증 정의(≥200 mg/dL)를 유지하면서, 중성지방 수치의 구간별 해석을 고위험군 환자에서의 임상적 의사결정에 참고할 수 있도록 제시한다.

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 검사 수행 능력 판정 기준이 가장 널리 사용되고 있다(표 2-2).⁶ 향후 국내 임상검사실의 지질 검사 수행 능력 평가 연구 등을 통하여 국내 실정에 맞는 지질 검사 수행 능력의 적절한 평가 기준을 마련하고, 이를 표준화할 필요가 있다.

표 2-2. 미국 NCEP(National Cholesterol Education Program)에서 권장하는 지질 검사 수행 능력 판정 기준⁶

Analyte	Inaccuracy	Imprecision	Total Error
총콜레스테롤	$\leq \pm 3\%$ RV	CV $\leq 3\%$	$\leq 8.9\%$
HDL 콜레스테롤	$\leq \pm 5\%$ RV	SD ≤ 1.7 at (<42 mg/dL) CV $\leq 4.0\%$ at (≥ 42 mg/dL)	$\leq 13\%$
LDL 콜레스테롤	$\leq \pm 4\%$ RV	CV $\leq 4\%$	$\leq 12\%$
중성지방	$\leq \pm 5\%$ RV	CV $\leq 5\%$	$\leq 15\%$

RV, reference value assigned by certified reference laboratories (미국 CDC 또는 질병관리청 표준검사실); CV, coefficient of variation; SD, standard deviation.

참고문헌

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082-e1143. doi: 10.1161/cir.0000000000000625
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
3. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgozoglu L, Badimon L, Baigent C, Benn M, Binder CJ, Catapano AL, De Backer GG, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025;46:4359-4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190
4. Cao J, Donato L, El-Khoury JM, Goldberg A, Meeusen JW, Remaley AT. ADLM Guidance Document on the Measurement and Reporting of Lipids and Lipoproteins. *J Appl Lab Med*. 2024;9:1040-1056. doi: 10.1093/jalm/jfae057
5. 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.
6. 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.
7. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, Sethi A, Fleming JK, Otvos JD, Meeusen JW, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5:540-548. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0013
8. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberly MM, Korzun WJ, Leary ET, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem*. 2010;56:977-986. doi: 10.1373/clinchem.2009.142810

9. 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. doi: 10.1515/cclm.2008.064
10. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Jr., Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792

2. 위험도 평가

1) 위험도 평가

심혈관질환 예방을 위한 이상지질혈증 치료 전략은 개별 환자의 위험도를 정확히 평가하는 것에서 출발한다. 위험도 평가는 치료 시작 여부와 강도, 치료 목표 설정의 근간이 되며, 각 국가의 역학적 특성과 임상 현실을 반영한 체계적 접근이 필수적이다. 한국인은 서구 인구와 심혈관질환 발생 양상과 위험인자 분포에서 차이를 보이는 것으로 보고되어 왔으며,¹⁻³ 이에 한국인의 임상적 특성과 국내 근거를 우선적으로 고려한 위험도 평가 체계가 필요하다.

최근 유럽진료지침에서는 SCORE2 및 SCORE2-OP를 기반으로 한 정량적 위험 예측 모델을 도입하여 연령별·유럽 내 지역별 심혈관 위험을 보다 정밀하게 평가하고, 전통적 위험인자 외에 추가적인 위험수정요인(risk modifiers)을 함께 고려하여 개별 환자의 위험도를 재분류하는 접근을 강화하였다.⁴ 이러한 변화는 위험도에 기반한 치료 전략을 보다 체계화하고, 기존 위험 평가로 설명되지 않는 잔여 위험을 보완하려는 방향으로 이해할 수 있다.

한편 한국형 심혈관 위험 점수는 국내 대규모 코호트 자료를 기반으로 개발 및 업데이트 중임을 반영하여, 이번 진료지침에서는 소개 수준으로 정리하고 실제 치료 전략은 기존 위험인자 기반 체계를 유지하도록 제시하였다. 위험군 분류는 관상동맥질환군, 비심장성 혈관질환군, 당뇨병군, 중등도위험군 및 저위험군으로 구분하여 적용하며, 이는 심혈관질환 병력, 주요 위험인자 동반 여부 및 임상적 상태를 종합적으로 고려한 체계이다. 이러한 전통적 위험인자 기반 접근은 국내외에서 장기간 임상적 유효성이 검증되어 왔으며, 한국인 환자에서도 치료 전략 수립의 실질적 기준으로 활용 가능하다는 장점이 있다.

HDL 콜레스테롤 수치에 따른 위험인자 감산 기준에 대해서도 최신 국제 진료지침의 발전 방향과 국내 근거를 바탕으로 재검토를 시행하였다. 미국의 PREVENT-ASCVD score와 유럽의 SCORE2와 같은 심혈관질환 위험 예측 모델에서는 HDL 콜레스테롤이 절대위험 산출에 연속형 변수로 반영되어 낮을수록 위험이 증가하는 로그선형 관계를 보이며, 특정 기준값에서 위험인자의 개수로 가산하거나 감산하는 접근은 더 이상 사용하지 않는다.^{5,6} 본 지침에서 나타난 대표적 변화 역시 HDL 콜레스테롤 관련 기준이다. HDL 콜레스테롤 <40 mg/dL을 주요 위험인자로 평가하는 데에는 이견이 없었으나, HDL 콜레스테롤 ≥60 mg/dL에서 위험인자를 1개 감산하는 기존 기준에 대해서는 최근 대규모 코호트 연구들에서 HDL 콜레스테롤 ≥100 mg/dL 수준에서 심혈관질환 및 사망 위험이 다시 증가하는 U자형 연관성이 보고되었다.⁷⁻⁹ 이에 따라 이번 진료지침에서는 기존의 감산 기준을 유지하되, 최근 보고된 고농도 HDL콜레스테롤의 역설적 위험 증가를 고려하여 HDL 콜레스테롤 60-100 mg/dL 범위 내에서만 제한적으로 1개를 감산하도록 권고하였다(표 2-3).

여기에 최근 발표된 European Society of Cardiology 및 European Atherosclerosis Society 진료지침을 참고하여, 기존 위험인자만으로 설명되지 않는 잔여위험을 보완하고 치료강도 결정을 정교화하기 위해 ‘치료목표를 강화시키는 위험강화인자’ 개념을 적극 도입하였다(표 2-4). 이에 국내 근거가 비교적 축적된 요소들을 반영하여 스트레스, 우울증 등의 주요 정신질환, 비만, 신체활동부족, 만성염증성 질환, 조기폐경, 전자간증, 임신성 고혈압 병력, 수면무호흡증, human immunodeficiency virus (HIV) 감염, Lipoprotein(a) [Lp(a)] ≥50 mg/dL, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) ≥2 mg/L, ApoB (Apolipoprotein B) 상승을 제시하였다.

최근 다수의 국내 대규모 코호트 연구들에서 Lp(a) ≥ 50 mg/dL이 심혈관 사망 및 전체 사망 위험 증가와 연관됨이 보고됨에 따라,¹⁰⁻¹² 본 지침에서도 Lp(a) 상승을 추가위험인자로 포함하게 되었다.

본 위험도 평가 체계는 국제 진료지침의 발전 방향을 반영하면서도, 한국인의 역학적 특성과 국내 근거수준을 우선적으로 고려하여 구성되었으며, 이를 기반으로 이후 치료 기준과 LDL 콜레스테롤 목표치를 설정하도록 하였다.

표 2-3. LDL 콜레스테롤을 제외한 심혈관질환의 주요 위험강화인자

주요 위험인자(Major risk factors)

- 1) 연령
남자 ≥ 45 세, 여자 ≥ 55 세
- 2) 관상동맥질환 조기 발병의 가족력
부모, 형제자매 중 남자 55세 미만, 여자 65세 미만에서 관상동맥질환이 발병한 경우
- 3) 고혈압
수축기혈압 140 mmHg 이상 또는 이완기혈압 90 mmHg 이상 또는 항고혈압제 복용
- 4) 흡연
- 5) 저HDL 콜레스테롤(< 40 mg/dL)¹⁾

¹⁾HDL 콜레스테롤 ≥ 60 mg/dL는 보호인자로 간주하되, HDL 콜레스테롤 60-100 mg/dL 범위에 한하여 주요 위험인자 수에서 1개를 감산한다.

표 2-4. 치료목표를 강화시키는 위험강화인자(Risk-enhancing factors)

치료목표를 강화시키는 위험강화인자(Risk-enhancing factors)²⁾

- 1) 스트레스
- 2) 우울증 등의 주요 정신질환
- 3) 비만[†]
- 4) 신체활동부족
- 5) 만성염증성 질환
- 6) 조기폐경, 전자간증, 임신성 고혈압 병력
- 7) 수면무호흡증
- 8) HIV 감염
- 9) Lp(a) ≥ 50 mg/dL (125 nmol/L)
- 10) hsCRP ≥ 2 mg/L
- 11) ApoB 상승*

²⁾위험강화인자는 전통적 주요위험인자로 산정되는 위험군 분류 이후, 개별 환자의 치료 강도 결정을 보완하는 요소로 활용한다.

[†]비만은 체질량지수(BMI) ≥ 25 kg/m²로 정의하며, 복부비만은 허리둘레 남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 85 cm로 정의한다.

*LDL 콜레스테롤/ non-HDL 콜레스테롤 목표 달성 후에도 상승 시 위험강화인자로 활용

HIV, Human Immunodeficiency Virus; Lp(a), Lipoprotein (a); hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; ApoB, Apolipoprotein B

참고문헌

1. Jung KJ, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park SW, et al. The ACC/AHA 2013 pooled cohort equations compared to a Korean Risk Prediction Model for atherosclerotic cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2015;242:367-375.
2. Bae JH, Moon MK, Oh S, Koo BK, Cho NH, Lee MK. Validation of Risk Prediction Models for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in a Prospective Korean Community-Based Cohort. *Diabetes Metab J* 2020;44:458-469.

3. Park S, Kim YG, Ann SH, Cho YR, Kim SJ, Han S, Park GM. Prediction of the 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease in the Korean population. *Epidemiol Health* 2023;45:e2023052.
4. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgozoglul L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;46:4359-4378.
5. 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:S49-73.
6. group Sw, collaboration ESCCr. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42:2439-2454.
7. Yang HS, Jeong HJ, Kim H, Hwang HK, Hur M, Lee S. Sex-Specific U-Shaped Relationships Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and 10-year Major Adverse Cardiovascular Events: A Nationwide Cohort Study of 5.7 Million South Koreans. *Ann Lab Med* 2022;42:415-427.
8. Ryu HE, Jung DH, Heo SJ, Park B, Lee YJ. Extremely high HDL cholesterol paradoxically increases the risk of all-cause mortality in non-diabetic males from the Korean population: Korean genome and epidemiology study-health examinees (KoGES-HEXA) cohorts. *Front Med (Lausanne)* 2025;12:1534524.
9. Oh IH, Hur JK, Ryoo JH, Jung JY, Park SK, Yang HJ, et al. Very high high-density lipoprotein cholesterol is associated with increased all-cause mortality in South Koreans. *Atherosclerosis* 2019;283:43-51.
10. Kim BJ, Lee MY, Choi HI, Kwon MJ, Kang JG. Lipoprotein(a)-related cardiovascular and all-cause mortalities in Korean adults. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:308-317.
11. Lim TS, Yun JS, Cha SA, Song KH, Yoo KD, Ahn YB, et al. Elevated lipoprotein(a) levels predict cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: a 10-year prospective cohort study. *Korean J Intern Med* 2016;31:1110-1119.
12. Jang Y, Lee JH, Lee SG, Choe HJ, Park SM, Jeong IK, et al. A Position Paper on Lipoprotein(a) From the Lipoprotein(a) Task Force of the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis: Current Evidence, Clinical Applications, and Future Directions. *Korean Circ J* 2026;56:9-32.

3. 치료 기준

LDL 콜레스테롤 치료 권고안

내용	권고등급	근거수준
관상동맥질환군		
관상동맥질환 환자는 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만과 동시에 기저치보다 50% 이상 감소를 목표로 한다.	I	A
급성관상동맥증후군이 발생한 경우, 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 가능한 빨리 고강도 스타틴을 투약하는 것을 권고한다.	I	A
스타틴 치료로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못하거나 초기 목표 달성이 필요한 경우, 에제티미브 또는 PCSK9 억제제 등 비스타틴 약제를 병용할 것을 권고한다.	I	B
급성관상동맥증후군 환자에서는 초기부터 최대 허용 용량의 스타틴과 에제티미브 병용요법을 시행하여 LDL 콜레스테롤 목표치에 조기에 도달하는 것을 고려한다.	Ila	B
비심장성 혈관질환군		
뇌혈관질환(죽상경화성 허혈성 뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작), 말초동맥질환, 유의한 경동맥질환, 복부대동맥류가 있는 환자는 LDL 콜레스테롤을 기저치 대비 50% 이상 감소시키면서 동시에 70 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고한다.	I	A
죽상경화성 허혈성 뇌졸중 또는 죽상경화증에 의해 발생했을 것으로 생각되는 일과성뇌허혈발작 환자에서 재발성 죽상경화성 허혈성 뇌졸중의 위험이 높은 경우 LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 고려한다.	Ila	B
고위험 당뇨병 환자군		
표적장기손상(알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m ² 미만, 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반하거나 주요 심혈관 위험인자를 동반한 당뇨병 환자, 또는 유병 기간 10년 이상의 2형 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
표적장기손상(알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m ² 미만, 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반하거나 주요 심혈관 위험인자를 3개 이상 동반한 당뇨병 환자에서 추가적인 심혈관 사건 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 선택적으로 고려한다.	Ila	B
20년 이상 조기 발현된 1형 당뇨병이면서 표적장기손상이 동반된 경우 고위험 2형 당뇨병 환자와 동일하게 강력한 LDL 콜레스테롤 조절을 고려할 수 있다.	Ilb	C
죽상경화성 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자군		
심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
심혈관질환이 있는 당뇨병 환자에서 에제티미브를 추가한 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우 PCSK9 억제제의 추가를 고려한다.	Ila	A
주요 위험인자가 없는 당뇨병 환자군		
유병기간 10년 미만이고 심혈관질환 주요위험인자를 동반하지 않는 당뇨병 환자의 경우, 일차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 이상인 경우 약물치료를 권고한다.	I	A
죽상경화성 심혈관질환이나 주요 위험인자가 있는 가족성고콜레스테롤혈증 환자군		
죽상경화성 심혈관질환이나 주요 위험인자가 있는 가족성고콜레스테롤혈증 성인 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 기저치 대비 50% 이상 그리고 55 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 고려한다.	Ila	C
죽상경화성 심혈관질환이 없는 가족성고콜레스테롤혈증 환자군		
죽상경화성 심혈관질환 및 주요 위험인자가 없는 가족성고콜레스테롤혈증 성인 환자는 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다.	Ila	C
중등도 위험군		
LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 2개 이상인 경우, 수주 혹은 수개월간 생활습관 교정을 시행한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 130 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다.	Ila	B

내용	권고등급	근거수준
LDL 콜레스테롤이 100-129 mg/dL 이더라도 위험강화인자(스트레스, 우울증 등 주요 정신질환, 비만, 신체활동부족, 만성염증성 질환, 조기폐경, 전자간증·임신성 고혈압 병력, 수면무호흡증, HIV 감염, Lp(a) ≥ 50 mg/dL, hsCRP ≥ 2 mg/L, ApoB 상승)가 동반된 경우, 스타틴 투여를 통해 LDL 콜레스테롤을 더 적극적으로 낮추는 것을 고려할 수 있다.	IIa	B
중등도 위험군이나 저위험군의 경우 관상동맥칼슘 점수가 증가할수록 심혈관사건 발생 위험성이 증가하므로 이를 바탕으로 스타틴 사용 여부를 결정할 수 있다.	IIa	B
저위험군 LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 1개 이하인 경우, 수주 혹은 수개월간 생활습관 개선을 시행한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴 투약을 고려할 수 있다.	IIb	B
저위험군이라도 위험강화인자가 동반된 경우 LDL 콜레스테롤을 더 적극적으로 낮추는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
LDL 콜레스테롤 190 mg/dL 이상 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우, 고지혈증을 일으키는 이차적 원인(당도폐쇄, 신중후군, 갑상선기능저하증, 임신, glucocorticoid, cyclosporine 등의 약물 투약력)의 확인 및 교정을 권고한다.	I	A
이차적 원인이 없는 상태에서 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우, 위험 정도와 상관없이 스타틴 투약을 권고한다.	I	A
소아 가족성 고콜레스테롤혈증 가족성 고콜레스테롤혈증 소아 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 135 mg/dL 미만으로 낮출 것을 고려한다.	IIa	C

Lp(a), Lipoprotein (a); ApoB, Apolipoprotein B

고중성지방혈증 치료 권고안

내용	권고등급	근거수준
일반원칙 혈중 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상으로 상승되어 있는 경우 우선 체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취 등 생활습관 요인들을 확인하고 식사조절, 운동, 체중 조절을 통해 교정하는 것을 권고한다.	I	B
중성지방 500 mg/dL 이상 혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상으로 상승되는 경우, 중성지방을 증가시킬 수 있는 이차적 원인(체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성콩팥병, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로겐, tamoxifen, glucocorticoid 등의 약물 투약력) 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적 문제가 있는지 확인하는 것을 권고한다.	I	A
이차적 원인이 없거나 교정 후에도 중성지방 농도가 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 췌장염을 예방하기 위해 피브린산 유도제, 니코틴산, 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 시작하는 것을 권고한다.	IIa	A
중성지방 200-499 mg/dL 생활습관 개선 후에도 중성지방 농도가 200-499 mg/dL 이면 일차적으로 LDL 콜레스테롤과 중성지방 농도를 목표치까지 낮추기 위해 스타틴을 투약하는 것을 권고한다.	I	A
죽상경화성 심혈관질환 또는 고위험 당뇨병 환자에서 스타틴 치료 후에도 중성지방 농도가 135-499 mg/dL로 지속되는 경우, 심혈관질환 예방을 위해 icosapent ethyl (IPE) 4 g/일 병용 투여를 고려한다.	IIa	B
죽상경화성 심혈관질환 또는 고위험 당뇨병 환자에서 스타틴 투약 후에도 200-499 mg/dL의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환 예방을 위하여 피브린산 유도제 추가 투약을 고려할 수 있다.	IIb	B
죽상경화성 심혈관질환 또는 고위험 당뇨병 환자에서 스타틴 치료 후에도 중성지방 농도가 200-499 mg/dL로 지속되는 경우, 심혈관질환 예방을 위해 EPA와 DHA를 혼합한 오메가-3 지방산을 투여하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	E

1) 서론

최근 이상지질혈증 관련 연구결과가 많이 발표되면서 유럽 및 미국의 진료 지침이 새로 발표되었다. 유럽의 경우 2019년 European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) 진료지침의 일부 보완판인 2025 ESC/EAS 이상지질혈증 진료지침(Focused Update)이 발표되었으며 미국의 경우 2018년 American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) 진료지침 발표 이후 장기간

새로운 진료지침이 나오지 않았으나 2026년에 전면 개정판이 출판되었다.^{1,2}

2025 ESC/EAS 지침은 기존의 저위험군부터 초고위험군까지의 LDL 콜레스테롤 목표치를 유지하되, 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)이 있으면서 고강도 치료에도 재발하거나 다혈관 침범(polyvascular disease)이 있는 환자를 극초고위험군(extreme risk)으로 새롭게 정의하였다. 이들에게는 LDL 콜레스테롤을 40 mg/dL (1.0 mmol/L) 미만까지 낮추는 것을 고려하도록(Class IIb) 권고하였다.¹ 또한 급성관상동맥증후군(acute coronary syndrome, ACS) 환자에서는 고강도 스타틴(Statin)뿐만 아니라 에제티미브(Ezetimibe) 및 proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 억제제를 초기부터 적극 사용하여 LDL 콜레스테롤을 신속하게 낮추도록 권고하였다.¹ 2026 ACC/AHA 지침은 더 이른 시기부터 더욱 적극적인 이상지질 관리를 강조하고 있으며, 평생에 걸친 누적 노출을 줄이기 위해 조기 치료의 중요성을 강조하였다.² 특히 2018년 진료지침에서는 제시하지 않았던 구체적인 LDL 콜레스테롤 도달 목표 수치가 다시 도입되어, 개인의 위험도에 따른 LDL 콜레스테롤 목표수치를 명확히 제시하였다. 이차 예방 환자 중 초고위험군(very high risk)에서는 유럽 지침과 유사하게 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만, non-HDL 콜레스테롤 85 mg/dL 미만으로 낮추도록 권고하였다. 죽상경화성 심혈관질환 기왕력이 있는 대다수 환자가 이 목표에 해당할 것으로 보았다.²

이처럼 주요 해외 진료지침은 LDL 콜레스테롤의 적극적 강하 전략을 강조하고 있으나, 이러한 권고는 주로 서구 인구 기반 근거에 의존한다는 한계가 있다. 한국인을 포함한 동아시아 인구는 심혈관 사건 절대발생률, 위험인자 분포, 약제 접근성 및 의료 환경이 서구와 상이하여, 목표치의 단순 적용은 과잉 치료나 불필요한 약물 치료 확대로 이어질 수 있다.

2) 치료 기준

이번 진료지침에서는 기존 국내의 진료지침에서 제시했던 대로 심혈관계 위험요인들의 유무를 판단하여 위험 수준 및 임상 상황에 따라 목표 LDL 콜레스테롤 농도를 차등 설정하는 틀을 유지하였다(표 2-5, 2-6, 그림 2-1). 최신 ESC/EAS 이상지질혈증 진료지침에서는 극초고위험군을 새롭게 설정하고, 초고위험군 보다 더 낮은 LDL 콜레스테롤 목표치를 제시하였고, 저위험군에서조차 LDL 콜레스테롤을 116 mg/dL 미만으로 낮추기 위해 약제 사용을 고려할 것을 권고하여 더욱 적극적인 치료를 제시하였으나,¹ 이를 그대로 국내 진료지침에 도입하기에는 한국인에 대한 근거가 부족하다. 따라서 기존의 큰 틀은 유지하되 최근 보고된 국내외 연구 결과와 변화된 임상 환경을 반영하여 저위험군에 대한 일부 기준을 보완하였다.

표 2-5. 위험도에 따른 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤의 목표치

위험도	LDL 콜레스테롤(mg/dL)	Non-HDL 콜레스테롤(mg/dL)
관상동맥질환 ¹⁾ 재발성 죽상경화성 허혈성 뇌졸중 위험이 높은 경우 당뇨병 ²⁾ (3개 이상의 주요심혈관질환 위험인자* 또는 표적장기손상 ³⁾ 을 동반한 경우 선택적)	<55	<85

위험도	LDL 콜레스테롤(mg/dL)	Non-HDL 콜레스테롤(mg/dL)
죽상경화성 허혈성 뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작 [†] 경동맥질환 [†] 말초동맥질환 [†] 복부대동맥류 [†] 당뇨병 [†] (유병기간 10년 이상 또는 주요 심혈관질환 위험인자* 또는 표적장기손상 [‡] 을 동반한 경우)	<70	<100
당뇨병(유병기간 10년 미만, 주요 심혈관질환 위험인자*가 없는 경우)	<100	<130
중등도 위험군(주요 심혈관질환 위험인자* 2개 이상)	<130	<160
저위험군(주요 심혈관질환 위험인자* 1개 이하)	<160	<190

저위험군, 중등도 위험군을 포함한 일차예방에서 위험강화인자가 동반된 경우, 치료목표를 강화할 수 있다.

*연령(남자 ≥45세, 여자 ≥55세), 조기 심혈관질환 발생 가족력(부모·형제자매 중 남자 <55세, 여자 <65세), 고혈압, 흡연, 낮은 HDL 콜레스테롤 수치(<40 mg/dL).

[†]기저치로부터 50% 이상 감소를 동시에 권고

[‡]알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만, 망막병증, 신경병증, 좌심실비대

¹⁾ 급성심근경색증은 기저치 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 스타틴을 투약한다.

표 2-6. 위험도 및 LDL 콜레스테롤 농도에 따른 치료

위험도	LDL 콜레스테롤 농도 (mg/dL)					
	< 55	55-69	70-99	100-129	130-159	≥160
관상동맥질환 ¹⁾ [†] 재발성 죽상경화성 허혈뇌졸중 위험이 높은 경우 당뇨병 [†] (3개 이상의 주요심혈관질환 위험인자* 또는 표적장기손상 [‡] 을 동반한 경우 선택적)	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려
죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작/ 경동맥질환 [†] /말초동맥질환 [†] /복부대동맥류/ 유병기간 10년 이상이거나 주요 심혈관질환 위험인자* 또는 표적장기손상 [‡] 을 동반한 당뇨병 [†]	생활습관 교정	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려
주요 심혈관질환 위험인자*가 없는 10년 미만의 당뇨병	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려
중등도 위험군 ²⁾ (주요 심혈관질환 위험인자* 2개 이상)	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려
저위험군 ²⁾ (주요 심혈관질환 위험인자* 1개 이하)	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정 및 약물 치료 고려	생활습관 교정 및 약물 치료 고려

저위험군, 중등도 위험군을 포함한 일차예방에서 위험강화인자가 동반된 경우, 치료목표 강화를 위해 좀 더 적극적으로 약물 치료를 고려할 수 있다.

*연령(남자 ≥45세, 여자 ≥55세), 조기 심혈관질환 발생 가족력(부모·형제자매 중 남자 <55세, 여자 <65세), 고혈압, 흡연, 낮은 HDL 콜레스테롤 수치(<40 mg/dL).

[†]LDL 콜레스테롤 기저치 대비 50% 이상 감소시키는 것을 동시에 권고

[‡]알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만, 망막병증, 신경병증, 좌심실비대

¹⁾ 급성심근경색증은 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다.

²⁾ 중등도 위험군과 저위험군의 경우는 수주 혹은 수개월간 생활습관 관리를 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도가 높을 때 스타틴 투약을 고려한다.

(1) 관상동맥질환군

관상동맥질환 환자는 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만과 동시에 기저치보다 50% 이상 감소를 목표로 한다(I, A). 특히 급성관상동맥증후군(acute coronary syndrome, ACS)이 발생한 경우, 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 가능한 빨리 고강도 스타틴을 투약하는 것을 권고한다(I, A). 이는 조기 LDL 콜레스테롤 강하와 플라크 안정화를 위함이다.

급성관상동맥증후군 환자 약 4,500명을 대상으로 한 무작위 배정 대조 임상시험인 A to Z 연구에서 조기 고강도 스타틴치료 군이 지연/저강도 치료군에 비해 심장 원인 사망이 유의하게 적었으며,⁶ 국내 후향적 연구에서도 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만 환자 약 1,000명을 대상으로 즉시 스타틴을 투여한 군에서 1년 후 심혈관질환 발생이 유의하게 감소하였다.⁷ 스타틴 치료만으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못하거나 조기 목표 달성이 필요한 경우, 에제티미브 또는 PCSK9 억제제 등 비스타틴 약제를 병용할 것을 권고한다. (I, B). IMPROVE-IT 연구에서 ACS 환자 18,144명을 대상으로 스타틴-에제티미브 병용요법은 스타틴 단독 요법 LDL 콜레스테롤 69.9 mg/dL 대비 LDL 콜레스테롤을 53.2 mg/dL까지 낮추었으며, 주요 심혈관 사건의 상대위험도를 6.4% 유의하게 감소시켰다.⁸ 이는 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮춘 이후에도 추가적인 강하가 임상적 이득을 제공함을 시사한다. 따라서 급성관상동맥증후군 환자에서는 초기부터 최대 허용 용량의 스타틴과 에제티미브 병용요법을 시행하여 LDL 콜레스테롤 목표치에 조기에 도달하는 것을 고려한다(IIa, B). PCSK9 억제제를 이용한 연구들은 더 낮은 목표치의 안전성과 효용성을 확립하였다. FOURIER 연구에서 에볼로쿠맵(Evolocumab) 투여군은 LDL 콜레스테롤 중앙값을 30 mg/dL까지 낮추어 주요 심혈관 사건 위험을 15% 감소시켰고,⁹ ODYSSEY OUTCOMES 연구에서도 알리로쿠맵(Alirocumab)을 통해 LDL 콜레스테롤을 53.3 mg/dL까지 조절하여 주요 심혈관 사건 위험을 15% 감소시켰다.¹⁰

이러한 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만 목표의 임상적 이득은 최근 국내에서 시행된 무작위 배정 대조 임상시험인 Ez-PAVE 연구를 통해 입증되었다. 국내 17개 기관에서 죽상경화성 심혈관질환 환자 3,048명을 LDL 콜레스테롤 목표 55 mg/dL 미만(집중 치료군) 또는 70 mg/dL 미만(기존 치료군)으로 1:1 배정하여 중앙값 3년간 추적한 결과, 추적 기간 중 LDL 콜레스테롤 중앙값은 집중 치료군 56 mg/dL, 기존 치료군 66 mg/dL 였다. 일차 종료점(심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 모든 혈관재개통술, 불안정 협심증으로 인한 입원의 복합)은 집중 치료군에서 6.6%, 기존 치료군에서 9.7%로 집중 치료군에서 유의하게 낮았다(위험비 0.67; 95% CI, 0.52-0.86; P=0.002). 이상반응 발생률은 두 군 간 유사하였으며, 혈청 크레아티닌 상승은 오히려 집중 치료군에서 더 낮았다. 이 연구는 동아시아 죽상경화성 심혈관질환 환자에서 55 mg/dL 미만 목표가 70 mg/dL 미만 목표에 비해 우월함을 입증한 무작위 배정 대조 임상시험으로, 본 지침의 55 mg/dL 미만 목표를 한국인 근거로 직접 뒷받침한다.¹¹

한편 2025 ESC/EAS 진료지침은 기존 치료에도 재발하는 죽상경화성 심혈관질환 환자나 다혈관 질환을 가진 환자를 극초고위험군(Extreme Risk)으로 정의하고 LDL 콜레스테롤 목표치를 40 mg/dL 미만으로 하향 조정하였다.¹ PACMAN-AMI와 HUYGENS 연구에서는 고강도 스타틴과 PCSK9 억제제 병용으로 LDL 콜레스테롤을 20-25 mg/dL까지 낮추었을 때 관상동맥 내 죽종의 부피가 유의하게 감소하고 섬유피막이 두꺼워지는 등 동맥경화반의 안정화가 확인되었다.^{12,13} FOURIER-OLE 연구에서는 LDL 콜레스테롤을 20 mg/dL 미만으로 장기간 유지하더라도 인지기능 장애나 출혈성 뇌졸중 등의 부작용 증가 없이 지속적인 심혈관 위험 감소 효과가 나타났다.^{14,15}

(2) 비심장성 혈관질환군

뇌혈관질환(죽상경화성 허혈성 뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작), 말초동맥질환, 유의한 경동맥질환, 복부대동맥류가 있는 환자는 LDL 콜레스테롤을 기저치 대비 50% 이상 감소시키면서 동시에 70 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고한다(I, A). 이 중 재발성 죽상경화성 혈관질환의 위험이 높다고 판단되는 경우에는 LDL 콜레스테롤을 기저치 대비 50% 이상 감소시키면서 55 mg/dL 미만으로 더 낮추는 것을 고려할 수 있다(IIa, B).

① 허혈성 뇌졸중

허혈성 뇌졸중 환자에서 고강도 스타틴 치료는 뇌졸중 재발과 주요 심혈관 사건을 유의하게 감소시킨다. SPARCL 연구는 6개월 내 허혈성 뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작이 발생한 4,700여 명을 대상으로 한 무작위 배정 대조 임상시험으로, 연구기간 중 평균 LDL 콜레스테롤은 atorvastatin 80 mg 투여군 73 mg/dL, 위약군 129 mg/dL로 유지되었다. 스타틴 투여군에서 위약 대비 뇌졸중 재발위험 및 심혈관질환 위험이 각각 16%, 20% 유의하게 감소하였다.¹⁶ Treat Stroke to Target (TST) 연구는 죽상경화성 기전의 3개월 이내 허혈성 뇌졸중 및 15일 이내 일과성 뇌허혈발작 환자를 대상으로, LDL 콜레스테롤 목표를 <70 mg/dL로 설정한 군이 90-110 mg/dL로 유지한 군에 비해 심뇌혈관 사건이 유의하게 감소하였다. 참여한 대상자의 약 25%는 한국인으로 이 연구 결과의 동아시아 인구에 대한 적용 가능성을 높여준다.¹⁷ 재발 위험이 특히 높은 죽상경화성 허혈성 뇌졸중 환자에서는 70 mg/dL 보다는 더 낮은 목표가 추가적인 이득을 줄 수 있다. 허혈성 뇌졸중만을 대상으로 55 mg/dL 미만 목표를 일차 종료점으로 검증한 무작위 배정 연구는 아직 없으나, 급성관상동맥증후군 환자를 대상으로 한 IMPROVE-IT 연구에서는 에제티미브 병용으로 LDL 콜레스테롤을 53.2 mg/dL까지 낮춘 군은 69.9 mg/dL 군에 비해 허혈성 뇌졸중이 유의하게 감소하였고(HR 0.79)¹⁸, FOURIER 연구에서도 에볼로쿠맙으로 LDL 콜레스테롤을 약 30 mg/dL까지 낮추었을 때 뇌졸중 위험이 감소하였다.¹⁹ 이는 재발 위험이 높은 죽상경화성 허혈성 뇌졸중 환자에서 더 낮은 LDL 콜레스테롤 목표가 추가적인 이득을 줄 수 있음을 시사한다.

② 일과성 뇌허혈발작

일과성 뇌허혈발작 환자는 단기 및 장기 심혈관 사건 위험이 허혈성 뇌졸중과 유사하므로 동일한 위험군으로 관리해야 한다.^{20,21} 일과성 뇌허혈발작과 허혈성 뇌졸중 환자를 비교한 연구에서 6개월 뇌졸중 재발률이 일과성 뇌허혈발작 환자는 5%, 허혈성 뇌졸중 환자는 6%로 차이가 없었다.²⁰ Dutch TIA Trial에서 일과성 뇌허혈발작 환자 약 2,400명을 10년간 추적 관찰한 결과, 약 54%의 환자에서 적어도 1개 이상의 심혈관질환(뇌졸중, 심근경색, 심혈관질환으로 인한 사망)이 발생하였다.²¹ 이러한 근거를 바탕으로 일과성 뇌허혈발작에서도 허혈성 뇌졸중과 함께 적극적인 LDL 콜레스테롤 저하요법이 필요하다.

③ 경동맥질환

경동맥질환은 심혈관계 위험 증가와 밀접한 연관이 있다. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) 연구에 의하면 뇌졸중이나 일과성 뇌허혈발작을 유발한 70% 이상 경동맥 협착이 있는 환자에서 2년간 동측 뇌경색이 발생할 위험이 수술을 받지 않은 환자는 26%, 경동맥 내막절제술을 받은 환자는 6% 였다.²² 70% 미만의 협착이 있었던 비수술군과 수술군에서 5년간 동측 뇌경색 발생 위험은 50-

69% 협착의 경우 22.2%와 15.7%, <50% 협착의 경우에는 18.7%와 14.9%였다.²³ European Carotid Surgery Trial (ECST)에서도 증상이 있는 경동맥 협착 환자는 협착 정도와 상관없이 심혈관질환으로 인한 사망률이 높아 6년 사망률이 27%였으며,²⁴ 10년간 심혈관계 사망률은 30%로 추정되었다.²⁵ 경동맥 잡음이 청진되는 환자를 추적 관찰한 연구에서 협착이 50% 미만, 50-75%, 75% 이상인 군의 심혈관질환 발생률은 각각 2.7%/년, 6.6%/년, 8.3%/년으로, 50% 이상 협착이 있는 군에서 위험도가 크게 증가하였다.²⁶ 무증상 경동맥 협착 환자 대상 연구에서도 50% 이상 협착 시 심혈관질환이 증가하는 것으로 보고되었다.^{27,28} 심혈관질환 없이 경동맥 질환만 있는 환자 대상 무작위배정 연구는 없으나, 경동맥질환이 심뇌혈관질환 발생의 주요 위험인자이고 다양한 군에서 LDL 콜레스테롤 강하요법이 뇌졸중 위험을 현격하게 낮추었다는 점을 고려할 때,²⁹ 유의한 죽상경화성 경동맥질환이 있는 환자는 적극적인 LDL 콜레스테롤 저하요법의 적용 대상으로 보아야 한다. 따라서 일과성 뇌허혈 발작이나 허혈성 뇌졸중을 동반한 유증상 경동맥 협착, 또는 증상이 없더라도 영상 검사상 NASCET 기준 50% 이상의 협착이 확인된 경우, 50% 미만이라도 초음파상 궤양(ulceration)을 동반하는 등 뇌졸중 발생 위험이 높은 불안정 플라크(unstable plaque)가 관찰되는 경우 적극적인 LDL 콜레스테롤 저하요법이 필요하다.

④ 말초동맥질환

Heart Protection Study는 말초동맥질환, 관상동맥질환, 당뇨병이 있는 20,000명을 대상으로 한 무작위 배정 연구로, 스타틴 투여군에서 위약군 대비 심혈관질환이 유의하게 감소하였다. 추가분석에서 기저 LDL 콜레스테롤이 116 mg/dL 미만이고 스타틴 투약 후 70 mg/dL로 감소한 군에서 심혈관질환 위험이 유의하게 감소하였다.³⁰ 따라서 말초동맥질환 환자에서도 적극적인 LDL 콜레스테롤 저하요법이 필요하다.

⑤ 복부대동맥류

복부대동맥류와 LDL 콜레스테롤의 연관성은 잘 확립되어 있다. 복부대동맥 직경 30 mm 이상인 50세 초과 복부대동맥류 남성 206명의 평균 LDL 콜레스테롤은 연령 매칭된 남성 대조군에 비해 유의하게 높았으며, LDL 콜레스테롤은 다른 위험인자를 보정한 후에도 복부대동맥류의 독립 예측인자였다. LDL 콜레스테롤이 0.1 mmol/L 증가할 때마다 복부대동맥류 위험이 3% 증가하는 선형 관계가 관찰되었다.³¹ ARIC 코호트 기반 멘델리안 랜덤화 연구에서 LDL 콜레스테롤과 총콜레스테롤 수치가 높을수록 복부대동맥류 발생 위험이 증가하였고(OR 약 1.55/SD),³² 대규모 유전학 분석에서도 LDL 콜레스테롤 저하와 관련된 유전적 변이(예: HMGCR, PCSK9)가 복부대동맥류 위험 감소와 연관되었다.³³

복부대동맥류 수술을 받은 343명을 약 11년간 추적 관찰한 연구에서 수술 전 심혈관질환이 없던 환자에서 매년 약 1.9%의 높은 심혈관계 사망률이 확인되었다.³⁴ 이후 연구에서 스타틴 치료는 복부대동맥류 환자에서 대동맥류 크기와 수술 후 단기 및 장기 사망률을 개선시키는 효과가 있음이 보고되었다.³⁵⁻³⁷ 이러한 근거로 복부대동맥류 환자에서 적극적인 LDL 콜레스테롤 저하요법이 필요하다.

(3) 고위험 당뇨병 환자군

당뇨병 환자의 위험도 평가 및 치료 목표 설정에 있어서는 국내 역학 자료에 기반한 신중한 접근이 필요하다. 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 장기손상을 동반하거나 3개 이상의 심뇌혈관질환 위험인자들을 가지고

있거나 20년 이상 지속된 조기 발현 1형 당뇨병의 경우 초고위험군으로 분류하여 LDL 콜레스테롤의 목표수치를 기저치 대비 50% 이상 그리고 55 mg/dL 미만으로 낮출 것을 권고하고 있다.³⁸ 이는 주요 스타틴 임상연구의 당뇨병 환자 메타분석 결과에 기반한다.³⁹ 그러나 국내에서는 장기 유병 1형 당뇨병 환자에 대한 직접적인 근거가 부족하며, 무조건적인 서구 기준의 도입보다는 국내 데이터를 바탕으로 한 단계적 접근이 합리적이다. 국민건강보험공단 빅데이터 연구에 따르면 당뇨병 유병 기간이 길어질수록(≥ 10 년) 그리고 동반 위험인자가 많을수록 LDL 콜레스테롤에 대한 심혈관 위험 민감도가 증가하였으며, 특히 유병 기간이 10년 이상인 경우 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 이상에서부터 심혈관 사건 위험이 유의하게 증가하였다.³⁹ 또한 당뇨병 환자는 일반 인구 대비 낮은 LDL 콜레스테롤 구간에서부터 심혈관 위험이 상승하였다.⁴⁰ 국내 건강보험공단 자료를 이용한 또 다른 연구에서도 만성 신장질환을 동반하거나 심뇌혈관 질환 위험인자를 3개 이상 가진 고위험 당뇨병의 경우 심뇌혈관질환 발생 위험성이 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만을 유지한 군에서 가장 낮았고, LDL 콜레스테롤 수치가 증가할수록 심뇌혈관 질환 발생 위험도가 점차 증가하였다.¹⁰ 이러한 근거를 바탕으로 최근 국내 당뇨병·지질 합의문에서도 심혈관질환을 동반하거나 표적장기손상있는 경우 엄격한 지질 강하를 권고하고 있다.⁴¹

한편 최근 발표된 VESALIUS-CV 연구의 사전 정의 하위그룹 분석은 명백한 죽상경화증이 확인되지 않은 당뇨병 환자에서도 적극적 LDL 콜레스테롤 강하가 일차 심혈관 사건을 예방함을 보여, 이 영역의 근거를 한 단계 확장하였다. 이 분석은 심근경색 또는 뇌졸중 기왕력이 없고 명백한 죽상경화증(과거 동맥재개통술, $\geq 50\%$ 협착, 또는 관상동맥칼슘점수(Coronary calcium score) ≥ 100 Agatston unit)이 없는 당뇨병 환자 3,655명을 대상으로 하였으며, 기저 스타틴 치료에 더하여 에볼로쿠맙(140 mg, 2주 간격) 또는 위약에 1:1 배정하였다. 기저 LDL 콜레스테롤 중앙값은 132 mg/dL였고, 48주 시점에 에볼로쿠맙군은 52 mg/dL, 위약군은 111 mg/dL로 감소하였다. 중앙값 4.8년 추적 결과, 일차 종료점(관상동맥질환 사망, 심근경색, 허혈성 뇌졸중의 복합)은 에볼로쿠맙군에서 위험비 0.69로 유의하게 감소하였다(83명 vs. 위약군 117명; $P=0.009$).⁴² 이는 명백한 죽상경화증이 없는 고위험 당뇨병 환자에서도 이차 예방 환자에 준하는 LDL 콜레스테롤 목표를 적용하고, 죽상경화성 심혈관질환 자연경과의 더 이른 시점에서 스타틴 이상의 치료를 강화하는 전략을 뒷받침한다. 다만 본 연구 대상의 약 93%가 백인이었으므로, 한국인을 포함한 동아시아 인구에 대한 직접적 근거는 제한적이며 향후 추가 연구가 필요하다.

이러한 국내외 근거를 종합하여, 표적장기손상(알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만, 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반하거나 주요 심혈관 위험인자를 동반한 당뇨병 환자, 또는 유병 기간 10년 이상의 2형 당뇨병 환자는 고위험 당뇨병 환자군으로 정하고 관리한다. 이들의 기본 LDL 콜레스테롤 목표는 70 mg/dL 미만 그리고 기저치 대비 50% 이상 감소이다(I, A). 이 중 표적장기손상을 동반하거나 주요 심혈관 위험인자를 3개 이상 동반한 당뇨병 환자에서는 추가적인 심혈관 사건 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만 그리고 기저치 대비 50% 이상 감소를 목표로 하는 것을 선택적으로 고려한다(IIa, B). 1형 당뇨병은 국내 장기 추적 데이터가 부족하나, 병태생리학적 기전과 해외 진료지침을 고려하여 치료 목표를 설정하였다. 따라서 20년 이상 조기 발현된 1형 당뇨병이면서 표적장기손상이 동반된 경우 고위험 2형 당뇨병 환자와 동일하게 강력한 LDL 콜레스테롤 조절을 고려할 수 있다(IIb, C).

(4) 주요 위험인자를 동반한 당뇨병 환자군

표적장기손상의 증거는 없고 주요 심혈관 위험인자 1개 또는 2개를 가진 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 목표를 70 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고한다. 18,686명의 당뇨병 환자를 메타분석한 결과, 스타틴 사용으로 LDL 콜레스테롤을 1 mmol/L (39 mg/dL) 감소 시키면 주요심혈관 사건 발생률이 21% 감소하였다.⁴³ 2019 ESC/EAS 진료지침에서도 표적장기손상이 동반되지 않았더라도 다른 심혈관 위험인자를 동반한 당뇨병의 경우 LDL 콜레스테롤을 기저치 대비 50% 이상 감소시키고 <70 mg/dL를 유지할 것을 권고하였다.³⁸ 국민건강보험공단 자료를 활용하여 248,002명의 2형 당뇨병 환자를 분석한 국내 연구에서도 고혈압이 없거나 당뇨병 유병기간 5년 미만인 경우를 제외한 대부분의 당뇨병 환자에서 심혈관계 위험이 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 이상부터 선형적으로 증가하는 것이 확인되었다.⁴⁴

(5) 주요 위험인자가 없는 당뇨병 환자군

심혈관질환 주요위험인자를 동반하지 않는 당뇨병 환자의 경우, 일차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 이상인 경우 약물치료를 권고한다(I, A).

1형 및 2형 당뇨병 환자에서 심혈관질환 위험 증가는 잘 알려져 있다. 2형 당뇨병 환자 2,500여 명을 7년간 추적 관찰한 핀란드 코호트 연구에서 심혈관질환 과거력이 없는 당뇨병 환자의 심근경색 발생률은 20.2%로 당뇨병이 없는 심혈관질환 과거력이 있는 환자의 18.8%와 유사하였다.⁴⁵ OASIS 연구에서도 2형 당뇨병이 있으면 심혈관질환 과거력이 없더라도 과거력이 있는 환자와 비슷한 정도로 심혈관질환이 발생하였다.⁴⁶ 14개의 무작위 배정 연구의 메타분석 결과, 당뇨병 환자에서 스타틴 투약 후 LDL 콜레스테롤이 40 mg/dL 감소할 때마다 모든 원인 사망률은 9%, 주요 심혈관계 위험은 21% 감소하였으며, 이러한 효과는 동반된 심혈관질환 유무와 상관없이 나타났다.⁴³ 또한 투약 전 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 미만이고 투약 후 80 mg/dL 미만으로 감소한 군에서도 효과가 유지되어 당뇨병 환자에서 적극적인 스타틴 투약이 필요함을 보여주었다.⁴³ CARDS는 심혈관질환 과거력이 없고 당뇨병성 망막병증, 알부민뇨, 흡연, 고혈압 위험인자 중 1가지 이상을 가지고 있는 당뇨병 환자 2,800여 명을 대상으로 한 무작위 배정연구로, 스타틴 투약군에서 위약군 대비 심혈관질환 위험도가 37% 감소하였다. 스타틴 투약군의 평균 LDL 콜레스테롤은 약 80 mg/dL, 위약군은 120 mg/dL였던 점을 고려할 때, 당뇨병이 있으면서 다른 위험인자가 동반된 경우 LDL 콜레스테롤 목표를 하향 조정할 필요가 있음을 시사하였다.⁴⁷ 본 진료지침에서는 이를 바탕으로 당뇨병 환자의 동반된 주요 심혈관질환 위험 요인의 수 및 당뇨병의 표적장기손상(알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만, 망막병증, 신경병증, 좌심실비대) 여부에 따라 위험도를 분류하고 이에 따른 LDL 콜레스테롤 목표치를 제시하였다. 대부분 비교 임상시험에서 스타틴 투약 후 위약 대비 LDL 콜레스테롤이 30-40% 감소하였던 점을 고려할 때,⁴³ 기저 LDL 콜레스테롤 농도가 매우 높아 고용량 스타틴 투약에도 100 mg/dL 미만으로 감소되지 않는 환자라도 30-40% 이상의 감소폭을 보았다면 치료 효과가 있는 것으로 판단한다.⁴⁸ 1형 당뇨병 환자는 심혈관질환 위험이 높음에도 불구하고,⁴⁹ 주로 젊은 연령층에서 발병하는 특성상 동일 연령대 대조군과 비교했을 때의 정확한 상대적 위험도를 확립하는 데 어려움이 있다.²⁵ 그러나 최근 메타분석에서 당뇨병 유형과 상관없이 스타틴 투약이 심혈관계 위험을 감소시킨다는 결과가 나와 1형 당뇨병 환자에서도 적극적인 스타틴 치료가 도움이 될 수 있다.⁴³

(6) 죽상경화성 심혈관질환이나 주요 위험인자가 있는 가족성고콜레스테롤혈증

가족성고콜레스테롤혈증 환자는 일반인에 비하여 심혈관질환 발생 위험이 매우 높고 발병 시기도 빨라서, 적극적인 LDL 콜레스테롤 강하가 필요하다. 심혈관질환이나 주요 위험인자가 있는 경우 LDL 콜레스테롤 목표를 기저치 대비 50% 이상 그리고 55 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 고려한다(IIa, C).³⁸

(7) 죽상경화성 심혈관질환 및 주요위험인자가 없는 가족성고콜레스테롤혈증

성인 가족성고콜레스테롤혈증 환자는 출생 시점부터 누적된 LDL 콜레스테롤 노출로 인해 심뇌혈관발생의 위험이 높다.^{50,51} 따라서 죽상경화성 심혈관질환 및 주요 위험인자가 없는 가족성고콜레스테롤혈증 성인 환자는 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다(IIa, C).³⁸

(8) 중등도 위험군

LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 2개 이상인 경우 중등도 위험군으로 분류되며, 수주 혹은 수개월간 생활습관 교정을 시행한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 130 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다(IIa, B). 이 기준치는 국내 자료로도 뒷받침된다. 국민건강보험공단 코호트를 이용하여 심혈관 위험군별 LDL 콜레스테롤과 심혈관질환 발생의 연관성을 분석한 연구에서, 중등도 및 저위험군에서는 LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 이상부터 심혈관질환 위험이 유의하게 증가하였다(중등도 위험군에서 130-159 mg/dL의 보정 위험비 1.15, 160-189 mg/dL 1.28, 190 mg/dL 이상 1.45). 반면 고위험 및 초고위험군에서는 70 mg/dL 이상부터 위험이 유의하게 증가하여, 위험군에 따라 차등화된 LDL 콜레스테롤 목표 설정의 타당성을 한국인 자료로 확인하였다.⁵² 국내 위험도 평가 모형이 아직 완성되지 않아, 기존 ATP III에서 제시한 주요 위험인자를 유지하였다. 다만 최근 연구 결과를 반영하여 HDL 콜레스테롤을 보호인자 기준을 기존 ≥ 60 mg/dL에서 60-100 mg/dL 범위로 제한적으로 조정하였다.

① 주요 위험인자

(a) 흡연

흡연은 확립된 조절 가능한 심혈관질환의 위험인자로, 흡연에 따른 심혈관질환 발생 증가 및 금연에 따른 감소가 확인되었다.⁵³

(b) 고혈압

고혈압은 관상동맥질환 및 뇌졸중을 포함한 심혈관질환과 연관이 있다.^{54,55} 일본을 포함한 7개국에서 혈압이 관상동맥질환 사망률에 미치는 영향을 조사한 연구에서 인구 집단과 상관없이 고혈압은 심혈관계 사망위험을 증가시켰다. 보정 상대위험도는 수축기 혈압이 10 mmHg 증가할 때마다 1.28배, 이완기 혈압이 5 mmHg 증가할 때마다 1.28배 증가하였다.⁵⁶

(c) HDL 콜레스테롤

1990년 이전에 발표된 연구에서는 HDL 콜레스테롤 농도가 약 1 mg/dL 증가하면 심혈관질환 사망률이 남성의 경우 3.7%, 여성의 경우 4.7% 감소하는 것으로 보고되어,^{57,58} 저HDL 콜레스테롤 농도(<40 mg/dL)를 심

혈관질환 위험인자로 포함하였다. 그러나 UK Biobank와 Emory Cardiovascular Biobank에 등록된 약 20,000 명의 관상동맥질환 환자를 분석한 연구에서는 HDL 콜레스테롤 40-60 mg/dL 환자군에 비해 >80 mg/dL 환자군에서 전체 사망은 96%, 심혈관 사망은 71% 유의하게 더 높았다.⁵⁹ 또한 국내 건강보험자료를 사용한 한국 570만 명 코호트에서도 10년 심혈관 복합 사건과 HDL 콜레스테롤 사이에 U자형 곡선이 관찰되었으며, 남성에서 HDL 콜레스테롤이 90 mg/dL 이상인 경우 오히려 심혈관 복합 사건 위험이 유의하게 증가하였다.⁶⁰ 따라서 이전 진료지침까지는 HDL 콜레스테롤 60 mg/dL 이상을 보호인자로 하였으나, 최근 연구결과에서는 너무 높은 HDL 콜레스테롤은 오히려 심혈관질환의 위험을 높일 수도 있음을 보여주어 HDL 콜레스테롤의 보호인자 범위를 조정하여 60-100 mg/dL 범위에 한하여 제한적으로 적용하도록 하였다.

(d) 연령

나이가 증가함에 따라 심혈관계 위험이 증가하며, 여성은 남성에 비해 약 10-15년 후에 심혈관질환 위험도가 비슷해진다.⁶¹ Framingham Heart Study에서는 성별에 따라 위험인자가 되는 나이의 기준을 다르게 하여, 남성은 45세 이상, 여성은 55세 이상인 경우 위험인자에 해당되는 것으로 분류하였다.²⁵

(e) 심혈관질환 가족력

심혈관질환 가족력, 즉 부모나 형제자매 중 남자 55세 미만, 여자 65세 미만에서 관상동맥질환이 발병한 가족력이 있는 경우 심혈관질환 진행 위험이 약 2배에서 12배 증가한다고 보고되어 위험인자에 포함되었다.^{25,62}

② 위험도 재분류

최근 대규모 역학 연구와 임상시험 결과들은 위험인자 개수에 기반한 분류만으로는 개별 환자의 실제 심혈관질환 발생 위험을 충분히 설명하지 못함을 보여준다. 동일한 수의 위험인자를 가진 환자라도 실제 위험도는 상당한 차이를 보일 수 있기 때문이다. 이에 본 진료지침에서는 중등도 위험군을 단순히 'LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 이상에서 스타틴 투여를 고려하는 집단'으로 정의하지 않고, 추가적인 검사를 통한 위험도 재분류가 적극적으로 고려되어야 하는 집단으로 재정의하였다.

(a) 치료목표를 강화시키는 위험강화인자(Risk-enhancing factors)

LDL 콜레스테롤이 100-129 mg/dL이더라도 다음과 같은 위험강화인자가 동반된 경우에는 절대 심혈관질환 발생 위험이 증가할 수 있으므로, 개별 환자의 전체 위험도와 치료 이득을 종합적으로 평가하여 스타틴 투여를 통한 보다 적극적인 LDL 콜레스테롤 저하를 고려할 수 있다(IIa, B).^{1,25,38,62,63}

- 스트레스
- 우울증 등 주요 정신질환
- 비만
- 신체활동부족
- 만성염증성 질환
- 조기폐경, 전자간증, 임신성 고혈압 병력
- 수면무호흡증

- HIV 감염
- Lipoprotein(a) [Lp(a)] ≥ 50 mg/dL
- High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) ≥ 2 mg/L
- ApoB (Apolipoprotein B) 상승(LDL 콜레스테롤/ Non-HDL 콜레스테롤 목표 달성 후에도 상승 시)

(b) Lp(a)

모든 성인에서 죽상경화성 심혈관질환 위험을 정밀하게 평가하기 위해 적어도 일생에 한 번 Lp(a) 측정을 고려하며, 특히 조기 죽상경화성 심혈관질환 가족력 또는 가족성 고콜레스테롤혈증이 있는 경우, Lp(a)가 상승된 사람의 가족에 대해서는 연쇄 선별검사를 고려한다. Lp(a) ≥ 50 mg/dL을 죽상경화성 심혈관질환 위험 증가의 기준값으로 적용하되, 한국인에서는 다른 심혈관 위험인자를 동반한 경우 ≥ 30 mg/dL에서도 위험 증가가 관찰될 수 있다.⁶⁴ 최근에는 nmol/L 단위를 추천하는 추세이다.

(c) ApoB

동맥경화는 LDL 콜레스테롤만으로 진행되는 것이 아니라, LDL을 포함하여 콜레스테롤이 풍부한 ApoB 함유 입자에 의해 진행된다.⁶⁵ 특히 당뇨병, 고중성지방혈증, 대사증후군 환자 등에서는 ApoB가 동맥경화 유발 입자 수를 더 잘 반영하므로, 심뇌혈관질환 발생 위험 평가 및 치료 결정에 도움을 줄 수 있다.^{66,67} 따라서 이러한 환자에서는 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤 농도가 목표치에 도달해 있더라도 치료 강화 여부를 결정하는 데 ApoB가 유용할 수 있다.⁶⁸

(d) 관상동맥칼슘점수

관상동맥 전반에 침착된 칼슘량은 죽상경화반의 총 부담(total plaque burden)과 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다.^{69,70} 대표적인 심혈관질환 예측 코호트인 MESA 연구에서는 관상동맥칼슘 점수가 높을수록 향후 심혈관질환 발병 위험이 증가함을 확인하였다.⁷¹ 동일 코호트를 중위값 11.1년간 장기 추적한 연구에서도 관상동맥칼슘 점수가 높을수록 심혈관질환 발병 위험이 높았다.⁷² 다만 동일한 관상동맥칼슘 점수 범주 내에서도 인종/민족에 따라 절대 사건 발생률이 차이가 관찰되었는데, MESA의 동아시아계(중국계) 참가자에서는 모든 칼슘 점수 구간에서 사건 발생률이 가장 낮았으며, 칼슘 점수와 주요 위험요인을 보정한 후에도 백인 대비 위험이 유의하게 낮았다.⁷² 반면 칼슘 점수가 높을수록 위험이 증가한다는 관계의 방향성과 크기는 모든 인종에서 일관되게 유지되었다.^{71,72} 따라서 서구의 연구 결과를 그대로 적용하기보다는, 향후 국내 실정에 적합한 관상동맥칼슘 점수 기준을 정립할 필요가 있다. 임상적으로는 중등도 위험군이나 경계/저위험군에서 관상동맥칼슘 점수가 증가할수록 심혈관사건 발생 위험이 증가하므로, 이를 근거로 스타틴 사용 여부를 결정하는 것이 도움이 될 수 있다.⁶³

(9) 저위험군

LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자(표 2-3)가 1개 이하인 경우 저위험군으로 분류된다. 수주 혹은 수개월간 생활습관 개선을 시행한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴 투약을 고려할 수 있다(IIb, B).

개정된 지침에서는 LDL 콜레스테롤 목표를 이전 진료지침과 같이 160 mg/dL 미만으로 설정하였다. 그러나 중등도 위험군에서와 마찬가지로 저위험군에서도 주요 위험인자 이외에 다른 위험강화인자를 고려하여 강화된 치료목표를 설정할 수 있다(IIb, B).^{1,25,38,62,63}

LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우, 고지혈증을 일으키는 이차적 원인의 확인 및 교정이 필요하다. 이차적 원인으로는 담도폐쇄(biliary obstruction), 신증후군(nephrotic syndrome), 갑상선기능저하증(hypothyroidism), 임신, glucocorticoid 및 cyclosporine 등의 약물 투약력이 포함된다.⁶³ 이차적인 원인이 없는 상태에서 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우 위험 정도와 상관없이 스타틴을 투약한다(I, A). 다만 저위험군이라도 위험강화인자가 동반된 경우 LDL 콜레스테롤을 더 적극적으로 낮추는 것을 고려할 수 있다(IIb, B).

(10) 만성콩팥병

SHARP 연구는 투석 환자를 포함하여 혈청 크레아티닌이 남성 1.7 mg/dL 이상, 여성 1.5 mg/dL 이상이면 심근경색 또는 관상동맥 재관류술의 병력이 없는 만성콩팥병 환자 9,270명(이 중 투석 환자 3,023명, 33%)을 대상으로 시행된 무작위 이중맹검 시험으로 중앙값 4.9년 추적 동안 LDL 콜레스테롤을 평균 약 0.85 mmol/L (약 33 mg/dL) 감소시켰을 때 주요 죽상경화성 사건(비치명적 심근경색 또는 관상동맥 사망, 비출혈성 뇌졸중, 모든 동맥 재관류술의 복합)을 17% 감소시켰다. 다만 이 효과는 비투석 만성콩팥병 환자에서 주로 관찰되었으며, 사전 지정된 투석 하위군에서는 통계적으로 유의한 이득이 확인되지 않았다.⁷³ 따라서 SHARP는 비투석 만성콩팥병 환자에서 LDL 콜레스테롤 저하가 심혈관 사건을 줄인다는 근거를 제시하지만, 그 이득은 신기능이 저하될수록 감소하며 투석 단계에서는 확립되지 않았다. 투석 환자만을 대상으로 한 4D 및 AURORA 시험에서도 심혈관 사건 감소가 입증되지 않았고, 이에 근거하여 KDIGO 지침은 투석 환자에서 스타틴(또는 스타틴/ezetimibe) 치료의 신규 시작을 권고하지 않고 있다.⁷⁴⁻⁷⁶ 이러한 근거에 따라 KDIGO 지질 관리 지침(2013) 및 CKD 평가·관리 지침(2024)은 비투석 만성콩팥병 환자에서 별도의 LDL 콜레스테롤 목표치를 설정하지 않고 있다. 대신 효과가 입증된 스타틴 기반 요법을 사용하여 LDL 콜레스테롤의 절대적 감소폭을 최대화하고, 목표 달성 여부에 따른 용량 증량이나 반복적인 지질 추적은 권고하지 않는 전략을 채택하였다.^{75,77} 구체적으로 2024 지침은 50세 이상의 비투석·비이식 만성콩팥병 환자에서 eGFR <60 mL/min/1.73 m² (G3a-G5)에는 스타틴 또는 스타틴/에제티미브(1A), eGFR ≥60 mL/min/1.73 m² (G1-G2)에는 스타틴(1B)을 권고하며, 18-49세에서는 관상동맥질환·당뇨병·허혈성 뇌졸중 기왕력 등 위험인자가 있을 때 스타틴(2A)을 권고한다.⁷⁵

한편 한국인 비투석 만성콩팥병 코호트인 KNOW-CKD 연구(관찰 연구, n=1,886)에서는 LDL 콜레스테롤을 4개 군(<70, 70-99, 100-129, ≥130 mg/dL)으로 분류하여 확장 주요 심혈관 사건을 평가하였다. <70 mg/dL 군을 기준으로 70-99, 100-129, ≥130 mg/dL 군의 위험비는 각각 2.06 (1.14-3.73), 2.79 (1.18-6.58), 4.10 (1.17-14.3)으로 단계적 연관성을 보였고, 가장 낮은 위험은 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만에서 관찰되었다. 다만 이는 관찰 연구로서 인과관계를 입증할 수 없으며, 만성콩팥병에서 낮은 LDL 콜레스테롤이 영양실조·염증 상태를 반영하는 역학적 역전(reverse epidemiology)과 잔여 교란의 가능성을 배제하기 어렵다. 실제 동 연구에서 LDL 콜레스테롤은 전체 사망과는 유의한 연관성을 보이지 않았다. 저자들은 만성콩팥병 환자에서 더 낮은 LDL 콜레스테롤 목표(<70 mg/dL)가 허용 가능할 수 있음을 시사하는 것으로 해석하였다.⁷⁸

종합하면, 비투석 만성콩팥병 환자에서 LDL 콜레스테롤 저하의 심혈관 이득은 무작위 시험으로 뒷받침되며, 현행 KDIGO 지침은 수치 목표를 두지 않고 절대적 LDL 콜레스테롤 감소를 극대화하는 전략을 권고한다. 더 낮은 특정 목표치(<70 mg/dL)가 추가적 이득을 준다는 가설은 현재 주로 관찰 연구에 근거하고 투석 환자에서는 이득이 확립되지 않았으므로, 만성콩팥병 환자에서 단일한 LDL 콜레스테롤 목표치를 명확히 규정하기에는 근거가 충분하지 않다. 이에 대한 결론은 무작위 대조 시험의 추가 결과를 기다릴 필요가 있다.

(11) 고중성지방혈증에 대한 치료지침

혈중 중성지방 치료의 명확한 목표치는 아직 없으며, 혈중 농도 200 mg/dL을 기준으로 그 이상인 경우 고중성지방혈증으로 판단한다. 우선 체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취 증가 등 생활습관 요인을 파악하고 식사조절, 운동, 체중 조절을 통해 우선 이를 교정하는 것이 필요하다.⁶³

① 중성지방 500 mg/dL 이상

혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상인 경우 급성췌장염의 위험이 증가한다.⁷⁹ 이 경우 중성지방을 증가시킬 수 있는 이차적 원인의 확인이 필요하다(I, A).⁶³ 이차적 원인으로는 체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성콩팥병, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로겐, tamoxifen, glucocorticoid 등의 약물 투약력, 그리고 지질대사 이상을 일으킬 수 있는 유전적 문제가 포함된다.

이차적 원인이 없거나 교정 후에도 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 췌장염 예방을 위해 피브린산 유도제, 니코틴산, 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 시작할 것을 권고한다(IIa, A). 이는 ATP III 및 ESC/EAS 진료지침과 일치한다.

② 중성지방 200-499 mg/dL

(a) LDL 콜레스테롤이 동반 상승된 경우

중성지방 농도가 200-499 mg/dL이면서 LDL 콜레스테롤이 동반 상승된 경우, 일차적으로 LDL 콜레스테롤 농도를 낮추기 위해 스타틴을 투약할 것을 권고한다(I, A).

(b) LDL 콜레스테롤이 목표치 이하인 경우

높은 중성지방 농도가 다른 위험인자와 독립적으로 심혈관질환 위험과 연관이 있다고 알려져 있다.^{80,81} 중성지방 농도가 200-499 mg/dL이면서 LDL 콜레스테롤 농도가 위험군에 따른 목표치보다 낮은 경우, 우선 생활습관 개선을 권고하고 이후에도 고중성지방혈증이 지속되는 경우 위험도를 고려하여 일차 약제로 스타틴을 투약할 것을 추천한다. 이 경우 치료 목표는 non-HDL 콜레스테롤 농도(= 총콜레스테롤 - HDL 콜레스테롤)를 계산하여 표 2-5의 기준에 따라 조정한다(IIa, A). 목표 non-HDL 콜레스테롤 농도는 기존 LDL 콜레스테롤 목표치에 30을 더한 값이다. 죽상경화성 심혈관질환 또는 고위험 당뇨병 환자에서 스타틴 치료 후에도 중성지방 농도가 135-499 mg/dL로 지속되는 경우, 심혈관질환 예방을 위해 icosapent ethyl (IPE) 하루 4 g 병용 투여를 고려할 수 있다(IIa, B).

(c) 일차 약제로 스타틴을 권고하는 근거

고중성지방혈증 환자에서 중성지방을 낮추는 데 효과적인 피브린산 유도체 대신 스타틴을 일차 약제로 권고하는 이유는 여러 연구와 메타분석에서 스타틴의 심혈관질환 예방효과가 확인되었으나,⁸⁰ 피브린산 유도체 투약의 심혈관질환 예방 효과에 대해서는 아직 논란이 있기 때문이다. 무작위 배정연구들의 메타분석 결과, 스타틴은 심혈관계 사망률을 유의하게 감소시켰으나 피브린산 유도체는 위약군 대비 사망률을 유의하게 줄이지 못했다.⁸¹

③ 병용 요법

(a) 피브린산 유도체

고중성지방혈증 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 고중성지방혈증이 호전되지 않는 경우, 피브린산 유도체를 스타틴에 추가 투약하는 것의 효과에 대해서는 논란이 있다. ACCORD 연구는 스타틴을 복용 중인 약 5,500명의 2형 당뇨병 환자를 대상으로 fenofibrate를 추가 투약하였으나, 4.7년 관찰 결과 심혈관질환 및 사망률을 줄이지 못했다. 그러나 추가 분석에서 중성지방 204 mg/dL 이상이면서 HDL 콜레스테롤 34 mg/dL 이하인 군에서는 심혈관질환 발생이 감소하는 경향을 보였다.⁸² PROMINENT 연구는 중성지방 200 mg/dL 이상, HDL 콜레스테롤 40 mg/dL 이하인 고위험 당뇨 환자 10,497명을 대상으로 선택적 PPAR- α 조절약제인 pemafibrate를 사용하였으나, 위약군 대비 복합심혈관사건을 줄이지 못했다. 해당 연구에서 pemafibrate는 위약군에 비해 중성지방을 약 26.2%, VLDL 콜레스테롤을 25.8% 감소시켰으나, LDL 콜레스테롤은 5.1%, ApoB는 4.8% 증가시켰다. 결국, 이 연구에서 pemafibrate는 심혈관질환을 예방하지 못하였다.⁸³ 따라서 피브린산 유도체의 심혈관질환 감소 효과에 대해서는 추가 연구가 필요하며, 죽상경화성 심혈관질환 또는 고위험 당뇨병 환자에서 스타틴 투약 후에도 200-499 mg/dL의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환 예방을 위하여 피브린산 유도체 병용 투여에 대한 추가 연구가 필요하다.

(b) 오메가-3 지방산

JELIS 연구는 약 18,000명의 고지혈증 환자를 대상으로 스타틴 단독 투여군에 비해 스타틴과 eicosapentaenoic acid (EPA) 병용 투여군에서, 4.6년 추적기간 동안 관상동맥질환 위험도가 19% 유의하게 감소하였다. 두 군 간 LDL 콜레스테롤 농도는 유사하였으나 중성지방 농도는 병용 투여군에서 유의하게 감소하였다.⁸⁴ REDUCE-IT 연구는 심혈관질환 및 당뇨병을 가진 고위험 환자 8,179명(기저 중성지방: 135-499 mg/dL)을 대상으로 하루 4 g의 icosapent ethyl (IPE)을 투여하였을 때, 위약군 대비 주요 심뇌혈관질환 발생률을 26% 낮추었다.⁸⁵ 반면 STRENGTH 연구에서는 EPA와 docosahexaenoic acid를 혼합한 오메가-3 지방산을 하루 4 g 투여하였을 때 위약 대비 고위험 환자에서 심혈관 위험성을 낮추지 못했다.⁸⁶ 연구에 따라 결과가 다른 원인으로는 사용된 오메가-3 지방산의 조성, 대조군으로 사용된 기름의 종류, 혈중 EPA 농도의 도달 수준 등이 제시되고 있다. 이상의 연구결과들을 고려하여 죽상경화성 심혈관질환 또는 고위험 당뇨병 환자에서 스타틴 치료 후에도 중성지방 농도가 135-499 mg/dL로 지속되는 경우, 심혈관질환 예방을 위해 IPE 4 g 병용 투여를 고려할 수 있다(IIa, B). 이는 REDUCE-IT 연구에서 IPE 투여가 주요 심뇌혈관 사건을 26% 유의하게 감소시킨 결과에 근거한다. 다만 IPE가 없는 경우 EPA와 DHA를 혼합한 오메가-3 지방산을 투여하는 것을 고려할 수 있다(IIb, E).

최근 발표된 PISCES 연구는 유지 혈액투석을 받는 1,228명의 환자들에게 오메가-3 지방산(어유, Fish oil) 보충제가 복합 심혈관 사건의 위험도에 미치는 영향을 연구하였다. 유지 혈액투석 환자는 극심한 기저 오메가-3 결핍과 만성염증, 산화 스트레스 등으로 인해 심혈관 질환 및 심장성 급사 위험이 매우 높은 군으로, 이들에게 고용량(일 4 g)의 오메가-3 (EPA 및 DHA)를 투여하는 것은 심근 세포막 안정화 및 항염증·항혈전 작용을 유도하여 심장성 사망, 심근경색, 뇌졸중을 포함한 중증 심혈관 사건 발생 위험을 약 43% 유의하게 감소시키는 것으로 확인되었다.⁸⁷ 따라서 기존의 전통적인 심혈관 위험인자 관리만으로는 한계가 있는 유지 혈액투석 환자에서 다면적 심혈관 보호효과를 통한 치명적 합병증 예방 및 생존율 향상을 위해 고용량 오메가-3 보충제 투여를 고려할 수 있음을 보여주었다. 다만 이 연구는 고중성지방을 조절하기 위해 오메가-3를 사용한 연구가 아니며, 유지 혈액투석 환자만을 대상으로 한 단일 임상시험의 결과이므로 진료지침에 즉각적으로 반영하기 전에 대규모 확증 임상시험을 통한 교차 검증이 필요하겠다.

3) 결론

해외 주요 진료지침은 IMPROVE-IT, FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES 등의 대규모 연구 결과를 바탕으로 심혈관계 고위험 환자에게 강력한 지질강하 요법을 제시하였다. 특히 2025 ESC/EAS 진료지침은 재발성 죽상경화성 심혈관질환이 있는 환자를 극초고위험군으로 분류하고 더욱 강력한 LDL 콜레스테롤 감소를 목표로 제시하였다. 그러나 해외 주요 진료지침을 국내에 바로 적용하는 데는 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 주요 연구에 아시아인이 거의 포함되지 않아 한국인에서의 효과와 안전성이 충분히 검증되지 않았다. 둘째, 초저 LDL 콜레스테롤 목표치를 적용한 강력한 지질강하 요법의 장기적 이점 및 부작용에 대한 한국인 데이터가 부족하다. 셋째, 서구 기반의 위험도 평가 모형이 국내 심혈관질환 위험을 과대 추정할 수 있다.

이번 진료지침에서는 해외 주요 진료지침의 최신 근거를 검토하되, 한국인 대규모 코호트 연구 결과를 반영하여 우리 실정에 맞는 권고안을 제시하였다. 기저 심혈관질환이 있거나 이에 상응하는 위험인자가 있는 초고위험군 환자에서는 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만 및 기저치 대비 50% 이상 감소를 목표로 적극적인 지질강하 요법을 시행할 것을 권고한다. 다만 극초고위험군의 별도 설정과 40 mg/dL 미만의 목표치는 한국인에서의 추가 근거가 확보될 때까지 보류하였다.

당뇨병 환자의 경우, 국내 건강보험공단 자료 분석 결과를 반영하여 표적장기손상 동반 여부와 심혈관 위험인자 개수에 따라 위험군을 세분화하고 차등화된 LDL 콜레스테롤 목표치를 제시하였다.

중등도 위험군 관리에서는 위험인자 개수 기반 분류 외에 위험강화인자를 이용한 추가적인 위험 재분류(risk reclassification)를 적극 고려할 것을 강조하였다. 정신건강 문제, 여성 특이적 위험인자, Lp(a), hsCRP 등의 위험강화인자와 관상동맥칼슘점수를 활용하여 개별 환자의 실제 위험도를 보다 정확하게 평가하도록 하였다.

HDL 콜레스테롤과 관련하여, 최근 연구에서 매우 높은 HDL 콜레스테롤이 오히려 심혈관 사건 위험을 증가시킬 수 있다는 국내외 역학 연구 결과를 반영하여, 보호인자 감산 기준을 60-100 mg/dL 범위로 제한적으로 조정하였다.

고중성지방혈증의 관리에 있어서는 최근 REDUCE-IT 연구 결과를 반영하여, 죽상경화성 심혈관질환 또는 고위험 당뇨병 환자에서 스타틴 치료 후에도 중성지방 135-499 mg/dL가 지속되는 경우 고용량 icosapent ethyl (4 g/일) 병용 투여를 고려할 수 있도록 권고를 추가하였다. 다만 피브린산 유도체의 경우 PROMI-

NENT 연구 결과를 고려하여 제한적으로 사용하도록 하였다.

이번 진료지침은 최신 국외 연구의 근거와 국내 역학 자료를 균형있게 반영하여 한국인에게 적합한 이상지질혈증 진료지침을 제시하고자 하였다. 그러나 국내에 최적화된 지질강화 약제의 용량, LDL 콜레스테롤 목표치, 일차 예방의 기준이 되는 위험도 평가 모형, 그리고 고중성지방혈증의 조절 목표에 관해서는 한국인 대상 대규모 무작위 대조연구와 장기 추적 관찰 연구가 지속적으로 필요하다. 특히 초저 LDL 콜레스테롤 목표치의 안전성과 효용성, 극초고위험군의 정의와 관리 전략, 그리고 한국인 특이적 심혈관 위험도 예측 모형의 개발은 향후 진료지침 개정의 중요한 과제가 될 것이다. 이러한 연구 결과들이 축적되면 한국인에게 더욱 적합하고 정밀한 이상지질혈증 진료지침을 제시할 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;46:4359-4378.
2. Writing Committee M, Blumenthal RS, Morris PB, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2026;153:e1154-e1276.
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. Yadlowsky S, Hayward RA, Sussman JB, McClelland RL, Min YI, Basu S. Clinical Implications of Revised Pooled Cohort Equations for Estimating Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Ann Intern Med* 2018;169:20-29.
6. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, 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.
7. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, 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.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
10. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
11. Lee YJ, Lee SJ, Kim JW, et al. Intensive LDL Cholesterol Targeting in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2026;394:1365-1375.

12. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; 15:1308-1321.
13. Raber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327:1771-1781.
14. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation* 2022;146:1109-1119.
15. Gaba P, O'Donoghue ML, Park JG, et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. *Circulation* 2023;147:1192-1203.
16. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
17. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9.
18. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017;136:2440-2450.
19. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, et al. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke* 2020;51:1546-1554.
20. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
21. van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, 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.
22. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial C, Barnett HJM, Taylor DW, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
23. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415-1425.
24. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
25. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. 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.
26. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1485-1490.
27. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
28. Hobson RW, 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221-227.

29. 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.
30. Heart Protection Study Collaborative G. 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. Hobbs SD, Claridge MW, Quick CR, Day NE, Bradbury AW, Wilmink AB. LDL cholesterol is associated with small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:618-622.
32. Weng LC, Roetker NS, Lutsey PL, et al. Evaluation of the relationship between plasma lipids and abdominal aortic aneurysm: A Mendelian randomization study. *PLoS One* 2018;13:e0195719.
33. Harrison SC, Holmes MV, Burgess S, et al. Genetic Association of Lipids and Lipid Drug Targets With Abdominal Aortic Aneurysm: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3:26-33.
34. Hertzer 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.
35. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967-975; discussion 975-966.
36. 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.
37. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980-989.
38. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
39. Kim MK, Lee KN, Han K, Lee SH. Diabetes Duration, Cholesterol Levels, and Risk of Cardiovascular Diseases in Individuals With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:e2317-e2323.
40. Yoo TK, Han KD, Rhee EJ, Lee WY. Risk of Cardiovascular Disease according to Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level in Different Age Groups in Korean Diabetes Population: A Cohort Study. *Diabetes Metab J* 2024;48:265-278.
41. Yang YS, Kim HL, Kim SH, et al. Lipid Management in Korean People With Type 2 Diabetes Mellitus: Korean Diabetes Association and Korean Society of Lipid and Atherosclerosis Consensus Statement. *J Lipid Atheroscler* 2023;12:12-22.
42. Marston NA, Bohula EA, Bhatia AK, et al. Evolocumab to Reduce First Major Cardiovascular Events in Patients Without Known Significant Atherosclerosis and With Diabetes: Results From the VESALIUS-CV Trial. *JAMA* 2026;335:1400-1407.
43. Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, 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.
44. Moon MK, Noh J, Rhee EJ, et al. Cardiovascular Outcomes according to Comorbidities and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Korean People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 2023;47:45-58.
45. 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.
46. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, 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 Strat-

- egies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102:1014-1019.
47. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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.
 48. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
 49. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59:750-755.
 50. Tada H, Harada-Shiba M. Assessments of Atherosclerosis and Treatment Strategies for Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2025;32:1211-1219.
 51. Zhang Y, Dron JS, Bellows BK, et al. Familial Hypercholesterolemia Variant and Cardiovascular Risk in Individuals With Elevated Cholesterol. *JAMA Cardiol* 2024;9:263-271.
 52. Noh J, Moon MK, Rhee EJ, et al. Association between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level and Cardiovascular Outcomes in Korean Adults: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Metab J* 2023;47:59-71.
 53. 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.
 54. Selmer R. Blood pressure and twenty-year mortality in the city of Bergen, Norway. *Am J Epidemiol* 1992;136:428-440.
 55. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993;153:598-615.
 56. 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.
 57. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
 58. 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 cholesterol. *Am J Cardiol* 1980;46:649-654.
 59. Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, et al. Association Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in High-risk Populations. *JAMA Cardiol* 2022;7:672-680.
 60. Yang HS, Jeong HJ, Kim H, Hwang HK, Hur M, Lee S. Sex-Specific U-Shaped Relationships Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and 10-year Major Adverse Cardiovascular Events: A Nationwide Cohort Study of 5.7 Million South Koreans. *Ann Lab Med* 2022;42:415-427.
 61. 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.
 62. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
 63. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-e1143.
 64. Jang Y, Lee JH, Lee SG, et al. A Position Paper on Lipoprotein(a) From the Lipoprotein(a) Task Force of

- the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis: Current Evidence, Clinical Applications, and Future Directions. *J Lipid Atheroscler* 2026;15:2-25.
65. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002;417:750-754.
 66. Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, et al. Association of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins and Risk of Myocardial Infarction in Individuals With and Without Atherosclerosis: Distinguishing Between Particle Concentration, Type, and Content. *JAMA Cardiol* 2022;7:250-256.
 67. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000759.
 68. Soffer DE, Marston NA, Maki KC, et al. Role of apolipoprotein B in the clinical management of cardiovascular risk in adults: An Expert Clinical Consensus from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2024;18:e647-e663.
 69. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995;92:2157-2162.
 70. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, 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 nondecalfying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:126-133.
 71. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336-1345.
 72. Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J* 2018;39:2401-2408.
 73. 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. *Lancet* 2011;377:2181-2192.
 74. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
 75. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDWG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105:S117-S314.
 76. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.
 77. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014;85:1303-1309.
 78. Lee C, Park JT, Chang TI, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels and adverse clinical outcomes in chronic kidney disease: Results from the KNOW-CKD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32:410-419.
 79. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-791.
 80. 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.
 81. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884.

82. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
83. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2022;387:1923-1934.
84. 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. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
85. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
86. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs. Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:2268-2280.
87. Lok CE, Farkouh M, Hemmelgarn BR, et al. Fish-Oil Supplementation and Cardiovascular Events in Patients Receiving Hemodialysis. *N Engl J Med* 2026;394:128-137.

4. 경과 모니터링

권고안

내용	권고등급	근거수준
스타틴 투약 전과 투약시작 4-12주 후 지질 검사를 시행하여 투약에 대한 목표치 도달 유무 및 순응도를 평가하고, 이후에는 환자의 심혈관계 위험도 및 투약 후 지질 강하 정도에 따라 3-12개월 간격으로 지질 검사를 시행할 것을 권고한다.	I	A
스타틴 투약 전 간기능 검사를 시행하고 투약 후 간 효소 수치가 3배 이상 상승되었을 때 투약 중단을 권고한다.	I	A
스타틴 투약 후 근육병증의 증세가 동반되는 경우 CK 수치를 확인하여 10배 이상 증가하는 경우 투약 중단을 권고한다.	I	A
스타틴 투약 후 CK 수치가 4-9배 증가하는 경우 투약을 우선 중단하고, 2-6주 후 CK 수치를 확인하여 다른 스타틴 투여 또는 동일한 스타틴의 감량 투여를 고려한다.	IIa	A
환자의 안전을 위해 증상이 없더라도 의사의 판단에 의해 추적검사를 할 수 있다.	IIb	E
피브린산 유도체 투약 전 및 투약 3개월 후 혈중 크레아티닌 수치를 확인하는 것을 권고하며, 6개월마다 추적관찰하는 것을 추천한다	IIb	B

국내외 주요 지침들에서는 지질강하 치료 전 지질 검사를 시행하고 치료 반응 및 순응도 평가를 위해 추적 검사를 할 것을 권고하고 있다. 2018 ACC/AHA 진료지침에서는 스타틴 투약에 대한 무작위 배정 연구 결과들을¹⁻³ 고려하여 투약하기 전 지질 검사(총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 등을 포함)를 시행하고 투약 시작 혹은 용량 조절 1-3개월 후에 다시 지질 검사를 시행해서 개선 여부를 평가할 것을 추천하고 있다. 또한 그 이후에는 지질 검사 결과가 목표에 도달했는지 여부에 따라 3-12개월 간격으로 추적 관찰할 것을 권고하고 있다.⁴ 2019 ESC/EAS 진료지침에서도 투약 시작 6-8주 후에 지질 검사를 시행하고 잘 조절되는 경우에 6-12개월 간격으로 추적 검사를 시행할 것을 권장하고 있다.⁵ 이에 기존의 국내 및 국외의 지침들을 고려하여 투약 전 지질 검사를 시행하고 투약시작 4-12주 후에 다시 지질 검사를 시행하여 투약에 대한 목표치 도달 유무 및 순응도를 평가하며, 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, 간 효소 수치가 3배 이상 증가되는 것이 확인되면 투약을 중단하는 것을 추천하였다. 2019 ESC/EAS 진료지침⁵ 및 이전 JUPITER⁶, CARDS⁷와 같은 무작위 배정 연구들에서도 스타틴을 투약하기 전 간 효소 수치를 측정하고, 투약을 시작했거나 증량한 경우 약 2개월 후에 다시 측정할 것을 권고하였으며, 간 효소 수치가 2회 연속 정상 상한치의 3배 이상 상승한 경우 투약 중단을 권고하고 있다. 이러한 근거들을 종합하여, 스타틴 치료 시 간기능 검사는 지질 검사와 함께 시행하여 치료 안전성을 평가하는 것이 적절하다(I, A).

또한 기존 국내 진료지침에서는 스타틴 투약 후 근육통, 근무력감 등을 호소하면서 creatine kinase (CK) 수치가 정상 상한치의 10배 이상 증가하는 경우 근육병증으로 진단하며 투약 중단을 권고하였다. ESC/EAS 진

료지침 및 이전의 연구에서도 국내 지침과 유사하게 스타틴을 투약하기 전 CK 농도를 측정하고 투약 후 CK 농도가 정상 상한치의 10배 이상 상승되며 증상이 동반되는 경우 투약을 중단할 것을 권고하고 있다. 따라서 이전 지침을 유지하여 근육병증의 증세가 동반되는 경우 CK 수치를 확인하고 10배 이상 증가한 경우 투약을 중단하는 것을 권고한다(I, A). ESC/EAS 진료지침을 바탕으로 스타틴 복용 후 CK 수치 상승이 4-9배인 경우에는 2-6주 후에 CK 농도를 재차 확인하여 정상화되었다면 다른 스타틴으로 변경하여 투여하거나 동일 스타틴의 감량 투여를 고려할 수 있다(IIa, A). 또한 환자의 안전을 위해 증상이 없더라도 임상주의 판단에 따라 추적 검사를 시행할 수 있다(IIb, E).

피브린산 유도체 투약 후 추적 관찰에 대해서는 국내외적으로 표준화된 기준이 아직 확립되어 있지 않다. 피브린산 유도체 치료 후 신장기능 변화에 대해서는 FIELD 및 ACCORD 연구에서 보고된 바 있다. FIELD 연구에서는 페노피브레이트 투약군의 평균 혈중 크레아티닌 수치가 1.03 mg/dL로 위약군 0.90 mg/dL에 비해 높게 관찰되었으며⁸, ACCORD 연구에서도 페노피브레이트를 스타틴에 추가 투약한 군에서는 혈중 크레아티닌 수치가 0.93 mg/dL에서 1.10 mg/dL로 상승한 반면, 스타틴 단독 투약군에서는 0.93 mg/dL에서 1.04 mg/dL로 상승하여 병용 투약군에서 경도의 크레아티닌 상승이 관찰되었다.⁹ 위의 두 연구에서 페노피브레이트 투약군에서는 알부민뇨의 진행이 감소하는 소견이 관찰되었다. ACC/AHA 진료지침에서는 이전 연구 결과들을 고려해서 투약 전 혈중 크레아티닌 수치 및 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)을 통해 신장기능을 평가하고 투약 시작 후 3개월 및 이후 6개월마다 신장기능을 재평가할 것을 권고하였다. 이후 지속적으로 사구체 여과율이 30 mL/min/1.73 m² 미만으로 확인될 경우에는 투약 중단을 권고하며, 30-59 mL/min/1.73 m²인 경우에는 투약 용량을 54 mg/day 이하로 조절하도록 제시하였다.¹⁰ 이와 같은 지침 및 이전의 연구 결과들을 고려할 때 국내에서도 피브린산 유도체 투약 전과 투약 3개월 후에는 혈중 크레아티닌 수치를 확인하는 것을 권고하며 이후에 이상이 없다면 6개월마다 추적 관찰하는 것이 적합할 것으로 생각된다(IIb, B).

참고문헌

1. 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. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(14):1425-1435.
2. 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(19):2437-2445.
3. 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. *New England journal of medicine*. 2004;350(15):1495-1504.
4. Grundy SM. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines

for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2020;41(1):111-188.

6. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(25):2788-2797.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, 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. *The Lancet*. 2004;364(9435):685-696.
8. Investigators FS. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9500):1849-1861.
9. Group AS. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(17):1563-1574.
10. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Part B):2889-2934.

3

CHAPTER

이상지질혈증의 생활요법

1. 식사요법
2. 금연
3. 음주 관리
4. 운동요법



3

CHAPTER

3 Chapter

이상지질혈증의 생활요법

1. 식사요법

권고안

내용	권고수준	근거수준
적정체중을 유지할 수 있는 수준의 에너지를 섭취할 것을 권고한다.	I	A
총지방 섭취량을 에너지 섭취량의 30% 이내로 과다하지 않도록 하는 것을 고려한다.	IIa	B
포화지방산 섭취량을 에너지 섭취량의 7% 이내로 줄이는 것을 권고한다.	I	A
포화지방산 섭취를 줄이기 위해 단일 또는 다가 불포화지방산 섭취로 대체하는 것을 고려한다.	IIa	B
트랜스지방산 섭취를 제한하는 것을 권고한다.	I	A
고콜레스테롤혈증인 경우 콜레스테롤 섭취량을 줄이는 것을 고려한다.	IIa	B
총탄수화물 섭취량을 에너지 섭취량의 50-65%로 하고, 총당류 섭취량을 20% 이내, 첨가당 섭취량은 10% 이내로 제한한다.	IIa	B
식이섬유를 하루 25 g 이상 섭취하도록 통곡류, 채소류, 콩류, 과일류 등 식이섬유를 함유한 식품을 식사에 포함할 것을 권고한다.	I	A
알코올은 하루 1-2잔 이내로 제한하며, 가급적 금주할 것을 권고한다.	I	B
통곡류 및 잡곡류, 채소류, 콩류, 어류가 풍부한 식사를 하는 것을 권고한다. - 콩류와 어류를 섭취하며, 적색육과 가공육의 섭취를 줄인다. - 생과일을 적정량 섭취한다.	I	A

1) 총론

(1) 식사요법의 목표와 기본 원칙

이상지질혈증은 혈청 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방의 상승 또는 HDL 콜레스테롤의 감소를 특징으로 하는 대사 이상 상태이다.¹ 이러한 지질 이상은 죽상경화성 심혈관질환의 발생 및 진행과 밀접한 관련이 있는 것으로 다수의 역학 및 임상 연구를 통해 확인되어 왔다.²

이상지질혈증의 치료에서 식사요법은 약물치료의 시행 여부와 관계없이 모든 환자에게 기본적으로 적용해야 하는 핵심적인 비약물적 치료 전략이다.³ 식사요법은 혈청 지질 수치에 직접적인 영향을 미칠 뿐만 아니라, 체중 조절, 인슐린 저항성 개선, 혈압 및 염증 상태 개선을 통해 전반적인 심혈관질환 위험 감소에 기여하는 것으로 보고되었다.⁴

이상지질혈증 식사요법의 목표는 LDL 콜레스테롤을 중심으로 한 죽상경화 유발 지질(atherogenic lipids)

을 감소시켜 심혈관질환 발생 위험을 낮추는 데 있다.⁵ 최근에는 LDL 콜레스테롤 외에도 non-HDL 콜레스테롤과 ApoB가 전반적인 죽상경화 부담을 반영하는 지표로 주목받고 있으며, 식사요법 역시 이러한 지질 지표를 포괄적으로 개선하는 방향으로 설정하는 것이 바람직하다.⁶ 또한 이상지질혈증은 단일한 형태로 나타나기보다는 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 저HDL 콜레스테롤혈증 등이 단독 또는 복합적으로 나타나는 경우가 많다. 이에 따라 식사요법의 목표는 특정 지질 지표의 개선에 국한되지 않고, 환자의 지질 이상 유형과 동반 질환을 고려하여 맞춤형으로 설정되어야 한다.⁷

(2) 에너지균형과 체중 관리

에너지 섭취와 소비의 불균형으로 인한 체중 증가는 간에서의 지질 합성을 촉진하여 혈청 LDL 콜레스테롤과 중성지방 수치를 상승시키는 것으로 알려져 있다.⁸ 특히 과체중 및 비만 상태에서는 유리지방산 유입 증가, 간내 중성지방 합성 증가, 초저밀도 지단백질 분비 증가를 통해 이상지질혈증이 악화될 수 있다.⁹

체중 감량은 혈청 지질 개선에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 보고되어 왔다. 과체중 또는 비만 성인을 대상으로 한 연구들에서 체중의 5-10% 정도를 감량할 경우 LDL 콜레스테롤과 중성지방 수치가 유의하게 감소하는 효과가 관찰되었다.¹⁰ 이러한 체중 감량 효과는 정상 체중에 도달하지 못한 경우에도 나타날 수 있어, 초기 체중의 5% 이상을 감량하는 것만으로도 임상적으로 의미 있는 지질 개선을 기대할 수 있다.^{10,11}

이상지질혈증 환자의 식사요법에서는 급격한 체중 감량보다는 장기간 유지 가능한 에너지 균형을 목표로 설정하는 것이 중요하다. 일반적으로 평소 섭취하던 1일 에너지 섭취량에서 약 500 kcal 정도를 감량하는 것이 비교적 안전하고 지속 가능하며, 체중 감량과 지질 개선을 동시에 기대할 수 있는 방법으로 제시되고 있다.¹² 따라서 이상지질혈증 식사요법의 기본 원칙 중 하나는 개인의 연령, 성별, 신체활동 수준, 대사 상태를 고려하여 적정 에너지 섭취량을 설정하고, 이를 통해 적정 체중을 유지하거나 필요 시 점진적인 체중 감량을 유도하는 데 있다.¹³

(3) 영양소 중심 접근에서 식사패턴 중심 접근으로의 전환

전통적으로 이상지질혈증 식사요법은 포화지방산, 콜레스테롤, 총지방, 탄수화물 등 개별 영양소의 섭취량을 조절하는 영양소 중심 접근(nutrient-based approach)에 기반해 왔다.¹⁴ 이러한 접근은 특정 영양소와 혈청 지질 간의 인과관계를 규명하는 데 중요한 역할을 해왔으며, 현재까지도 식사요법의 과학적 근거를 구성하는 핵심 요소이다. 다만 실제 식생활에서는 여러 영양소와 식품군이 함께 섭취되므로, 영양소 중심 권고를 환자가 일상에서 실천하기 쉽도록 구체적인 식품 선택과 식사 구성으로 연결하는 것이 중요하다.¹⁵ 이에 따라 최근의 주요 진료지침과 식사지침에서는 주요 영양소 권고를 유지하면서도, 이를 실제 생활에서 구현하기 위한 방법으로 전체적인 식사패턴(dietary pattern)의 개선을 함께 강조하고 있다.¹⁶

식사패턴 중심 접근은 특정 영양소를 의도적으로 계산하거나 제한하지 않더라도, 포화지방산과 정제 탄수화물, 첨가당 섭취를 자연스럽게 줄이고 불포화지방산과 식이섬유 섭취를 증가시키는 장점이 있다.¹⁷ 통곡류, 채소류, 과일류, 콩류, 어류가 풍부한 식사패턴은 혈청 LDL 콜레스테롤과 중성지방 수치를 개선하고, 전반적인 심혈관질환 위험을 낮추는 데 효과적인 것으로 보고되고 있다.¹⁸ 이상지질혈증 식사요법에서 식사패턴 중심 접근은 기존의 영양소 중심 권고를 대체하는 개념이 아니라, 이를 실제 임상과 일상생활에서 보다 지속 가능하게 적용하기 위한 보완적 전략으로 이해하는 것이 바람직하다.¹⁹ 즉, 영양소 중심 접근이 과학적 근거를

제공한다면, 식사패턴 중심 접근은 이러한 근거를 환자의 실제 식생활에 효과적으로 구현하기 위한 실행 전략이라 할 수 있다.²⁰

종합하면, 이상지질혈증 식사요법의 총론적 원칙은 적정 에너지 균형과 체중 관리를 바탕으로, 과학적 근거에 기반한 영양소 조절을 우선적으로 적용하되, 이를 장기간 실천 가능하도록 식사패턴 중심의 접근을 실행 기반으로 활용할 수 있다.³ 이러한 접근은 이상지질혈증의 예방과 치료에서 식사요법의 효과를 극대화하는 데 기여할 것으로 기대된다.²

2) 영양소별 이상지질혈증 식사요법

아래 표는 주요 영양소가 각 지질 지표에 미치는 영향을 요약한 것이다. 각 영양소의 상세 기전 및 근거는 이후 항목에서 서술한다.

영양소	LDL 콜레스테롤	ApoB/non-HDL 콜레스테롤	중성지방	HDL 콜레스테롤
포화지방산 ↑	↑ ↑	↑	↑ (제한적)	↓
트랜스지방산 ↑	↑ ↑	↑ (간접)	→	↓↓
MUFA/PUFA로 대체	↓	↓	↓	→ or ↑
n-3 PUFA (EPA/DHA) ↑	→ or ↑ (고용량)	↓	↓ (간접)	→
정제 탄수화물 ↑	↑ (sdLDL ↑)	↑ (간접)	↑ ↑	↓
첨가당/과당 ↑	↑ (간접)	↑	↑ ↑	↓
수용성 식이섬유 ↑	↓↓	↓	→	→ or ↑

↑ ↑: 유의한 상승, ↑: 상승 경향, →: 영향 미미 또는 불명확, ↓: 감소 경향, ↓ ↓: 유의한 감소, MUFA: monounsaturated fatty acids, PUFA: polyunsaturated fatty acids, sdLDL: small dense LDL

(1) 지방

보건복지부와 한국영양학회가 발간한 「2025 한국인 영양소 섭취기준」에서는 성인의 총지방 에너지적정비율을 총 에너지 섭취량의 15-30%로 제시한다. Hooper 등이 2020년 발표한 코크란 체계적 문헌고찰 「Effects of total fat intake on body fatness in adults」에서는 총지방 섭취를 줄인 군에서 체중, 체질량지수, 허리둘레 및 체지방률이 소폭 감소하고 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤이 소폭 개선되었다. 세계보건기구(WHO)는 2023년 발간한 「Total fat intake for the prevention of unhealthy weight gain in adults and children: WHO guideline」에서 성인의 건강하지 않은 체중 증가를 예방하기 위해 총지방 섭취량을 총 에너지 섭취량의 30% 이하로 제한할 것을 조건부로 권고한다. 다만, 이상지질혈증 관리에서는 총지방량뿐 아니라 지방의 질과 대체 영양소를 함께 고려해야 한다. 식사 중 지방산의 종류는 혈청 지질 전반에 걸쳐 가장 강력하고 일관된 영향을 미치는 식사 요인이다. 지방산은 포화지방산(saturated fatty acids, SFA), 불포화지방산[단일불포화지방산(monounsaturated fatty acids, MUFA), 다불포화지방산(polyunsaturated fatty acids, PUFA)], 트랜스지방산(trans fatty acids)으로 구분된다.

① 포화지방산

(a) LDL 콜레스테롤 및 심혈관질환에 미치는 영향

포화지방산은 혈중 LDL 콜레스테롤 농도에 가장 강력한 영향을 미치는 식사 요인으로, 지난 수십 년간의 대

사 연구, 무작위 대조시험 및 대규모 메타분석을 통해 그 인과적 관계가 일관되게 확인되어 왔다.²¹⁻²³ 체계적 문헌고찰과 메타분석에서도 총 에너지 섭취량 중 포화지방산 비율이 증가할수록 LDL 콜레스테롤 농도가 선형적으로 상승하는 것이 확인되었다.^{23,24} 메타분석에 따르면 총 에너지 섭취량 중 포화지방산 비율이 1% 증가할 때 LDL 콜레스테롤은 약 0.8-1.6 mg/dL 상승하는 것으로 보고되었다.^{1,21} 이러한 효과는 연령, 성별, 체질량지수 및 기저 LDL 콜레스테롤 수준과 무관하게 비교적 일관되게 관찰되며, 포화지방산이 LDL 수용체 발현을 감소시키고 간 내 콜레스테롤 축적을 증가시키는 기전과 관련 있는 것으로 설명된다.²⁵

포화지방산 섭취를 총 에너지 섭취량의 7% 이하로 제한한 식사패턴은 일반적인 서구식 식사에 비해 LDL 콜레스테롤을 약 10-15% 감소시키는 것으로 보고되었다.^{26,27} 포화지방산을 어떤 영양소로 대체하는지에 따라 LDL 콜레스테롤 변화의 크기가 달라진다. 메타분석 연구에 따르면 총 에너지 섭취량의 1%를 포화지방산에서 MUFA, PUFA, 또는 복합 탄수화물로 대체할 경우 LDL 콜레스테롤은 각각 약 1.5-2.0 mg/dL, 2.0-2.5 mg/dL, 1.0-1.5 mg/dL 감소하는 것으로 나타났다.^{24,28} 반면 정제 탄수화물이나 첨가당으로 대체할 경우 LDL 콜레스테롤 감소 효과는 제한적이거나 상쇄될 수 있음이 보고되었다.²⁹

(b) 중성지방에 미치는 영향

포화지방산은 LDL 콜레스테롤에 대한 영향 외에도 중성지방 대사에 불리한 영향을 미칠 수 있음이 최근 연구를 통해 확인되고 있다.^{24,30} 포화지방산 섭취가 많은 식사는 간 내 인슐린 저항성을 악화시키고, 간에서의 중성지방 합성과 VLDL 분비를 증가시켜 혈청 중성지방 농도를 상승시키는 것으로 보고되었다.^{9,30} 대규모 대사 연구와 체계적 문헌고찰에 따르면, 포화지방산 섭취가 증가할수록 간 내 지방 축적이 증가하고 간 대사 기능이 저하되며, 이러한 변화가 고중성지방혈증의 병태생리에 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다.^{31,32} 특히 포화지방산 섭취가 높은 상태에서 정제 탄수화물 섭취가 동반될 경우, 간에서 지방 신생합성이 더욱 촉진되어 중성지방 상승이 뚜렷하게 나타나는 것으로 보고되었다.⁹

(c) HDL 콜레스테롤에 미치는 영향

포화지방산은 탄수화물을 대체할 경우 HDL 콜레스테롤을 소폭 증가시키는 효과를 보일 수 있으나, 동시에 LDL 콜레스테롤도 유의하게 증가시키는 특성을 가진다.^{21,33} 포화지방산 섭취 증가는 HDL 콜레스테롤 개선이라는 제한적인 이점에 비해 LDL 콜레스테롤 상승이라는 불리한 영향을 동반하므로, HDL 콜레스테롤 개선을 목적으로 포화지방산 섭취를 증가시키는 전략은 적절하지 않다.

(d) 권고 및 근거

미국심장협회(AHA)가 발표한 2021 과학적 성명에서 포화지방산 제한은 LDL 콜레스테롤 감소 및 죽상경화성 심혈관질환 위험 감소를 위한 핵심적인 식사 전략으로 확인되었다.³⁴ 2018 AHA/ACC 진료지침에서는 포화지방산 섭취를 총 에너지 섭취량의 5-6% 수준으로 제한할 것을 제시하고 있으며,^{2,35} 최근 2026 AHA/ACC 진료지침은 포화지방산과 트랜스지방산을 MUFA와 PUFA로 대체할 것을 권고하였다.³⁶ 2019 ESC/EAS 진료지침에서도 일반 인구에서는 10% 미만, 고콜레스테롤혈증 또는 고위험군에서는 7% 미만으로 제한할 것을 권고하고 있으며,³ 2025 ESC/EAS 업데이트에서는 새로운 수치 기준을 제시하지 않았다.³⁷ 2025 한국인 영양소 섭취기준(The Dietary Reference Intakes for Koreans, KDRIs)에서는 실무적으로 포화지방산 섭취

를 총 에너지 섭취량의 7% 이내로 하는 것을 관리 목표로 제시하고 있다.³⁸

② 트랜스지방산

(a) LDL 콜레스테롤에 미치는 영향

트랜스지방산은 주로 부분경화유(partially hydrogenated oils) 제조 과정에서 생성되며, 마가린, 쇼트닝, 제과·제빵류 및 반복 가열된 유지류가 주요 급원이다. 트랜스지방산은 LDL 콜레스테롤을 증가시키는 동시에 HDL 콜레스테롤을 감소시켜, 포화지방산보다도 불리한 지질 프로파일을 유도하는 것으로 보고되었다.³⁹ 대규모 관찰연구와 메타분석에서 트랜스지방산 섭취량 증가는 LDL 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비율 상승과 유의한 연관성을 보이며, 총 에너지 섭취량 중 트랜스지방산 비율이 2% 증가할 경우 LDL 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비율이 약 0.1 상승하는 것으로 보고되었다.⁴⁰

(b) 중성지방에 미치는 영향

트랜스지방산은 LDL 콜레스테롤 상승을 통해 전반적인 죽상경화 유발성 지단백질 부하를 증가시키며, 중성지방 대사에도 간접적으로 불리한 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 소량의 섭취 증가만으로도 죽상경화성 심혈관질환 위험을 유의하게 증가시킬 수 있음을 고려할 때, 중성지방 관리 측면에서도 트랜스지방산 섭취를 최소화하는 것이 중요하다.^{39,40}

(c) HDL 콜레스테롤에 미치는 영향

트랜스지방산은 LDL 콜레스테롤을 증가시키는 동시에 HDL 콜레스테롤을 감소시키므로, HDL 콜레스테롤 개선 관점에서 가장 불리한 식사 요인이다.³⁹ 2019 ESC/EAS 진료지침에서도 HDL 콜레스테롤 관리를 위하여 트랜스지방산을 섭취하지 않도록 제시하고 있다.³ 최근 이상지질혈증 진료지침에서는 HDL 콜레스테롤 수치를 단독으로 높이는 것을 목표로 하기 보다는, 트랜스지방산을 불포화지방산으로 대체하여 LDL 콜레스테롤과 죽상경화성 지단백질 부담을 낮추고 전체 죽상경화성 심혈관질환 위험을 감소시키는 데 중점을 두고 있다.³⁶

(d) 권고 및 근거

세계보건기구(WHO)는 2018년부터 산업적 트랜스지방산의 식품 공급망 제거를 권고하고 있으며, AHA/ACC 및 ESC/EAS 진료지침에서도 트랜스지방산 섭취를 가능한 한 피할 것을 일관되게 권고하고 있다.^{34,36,37} WHO는 2023년 지침에서 성인과 2세 이상 소아·청소년의 트랜스지방산 섭취를 총 에너지 섭취량의 1% 미만으로 제한하고, 이를 MUFA 또는 PUFA로 대체하도록 권고하였다.⁴¹ 2025 한국인 영양소 섭취기준 역시 트랜스지방산 섭취를 총 에너지 섭취량의 1% 미만으로 제한할 것을 제시하였다. 식품 섭취 자료와 식품 내 트랜스지방산 함량 정보를 결합한 선행 국내 연구 및 공공연구보고서에 따르면 우리나라 성인의 1일 평균 트랜스지방산 섭취량은 약 0.4-0.5 g 수준으로 추정되며, 이는 서구 국가에 비해 상대적으로 낮은 편이다. 하지만 어린이와 청소년에서는 제과·제빵류 및 가공식품의 섭취 비중이 높아 성인에 비해 섭취 비율이 더 높은 것으로 보고되었다.⁴² 이러한 연령군별 섭취 특성과 함께 가공식품 및 외식 이용의 지속적인 증가 추세를 고려할 때, 트랜스지방산 섭취에 대한 지속적인 모니터링과 관리가 필요하다.^{42,43}

③ 불포화지방산

(a) LDL 콜레스테롤 및 ApoB에 미치는 영향

불포화지방산은 MUFA와 PUFA로 구분되며, 다수의 무작위 대조연구 및 메타분석에서 포화지방산을 불포화지방산으로 대체할 경우 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 수치가 유의하게 감소하는 것으로 보고되었다.^{21, 23} 포화지방산 섭취량의 1% 에너지를 MUFA 또는 PUFA로 대체할 경우 LDL 콜레스테롤이 각각 약 1-2 mg/dL 감소하는 효과가 관찰되었다.²³

MUFA는 주로 올리브유, 견과류, 아보카도 등에 풍부하며, LDL 콜레스테롤 감소 효과와 함께 HDL 콜레스테롤을 유지하거나 증가시키는 경향을 보여 지질 프로파일 개선에 유리한 지방산으로 평가된다.⁴⁵ 또한 MUFA 중심의 식사 패턴은 인슐린 저항성 개선 및 염증 지표 감소와도 연관되어 심혈관질환 위험 감소에 기여할 수 있다.⁴⁶

PUFA는 n-6계와 n-3계로 구분된다. n-6계 PUFA (예: 리놀레산)는 LDL 콜레스테롤을 낮추는 효과가 비교적 일관되게 보고되어 있으며, 정상적인 섭취 범위 내에서 염증 반응이나 심혈관질환 위험을 증가시키지 않는 것으로 평가된다.⁴⁷ 최근 메타분석에서도 n-6계 PUFA 섭취 증가는 관상동맥질환 발생 위험 감소와 연관된 것으로 보고되었다.⁴⁸ 반면 n-3계 PUFA (eicosapentaenoic acid, EPA; docosahexaenoic acid, DHA)는 혈청 중성지방을 감소시키는 효과가 명확하나, LDL 콜레스테롤 농도에는 직접적인 감소 효과가 없거나 섭취량에 따라 경미한 증가가 관찰될 수 있다.⁴⁹ 특히 하루 2-4 g 이상의 장쇄 n-3계 PUFA를 보충제 형태로 섭취하는 경우, 중성지방은 20-30% 감소하나 LDL 콜레스테롤이 약 5-10% 증가할 수 있다는 보고가 있다.⁵⁰

(b) 중성지방에 미치는 영향

불포화지방산은 포화지방산에 비해 혈청 지질 대사에 보다 유리한 영향을 미치는 지방산으로, 중성지방 감소를 위한 식약요법에서 핵심적인 역할을 한다.²⁴ 특히, n-3계 PUFA는 중성지방 감소 효과가 가장 일관되게 입증된 영양소이다.⁵¹ 무작위 대조시험과 메타분석 연구에 따르면, EPA와 DHA를 하루 2-4 g 섭취할 경우 혈청 중성지방 농도가 평균 20-30% 감소하는 것으로 보고되었다.⁵² 이러한 중성지방 감소 효과는 기저 중성지방 농도가 높을수록 더 크게 나타나는 경향이 있으며, 고중성지방혈증 환자에서 임상적으로 의미 있는 개선 효과를 보인다.^{49, 53} n-3계 PUFA는 간에서의 중성지방 합성을 억제하고 지방산 산화를 촉진하며, VLDL 분비를 감소시키는 기전을 통해 혈청 중성지방 농도를 낮추는 것으로 알려져 있다.^{49, 51}

MUFA는 포화지방산 또는 정제 탄수화물을 대체하여 섭취할 경우 혈청 중성지방 상승을 억제하고 HDL 콜레스테롤을 유지하거나 증가시키는 데 기여할 수 있다. 지중해식 식사패턴에서 관찰되는 중성지방 개선 효과의 일부는 MUFA 섭취 증가와 관련된 것으로 보고되었다.¹⁶

(c) HDL 콜레스테롤에 미치는 영향

MUFA와 PUFA는 포화지방산 또는 정제 탄수화물을 대체하여 섭취할 경우 HDL 콜레스테롤 농도를 유지하거나 소폭 증가시키면서 LDL 콜레스테롤과 중성지방을 동시에 개선하는 방향으로 작용할 수 있다.^{21, 54, 33} 무작위 대조시험에서 탄수화물의 일부를 불포화지방산으로 대체한 식사에서는 HDL 콜레스테롤이 유지되거나 증가하고 중성지방은 감소하는 경향이 관찰되었다. n-3계 PUFA는 HDL 콜레스테롤 농도 자체에 미치는 영향은 제한적이나, 중성지방을 유의하게 감소시켜 HDL 콜레스테롤/중성지방 비율을 개선함으로써 전

반적인 지질대사에 유리한 영향을 미칠 수 있다.⁵⁵

(d) 권고 및 근거

최근 이상지질혈증 및 심혈관질환 예방 진료지침들에서는 포화지방산 섭취를 줄이고 이를 불포화지방산으로 대체할 것을 일관되게 권고하고 있으나, 개별 불포화지방산의 최적 섭취 비율이나 상한선에 대해서는 근거 부족으로 명확한 수치가 제시되지 않고 있으며, 개별 지방산의 양보다는 전체적인 식사패턴과 대체 영양소의 질을 강조하고 있다.^{23,34} n-3계 PUFA와 관련해서는 일반적인 어유 또는 EPA/DHA 혼합 보충제를 고중성지방혈증이나 죽상경화성 심혈관질환 위험 감소 목적으로 일괄적으로 권고할 근거가 충분하지 않다. 2025 ESC/EAS 업데이트에서는 EPA와 DHA 혼합제제를 사용한 연구에서 주요 심혈관질환 위험 감소가 확인되지 않은 반면, EPA 제제인 icosapent ethyl을 사용한 연구에서는 심혈관질환 위험이 유의하게 감소한 점을 보고하였다.³⁷ 이에 따라 스타틴 치료 중에도 공복 중성지방이 135-499 mg/dL로 상승해 있는 고위험 또는 초고위험 환자에서 icosapent ethyl 2 g을 하루 2회 병용하는 것을 고려하도록 권고하였다. 한편, 2026 ACC/AHA 진료지침에서도 건강보조식품 어유 보충제는 전문 의약품 n-3 지방산 제제와 동등하지 않고 지방산 함량과 품질이 일정하지 않음을 명시하고 있다.³⁶ 따라서 국내 고중성지방혈증 환자에서는 등푸른 생선 등 n-3계 PUFA가 풍부한 식품의 섭취를 추가적으로 권고할 수 있으나, EPA/DHA 혼합제제를 식이보충제 형태로 사용하는 것은 권고하지 않는다.

(2) 콜레스테롤

① LDL 콜레스테롤 및 ApoB에 미치는 영향

콜레스테롤 섭취가 혈청 LDL 콜레스테롤 농도에 미치는 영향에 대해서는 개인 간 반응 차이가 크며, 현재까지의 근거를 종합할 때 포화지방산 및 트랜스지방산에 비해 그 영향은 상대적으로 작다는 데 의견이 모아지고 있다.^{26,27,56} 콜레스테롤 섭취 증가는 혈청 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤을 상승시킬 수 있으나, 동일한 에너지 비율의 포화지방산 섭취에 비해 상승 폭은 제한적인 것으로 보고되었다.^{26,27}

콜레스테롤에 대한 혈중 지질 반응은 콜레스테롤 흡수율, 내인성 합성 억제 능력, 장-간 축 조절 기전 등에 따라 개인차가 크며, 일부에서는 섭취 증가에 따른 LDL 콜레스테롤 상승이 거의 나타나지 않는 반면, 일부에서는 상대적으로 큰 반응이 관찰되기도 한다.^{56,57} 대규모 역학 연구 및 메타분석에서는 콜레스테롤 섭취량과 심혈관질환 발생 위험 간의 직접적인 연관성은 일관되지 않게 보고되고 있다.^{58,59}

② 중성지방 및 HDL콜레스테롤에 미치는 영향

식사 콜레스테롤이 중성지방 및 HDL 콜레스테롤에 미치는 직접적인 영향은 LDL 콜레스테롤에 비해 제한적인 것으로 알려져 있다. 다만 콜레스테롤 함량이 높은 식품(예: 내장류, 고지방 가공 육류)은 포화지방산도 함께 높은 경우가 많아, 전반적인 지질 프로파일에 불리한 영향을 미칠 수 있다.

③ 권고 및 근거

현재 미국인을 위한 식사 지침인 2025-2030 Dietary Guidelines for Americans에서는 식사 콜레스테롤에 대한 별도의 상한 섭취 기준을 제시하지 않고, 포화지방산이 낮고 영양 밀도가 높은 최소가공 식품을 중심으

로 한 전체 식사 패턴을 강조하였다.⁶⁰ 2026 AHA/ACC 진료지침 역시 콜레스테롤 제한에 대한 근거가 충분하지 않다고 언급하면서, 건강한 식사 패턴 유지를 강조하였다.^{2,8,36} 2025 한국인 영양소 섭취기준에서도 19세 이상 성인을 대상으로 콜레스테롤 섭취를 하루 300 mg 미만으로 제한하도록 제시하고 있으나, 이를 목표섭취량으로 설정하지는 않았다.³⁸

이상의 근거를 종합할 때, 일반 성인에게 콜레스테롤 섭취를 일괄적으로 엄격히 제한할 필요는 없을 것으로 판단된다. 다만 고콜레스테롤혈증이 있거나 LDL 콜레스테롤 조절이 불충분한 경우, 내장류, 달걀노른자 및 일부 고지방 동물성 식품 등 콜레스테롤 함량이 높은 식품의 과다 섭취에 주의를 기울일 필요가 있다.

(3) 탄수화물 및 식이섬유

탄수화물 섭취는 혈청 지질 전반에 영향을 미치는 식사 요인으로, 특히 탄수화물의 양보다는 질이 지질 대사에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다.^{9,61} 총탄수화물 섭취량 자체가 혈청 LDL 콜레스테롤 농도에 미치는 직접적인 영향은 제한적이나, 정제 탄수화물과 첨가당 위주의 식사는 LDL 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 모두에 불리한 영향을 미친다. 반면 식이섬유는 동일한 탄수화물 계열 영양소로서 정제 탄수화물 및 첨가당과 대비되는 방향으로 지질 대사에 유익한 영향을 미치는 것으로 보고되어, 탄수화물의 질 개선 전략의 핵심 요소이다.

① 정제 탄수화물

(a) LDL 콜레스테롤 및 ApoB에 미치는 영향

정제 탄수화물 위주의 식사 패턴은 간에서 지방 신생합성을 촉진하고 VLDL 합성 및 분비를 증가시킨다. 이 과정에서 생성된 VLDL은 대사 과정을 거쳐 최종적으로 LDL로 전환되며, 결과적으로 LDL 입자 수 및 죽상동맥경화 유발성 지단백질 부하(atherogenic lipoprotein burden)를 증가시킬 수 있다.^{29,62} 특히 고탄수화물·저지방 식사에서 정제 탄수화물의 비중이 높은 경우, small dense LDL (sdLDL) 입자의 비율이 증가하여 죽상동맥경화 위험이 상승하는 것으로 나타났다.^{63,64} sdLDL은 산화에 취약하고 혈관 내막 침투가 용이하여, 동일한 LDL 콜레스테롤 농도에서도 심혈관질환 위험을 더 크게 증가시키는 것으로 알려져 있다.

(b) 중성지방에 미치는 영향

정제 탄수화물의 과다 섭취는 고중성지방혈증의 주요 식사 요인 중 하나이다.^{9,65} 정제 탄수화물은 식후 혈당과 인슐린 반응을 급격히 증가시켜 간에서의 지방 신생합성을 촉진하고, 그 결과 중성지방 합성과 VLDL 분비를 증가시키는 것으로 보고되었다.^{62,65} 인체 대사 연구와 무작위 중재 연구에서 정제 탄수화물 비율이 높은 식사를 섭취할 경우 혈청 중성지방이 유의하게 상승하는 것이 관찰되었다.^{64,62} 이러한 변화는 체중 변화와 무관하게 나타날 수 있으며, 인슐린 저항성이 동반된 경우 더욱 뚜렷하게 나타나는 것으로 보고되었다.^{64,65} 대규모 전향적 관찰연구와 체계적 문헌고찰에서도 정제 곡류 및 고혈당지수 식품 위주의 식사 패턴이 혈청 중성지방 상승과 일관되게 관련되어 있음이 확인되었다.¹³

(c) HDL 콜레스테롤에 미치는 영향

정제 탄수화물과 첨가당 섭취가 많은 식사패턴은 HDL 콜레스테롤 감소와 가장 밀접하게 관련되어 있다. 탄수화물 섭취 비율이 증가할수록 HDL 콜레스테롤 농도가 감소하고 중성지방이 증가하는 이른바 죽종 호

발성 이상지질혈증 양상이 관찰되었으며, 이러한 변화는 체중 변화와 무관하게 나타날 수 있다.⁶⁶ 반면, 통곡류와 같이 덜 정제된 탄수화물 급원으로 대체할 경우 중성지방 상승이 억제되고 전반적인 지질 대사가 개선되는 경향을 보였다.^{13,67}

(d) 권고 및 근거

총탄수화물 섭취량을 일률적으로 제한하기보다는 정제 탄수화물 섭취를 줄이고 탄수화물의 질을 개선하는 식사요법이 중요하다. 우리나라 성인의 식사 패턴은 전통적으로 탄수화물 섭취 비율이 높은 특징을 보이며, 특히 흰쌀밥과 정제 곡류 중심의 식사가 흔하다. 이러한 특성을 고려할 때, 정제 탄수화물을 줄이고 통곡류, 잡곡류, 콩류 등 식이섬유가 풍부한 탄수화물 급원을 선택하는 전략이 이상지질혈증 관리에 보다 효과적이다.^{13,68}

② 총당류 및 첨가당

(a) LDL 콜레스테롤 및 ApoB에 미치는 영향

첨가당(added sugars)의 과다 섭취는 간에서 지방 신생합성을 촉진하여 VLDL 합성과 분비를 증가시키며, 이는 중성지방 상승을 통해 간접적으로 LDL 콜레스테롤 증가로 이어질 수 있다.^{29,62} 고당류 식사는 중성지방 상승과 함께 LDL 입자의 산화 및 sdLDL 형성을 촉진하여 심혈관질환 위험을 증가시키는 것으로 보고되었다.^{29,66} 대규모 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구들에 따르면, 첨가당 섭취가 많은 식사 패턴은 혈청 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤 상승과 유의한 관련성을 보이며, 관상동맥질환 및 전체 심혈관질환 발생 위험 또한 증가하는 것으로 나타났다.^{29,69}

(b) 중성지방에 미치는 영향

총당류, 특히 첨가당의 과다 섭취는 혈청 중성지방 상승과 가장 밀접하게 관련된 식사 요인 중 하나이다.²⁹ 그중에서도 과당(fructose)은 간에서 인슐린 조절을 거의 받지 않고 대사되어 지방 신생합성을 촉진하고, 중성지방 합성과 VLDL 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있다.^{11,70} 무작위 대조시험에서 과당이 포함된 당류 음료를 지속적으로 섭취한 경우, 포도당을 섭취한 경우에 비해 혈청 중성지방과 VLDL 농도가 유의하게 증가하였으며, 내장지방 축적과 인슐린 저항성 악화가 동반되는 것으로 보고되었다.⁷⁰ 또한 체계적 문헌고찰과 메타분석 연구에서 첨가당 섭취가 많은 식사 패턴은 혈청 중성지방 상승, non-HDL 콜레스테롤 증가, 심혈관 질환 발생 위험 증가와 유의한 관련성을 보였다.^{29,69} 특히 가당 음료는 액상 형태로 섭취되어 포만감을 유발하지 않으면서 단시간에 다량의 당류를 공급하므로, 중성지방 상승에 더욱 불리한 영향을 미치는 것으로 보고되었다.⁷¹

(c) HDL콜레스테롤에 미치는 영향

가당 음료는 HDL 콜레스테롤 감소 및 중성지방 증가를 동시에 유발하는 주요 요인으로 보고되었다.⁷²⁻⁷⁴ 최근 AHA/ACC 및 ESC/EAS 진료지침에서는 고중성지방혈증 환자에서 총당류, 특히 첨가당 섭취를 제한할 것을 권고하고 있다.²³

(d) 권고 및 근거

2026 AHA/ACC 이상지질혈증 진료지침은 공복 중성지방이 150-499 mg/dL인 성인에서 첨가당, 정제 탄수화물 및 포화지방산이 적고 알코올을 최소화한 식사를 권고하였다.³⁶ 공복 중성지방이 500-999 mg/dL인 경우에는 첨가당과 정제 탄수화물을 줄이고 금주하며, 중성지방이 1,000 mg/dL 이상인 경우에는 첨가당을 배제하도록 권고하였다. 2025 ESC/EAS 진료지침 또한 정제 탄수화물과 당류가 많은 식품 및 가당음료를 줄이도록 한 기존의 식사 원칙을 유지한다.³⁷ 2025 한국인 영양소 섭취기준에서는 총당류를 총 에너지 섭취량의 20% 이내, 첨가당을 10% 이내로 섭취하도록 제시하고 있다. 이상지질혈증 관리를 위해서는 정제 탄수화물과 첨가당 섭취를 동시에 제한하고, 가당 음료, 설탕이 첨가된 음료와 디저트류, 제과·제빵류 등 첨가당의 주요 급원을 우선적으로 줄이는 것이 중요하다. 또, 당류 섭취를 과일류·채소류 등 자연식품 위주로 관리하는 식사요법이 필수적이다.

③ 식이섬유

(a) LDL 콜레스테롤 및 ApoB에 미치는 영향

식이섬유는 LDL 콜레스테롤 개선과 관련하여 가장 일관되고 신뢰도 높은 근거를 가진 식사 요인 중 하나이다. 특히 수용성 식이섬유(soluble fiber)는 다수의 무작위 대조시험과 메타분석 연구에서 혈청 LDL 콜레스테롤을 유의하게 감소시키는 것으로 보고되었다.^{75,76}

수용성 식이섬유는 장관 내에서 담즙산과 결합하여 담즙산의 재흡수를 감소시키고, 대변을 통한 배설을 증가시킨다. 이로 인해 간 내 콜레스테롤 소모가 증가하고 LDL 수용체 발현이 촉진되어 혈청 LDL 콜레스테롤 농도가 감소하는 기전이 제시되고 있다.⁷⁷ 이러한 효과는 점도가 높은 수용성 식이섬유에서 특히 뚜렷하게 나타나며, 이는 장관에서 담즙산과 콜레스테롤을 물리적으로 결합·포획함으로써 흡수 및 재흡수를 감소시키는 작용과 관련된다.^{78,79} 체계적 문헌고찰 및 메타분석 결과에 따르면, 수용성 식이섬유를 하루 5-10 g 추가 섭취할 경우 LDL 콜레스테롤이 약 5-10% 감소하는 효과가 관찰되었다.^{75,76} 귀리 및 보리의 베타글루칸, 차전자피, 펙틴, 이눌린과 같은 점성 수용성 식이섬유는 LDL 콜레스테롤 감소 효과가 비교적 명확하게 입증된 급원이다.^{75,80}

(b) 중성지방에 미치는 영향

식이섬유 섭취 증가는 식후 혈당 및 인슐린 반응을 완화하여 간에서의 지방 신생합성을 억제함으로써 중성지방 상승을 간접적으로 억제하는 것으로 보고되었다. 통곡류 및 식이섬유가 풍부한 탄수화물 급원으로 탄수화물의 질을 개선할 경우 중성지방 상승이 억제되고 전반적인 지질 대사가 개선되는 경향을 보였다.^{13,67} 국내외 인체 연구에서도 식이섬유 섭취 수준이 높은 식사 패턴이 혈청 중성지방과 역의 상관관계를 보이는 것이 확인되었다.^{67,81,82}

(c) HDL 콜레스테롤에 미치는 영향

통곡류 및 식이섬유가 풍부한 탄수화물 급원으로 탄수화물의 질을 개선할 경우 HDL 콜레스테롤 감소를 완화하거나 유지하는 효과가 관찰되었다.¹³ 최근 연구들에서는 식이섬유 섭취 증가가 장관 미생물총 구성을 개선하고 단쇄지방산(short-chain fatty acids) 생성을 증가시켜 콜레스테롤 합성 억제, 염증 반응 감소 및 인

술린 감수성 개선을 통해 간접적으로 전반적인 지질 대사에 긍정적인 영향을 미칠 수 있음이 제시되었다.¹³

(d) 권고 및 근거

국내외 인체 연구에서 식이섬유 섭취 수준이 높은 식사 패턴이 혈청 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤 농도와 역의 상관관계를 보이는 것으로 일관되게 보고되어, 식이섬유 섭취의 중요성이 재확인되었다.^{67,81,82} 2025 한국인 영양소 섭취기준은 성인의 성별 및 연령별 식이섬유 충분섭취량을 하루 20-30 g 으로 제시한다.³⁸ WHO는 2023년 발간한 「Carbohydrate intake for adults and children: WHO guideline」에서 성인이 식품에 자연적으로 함유된 식이섬유를 하루 25 g 이상 섭취할 것을 권고한다. 한 체계적 문헌고찰에서는 하루 25-29 g 섭취 시 주요 만성질환과 관련된 건강상 이점이 가장 크게 나타났다.¹³ 이러한 근거를 바탕으로 이상지질혈증 관리를 위해 통곡류, 채소류, 콩류 및 과일류 등 식이섬유 급원 식품을 식사에 포함하여 식이섬유를 하루 25 g 이상 섭취할 것을 권고한다.

3) 식사패턴

지질 개선을 위해서는 특정 식사패턴을 일률적으로 적용하기보다, 포화지방산과 트랜스지방산을 줄이고, 통곡류, 채소류, 과일류, 콩류, 견과류, 어류 등 식이섬유가 풍부한 식품을 포함하는 공통 원칙을 실천하는 것이 중요하다. 지중해식, DASH, 식물성 식품 중심의 식사패턴은 이러한 원칙을 구현하는 대표적인 식사패턴이며, 환자의 지질 이상 유형, 동반 질환, 식문화 및 장기적인 실천 가능성을 고려하여 적용할 수 있다. 2026 AHA/ACC 이상지질혈증 진료지침은 죽상경화성 심혈관질환 유무와 관계없이 이러한 식품 중심의 식사와 포화지방산 및 트랜스지방산의 불포화지방산 대체를 권장하고 있으며, 2025 ESC/EAS 진료지침 또한 기존 2019 지침의 건강한 식사 원칙을 유지하고 있다.^{36,37}

(1) 지중해식 식사패턴(Mediterranean diet)

최근 국제적으로 이상지질혈증 관리와 심혈관계질환 예방을 위한 영양 지침은 단일 영양소의 제한보다는 전체적인 식사의 질을 강조하는 식사패턴으로 패러다임이 변화하고 있다.⁸³ 그 대표적인 패턴인 지중해식 식사는 통곡류, 콩류, 견과류, 채소류·과일류 및 올리브유를 중심으로 구성된다.⁸³ 이 식단의 가장 큰 특징은 전체 지방 섭취 비중이 높음에도 불구하고, 올리브유를 통해 섭취하는 MUFA가 포화지방산보다 2배 이상 많다는 점이다.

이러한 지중해식 식사패턴의 임상적 효과는 여러 무작위 대조시험을 통해 일관되게 증명되고 있다.^{83,84} 특히 이상지질혈증 성인을 대상으로 한 연구에서 지중해식 식단은 일반 건강식 대비 죽상경화성 지질비를 유의하게 낮추고 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 등 지질 프로파일을 유리한 방향으로 변화시켰다.^{85,86} 이러한 지질 개선 효과는 성인뿐 아니라 소아·청소년에게도 동일하게 나타난다.⁸⁷ 9편의 무작위 대조시험을 메타분석한 결과에 따르면,⁸⁷ 지중해식 기반의 중재는 대조군과 비교해 중성지방 16 mg/dL, 총콜레스테롤 9 mg/dL, LDL 콜레스테롤 10 mg/dL를 유의하게 감소시켰다. 이는 생애 초기부터 지중해식 식사패턴을 도입하는 것이 이상지질혈증 예방 및 심혈관계질환 위험 감소를 위한 핵심 전략이 될 수 있음을 보여준다.

한국인을 대상으로 한 연구에서도 지중해식 식사패턴의 적용 가능성이 확인되고 있다. 기존의 지중해식 점수(Mediterranean Diet Score, MDS)는 올리브유, 와인, 유제품 등 서구 식품 환경을 기반으로 설계되어 있

어, 국내 연구에서는 올리브유를 식물성 유지류 전반으로 대체하고, 나트륨 함량이 높은 김치·절임류는 채소 항목에서 제외하는 대신 해조류·버섯류를 포함하며, 잡곡과 현미를 통곡류로 반영하고, 알코올 항목은 제외하는 등 한국인의 실제 식생활에 맞게 수정하여 적용하였다. 고콜레스테롤혈증을 앓고 있는 한국인 성인을 대상으로 한 무작위 대조시험에서, 4주간 열량제한 한국형 지중해식(Korean-style Mediterranean diet, KMD)을 적용한 결과 일반 열량제한식 대비 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방이 유의하게 감소하였으며, 만성염증 지표 및 인슐린 저항성도 함께 개선되었다.⁸⁸ 과체중 또는 이상지질혈증이 있는 한국인 성인을 대상으로 한국형 지중해식 순응도(K-MEDAS)를 적용한 단면 연구에서도, 순응도가 높을수록 혈청 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, non-HDL 콜레스테롤 수치가 유의하게 낮게 나타났다.⁸⁹ 또한 KoGES 코호트를 활용한 전향적 연구에서 한국 식생활에 맞게 수정된 지중해식 점수(MDS) 상위 군은 하위 군 대비 대사증후군 발생 위험이 약 25% 낮아,⁹⁰ 현재까지 한국인을 대상으로 지중해식 식사패턴의 지질 개선 및 심혈관 결과를 장기 추적한 대규모 임상근거는 아직 제한적이므로, 국내 임상 적용 시 이를 고려해야 한다.⁸⁸⁻⁹⁰

따라서 이상지질혈증 환자에게 지중해식 식사는 지질 수치와 지질비를 동시에 개선할 수 있는 효과적인 식사 전략으로 고려될 수 있다. 국내 적용 시에는 그대로 도입하기보다는, 통곡류, 채소류, 과일류, 콩류, 견과류 등 식물성 식품을 충분히 섭취하고, 올리브유 등 불포화지방산이 풍부한 식물성 유지류와 등푸른 생선을 포함한 어류 섭취를 늘리며, 가공육과 적색육의 섭취를 줄이는 방향으로 지방의 질과 식사의 질을 개선하는데 적용할 수 있다.⁸³

(2) DASH 식사패턴

미국에서 심혈관계질환 위험을 낮추기 위해 고안된 DASH 식사패턴은 주요 식품군별로 구체적인 섭취 분량을 제시하는 균형 잡힌 영양 지침이다. 2018 AHA/ACC 및 2019 ESC/EAS 등 주요 국제 진료지침에서도 채소류, 과일류, 통곡류, 어류 등이 풍부한 식단을 권고하는 동시에, 당류와 적색육 섭취는 엄격히 제한하여 혈청 지질 수준을 전반적으로 개선할 것을 강조하고 있다.

임상적 근거 측면에서 DASH 식사패턴은 혈압 조절 효과 외에도 지질 개선 효과가 확인되었으며, 다수의 메타분석에서 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤을 유의하게 감소시키는 결과가 보고되어 LDL 콜레스테롤 강하에 대한 비교적 일관된 근거를 확보하고 있다.⁹¹ 반면 HDL 콜레스테롤과 중성지방에 대해서는 연구 간 이질성이 크고 종합적인 개선 효과가 일정하게 나타나지 않는 한계가 있다.⁹¹ 2형 당뇨병 환자에게 16주간 저열량 DASH 식단을 적용했을 때 중성지방과 LDL 콜레스테롤을 포함한 주요 지질 지표가 호전되었으며, 콩류를 강화한 DASH 식단의 경우 표준형 대비 추가적인 지질 개선 효과는 뚜렷하지 않았으나 혈당 및 인슐린 저항성 개선에는 더욱 효과적이었다.⁹² 대사증후군 환자를 대상으로 한 분석에서도 지질 프로파일 개선 가능성이 제시되었으나, 포함된 연구 수가 적고 이질성이 매우 높아 결론이 불명확하다.⁹³

다만 DASH 식사패턴의 주요 근거는 미국 및 서구권 연구에 기반하고 있어, 국내 적용 시에는 한국인 식문화와 식품 섭취 구조를 함께 고려할 필요가 있다. 한국인의 식사는 전통적으로 밥을 주식으로 하는 고탄수화물 식사구조와 국·찌개·김치류를 통한 높은 나트륨 섭취 특성을 가지며, 최근에는 육류, 가공식품, 외식 및 배달음식 섭취가 증가하고 있다. 국내에서도 DASH 식사패턴 또는 DASH 가이드라인을 한국인 식생활에 맞게 조정하여 평가한 연구들이 보고되고 있다. 만 60세 이상 한국인 여성을 대상으로 한 8주 무작위 대조시험에서는 DASH를 기반으로 한 영양교육과 오메가-3 지방산 보충을 병행한 중재군에서 LDL 콜레스테롤이 유

의하게 감소하였다.⁹⁴ 또한 당뇨병이 없는 폐경 여성 6,826명을 대상으로 한 단면 연구에서는 단백질, 식이섬유, 칼슘, 칼륨, 지방 및 나트륨 섭취를 반영한 DASH-Korean quartile 점수가 가장 낮은 군에서 대사증후군 유병 위험이 높게 나타났다.⁹⁵ 한편, 지역사회 기반 코호트를 활용한 연구에서는 DASH 점수와 대사증후군 발생 간의 유의한 연관성은 확인되지 않았다.⁹⁶

따라서 DASH 식사패턴은 이상지질혈증 환자의 혈압과 지질 수치를 동시에 관리할 수 있는 유용한 전략으로 고려될 수 있으며, 국내 적용 시에는 잡곡류·통곡류, 채소류, 과일류, 어류 및 저지방 유제품 섭취를 늘리고, 국·찌개 국물, 젓갈류, 가공식품, 외식 및 배달음식으로부터의 나트륨 섭취를 줄이며, 가당 음료, 디저트, 적색육 및 가공육, 포화지방이 많은 식품을 제한하는 방식으로 한국형 식사구조에 맞게 조정하는 것이 바람직하다.⁹⁴⁻⁹⁶ 다만 국내 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 DASH 식사패턴의 장기 중재 근거는 아직 제한적이므로, 환자의 개별적인 대사 상태, 식습관, 순응도 및 실천 가능성을 반영하여 지속 가능한 방식으로 적용해야 한다.⁹¹⁻⁹⁶

(3) 식물성 식품 중심 식사패턴(Plant-based diet)

식물성 식품 중심의 식사패턴(plant-based diet)은 채소류, 과일류, 통곡류, 콩류, 견과류 등 식물성 식품의 섭취를 최대화하고, 동물성 식품 및 정제 탄수화물, 포화지방산 섭취를 최소화하는 식사 전략이다. 전반적으로 식물성 식품의 비중을 높이고 포화지방산과 정제 탄수화물 섭취를 줄이는 방향을 지향하는 특징이 있다.⁹⁷ 식물성 식사패턴은 혈청 지질 개선 및 심혈관질환 위험 감소에 효과적인 것으로 보고되고 있다. 식물성 식단에 관한 다수의 무작위 대조시험을 메타분석한 결과, 일반적인 식사에 비해 LDL 콜레스테롤과 ApoB 수치가 현저히 낮게 나타났으며,^{98,99} 이는 식물성 식사패턴이 죽상경화성 지질 부담을 포괄적으로 낮추는 데 기여함을 보여준다. 이러한 효과는 불포화지방산 및 식이섬유 섭취 증가, 포화지방산 섭취 감소, 식물성 스테롤의 콜레스테롤 흡수 억제 등 복합적인 기전을 통해 나타나는 것으로 이해된다.¹⁰⁰

이러한 식물성 식사패턴의 구체적 임상 적용 모델 중 하나로, LDL 콜레스테롤 강하 효과가 입증된 여러 식품군을 체계적으로 조합하여 접근하는 식물성 기반 포트폴리오(Portfolio) 식사패턴을 권고한다.¹⁰¹⁻¹⁰³ 심혈관 건강 증진을 목적으로 설계된 이 식사패턴은 견과류, 식물성 단백질(콩류), 점성이 높은 수용성 식이섬유(귀리, 보리, 가지, 감귤류 등), 식물성 스테롤, 그리고 불포화지방산(올리브유, 아보카도 등)을 핵심 구성 요소로 삼는다.^{101,102} 이러한 조합은 LDL 콜레스테롤을 비롯하여 non-HDL 콜레스테롤 및 ApoB와 같은 죽상경화성 지질 부담을 포괄적으로 낮추는 것이 특징이다.^{101,102} 임상적 근거 측면에서, 약 4주간 포트폴리오 식사패턴을 엄격하게 실천한 무작위 대조시험 결과 LDL 콜레스테롤이 약 30% 감소하는 강력한 효과가 보고되었다.¹⁰² 또한 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 중재 연구에서도 총콜레스테롤과 중성지방 수치의 유의미한 개선이 관찰되었다.¹⁰³

실제 생활 환경에서의 개선 효과 또한 장기 코호트 연구를 통해 확인되었는데,¹⁰⁴ 식단 순응도가 높은 집단은 그렇지 않은 군에 비해 심혈관질환 발생 위험이 약 14% 낮았으며, 총콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤 수치도 더 낮게 유지되는 경향을 보였다. 다만 일부 중재 연구에서는 초기 지질 개선 효과가 장기 추적 관찰 시 다소 약화될 수 있다는 점이 지적되며,¹⁰⁵ 식물성 식사패턴의 임상적 효과를 장기적으로 유지하기 위해서는 환자가 일상에서 지속할 수 있는 순응 전략을 병행하여 고려해야 한다.^{104,105}

한국인을 대상으로 한 연구에서도 식물성 식사패턴이 이상지질혈증 및 지질 지표에 유의미한 영향을 미치

는 것이 확인되었다(표 3-1). 만 40세 이상 한국 성인 4,507명을 14년간 추적한 전향적 코호트 연구에 따르면, 건강한 식물성 식사패턴(healthful plant-based diet index, hPDI)지수가 가장 높은 그룹은 가장 낮은 그룹에 비해 이상지질혈증 발생 위험이 37% 낮았으며, 반면 정제 곡류·가당음료·짠 음식 위주의 건강하지 않은 식물성 식사패턴(unhealthful plant-based diet index, uPDI) 지수가 가장 높은 그룹에서는 이상지질혈증 위험이 48% 높았다.¹⁰⁶ HEXA 코호트를 활용한 분석에서는 채소류·과일류·콩류·해산물 중심의 식사패턴이 여성에서 이상지질혈증 발생 위험 감소와 유의하게 연관된 것으로 나타났다.¹⁰⁷ 또한, 무작위 대조시험에서 전통적인 한국식 식사패턴이 서구화 식사패턴에 비해 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤을 유의하게 감소시키는 것을 확인하였다.¹⁰⁸ 전통적 한국식 식사패턴의 특징은 동물성 지방 비율이 낮고, 식물성 지방 비율은 유지하면서 혈당지수와 콜레스테롤 함량이 낮다는 점으로, 잡곡류·채소류·콩류·해산물 위주의 식물성 식품 구성이 지질 개선에 유리하게 작용하는 것으로 해석된다.^{108,109} 한편, 현미 기반 채식을 12주간 적용한 2형 당뇨병 환자 대상 무작위 대조시험에서는 혈당 조절 개선 효과는 확인되었으나 혈청 지질에서는 두 군 간 유의한 차이가 관찰되지 않아, 단기 채식 중재만으로는 지질 개선 효과가 제한적일 수 있으며 중재 기간 및 식단의 전반적인 질이 중요함을 강조한다.¹¹⁰ 이러한 한국인 특유의 식사 맥락을 고려할 때, 단순히 동물성 식품을 줄이는 데 그치지 않고 정제 곡류를 잡곡류·통곡류로 대체하고, 두부·콩류·나물류 등 전통 한식의 강점을 적극 활용하면서 최소가공 식물성 식품의 섭취를 늘리는 식사 원칙으로 이해하는 것이 중요하다. 또한, 흰쌀밥 위주의 고탄수화물 식사나 가당음료·초가공식품 등 건강하지 않은 식품 섭취가 증가하지 않도록 주의해야 한다.^{106,107}

표 3-1. 지질개선 효과가 입증된 식사패턴

식사패턴	권고 내용	지질대사 관련 임상적 의의	한국형 식단 예시
지중해식 식사패턴 (Mediterranean diet)	• 불포화지방산(올리브유·견과류) 중심 섭취 • 채소류·과일류·통곡류·두류·어류 섭취 증가 • 가공육·붉은고기·버터·크림·튀김 등 포화지방산 및 트랜스지방산 최소화	• 포화지방산 대체 및 식이섬유 섭취 증가로 LDL 콜레스테롤 개선에 유리 • HDL 콜레스테롤 증가 지질 프로파일 개선 • 중성지방은 당류, 알코올, 과식 동반 시 악화될 수 있어 병행 관리 필요	• 주식: 잡곡밥(현미, 보리, 귀리 등) • 부식: 나물, 샐러드, 두부/콩반찬, 등푸른 생선(고등어, 참치 등) 주 2회 이상 • 조리: 올리브유, 카놀라유 등 식물성 기름 소량 사용 • 간식: 견과류 한 줌, 생과일
DASH 식사패턴 (Dietary Approaches to Stop Hypertension diet)	• 채소류·과일류·통곡류·저지방 유제품·두류·어류·닭고기 중심 식사 • 나트륨, 가당음료·포화지방산이 많은 육가공품 제한	• 정제 탄수화물 및 가공식품 섭취 감소를 통한 LDL 콜레스테롤 및 전체 심혈관 위험 관리에 도움 • 2형 당뇨병 환자에서 중성지방 및 지질 지표 호전	• 주식: 잡곡밥 • 부식: 채소 2가지 이상, 닭가슴살·생선·두부를 활용한 굵가·찜·조림 요리 • 기타: 국·찌개는 건더기 위주로 섭취하고 국물은 적게
식물성 식사패턴 (Plant-based diet)	• 통곡류·채소류·과일류·콩류·견과류 등 식물성 식품 중심 섭취 • 포화지방산이 많은 적색육·가공육, 정제 곡류, 가당음료, 초가공식품 섭취 제한	• LDL 콜레스테롤 및 ApoB 개선에 도움 • 이상지질혈증 및 심혈관질환 위험 감소와 관련 • 포트폴리식 식사패턴의 경우 LDL 콜레스테롤 감소에 특화된 식단	• 주식: 잡곡밥(현미, 보리, 귀리 등) • 부식: 두부조림, 콩자반, 나물, 생채소, 해조류 반찬 • 간식: 견과류, 생과일 • 기타: 가당음료, 과자·빵류, 라면, 튀김류, 가공육 과다 섭취 주의

4) 이상지질혈증 식사가이드와 최신 트렌드

(1) 한국인의 식사 패턴 특징과 최신 트렌드

우리나라 인구집단의 식생활은 밥을 주식으로 하며 국과 김치를 포함한 다양한 반찬으로 구성되어, 주요 특징은 발효식품과 채소류를 비교적 많이 섭취하고, 육류보다 콩류와 어류를 더 자주 활용하는 식사구성이다.^{111,112} 서구에 비해 지방 섭취 비율은 상대적으로 높지 않으나 탄수화물 섭취 비율이 높은 식사패턴을 보인다.¹¹² 그러나 급속한 사회경제적 변화, 식품 산업의 발달 및 1인 가구 증가로 인해 현대인의 식생활은 곡류·채소류·해조류 중심의 전통적인 한식 위주의 식습관에서 육류 중심의 동물성 식품 및 가공식품 섭취가 늘어난 서구화된 식습관으로 변화하고 있다.¹¹¹⁻¹¹³ 특히 2013-2024년 국민건강영양조사 추이를 보면, 탄수화물로부터 얻는 에너지 비중은 감소한 반면 지방 섭취 비중은 지속적으로 증가(2013년 20.4%, 2024년 26.6%)하여 적정 수준의 상한선에 근접하고 있다.¹¹² 이와 함께 포화지방산 섭취는 증가하는 반면, 신선 채소류·과일류·식이섬유 섭취는 감소하는 경향이 관찰된다. 또한 가정간편식과 배달·포장 음식 이용이 급증하면서 에너지와 나트륨, 지방 섭취가 과도해지는 양상이 뚜렷해졌고, 식사와 간식 전반에서 초가공식품의 에너지 기여도 증가가 두드러진다.^{111,114}

우리나라 성인의 이상지질혈증 관리를 위해서는 전통적으로 논의되어 온 지방 섭취 조절뿐 아니라, 최근 증가하는 지방 섭취의 양적·질적 변화(특히 포화지방산 증가)와 초가공식품 중심 식습관을 함께 고려하는 접근이 필요하다.^{112,114} 아울러 우리나라의 특성상 탄수화물 섭취 비율이 상대적으로 높은 만큼, 탄수화물 섭취의 양과 질을 동시에 관리할 수 있는 식사패턴을 권고하는 것이 중요하다.¹¹² 따라서 우리나라 사람들의 이상지질혈증 관리에 바람직한 식사패턴은 다음과 같이 제시할 수 있다. 쌀밥을 주식으로 하더라도 통곡류의 섭취 비중을 높여 식이섬유 섭취를 강화하고, 전체 에너지에서 탄수화물이 과도해지지 않도록 주의한다.^{112,113} 부식으로는 식품 선택의 다양성을 확보하여 생채소류·콩류·어류가 풍부하도록 식사를 구성하되, 최근 증가하는 적색육 및 가공육(햄, 소시지 등) 섭취는 적극적으로 줄이는 노력이 필요하다.¹¹² 또한 생과일류와 흰 우유의 적정 섭취는 권장되지만, 가당 음료와 에너지 음료, 초가공 간식 및 디저트 섭취는 자제하도록 한다.^{114,115} 더불어 외식·배달·가정간편식 이용 시 에너지·나트륨·지방 섭취가 과도해지기 쉬우므로 섭취 빈도와 메뉴 선택에 유의해야 하며, 아침 결식은 야식 및 불필요한 간식 섭취로 이어질 수 있어 규칙적인 식사를 통해 전반적인 식사의 질을 관리하는 것이 바람직하다.^{111,116}

2. 금연

권고안

내용	권고등급	근거수준
흡연은 이상지질혈증 및 심혈관계질환 위험을 증가시키므로, 금연을 강력히 권고한다.	I	A
모든 성인은 진료 때마다 흡연 상태에 대해 기록하는 것을 권고한다.	I	A
간접 흡연도 심혈관계 위험을 증가시키므로 피하도록 권고한다.	I	B
전자담배가 연초담배에 비해 안전하다고 말할 근거는 부족하며, 금연을 위한 권장 수단으로 제시되지 않는다.	III	B

금연은 전반적인 심혈관계 위험을 명백히 감소시킨다.¹¹⁷⁻¹²⁰ 금연은 특히 HDL 콜레스테롤을 개선시킨다.¹²¹ 흡연으로 인한 지질대사 변화는 여러 연구에서 일관적으로 보고되고 있다. 흡연으로 지방산 분해가 증가되어 혈중에 유리지방산이 증가하고, 이로 인하여 인슐린 저항성이 발생한다. 또한 흡연은 역콜레스테롤수송(reverse cholesterol transport)에 문제를 유발하여 이상지질혈증 위험을 증가시킨다.¹²²⁻¹²⁴ 발표된 54개의 논문을 메타분석한 결과, 흡연자의 총콜레스테롤, 중성지방, VLDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 농도는 비흡연자에 비하여 각각 3%, 9.1%, 10.4%, 1.7% 증가하였다.¹²⁵ 반면 HDL 콜레스테롤은 흡연자에게서 5.7%정도 감소하였다.¹²⁵⁻¹²⁷ 흡연에 의한 혈중 지질의 변화는 인슐린 저항성, 심장질환 등을 포함한 대사성 질환의 유병률과 사망에 매우 밀접한 관련이 있다.^{125,127-129} 금연 시 혈중지질대사 변화를 살펴본 결과, 혈중 지질 성분 중 HDL 콜레스테롤은 유의하게 상승하였다.^{127,130,131} 더욱 최근 연구된 바에 따르면, 금연 후 HDL 및 아포지단백 A1 (ApoA1)은 상승하였고, LDL 콜레스테롤, small dense LDL 콜레스테롤은 유의하게 감소하였다.¹³²

흡연은 심혈관계 질환의 강력한 위험인자로, 흡연의 양이 위험도와 양적인 상관관계가 있고, 안전한 하한선은 없다.¹³³ 흡연의 양을 줄이는 것은 향후 금연 가능성을 높이지 못하고, 오히려 금연을 어렵게 하여, 권장되지 않는다. 간접흡연도 심혈관계질환의 위험을 높이는데, 비흡연자가 흡연자인 배우자와 생활할 때 심혈관계 위험이 30% 증가한다고 보고되었다.¹³⁴ 금연 후 심혈관질환 발생 및 사망률 감소가 메타 분석 및 무작위 배정 연구에서 밝혀졌다.^{135,136} 나이에 상관없이 금연은 심혈관계 위험을 줄이는데 도움이 된다.¹³⁷

전자담배 역시 심혈관질환과 호흡기질환 발생 위험을 증가시키는 것은 비교적 명백하다.¹⁴⁰ 전자담배와 부정맥 및 고혈압과의 연관성이 보고되었고, 만성적인 전자담배 사용은 젊은 건강인에서 산화스트레스와 교감신경 항진을 증가시켰다.^{138,141} 전자담배가 연초담배에 비해 덜 해롭다는 일부의 주장도 있지만, 여전히 전자담배가 금연에 미치는 이익과 위험의 균형을 평가할만한 충분한 근거가 아직 부족하고, 장기 안전성은 불확실하다.¹⁴⁵ 미국 FDA는 전자담배를 의약품 금연 보조제가 아닌 ‘담배’로 규정하고 있으며, 미국 질병예방 특별위원회와 주요 학회에서는 금연을 위해서는 FDA가 승인한 금연 치료제를 사용할 것을 명시하고 있다.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ 문제는 막연히 더 안전할 것이라는 이유로 전자담배로의 이행을 통해 금연을 시도하지만 결국 연초담배와 전자담배를 둘 다 사용하게 되는 경우가 많고, 이것이 곧 이상지질혈증 위험과 연관된다는 연구 결과도 있다.¹⁴⁸ 전자담배가 지질 대사에 직접적으로 어떠한 영향을 끼치는지 연구한 결과는 많지는 않으며, 일

부에서는 혈중 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 수치에는 영향이 미미하다는 보고는 있으나,^{149,150} 주로 백색지방조직(white adipose tissue)를 통해 전신 대사에 악영향을 준다고 알려진 바 있다.¹⁵¹ 이처럼 전자담배가 연초담배에 비해 안전하다고 말할 근거는 아직 없으며, 금연을 위한 권장 수단으로 제시되지 않는다.

3. 음주 관리

1) 일반 성인

심혈관 건강 증진을 위한 식생활 지침에서는 비음주자는 음주를 시작하지 않도록 권고하며, 음주 중인 경우에도 섭취량을 제한하도록 제시한다.^{152,153} 유럽 심장학회(ESC) 또한 심혈관질환 예방을 위해 알코올 섭취를 주당 100 g 이하로 제한할 것을 권고한다.

알코올 섭취는 지질 및 관련 바이오마커에 영향을 미칠 수 있다. 중재 연구 메타분석에서 중등도 음주가 HDL 콜레스테롤 및 ApoA-I 증가와 관련되고,^{152,154} 지질단백 아형 분석에서도 HDL 아형이 전반적으로 증가하는 경향이 보고되었다.¹⁵⁵ 그러나 이러한 지질 지표 변화만으로 음주를 시작하거나 유지해야 한다는 근거가 되지는 않으며, 연구 설계·측정법·대상자 특성에 따라 LDL 콜레스테롤 및 TG 결과는 일관되지 않거나 상반될 수 있다.^{153,155}

대규모 개인자료 통합 분석에서는 알코올 섭취량이 증가할수록 뇌졸중, 심부전 등 일부 심혈관 사건 및 전체 사망 위험이 증가하고, 전체 사망 위험이 최소가 되는 섭취 수준이 주당 100 g 이하로 추정되었다.¹⁵⁶ 또한 전 세계 질병부담 분석에서는 알코올이 다양한 질병 및 손상의 주요 위험요인임을 제시하면서, 건강손실을 최소화하는 노출 수준은 0 g (비음주)로 추정하였다.¹⁵⁷ 따라서 일반 성인에서 알코올 섭취는 지질 지표에 대한 영향만으로 판단할 수 없으며, 암·손상·심혈관질환 등을 포함한 전반적인 건강 위해를 함께 고려해야 한다. 비음주자는 심혈관질환 예방을 목적으로 음주를 시작하지 않으며, 음주자는 이상지질혈증 예방 및 관리를 위해 섭취량을 최소화하고 가급적 금주하도록 권고한다.

2) 고위험군: 고중성지방혈증

고중성지방혈증 환자에서 알코올 섭취는 혈청 중성지방을 악화시키는 대표적인 생활요인으로, 관리 전략에서 우선적으로 평가·교정되어야 한다.^{158,159} 알코올은 간에서 VLDL 생산을 증가시켜 중성지방을 상승시키며, 급성 섭취 시에는 LPL 활성 저하를 통해 중성지방 제거를 방해할 수 있다.^{158,159} 이로 인해 기저 중성지방이 높은 환자에서는 알코올 섭취가 급격한 중성지방 상승을 유발하고, 특히 중증 고중성지방혈증에서는 급성 췌장염 위험을 크게 증가시킬 수 있다.¹⁵⁹ 따라서 기저 중성지방이 높은 경우에는 금주를 강력히 권고하며, 최소한 중성지방이 안정적으로 조절될 때까지는 음주를 제한하도록 지도한다.¹⁵⁹

2026 AHA/ACC 이상지질혈증 진료지침은 고중성지방혈증의 정도에 따라 음주 제한 수준을 구체적으로 제시하였다. 공복 중성지방이 150-499 mg/dL인 성인에서 알코올 섭취를 최소화하도록 권고하며, 중성지방이 500-999 mg/dL인 경우에는 금주를 권고하였다. 특히 중성지방이 1,000 mg/dL 이상인 경우에는 알코올을 완전히 배제하도록 권고하고 있다.³⁶

알코올에 대한 중성지방 반응은 섭취 상황에 따라 달라질 수 있다. 공복 상태에서의 알코올 단독 섭취는 개인에 따라 중성지방을 유의하게 상승시킬 수 있으며, 특히 지방이 많은 식사와 알코올을 함께 섭취할 때 중성지방 상승이 더 가파르게 나타나 췌장염 위험을 높일 수 있다.^{158,159} 따라서 고중성지방혈증 환자에서는 음주 자체를 제한하는 것이 원칙이며, 고지방 식사와의 동반 섭취를 제한하도록 교육한다.¹⁵⁹

참고문헌

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-2472.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-e1143.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
4. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3-9.
5. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2016;316:1289-1297.
6. Sniderman AD, Thanassoulis G, Williams K, Pencina M. Risk of Premature Cardiovascular Disease vs. the Number of Premature Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol* 2016;1:492-494.
7. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e1-e23.
8. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, 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. *Circulation* 2014;129:S76-99.
9. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000;71:412-433.
10. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2011;34:1481-1486.
11. Dansinger ML, Tattioni A, Wong JB, Chung M, Balk EM. Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med* 2007;147:41-50.
12. Willett WC, Stampfer MJ. Current evidence on healthy eating. *Annu Rev Public Health* 2013;34:77-95.
13. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;393:434-445.
14. Mozaffarian D, Ludwig DS. Dietary guidelines in the 21st century--a time for food. *Jama* 2010;304:681-682.
15. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation* 2016;133:187-225.

16. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
17. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2008;337:a1344.
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
19. Katz DL, Meller S. Can we say what diet is best for health? *Annu Rev Public Health* 2014;35:83-103.
20. Mozaffarian D, Rosenberg I, Uauy R. History of modern nutrition science-implications for current research, dietary guidelines, and food policy. *BMJ (Clinical research ed)* 2018;361:k2392.
21. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ (Clinical research ed)* 1997;314:112-117.
22. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:Cd011737.
23. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of 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.
24. Mensink RP. Effects of the individual saturated fatty acids on serum lipids and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 1993;57:711s-714s.
25. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
26. Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet: II. The effect of cholesterol in the diet. *Metabolism* 1965;14:759-765.
27. Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 1993;57:875-883.
28. Schwab U, Reynolds AN, Sallinen T, Rivelles AA, Risérus U. Dietary fat intakes and cardiovascular disease risk in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2021;60:3355-3363.
29. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *Bmj* 2012;346:e7492.
30. von Frankenberg AD, Marina A, Song X, Callahan HS, Kratz M, Utzschneider KM. A high-fat, high-saturated fat diet decreases insulin sensitivity without changing intra-abdominal fat in weight-stable overweight and obese adults. *Eur J Nutr* 2017;56:431-443.
31. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016;61:1282-1293.
32. Luukkonen PK, Sädevirta S, Zhou Y, Kayser B, Ali A, Ahonen L, et al. Saturated Fat Is More Metabolically Harmful for the Human Liver Than Unsaturated Fat or Simple Sugars. *Diabetes care* 2018;41:1732-1739.
33. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of

- 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-919.
34. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e472-e487.
 35. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2023;148:e9-e119.
 36. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2026;87:2624-2757.
 37. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;46:4359-4378.
 38. (KR) Ministry of Health and Welfare. 2025 Dietary Reference Intakes for Koreans. Published. December 31, 2025.
 39. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1601-1613.
 40. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990;323:439-445.
 41. World Health Organization. Saturated fatty acid and trans-fatty acid intake for adults and children: WHO guideline: World Health Organization; 2023.
 42. 김유경 차. 초등학교생의 트랜스 지방과 관련된 인식수준 및 식행동 실태조사. *한국식품조리과학회지* 2009;25(3):357-364.
 43. 김미경. Estimation of dietary trans fat of Koreans: National Cancer Center; 2006.
 44. World Health Organization. REPLACE trans fat: an action package to eliminate industrially-produced trans-fat from the global food supply: trans fat free by 2023. May 1, 2018.
 45. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis* 2014;13:154.
 46. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:195-203.
 47. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;119:902-907.
 48. Farvid MS, Ding M, Pan A, Sun Q, Chiuve SE, Steffen LM, et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;130:1568-1578.
 49. 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.
 50. 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.

51. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, Brinton EA, Kris-Etherton PM, Richter CK, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e673-e691.
52. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
53. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9:S1-122.e121.
54. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JE, Miller ER, 3rd, et al. 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.
55. Harris WS, Dayspring TD, Moran TJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new developments and applications. *Postgrad Med* 2013;125:100-113.
56. DJ PN. Cholesterol intake and plasma cholesterol: an update. *J Am Coll Nutr* 1997;16:530-534.
57. Weggemans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;73:885-891.
58. Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, Wilkins JT, Ning H, Carnethon MR, et al. Associations of Dietary Cholesterol or Egg Consumption With Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *Jama* 2019;321:1081-1095.
59. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015;102:276-294.
60. Mozaffarian D. The 2025-2030 Dietary Guidelines for Americans. *JAMA* 2026.
61. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-458.
62. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016;53:52-67.
63. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:502-509.
64. Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:305-311.
65. Schwarz JM, Noworolski SM, Wen MJ, Dyachenko A, Prior JL, Weinberg ME, et al. Effect of a High-Fructose Weight-Maintaining Diet on Lipogenesis and Liver Fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2434-2442.
66. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535-546.
67. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Bmj* 2016;353:i2716.
68. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.

69. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014;174:516-524.
70. 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.
71. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:2477-2483.
72. Malik VS, Hu FB. Sugar-Sweetened Beverages and Cardiometabolic Health: An Update of the Evidence. *Nutrients* 2019;11.
73. Van Rompay MI, McKeown NM, Goodman E, Eliasziw M, Chomitz VR, Gordon CM, et al. Sugar-Sweetened Beverage Intake Is Positively Associated with Baseline Triglyceride Concentrations, and Changes in Intake Are Inversely Associated with Changes in HDL Cholesterol over 12 Months in a Multi-Ethnic Sample of Children. *J Nutr* 2015;145:2389-2395.
74. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr* 2014;100:65-79.
75. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
76. Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, Wolever TM. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1413-1421.
77. Anderson JW, Baird P, Davis RH, Jr., Ferreri S, Knudtson M, Koraym A, et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev* 2009;67:188-205.
78. Gunness P, Gidley MJ. Mechanisms underlying the cholesterol-lowering properties of soluble dietary fibre polysaccharides. *Food Funct* 2010;1:149-155.
79. Lattimer JM, Haub MD. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients* 2010;2:1266-1289.
80. AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. β -glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1472-1480.
81. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2013;347:f6879.
82. Kim Y, Je Y. Dietary fiber intake and total mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Epidemiol* 2014;180:565-573.
83. Berisha H, Hattab R, Comi L, Giglione C, Migliaccio S, Magni P. Nutrition and Lifestyle Interventions in Managing Dyslipidemia and Cardiometabolic Risk. *Nutrients* 2025;17.
84. Del Bo C, Perna S, Allehdan S, Rafique A, Saad S, AlGhareeb F, et al. Does the Mediterranean Diet Have Any Effect on Lipid Profile, Central Obesity and Liver Enzymes in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Subjects? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Nutrients* 2023;15.
85. Ivan CR, Messina A, Cibelli G, Messina G, Polito R, Losavio F, et al. Italian Ketogenic Mediterranean Diet in Overweight and Obese Patients with Prediabetes or Type 2 Diabetes. *Nutrients* 2022;14.
86. Rinott E, Meir AY, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Knights D, et al. The effects of the Green-Mediterranean diet on cardiometabolic health are linked to gut microbiome modifications: a randomized controlled trial. *Genome Med* 2022;14:29.

87. López-Gil JF, García-Hermoso A, Martínez-González M, Rodríguez-Artalejo F. Mediterranean Diet and Cardiometabolic Biomarkers in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2421976.
88. Son DH, Kwon YJ, Lee HS, Kim HM, Lee JW. Effects of a Calorie-Restricted Mediterranean-Style Diet on Plasma Lipids in Hypercholesterolemic South Korean Patients. *Nutrients* 2021;13.
89. Kwon YJ, Lee H, Yoon Y, Kim HM, Chu SH, Lee JW. Development and Validation of a Questionnaire to Measure Adherence to the Mediterranean Diet in Korean Adults. *Nutrients* 2020;12.
90. Shin S, Lee S. Association between Total Diet Quality and Metabolic Syndrome Incidence Risk in a Prospective Cohort of Korean Adults. *Clin Nutr Res* 2019;8:46-54.
91. Chiavaroli L, Viguiliouk E, Nishi SK, Blanco Mejia S, Rahelić D, Kahleová H, et al. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients* 2019;11.
92. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Hadaegh F, Mahdavi M, Khalili D, Daneshpour MS, et al. Improvement of glycemic indices by a hypocaloric legume-based DASH diet in adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2022;61:3037-3049.
93. Valenzuela-Fuenzalida JJ, Bravo VS, Valarezo LM, Delgado Retamal MF, Leiva JM, Bruna-Mejías A, et al. Effectiveness of DASH Diet versus Other Diet Modalities in Patients with Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2024;16.
94. Choi SH, Choi-Kwon S. The effects of the DASH diet education program with omega-3 fatty acid supplementation on metabolic syndrome parameters in elderly women with abdominal obesity. *Nutr Res Pract* 2015;9:150-157.
95. Kang SH, Cho KH, Do JY. Association Between the Modified Dietary Approaches to Stop Hypertension and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women Without Diabetes. *Metab Syndr Relat Disord* 2018;16:282-289.
96. Shin S, Lee HW, Kim CE, Lim J, Lee JK, Lee SA, Kang D. Egg Consumption and Risk of Metabolic Syndrome in Korean Adults: Results from the Health Examinees Study. *Nutrients* 2017;9.
97. Satija A, Hu FB. Plant-based diets and cardiovascular health. *Trends Cardiovasc Med* 2018;28:437-441.
98. Koch CA, Kjeldsen EW, Frikke-Schmidt R. Vegetarian or vegan diets and blood lipids: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2023;44:2609-2622.
99. Yokoyama Y, Levin SM, Barnard ND. Association between plant-based diets and plasma lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2017;75:683-698.
100. Islam SU, Ahmed MB, Ahsan H, Lee YS. Recent Molecular Mechanisms and Beneficial Effects of Phytochemicals and Plant-Based Whole Foods in Reducing LDL-C and Preventing Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel)* 2021;10.
101. Glenn AJ, Guasch-Ferré M, Malik VS, Kendall CWC, Manson JE, Rimm EB, et al. Portfolio Diet Score and Risk of Cardiovascular Disease: Findings From 3 Prospective Cohort Studies. *Circulation* 2023;148:1750-1763.
102. Kavanagh ME, Back S, Chen V, Glenn AJ, Viscardi G, Houshialsadat Z, et al. The Portfolio Diet and HbA1c in Adults Living with Type 2 Diabetes Mellitus: A Patient-Level Pooled Analysis of Two Randomized Dietary Trials. *Nutrients* 2024;16.
103. Medina-Vera I, Sanchez-Tapia M, Noriega-López L, Granados-Portillo O, Guevara-Cruz M, Flores-López A, et al. A dietary intervention with functional foods reduces metabolic endotoxaemia and attenuates biochemical abnormalities by modifying faecal microbiota in people with type 2 diabetes. *Diabetes*

Metab 2019;45:122-131.

104. Hanick CJ, Peterson CM, Davis BC, Sabaté J, Kelly JH, Jr. A whole-food, plant-based intensive lifestyle intervention improves glycaemic control and reduces medications in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2025;68:308-319.
105. Zhu R, Fogelholm M, Poppitt SD, Silvestre MP, Møller G, Huttunen-Lenz M, et al. Adherence to a Plant-Based Diet and Consumption of Specific Plant Foods-Associations with 3-Year Weight-Loss Maintenance and Cardiometabolic Risk Factors: A Secondary Analysis of the PREVIEW Intervention Study. *Nutrients* 2021;13.
106. Lee K, Kim H, Rebholz CM, Kim J. Association between Different Types of Plant-Based Diets and Risk of Dyslipidemia: A Prospective Cohort Study. *Nutrients* 2021;13.
107. Kim SA, Shin S. Dietary Patterns and the Risk of Dyslipidemia in Korean Adults: A Prospective Cohort Study Based on the Health Examinees (HEXA) Study. *J Acad Nutr Diet* 2021;121:1242-1257.e1242.
108. Kim MJ, Park S, Yang HJ, Shin PK, Hur HJ, Park SJ, et al. Alleviation of Dyslipidemia via a Traditional Balanced Korean Diet Represented by a Low Glycemic and Low Cholesterol Diet in Obese Women in a Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2022;14.
109. Kim SA, Shin S, Ha K, Hwang Y, Park YH, Kang MS, Joung H. Effect of a balanced Korean diet on metabolic risk factors among overweight/obese Korean adults: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2020;59:3023-3035.
110. Lee YM, Kim SA, Lee IK, Kim JG, Park KG, Jeong JY, et al. Effect of a Brown Rice Based Vegan Diet and Conventional Diabetic Diet on Glycemic Control of Patients with Type 2 Diabetes: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *PLoS One* 2016;11:e0155918.
111. 질병관리청. 국민건강통계플러스: 우리나라 성인의 식생활 현황. 질병관리청. 2025.
112. 질병관리청. 2024 국민건강통계: 국민건강영양조사 제9기 3차년도(2024). 청주: 질병관리청. 2025.
113. Jo G, Park D, Lee J, Kim R, Subramanian SV, Oh H, Shin MJ. Trends in Diet Quality and Cardiometabolic Risk Factors Among Korean Adults, 2007-2018. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2218297.
114. Jung S, Kim JY, Park S. Eating patterns in Korean adults, 1998-2018: increased energy contribution of ultra-processed foods in main meals and snacks. *Eur J Nutr* 2024;63:279-289.
115. Kim YS, Kim HJ. Health-Related Behaviors and Perceived Health Status According to Water and Sugar-Sweetened Beverage Intake in Korean Adolescents. *Nutrients* 2024;16.
116. Shim JS, Lee JM, Kim Y, Choi S, Oh K. [Trends in Dietary Behavior of Korean Adolescents: Korea Youth Risk Behavior Survey 2013-2022]. *Jugan Geongang Gwa Jilbyeong* 2024;17:1563-1590.
117. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-e646.
118. Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral Counseling and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;163:608-621.
119. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L, Xu Y. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;199:106-115.
120. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*

- 2020;41:111-188.
121. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283-290.
 122. Moriguchi EH, Fusegawa Y, Tamachi H, Goto Y. Effects of smoking on HDL subfractions in myocardial infarction patients: effects on lecithin-cholesterol acyltransferase and hepatic lipase. *Clin Chim Acta* 1991;195:139-143.
 123. 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.
 124. McCall MR, van den Berg JJ, Kuypers FA, Tribble DL, Krauss RM, Knoff LJ, Forte TM. Modification of LCAT activity and HDL structure. New links between cigarette smoke and coronary heart disease risk. *Arterioscler Thromb* 1994;14:248-253.
 125. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989;298:784-788.
 126. Freeman DJ, Griffin BA, Murray E, Lindsay GM, Gaffney D, Packard CJ, Shepherd J. 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.
 127. 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.
 128. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46:91-111.
 129. Centers for Disease C, Prevention. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1226-1228.
 130. Stubbe I, Eskilsson J, Nilsson-Ehle P. High-density lipoprotein concentrations increase after stopping smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:1511-1513.
 131. 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.
 132. Colson ML, Goderniaux N, Onorati S, Dupuis S, Jamart J, Vanpee D, et al. Changes in biomarkers of endothelial function, oxidative stress, inflammation and lipids after smoking cessation: A cohort study. *Eur J Clin Invest* 2023;53:e13996.
 133. 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.
 134. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Bmj* 1997;315:973-980.
 135. 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.
 136. 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.
 137. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use.

Trends Cardiovasc Med 2016;26:515-523.

138. Lippi G, Favaloro EJ, Meschi T, Mattiuzzi C, Borghi L, Cervellin G. E-cigarettes and cardiovascular risk: beyond science and mysticism. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:60-65.
139. Shiffman S, Sembower MA. Dependence on e-cigarettes and cigarettes in a cross-sectional study of US adults. *Addiction* 2020;115:1924-1931.
140. Bhatnagar A. Cardiovascular Perspective of the Promises and Perils of E-Cigarettes. *Circ Res* 2016;118:1872-1875.
141. Moheimani RS, Bhetraratana M, Yin F, Peters KM, Gornbein J, Araujo JA, Middlekauff HR. Increased Cardiac Sympathetic Activity and Oxidative Stress in Habitual Electronic Cigarette Users: Implications for Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol* 2017;2:278-284.
142. Kang D, Choi KH, Kim H, Park H, Heo J, Park TK, et al. Prognosis after switching to electronic cigarettes following percutaneous coronary intervention: a Korean nationwide study. *Eur Heart J* 2025;46:84-95.
143. Yoo J, Jeon J, Baik M, Choi YY, Kim J. Cardiovascular Risk Among Stroke Survivors With Combustible and Electronic Cigarettes: A Nationwide Study in Korean Men. *J Am Heart Assoc* 2026;15:e044609.
144. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2019;380:629-637.
145. Rigotti NA, Kruse GR, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Treatment of Tobacco Smoking: A Review. *Jama* 2022;327:566-577.
146. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri MA, Morris PB, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3332-3365.
147. Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J, et al. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e5-e31.
148. Jeong W. Association between dual smoking and dyslipidemia in South Korean adults. *PLoS One* 2022;17:e0270577.
149. Majid S, Keith RJ, Fetterman JL, Weisbrod RM, Nystoriak J, Wilson T, et al. Lipid profiles in users of combustible and electronic cigarettes. *Vasc Med* 2021;26:483-488.
150. Okafor CN, Okafor N, Kaliszewski C, Wang L. Association between electronic cigarette and combustible cigarette use with cardiometabolic risk biomarkers among U.S. adults. *Ann Epidemiol* 2022;71:44-50.
151. Mears MJ, Hookfin HL, Bandaru P, Vidal P, Stanford KI, Wold LE. Electronic Nicotine Delivery Systems and Cardiovascular/Cardiometabolic Health. *Circ Res* 2023;132:1168-1180.
152. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Bmj* 2011;342:d636.
153. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *Bmj* 2020;371:m3109.
154. 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.
155. Wilkens TL, Tranæs K, Eriksen JN, Dragsted LO. Moderate alcohol consumption and lipoprotein sub-fractions: a systematic review of intervention and observational studies. *Nutr Rev* 2022;80:1311-1339.
156. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83

- prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513-1523.
157. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015-1035.
158. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, Gantenbein M, De Bremaeker N, Lieunard C, et al. A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *Nutr J* 2013;12:147.
159. Leon-Acuña A, Torres-Peña JD, Alcalá-Díaz JF, Vals-Delgado C, Roncero-Ramos I, Yubero-Serrano E, et al. Lifestyle factors modulate postprandial hypertriglyceridemia: From the CORDIOPREV study. *Atherosclerosis* 2019;290:118-124.

4. 운동요법

권고안

내용	권고등급	근거수준
주당 150-300분의 중강도 또는 75-150분의 고강도 유산소 신체활동(또는 동등한 조합)을 권고한다.	I	A
유산소 운동과 저항성 운동을 병행하는 복합운동을 권고한다.	I	B
일상생활에서 좌식시간을 줄이고, 장시간 앉아 있는 경우 자주 서기/가벼운 걷기 등을 하도록 권고한다.	I	B
다수의 심혈관 위험인자 또는 동반 질환이 있는 경우 운동 시작 전 의학적 평가를 시행한다.	I	A
신체활동 증진을 위해 행동변화 전략 및 피트니스 웨어러블 기기 활용과 같은 생활양식 중재를 고려한다.	II a	B

활발한 신체활동과 규칙적인 운동은 심혈관질환의 1차 및 2차 예방에 중요한 비약물적 치료로 권고되고 있다. 또한, 규칙적인 운동은 전체 사망률과 심혈관질환 사망률을 감소시키고 위험인자를 개선시키는 것으로 보고되었다.¹ 심혈관 질환 위험인자 개선에 영향을 미치는 운동의 다양한 효과는 지질 개선, 혈압 감소, 자율신경 안정, 인슐린 민감도 개선, 염증 지표 개선, 체중 및 체지방 감소, 심폐기능 향상, 심근기능 개선, 혈관 내피세포 기능 개선, 심근 관류 개선, 항 부정맥 및 항 혈전 효과 등을 제시할 수 있다.² 이상지질혈증에서 스타틴 요법과 심폐체력 향상이 병행된다면 심혈관 사망의 위험을 상당히 낮출 수 있다는 연구결과도 제시된다.³

1) 운동과 이상지질혈증

(1) 유산소 운동

일반적으로 유산소 운동은 중성지방을 감소시키며, HDL 콜레스테롤을 증가시킨다고 보고되고 있다.⁴ 특히, 유산소 운동은 기저 HDL 콜레스테롤이 낮고, LDL 콜레스테롤과 중성지방이 높은 사람에게서 더 큰 효과를 나타낸다. 따라서 정상인보다 이상지질혈증 환자에서 유산소 운동에 따른 혈중 지질 개선 효과가 더 크게 나타날 수 있다. 이러한 효과는 운동량과 운동강도에 영향을 받는 것으로 알려져 있다.

일반적으로 유산소 운동량이 많을수록 HDL 콜레스테롤 증가 효과가 크며, 운동강도가 높을수록 LDL 콜레스테롤 감소에 보다 효과적일 수 있는 것으로 보고되고 있다.^{5,6} 실제로 유산소운동은 HDL 콜레스테롤을 1-2 mg/dL 증가시키고, 중성지방을 4-12 mg/dL 감소시키며, LDL 콜레스테롤을 3-4 mg/dL 감소시키는 것으로 보고되고 있다.⁷ 그러나 일부 연구에서는 유산소 운동의 LDL 콜레스테롤 개선 효과가 크지 않은 것으로 보고되어, 그 효과에 대해서는 연구 결과가 다소 일치하지 않는다. 이는 대상자의 성별, 연령, 인종 및 기저 지질 수치뿐만 아니라 운동의 종류, 운동량, 강도, 기간 및 빈도, 그리고 생활습관 개선 및 체중 변화 여부 등에 따라 운동 효과가 다르게 나타날 수 있기 때문이다.⁸ 이와 같이 운동의 LDL 콜레스테롤 개선 효과에 대한 근거가 일부 일관되지 않더라도, 운동은 이상지질혈증 환자에서 심혈관질환 발생 및 사망 위험 감소 등의 다양한 건강상 이점을 제공하므로 생활습관 개선의 한 방법으로 권고되고 있다.^{8,9}

(2) 저항성 운동

저항성 운동은 LDL 콜레스테롤을 약 6 mg/dL, 중성지방을 약 8 mg/dL 감소시키는 것으로 보고되었다.⁷ 그러나 저항성 운동이 HDL 콜레스테롤을 유의하게 개선한다는 근거는 제한적이며, 저항성 운동 강도와 혈중 지질 개선 효과 간의 뚜렷한 용량·반응 관계도 역시 아직 명확하게 규명되지 않았다. 그럼에도 저항성 운동은 심혈관질환 예방 및 사망 위험 감소와 관련된 건강 이점을 제공하고,¹⁰ 노화에 따른 근력 저하를 완화하며 골 건강 증진에도 도움이 되므로 이상지질혈증 환자에서 유산소 운동과 함께 시행하는 것이 바람직하다.^{6,7} 또한 저항성 운동은 인슐린 민감도를 개선하여 대사성질환 위험을 낮추고, 근육량과 근력을 증가시켜 신체활동량을 높이며 노인의 일상생활 수행능력 향상에 기여한다.¹⁰

(3) 복합 운동

복합운동(combined training)은 유산소 운동과 저항성 운동을 병행하는 운동 형태를 의미한다. 복합운동은 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 중성지방을 유의하게 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 등 혈중 지질 프로파일 개선에 효과적인 것으로 보고되고 있다.¹¹ 특히, 다수의 임상 연구를 종합한 메타분석에서는 복합운동이 유산소 운동 또는 저항성 운동 단독 수행에 비해 전반적인 혈중 지질 프로파일 개선에 보다 효과적인 것으로 보고되었다(그림 3-1).¹² 이러한 효과는 유산소 운동의 에너지 소비 증가 및 지질 산화 촉진과 저항성 운동의 근육량 증가 및 대사적 적응이 상호 보완적으로 작용한 결과로 설명될 수 있다. 따라서 이상지질혈증 환자에게는 유산소 운동과 저항성 운동을 병행하는 복합운동을 권고할 수 있다.^{11,12}

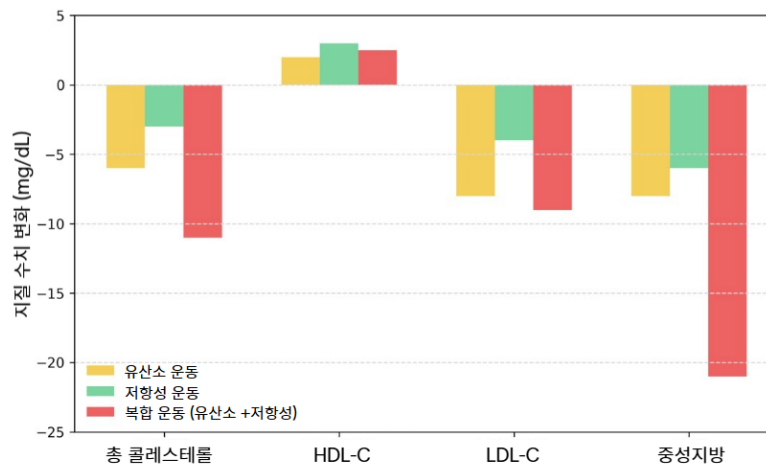


그림3-1. 운동 유형에 따른 혈중지질지표 변화(본 그림은 기존 메타분석 연구 결과를 요약하여 제시하였다.¹²⁰⁾

(4) 체중감소와 이상지질혈증

규칙적인 운동을 통한 체중감소는 혈중 지질을 개선시키는 데 효과적이다. 과체중 또는 비만 성인에게는 혈중 콜레스테롤 향상을 위해 최소 5%의 체중감소를 권장하고 있다. 체중을 3-5% 감량하면 LDL 콜레스테롤은 약 5 mg/dL, 중성지방은 약 15 mg/dL 감소하고 HDL 콜레스테롤은 약 2-3 mg/dL 증가하는 것으로 보고되었다.¹³ GLP-1 RA (또는 GLP-1/GIP RA) 기반 체중감량 치료를 받는 환자에서는 체중감량 과정에서 제지방(근육) 감소가 동반될 수 있어, 근감소 예방을 위해 저항성 운동을 병행하는 것이 중요하다.¹⁴

(5) 운동의 혈중지질개선 효과 기전

운동에 의한 혈중지질개선의 기전은 아직 완전히 규명되지 않았으나, 운동은 지방산의 이용과 산화를 증가시키고 지단백 대사를 조절함으로써 혈중 지질 농도 개선에 기여하는 것으로 알려져 있다. 운동 후에는 킬로미크론과 초저밀도지단백의 중성지방 가수분해에 관여하는 지단백지방분해효소(lipoprotein lipase, LPL) 활성이 증가하는 것으로 보고되었다. 특히 장시간 유산소 운동 후에는 혈장 LPL 활성이 증가하며, 이러한 변화는 운동 후 수 시간동안 지속되며 최대 24시간까지 유지될 수 있다.^{15,16}

또한 ATP-binding cassette transporter A-1 (ABCA1)은 콜레스테롤 역운송(reverse cholesterol transport)과 HDL 콜레스테롤 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 운동은 ABCA1 및 간 X 수용체(liver X receptor, LXR) 관련 유전자 발현을 증가시키는 것으로 보고되었으며, LXR은 ABCA1 발현 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이러한 결과는 운동이 LXR-ABCA1 경로를 통해 콜레스테롤 역운송을 촉진하고 HDL 콜레스테롤 대사에 긍정적인 영향을 미칠 수 있는 것으로 제시되고 있다.^{17,18}

한편, PCSK9는 LDL 수용체의 분해를 촉진하여 LDL 콜레스테롤 대사에 관여하며, PCSK9 억제제는 LDL 콜레스테롤을 낮추기 위한 주요 치료 전략으로 활용되고 있다. 운동에 의한 LDL 콜레스테롤 변화에 PCSK9-LDL 수용체 조절 경로가 관여할 가능성이 제기되고 있으나, 운동이 PCSK9에 미치는 영향과 그 임상적 의미에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.¹⁹

2) 이상지질혈증과 운동처방

(1) 운동검사

일반적으로 무증상인 사람들은 저-중강도의 운동에 참여하기 전 운동검사가 반드시 요구되지는 않는다. 다만 이상지질혈증 환자에서 흉통, 호흡곤란, 실신 또는 현기증과 같은 심혈관계 증상이 있거나, 심혈관·대사·신장 질환이 있는 경우, 또는 익숙하지 않은 고강도 운동을 시작하려는 경우에는 운동 중 급성 심혈관 사건 위험이 증가할 수 있으므로 의사의 판단에 따른 사전 평가가 권고된다.^{20,21} 특히 심장 재활 프로그램에 참여하는 환자에서는 안전한 운동 처방과 허혈·부정맥 등 위험 반응 확인을 위해 증상 제한(symptom-limited) 운동검사가 일반적으로 권장된다.²⁰

(2) 운동처방

운동에는 유산소 운동, 저항성 운동, 유연성 운동이 있다. 유산소 운동은 신체의 산소 소비량을 증가시키는 운동으로 심폐지구력을 좋게 해주는 운동이다. 합병증이 없는 이상지질혈증 환자들은 건강한 성인의 운동 처방과 유사하다.^{1,2,18,22} ESC/EAS 이상지질혈증 진료지침에는 하루 30분 이상 중강도의 규칙적인 운동을 권고한다.²³ AHA/ACC 지침에는 주당 3-4회, 일회 평균적으로 40분 정도 지속하는 중고강도 유산소 신체활동이 권장된다. 따라서 일반적으로 유산소 운동은 중강도로 주 5회 30분 이상 또는 고강도로 주 3회 20분 이상을 권장하며 대표적인 운동으로 걷기, 조깅, 수영, 자전거 타기와 같은 운동 등이 있다(그림 3-2, 표 3-2).²⁴

<목표 심박수 계산>

목표 심박수 = 여유심박수(220-나이-안정시심박수)×운동강도(0.40-0.75)+안정시 심박수

예시) 나이 60세, 안정시심박수 70 bpm

40%: $(220-60-70) \times 0.4 + 70 = 106$ bpm

75%: $(220-60-70) \times 0.75 + 70 = 137.5$ bpm

운동 시 목표심박수 106-138 bpm

비만한 이상지질혈증 환자의 경우 체중감소 및 유지를 목적으로 주 5일 이상, 주당 250-300분의 유산소 운동을 통해 칼로리 소비를 최대화할 것을 권장한다. 운동강도는 여유심박수의 40-75%범위의 중-고강도로 하는 것이 좋으며 이에 해당하는 목표 심박수는 위와 같이 계산할 수 있다. 그러나 베타차단제나 nondihydropyridines 계통의 칼슘채널차단제를 복용하는 심혈관질환자에서는 최대운동 시 심박수 반응이 감소할 수 있으므로, 운동강도를 심박수만을 기준으로 평가하는 데에는 주의가 필요하다. 이러한 경우, “보통이다”라는 느낌으로 시작하여 숨이 차는 정도의 “약간 힘들다”라는 느낌으로 운동을 유지하는 것이 좋은 방법이다.

저항성 운동은 근육을 이용하여 무게나 저항력에 대항하는 운동으로, 체중을 저항으로 이용하기도 하고, 탄성력이 있는 도구나 중량을 선택할 수 있는 운동기구를 이용하여, 근육을 키우고 근육량을 증가시킬 수 있다. 저항성 운동은 일주일에 2-3회 시행하되, 나이나 개인 상태에 따라 강도를 정한다. 근육 향상을 위해서는 개인이 1회 반복할 수 있는 최대 중량(1RM)의 50-69% 수준의 중강도 또는 70-85% 수준의 고강도로 주요 근육군을 포함한 8-10가지 종류의 저항성 운동을 수행하는 것이 권고된다.^{10,21,25} 근육 향상을 위해서는 각 운동을 8-12회 반복하여 총 2-4세트를 수행하는 것이 권장되며, 근지구력 향상을 위해서는 12-20회 반복을 2세트 이하로 수행할 수 있다. 저항성 운동은 운동시설의 저항성 운동기구 또는 덤벨 및 탄력밴드를 이용하거나 체중을 이용한 맨몸운동을 통해 시행할 수 있다.

유연성 운동은 주요 근육군의 가동범위를 넓히고 자세 안정성과 균형감을 향상시킨다. 또한 스트레칭을 통해 신체적 기능을 향상시킬 수 있다. 유연성 운동은 주 2-3일 이상 시행하는 것이 권장된다. 스트레칭은 주요 관절 부위에서 근육의 당김이 느껴질 정도로 10-30초 진행하고, 부위별로 2-4회 반복하는 것이 권장된다. 유연성 운동은 본 운동 전후의 준비운동과 정리운동으로 활용할 수 있다.

유산소 운동	저항성 운동
 걷기/조깅, 달리기, 계단 오르기, 자전거 타기, 수영	 덤벨 운동, 탄력밴드 운동, 바벨 운동, 머신 웨이트 운동, 맨몸 운동
유연성 운동	복합 운동
 상체 스트레칭, 하체 스트레칭, 동적 스트레칭	 유산소 운동과 저항성 운동 병합

그림3-2. 운동의 종류와 유형

표 3-2. 이상지질혈증 환자를 위한 운동 처방 요약

	유산소 운동	저항성 운동	유연성 운동
빈도	주 5일 이상	주 2-3일	주 2-3일 이상
강도	중-고강도 여유심박수의 40-75%	중강도: 1RM의 50-69% 고강도: 1RM의 70-85%	스트레칭 하는 부위가 당기거나 약간 불편한 느낌이 들 정도
시간	하루 30-60분 체중 감소를 위해서는 하루 50-60분 이상 권장	근력 향상: 2-4세트, 8-12회 반복 근지구력 향상: ≤2세트, 12-20회 반복	10-30초 유지, 2-4회 반복
종류	대근육을 사용하는 지속적이고 리드미컬한 활동(걷기, 자전거 타기, 수영 등)	헬스장 웨이트, 덤벨, 머신, 맨몸 운동 등	정적 스트레칭, 동적 스트레칭, PNF 스트레칭

1RM (repetition maximum)=개인의 최대노력으로 1회 시행할 수 있는 무게

(3) 일상 속 신체활동 증진 전략

① 걷기의 생활화 및 보행 목표의 개별화

걷기는 특별한 장비나 시설이 필요 없고 일상에서 쉽게 실천할 수 있는 대표적 유산소 신체활동으로, 이상지질혈증 환자에게 1차 생활습관 중재로 권고된다.⁷ 최근 메타분석에 따르면 일일 약 7,000보의 보행은 낮은 보행량(예: 2,000보/일)에 비해 심혈관질환 및 사망 위험 감소와 관련된 것으로 보고되었다.²⁶ 또한, 일일 보행 수가 1,000보 증가할수록 위험이 단계적으로 감소하는 용량-반응 관계가 확인되었다.²⁷ 따라서 이상지질혈증 환자에게는 1일 7,000보 이상을 실용적 목표로 제시하되, 초기에는 개인의 체력과 현재 활동 수준을 고려하여 점진적으로 보행량을 늘리는 걷기 생활화를 권고한다.

보행 목표는 연령과 건강 상태에 따라 개별화할 수 있다. 고령자에서는 약 4,400보/일부터 사망률 감소가 관찰되고, 약 7,500보/일 부근에서 이득이 완만해지는 양상이 보고된다.²⁸ 다만 권고 수준의 신체활동을 수행하더라도 하루 8시간 이상의 좌식시간이 지속되면 건강상 이득이 약화될 수 있으므로,²⁹ 보행 목표 설정과 함께 좌식시간 단축 및 일상 활동성 유지를 통합적으로 강조한다.

② 좌식 생활 습관 및 일상 속 간헐적 신체활동

장시간의 앉아 있는 생활습관은 이상지질혈증을 포함한 심혈관·대사질환 위험 증가와 관련된 독립적인 위험요인으로 알려져 있다. 최근에는 규칙적인 운동 수행 여부와 별개로 장시간 앉아 있는 행동을 주기적으로 중단하는 것의 중요성이 강조되고 있으며, 짧은 시간의 신체활동을 반복적으로 수행하는 운동 스낵(exercise snacks)의 활용이 제안되고 있다.³⁰ 연구에 따르면 장시간 앉아 있는 행동을 간헐적으로 중단할 경우 혈당, 인슐린 반응(또는 인슐린 감수성), 혈압 등 대사 및 심혈관 위험인자가 추가적으로 개선될 수 있는 것으로 보고되었다. 특히 30분마다 약 5분간 일어나 가볍게 걷는 방식은 식후 혈당, 인슐린 반응 및 개선에 도움이 될 수 있는 것으로 보고되었다.^{30,31} 따라서 이상지질혈증 환자에서는 유산소 운동 및 저항성 운동과 함께 장시간의 좌식시간을 줄이고 30-60분마다 2-5분 정도 가볍게 걷거나 움직이는 습관을 갖도록 권고할 수 있다. 이러한 방식은 일상 속에서 신체활동을 늘리는 실용적인 전략으로 활용될 수 있다.

또한 운동 시간을 확보하기 어려운 경우에는 일상생활 중 짧은 고강도 활동을 반복적으로 수행하는 간헐적 고강도 신체활동(vigorous Intermittent Lifestyle Physical Activity, VILPA)을 고려할 수 있다. 웨어러블 기기 기반 관찰연구에서는 평소 구조화된 운동을 하지 않는 성인에서 계단 오르기, 빠른 보행, 짧은 오르막 걷기

와 같은 1-2분 고강도 활동을 하루 여러 차례 수행하는 것이 전체 사망 위험 감소 및 대사지표 개선과 관련된 것으로 보고되었다.^{32,33} 다만 임상 적용 시에는 개인의 심혈관 위험도와 신체기능 수준을 고려하여 강도와 형태를 조절할 필요가 있다.

(4) 고려사항

스타틴 복용시 근육통이나 근력 저하와 같은 근육 관련 증상이 발생할 수 있으며, 드물게는 운동을 병행하는 일부 환자에서 CK 상승이 동반될 수 있는 것으로 보고되었다.³⁴ 그러나 연구 결과는 일관되지 않으며, 스타틴 복용이 근력이나 근지구력과 같은 운동수행 능력 또는 신체활동 수준을 유의하게 저하시키지 않는다는 보고도 있다.^{35,36} 따라서 일반적으로는 운동을 지속하도록 권고하되, 운동 중 또는 운동 후 지속적이거나 악화되는 근육통 혹은 근력저하가 나타나는 경우에는 약물 조정 및 감별 진단을 위해 의료진과 상의하도록 안내한다.

(5) 신체활동 행동촉진 전략

① 신체활동 평가

신체활동을 촉진하기 위해서는 현재 환자의 신체활동 수준을 체계적으로 파악하는 것이 출발점이다. 임상 현장에서 활용 가능한 타당도와 신뢰도가 검증된 평가 도구들이 있으며(표 3-3), 외래 진료 환경과 진료 시간을 고려하여 간단하고 반복 가능한 방법을 선택하는 것이 중요하다. 임상에서 가장 흔히 활용되는 방법은 간단한 설문문을 통한 자가 보고 평가로, 짧은 시간 내 시행이 가능하여 외래 진료에서 활용도가 높다. 다만 운동 강도에 대한 이해 부족이나 기억 오류로 인해 과대 또는 과소평가가 발생할 수 있으므로, 절대적인 지표로 해석하기보다는 환자 상담과 신체활동 목표 설정을 위한 기초 자료로 활용하는 것이 바람직하다.

표 3-3. 신체활동 평가를 위한 도구

도구	지침
신체활동 설문 평가	
유산소 신체활동 평가	1a. 평균적으로 일주일에 몇 일 정도 중강도 이상 유산소 신체활동(빠르게 걷기, 조깅, 달리기, 자전거타기, 수영 등 숨이 차거나 약간 땀이 나는 수준)에 참여하십니까? 1b. 해당 활동을 하루 평균 몇 분 정도 수행하십니까?
저항성 운동 평가	2. 지난 한 달 동안 근력 강화를 목적으로 한 신체활동이나 운동에 주 몇 회 참여하셨습니다? 걷기, 달리기, 자전거타기와 같은 유산소 운동은 제외하며, 요가, 윗몸 일으키기, 푸쉬업과 같은 맨몸 운동이나 웨이트 머신, 밴드 등을 이용한 활동 등을 포함합니다.
웨어러블 기기를 이용한 신체활동 평가	
상업용 웨어러블 기기 사용	상업용 웨어러블 기기는 걸음 수, 신체활동 시간 및 강도, 좌식시간 등 일상생활 속 신체활동 수준을 비교적 객관적으로 평가하는 데 활용될 수 있습니다. 일부 기기에서는 장시간 비활동 시 활동 알림을 제공하여 좌식시간을 줄이도록 유도할 수 있으며, 주 단위 또는 장기 추적을 통해 신체활동 변화 양상을 확인하는 데 유용합니다. 이러한 도구는 신체활동 평가뿐만 아니라 환자의 행동 변화를 유도하는 보조 수단으로 활용할 수 있습니다.

② 신체활동 조언

신체활동량을 평가한 후 건강 증진과 혈중 지질 개선을 위한 적절한 신체활동 수준을 권고한다. 이때 신체활동이 제공하는 건강상의 이점을 과학적 근거와 함께 간단하고 명확하게 제시하는 것이 중요하다. 또한 환

자의 연령, 직업, 근무 형태, 생활 패턴, 운동 경험을 고려하여 실제로 실천 가능한 신체활동을 함께 선택해야 한다. 단순한 운동 권유보다는 시간 부족, 피로, 장소 제약과 같은 흔한 장벽을 어떻게 극복할 수 있는지를 구체적으로 설명하는 것이 효과적이다. 최근 신체활동 지침에서 강조하듯이, 짧은 신체활동이라도 누적되면 건강상 이점을 제공한다는 점을 환자에게 반복적으로 인식시키는 것이 신체활동 유지에 도움이 된다.

③ 신체활동 촉진 예시

다음은 신체활동 및 운동을 촉진시키는 방법들의 예시이다.⁷

(a) 일상 신체활동을 늘리는 간단한 방법들

대중교통을 이용하시나요?

목적지보다 한 정거장 또는 한 역 전에 내려 5-10분 정도 걸어보세요.

직장에서 항상 바쁘신가요?

짧은 내용은 회의실에 앉아 있기보다 동료와 함께 걸으면서 이야기해보세요.

또한 커피를 마실 때는 조금 더 먼 카페를 선택하거나 점심시간에 5-10분 정도 짧은 산책을 즐겨보세요.

직장이나 집, 쇼핑물을 자주 이용하시나요?

엘리베이터나 에스컬레이터 대신 계단을 이용해보세요.

반려견을 키우시나요?

하루 한 번 정도는 평소보다 조금 더 먼 코스로 산책을 해보세요.

가족이나 친구와 일정이 있으신가요?

장시간 앉아 있는 활동보다는 동네 산책, 공원 걷기, 쇼핑물 안을 천천히 돌아보기와 같이 자연스럽게 걷기가 포함된 활동을 선택해보세요.

자유시간인가요?

집 안 정리나 청소, 간단한 집안일처럼 몸을 움직이는 활동도 신체활동으로 도움이 됩니다.

(b) 운동을 증가시키기 위한 조언들

운동을 해본 적이 없거나 헬스장 이용이 부담되시나요?

걷기는 가장 쉽고 안전하게 시작할 수 있는 운동입니다. 처음에는 빠르게 걷기 20-30분 정도부터 시작해보세요. 무리하지 않고 꾸준히 하는 것이 가장 중요합니다.

날씨가 안 좋거나 운동 시설을 이용하기 어려우신가요?

집에서도 맨몸 근력운동이나 스트레칭 운동을 할 수 있습니다. 인터넷이나 영상 플랫폼을 활용하면 10-20분 정도의 짧은 운동 프로그램을 쉽게 따라 할 수 있습니다.

운동을 할 시간이 없거나 너무 피곤하신가요?

운동은 한 번에 길게 하지 않아도 괜찮습니다. 하루 중 5-10분씩 나누어 여러 번 움직이는 것도 충분히 도움이 됩니다. 전혀 하지 않는 것보다는 조금이라도 움직이는 것이 건강에 분명한 이점을 제공합니다.

④ 웨어러블 기기(wearable device) 활용

신체활동이 심혈관질환의 예방과 치료에 중요하다는 근거가 충분함에도 불구하고, 실제 신체활동 참여율은 여전히 낮다. 따라서 신체활동을 촉진하고 장기적으로 유지하기 위해서는 동기부여 및 자기관리 전략이 필요하다. 최근에는 웨어러블 기기를 활용한 신체활동 모니터링이 이러한 전략의 하나로 주목받고 있으며, 메타분석에 따르면 웨어러블 기기 사용은 신체활동량 증가와 관련된 것으로 보고되었다.³⁷ 이에 따라 웨어러블 기기는 신체활동 증진을 위한 보조 수단으로 활용할 수 있다.

웨어러블 기기는 걸음 수, 신체활동 시간 및 강도, 좌식시간 등 일상 신체활동을 비교적 객관적으로 측정할

수 있으며, 심박수 기반 정보를 활용하여 운동 강도를 모니터링하는데 도움이 될 수 있다. 또한 활동량 변화를 시각적으로 확인할 수 있어 자기관리와 목표 설정에 활용할 수 있으며 장시간 비활동 시 제공되는 알림 기능은 좌식행동을 줄이는 데 도움이 될 수 있다. 다만 일부 기능(운동 중 혈압 또는 심전도 측정 등)은 측정 환경에 따라 정확도에 한계가 있을 수 있으므로, 필요 시 표준 측정법을 통해 확인하는 것이 바람직하다. 측정된 정보는 장기간 추적이 가능하여 환자의 신체활동 수준과 순응도를 평가하고 운동 프로그램을 조정하는 데 활용할 수 있다.

결론적으로 이상지질혈증 환자에게는 주당 150-300분의 규칙적인 유산소 운동과 더불어 주당 2일 이상의 저항성 운동이 포함된 복합운동을 권고한다. 또한, 장시간 좌식행동을 줄이고 일상생활 속 신체활동을 늘리는 것이 바람직하다.

참고문헌

1. Fletcher GF, Landolfo C, Niebauer J, Ozemek C, Arena R, Lavie CJ. Promoting Physical Activity and Exercise: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1622-39.
2. Franklin BA, Wedig IJ, Sallis RE, Lavie CJ, Elmer SJ. Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness as Modulators of Health Outcomes: A Compelling Research-Based Case Presented to the Medical Community. *Mayo Clin Proc* 2023;98:316-31.
3. Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet* 2013;381:394-9.
4. Igarashi Y, Akazawa N, Maeda S. Effects of Aerobic Exercise Alone on Lipids in Healthy East Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atheroscler Thromb* 2019;26:488-503.
5. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-92.
6. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med* 2014;44:211-21.
7. Barone Gibbs B, Hivert MF, Jerome GJ. Physical Activity as a Critical Component of First-Line Treatment for Elevated Blood Pressure or Cholesterol: Who, What, and How?: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2021;78:e26-e37.
8. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873-934.
9. Haskell WL, Lee IM, Pate RR. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1423-34.
10. Paluch AE, Boyer WR, Franklin BA. Resistance Exercise Training in Individuals With and Without Cardiovascular Disease: 2023 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2024;149:e217-e31.
11. Smart NA, Wood GN, Pearson MJ, Dieberg G, van der Touw T, Kostner K. Exercise training for the management of dyslipidaemia. A position statement from Exercise and Sports Science Australia (ESSA).

- J Sci Med Sport 2026;29:335-41.
12. Smart NA, Downes D, van der Touw T. The Effect of Exercise Training on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med* 2025;55:67-78.
 13. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985-3023.
 14. Linge J, Birkenfeld AL, Neeland IJ. Muscle Mass and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Adaptive or Maladaptive Response to Weight Loss? *Circulation* 2024;150:1288-98.
 15. Miyashita M, Eto M, Sasai H, Tsujimoto T, Nomata Y, Tanaka K. Twelve-week jogging training increases pre-heparin serum lipoprotein lipase concentrations in overweight/obese middle-aged men. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:21-9.
 16. Seip RL, Mair K, Cole TG, Semenkovich CF. Induction of human skeletal muscle lipoprotein lipase gene expression by short-term exercise is transient. *Am J Physiol* 1997;272:E255-E61.
 17. Butcher LR, Thomas A, Backx K, Roberts A, Webb R, Morris K. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1263-70.
 18. Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis* 2017;16:132.
 19. Tirandi A, Montecucco F, Liberale L. Physical activity to reduce PCSK9 levels. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:988698.
 20. Brown TM, Pack QR, Aberegg E. Core Components of Cardiac Rehabilitation Programs: 2024 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2024;150:e328-e47.
 21. Liguori G. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2020
 22. Perk J, De Backer G, Gohlke H. 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;33:1635-701.
 23. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.
 24. Physical Activity Guidelines Advisory C. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2018.
 25. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334-59.
 26. Ding D, Nguyen B, Nau T. Daily steps and health outcomes in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Public Health* 2025;10:e668-e81.
 27. Banach M, Lewek J, Surma S. The association between daily step count and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:1975-85.
 28. Lee IM, Shiroma EJ, Kamada M, Bassett DR, Matthews CE, Buring JE. Association of Step Volume and Intensity With All-Cause Mortality in Older Women. *JAMA Intern Med* 2019;179:1105-12.
 29. Onagbiye S, Guddemi A, Baruwa OJ. Association of sedentary time with risk of cardiovascular diseases and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Prev*

- Med 2024;179:107812.
30. Lenharo M. The surprisingly big health benefits of just a little exercise. *Nature* 2026;649:1092-4.
 31. Wan KW, Dai ZH, Wong PS. Effects of Exercise Snacks on Cardiometabolic Health and Body Composition in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2025;35:e70114.
 32. Ahmadi MN, Hamer M, Gill JMR. Brief bouts of device-measured intermittent lifestyle physical activity and its association with major adverse cardiovascular events and mortality in people who do not exercise: a prospective cohort study. *Lancet Public Health* 2023;8:e800-e10.
 33. Stamatakis E, Ahmadi MN, Gill JMR. Association of wearable device-measured vigorous intermittent lifestyle physical activity with mortality. *Nat Med* 2022;28:2521-9.
 34. Noyes AM, Thompson PD. The effects of statins on exercise and physical activity. *J Clin Lipidol* 2017;11:1134-44.
 35. Allard NAE, Janssen L, Lagerwaard B. Prolonged Moderate-Intensity Exercise Does Not Increase Muscle Injury Markers in Symptomatic or Asymptomatic Statin Users. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1353-64.
 36. Rosenson RS, Taylor BA, Kurland IJ. Exercise Training Improves Muscle Performance and Quality of Life in Patients With Statin Muscle Symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:2038-41.
 37. Hodkinson A, Kontopantelis E, Adeniji C. Interventions Using Wearable Physical Activity Trackers Among Adults With Cardiometabolic Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2116382.

4

CHAPTER

이상지질혈증의 약물요법

1. 약제의 선택
2. 스타틴의 특성
3. 비스타틴 약물요법
4. 병용 요법



4

CHAPTER

4 Chapter

이상지질혈증의 약물요법

1. 약제의 선택

권고안

내용	권고등급	근거수준
이상지질혈증 치료의 일차 목표로 LDL 콜레스테롤을 권고한다.	I	A
LDL 콜레스테롤을 목표 수치로 조절 후 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 고려한다.	IIa	A
스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택 약제이며 심혈관 질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 투여할 것을 권고한다.	I	A
저위험군 또는 중간위험군에서는 수주 또는 수개월 동안의 치료적 생활습관개선 노력에도 LDL 콜레스테롤 수치가 치료 목표치 이상으로 높게 유지되면 약물치료를 고려한다.	IIa	B
스타틴 불내성 환자에서 심혈관질환 보호효과가 입증된 비스타틴 약제, 즉 에제티미브(ezetimibe), PCSK9 억제제, 뱀페도익산(bempedoic acid)의 단독 또는 병용 사용을 고려한다.	IIa	B
스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 담즙산 결합수지 병용을 고려할 수 있다.	IIb	C
LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달하기 위하여 스타틴과 니코틴산(nicotinic acid)의 병용투여는 권고하지 않는다.	III	A
관상동맥질환이 있는 환자는, LDL 콜레스테롤 농도 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
급성심근경색증의 경우, 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약할 것을 권고한다.	I	A
관상동맥질환 환자에서 스타틴 치료만으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못하거나 조기 목표 달성이 필요한 경우, 에제티미브 또는 PCSK9 억제제 등 비스타틴 약제를 병용할 것을 권고한다.	I	B
기존에 지질강화요법을 받고 있던 관상동맥증후군 환자는 입원 기간 내에 기존 치료를 보다 강화하여 적용하는 것을 고려해야 한다.	I	C
죽상경화성 심혈관질환이 있는 환자에서 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 수치가 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제 병용을 고려한다.	IIa	A
스타틴 불내성이 있는 관상동맥질환 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표치 도달을 위해 뱀페도익산 사용을 고려한다.	IIa	B
급성관상동맥증후군 환자에서는 초기부터 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브 병용요법을 시행하여 LDL 콜레스테롤 목표치에 조기에 도달하는 것을 고려한다.	IIa	B
관상동맥질환 또는 비심장성 혈관질환 환자에서 최대 내약 용량의 스타틴 치료에도 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못하는 경우, 에제티미브를 병용하고 뱀페도익산 추가를 고려한다.	IIa	C
중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성체장염의 예방을 위한 즉각적인 약물치료와 생활습관개선을 시작할 것을 권고한다.	I	A
중성지방이 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 중성지방 조절을 위한 약제로 피브린산 유도제를 고려한다.	IIa	A
중성지방이 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 중성지방 조절을 위한 약제로 오메가-3 지방산을 고려한다.	IIa	A
중성지방이 200-499 mg/dL 인 경우, 먼저 일차적인 치료 목표는 계산된 심혈관계 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 낮추는 것이며, 이를 위해서 우선적으로 치료적 생활습관 개선을 실시하고 호전이 없으면 스타틴 약물치료를 권고한다.	I	A

내용	권고등급	근거수준
죽상경화성 심혈관질환 또는 고위험 당뇨병 환자에서 중성지방이 200-499 mg/dL 인 경우, LDL 콜레스테롤 목표 달성 후 중성지방이 200 mg/dL 이상이거나 non-HDL 콜레스테롤이 목표치 이상이면 약물 치료를 고려한다.	IIa	B
죽상경화성 심혈관질환 또는 고위험 당뇨병 환자에서 스타틴 치료 후에도 중성지방 농도가 135-499 mg/dL로 지속되는 경우, 심혈관질환 예방을 위해 icosapent ethyl (IPE) 4 g/일 병용 투여를 고려한다.	IIa	B
죽상경화성 심혈관질환 또는 당뇨병을 동반한 고위험군 환자에서 스타틴 투약 후에도 200-499 mg/dL의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환 예방을 위하여 피브린산 유도제 추가 투약을 고려할 수 있다.	IIb	B
죽상경화성 심혈관질환 또는 고위험 당뇨병 환자에서 스타틴 치료 후에도 중성지방 농도가 200-499 mg/dL로 지속되는 경우, 심혈관질환 예방을 위해 EPA와 DHA를 혼합한 오메가-3 지방산을 투여하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	E
단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려한다.	IIb	C
저HDL 콜레스테롤혈증 환자에서도 일차 치료 목표로 LDL 콜레스테롤을 목표 수치 이하로 조절하는 것을 권고한다.	I	A
HDL 콜레스테롤을 상승시키기 위한 약물치료는 권고하지 않는다.	III	A
겔피프로질(Gemfibrozil)과 스타틴의 병용 치료는 근육병증의 발생 위험을 증가시키므로 권고하지 않는다.	III	B

1) 약제의 선택

이상지질혈증은 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 저HDL 콜레스테롤혈증 및 복합형 이상지질혈증으로 분류하며, 개별 환자의 위험도와 LDL 콜레스테롤 수치에 따라 치료 계획을 설정한다. 이상지질혈증의 기본적인 치료는 생활습관 개선이다. 약물치료와 더불어 식요법이나 운동, 금연 등의 치료적 생활습관 개선을 병행하는 것이 중요하다. 약물치료는 심혈관질환 위험도와 LDL 콜레스테롤의 수치를 종합적으로 판단하여 시행 여부를 결정한다. 심혈관질환 위험도는 임상 상황에 맞춰서 분류되며 이에 따라 목표 LDL 콜레스테롤 농도를 제시할 수 있다(표 2-4). 약물치료 전 먼저 LDL 콜레스테롤이나 중성지방을 높일 수 있는 이차성 원인을 점검하여 교정하는 것이 중요하다(표 4-1).

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

	LDL 콜레스테롤 상승	중성지방 상승
식사	• 포화지방산 섭취 • 트랜스지방산 섭취 • 에너지 과다섭취	• 음주 • 에너지 과다섭취 • 고탄수화물 식사
약물	• 이뇨제 • Glucocorticoid • Amiodarone • Cyclosporin	• 경구 Estrogen • 담즙산결합수지 • 레티노산 • Sirolimus • Tamoxifen • Thiazide 이뇨제 • Glucocorticoid • 단백질분해효소 억제제 • Anabolic steroid • Raloxifene • 베타차단제
질병	• 폐쇄성 간질환 • 신증후군 • 신경성 식욕부진	• 만성콩팥병 • 신증후군 • 패혈증
대사이상	• 비만 • 임신 • 갑상선 기능 저하증	• 비만 • 임신 • 조절되지 않은 당뇨병

심혈관질환 위험도는 관상동맥질환, 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작, 경동맥질환, 말초동맥질환, 복부대동맥류, 당뇨병 유무, 만성콩팥병, 표적 장기 손상 및 심혈관 질환의 주요 위험인자(흡연, 고혈압, 저HDL 콜레스테롤혈증, 조기 관상동맥질환의 가족력, 연령) 유무에 따라 평가하며, 이에 따라 LDL콜레스테롤 수치 목표를 설정한다. 일차 치료 목표는 LDL 콜레스테롤 감소이며, 이후 이차 치료 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 감소시킬 수 있다.

(1) LDL 콜레스테롤

심혈관질환에 동반된 이상지질혈증에서 예후 개선(이환율과 사망률 감소)과 관련된 주요 독립인자는 LDL 콜레스테롤의 감소이다. 스타틴은 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.¹ 스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택 약제이며 심혈관 질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절한다(I, A).²⁻⁴

저위험군 또는 중등도 위험군에서는 우선 치료적 생활습관 개선을 시행한다. 위험 요소가 2개 이상인 중등도 위험군에서는 LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작하며, 위험인자가 많은 경우에는 LDL 콜레스테롤이 100-129 mg/dL인 경우에도 스타틴 치료를 고려할 수 있다. 위험 요소가 1개 이하인 저위험군에서는 LDL 콜레스테롤이 160 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작할 수 있다. 저위험군 또는 중등도 위험군에서 수주 또는 수개월 동안 치료적 생활습관 개선을 시행하였음에도 LDL 콜레스테롤 수치가 치료 기준치 이상으로 유지되면 약물치료 시작을 고려한다(IIa, B).

스타틴 치료 중에도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 못하는 경우에는 약제 순응도, 생활습관 개선 여부, 이차성 이상지질혈증 원인을 먼저 확인해야 한다. 이후에도 목표치에 도달하지 못하면 비스타틴 약제 병용을 고려한다. 병용요법으로는 에제티미브를 사용할 것을 권고한다(I, B).⁵ 죽상경화성 심혈관질환이 있는 환자에서 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 수치가 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제 병용을 고려한다(IIa, A).^{6,7} 스타틴 불내성 환자에서는 심혈관질환 보호효과가 입증된 비스타틴 약제인 에제티미브, PCSK9 억제제, 베펜도익산을 단독 또는 병용 사용할 것을 고려한다(IIa, B).⁸ 특히 스타틴 불내성이 있는 관상동맥질환 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표 달성을 위해 베펜도익산 사용을 고려하며(IIa, B), 관상동맥질환군 또는 비심장성 혈관 질환군 환자에서 최대 내약 용량의 스타틴 치료에도 목표치에 도달하지 못하는 경우에는 에제티미브 병용 여부와 관계없이 베펜도익산 추가를 고려한다(IIa, C).^{9,10} 고콜레스테롤혈증 약물 치료 전략은 다음과 같이 제시할 수 있다(그림 4-1).

관상동맥질환이 있는 환자는 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도 55 mg/dL 미만, 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다(I, A). 이는 관상동맥질환 환자에서 LDL 콜레스테롤을 낮출수록 재발성 심혈관 사건이 감소한다는 근거에 기반한다. 급성심근경색증이 발생한 경우에는 초기 LDL 콜레스테롤 농도와 관계없이 가능한 한 빨리 스타틴을 투약할 것을 권고한다(I, A). 급성기에는 초기 스타틴 치료가 예후 개선과 재발 사건 감소에 중요하기 때문이다.



* 에제티미브는 급성관상동맥증후군 환자에서 초기치료로 최대가용 스타틴과 병용하여 사용을 고려할 수 있다.
 † 스타틴 단독 또는 에제티미브 병용에도 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못할 경우 추가 사용을 고려한다.
 · 스타틴 불내성 환자에서는 에제티미브, 베포도익산, PCSK9 억제제를 대체치료로 고려할 수 있다.
 · 저위험군, 중등도 위험군을 포함한 일차예방에서 위험강화인자가 동반된 경우, 강화된 치료목표 달성을 위해 더 적극적으로 약물 치료를 고려할 수 있다.

그림 4-1. 이상지질혈증의 치료 전략

관상동맥질환 환자에서 스타틴 치료만으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못하거나 조기 목표 달성이 필요한 경우에는 에제티미브 또는 PCSK9 억제제 등 비스타틴 약제를 병용할 것을 권고한다(I, B). 이미 지질강화요법을 받고 있던 관상동맥증후군 환자라면, 입원 기간 내에 기존 치료를 평가하고 보다 강화하여 적용하는 것을 권고한다(I, C).

죽상경화성 심혈관질환이 있는 환자에서 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 수치가 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제 병용을 고려한다(IIa, A). PCSK9 억제제는 스타틴 및 에제티미브에 추가하였을 때 LDL 콜레스테롤을 현저히 낮추고 주요 심혈관 사건을 감소시킨 근거가 있다. 스타틴 불내성이 있는 관상동맥질환 환자에서는 LDL 콜레스테롤 목표치 도달을 위해 베포도익산 사용을 고려한다(IIa, B). 베포도익산은 스타틴 사용이 어렵거나 충분한 스타틴 치료가 불가능한 환자에서 LDL 콜레스테롤 강하와 심혈관 사건 감소 효과를 보인 비스타틴 치료 옵션이다.

급성관상동맥증후군 환자에서는 초기부터 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브 병용요법을 시행하여 LDL 콜레스테롤 목표치에 조기에 도달하는 것을 고려한다(IIa, B). 급성관상동맥증후군 환자는 재발 위험이 높으므로, 초기부터 보다 적극적인 LDL 콜레스테롤 강하 전략을 적용하는 것이 조기 목표 달성에 도움이 된다. 구체적인 근거와 치료 전략은 제5장 1절 '관상동맥질환 환자의 지질강화요법' 부분에 기술하였다.

비심장성 혈관질환군에는 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작, 경동맥질환, 말초동맥질환, 복부대동맥류 등이 포함된다. 이러한 환자에서는 LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 미만과 기저치 대비 50% 이상 감소를 목표로 한다. 다만 재발성 죽상경화성 혈관질환 또는 조절되지 않는 위험인자가 동반되어 위험도가 매우 높은 경우에는 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만을 고려할 수 있다.

당뇨병 환자는 유병 기간과 동반 위험인자에 따라 치료 목표를 달리 설정한다. 유병 기간이 10년 미만이고 주요 심혈관질환 위험인자가 없는 경우에는 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작한다. 유병 기간이 10년 이상이거나 주요 심혈관질환 위험인자를 동반하거나 표적장기손상이 있는 경우에는 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만을 목표로 한다. 이에 더하여, 표적장기손상이나 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자에서는 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만 및 기저치 대비 50% 이상 감소를 선택적으로 고려한다.

최대 용량의 지질강하요법에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 못하는 5세 이상의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서는 evinacumab 사용을 고려한다.

(2) 고중성지방혈증

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 생활습관 개선이 중요하다.¹¹ 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 유도체나 오메가-3 지방산을 먼저 사용한다(IIa, A).¹²⁻¹⁴ 당뇨병이 있는 경우 인슐린을 사용하여 혈당을 엄격하게 조절하는 것이 도움이 된다. 혈중 중성지방 수치를 빠르게 감소시켜야 할 경우 성분채집술(apheresis)을 시행할 수 있다. Volanesorsen은 가족성 유미지립혈증(Familial Chylomicronemia Syndrome)으로 인한 중증 고중성지방혈증(>750 mg/dL) 환자에서 중성지방을 낮추고 췌장염 위험을 줄이기 위해 고려될 수 있다.^{11,15}

중성지방이 200-499 mg/dL 인 경우, 먼저 일차적인 치료 목표는 계산된 심혈관계 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 낮추는 것이며(I, A), 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 조절한다(IIa, B). 이를 위해서 우선적으로 치료적 생활습관 개선과 함께 스타틴 약물치료를 권고한다(I, A).

치료적 생활습관 개선과 스타틴 약물치료를 통하여 LDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 달성한 후에는, 중성지방이 135 mg/dL 이상이거나 non-HDL 콜레스테롤이 목표치 이상이면, 중성지방을 저하시키기 위한 약물치료를 고려한다(IIa, B). 이때 중성지방 조절을 위한 약제로 피브린산 유도체(IIb, B) 또는 오메가-3 지방산을 사용한다.^{13,14}

EPA (eicosapentaenoic acid)는 오메가-3 다가불포화지방산(polyunsaturated fat)의 한 종류이며, IPE (icosapent ethyl)는 EPA를 에틸에스터(ethylester) 형태로 만든 고순도 처방 제제이다. 고용량 IPE (하루 4 g)는 죽상경화성 심혈관질환 또는 고위험 당뇨병 환자에서 스타틴 치료 후에도 중성지방 농도가 135-499 mg/dL로 지속되는 경우, 심혈관질환 예방을 위해 고려한다(IIa, B).^{16,17} REDUCE-IT 연구에서 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 등을 가진 고위험 환자에서 하루 4 g의 IPE를 투약하여 위약군 대비 심혈관 질환의 발생률을 25% 낮춘 연구 결과가 발표된 바가 있다¹⁷. 따라서 이러한 고위험 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 135 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE (하루 4 g)를 추가 투약할 수 있다.

STRENGTH 연구에서 EPA와 DHA (docosahexaenoic acid) 복합제형은 심혈관질환 발생을 감소시키지

못했으며, 오히려 심방세동 위험을 증가시켰다.¹⁶ 단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수도 있다(IIb, C). 고령의 심근경색 환자를 대상으로 한 OMEMI 연구에서도 EPA+DHA 병용은 심혈관사건을 줄이지 못하였으며 심방세동이 증가하는 경향을 보였다.¹⁸

(3) 저HDL 콜레스테롤혈증

저HDL 콜레스테롤혈증은 혈중 HDL 농도가 40 mg/dL 미만일 때로 정의되며, 관상동맥질환의 위험인자이다. 저HDL 콜레스테롤혈증은 2형 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.¹⁹ 1998년에서 2010년까지 조사된 우리나라 국민건강영양조사 분석 결과, 고콜레스테롤혈증보다는 고중성지방혈증과 저HDL 콜레스테롤혈증이 많은 것으로 관찰된다.²⁰ 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.

피브린산 유도제나 니코틴산 등의 약제는 HDL 콜레스테롤을 상승시키는 효과가 있다는 일부 연구가 보고되었다.²¹⁻²³ 따라서 심혈관질환이 있는 초고위험군 또는 고위험군 환자에서 HDL 콜레스테롤 농도가 낮은 경우 사용이 고려되었던 적이 있었다. 그러나 이런 약제들은 전향적 무작위배정 일차 및 이차 예방 연구에서 스타틴과 병용하였을 때 추가적인 심혈관 보호효과가 검증되지 않았고, 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, 토세트라핍(torcetrapib)은 혈압이 상승하는 부작용과 사망률 증가로 연구가 중단되었다.²⁴ 달세트라핍(dalcetrapib)은 급성관상동맥증후군 환자에서 위약군과 비교하여 일차 평가 목표인 주요 심혈관질환 발생 억제에 큰 차이가 없었다.²⁵ 아나세트라핍(anacetrapib)은 고강도 스타틴 치료 중인 죽상경화성 혈관 질환 환자에서 4.1년간 추적 관찰한 결과 대조군 대비 주요 심혈관질환 발생을 감소시켰으나 상용화 되지 않았으며,²⁶ 에바세트라핍(evacetrapib)은 심혈관사건 발생을 대조군 대비 감소시키지 못하였다.²⁷ 따라서 현재로서 CETP 억제제 일부의 효과가 확인되었으나 저HDL 콜레스테롤 환자에서 사용 적응증은 없다. 최근 오비세트라핍(obicetrapib)은 CETP 억제제 중 HDL 콜레스테롤 상승보다는 LDL 콜레스테롤 및 ApoB 함유 지단백 감소 효과를 중심으로 재평가되고 있다. 고위험 환자 대상 3상 연구에서 추가 LDL 콜레스테롤 강하 효과가 확인되었고, 에제티미브와의 고정용량 병용요법에서도 강한 LDL 콜레스테롤 감소 효과가 보고되었다.²⁸ 다만 심혈관 사건 감소 효과는 대규모 임상결과가 필요한 실정이다.

(4) 스타틴

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 진료지침에서 제시된 스타틴 용량보다 적은 용량으로 치료를 시작할 수 있으며, 치료 목표치에 도달하지 못하면 추가적으로 용량을 증량할 수 있다(I, A).²⁻⁴

스타틴을 투여할 수 없거나 스타틴 내약성이 나쁜 경우에는 담즙산 결합수지, 에제티미브, 그리고 PCSK9 억제제를 고려할 수 있으며, 병용으로 사용할 수 있다(IIa, B).²⁹⁻³¹ 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에제티미브(I, B)나 담즙산 결합수지(IIb, C)를 병용할 수 있다.

관상동맥질환군에서 기저LDL 콜레스테롤 수치의 50% 이상 감소시키는 것이 심혈관질환 예방을 위해 필요하다(I, A). 죽상경화성 심혈관 질환이 있는 환자에서 최대 가용 용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으면, PCSK9 억제제를 병용할 수 있다(IIa, A).⁶⁷

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.^{32,33} 한편, 수축기 심부전 환자, 혈액투석 환자에서는 스타틴 치료가 근육통, 간 효소 수치 상승 등의 부작용을 더 발생시키지는 않았지만, 심혈관 사건의 발생을 유의하게 감소시키지 못했다.³⁴⁻³⁷ 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 입자 개수와 ApoB 수치가 증가하여, 죽상종(atheroma) 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.³⁸

FIELD 연구와 ACCORD-Lipid 연구는 공통적으로 당뇨병 환자를 대상으로 스타틴과 피브린산 유도체인 페노피브레이트(fenofibrate) 병용 요법과 스타틴 단독 투여를 비교하였다.^{12,22} 페노피브레이트 병용 투여 군에서 미세알부민뇨, 망막병증 등의 미세혈관 합병증을 줄이는 것으로 나타났고 FIELD 연구에서 이차 치료 목표였던 관상동맥 재개통술은 감소하였지만, 두 연구에서 모두 일차 연구 목표인 복합적인 주요 심혈관 사건을 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.²² 따라서 당뇨병 환자에서 혈당 및 생활습관 교정과 스타틴을 사용 후에도 중성지방이 200 mg/dL 이상이라면 페노피브레이트를 사용하는 것을 고려할 수 있다(IIb, B).

PROMINENT 연구에서는 2형 당뇨병, 경증-중등도 고중성지방혈증 및 낮은 HDL 콜레스테롤을 가진 환자에서 선택적 PPAR- α 조절제인 페마피브레이트(pemafibrate)가 주요 심혈관 사건을 감소시키지 못했다.³⁹ 최근 국내 건강보험공단 자료를 이용한 연구에서 40세 이상의 대사증후군 환자 중 스타틴만을 사용한 경우에 비해서 스타틴에 페노피브레이트를 병합하여 사용한 경우 주요 심혈관 사건을 유의하게 감소시킴을 확인하였다.⁴⁰ 그러므로 당뇨병이 동반된 초고위험군 또는 고위험군 환자는 일차 목표인 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달 후에 non-HDL 콜레스테롤이 각각 85 mg/dL과 100 mg/dL 미만이 되도록 생활습관 개선 및 약물치

료를 조절할 수 있다(IIa, B). 다만 겐피브로질(gemfibrozil)과 스타틴의 병용 치료는 근육병증의 발생 위험을 증가시키므로 피하는 것이 권고된다(III, B).⁴¹ 페노피브레이트 또는 베자피브레이트(bezafibrate)는 스타틴과 병용하여 사용하더라도 근육병증의 위험도를 거의 높이지 않는 것으로 알려져 있다.⁴²⁻⁴⁴

니코틴산의 경우 HATS 연구에서 스타틴과 병용투여를 하여 관상동맥질환 발생을 감소시켰으나, 소규모 연구로서 추가적인 검증이 필요한 상황이었다. 스타틴과 니코틴산의 병용요법의 이차 예방 효과를 스타틴 단독치료와 비교한 대규모 연구인 AIM-HIGH 연구와 HPS2-THRIVE 연구에서, 스타틴과 니코틴산의 병용요법은 스타틴 단독요법에 비해 주요 심혈관 사건 발생을 줄이지 못했다. 오히려 HPS2-THRIVE 연구에서는 니코틴산/laropiprant 복합제를 투여한 환자에서 간 효소 수치 증가, 근육병증, 당뇨병 발생 증가 등의 심각한 이상 반응이 증가하는 양상을 보여 연구가 중단되었다.^{45,46} 따라서 잔여 위험도 감소를 위한 니코틴산의 병용투여는 효과가 없고 부작용이 증가하기에 현재 권고되지 않는다(III, A).

오메가-3 지방산의 경우 GISSI-PREVENZIONE 연구에서 심혈관 사건 발생과 사망률을 감소시키고, JELIS 연구에서 불안정형 협심증 및 뇌졸중을 감소시키는 효과를 보였다.^{14,47} 그러나 GISSI-PREVENZIONE 연구는 스타틴 투여 비율이 낮아서 연구의 한계로 지적되고 있고, JELIS 연구에서는 스타틴을 매우 낮은 용량으로 사용하였으며 콜레스테롤 수치의 변화가 크지 않아 지질 강하 외의 다른 기전으로 효과가 나타날 가능성이 제기되었다. 한편 후속 연구인 Alpha Omega Trial에서는 스타틴 단독 투여 군과 비교하여 오메가-3 지방산 병용투여군이 유의한 예후 개선효과를 보이지 않았고, 메타 분석에서도 유의한 차이를 보이지 않았다.^{48,49} 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.

또한, OMEMI 연구에서는 최근 심근경색을 겪은 70-82세 노인 환자에서 DHA와 EPA를 포함한 다가불포화지방산(polyunsaturated fatty acids, PUFA) 보충이 위약 대비 임상 사건을 감소시키지 못했다.¹⁸ 즉, 오메가-3 지방산을 이용하여 중성지방을 낮추는 치료의 심혈관 질환 위험도 감소 효과는 제형이나 용량에 따라서 다른 결과들을 보이기 때문에 아직까지도 논란이 있다. 최근 REDUCE-IT 연구에서 심혈관 질환의 위험도가 높은 환자들에서 스타틴 치료에도 불구하고 중성지방이 135-499 mg/dL 이상인 경우에는, 순도가 높은 EPA인 IPE를 2g씩 하루 두 번 복용하는 용법이 심혈관 질환으로 인한 사망과 더불어 허혈성 질환의 발생을 유의하게 줄였다.¹⁷ 따라서 2019년에 개정된 유럽의 진료지침에서는 심혈관 질환 고위험군에서 IPE를 이용한 중성지방의 조절이 권고되고 있다. 또 다른 최근 연구인 STRENGTH 연구에서는 대조군과 비교하여 EPA와 DHA가 복합되어 있는 제형은 심혈관 질환에 대한 이득을 보이지 못했으며 도리어 심방세동의 위험을 높이는 결과를 보였다.¹⁶

에제티미브는 LDL 콜레스테롤의 흡수를 억제하는 약제이다. 만성콩팥병 환자를 대상으로 했던 SHARP 연구에서 심바스타틴(simvastatin)과 에제티미브의 병용 요법과 위약을 비교하였고, 병용 요법 치료군에서 주요 심혈관 사건의 발생이 17% 유의하게 감소하였다.⁵⁰ IMPROVE-IT 연구에서는 급성관상동맥증후군 환자들을 대상으로 심바스타틴 40 mg 단독 치료에 비해 심바스타틴 40 mg/에제티미브 10 mg 병용 치료군에서 LDL 콜레스테롤이 더 감소하면서 주요 심혈관 사건 발생이 6.4% 유의하게 감소하였다.⁵¹ EWTOPIA 75 연구에서는 관상동맥질환 병력이 없는 75세 이상 노인에서 에제티미브 단독요법이 심혈관 사건 감소 효과를 보였다.⁵² 스타틴에 에제티미브를 병용하여 LDL 콜레스테롤 농도를 더 낮추어 임상적인 예후를 개선하는 효과

가 있기에, 내약 가능한 최대 용량의 스타틴을 사용하더라도 목표 LDL 콜레스테롤에 도달하지 못하는 경우 병용요법으로 에제티미브 사용을 권고한다(I, B).

PCSK9 억제제는 세포막의 LDL 수용체를 감소시키는 단백질인 PCSK9을 차단하는 약제이다. PCSK9이 차단되면 세포막의 LDL 수용체가 증가하며 이로 인해 혈중 LDL 콜레스테롤이 감소하게 된다. 스타틴은 콜레스테롤 생합성을 억제하지만 반대로 PCSK9의 발현을 증가시키는 효과가 있는데, 스타틴과 PCSK9 억제제를 추가하면 세포막의 LDL 수용체도 증가하게 되어 더욱 혈중 콜레스테롤 강하 효과가 강해지므로 스타틴과 PCSK9 억제제를 병용하는 것이 가장 효과적이다.^{53,54} PCSK9에 대한 단클론항체인 알리로쿠맙(alirocumab)과 에볼로쿠맙(evolocumab)이 승인되어 사용되고 있으며 스타틴과 병용하였을 때 위약군에 비해서 LDL 콜레스테롤을 46-73% 감소시키는 효과가 있다.⁵⁵ FOURIER 연구와 ODYSSEY Outcomes 연구를 통해서 초고위험군의 환자에서 스타틴에 PCSK9 억제제를 추가하였을 때 두 연구 모두 주요 심혈관질환 발생 위험이 감소됨을 보였다.⁶⁷ 따라서 죽상경화성 심혈관질환 환자들에서 내약 가능한 최대용량의 스타틴과 에제티미브를 사용하여도 목표 LDL 콜레스테롤에 도달하지 못하는 경우 PCSK9 억제제를 추가하는 것이 고려된다(IIa, A). 또한 VESALIUS-CV 연구에서는 이전 심근경색증 또는 뇌졸중 병력이 없는 고위험군에서 에볼로쿠맙이 첫 주요 심혈관 사건을 감소시켰으며, 특히 사전 정의된 하위분석에서 명백한 죽상경화증이 확인되지 않은 고위험 당뇨병 환자에서도 첫 주요 심혈관 사건 감소 효과가 보고되었다.⁵⁶ 이는 일부 고위험 일차 예방군, 특히 고위험 당뇨병 환자에서 PCSK9 억제제의 임상적 이득을 시사한다.⁵⁷ 다만 일반적인 일차 예방군 전체로 확대 적용하기에는 대상군, 비용효과성, 국내 적용 가능성에 대한 추가 검토가 필요하다.

베펜페도익산(Bempedoic acid)은 스타틴 복용이 어려운 스타틴 불내성 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표치 달성을 위해 고려할 수 있는 유효한 치료 옵션이다. 특히 CLEAR Outcomes 연구를 통해 스타틴 불내성 환자에서 주요 심혈관 사건을 13% 감소시키는 임상적 근거를 확보하였다.⁵⁸ 따라서 베펜페도익산은 스타틴 불내성이 있는 관상동맥질환 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표치 달성을 위해 고려한다(IIa, B). 또한, 관상동맥질환군 또는 비심장성 혈관질환군 환자에서 최대 내약 용량의 스타틴을 치료에도 목표치에 도달하지 못하는 경우, 에제티미브를 병용하고 베펜페도익산 추가를 고려한다(IIa, C).⁵⁸⁻⁶⁰

Evinacumab은 최대 용량의 지질저하요법을 시행함에도 목표치 도달이 어려운 5세 이상의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH) 환자에서 LDL 콜레스테롤 강하를 위한 치료 옵션으로 고려하는 것이 타당하다. 이는 ANGPTL3 억제를 통해 LDL 수용체 발현 여부와 관계없이 강력한 LDL 콜레스테롤 강하 효과를 보이는 기전적 이점에 근거한다.⁶¹⁻⁶³

2. 스타틴의 특성

1) 서론

스타틴은 현재 쓰이는 지질치료제중 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 Endo 박사가 진균 배지에서 항생제를 이용한 물질을 찾던 중 콜레스테롤 합성을 억제하는 물질을 찾게되어 2년간의 실험 끝에 콜레스테롤 합성 억제물질을 분리하고 디자인했다. 이것이 HMG-CoA 환원효소가 결합하는 hydroxymethylglutarate와 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 Endo 박사와 Merck의 Alfred Albert 박사에 의해 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 유의한 효과가 1994년에 발표되었으며, 이후 시행된 대규모 임상시험에서 스타틴의 유효성이 반복적으로 증명되었다.

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 콜레스테롤 합성의 속도조절 단계(rate-limiting step)이다(그림 4-2).⁶⁴ 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.⁶⁴ 콜레스테롤 합성 경로 중, 중간 분자인 dimethylallyl pyrophosphate은 prenyltransferase에 의해 geranyl pyrophosphate으로, 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 apolipoprotein A1 (ApoA1) 전사를 조절하는 peroxisome proliferator- activated receptor alpha (PPAR α)의 인산화를 억제하는 것은 스타틴이 HDL 콜레스테롤을 높이는 기전 중 하나로 생각된다. 단백질의 prenylation을 바꾸는 것은, LDL 콜레스테롤 강화와 무관한 스타틴 효과를 일부 매개하는 것으로 보인다.

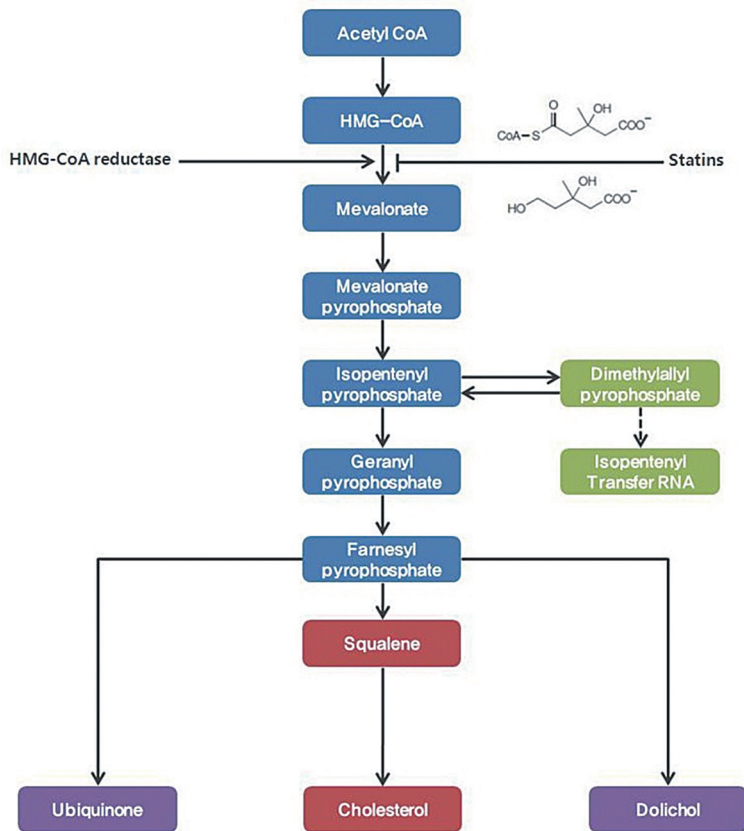


그림 4-2. 스타틴의 작용기전

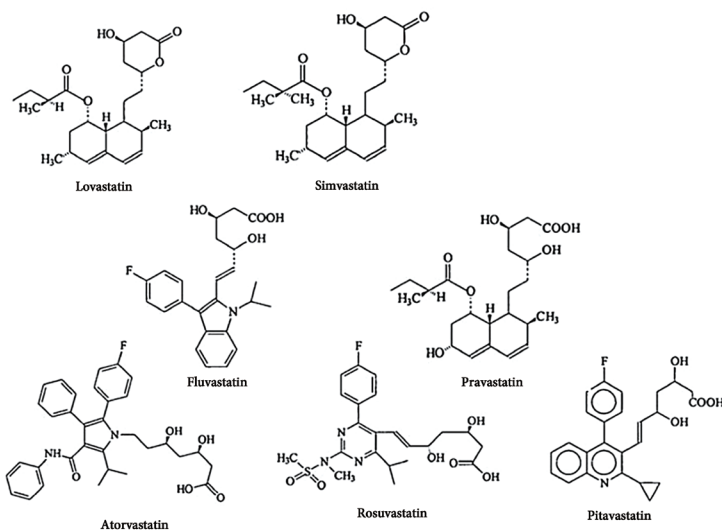


그림 4-3. 스타틴의 종류별 구조

4) 스타틴의 종류

현재 사용되는 스타틴으로는 로바스타틴(lovastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 심바스타틴(simvastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin), 피타바스타틴

(pitavastatin)이 있다. 이중 로바스타틴은 천연물이며, 프라바스타틴은 최초의 스타틴인 compactin으로부터 biotransformation되어 만들어졌고, 심바스타틴은 로바스타틴으로부터 반합성물로 만들어졌으며, 그 외의 모든 스타틴은 합성물이다(그림 4-3).⁶⁴

5) 지질강하 관련 효과

스타틴은 흡수, 혈중 단백질결합, 배설, 용해도가 각기 다르며, 용량에 따른 LDL 콜레스테롤 강하효과도 다양하다(표 4-2).⁶⁵⁻⁶⁹ 스타틴 용량을 두 배로 올리면 일반적으로 혈중 LDL 콜레스테롤 수치는 6% 추가로 감소한다. 통상적으로 고강도 스타틴 요법(high-intensity statin therapy)은 LDL 콜레스테롤 수치를 기저대비 ≥ 50% 감소시키는 용량으로 정의되며, 중간강도 스타틴 요법(moderate-intensity statin therapy)은 LDL 콜레스테롤 수치를 기저대비 30-50% 정도 감소시키는 용량으로 정의된다.

고중성지방혈증 환자에서 스타틴을 사용하면 간에서 VLDL 분비를 억제함과 동시에 간세포로의 흡수를 촉진하기 때문에 중성지방이 22-45% 낮아진다. 이는 지질강하 효과가 더 높은 스타틴(아토르바스타틴, 로수바스타틴, 피타바스타틴)일수록 그리고 기저 중성지방이 높은 환자일수록 더 많이 낮아지는 경향을 보인다. HDL 콜레스테롤은 5-10% 정도 약간 상승한다. 스타틴은 Lp(a)를 약간 증가시킨다는 일부 연구도 있었으나, 최근 메타분석 결과 Lp(a)에는 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다. 한국인에서 이루어진 여러 연구에서 각 스타틴이 지질지표에 미치는 영향이 발표되었으며, 한국인만을 대상으로 한 연구들이기에 외국 자료와 직접 비교에는 제한이 있으나, 동일 스타틴 용량에서 LDL 콜레스테롤 강하율이 더 높은 경향이 있었다(그림 4-4, 4-5).⁷⁰⁻⁹¹ 한국인 대상 연구들(LODESTAR, RACING 등)에 따르면, 한국인은 서양인과 비교해 동일 용량의 스타틴 투여 시 LDL 콜레스테롤 강하율이 약 5-10% 더 높게 나타나는 경향이 확인되었다.^{92,93}

표 4-2. 스타틴의 지질조절 효과와 약리학적 특징

	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Fluvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin
하루 사용 용량 (mg)	20-80	10-40 ¹⁾	20-40	5-80	20-80	2.5-20 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	설존화	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9	Glucuronidation (일부 CYP2C9)
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 40-80 mg

²⁾외국의 하루 용량 5-40 mg

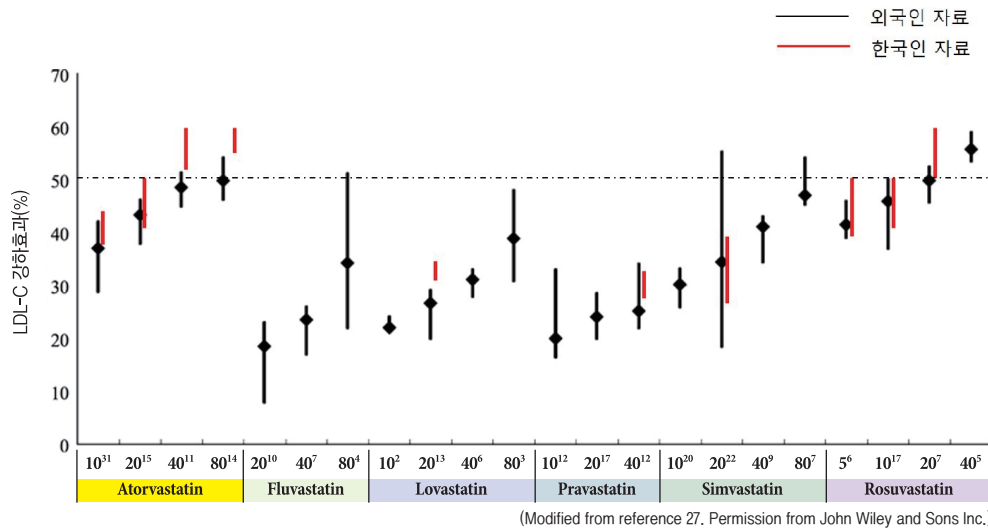


그림 4-4. 외국인과 한국인에서 각 스타틴에 의한 LDL 콜레스테롤 강하율 비교

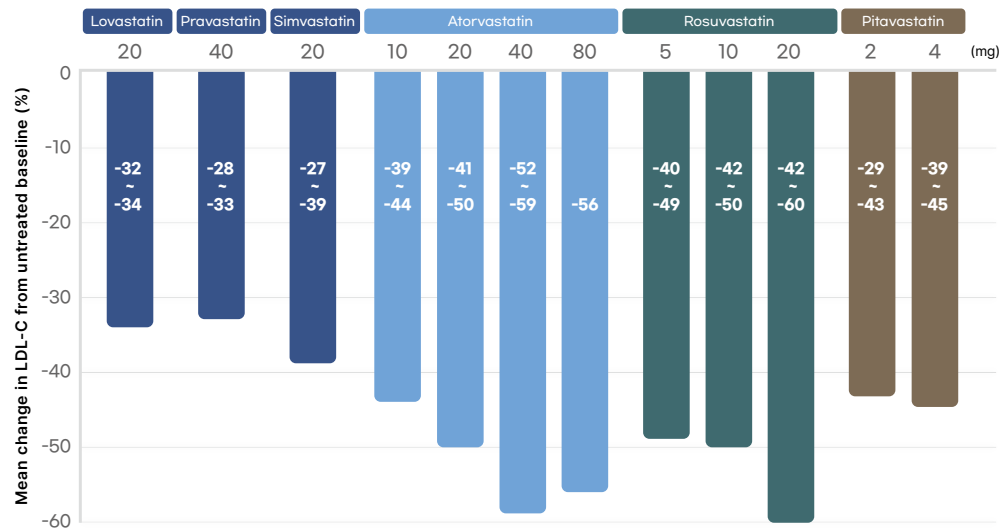


그림 4-5. 스타틴의 지질조절 효과에 대한 한국인 자료

6) 용법/용량

로바스타틴(lovastatin): 20-80 mg/일, 저녁식사와 함께 복용

프라바스타틴(pravastatin): 10-40 mg/일, 저녁 시간 투여가 더 효과적임

심바스타틴(simvastatin): 20-40 mg/일, 저녁 시간 투여가 더 효과적임

플루바스타틴(fluvastatin): 20-80 mg/일, 저녁 시간 투여가 더 효과적임

아토르바스타틴(atorvastatin): 5-80 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음

로수바스타틴(rosuvastatin): 2.5-20 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음

피타바스타틴(pitavastatin): 1-4 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음

7) 부작용

가장 흔한 부작용은 소화장애, 속쓰림, 복통 등으로 4% 정도에서 나타나며 간 부작용, 근육 부작용은 드물게 나타난다.^{94,95} 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 증량해 나가는 것이 도움이 된다.⁹⁵

① 간장

간세포 손상을 확인하기 위해서는 보통 간기능 수치를 측정한다. 약 0.5-2%에서 스타틴 사용후 간효소 수치의 상승이 발생하며 이는 약의 용량에 비례한다.^{94,96} 간 부작용이 있는 다른 약과 함께 투여하면 빈도가 증가할 수 있다.⁹⁵ 간효소 수치가 약간 증가한 경우에는 투약을 중단할 필요가 없으며, 반복 검사에서 정상 범위의 3배 이상 증가되면 투약을 중단하였다가 정상화되면 저용량부터 다시 시도하거나 다른 약제를 투여할 수 있다.^{88,97} 스타틴 치료 중 이유 없는 피로감, 식욕 감소, 복통, 짙은 색 오줌, 황달 등 간손상을 의심하게 하는 증상이 있으면 간기능 검사를 지체 없이 시행하는 것을 추천한다.⁹⁵

② 근육 독성

스타틴 사용 중 가장 흔한 부작용은 근육통이다.⁹⁴ 스타틴 복용 환자 중 약 10%에서 근육통, 위약감 등을 호소하며 스타틴 복용을 중단하는 경우가 있지만, 실제로 근육 증상이 스타틴에 의한 것인지는 확실하지 않는 경우가 많다.⁹⁸ 일부에서는 스타틴에 대한 부작용 발생 걱정으로 비특이적인 근육 관절 증상을 스타틴에 의한 것으로 오해하는 경우도 있다. 스타틴에 의한 근육 손상의 빈도는 대조군에 비해 0.01% 높은 것으로 보고되고 있다.⁹⁷ 극소수의 환자에서 CK의 상승, 횡문근 용해증, 혈색소뇨, 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.⁹⁶ 피브린산 유도체 약제 중에서는 겐피브로질과 스타틴을 함께 복용하는 것은 근육 손상의 위험성을 높이나, 페노피브레이트의 경우 위험성이 낮은 것으로 알려져 있다. 근육 효소를 무증상 환자에서 정기적으로 측정하는 것은 도움이 되지 않아 추천하지 않는다.⁹⁵ 그러나, 근육에 통증, 뻣뻣한 느낌, 뭉침, 위약감, 전신 피로감 등이 발생할 경우 CK를 측정하여 근육 손상 유무를 확인하는 것을 추천한다.⁹⁵ 근육 증상 등으로 스타틴 복용이 어려운 경우, 약제 변경 혹은 격일 투여 등을 시도할 수 있으며, 간에서만 활성화되어 근육 부작용 위험이 적은 뱀폐도익산이 스타틴 불내성 환자의 새로운 대안으로 제시되었다.⁹⁹

③ 당뇨병

스타틴이 당뇨병 신규 발생을 증가시킨다고 알려져 있다.⁹⁷ 하지만, 대부분의 당뇨병 신규 발생은 고령이거나 스타틴 복용 전 이미 당뇨병 전단계, 비만이었던 사람들에서 생기며, 고용량의 스타틴을 장기간 사용한 군에서 더 많이 발생할 가능성이 있다. 따라서 스타틴 복용 전과 복용 전에 공복 혈당을 확인하는 것이 도움이 된다.⁹⁵ 임상 연구의 메타 분석에서 저용량/중간강도의 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. 그러나 심혈관질환 발생 고위험군에서 스타틴의 사용은 당뇨병의 신규 발생으로 인

한 위험보다는 심혈관질환 발생에 대한 예방 효과가 확실히 훨씬 크다. 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.⁹⁵

④ 인지장애

스타틴을 복용하는 환자들에 인지 기능 저하가 관찰되었다는 보고가 있다. 그러나 현재까지는 스타틴 약제에 의한 가능성은 낮으며 오히려 병용하는 신경-정신계 약물의 부작용 여부를 먼저 확인하는 것이 도움이 된다.⁹⁵

⑤ 출혈성 뇌졸중

총콜레스테롤 수치가 낮을수록 뇌출혈과 관계가 있다는 관찰연구가 있었으며, LDL 콜레스테롤이 38 mg/dL 낮을수록 뇌출혈은 약 21% 상승한다는 메타분석 연구가 발표된 바 있으나, 뇌출혈과 관계가 없다는 상반된 메타분석도 있으며 허혈성 뇌졸중, 관상동맥질환 등의 다른 혈관질환의 위험을 감소시키므로 스타틴을 사용하는 것이 도움이 된다.¹⁰⁰⁻¹⁰²

8) 금기증

활동성 간질환이 있는 경우는 절대적 금기이며, 만성간질환의 경우 일부에서 스타틴이 도움이 될 수 있다. 복용 중 임신이 확인되면 스타틴 사용을 중단해야 하지만, 동종접합 가족성고콜레스테롤혈증 등 심혈관 사건 발생의 위험이 높은 임신의 경우 환자에게 효과와 부작용을 충분히 설명하고 의논하여 스타틴 사용의 유지를 고려할 수 있다. Cyclosporin, macrolide 항생제, 항진균제, cytochrome P-450 억제제 등 다른 약제와 병용 투여할 시에는 상대적 금기로 특별한 주의가 필요하다.

9) 스타틴 치료 전후 추적 관찰

① 스타틴 치료 전 검사

스타틴 치료 전 혈청 간기능 수치를 측정해야 한다.⁹⁵ 치료 전 간기능 수치가 정상 범위의 3배 이상이면 스타틴 치료를 시작하지 말고 간질환에 대한 평가와 치료를 먼저 시행하여 간기능이 호전된 후 스타틴 치료를 진행하기를 권유한다.⁹⁵ CK를 같이 측정하여 기저치가 정상 수준의 3배 이상일 경우 원인을 규명하고 스타틴 치료 여부를 결정한다.⁹⁵

② 스타틴 치료 후 추적 검사

스타틴 약제 치료 후 4-12주 지질 조절 효과를 평가한다.⁹⁵ 단, 관상동맥중후군 환자와 같이 초기 목표 도달이 중요한 초고위험군은 입원 기간 혹은 퇴원 후 빠른 시일 내에 재검을 시행하여 약제 조절을 검토한다. 만약 근육통증이나 위약감이 생기면 투약용량 감소 또는 중지를 고려한다. 투약 후 4-12주에 간기능 검사를 시행하고 그 이후에는 3-12개월마다 반복하여 스타틴 효과 및 간 독성 여부를 확인한다.⁹⁵ 또한 환자의 안전을 위해 증상이 없더라도 의사의 판단에 의해 추적검사를 할 수 있다.⁹⁵

③ 스타틴 복용을 중단할 경우

스타틴 복용 중단 후 2-3개월 지나면 혈중 LDL 콜레스테롤 수치가 다시 상승하여 치료 전의 상태로 악화된다.¹⁰³ 또한 스타틴의 다면 보호효과는 스타틴 복용 중단 후 1-2일부터 사라지므로, 약제 복용을 중단하지 않고 계속 치료하는 것이 매우 중요하다. 특히 급성관상동맥증후군이나 뇌경색 등 심혈관질환이 있는 급성기에 스타틴 복용을 중단하면 예후가 나쁘다는 연구 결과들이 보고되었다. 스타틴 치료 시작 시 혹은 치료 중 잔여 심혈관 위험을 평가하기 위해 Lipoprotein(a) [Lp(a)] 수치를 생애 1회 이상 측정하는 것을 권고한다. 특히 Lp(a) ≥ 50 mg/dL인 경우 심혈관 위험이 상승하므로, 스타틴을 통한 LDL 콜레스테롤 조절을 더욱 철저히 시행해야 한다.^{104,105}

표 4-3. 스타틴 사용 요약표

용법/용량	Lovastatin: 20-80 mg/일, 저녁식사와 함께 복용 Pravastatin: 10-40 mg/일, 저녁 시간 투여가 더 효과적임 Simvastatin: 20-40 mg/일, 저녁 시간 투여가 더 효과적임 Fluvastatin: 20-80 mg/일, 저녁 시간 투여가 더 효과적임 Atorvastatin: 5-80 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음 Rosuvastatin: 2.5-20 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	간 부작용, 근육 부작용
금기증	활동성 간질환이 있는 경우 절대적 금기이며, cyclosporin, macrolide 항생제, 항진균제, cytochrome P-450 억제제 등 다른 약제와 병용 투여할 시에는 상대적 금기로 특별한 주의가 필요, 복용 중 임신이 확인되면 스타틴 사용을 중단해야 하지만, 동종접합 가족성고콜레스테롤혈증 등 심혈관 사건 발생의 위험이 높은 임신의 경우 환자에게 효과와 부작용을 충분히 설명하고 의논하여 스타틴 사용의 유지를 고려

3. 비스타틴 약물요법

1) 에제티미브(Ezetimibe)

(1) 서론

에제티미브는 소장에서 콜레스테롤 흡수를 억제하여 LDL 콜레스테롤을 감소시키므로 스타틴과의 병용요법으로 자주 사용되는 약물이다.

(2) 작용기전

에제티미브는 콜레스테롤의 흡수를 억제하여 배출되게 하는 기전을 갖는 약물이다. 에제티미브는 소장의 솔가장자리(용모막, brush border)의 NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) 단백질에 작용하여, 음식물의 콜레스테롤이나 담즙산의 형태로 장으로 분비되는 콜레스테롤이 소장 세포로 흡수 되는 것을 방해하는 기전을 갖는다.¹⁰⁶ 내인성 콜레스테롤은 장-간 순환을 통해 소장을 통해 흡수되는 콜레스테롤로, 소장에서 흡수되는 콜레스테롤의 약 2/3를 차지하는데, 에제티미브는 이의 재흡수를 억제하여 배출되게 하는 작용을 하며 다른 지용성 영양분의 흡수에는 영향을 미치지 않는다.

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.¹⁰⁷ 체내에 흡수되면 1-2시간째에 최대 농도를 보인다. 반감기는 약 22시간이며, 78%는 대변으로 배설되고, 나머지는 소변으로 배설된다.¹⁰⁷

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.

(3) 용법/용량

에제티미브 10 mg 제제를 하루 한 번 복용한다. 일차성 혹은 가족성 고지혈증 환자에서 스타틴과 병용할 수 있다. 스타틴 불내성의 경우 단독 또는 피브린산 유도제, 혹은 담즙산 결합수지와 병용할 수 있다. 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.

(4) 지질강화 효과

일차성 고지혈증 환자에서 에제티미브 단독 치료와 위약을 비교한 연구들의 메타분석 연구를 살펴보면, 에제티미브 단독 치료의 LDL 콜레스테롤 강화 효과는 -19%, 총콜레스테롤 강화효과는 -13%, HDL 콜레스

테를 상승 효과는 3%, 중성지방 강하효과는 -8%였다.¹⁰⁸ 이 메타분석 연구에 포함된 연구들에서 사용된 에제티미브의 용량은 모두 10 mg/일이었다.¹⁰⁹⁻¹¹⁶ 스타틴 제제와 에제티미브를 함께 사용하면 LDL 콜레스테롤 추가 강하 효과는 약 21-27%로 보고되며 이는 스타틴의 용량을 2배로 사용하였을 때의 6% 추가 강하효과 보다 효과적이었다.¹¹⁷

(5) 임상연구 결과

에제티미브의 동맥경화 진행 예방 효과를 확인하기 위한 연구는 대부분 스타틴 제제와의 병합 요법의 효과를 비교한 것이다. ENHANCE 연구는 가족성 고지혈증 환자의 내경동맥 내중막 두께의 변화를 확인한 연구로, simvastatin과 에제티미브의 병용요법이 심바스타틴 단일 요법과 비교하여 유의한 개선 효과를 보여주지 못하였다.¹¹⁸ SEAS 연구에서는 무증상의 대동맥판막협착증 환자에서 심바스타틴과 에제티미브 병용요법, 심바스타틴 단일 요법의 차이를 비교하였다. 심혈관 사망이나 대동맥판막 수술, 심근경색, 협심증으로 인한 입원, 심혈관성형술이나 우회수술, 비출혈성 뇌졸중의 감소에서 큰 차이를 보이지 않았다.¹¹⁹ SANDS에서도 역시 스타틴 제제와 에제티미브 병용 요법이 스타틴 단일 요법에 비해 내경동맥 내중막 두께 감소 효과에서 차이를 보이지 못하였다.¹²⁰

9,270명의 만성신부전 환자를 대상으로 했던 SHARP 연구에서는 심바스타틴과 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.¹²¹

IMPROVE-IT에서 급성관상동맥증후군 환자들을 대상으로 심바스타틴 40 mg 단독 치료에 비해 심바스타틴 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.⁵ 에제티미브의 임상적 효과를 평가하기 위해 일본에서 75세 이상 고령 환자를 대상으로 한 다기관 무작위배정, 공개, 임상시험인 Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75) 연구가 수행되었다. 이 연구는 관상동맥질환 병력이 없는 75세 이상 노인 3,796명(평균 연령 80.6 ± 4.7 세)을 대상으로 하였으며, 급성심장사, 심근경색증, 관상동맥 재개통술 및 뇌경색증을 일차임상사고로 정의하였다. 평균 4.1년간 추적 관찰한 결과, 에제티미브 치료군에서 임상사고 발생이 34% 감소하였으며(HR, 0.66; 95% CI, 0.50-0.86; $P=0.002$),⁵² 이는 초고령 노인에서 에제티미브의 잠재적인 임상적 효과를 시사하는 소견이었다.

이들 연구에서 에제티미브 추가로 인한 LDL 콜레스테롤 농도의 저하는 임상적인 예후를 개선하는 효과가 있어, 혈중 지질 농도 조절을 위한 약제 혹은 스타틴과 병용요법으로 사용할 수 있다.

(6) 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-glutamyltransferase의 상승, CK 상승 등이 보고되었다. 그러나 스타틴에 추가적으로 에제티미브를 사용하여도 추가적인 CK의 상승은 보이지 않았다.

(7) 금기증

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

표 4-4. 에제티미브 사용 요약표

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

2) PCSK9 단클론항체(PCSK9 monoclonal antibodies)

(1) 서론

PCSK9 단클론항체 치료는 PCSK9 억제제로 분류할 수 있다. 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

PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9)에 대한 단클론항체인 알리로쿠맙 및 에볼로쿠맙 두 종류의 PCSK9 억제제가 사용되고 있다. 알리로쿠맙은 이형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증 또는 죽상경화성심혈관질환 환자에서 2차예방으로 식사조절과 최대용량의 스타틴 치료에도 불구하고 충분히 LDL 콜레스테롤이 떨어지지 않아 추가적인 LDL 콜레스테롤 저하가 필요한 성인의 경우에 FDA로부터 승인을 받았다. 에볼로쿠맙도 이형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증 또는 임상적 심혈관질환 성인 환자에서 식사조절과 고강도스타틴 치료에도 불구하고 충분히 LDL 콜레스테롤이 떨어지지 않아 추가적인 LDL 콜레스테롤 저하가 필요한 경우에 사용할 수 있다. 또한 동형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증에서 스타틴, 에제티미브 또는 LDL 콜레스테롤 성분채집술(LDL cholesterol apheresis)과 같은 치료로도 LDL 콜레스테롤이 충분히 떨어지지 않는 경우 병용치료로 사용할 수 있다. 따라서 최대가용량(maximal tolerable dose)의 스타틴과 에제티미브 병합요법에도 LDL 콜레스테롤이 목표치까지 충분히 낮아지지 않을 경우 가족성고콜레스테롤혈증 환자 및 초고위험군 환자에서는 스타틴, 에제티미브에 이어서 병용하여 사용할 수 있다.

(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 소장 세포로 재흡수 되는 것이 억제되는 경우, 셋째로 세포표면의 LDL 수용체 발현이 증가하는 경우이다.¹²² 간세포의 콜레스테롤 감소하면, LDL 수용체는 지속적으로 세포표면에서 재활용되면서 더 많은 LDL 콜레스테롤과 결합하여 제거하는 역할을 하는데 간세포에서 만들어지는 PCSK9은 혈중에서 LDL 수용체와 결합하여 수용체의 분해를 유도한다. 따라서 PCSK9은 세포막의 LDL 수용체의 발현을 억제하여 LDL 콜레스테롤 제거를 감소시킨다. PCSK9의 단클론항체는 PCSK9 억제제는 혈액내 PCSK9이 LDL 수용체에 결합하는 것을 억제하여 LDL 수용체의 발현을 증가시켜 더 많은 LDL 콜레스테롤을 제거하도록 한다.

(4) 용법/용량

① 알리로쿠맙

75 mg, 150 mg 또는 300 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

② 에블로쿠맙

140 mg/mL 일회용 주사기나 자동주입기

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

420 mg 투여 시에는 3개의 일회용 주사기를 사용하여 30분 이내에 연속 주사

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

(5) 지질 강하 효과

PCSK9 단클론항체를 사용하면 LDL 콜레스테롤 45-70% 감소, ApoB 지단백 40-50% 감소와 더불어 Lp(a)의 30-35% 감소한다. 중성지방 역시 감소하며 8-10%로 알려져 있으며 HDL 콜레스테롤이 8-10% 상승하며 ApoA1 지단백은 4-5% 상승한다고 알려져 있다.^{123,124}

(6) 임상연구 결과

초기 단기간 연구(52-84주)에서는 심혈관계 질환 발생의 의미 있는 감소가 보고 되었으나 이러한 연구에서는 심혈관계 사건이 많지 않았으며 연구기간도 짧았다는 단점이 있었다. GLAGOV 연구에서는 혈관내 초음파(intravascular ultrasound)를 이용하여 플라크의 퇴화여부를 관찰하였는데, 에블로쿠맙을 약 76주간 사용하였을 때가 위약군에 비해 죽상판의 총량이 의미있게 줄어들고 퇴화 비율도 더 많음을 보고하였다.¹²⁵ FOURIER 연구에서는 LDL콜레스테롤 ≥ 70 mg/dL 또는 non-HDL 콜레스테롤 ≥ 100 mg/dL이고 중성지방 ≤ 400 mg/dL인 재발위험이 높은 40-85세 심혈관계 질환 환자 27,564명을 대상으로 분석하였다. 일차종말점은 심

혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중, 불안정협심증으로 인한 입원, 관상동맥 재성형술이었고, 이차종말점은 심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중이었다. 결과상 에볼로쿠맙 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 에볼로쿠맙의 용량, 기저 LDL 콜레스테롤 정도에 따라 다르지 않았으며 비백인 환자에서 좀 더 명확한 이점이 보였다.¹²⁶ ODYSSEY LONG TERM 연구에서는 스타틴을 사용하였음에도 LDL 콜레스테롤 ≥ 70 mg/dL인 이형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증 또는 관상동맥질환이 있는 환자에게 알리로쿠맙을 78주간 사용한 결과 LDL 콜레스테롤을 61% 더 감소시켰으며, 사후비교분석 결과 알리로쿠맙 군에서 위약군에 비해 주요 심혈관계 사건 발생이 의미있게 더 낮았다(1.7% vs. 3.3%; $P=0.02$).¹²⁷ ODYSSEY 연구에서는 급성관상동맥증후군 환자를 대상으로 최대 강도의 스타틴을 사용하여도 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 이상인 환자에서 알리로쿠맙의 효과는 일차종말점인 주요심혈관사고가 위약대비 15% 감소함이 확인되었다(알리로쿠맙 vs. placebo, 9.5% vs. 11.1%; HR, 0.85; 95% CI, 0.78-0.93; $P=0.0003$).¹²⁸

(7) 부작용

단클론항체로 피하주사로 주입하는 것과 관련하여 주사부위 이상반응이 있을 수 있으나 보통 경미하다고 알려져 있으며 이외 비인두염이 보고 되었다. 약물로 인한 간독성은 증가하지 않는다고 알려져 있으며 에제티미브와 비교하여 근육통이나 근육효소의 증가는 없다. 장기간의 항체치료는 이에대한 자가항체 생성을 가져와 효과가 떨어질 수 있다는 주장이 있으나 에볼로쿠맙과 알리로쿠맙은 완전한 인간항체이므로 이론상 이러한 자가항체 생성이 생기지 않을 것으로 여겨지고 있다. 이외의 약제 간 상호작용은 알려진 바가 없으며 향후 장기간 투약과 관련된 이상반응에 대한 주의를 기울여야 한다.

(8) 금기증

알리로쿠맙 또는 에볼로쿠맙에 과민반응을 보인 경우에는 절대 금기이다.

표 4-5. PCSK9 억제제 사용 요약표

용법/용량	알리로쿠맙: 75 mg, 150 mg 또는 300 mg 피하 주사 에볼로쿠맙: 140 mg/mL 2주 간격 또는 420 mg 한 달 간격 피하주사
추적 검사	지질지표 기능 검사
부작용	주사부위 이상반응
금기증	알리로쿠맙 또는 에볼로쿠맙에 과민반응

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, 스타틴과 병용하여 투여한다.

(2) 역사

피브린산 유도체는 1950년대 중반에 처음 개발되었으며, 1960년대 말 clofibrate가 이상지질혈증 치료제로 사용되기 시작하였다. 이후 부작용을 줄이고 효과를 강화시킨 페노피브레이트, 겐피프로질, bezafibrate 등이 개발되어 현재까지 사용 중이며, clofibrate, 겐피프로질은 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.^{129,130} 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 α 형이 지단백에 대한 피브린산 유도체 작용을 매개한다.¹³⁰ 피브린산 유도체는 지단백 지질 분해효소를 증가시키고 지방분해를 억제하는 아포지단백 CIII 생산을 감소시킴으로써 중성지방을 많이 가지고 있는 지단백의 지방분해를 증가시켜서 중성지방을 감소시킨다.^{131,132} 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.¹³³⁻¹³⁶ 또한 아포지단백 AI와 AII의 생산을 증가시켜 혈청 HDL 콜레스테롤농도를 증가시키고,^{135,136} 죽상경화증 유발 가능성이 높은 작고 조밀한 LDL (atherogenic-dense LDL)을 감소시켜 LDL 수용체에 대한 결합 친화력을 높임으로써 LDL의 이화를 촉진시켜 혈청 LDL 농도를 감소시킨다.¹³⁷ 실제 피브린산 유도체는 LDL 콜레스테롤만 높은 경우에는 이를 감소시키나 중성지방만이 높은 경우에는 LDL 콜레스테롤을 증가시킬 수 있으며, 이 경우에는 스타틴과 병용 할 수 있다.

(4) 용법/용량

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

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

(5) 지질강화 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.¹³⁸⁻¹⁴² 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 겐피브로질 600 mg을 매일 투여한 경우 심혈관계 상대위험도가 34% 감소하는 것이 확인되었으며,¹⁴³ 1999년 발표된 VA-HIT에서는 이미 관상동맥질환이 있고, HDL 콜레스테롤이 40 mg/dL 미만인 반면, LDL 콜레스테롤이 140 mg/dL 이하로 비교적 높지 않은 2,531명의 환자를 대상으로 겐피브로질의 효과를 관찰하였을 때, HDL 콜레스테롤이 6% 증가되었고, 중성지방 농도가 31% 감소했으며, 전체 사망률 감소에서는 의미있는 차이가 없었으나, 비치명적 심근경색과 관상동맥질환 사망률이 22% 감소하였다.¹⁴⁴ 그러나 이후 BIP 연구에서, bezafibrate는 LDL 콜레스테롤을 5%, 중성지방 농도를 22% 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 12% 증가시켰으나, 치명적 및 비치명적 심근경색과 급사로 구성된 일차 목표에는 차이가 없었다.¹⁴⁵ 이후 2000년대 중반에 새로운 피브린산 유도체인 페노피브레이트를 이용하여 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구 결과들이 보고되었다. FIELD 연구는 당뇨병 환자에서 페노피브레이트 투여로 인한 일차적, 이차적 예방 효과를 모두 증명하고자 한 연구이며, 총 9,795명 중 약 5,000명을 대상으로 페노피브레이트 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.¹⁴⁶ 그러나 하위 분석 결과에서는 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 이상지질혈증 환자군에서는 총 심혈관질환 발생이 27%로 통계적으로 유의하게 감소하였다.¹⁴⁷ ACCORD 연구에서는 당뇨병 환자 5,518명을 대상으로 심바스타틴을 모든 환자에게 투여하고 페노피브레이트를 추가로 투여한 효과를 보고하였다. 평균 4.7년 추적하였을 때에 페노피브레이트는 심혈관계 위험도를 유의하게 낮추지는 못하였다. 그러나 마찬가지로 하위군 분석에서 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자에게는 효과가 있어 이전의 연구들과 비슷한 소견을 보였으며, 또 한 남자에서는 예방 효과가 있었다.¹⁴⁸

위의 5가지 대규모 연구를 대상으로 한 메타분석 결과에서는, 이상지질혈증을 동반한 경우에는 심혈관계 질환 위험도를 35% 낮추었으나, 명확한 이상지질혈증을 동반하지 않은 환자들에게서는 의미있게 위험도를 감소시키지 못하였고,¹⁴⁹ 보다 많은 45,000명을 대상으로 한 메타분석에서는 관상동맥질환의 위험도를 13% 가량 낮추는 것으로 나타났다.¹⁵⁰ 따라서 현재까지 피브린산 유도제는 비교적 고위험군 환자에서 중성지방이 높고, HDL 콜레스테롤이 낮은 일부 군에서 심혈관계질환의 위험도를 낮추는 효과가 있을 것으로 생각되며, 효과에 대한 근거 및 지질 목표치에 대한 추가 연구가 필요하다.

(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 신기능이 감소되어 있는 경우에 혈중 약물 농도가 증가하며 부작용 발생의 위험이 높아진다. 특히 켄피브로질의 경우 스타틴과 같이 투여하면 근육병증의 위험이 증가하여 사용을 권장하지 않으며, 페노피브레이트의 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, 혈당강화제의 효과를 증가시킬 수 있다.¹⁵¹

(8) 금기증

심한 간질환 및 담낭질환, 피브리산 유도체에 대한 과민반응이 있는 경우에는 절대 금기이다. 피브리산 유도체는 신기능 저하 시 주의가 필요하다. 특히 페노피브레이트는 30-59 mL/min/1.73 m²의 사구체 여과율에서 감량이 필요할 수 있으며 중증 신기능 저하(eGFR <30 mL/min/1.73 m²)에서는 금기이다.¹⁵¹

표 4-6. 피브리산 유도체 사용 요약표

용법/용량	Bezafibrate: 400-600 mg/일, 1일 1-3회, 식후 페노피브레이트: 48 mg, 130-200 mg/일, 1일 1회, 식후 즉시
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 담낭질환, 피브리산 유도체에 대한 과민반응이 있는 경우, 중증의 신기능 저하(사구체 여과율 <30 mL/min/1.73 m ²) 시 금기

4) 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 alpha-linolenic acid (ALA)와 생선(seafood) 유래의 EPA 및 DHA가 있다. 이 중 중성지방을 낮추기 위한 약물로 사용되는 것은 EPA와 DHA이다. ALA는 EPA와 DHA로 대사 될 수 있지만, 인체에서 대사되는 것은 0.2-8%에 불과하여 ALA가 치료 효과에서 차지하는 부분은 적다고 볼 수 있다.^{98,152-154}

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.¹⁵⁵⁻¹⁶⁰ 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.¹⁶¹

오메가-3 지방산은 고중성지방혈증에 단독으로 투여하거나, 복합형 이상지질혈증에 스타틴과 병용 투여할 수 있다.

(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.¹⁶² 또한 VLDL이 LDL로 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.^{163,164}

(4) 용법/용량

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

(5) 지질강화 효과

흔히 사용되는 1 g 캡슐당 EPA 47%, DHA 38% 함량의 제제의 경우, 중성지방 500 mg/dL 이상의 환자에서 4 g을 4개월 투여할 경우 45%의 중성지방 강하와 13%의 HDL 콜레스테롤 상승 효과가 있었다.¹⁶⁵ 치료기간이 6주였던 다른 연구에서는 중성지방 39% 강하, HDL 콜레스테롤 5.9% 상승효과가 있었다.¹⁶⁶ 두 연구에서 LDL 콜레스테롤은 4주 뒤 17%, 4개월 뒤 31% 상승되었다.

그리고 1g 당 EPA 55%, DHA 20% 함량의 제제를 사용한 EVOLVE 연구에서는 중성지방 500 mg/dL 이상의 환자에서 12주간 2, 3, 4 g으로 치료한 결과, 2 g 사용 시 26%, 4 g 사용 시 31%의 중성지방 강하 효과가 있었다.¹⁶⁷ Non-HDL 콜레스테롤은 2 g 사용 시 8%, 4 g 사용 시 10%의 강하 효과가 있었다.

EPA 96% 이상 함량의 제제를 사용한 MARINE 연구에서는 중성지방 500 mg/dL 이상의 환자에서 12주간 2, 4 g으로 치료하였을 때, 2 g 사용 시 20%, 4 g 사용 시 33%의 중성지방 강하 효과가 있었고, LDL 콜레스테롤에는 영향이 없었다.¹⁶⁸

(6) 임상연구 결과

다양한 용량의 EPA와 DHA로 이루어진 오메가-3 지방산 혹은 정제 EPA를 단독으로 사용하여 심혈관계 사건이나 심혈관 사망의 발생을 추적관찰한 무작위배정 연구들이 다수 보고되어 왔으나 그 결과에 있어서는 아직 논란의 여지가 있는 실정이다.

ASCEND 연구에서는 15,480명의 심혈관질환이 없는 당뇨병자를 대상으로 1 g의 오메가-3 지방산(EPA 460 mg, DHA 380 mg)을 투여한 군과 대조군인 올리브오일을 투여한 군을 비교하였다. 약 7.4년동안 추적 관찰 결과 비치명적 심근경색, 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 혈관성 사망 등의 일차종말점에 의미있는 차이를 보이지 않았다.¹⁶⁹ Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL)에서도 25,871명을 대상으로 1 g의 오메가-3 지방산 군

과 대조군인 올리브오일군을 5.3년간 비교하였으나 심혈관계 질환이나 악성종양의 발생률에는 차이가 없었다.¹⁷⁰ OMEMI 연구에서는 70-82세인 2-8주내의 급성심근경색 환자를 대상으로 1.8 g의 오메가-3 (EPA 930 mg, DHA 660 mg)의 2년 동안 투여효과를 보았으나 일차종말점인 심근경색, 혈관재개통, 뇌졸중, 총사망률, 심부전 입원율에서 차이를 보이지 않았다.¹⁷¹ STRENGTH 연구에서는 스타틴을 사용하고 있는 심혈관계 질환이 있는 환자 또는 심혈관계 질환 고위험군에 해당하는 13,078명을 대상으로 1 g의 오메가-3 (EPA 550 mg, DHA 200 mg) 4 캡슐군(총 4 g)과 대조군인 옥수수 오일군을 비교한 결과 오메가-3 투여가 주요 심혈관사건을 줄이지 못한다는 결론을 내고 3.9년 정도의 추적관찰 후 조기종료 되었다.¹⁷² STRENGTH 하위군 분석에서는 동양인에서 효과가 있다고 보고되었다.

한편, 11,324명의 심근경색 환자를 대상으로 해서 882 mg의 오메가-3 지방산을 사용하고 3.5년간 추적 관찰한 GISSI-prevenzione 연구에서는 스타틴을 쓰고 있는 비율이 낮은 환자군이 대상이었지만 치료군의 심인성 사망, 급사를 유의하게 줄인 것으로 나타났다.¹⁷³ 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.¹⁷⁴ 6,975명의 만성심부전 환자를 대상으로 882 mg의 오메가-3 지방산을 사용하고 약 4년간 추적 관찰한 GISSI-Heart Failure 연구에서도 전체 사망, 심혈관 사망이 대조군에 비해 감소하였다.¹⁷⁵ REDUCE-IT 연구에서는 LDL 콜레스테롤이 41-100 mg/dL이고 중성지방이 135-499 mg/dL인 심혈관계 질환이 있는 환자 또는 당뇨병이나 다른 심혈관계 질환 고위험군에 해당하고 이미 스타틴을 복용하는 8,179명을 대상으로 4 g의 icosapent ethyl 형태의 EPA 투여군과 대조군을 비교하였다.¹⁷⁶ 약 4.9년간의 추적관찰 결과 전체사망은 차이가 없었으나 EPA 투여군에서 심혈관 사망, 심근경색, 뇌졸중, 혈관재개통술, 불안정 협심증으로 이루어진 일차종말점의 발생이 감소하였다. EVAPORATE 연구에서는 관상동맥 CT상 관상동맥경화증으로 인해 20% 이상의 협착이 있으면서 LDL 콜레스테롤이 40-115 mg/dL이고 중성지방이 135-499 mg/dL인 환자 80명을 대상으로 IPE 형태의 EPA 하루 4 g의 효과를 18개월에 걸쳐 연구한 결과 플라크의 양이 의미있게 줄어들었음을 보고하여 REDUCE-IT 연구를 뒷받침하였다.¹⁷⁷

건강식품으로 출시되고 있는 오메가-3 지방산 제품군(크릴오일, 알티지오메가 등)은 전문의약품으로 판매되는 제품에 비해 오메가-3의 함량이 낮고 불순물이 포함되어 있어 순도가 검증되지 않은 경우가 많아 효능이 확인되지 않았다. 특히 오메가-3 제품의 제조특성상 경우에 따라서는 수은등의 중금속이 포함되어 있는 경우가 있으므로 이러한 건강식품 형태의 오메가-3 지방산 섭취는 따로 권고되고 있지 않다.

고중성지방혈증이 있을 경우에 오메가-3 지방산을 단독으로 투여하거나, 스타틴과 병용투여할 수 있다.¹⁷⁸ 스타틴을 투여하고 있는 급성심근경색이나 심부전 환자에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

(7) 부작용

치료 용량으로는 치명적인 부작용은 거의 발생하지 않는다.¹⁷⁵ 출혈성 뇌졸중, 혈당 상승, 면역 억제 효과 증가의 보고가 있다.^{165,173,179-185} 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 3 g을 넘을 때 더 빈번하였다.^{173,186}

(8) 금기증

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

표 4-7. 오메가3 지방산 사용 요약표

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

5) 뱀페도익산(Bempedoic acid)

(1) 작용기전

뱀페도익산은 간세포 내 콜레스테롤 합성 경로의 상류 단계에 위치한 ATP-citrate lyase (ACL)를 선택적으로 억제하는 경구 지질강화제이다. ACL 억제를 통해 간 내 콜레스테롤 합성이 감소하면, 이에 대한 보상 반응으로 LDL 수용체 발현이 증가하고 혈중 LDL 콜레스테롤의 간 제거가 촉진된다. 뱀페도익산은 활성 대사체로 전환되기 위해 acyl-CoA synthetase-1 (ACSVL1)이 필요하며, 이 효소는 간에는 존재하지만 골격근에는 거의 발현되지 않는다. 이로 인해 스타틴과 달리 근육 조직 내에서 활성화되지 않아 근육 관련 이상반응 발생 위험이 상대적으로 낮을 가능성이 제시되고 있다.

(2) 용법 및 용량

뱀페도익산의 권장 용량은 180 mg을 1일 1회 경구 투여하는 것이다. 음식 섭취 여부와 관계없이 복용할 수 있으며, 단독 요법 또는 스타틴 및/또는 에제티미브와 병용하여 사용할 수 있다. 현재까지 용량 단계별 증량 전략은 권장되지 않으며, 표준 용량을 지속 투여하는 방식으로 사용된다.

(3) 지질강화 관련 효과

뱀페도익산의 효과 및 안전성을 살펴본 3상 임상 연구(CLEAR Harmony trial)에서 스타틴에 뱀페도익산을 추가 투여 시 LDL 콜레스테롤을 약 18% 감소시키는 효과를 보였으며, 부작용의 빈도는 위약군과 차이가 없었다.¹⁸⁷ 스타틴 불내성 환자에서 뱀페도익산의 심혈관계 예후를 살펴본 CLEAR outcomes 연구에서는 위약에 비해 LDL 콜레스테롤이 21% 감소하는 효과를 보였으며 심혈관 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 관상동맥 재관류술의 복합사건의 위험을 13% 낮추는 것으로 발표되었다.⁸ 2026년 미국 AHA/ACC 이상지질혈증 진료지침(IIb, B)과 2025년 유럽 이상지질혈증 진료지침(IIa, B)에서 최대 내약 용량의 스타틴 사용 후에도 추가적인 LDL 콜레스테롤 하강이 필요할 때 PCSK9, ezetimibe와 함께 고려해 볼 수 있는 약제로 제시하고 있다.^{151,188}

(4) 부작용

베크페도익산의 대표적인 이상반응으로는 혈중 요산 수치 상승 및 이에 따른 통풍 발생 위험 증가가 보고되었다.⁸ 또한 담석증, 혈중 크레아티닌의 상승, 요산 및 간효소 수치의 상승이 유의하게 높게 관찰되었다. 드물지만 힘줄 파열이 보고된 바 있으며, 특히 고령 환자, 스테로이드 또는 플루오로퀴놀론 병용 환자에서 주의가 필요하다.¹⁸⁷ 전반적으로 근육 관련 부작용 발생률은 스타틴에 비해 낮은 것으로 보고되었으나, 병용 약제에 따라 근육 독성 위험이 증가할 수 있다.

(5) 금기증

베크페도익산에 대한 과민반응 병력이 있는 경우에는 투여가 금기이다.

또한 베크페도익산은 simvastatin 20 mg 초과 용량 또는 pravastatin 40 mg 초과 용량과 병용 시 근육 독성 위험이 증가할 수 있어, 해당 고용량 스타틴과의 병용은 피해야 한다.

6) 인클리시란(Inclisiran)

(1) 작용기전

인클리시란은 PCSK9 억제제로 분류된다. 인클리시란은 소간섭 리보핵산(small interfering ribonucleic acid, siRNA) 계열의 지질강하제로, 간세포 내에서 Argonaute-2 단백질과 결합하여 RNA-induced silencing complex (RISC)를 형성한다. 형성된 RISC는 PCSK9의 mRNA를 선택적으로 분해함으로써 PCSK9 단백질의 합성을 억제한다. RISC는 간세포 내에서 비교적 안정적으로 유지되므로 PCSK9 억제 효과가 장기간 지속되며, 그 결과 LDL 수용체의 분해가 감소하고 간세포 표면의 LDL 수용체 발현이 증가하여 혈중 LDL 콜레스테롤 제거가 촉진된다(그림 4-6).

(2) 용법 및 용량

인클리시란은 284 mg을 피하 주사로 투여하며, 초기 투여 후 3개월째 2차 투여, 이후에는 6개월 간격으로 유지 투여한다. 음식 섭취 여부와 무관하게 투여할 수 있으며, 최대 내약 용량의 스타틴 치료 및/또는 에제티미브와 병용하여 사용된다. 이러한 장기 투여 간격은 기존 단클론항체 기반 PCSK9 억제제에 비해 투약 순응도 측면에서 장점으로 제시되고 있다.

(3) 지질강하 효과

ORION-10 (동맥경화성 심혈관질환 환자) 및 ORION-11 (죽상경화성 심혈관질환 위험인자를 가진 환자) 3상 임상시험에서, 최대 내약 용량의 스타틴 치료에도 LDL 콜레스테롤 수치가 높은 환자에서 인클리시란을 6개월 간격으로 투약한 군은 위약 대비 약 50%의 LDL 콜레스테롤 감소 효과를 보였다.¹⁸⁹ 6개월 간격 연 2회 이점이 있어 스타틴 불내성 혹은 약물순응도가 낮을 것으로 예상되는 환자에서 LDL 콜레스테롤의 적극적 교정이 필요한 환자에서는 선택적으로 고려될 수 있다. 인클리시란이 심혈관계 사건을 감소시키는지에 대한 임상연구 결과는 아직 보고되지 않았으며, 관련 대규모 무작위 임상시험(NCT03705234, NCT05030428)이 현재 진행중으로 2026-2027년에 결과가 보고될 예정이다.

(4) 부작용

인클리시란은 전반적으로 양호한 안전성 프로파일을 보이는 것으로 보고되었다. 가장 흔한 이상반응은 주사 부위 반응(발적, 통증, 부종 등)으로, 대부분 경미하고 일시적이었다.¹⁸⁹ 그 외 상기도 감염, 관절통, 당뇨 등이 보고되었으나 위약군과 유사한 빈도를 보였다. 현재까지 중대한 간독성, 근육 독성 또는 면역학적 이상반응의 증가는 뚜렷하게 보고되지 않았으나, 장기 투여에 따른 안전성에 대해서는 추가적인 관찰이 필요하다.

7) 기타 RNA 기반 및 신기전약제

향후 도입 가능성이 있는 신기전 약제들을 참고 수준에서 아래에 제시한다.

(1) Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) 억제제

Evinacumab과 Zodasiran은 Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3)에 작용하는 약제이다. ANGPTL3는 간에서 분비되는 단백질로, LPL과 endothelial lipase (EL)를 억제하여 VLDL 및 remnant LDL 대사를 저해함으로써 LDL 콜레스테롤을 상승시킨다.¹⁹⁰ Evinacumab은 혈중에 존재하는 ANGPTL3 단백질을 직접 중화하는 정맥 주사 단클론항체로, LDL 수용체와 무관하게 LDL 콜레스테롤을 감소시키는 효과가 있어 스타틴과 PCSK9의 효과가 제한적인 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서도 LDL 콜레스테롤을 약 50% 감소시킬 수 있다.¹⁹¹

Zodasiran은 ANGPTL3를 표적으로 하여, ANGPTL3의 mRNA를 분해하는 소간섭 리보핵산이다. Zodasiran은 간세포에 선택적으로 전달되어 RISC를 형성하여 ANGPTL3의 mRNA를 절단함으로써 ANGPTL3의 생성을 장기간 억제하며, 이를 통해 LDL 콜레스테롤 및 중성지방을 감소시킨다. 현재까지 임상시험 2b상 연구결과가 발표되었으며, LDL 콜레스테롤은 약 20%, 중성지방은 50-60%의 감소효과를 보였다.¹⁹² 향후 심혈관계 예후 개선 효과에 대한 근거 연구 결과가 필요한 상황이다.

(2) 아포지단백 CIII (Apolipoprotein CIII) 저해제

Plozasiran은 간에서 생성되어 VLDL 및 키로미크론(chylomicron) 표면에 결합함으로써 LPL (lipoprotein lipase)을 억제하고 중성지방을 상승시키는 단백질인 아포지단백 CIII 생성을 억제한다. Plozasiran은 소간섭 리보핵산으로, 아포지단백 CIII를 표적으로 한다. 2b상 임상시험에서 Plozasiran은 분기별 또는 반년별 투여 시 공복 중성지방을 각각 62%와 44% 감소시켰다.¹⁹³

Volanesorsen은 아포지단백 CIII를 억제한다는 점에서 Plozasiran과 유사하나, antisense oligonucleotide로서 아포지단백 CIII의 mRNA에 직접 결합 후 RNase H1에 의해 절단·분해되어 생성을 억제한다는 점에서 차이가 있다. Volanesorsen은 3개월 시점에서 중성지방을 77% 감소시켰으나, 혈소판감소증의 발생이 유의하게 증가하여 유럽에서만 승인되었다.¹⁹⁴

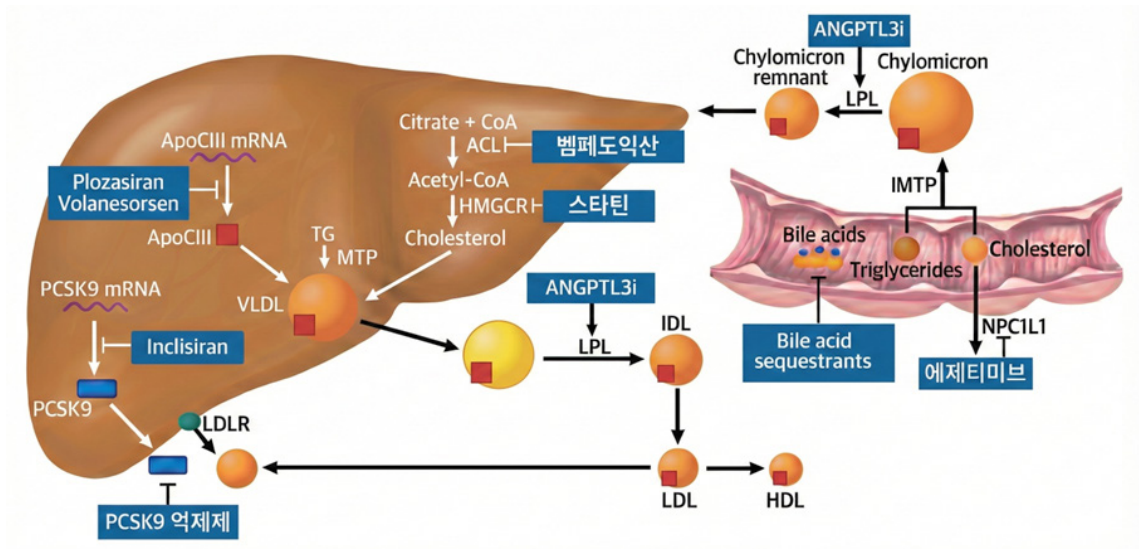


그림 4-6. 지질강하제의 작용기전

4. 병용요법

LDL 콜레스테롤이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 다른 약제를 병용하기 전에 환자가 기존 약제들을 잘 복용하고 있는지, 생활 요법을 충실히 시행하고 있는지에 대한 면밀한 문진 및 평가가 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 병용은 LDL 콜레스테롤을 스타틴 단독에 비해서 10-20% 정도 추가로 낮춘다고 알려져 있다. 임상 사건 발생 억제 효과에 대한 연구는 많지 않은데 대표적인 연구로 ENHANCE 연구가 있다.¹⁹⁵ 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. 병용요법군은 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 mm로, 양군에서 평균 변화율에 차이가 없었다 ($P=0.29$). SEAS 연구에서는 무증상의 대동맥협착증 환자를 대상으로 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 병용요법의 효과를 관찰하였고 투약 8주 후 LDL 콜레스테롤이 58% 감소되었다.¹⁹⁶ 이 연구에서 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 병용요법군이 대조군보다 22% 낮았고 이는 통계적으로 유의하였다($P=0.024$). 관상동맥 우회로 수술을 한 환자의 수도 병용요법군에서 대조군에 비해서 약 32% 유의하게 적었다($P=0.015$). 또한 SHARP 연구는 만성신부전 환자를 대상으로 상기 복합제가 위약군에 비해 임상 사건을 개선시키는 효과를 보여주었다.⁵⁰ 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. IMPROVE-IT 연구에서는 급성관상동맥증후군 환자들을 대상으로 심바스타틴 40 mg 단독 치료에 비해 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 병용요법군에서 LDL 콜레스테롤이 더 감소하면서 주요 심혈관 사건 발생이 6.4% 유의하게 감소하였다.^{51,197} 따라서, 스타틴에 에제티미브를 병용하여 LDL 콜레스테롤 농도를 더 낮추어 임상적인 예후를 개선하는 효과가 있기에, 최대 가용 용량의 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에제티미브를 병용한다(I, B). 급성관상동맥증후군 환자에서는 초기부터 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브 병용요법을 시행하여 LDL 콜레스테롤 목표치에 조기에 도달하는 것을 고려한다(IIa, B).¹⁹⁸

2) 스타틴과 PCSK9 억제제 병용요법

항-PCSK9 단클론항체인 에볼로쿠맵(evolocumab)과 알리로쿠맵(alirocumab)은 스타틴 및 에제티미브 병

용 여부와 관계없이 LDL 콜레스테롤을 50-75% 감소시킨다.^{6,199-201} 에볼로쿠마프는 OSLER-1과 OSLER-2 연구에서 표준 지질 강하 치료에 추가하였을 때 11개월(중앙값)의 치료기간 동안 LDL 콜레스테롤을 61% 감소시켰다.²⁰⁰ 알리로쿠마프는 ODYSSEY LONG TERM trial에서 78주의 치료 기간 동안 최대 용량 스타틴 단독 치료에 비해 LDL 콜레스테롤을 62% 더 감소시켰고, 주요 심혈관질환의 발생을 유의하게 감소시켰다.²⁰¹ 급성관상동맥증후군 환자를 대상으로 한 ODYSSEY OUTCOMES 연구에서는 알리로쿠마프를 표준치료에 추가하였을 때 주요 심혈관 사건 발생률이 11.1%에서 9.5%로 감소하였고 상대위험도는 15% 낮아져 스타틴 단독 치료군과 비교했을 때 주요 심혈관 사건의 위험을 유의미하게 감소시켰다.⁷ FOURIER 연구에서는 27,564명의 고위험 환자를 2.2년 동안 추적 관찰하였는데 최대 내약 용량의 스타틴 투약에도 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 이상인 환자를 대상으로 진행되었으며, 연구에서 에볼로쿠마프 치료는 LDL 콜레스테롤 59%, non-HDL 콜레스테롤 51%, ApoB 46%, Lp(a) 27%, 중성지방 16% 감소시켰고 HDL 콜레스테롤과 ApoA1을 각각 8%, 7% 증가시켰다.⁶ 심혈관사망, 심근경색증, 뇌경색, 불안정형 협심증 입원, 관상동맥 중재술을 포함하는 복합 일차 종말점은, 에볼로쿠마프 군에서 9.8%, 위약군에서 11.3% 발생하여 상대위험도는 15% 낮았다. 최근 siRNA 기반 PCSK9 억제제인 인클리스란이 개발되어, ORION-10 및 ORION-11 연구에서 위약군에 비해 LDL 콜레스테롤을 약 50% 추가 감소시키는 효과를 보고하였다.²⁰²

이상지질혈증 치료에서 일차 치료 목표는 LDL 콜레스테롤이며(I, A), LDL 콜레스테롤을 목표 수치로 조절한 후에는 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤 조절을 고려한다(IIa, A). 스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택 약제이므로, 환자의 심혈관질환 위험도와 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 따라 최대 가용 용량까지 조절하는 것이 기본이다(I, A). 관상동맥질환 환자에서는 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만 및 기저치 대비 50% 이상 감소를 목표로 하며(I, A), 급성심근경색증이 발생한 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 관계없이 즉시 스타틴을 투여한다(I, A). 스타틴 치료만으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못하거나 급성관상동맥증후군과 같이 조기 목표 달성이 필요한 경우에는 에제티미브 또는 PCSK9 억제제 등 비스타틴 약제 병용을 권고한다(I, B). 특히 죽상경화성 심혈관질환 환자에서 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 못하면, PCSK9 억제제의 추가 병용을 고려한다(IIa, A). 급성관상동맥증후군 환자에서는 초기부터 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브 병용요법을 시행하여 LDL 콜레스테롤 목표치에 조기에 도달하는 것을 고려하며(IIa, B), 기존에 지질강하요법을 받고 있던 환자에서는 입원 기간 내에 치료 강도와 LDL 콜레스테롤 목표 달성 가능성을 재평가하여 스타틴 증량, 에제티미브 병용, 필요 시 PCSK9 억제제 추가를 포함한 치료 강화를 고려해야 한다(I, C). 스타틴 불내성으로 충분한 스타틴 치료가 어려운 경우에는 에제티미브, PCSK9 억제제, 뱀폐도익산 등 심혈관 보호효과가 입증된 비스타틴 약제의 단독 또는 병용 사용을 고려한다(IIa, B).

3) 스타틴과 뱀폐도익산의 병용요법

뱀폐도익산은 간세포 내 콜레스테롤 합성 경로에서 ATP-citrate lyase를 억제하여 LDL 수용체 발현을 증가시키고 LDL 콜레스테롤을 감소시키는 경구 지질강하제이다. 작용 부위가 HMG-CoA 환원효소보다 상위 단계라는 점에서 스타틴과 기전이 다르며, 스타틴 치료에도 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못하는 환자에서 추가 LDL 콜레스테롤 강하를 기대할 수 있다. 뱀폐도익산은 주로 간에서 활성화되고 골격근에서는 활성도가 제한적이므로, 근육 관련 이상반응으로 충분한 스타틴 치료가 어려운 환자에서 비스타틴 치료 옵션

으로 고려될 수 있다.²⁰³

베크페도익산의 LDL 콜레스테롤 강하 효과와 안전성은 CLEAR Harmony, CLEAR Wisdom 등 여러 3상 연구에서 확인되었다.^{59,60} 이들 연구에서 베크페도익산은 최대 내약 용량의 스타틴 치료 중인 환자에서 위약 대비 추가적인 LDL 콜레스테롤 감소 효과를 보였다.²⁰⁴ 심혈관 임상결과를 일차적으로 평가한 핵심 근거는 CLEAR Outcomes 연구이다. CLEAR Outcomes 연구에서는 스타틴 불내성 환자에서 베크페도익산이 LDL 콜레스테롤을 낮추고 주요 심혈관 사건을 감소시키는 효과를 보였다.

베크페도익산을 스타틴과 병용할 때에는 병용 스타틴의 종류와 용량에 주의가 필요하다. 특히 심바스타틴(simvastatin) 20 mg 초과 용량 또는 프라바스타틴(pravastatin) 40 mg 초과 용량과 병용 시 스타틴 노출이 증가할 수 있어 근육 독성 위험에 유의해야 한다. 또한 베크페도익산은 혈중 요산 상승, 통풍, 담석증, 간효소 상승, 드물게 힘줄 관련 이상반응이 보고된 바 있으므로, 통풍 병력이나 힘줄 손상 위험이 높은 환자에서는 주의하여 사용한다.

따라서 스타틴 불내성 환자에서는 심혈관질환 보호효과가 입증된 비스타틴 약제 중 하나로 베크페도익산의 단독 또는 병용 사용을 고려한다(IIa, B). 특히 스타틴 불내성이 있는 관상동맥질환 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표치 도달을 위해 베크페도익산 사용을 고려한다(IIa, B). 또한 관상동맥질환군 또는 비심장성 혈관질환군 환자에서 최대 내약 용량의 스타틴 치료에도 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못하는 경우, 에제티미브 병용 여부와 환자의 임상적 위험도를 고려하여 베크페도익산 추가를 고려한다(IIa, C).

4) 스타틴과 피브린산 유도체의 병용요법

당뇨병 환자들을 대상으로 스타틴 치료에 페노피브레이트를 병용한 ACCORD-Lipid 연구에서는 심혈관 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중의 발생이 병용요법군과 대조군 간에 유의한 차이를 보이지 않아, 스타틴과 페노피브레이트 병용요법이 전체 환자군에서 심혈관계 위험도를 유의하게 낮추지는 못하였다. 그러나 후향적 하위군 분석을 통해 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 이상지질혈증 환자군에서는 심혈관 사건 발생률이 페노피브레이트 병용요법군 12.4%, 대조군 17.3%로 감소 가능성이 시사되었다.²² 대사증후군을 동반한 40세 이상의 한국인 29,771명을 대상으로 성향점수매칭법에 따라 스타틴과 페노피브레이트 병용요법을 시행한 2,156명의 환자군과 스타틴 단독 요법을 시행한 8,549명의 환자군을 후향적으로 비교하였을 때, 복합 심혈관사건의 위험도가 병용요법군에서 26% 유의하게 낮았다.⁴⁰ 이러한 근거들을 종합하면, 피브린산 유도체는 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮거나 또는 대사증후군이 동반된 일부 고위험군에서 스타틴과 병용 시 심혈관계질환의 위험도를 낮추는 효과를 보였다. 향후 일차 목표에 대한 추가적인 전향적 연구가 필요하겠으나, 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속되며, 특히 HDL 콜레스테롤이 낮은 경우에는 심혈관질환 예방을 위하여 피브린산 유도체의 추가 투약을 고려할 수 있다(IIb, B). 한편, 일부 피브린산 유도체와 스타틴을 병용 시에 근육관련 증상 및 횡문근융해증 위험이 증가할 수 있으므로, 적절한 약제 선택과 적응증을 충분히 숙지하고 병용 치료 중 근육 증상 발생 여부를 면밀히 관찰한다. 특히 겐피프로질은 스타틴과의 병용 시에 근육 증상과 횡문근융해증의 위험도가 증가하므로 병용을 고려하지 않는다(III, B). 페노피브레이트는 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상이면 급성췌장염 예방을 위해 병용 투여한다(IIa, A). 페노피브레이트 치료를 시작할 때 신장 기능을 평가하고 병용 후 3개월, 6개월에 반복 측정한다. 사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만인

면 용량을 감량하고, 30 mL/min/1.73 m² 미만이면 페노피브레이트는 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.

5) 스타틴과 오메가-3 지방산의 병용요법

스타틴 치료 중에도 잔여 고중성지방혈증이 지속되는 경우, 오메가-3 지방산의 병용은 주로 중성지방 및 non-HDL 콜레스테롤을 추가로 감소시키기 위한 목적으로 고려될 수 있다(IIa, C). 실제로 처방용 오메가-3 지방산 1일 4 g을 스타틴과 병용하였을 때, 스타틴 단독에 비해 중성지방 및 non-HDL 콜레스테롤이 추가로 감소하는 효과가 보고되었다.²⁰⁵

다만 스타틴과 오메가-3 지방산 병용요법의 심혈관질환 예방 효과는 연구에 따라 일관되지 않으며, 제형 및 용량에 따라 상이한 결과를 보이고 있다. GISSI-Prevenzione 연구에서는 급성심근경색증 환자에서 오메가-3 지방산 투여하였을 때 주요 심혈관 사건 발생과 사망을 감소시켰고,⁴⁷ JELIS 연구에서는 저용량 스타틴과 EPA를 추가하였을 때 스타틴 단독과 비교하여 주요 심혈관 사건을 감소시켰다.¹⁴ 그러나 Alpha-Omega,⁴⁸ SUpplementation with FOlate, vitamin B6 and B12 and/or OMega-3 fatty acids (SU.FOL.OM3),²⁰⁸ STRENGTH¹⁶ 연구 등 일부 연구에서는 치료군과 대조군간의 유의한 사망 및 심혈관 사건의 감소를 보이지 못하였고, 다수 연구의 메타 분석에서도 전반적으로 예후 개선효과가 뚜렷하지 않았다.⁴⁹ 한편, REDUCE-IT 연구에서는 스타틴을 복용 중인 고중성지방혈증 환자에게 고용량 IPE를 추가한 결과, 스타틴 단독 투여군에 비해 주요 심혈관 사건의 상대위험을 25% 감소하였다.¹⁷ 반면 STRENGTH 연구에서는 사건 감소 효과가 확인되지 않아 제형에 따른 차이가 시사된다. 따라서, 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병을 동반한 고위험/초고위험 환자에서 스타틴 치료 중에도 중성지방 농도가 135-499 mg/dL가 지속되는 경우, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE (하루 4 g)를 추가 투약할 수 있다.

6) 스타틴과 담즙산 결합수지의 병용요법

스타틴과 담즙산 결합수지의 병용은 LDL 콜레스테롤 조절 목표를 달성하는 데 유용할 수 있다. 메타분석에서 담즙산 결합수지를 스타틴과 병용할 경우 스타틴 단독에 비해 LDL 콜레스테롤이 평균 약 16.2% 추가로 감소하는 것으로 보고되었다.²⁰⁷ 관상동맥조영술 등을 이용한 일부 연구에서 죽상경화 진행 억제 가능성이 보고된 바 있으나,²⁰⁸ 스타틴 기반 표준치료에 담즙산 결합수지를 추가하여 심혈관 사건 감소를 일차 목표로 평가한 대규모 임상 연구는 아직 제한적이다. 따라서, 최대 가용 용량의 스타틴 치료에도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 못하는 경우 담즙산 결합수지를 병용할 수 있다(IIb, C). 다만 담즙산 결합수지는 중성지방을 증가시킬 수 있고, 다른 약제 및 지용성 비타민의 흡수를 저해할 수 있으므로 병용 시 주의가 필요하다.

7) 스타틴과 니코틴산의 병용요법

AIM-HIGH 연구에서는 심혈관질환이 있고 스타틴 치료로 LDL 콜레스테롤이 충분히 조절되었으나 죽종 형성 이상지질혈증을 동반한 환자에서 니코틴산 1.5-2 g/일을 병용 투여하여 잔여위험도에 대한 효과를 평가하였으나, 주요 심혈관 사건의 예후 개선 효과가 없다고 판단되어 조기 종료되었다.⁴⁶ 다만 후속 하위군 분석

에서 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 일부 대상군에서 사건 감소 가능성이 시사되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 또한 니코틴산은 혈당 증가, 홍조, 위장관 증상 등 부작용이 있으며, HPS2-THRIVE 연구에서 스타틴 기반 치료에 니코틴산/라로피프란트를 추가하였으나 주요 심혈관 사건을 감소시키지 못했고, 근육병증, 간기능 이상, 당뇨병 관련 이상반응 및 감염·출혈 등의 심각한 이상반응이 증가하였다.²¹⁾ 따라서 스타틴과 니코틴산의 병용투여는 일반적으로 권고되지 않는다(III, A).

참고문헌

1. 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.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
3. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-1405.
4. 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.
5. 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.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine* 2017;376:1713-1722.
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
8. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-1364.
9. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgozoglu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;46:4359-4378.
10. Writing Committee M, Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2026;153:e1154-e1276.
11. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019;381:531-542.

12. 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.
13. 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.
14. 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 (London, England)* 2007;369:1090-1098.
15. Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Prohaska TA, Li L, Geary RS, Gouni-Berthold I, et al. Vofenesorsen to Prevent Acute Pancreatitis in Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2024;390:476-477.
16. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs. Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;324:2268-2280.
17. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
18. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2021;143:528-539.
19. 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.
20. 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.
21. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:19-28.
22. 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.
23. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-1310.
24. 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.
25. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-2099.
26. Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217-1227.
27. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1933-1942.
28. Nicholls SJ, Nelson AJ, Ditmarsch M, Kastelein JJP, Ballantyne CM, Ray KK, et al. Safety and Efficacy of Obicetrapib in Patients at High Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2025;393:51-61.
29. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of cardiology* 2017;227:850-857.
30. Jones MR, Nwose OM. Role of colesevelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc*

Drugs 2013;13:315-323.

31. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs. Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016;315:1580-1590.
32. 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 randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742.
33. 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.
34. 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.
35. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2022;387:1923-1934.
40. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *Bmj* 2019;366:l5125.
41. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+statin versus gemfibrozil+any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-122.
42. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:89-94.
43. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;101:95-97.
44. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3c-18c.
45. 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.
46. 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.
47. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet (London, England)* 1999;354:447-455.
48. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2010;363:2015-2026.

49. 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.
50. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson 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. *Lancet (London, England)* 2011;377:2181-2192.
51. 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.
52. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2019;140:992-1003.
53. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273-293.
54. Nozue T. Lipid Lowering Therapy and Circulating PCSK9 Concentration. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:895-907.
55. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, et al. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 GAUSS-2 Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:297-304.
56. Bohula EA, Marston NA, Bhatia AK, De Ferrari GM, Leiter LA, Nicolau JC, et al. Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke. *N Engl J Med* 2026;394:117-127.
57. Marston NA, Bohula EA, Bhatia AK, De Ferrari GM, Leiter LA, Nicolau JC, et al. Evolocumab to Reduce First Major Cardiovascular Events in Patients Without Known Significant Atherosclerosis and With Diabetes: Results From the VESALIUS-CV Trial. *Jama* 2026;335:1400-1407.
58. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-1364.
59. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022-1032.
60. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs. Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;322:1780-1788.
61. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:711-720.
62. Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF, Iannuzzo G, Rosenson RS, Saheb S, et al. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy. *Eur Heart J* 2024;45:2422-2434.
63. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charnig MJ, et al. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 2024;149:343-353.
64. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:517-526.
65. 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.
66. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of in-

- creasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010;105:69-76.
67. Smith MEB, 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. Portland (OR); 2009.
68. Vaughan CJ, Gotto AM, Jr. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004;110:886-892.
69. Jr GA, LH O. Lipid-modifying and antiatherosclerotic drugs. In: LH O, BJ G, editors. *Drugs for the Heart*, 8 ed. Philadelphia; 2013. p. 398-435.
70. 유원상, 이성봉, 안정효, 김건, 이동철, 이진주. 고지혈증에 대한 lovastatin (Mevacor)의 임상효과. *순환기* 1989;19:489-496.
71. 이항주, 민철홍, 최강식, 유왕성, 유인호. 고지혈증에서 lovastatin (Mevacor)의 임상효과. *순환기* 1991;21:781-785.
72. 배종화, 조정휘, 김권삼, 김명식, 송정상. 고지혈증 환자에 있어서 lovastatin의 효과와 안전성에 대한 임상적 연구. *순환기* 1991;21:129-136.
73. Atorvastatin Study Group in K. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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 e1351.
77. 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, randomized, double-blind, double-dummy clinical trial. *Clin Ther* 2010;32:1896-1905.
78. Kim SH, Seo MK, Yoon MH, Choi DH, Hong TJ, Kim HS. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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/apolipoprotein A1 in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: results of a randomized controlled trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:343-351.

83. 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.
84. 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.
85. 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 A(2). *Clin Cardiol* 2011;34:108-112.
86. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *International journal of clinical practice* 2005;59:239-252.
87. Park S, Kang HJ, Rim SJ, Ha JW, Oh BH, Chung N, Cho SY. 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.
88. 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;35:139-151.
89. 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.
90. Koh KK, Quon MJ, Sakuma I, Han SH, Choi H, Lee K, Shin EK. Differential metabolic effects of rosuvastatin and pravastatin in hypercholesterolemic patients. *International journal of cardiology* 2013; 166:509-515.
91. Park JS, 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.
92. Hong SJ LY, Lee SJ, et al. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease (LODESTAR). *Jama* 2023;329:1078-1087.
93. Kim JS LS, Park SJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING). *Lancet* 2022;400:380-390.
94. 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.
95. 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:S1-45.
96. 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.
97. 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.
98. Eckel RH. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2015-2022.
99. Nissen SE LA, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients (CLEAR Outcomes). *N Engl J Med* 2023;388:1353-1364.

100. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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.
101. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, 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.
102. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149-2156.
103. Kim MK, Kim HL, Min HS, Kim MS, Yoon YE, Park KW, et al. Changes of the Lipoprotein Profiles with Time after Discontinuation of Statin Therapy. *Korean Circulation Journal* 2008;38:36.
104. Jang Y, Lee JH, Lee SG, Choe HJ, Park SM, Jeong IK, et al. A Position Paper on Lipoprotein(a) From the Lipoprotein(a) Task Force of the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis: Current Evidence, Clinical Applications, and Future Directions. *Korean Circ J* 2026;56:9-32.
105. Jang Y, Lee JH, Lee SG, Choe HJ, Park SM, Jeong IK, et al. A Position Paper on Lipoprotein(a) From the Lipoprotein(a) Task Force of the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis: Current Evidence, Clinical Applications, and Future Directions. *J Lipid Atheroscler* 2026;15:2-25.
106. Miura S, Saku K. Ezetimibe, a selective inhibitor of the transport of cholesterol. *Intern Med* 2008;47:1165-1170.
107. 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.
108. 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. *Journal of internal medicine* 2009;265:568-580.
109. Ballantyne CM, Houri 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB, Ezetimibe Study G. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clinic proceedings* 2004;79:620-629.
114. 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.
115. 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.

116. 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.
117. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012;223:251-261.
118. 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.
119. Rossebo 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.
120. 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;52:2198-2205.
121. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson 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. *Lancet* 2011;377:2181-2192.
122. Grundy SM. Dyslipidaemia in 2015: Advances in treatment of dyslipidaemia. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:74-75.
123. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:563-575.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
129. 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. *Journal of lipid research* 1996;37:907-925.
130. 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.
131. Heller F, Harvengt C. Effects of clofibrate, bezafibrate, fenofibrate and probucol on plasma lipolytic enzymes in normolipemic subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:57-63.
132. 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.
133. 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.

134. Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H, Mahfoudi A, Krey G, Wahli W. 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.
135. Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, Langouët S, Auwerx J, Guillouzo A. 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.
136. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 1995;96:741-750.
137. Caslake MJ, Packard CJ, Gaw A, Murray E, Griffin BA, Vallance BD. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993;13:702-711.
138. Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, Grundy SM, Knopp RH. Effects of fenofibrate on plasma lipids. Double-blind, multicenter study in patients with type IIA or IIB hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1986;6:670-678.
139. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002;18:269-276.
140. 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.
141. Guay DR. Micronized fenofibrate: a new fibric acid hypolipidemic agent. *Ann Pharmacother* 1999;33:1083-1103.
142. 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.
143. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P. 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.
144. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB. 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. *N Engl J Med* 1999;341:410-418.
145. Bezafibrate Infarction Prevention s. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:21-27.
146. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P. 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.
147. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D. 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.
148. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
149. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:692-694.

150. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884.
151. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2026;153:e1154-e1276.
152. Burdge G. Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:137-144.
153. Burdge GC, Finnegan YE, Miniham 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.
154. 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.
155. Ander BP, Hurtado C, Raposo CS, Maddaford TG, Deniset JF, Hryshko LV. 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.
156. 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.
157. Li GR, Sun HY, Zhang XH, Cheng LC, Chiu SW, Tse HF. 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.
158. 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. *Biochemical and biophysical research communications* 2004;321:116-123.
159. Xiao YF, Ke Q, Wang SY, Auktor K, Yang Y, Wang GK. 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.
160. Xiao YF, Ma L, Wang SY, Josephson ME, Wang GK, Morgan JP. Potent block of inactivation deficient Na channels by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290:C362-C370.
161. Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:242-247.
162. 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.
163. 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.
164. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Current atherosclerosis reports* 2011;13:474-483.
165. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385-391.
166. Pownall HJ, Brauchi D, Kilinç C, Osmundsen K, Pao Q, Payton-Ross C. 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.
167. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN. 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.
168. 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-blIND, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:682-690.
 169. Group ASC, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540-1550.
 170. Manson JE, Cook NR, Lee I, Christen W, Bassuk SS, Mora S. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;380:23-32.
 171. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2021;143:528-539.
 172. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs. corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *Jama* 2020;324:2268-2280.
 173. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto m. 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.
 174. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
 175. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG. 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.
 176. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
 177. Budoff MJ, Bhatt DL, Kunninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J* 2020;41:3925-3932.
 178. Alla VM, 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.
 179. Annuzzi G, Rivellesse A, Capaldo B, Di Marino L, Iovine C, Marotta G. 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.
 180. Gajos G, Zalewski J, Rostoff P, Nessler J, Piwowarska 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.
 181. 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.
 182. 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.

183. 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.
184. Wu D, Meydani SN. ω -3 polyunsaturated fatty acids and immune function. *Proc Nutr Soc* 1998;57:503-509.
185. Wu JH, Micha R, Imamura F, Pan A, Biggs ML, Ajaz O, Djousse L. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012;107:S214-S227.
186. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Investigators GI-P. 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.
187. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bem-pedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022-1032.
188. Writing Committee M, Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:833-955.
189. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507-1519.
190. Jang Y, Rhee EJ, Choi SH. Innovative Lipid-Lowering Strategies: RNA-Based, Small Molecule, and Protein-Based Therapies. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2025;40:668-686.
191. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:711-720.
192. Rosenson RS, Gaudet D, Hegele RA, Ballantyne CM, Nicholls SJ, Lucas KJ, et al. Zodasiran, an RNAi Therapeutic Targeting ANGPTL3, for Mixed Hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2024;391:913-925.
193. Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, Clifton P, Rosenson RS, Chang T, et al. Plozasiran, an RNA Interference Agent Targeting APOC3, for Mixed Hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2024;391:899-912.
194. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019;381:531-542.
195. 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.
196. 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.
197. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, 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. *Am Heart J* 2008;156:826-832.
198. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European heart journal* 2025;46:4359-4378.
199. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *Jama* 2014;311:1870-1882.
200. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evo-

- locumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-1509.
201. 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.
202. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507-1519.
203. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;7:13457.
204. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-1364.
205. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, 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. *Clin Ther* 2007;29:1354-1367.
206. 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 (Clinical research ed)* 2010;341:c6273.
207. Alder M, Bavishi A, Zumpf K, Peterson J, Stone NJ. A Meta-Analysis Assessing Additional LDL-C Reduction from Addition of a Bile Acid Sequestrant to Statin Therapy. *Am J Med* 2020;133:1322-1327.
208. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, 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). *Am J Cardiol* 2009;104:1457-1464.
209. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-212.

5

CHAPTER

특정 집단의 이상지질혈증

1. 관상동맥질환 환자의 지질강화요법
2. 뇌졸중(뇌혈관질환)과 이상지질혈증
3. 당뇨병과 이상지질혈증
4. 만성콩팥병과 이상지질혈증
5. 소아청소년의 이상지질혈증
6. 노인의 이상지질혈증
7. 임신 중 이상지질혈증
8. 가족성 고콜레스테롤혈증
9. 기타 특정집단



5

CHAPTER

5 Chapter

특정 집단의 이상지질혈증

1. 관상동맥질환 환자의 지질강하요법

권고안

내용	권고등급	근거수준
관상동맥질환이 있는 환자는, 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
급성심근경색증이 발생한 경우, 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약할 것을 권고한다.	I	A
기존에 지질강하요법을 받고 있던 관상동맥증후군 환자는 입원 기간 내에 기존 치료를 보다 강화하여 적용하는 것을 고려해야 한다.	I	C
관상동맥질환 환자에서 스타틴 치료만으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못하거나 조기 목표 달성이 필요한 경우, 에세티미브 또는 PCSK9 억제제 등 비스타틴 약제를 병용할 것을 권고한다.	I	B
스타틴 불내성이 있는 관상동맥질환 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표치 도달을 위해 뱀페도익산 사용을 고려한다.	IIa	B
급성관상동맥증후군 환자에서는 초기부터 최대 허용 용량의 스타틴과 에세티미브 병용요법을 시행하여 LDL 콜레스테롤 목표치에 조기에 도달하는 것을 고려한다.	IIa	B

1) 국내 관상동맥질환 환자에서의 목표 LDL 콜레스테롤 수치에 대한 근거

국내 관상동맥질환, 특히 급성심근경색 환자의 LDL 콜레스테롤 치료 목표 수준에 대해서는 그동안 후향적 관찰 연구를 중심으로 논의가 이어져 왔다. 국내 급성심근경색 환자에서 <70 mg/dL이 적절한지, 혹은 <55 mg/dL 또는 기저치 대비 ≥50% 감소가 필요한지가 주요 쟁점이었다. 한 연구에서는 LDL 콜레스테롤을 <70 mg/dL까지 낮추고 기저치 대비 ≥50% 감소시킨 환자군에서 주요 심혈관 사건의 위험이 낮았으나, 추가적으로 <55 mg/dL까지 낮춘 군과는 유의한 차이가 없었다고 보고하였다.¹ 또 다른 국내 연구에서는 LDL 콜레스테롤 절대값보다 기저 LDL 콜레스테롤 대비 50% 이상의 감소가 장기 심혈관 사건 예방에 더 밀접하게 연관됨을 시사하였다.² 그러나 이들은 모두 무작위 배정 연구가 아닌 후향적 관찰 연구들이었기에, LDL 콜레스테롤 <55 mg/dL 목표의 임상적 이득을 직접 입증하기에는 한계가 있었다.

이러한 근거의 공백은 최근 국내에서 시행된 무작위 대조 연구인 Ez-PAVE 연구를 통해 상당 부분 해소되었다.³ Ez-PAVE는 죽상경화성 심혈관질환(ASCVD) 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표를 <55 mg/dL로 하는 강력한 강하 전략과 <70 mg/dL로 하는 기존 전략을 직접 비교한, 국내에서 시행된 최초의 무작위 대조 연구이다. 국내 17개 기관에서 3,048명(강력 강하군 1,526명, 기존 목표군 1,522명)을 등록하였으며, 등록 환자의 대다수(약 90%)가 관상동맥질환 환자였다. 3년 추적 시 강력 강하군의 LDL 콜레스테롤 중앙값은 56 mg/dL

로 기존 목표군(66 mg/dL)보다 낮았고, 일차 복합 평가변수(심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 모든 혈관재개통술, 불안정형 협심증에 의한 입원)의 발생률은 강력 강하군 6.6%, 기존 목표군 9.7%로 <55 mg/dL 목표군에서 약 33%의 상대적 위험 감소가 확인되었다. 이러한 이득은 주로 비치명적 심근경색과 혈관재개통술의 감소에 기인하였으며, 심혈관 사망·심근경색·뇌졸중의 복합 변수 역시 강력 강하군에서 유의하게 낮았다(2.3% vs. 3.6%). 신규 당뇨병 발생 및 근육 관련 증상 등 안전성 지표는 양 군에서 유사하였다. 이에 본 지침에서는 전 세계 주요 진료지침의 기초와 더불어 국내 무작위 대조 연구의 직접적 근거에 기반하여, 관상동맥질환 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표를 <55 mg/dL 및 기저치 대비 $\geq 50\%$ 감소로 유지할 것을 권고한다(I, A).

2) 이차예방에서의 비스타틴 약물치료의 근거

관상동맥질환 환자에서 스타틴 치료는 심혈관질환 이차예방의 가장 기본적인 지질강화요법이다. Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)는 관상동맥질환 환자 4,444명을 대상으로 심바스타틴과 위약을 비교하여, 스타틴 치료가 전체 사망과 주요 관상동맥 사건을 유의하게 감소시킴을 처음으로 입증하였다.⁴ 이후 급성관상동맥증후군 환자를 대상으로 한 PROVE IT-TIMI 22 연구에서는 아토르바스타틴 80 mg을 이용한 적극적 스타틴 치료가 프라바스타틴 40 mg을 이용한 중등도 강도 치료보다 LDL 콜레스테롤을 더 크게 낮추고 사망 또는 주요 심혈관 사건을 추가로 감소시켜, 관상동맥질환 환자에서 보다 강력한 스타틴 치료의 임상적 이득을 보여주었다.⁵ 이러한 결과는 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration의 26개 무작위 연구, 약 17만 명의 환자에 대한 메타분석에서도 일관되게 확인되었으며, LDL 콜레스테롤이 1 mmol/L(약 39 mg/dL) 추가로 감소할 때마다 주요 혈관 사건의 위험이 약 22% 감소하였다.⁶ 따라서 관상동맥질환 환자에서는 특별한 금기가 없는 한 최대 가용 용량의 스타틴을 이차예방의 기본 치료로 사용하고, LDL 콜레스테롤 목표 달성을 위해 충분한 강도의 스타틴 치료를 우선적으로 시행해야 한다.

3) 이차예방에서의 비스타틴 약물치료의 근거

관상동맥질환의 이차예방을 위한 이상지질혈증 관리에서 첫 번째 목표는 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추는 것이다. 우선적인 방법은 HMG-CoA reductase 억제제인 스타틴을 사용하는 것이다. 스타틴 치료만으로 LDL 콜레스테롤을 목표치에 도달하지 못하거나 조기 목표 달성이 필요한 경우에는 비스타틴 계열의 약물인 에제티미브를 병용하고, 필요 시 PCSK9 억제제를 추가할 수 있다. 이와 관련된 대표적인 임상 연구로는 IMPROVE-IT⁷, FOURIER⁸, ODYSSEY OUTCOMES⁹, RACING¹⁰, LODESTAR¹¹ 및 Ez-PAVE³ 연구가 있다. 이러한 연구들의 결과를 바탕으로, 관상동맥질환이 있는 환자는, 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다. 그리고 급성심근경색증이 발생한 경우, 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다.

(1) 에제티미브

IMPROVE-IT 연구는 급성관상동맥증후군 환자 18,144명을 대상으로 심바스타틴 단독요법과 심바스타틴/에제티미브 병용요법을 비교한 무작위 연구이다.⁷ 병용요법군은 스타틴 단독요법군보다 LDL 콜레스테롤을 더 낮게 유지하였고, 일차 평가변수 발생률도 유의하게 낮았다(32.7% vs. 34.7%; 상대위험 감소 6.4%).

이 연구는 급성관상동맥증후군 이후 스타틴 치료에 에제티미브를 추가하는 전략이 LDL 콜레스테롤 추가 강하뿐 아니라 심혈관 사건 감소에도 기여함을 보여주었다.

RACING 연구는 죽상경화성 심혈관질환 환자 3,780명을 대상으로 중등도 강도 스타틴(rosuvastatin 10 mg)과 에제티미브(10 mg)의 병용요법을 고강도 스타틴(rosuvastatin 20 mg) 단독요법과 비교하였다.¹⁰ 3년 추적 결과, 병용요법군은 주요 심혈관 사건(MACE: 심혈관 사망, 심근경색, 뇌졸중, 관상동맥 재개통술 등)에 있어서 단독요법군에 비해 비열등함을 입증하였다. 특히 LDL 콜레스테롤 목표치(<70 mg/dL) 도달률은 병용군에서 72%로 단독군(58%)보다 유의하게 높았고, 약물 부작용으로 인한 중단이나 감량률은 병용군에서 더 낮았다.

LODESTAR 연구는 심혈관질환 환자 4,400여 명을 대상으로 고정된 고강도 스타틴 치료와 LDL 콜레스테롤 목표 달성을 기준으로 용량을 조절하거나 병용요법을 허용하는 ‘treat-to-target’ 전략을 비교하였다.¹¹ Treat-to-target 전략은 전체 환자군과 당뇨병 동반 하위군 모두에서 고강도 스타틴 고정요법에 비해 비열등하였고, 신규 당뇨병 발생은 낮은 경향을 보였다.

최근 국내에서 시행된 Ez-PAVE 연구에서도 ASCVD 환자에서 LDL 콜레스테롤 <55 mg/dL을 목표로 한 강력한 강하 전략이 <70 mg/dL 목표 전략보다 주요 심혈관 사건을 유의하게 감소시켰다.³

(2) PCSK9 억제제

또한 다른 비스타틴 요법으로 최근 진료에 사용되고 있는 PCSK9 단클론항체(monoclonal antibody)인 에볼로쿠맙(evolocumab)의 FOURIER 연구와 알리로쿠맙(alirocumab)의 ODYSSEY OUTCOMES 연구가 있다.^{8,9} FOURIER 연구는 스타틴 단독치료에 비해 스타틴과 에볼로쿠맙 병용요법의 우월성을 조사한 연구로서, 심근경색, 뇌졸중, 말초동맥질환의 병력과 심혈관계 위험요인을 가지면서 고강도 스타틴 치료에도 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 이상인 환자가 등록되었으며 총 27,564명의 환자에 대하여 이중맹검으로 에볼로쿠맙의 우월성을 입증하였다.⁸ 평균 2.2년간 진행된 연구 결과에서 에볼로쿠맙 사용군은 위약군에 비해 주요 심혈관계 사건(심근경색, 뇌졸중 발생 및 심혈관계 사망사건, 불안정형 협심증, 관상동맥 재개통술에 대한 복합 평가변수)에 대하여 위험도가 15% 감소하였고 LDL 콜레스테롤도 59% 감소하였다. 또한 에볼로쿠맙의 효과는 환자의 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 관계없이 우월성이 유지되었고, LDL 콜레스테롤 농도가 낮을수록 심혈관계 사건 발생률이 더욱 낮아짐을 보고하였다. FOURIER-OLE 연구는 FOURIER 본 연구를 완료한 6,635명의 환자를 대상으로 에볼로쿠맙의 장기 안전성과 유효성을 평가하였다.¹² 평균 5년, 최대 8.4년까지 추적 관찰한 결과, LDL 콜레스테롤은 지속적으로 낮은 수준(중앙값 30 mg/dL)을 유지하였으며, 63%의 환자가 LDL 콜레스테롤 <40 mg/dL을 달성하였다. 특히, 본 연구에서 에볼로쿠맙을 초기부터 사용한 군은 지연 사용한 군보다 주요 심혈관 사건, 심혈관 사망 위험이 유의하게 낮아, 조기 치료의 유익성과 ‘legacy effect’ 가 능성을 보여준 바 있다. VESALIUS-CV 연구는 이전 심근경색 또는 뇌졸중 병력이 없는 고위험 환자를 대상으로 에볼로쿠맙의 심혈관 사건 예방 효과를 평가하였다.¹³ 이 연구에는 죽상경화성 질환 또는 고위험 당뇨병 환자 12,257명이 포함되었으며, 전체 환자의 약 45%는 심근경색 병력이 없는 관상동맥질환 환자였다. 에볼로쿠맙은 위약 대비 3-point MACE를 유의하게 감소시켜, 명백한 심근경색 또는 뇌졸중 병력이 없는 고위험 관상동맥질환 환자에서도 적극적인 LDL 콜레스테롤 강하의 임상적 유용성을 뒷받침하였다.

또한 알리로쿠맙의 병용투여 효과를 발표한 ODYSSEY OUTCOMES 연구는 급성관상동맥증후군을 경험

하고 나서 1개월 또는 급성관상동맥증후군 발생 1-12개월 이내의 환자 중 LDL 콜레스테롤의 추가 강하가 필요한 18,924명을 대상으로 알리로쿠맙의 효과를 평가하였다.⁹ 연구에 등록된 환자의 약 89%는 이미 고강도 스타틴 또는 최대 가용 용량의 스타틴 치료를 받았음에도 LDL 콜레스테롤 수치가 목표 수치에 도달하지 않는 상태였다. 한편, ODYSSEY OUTCOMES에는 아시아 환자가 전체 환자군의 12%에 달하는 2,300여 명의 자료가 포함되었다. 평균 2.8년 동안의 추적관찰 결과에서 알리로쿠맙을 사용한 환자군은 위약군과 비교하여 주요 심혈관질환 사건발생의 복합 변수로 정의되는 관상동맥 심장질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 치명적 및 비치명적 뇌졸중, 입원이 필요한 불안정 협심증에 대하여 15%의 위험률 감소를 보고하면서 PCSK9 단일클론항체의 효과를 입증하였다.

상기 임상 시험에서 공통적으로 확인된 점은 달성된 LDL 콜레스테롤 값이 낮을수록 LDL 콜레스테롤 값에 대한 하한선 또는 'J' 곡선 효과 없이 향후 심혈관질환 사건 발생의 위험도가 더 낮다는 것이다. 또한, 일부 연구에서 PCSK9 단일클론항체 사용 또는 매우 낮은 LDL 콜레스테롤 달성에 따른 안전성 우려가 제기되었으나, 대규모 무작위 배정 연구와 장기 추적 연구에서는 특별한 안전성 문제가 확인되지 않았다.

간세포 내 PCSK9 mRNA를 표적으로 하는 siRNA 제제인 인클리시란도 LDL 콜레스테롤 강하 PCSK9 억제제로 사용이 가능하다. 인클리시란은 초기 투여 후 3개월째 추가 투여하고 이후 6개월마다 투여하는 약제로, ORION-9, ORION-10, ORION-11 연구 및 이들의 통합 분석에서 최대 가용 용량의 스타틴 치료 중인 고위험 환자의 LDL 콜레스테롤을 위약 대비 약 50% 감소시켰으며, 그 효과는 18개월 동안 유지되었다.¹⁴⁻¹⁶ 아시아 환자를 대상으로 한 ORION-18 연구에서도 330일째 LDL 콜레스테롤을 위약 대비 57.2% 감소시켰고, 전체 환자의 약 24%가 한국인으로 구성되어 국내 환자에 대한 적용 가능성도 시사하였다.¹⁷ 또한 최근 VICTORION-INCEPTION 연구에서는 급성관상동맥증후군으로 퇴원 후 5주 이내인 환자에서 인클리시란을 표준치료에 추가한 경우, 통상 진료군에 비해 330일째 LDL 콜레스테롤 <70 mg/dL 도달률이 유의하게 높았다(66.7% 대 28.1%). LDL 콜레스테롤 변화율도 통상 진료군보다 46.9% 더 크게 감소하여, 인클리시란이 급성관상동맥증후군 이후 초기 LDL 콜레스테롤 목표 달성을 위한 추가 치료 전략으로 활용될 가능성을 보여주었다.¹⁸ 이상반응은 전반적으로 대조군과 유사하였고 주사부위 이상반응은 대부분 경증이었으며, 긴 투여 간격은 장기 치료가 필요한 관상동맥질환 환자에서 치료 순응도 향상에 도움이 될 수 있다. 다만 인클리시란의 심혈관 사건 감소 효과는 아직 확정적으로 입증되지 않았고, ORION-9, ORION-10, ORION-11의 환자수준 통합 분석에서 주요 심혈관사건 발생 등 예후에 대한 연구결과에 귀추가 주목되고 있다.

이상의 근거를 종합하면, 관상동맥질환 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표치 달성을 위해 스타틴 치료에 비스타틴 약제를 병용하는 전략은 임상적으로 유용하다. 이에 본 진료지침에서는 관상동맥질환 환자에서 스타틴 치료만으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못하거나 초기 목표 달성이 필요한 경우, 에제티미브 또는 PCSK9 억제제 등 비스타틴 약제를 병용할 것을 권고한다(I, B).

(3) 뱀페도익산

뱀페도익산(bempedoic acid)은 ATP-citrate lyase를 억제하는 경구 비스타틴 LDL 콜레스테롤 강하제이다. CLEAR Outcomes 연구는 스타틴 불내성 환자 13,970명을 대상으로 뱀페도익산과 위약을 비교한 무작위 연구로, 전체 환자의 약 70%가 이차예방 대상자였으며 뱀페도익산은 6개월째 LDL 콜레스테롤을 위약 대비 약 21% 추가 감소시켰고 주요 심혈관 사건도 유의하게 감소시켰다.¹⁹ 일본인 환자를 대상으로 한 3상 연구에서

도 스타틴 효과가 불충분하거나 스타틴 불내성이 있는 고LDL 콜레스테롤혈증 환자에서 베타도익산은 12주째 LDL 콜레스테롤을 유의하게 감소시켰고 안전성은 기존 연구와 유사하였다.²⁰ 다만 국내 관상동맥질환 환자에서의 근거와 임상 경험은 아직 제한적이므로, 스타틴 불내성 관상동맥질환 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표치 도달을 위한 추가 치료 선택지로 고려할 수 있다.

스타틴 불내성 관상동맥질환 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표치 도달을 위해 베타도익산 사용을 고려한다 (IIa, B).

4) 급성관상동맥증후군 환자의 약물치료

IMPROVE-IT 연구는 급성관상동맥증후군 환자에서 스타틴 치료에 에제티미브를 추가할 경우 LDL 콜레스테롤이 추가로 감소하고 심혈관 사건이 유의하게 감소함을 보여주어, 급성관상동맥증후군 이후 스타틴 기반 병용요법의 근거를 제시하였다. 스웨덴의 SWEDEHEART 레지스트리 분석은 실제 임상현장에서의 초기 병용요법의 가능성을 뒷받침한다. 급성심근경색 환자 35,000여 명을 대상으로 분석한 결과, 입원 후 12주 이내에 에제티미브를 병용한 환자군은 지연 병용군이나 미병용군에 비해 주요 심혈관 사건 및 심혈관 사망률이 낮았으며, LDL 콜레스테롤 <55 mg/dL 도달률도 더 높게 나타났다. 이 연구는 초기 병용요법이 LDL 강하 외에도 생존에 기여할 가능성을 제시하였지만, 관찰 연구의 특성상 해석에는 주의가 필요하다.²¹ 최근 급성관상동맥증후군 환자에서 에제티미브 초기 병용의 효과를 평가한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서도 유사한 결과가 보고되었다.²² 이 메타분석은 급성관상동맥증후군 환자 20,291명을 포함하였으며, 고강도 스타틴에 에제티미브를 초기 병용한 경우 LDL 콜레스테롤이 7일, 1개월, 3개월, 10-12개월 시점에서 각각 추가로 유의하게 감소하였다. 또한 재발 심혈관 사건도 감소하였으며, 비치명적 심근경색은 OR 0.86, 허혈성 뇌졸중은 OR 0.80으로 낮게 보고되었다.

이상의 연구결과들을 종합하면, 급성관상동맥증후군 환자에서 초기부터 스타틴과 에제티미브 병용요법을 시행하는 전략은 LDL 콜레스테롤 목표 도달률을 높이고 주요 심혈관 사건 감소에 기여할 수 있음을 시사한다. 또한 부작용 발생률이 낮고, 순응도 향상에도 기여할 수 있다는 점에서 임상적 적용 가능성이 높다.

따라서 국내 급성관상동맥증후군 환자에게 초기부터 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브 병용요법을 시행하여 LDL 콜레스테롤 목표치에 조기에 도달하는 것을 고려한다(IIa, B).

5) 요약

관상동맥질환 환자는 초고위험군에 해당하므로 이차예방을 위해 강력한 LDL 콜레스테롤 강하 치료가 필요하다. 치료 목표는 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만인 동시에 기저치 대비 50% 이상 감소를 달성하는 것이며, 급성심근경색증이 발생한 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 관계없이 가능한 한 조기에 스타틴을 시작해야 한다. 스타틴 치료만으로 목표치에 도달하지 못하거나 급성관상동맥증후군과 같이 초기 목표 달성이 필요한 경우에는 에제티미브 또는 PCSK9 억제제 등 비스타틴 약제를 병용하여 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하도록 적극적으로 치료한다. 이번 지침에서는 국내외 임상연구 근거를 바탕으로 관상동맥질환 환자에서 보다 낮은 LDL 콜레스테롤 목표와 적극적인 병용 치료 전략의 중요성을 강조하였다.

참고문헌

1. Ahn JH, Ahn Y, Jeong MH, Kim JH, Hong YJ, Sim DS, et al. Optimal low-density lipoprotein cholesterol target level in Korean acute myocardial infarction patients (<70 mg/dL vs. <55 mg/dL): Based on Korea acute myocardial infarction registry-National Institute of Health. *International journal of cardiology* 2022;351:15-22.
2. Cho KH, Yang JH, Lee SY, Shin MH, Oh S, Kim MC, et al. Long-term outcomes according to absolute value vs. percentage reduction in low-density lipoprotein cholesterol levels after acute myocardial infarction. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2025;12:1653447.
3. Lee YJ, Lee SJ, Kim JW, Lee SH, Kim GS, Park JH, et al. Intensive LDL Cholesterol Targeting in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2026;394:1365-1375.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
5. 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.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
10. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2022;400:380-390.
11. Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ, Hong BK, Kang WC, Lee JY, et al. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2023;329:1078-1087.
12. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation* 2022;146:1109-1119.
13. Bohula EA, Marston NA, Bhatia AK, De Ferrari GM, Leiter LA, Nicolau JC, et al. Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke. *N Engl J Med* 2026;394:117-127.
14. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J* 2023;44:129-138.
15. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1520-1530.
16. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Pa-

tients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507-1519.

17. Huo Y, Lesogor A, Lee CW, Chiang C-E, Mena-Madrazo J, Poh KK, et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Asian Patients: Results From ORION-18. *JACC Asia* 2024;4:123-134.
18. Knowlton KU, Navar AM, Anderson JL, Brown AS, Muhlestein JB, Kleeman K, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Inclisiran Plus Usual Care in Recent Acute Coronary Syndrome: VICTORION-INCEPTION, a Randomized, Controlled, Open-Label Trial. *Journal of the American Heart Association* 2026;15:e043655.
19. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-1364.
20. Yamashita S, Kiyosue A, Fujita H, Yokota D, Nakamura Y, Yasuda S. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Japanese Patients With Hypercholesterolemia - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study (the CLEAR-J Trial). *Circ J* 2025;89:1256-1265.
21. Leosdottir M, Schubert J, Brandts J, Gustafsson S, Cars T, Sundstrom J, et al. Early Ezetimibe Initiation After Myocardial Infarction Protects Against Later Cardiovascular Outcomes in the SWEDEHEART Registry. *J Am Coll Cardiol* 2025;85:1550-1564.
22. Mahajan K, Nagendra L, Dhall A, Dutta D. Impact of early initiation of ezetimibe in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2024;124:99-107.

2. 뇌졸중(뇌혈관질환)과 이상지질혈증

권고안

내용	권고등급	근거수준
허혈뇌졸중 환자의 이상지질혈증 치료방침을 결정하기 위해서, 가능하다면 뇌졸중 발병 원인과 죽상경화증 동반 유무에 대한 평가를 권고한다.	I	E
관상동맥질환이 없고, 심장성 색전원(cardioembolic source)도 없으면서, LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상일 경우에는 뇌졸중 이차예방을 위해 고강도 스타틴제제를 권고한다.	I	A
허혈뇌졸중 또는 일과성뇌허혈발작 환자 중 두개강내 또는 두개강외 뇌혈관협착, 대동맥 죽상경화성 플라크, 또는 관상동맥질환의 병력이 있는 경우, 스타틴을 우선적으로 사용하되, 필요하다면 에제티미브를 추가하여 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고한다.	I	B
죽상경화성 질환과 심혈관질환 위험 요인을 가지고 있는 허혈뇌졸중 환자에서 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 수치가 70 mg/dL 미만으로 떨어지지 않으면 PCSK9 억제제 사용을 고려한다.	Ila	B
죽상경화성 허혈뇌졸중 또는 죽상경화증에 의해 발생했을 것으로 생각되는 일과성뇌허혈발작 환자에서 재발성 죽상경화성 혈관질환의 위험이 높다고 생각되는 경우에는 LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 고려한다.	Ila	B

1) 뇌졸중의 정의와 분류기준

WHO는 뇌졸중을 '갑자기 발생하는 국소 신경학적 장애 또는 완전한 뇌기능 장애가 24시간 이상 지속하면서 뇌혈관 질환 이외 다른 원인이 없는 경우'로 정의하고 있다.¹ 다만 최근에는 증상이 24시간 지속되지 않더라도 뇌 자기공명영상 등 영상 검사 등에서 임상 양상에 부합하는 병변이 발견되는 경우도 뇌졸중의 정의에 부합하는 것으로 해석되고 있다.²

뇌졸중은 혈관이 막혀서 발생하는 허혈뇌졸중과 혈관이 터져서 생기는 출혈뇌졸중으로 크게 나눌 수 있고, 허혈뇌졸중은 혈관이 막힌 원인에 따라 아형(subtype)을 분류하는데, Trial of Org 10172 in Acute Stroke (TOAST) 연구에 도입되었던 5가지 아형 분류기준이 가장 널리 사용되고 있다.³ 이 분류에 의하면, 허혈뇌졸중은 발병 원인에 따라 1) 큰 뇌혈관의 죽상경화증에 의한 큰동맥죽상경화증(large artery atherosclerosis), 2) 소혈관폐색(small vessel occlusion), 3) 심방세동 등 심장질환에 의한 심장성 색전증(cardioembolism), 4) 혈관박리, 혈관염, 모야모야병 등에 의한 다른원인 뇌졸중(other determined causes), 그리고 5) 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.^{2,3} 허혈뇌졸중의 아형 중에서 큰동맥죽상경화증(뇌혈관의 죽상경화증)이나 심장의 관상동맥협착 및 심근경색에 의한 심장성 색전증이 발생하는 경우는 이상지질혈증과 가장 관련이 있다고 생각되며, 나머지 뇌졸중의 아형에서도 이상지질혈증이 주요 위험요인으로 작용하는지에 대해서는 아직 명확한 근거가 부족하다.⁴ 허혈뇌졸중 환자의 이상지질혈증 치료는 뇌졸중의 각 아형별로 다르게 접근하는 것이 이론적으로 타당하다. 그러나, 뇌졸중 관련 연구가 아형으로 분류해서 진행되지 않은 경우가 많고, 때로는 아형을 분류하기 어려운 경우도 있기 때문에 현실적으로는 체계적으로 아형별 치료 전략을 수립하기에는 어려움이 있다.

위에서 설명한 바와 같이 죽상경화성 허혈뇌졸중은 죽상경화증에 의한 뇌혈관의 협착 및 혈전/색전으로 인해 혈관이 막혀서 발생한 허혈뇌졸중을 말한다. 이에 반해 죽상경화증을 동반한 허혈뇌졸중은 뇌졸중의 발생 원인에 무관하게 죽상경화증이 있는 경우(예를 들면, 심방세동에 의해 허혈뇌졸중이 발생한 환자가 관상동맥질환이나 말초혈관질환을 가지고 있는 경우)를 말한다. 죽상경화성 허혈뇌졸중과 죽상경화증을 동반한 허혈뇌졸중(어떤 아형이라도)은 모두 이상지질혈증 치료가 필요한 경우이기 때문에 치료 전략을 수립할 때 항상 염두에 두어야 한다. 따라서 모든 허혈뇌졸중 환자는 죽상경화증을 포함한 뇌졸중 발병 원인에 대한 평가를 가능하면 진행해야 하고 치료 계획은 죽상경화증의 유무 및 뇌졸중의 아형을 고려하여 수립해야 한다.

2) 심장성 색전증을 제외한 허혈뇌졸중환자의 이상지질혈증 치료

SPARCL 연구는 혈중 LDL 콜레스테롤이 100-190 mg/dL인 허혈뇌졸중, 출혈뇌졸중(허혈뇌졸중이나 관상동맥질환 발생위험이 있다고 판단되는 경우) 및 죽상경화증이 원인으로 추정되는 일과성뇌허혈발작 환자 4,731명을 대상으로 진행되었다.⁵ 주된 제외 요인은 스타틴치료의 분명한 적응증인 관상동맥질환 기왕력 또는 유의한 말초혈관질환, 심방세동, 임상적으로 의미 있는 승모판 협착 등이었다. 이 연구는 뇌졸중의 아형을 기준으로 등록을 한 것은 아니나, 실질적으로는 주로 심장성 색전증을 제외한 허혈뇌졸중 또는 일과성뇌허혈발작 환자가 등록되었다. 등록된 환자들은 무작위로 atorvastatin 80 mg 또는 위약을 투약받았다.⁵ 평균 4.9년의 추적관찰 기간 동안 일차결과변수인 뇌졸중 재발은 투약군의 11.2%, 위약군의 13.1%에서 발생하여, 위약군 대비 atorvastatin 80 mg의 5년간 뇌졸중 재발 상대위험도 감소는 16%였다(HR, 0.84; 95% CI, 0.71-0.99). 또한 전체 심혈관질환 사건 발생도 atorvastatin 투약군에서 상대위험도가 20% 더 낮았다(HR, 0.80; 95% CI, 0.69-0.92). 그리고, 이차 결과변수 중 하나인 출혈뇌졸중은 스타틴 투여군에서 위험도가 증가하였다.

SPARCL연구가 뇌졸중의 아형을 고려하지 않고 등록을 진행한 연구이기 때문에, 연구자들은 사후에 아형에 따른 atorvastatin의 치료효과를 추가 분석하였다.⁶ 이 사후분석(post-hoc analysis)에서 큰혈관죽상경화증, 소혈관폐색, 원인불명뇌졸중, 그리고 일과성뇌허혈발작 등 허혈뇌졸중 아형에 따른 atorvastatin의 뇌졸중 재발 및 전체 심뇌혈관질환 예방에 대한 치료효과의 이질성은 관찰되지 않았다. 저자들은 죽상경화성 아형 이외의 허혈뇌졸중 환자들도 관상동맥에 죽상경화증이 있거나 50% 이상 협착이 있는 경우가 많아서 스타틴치료가 이득을 주었을 것이라는 가설을 제시하였다.⁶

3) 죽상경화증이 동반된 허혈뇌졸중환자의 이상지질혈증 치료

TST연구는 죽상경화증을 동반한 허혈뇌졸중 환자에서 특정 LDL 콜레스테롤 목표수치 달성이 주요 심뇌혈관질환을 감소시킬 수 있는지를 조사한 연구로 프랑스와 한국에서 진행되었다.⁷ 선정기준은 1) 최근 3개월 이내 허혈뇌졸중이나 15일 이내 고위험 일과성뇌허혈발작, 2) 두개강내 또는 두개강외 뇌혈관협착, 대동맥 죽상경화성 플라크, 또는 관상동맥질환의 병력, 그리고 3) 스타틴치료의 분명한 적응증(미국, 프랑스, 또는 한국 진료지침)이 있는 경우였다. 주된 제외기준은 죽상경화증이 없는 심장성 색전증에 의한 뇌졸중/일과성 뇌허혈발작, 스타틴을 복용하지 않은 상태에서 LDL 콜레스테롤이 <100 mg/dL인 경우, 증상성 출혈뇌졸중, 스타틴을 복용하지 못하거나 이미 최대 용량을 복용하는 경우 등이었다. 등록된 환자는 목표 LDL 콜레스테롤 <70 mg/dL (낮은 목표군) 또는 90-110 mg/dL (높은 목표군)의 두 군 중 하나에 무작위 배정되었다. 목표

LDL 콜레스테롤을 달성하기 위해 스타틴, 그리고 필요한 경우 스타틴/에제티미브 병합치료가 사용되었다. 평균 3.5년의 추적기간동안 일차결과변수인 주요 심뇌혈관질환은 낮은 목표군에서 8.5%, 높은 목표군에서 10.9% 발생하였다(HR, 0.78; 95% CI, 0.61-0.98).

SPARCL연구와 비슷한 디자인이나 1,589명의 아시아인을 대상으로 저강도 스타틴(pravastatin 10 mg)의 효과를 조사한 J-STARS 연구는 혈중 총콜레스테롤 180-240 mg/dL인 비심장색전성 허혈뇌졸중(non-cardio-embolic stroke) 환자를 대상으로 저용량 스타틴 치료군과 대조군의 뇌졸중 및 일과성허혈발작 발생률을 비교하였다.⁸ 평균 4.9년간의 추적관찰 기간 동안 저강도 스타틴은 대조군에 비해 전체 뇌졸중 및 일과성허혈발작의 발생 위험도를 줄이지 못하였으나, 죽상경화성 허혈뇌졸중 발생은 pravastatin군에서 연간 0.21%, 대조군에서 0.65%로 ($P=0.0047$), 저강도 스타틴도 죽상경화성 허혈뇌졸중의 재발을 줄였다. 양군에서 출혈뇌졸중의 발생 위험도는 차이가 없었다. 다만, 이 연구는 등록문제로 원래 계획하였던 3,000명의 절반정도를 등록한 상태에서 중지되었기 때문에 충분한 통계적 검정력을 확보할 수 없었다.

4) 고위험 죽상경화성 뇌졸중환자에서 목표 LDL 콜레스테롤

뇌졸중환자에서 목표 LDL 콜레스테롤 수치 <55 mg/dL를 달성하는 것이 추가적인 이득이 있는지를 일차결과변수로 확인한 임상시험은 없다. 급성관상동맥증후군 환자를 대상으로 에제티미브 10 mg의 추가 이득을 평가한 IMPROVE-IT연구에서 simvastatin 40 mg 단독군에 비해 simvastatin 40 mg과 에제티미브 10 mg 병용군에서 허혈뇌졸중 발생이 유의하게 낮았는데(HR, 0.79; 95% CI, 0.67-0.94), 임상시험 참여 1년 후 LDL 콜레스테롤 수치가 simvastatin 단독군에서는 69.9 mg/dL, simvastatin과 에제티미브 병용군에서는 53.2 mg/dL이었다. 따라서 고위험군에서 목표 LDL 콜레스테롤 <70 mg/dL 보다는 <55 mg/dL가 허혈뇌졸중 발생을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.⁹

FOURIER연구는 심뇌혈관질환이 있는 환자에서 PCSK9 억제제(evolocumab)의 혈관질환 예방효과를 평가한 연구이다.¹⁰ 총 27,564명의 환자가 등록되었다. 등록 기준은 죽상경화성 심뇌혈관질환(심근경색, 비출혈성 뇌졸중, 증상성 말초혈관질환)이 있으면서 스타틴을 사용하고 있으나 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 이상인 경우 또는 non-HDL 콜레스테롤 100 mg/dL 이상 등이었다. 일차결과변수는 뇌졸중, 심혈관질환, 혈관질환에 의한 사망, 불안정협심증에 의한 입원, 관상동맥 재개통술의 복합결과변수였다. 연구 시작시 평균 LDL 콜레스테롤은 92 mg/dL이었고, 연구기간동안 치료군은 위약군에 비해 LDL 콜레스테롤이 50-58 mg/dL 더 낮았다. 전체 환자에서 추적기간(중간값 2.2년)동안 치료군의 뇌졸중 발생률은 1.5%, 위약군은 1.9%로 21%의 상대 위험도 감소가 있었다. 전체 환자 중 뇌졸중 병력이 있었던 환자 5,337명의 자료를 분석한 결과 치료 시작 4주후 LDL 콜레스테롤 수치는 evolocumab군의 경우 30.9 mg/dL으로 대조군에 비해 55.6% 낮았다. FOURIER 연구의 일차결과변수인 주요심뇌혈관질환 예방에 대한 evolocumab 효과는 뇌졸중 병력이 있는 환자(HR, 0.85; 95% CI, 0.72-1.00) 뇌졸중 병력이 없는 환자에서 차이가 없었다(HR, 0.85; 95% CI, 0.79-0.93) (P for interaction=0.91). Evolocumab의 뇌졸중 예방 효과도 뇌졸중 병력이 있는 환자(HR, 0.90; 95% CI, 0.68-1.19), 뇌졸중 병력이 없는 환자에서(HR, 0.71; 95% CI, 0.56-0.91) 유의한 차이가 없었다(P for interaction=0.22).¹¹ 비록, 하위집단 분석에 의한 결과이지만 뇌졸중환자에서도 LDL 콜레스테롤 수치를 집중적으로 낮추는 것이 주요 심뇌혈관질환과 뇌졸중 위험을 더 낮출 수 있다는 것에 대한 간접근거로 생각된다.

참고문헌

1. Investigators WMPP. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-114.
2. 대한신경과학회. 신경학, 4th ed: 군자출판사; 2024.
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.
5. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, 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.
6. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A, Sillesen H, Hennerici MG, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial by Stroke Subtypes. *Stroke* 2009;40:1405-1409.
7. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9-19.
8. Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, Ohtsuki T, Aoki S, Nezu T, et al. The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study. *EBioMedicine* 2015;2:1071-1078.
9. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, et al. Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017;136:2440-2450.
10. 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.
11. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, Sever PS, Keech AC, Bohula EA, et al. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke* 2020;51:1546-1554.

3. 당뇨병과 이상지질혈증

권고안

내용	권고등급	근거수준
당뇨병 환자는 심혈관질환의 위험도를 평가하기 위해 당뇨병을 처음 진단했을 때, 그리고 이후 매년 1회 이상 혈청 지질검사를 시행한다.	I	E
지질검사의 항목은 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤을 평가한다.	I	A
Non-HDL 콜레스테롤 및 ApoB를 측정하여 당뇨병성 이상지질혈증을 평가할 것을 고려한다.	IIa	A
심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
표적장기손상(알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m ² 미만, 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반하거나 주요 심혈관 위험인자를 동반한 당뇨병 환자, 또는 유병 기간 10년 이상의 2형 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
표적장기손상(알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m ² 미만, 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반하거나 주요 심혈관 위험인자를 3개 이상 동반한 당뇨병 환자에서 추가적인 심혈관 사건 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 선택적으로 고려한다.	IIa	B
유병기간 10년 미만이고 심혈관질환 주요위험인자를 동반하지 않는 당뇨병 환자의 경우, 일차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 이상인 경우 약물치료를 권고한다.	I	A
20년 이상 조기 발현된 1형 당뇨병이면서 표적장기 손상이 동반된 경우 고위험 2형 당뇨병 환자와 동일하게 강력한 LDL 콜레스테롤 조절을 고려할 수 있다.	IIb	C
당뇨병 환자에서 이상지질혈증이 있는 경우 적극적으로 생활습관을 개선하도록 교육하고 실행 여부를 추적 관찰한다.	I	A
당뇨병 환자에서 이상지질혈증의 일차 약물로 스타틴을 권고한다.	I	A
최대 가용 용량(maximum tolerated dose)의 스타틴으로 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브의 추가를 고려한다.	IIa	B
심혈관질환이 있는 당뇨병 환자에서 에제티미브를 추가한 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우 PCSK9 억제제의 추가를 고려한다.	IIa	A
고중성지방혈증의 치료로는 금주와 체중감소를 포함한 생활습관교정과 혈당조절 등의 이차적인 요인에 대한 치료를 우선적으로 시행할 것을 권고한다.	I	B
심한 고중성지방혈증(500 mg/dL 초과)의 경우 페노피브레이트, 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 고려한다.	IIa	A
생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 페노피브레이트 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 EPA와 DHA를 혼합한 오메가-3 지방산을 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	E
고위험 당뇨병 환자에서 스타틴 치료 후에도 중성지방 농도가 135-499 mg/dL로 지속되는 경우, 심혈관질환 예방을 위해 icosapent ethyl (IPE) 4 g/일 병용 투여를 고려한다.	IIa	B
약물치료 4-12주 후 혈청 지질검사를 하고 치료에 대한 반응과 순응도를 평가하는 것을 고려한다.	I	E

1) 배경

당뇨병 환자는 비당뇨병인에 비해 심혈관질환으로 인한 사망 위험이 2-4배 높고, 심혈관질환은 당뇨병 환자의 주요 사망원인이기 때문에¹ 당뇨병 환자의 이상지질혈증은 적극적으로 치료해야 한다.² UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)에서는 심혈관질환의 여러 위험인자 중 LDL 콜레스테롤이 2형 당뇨병 환자에서 관상동맥질환 발생의 가장 강력한 예측변수로 분석되었는데, LDL 콜레스테롤이 39 mg/dL씩 증가할 때마다 관상동맥질환의 발생 위험도는 약 60% 증가하였다.³ 대한당뇨병학회의 Diabetes Fact Sheet 2024에 의하면 우리나라 30세 이상 2형 당뇨병 환자의 74.2%가 고콜레스테롤혈증을 동반하고 있으며, 그 중 65.3%만이 LDL 콜레스테롤을 목표치(100 mg/dL 미만) 내로 조절하고 있다.⁴

2) 당뇨병 환자에서 검사 및 추적 관리

전형적인 당뇨병성 이상지질혈증은 고중성지방혈증 및 저HDL 콜레스테롤혈증을 보이며, LDL 콜레스테롤이 높지 않다 하더라도 작고 치밀한 LDL 입자가 많아지면서 죽상동맥경화증이 더 잘 발생하는 특징을 보인다. 따라서 당뇨병 환자는 진단 시, 그리고 이후 매년 혈중 지질 검사를 시행할 것을 권고한다. 또한 이상지질혈증의 약물치료를 시작하는 경우, 약제 시작 전과 투여 4-12주 후에 혈청 지질검사를 실시하여 약제의 효과와 순응도를 평가할 것을 권고한다. 이후에는 환자의 심혈관질환 위험도 및 투약 후 지질 감소 정도에 따라 3-12개월 간격으로 검사할 것을 추천한다.⁵ 일반적인 지질 검사(총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방) 외에도 non-HDL 콜레스테롤(=총콜레스테롤-HDL콜레스테롤)이나 ApoB를 측정하여 당뇨병성 이상지질혈증을 평가할 수 있다.⁶ 특히 공복이 아닌 상태에서 검사한 경우 LDL 콜레스테롤보다 non-HDL 콜레스테롤로 지질상태를 평가할 수 있다.⁵

3) 이상지질혈증의 치료목표

심혈관질환에 대한 스타틴 치료의 이득은 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구와 주요 스타틴 임상 연구에 포함된 당뇨병 환자의 하위군 분석에서 지속적으로 증명되었다.^{3,7,8} UKPDS에서는 심혈관질환의 여러 위험인자 중 LDL 콜레스테롤이 2형 당뇨병 환자에게서 관상동맥질환 발생의 가장 강력한 예측변수로 분석되었는데, LDL 콜레스테롤이 39 mg/dL씩 증가할 때마다 관상동맥질환의 발생 위험도는 약 60% 증가하는 것으로 나타났다.³ Heart Protection Study (HPS)를 통하여 당뇨병환자에게서 과거 심혈관질환의 유무와 상관없이 스타틴 사용을 통한 LDL 콜레스테롤 치료가 위약군과 비교하여 주요혈관질환의 위험도를 22% 감소시키는 결과가 발표되었다.⁷ HPS 추가분석을 통해 심혈관질환이 없는 당뇨병환자의 LDL 콜레스테롤의 조절목표치(100 mg/dL 미만)의 근거를 확보하였다. 이후 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration에서 수행한 14개 무작위 임상 연구의 메타분석에서는 스타틴 치료로 LDL 콜레스테롤이 약 39 mg/dL (1 mmol/L) 감소할 때마다 5년간 주요 심혈관 사건의 발생이 23% 감소하였으며, 이는 기저 LDL 콜레스테롤 농도나 다른 기저 특성과 무관하였다.⁸ 해당 메타분석에서 2형 당뇨병 환자는 비당뇨병 환자와 비슷한 정도의 상대 위험도 감소가 있었기 때문에, 당뇨병 환자의 심혈관질환 절대 위험도가 더 높다는 점을 고려하면 스타틴 치료로 인한 LDL 콜레스테롤 강하의 절대 이득은 더 클 것으로 생각할 수 있다.

ASCVD가 있는 환자에서 스타틴과 에제티미브 혹은 PCSK9 억제제의 병용 효과를 평가한 IMPROVE-IT,

FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES 연구에서는 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮춘 경우에도 추가적인 LDL 콜레스테롤의 감소가 주요 심혈관 사건의 위험도를 낮춘다는 것을 보여주었다.⁹⁻¹¹ 또한, 하위군 분석에서는 당뇨병이 있는 경우 상대 위험도의 감소가 더 크거나¹² 비당뇨병군과 유사하였다.^{13,14} 따라서 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만, 그리고 기저치보다 50% 이상 감소하도록 조절할 것을 권고하였다.

유병 기간이 10년 이상인 2형 당뇨병, 알부민뇨(소변 알부민/크레아티닌 비율 30 mg/g 이상), 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만의 만성콩팥병, 망막병증, 신경병증 등은 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 위험을 증가시키는 요인으로 잘 알려져 있다.¹⁵ 또한 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 표적장기손상이나 연령, 고혈압, 이상지질혈증, 흡연, 비만 중 3개 이상의 주요 위험인자 여부, 당뇨병 유병 기간에 따라 위험도를 평가하고 치료 목표를 구분하여 제시하고 있다.¹⁶

한국인 당뇨병 환자에서도 심혈관질환의 위험도를 국외의 진료지침과 같은 기준으로 평가할 수 있는지에 대한 명확한 연구는 부족하다. 하지만 최근 국민건강보험공단의 자료를 이용하여 30-90세 약 248,000명의 한국인 2형 당뇨병 환자를 대상으로 9.3년간 추적관찰한 연구에서는, 이전에 심혈관질환이 없었던 당뇨병 환자에서 심근경색과 뇌졸중으로 정의한 심혈관질환의 발생률이 만성콩팥병, 고혈압, 긴 유병기간, 주요심혈관질환 위험인자가 동반되어 있을 경우 증가하는 것으로 확인되었다. 1-2개의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반하거나 당뇨병 유병기간이 5년 이상인 환자에서는 LDL 콜레스테롤 1.8 mmol/L (70 mg/dL) 이상인 구간부터 심혈관질환의 위험이 증가하였다. 특히 만성콩팥병(18.3/1,000인 년)이나 3개 이상의 주요 위험인자를 동반한 경우(14.1/1,000인 년)는 이전에 심혈관질환이 있던 사람(14.1/1,000인 년)과 비교해 비슷하거나 더 높았으며, LDL 콜레스테롤이 55 mg/dL 미만인 경우 심혈관질환 발생이 가장 낮은 것으로 분석되었다.¹⁷ 따라서 유병기간이 10년 이상이거나 주요 심혈관질환 위험인자[연령(남자 45세 이상, 여자 55세 이상), 관상동맥질환의 조기 발병 가족력(남자 55세 미만, 여자 65세 미만), 고혈압, 흡연, HDL 콜레스테롤 40 mg/dL 미만] 또는 표적장기손상(알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만, 망막병증, 신경병증, 및 좌심실비대)을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 조절할 것을 권고하였다. 또한 표적장기손상이나 3개 이상의 주요심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병환자는 LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 조절하는 것을 선택적으로 고려한다.

4) 이상지질혈증의 치료

(1) 생활습관교정

2형 당뇨병이 있거나 심혈관질환의 위험인자를 가지고 있는 사람을 대상으로 지중해식 식사의 심혈관위험에 대한 효과를 살펴본 무작위대조연구에서는 지중해식 식사를 한 군이 대조군에 비해 심혈관질환의 위험이 31% 감소하는 결과를 보였다.¹⁸ 식사요법과 신체 활동량 증가를 비롯한 생활습관교정, 비만한 환자에게서 체중감량 등이 지질농도를 개선시킬 수 있다.¹⁹ 식사요법은 환자의 나이, 당뇨병 종류, 복용약물, 지질농도 및 동반질환을 고려해 개별화해야 한다. 포화지방산, 콜레스테롤, 트랜스지방의 섭취를 줄이고, 오메가-3 지방산과 섬유소의 섭취는 늘리도록 한다. 엄격한 혈당조절이 지질농도를 개선시킬 수 있는데, 특히 혈당조절이 안되면서 중성지방이 매우 높은 경우 효과가 크다. 또한 고중성지방혈증에는 금주와 체중감량이 효과적이다.

(2) 스타틴

당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 스타틴 치료는 심혈관질환의 일차예방과 이차예방 모두에 유의한 효과가 있었다. 2형 당뇨병 환자에서 스타틴을 이용한 일차예방 연구로는 CARDS가 대표적이다.²⁰ 심혈관질환 위험인자를 1개 이상 동반한 40-75세 2형 당뇨병 환자를 대상으로 아토르바스타틴 10 mg을 투약한 결과, 평균 LDL 콜레스테롤이 72 mg/dL로 기저 대비 39% 감소하였으며, 심혈관질환의 발생 위험은 37% 감소하였다. 심혈관질환의 병력이 있는 2형 당뇨병 환자에서 스타틴 치료의 이차예방 효과를 증명한 대표적인 연구는 TNT 및 PROVE-IT이다. 이 연구에서 아토르바스타틴 80 mg을 투약하여 LDL 콜레스테롤을 57-77 mg/dL로 유지한 경우 저용량 스타틴으로 81-99 mg/dL로 유지한 경우에 비해 심혈관질환 발생이 의미 있게 감소하였다.^{21,22} 메타분석에서도 당뇨병 환자에서 스타틴 치료는 기저 LDL 콜레스테롤 수치나 환자의 특성에 관계 없이 LDL 콜레스테롤이 1 mmol/L (약 39 mg/dL) 감소할 때 5년간의 심혈관질환 발생을 23%까지 감소시켰다.⁸ 이 메타분석에서 스타틴 치료의 이득은 1형 당뇨병과 2형 당뇨병에서 유사했다.

(3) 병합치료

① 스타틴과 에제티미브 병용

스타틴 단독에 비해 스타틴과 에제티미브 병용은 LDL 콜레스테롤을 15-20% 추가로 낮출 수 있다.^{23,24} 스타틴과 에제티미브 병용치료의 심혈관질환 발생 감소 효과를 본 대표적인 연구가 IMPROVE-IT이다. 이 연구는 급성관상동맥증후군으로 입원한지 10일 이내인 환자 18,144명을 대상으로 하였으며, 스타틴과 에제티미브 병용치료군에서 스타틴 단독군에 비해 LDL 콜레스테롤이 15.8 mg/dL 더 낮았고, 심혈관질환 발생의 상대위험도가 6.4% 감소하였다.¹¹ 이 연구의 하위군 분석에서는 당뇨병이 있는 경우 심혈관 질환에 대한 상대위험도 감소가 14%로 나타나, 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 예방효과가 더 큰 것으로 나타났다.²⁵

심혈관질환을 동반하지 않은 당뇨병 환자만을 대상으로 스타틴과 에제티미브의 병용효과를 살펴본 무작위대조연구는 아직 없다. 안정협심증, 급성관상동맥증후군, 만성신장질환, 말초혈관질환 등의 환자군들을 대상으로 한 7개 무작위대조연구의 메타분석에서도 당뇨병 환자군은 심혈관질환 위험이 11% 감소하였고, 비당뇨병군에 비해 효과가 더 좋은 것으로 나타났다.¹²

② 스타틴과 PCSK9 억제제 병용

스타틴을 최대내약용량으로 사용하고 있는 심혈관질환 위험이 높은 환자 혹은 2형 당뇨병 환자에게 PCSK9 억제제인 에볼로쿠맙 또는 알리로쿠맙을 추가한 경우 LDL 콜레스테롤이 36-59% 더 감소하였다.²⁶⁻²⁸ 27,564명의 심혈관질환 환자를 대상으로 한 FOURIER 연구에서는 스타틴에 에볼로쿠맙을 추가한 군에서 LDL 콜레스테롤이 59% 감소했으며, 2.2년의 연구기간 동안 심혈관질환의 상대위험도가 위약군에 비해 15% 감소하였다.¹⁰ 이 연구에서 11,031명의 당뇨병 환자를 대상으로 한 하위군 분석에서도 유사한 결과를 보였다.¹³ 18,924명의 최근 급성관상동맥증후군이 있었던 환자들을 대상으로 한 ODYSSEY OUTCOMES 연구에서는 스타틴에 알리로쿠맙을 추가한 군에서 2.8년의 연구기간 동안 심혈관질환의 위험이 15% 의미있게 감소하였고,⁹ 당뇨병 환자를 대상으로 한 하위군 분석에서도 유사한 결과를 보였다.¹⁴ FOURIER 연구의 장기 추적 연구인 FOURIER-OLE에서는 초기부터 에볼로쿠맙을 투여받은 군이 위약 투여 후 공개연장 기간에 에볼로쿠맙을 시작한 군에 비해 장기 추적 기간 동안 주요 심혈관 사건뿐 아니라 심혈관 사망 위험도 낮은 것으로

보고되었다.²⁹ 최근 VESALIUS-CV 연구에서는 이전 심근경색증 또는 뇌졸중 병력이 없는 죽상경화증 또는 당뇨병을 가진 고위험군에서 에볼로쿠마피 위약에 비해 첫 주요 심혈관 사건의 위험을 감소시켰다.³⁰ 특히 명백한 죽상경화성 심혈관질환이 확인되지 않은 고위험 당뇨병 환자를 대상으로 한 사전 지정 하위분석에서도 첫 주요 심혈관 사건 감소 효과가 보고되어, 일부 고위험 당뇨병 일차예방군에서도 PCSK9 억제제의 임상적 이득 가능성을 시사하였다.³¹ 다만 일반적인 당뇨병 일차예방군 전체로 확대 적용하기에는 대상군, 비용효과성 및 국내 적용 가능성에 대한 추가 검토가 필요하다.

③ 스타틴과 오메가-3 지방산 또는 피브레이트 병용치료

에제티미브 외에 스타틴과 오메가-3 지방산의 병용치료, 스타틴과 피브레이트의 병용치료 연구들이 있으며, 이들 병용치료들은 명확한 이득을 보이지는 않았다. 오메가-3 지방산의 심혈관질환에 대한 예방효과를 보고자 한 연구들은 결과는 일관적이지 않다. REDUCE-IT 연구에서는 스타틴과 오메가-3 지방산 중의 하나인 EPA의 병용치료가 심혈관질환을 예방하는 효과를 보였다.³² 이 연구에서는 스타틴을 복용 중인 고중성지방혈증 환자에게 4 g의 icosapent ethyl (IPE)을 추가한 결과, 스타틴 단독 투여군에 비해 심혈관질환의 위험이 25% 감소하였다. 당뇨병 환자만 따로 분석한 결과에서도 동일한 효과가 있었다. 그러나 당뇨병 환자가 약 70% 정도 포함된 STRENGTH 연구에서는 스타틴과 하루 4 g의 오메가-3 지방산 병용치료가 심혈관질환 예방에 효과를 보이지 않았다.³³

2형 당뇨병 환자에서 스타틴과 피브레이트를 병용해 중성지방을 낮추고 HDL 콜레스테롤을 올리는 것이 심혈관질환의 예방에 도움이 되는지에 대해서는 논란이 있다. ACCORD 연구에서 스타틴과 피브레이트의 병용치료는 스타틴 단독치료와 비교해 심혈관질환의 발생 위험을 낮추는 데는 실패하였다. 그러나 하위군 분석에서 당뇨병 이상지질혈증(중성지방 204 mg/dL 이상이면서 HDL 콜레스테롤 34 mg/dL 미만)이 있는 경우 심혈관질환의 예방 가능성을 시사한 바 있다.³⁴

그러나 가장 최근에 발표된 PROMINENT에서는 이상지질혈증을 동반한 2형 당뇨병 환자(95.7%가 이미 스타틴을 복용하고 있었음)에서 페마피브레이트의 치료는 중성지방 수치를 포함한 지질 수치를 상당히 개선시켰으나 심혈관질환위험을 감소시키지 않았다.³⁵ 이는 피브레이트를 이용한 중성지방 감소가 잔류 심혈관 질환 위험을 줄이는 데 한계가 있음을 시사한다.

(4) 고중성지방혈증의 치료

고중성지방혈증의 경우 중성지방을 증가시킬 수 있는 2차적인 원인(체중증가, 음주, 탄수화물 섭취 과다, 만성신장질환, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로젠, 타목시펜 및 글루코코르티코이드 등의 투약력) 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적인 문제가 있는지 확인하는 것이 필요하다.³⁶ 당뇨병 환자에서 체중감소, 신체활동의 증가, 금주를 포함한 의학영양요법 등의 생활습관교정은 고중성지방혈증의 치료에 효과적이며 일부 환자에서는 죽상경화심혈관질환의 위험요소를 감소시킬 수 있다.³⁷ 혈당이 조절되지 않을 경우 고중성지방혈증이 악화되며, 엄격한 혈당조절은 중성지방을 낮출 수 있다. 2차적인 원인이 있는 경우 해당 원인에 대한 치료를 우선적으로 고려한다.

중성지방 농도가 500 mg/dL 이상으로 상승된 경우에는 급성 췌장염의 위험이 증가한다고 알려져 있으므로 급성 췌장염을 예방하기 위해 저지방식사 및 금주와 함께 피브레이트, 오메가-3 지방산 등의 약물치료를

즉각적으로 고려한다.³⁸ 중성지방이 200-499 mg/dL인 경우에는 심혈관질환의 위험도에 따른 LDL 콜레스테롤의 조절이 필요하며 LDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 낮추기 위해 우선적으로 치료적 생활습관교정과 스타틴 치료를 권고한다. 치료적 생활습관교정과 스타틴 약물치료를 통해 LDL 콜레스테롤 목표 달성후에도 중성지방이 200 mg/dL 이상인 경우 이를 낮추기 위하여 피브레이트, 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 고려할 수 있다. 중성지방 조절을 위한 단일약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수 있다.

(5) 요약

당뇨병 환자에서 이상지질혈증의 일차적 치료 목표는 심혈관 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤을 적절한 목표치 미만으로 조절하는 것이다. 유병기간 10년 미만의 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자에서는 기본적으로 LDL 콜레스테롤을 100 mg/dL 미만으로 조절하는 것을 목표로 한다. 그러나 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자에서는 다른 초고위험군 환자와 동일하게 LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 조절하고, 기저치 대비 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다. 또한 표적장기손상(알부민뇨, 만성신장질환[추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만], 망막병증, 신경병증 등)이나 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자[연령(남자 45세 이상, 여자 55세 이상), 고혈압, 흡연, 관상동맥질환의 조기 발병 가족력(남자 55세 미만, 여자 65세 미만), HDL 콜레스테롤 40 mg/dL 미만]을 동반한 당뇨병 환자에서는 LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 조절하는 것을 선택적으로 고려할 수 있다. 유병 기간이 10년 이상이거나 1-2개의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 조절할 것을 고려한다.

당뇨병 환자에서 이상지질혈증이 있는 경우 일차적인 약물치료는 스타틴의 사용이며, 생활습관교정과 함께 적극적으로 시행한다. 스타틴을 초기 용량을 투여한 후 LDL 콜레스테롤 농도가 목표치에 도달하지 못하면 스타틴의 용량을 증량할 수 있으며, 최대내약용량의 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브의 추가를 고려한다. 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자에서 에제티미브 병합 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우에는 PCSK9 억제제의 병용치료를 고려할 수 있다.

참고문헌

1. Park JH, Ha KH, Kim BY, Lee JH, Kim DJ. Trends in Cardiovascular Complications and Mortality among Patients with Diabetes in South Korea. *Diabetes Metab J* 2021;45:283.
2. 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.
3. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study G. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-679.
4. Association KD. Diabetes fact sheets in Korea 2024. 2024.
5. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, Lee EY, Kim BJ, Kim EM, et al. 2018 Guidelines for the Management of Dyslipidemia in Korea. *J Lipid Atheroscler* 2019;8:78-131.

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. Heart Protection Study Collaborative G. 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.
8. Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, 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.
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
10. 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.
11. 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.
12. Hong N, Lee YH, Tsujita K, Gonzalez JA, Kramer CM, Kovarnik T, et al. Comparison of the Effects of Ezetimibe-Statin Combination Therapy on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with and without Diabetes: A Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2018;33:219-227.
13. 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.
14. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618-628.
15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1046-e1081.
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
17. Moon MK, Noh J, Rhee EJ, Park SH, Kim HC, Kim BJ, et al. Cardiovascular Outcomes according to Comorbidities and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Korean People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 2023;47:45-58.
18. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447-1463.
19. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
20. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary pre-

vention 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.

21. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur Heart J* 2006;27:2323-2329.
22. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes care* 2006;29:1220-1226.
23. Ben-Yehuda O, Wenger NK, Constance C, Zieve F, Hanson ME, Lin JX, et al. The comparative efficacy of ezetimibe added to atorvastatin 10 mg versus uptitration to atorvastatin 40 mg in subgroups of patients aged 65 to 74 years or greater than or equal to 75 years. *J Geriatr Cardiol* 2011;8:1-11.
24. Bays HE, Conard SE, Leiter LA, Bird SR, Lowe RS, Tershakovec AM. Influence of age, gender, and race on the efficacy of adding ezetimibe to atorvastatin vs. atorvastatin up-titration in patients at moderately high or high risk for coronary heart disease. *International journal of cardiology* 2011;153:141-147.
25. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-1582.
26. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015;13:123.
27. Rosenson RS, Daviglus ML, Handelsman Y, Pozzilli P, Bays H, Monsalvo ML, et al. Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study. *Diabetologia* 2019;62:948-958.
28. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Gipe D. 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.
29. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation* 2022;146:1109-1119.
30. Bohula EA, Marston NA, Bhatia AK, De Ferrari GM, Leiter LA, Nicolau JC, et al. Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke. *N Engl J Med* 2026;394:117-127.
31. Marston NA, Bohula EA, Bhatia AK, De Ferrari GM, Leiter LA, Nicolau JC, et al. Evolocumab to Reduce First Major Cardiovascular Events in Patients Without Known Significant Atherosclerosis and With Diabetes: Results From the VESALIUS-CV Trial. *Jama* 2026;335:1400-1407.
32. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
33. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs. Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:2268-2280.
34. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
35. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2022;387:1923-1934.
36. 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:S1-45.
37. 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.
38. American Diabetes Association Professional Practice Committee for D. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes care* 2026;49:S216-S245.

4. 만성콩팥병과 이상지질혈증

권고안

내용	권고등급	근거수준
만성콩팥병으로 처음 진단된 경우는 이상지질혈증에 대해 검사를 진행하는 것을 권고한다.	I	C
만성콩팥병 환자는 심뇌혈관질환의 고위험군으로 간주하고 LDL 콜레스테롤을 낮추는 것을 기본 치료목표로 권고한다.	I	A
50세 이상이거나 사구체여과율 <60 mL/min/1.73 m ² 인 만성콩팥병 환자(비투석/비이식)는 심뇌혈관계질환의 위험을 낮추기 위해 스타틴 또는 스타틴 + 에제티미브 병용치료를 권고한다.	I	A
50세 이상이고, 사구체 여과율 ≥60 mL/min/1.73 m ² 인 만성 콩팥병 1-2단계 환자는 스타틴 치료를 권고한다.	I	B
18-49세 사이의 만성 콩팥병 환자(비투석/비이식)는 심혈관 위험도에 따라 스타틴 치료를 권고한다.	II	A
고중성지방혈증을 가진 성인 만성콩팥병 환자의 경우 일차적으로 치료적 생활습관의 변화를 고려한다.	II	A

1) 만성콩팥병의 정의와 이상지질혈증의 병태생리

만성콩팥병(chronic kidney disease)의 유병률은 전 세계적으로 빠르게 증가하고 있으며, 우리나라에서도 2021-2023년 기준 7.6-8.4% 수준으로 10명 중 1명꼴로 추정된다.¹ 고령화와 당뇨, 고혈압 증가로 인해 환자수가 10년새 2배이상 급증하였고, 70세 이상에서는 유병률이 20%를 넘는다. 만성콩팥병이 악화되는 말기신부전의 유병률은 우리나라가 세계 3위 수준을 보이고 있다. 이런 만성 콩팥병 환자들의 주요 사망원인은 심혈관 질환으로서, 신기능 저하와 알부민뇨의 존재는 그 자체로 강력한 심혈관 위험인자로 간주되어야 하며, 진료지침에서 만성콩팥병을 고위험군으로 분류하는 근거가 될 수 있다.²

만성콩팥병은 임상적으로 신장의 구조적 또는 기능적 이상이 3개월 이상 지속되는 상태를 의미하며, The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 진료 지침에 의거하여 다음 2가지 조건들 중 하나를 만족할 때로 정의한다.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

상기 조건 외에 알부민뇨는 사구체 여과장벽의 손상을 반영하는 민감한 지표로서, 장기 예후 및 합병증에 매우 중요하여 KDIGO 2012에서 알부민뇨를 포함하여 분류체계를 개정하였다(표 5-1).⁴

표 5-1. KDIGO 가이드라인에 따른 만성 콩팥병 단계 분류

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

일반 인구 집단과 비교하여 만성콩팥병 환자의 이상지질혈증의 전형적인 양상은 고중성지방혈증, HDL 콜레스테롤 감소, LDL 콜레스테롤의 질적 변형(small dense LDL 증가)로 요약할 수 있는데, 이는 신장 기능 저하에 따른 지질대사 효소의 활성 변화와 수송 단백질의 이상으로 발생한다.^{5,6} 만성콩팥병의 초기부터 나타날 수 있는 특징적인 소견으로는 Triglyceride-Rich Lipoprotein (TRL)의 이화 장애로 인한 혈중 농도 상승인데, 이는 간의 과잉생성보다는 신기능 저하에 따른 지질단백분해효소(Lipoprotein lipase, LPL)와 간지질단백분해효소(Hepatic lipase, HL) 발현 감소와 아포지단백 C-III 증가로 중성지방의 말초 분해 저하가 핵심 기전이다.² 이로 인해 VLDL과 유미입자(chylomicron) 잔유물이 혈중에 체류하게 된다. 여기에 인슐린 저항성으로 인한 VLDL 생산 증가와 투석 시 반복적 헤파린 사용에 따른 LPL 고갈이 고중성지방혈증을 악화시킨다. 동시에, LCAT 활성 저하와, Apo A-I의 합성 감소, CETP 상대적 활성 증가로 인해 HDL 콜레스테롤은 수적, 기능적으로 모두 손상되어 역콜레스테롤 수송 장애와 수명 단축, 항산화 및 항염증 기능을 상실하여 혈관 내피 세포를 보호하지 못하고 오히려 죽상경화를 촉진하는 성질을 띠게 된다.⁷ 만성콩팥병 환자에서 LDL 콜레스테롤의 절대적인 수치는 정상이어도 심혈관 질환의 위험이 높을 수 있는데, 이는 TRL 대사 장애의 결과로 sdLDL의 입자가 증가하기 때문이다. sdLDL은 산화에 취약하고 혈관 침투력이 크기 때문에 죽상경화 위험이 높다고 알려져 있다. 또한 만성 콩팥병에서는 TG-rich lipoproteins의 증가로 remnant cholesterol이 상승하여, 심혈관 질환의 위험이 더 높아진다. 따라서 만성콩팥병에서는 표준 LDL 콜레스테롤 보다 non-HDL 콜레

스테롤이나 ApoB가 위험평가에 더 적절하다.^{8,9} 단백질과 지질대사의 상관관계도 중요하여, 신증후군 수준의 단백질(>3 g/Cr)가 동반된 경우에는 알부민 소실에 따른 간의 보상적 합성 증가로 LDL 콜레스테롤이나 ApoB 생성이 급증해 중증 고콜레스테롤혈증이 나타날 수 있다.⁸

2) LDL 콜레스테롤의 목표치와 추적관찰

만성콩팥병에서 LDL 콜레스테롤의 임상적 역할은 제한적이다. 주요 스타틴 연구에서 LDL 콜레스테롤이 1.0 mmol/L 감소에 따른 상대적 위험도 감소 효과는 신기능이 악화됨에 따라 점점 약해지고, 투석 환자에서는 거의 미미하였다.¹⁰ 이에 LDL 콜레스테롤을 치료 목표로 둘 것인지, 추적관찰의 필요성이 있을지에 대해서는 진료지침마다 다양하다(표 5-2). 처음 만성콩팥병으로 진단된 경우(투석여부와 상관없이) 이상지질혈증에 대해 검사를 시행하도록 권고하고 있는데, 이차성 이상지질혈증과 교정가능한 인자들(갑상선기능저하증, 과도한 음주, 신증후군, 당뇨, 간질환, 약제 등)과 구별하기 위함이다.^{11,12} 또한, 이상지질혈증의 기저검사는 특별히 관리가 필요한 환자들을(중성지방 >1,000 mg/dL, or LDL 콜레스테롤 >190 mg/dL) 파악하기 위해 필요하다.¹¹

표 5-2. 주요 진료지침에 따른 만성 콩팥병 환자에서의 LDL 콜레스테롤 저하 요법의 적응증¹³

	2013 (2024) ^{a)} KDIGO	2018 AHA/ACC	2019 ESC/EAS	2026 KSoLA
치료적응증				
비투석/비이식 만성콩팥병	• 50세 이상 • 18-49세 이면서 ASCVD^{b)} 고위험군	• LDL-C 70-189 mg/dL, 10년 ASCVD 위험도 ≥ 7.5% • LDL-C ≥ 190 mg/dL^{c)} • ASCVD^{d)} • 당뇨병^{d)}	• eGFR < 60 mL/min/1.73 m² • ASCVD^{d)} • 당뇨^{d)} • 가족성 고지질혈증^{d)}	• 만성콩팥병 3-5단계 • 1-2단계에서는 나이와 ASCVD^{b)}의 위험도 고려
투석	이미 스타틴±에제티미브 복용중인 환자(치료시작은 권고하지 않음)	이미 스타틴을 복용하고 있는 환자(치료시작은 권고하지 않음)	이미 스타틴±에제티미브 복용중인 환자(ASCVD 위험군이 없는 경우 스타틴의 시작은 권고하지 않음)	이미 스타틴±에제티미브 복용중인 환자(치료시작은 권고하지 않음)
신이식	이식 수혜자	언급없음	이식 수혜자	이식수혜자 ^{e)}
목표 LDL-C	권고하지 않음	≥ 30% 감소(중등도 위험군) ≥ 50% 감소(고위험군) ^{d)}	≥50% (and) <70 mg/dL (고위험군) (or) <55 mg/dL (초고위험군) ^{d)}	특정수치를 목표로 제시하지 않음(LDL-C의 목표는 이환정도와 위험도에 따라 결정될 수 있음)

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; EAS, European Atherosclerosis Society; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESC, European Society of Cardiology; FH, familial hypercholesterolemia; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; KSoLA, The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis; KT, kidney transplant; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

^{a)} 2024년 가이드라인에서는 이상지질혈증 치료만을 다루는 것이 아니라, 만성콩팥병의 전반적인 평가와 관리를 목표로 하고, 이중 지질 관리에 대한 부분은 2013년 가이드라인을 대체로 수용하고 있음.

^{b)} 하기 항목 중 한 개 이상: 관상동맥질환 과거력, 당뇨, 기저의 허혈성 뇌졸중, 10년 관상동맥질환 사망률 혹은 심근경색 위험도 10% 이상

^{c)} 일반인구집단에서 언급된 내용으로 만성콩팥병 파트에서 특징적인 것은 아님.

^{d)} 위험도 분류를 위한 사구체 여과율의 범위는 다음과 같음: 고위험군 (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²), 초고위험군 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)

^{e)} 본 권고안에는 신장이식 수혜자와 관련된 내용이 포함되어 있지는 않으나, 해설을 제시함.

대한신장학회에서는 당뇨병성 콩팥병 환자에 대해 KDIGO 가이드라인과 맥락을 같이 하지만 임상적 의 사결정을 지원하기 위해 국내외 진료지침의 목표치를 모두 참고할 수 있도록 허용하고 있다.¹⁴ 정리하면, KDIGO 가이드라인은 LDL 콜레스테롤 수치 자체보다는 위험도를 우선시하여 다양한 복합질환을 가진 환

자군에서 단순성과 안전성을 강조하고, AHA/ACC 지침과 ESC/EAS 지침은 초기 만성콩팥병 단계에서 LDL 콜레스테롤 기준치와 감소 목표를 포함하여 일반 인구집단에서의 전통적인 지질관리 프로토콜과 일치한다. 한국지질동맥경화학회와 대한신장학회는 대체로 KDIGO 원칙을 따르면서, 국제 지침의 목표치를 참고할 수 있는 유연성을 허용하고 있다.¹³ 다만, 최근 공개된 KDIGO 당뇨병-만성콩팥병 지침 등에서는 죽상경화성 심혈관질환 위험이 높거나 당뇨병을 동반한 만성콩팥병 환자를 중심으로 LDL 콜레스테롤 목표치를 제시하려는 동향이 관찰되므로, 이 영역에서는 향후 반영할 필요가 있다.

3) 만성콩팥병에서의 약물요법 - 대규모 주요 연구에 따른 진료지침

스타틴 요법이 신기능의 악화를 지연시킨다는 근거는 없지만 주요 연구들은 만성 콩팥병 환자에서 심혈관 질환을 예방한다는 효과를 보였다. 2000년대에 대규모 연구들이 있었고, 이 연구결과들을 바탕으로 진료지침을 제시하였으나 이후에 의미있는 연구들이 진행되고 있지 않아 2013년 KDIGO 가이드라인 이후 큰 변화는 없다고 할 수 있다.

(1) 비투석/비이식 만성콩팥병 환자 콜레스테롤 강하 약물치료

2011년 진행된 Study of Heart and Renal Protection (SHARP) 연구는 비투석 만성콩팥병 환자를 대상으로 지질 강하 치료효과를 평가한 유일한 대규모 연구이다.¹⁵ 기존 심근경색이나 관상동맥 재개통술 과거력이 없는 9,270명의 만성콩팥병 3-5단계에 해당하는 환자들을 대상으로, 심바스타틴 20 mg과 에제티미브 10 mg 병용요법의 효과를 5년간 추적관찰 하였고, 병용요법 군이 위약군에 비해 주요 심혈관계 사건의 발생위험을 17% 유의하게 감소시켰다. 이 연구는 스타틴 단독요법보다 에제티미브를 병용함으로써 신기능이 저하된 환자에서 부작용위험을 높이지 않고 효과적으로 LDL 콜레스테롤을 추가적으로 감소(33 mg/dL) 시킬 수 있음을 입증했다. 스타틴 주요 연구들의 사후 분석과 메타분석 결과에 따르면, 투석이 필요하지 않은 만성콩팥병 환자에서 스타틴은 심혈관 위험을 감소시키는 것으로 나타났다.^{16,17} 만성콩팥병 1-4기 환자 41,273명을 포함한 43개 연구를 분석한 최근 메타분석에서는 스타틴 치료가 주요 심혈관 사건의 상대위험을 28% 감소시키는 것을 보고하였다.¹⁸ 이런 결과들을 근거로 비투석/비이식 만성콩팥병 환자에서 스타틴 혹은 스타틴과 에제티미브의 병용요법을 권고하게 되었지만 KDIGO 2013년 가이드라인에서는 모든 환자에게 일률적인 권고를 하지 않는다. 대신 10년 관상동맥질환 위험도가 10%를 초과하는 경우에 치료를 권고하고 있는데, 이 수치는 Alberta kidney Disease Cohort (1,268,028 환자 데이터)에서 당뇨나 기저 심혈관질환 병력이 없는 50세 미만의 환자들은 10년 관상동맥질환 위험도가 10% 미만인 결과에서 비롯되었다.¹⁹ 결론적으로 비투석/비이식 만성콩팥병 환자에서의 지질강하요법에 대한 KDIGO에서의 권고사항은 아래와 같다.

- 50세 이상이고 사구체 여과율 <60 mL/min/1.73 m² 인 경우, 스타틴 단독 혹은 스타틴/에제티미브 병용요법을 권유한다.
- 50세 이상이고 사구체 여과율 ≥60 mL/min/1.73 m² 인 경우는 스타틴을 권유한다.
- 18-49세 사이의 환자들은 아래 사항 중 1가지 이상 해당하면 스타틴 치료를 권유한다.
 - 관상동맥질환 과거력(심근경색, 관상동맥 재개통술)
 - 당뇨

- 허혈성 뇌졸중 과거력
- 추정 10년 관상동맥 질환 발병 위험도 >10%

KDIGO 지침에서는 LDL 콜레스테롤의 구체적인 치료 목표를 제안하지 않는다. 다만 KDIGO에서는 만성 콩팥병 환자를 심혈관질환의 고위험군으로 간주하면서도, 스타틴의 부작용에 취약한 대상으로 고려한다. 따라서 LDL 콜레스테롤 목표수치가 아닌 기존의 임상 시험들에서 충분한 효과를 보이면서도 안전성이 입증된 용량을 기반으로, 사용 가능한 스타틴과 권고 용량을 제시하고 있다(표 5-3). 그럼에도 죽상경화성 심혈관 질환이나 당뇨병 등 심혈관 위험이 매우 높은 상태를 동반한 경우에는 다른 국제지침들을 참고하여 LDL 콜레스테롤 및 위험도에 기반하여 스타틴의 강도 조절 또는 비스타틴계 약물의 추가 투여를 고려할 수 있다고 생각된다. 또한 일부 아시아인들에게서는 적은 용량의 스타틴으로도 의미 있는 LDL 콜레스테롤 감소효과를 볼 수 있어 권고 용량보다 적은 용량을 사용할 수 있다.²⁰

표 5-3. KDIGO에서 만성콩팥병 3-5단계 환자들에게 권고하는 약제 및 약물(투석/이식 포함)

Statin	Recommended dose
Lovastatin	Not studied
Pravastatin	40 mg/day
Simvastatin	40 mg/day or 20 mg/day with 10 mg ezetimibe
Atorvastatin	20 mg/day
Fluvastatin	80 mg/day
Rosuvastatin	10 mg/day
Pitavastatin	2 mg/day

(2) 투석 환자에서의 콜레스테롤 강화 약물치료

투석 환자를 대상으로 한 주요 무작위대조연구로는 2005년 4D 연구와 2009년 AURORA 연구가 있다. 4D 연구는 2형 당뇨병을 동반한 혈액투석 환자(LDL 콜레스테롤이 80-190 mg/dL) 1,255명을 대상으로 아토르바스타틴 20 mg 단독으로 4년 투여한 결과, 심혈관계 사건 발생이 8% 감소했으나 통계적으로 유의하지는 않았다.²¹ AURORA 연구에서도 혈액투석 환자 2,776명을 대상으로 로수바스타틴 10 mg을 투약하며 평균 3.8년 추적관찰했으나, 주요 심혈관계 사건의 감소는 유의하지 않았다.²² SHARP 연구의 1/3 정도는 투석환자였으며, 이 하위군에서도 스타틴/에제티미브 병용요법에 의한 심혈관계 사건 발생 감소는 명확하지 않았다. 이러한 결과는 투석 환자에서 심혈관 질환의 주요 병태생리가 죽상경화보다는 혈관 경직성, 혈관 석회화, 심근의 구조적 이상, 교감신경의 활성화등 비죽상경화 기전에 의해 설명될 가능성을 시사한다.¹⁵ 이와 같은 근거를 바탕으로 KDIGO에서는 투석 환자에서 스타틴 혹은 스타틴/에제티미브 병용요법의 신규시작을 일반적으로 권고하지는 않는다. 다만, 기저 LDL 콜레스테롤이 특별히 높은 경우는 치료시작이 고려될 수 있으며, 이는 4D 연구의 사후 분석에서 LDL 콜레스테롤이 145 mg/dL를 초과한 환자군에서 심혈관 사건 감소가 관찰된 결과에 근거한다.²³ 또한, 최근 심근 경색 또는 허혈성 뇌졸중 병력이 있거나 기대여명이 긴 환자에서는 개별적 판단 하에 치료가 적절할 수 있으나, 다수의 동반질환이나 다약제 복용이 있는 환자에서는 제한적일 수 있다. 한편, 이미 투석 시행 이전부터 스타틴 (단독 혹은 에제티미브 병용)을 투여 중이던 환자에서는 치료 지

속이 권고된다. 비록 무작위대조 연구의 근거는 없으나 SHARP 연구에서 비투석 상태에서 치료를 시작한 후 투석으로 이행한 2,141명의 데이터가 심혈관 예방 효과에 기여한 것으로 평가되어 이를 근거로 하였다.

(3) 이식 환자에서의 콜레스테롤 강하 약물치료

신장이식 환자는 지질대사작용에 대한 면역억제제의 부작용으로 이상지질혈증을 많이 유발할 수 있기 때문에 그 자체로 고위험인자에 해당한다.²⁴ ALERT 연구 (2003)는 2,012명의 중성지방이 155-348 mg/dL 사이 인 신이식 환자를 대상으로 하였고, 플루바스타틴 40-80 mg 요법과 대조군을 비교하여 5.4년을 추적 관찰하였다. 이 연구에서 주요 심혈관 이벤트를 17% 정도 감소시켰으나 통계적으로 유의하지 않았다.²⁵ 비록 근거 수준은 제한적이지만, 최신 지침은 일반적으로 신이식 수혜자들은 심혈관 위험을 낮추기 위해 스타틴 치료를 시작하도록 권고하고 있다. 일단 적은 용량으로 시작해서 환자에 맞추어 단계적으로 증량하는 것을 권고한다.²⁶ 신이식 환자는 면역억제제를 사용하기 때문에 약물상호작용에 유의해야 한다. 특히, cytochrome P450 (CYP) 3A4 경로를 통해 대사되는 사이클로스포린 같은 약제는 스타틴 관련 근병증의 위험을 높일 수 있다. 사용가능한 스타틴 중 플루바스타틴, 프라바스타틴, 피타바스타틴, 로수바스타틴은 대체 경로를 통해 대사되므로 상호작용 위험이 상대적으로 낮은 것으로 알려져 있다.²⁷ 타크로리무스 역시 CYP3A4를 통해 대사되지만 cyclosporin에 비해 스타틴과의 상호작용 위험이 더 낮은 것으로 보고되고 있다.

(4) 만성콩팥병 환자의 중성지방 강하 약물치료

고중성지방은 만성콩팥병 환자에서 자주 동반되나, 피브린산 유도체나 오메가-3 등의 치료를 통해 심혈관 예방효과를 기대하는 것은 아직 논란의 여지가 있다. 피브린산 유도체의 효과를 평가한 대규모 연구인 FIELD 연구나 ACCORD 연구에서는 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만의 환자가 매우 적게 포함되어 이들의 결과를 피브린산 유도체의 효과와 안정성의 근거로 제시하기에는 무리가 있다. 또한, 고령의 환자에서 피브린산 유도체를 투여했을 때, 오히려 신기능이 악화되거나 입원이 증가하는 등의 부작용을 보였다.^{28,29} 이런 문제로 KDIGO와 KSoLA지침에서는 만성 콩팥병 환자에게 심혈관 예방을 위해 피브린산 유도체를 권고하지 않는다. KDIGO에서는 고중성지방혈증 (>500 mg/dL)이 있는 경우, 생활 습관 개선을 권고하고 있으며, 보통 식이 조절, 체중 감량, 운동, 금주, 고혈당 치료 등을 의미한다.¹¹ 그러나, 중성지방이 1,000 mg/dL 이상인 경우, 체장염 위험이 있어 피브린산 유도체의 사용을 고려할 수 있고, 신기능에 따라 용량 조절이 필요하다. 피브린산 유도체와 스타틴의 병용요법은 횡문근 용해증의 위험이 증가할 수 있어 권장되지 않으며, 신이식 환자에서도 피브린산 유도체가 사이클로스포린 농도를 낮추거나 근육병 위험을 증가시킬 수 있어 주의가 필요하다.

오메가-3 지방산의 경우, REDUCE-IT 연구에서는 하루 4 g의 EPA를 복용한 만성콩팥병 환자군에서 심혈관 사건 발생이 유의하게 감소하였다. 하지만 EPA와 DHA이 복합된 오메가-3 지방산(EPA+DHA)를 복용한 STRENGTH 연구에서는 치료군과 대조군 사이에 별다른 차이를 보이지 않았다.^{30,31} 그리고 최근에 발표된 PISCES 연구는 혈액투석 환자만을 대상으로 4 g의 생선유(EPA+DHA)를 투여하였을 때 유의한 수준의 심혈관 질환의 감소를 보고하였다.³² 이처럼 오메가-3의 임상적 결과들은 상반되고 일관적이지 않아 만성콩팥병 환자에서 적극적으로 권고되는 약물은 아니지만, KDIGO를 비롯한 국내외 당뇨병학회 지침에서는 고중성지방혈증이 동반된 당뇨병 만성콩팥병 환자에서 사용을 고려해볼 수 있는 약제로 언급된다.

(5) 새로운 약제들

에볼로쿠맙과 알리로쿠맙 같은 PCSK9 억제제는 기존의 죽상경화성 심혈관 질환이 있는 환자에서 심혈관 질환의 위험도를 유의하게 감소시키는 것은 잘 알려져 있다. 만성콩팥병 환자에서의 효과에 대해서도 관심이 증가하고 있는데, FOURIER 연구에서는 신기능 보존군, 만성콩팥병 2단계와 3-5단계 환자들에서 효과를 평가했을 때, 모든 만성콩팥병 단계에서 일관되게 심혈관 사건의 위험 감소 효과가 관찰되었다.³³ 다만, 이 연구에서는 사구체 여과율 20 mL/min/1.73 m² 미만인 환자와 신이식 환자는 제외되었다. 알리로쿠맙을 평가한 8개의 3상 ODYSSEY OUTCOMES 연구를 연구를 통합 분석한 연구에서도, PCSK9 억제제는 기저 신기능과 무관하게 LDL 콜레스테롤을 효과적으로 감소시켰고, 다양한 만성콩팥병 단계에서도 일관된 지질강하효과를 보였다.³⁴

벵페도익산은 고콜레스테롤혈증 치료를 위해 승인된 ATP citrate lyase의 억제제로, 현재 1상 연구가 발표되었고, 이 연구는 정상 신기능, 경도, 중등도/중증 신기능 저하를 가진 24명을 대상으로 안전성을 평가하였다.³⁵ 전반적으로 양호한 내약성을 보였고, 신기능 저하 정도에 따라 이상반응은 보이지 않았다. 이에 사구체 여과율 30 mL/min/1.73 m² 이상에서는 용량 조절이 필요 없지만, 그 이하의 환자에서는 아직 데이터가 부족하다.

4) 요약

만성콩팥병 환자들은 그 자체로 심혈관질환의 고위험군이지만, 신기능 저하에 따라 지질대사가 변형되어 일반 인구 집단과는 다르며, LDL 콜레스테롤과 심혈관계 위험의 연관성은 신기능이 저하됨에 따라 미약해져서 만성콩팥병 환자에서의 지질관리는 보다 정교하고 개별화된 접근이 필요하다. 비투석/비이식 상태의 만성콩팥병 환자는 나이, 심혈관계 위험인자에 따라 스타틴 단독 혹은 스타틴/에제티미브 병용요법이 권고된다. 투석하는 환자에서는 기존의 사용하던 약제를 중단할 필요는 없으며, 새로 시작하는 것은 권고되지 않지만 기저 LDL 콜레스테롤이 매우 높은 경우는 치료 시작을 고려할 수 있다. 이식 환자에서는 수혜자에게 면역억제제로 인한 이상지질대사를 예방하기 위해 스타틴 치료를 권고한다. 중성지방에 대해서는 약물요법을 권고하지 않고, 500 mg/dL 이상의 고중성지방이 있는 경우는 생활습관개선을 권고하고, 1,000 mg/dL 이상인 경우는 췌장염을 예방하기 위해 피브리산 유도체를 고려할 수 있다. 이외에 고콜레스테롤혈증의 치료를 위해 PCSK9 억제제도 개발되어 연구가 진행되고 있지만 투석이나 이식 환자에 대한 데이터는 부족한 상황이다. 결과적으로 만성콩팥병 환자에서의 지질강화치료는 환자의 신장기능 및 이환율, 심혈관 질환 위험도에 따라 개별적으로 접근해야 한다.

참고문헌

1. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease, 2012–2022. Public Health Weekly Report 2024;17:418-419.
2. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. Int J Nephrol Renovasc Dis 2017;10:35-45.
3. 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 international* 2005;67:2089-2100.
4. ACR A, ACR A. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney International* 2011;80:1000-1001.
 5. Mitrofanova A, Merscher S, Fornoni A. Kidney lipid dysmetabolism and lipid droplet accumulation in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* 2023;19:629-645.
 6. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2017;10:35-45.
 7. Moradi H, Vaziri ND. Molecular mechanisms of disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease. *Frontiers in Bioscience-Landmark* 2018;23:146-161.
 8. Lacount S, Tannock LR. Dyslipidemia in chronic kidney disease. *Endotext* [internet] 2025.
 9. Keane WF, Tomassini JE, Neff DR. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2013;20:123-133.
 10. Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Haynes R, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes and Endocrinology* 2016;4.
 11. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney international* 2014;85:1303-1309.
 12. Won H, Bae JH, Lim H, Kang M, Kim M, Lee SH, et al. 2024 KSoLA consensus on secondary dyslipidemia. *The Korean journal of internal medicine* 2024;39:717.
 13. Kim JY, Chung SM, Kim NH. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease: a comprehensive overview of evidence and recommendations. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2025;40:876.
 14. Chung S. Synopsis of the Korean Society of Nephrology 2023 practical recommendations for the management of diabetic kidney disease. *The Korean Journal of Medicine* 2023;98:270-282.
 15. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson 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.
 16. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacological research* 2013;72:35-44.
 17. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2012;157:263-275.
 18. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Cashmore BA, Saglimbene VM, Krishnasamy R, Lambert K, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane database of systematic reviews* 2023.
 19. 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. *The Lancet* 2012;380:807-814.

20. 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.
21. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *New England Journal of Medicine* 2005;353:238-248.
22. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *New England Journal of Medicine* 2009; 360:1395-1407.
23. März 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. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011;6:1316-1325.
24. Chapter 2: Pharmacological cholesterol-lowering treatment in adults. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013; 3:271-279.
25. Holdaas H, Fellström 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. *The Lancet* 2003;361:2024-2031.
26. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal* 2020;41:111-188.
27. Page RL, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;111:230-239.
28. Keech A. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
29. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC. Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2010;363:694-695.
30. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg PG, Brinton EA, et al. Benefits of icosapent ethyl across the range of kidney function in patients with established cardiovascular disease or diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation* 2021;144:1750-1759.
31. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs. corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *Jama* 2020;324:2268-2280.
32. Lok CE, Farkouh M, Hemmelgarn BR, Moist LM, Polkinghorne KR, Tomlinson G, et al. Fish-Oil Supplementation and Cardiovascular Events in Patients Receiving Hemodialysis. *N Engl J Med* 2026; 394:128-137.
33. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park J-G, Pineda AL, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:2961-2970.
34. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney international* 2018;93:1397-1408.
35. Amore BM, Sasiela WJ, Ries DK, Tresh P, Emery MG. Pharmacokinetics of bempedoic acid in patients with renal impairment. *Clin Transl Sci* 2022;15:789-798.

5. 소아청소년의 이상지질혈증

권고안

내용	권고등급	근거수준
9-11세와 17-21세에 비공복상태에서 non-HDL 콜레스테롤로써 모든 소아청소년에게 선별검사를 실시하는 것을 고려한다.	IIa	B
심혈관질환의 위험인자가 있을 경우에는 2-8세, 12-16세에도 선별검사를 고려한다.	IIa	B
출생 이후 2세까지는 특정 상황에서 이상지질혈증에 대한 선별검사를 고려할 수 있다.	IIb	C
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 권고한다.	I	A
중성지방이 높은 비만한 소아의 경우에는 먼저 칼로리 섭취를 줄이고 신체활동을 늘리도록 권고한다.	I	B
생후 첫 6개월 동안 완전 모유 수유를 권고한다.	I	B
10세 이상의 소아에서 6개월 간 생활습관교정 및 식사요법(CHILD 1→CHILD 2-LDL) 후에도 LDL 콜레스테롤이 ≥ 190 mg/dL일 경우 또는 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 권고한다.	I	A

1) 정의

소아청소년기에 시작된 이상지질혈증은 조기 죽상경화증과 심혈관질환을 유발한다고 알려져 있으며 심혈관질환 발생의 다른 위험인자인 고혈압, 비만 등과 연관성이 있다.¹⁻³ 국내 소아청소년의 이상지질혈증 진단기준은 아직 정립되지 않았으나, 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).^{4,5}

표 5-4. 소아청소년 이상지질혈증의 진단기준(4)

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

2) 진단

(1) 한국 소아청소년의 혈청지질농도

혈청 지질 농도의 분포는 민족, 연령, 성별에 따라 다르나, 한국 소아청소년 혈청 지질 농도의 분포는 미국의 백인 소아청소년과 유사하다. 2007-2009년 국민건강 영양조사자료에 따르면, 한국 소아청소년에서 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 수치의 평균값과 50백분위수 수치는 미국과 동일하였고, 95백분위수에 해당하는 총콜레스테롤은 203 mg/dL, LDL 콜레스테롤은 129 mg/dL였다.⁶ non-HDL 콜레스테롤 90-95백분위 값은 145 mg/dL이며, HDL 콜레스테롤 10백분위수 값은 38 mg/dL였다.⁷ 그러나 한국 청소년에서 중성지방 75-90백분위수는 130 mg/dL, 90백분위수는 150 mg/dL로 NHLBI의 고중성지방혈증 기준인 130 mg/dL과는 차이가 있어, 향후 한국 청소년 고중성지방혈증 기준에 대한 재검토가 필요할 것으로 사료된다.⁶

2008년부터 2016년까지 누적 자료 분석에 따르면 10-18세 한국 소아청소년의 전체 이상지질혈증 유병률은 26.9%로, 남아(28.2%)가 여아(26.3%)보다 다소 높은 경향을 보였다. 세부 지표별로는 고중성지방혈증(13.2%), 저HDL 콜레스테롤혈증(11.6%), 고non-HDL 콜레스테롤혈증(8.2%) 순으로 관찰되었다.⁸ 국민건강 영양조사 분석 결과, 2007년부터 2018년까지 12년간 한국 소아청소년의 고콜레스테롤혈증 유병률과 고LDL 콜레스테롤혈증 유병률은 두배 가까이 증가하는 추세를 보였다.^{9,10} non-HDL 콜레스테롤 역시 평균 농도가 유의하게 상승한 반면, 저HDL 콜레스테롤혈증 유병률은 모두에서 유의하게 감소하였다. 이상지질혈증의 증가 추세는 남녀 모두에서 나타났으며, 비만하지 않은 소아청소년에서도 나타났다.^{9,10} 가장 최근인 2021년 국민건강영양조사에서도 10-18세 소아청소년의 28.1%가 이상지질혈증을 보였다. 비만한 소아청소년의 이상지질혈증은 58.6%였으며, 비만하지 않은 소아청소년에서도 18.8%로 나타나 정상 체중군의 이상지질혈증에 대한 관심이 필요함을 시사한다.¹¹

(2) 이상지질혈증의 선별검사

소아청소년 시기에 선별검사 목적은 이상지질혈증을 조기에 발견하여 관리를 함으로써 성인 시기의 심혈관질환을 감소시키는 것이다.

대규모 코호트 연구에서, 소아기부터 성인기까지 이상지질혈증이 지속되는 사람들의 심혈관 질환 발생 위험은 정상 지질 수치를 유지하는 사람들에 비해 위험비가 5.17로 높았다. 소아기에 발생한 이상지질혈증을 성인기까지 정상화시킨 경우에는 이상지질혈증이 없었던 소아와 심혈관 질환 발생 위험이 위험비 1.13으로 유사했다. 이는 조기에 개입하여 지질 수치를 정상화시키는 것이 장기적인 위험을 완화할 수 있음을 시사한다.³

따라서 소아청소년기부터 이상지질혈증에 대한 선별검사가 필요하며, non-HDL 콜레스테롤 측정이 추천된다. non-HDL 콜레스테롤은 총 콜레스테롤에서 HDL 콜레스테롤을 뺀 값으로 LDL 콜레스테롤, Lp(a), intermediate density lipoprotein (IDL) 및 VLDL을 포함하므로 죽상 형성에 관여하는 모든 콜레스테롤을 포함한다. non-HDL 콜레스테롤은 LDL 콜레스테롤보다 공복 상태의 영향을 받지 않으므로 소아 환자에게 더 실용적인 선별 검사이다.⁴ 국내 외 여러 연구를 통해서도 높은 non-HDL 콜레스테롤 수치가 소아청소년에서 성인기 죽상동맥경화증 발생 위험의 주요 예측 인자로 제시되어 왔다.^{3,8,12-14} 출생 후 2세까지는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증이 의심되거나 고위험 질환이 동반된 상태가 아니면 지질 검사가 권고되지 않는다. 이상지질혈증의 선별검사는 9-11세, 17-21세에 non-HDL 콜레스테롤을 이용한 집단 검진을 권고하고 있다. 최근 일본 연구에서 9-11세에 non-HDL이 정상 수치였던 아동이 경계 혹은 비정상적으로 나빠지는 데 걸리는 평

균 시간은 10.6년으로 추산되어 현재 9-11세, 17-21세에 선별검사를 하는 근거를 뒷받침하고 있다.¹⁵ 그 외의 연령에서는 가족력 및 위험요인이 있을 경우 또는 가족 중에 새로운 위험인자가 발견되었을 경우에 공복지질검사를 하도록 권고하고 있다(표 5-5, 5-6). 최근에는 가족성 고콜레스테롤혈증(FH)을 진단받은 경우에 부모 및 형제자매부터 시작되는 체계적인 연쇄선별검사의 중요성이 강조되고 있다.¹⁶⁻¹⁹

표 5-5. 소아청소년에서 이상지질혈증의 선별검사

연령	권고안
출생-2세	선별검사 필요없음
2-8세	선별검사 권하지 않음 ¹⁾
9-11세	가족력이나 위험인자가 있을 때, 공복지질검사 시행 ²⁾ 비공복상태에서 non-HDL 콜레스테롤 측정 Non-HDL 콜레스테롤 ≥ 145 mg/dL이면, 공복지질검사 시행 ²⁾
12-16세	선별검사 권하지 않음
17-21세	가족 중 새로운 위험인자나 소견 발생시, 공복지질검사 시행 ²⁾ 비공복상태에서 non-HDL 콜레스테롤 측정 Non-HDL 콜레스테롤 ≥ 145 mg/dL이면, 공복지질검사 시행 ²⁾

¹⁾심혈관질환의 위험인자가 있을 경우에는 선별검사를 고려한다.

²⁾공복지질검사는 3개월 이내 2주 이상 간격으로 2회 실시한다.

표 5-6. 소아청소년에서 이상지질혈증의 위험인자

가족력
부모, 조부모, 이모, 고모 또는 삼촌 등 남자 55세 이전, 여자 65세 이전에 심근경색, 협심증, 관상동맥우회수술/스텐트/혈관확장술, 급사 병력
높은 수준의 위험인자
약물치료를 필요로 하는 고혈압 흡연 BMI ≥ 97 백분위수 고위험 조건(high risk conditions): 1형 및 2형 당뇨병, 만성콩팥병/말기신부전/신장이식, 심장이식, 동맥류를 동반한 가와사키병
중등도 수준의 위험인자
약물 치료가 필요 없는 고혈압 95백분위수 $\leq$ BMI < 97백분위수 HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL 중등도 위험조건(moderate risk conditions): 호전된 관상동맥 동맥류를 동반한 가와사키병 만성염증성질환(전신성홍반성루푸스, 소아류마티스관절염), 인간면역결핍바이러스 감염, 신증후군

3) 치료

고콜레스테롤혈증 환자의 초기 관리에는 식사 요법, 신체 활동, 비만한 경우 체중 감량, 니코틴 노출 방지 등의 생활 방식의 변화가 포함된다.²⁰ 동반 질환과 조기 ASCVD 발생 위험이 높은 경우, 일반적으로 생활 습관 변화와 동시에 스타틴 요법을 시작한다. 중간 위험인 경우, 생활 습관 변화를 먼저 시작하고 3-6개월까지 목표 LDL 콜레스테롤 수치가 달성되지 않으면 약물 요법이 추가된다.

(1) 식사의요법

이상지질혈증이 있는 소아에서 CHILDI를 3-6개월간 추천한다.²⁰ 총 에너지 섭취 중 지방은 30%로 유지하

고 포화지방산 섭취 10% 미만, 하루 총콜레스테롤 섭취 300 mg 미만으로 제한하는 식사요법이다. 목표에 도달하지 못하면 이상지질혈증의 원인에 따라 2단계 식사 요법인 CHILD-2-LDL 또는 CHILD-2-TG를 시행한다. 10세 이상의 소아에서 3-6개월간의 생활습관과 1차 식사교정에도 불구하고 LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상이면 CHILD-2-LDL을 시행한다. 포화지방산 섭취 7% 미만, 하루 총콜레스테롤 섭취 200 mg 미만, 가공 식품을 통한 트랜스지방산 섭취를 최대한 배제하고, 불포화지방산 섭취는 10% 내외로 한다. 식이섬유 섭취는 심장질환의 위험을 낮출 수 있으므로 적극 권장한다.^{4,21,22} 중성지방이 높은 경우에는 생선 섭취를 늘려 오메가-3 지방산 식이 섭취량을 늘려야 하며, 단순당(설탕, 액상과당) 섭취를 제한하고, 통곡물을 많이 섭취하는 등 탄수화물 조절이 중요하다.²³ 소아청소년을 위한 심장 건강 식단은 다음과 같다.^{4,24}

① 모유 수유

생후 6개월 동안의 완전 모유 수유와 최소 12개월까지의 지속적인 모유 수유를 권고한다. 모유 수유는 심혈관질환 위험 요소인 비만 및 이상지질혈증의 유병률 감소와 관련이 있다.

② 지방 섭취

돌 지난 어린이의 경우 총 지방 섭취량은 전체 칼로리의 약 30%가 적절하다. 단, 분명한 이상지질혈증이 없는 경우 유아기에 지방 섭취를 제한해서는 안 된다. 포화 지방산은 총 칼로리의 7-10%로 제한되며 식이 콜레스테롤은 <300 mg/day로 제한한다.²⁵⁻²⁷ 저포화지방산 식단은 주로 과일과 채소, 통곡물, 저지방 및 무지방 유제품, 콩, 생선, 지방이 적은 살코기를 포함한다.^{21,22} 나머지 20%의 지방섭취는 단일불포화지방산과 다가불포화지방산의 조합으로 구성되어야 한다. 식단에 트랜스지방산이 포함되지 않도록 한다.

③ 기타

과일, 야채, 통곡물과 같이 섬유질이 풍부한 천연 식품 형태의 식이섬유 섭취를 권장한다.^{28,29} 12개월 미만의 영아에게 과일 주스 등은 권장하지 않으며, 1-3세 유아의 주스 섭취량은 하루 120 mL를 초과하지 않아야 한다.³⁰ 1세 이상의 어린이에서 우유의 지방 함량에 대한 결정은 성장, 식욕, BMI, 심혈관질환 위험 요인을 기반으로 해야 한다. 2세가 되면 포화지방산은 일일 칼로리 섭취량의 8-10%로 제한되어야 하며 우유는 저지방 우유로 제공되어야 한다. 모든 어린이는 비타민 D의 일일 최소 섭취량(600 IU/일) 복용을 권장한다.

④ 식이 보조제

식물성 스타놀과 스테롤을 포함한 식이 보조제는 저포화지방산 식사와 함께 LDL 콜레스테롤 감소에 효능을 보인다.⁴ 오메가-3 지방산은 고중성지방혈증 환자 치료에는 사용될 수 있으나, 고콜레스테롤혈증이 있는 어린이에게는 아직 효과가 입증되지 않았다.³¹

(2) 생활습관 개선

하루에 60분 이상의 규칙적인 중등도 이상의 신체활동, 유산소운동이 권장되며 TV 시청이나 인터넷 사용 시간은 가능한 줄이도록 권장한다.^{32,33} 흡연은 반드시 금해야 한다.

(3) 이상지질혈증 소아의 연령에 따른 약물 치료

약물 치료에 대한 결정은 최근 3개월 이내 적어도 2주 간격으로 2회 시행한 공복 혈중 지질 수치의 평균에 근거해야 한다(그림 5-1A, B).^{4,34,35} 이상지질혈증을 보이는 소아는 이에 대한 가족력 및 위험인자에 대해 조사해야 한다. 평균 LDL 콜레스테롤 ≥ 250 mg/dL 또는 중성지방 ≥ 500 mg/dL일 경우 전문가에게 의뢰해야 한다.

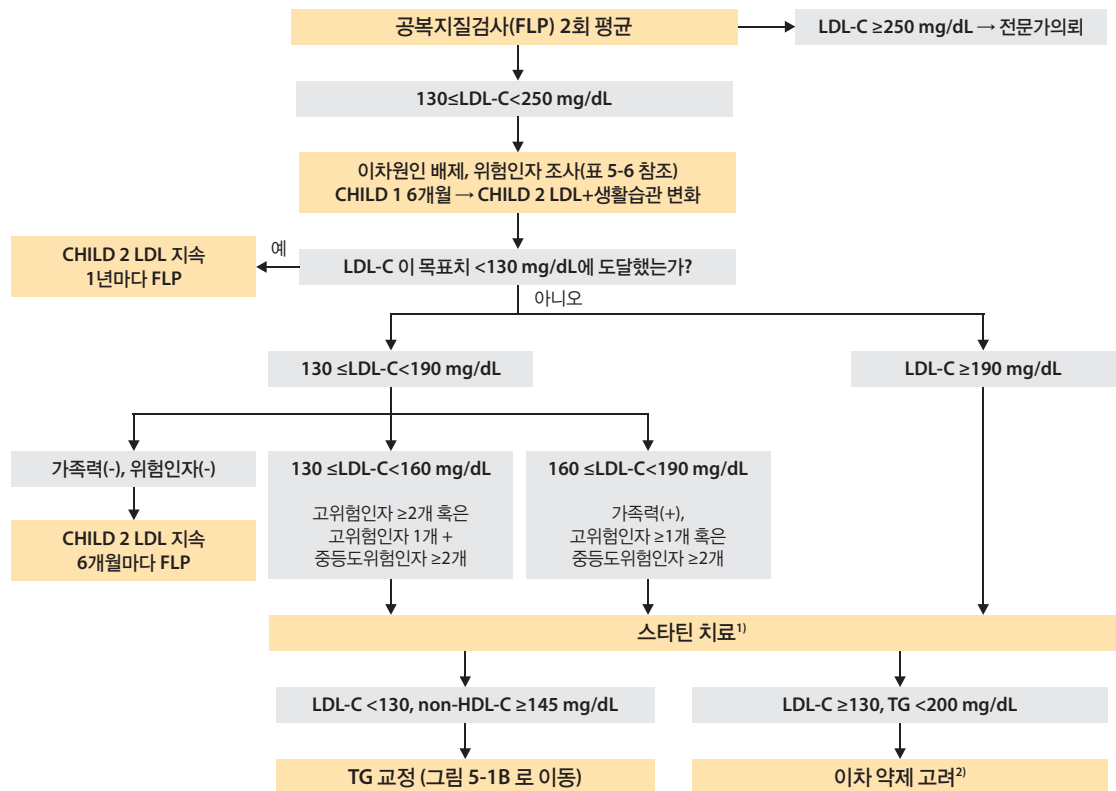


그림 5-1A. 소아청소년기에서의 이상지질혈증 치료의 알고리즘

¹⁾만 10세 이상

²⁾이차약제로 ezetimibe 등 소아청소년에서 사용할 수 있는 이상지질혈증 치료제

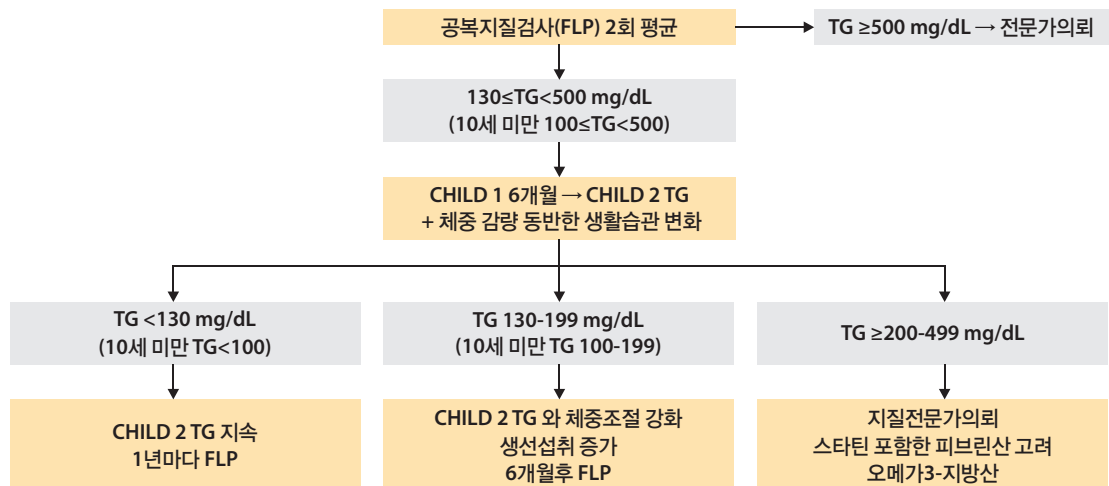


그림 5-1B. 소아청소년기에서의 이상지질혈증 치료의 알고리즘

① 스타틴 치료

10세 이전에는 일반적으로 스타틴 치료를 시작하지 않는다. 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.^{4,35,36} 또한 심한 일차성 고지질혈증이나 심각한 의학적 합병증에 대한 위험요인(동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증, LDL 콜레스테롤 ≥ 400 mg/dL, 일차성 고중성지방혈증 ≥ 500 mg/dL, 심혈관계질환, 심장이식)이 있는 경우에도 전문가에 의뢰하여 약물 치료를 고려한다.^{36,37}

10세 이상에서 콜레스테롤 <250 mg/dL 또는 중성지방 <500 mg/dL인 경우, 3-6개월간의 식사요법 및 생활습관 교정이 약물치료 전에 선행되어야 한다. 이러한 생활 습관과 식사요법에도 지질 농도의 목표치에 도달하지 않을 경우 스타틴 치료를 고려한다.

② 그 외 약제

10세 이상의 소아에서 스타틴 치료에도 불구하고 목표한 LDL 콜레스테롤치에 도달하지 못하거나, 스타틴 투여 후 근육통, 간 수치 상승 등으로 스타틴 치료가 어려운 경우는 2차 약제로 콜레스테롤 흡수억제제인 ezetimibe를 사용할 수 있다.³⁸⁻⁴¹

LDL 콜레스테롤이 목표치에 도달했으나 non-HDL 콜레스테롤 농도가 ≥ 145 mg/dL일 경우에는 지질 전문가에게 의뢰한다. 스타틴에 오메가-3 지방산이나 피브린산 유도체를 병용하는 방안이 고려될 수 있으나 소아에서 승인된 피브린산 유도체는 없으며 스타틴 병용 시 근병증 위험이 증가하므로 신중해야 한다. 니코틴산은 성인에서 스타틴 병용 시 심혈관사건 감소 효과가 없고 이상반응이 증가하여 2016년 미국 FDA가 병용 적응증 승인을 철회하였으므로, 더 이상 권고되지 않는다(그림 5-1B).⁴

생활 습관 개선 및 식사요법(CHILD 1 → CHILD 2-TG)에도 공복 시 중성지방이 200-499 mg/dL, non-HDL 콜레스테롤 농도 ≥ 145 mg/dL일 경우 오메가-3 지방산의 투여를 고려할 수 있다(그림 5-1B).^{4,42} 소아에서 오메가-3 지방산은 고 중성지방혈증에서 중성지방을 낮출 수 있는 것으로 보이나 더 연구가 필요하다.^{31,43}

PCSK9 억제제인 evolocumab의 경우 해외에서는 10세 이상의 이형접합 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에서 LDL 콜레스테롤 감소 목적으로 승인되었으나,^{38,44,45} 국내에서는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에서 기존 치료에 실패한 12세 이상에서만 제한적으로 사용되고 있다.

소아청소년에서 사용할 수 있는 약물은 표 5-7에 정리되어 있다.

표 5-7. 소아청소년 이상지질혈증 치료제의 주요 효과 및 용량

분류	약제	개시용량	최대 하루 용량 (10세 이상 소아 임상연구)	최대 일일 용량 (성인 기준)	FDA 승인
HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴)	Atorvastatin	5-10 mg	20 mg	80 mg	승인
	Fluvastatin	20 mg	80 mg	80 mg	승인
	Lovastatin	10 mg	40 mg	80 mg	승인
	Pravastatin	10 mg	8-13세 20 mg 14-18세 40 mg	80 mg	승인
	Rosuvastatin	5 mg	20 mg	40 mg	승인
	Simvastatin	10세 5 mg, >10세 10 mg	40 mg	40 mg	승인
	Pitavastatin	2 mg	4 mg	4 mg	승인

분류	약제	개시용량	최대 하루 용량 (10세 이상 소아 임상연구)	최대 일일 용량 (성인 기준)	FDA 승인
콜레스테롤 흡수억제제	Ezetimibe	10 mg	10 mg	10 mg	승인
피브린산 유도제	Gemfibrozil	1,200 mg	데이터 부족	1,200 mg	비승인
	Fenofibrate	40 mg	데이터 부족	130-200 mg	비승인
담즙산 제거제	Cholestyramine	2-4 g 혹은 240 mg/kg/일	8 g/4 g (10세 미만)	16 g	승인
	Colestipol	2.5-5 g	12 g	20 g	비승인
	Colesevelam	1.25 g	3.75 g	3.75 g	제한적 승인
오메가-3-지방산	Omega-3-acid ethyl esters	1 g	데이터 부족	4 g	비승인
PCSK9 억제제	Evolocumab	동형접합 FH-420 mg q 4 week 140 mg q 2 weeks or 420 mg q 4 weeks	동형접합 12주 치료 후에도 반응 불충분할 시 420 mg q 2 weeks 증량 가능 140 mg every 2 weeks or 420 mg once monthly	동형접합 FH-420 mg q 2 week 140 mg q 2 weeks or 420 mg q 4 weeks	10세 이상 승인
	Alirocumab	이형접합 FH- 체중 <50 kg: 150 mg q 4 week 체중 >50 kg: 300 mg q 4 week	이형접합 FH치료효과 불충분시 <50 kg: 75mg q 2 week 체중 >50 kg: 150 mg q2 week	이형접합 FH-75 mg q 2 week or 150 mg q 4 week 체중 >50 kg: 300 mg q 4 week	이형접합 FH에서만 승인

4) 요약

소아청소년의 이상지질혈증은 성인기 조기죽상경화증과 조기심혈관질환을 유발하므로 소아청소년 시기에 이상지질혈증을 선별하고 관리하는 것은 중요하다. 9-11세와 17-21세의 모든 소아청소년에게 선별검사로 비공복상태에서 non-HDL 콜레스테롤 측정을 권고하며, 심혈관질환의 위험인자가 있을 경우에는 2-8세, 12-16세에도 선별검사를 시행한다. 이상지질혈증이 있는 소아청소년은 식사요법과 생활습관 개선이 필수적이며, 반응이 좋지 않은 10세 이상의 소아청소년에서는 콜레스테롤 수치와 위험인자를 고려하여 스타틴 제제의 사용이 권장된다.

참고문헌

- Koskinen JS, Kytö V, Juonala M, Viikari JSA, Nevalainen J, Kähönen M, et al. Childhood Dyslipidemia and Carotid Atherosclerotic Plaque in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. J Am Heart Assoc. 2023;12(7):e027586.
- Hecht EM, Williams AP, Abrams GA, Passman RS. Cardiovascular Risk Factors in Young Adolescents. South Med J. 2021;114:261-265.
- Wu F, Jacobs DR, Jr., Daniels SR, Kähönen M, Woo JG, Sinaiko AR, et al. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels From Childhood to Adulthood and Cardiovascular Disease Events. JAMA. 2024; 331(21):1834-1844.
- Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and ado-

- lescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128:S213-S256.
5. American Academy of P. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. 1992.
 6. Yang S, Hwang JS, Park HK, Lee HS, Kim HS, Kim EY. Serum lipid concentrations and prevalence of dyslipidemia in Korean children and adolescents. *PLoS One*. 2012;7:e49253.
 7. Kim SH, Ahn BC, Joung H, Park MJ. Lipid profiles and prevalence of dyslipidemia in Korean adolescents. *Endocrinol Metab*. 2012;27:208-216.
 8. Nam HK, Kang E, Rhie YJ. Non-HDL Cholesterol in Dyslipidemia Screening Among Korean Adolescents: A National Population-Based Survey. *Nutrients*. 2026;18(1):37.
 9. Song K, Jeon S, Lee HS, Choi HS, Suh J, Kwon A. Trends of Dyslipidemia in Korean Youth According to Sex and Body Mass Index. *J Pediatr*. 2021;237:71-78.
 10. Jeong DY, Kim SH, Seo MY, Kang SY, Park MJ. Trends in Serum Lipid Profiles Among Korean Adolescents, 2007-2018. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:4189-4197.
 11. Choe JH, Bang KS, Jang SY. Factors Affecting Dyslipidemia among Korean Adolescents: An Analysis Using the 8th Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2021). *Children (Basel)*. 2023;10(10).
 12. Juonala M, Wu F, Sinaiko A, Woo JG, Urbina EM, Jacobs D, et al. Non-HDL Cholesterol Levels in Childhood and Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood. *Pediatrics*. 2020;145(4).
 13. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu JH, Tang R, Bond MG, Berenson GS. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2007;100:64-68.
 14. Nam HK, Kang E, Rhie YJ. Non-HDL Cholesterol in Dyslipidemia Screening Among Korean Adolescents: A National Population-Based Survey. *Nutrients*. 2025 Dec 22;18(1):37. doi: 10.3390/nu18010037. PMID: 41515155; PMCID: PMC12787422.
 15. Meng Y, Kidokoro T, Imai N, Thomson R, Tomkinson GR, Magnussen CG. Natural transitions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels in children 9-11 years of age. *Am J Prev Med*. 2025;108243.
 16. Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2015;132(22):2167-2192.
 17. Gidding SS. Childhood Screening for Familial Hypercholesterolemia: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(15):1558-1563.
 18. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Aversa M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023;44(25):2277-2291.
 19. Gidding SS, Ballantyne CM, Cuchel M, de Ferranti S, Hudgins L, Jamison A, et al. It is Time to Screen for Homozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States. *Glob Heart*. 2024;19(1):43.
 20. Magnussen CG, Thomson R, Cleland VJ, Ukoumunne OC, Dwyer T, Venn A. Factors affecting the stability of blood lipid and lipoprotein levels from youth to adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165:68-76.
 21. You A. Dietary Guidelines for Americans 2015.
 22. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH. Dietary recommendations for children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;117:544-559.
 23. Elkins C, Friedrich D. Hypertriglyceridemia: A review of the evidence. *Nurse Pract*. 2018;43:22-29.

24. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients. *Circulation*. 2019;139:e603-e634.
25. Nupponen M, Pahkala K, Juonala M, Magnussen CG, Niinikoski H, Rönnekaa T. Metabolic syndrome from adolescence to early adulthood. *Circulation*. 2015;131:605-613.
26. Gidding SS, Lichtenstein AH, Faith MS, Karpyn A, Mennella JA, Popkin B. Implementing American Heart Association nutrition guidelines. *Circulation*. 2009;119:1161-1175.
27. Kaitosaari T, Rönnekaa T, Raitakari O, Talvia S, Kallio K, Volanen I. Effect of infancy-onset dietary intervention on serum lipoproteins. *Circulation*. 2003;108:672-677.
28. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Djoussé L, Proctor MH, Cupples LA. Intake of fruits, vegetables, and dairy products in early childhood. *Epidemiology*. 2005;16:4-11.
29. Steffen LM, Kroenke CH, Yu X, Pereira MA, Slattery ML, Van Horn L. Associations of plant food, dairy product, and meat intakes. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:1169-1177.
30. Heyman MB, Abrams SA. Fruit Juice in Infants, Children, and Adolescents: Current Recommendations. *Pediatrics*. 2017;139(6).
31. Khorshidi M, Hazaveh ZS, Alimohammadi-Kamalabadi M, Jamshidi S, Moghaddam OM, Olang B, et al. Effect of omega-3 supplementation on lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr J*. 2023;22(1):9.
32. Hong HR, Kim SU, Kang HS. Physical activity and metabolic syndrome in Korean children. *Int J Sports Med*. 2009;30:677-683.
33. Shin KO, Oh SY, Park HS. Dietary patterns and overweight in Korean preschool children. *Br J Nutr*. 2007;98:416-421.
34. Lim JS, Kim EY, Kim JH, Yoo JH, Yi KH, Chae HW. Clinical practice guidelines for dyslipidemia of Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;25:199-207.
35. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1046-e1081.
36. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. *Circulation*. 2007;115:1948-1967.
37. Khoury M, McCrindle BW. Statins in the Pediatric Population. *Can J Cardiol*. 2020;36:1372-1383.
38. Choudhary P, Patni N. Updates in the management of pediatric dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2023;34(4):156-161.
39. Force USPST. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2023;330(3):253-260.
40. Khoury M, Bigras JL, Cummings EA, Harris KC, Hegele RA, Henderson M, et al. The Detection, Evaluation, and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents: A Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association Clinical Practice Update. *Can J Cardiol*. 2022;38(8):1168-1179.
41. Llewellyn A, Simmonds M, Marshall D, Harden M, Woods B, Humphries SE, Ramaswami U, Priestley-Barnham L, Fisher M, Tata LJ, Qureshi N. Efficacy and safety of statins, ezetimibe and statins-ezetimibe therapies for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: Systematic review, pairwise and network meta-analyses of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2025 Feb;401:118598. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.118598. Epub 2024 Sep 28. PMID: 39343641; PM-

CID: PMC11811749.

42. Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky RC, Smith RW, Fillingham C, Clarizia NA. Hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics*. 2009;123:458-465.
43. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Paul SM, Kulkarni KR, Mietus-Snyder ML. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study). *Am J Cardiol*. 2005;95(7):869-871.
44. Ho VQT, Tran NB, Nguyen N, Arrighini GS, Downes D, Dandamudi M, et al. PCSK9 targeting therapies for familial hypercholesterolaemia: a meta-analysis of efficacy on lipid biomarkers and safety in adults and children across 23 RCTs. *Open Heart*. 2025;12(2).
45. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A, Mach F, Kurtz CE, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1317-1327.
46. Harada-Shiba M, Kastelein JJP, Hovingh GK, Dobo M, Shah A, Miki T, et al. Efficacy and safety of pitavastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia in Japan and Europe. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(5):422-429.
47. U.S. Food and Drug Administration. LIVALO (pitavastatin) tablets, for oral use: prescribing information. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2019.

6. 노인의 이상지질혈증

권고안

내용	권고 등급	근거수준
심뇌혈관 질환이 있는 노인에서 스타틴 치료를 권고한다.	I	A
75세 이하의 노인에서 심혈관 위험도에 따라 일차예방 목적으로 스타틴을 권고한다.	I	A
75세 초과 노인에서의 일차예방 목적의 스타틴 치료는 고위험군에서 고려할 수 있다.	IIb	B
신기능 저하, 약물상호작용 가능성이 있거나 취약성이 있는 노인에서는 저용량 스타틴으로 시작하고, 심혈관위험도와 함께 기능상태, 노쇠 정도, 동반질환, 다약제 복용, 기대여명 및 환자의 선호도를 고려하여 치료 강도와 LDL 콜레스테롤 목표를 개별화할 것을 권고한다.	I	C

노인은 세계보건기구의 정의에서 65세 이상으로 정의된다. 우리나라는 2018년 65세 이상 인구가 전체 인구의 14.4%를 차지하며 고령사회에 진입하였고, 2025년에는 그 비율이 20.3%를 넘어 초고령사회에 진입하였다. 고령사회에서 초고령사회로의 이행은 약 7년 만에 이루어졌으며, 이는 세계적으로 유례없이 빠른 고령화 속도를 반영한다. 이와 함께 80세 이상 초고령자의 증가도 두드러져, 2005년 전체 인구의 1.4%에 불과하던 80세 이상 인구는 2050년에는 전체 인구의 14%를 차지할 것으로 예상된다.¹ 노인 인구의 증가, 특히 초고령자의 증가로 인해 심혈관질환 유병률과 사망률도 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 심혈관질환 사망의 대다수가 노인에서 발생하며, 악성신생물에 의한 사망은 초고령자에서 감소하는 추세를 보이는 것에 비하여 심혈관질환 사망률은 지속적으로 증가한다. 2024년 통계청 사망원인 분석에서 80세 이상의 사망자는 전체 사망의 54.1%로 10년 전에 비하여 15.3% 증가하였으며, 60세 이상에서는 심장질환, 뇌혈관질환이 악성신생물을 제외하고 주요 사망원인으로 보고되고 있다.² 노인환자에서는 심혈관질환으로 인해 일상생활을 유지할 수 있는 기능이 저하됨으로써 기능의존의 위험성이 증가된다는 점을 고려할 때 노인에서 심혈관질환의 중요성은 앞으로 더욱 강조될 것이다.

한국에서 이상지질혈증의 유병률은 한국지질동맥경화학회에서 발표한 fact sheet에 따르면 2007년 이후 지속적으로 상승하고 있으며, 60대에서는 남자 53.8%, 여자 60.5%, 70세 이상에서는 남자 50.3%, 여자 60.7%로 절반이 넘는 높은 유병률이 확인된다.³ 노인에서는 이상지질혈증 유병률의 증가뿐만 아니라, 관상동맥질환의 고위험군에 해당되는 경우가 많아 지질강하요법에 의해 많은 이득을 볼 수 있을 것으로 기대된다. 과거에는 고령인구에서 콜레스테롤과 심혈관질환의 상관관계, 특히 사망률과의 관계에 대해 논란이 있었으며, 노인에서 스타틴 사용 시 안전성과 부작용 위험에 대한 우려도 제기되었다. 2001년 발표된 Honolulu Heart Program 코호트 연구에서는 3,572명을 콜레스테롤 수치에 따라 4개 군으로 나누어 추적한 결과, 예상과 달리 혈중 콜레스테롤 수치가 낮을수록 사망률이 높은 결과를 보였다.⁴ 그러나 콜레스테롤이 낮았던 군이 상대적으로 고령이었고 체중감소가 동반된 환자가 많았다는 점을 고려할 때 콜레스테롤에 의한 영향보다는 고령이나 전신 상태 저하와 같은 다른 요인이 환자의 예후에 영향을 미쳤을 가능성이 크다는 분석이 더 유력하다. 이후 노인에서 심혈관질환 예방을 위한 스타틴의 유용성을 평가한 다수의 연구 결과들이 발표되면서 이러한 논란은 종식되었다.⁵⁻¹⁰ 고령 환자 60,194명을 포함한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서 일차예방 목적의 스

타틴 치료는 관상동맥질환 발생을 21%, 심근경색증 발생을 55% 감소시켰으나, 심혈관사망과 뇌경색증 감소 효과는 통계적으로 유의하지 않았다. 반면, 일차예방으로 스타틴을 투여한 노인에서는 총 사망률이 20%, 심혈관 사망률이 32% 감소하였으며, 관상동맥질환 및 심근경색증 발생은 각각 32%, 뇌경색증 발생은 22% 감소하였다.¹¹ 다만, 80세 이상의 초고령자나 노쇠한 노인과 같이 임상연구의 대상에서 제외되는 환자 군에서는 콜레스테롤 수치와 심혈관질환 또는 사망률의 상관관계, 그리고 스타틴 치료의 효용성에 대해서는 근거는 부족한 상태이다.

2026 ACC/AHA 진료지침에서는 고령 환자에서도 연령만을 근거로 스타틴 치료를 제한하지 않도록 권고하였다. 특히 일차예방에서 기존 75세까지였던 권고 연령을 79세까지 확대하였으며, 76-79세 성인에서도 중강도 스타틴 치료를 고려할 수 있다고 제시하였다. 다만 이 연령군에서는 무작위배정 임상시험 근거가 충분하지 않다는 점을 고려하여, 노쇠 및 전반적인 기능 상태, 동반질환, 다약제 복용, 기대여명 및 환자 선호도를 종합적으로 고려한 개별화된 치료 결정을 권고하였다.¹² 2019년에 발표된 28개 무작위 배정 임상시험을 통합 분석한 메타분석에서는 총 186,854명의 연구 대상자가 포함되었으며, 이 중 75세 이상 고령자는 14,483명으로 전체의 약 8%를 차지하였다. 해당 분석에서 75세 이상 환자군에서 LDL 콜레스테롤이 1 mmol/L (39 mg/dL) 감소할 때 주요 심혈관계 사건의 발생 위험은 비교위험도 0.87 (95% 신뢰구간, 0.77-0.99)로 유의하게 감소하는 것으로 나타났다.¹³ 다만 75세 이상의 고령자에서 혈관질환의 근거가 명확하지 않은 경우 심혈관 보호효과는 감소하는 경향을 보였다. 고령이라는 사실 자체만을 이유로 지질강화 치료를 제한할 필요는 없다. 다만 고령자에서는 노쇠, 기능상태, 동반질환, 다약제, 약물상호작용, 기대여명 등을 고려한 개별화가 중요하다.^{12,14}

1) 일차 예방

PROSPER 연구는 70세 이상의 환자를 대상으로 pravastatin의 유용성과 안전성을 평가하기 위해 수행되었으며, 노인 환자에서도 스타틴 사용이 심혈관질환 발생과 심혈관질환으로 인한 사망률을 통계적으로 유의하게 감소시키는 것으로 보고하였다.⁵ 또한 JUPITER 연구의 하위 분석에서는 LDL 콜레스테롤 수치가 130 mg/dL 미만이고 high-sensitivity C-reactive protein이 2.0 mg/L 이상인 70세 이상의 환자에서도 rosuvastatin 사용이 심혈관질환 발생을 감소시키는 것으로 관찰되어, 노인에서도 스타틴이 일차예방에 유용할 수 있음을 보여주었다.⁶ 2형 당뇨병환자를 대상으로 한 CARDS 연구에서 65세 이상 노인 환자만을 분석한 하위 연구에서도 스타틴 사용은 노인에서 심혈관질환 발생을 유의하게 감소시켰으며, 안전성 측면에서도 특별한 문제는 확인되지 않았다.⁷ 이러한 연구 결과들은 이상지질혈증이 있거나 심혈관질환 고위험군에 해당하는 노인 환자에서 일차예방 목적으로 스타틴을 사용하는 것에 대한 충분한 근거를 제공한다. 특히 80세 이상 초고령자 또는 노쇠한 환자의 일차예방에서는 연대기적 연령(chronological age)만으로 치료 여부를 결정하기보다는 기능상태, 노쇠, 동반질환, 다약제, 기대여명 및 환자의 치료 선호도를 종합적으로 고려하여 의사결정을 개별화한다.

오메가-3 지방산은 심혈관질환 예방과 관련하여 임상적 이득이 명확히 입증되지 않았다. 2019년에 발표된 REDUCE-IT 연구에서 기존의 EPA/DHA 혼합제가 아닌 단일 EPA 제제인 icosapent ethyl을 고용량(4 g)으로 투여한 경우, 심혈관 사건 발생이 감소하는 결과가 보고된 바 있다. 해당 연구는 스타틴을 복용하면서 중성지방 수치가 135-499 mg/dL인 죽상경화성 심혈관질환 또는 심혈관질환 위험요인을 동반한 당뇨병 환자 8,179명을 대상으로 시행된 무작위 전향 연구로, 위약 대비 주요 심혈관 사건 발생을 25% 감소시켰다. 연구에 참여

한 평균 연령은 64세(57.5-69세)였으며 전체 대상자의 약 45%가 노인 환자로 구성되어 있어 노인 환자에서도 이차 예방 효과가 관찰될 가능성을 보여주었다.¹⁵ 그러나 2020년 11월에 발표된 STRENGTH 연구에서는 심혈관 위험이 높은 환자 13,078명(평균 연령 62.5 ± 9 세)을 대상으로 EPA (50-60%)와 DHA (15-25%)가 혼합된 제제를 4g 투여하여 추적 관찰하였으나, 심혈관 사건 감소에 대한 임상적 이득은 확인되지 않았다.¹⁶ 이러한 연구 결과를 종합하면, 고용량 EPA의 경우 일부 연구에서 심혈관 사건 감소 효과가 관찰되었으나 단일 제제의 효과는 현재까지 일관되게 검증되지 않았으며 연구 결과 또한 상충된다. REDUCE-IT 연구 결과를 바탕으로 일부 해외 진료지침에서 특정 고위험 환자에서의 사용이 언급된 바 있으나, 이후 발표된 연구들과 최신 근거를 고려할 때 이를 일반적 치료로 권고하기에는 근거가 충분하지 않다. 또한 노인 연령층에서의 효과 역시 일관되게 입증되지 않아, 고용량 EPA를 노인 환자의 심혈관질환 예방을 위한 일괄적인 치료로 권고하기는 어렵다. 향후 노인 환자를 포함한 추가적인 근거 축적이 필요하다.

에제티미브의 임상적 효과를 평가하기 위해 일본에서 75세 이상 고령 환자를 대상으로 한 다기관 무작위 배정 공개 임상시험인 EWTPIA 75 연구가 수행되었다. 이 연구는 관상동맥질환 병력이 없는 75세 이상 노인 3,796명(평균 연령 80.6 ± 4.7 세)을 대상으로 하였으며, 급성심장사, 심근경색증, 관상동맥 재개통술 및 뇌경색증을 일차 임상사건으로 정의하였다. 평균 4.1년간 추적 관찰한 결과, 에제티미브 치료군에서 임상사건 발생이 34% 감소하였으며(HR, 0.66; 95% CI, 0.50-0.86; $P=0.002$),¹⁷ 이는 초고령 노인에서 에제티미브의 잠재적인 임상적 효과를 시사하는 소견이었다. 다만 추가적인 대규모 무작위 연구가 부족하여 현재로서는 이를 일반적인 권고 사항으로 제시하기에는 한계가 있다. 스타틴에 대한 이상 반응으로 사용이 어려운 고위험 노인 환자에서는 에제티미브 단독 요법을 고려할 수 있으나, 향후 일반화를 위해서는 추가적인 근거 축적이 필요하다.

2) 이차 예방

TNT 연구에서 65세 이상 노인 환자만을 분석한 하위 연구 결과, 스타틴 사용은 노인에서 심혈관질환 발생을 유의하게 감소시켰으며, 안전성 측면에서도 문제가 없는 것으로 나타났다.⁸ 또한 pravastatin이 심근경색 후 관상동맥질환 발생에 미치는 효과를 평가하기 위해 수행된 CARE 연구에서 주요 관상동맥질환, 관상동맥질환에 의한 사망, 그리고 뇌졸중 등의 주요 심뇌혈관사건이 유의하게 감소함이 관찰되었다.⁹ 이와 같이 심혈관질환을 동반한 노인 환자에서 스타틴 사용은 젊은 성인과 비교하였을 때도 큰 문제없이 임상적 이득을 보이는 것으로 다수의 연구에서 보고되었다. 다만 좌심실 박출률이 감소된 노인 심부전 환자를 대상으로 한 CORONA 연구에서는 rosuvastatin 사용이 심혈관질환의 발생이나 이로 인한 사망률을 감소시키지 못하였다.¹⁰ 그러나 노인 환자는 젊은 성인에 비해 심혈관질환 발생 위험이 높다는 점을 고려할 때, 스타틴 치료에 따른 상대위험도 감소가 노인 환자에서 다소 낮게 나타나더라도 절대적인 위험 감소 효과는 오히려 더 클 수 있다. 따라서 노인 환자에서의 스타틴 사용은 비용 대비 효능 측면에서도 효과적인 치료 전략으로 판단된다.

최근 죽상경화성 심혈관질환 환자를 대상으로 한 FOURIER/FOURIER-OLE 연구의 하위분석에서는 75세 이상 노인 환자에서도 evolocumab 치료가 주요 심혈관 사건 발생을 감소시켰으며(HR 0.79; 95% CI 0.64-0.97), 유의한 안전성 문제는 관찰되지 않았다. 다만 노인 환자에서 PCSK9 억제제 치료의 유효성과 안전성에 대한 근거는 아직 제한적이므로 추가적인 임상연구가 필요하다.¹⁸

3) 안전성과 약물상호작용

노인 환자에서는 스타틴 사용에 따른 약물 이상반응의 위험성을 고려할 필요가 있다. 노인 환자는 여러 동반 질환을 가지고 있는 경우가 많고, 주요 장기 기능의 저하로 인해 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 과정에서 약동학적 변화가 발생할 수 있으며, 이에 따라 약물 상호작용의 위험도 증가하게 된다. 특히 스타틴 사용 후 횡문근융해증이나 간 효소 수치 상승과 같은 약물 이상반응에 대한 우려가 제기되어 왔다. 하지만 현재까지의 근거에 따르면, 노인에서 스타틴 사용으로 인한 임상적 이득은 젊은 성인과 비교하여 큰 차이가 없는 것으로 받아들여지고 있으며, 횡문근융해증이나 간 효소 수치 상승과 같은 주요 약물 이상반응 또한 노인 환자에서 유의하게 증가하지 않는 것으로 보고되었다. 이러한 결과를 고려할 때, 스타틴은 노인 환자에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약물로 판단된다. 따라서 스타틴으로 대표되는 지질강하제의 처방이 필수적인 이차 예방 환자에서는 중강도 스타틴으로 시작하고 이상반응에 대한 주의 깊은 추적 관찰을 통해 유지 또는 증량을 고려하는 것이 적절하다. 한편 일차예방 목적으로 투여를 고려하는 경우에는 치료 시작 전에 충분한 상담을 통해 기대되는 이득과 잠재적인 이상반응을 설명하고, 이후 정기적인 추적 관찰을 시행하는 것이 바람직하다. 중증 노쇠, 진행성 질환 또는 현저히 제한된 기대여명 등으로 장기적인 심혈관 예방 효과를 기대하기 어려운 경우에는 현재 시행 중인 지질강하 치료의 예상되는 이득과 치료 부담을 재평가하고, 환자 및 가족과의 공동의사결정을 통해 치료 지속, 감량 또는 중단을 고려할 수 있다.

4) 요약

노인에서도 스타틴 치료는 심혈관질환의 일차 및 이차예방에 효과가 있으며, 특히 이차예방에서는 충분한 근거가 있다. 다만 75세 초과, 특히 80세 이상의 초고령자와 노쇠한 노인의 일차예방에 대해서는 근거가 상대적으로 제한적이므로 환자의 심혈관위험도, 기능상태, 노쇠, 동반질환, 다약제, 기대여명 및 치료 선호도를 고려하여 개별화한다.

오메가-3 지방산, 에제티미브는 노인에서 심혈관사고 일차예방의 가능성이 일부 연구에서 제시되었으나, 현재로서는 일차 치료로 권고하기에는 근거가 충분하지 않다.

참고문헌

1. Statistics Korea. Statistics on the elderly, 2025.
2. Statistics Korea. Cause of Death Statistics, 2024.
3. Kwon O, Lee SY, Kim B, Han K, Ahn J. Dyslipidemia fact sheet in South Korea, 2024. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*. 2025;14(3):298.
4. 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. *The Lancet*. 2001;358(9279):351-355.
5. 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. *The Lancet*. 2002;360(9346):1623-1630.
6. 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. *Annals of Internal Medicine*. 2010;152(8):488-496.
7. Neil HAW, 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(11):2378-2384.
 8. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK, Committee TtNTSS, et al. Outcomes of using high-or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Annals of Internal Medicine*. 2007;147(1):1-9.
 9. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Annals of Internal Medicine*. 1998;129(9):681-689.
 10. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(22):2248-2261.
 11. Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B, Serrano V, Rodriguez-Gutierrez R, Spencer-Bonilla G, et al. Lipid-lowering agents in older individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(5):1585-1594.
 12. Members WC, Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of dyslipidemia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2026;153(17):e1154-e1276.
 13. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *The Lancet*. 2019;393(10170):407-415.
 14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41(1):111-188.
 15. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):11-22.
 16. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs. corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *Jama*. 2020;324(22):2268-2280.
 17. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (ewtopia 75) A randomized, controlled trial. *Circulation*. 2019;140(12):992-1003.
 18. Al Said S, O'Donoghue ML, Ran X, Murphy SA, Atar D, Keech A, et al. Long-term lipid lowering with evolocumab in older individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2025;85(5):504-512.

7. 임신 중 이상지질혈증

권고안

내용	권고등급	근거수준
임신 중 고혈압 질환-전간증(preeclampsia)의 합병증을 경험한 여성은 10-15년 뒤 심혈관질환 또는 뇌졸중의 위험이 증가한다. 따라서, 분만 후 산욕기에 혈중 지질 검사를 통한 추적 관찰이 권장된다.	I	A
임산부의 높은 중성지방은 신생아 체중 증가, 거대아 위험도 증가와 연관이 있다.	IIa	A
임신 중 오메가-3 긴사슬 복합불포화지방산(long-chain polyunsaturated fatty acids, LCPUFA) 사용은 임신 37주 미만 조산과 임신 34주 미만의 조산위험을 감소시키고, 저체중아(Low birth weight, LBW) 발생 위험을 감소시킨다.	IIa	A
스타틴계 약물이 임신 중 태아 기형 위험을 증가시키지 않는 것으로 생각된다. 다만, 임신 중 고콜레스테롤혈증을 치료하는 것이 임산부 건강에 유익하다는 증거가 없고, 콜레스테롤은 배아 발육과정에도 필요한 성분이므로, 임신, 수유 중 스타틴 사용은 권장되지 않는다.	III	A

1) 서론

임신 중에는 당, 단백질, 지질대사의 복잡한 변화가 동반된다. 지질대사는 임신에 의해 영향을 받지만, 임산부의 지질은 태반을 통과하기 어렵다는 특징을 이해해야 한다.^{1,2} 임신 중 이화상태(catabolism)로의 전환은 에너지원으로서 임산부의 조직에서 지질 사용을 촉진하여 태아에서 당과 아미노산 등의 다른 연료를 사용할 수 있도록 한다. 임산부의 지질대사가 임신 관련 합병증에 영향을 미치는지, 임신 중에만 발생하는 특이한 지질대사의 변화가 이후 심혈관계질환을 야기하는지에 대하여 여전히 논란이 있다.³ 여기서는 임신 중 지질대사, 이상지질혈증과 임신 합병증 및 임신 중 이상지질혈증의 치료에 대해 알아보하고자 한다.

(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.⁴ 식욕 증가와 지방합성의 증가 역시 임신 제1-, 2-삼분기의 지방축적과 연관이 있다.^{5,6} 그러나 마지막 제3-삼분기에는 지방분해가 증가하고 지단백 리파제 활성이 감소하여 지방축적은 감소하게 된다.⁷ 즉 혈액 내 중성지방의 지방조직으로의 이동이 감소하게 되는데, 이러한 이화상태는 산모의 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 산모의 간으로 이동하여 그 활성형태인 acyl-CoA와 glycerol-3-phosphate가 된다.^{8,9} 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 신생 합성(gluconeogenesis)과 케톤생성(ketogenesis)에 이용된다.^{10,11} 공복 시 글리세롤의 방출과 당으로의 빠른 전환은 태아에게 도움을 준다. 태아

는 비록 케톤체를 합성할 수 없지만, 이러한 물질들은 단순화산을 통해 태반을 쉽게 통과할 수 있다. 공복 시 산모의 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 3-5세 가량 되었을 때의 지능 지수(IQ)의 감소와 연관이 있었다고 보고하였다.¹²

임신 후반기에 인슐린저항성은 임신부에서 공복 시 지방분해, 포도당 신생합성, 케톤생성을 증가시킨다. 인슐린은 지방조직의 지단백 리파제 활성을 증가시키고 지방분해효소인 호르몬연관 리파제 활성을 감소시킨다. 또한 간의 포도당 합성과 케톤생성을 억제한다. 임신성 당뇨병(gestational diabetes mellitus, GDM)이 있는 여성은 말초 인슐린저항성이 생겨 혈중 비필수지방산과 케톤체 농도를 증가시키는 역할을 한다.^{13,14}

② 임신 중 고지혈증

임신 후반기 임신부의 이화상태는 고지혈증을 야기하여 중성지방, 인지질, 콜레스테롤이 상승한다. 특히 중성지방의 증가가 뚜렷하다. 콜레스테롤은 태반에서 스테로이드 호르몬과 담즙산의 전구체를 합성하는데 이용된다. 콜레스테롤과 임신부의 간에서 산화되는 유리지방산은 태아 세포막 합성에 중요하다.¹⁵

에스트로겐의 증가로 임신 12주에 HDL 콜레스테롤이 증가하기 시작하는 반면, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤은 임신 제2-, 3-삼분기에 증가한다.^{16,17} 또한 VLDL내에서 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 cholesteryl ester transfer protein 활성 때문이다. 임신 중 간 리파제의 영향으로 중성지방이 풍부한 LDL의 크기가 감소하면서 밀도가 더 커진다. 이러한 변화는 혈관 내피세포를 손상시키고 죽상종(atheroma) 생성을 야기한다. 작고 단단한 LDL 콜레스테롤 입자는 더욱 산화가 잘되어 혈관벽 프로테오글리칸에 잘 붙고 LDL 수용체를 통한 흡수를 어렵게 한다.¹⁸

(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 무척 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.¹⁹⁻²¹ 태반지방산의 전달을 용이하게 하는 수용체, 효소, 단백질에 대한 명확한 기전은 밝혀져 있지 않지만, 매우 효율적인 것으로 보인다.²² 중성지방이 임신부의 지단백 수용체 결합을 통해 태반에서 가수분해되고 흡수되면 재에스테르화되어 지방산이 축적된다.²³ 글리세리드는 세포 내에서 가수분해가 된 후 유리지방산이 알파태아단백을 통해 혈장으로 확산될 수 있다.^{24,25} 이는 태아의 간에서 재에스테르화되어 중성지방으로 혈액순환 한다. 분만시기가 되면 태아의 지방합성이 간과 지방에서 발생하기 시작한다.²⁶ 임신성 당뇨의 경우 임신부의 지질대사이상이 태아에 도달하는 지질의 양과 형태에 변화를 주게 된다. 내당능(glucose toler-

ance)의 정상/비정상과 관계없이 임신 제3-삼분기 산모의 중성지방과 신생아 몸무게와는 양의 관계를 보인다.²⁷ 심지어 임신 제3-삼분기의 공복 중성지방 농도는 공복 혈당보다 출생 시 체중에 대한 더욱 유의한 예측 인자로 작용한다.^{28,29}

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 저체중과 연관이 있다.^{30,31} 반대로 산모의 콜레스테롤이 너무 높으면 동맥경화를 유발한다.³²

(3) 이상지질혈증과 임신 합병증

① 임신성 당뇨병

임신성 당뇨병이 있는 여성에서 중성지방이 증가하는데, 일부 연구에서는 임신 제1-삼분기의 중성지방 검사를 통해 임신성 내당능장애 여부를 빨리 선별할 수 있음을 보고하였다.³³ 임신 제1-삼분기의 복부지방과 고중성지방혈증은 임신 후반기의 내당능장애의 위험을 증가시켰다. 중성지방 농도는 임신성 당뇨병 없는 여성에 비하여, 임신성 당뇨병에서 임신 제1, 제2, 제3 삼분기 모두 유의하게 증가되어 있음이 보고되었고, HDL 콜레스테롤은 임신성 당뇨병에서 유의하게 감소되어 있음이 보고되었다.^{34,35}

정상임신에서 고지혈증은 인슐린저항성의 증가와 스테로이드 호르몬 합성의 변화로 인해 발생한다. 임신성 당뇨병의 경우 정상임신에 비해 스테로이드 호르몬과 성호르몬결합글로불린이 더 낮으므로 이러한 호르몬의 차이와 성호르몬 기능이상, 대사조절의 정도에 의해 개인마다 고지혈증의 정도에 차이가 나는 것으로 보인다.^{15,41} 1형 당뇨병에 비해 2형 당뇨병을 가진 여성이 임신시 혈중 지질의 증가폭이 더 작다.³⁶

② 임신성 고혈압

임산부의 비만, 당뇨병, 고혈압은 임신성 고혈압의 발생과 연관이 있다.³⁷ 임상적으로 임신성 고혈압이 발생하기 수 개월전에 이미 지질의 변화가 시작되어 중성지방이 상승하고 HDL 콜레스테롤은 감소한다는 보고도 있다.³⁸ 임신초기의 중성지방의 상승은, 경증 임신성 고혈압의 발생과 연관이 있음이 또한 밝혀졌다.^{39,40} 지질의 증가는 혈관내피세포 기능 이상을 초래하여 산화스트레스를 유도하고 이로 인해 프로스타사이클린(prostacyclin)이 감소하여 혈관내피세포에 중성지방이 축적된다. 인슐린저항성의 증가로 인슐린의 보상성 증가, 지단백 리파제의 감소, 중성지방의 증가가 발생한다.⁴¹ 임신성 고혈압을 가진 여성은 유리지방산/알부민 비율이 증가하고, 지방 분해 활성의 증가와 함께 혈관내피세포의 유리지방산 흡수 증가가 동반된다.^{38,42} 임신성 고혈압, 전자간증(preeclampsia)의 합병증을 경험한 여성은 10-15년 뒤 심혈관계 질환(CVD) 또는 뇌졸중(stroke)의 위험이 증가한다. 따라서, 분만 후 산육기에 혈중 지질 검사를 통한 추적 관찰이 권장된다.^{43,56}

③ 거대아증(macrosomia)

중성지방은 임신 중 태아성장에 중요한 역할을 한다. 임신 제3-삼분기 임산부의 중성지방 농도와 신생아

출생체중은 관련이 있으며, 임신 전 BMI 및 임신 중 체중 증가 정도와 관계없이 혈중 중성지방과 임신성 당뇨병 여성에서의 출생아 체중 사이에는 양의 상관관계가 있다.^{29,44} 임신 전기간에 걸쳐, 높은 중성지방 그리고 낮은 HDL 콜레스테롤은 신생아 체중 증가, 거대아 위험도 증가와 연관이 있다.⁴⁵ 흥미롭게도 임신성 당뇨병 선별 검사에서 양성이나 당부하검사서 정상이었던 산모에서도 공복 시 중성지방 농도와 신생아 출생체중은 연관이 있는 것으로 보고되었다.³⁰ 이러한 상관관계는 1형 당뇨병 및 2형 당뇨병 여성에서 모두 관찰된다.³⁶ 임신성 당뇨병에서의 거대아 비율, 당수치, 급격한 태아성장을 인슐린으로 효과적으로 조절할 수 있다.⁴⁶ 인슐린은 지방 분해 활성을 감소시킴으로써 유리지방산과 중성지방을 감소시키고 그 결과 지방 질량을 감소시킨다. 부당경량아(small for gestational age, 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 임신부의 중성지방 농도는 태아의 성장과 밀접한 연관이 있으며, 또한 태아성장의 이상은 향후 아이가 자라 성인이 되었을 때 고혈압, 이상지질혈증, 인슐린 저항성과 같은 질환과 관련이 있을 수 있다. 향후 이에 대한 장기간의 연구가 중요한 이유이다.

④ 조산(preterm delivery)

조산한 여성은 향후 심혈관계질환이 발생할 확률이 2-3배 증가한다고 알려져 있다.⁴⁷⁻⁵¹ 한 연구에 의하면 임신 8주에 콜레스테롤과 중성지방 수치가 높으면 향후 조산과 연관이 있었다.⁵² 또한 임신 21주에 측정된 C-반응 단백질(C-reactive protein, CRP), 콜레스테롤, 중성지방이 증가된 경우 독립적으로 조산과 연관이 있었다.⁵³ 하지만, 임신부 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤과 조산 위험도와는 연관이 없었다.⁵⁴

(4) 임신 중 이상지질혈증의 치료

① 생활습관 개선

임신 초기, 임신 후기 비만 여성은 중성지방 수치가 높은 경우가 많으며, 높은 중성지방은 신생아의 지방 증가(거대아)와 연관이 있다.⁵⁵ 비만 임신부 또는 임신 중 과도한 체중증가는 임신합병증(임신성 고혈압, 전간증, 조산) 증가와 연관이 있으므로,⁵⁶ 비만여성의 경우, 임신 전에 적절한 체중조절을 통하여 임신 예후 개선을 기대할 수 있다.

신체 활동은 임신성 당뇨병, 임신성 고혈압을 예방하는데 효과적이다.^{57,58} 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 총 콜레스테롤수치가 더 낮음도 확인되었다. 이는 습관적인 신체 활동이 임신 중 이상지질혈증을 치료하는데 도움이 될 수 있으며, 향후 추가 연구가 필요하다.

식사요법에 대하여는 연구가 많지 않으나, 임신 중 오메가-3 지방산 섭취가 임신부와 태아의 지질 수치에 영향을 미치지 않았다고 보고한 연구가 있다.⁵⁹ 하지만 다른 연구에서는 임신 20주 이전에 일주일에 두 번 이상 오메가-3 지방산이 풍부한 생선을 섭취한 경우 한 번 섭취한 여성에 비해 중성지방이 더 낮고 HDL 콜레스테롤이 더 높았다.⁶⁰ 다만, 임신 중에는 먹이사슬의 위 단계에 해당하는 큰 물고기(참다랑어, 청새치, 황새치, 눈다랑어, 옥돔, 상어, 고래 등)는 수은 함량이 높으므로, 임신부에게는 권하지 않는다.⁶¹

② 오메가-3 지방산 요법

임신 중 오메가-3 지방산 보충제 효과에 대한 메타 분석 결과, 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤에 유의미한 영향은 없었다. 하지만 오메가-3 지방산은 혈중 HDL 콜레스테롤을 유의하게 증가시켰다.⁶² 또한 임신 중 오메가-3의 효과에 관한 코크란 연구에서 70개의 무작위 연구를 분석한 결과, 임신 중 오메가-3 지방산 사용은 임신 37주 미만의 조산을 11% 감소시켰고, 임신 34주 미만의 조산을 32% 감소시켰으며, 저체중아 발생 위험을 감소시켰다.⁶³ 또한 오메가-3 사용이 수술시 출혈 위험을 증가시키지 않으므로,⁶⁴ 질식분만 또는 제왕절개 수술전에 미리 오메가-3 지방산 복용을 중단할 필요는 없다.

③ 스타틴 계열 약물

동물 실험이나 임신 초기 스타틴 약물에 노출되었던 임산부에 대한 보고들을 종합해 보면, 스타틴계 약물이 임신 중 태아 기형 위험을 증가시키지 않는 것으로 판단된다.⁶⁵⁻⁶⁷ 다만, 임신 중 고콜레스테롤혈증을 치료하는 것이 임산부 건강에 유익하다는 증거가 없고, 콜레스테롤은 배아 발육과정에도 필요한 성분이므로, 임신, 수유 중 스타틴 사용은 권장되지 않는다.

반면, 일부 연구에서는 태아 심실중격결손(VSD)이 증가한다는 보고가 있다. 임신 초기 노출되었던 280명의 임산부(atorvastatin 10%, lovastatin 37.1%, pravastatin 2.9%, simvastatin 50%) 연구에서는, 태어난 아기 중 5%에서 심장 이상(heart defects)이 관찰되었다.⁶⁸ 심실중격결손(VSD)이 증가하는 것으로 보고되었고(OR 4.7, 95% CI 2.0-10.8), 특히 Lovastatin과 태아 이상 연관성이, 다른 스타틴 약물보다 높게 보고되었다.⁶⁹

임신을 계획 중이거나, 임신이 확인된 여성의 경우 스타틴 사용을 중단한다. 최근 연구 결과, 임신 기간 동안 스타틴 중단이 심혈관 사건이 증가하지 않는다는 보고가 있다. 한편, 동종접합 가족성고콜레스테롤혈증 등 심혈관 사건 발생의 위험이 높은 임신의 경우 환자에게 효과와 부작용을 충분히 설명하고 의논하여 스타틴 사용의 유지를 고려할 수 있다.

④ PCSK9 억제제(Evolocumab, Alirocumab)

Evolocumab은 동물실험(monkey)에서 아기에게 영향을 주지 않았다.⁷⁰ 사람에서, 임신 중 약물의 안전성에 대한 자료는 부족하나, 해당 약물에 노출된 아기들은 정상이었다는 보고가 있다.⁷¹

Alirocumab은 동물실험(rats or monkeys)에서 태아 기형을 증가시키지 않았다. 사람에 대한 연구자료는 부족하다.⁷²

참고문헌

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1256S-1561S.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Williams C, Coltart TM. Adipose tissue metabolism in pregnancy: the lipolytic effect of human placental lactogen. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:43-46.
10. 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.
11. 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.
12. Kalhan SC. Protein metabolism in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1249S-1255S.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Wasfi I, Weinstein I, Heimberg M. Increased formation of triglyceride from oleate in perfused livers from pregnant rats. *Endocrinology* 1980;107:584-590.
17. 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.
18. 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.
19. Dutta-Roy AK. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 2000;71:315S-322S.
20. Jones HN, Powell TL, Jansson T. Regulation of placental nutrient transport-a review. *Placenta* 2007;28:763-774.
21. 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.
22. 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.
23. Coleman RA, Haynes EB. Synthesis and release of fatty acids by human trophoblast cells in culture. *J Lip-*

- id Res 1987;28:1335-1341.
24. Benassayag C, Vallette G, Delorme J, Savu L, Nunez EA. High affinity of nonesterified polyunsaturated fatty acids for rat alpha-fetoprotein (AFP). *Oncodev Biol Med* 1980;1:27-36.
 25. 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 feto-maternal interface. *J Lipid Res* 1997;38:276-286.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Brisson D, Perron P, Guay SP, Gaudet D, Bouchard L. The "hypertriglyceridemic waist" phenotype and glucose intolerance in pregnancy. *CMAJ* 2010;182:E722-725.
 34. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Saftlas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* 2015: 643-650.
 35. Rabnemaie FA, Pakzad R, Amirian A, Pakzad I, Abdi F. Effect of gestational diabetes mellitus on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. *De Gruyter* 2022;17:70-86.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Baker AM, Klein RL, Moss KL, HaeriS, 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.
 40. 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.
 41. 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.

42. 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.
43. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Canadian Journal of Cardiology* 2021;37:1129-1150.
44. 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.
45. Wang J, Moore D, Subramanian A, Cheng KK, Toulis KA, QiuX, et al. Gestational dyslipidaemia and adverse birthweight outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obesity* 2018;1256-1268.
46. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1768-1776.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Smith GD, Harding S, Rosato M. Relation between infants' birth weight and mothers' mortality: prospective observational study. *BMJ* 2000;320:839-840.
51. 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.
52. 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.
53. Mankuta D, Elami-Suzin M, Elhayani A, Vinker S. Lipid profile in consecutive pregnancies. *Lipids Health Dis* 2010;9:58.
54. Welge JA, Warshak CR, Woollett LA. Maternal plasma cholesterol concentration and preterm birth: a meta-analysis and systematic review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33:2291-2299.
55. Barbour LA, Hernandez TL. Maternal lipids and fetal overgrowth: Making Fat from Fat *Clin Ther* 2018;40:1638-1647.
56. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittensourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and stroke Statistics-2021 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e254-e743.
57. 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.
58. 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.
59. Matorras R, Perteagudo L, Sanjurjo P, Sasieta M, Ruiz JI. Long chain W3 polyunsaturated fatty acids and lipid pattern in the mother and the newborn infant. *J Perinat Med* 1998;26:313-319.
60. 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.

61. Food and Drug Administration, Advice about eating fish, from the environmental protection agency and food and drug administration revised fish advice availability. Federal register 2017;82:6571.
62. Amirani E, Asemi Z, Asbaghi O, Milajerdi A, Reiner Z, Mansournia MA, et al. The effects of omega-3 fatty acids supplementation on metabolic status in pregnant women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Metab Disord* 2020;19:1685-1699.
63. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11. Art. No.:CD003402.
64. Akintoye E, Sethi P, Harris WS, Thompson PA, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Fish Oil and peri-operative bleeding: insights from the Omega-3 fatty acids for prevention of postoperative atrial fibrillation (OP-ERA) randomized trial. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004584.
65. Zarek J, Koren G. Motherisk rounds. The fetal safety of statins: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:506-509.
66. Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, Reiner Z, Sahebkar A. Fetal toxicity associated with statins: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2021;327:59-67.
67. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM, Desai RJ, Allen-Coleman C, Mogun H, Avorn J, Huybrechts KF. Statins and congenital malformations: Cohort study. *BMJ* 2015;350:h1035.
68. Lee M-S, Hekimian A, Doctoria T, Duan L. Statin exposure during the first trimester of pregnancy is associated with fetal ventricular septal defect. *Int J Cardiol* 2018;269:111-113.
69. Wu T, Shi Y, Zhu B, Li D, Li Z, Zhao Z, Zhang Y. Pregnancy-related adverse events associated with statins: a real-world pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin Drug Saf* 2023;1:1-9. PMID: 37612600. DOI:10.1080/14740338.2023.2251888.
70. Amgen Repatha labeling <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=709338ae-ab8f-44a9-b7d5-abaabec3493a&type=display>
71. Nosedà R, Bedussi F, Panchaud A, Ceschi A. Safety of monoclonal antibodies inhibiting PCSK9 in pregnancy: disproportionality analysis in Vigibase. *Clin Pharmacol Ther* 2024;116(2):346-350. PMID: 38637956. DOI: 10.1002/cpt.3269
72. FDA Pharmacology review. 2015. /https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125559Orig1s000PharmR.pdf

8. 가족성 고콜레스테롤혈증

권고안

내용	권고등급	근거수준
가족성 고콜레스테롤혈증(FH)은 임상 기준에 따라 진단하며, 유전검사가 가능한 경우 이를 통해 확인한다.	I	C
55세 미만 남자나 60세 미만 여자에서 관상동맥질환이 생겼을 때, 본인이나 가족 중에 LDL 콜레스테롤 수치가 190 mg/dL (소아는 150 mg/dL)을 초과할 때, 가족 중 조기 심혈관질환이 있을 때, 건에 황색종이 있을 때 FH에 대한 선별검사를 시행한다.	I	C
한 가족 중 첫 환자가 진단되면, 혈연가족 내에 연쇄 선별검사를 실시하여 추가 환자를 조기에 확인한다	I	C
죽상경화성 심혈관질환이나 이에 대한 주요 위험요인이 있는 성인 FH 환자의 LDL 콜레스테롤 치료 목표치는 55 mg/dL 미만이다.	Ila	C
죽상경화성 심혈관질환과 주요 위험요인이 모두 없는 성인 FH 환자의 LDL 콜레스테롤 치료목표치는 70 mg/dL 미만이다.	Ila	C

가족성 고콜레스테롤혈증(familial hypercholesterolemia, FH; 본문에 따로 언급이 없으면 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증[heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH]을 지칭함)은 흔한 상염색체 우성 유전질환으로서 세계적으로 중요한 건강 문제다. 빈도는 외국에서 인구 200-500명당 한 명으로 알려져 있으나,^{1,3} 국내 유병률에 대한 자료는 부족하다. 제일 흔한 원인 유전자는 LDLR이며, 간혹 PCSK9나 APOB 유전자 돌연변이에 의해 생긴다. 임상진단된 상당수 환자에서 돌연변이가 없을 수 있는데, 따라서 유전질환이지만 임상진단의 역할이 중요하다. 환자는 일반인에 비해 관상동맥질환 같은 합병증 위험도가 높기 때문에, 조기에 적극적인 지질강화치료가 중요하다.

1) 임상적, 유전적 특징과 심혈관 위험도

전형적으로 건(tendon)의 황색종(xanthoma)과 각막환(arcus cornealis) 등이 동반될 수 있지만, 많은 환자에서 이 소견이 없을 수 있다. 단순 엑스레이에서 아킬레스건이 두꺼운 것이 발견되기도 한다. 2020년 한국인 FH 등록사업에서 임상진단된 FH 환자의 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 중간값은 각각 306과 221 mg/dL 였고, 건의 황색종과 관상동맥질환 유병률은 각각 20%, 19%였다.⁴

HeFH 환자에서 치료하지 않을 경우, 남녀 각각 55세와 60세 이전에 관상동맥질환 위험도가 최고 10배 상승한다는 보고가 있으며,⁵ definite과 probable형은 possible형에 비해 위험도가 더 높다. 알려져 있는 대표적인 심혈관위험도 계산공식을 FH 환자에 적용하는 것은 적절치 않은데,⁶ 그럴 경우 위험도를 과소평가할 수 있기 때문이다. FH 환자에서 심혈관질환에 대한 다른 위험요인이 동반되면 위험도가 더 높을 수 있다.

2) 진단

(1) 임상진단

세계적으로 제일 많이 쓰이는 임상진단 기준은 Dutch Lipid Clinic Network criteria이며⁵ (표 5-8), Simon

Broome criteria⁷ (표 5-9)도 흔히 사용된다. 두 기준 모두 LDL 콜레스테롤 수치, 건/피부의 황색종 같은 신체 검사 소견, 조기 관상동맥질환이나 심한 고콜레스테롤혈증의 가족력, DNA 돌연변이를 포함한다. 황색종이 진단에 중요한데 대표적으로 아킬레스건을 확인하지만 황색종이 없다고 FH를 배제할 수는 없다. 신체검사 외에 X선 촬영이나 초음파가 아킬레스건 황색종 확인의 정확성과 진단율을 높이는데 도움이 될 수 있다.^{8,9} 임상 진단기준의 민감도와 특이도는 역상관계가 있는데, 따라서 환자를 발굴하는 것이 목적일 때 definite형 기준을 쓰는 것은 효율적이지 않다. 이럴 때는 민감도가 높은 기준을 사용하는 등 목적에 맞는 진단기준을 사용하는 것이 좋다.⁹

표 5-8. 가족성 고콜레스테롤혈증 진단을 위한 Dutch Lipid Clinic Network criteria

Criteria	Points
1) Family history	
1st-degree relative with known premature (men <55 years; women <60 years) coronary or vascular disease, or 1st-degree relative with known LDL-C >95th percentile	1
1st-degree relative with tendinous xanthoma and/or arcus cornealis, or children <18 years with LDL-C >95th percentile	2
2) Clinical history	
Patient with premature CAD	2
Patient with premature cerebral or peripheral vascular disease	1
3) Physical examination	
Tendon xanthoma	6
Arcus cornealis at age <45 years	4
4) LDL-C (without treatment)	
>8.5 mmol/L (325 mg/dL)	8
6.5-8.4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
5.0-6.4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
4.0-4.9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
5) DNA analysis	
Functional mutation in the <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , or <i>PCSK9</i> genes	8
Choose only one score per group, the highest applicable, diagnosis is based on the total number of points	
'definite' FH: >9 points	
'probable' FH: 6-8 points	
'possible' FH: 3-5 points	

CAD, coronary artery disease; FH, familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol

표 5-9. 가족성 고콜레스테롤혈증 진단을 위한 Simon Broome criteria

Definite FH	If they have a cholesterol level as defined below and tendon xanthomas, or these signs in 1st- or 2nd-degree relatives or DNA-based evidence of <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , or <i>PCSK9</i> mutation		
Possible FH	If they have a cholesterol level as defined below and at least one of the following: Family history of MI: at age <50 years in 2nd-degree relative or at age <60 years in 1st-degree relative Family history of high TC: >7.5 mmol/L (290 mg/dL) in adult 1st- or 2nd-degree relative or >6.7 mmol/L (260 mg/dL) in child, brother or sister aged <16 years		
Cholesterol level		TC	LDL-C
	Child	>6.7 mmol/L (260 mg/dL)	>4.0 mmol/L (155 mg/dL)
	Adult	>7.5 mmol/L (290 mg/dL)	>4.9 mmol/L (190 mg/dL)

FH, familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; MI, myocardial infarction; TC, total cholesterol

현재 한국인에서 독자적인 FH 진단기준을 만들기 위한 자료는 불충분하다. 하지만 2020년 한국인 FH 환자 등록사업에서 일반인과 FH 환자의 LDL 콜레스테롤 분포도를 기반으로 분석한 결과 LDL 콜레스테롤 177 mg/dL이 FH를 의심할만한 기준치로 제시되었으며, 병인성 돌연변이 예측에 적합한 LDL 콜레스테롤 기준치는 225 mg/dL로 나타났다.⁴ 이 자료들이 국내 환자 스크린에 참고가 될 것으로 기대된다.

(2) 유전진단

FH가 유전질환이긴 하지만 환자로 의심되는 사람들 중 소수만 유전검사를 하게 된다. 유전검사는 진단을 명확하게 하고, 위험도 평가에 도움을 주어 지질강화치료를 촉진할 수 있으며, 가족내 연쇄 선별검사(cascade screening)의 효율성을 높일 수 있다. 병인성 돌연변이 보유자가 비보유자에 비해 심혈관 위험도가 3배 정도 높다고 보고되었다.¹⁰ FH에 합당한 임상 소견이 있고 가족력이 있을 때는 유전검사에서 병인성 돌연변이가 없다고 해도 진단을 배제할 수는 없으며, 이럴 경우 흔히 다유전자성 FH를 의심한다.

유전검사에서 일반적인 표적 유전자는 LDLR, APOB, PCSK9이다. 최근 검사 비용이 다소 낮아졌으며, 많은 기관에서 차세대 염기서열분석과 deletion/duplication 분석으로 검사를 수행한다. 국내에서도 외국과 비슷하게 병인성 돌연변이 보유자 중 약 10%에서 copy number variation이 발견되는데, 이 변이를 검증하기 위해서는 multiplex ligation-dependent probe 등을 이용해야 한다.⁴ 변이가 발견되면 그것이 원인 변이인지 해석하는 것이 중요한데, 외국에서 구축한 LDLR 변이 데이터베이스를 참고할 수 있다. 변이의 병인성은 흔히 American College of Medical Genetics and Genomics and Association of Molecular Pathology 지침에 따라 분류한다.¹¹ Variant of uncertain significance로 판단될 때¹² 변이의 기능성 판단에는 가족내 co-segregation 방법이 도움이 된다.^{9,13}

유전검사 대상은 LDL 콜레스테롤 >190 mg/dL인데 다른 이차성 원인이 없는 성인이나, LDL 콜레스테롤 >160 mg/dL인 소아, 청소년에서, 조기 관상동맥질환이나 심한 고콜레스테롤혈증 가족력이 있을 때이다. 비용 등의 문제로 국내의 많은 의사들이 유전검사를 하지 않고 있는데, FH에 대한 정확한 정보를 확산시키고 인식을 제고하여 임상적, 유전적 진단율을 높이는 것이 중요하다.⁹

(3) 감별진단

이차성과 다른 일차성 고콜레스테롤혈증을 배제해야 한다. 이차성 원인으로는 포화지방산, 트랜스지방 등 고콜레스테롤혈증을 유발하는 영양소와 식품, 갑상선기능 저하증, 간 질환, 원발성 담즙성 담관염, 신증후군 등의 질환, thiazide, 스테로이드 호르몬, 피부 질환 약물, 싸이클로스포린 등 면역억제제, 항암제, 항경련제 일부가 있다.¹⁴ 감별해야 할 다른 일차성 원인으로는 시토스테롤혈증(sitosterolemia), 가족성 복합 고지혈증이 있다. 시토스테롤혈증은 희귀 유전질환으로서, ABCG5/8 유전자의 기능상실 돌연변이에 의해 혈중 식물성 스테롤이 높아진다. 20만 명 중 한 명 꼴로 보고되는데, LDL 콜레스테롤 수치는 다양하지만 일부 환자에서 매우 높이 올라간다.¹⁵ 가족성 복합 고지혈증 환자는 100-200명 중 한 명 정도 나타나며, 조기 관상동맥질환을 유발할 수 있다. 이 질환은 아직 분자기전에 대한 이해가 부족하며, 다유전자성 원인과 이차성 요인이 모두 기여한다고 추정된다. 총콜레스테롤 200-400 mg/dL, 중성지방 200-600 mg/dL, HDL 콜레스테롤 <40-50 mg/dL 정도이며 가족력이 동반되는데, 현재 국제적인 표준 정의는 없다.

3) 선별검사

FH에 대한 많은 진료지침에서 조기 진단을 위해 선별, 특히 연쇄 선별검사를 강조한다.¹⁶ FH에서 혈관질환이 생기기 전에는 대다수에서 증상이 없기 때문에 LDL 콜레스테롤을 측정하는 것이 중요하다. 2022년 한국 이상지질혈증 지침에서는 20세 이상 성인, 20세 미만이라도 다른 위험 요인이 있을 때는 4-6년마다 이상지질혈증에 대한 선별검사를 권고한다.

55세 미만 남자 혹은 60세 미만 여자에서 관상동맥질환이 생긴 경우, 조기 심혈관질환, FH, 건의 황색종, 심한 LDL 콜레스테롤 상승(성인에서 >190 mg/dL, 소아에서 >150 mg/dL) 가족력이 있는 경우, FH에 대한 선별검사를 한다.^{5,9} 피부의 황색종, 조기 각막혼탁도 FH 선별검사에 단서로 이용된다. 하지만 많은 FH 환자가 FH로 의심되기 전에 지질강화 약제를 복용하며, 이것이 진단을 지연시킬 수 있다. 그러므로 의료진에게 FH에 대한 인식률을 높이는 것이 중요하다.

가족 중 처음 FH로 진단된 사람의 다른 가족에서 연쇄 선별검사를 하는 것은 제일 효율적이고 가격경제성이 높다. 연쇄 선별검사는 직계(first-degree) 가족에 대한 지질 수치와 유전검사를 포함한다. 몇몇 국가에서는 환자 발굴을 위해 universal 선별검사를 하기도 한다. 한국에서도 최적의 선별검사 체계를 수립하는 것이 필요한 실정이다.

4) 치료

FH가 진단되면 되도록 빨리 지질강화 치료를 시작하는 것이 매우 중요하다. FH 치료의 궁극적 목적이 죽상경화성 심혈관질환 예방이기 때문에 다른 위험요인을 동시에 조절하는 것도 중요하다. 비약물치료는 다른 이상지질혈증 지침과 비슷한데, 총 지방, 포화지방, 트랜스지방, 콜레스테롤, 탄수화물, 당류, 알코올 섭취를 제한하는 반면, 섬유소, 통곡, 야채, 생선, 과일이 권장된다. 규칙적인 유산소와 저항성 운동이 권고된다.^{7,9}

일차 약제는 스타틴이며 흔히 고용량이 사용되는데, 스타틴 단독요법으로 LDL 콜레스테롤 목표치 도달이 어려울 때가 많아서 에제티미브가 이차 약제로 병합된다. PCSK9 억제제는 최대 내약용량 스타틴/에제티미브 병합요법 후에 목표치에 도달하지 못한 경우 추가할 수 있다.^{5,9,17,18}

(1) 스타틴

FH 환자 대상의 무작위배정 연구는 없지만, 네덜란드의 코호트 연구에서 스타틴 치료 환자에서 관상동맥질환 위험도가 76% 낮게 보고되었으며,¹⁹ 다른 후향적 연구에서도 스타틴 치료 후 관상동맥질환과 사망률이 감소되었다.²⁰

(2) 에제티미브

중간강도 스타틴에 병합하는 임상시험에서 심혈관 사건을 추가로 낮춘다고 증명되었다.²¹ 스타틴/에제티미브 병합요법은 LDL 콜레스테롤을 기저치에서 50% 이상 강하시키며, 비교적 안전한 지질강화 수단이다.

(3) PCSK9 억제제

FOURIER²²와 ODYSSEY-OUTCOMES²³ 연구가 각각 피하주사로 이용하는 PCSK9 단클론 항체인 에볼로쿠맙과 알리코쿠맙의 임상적 이득을 증명하였다. FH 환자에서 이 약제들의 LDL 콜레스테롤 강하율은 FH가

아닌 환자에서와 비슷하다.⁵ 이 약제들은 스타틴 부작용 경험자에서도 고려될 수 있다. 인클리시란은 유지용 법으로 6개월에 한 번 피하로 주사하는 PCSK9에 대한 siRNA 제제이며, FH 환자 대상 임상시험에서 LDL 콜레스테롤 수치를 44% 낮추었다.²⁴ 심혈관 outcome에 대한 임상시험은 아직 진행 중이며, 지금은 스타틴 기반 치료를 한 이후에 필요에 따라 권고된다.²⁵

(4) 담즙산 결합수지

심한 고콜레스테롤혈증에서 추가할 수 있으나, 임상 outcome 연구는 없다.

(5) 기타 약제와 새로운 약제

뱀페도익산(Bempedoic acid)은 adenosine triphosphate-citrate lyase에 대한 경구 억제제이며, 근육에 대한 부작용이 별로 없다. 스타틴 부작용 경험자에 대한 임상시험에서 대조군에 비해 LDL 콜레스테롤을 17-21% 낮추었고 심혈관 outcome 이득이 확인되었는데, 통풍과 담석 빈도를 약간 높였다.²⁶ 스타틴 사용 이후에 필요에 따라 권고된다. 로미타피드(lomitapide)는 microsomal triglyceride transfer protein 억제제이며, ApoB 함유 지단백 조립과 분비를 줄인다. 26주 시점에 LDL 콜레스테롤을 50% 정도 낮춘다고 보고되었으나 간에 지방이 축적될 수 있다.²⁷ Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3)는 lipoprotein lipase와 endothelial lipase를 억제하는 단백질이다. Evinacumab은 ANGPTL3에 대한 항체로 개발되었으며, HeFH와 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(Homozygous FH, HoFH) 환자에서 LDL 콜레스테롤과 중성지방을 최대 56%까지 각각 낮춘다고 보고되었다.^{28,29} 로미타피드와 에비나쿠마브의 효과는 LDL 수용체의 잔여 기능과 무관한 것이 특징이다. Lipoprotein apheresis는 혈액에서 지단백을 제거하는 방법으로 약제에 대한 지질강화 반응이 충분치 않을 때 중요한 치료방법이며, HoFH 환자나 심한 HeFH 환자에서 가끔 사용된다. LDL 콜레스테롤을 50-70% 낮추는데, 침습적이며 환자의 삶의 질을 낮출 수 있다.⁵

(6) LDL 콜레스테롤 목표치

죽상경화성 심혈관질환이나 이에 대한 주요 위험요인이 있는 환자에서 <55 mg/dL이 권고되며, 죽상경화성 심혈관질환과 주요 위험요인이 모두 없는 환자에서는 <70 mg/dL이 이상적인 목표치가 권고된다.^{5,9} 하지만 3제 요법을 사용해도 이 목표치에 도달하기 어려운 경우가 많다.

5) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH)

HoFH는 희귀하지만 생명을 위협하는 질환이다. 유병률은 백만 명당 한명으로 추정되나, 최근에는 16-30만 명당 한 명으로 보고되기도 한다.⁶ 혈관이 지질에 노출되는 정도가 HeFH 환자보다 더 심하다. 광범위하게 피부 황색종이 생길 수 있고, 조기 심혈관질환 발생이 뚜렷하며, LDL 콜레스테롤 수치가 극단적으로 올라가며, 많은 환자에서 20세 이전에 관상동맥질환과 대동맥 판막 협착증이 발생할 수 있다.³⁰

(1) 진단

제일 많이 알려진 진단기준은 유럽동맥경화학회 기준이며 2023년에 개정되었다.³⁰ 이 기준은 임상 기준(LDL 콜레스테롤, 추가 소견)과 유전자 기준을 포함한다. 치료 전 LDL 콜레스테롤이 400 mg/dL를 넘으면 의

심하지만, 먼저 이차성 원인을 배제할 필요가 있다(표 5-10). 유전검사에서 양측성으로 병인성/유사병인성 변이가 확인되면 진단에 합당한데, 표현형은 HoFH지만 유전검사에서 음성이 나올때도 있다.

표 5-10. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 대한 2023년 유럽동맥경화학회 진단 기준

Clinical criteria
LDL-C criteria: Untreated LDL-C >10 mmol/L (approx. 400 mg/dL) is suggestive of HoFH requiring further investigation to confirm the diagnosis.
Additional criteria: Cutaneous or tendon xanthomas before age of 10 years and/or untreated elevated LDL-C consistent with HeFH in both parents
Genetic criteria
Genetic confirmation of bi-allelic pathogenic/likely pathogenic variants on different chromosomes at the <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> , or <i>LDLRAP1</i> genes or >2 such variants at different loci

HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; HoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol

(2) 치료

HoFH가 의심되는 환자는 전문가에게 의뢰하여 종합적인 처치를 받게 하는 것이 좋다. 관상동맥질환과 대동맥질환에 대해 정기적으로 선별검사를 할 것이 권고되며, 응급상황에 대한 교육도 필요하다. HoFH는 소아기에 일찍 발견하는 것이 매우 중요한데, 치료 목표는 지질강하를 가능한 빨리 시작하고 콜레스테롤 수치를 최대한 낮추는 것이다. LDL 콜레스테롤 목표치는 죽상경화성 심혈관질환이 있으면 55mg/dL 미만, 없으면 70mg/dL 미만, 소아에서는 115mg/dL 미만이다. 생활습관 교정, 스타틴/에제티미브, 그리고 필요에 따라 지단백 성분채집술(lipoprotein apheresis)을 할 수 있다. 지단백 성분채집술이 필요하다면 되도록 5세, 늦어도 8세에는 시행할 것이 권고된다. PCSK9 억제제, 로미타피드도 추가될 수 있으며, ANGPTL3 항체가 몇몇 국가에서 HoFH 환자에 대해 승인되었다. 심혈관질환의 다른 위험요인에 대한 조절도 중요하며, 아스피린도 고려된다.

6) 특수 상황에서의 FH

(1) 소아

소아에서 진단은 임상 소견에 기반하는데, LDL 콜레스테롤 상승에 더하여 조기 관상동맥질환, LDL 콜레스테롤 상승 가족력, 혹은 유전검사 결과이다.³¹ 해당 가족력이 있는 소아에서 진단 기준인 LDL 콜레스테롤은 >160 mg/dL이다. 만일 부모 중 한쪽에 유전자 돌연변이가 있다면, 자녀에서 LDL 콜레스테롤 진단 기준치는 더 낮아질 수도 있다. FH가 의심되는 소아는 5세 정도에 선별검사를 한다. 가족내에 병인성 돌연변이가 확인된 경우에는 가능하면 유전검사를 한다. 콜레스테롤 수치가 사춘기 동안 변할 수 있으므로, FH 확인을 위해 사춘기 후에 재검사하는 것이 좋다. HoFH에 선별검사는 빠를수록 좋다.

적절한 식사에 대해 교육하며, 스타틴은 8-10세부터 시작할 수 있는데 약제를 시작할 때는 LDL 콜레스테롤 수치를 고려한다. LDL 콜레스테롤 치료목표치는 <135 mg/dL인데,⁵ 약제 시작시에는 저용량으로 시작하여 점차 조정한다. 2021년에 미국 FDA에서는 FH가 있는 10세 이상 소아에서 병합요법으로 에볼로쿠맙을 승인하였다.

(2) 임신

피임과 임신은 FH가 있는 여자 환자에서 중요한 사안이며, 적절한 상담이 필요하다. 호르몬제를 이용한 피임은 일반적으로 금기이며, 다른 방법이 권장된다. 임신을 원하는 여자는 상담과 함께 심혈관계 검진을 하는 것이 좋다. 생활습관 교정이 권장되며, 태아기형, 유산 등에 대해 스타틴의 작은 영향까지 배제하기는 어렵는데, 고위험 심혈관질환이 있는 일부 HoFH 임신부를 제외한 대다수에서 스타틴 사용이 일반적으로 권고되지 않는다.^{30,32} 사용 중이던 지질강화 약제는 임신이나 수유 시작 1-3개월 전에 중지하는 것이 좋다.⁸ 심한 FH가 있는 임신부에서는 담즙산 결합수지나 LDL apheresis가 고려될 수 있다.^{5,30} 하지만 약제를 시작하는 LDL 콜레스테롤 수치나 목표치가 공식적으로 정해져 있지는 않다.

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. Kim H, Lee CJ, Kim SH, et al. Phenotypic and genetic analyses of Korean patients with familial hypercholesterolemia: results from the KFH registry 2020. *J Atheroscler Thromb* 2022;29:1176-1187.
5. Mach F, Baiguet C, Catapano AL, et al. ESC committee for practice guidelines; ESC national cardiac societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.
6. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, 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.
7. Schmidt EB, Hedegaard BS, Retterstol K. Familial hypercholesterolaemia: history, diagnosis, screening, management and challenges. *Heart* 2020;106:1940-1946.
8. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Working group by Japan Atherosclerosis Society for making guidance of familial hypercholesterolemia. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:751-770.
9. Lee CJ, Yoon J, Kang HJ, et al. 2022 consensus statement on the management of familial hypercholesterolemia in Korea. *J Lipid Atheroscler* 2022;11:213-228.
10. Tada H, Kawashira MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017;38:1573-1579.
11. Chora JR, Iacocca MA, Tichy L, et al. The clinical genome resource (ClinGen) familial hypercholesterol-

- emia variant curation expert consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genet Med*. 2021; S1098-3600(21)04140-X. doi:10.1016/j.gim. 2021.09.012. Online ahead of print.
12. Iacocca MA, Chora JR, Carrie A, et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum Mutat* 2018;39:1631-1640.
 13. Lee SH. Role of genetics in preventive cardiology: focused on dyslipidemia. *Korean Circ J* 2021;51:899-907.
 14. Won H, Bae JH, Lee H, et al. 2024 KSoLA consensus on secondary dyslipidemia. *J Lipid Atheroscler* 2024;13:215-231.
 15. Tada H, Nomura A, Ogura M, et al. Diagnosis and management of sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:791-801.
 16. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:662-680.
 17. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: guidelines and new therapies. *Atherosclerosis* 2018;483-492.
 18. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
 19. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
 20. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJ, Hutten BA. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:252-260.
 21. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:1387-1397.
 22. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
 23. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
 24. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1520-1530.
 25. Kim HL, Cha JJ, Lee SH. 2024 KSoLA update on new lipid-lowering agents: inclisiran and bempedoic acid. *J Lipid Atheroscler* 2025;14:135-144.
 26. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-1364.
 27. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40-46.
 28. Rosenson RS, Bruggess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:2307-2319.
 29. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:711-720.
 30. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 update on European Atherosclerosis Society consensus state-

- ment on homozygous familial hypercholesterolemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023;44:2277-2291.
31. Weigman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425-2437.
32. Graham DF, Raal FJ. Management of familial hypercholesterolemia in pregnancy. *Curr Opin Lipidol* 2021;32:370-377.

9. 기타 특정집단

일부 특정 환자군에서는 질환 자체 또는 표준 치료에 사용되는 약제가 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)의 발생 위험을 높이거나 이상지질혈증의 발생 혹은 악화를 초래하여 ASCVD 위험을 높일 수 있다. 또한, ASCVD 위험 감소가 아닌 심장보호효과를 위해 스타틴의 사용이 필요한 경우도 있다. 이들 집단에서 이상지질혈증의 일반적인 치료 원칙은 동일하지만, 질환 자체 또는 치료에 사용되는 약제와 관련된 문제를 고려할 필요가 있다.

1) 만성염증성질환

만성염증은 죽상경화증의 발생과 진행을 촉진하며, 취약한 죽상경화반의 불안정화와도 관련이 있다.¹ 염증성장질환, 류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 전신경화증, 강직성척추염 등 다양한 만성염증성질환을 가진 환자군에서 죽상경화성 심혈관질환의 위험 증가가 일관되게 보고되고 있다.² 또한, 이러한 환자들에게 사용되는 치료 약물은 혈압, 혈당, 지질대사 등에 부정적 영향을 미쳐 심혈관 위험을 높일 수 있지만, 동시에 질환의 염증 활성을 억제함으로써 심혈관 위험을 감소시키는 이중적 효과를 나타낼 수 있다.^{3,4} 심혈관질환의 병력이 없는 영국 인구 2,200만 명을 대상으로 한 대규모 인구기반 코호트 연구에서, 19개의 자가면역질환을 가진 환자들은 전통적 심혈관 위험요인과 독립적으로 심혈관질환 발생 위험이 56% 증가하였다.² 국내 국민건강보험공단 자료를 이용한 연구에서도 비슷한 결과가 보고되었다.^{5,6}

만성염증성질환 환자에서 관찰되는 죽상경화성 심혈관질환의 위험 증가는 기존의 전통적 심혈관 위험요인 유병률 증가나 약물 사용만으로 완전히 설명되기 어렵다. 이는 전통적 위험요인과 면역체계 간의 복합적 상호작용이 죽상경화증 및 심혈관 위험 증가를 유발한다는 가설로 해석된다.^{1,3,4} 이러한 점을 고려할 때, 만성염증성질환은 죽상경화성 심혈관질환 위험 평가 시 추가적으로 고려되어야 할 위험강화인자(risk-enhancing factor)로 간주될 수 있다.⁷ 다만, 만성염증성질환의 존재 자체만으로 모든 환자에게 지질강하제를 일률적으로 투약해야 하는 것은 아니며, 지질저하치료의 적응증과 치료 목표는 개인의 심혈관 위험도에 근거하여 결정하는 것이 바람직하다. 한편, 만성염증성질환 환자에서는 질병 활성도에 따라 지질 수치가 변동할 수 있으므로 질병 활성도가 안정적인 상태에서, 위험도 평가를 반복하는 것이 바람직하다.⁸

2) 인간면역결핍바이러스 감염

인간면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염인은 만성염증과 항레트로바이러스 치료에 의한 이상지질혈증, 그리고 흡연을 포함한 전통적 심혈관 위험요인이 복합적으로 작용하여 일반 인구에 비해 죽상경화성 심혈관질환의 발생 위험이 약 2배 높은 것으로 알려져 있다.⁹ 이러한 병태생리적 특성과 함께, HIV 감염인에서는 중성지방 상승과 HDL 콜레스테롤 감소를 특징으로 하는 지질 이상이 흔히 관찰된다. 또한, 일반적으로 사용되는 심혈관 위험도 예측 도구를 적용할 경우 실제 위험보다 과소평가되는 경향이 보고되고 있다.^{8,10} 항레트로바이러스 치료는 HIV 관련 이환율과 사망률을 효과적으로 감소시키는 반면, 일부 약제는 혈압, 혈당 및 지질대사에 부정적인 영향을 미쳐 심혈관 위험을 증가시킬 수 있어, HIV 감염인에서의 심혈관 위험 평가는 보다 신중한 접근이 필요하다.¹¹ 최근 HIV 감염인을 대상으로 한 대규모 무작위 임

상시험인 REPRIEVE 연구에서는, 항레트로바이러스 치료를 받고 있으면서 죽상경화성 심혈관질환의 위험도가 저위험 또는 중등도인 40-75세 HIV 감염인에서 피타바스타틴 4 mg 투여가 주요 심혈관 사건 발생을 유의하게 감소시켰다. 다만, 근육 관련 증상이나 신규 당뇨병 발생 위험이 증가한 점도 함께 보고되었다. 이러한 결과는 전통적 위험도 분류에서 고위험군으로 분류되지 않는 HIV 감염인에서도 스타틴 치료가 죽상경화성 심혈관질환 위험 감소에 유의할 수 있음을 시사한다.¹²

이상의 근거를 종합할 때, HIV 감염인에서 일차 예방 목적으로 시행하는 스타틴 치료는 40세 이상 성인을 대상으로 심혈관 사건 위험 감소를 위해 고려되어야 한다. 이때 스타틴 치료의 적용은 기존의 심혈관 위험도 및 LDL 콜레스테롤 수치와 무관하게 고려될 수 있으며, 스타틴의 선택은 항레트로바이러스 치료와의 약물 상호작용 가능성을 바탕으로 결정하는 것이 바람직하다.

3) 항암제 치료

안트라사이클린 기반 항암요법은 유방암, 림프종 등 다양한 암종 치료의 핵심이나, 누적 용량에 비례하여 치료 후 심부전 발생 위험을 높이고 좌심실 기능 저하를 포함한 심독성을 유발할 수 있다.¹³ 최근 안트라사이클린 치료를 받는 암 환자를 대상으로 스타틴의 심장보호효과를 평가한 여러 무작위 대조 시험이 진행되었다. 개별 연구 결과는 다소 일관되지 않았으나, STOP-CA 연구에서는 300명의 림프종 환자에서 아토르바스타틴 40 mg 투여가 위약군 대비 치료 12개월 시점의 좌심실 박출률 저하, 즉 10% 포인트 이상 감소하면서 55% 미만에 도달한 사건을 유의하게 감소시켰다.¹⁴⁻¹⁷ 또한 7개 무작위 대조 시험 887명을 포함한 메타분석에서도 스타틴은 안트라사이클린 관련 심기능장애 발생 위험을 유의하게 낮추는 것으로 보고되었다.¹⁸ 이러한 임상적 근거가 축적되는 가운데, 2022년 유럽심장학회 심장중양학 진료지침은 항암치료 관련 심혈관독성 고위험군 이상 성인 암 환자에서 안트라사이클린 유발 심기능장애 예방을 위한 스타틴 투여를 Class IIa로 제시하였고, 2025년 유럽 이상지질혈증 진료지침에서도 동일한 권고가 반영되었다.^{7,13} 2026년 미국 이상지질혈증 진료지침은 안트라사이클린 기반 항암치료 예정 환자에서 스타틴 투여를 Class IIb로 고려할 수 있다고 제시하였다.⁸ 따라서 스타틴의 심장보호효과와 암 환자에서의 전반적인 안전성을 고려할 때, 안트라사이클린 기반 요법을 시행받는 환자 중 심혈관 위험요인을 동반하거나 고령인 고위험군에서는 심기능 저하 예방을 목적으로 스타틴 치료를 고려할 수 있다.

4) 예방접종

예방접종은 감염 예방을 통해 심혈관 사건의 촉발을 줄일 수 있는 보조적 예방 전략으로, 심혈관질환 고위험군에서 심혈관질환 예방을 위한 중요한 관리 요소로 인식되고 있다. 인플루엔자, SARS-CoV-2, 호흡기세포융합바이러스 및 대상포진 등에 대한 예방접종은 감염 위험을 감소시킨다. 인플루엔자 백신은 심혈관질환 환자, 특히 심근경색증 또는 고위험 관상동맥질환 환자를 대상으로 한 무작위 임상시험에서 주요 심혈관 사건 감소 효과가 보고되어 권고 근거가 비교적 명확하다.¹⁹ 반면 SARS-CoV-2, 호흡기세포융합바이러스 및 대상포진 백신은 감염 예방을 통한 심혈관 보호효과가 기대되지만, 심혈관 사건 감소에 대한 직접 근거 수준은 백신별로 차이가 있다. 이러한 근거를 바탕으로 최근 유럽심장학회와 미국심장학회는 전문가 합의문을 통해 성인 예방접종을 심혈관 관리의 한 가지 구성 요소로 제시하였다.^{20,21} 따라서 이상지질혈증 환자에서도 전통적인 위험요인 관리와 더불어, 개별 환자의 연령과 기저 위험도를 바탕으로 적절한 예방접종을 고려하는 것

이 심혈관 예후 개선을 위한 포괄적 치료 전략의 일부가 될 수 있다.

참고문헌

1. Mensah George A, Arnold N, Prabhu Sumanth D, Ridker Paul M, Welty Francine K. Inflammation and Cardiovascular Disease: 2025 ACC Scientific Statement. *JACC* 2026;87:1381-1404.
2. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet* 2022;400:733-743.
3. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J* 2015;36:482-489c.
4. Wilkinson MJ, Shapiro MD. Immune-Mediated Inflammatory Diseases, Dyslipidemia, and Cardiovascular Risk: A Complex Interplay. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2024;44:2396-2406.
5. Han JY, Cho SK, Jeon Y, Kang G, Jung SY, Jang EJ, Sung YK. Cardiovascular disease risk in Korean patients with systemic lupus erythematosus compared to diabetes mellitus and the general population. *Sci Rep* 2025;15:3208.
6. Choi YJ, Lee DH, Shin DW, Han KD, Yoon H, Shin CM, et al. Patients with inflammatory bowel disease have an increased risk of myocardial infarction: a nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:769-779.
7. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;46:4359-4378.
8. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2026;87:2624-2757.
9. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2018;138:1100-1112.
10. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, D'Agostino RB, Sr. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. *Circulation* 2018;137:2203-2214.
11. Ntsekhe M, Baker JV. Cardiovascular Disease Among Persons Living With HIV: New Insights Into Pathogenesis and Clinical Manifestations in a Global Context. *Circulation* 2023;147:83-100.
12. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med* 2023;389:687-699.
13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-4361.

14. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, et al. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *Jama* 2023;330:528-536.
15. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of Rosuvastatin in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women With Breast Cancer: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019;24:233-241.
16. Hundley WG, D'Agostino R, Jr., Crotts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, et al. Statins and Left Ventricular Ejection Fraction Following Doxorubicin Treatment. *NEJM Evid* 2022;1.
17. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, Kei T, Saha S, Runeckles K, et al. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023;9:515-525.
18. Felix N, Nogueira PC, Silva IM, Costa TA, Campello CA, Stecca C, Lopes RD. Cardio-protective effects of statins in patients undergoing anthracycline-based chemotherapy: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2024;126:43-48.
19. Fröbert O, Götzberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christiansen EH, MacIntyre CR, et al. Influenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Circulation* 2021;144:1476-1484.
20. Heidecker B, Libby P, Vassiliou VS, Roubille F, Vardeny O, Hassager C, et al. Vaccination as a new form of cardiovascular prevention: a European Society of Cardiology clinical consensus statement. *Eur Heart J* 2025;46:3518-3531.
21. P AH, Bhatt A, Nazir NT, Schaffner W, Vardeny O. 2025 Concise Clinical Guidance: An ACC Expert Consensus Statement on Adult Immunizations as Part of Cardiovascular Care: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2025;86:2085-2098.

향후 연구 과제

1. 심혈관질환 위험도 평가도구 개발과 검증
2. HDL 콜레스테롤 ≥ 60 mg/dL 감소 기준의 타당성 평가
3. 저위험군 LDL 콜레스테롤 목표(130 vs. 160 mg/dL) 조정 여부에 대한 한국형 근거 마련
4. 관상동맥 석회화지수의 위험도 평가 활용에 대한 한국형 근거 마련
5. Lp(a)의 심혈관질환 위험 예측 활용에 대한 한국형 근거 마련
6. 유전적 지표의 위험도 평가 활용에 대한 한국형 근거 마련



6

CHAPTER

6 Chapter

항후 연구 과제

1. 심혈관질환 위험도 평가도구 개발과 검증

1) 절대위험도 평가의 목적

무작위 대조 임상시험에서 확인된 약물치료의 효과는 본질적으로 집단 수준(population-level)의 평균적 효과이다. 동일한 일차예방 약물을 투여하더라도 예방 대상 질환의 위험이 높은 환자에서의 절대적 이득(absolute benefit)은 위험이 낮은 환자에서보다 훨씬 크므로, 집단 수준의 근거를 개인 수준의 기대 이득으로 전환하기 위해서는 개인별 절대위험도(absolute risk)의 정량적 평가가 선행되어야 한다. 이와 같이 예측된 절대 위험에 따라 예방치료의 우선순위와 강도를 결정하는 전략을 위험기반 예방(risk-based prevention)이라 한다. 예를 들어 10년 내 심혈관질환 발생 위험도가 10%인 환자에게 상대위험도를 25% 감소시키는 스타틴을 투여하면 절대위험도가 2.5%p 감소하지만, 위험도 2%인 환자에서는 0.5%p 감소에 그친다.¹ 부작용 위험과 비용을 고려하면 절대위험도가 낮은 사람에서는 순이득(net benefit)이 불확실해지므로, 치료 결정에 개인별 절대위험을 반영하는 것이 합리적이다.

2) 심혈관질환 위험도 평가도구와 진료지침의 발전

(1) Framingham Risk Score

심혈관질환 위험도 평가 연구는 미국의 Framingham Heart Study에서 시작되었다. 1998년에 발표된 Framingham Risk Score는 연령, 성별, 총콜레스테롤, 고밀도지단백콜레스테롤, 수축기혈압, 흡연, 당뇨병을 예측변수로 하여 10년 내 관상동맥질환 발생위험도를 평가하는 최초의 정량적 도구였으며, NCEP ATP III 진료지침에 채택되었다.² 그러나 Framingham Risk Score는 단일 지역사회 백인 중심 코호트 기반이며 대상 질환이 관상동맥질환에 국한되어 뇌졸중을 포함하지 못하는 한계가 있었다.

(2) Pooled Cohort Equations

Pooled Cohort Equations는 2013년 ACC/AHA Risk Assessment Work Group에서 개발한 위험도 평가도구로, ARIC, Cardiovascular Health Study, CARDIA, Framingham Original 및 Offspring 등 다섯 개의 대규모 미국 코호트(약 25,000명)를 통합하여 개발되었다.³ Framingham Risk Score와 달리 대상 질환을 심근경색증, 관상동맥질환 사망, 뇌졸중, 뇌졸중 사망을 포함하는 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)으로 확장하였으며, 연령, 성별, 인종, 총콜레스테롤, 고밀도지단백콜레스테롤, 수축기혈압, 항고혈압제 사용, 당뇨병, 흡연을 예측변수로 포함하였다.

2013년 ACC/AHA 이상지질혈증 진료지침은 Pooled Cohort Equations를 위험도 평가도구로 채택하고,

10년 ASCVD 위험도 7.5% 이상을 스타틴 치료 고려 기준으로 설정하였다.⁴ 이후 2018년 업데이트에서는 10년 ASCVD 위험도를 저위험(<5%), 경계위험(5- $<$ 7.5%), 중등도위험(7.5- $<$ 20%), 고위험($\geq$ 20%)으로 세분화하고, 추가적으로 위험증강인자(risk-enhancing factors)와 관상동맥석회화점수(CAC)를 고려하여 치료 결정을 개인화할 것을 권고하였다.⁵

(3) SCORE, SCORE2

유럽에서는 2003년 SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) 평가도구가 도입되었다.⁶ SCORE는 유럽 내 12개 코호트 약 20만 명을 기반으로 성별, 연령, 총콜레스테롤, 수축기혈압, 흡연을 예측변수로 하여 10년 내 심혈관질환 사망 위험도를 평가하며, 저위험과 고위험 국가용 차트를 별도로 제공하였다. 그러나 사망 외 심혈관질환 발생 위험을 반영하지 못하는 한계가 있었다.

2021년 ESC 일차예방 진료지침과 2025 ESC/EAS 이상지질혈증 진료지침 업데이트에서는 SCORE2와 SCORE2-OP (Older Persons; 70세 이상)가 SCORE를 대체하였다.^{7,8} SCORE2/SCORE2-OP는 비당뇨병 환자에서 심혈관질환 발생과 사망을 모두 포함하는 위험도를 추정하며, 지역별(저위험, 중등도위험, 고위험, 초고위험) 차등 평가도구를 제공한다.^{9,10} 당뇨병 환자에 대해서는 SCORE2-Diabetes를 별도로 두고 있다.¹¹ 이후 아시아-태평양 지역을 위한 SCORE2 Asia-Pacific도 개발되었으나, 당뇨병이 없는 40-69세 성인으로 대상이 제한된다.¹²

(4) PREVENT Equations

2024년 AHA에서 발표한 PREVENT는 약 330만 명의 현대 미국 성인 자료로 개발되고 별도 약 330만 명에서 검증된 위험도 평가도구로, Pooled Cohort Equations 대비 여러 차별점이 있다.¹³ 첫째, 추정사구체여과율(eGFR)을 기본 예측변수에 포함하고, 당화혈색소, 요알부민/크레아티닌비율(UACR)을 선택 변수로 추가하여 심혈관-신장-대사(Cardiovascular-Kidney-Metabolic, CKM) 건강 개념을 적용하였다.¹⁴ 둘째, PREVENT-ASCVD 외에도 심부전 위험 평가도구(PREVENT-HF)를 별도로 추가하고, 이를 모두 합친 전체 심혈관질환 위험 평가도구(PREVENT-CVD)도 추가하였다. 셋째, 10년 외에도 30년 장기 위험도를 제공한다. 넷째, 인종 변수를 제외하고 사회경제지표를 추가하였다.

2026년 ACC/AHA 이상지질혈증 진료지침은 PREVENT-ASCVD를 기본 위험도 평가도구로 채택하며, 10년 위험도 분류 기준을 저위험 <3%, 경계위험 3- $<$ 5%, 중등도위험 5- $<$ 10%, 고위험 $\geq$ 10%로 하향 조정하였다.¹⁵ 이는 과거 Pooled Cohort Equations가 위험도를 1.5-2배 과대추정하던 것에 비해 PREVENT-ASCVD는 현대 미국인의 위험도와 더 잘 일치한다고 보기 때문이다.¹⁶

3) 한국인의 심혈관질환 위험도 평가도구 현황

서구에서 개발된 위험도 평가도구를 한국인에게 직접 적용하면 대체로 위험도가 과대 추정되는 것으로 알려져 있다.¹⁷ Framingham Risk Score와 Pooled Cohort Equations를 한국인에 적용한 연구에서 위험도 과대 추정 및 위험군 오분류가 보고되었으며, 이는 위험인자 분포, 심혈관질환 구성(관상동맥질환 대 뇌졸중 비율), 기저위험(baseline hazard)의 차이 등에 기인한다.¹⁷

한편 최근 개발된 SCORE2 Asia-Pacific은 재보정에 한국인 자료가 활용되었기 때문에, 비교적 양호한 보

정력(calibration; 예측과 실제 위험의 일치도)을 보인다.¹² 또한 PREVENT-ASCVD도 한국인을 대상으로 한 외적 검증(external validation)에서 양호한 보정력이 확인되어, 이들은 연구 목적으로 충분히 활용 가능할 것으로 기대된다.¹⁸

한국인 자료를 기반으로 심혈관질환 위험도 평가도구를 개발하는 연구도 여러 차례 시도되었다. 국내 다수의 종합건강검진센터 수검자를 추적 관찰한 Korean Heart Study를 활용하거나, 건강보험 표본코호트 등을 이용한 개발 시도도 있었다.^{19,20} 그러나 이러한 연구들은 대체로 건강검진 수검자를 대상으로만 수행되었고, 외적 검증이 이루어지지 않아서 국내 지역사회 일반인구에 대한 대표성이 부족하다.

최근에는 한국인유전체역학조사사업(KoGES) 코호트와 같이 우리나라 지역사회 일반인구를 기반으로 하는 코호트에서 심혈관질환 위험도 평가도구를 개발하고, 건강보험공단 코호트에서 검증함으로써, 한국인 대표성과 외적 타당도를 확보하는 연구가 진행되었다. 해당 연구는 여러 코호트를 통합하여 개발한 미국의 Pooled Cohort Equations와 마찬가지로 KoGES의 하위 코호트인 안산-안성코호트, 농촌코호트, 도시코호트를 통합한 4만여 명의 건강한 성인을 10년 추적 관찰하여 급성심근경색증, 뇌졸중, 심혈관질환 사망을 포함한 위험도 평가도구를 개발했으며, 국가건강검진 수검자를 무작위추출한 건강보험공단 코호트에서 외적 검증한 결과 우수한 판별력(discrimination)과 보정력을 보였다. 해당 도구의 개발셋과 검증셋의 기반조사 시점이 각각 2001-2007년과 2009년이므로, 기존 한국인 평가도구 중에서는 비교적 최근 시점의 한국인 심혈관질환 위험도를 반영했다는 강점도 있다(표 1).

표 1. 심혈관질환 위험도 평가도구의 종류 및 특징

평가도구	명칭	FRS (ATP III)	SCORE	PCE	KRPM	SCORE2	PREVENT	KoGES
	대상인구	미국	유럽	미국	한국	유럽	미국	한국
	발표연도	2001	2003	2013	2015	2021	2024	예정
위험 인자	나이	●	●	●	●	●	●	●
	성별	●	●	●	●	●	●	●
	흡연	●	●	●	●	●	●	●
	당뇨병			●	●		●	●
	스타틴치료						●	
	항고혈압치료	●		●	●		●	●
	수축기혈압	●	●	●	●	●	●	●
	총콜레스테롤	●	●	●	●	●	●	●
	HDL 콜레스테롤	●	●	●	●	●	●	●
	추정사구체여과율						●	
	체질량지수						●	
	선택적 변수						HbA1c, UACR, SDI	
목표 질환	심근경색증	●		●	●	●	●	●
	관상동맥사망	●	●	●	●	●	●	●
	뇌졸중			●	●	●	●	●
	뇌졸중사망		●	●	●	●	●	●
	심부전						●	
	심혈관사망		●			●		●

4) 위험도 기반 치료 기준

새로운 위험도 평가도구의 개발 못지않게 중요한 것이 치료 기준의 설정이다. 미국에서는 스타틴의 심혈관질환 예방 효과와 스타틴 유발 당뇨병의 발생 위험을 비교하는 net-benefit 분석을 근거로 기준을 설정해 왔다. 이에 따라 2026년 ACC/AHA 이상지질혈증 진료지침에서는 PREVENT-ASCVD 기준 경계위험 이상(10년 위험도 $\geq 3\%$)을 중강도 스타틴, 고위험(10년 위험도 $\geq 10\%$)을 고강도 스타틴의 선택 기준으로 정했다.¹⁵ 유럽에서는 SCORE2 10년 위험도 기준을 지역과 나이에 따라 다르게 설정하였다. 예를 들어 저위험 지역에서는 50세 미만에서 10년 위험도 2.5% 이상, 50-69세에서 5% 이상, 70세 이상에서 7.5% 이상으로 10년 위험도 기준을 차등화하여 젊은 환자의 과소치료와 고령 환자의 과잉치료를 방지하고자 했다.⁷

한국인의 10년 심혈관질환 위험도는 평균 2.5% 내외로 매우 낮기 때문에, 10년 위험도의 절대값으로는 임상적 의사결정이나 환자의 동기 부여에 한계가 있을 수 있다. 우리나라 이상지질혈증 진료지침은 일차적으로 위험인자 개수에 기반한 위험군 분류 체계를 사용하고 있다. 이 접근법은 임상 적용이 간편하나, 경계 수준의 위험인자를 여러 개 가진 사람이 저위험군으로 분류되는 등의 오분류 가능성이 있다.

5) 결론

심혈관질환 일차예방의 첫 단계는 개인별 절대위험도의 정량적 평가이며, 미국과 유럽의 주요 진료지침은 이미 위험기반 예방을 기본 전략으로 채택하여 Pooled Cohort Equations에서 PREVENT로, SCORE에서 SCORE2로 평가도구를 발전시켜 왔다. 한국에서도 위험기반 예방의 도입은 지향해야 할 방향이며, 본 진료지침에서는 한국인 자료에 근거한 위험도 평가도구를 위험군 분류에 참고할 수 있도록 제안하였다. 다만 본격적으로 위험기반 예방을 도입하기 위해서는 한국형 평가도구 및 외국 평가도구의 체계적 외적 검증, 한국인의 낮은 기저위험도를 고려한 치료 기준 설정, 그리고 향후에는 CKM 개념으로 확장된 평가도구 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Khan SS, Coresh J, Pencina MJ, et al. Novel Prediction Equations for Absolute Risk Assessment of Total Cardiovascular Disease Incorporating Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2023;148(24):1982-2004. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001191.
2. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. 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(25):3143-3421.
3. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, 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(25 Suppl 2):S49-S73. (Practice Guideline) (In English). DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, 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):S1-45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1082-e1143. (In English). DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
 6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003. (In English). DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
 7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
 8. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;46(42):4359-4378. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf190.
 9. SCORE Working Group, ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42(25):2439-2454. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab309.
 10. SCORE OP Working Group, ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42(25):2455-2467. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab312.
 11. SCORE2-Diabetes Working Group, ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023;44(28):2544-2556. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad260.
 12. Hageman SHJ, Huang Z, Lee H, et al. Risk prediction of cardiovascular disease in the Asia-Pacific region: the SCORE2 Asia-Pacific model. *Eur Heart J* 2025;46(8):702-715. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae609.
 13. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, et al. Development and Validation of the American Heart Association's PREVENT Equations. *Circulation* 2024;149(6):430-449. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067626.
 14. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2023;148(20):1606-1635. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001184.
 15. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2026. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001423.
 16. Mathew RO, Khan SS, Tuttle KR, et al. Performance of the American Heart Association's PREVENT risk score for cardiovascular risk prediction in a multiethnic population. *Nat Med* 2025;31(8):2655-2662. DOI: 10.1038/s41591-025-03789-2.
 17. Nguyen PK, Zhao D, Okamura T, Kim HC, Wong ND, Yang E. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Prediction Models in China, Japan, and Korea: Implications for East Asians? *JACC Asia* 2025;5(3 Pt

- 1):333-349. DOI: 10.1016/j.jacasi.2025.01.006.
18. Lee H, Inoue K, Son D, et al. Evaluation of the PREVENT Equations in a Nationwide Cohort of 7.7 Million Korean Adults. *J Am Coll Cardiol* 2025;86(23):2395-2398. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.09.1591.
19. Jung KJ, Jang Y, Oh DJ, et al. The ACC/AHA 2013 pooled cohort equations compared to a Korean Risk Prediction Model for atherosclerotic cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2015;242(1):367-375. (In English). DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.033.
20. Park S, Kim YG, Ann SH, et al. Prediction of the 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease in the Korean population. *Epidemiol Health* 2023;45:e2023052. DOI: 10.4178/epih.e2023052.

2. HDL 콜레스테롤 ≥ 60 mg/dL 감산 기준의 타당성 평가

기존 이상지질혈증 진료지침에서는 HDL 콜레스테롤 <40 mg/dL을 주요 심혈관질환 위험인자로 간주하는 한편, HDL 콜레스테롤 ≥ 60 mg/dL일 경우 위험인자를 1개 감산하는 체계를 적용해 왔다. 이러한 접근은 과거 위험인자 개수 기반의 위험도 평가 방식에 근거한 것으로, HDL 콜레스테롤이 심혈관질환 발생과 역상관관계를 보인다는 관찰 연구 결과에 기초하였다. 그러나 최근 국제 진료지침에서는 절대위험 예측 모델을 중심으로 한 정량적 위험 평가 체계가 표준으로 자리 잡으면서, HDL 콜레스테롤을 연속형 변수로 반영하는 방식이 채택되고 있으며, 특정 기준값에서 위험인자를 가산하거나 감산하는 이분법적 접근은 더 이상 사용되지 않고 있다.^{1,2}

국내에서도 최근 대규모 코호트 연구들을 통해 HDL 콜레스테롤과 심혈관질환 및 사망 위험 간의 관계가 단순한 선형 구조가 아니라, 매우 높은 HDL 콜레스테롤 수준에서 위험이 다시 증가하는 U자형 또는 J자형 연관성을 보일 가능성이 제기되고 있다.^{3,5} 이러한 결과는 HDL 콜레스테롤 ≥ 60 mg/dL을 일률적으로 보호적 요인으로 간주하여 위험인자를 감산하는 기존 체계의 타당성에 의문을 제기하며, 특히 매우 높은 HDL 콜레스테롤을 가진 집단에서 위험이 과소평가될 수 있음을 시사한다. 이에 따라 본 진료지침에서는 HDL 콜레스테롤 60-100 mg/dL 범위에서 제한적으로 감산 기준을 유지하였으나, 이러한 조정 역시 충분한 국내 근거 축적을 통해 검증될 필요가 있다.

향후 연구과제로는 첫째, 한국인 대규모 일반인구 코호트를 활용하여 HDL 콜레스테롤 수준별 심혈관질환 발생 및 사망 위험을 정밀하게 평가하는 분석이 필요하다. 단순 범주형 비교를 넘어, 연속형 분석과 비선형 모델링을 적용하여 HDL 콜레스테롤과 위험 간의 형태를 규명하고, 위험이 최소화되는 HDL 콜레스테롤 범위 및 위험이 다시 증가하는 임계 구간을 명확히 제시할 필요가 있다. 이러한 연구는 성별, 연령군, 당뇨병 및 고혈압 동반 여부 등 주요 임상적 하위집단별로 수행되어야 하며, HDL 콜레스테롤 감산 기준이 특정 집단에서만 유효하거나 오히려 부적절할 가능성에 대한 근거를 제공할 수 있다.

둘째, HDL 콜레스테롤을 기존 위험인자 기반 위험군 분류 체계에 적용했을 때 실제 위험 재분류 성능이 개선되는지를 평가하는 연구가 요구된다. 예를 들어, HDL 콜레스테롤 ≥ 60 mg/dL 감산 기준을 적용한 경우와 적용하지 않은 경우를 비교하여, 심혈관질환 발생 예측의 민감도, 특이도, 순재분류개선지수(net reclassification improvement) 등을 분석함으로써 감산 기준의 임상적 유용성을 객관적으로 검증할 필요가 있다.^{6,7} 이러한 분석은 중등도 위험군 환자에서 특히 중요하며, 감산 기준이 실제로 과잉치료를 줄이면서도 사건 예측력을 유지 또는 향상시키는지를 확인하는 데 핵심적인 정보를 제공할 수 있다.⁸

셋째, HDL 콜레스테롤 수준에 따른 LDL 콜레스테롤 저하 치료의 절대적 및 상대적 효과를 함께 평가하는 연구도 중요하다. 기존 대규모 무작위 임상시험 메타분석에서는 LDL 콜레스테롤 저하에 따른 상대위험 감소가 다양한 위험 수준에서 비교적 일관되게 나타나는 것으로 보고되어 왔으나,^{9,11} HDL 콜레스테롤 수준에 따른 치료 반응의 차이에 대한 국내 자료는 매우 제한적이다. 이를 위해 한국인 코호트를 활용하여 HDL 콜레스테롤이 높은 집단과 낮은 집단에서 LDL 콜레스테롤 저하 치료의 절대 위험 감소 폭을 비교함으로써, HDL 콜레스테롤 감산 기준이 치료 강도 결정에 미치는 영향을 보다 근거 중심으로 평가할 수 있다.

넷째, 매우 높은 HDL 콜레스테롤과 연관된 잠재적 병태생리 기전에 대한 기초 및 임상 연구도 병행될 필요

가 있다. 최근 연구에서는 HDL 입자의 기능적 이질성, 염증 환경에서의 HDL 콜레스테롤 기능 변화, 유전적 변이에 따른 비정상적 HDL 콜레스테롤 상승 등이 제시되고 있으며, 단순한 HDL 콜레스테롤 수치가 보호효과를 대변하지 않을 수 있음이 강조되고 있다.¹²⁻¹⁴ 이러한 기전 연구는 왜 일부 집단에서 고 HDL 콜레스테롤 상태가 오히려 심혈관 위험 증가와 연관되는지를 설명하고, 향후 위험 평가에서 HDL 콜레스테롤의 양적 지표를 넘어 질적 지표로 확장할 가능성을 제시할 수 있다.

종합하면, HDL 콜레스테롤 ≥ 60 mg/dL 감산 기준은 과거 위험인자 개수 기반 평가 체계에서 유래한 개념으로, 현대의 정량적 위험 예측 패러다임 및 국내 역학 자료와 완전히 부합한다고 보기 어렵다. 제한적 감산 기준을 유지한 현 지침의 접근은 국내 근거가 축적되는 과도기적 전략으로 해석할 수 있으며, 향후 대규모 코호트 분석, 위험 재분류 성능 평가, 치료 효과 분석 및 기전 연구를 통해 해당 기준의 지속 여부 또는 추가적 수정 필요성을 체계적으로 검증하는 연구가 필수적이다. 이러한 근거 축적은 향후 한국형 심혈관질환 위험 평가 체계의 정교화와 보다 개인화된 이상지질혈증 치료 전략 수립에 중요한 기반이 될 것이다.

참고문헌

1. Goff DC Jr, 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(25 Suppl 2):S49-73.
2. Group SW, Collaboration ESCCr. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42(25):2439-2454.
3. Yang HS, et al. Sex-Specific U-Shaped Relationships Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and 10-year Major Adverse Cardiovascular Events: A Nationwide Cohort Study of 5.7 Million South Koreans. *Ann Lab Med* 2022;42(4):415-427.
4. Ryu HE, et al. Extremely high HDL cholesterol paradoxically increases the risk of all-cause mortality in non-diabetic males from the Korean population: Korean genome and epidemiology study-health examinees (KoGES-HEXA) cohorts. *Front Med (Lausanne)* 2025;12:1534524.
5. Oh IH, et al. Very high high-density lipoprotein cholesterol is associated with increased all-cause mortality in South Koreans. *Atherosclerosis* 2019;283:43-51.
6. Willeit P, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(9):851-860.
7. McGarrah RW, et al. High-density lipoprotein subclass measurements improve mortality risk prediction, discrimination and reclassification in a cardiac catheterization cohort. *Atherosclerosis* 2016;246:229-235.
8. Yeboah J, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308(8):788-795.
9. Cholesterol Treatment Trialists C, 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(9841):581-590.
10. Cannon, C.P., et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-2397.

11. Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-1722.
12. Feingold KR, Grunfeld C. Effect of inflammation on HDL structure and function. *Curr Opin Lipidol* 2016;27(5):521-530.
13. Stock EO, et al. High-Density Lipoprotein Particles, Inflammation, and Coronary Heart Disease Risk. *Nutrients* 2025;17(7).
14. Lee SB, et al. Impact of genetic markers related to hyper-HDL cholesterol on the prevalence of myocardial infarction: a KoGES study. *J Lipid Res* 2025;66(4):100777.

3. 저위험군 LDL 콜레스테롤 목표(130 vs. 160 mg/dL) 조정 여부에 대한 한국형 근거 마련

현행 한국 이상지질혈증 진료지침에서는 저위험(low-risk)군의 LDL 콜레스테롤 목표치를 160 mg/dL 미만으로 설정하고 있다.¹ 이는 중등도위험(moderate-risk)군의 130 mg/dL 미만 목표치와 구별되는 기준으로, 주요 심혈관질환 위험인자가 없는 일차예방 대상자에게 적용되고 있다. 그러나 이 목표치가 한국인 인구집단의 장기 심혈관질환 위험도를 적절히 반영하는지에 대한 한국형 근거는 제한적이며, 국제 진료지침과도 상당한 차이를 보이고 있어 추가 연구가 필요한 상황이다.

2019년 발표된 ESC/EAS 진료지침은 저위험군의 LDL 콜레스테롤 목표를 116 mg/dL 미만으로 권고하고 있어, 한국 가이드라인의 160 mg/dL 미만 목표치보다 44 mg/dL나 낮은 수준을 제시하고 있다.² 2018 ACC/AHA 진료지침 역시 위험도 기반의 스타틴 치료 강도를 강조하면서도 최적 LDL 콜레스테롤 수준을 100 mg/dL 미만으로 제시하고 있다.³ 이러한 국제 진료지침과 한국 진료지침 간의 차이는 단순히 치료 철학의 차이를 넘어, 한국인 인구집단의 특성을 반영한 근거 기반 목표치 설정이 시급함을 시사한다.

최근 발표된 대규모 전향적 코호트 연구들은 저위험군에서도 중등도 LDL 콜레스테롤 상승이 장기적으로 심혈관질환 위험 증가와 연관됨을 보고하고 있다. Cooper Center Longitudinal Study에서는 36,375명의 저위험 성인을 26.8년간 추적한 결과, LDL 콜레스테롤 160-189 mg/dL군은 100 mg/dL 미만군 대비 심혈관질환 사망 위험이 1.7배, 관상동맥질환 사망 위험이 2.2배 증가했다.⁴ 특히 주목할 점은 이러한 연관성이 추적관찰 10년 이내에는 통계적으로 유의하지 않았으나, 장기 추적관찰에서는 명확해졌다는 것이다. 이는 젊고 건강한 성인에서 중등도 LDL 콜레스테롤 상승의 누적 효과가 심혈관질환 발생에 중요한 역할을 함을 의미한다. NHANES III 연구에서도 14,035명을 23.2년간 추적한 결과, LDL 콜레스테롤 190 mg/dL 이상군에서 심혈관질환 사망 위험이 1.49배 증가했으며, 130-159 mg/dL 및 160-189 mg/dL 범위에서도 위험도 증가 경향이 관찰되었다.⁵

한국인 인구집단을 대상으로 한 연구에서도 유사한 경향이 관찰되고 있다. 국민건강보험공단 빅데이터를 활용한 전국민 코호트 연구에서 한국인 성인 약 395만 명을 10년간 추적한 결과, 저위험군과 중등도 위험군에서 LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 이상부터 심혈관질환(심근경색 및 뇌졸중) 발생 위험이 유의하게 증가하는 것으로 보고되었다.⁶ 이 연구에서 저위험군의 LDL 콜레스테롤 130-159 mg/dL, 160-189 mg/dL, 190 mg/dL 이상에 대한 다변량 보정 후 위험비는 각각 1.07, 1.20, 1.47로, 130 mg/dL 이상 구간 전체에서 심혈관질환 위험이 단계적으로 상승하였다. 이는 현행 한국 진료지침의 저위험군 약물치료 개시 기준인 160 mg/dL이 한국인 실제 데이터에서 관찰되는 위험 증가 지점인 130 mg/dL보다 다소 높게 설정되어 있을 가능성을 시사한다.

그러나 한국인 인구집단의 특성을 고려할 때 단순히 국제 진료지침의 낮은 목표치를 채택하거나 130 mg/dL를 일괄적인 약물치료 개시 기준으로 적용하는 것은 신중해야 한다. 저위험군은 절대위험도가 낮고, 대규모 1차 예방 스타틴 연구의 대부분이 서양인을 대상으로 수행되었다는 점, 그리고 한국인의 약제 순응도, 경제성, 약물 이상반응 등을 고려할 때, LDL 콜레스테롤 130-159 mg/dL 범위를 일괄적으로 약물치료 대상으로

확대하기에는 아직 근거가 충분하지 않다. 또한 심혈관질환 1차 예방에 대한 ACC/AHA 진료지침은 동아시아계에서 Pooled Cohort Risk Equation이 심혈관질환 위험을 과대평가할 수 있음을 명시하고 있어, 동일한 LDL 콜레스테롤 수준에서도 한국인의 심혈관질환 위험이 서구인과 다를 수 있음을 인정하고 있다.⁷

한국인의 현재 LDL 콜레스테롤 수준과 분포를 살펴보면, 2022년 기준 연령표준화 평균 LDL 콜레스테롤은 118.5 mg/dL로 지속적인 증가 추세를 보이며, 여성 115 mg/dL, 남성 113 mg/dL로 보고되었다(성별 수치는 연령표준화 이전 값).⁸ 한국인의 약 19.2%가 고 LDL 콜레스테롤혈증을 가지고 있으며, 특히 60세 이상 여성의 43.7%에서 관찰되어 연령과 성별에 따른 차이가 크다.⁸ 이러한 역학적 특성은 저위험군 목표치 설정 시 연령, 성별 등을 고려한 맞춤형 접근이 필요함을 시사한다.

임상 현장에서의 목표 달성률도 고려해야 할 중요한 요소이다. 한국에서 이상지질혈증 환자의 LDL 콜레스테롤 목표 달성률은 여전히 낮은 수준이다. 관상동맥질환 또는 급성관상동맥증후군 환자의 소수만이 목표 LDL 콜레스테롤에 도달하며,⁹ 당뇨병 환자에서도 고위험이 아닌 2형 당뇨병 환자에서 목표 달성률이 32.6%, 고위험 2형 당뇨병 환자의 경우 목표 달성률이 12.2%에 불과하다.¹⁰ 저위험군의 경우 목표치가 160 mg/dL로 상대적으로 높음에도 불구하고, 임상의들의 인식 부족, 생활습관 개선 강조, 약물치료 시작 지연 등으로 인해 적절한 관리가 이루어지지 않는 경우가 많다. 만약 저위험군의 목표치를 130 mg/dL로 낮출 경우, 치료 대상자가 증가하고 약물치료가 필요한 환자가 늘어나게 되므로, 이에 대한 의료경제적 평가와 함께 실제 임상 현장에서의 실행 가능성도 함께 검토되어야 한다.

따라서 한국인 저위험군에서 LDL 콜레스테롤 목표치를 130 mg/dL로 낮추는 것이 적절한지에 대한 포괄적인 연구가 필요하다. 저위험군의 적절한 LDL 콜레스테롤 목표 설정은 한국인의 장기적인 심혈관질환 예방에 중요한 의미를 가지며, 현행 160 mg/dL 약물치료 개시 기준이 최적인지에 대한 재평가가 필요하다. 최근 국제적 연구들과 한국인 데이터는 130 mg/dL 수준부터 위험이 증가할 가능성을 시사하지만, 저위험군의 낮은 절대위험도, 한국인 인구집단의 고유한 특성, 의료경제적 타당성 등을 종합적으로 고려한 한국형 근거가 반드시 마련되어야 한다. 이러한 연구들을 통해 한국인 저위험군에서 LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 이상을 약물치료 개시 기준으로 조정하는 것이 타당한지, 또는 현재의 160 mg/dL 기준을 유지하되 특정 위험증강인자(예: 높은 non-HDL 콜레스테롤, Lp(a) 상승, 관상동맥 칼슘 스코어 상승, 가족력 등)를 가진 환자에 한해 130 mg/dL부터 개입할지에 대한 근거를 마련할 수 있을 것이다. 궁극적으로 과학적 근거에 기반한 진료지침 개정이 이루어질 수 있으며, 한국인 고유의 위험 분포와 의료 자원을 반영한 국가 맞춤형 1차 예방 전략 수립을 통해 한국인의 심혈관질환 예방 및 관리를 한 단계 향상시킬 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. Korean J Intern Med 2019;34:723-771.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-188.
3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Cir-

- culatation 2019;139:e1082-e1143.
4. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al. Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation* 2018;138:2315-2325.
 5. Rong S, Li B, Chen L, et al. Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels with More than 20-Year Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023690.
 6. Noh J, Moon MK, Rhee EJ, et al. Association between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level and Cardiovascular Outcomes in Korean Adults: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Metab J* 2023;47:59-71.
 7. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-e646.
 8. Kwon O, Lee SY, Kim B, et al. Dyslipidemia Fact Sheet in South Korea, 2024. *J Lipid Atheroscler* 2025;14:298-311.
 9. Lee SH, Song WH, Jeong MH, et al. Dyslipidemia and Rate of Under-Target Low-Density Lipoprotein-Cholesterol in Patients with Coronary Artery Disease in Korea. *J Lipid Atheroscler* 2019;8:242-251.
 10. Yang YS, Yang BR, Kim MS, Hwang Y, Choi SH. Low-density lipoprotein cholesterol goal attainment rates in high-risk patients with cardiovascular diseases and diabetes mellitus in Korea: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis* 2020;19:5.

4. 관상동맥 석회화지수의 위험도 평가 활용에 대한 한국형 근거마련

혈관의 석회화는 나이가 증가함에 따라 전신의 혈관에서 흔하게 관찰되며, 이전에는 연령에 따른 수동적 변화이거나 죽상경화증의 무해한 변화 중 하나로 생각하였으나, 연령이외에도 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 신장 질환등과 관련된 뼈의 생성과 유사하게 능동적으로 조절되는 과정이다.^{1,2}

관상동맥, 경동맥, 대동맥, 장골동맥등 다양한 전신 동맥의 석회화는 서로 연관이 되어 있으며, 수축기 혈압의 상승, 맥압의 상승, 혈관 경직도의 증가와 관련이 있다.^{2,6} 또한, 한 체계적 문헌고찰에 의하면 혈관의 석회화는 사망율, 관상동맥질환 및 뇌혈관질환의 발병위험을 2-4배 높이는 것으로 보고되었다.⁴

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.⁷⁻⁹ 관상동맥 석회화는 관상동맥 computed tomography (CT)를 이용해서 측정한 관상동맥내의 칼슘양을 Agatston score로 표시하는데, 이를 관상동맥석회화 지수(coronary artery calcium score, CAC score)라고 한다. 이는 일반적인 관상동맥 혈관 CT를 찍을 때와는 달리, 조영제를 쓸 필요가 없고, 한번 측정시 1 mSv의 방사선 조사를 받게 되는데, 이는 1.5회의 mammogram을 받는 양이어서 비침습적이며 안전하다.¹⁰ CAC score에 따라서 보통은 0, 1-300, > 300으로 나누어서 저위험군, 중등도 위험군, 고위험군으로 분류하며, 각각의 군에 따라서 중재적 치료가 달리 들어가게 된다.

CAC score는 많은 연구에서 향후 심혈관질환 발생을 잘 예측하는 것으로 알려지는데, 대표적인 심혈관질환 예측코호트인 Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) 코호트에서는, 네 개의 인종집단에서 기저 CAC score에 따라서 향후 심혈관질환의 발병위험도를 조사했는데, 기저 CAC score가 300이상인 군은 관상동맥 석회화가 없는 군에 비해 관상동맥질환의 발병위험이 약 10배가량 높았다.¹¹ 또한 국내 다기관 registry인 KOREA Initiatives on Coronary Artery calcification (KOICA) 연구에서, 증상이 없는 34,386명의 한국인 성인을 대상으로 관찰했을 때, CAC score가 0인 군과 비해서 CAC score가 400보다 높은 대상자에서는 모든 원인에 의한 사망위험도가 2.34배 높았다.¹² CAC score가 0인 대상자는 향후 5-10년간 심혈관질환 발생 위험도가 매우 낮다는 것을 의미하며, 향후 5년 혹은 10년 후 CAC score를 다시 측정하도록 권유한다.^{13,14} 또한 MESA 코호트를 이용한 한 연구에서는 ACC/AHA 진료지침에 의해서 스타틴이 권고된 대상자 중 10년 심혈관질환이 7.5-20%인 중등도 위험군 중 CAC score가 0인 대상자는 심혈관질환 발생율이 1000명당 4.6명으로, borderline 위험군 (5-7.5%) 중 CAC score가 0보다 높은 대상자가 1,000명당 7.4명인 것과 유의하게 차이를 보여, 실제 중등도 위험군 대상자에서 스타틴을 꼭 써야하는 대상을 고르는데 유용한 도구가 될 수 있음을 시사하였다.¹⁵

이러한 여러 연구 결과들에 기반하여, 최근 이상지질혈증 가이드라인에서 심혈관질환 위험도를 평가하고 스타틴 투여 여부를 결정하는데 CAC score를 적극적으로 활용하도록 권유하고 있다. 2019년에 발표된 유럽 진료지침에서는 무증상인 저위험군이나 중등도 위험 대상자에서 CAC score를 risk modifier로 활용하여 치료여부를 결정하도록 권고하였다.¹⁶ 또한 CAC score가 100보다 높고 경동맥 경화반이 있는 중등도 위험군의

무증상 성인은 더 높은 위험군으로 분류를 하도록 권고한다. 또한 2026 ACC/AHA 진료지침에서는 위험도 평가 도구를 기존의 pooled cohort equations에서 PREVENT-ASCVD 식으로 대체하였고, 30-79세이면서 LDL 콜레스테롤 70-189 mg/dL인 죽상경화성 심혈관질환이 없는 성인을 대상으로 10년 위험도를 저위험(<3%), 경계(3-~5%), 중등도(5-~10%), 고위험($\geq 10\%$)으로 구분하였다. 경계 또는 중등도 위험군에서는 CAC score를 측정하여 치료 방침을 결정하도록 하였으며, CAC score가 0이면 치료를 유보하고 3-7년 후 재평가할 수 있다. CAC 1-99 AU에서는 중강도 스타틴을 투여하며 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만(non-HDL 콜레스테롤 130 mg/dL 미만), 100-299 AU에서는 70 mg/dL 미만(non-HDL 100 mg/dL 미만), 300-999 AU에서는 70 mg/dL 미만(선택적으로 55 mg/dL 미만), 1,000 AU 이상에서는 55 mg/dL 미만(non-HDL 85 mg/dL 미만)을 목표로 한다.¹⁷ 스타틴을 투여하면 전체적인 동맥경화증의 진행은 느려지지만, CAC score는 증가하는 것으로 보고된다.¹⁸ 이는 CAC score는 치료 목표가 아닌, 중증도 위험군에서의 위험평가도구 및 risk enhancer로 활용되는 것이 적절하다는 것을 시사한다. 한국인에서 CAC score 수치 cut-off value 나 CAC score 수치에 따른 LDL 콜레스테롤 목표치에 대하여는 연구된 바 없다.

참고문헌

- 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.
- Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:331-336.
- Jensky NE, Criqui MH, Wright MC, Wassel CL, Brody SA, Allison MA. Blood pressure and vascular calcification. *Hypertension* 2010;55:990-997.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcifi-

cation and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:126-133.

10. Blaha MJ, Mortensen MB, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos-Achirica M. Coronary Artery Calcium Scoring: Is It Time for a Change in Methodology? *JACC Cardiovasc Imag* 2017;10:923-937.
11. 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.
12. Han D, Ó Hartaigh B, Gransar H, Yoon JH, Kim KJ, Kim MK, et al. Incremental benefit of coronary artery calcium score above traditional risk factors for all-cause mortality in asymptomatic Korean adults. *Circ J* 2015;79:2445-2451.
13. Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, Greenland P, Kronmal RA, Kondos GT, et al. Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) *Am Heart J* 2009;158:554-561.
14. Valenti V, Ó Hartaigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, et al. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-Up of 9715 individuals. *J Am Coll Cardiol Imag* 2015;8:900-909.
15. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatson AS, Rivera JJ, et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1657-1668
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188
17. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino MFL, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2026;87(19):2624-2757.
18. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, Park HB, Heo R, Rizvi A, et al. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM study. *J Am Coll Cardiol Imag* 2018;11:1475-1484.

5. Lp(a)의 심혈관질환 위험 예측 활용에 대한 한국형 근거 마련

Lp(a)는 Apo(a) moiety가 ApoB component에 공유결합으로 붙어있는 LDL 입자이다.¹ 입자의 반경이 <70 nm 정도로 내피세포막을 자유롭게 오갈 수 있어서 LDL과 유사하게 동맥벽내에 침착됨으로써 심혈관질환 위험도를 증가시킬 수 있다. 이러한 Lp(a)의 pro-atherogenic 효과는 Lp(a)가 plasminogen과 유사한 구조를 가지고 있음으로써 보이는 pro-coagulant 효과에 일부 기여하는 것으로 알려지며 Lp(a) 입자가 함께 수송하는 oxidized phospholipid에 의한 pro-inflammatory 효과도 가지고 있다.²

혈중 Lp(a) 농도는 90%이상에서 유전적으로 결정되며, 높은 혈중 Lp(a) 농도는 심혈관질환 위험도를 증가시키는 것으로 알려지며, JUPITER 연구에서는 LDL 콜레스테롤을 충분히 낮춘 이후의 잔여심혈관질환 위험도를 Lp(a) 농도로 설명할 수 있다는 하위분석도 발표되어, LDL 콜레스테롤 보다는 비중이 낮을 수 있지만, 높은 혈중 Lp(a) 농도는 심혈관질환 위험도를 증가시키는 강력한 인자일 수 있음을 시사한다.³⁻⁶ 흥미롭게도 혈중 Lp(a) 농도가 높은 사람에서 심혈관질환 위험도의 증가와의 연관성은 증명되었으나, 스타틴 등의 LDL 콜레스테롤을 효과적으로 낮추는 것으로 알려진 약제가 Lp(a) 농도를 낮추지 못하고, 최근 PCSK9 억제제 치료가 유의하게 Lp(a) 농도를 낮추었고, 심혈관질환 위험도도 유의하게 감소시켜서 Lp(a)가 높은 사람들에서의 치료제로 가능성을 보여주었다.^{7,8} 최근 진행된 연구들에서는 Lp(a) 농도가 극도로 높은 (> 180 mg/dL) 사람들에서 이형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증 환자들과 유사한 정도의 높은 심혈관질환 위험도를 관찰하였으며, 이들에게 심혈관질환 위험도를 낮추기 위해서는 Lp(a) 농도를 매우 많이 낮추어야 함을 시사하였다.^{9,10}

이상의 연구 결과들을 종합해서, 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 Lp(a) 농도가 극도로 높아서 (>180 mg) 심혈관질환 위험도가 높은 대상자를 감별하기 위해서 성인에서 일생에 한번은 Lp(a) 농도를 측정하도록 권고하였고 (IIa), 조기심혈관질환의 가족력이 있는 환자에서나, 중등도와 고위험군의 경계성의 위험군에서 위험군의 재분류가 필요할 때 혈중 Lp(a) 농도를 측정하도록 권고하였다 (IIa).¹¹ 한 2026 ACC/AHA 진료지침에서는 1차 예방군에서 Lp(a) > 50 mg/dL이면, 심혈관질환 risk enhancer로서 borderline risk군과 중등도 위험군에서 중강도 스타틴을 처방하거나 고려하도록 권고하였다.¹² Lp(a) 수치를 감소시키는 새로운 기전의 약제들의 효과를 증명하는 임상결과들이 아직 발표되지 않았기에, 치료의 효과를 보장하기 위해서는 좀 더 근거가 필요하다. 또한, 한국인 대상으로 Lp(a) 높은 수치 기준이나 Lp(a) 분포에 대한 연구 자료가 제한적이어서, 향후 추가적인 근거가 필요하다.

참고문헌

1. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016;57:1953-1975.
2. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 2016;134:611-624.

3. Boomsma DI, Kaptein A, Kempen HJ, Gevers Leuven JA, Princen HM. Lipoprotein(a): relation to other risk factors and genetic heritability. Results from a Dutch parent-twin study. *Atherosclerosis* 1993;99:23-33.
4. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-423.
5. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331-2339.
6. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014;129:635-642.
7. Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, Sasiela WJ, Szarek M, Olsson AG, et al.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation* 2004;110:1406-1412.
8. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 2019;139:1483-1492.
9. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DE, Mason AM, Nielsen SF, et al.; European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3:619-627.
10. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, Marcovina S, Valdes-Marquez E, Haynes R, et al.; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e001696.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
12. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino MFL, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2026;87(19):2624-2757.

6. 유전적 지표의 위험도 평가 활용에 대한 한국형 근거 마련

심혈관 질환의 발생에는 유전적인 인자가 관여하며, 심뇌혈관질환 위험인자 관련 유전자나, 심뇌혈관질환과 관련이 있는 단일염기다형성(single nucleotide polymorphisms, SNPs)의 선천적인 유전자들의 변이들을 종합적으로 수치화한 다유전자위험점수(polygenic risk score)가 일차예방에서 심뇌혈관질환의 위험 예측을 보완할 수 있다는 연구들이 있다.¹ UK biobank를 이용한 대규모 연구에서 관상동맥질환에 대한 다유전자위험점수는 기존 심혈관질환 위험인자 단독에 비해 향후 관상동맥질환 발생과 관련이 높았으며, 다유전자위험점수 상위 20%는 하위 20%에 비해 관상동맥질환이 발생할 위험이 약 4배 정도였다. 또한, 기존의 심혈관질환 위험인자에 다유전자위험점수를 추가하였을 때 향후 관상동맥질환이 발생할 위험의 예측력을 유의하게 높일 수 있었다.² 이에 반해 또 다른 연구에서는 기존의 심혈관질환 위험인자에 다유전자위험점수를 추가하였을 때 향후 심혈관질환 발생 예측력 증가가 미미하였지만, 기존의 심혈관질환 위험인자에 CRP를 추가한 것 보다 예측력이 더 좋았고, 10년 심혈관질환 발생이 5-10%인 중등도 위험군에 적용하였을 때에는 임상적으로 의미 있게 예측력이 상승하였다.³ 우리나라의 한국인유전체역학조사사업(Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES)의 도시기반 코호트(KoGES-Health examinee study)와 지역사회기반 코호트(KoGES-Ansan and Ansung study)를 이용하여 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨병, 비만의 대사성 질환과 관련된 단일염기 다형성으로 심뇌혈관질환을 예측하는 다유전자위험점수를 구축하고 이를 한 검진코호트에서 외부 검증한 연구에서 다중유전자위험점수는 심뇌혈관질환의 독립적인 예측인자로서 유전적인 심뇌혈관질환 위험군을 선별할 수 있었다. 다유전자위험점수 상위 약 7%인 고위험군은 심뇌혈관질환 발생 위험이 약 3배 정도 높으며, 이는 기존의 심뇌혈관질환 위험인자가 3개 이상인 군과 3개 미만인 군에서 모두 위험을 높였다. 특히 50세 미만의 젊은 연령에서 Framingham risk score는 심뇌혈관 질환의 발생과 연관이 유의하지 않았지만, 다유전자위험점수의 고위험군은 심뇌혈관질환의 위험을 높여서 젊은 연령에서 의미가 더 높았다.⁴ 향후 젊은 연령의 일반인 일차예방에서 다유전자위험점수를 위험도 평가에 이용하여, 위험도가 높은 경우 조기부터 심뇌혈관 위험인자를 관리할 수 있겠다. 그러나 검사 효과를 극대화 할 수 있는 유전자나 단일염기다형성의 선택, 인종에 따른 검증, 조기 심뇌혈관질환 환자군 등 여러 다양한 임상상에서의 연구, 일차예방치료의 비용효과 분석 등에 대한 연구 등이 필요하겠다.

최근 연구에 의하면 돌연변이 조혈세포의 이상증식과 분화에 의해 돌연변이 백혈구가 말초혈액을 순환하는 현상인 클론성 조혈증 (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)이 노화와 밀접한 관련이 있으며, 대부분의 경우는 혈액관련 암을 일으키지는 않으나, 심혈관질환의 위험을 높인다는 사실이 밝혀져서 새로운 체세포 후천적 변이에 의한 심혈관 질환 유전적 인자로 알려졌다. 클론성 조혈증은 백혈구의 기능에 영향을 미치는데 이러한 돌연변이 백혈구는 IL-1 β , IL-6 등의 염증성 사이토카인이나 케모카인을 더 많이 생성하는 것으로 관찰되었고,⁵ 이러한 염증반응이 죽상동맥경화를 촉진시켜 심혈관질환 발생에 기여할 것으로 예측된다. 클론성조혈증이 발생한 경우 그렇지 않은 군보다 관상동맥석회화지수(CAC score)가 두 배 이상 증가된 것이 관찰되었고, 환자 대조군 연구에서 클론성 조혈증은 조기 심근경색의 위험을 4배정도 증가시켰다.⁶ 지역사회 코호트를 대상으로 분석에서도 기존 심혈관 질환 위험인자를 포함하여 분석하였을 때 클론성 조혈증은 심혈관 질환의 위험을 약 2배 증가시키는 독립적인 위험인자로 확인되었다.⁷ UK Biobank 연구

에서 CHIP의 클론 크기가 증가할수록 심뇌혈관 질환의 위험이 더 높았다.⁸ 향후 우리나라의 인구집단을 대상으로 한 연구 및 유전적 위험인자를 파악하여 염증성 사이토카인을 치료하는 연구가 필요하겠다.

참고문헌

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2021;42:3227-3337.
2. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, et al. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1883-1893.
3. Sun L, Pennells L, Kaptoge S, Nelson CP, Ritchie SC, Abraham G, et al. Polygenic risk scores in cardiovascular risk prediction: A cohort study and modelling analyses. *PLoS Med* 2021;18:e1003498.
4. Song H, Koh Y, Rhee TM, Choi SY, Kang S and Lee SP. Prediction of incident atherosclerotic cardiovascular disease with polygenic risk of metabolic disease: Analysis of 3 prospective cohort studies in Korea. *Atherosclerosis*. 2022;348:16-24.
5. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostriker AC, Chakraborty R, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science* 2017;355:842-847.
6. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:111-121.
7. Jaiswal S and Libby P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:137-144.
8. Bick AG, Pirruccello JP, Griffin GK, Gupta N, Gabriel S, Saleheen D, et al. Genetic Interleukin 6 Signaling Deficiency Attenuates Cardiovascular Risk in Clonal Hematopoiesis. *Circulation* 2020;141:124-131.

임원진 명단

직책	성명	소속	직책	성명	소속
회장	김성래	가톨릭의대 내분비내과	무임소이사	강현	중앙의대 마취통증의학과
부회장	박영미	이화의대 분자외과학교실		권혁상	가톨릭의대 내분비내과
	한성림	서울대 식품영양학과		노정현	인제의대 내분비내과
이사장	김상현	서울의대 순환기내과		박성하	연세의대 심장내과
총무이사	박재형	고려의대 순환기내과		박형규	순천향의대 내분비대사내과
재무이사	최성훈	한림의대 순환기내과		송기호	건국의대 내분비대사내과
기획이사	김병진	성균관의대 순환기내과		안성균	연세원주의대 심장내과
학술이사	김학령	서울의대 순환기내과		안지현	한국의학연구소 내과
간행이사	정인경	경희의대 내분비대사내과		이상록	전북의대 순환기내과
홍보이사	문민경	서울의대 내분비대사내과		이승환	가톨릭의대 내분비내과
대외협력이사	홍순준	고려의대 순환기내과		이왕수	중앙의대 순환기내과
국내교류이사	서미혜	순천향의대 내분비대사내과		이준희	한림의대 심장혈관내과
보험법제이사	이상엽	중앙의대 순환기내과		조상호	한림의대 순환기내과
의료정보이사	박상민	을지의대 심장내과	감사	최성희	서울의대 내분비대사내과
윤리이사	이상학	연세의대 심장내과		한정규	서울의대 순환기내과
사회공헌이사	손정우	연세원주의대 심장내과		홍영준	전남의대 순환기내과
교육이사	홍준화	을지의대 내분비내과		박철영	성균관의대 내분비대사내과
진료자침이사	김현진	한양의대 심장내과		이우제	울산의대 내분비내과
임상연구이사	윤종찬	가톨릭의대 순환기내과			
기초연구이사	김형규	인제의대 생리학교실			
식품영양이사	신민정	고려대 바이오시스템의과학부			
DAWAS 이사	이은정	성균관의대 내분비대사내과			

진료지침위원회

직책	성명	소속
이사	김현진	한양대의 심장내과
	장영우	가천의대 심장내과
	김민관	연세의대 심장내과
간사	김민주	한남대 식품영양학과
	김병식	한양의대 심장내과
	김원진	차의대 내분비대사내과
	김수진	인하의대 소아청소년과
	김지민	충남의대 내분비내과
	김재석	연세원주의대 신장내과
	김현창	연세의대 예방의학교실
	류지원	서울의대 신장내과
	박광열	중앙의대 신경과
	서미혜	순천향의대 내분비대사내과
	오진경	충남의대 심장내과
	이혜진	한림의대 소아청소년과
	이호규	연세의대 예방의학교실
	전경현	연세의대 심장내과
	정재훈	가천의대 심장내과
	정현주	명지병원 심장내과
	제세영	서울시립대 스포츠과학과
	조가람	한남대 식품영양학과
	최종한	건국의대 내분비대사내과
	홍순철	고려의대 산부인과
위원	김상현	서울의대 순환기내과
	김학령	서울의대 순환기내과
	이상학	연세의대 심장내과
	정인경	경희의대 내분비내과

참여기관

대한가정의학회	대한산부인과학회	대한예방의학회
대한고혈압학회	대한소아내분비학회	대한임상순환기학회
대한내분비학회	대한스포츠의학회	대한진단검사의학회
대한노인병학회	대한신경과학회	생화학분자생물학회
대한당뇨병학회	대한신장학회	한국심초음파학회
대한부정맥학회	대한심장학회	한국역학회
대한비만학회	대한심혈관중재학회	한국영양학회





한국지질·동맥경화학회
The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis