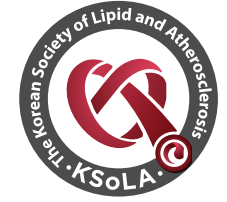


이상지질혈증 진료지침 제5판

Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia (the 5th edition)

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



한국지질·동맥경화학회
The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis



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

이상지질혈증 진료지침 제5판
Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia (the 5th edition)



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

이상지질혈증 진료지침 제5판

인 쇠 | 2022년 11월 24일

발 행 | 2022년 11월 30일

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

대릉테크노타운15차 2003호

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

ISBN 979-11-979446-7-3(93060)

값 10,000원

Copyright © The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis

안녕하십니까?

죽상경화성 심혈관질환이 사망의 중요한 원인질환들 중 하나이며, 이상지질혈증은 죽상경화증 발생과 진행에 관여하는 중요한 위험인자입니다.

지난 30여년 동안 한국지질·동맥경화학회는 이상지질혈증 관리에 많은 노력을 기울여 왔습니다. 본 학회는 유관 학회들과 협력하여 이상지질혈증 치료지침 제정위원회를 구성하여 1996년 이상지질혈증 치료지침 제1판을 발행하였습니다. 2003년 제2판을 발행하여 심혈관질환의 예방 관리를 위한 이상지질혈증 치료 필요성을 강조하였습니다. 2009년에는 제2판 수정보완판이 발간되었고, 2014년도에 제3판을 출간하였으며, 2018년에 제4판을 출간하였습니다.

최근에 이상지질혈증 관리 및 치료에 대한 대규모 연구 결과들이 발표되었고 또한 신약들이 개발되어 그 효과에 대한 연구결과들이 발표되었습니다. 이에 따라 위험군별 치료기준과 약제 선택에 대한 새로운 기준을 설정할 필요가 생겼습니다. 이에 2022년도 제5판을 발행하여, 역동적으로 변하는 이상지질혈증 치료법에 대한 내용을 의료진에게 소개함과 동시에 국내 현실에 맞는 치료법을 정립하고자 하였습니다.

제5판에서 개정된 내용을 열거하자면, 1) 이상지질혈증의 진단기준과 치료목표치를 수정하여 관상동맥질환 초고위험군에는 더 적극적인 치료를 권고하였습니다. 2) 당뇨병을 위험군별로 세분화하여 치료기준을 단계별로 다르게 권고하였습니다. 3) 식사요법에서도 하루 콜레스테롤 섭취량 제한보다는 지방 섭취량 제한과 적절한 불포화지방 섭취 및 다른 영양소들이 골고루 포함된 균형 있는 식단의 실제 적용을 강조하였습니다. 4) 운동에 대해서도 구체적으로 웨어러블 장비 활용과 신체활동 촉진 전략 부분을 제시하였습니다. 5) 약물요법에서는 스타틴이 일차치료 약제임을 역시 강조하고, 에제티미브와 PCSK9 억제제 권고등급을 상향하여 변경하고 병용치료를 위험군별로 제시하였으며, 중성지방 관리를 위하여 피브레이트와 오메가-3 지방산의 역할을 설명하고 icosapent ethyl 제제를 소개하였습니다. 6) 공복 아닌 상태에서 측정된 중성지방 수치 의미 소개하였고 7) 뇌졸중, 만성콩팥병, 노인, 청소년, 가족성 고콜레스테롤혈증 등 특수군에 대한 섬세한 지침을 도입하였습니다.

제 4판까지의 내용이 충실하여 제 5판의 개정에 큰 어려움은 없었으나, 최근 4-5년 동안의 국제적 연구결과들의 최신 내용들을 거의 모두 수렴하고 우리나라 실정에 맞추어 틀을 짜느라 많은 고찰과 토의를 진행하였습니다. 1년 동안 치밀하게 준비하고 추진하였던 진료지침위원회 간사 김학령 교수님과 모든 위원님들, 그리고 많은 조언을 아끼지 않으신 지질동맥경화학회 임원진 여러 교수님께 감사의 마음을 전합니다.

이 지침서는 앞으로도 계속적인 보완과 수정이 필요하리라고 생각되며 이에 관련 학회들과 여러분들의 조언 및 참여가 필요합니다. 아무쪼록 본 지침서가 일선에서 직접 환자를 담당하는 의료인 외에도 국민건강에 관련되는 모든 분들께 널리 활용되어 모든 국민의 건강 증진에 도움되기를 기대합니다.

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

회장 김명아

이사장 최동훈

진료지침위원회 위원장 김상현



제5판 진료지침에서 새롭게 변경된 내용

이상지질혈증 제5판에서 새롭게 변경된 내용은 다음과 같습니다.

1. 진단방법 및 진단기준

- 공복이 아닌 상태의 중성지방 측정 수치가 심혈관질환 발생 위험과 높은 연관성을 보인다는 결과를 소개하였다.

2. 치료기준

- 관상동맥질환을 가지고 있는 환자의 경우 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 기존의 <70 mg/dL에서 <55 mg/dL로 낮추고 기저치보다 50% 이상 낮추도록 권고하였다.
- 당뇨병의 경우 위험도에 따라 나누어 유병기간이 10년 이상이거나 추가적인 위험인자가 1개 이상 또는 표적장기손상이 동반된 당뇨병의 경우 <70 mg/dL을 목표로 권고한다. 또한 표적장기손상이나 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 <55 mg/dL으로 감소시키는 것을 선택적으로 고려한다.
- 뇌졸중, 말초혈관질환, 경동맥질환, 복부 대동맥류는 고위험군으로 분류하여 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 70 mg/dL 미만으로 제시하였다. 뇌졸중의 일부 고위험군에서는 선택적으로 LDL 콜레스테롤 목표치를 더 낮춰서 고려할 수 있다.
- 만성콩팥병 환자는 고위험군으로 간주하고 LDL 콜레스테롤을 낮추는 것을 기본 치료 목표로 권고한다.
- 고중성지방혈증의 조절에 있어서 고위험군에 해당되는 환자의 경우 심혈관질환의 예방을 위한 icosapent ethyl, fibrate 및 omega 3 fatty acid의 사용에 대한 권고안 내용을 세분화하여 각각 제시하였다.
- 저위험군, 중등도 위험군에서 추가적으로 위험도 상향인자의 여부를 고려하거나 한국인 자료에 근거한 향후 심혈관질환 발생위험도를 계산하여 참고할 수 있다.

이상지질혈증의 생활요법

1. 식사요법

- 이상지질혈증 관리를 위한 식사패턴에 대한 권고등급을 IIa에서 I으로 변경하였다.
- 알코올 섭취에 대한 권고안 내용을 '알코올은 하루 1-2잔 이내로 제한하며, 가급적 금주한다'로 수정하였다.

- 1일 콜레스테롤 및 오메가-6계 다불포화지방산 섭취량에 대한 구체적인 제한 범위를 제시하지 않는 것으로 변경하였다.

2. 운동요법

- 좌식생활과 피트니스 웨어러블 활용 부분을 권고등급 I과 IIa로 각각 새롭게 제시하였고, 운동처방 부분을 구체적으로 서술하였으며, 웨어러블 장비 활용 방법과 신체활동 촉진 전략 부분을 추가적으로 제시하였다.

이상지질혈증의 약물요법

1. 약제의 선택

- 새로운 심혈관질환 위험도 분류와 그에 따른 약물 치료 알고리즘이 변경되었다. Ezetimibe 권고 등급이 상향되었고, 죽상경화성 심혈관질환이 있는 환자에서 PCSK9 억제제 사용에 대한 권고 수준이 상향되었다.
- 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 스타틴 등으로 LDL 콜레스테롤이 목표치 미만으로 조절된 후에도 고중성지방혈증이 있는 경우 icosapent ethyl의 사용이 새롭게 권고사항에 포함되었다.

특정 집단의 이상지질혈증

1. 관상동맥질환과 이상지질혈증

- 관상동맥질환에 대한 부분을 보다 자세하게 서술하여, 관상동맥질환을 가지고 있는 환자의 경우 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 기존의 <70 mg/dL에서 <55 mg/dL로 낮추고 기저치보다 50% 이상 낮추도록 권고하였다.

2. 뇌졸중(뇌혈관질환)과 이상지질혈증

- 죽상경화성 허혈뇌졸중뿐만 아니라, 죽상경화증이 동반된 다른 뇌졸중환자의 경우에도 LDL 콜레스테롤의 치료목표를 70 mg/dL 미만으로 하고, 특히 고위험군 일부에서는 55 mg/dL 미만으로 선택적으로 치료목표를 강화할 수 있음을 고려할 수 있도록 하였다.

3. 소아청소년의 이상지질혈증

- 소아청소년 이상지질혈증 지침은 4판과 대비하여 소아청소년 이상지질혈증의 역학 및 한국 데이터, 승인 약제 목록을 최신 내용으로 보강하고, non-HDL의 효용성 및 식단과 생활습관 개선 부분을 참고 문헌을 보강하여 수정하였다. LDL 콜레스테롤과 중성지방의 진료지침 그림을 분리하여 제시하였다.

4. 가족성 고콜레스테롤혈증

- 진단: 임상진단 기준 중 Dutch Lipid Clinic Network criteria를 제일 많이 쓰이는 기준으로 기술하였다. 유전진단의 효용성, 절차, 대상환자 및 스크리닝 대상 환자군에 대해 기술하였다.

향후 연구 과제

- 향후 연구과제에서는 한국인 심혈관질환 발생 예측모델 개발 및 검증, 그리고 심혈관질환 생체표지자로서 1) 경동맥 초음파, 2) 관상동맥 석회화지수, 3) 혈청지표, 4) 혈액학적 지표, 5) 유전적 지표, 그리고 기타 다른 지표들로 4) 혈액학적 지표에 (1) 동맥경직도(arterial stiffness)와 (2) 발목위팔지수(ankle-brachial index), 5) 유전적 지표에 다유전자위험점수(polygenic risk score)에 대한 내용을 추가하였다.



근거수준/권고등급

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

1) 근거수준 등급 및 정의

근거수준	정의
A	권고도출에 대한 명백한 근거가 있는 경우 내용도 충분한 검증력을 가지고 잘 수행되어 일반화가 가능한 2개 이상의 무작위 임상연구 (RCT) 혹은 RCT 연구의 메타분석을 통해 명확하게 입증된 경우
B	권고도출에 대한 신뢰할 만한 근거가 있는 경우 1개의 RCT, 비 RCT 연구의 메타분석 또는 잘 수행된 코호트 연구 혹은 환자-대조군 연구를 통해 이를 뒷받침할 만한 근거가 있는 경우
C	권고도출에 대한 가능한 근거가 있는 경우 신뢰할 수는 없으나 소규모 기관에서 수행된 무작위화된 임상연구결과 혹은 관찰연구 및 증례보고 등의 관련근거는 있는 경우
E	전문가 권고사항 권고사항에 대해 뒷받침할 만한 근거는 없으나 임상경험과 전문성을 기반으로 한 전문가의 의견인 경우

2) 권고등급 및 정의

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

2022년 11월

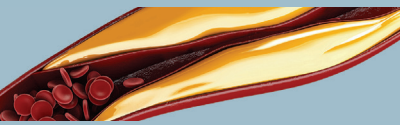
한국지질·동맥경화학회 진료지침위원회 위원장

김상현



목차

Chapter 1	한국인 이상지질혈증의 역학	
1.	한국인 심혈관질환의 현황	13
2.	한국인 심혈관질환의 위험요인과 위험도 평가	19
3.	한국인의 혈중 지질 농도 분포	23
Chapter 2	이상지질혈증의 진단 및 치료의 기준	
1.	진단방법 및 분류 기준	31
2.	치료 기준	35
3.	경과모니터링	50
Chapter 3	이상지질혈증의 생활요법	
1.	식사요법	55
2.	운동요법	68
3.	금연	76
4.	절주	79
Chapter 4	이상지질혈증의 약물요법	
1.	약제의 선택	83
2.	약제의 특성	94
3.	병용요법	126
Chapter 5	특정 집단의 이상지질혈증	
1.	관상동맥질환과 이상지질혈증	133
2.	뇌졸중(뇌혈관질환)과 이상지질혈증	136
3.	만성콩팥병과 이상지질혈증	140
4.	당뇨병과 이상지질혈증	148
5.	노인의 이상지질혈증	156
6.	소아청소년의 이상지질혈증	161
7.	가족성 고콜레스테롤혈증	170
8.	임신 중 이상지질혈증	179
Chapter 6	향후 연구 과제	
1.	심혈관질환 생체표지자	191
2.	심혈관질환 위험도 평가도구 개발과 검증	205



C H A P T E R

1

한국인 이상지질혈증의 역학

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



CHAPTER 1

한국인 이상지질혈증의 역학

1. 한국인 심혈관질환의 현황

심혈관질환은 전세계적으로 가장 많은 사망의 원인으로, 연간 1,700만 명이 심혈관질환으로 사망하는 것으로 추정된다.^{1,2} 소득수준이 높은 선진국에서는 심혈관질환 사망률이 감소하기 시작하였으나, 저개발 또는 개발도상국가에서는 심혈관질환이 빠르게 증가하고 있기 때문에 전세계적으로는 심혈관질환의 규모는 계속 증가할 것으로 예상된다.^{2,3}

통계청 사망원인 통계자료로 살펴본 우리나라 심뇌혈관질환 사망률의 변화는 다음과 같다.⁴

전체 순환기질환으로 인한 사망률은 1983년에 남자는 10만 명당 165.9건이었으나 2009년에는 10만 명당 109.2건까지 감소하였고, 그 이후 다시 증가하기 시작하여 2018년에는 10만 명당 122.7건을 기록하였다. 심장질환 사망률은 1983년 10만 명당 95.3건에서 2001년 10만 명당 44.9건까지 절반 가량 감소하였다가 증가세로 바뀌어 2018년에는 10만 명당 74.5건을 기록하였다. 허혈성심질환 사망률은 1983년 10만 명당 2.3건에서 2006년 10만 명당 29.3건까지 꾸준히 증가하였고 그 이후로는 최근까지 큰 변화 없이 유지되고 있다. 뇌혈관질환 사망률은 1983년 10만 명당 67.5건에서 1994년 10만 명당 82.1건까지 증가한 뒤 한동안 높은 수준으로 유지되었으나 2000년대 초반 이후 빠르게 감소하여 2018년에는 10만 명당 44.7건을 기록하였다. 최근 눈에 띄게 사망률이 증가하는 순환기질환은 심부전으로 1983년에는 10만 명당 0.8건에 불과하였으나 2000년대 중반 이후에 빠르게 증가하여 2018년에는 10만 명당 13.2건을 기록하였다(그림 1-1).^{4,5}

하지만, 이 기간 동안 우리나라 인구가 빠르게 고령화되었기 때문에 인구구조의 변화가 순환기질환 사망률의 변화에 많은 영향을 주었을 가능성이 있다. 연령표준화 사망률을 계산하여 연령표준화를 하지 않은 보통사망률과 비교해 보면 연령구조 변화의 영향을 파악할 수 있다. 1983년부터 2018년까지 35년 동안 전체 순환기질환의 보통사망률은 남자는 39% 감소, 여자는 10% 감소하였다. 반면 같은 기간 동안 연령표준화 사망률은 남자는 81% 감소, 여자는 70% 감소하여 인구 고령화의 영향을 배제하면 순환기질환의 사망률은 크게 감소하였음을 알 수 있다(그림 1-2).^{4,5}

허혈성심질환의 보통사망률은 사망원인통계가 작성되기 시작한 이후로 지속적인 증가세를 보여 1983년 대비 2018년에 남자는 10배, 여자는 15배 이상 증가하였다. 하지만 연령표준화 사망률은 남자는 2002년에, 여자는 2006년에 각각 최고점을 기록한 이후로 최고점 대비 약 절반 수준까지 감소하였다(그림 1-3). 뇌혈관질환의 보통사망률은 1983년부터 1990년대 초반까지는 증가하고 그 이후 10여년간은 높은 수준을 유지하다가, 2000년대 중반 이후에 감소세로 돌아섰다. 반면 뇌혈관질환의 연령표준화 사망률은 큰 감소세를 보였는데, 1983년 대비 2018년에 남자는 84% 여자는 77%까지 크게 감소하였다(그림 1-4). 심부전 사망률은 보통사망률과 연령표준화 사망률 모두 최근 빠른 증가세를 보이고 있다. 1983년 대비 2018년의 보통사망률은 남자는 12배, 여자는 22배에 달하며, 연령표준화 사망률도 남자는 3.6배 여자는 7.1배에 달한다. 심부전 사망률은

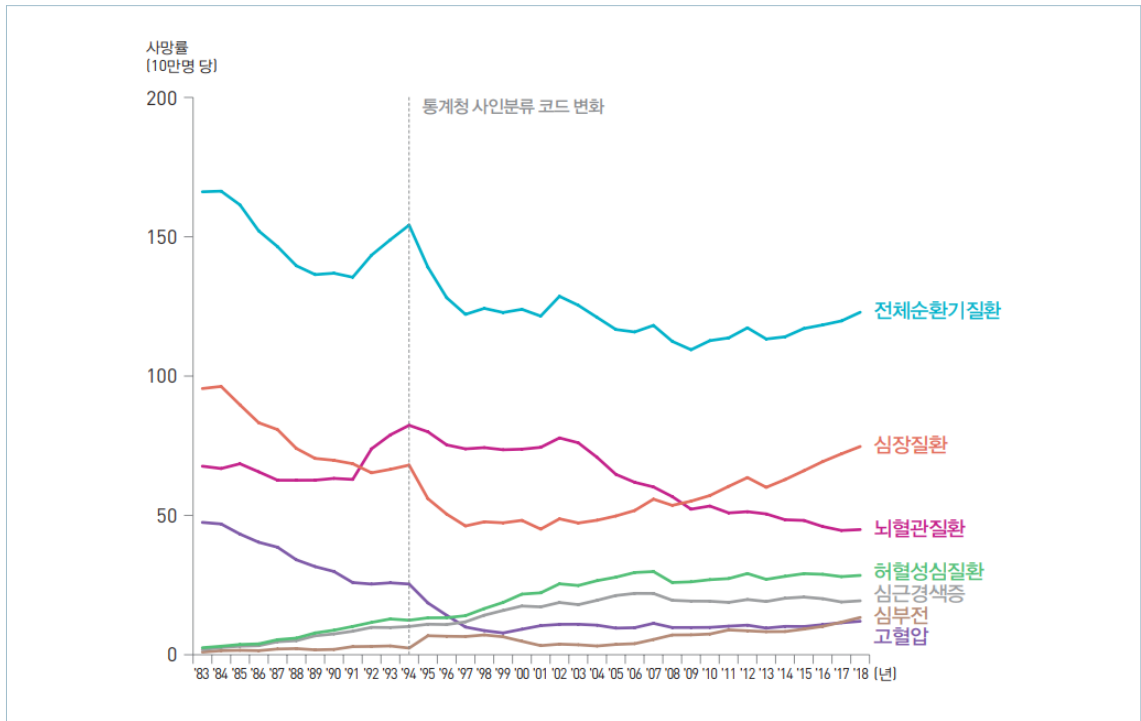


그림 1-1. 순환기질환의 사망률 추이, 1983-2018 (자료원:사망원인통계)⁴

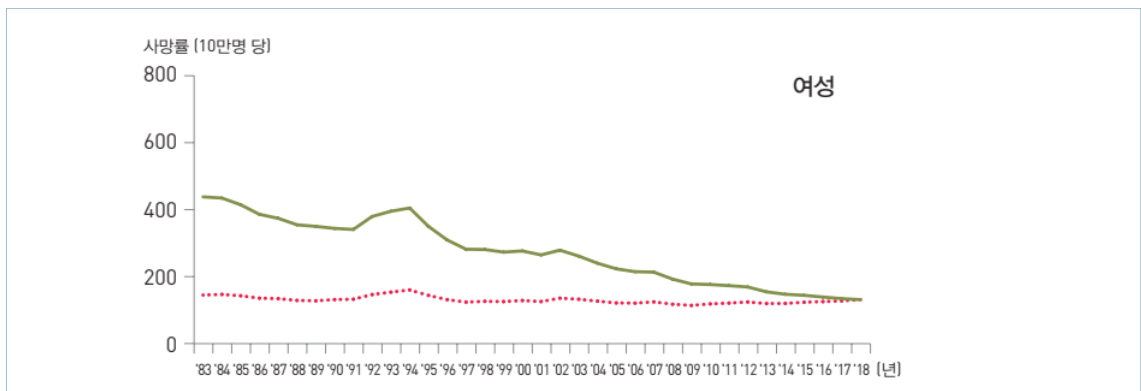
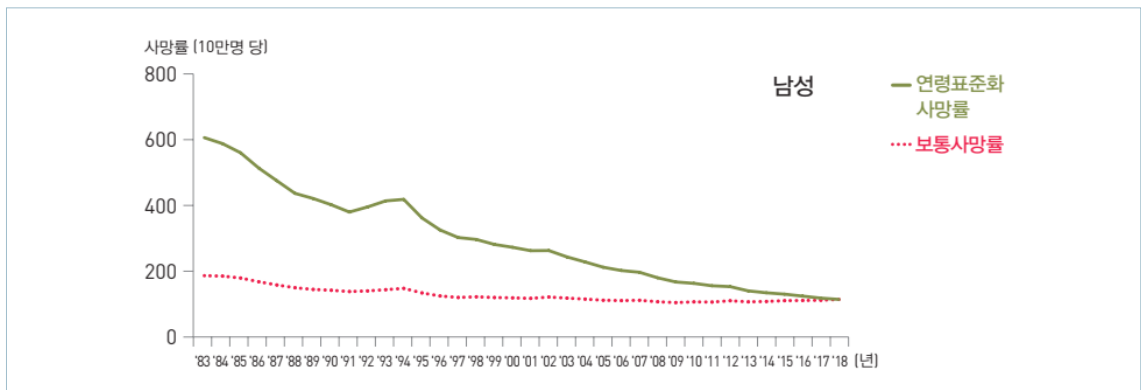


그림 1-2. 순환기질환의 보통사망률과 연령표준화 사망률 추이, 1983-2018 (자료원: 사망원인통계)⁴

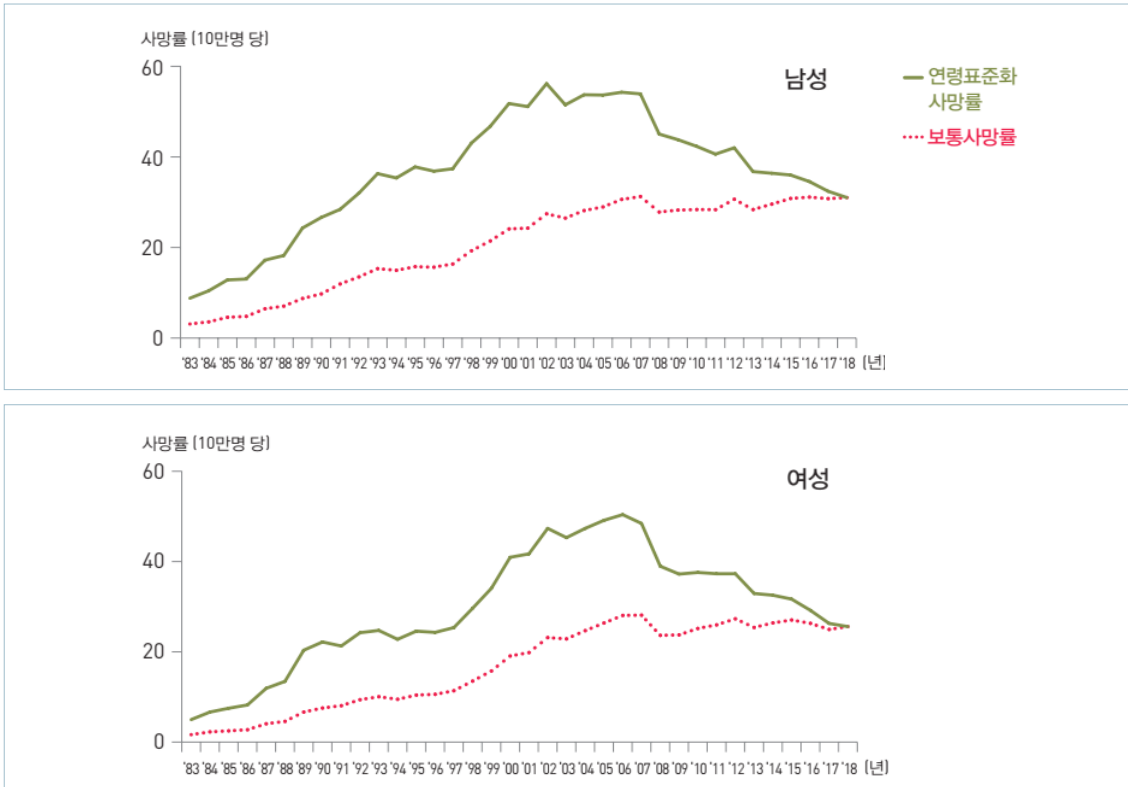


그림 1-3. 허혈성심질환의 보통사망률과 연령표준화 사망률 추이, 1983-2018 (자료원: 사망원인통계)⁴



그림 1-4. 뇌혈관질환의 보통사망률과 연령표준화 사망률 추이, 1983-2018 (자료원: 사망원인통계)⁴

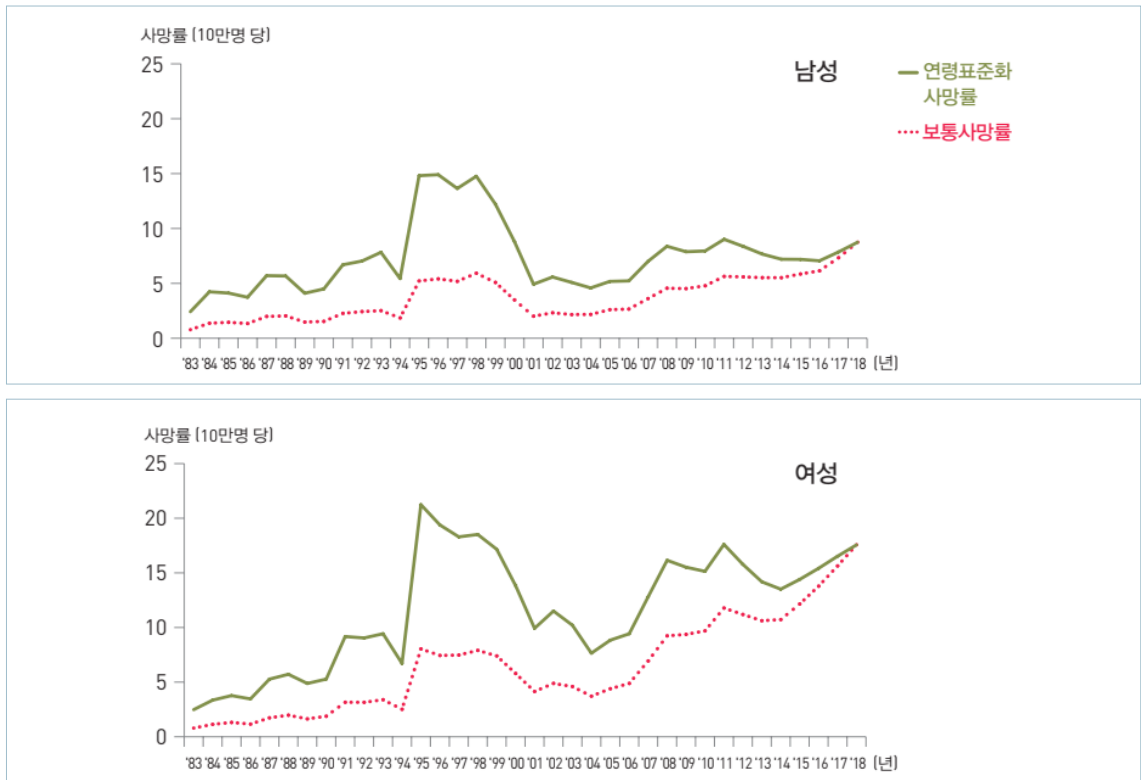


그림 1-5. 심부전의 보통사망률과 연령표준화사망률 추이, 1983-2018 (자료원: 사망원인통계)⁴

남성보다 여성에서 2배 이상 높는데, 남자보다 여자 고령자가 월등히 많기 때문일 것으로 추정된다(그림 1-5).^{4,5}

심혈관질환의 유병률과 발생률은 국가단위의 통계자료가 부족하여 사망률보다 그 변화를 파악하기 어렵다. 하지만 전체 심혈관질환의 유병률은 증가하고 있으며, 발생률은 질병의 종류에 따라서 다른 경향을 보일 것으로 추정된다. 1998년에 시작된 국민건강영양조사 자료에 따르면 30세 이상 성인 인구의 뇌졸중 유병률은 3% 전후로 보고되고 있으며, 관상동맥질환 유병률은 1998년에는 1% 미만이었으나, 2010년에는 2.5% 수준으로 빠르게 증가하고 있다.⁶ 심혈관질환의 발생률은 동일한 방법으로 지속적으로 모니터링하지 않으면 그 변화를 알 수 없기 때문에 정확한 추정이 더욱 어려우며, 이 때문에 질병 예방대책을 수립하고 그 효과를 평가하기도 어렵다. 다만 건강보험청구자료를 이용한 최근 연구 결과들을 근거로 추정하면, 급성심근경색증 발생률이 남자는 10만 명당 연간 50여 건, 여자는 10만 명당 20여 건 정도로 추정된다.^{7,9} 대한심장학회에서 발간한 Korea Heart Disease Fact Sheet 2020에는 주요심혈관질환의 입원을 변화에 대한 정보가 포함되어 있다. 급성심근경색증, 뇌혈관질환 같이 중증도가 높아 환자 대부분이 입원하는 질환은 입원을 변화로 발생률 변화 추이를 가늠할 수 있다. 2002년부터 2018년 사이에 전체 순환기질환의 입원율은 3.1배 증가하였으나, 연령표준화 입원율은 2.1배 증가하였다가 최근에는 조금씩 감소하기 시작한 것을 알 수 있다. 같은 기간 심근경색증 입원율은 연령표준화 전에는 1.9배, 연령표준화 후에는 1.2배 증가하였고, 뇌혈관질환 입원율은 연령표준화 전에는 2.9배, 연령표준화 후에는 1.9배 증가하였다. 또한 최근 수년간의 연령표준화 입원율만 보면 뇌혈관질환과 고혈압은 감소하고, 심부전과 심근경색증은 증가하는 양상을 보인다(그림 1-6).⁵

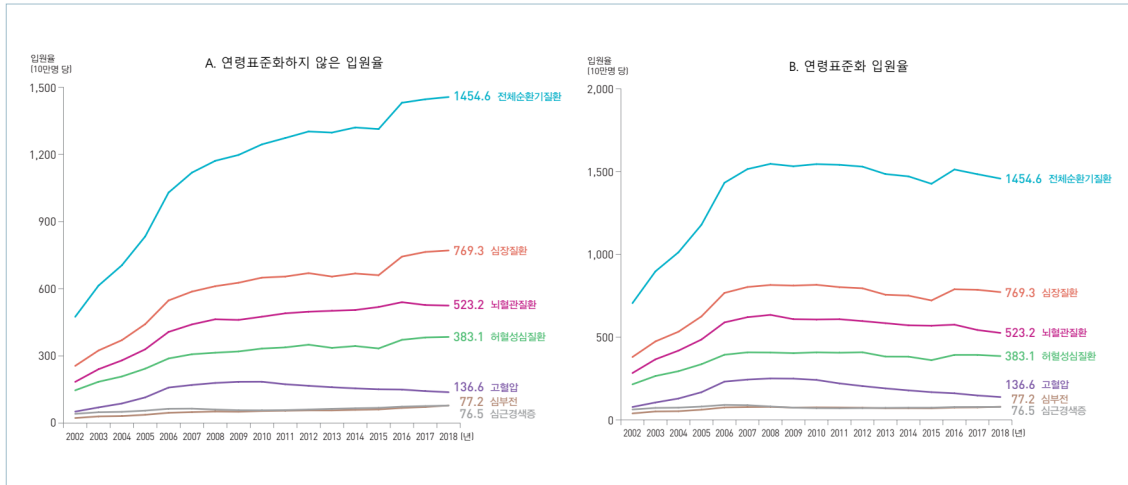


그림 1-6. 주요 순환기질환의 입원율 변화, 2002-2018 (자료원: 국민건강보험 빅데이터)⁵

심혈관질환의 발생 규모가 지역과 시간에 따라 다른 것은 위험요인의 분포 차이 때문이라는 것이 중론이다. 심혈관질환의 주요 위험요인인 흡연, 이상지질혈증, 고혈압 등 세 가지 위험요인의 분포로 지역별 심혈관질환 기대사망률을 예측하면, 실제로 해당 지역에서 보고된 심혈관질환 사망률과 매우 높은 상관성을 보인다.¹⁰ 우리나라에서 뇌혈관질환은 빠르게 줄어들었으나 허혈성심질환이 증가한 이유는 고혈압 관리수준의 향상과 이상지질혈증 유병률 증가 때문일 것으로 추정된다. 고혈압은 허혈성심질환보다 뇌혈관질환의 위험을 더 크게 증가시키는 반면, 이상지질혈증은 뇌혈관질환보다 허혈성심질환의 위험을 더 크게 증가시키기 때문이다. 우리나라 고혈압의 유병률은 크게 변하지 않았으나 치료율과 조절률이 크게 향상되었으며, 흡연율도 감소하고 있다. 반면에 당뇨병과 이상지질혈증의 유병률은 증가하고 있으며, 특히 고콜레스테롤혈증의 증가가 뚜렷하다.^{11,12} 전 세계적으로 고콜레스테롤혈증이 허혈성심질환의 56%, 뇌졸중의 18%의 원인으로 추정되기 때문에, 우리나라에서도 멀지 않은 미래에 허혈성심질환의 규모가 뇌혈관질환의 규모보다 커질 것임을 예견할 수 있다.¹³ 결론적으로 향후 우리나라의 전체 심혈관질환 사망률은 감소하지만, 그 유병 환자의 숫자는 빠르게 증가할 것이며, 허혈성심질환이 심혈관질환의 대표적인 질환이 되고 심부전 환자는 빠르게 증가할 것으로 예상된다.

참고문헌

1. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2016 Apr 25]. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/ncd_total/en/index.html.
2. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2005 [cited 2016 Apr 25]. Available from: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en.
3. Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Adams C, Alleyne G, Asaria P, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 2011;377:1438-1447.
4. Baek J, Lee H, Lee HH, Heo JE, Cho SM, Kim HC. Thirty-six Year Trends in Mortality from Diseases of Circulatory System in Korea. *Korean Circ J* 2021;51:320-332.
5. Lee HH, Cho SM, Lee H, Baek J, Bae JH, Chung WJ, et al. Korea Heart Disease Fact Sheet 2020: Analysis of Nationwide Data. *Korean Circ J* 2021;51:495-503.
6. 질병관리본부, 보건복지부. 2012 국민건강통계: 국민건강영양조사 제5기 3차년도(2012). 서울: 보건복지부; 2013.
7. Hong JS, Kang HC, Lee SH, Kim J. Long-term trend in the incidence of acute myocardial infarction in Korea: 1997-2007. *Korean Circ J* 2009;39:467-476.
8. Kim RB, Kim BG, Kim YM, Seo JW, Lim YS, Kim HS, et al. Trends in the incidence of hospitalized acute myocardial infarction and stroke in Korea, 2006-2010. *J Korean Med Sci* 2013;28:16-24.
9. Kim RB, Kim HS, Kang DR, Choi JY, Choi NC, Hwang S, et al. The Trend in Incidence and Case-fatality of Hospitalized Acute Myocardial Infarction Patients in Korea, 2007 to 2016. *J Korean Med Sci*. 2019;34:e322.
10. The World Health Organization MONICA Project. Ecological analysis of the association between mortality and major risk factors of cardiovascular disease. *Int J Epidemiol* 1994;23:505-516.
11. Arafa A, Lee HH, Eshak ES, Shirai K, Liu K, Li J, et al. Modifiable Risk Factors for Cardiovascular Disease in Korea and Japan. *Korean Circ J* 2021;51:643-655.
12. 질병관리본청, 심뇌혈관질환관리중앙지원단. 2020 만성질환 현황과 이슈 - 만성질환 Factbook. 청주: 질병관리본부; 2020.
13. Kim HC, Oh SM. Noncommunicable Diseases: Currents Status of Major Modifiable Risk Factors in Korea. *J Prev Med Public Health* 2013;46:165-172.

2. 한국인 심혈관질환의 위험요인과 위험도 평가

대부분의 심혈관질환은 여러 가지 요인의 영향을 받는 다요인질환(multifactorial disease)이다. 심혈관질환의 발생에 영향을 주는 위험요인(risk factor)은 많이 알려져 있으며, 지역과 시간에 따른 위험요인의 분포가 달라지면 이에 따른 심혈관질환의 발생 규모와 종류도 달라진다.¹ 생태학적 연구 결과에서 흡연, 이상지질혈증, 고혈압의 3가지 위험요인 분포로 예측한 심혈관질환 기대사망률은 실제 측정된 심혈관질환 사망률과 매우 높은 상관관계를 가진다.² 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)의 위험요인들은 유전요인, 사회환경요인(소득, 교육수준, 거주지역 등), 생활습관요인(흡연, 운동부족, 잘못된 식습관 등), 대사요인(이상지질혈증, 고혈압, 당뇨병, 비만 등)으로 나눌 수 있으며, 치료 관점에서는 생활습관과 약물치료로 개선 가능한 위험요인(modifiable risk factor)과 성, 연령, 유전처럼 개선 불가능한 위험요인(non-modifiable risk factor)으로도 나눌 수 있다. 이 중에서 심혈관질환의 예방을 위해 중요한 위험요인들은 질병에 대한 기여도가 크고 바꿀 수 있는 위험요인들로 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 흡연 등이 대표적이다. 이러한 위험요인들을 심혈관질환의 주요 개선가능 위험요인(major modifiable risk factors)이라고 하는데, 이들은 전체 심혈관질환 발생의 대부분을 설명할 수 있으며 약물치료와 비약물치료로 교정이 가능하다.⁴ 네 가지 주요 위험요인 이외에도 가족력, 고령, 운동부족, 비만, 만성염증, 혈액응고이상, 대사증후군, 우울증과 스트레스 등도 심혈관질환 위험을 높일 수 있는 위험요인으로 알려져 있다.

국내 코호트 연구에서 주요 심혈관질환 위험요인이 질병발생에 얼마나 기여하는가를 나타내는 인구집단 기여위험도(population attributable risk)를 분석한 결과 한국인의 심뇌혈관질환에 가장 많은 영향을 미치는 위험요인은 남자의 경우 고혈압, 흡연, 이상지질혈증, 당뇨병 순으로 확인되었는데, 네 가지 위험요인을 모두 합하면 기여위험도가 64%에 달하였다. 여자의 경우 심뇌혈관계질환에 가장 많은 영향을 미치는 위험요인은 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨병, 흡연 순이었다(표 1-1). 이 연구에서 관찰된 위험요인과 심뇌혈관질환 발생 위험도의 연관성을 비교위험도(relative risk)로 살펴보면, 흡연과 이상지질혈증은 뇌혈관질환보다 관상동맥질환과의 연관성이 더 높았고, 고혈압은 관상동맥질환보다 뇌혈관질환과의 연관성이 더 높았다(표 1-2).³

표 1-1. Korean Heart Study에서 심혈관질환 위험요인의 인구집단 기여위험도(%)³

성별	위험요인	위험요인 유병률	관상동맥질환	뇌혈관질환			전체 심뇌혈관질환
				허혈성	출혈성	전체	
남자	흡연	53.0	31.5	24.8	15.4	21.0	23.8
	고혈압*	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 자기기립 당뇨병 치료력

표 1-2. Korean Heart Study에서 심혈관질환 위험요인의 비교위험도³

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

한국인 대상 연구에서도 심혈관질환의 주요 위험요인은 고혈압, 흡연, 이상지질혈증 및 당뇨병 등으로 다른 나라에서 밝혀진 위험요인과 같으나, 위험요인 분포의 변화에 따라 향후 심혈관질환의 분포도 달라질 것이다. 우리나라에서는 고혈압의 유병률은 크게 변하지 않았지만 치료율과 조절률이 향상되고 있으며, 흡연율도 조금씩 감소하고 있는 반면에 당뇨병과 이상지질혈증의 유병률은 증가하고 있으며, 특히 고콜레스테롤 혈증 유병률의 증가가 뚜렷하다.⁵⁻⁷ 고혈압은 뇌혈관질환, 특히 뇌출혈과의 관련성이 더 높은 반면에, 고콜레

스테롤혈증과 당뇨병은 관상동맥질환과 관련성이 더 높기 때문에 관상동맥질환의 규모가 뇌혈관질환의 규모보다 더 커질 것으로 예견된다.⁵ 우리나라의 전체 순환기계 질환 사망률은 감소해도 유병환자 숫자는 빠르게 증가할 것이며, 관상동맥질환이 대표적인 심뇌혈관질환이 될 것으로 예상된다.

최근에는 개별 위험요인의 평가에 그치지 않고, 여러 가지 심혈관질환 위험요인의 노출 정보를 종합하여 심혈관질환의 위험도를 평가하는 연구가 활발하다. 한 사람이 동시에 여러 가지 위험요인을 가지고 있을 수 있으며, 위험요인 노출 정도도 다르기 때문에 위험요인 여부만으로는 개인의 질병 위험도를 정확히 평가하기 어렵다. 여러 위험요인의 노출 정도를 계량화하여 개인의 질병 발생 확률(위험도)을 계산하는 시도가 위험도 평가(risk assessment)이다. 질병 위험도 평가는 임상 의사결정(clinical decision-making)에서 매우 중요하다. 개별 환자를 대상으로 최선의 예방 혹은 치료 방법을 선택하려면, 여러 대안들의 이득과 위험을 비교하여야 하는데, 이 비교평가에 꼭 필요한 정보가 개인의 질병발생 위험도이기 때문이다.^{8,9}

대표적인 심혈관질환 역학연구인 Framingham Heart Study는 질병 위험도 평가 분야에서도 선도적 역할을 하였다.¹⁰⁻¹² 개인의 연령과 성, 총콜레스테롤, 고밀도지단백(high-density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤, 혈압, 당뇨병, 흡연 등 7가지 정보를 이용하여 10년간 관상동맥질환 발생위험도를 계산하는 Framingham Risk Score가 처음 개발된 이후로 여러 가지 버전의 심혈관질환 예측 모형이 개발되었으며, 이에 근거한 심혈관질환 예방 권고안이 만들어졌다. 심혈관질환 분야에서의 이러한 성과를 바탕으로 뇌혈관질환, 암, 당뇨병, 골다공증 등 다른 만성질환에서도 위험도 평가 도구들이 개발되었다. 국내에서도 Framingham 공식을 우리나라에 맞게 보정한 ‘Recalibrated Framingham risk equation’이 발표된 적이 있고,¹³ 전국 18개 종합건강검진센터 피검자 430,920명을 10년간 추적 관찰한 Korean Heart Study에서 뇌졸중 위험도 평가 모형과 관상동맥질환 위험도 모형을 개발하기도 하였다.^{14,15} 이 외에 한 검진센터에서 건강검진을 받은 사람들을 대상으로 5년간 심혈관질환(심혈관질환에 의한 사망, 심근경색, 뇌졸중) 위험도 평가 모형을 개발한 국내 연구 결과도 있었다.¹⁶ 외국과 우리나라의 심혈관질환 위험도 평가 도구 개발 현황에 대해서는 제6장 2절에 추가로 설명하였다.

참고문헌

1. Gaziano TA, Gaziano JM. Harrison's Principle of Internal Medicine, 18ThEdition. - Chapter225. Epidemiology of Cardiovascular Disease. McGraw Hill Professional, 2012.
2. The World Health Organization MONICA Project. Ecological analysis of the association between mortality and major risk factors of cardiovascular disease. *Int J Epidemiol* 1994;23:505-516.
3. Jee SH, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park SW, et al. A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. *BMJ Open* 2014;4:e005025.
4. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the “only-50%” myth. *Arch Intern Med* 2001;161:2657-2660.
5. Kim HC, Oh SM. Noncommunicable Diseases: Currents Status of Major Modifiable Risk Factors in Korea. *J Prev Med Public Health* 2013;46:165-172.
6. 보건복지부 질병관리본부. 2018 국민건강통계, 국민건강영양조사 제7기 3차년도(2018). 청주: 질병관리본부; 20197.
7. 질병관리본청, 심뇌혈관질환관리중앙지원단. 2020 만성질환 현황과 이슈 - 만성질환 Factbook. 청주: 질병

- 관리본부; 2020.
8. 대한예방의학회. 과학적 증거에 기반한 임상예방의료. 계축문화사. 2011. P183-221.
 9. 대한심뇌혈관질환예방학회. 심뇌혈관질환 예방 지침서, 5. 심뇌혈관질환 위험도 평가. 도서출판 대한의학. 2019. P 46-56.
 10. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
 11. d'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180-187.
 12. Eichler K, Puhon MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: A systematic review. *Am Heart J* 2007;153:722-731.
 13. Barzi F, Patel A, Gu D, Sritara P, Lam TH, Rodgers A, Woodward M. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:115-121.
 14. Jee SH, Park JW, Lee SY, Nam BH, Ryu HG, Kim SY, et al. Stroke risk prediction model: a risk profile from the Korean study. *Atherosclerosis* 2008 Mar;197:318-325.
 15. Jee SH, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park SW, et al. A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. *BMJ Open* 2014;4:e005025.
 16. Park GM, Han S, Kim SH, Jo MW, Her SH, Lee JB, et al. Model for assessing cardiovascular risk in a Korean population. *Circ Cardiovasc Qual Outcome* 2014;7:944-951.

3. 한국인의 혈중 지질 농도 분포

미국 콜레스테롤 교육 프로그램-성인치료패널 III (NCEP-ATP III)에서는 이상지질혈증을 저밀도지단백 (Low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤이 높거나, HDL 콜레스테롤이 낮거나, 중성지방이 높은 경우로 정의하였다.¹ 반면 고지혈증 선별의 일반적인 권고사항은 식사와 무관하게 총콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤을 직접 측정하는 것이며, 많은 국가 단위 또는 국제적 역학연구가 총콜레스테롤 값을 기준으로 이상지질혈증의 질병 규모를 평가 또는 비교하고 있다. 우리나라에서도 보건복지부 질병관리청(구, 질병관리본부)에서 국민건강영양조사를 통해 혈중 지질 농도 분포와 고콜레스테롤혈증(총콜레스테롤 ≥ 240 mg/dL 또는 약물복용 중인 경우로 정의함)의 유병률 및 관리지표를 발표하여 왔다.^{2,3} 그러나 많은 역학연구들에서 총콜레스테롤보다는 LDL 콜레스테롤이 강력한 심혈관질환의 위험인자임이 관찰되었으며, 유전역학연구에서 죽상경화증 발생에 LDL 콜레스테롤이 주요한 원인임이 밝혀졌고, 임상시험에서는 약물치료로 LDL 콜레스테롤을 낮춤으로써 심혈관질환 발생을 크게 감소시킬 수 있음이 확인되었다.^{4,5} 혈중 HDL 콜레스테롤 농도는 심혈관질환의 위험도와 음의 상관성을 가지며 저HDL 콜레스테롤혈증이 심혈관질환의 위험요인임을 시사하는 역학연구 결과도 많았으나, 최근에는 멘델리안무작위연구(Mendelian randomization study)를 통해 HDL 콜레스테롤 농도와 심혈관질환이 인과적 관련성이 없는 것으로 밝혀지고 있어 HDL 콜레스테롤과 심혈관질환의 관련성에 대해서는 아직 논란이 있다.^{6,8} 반면 고중성지방혈증과 심혈관질환의 관련성에 대한 역학적 증거가 증가하고 있으며, 일부 멘델리안무작위연구에서도 중성지방농도가 심혈관질환과 인과적 관련성이 있음을 지지하는 결과가 확인되었다.^{8,10}

혈중 지질 농도 분포는 성별과 연령에 따라 다르며, 여자에서는 폐경 전후 차이도 크다. 국민건강영양조사 자료에 의하면, 혈중 총콜레스테롤 농도는 남녀 모두 10-14세보다 15-19세에 약간 감소하였다가 20세 이후에 다시 증가하는 양상을 보인다.¹¹ 남녀를 비교하면 10대는 여자의 총콜레스테롤이 더 높고, 20대 초반에 교

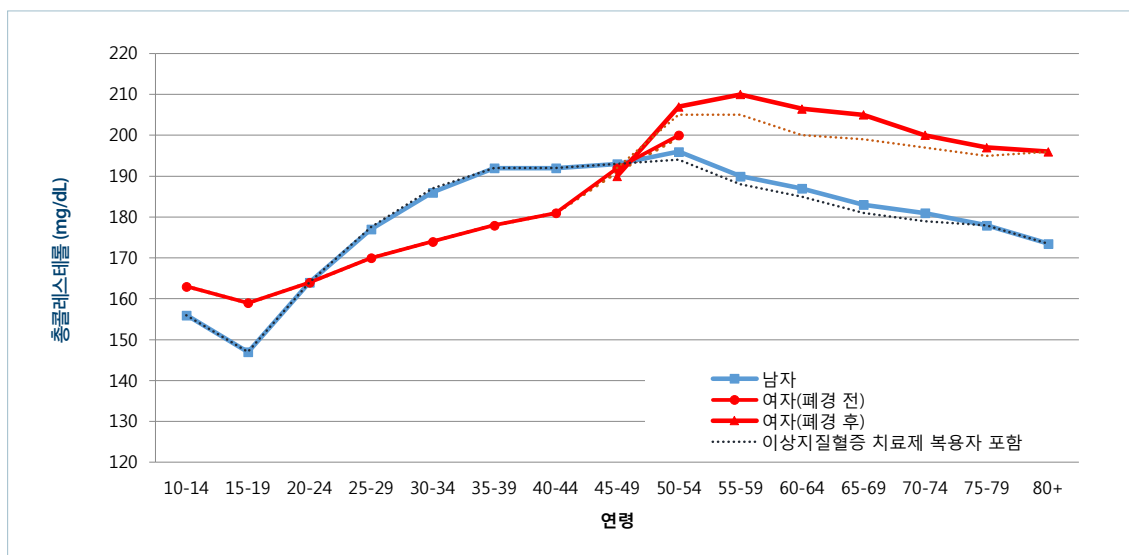


그림 1-7. 성, 연령, 폐경여부에 따른 총콜레스테롤 농도의 중위수 분포¹²

차하여 30, 40대는 남자의 총콜레스테롤 농도가 더 높지만, 50세를 전후로 다시 한번 교차하여 50대 중반 이후에는 여자의 총콜레스테롤 농도가 더 높다(그림 1-7).¹² 심혈관질환과 관련성이 높은 LDL 콜레스테롤 농도도 총콜레스테롤 농도와 유사한 분포를 보인다. 남자의 LDL 콜레스테롤 농도는 20대 초반부터 빠르게 증가하여 30-50대에 높은 수준을 유지하다가 이후에 서서히 감소한다. 반면 여자의 LDL 콜레스테롤 농도는 60세까지 증가하고 그 이후에 서서히 감소한다(그림 1-8).¹² 연령별 중성지방 농도는 성별에 따른 차이가 더 크다. 남자에서 중성지방 농도는 10세부터 40세까지 빠르게 증가하여 40-60세에 높은 수준을 유지하다가 60세 이후에 서서히 감소한다. 반면 여자에서는 30대까지는 매우 낮게 유지되다가 40대 중반 이후에 증가하기 시작하여 65세 이후에 가장 높은 수준에 달한다. 따라서 20대부터 50대까지는 남자가 여자보다 중성지방 농도가

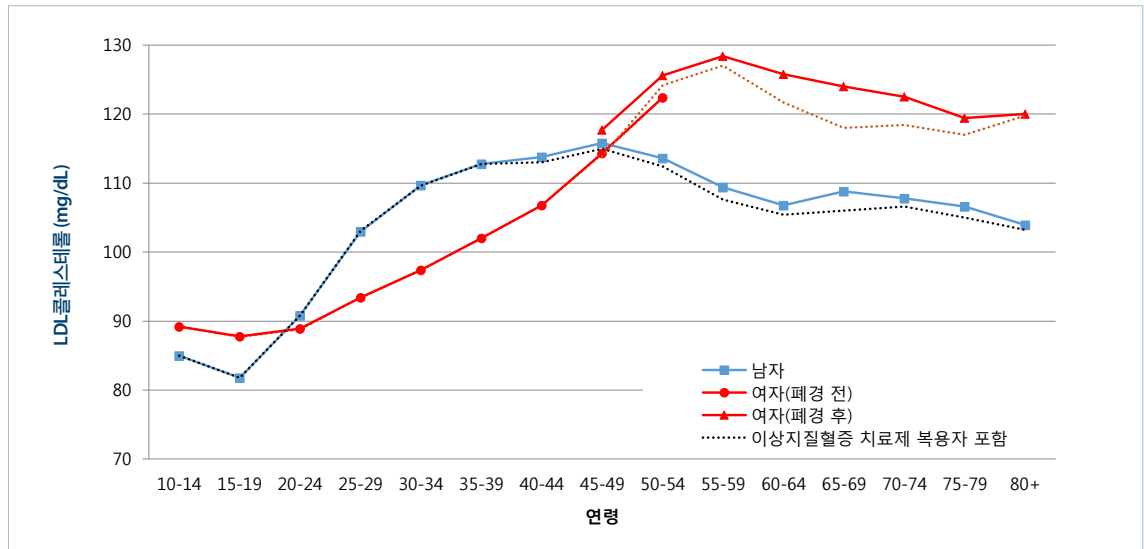


그림 1-8. 성, 연령, 폐경여부에 따른 LDL콜레스테롤 농도의 중위수 분포¹²

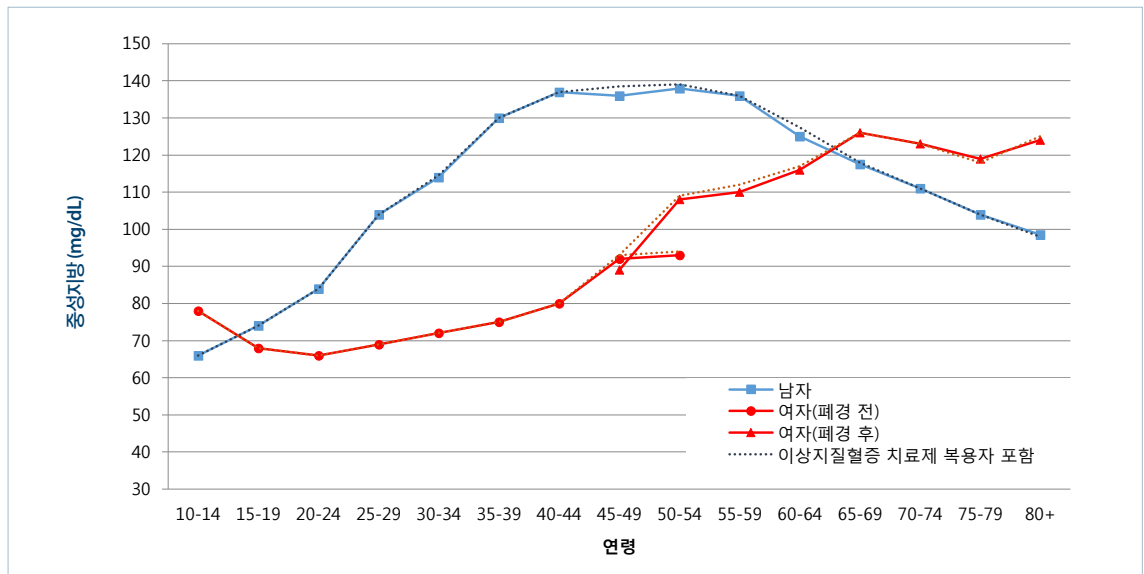


그림 1-9. 성, 연령, 폐경여부에 따른 중성지방 농도의 중위수 분포¹²

월등히 높지만 60대 이후에는 오히려 여자의 중성지방 농도가 약간 더 높다(그림 1-9).¹² HDL 콜레스테롤 농도는 모든 연령층에서 여자가 남자보다 높다. 그러나, 20-30대에는 여자의 HDL 콜레스테롤 농도가 남자보다 10 mg/dL 가량 높지만 60대 이후에는 그 차이가 5 mg/dL 이내로 줄어든다(그림 1-10).¹²

국민건강영양조사로 파악한 우리나라 30세 이상 성인의 고콜레스테롤혈증(총콜레스테롤 ≥ 240 mg/dL 또는 치료제 복용)의 연령표준화 유병률은 2008년에는 남자 9.5%, 여자 11.8%에서 2018년에는 남자 20.9%, 여자 21.4%로 지속적으로 증가하고 있다(그림 1-11).¹¹

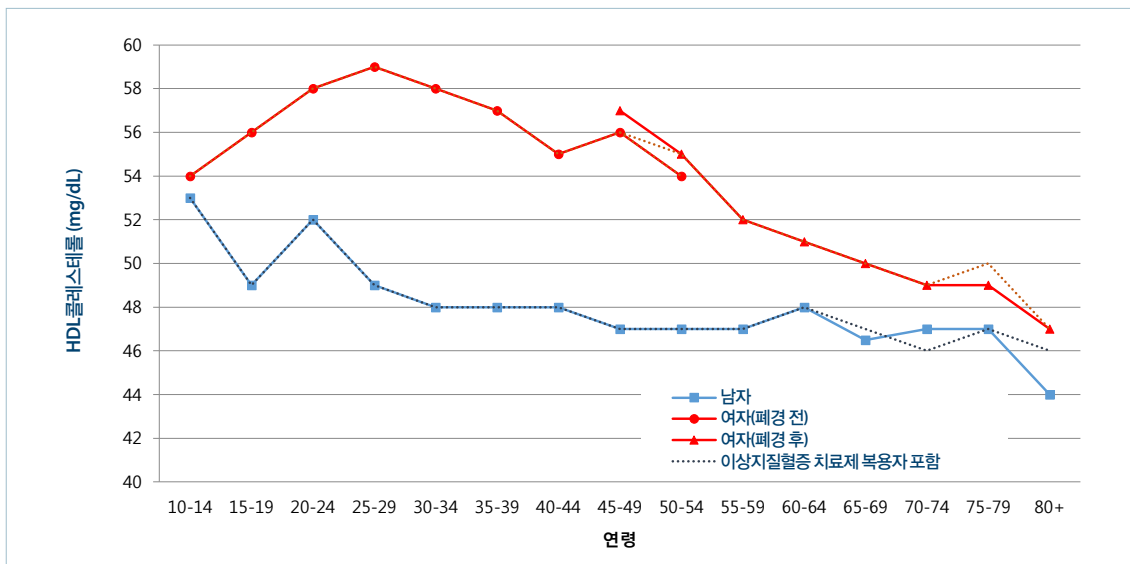


그림 1-10. 성, 연령, 폐경여부에 따른 HDL콜레스테롤 농도의 증위수 분포¹²

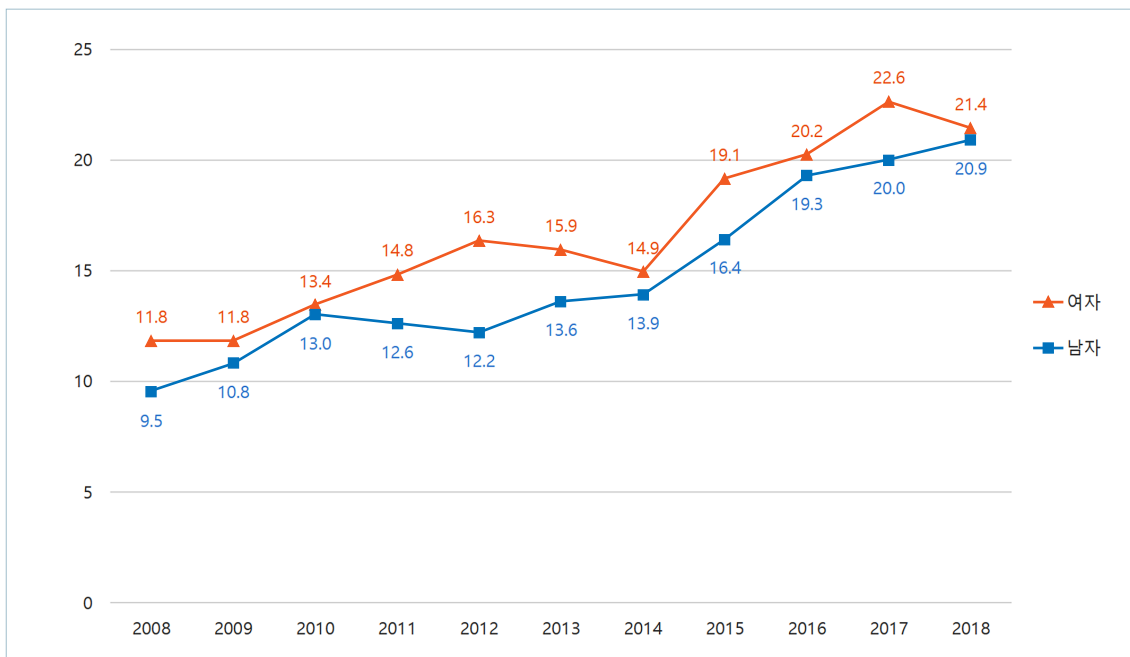


그림 1-11. 고콜레스테롤혈증 유병률 추이(자료원: 국민건강영양조사 2008-2018)

이상지질혈증을 고LDL 콜레스테롤혈증(≥ 160 mg/dL이거나 지질강하제를 복용 중), 고중성지방혈증(≥ 200 mg/dL), 저HDL 콜레스테롤혈증(< 40 mg/dL) 중 하나 이상에 해당하는 경우로 정의하면 이상지질혈증의 유병률은 38.4%로 고콜레스테롤혈증의 유병률보다 2배 가량 높다. 남자의 이상지질혈증 유병률은 20대에는 26.6%로 시작하여, 30대에는 40.8%, 40대부터 60대까지는 50% 이상으로 높게 유지되다가 70대 이후에는 다시 감소한다. 반면 여자의 이상지질혈증 유병률은 20대부터 40대까지는 남자에 비하여 매우 낮게 유지되다가 50대에 41.1%로 급격하게 증가하고, 60대에는 55.4%, 70대에는 52.5%로 남자보다도 높은 유병률을 보인다(그림 1-12).¹³

비만이나 당뇨병, 고혈압과 같은 동반질환 유무에 따라서도 이상지질혈증의 유병률에는 큰 차이가 있다. 한국지질동맥경화학회에서 발간한 Dyslipidemia Fact Sheet in Korea 2020에 따르면 20세 이상 성인에서 체질량지수(body mass index, BMI)가 증가할수록 이상지질혈증 유병률이 선형적으로 증가하여 BMI 25 kg/m² 이상인 사람의 53.7%가 이상지질혈증을 가지고 있다. 당뇨병도 이상지질혈증 유병률과 관련성이 높다. 당뇨병이 없는 사람에서 이상지질혈증의 유병률은 36.8%인 반면, 당뇨병이 있는 사람에서는 이상지질혈증의 유

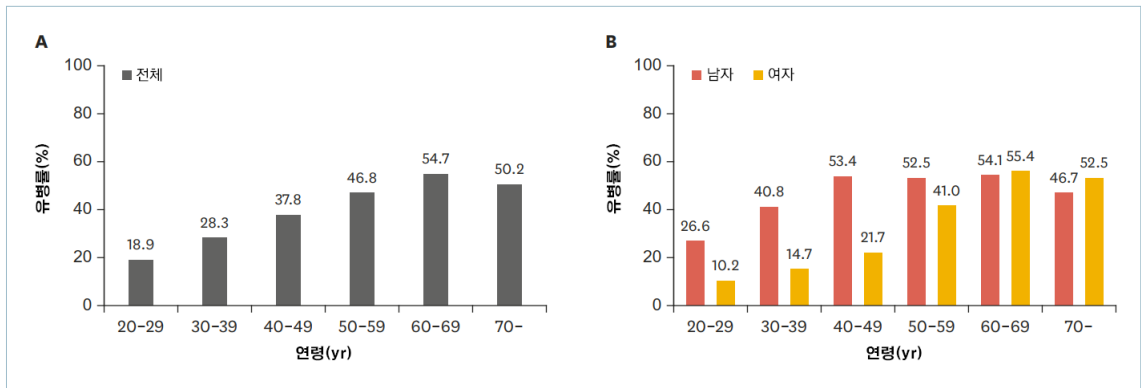


그림 1-12. 성, 연령에 따른 이상지질혈증 유병률(자료원: 국민건강영양조사 2016-2018)¹³

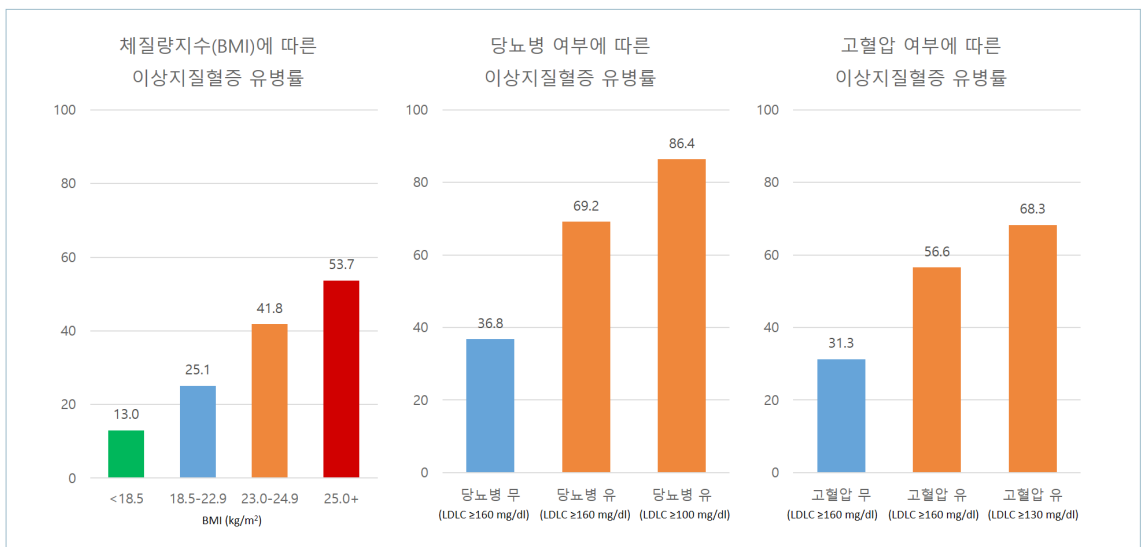


그림 1-13. 비만, 당뇨병, 고혈압 여부에 따른 이상지질혈증 유병률⁹

병률이 69.2%에 달한다. 당뇨병 환자의 LDL 콜레스테롤 치료 목표수치인 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL를 넘는 경우를 이상지질혈증에 포함하면, 당뇨병 유병자의 86.4%가 이상지질혈증을 가지고 있다. 고혈압 환자의 이상지질혈증 유병률도 56.6%로 고혈압이 없는 사람의 31.3%에 비하여 크게 높았으며, 고혈압 환자의 LDL 콜레스테롤 치료 목표인 LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 이상인 경우를 이상지질혈증에 포함하면 이상지질혈증 유병률이 68.3%에 달하였다(그림 1-13).¹³

다행히 고콜레스테롤혈증의 인지율, 치료율, 조절률 등의 관리지표는 개선되고 있다. 고콜레스테롤혈증 인지율(유병자 중 의사로부터 진단받은 비율)은 2007-2009년 38.8%에서 2016-2018년 60.1%로 향상되었으며, 같은 기간 치료율(유병자 중 콜레스테롤강하제 복용한 비율)은 26.9%에서 50.3%로, 유병자 조절률(유병자 중 총콜레스테롤 200 mg/dL 미만인 비율)은 20.3%에서 43.1%로, 치료자 조절률(치료자 중 총콜레스테롤 200 mg/dL 미만인 비율)은 73.5에서 84.0%로 각각 향상되었다(그림 1-14).¹⁴ 이러한 관리지표는 전반적으로 남녀 모두에서 향상되고 있으나, 50세 미만의 인지율 및 치료율은 최근까지도 20-30% 정도의 낮은 비율을 보였다.¹⁴

요약하면, 우리나라의 고콜레스테롤혈증은 지속적으로 증가하여 2018년에는 20.7%였는데, 이는 20세 이상 성인 5명 중 1명이 고콜레스테롤혈증을 가지고 있다는 것을 의미한다. 이상지질혈증의 유병률은 이보다 높은 38.4%로, 20세 이상 성인 5명 중 2명 정도가 고LDL 콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 저HDL 콜레스테롤혈증 중 하나 이상을 가지고 있다. 최근 과거에 비해 고콜레스테롤혈증의 인지율과 치료율이 증가하고 있는 점은 고무적이나, 여전히 50세 미만의 인지율 및 치료율은 20-30% 정도로 낮아 좀 더 적극적인 중재와 관리가 필요하다. 우리나라는 전 세계적으로 유래가 없을 정도로 고령화 속도가 빠르며, 2025년에는 65세 이상 노인인구가 20%를 넘는 초고령화사회가 될 것으로 전망된다. 이러한 급격한 고령화는 우리나라 인구 전체의 지질분포와 이에 따른 질병분포에도 영향을 미칠 것으로 예상된다. 또한 노인인구에서는 여성의 비중이 월등히 높는데, 젊은 성인들과 달리 노인에서는 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방 수치가 모두 남자보다 여자가 더 높고, 심혈관질환 및 사망의 위험을 낮추는 HDL 콜레스테롤 수치의 성별 차이는 줄어들기 때문에 고령자 특히 여성 고령자의 이상지질혈증의 예방과 관리가 더욱 중요해질 것이다.^{14,15}

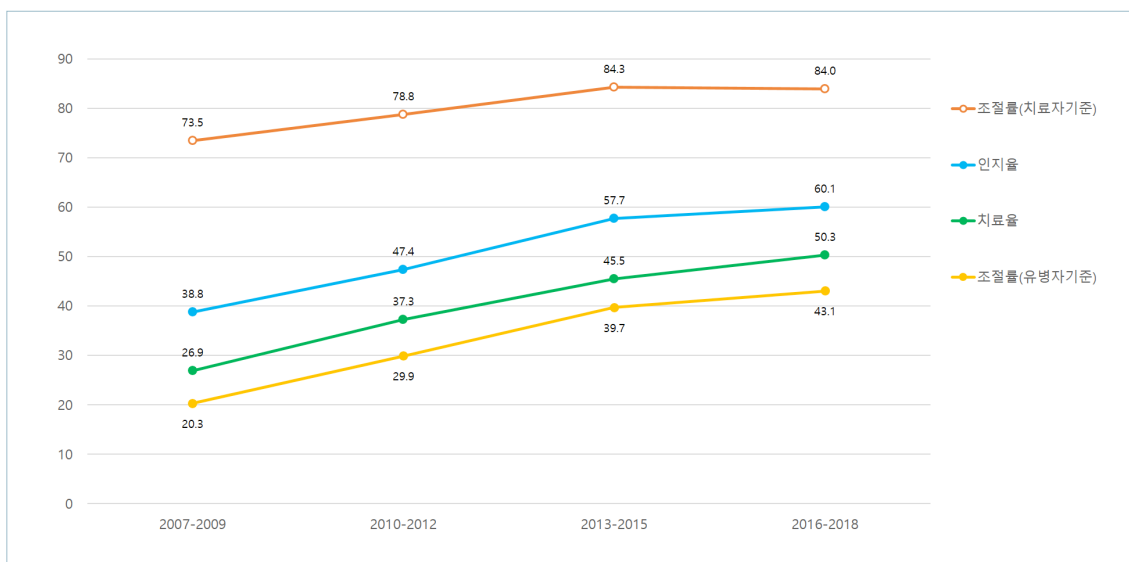


그림 1-14. 고콜레스테롤혈증 관리수준 추이 (자료원: 국민건강영양조사 2007-2018)

참고문헌

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
2. Kweon S, Kim Y, Jang MJ, Kim Y, Kim K, Choi S, et al. Data Resource Profile: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Int J Epidemiol* 2014;43:69-77.
3. Kim Y, Nho SJ, Woo G, Kim H, Park S, Kim Y, et al. Trends in the prevalence and management of major metabolic risk factors for chronic disease over 20 years: findings from the 1998-2018 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Epidemiol Health* 2021;43:e2021028.
4. Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, et al. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease--a Mendelian Randomisation study. *PLoS One* 2008;3:e2986.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard C, Brukert 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.
6. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572-580.
7. Kjeldsen EW, Thomassen JQ, Frikke-Schmidt R. HDL cholesterol concentrations and risk of atherosclerotic cardiovascular disease - Insights from randomized clinical trials and human genetics. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2022;1867:159063.
8. Lee SH, Lee JY, Kim GH, Jung KJ, Lee S, Kim HC, et al. Two-Sample Mendelian Randomization Study of Lipid levels and Ischemic Heart Disease. *Korean Circ J* 2020;50:940-948.
9. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427-436.
10. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res* 2016;118:547-563.
11. 보건복지부 질병관리본부. 2018 국민건강통계, 국민건강영양조사 제7기 3차년도(2018). 청주: 질병관리본부; 2019
12. Park JH, Lee MH, Shim JS, Choi DP, Song BM, Lee SW, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on blood cholesterol profile in the Korean population. *Korean Circ J* 2015;45:141-148.
13. Cho SMJ, Lee H, Lee HH, Baek J, Heo JE, Joo HJ, et al. Korean Society of Lipid and Atherosclerosis (KSoLA) Public Relations Committee. Dyslipidemia Fact Sheets in Korea 2020: an Analysis of Nationwide Population-based Data. *J Lipid Atheroscler* 2021;10:202-209.
14. Kim KI. Dyslipidemia in older adults and management of dyslipidemia in older patients. *J Lipid Atheroscler* 2015;4:1-6.
15. Ha KH, Kwon HS, Kim DJ. Epidemiologic characteristics of dyslipidemia in Korea. *J Lipid Atheroscler* 2015;4:93-99.



C H A P T E R

2

이상지질혈증의 진단 및 치료의 기준

1. 진단 방법 및 분류 기준
2. 치료 기준
3. 경과 모니터링



이상지질혈증의 진단 및 치료의 기준

1. 진단 방법 및 진단 기준

이상지질혈증은 보통 증상이 없으므로 치료가 필요한 사람을 찾아내기 위해서는 선별 검사가 필수적이다. 선별 검사를 통한 이상지질혈증 진단을 위하여 20세 이상의 모든 성인의 경우와 조기 심혈관질환과 심한 이상지질혈증의 가족력 등의 다른 위험요인이 있을 경우 더 젊은 연령에서도 적어도 매 4-6년마다 공복 후 지질 검사로, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤(중성지방이 400 이하일 경우는 Friedewald 공식으로 계산 또는 직접 측정), 그리고 non-HDL 콜레스테롤을 측정하여 이상지질혈증 평가를 시행하는 것을 권장한다.^{1,2}

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

지질 검사 항목 중에서 중성지방 값과 LDL 콜레스테롤 계산 값의 경우 혈액 채취 전 반드시 12시간 이상 금식하여야 한다. 환자가 12시간 금식이 어려운 경우 최소 9시간 이상의 금식이 필요하며, 이러한 경우 12시간 금식한 경우에 비하여 Friedewald LDL 콜레스테롤 계산 값이 약 2-4% 감소한다.⁴ 최근 여러 연구들에서 공복이 아닌 상태에서 측정된 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.^{3,4}

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

LDL 콜레스테롤 농도 값은 일반적으로 공복 후 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 농도 값으로부터 추정할 수 있다. 즉, 검사 대상자의 중성지방 농도가 400 mg/dL 이하인 경우, 중성지방 농도 값을 5로 나누어 very low-density lipoprotein (VLDL) 콜레스테롤 농도 값을 추정할 수 있다. 총콜레스테롤은 LDL 콜레스

테롤, HDL 콜레스테롤, VLDL 콜레스테롤의 총합이므로, LDL 콜레스테롤 농도 값은 다음의 Friedewald 공식으로 계산할 수 있다.

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

(각 검사 항목 농도 값의 단위, mg/dL)

하지만 검사 대상자의 중성지방 농도 값이 400 mg/dL를 넘는 경우에는, 상기 공식에 의한 LDL 콜레스테롤 농도 값의 정확도가 낮아진다. 이러한 경우 LDL 콜레스테롤 직접 측정법(LDL cholesterol direct assay)을 권장한다. 또한 보다 정확한 LDL 콜레스테롤 농도 값 측정이 필요한 경우 미국 CDC에서 개발한 LDL 콜레스테롤 표준 검사법(초원심분리와 분광광도법을 이용한 검사법, LDL cholesterol beta-quantification method)을 사용할 수 있다. 이와 더불어 검사 대상자의 고중성지방혈증 원인에 대한 추가 조사가 필요하다.⁴

검사 대상자가 12시간 공복(12시간 금식이 어려운 경우 최소 9시간 이상) 아닌 상태에서 채혈한 경우 LDL 콜레스테롤 직접 측정법을 이용하여 지질 검사 평가를 시행할 수 있다. 하지만 최근 연구에서 Friedewald 공식을 이용하여 계산한 LDL 콜레스테롤 농도 값이 직접 측정값에 비하여 통계적으로 유의하게 낮음을 보고하고 있어, 이상지질혈증 진단과 치료 시 이에 대한 고려가 필요하다.⁵ 특히 동일 검사 대상자에 대한 반복 검사나 추적 관찰의 경우에는 각각의 LDL 콜레스테롤 농도 값의 산출 방식에 대한 확인이 필요하다.

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

이상지질혈증 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 치료지침에서도 이상지질혈증 농도 값 특히 LDL 콜레스테롤 농도 값을 치료방침 판단 기준에 사용하고 있어 이에 대한 고려가 필요하다. 위와 같은 사항을 고려하고, 국민건강영양조사의 결과에서 나타난 지질 농도의 분포를 감안하여 표 2-1과 같이 이상지질혈증 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
HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	
낮음	<40
높음	≥60

이상지질혈증 진료지침에 따른 진단 및 치료 방법 판정을 위해서는 정확하고 신뢰할 수 있는 지질 검사 결과 값의 확보가 필수적이며, 이는 각 임상검사실의 지질 검사 수행 능력에 따라 결정된다. 현재 국제적으로 이상지질혈증 진단 및 치료방침 결정을 위하여 최소한으로 요구되는 임상검사실의 지질 검사 수행 능력 평가를 위하여 미국 NCEP (National Cholesterol Education Program)에서 권장하는 지질 검사수행능 판정 기준이 가장 널리 사용되고 있다(표 2-2).³ 현재 국내 질병관리청 표준검사실은 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방 검사법에 대하여 국제표준검사실(Cholesterol Reference Method Laboratory Network, CRMLN) 인증을 받아 국내외 지질 검사 표준화 사업을 수행하고 있다.

표 2-2. 미국 National Cholesterol Education Program(NCEP)에서 권장하는 이상지질혈증진단 및 치료방침 결정을 위하여 최소한으로 요구되는 임상검사실 지질 검사수행능력 판정 기준³

Analyte	Inaccuracy	Imprecision	Total Error
총콜레스테롤	≤±3% RV ¹⁾	CV ²⁾ ≤3%	≤8.9%
HDL 콜레스테롤	≤±5% RV	SD ³⁾ ≤1.7 at (<42 mg/dL) CV ≤4.0% at (42 mg/dL)	≤13%
LDL 콜레스테롤	≤±4% RV	≤4%	≤12%
중성지방	≤±5% RV	≤5%	≤15%

¹⁾RV=reference value assigned by certified reference laboratories (미국 CDC 또는 질병관리청 표준검사실).²⁾CV=coefficient of variation.³⁾SD=standard deviation.

참고문헌

1. 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.
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. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
4. Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem* 1995;41:1414-1420.
5. Jun KR, Park HI, Chun S, Park H, Min WK. Effects of total cholesterol and triglyceride on the percentage difference between the low-density lipoprotein cholesterol concentration measured directly and calculated using the Friedewald formula. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:371-375.
6. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann M, Caduill SP, Dzikonski A, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010;56:977-986.

2. 치료 기준

LDL 콜레스테롤 목표치 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 투약하는 것을 권고한다.	I	A
심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
표적장기손상이나 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만 감소시키는 것을 선택적으로 고려한다.	Ila	B
죽상경화성 심혈관질환이나 주요 위험인자가 있는 가족성고콜레스테롤혈증 성인 환자는 LDL 콜레스테롤 농도 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 고려한다.	Ila	C
뇌혈관질환(죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작), 말초동맥질환, 경동맥질환, 복부대동맥류가 있는 환자는 LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
유병기간이 10년 이상이거나 주요 심혈관질환 위험인자 또는 표적장기손상(알부민뇨, 만성콩팥병[추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m ² 미만], 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다.	I	B
유병 기간이 10년 미만이고 주요 심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 100 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
죽상경화성 심혈관질환이 없는 가족성고콜레스테롤혈증 성인 환자는 LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 고려한다.	Ila	C
투석 전 만성콩팥병 3-5단계의 환자에서 심뇌혈관계질환의 위험을 낮추기 위해 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 권고한다.	I	A
만성콩팥병 1-2단계의 환자에서 연령, 당뇨병, 관상동맥병과 허혈성 뇌졸중 기원력 및 심혈관질환 위험도에 따라 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 고려한다.	Ila	A
LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 2개 이상인 경우, LDL 콜레스테롤 농도를 130 mg/dL 미만으로 낮출 것을 고려한다.	Ila	B
가족성고콜레스테롤혈증 소아 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 135 mg/dL 미만으로 낮출 것을 고려한다.	Ila	C
LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 1개 이하인 경우, LDL 콜레스테롤 농도를 160 mg/dL 미만으로 낮출 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우, 고지혈증을 일으키는 다른 원인 [담도폐쇄(biliary obstruction), 신증후군(nephrotic syndrome), 갑상선기능저하증(hypothyroidism), 임신, glucocorticoid, cyclosporin 등의 투약력]이 있는지에 대해서 확인하고 교정하는 것을 권고한다.	I	B
주요 위험인자 및 이차적인 원인이 없는 상태에서 LDL 콜레스테롤 농도를 190 mg/dL 미만으로 낮출 것을 권고한다.	I	A

고중성지방혈증 치료 권고안

내용	권고등급	근거수준
혈중 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상으로 상승되어 있는 경우 우선 체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취 등 생활습관 요인들을 확인하고 교정하는 것을 권고한다.	I	B
혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상으로 상승되는 경우, 중성지방을 증가시킬 수 있는 이차적인 원인(체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성콩팥병, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로겐, tamoxifen, glucocorticoid 등의 투약력) 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적인 문제가 있는지 확인하는 것을 권고한다.	I	A
중성지방농도가 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 혈장염을 예방하기 위해 피브린산 유도체나 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 시작하는 것을 고려한다.	IIa	A
생활습관 개선 후에도 중성지방 농도가 200-499 mg/dL 이면서 LDL 콜레스테롤이 동반되어 상승되어 있는 경우, 일차적으로 LDL 콜레스테롤 농도를 목표치까지 낮추기 위해 스타틴을 투약하는 것을 권고한다.	I	A
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE (하루 4 g)를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 피브린산 유도체를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 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

1) 서론

미국과 유럽에서 이상지질혈증에 대한 새로운 진료지침이 발표되었다.^{1,2} 2018년 American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) 진료지침은 동맥경화성 심혈관질환의 1차 예방과 2차 예방으로 나누어 위험군에 따른 치료 전략을 10가지 핵심 메시지로 요약하여 스타틴 투약 여부를 쉽게 정할 수 있게 했다.¹ 2019년 European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) 진료지침에서는 심혈관질환 예방을 위해 고위험군 또는 초고위험군의 LDL 콜레스테롤 목표치를 기존보다 하향조정할 것을 권고하였다.² 두 진료지침의 공통점은 고위험군 또는 초고위험군 환자에서는 고강도 스타틴, 이제 티미브 및 proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 억제제 등을 적극적으로 사용하여 LDL 콜레스테롤을 최대한 낮추자는 것이다. 하지만 치료지침이 아시아인을 대상으로 한 연구를 포함시키지 않았다는 점을 고려했을 때 우리나라를 비롯한 아시아에서 이와 같은 고강도 투약의 이점 및 부작용에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 2018 ACC/AHA 진료지침에서는 기존의 심혈관질환 및 당뇨병이 없는 40세에서 75세까지의 환자에서 일차 예방을 위한 스타틴 투약의 10년 ASCVD 위험도 7.5% 이상으로 정하였는데 실제로 이와 같은 일차 예방의 기준이 유럽이나 아시아 인구에서는 심혈관질환 위험을 과대 추정한다고 보고된 바 있다.^{3,4} 실제로 2018 ACC/AHA 진료지침에서는 위험도를 계산하는 데에 있어 African-American에 대한 위험도는 포함시켰지만 미국 내의 아시아인에 대한 위험도는 계산에 포함되어 있지 않

때문에 아시아인에 적용하기 어려운 한계가 있다. 치료방침을 정하는 데 있어서 현재까지는 한국인의 대규모 코호트를 통한 심혈관계 위험도 평가와 같은 자료가 부족하기 때문에 기존의 국내 및 외국 지침들을 참고하여 기준을 설정하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 최근 국내 자료를 기반으로 심혈관질환 발생 위험도를 수치로 예측하는 모델들이 개발 중이어서 향후 검증을 거쳐 진료지침에 도입할 수 있을 것으로 기대한다.

표 2-3. LDL 콜레스테롤을 제외한 심혈관질환의 주요 위험인자¹⁾

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

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

2) 치료 기준

새로운 국내 진료지침에서는 기존 국내의 진료지침에서 제시했던 대로 심혈관계 위험요인들의 유무를 판단하여 위험 수준 및 임상 상황에 따라 목표 LDL 콜레스테롤 농도를 차등 설정하는 틀을 유지하되, 구체적인 위험요인이나 치료 기준에 관해서는 국내 및 국외의 연구 결과와 2018년 ACC/AHA,¹ 2019년 ESC/EAS² 및 각국의 진료지침을 참고하여 수정 및 보완하는 것으로 정하였다(표 2-4, 2-5).

표 2-4. 심혈관 위험도에 따른 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤의 목표치

위험도	LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	non-HDL 콜레스테롤 (mg/dL)
관상동맥질환 ¹⁾ *	< 55	< 85
죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작* 경동맥질환* 말초동맥질환* 복부대동맥류* 당뇨병(유병기간 10년 이상 또는 주요 심혈관질환 위험인자 ² 또는 표적장기손상을 동반한 경우) ²⁾	< 70	< 100
당뇨병(유병기간 10년 미만, 주요 심혈관질환 위험인자 ² 가 없는 경우)	< 100	< 130
중등도 위험군(주요 심혈관질환 위험인자 ² 2개 이상)	< 130	< 160
저위험군(주요 심혈관질환 위험인자 ² 1개 이하)	< 160	< 190

* LDL 콜레스테롤을 기저치 대비 50% 이상 감소 시키는 것을 동시에 권고

¹⁾연령(남자 ≥45세, 여자 ≥55세), 조기 심혈관질환 발생 가족력, 고혈압, 흡연, 낮은 HDL 콜레스테롤 수치 (<40 mg/dL)

²⁾ 급성심근경색증은 기저치 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 스타틴을 투약

²⁾ 표적장기손상(알부민뇨, 만성콩팥병[추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만], 망막병증, 신경병증, 좌심실비대) 또는 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자²를 동반한 당뇨병의 경우: LDL 콜레스테롤 목표치 <55 mg/dL 선택적 고려 가능

(1) 초고위험군

관상동맥질환 환자들은 초고위험군 환자로 따로 분류하여, 이 경우 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만 동시에 기저치보다 50% 이상 감소를 목표로 하는 것을 권고한다(I, A). 최근 10일 이내 급성관동맥증후군이 발생했던 17,706명 환자를 대상으로 진행되었던 Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)에서는 중등강도 스타틴과 에제티미브 병용요법이 중등강도 스타틴 단독요법에 비해 주요 심혈관 사건의 상대위험도를 6.4% 가량 낮추었다.⁵ 연구기간 동안 LDL 콜레스테롤 수치는 스타틴 단독요법군이 69.9 mg/dL, 병용요법군이 53.2 mg/dL로, LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮추었다 할지라도 추가적인 LDL 콜레스테롤의 감소가 주요 심혈관 사건의 위험도를 낮춘다는 것을 보고하였다. 또한, 스타틴을 투여 중 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 이상인 ASCVD가 있는 27,564명의 환자를 대상으로 진행한 Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) 연구에서는 대상자의 80% 이상이 과거 심근경색증의 기왕력이 있었던 환자였었고, PCSK9 억제제인 evolocumab의 효과를 평가하였다.⁶ Evolocumab 투여군의 LDL 콜레스테롤의 중앙값은 30 mg/dL이었고, evolocumab 투여군이 위약대조군에 비해 주요 심혈관 사건의 위험도를 15% 의미 있게 감소시켜주었다.⁶ 최근 또 다른 PCSK9 억제제인 Alirocumab에 대한 연구인 ODYSSEY OUTCOMES 연구에서도 급성관동맥증후군이 발생한지 1개월에서 12개월 사이 고강도 스타틴 치료를 받는 18,900여 명 환자들에서 alirocumab 투여군은 위약대조군에 비해 주요 심혈관 사건의 위험도를 15% 가량 감소시켰고, alirocumab군에서의 LDL 콜레스테롤수치는 연구시작 4개월째 37.6 mg/dL, 48개월째 53.3 mg/dL로 측정되었다.⁷ 이 연구 결과를 토대로 최근 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 ASCVD 환자에서 LDL 콜레스테롤의 목표수치를 기저치 대비 50% 이상 그리고 55 mg/dL 미만으로 낮출 것을 권고하였다.¹

2019 ESC/EAS 가이드라인에서는 장기손상을 동반하거나 3개 이상의 심뇌혈관질환 위험 인자들을 가지고 있거나 20년 이상 지속된 조기 발현 1형 당뇨병의 경우 LDL 콜레스테롤의 목표수치를 기저치 대비 50% 이상 그리고 55 mg/dL 미만으로 낮출 것을 권고하고 있다.¹ 이러한 고위험 당뇨병 환자에서의 강력한 LDL 콜레스테롤 강하 요법의 권고 사항은 주요 스타틴 임상 연구결과를 종합하여 당뇨병 환자를 분석한 메타 분석 결과를 바탕으로 하고 있다.^{8,9} 국내 건강보험공단 자료를 이용한 연구에서도 심뇌혈관질환 위험 인자를 3개 이상 가진 고위험 당뇨병의 경우 심뇌혈관질환 발생 위험성이 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만을 유지한 군에서 가장 낮았고, LDL 콜레스테롤 수치가 증가할수록 심뇌혈관질환 발생 위험도가 점차 증가하였다.¹⁰

급성심근경색증이 발생한 경우에는 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투여하는 것을 권고한다(I, A). 이는 외국에서 진행된 약 4,500여 명의 급성심근경색증 환자를 대상으로 한 무작위 배정 연구에서 심근경색증이 발생한 후 바로 스타틴을 투여한 군에서 그렇지 않은 군에 비해 심혈관질환이 적게 발생하는 것으로 보고된 바 있으며,¹¹ 국내에서도 등록 환자를 후향적으로 분석한 연구였으나 급성심근경색증 발생 시 LDL 콜레스테롤 농도가 70 mg/dL 미만이었던 환자 약 천여 명을 대상으로 바로 스타틴을 투여한 군과 그렇지 않은 군을 추적 관찰한 결과, 스타틴을 바로 투여한 군에서 1년 뒤 심혈관질환이 적게 발생하는 것으로 보고된 바가 있다.¹² 따라서 국내 및 국외의 연구 결과를 고려했을 때,¹¹⁻¹³ 급성심근경색증이 발생한 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 관계없이 즉각적으로 스타틴을 투여하는 것을 권고한다(I, A).

가족성고콜레스테롤혈증 환자는 일반인에 비해서 심혈관질환 발생 위험성이 높기 때문에 적극적인 LDL 콜레스테롤 강하 요법이 필요하다. 심혈관질환이나 주요 위험인자가 있는 경우 LDL 콜레스테롤 목표수치를

기저치 대비 50% 이상 그리고 55 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 고려한다(IIa, C).² 하지만 가족성고콜레스테롤혈증 환자는 기저 LDL 콜레스테롤 수치가 매우 높으므로 고강도 스타틴을 포함한 복합 요법을 하더라도 목표치에 도달하기가 어려운 경우가 많다.

(2) 고위험군

축상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작, 유의한 경동맥질환, 말초동맥질환, 및 복부대동맥류를 가진 환자를 고위험군 환자로 분류하여, 이 경우 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소를 목표로 하는 것을 권고한다(I, A).

6개월 내에 허혈성 뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작이 발생했던 4,700여 명의 환자를 대상으로 진행된 국외의 무작위 배정 연구에서 스타틴 투여 군에서의 LDL 콜레스테롤 농도가 73 mg/dL, 위약군에서는 129 mg/dL로 확인되었으며 스타틴을 투여한 경우 위약에 비해 뇌졸중의 위험 및 심혈관질환의 위험도가 각각 16%, 20%로 유의하게 감소됨을 보고한 바 있어 허혈성 뇌졸중 환자에서도 스타틴의 투약을 통해 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL에 가깝게 낮추는 것이 도움이 될 것으로 판단된다.¹⁴ 3개월 이내에 허혈성 뇌졸중 및 15일 이내의 일과성 뇌허혈발작이 발생하였던 한국인과 프랑스인 2,860명을 분석한 최근의 연구에서도 LDL 콜레스테롤 목표치를 70 mg/dL로 하여 치료 하였던 군에서 LDL 콜레스테롤 목표치를 90-110 mg/dL로 하여 치료를 한 군에 비해서 심뇌혈관 사건 발생이 유의하게 낮았다.¹⁵

일과성 뇌허혈발작 환자의 상당수에서 향후 뇌졸중 및 심혈관질환 발생이 증가하기에 일과성 뇌허혈발작 환자를 뇌졸중 환자와 같은 위험도를 가진 것으로 평가해야 한다고 보고된 바 있었다.^{16,17} 이전 일과성 뇌허혈발작 및 뇌졸중 환자를 대상으로 퇴원 후 6개월 뒤 뇌졸중의 재발 여부를 확인한 연구에서 일과성 뇌허혈발작 환자에서의 뇌졸중 발생률은 5%, 뇌졸중 환자에서의 재발률은 6%로 두 군 간에 차이가 없음을 보고된 바 있었다.¹⁶ 또한 일과성 뇌허혈발작이 발생했던 약 2,400여 명의 환자를 대상으로 코호트 연구를 했던 Dutch TIA Trial에서 10년간 환자들을 추적 관찰한 결과 약 54%의 환자가 적어도 1개 이상의 심혈관질환(뇌졸중, 심근경색 및 심혈관질환으로 인한 사망)이 발생했다고 보고된 바 있었다.¹⁷ 따라서 현재까지 일과성 뇌허혈발작 환자에서 LDL 콜레스테롤의 목표를 어떻게 정하고 스타틴을 투약할지에 대해서는 정해진 바 없으나 이전 뇌졸중과 일과성 뇌허혈발작이 발생한 환자를 대상으로 했던 연구들에서 고용량 스타틴 투약이 심혈관질환 위험도를 낮추었던 점^{14,15} 및 이와 같은 환자군에서 향후 심혈관질환 발생위험이 높음을 고려하여 이번 지침에서는 일과성 뇌허혈발작을 뇌졸중과 같은 고위험군으로 분류하였다.

경동맥질환이 있는 경우 심혈관계 위험이 증가하는지에 대해 이전 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)에서 경동맥 협착 증세로 인해 경동맥 내막절제술(carotid endarterectomy)을 받았던 1,415명의 환자를 추적 관찰한 결과 8년간 동측의 뇌졸중이 발생 위험이 17.1%가량으로 높게 확인된 바 있으며¹⁸ 이와 비슷하게 European Carotid Surgery Trial (ECST)에서도 증상이 있는 경동맥 협착 환자는 경동맥 협착 정도와 상관없이 심혈관질환으로 인한 사망률이 높아 6년 사망률이 27%로 확인되었고¹⁹ 이를 토대로 계산된 10년간 심혈관계 사망률이 30%로 추정된 바 있다.²⁰ 또한 경동맥 잡음(carotid bruit)이 청진되는 환자를 추적 관찰한 연구에서 경동맥 협착 정도에 따른 심혈관질환 발생률을 알아본 결과, 협착이 50% 미만인 군, 50-75% 사이인 군, 75% 이상인 군에서 각각 2.7%/yr, 6.6%/yr, 8.3%/yr로 확인되어 50% 이상 협착이 있는 군에서 심혈관질환의 위험도가 크게 증가함을 확인할 수 있었다.²¹ 이 외에도 증세가 없는 경동맥 협

착 환자를 대상으로 한 연구에서도 50% 이상 협착이 진행된 경우 심혈관질환이 증가하는 것으로 보고되어^{22,23} ATP III 치료지침에서는 증세가 없더라도 50% 이상 협착이 진행된 경우 심혈관계 고위험군으로 분류하였다.²⁰ 비록 심혈관질환이 없고 경동맥질환만 있는 환자들을 대상으로 진행된 지질강화 요법에 대한 무작위배정 연구는 없지만, 경동맥질환이 심뇌혈관질환 발생의 주요한 위험인자이고, 다양한 군에서 LDL 콜레스테롤 강하요법을 통해서 뇌졸중 발생 위험성을 현격하게 낮추었다는 점을 고려하였을 때,²⁴ 경동맥질환은 뇌졸중과 동일하게 고위험군으로 기준을 조정하였다. 2018 ACC/AHA 치료지침에서도 경동맥질환을 고위험군으로 간주하여 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 70 mg/dL 미만으로 제시하였다.¹ 근거 자료가 부족하여 이번 진료 지침에서도 유의한 경동맥질환에 대한 구체적인 기준은 제외하였다.

이전 말초동맥질환 및 관상동맥질환, 당뇨병이 있는 2만 명의 환자를 대상으로 한 무작위 배정 연구에서 (Heart Protection Study) 스타틴을 투여하는 경우 위약군에 비해 심혈관질환이 유의하게 감소하는 것이 확인되었으며 추가분석에서 기저 LDL 콜레스테롤 농도가 116 mg/dL 미만이며 스타틴 투약 뒤 LDL 콜레스테롤 농도가 70 mg/dL로 감소했던 군에서도 스타틴 투여 뒤 심혈관질환의 위험이 유의하게 감소하는 것이 확인되었기에 말초동맥질환 군 또한 고위험군으로 분류하였다.²⁵

복부대동맥류가 있는 환자가 심혈관계 위험이 증가하는지에 대한 이전 결과를 보면, 복부대동맥류 수술을 받았던 343명의 환자를 약 11년간 추적 관찰한 연구에서 수술 전 심혈관질환이 없던 환자에서도 매년 약 1.9% 로 높은 심혈관계 사망률이 확인된 바 있다.²⁶ 이후에 진행된 연구에서도 스타틴의 투약이 복부대동맥류 환자에서 대동맥류의 크기와 수술 후 단기 및 장기 사망률을 개선시키는 데에 유의한 효과가 있음이 알려진 바 있기에²⁷⁻²⁹ 이번 개정된 지침에서는 복부대동맥류가 있는 경우 심혈관계 위험도의 고위험군으로 기준을 조정하고 이에 맞게 스타틴 치료를 하는 것을 유지하기로 하였다. 2018 ACC/AHA 치료지침에서도 복부대동맥류가 있는 군은 심혈관계 고위험군으로 분류하여 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 70 mg/dL 미만으로 제시하였다.¹

주요 심혈관 위험인자 1개 또는 2개를 가지고 있는 당뇨병의 경우 고위험군으로 간주하여 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 70 mg/dL 미만으로 권고한다. 2018 ACC/AHA 치료지침에서는 다발성 심혈관 위험인자를 가진 당뇨병 환자의 경우 강력한 스타틴 요법으로 LDL 콜레스테롤을 기저치 대비 50%이상 감소시킬 것을 권고하였다.¹ 18,686명의 당뇨병 환자를 메타분석한 결과에서 스타틴 사용으로 LDL 콜레스테롤이 1 mmol/L (=38.36 mg/dL) 감소 되었을 때 주요심혈관 사건 발생률이 21% 감소되었다.⁹ 이 결과를 바탕으로 2019 ESC/EAS 진료지침에서도 표적장기손상이 동반되지 않았더라도 추가적으로 심혈관 위험인자를 동반한 당뇨병의 경우 LDL 콜레스테롤을 기저치 대비 50% 이상 감소시키고 <70 mg/dL를 유지할 것을 권고하였다.² 건강보험공단자료를 활용하여 248,002명의 2형 당뇨병 환자를 분석한 국내의 연구 결과에서도 대부분의 당뇨병 환자에서 심혈관계 위험성은 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL부터 LDL 콜레스테롤 수치가 올라갈수록 증가되어 2018 ACC/AHA 및 2019 ESC/EAS 진료 지침 내용과 일맥상통함을 보여주었다.¹⁰

심혈관질환 주요위험 인자(표 2-3)를 동반하지 않는 당뇨병의 경우, 일차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 이상인 경우 약물치료를 권고한다(I, A).

표 2-5. 위험도 및 LDL 콜레스테롤 농도에 따른 치료의 기준

위험도	LDL 콜레스테롤 농도(mg/dL)					
	< 55	55-69	70-99	100-129	130-159	≥ 160
관상동맥질환 ¹⁾ *	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작
죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작* 경동맥질환* 말초동맥질환* 복부대동맥류* 당뇨병(유병기간 10년 이상 또는 주요 심혈관질환 위험인자 ²⁾ 또는 표적장기손상을 동반한 경우 ²⁾)	생활습관 교정	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작
당뇨병(유병기간 10년 미만, 주요 심혈관질환 위험인자 ²⁾ 가 없는 경우)	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작
중등도 위험군 ³⁾ (주요 심혈관질환 위험인자 ²⁾ 2개 이상)	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작
저위험군 ³⁾ (주요 심혈관질환 위험인자 ²⁾ 1개 이하)	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작

*LDL 콜레스테롤을 기저치 대비 50% 이상 감소 시키는 것을 동시에 권고

¹⁾연령(남자 ≥45세, 여자 ≥55세), 조기 심혈관질환 발생 가족력, 고혈압, 흡연, 낮은 HDL 콜레스테롤 수치(<40 mg/dL)²⁾급성심근경색증은 기저치 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약³⁾표적장기손상(알부민뇨, 만성콩팥병(추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만), 망막병증, 신경병증, 좌심실비대) 또는 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자²⁾를 동반한 당뇨병의 경우 선택적 고려 가능³⁾중등도 위험군과 저위험군의 경우는 수주 혹은 수개월 동안 생활습관 관리를 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도가 높을 때 스타틴 투약을 고려

1형 및 2형 당뇨병이 있는 환자에서 심혈관질환의 위험이 증가하는 것은 이전 연구에서 이미 잘 알려진 바 있다. 2,432여 명을 7년간 추적 관찰한 핀란드의 코호트 연구에서 당뇨병이 있으며 기존에 심근경색이 없던 환자의 새로운 심근경색 발생률은 20.2%로 당뇨병이 없으며 과거 심근경색이 있었던 환자의 18.8%와 유사하게 확인되었으며,³⁰ 이후에 진행된 Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) 연구에서도³¹ 2형 당뇨병이 있으면 심혈관질환의 과거력이 없더라도 심혈관질환의 과거력이 있던 환자와 비슷한 심혈관질환이 발생하는 것으로 확인되어 고위험군으로 분류되었다. 또한 2형 당뇨병 환자에서는 심근경색 발생 시 당뇨병이 없는 환자군에 비해 사망률이 높은 것으로 알려져 있으며,³² 심혈관질환에 따른 예후가 나쁜 것으로 알려져 있어³³ 심혈관질환이 발생하기 전에 미리 예방하는 것이 중요하다고 보고된 바 있다. 당뇨병이 있는 환자에서 스타틴 투약에 따른 효과에 대해 이전의 14개의 무작위 배정 연구들을 메타분석한 결과 당뇨병이 있는 환자에서 스타틴 투약 후 LDL 콜레스테롤 농도가 40 mg/dL 감소할 때마다 모든 원인에 의한 사망률이 9% 감소했으며 주요 심혈관계 위험이 21% 감소했고 이와 같은 효과는 동반된 심혈관질환의 유무와 상관없이 효과적임이 보고된 바 있었다.⁹ 또한 투약 전 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 미만이었으며 투약 후 80 mg/dL 미만으로 감소한 군에서도 이와 같은 효과가 유지됨이 확인되어 당뇨병이 있는 환자에서 적극적으로 스타틴을 투약하는 것이 필요함을 보여주었다.⁹ 또한 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)에서 이전에 심혈관질환의 과거력이 없으면서 1가지 이상의 위험인자(당뇨병성 망막병증, 알부민뇨, 흡연, 고혈압)가 동반된 2,800여 명의 환자에게 스타틴 투약에 관한 무작위 배정연구를 진행한 결과에서 스타틴 투약군에서 위약군에 비해 심혈관질환의 위험도가 37% 감소하는 것이 확인되었으며, 투약군에서의 평균 LDL 콜레스테롤 농도가 약 80 mg/dL, 위약군에서의 평균 농도는 120 mg/dL였던 점을 고려했을 때 당

노병이 있으면서 다른 위험인자가 동반된 경우 LDL 콜레스테롤 목표를 하향 조정하는 것이 필요할 수 있음을 시사하였다.³⁴ 따라서 당뇨병 환자에서의 위험도는 표적장기손상 혹은 심혈관질환의 주요 위험인자를 가지고 있는 경우 환자에 따라 상향 조정되어야 한다. 본 개정판 진료지침에서도 이를 바탕으로 당뇨병 환자의 동반된 위험 요인들에 따라서 위험도를 상향 조정하였고 이에 따른 LDL 콜레스테롤 목표치를 달리 제시하였다. 이전 당뇨병 환자들을 대상으로 했던 연구에서는 대부분 스타틴의 투약 여부 및 용량에 따른 심혈관질환의 발생을 평가했기에 이상적인 LDL 콜레스테롤 농도의 감소폭을 정확히 정하기는 어렵다.³⁵ 그러나 대부분의 위약-실험군 연구에서 스타틴 투약 뒤 LDL 콜레스테롤 농도가 30-40%가량 감소했던 것을 고려했을 때,⁹ 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도가 매우 높아 고용량의 스타틴 투약에도 100 mg/dL 미만으로 감소되지 않는 환자의 경우라도 30-40% 이상의 감소폭을 보였다면 투약에 따른 효과가 있는 것으로 여겨진다.³⁶ 1형 당뇨병 환자에서도 심혈관질환의 위험이 증가한다는 것은 이전 연구에서 잘 알려져 있으나³⁷ 비교적 젊은 나이에 발병하는 특성이 있어 같은 나이의 당뇨병이 없는 환자에 비해 심혈관 위험도가 어떻게 다른지에 대해서는 명확하게 알려져 있지는 않다.²⁰ 그러나 최근의 메타 분석에서 당뇨병의 유형과 상관없이 스타틴 투약이 심혈관계 위험을 감소시킨다는 결과가 나와 1형 당뇨병 환자에서도 적극적인 투약이 도움이 될 수 있음을 보여주었다.⁹

죽상경화성 심혈관질환이 없는 가족성고콜레스테롤혈증 성인 환자는 LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다(IIa, C).²

만성콩팥병 환자는 심뇌혈관질환의 고위험군으로 간주하고 LDL 콜레스테롤을 낮추는 것을 기본 치료목표로 고려한다(IIa, A).^{38,39} 그러나 만성콩팥병 환자만을 대상으로 한 연구가 드물어 정상 신기능을 가진 환자에 비해서 스타틴의 심혈관질환 예방 효과에 대한 증거가 미약하고, 만성콩팥병 환자에서 LDL 콜레스테롤 수치가 예후와 직접적인 상관관계를 갖지는 않으며, LDL 콜레스테롤 목표치 도달을 위해서 스타틴 용량을 증량하였을 때 만성콩팥병에서 안정성이 확보되지 않았기 때문에 만성콩팥병 환자에서 LDL 콜레스테롤의 구체적인 목표치를 제시하지는 않았다.

(3) 중등도 위험군

LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 2개 이상인 경우에도 중등도위험군으로 분류되며, 수주 혹은 수개월간 생활습관 교정을 시행한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 130 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다(II, B). 주요 위험인자를 구성하는 각각의 항목은 기존의 ATP III²⁰에서 정했던 위험인자 및 국내의 진료지침을 유지하였고, 이 중 흡연, 고혈압, 연령, 성별, 저HDL 콜레스테롤 등의 위험인자는 2018ACC/AHA,¹ 2019 ESC/EAS² 및 Japan Atherosclerosis Society (JAS)⁴⁰ 등의 각국치료지침에서도 채택하고 있는 위험인자이다. 각각의 위험인자에 대해 살펴보면, 흡연은 잘 알려진 심혈관질환의 위험인자로 이전 연구에서 흡연에 따른 심혈관질환 발생의 증가 및 금연에 따른 감소가 확인된 바 있다.⁴¹ 고혈압 역시 이전 여러 연구에서 관상동맥 질환 및 뇌졸중을 포함한 심혈관질환과 연관이 있음이 밝혀진 바 있다.^{42,43} 일본을 포함한 7개의 나라에서 혈압이 관상동맥질환으로 인한 사망률에 미치는 영향에 대해 조사한 이전 연구 결과를 보면, 인구 집단과 상관 없이 고혈압이 심혈관계 사망률의 상대 위험도를 증가 시킨다고 보고되었으며, 수축기 혈압이 10 mmHg 증가할 때마다 상대위험도가 1.17, 이완기 혈압이 5 mmHg 증가할 때마다 상대위험도가 1.28로 증가하는 것이 확인되었다.⁴⁴ 또한 이전 연구에서 HDL 콜레스테롤 농도가 약 1 mg/dL가량 증가하면 심혈관질환으로 인

한 사망률이 남성의 경우 3.7%, 여성의 경우 4.7% 감소하는 것으로 보고된 바 있어⁴⁵ 연구 결과들을 바탕으로⁴⁶ 저HDL 콜레스테롤 농도(<40 mg/dL)가 심혈관질환의 위험 인자로 포함되었으며 고HDL 콜레스테롤(≥ 60 mg/dL)은 보호 인자로 총 위험인자 수에서 하나를 감하는 것으로 정하였다. 나이가 증가함에 따라 심혈관계 위험이 증가하는 것은 이전 연구들에 의해 잘 알려진 사실로, 여성은 남성에 비해 약 10-15년이 지난 후에 심혈관질환 위험도가 비슷해지는 것으로 알려져 있다.⁴⁷ 이전 Framingham Heart Study에서는 이와 같은 성별에 따른 차이가 다른 위험 인자들의 차이로 전부 설명되지 않기 때문에 성별에 따라 위험 인자가 되는 나이의 기준을 다르게 하여, 남성은 45세 이상, 여성은 55세 이상인 경우 위험 인자에 해당되는 것으로 분류하였다.²⁰ 또한 이전 연구에서 심혈관질환 가족력이 있는 경우, 즉 부모, 형제자매 중 남자 55세 미만, 여자 65세 미만에서 관상동맥질환이 발병한 가족력이 있는 경우 심혈관질환이 진행될 위험이 약 2배에서 12배가량 증가한다고 보고된 바 있어^{20,48} 이 또한 위험인자에 포함되었다.

그러나 이와 같은 주요 위험인자들을 토대로 위험도를 평가하는 것은 실제 심혈관질환의 위험도의 약 절반 정도만 예측하는 것으로 알려져 있어²⁰ 비만, 신체활동, 식습관, 중성지방, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), lipoprotein(a) [Lp(a)], apolipoprotein, fibrinogen, homocysteine, apolipoprotein B (ApoB), ankle-brachial blood pressure index, carotid intimal medial thickening (50% 미만의 협착이지만 임상적으로 진행 소견이 보이거나 동맥경화반이 동반된 경우), 관상동맥 칼슘점수(coronary calcium score) 등의 다른 위험 인자들을 고려하여 경우에 따라 개별화된 치료목표를 정할 수 있을 것으로 생각된다.^{20,49} 특히 중등도 위험군이나 저위험군의 경우 coronary calcium score가 증가할수록 심혈관사건 발생 위험성이 증가하므로 이를 바탕으로 스타틴 사용 여부를 결정하는 것이 도움이 될 수 있다.¹ 또한 우리나라의 한국인유전체역학조사사업 (Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES) 코호트를 기반으로 한 한국인의 심혈관질환 위험도 평가 도구를 중등도 위험군이나 저위험군에서 risk enhancer로 활용해 볼 수 있겠다(Chapter 6 참고). 중등도 위험군에서 한국인 대상 죽상경화성심혈관질환(ASCVD) 위험도 평가 도구에서 10년 심혈관질환 발생 위험도가 10%이상인 경우 혹은 저위험군 중에서 10년 심혈관질환 발생 위험도가 5%이상인 경우에는 좀더 적극적인 치료 관리를 고려할 수 있다.

(4) 저위험군

LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자(표 2-3)가 1개 이하인 경우 저위험군으로 분류되며 이전 수주 혹은 수개월간 생활습관 개선을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다(IIb, B). 개정된 지침에서는 LDL 콜레스테롤 목표를 이전 치료지침과 같이 160 mg/dL 미만으로 정했으나, 위의 중등도 위험군에서 주요 위험인자 이외에 다른 위험인자들을 고려했던 것과 같이 저위험군에서도 경우에 따라 강화된 치료목표를 정할 수 있을 것으로 생각된다.²⁰ LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우 고지혈증을 일으키는 다른 원인[담도폐쇄(biliary obstruction), 신증후군(nephrotic syndrome), 갑상선기능 저하증(hypothyroidism), 임신, glucocorticoid, cyclosporine 등의 투약력]이 있는지에 대해서 확인하고 교정하는 것이 필요하다.¹ 이차적인 원인이 없는 상태에서 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우 위험 정도와 상관없이 스타틴 투약할 것을 권고한다(I, A).

(5) 고중성지방혈증에 대한 치료지침

혈중 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상으로 상승되어 있는 경우 체중 증가, 음주 및 탄수화물 섭취 증가 등 생활 습관 요인을 파악하고 식사조절, 운동 및 체중 조절을 통해 우선 이들을 교정하는 것이 중요하다.¹ 혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상으로 상승되는 경우 급성췌장염의 위험이 증가한다고 알려져 있으며² 이 경우 중성지방을 증가시킬 수 있는 이차적인 원인(체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성콩팥병, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로겐, tamoxifen, glucocorticoid 등의 투약력) 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적인 문제가 있는지 확인하는 것이 필요하다(I, A).¹ 이차적인 원인이 없거나 교정된 뒤에도 지속적으로 500 mg/dL 이상의 중성지방 농도가 확인되는 경우 췌장염을 예방하기 위해 피브린산 유도제, 니코틴산, 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 시작하는 것을 권고하며(IIa, A) 이는 ATP III²⁰ 및 2016년 ESC/EAS 치료지침⁴⁹과도 일치한다.

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

고중성지방혈증 환자에서 중성지방을 낮추는 데 효과적인 피브린산 유도제 등과 같은 약제 대신 스타틴을 일차 약제로 권고하는 이유는 기존의 연구 결과들에서 스타틴 투약이 심혈관질환의 예방에 도움이 될 것으로 여러 차례 확인되었던 것을 기반으로 한다.⁵² 피브린산 유도제 투약이 심혈관질환의 예방에 도움이 되는지에 대해서는 아직 논란이 있는 상태이며 이전 무작위 배정연구들을 메타분석하여 고지혈증 치료약제의 투약이 사망률에 미치는 영향을 조사한 결과에서 스타틴은 심혈관계 사망률을 유의하게 감소시켰으나, 피브린산 유도제는 위약군에 비해 사망률을 유의하게 줄이지 못했다.⁵³ 한국인에서 피브린산 유도제 투약이 심혈관질환에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 현재까지는 고중성지방혈증 환자에서 피브린산 유도제 투약이 스타틴 투약과 비교하여 심혈관계 예방 효과가 우월하다는 연구 및 보고가 없었던 점¹ 등을 고려할 때 고중성지방혈증으로 인한 심혈관질환의 진행을 예방하기 위해서는 스타틴이 일차 약제로 투약되는 것이 바람직 할 것으로 생각된다.

이와 같이 고중성지방혈증 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴을 투약한 후에도 고중성지방혈증이 호전되지 않는 경우 피브린산 유도제 및 오메가-3 지방산 등의 약제를 스타틴에 추가하여 투약하는 것이 심혈관질환의 위험을 낮추는지에 관해서도 아직까지 논란이 있는 상태이다. 이전 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구 그룹에서 기존에 스타틴을 투약하고 있는 약 5,500여 명의 2형 당뇨병 환자를 대상으로 fenofibrate 및 위약을 추가로 투약한 뒤 4.7년간 관찰한 연구에서 추가적인 피브린산 유도제 투약이 심혈관질환 및 사망률을 줄이지 못한 것으로 보고된 바 있었으나, 이 연구에서 전체 집단의 투약 전 중성지방 농도가 162 mg/dL로 낮았으며, 연구의 추가 분석에서 중성지방 농도가 기존에 204 mg/dL 이상이며 HDL 콜레스테롤 농도가 34 mg/dL 이하로 낮았던 군에서는 심혈관질환의 발생이 투약군에서 12%, 위약군

에서 17%로 차이를 보인 바 있었다.⁵⁴ 또한 일본에서 약 18,000여 명의 고지혈증 환자를 대상으로 스타틴 혹은 스타틴과 eicosapentaenoic acid (EPA)를 동시 투약 후 4.6년 후에 관상동맥질환의 발생을 알아본 The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) 연구에서 동시 투약 군에서 위험도가 19%가량 감소하는 것이 확인되었으며, 두 군 간에 LDL 콜레스테롤 농도는 변화가 없었으나 중성지방 농도는 동시 투약 군에서 유의하게 더 감소되는 것으로 확인되어 추가 투약의 유용성을 보여준 바 있었다.⁵⁵ 최근에 진행된 Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl-Intervention Trial (REDUCE-IT)에서 심혈관질환 및 당뇨병 등을 가진 고위험 환자 8,179명(기저 중성지방 수치: 150-499 mg/dL)을 대상으로 하루 4 g의 icosapent ethyl (IPE)을 투여하였을 때 위약군 대비 심혈관질환 발생률을 26% 낮추었다.⁵⁶ 하지만 비슷한 시기에 발표된 Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia (STRENGTH) 연구에서 하루 4 g의 EPA와 docosahexaenoic acid를 혼합한 오메가-3 지방산을 투여하였을 때 위약 대비 고위험 환자에서 심혈관 위험성을 낮추지 못하였다.⁵⁷ 따라서 향후 피브린산 유도체와 오메가-3 지방산의 심혈관 예방 효과에 대해서 추가적인 연구결과가 필요하다. 또한 임상적 근거가 있지만 아직 국내에서 처방이 불가능한 EPA와 IPE의 빠른 국내 생산 또는 도입을 위해 노력해야 할 것이다.

3) 결론

2018 ACC/AHA 및 2019 ESC/EAS 진료지침에서 최근에 발표된 IMPROVE-IT, FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES 연구 결과들을 바탕으로 심혈관계 고위험 환자들에게 강력한 지질강하 요법을 제시하였지만, 연구에 아시아인이 거의 포함되지 않았다는 점, 강력한 지질 강하 요법의 이점 및 부작용이 불확실한 점, 국내의 심혈관질환 위험을 과대 추정할 수 있다는 점 등을 고려하였을 때 국내에 바로 적용하는데 문제가 있을 것으로 생각된다. 그러나 강력한 지질 강하 요법의 유용성이 증명된 기저 심혈관질환이 있거나 이에 상응하는 위험인자가 있는 환자에서는 적극적으로 지질 강하 요법을 시행하는 것이 바람직하다. 개정된 진료지침에서는 이를 반영하여 강한 증거를 가지고 있는 관상동맥질환을 가지고 있는 환자의 경우 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 기존의 <70 mg/dL에서 <55 mg/dL로 낮추었다. 당뇨병의 경우 국내 건강보험 자료도 함께 종합하여 환자를 위험도에 따라 나누어 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 세분화하되, 일부 고위험군 당뇨병에서는 선택적으로 목표치를 더 낮춰서 고려하고자 하였다. 유의한 경동맥 협착 및 복부대동맥류를 가진 환자의 경우도 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 더 낮추었다. 고중성지방혈증의 조절에 있어서 최근 연구 결과를 반영하여 고위험군에 해당되는 환자의 경우 심혈관질환의 예방을 위하여 오메가-3 지방산의 사용에 대한 권고를 상향 조정하였다. 그러나 국내에 적합한 지질 강하 약제의 용량 및 LDL 콜레스테롤 농도의 목표, 일차 예방의 기준이 되는 위험인자 및 고중성지방혈증의 조절 목표에 관해서는 국내 인구 집단을 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각되며 이를 통해 향후 국내에 적합한 치료지침을 정할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 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.
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. *Eur Hear J* 2020;41:111-188.
3. Arai H, Sasaki J and 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 Hear J* 2014;35:958-959.
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. *N Engl J Med* 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. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
9. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
10. 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 and Metabolism Journal*. 2022.
11. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-1316.
12. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, et al. Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1664-1671.
13. Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, Oikawa Y, Ogasawara K, Sagara K, et al. Impact of early statin initiation on secondary prevention in Japanese patients with coronary artery disease. *J Cardiol* 2011;57:172-180.
14. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
15. 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.
16. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M. Transient ischemic attacks are more than

- “ministrokes”. *Stroke* 2004;35:2453-2458.
17. van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet* 2005;365:2098-2104.
 18. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999;30:1751-1758.
 19. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
 20. 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;106:3143-421.
 21. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1485-1490.
 22. Hobson RW, 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221-227.
 23. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
 24. Amarenco P, abreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-463.
 25. 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.
 26. Hertzner NR. Fatal myocardial infarction following abdominal aortic aneurysm resection. Three hundred forty-three patients followed 6-11 years postoperatively. *Ann Surg* 1980;192:667-673.
 27. 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.
 28. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *The N Engl J Med* 2009;361:980-989.
 29. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967-75; discussion 975-976.
 30. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä 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.
 31. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102:1014-1019.
 32. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Di-*

- betes Care 1998;21:69-75.
33. Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H, Goldbourt U. Ten-year survival after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Am Heart J* 1997;133:290-296.
 34. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
 35. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Int Med* 2006;145:520-530.
 36. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
 37. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59:750-755.
 38. 대한의학회·질병관리청. 일차 의료용 근거기반 만성콩팥병 권고 요약본. 2021.
 39. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, Rahman M, Saland JM, Wilson PW, et al. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis* 2015;65:354-366.
 40. Kinoshita M, Yokote K, Arai H, Iida M, Ishigaki Y, Ishibashi S, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscl Thromb* 2018;25: 846-984.
 41. 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.
 42. Selmer R. Blood pressure and twenty-year mortality in the city of Bergen, Norway. *Am J Epidemiol* 1992;136:428-440.
 43. Stamler J, Stamler R and Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Int Med* 1993;153:598-615.
 44. 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.
 45. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Rissanen AM, Nikkilä EA. Coronary artery disease and its risk factors in families of young men with angina pectoris and in controls. *Br Heart J* 1977;39:875-883.
 49. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
 50. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circula-*

tion 2004;110:227-239.

51. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-791.
52. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Int Med* 2005;165:725-730.
53. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884.
54. 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.
55. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
56. 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.
57. 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.

3. 경과 모니터링

권고안

내용	권고등급	근거수준
1. 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
2. 스타틴 투약 전 간기능 검사를 시행하고 투약 후 간효소 수치가 3배 이상 상승되었을 때 투약 중단을 권고한다.	I	A
3. 스타틴 투약 후 근육병증의 증세가 동반되는 경우 CK 수치를 확인하여 10배 이상 증가하는 경우 투약을 중단하는 것을 권고한다.	I	A
4. 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
4. 환자의 안전을 위해 증상이 없더라도 의사의 판단에 의해 추적검사를 할 수 있다.	IIb	E
5. Fenofibrate 투약 전 및 투약 3개월 후 혈중 크레아티닌 수치를 확인하는 것을 권고하며, 6개월마다 추적관찰하는 것을 추천한다	II	B

과거 국내 치료지침에서는 투약 전 지질 검사를 시행하고 투약 6주 이후나 용량 조절 시 다시 지질 검사를 할 것을 권고하고 있었다. 2018 ACC/AHA 치료지침에서는 스타틴 투약에 대한 무작위 배정 연구 결과들을¹⁻³ 고려하여 투약하기 전 지질 검사(총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 등을 포함)를 시행하고 투약시작 1-3개월 후에 다시 지질 검사를 시행해서 호전 여부를 평가할 것을 추천하고 있다. 또한 그 이후에는 지질 검사 결과가 목표에 도달했는지 여부에 따라 3-12개월 간격으로 추적 관찰할 것을 권고하고 있다.⁴ 2019 ESC/EAS 치료지침에서도 투약 시작 6-8주 후에 지질 검사를 하고 잘 조절되는 경우에 6-12개월 추적 검사를 시행할 것을 권장하고 있다.⁵ 이번 지침에서도 기존의 국내 지침 및 국외의 지침들을 고려하여 투약 전 지질 검사를 시행하고 투약시작-12주 후에 다시 지질 검사를 시행해서 투약에 대한 목표치 도달 유무 및 순응도를 평가하는 것을 추천하며 이후에는 환자의 심혈관계 위험도 및 투약 후 지질 강하 정도에 따라 3-12개월 간격으로 지질 검사를 시행하는 것을 권고한다(I, A).

스타틴 투약 후 간기능 검사에 대한 기존의 추적관찰 기준을 살펴보면 이전 국내 지침에서는 투약 전 간기능 검사를 하고, 투약 후 6주와 12주에 다시 검사를 시행하며 이상이 없을 시에는 이후부터 6개월마다 반복해서 시행할 것을 권고했으며, 간효소 수치가 3배 이상 증가되는 것이 확인되면 투약을 중단하는 것을 추천했었다. 2019 ESC/EAS 진료지침⁵ 및 이전 JUPITER⁶, CARDS⁷와 같은 무작위 배정 연구들에서도 스타틴을 투약하기 전 간효소 수치를 측정하고, 투약을 시작했거나 증량한 경우 2달 뒤에 다시 측정할 것을 권고했으며 간효소 수치가 2번 연속 검사에서 정상의 3배 이상 상승되었을 때 투약 중단을 권고하였던 점을 고려하면 기존의 국내 지침과 현재 국외의 지침들에 큰 차이가 없는 것으로 생각된다. 개정된 지침은 지질 검사와 동시에 시행하는 것을 권고한다(I, B).

또한 기존 국내 치료지침에서는 스타틴 투약 후 근육통, 근무력감 등을 호소하면서 creatinine kinase (CK) 수치가 정상치의 10배 이상 증가하는 경우 근육병증으로 진단하며 투약을 중단할 것을 권고했는데 2019 ESC/EAS 진료지침⁵ 및 이전의 연구에서도⁶⁷ 국내 지침과 유사하게 스타틴을 투약하기 전 CK 농도를 측정하고 투약 후 CK 농도가 정상상한치의 10배 이상 상승되며 증상이 동반되는 경우 투약을 중단할 것을 권고하였다. 따라서 개정된 지침에서도 이전 지침을 유지하여 근육병증의 증세가 동반되는 경우 CK 수치를 확인하여 10배 이상 증가하는 경우 투약을 중단하는 것을 권고한다(I, A). 2019 ESC/EAS 진료지침⁵을 바탕으로 스타틴 복용 후 CK 수치 상승이 4-9배인 경우에는 2-6주 후에 CK 농도를 재차 확인하여 정상화되었다면 다른 스타틴을 투여하거나 동일한 스타틴을 감량 투여할 것을 제시하였다(IIa, A). 또한 환자의 안전을 위해 증상이 없더라도 의사의 판단에 의해 추적검사를 할 수 있다(IIb, E).

이전 국내 치료지침에서는 피브린산 유도체 및 니코틴산을 투약한 후 추적관찰에 대해서는 언급이 되어있지 않았으며 아직 확실하게 국내 및 국외의 기준이 정해지지 않은 상태이다. 이전 Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) 연구에서는 fenofibrate 투약군의 평균 혈중 크레아티닌 수치는 1.03 mg/dL, 위약군은 0.90 mg/dL로 투약군에서 더 높은 수치가 확인되었으며,⁸ ACCORD 연구에서도 fenofibrate를 statin에 추가 투약한 군에서 혈중 크레아티닌 수치가 0.93 mg/dL에서 1.10 mg/dL로 상승했으나 statin 단독 투약군에서는 0.93 mg/dL에서 1.04 mg/dL로 확인되어 동시 투약군에서 혈중 크레아티닌 수치가 경도의 상승을 보인 바 있었다.⁹ 위의 두 연구에서 피브린산 유도체 투약군에서 알부민뇨의 진행은 감소하는 소견을 보였다.^{8,9} 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 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 경우 fenofibrate 투약 중단을 권고하며, 30~59 mL/min/1.73 m² 사이일 때는 투약용량이 54 mg/day가 넘지 않게 조절하는 것을 추천한 바 있었다.¹⁰ 이와 같은 지침 및 이전의 연구 결과들을 고려할 때 국내에서도 피브린산 유도체 투약 전 및 투약 3개월 후에는 혈중 크레아티닌 수치를 확인하는 것을 권고하며 이후에 이상이 없다면 6개월마다 추적 관찰하는 것이 적합할 것으로 생각된다(II, 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. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
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;294:2437-2445.
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. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, 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.
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. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
 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;114:2788-2797.
 7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
 8. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
 9. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 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.
 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. *Circulation* 2014;129:S1-45.



C H A P T E R

3

이상지질혈증의 생활요법

1. 식사요법
2. 운동요법
3. 금연
4. 절주



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 피하는 것을 권고한다.	I	A
고콜레스테롤혈증인 경우 콜레스테롤 섭취량을 줄이는 것을 고려한다.	IIa	B
총탄수화물 섭취량을 에너지 섭취량의 65% 이내로 과다하지 않도록 하고, 총당류 섭취량을 10-20% 이내로 제한하는 것을 고려한다.	IIa	B
식이섬유 섭취량이 1일 25g 이상 될 수 있도록 식이섬유가 풍부한 식품을 충분히 섭취하는 것을 권고한다.	I	A
알코올은 하루 1-2잔 이내로 제한하며, 가급적 금주할 것을 권고한다.	I	B
통곡 및 잡곡, 채소류, 콩류, 생선류가 풍부한 식사를 하는 것을 권고한다. - 주식으로 통곡, 잡곡을 섭취한다. - 채소류를 충분히 섭취한다. - 콩류와 생선류를 섭취하며, 적색육과 가공육의 섭취를 줄인다. - 생과일을 적정량 섭취한다.	I	A

1) 고콜레스테롤혈증

(1) 에너지

에너지 과다 섭취로 인해 체내 잉여 에너지가 많아지면 간세포 내에서 콜레스테롤 합성이 촉진되어 혈청 총콜레스테롤 수치가 상승한다. 과거 5-10% 체중 감소 시 혈청 LDL 콜레스테롤이 15% 정도 감소될 수 있는 것으로 알려졌으나,¹ 근래 연구들에서 보고된 체중 감량으로 인한 콜레스테롤 감소 효과는 이보다는 적다. 과체중 또는 비만인 성인을 대상으로 2년 이상 시행한 연구들의 메타분석 결과 10 kg의 체중 감소 시 총콜레스테롤이 8.9 mg/dL 저하되는 것으로 나타났다.² 따라서 적정체중을 유지할 수 있도록 에너지 섭취를 조절하여야 하며, 비만한 사람들의 경우 정상 수준으로 체중 감량을 하지 못해도 현재 체중의 5-10% 정도를 감량하면 혈액 내 콜레스테롤과 중성지방 수치가 개선되는 효과를 기대할 수 있다. 일반적으로 체중 감량을 위해 평소

의 에너지 섭취량보다 500 kcal 정도를 줄이는 것이 건강에 특별한 위해가 없고, 지속적으로 실천하기에도 무리가 없는 것으로 알려져 있다. 본 지침에서는 적정체중을 유지할 수 있는 수준의 에너지를 섭취할 것을 권고한다(I, A).

(2) 지방

① 총지방

고지방 식사는 대체적으로 에너지 함량이 높을 뿐 아니라 포화지방산 함량이 높아 혈중 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 수치에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있다. 총 에너지 섭취 중 총지방의 섭취 비율을 낮추었을 때, 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤에 미치는 효과는 다양하게 보고되고 있다.³ 지방제한식과 관련된 연구들은 대부분 체중 감량, 포화지방산 및 트랜스지방산 섭취량 감소 효과가 복합적으로 나타나는 경우가 많아 총지방 섭취량으로 인한 감소 효과라고 하기는 어려우며, 지나친 지방 섭취의 제한은 상대적으로 탄수화물 섭취를 증가시키고, 혈중 중성지방 및 HDL 콜레스테롤 수치에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.⁴ 지방 섭취와 심혈관질환에 대한 연구들을 이용하여 메타분석한 결과 지방 섭취량을 줄이는 것보다 지방의 조성을 조절하는 것이 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추는데 더 효과적인 것으로 확인되었다.⁵

2013 및 2018 AHA/ACC 진료지침에는 총지방 섭취 수준에 대한 권고가 포함되어 있지 않다.^{6,7} 2019 ESC/EAS 진료지침에는 총지방의 섭취 비율이 35%를 초과하면 포화지방산과 에너지 섭취가 많아질 수 있으므로 주의하도록 권고하고 있다.⁸ 2020 한국인 영양소 섭취기준에서는 성인의 경우 총지방 섭취를 에너지 섭취의 15-30% 정도로 유지할 것을 권고하고 있다.⁹ 우리나라 성인에서 총지방의 섭취가 지속적으로 증가하고 있음에 따라 적절한 다량영양소 섭취 비율을 유지하며 에너지나 포화지방산의 과잉 섭취를 방지하기 위해 본 지침에서도 총지방 섭취량을 에너지 섭취량의 30% 이내로 과다하지 않도록 하는 것을 고려한다(IIa, B).

② 포화지방산

포화지방산은 혈중 LDL 콜레스테롤 수치에 가장 큰 영향을 미치는 식사요인으로서, 여러 연구들에서 총 에너지 섭취량 중 포화지방산의 비율을 낮추면 LDL 콜레스테롤 수치가 저하되는 것으로 보고되었다.⁵ 메타분석 연구에서 총 에너지 섭취량 중 포화지방산이 차지하는 비율이 1% 증가 시 LDL 콜레스테롤 수치가 0.8-1.6 mg/dL 높아지는 것으로 보고되었다.⁴ 또 다른 메타분석 연구에서 총 에너지 섭취량의 1%를 포화지방산에서 단일불포화지방산, 다가불포화지방산, 탄수화물로 대체 시 LDL 콜레스테롤 수치가 각각 1.6 mg/dL, 2.1 mg/dL, 1.3 mg/dL 감소하는 것으로 나타났다.¹⁰ 포화지방산 함량이 총 에너지의 7% 이하인 식사가 일반적인 서구 식사에 비해 LDL 콜레스테롤을 9-16% 정도 감소시키는 것으로 보고된 바 있다.^{11,12}

2013 및 2018 AHA/ACC 진료지침에서는 포화지방산을 총 에너지 섭취량의 5-6%를 섭취할 것을 권고하고 있으며,^{6,7} 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 10% 미만으로 섭취할 것을 권고하되, 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 경우 7% 미만으로 제한할 것을 권고하였다.⁸ 2020 한국인 영양소 섭취기준에서는 성인의 경우 포화지방산을 총 에너지 섭취량의 7% 이내로 유지할 것을 권고하고 있다.⁹ 우리나라 성인의 포화지방산 섭취가 서구 지역의 성인에 비해 낮은 편이나, 지속적으로 증가하고 있는 추이를 보인다. 이에 따라 포화지방산 섭취 증가로 인한 건강 상의 불이익이 우려되며 이상지질혈증 관리를 위해 포화지방산 섭취량을 에너지 섭취량의 7% 이내로 줄일 것을 권고한다(I, A).

③ 불포화지방산

메타분석 연구에서 포화지방산을 단일불포화지방산, 다가불포화지방산으로 대체 시 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 수치가 감소되는 효과를 보였다.¹⁰ 반면 오메가-3계 다가불포화지방산은 혈청 콜레스테롤 농도에 직접적인 영향을 미치지 않는 것으로 보이는데, 하루 2-3 g 이상의 오메가-3계 다가불포화지방산을 섭취 시 혈청 LDL 콜레스테롤 수치에 변화가 없거나 약간 증가하는 것으로 보고되었다.⁴ 고중성지방혈증이 심한 환자들에게 오메가-3계 장쇄 다가불포화지방산을 하루 3 g 정도 보충제 형태로 공급 시 LDL 콜레스테롤이 5% 정도 높아졌다는 보고도 있다.¹³ 여러 이상지질혈증 진료지침에서 일관되게 포화지방산의 섭취를 불포화지방산으로 대체하여 섭취할 것을 권고하고 있으나, 각각의 불포화지방산 섭취량에 대한 권고들이 명확하게 제시되고 있지 않은데 이는 관련 근거가 충분하지 않기 때문이다.^{6,8} 본 지침에서도 포화지방산 섭취를 줄이기 위해 단일 또는 다가 불포화지방산 섭취로 대체할 것을 고려한다(IIa, B).

④ 트랜스지방산

인공적으로 수소를 첨가하여 부분경화유를 생산하는 과정에서 많이 생성되는 트랜스지방산은 마가린, 쇼트닝 등의 경화유가 주요 공급원이며, 높은 온도로 오랜 시간 처리된 기름에도 많다. 트랜스지방산은 포화지방산과 유사한 수준으로 LDL 콜레스테롤 수치를 상승시킨다.¹⁴ 트랜스지방산 섭취량이 증가하면 LDL 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비율이 높아지는 것이 여러 연구를 통해 보고되었는데, 총 에너지 섭취량 중 트랜스지방산 비율이 2% 증가하면 LDL 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비율이 0.1 정도 높아지는 것으로 나타났다.¹⁵

2013 및 2018 AHA/ACC 진료지침과 2019 ESC/EAS 진료지침에서 트랜스지방산 섭취를 제한할 것을 권고하고 있다.^{6,8} 2020 한국인 영양소 섭취기준에서는 에너지 섭취량 중 트랜스지방산 섭취를 1% 미만으로 제한할 것을 권고하고 있다.⁹ 트랜스지방산 섭취량에 대한 국내 연구는 많지 않은 상황으로 2019년 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원의 보고서에 따르면 우리나라 사람들의 하루 평균 트랜스지방산 섭취량은 0.46 g 정도로 서구 지역에 비하면 높지 않은 수준이다.¹⁶ 그러나 성인에 비해 어린이와 청소년에서 섭취량이 높은 편이고, 가공식품의 이용, 외식 등이 꾸준히 증가하고 있음을 고려할 때 우리나라의 경우도 트랜스지방산 섭취를 피하는 것이 권고된다(I, A).

(3) 콜레스테롤

콜레스테롤 섭취를 줄이면 LDL 콜레스테롤 수치를 낮출 수 있는지에 대한 결론을 내리기에는 아직 근거가 불충분하다. 사람을 대상으로 한 몇몇 실험연구에서 콜레스테롤 섭취가 콜레스테롤 흡수와 지질 대사에 미치는 영향을 조사했는데, 개인차가 큰 것으로 확인되었다.^{17,18} 한편 상당수의 임상연구들에서 콜레스테롤 섭취가 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 수치에 영향을 미치지 않으나, 그 정도가 포화지방산과 트랜스지방산에 비해 적은 것으로 보고되었다.^{19,20} 혈청 LDL 콜레스테롤 상승을 예방하기 위한 콜레스테롤 제한의 필요성이 확실하지 않고, 오히려 식사의 질을 저하시킬 수 있다는 사유로 2015년 미국인을 위한 식사권고안(Dietary Guideline for American)에서 제외되었다.

2013 및 2018 AHA/ACC 진료지침에서는 콜레스테롤 섭취 제한에 대한 근거가 충분하지 않다고 언급하고 있으며, 대신 건강한 식품으로 구성된 식사패턴은 콜레스테롤 함량이 낮으므로 이를 더욱 강조하였다.^{6,7} 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 혈청 콜레스테롤이 높은 경우에만 콜레스테롤 섭취를 300 mg 미만으로 제한

하도록 권고하였다.⁸ 2020 한국인 영양소 섭취기준은 19세 이상 성인에서 콜레스테롤을 하루 300 mg 미만으로 섭취할 것을 권고하고 있으며, 대신 목표섭취량으로 설정하지는 않고 있다.⁹ 이러한 상황을 고려할 때 이상지질혈증의 예방을 위해 일괄적으로 콜레스테롤을 제한할 필요는 없겠으나, 고콜레스테롤혈증인 경우에 콜레스테롤의 과다 섭취를 주의해야 할 것을 고려한다(IIa, B). 그러나 이상지질혈증의 관리를 위한 구체적인 콜레스테롤 섭취량을 제시하기에는 그 근거가 충분하지 않은 것으로 판단된다.

(4) 탄수화물 및 식이섬유

탄수화물 섭취가 LDL 콜레스테롤 수치에 미치는 영향은 중성적인 것으로 알려져 있으며,⁸ 콩류, 과일 및 채소류, 전곡류 등에 포함된 식이섬유, 특히 수용성 식이섬유는 콜레스테롤을 직접 낮추는 효과가 있는 것으로 보고되었다.²¹ 따라서 포화지방산 섭취를 줄이는 방안의 하나로 식이섬유 함량이 높은 복합탄수화물 식품을 선택하는 것이 LDL 콜레스테롤을 낮추면서 다른 지단백에 부정적인 영향을 미치지 않는 것으로 제안되고 있다.⁸ 식이섬유 섭취의 효과에 대한 연구들을 메타분석한 결과 2-10 g의 식이섬유 섭취 시 LDL 콜레스테롤이 2.2 mg/dL 감소하였으며, 고식이섬유 섭취는 저식이섬유 섭취에 비해 총콜레스테롤 감소에도 효과를 보였다.^{21,22} 하루 5-15 g의 수용성 식이섬유가 포함된 식사는 사람들이 실천할 수 있고, LDL 콜레스테롤 수치를 개선하는데 효과적인 것으로 보인다.²³ 대부분의 진료지침에서 식이섬유가 풍부한 식품의 충분한 섭취를 권고하고 있다. 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 7-13 g의 수용성 식이섬유(총 식이섬유 25-40 g) 섭취가 혈액 내 지질 수치 개선에 효과적인 것으로 제안하고 있다.⁸ 반면 2013 및 2018 AHA/ACC 진료지침에는 식이섬유 섭취량에 대한 구체적 내용은 포함되어 있지 않다.^{6,7} 2020 한국인 영양소 섭취기준에서는 성인 남자의 경우 30 g, 성인 여자의 경우 20 g을 식이섬유의 충분섭취량으로 제시하고 있다.⁹ 본 지침에서도 이상지질혈증의 관리를 위해 식이섬유 섭취량이 1일 25 g 이상 될 수 있도록 식이섬유가 풍부한 식품을 충분히 섭취할 것을 권고한다(I, A).

2) 고중성지방혈증

(1) 에너지

체중 감량은 혈청 지질 대사에 영향을 주어 혈청 중성지방을 감소시킨다.²⁴ 이전 메타분석들에서 체중을 1 kg 감소하면 혈청 중성지방이 1.9% 또는 1.5 mg/dL 정도 감소한다고 하였으며,^{25,26} 체중이 5-10% 감소하면 혈청 중성지방이 20% 감소한다는 연구 결과도 있다.^{1,2} Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) 연구에서 에너지 제한식 섭취는 체중 감량과 함께 혈청 중성지방도 감소시켰다.²⁷ AHA에서는 혈청 중성지방의 농도에 따라 체중 감량 정도를 제안하고 있는데, 150-199 mg/dL이면 체중의 5%, ≥ 200 mg/dL이면 체중의 5-10%를 감량하도록 권고하였다.²⁸ 본 지침에서도 적정체중을 유지할 수 있는 수준의 에너지를 섭취할 것을 권고한다(I, A).

(2) 지방

① 총지방

지방 섭취와 혈청 중성지방의 관련성을 보고한 19개 연구의 메타분석에서 저지방-고탄수화물 섭취를 고지

지방 섭취와 비교하였을 때, 지방 섭취가 5% 증가할 때 혈청 중성지방이 6% 증가한 것으로 확인되었고,²⁹ 이에 따라 ATP III에서는 지방 섭취를 제한하도록 권고하였다. 그러나 이후 발표된 연구에서 지방 섭취 감소와 탄수화물 섭취 증가가 혈청 중성지방을 감소시키지 않은 것으로 보고되었다. Women's Health Initiative 연구에서 48,835명의 폐경 여성을 3년간 추적 관찰한 결과, 저지방이나 고지방 섭취는 혈청 중성지방에 영향을 주지 않았다.³⁰ 지방 섭취를 조절한 30개의 임상연구를 메타분석한 결과에서도 중등도의 지방 섭취(총 에너지 섭취의 32.5-50%)가 저지방 섭취(총 에너지 섭취의 18-30%)보다 혈청 중성지방을 9.4 mg/dL 감소시켰다.³¹

지방 섭취를 지나치게 제한하는 경우 탄수화물 섭취 증가로 인해 혈청 중성지방이 상승할 수 있으므로, 총 지방 섭취량을 적정수준으로 유지하도록 하여야 한다. AHA에서는 혈청 중성지방의 농도에 따라 지방 섭취량을 제안하고 있다(150-199 mg/dL이면 총 에너지 섭취의 25-35%; ≥ 200 mg/dL이면 30-35%).²⁸ 2020 한국인 영양소 섭취기준에서 에너지 섭취량의 15-30%의 지방 섭취를 권고하고 있으므로,⁹ 이 수준으로 지방 섭취를 권고하는 것이 적절할 것으로 판단된다.

② 포화지방산

최근의 메타분석 연구에서 포화지방산 섭취의 1%를 다가불포화지방산 또는 단일불포화지방산 대체하였을 때 중성지방 농도가 각각 0.89 mg/dL, 0.09 mg/dL 감소하는 것으로 보고하였다.¹⁰ 반면 탄수화물로 대체하는 경우 중성지방의 농도가 0.97 mg/dL 증가하였다.¹⁰ 2013 AHA/ACC 진료지침에서는 총 에너지의 1% 포화지방산을 다가불포화지방산으로 대체하면 혈청 중성지방 농도가 0.4 mg/dL 감소하는 반면, 탄수화물이나 단일불포화지방산으로 대체하는 경우 중성지방 농도가 각각 1.9 mg/dL, 0.2 mg/dL 증가하는 것으로 보고하였다.⁷ AHA에서는 혈청 중성지방의 농도에 따라 포화지방산 섭취량을 제한하고 있다(150-199 mg/dL이면 총 에너지 섭취의 <7%; ≥ 200 mg/dL이면 <5%).²⁸

③ 불포화지방산

AHA에서는 혈청 중성지방의 농도에 따라 오메가-3계 불포화지방산의 섭취량을 제시하고 있다(150-199 mg/dL이면 0.5-1 g; 200-499 mg/dL이면 1-2 g; ≥ 500 mg/dL이면 >2 g).²⁸ Food and Drug Administration (FDA)에서도 혈청 중성지방이 496 mg/dL 이상인 경우 오메가-3계 지방산의 처방을 허용하고 있다.³² 임상연구 결과, 하루 4 g 정도의 EPA (Eicosapentaenoic acid)와 DHA (Docosahexaenoic acid)를 섭취하면 혈청 중성지방이 25-30% 감소하고, EPA/DHA 섭취를 1 g씩 증가시킬 때 혈청 중성지방이 5-10% 씩 감소한다고 하였다.³³ 또한 오메가-3계 지방산의 혈청 중성지방 감소 효과는 혈청 중성지방이 높은 사람에서 더 크게 나타났다.³⁴ 그러나 일본인 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 연구에서 1.8 mg/d의 EPA 섭취는 심혈관질환 개선에 효과적이었으나 혈청 중성지방에는 유의한 효과가 없었다.³⁵

(3) 탄수화물 및 식이섬유

① 총탄수화물

탄수화물을 지방으로 대체한 60개의 임상연구를 메타분석한 결과, 동일한 에너지를 섭취하는 조건에서 1%의 탄수화물을 포화지방산, 단일불포화지방산, 다가불포화지방산으로 대체하였을 때 혈청 중성지방이 각각 1.9 mg/dL, 1.7 mg/dL, 2.3 mg/dL 감소하여, 결과적으로 1-2% 혈청 중성지방 감소 효과가 있었다.⁴ 또한

무작위개입연구의 메타분석에서 저탄수화물 섭취가 저지방 섭취보다(총 에너지의 30% 이하) 혈청 중성지방의 감소가 컸다고 보고하였다.³⁶ 2013 AHA/ACC 진료지침에서는 Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) 식사패턴 내 총 에너지 섭취량 중 탄수화물 10%를 불포화지방산(8% 단일불포화지방산과 2% 다가불포화지방산)으로 대체하면 혈청 중성지방이 10 mg/dL 감소하고, 단백질로 대체하면 혈청 중성지방이 16 mg/dL 감소한다고 보고하였다.⁷

AHA에서는 혈청 중성지방의 농도에 따라 탄수화물 섭취량을 제안하고 있다(150–199 mg/dL이면 총 에너지 섭취의 50–60%; 200–499 mg/dL이면 50–55%; ≥ 500 mg/dL이면 45–50%).²⁸ 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 최근 메타분석 연구에서 너무 높거나 낮은 탄수화물 섭취 비율이 사망 위험과 관련이 있는 것을 근거로 45–55% 섭취 비율을 제시하였다.⁸ 2020 한국인 영양소 섭취기준에서는 탄수화물의 에너지 적정 비율을 55–65%로 제시하고 있음에 따라,⁹ 이 수준으로 총탄수화물 섭취량을 권고하는 것이 적절하다고 판단된다. 본 지침에서는 탄수화물 섭취량을 에너지 섭취량의 65% 이내로 과다하지 않도록 하는 것을 고려한다(IIa, B).

② 총당류

37개의 무작위개입연구를 메타분석 한 결과, 당류의 과잉 섭취는 중성지방의 증가와 관련이 있었다.³⁷ AHA에서는 혈청 중성지방에 따라 첨가당(added sugars) 섭취량을 제한하고 있다(150–199 mg/dL이면 총 에너지 섭취의 <10%; 200–499 mg/dL이면 5–10%; ≥ 500 mg/dL이면 <5%).²⁸ 2020 한국인 영양소 섭취기준에서는 총당류 섭취량을 에너지 섭취의 10–20% 이하로 제한할 것을 권고하고 있음에 따라⁹ 이 수준으로 총당류 섭취량을 권고하는 것이 적절하다고 판단된다. 본 지침에서는 총당류 섭취량을 에너지 섭취량의 10–20% 이내로 제한하는 것을 고려한다(IIa, B).

③ 식이섬유

최근의 메타분석 연구에서 고식이섬유 섭취는 저식이섬유 섭취에 비해 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤과 함께 중성지방의 감소 효과도 보였다.²² 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 메타분석에서도 고식이섬유 섭취(>20 g/1,000 kcal)는 저식이섬유 섭취(<10 g/1,000 kcal)보다 혈청 중성지방을 8% 감소시켰다.³⁸ 따라서 이상지질혈증의 관리를 위해 식이섬유의 충분한 섭취를 권고한다(I, A).

(4) 알코올

메타분석의 결과를 살펴보면, 비음주자에게 하루 1 oz의 알코올 섭취는 혈청 중성지방을 5–10% 증가시켰으며,³⁹ 특히 혈청 중성지방이 높은 사람은 채장염 예방을 위해 포화지방산 섭취 감소와 함께 금주가 권장된다.⁴⁰ 알코올 섭취는 이상지질혈증 뿐만 아니라 심혈관질환, 암 등을 포함한 대부분의 만성질환에 부정적 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

2020년 발표된 미국인을 위한 식사권고안에서는 남성의 경우 2잔, 여성의 경우 1잔 이내로 섭취량을 제한하였으며,⁴¹ 2021년 AHA는 심혈관계 건강 증진을 위해 알코올 섭취를 제한하며 알코올을 섭취하지 않는 사람의 경우는 음주를 시작하지 말 것을 권고하였다.⁴² 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 중성지방 농도를 낮추기 위해 알코올 섭취를 줄일 것을 권고하였으며, 중성지방의 농도가 높아지지 않는 경우에 한해 남녀 모두 하루 10 g의 알코올 섭취가 허용된다고 제시하였다.⁸ 따라서 본 지침에서는 알코올을 섭취하는 경우 하루 1–2잔 이

내로 제한하며, 가급적 금주할 것을 권고한다(I, B).

3) 저HDL콜레스테롤혈증

(1) 지방

① 포화지방산

2013 AHA/ACC 진료지침에 따르면 성인을 대상으로 포화지방산으로부터 섭취하는 에너지의 1%를 탄수화물, 단일불포화지방산, 다가불포화지방산으로 대체 시, LDL 콜레스테롤은 약 1.2, 1.3, 1.8 mg/dL씩 감소하였고, HDL 콜레스테롤은 약 0.4, 1.2, 0.2 mg/dL씩 감소하였다.⁷ 즉, 포화지방산을 다른 영양소로 대체 시 LDL 콜레스테롤 개선의 효과는 보였으나, HDL 콜레스테롤 개선 효과는 뚜렷하게 나타나지 않았다.

② 불포화지방산

2013 AHA/ACC 진료지침에 제시된 결과, 탄수화물로부터 섭취하는 에너지의 10%를 불포화지방산으로 대체(단일불포화지방산 8%, 다가불포화지방산 2%)한 DASH 식사패턴은 일반적인 DASH 식사패턴과 비교하였을 때, LDL콜레스테롤은 비슷한 정도로 감소하였고, HDL 콜레스테롤은 1 mg/dL 증가하였으며, 중성지방은 16 mg/dL 감소하였다.⁷ 또한 성인을 대상으로 탄수화물로부터 섭취하는 에너지의 1%를 단일 또는 다가 불포화지방산으로 대체 시 HDL 콜레스테롤이 각각 0.3 mg/dL, 0.2 mg/dL 증가하였다.⁷

③ 트랜스지방산

2013 AHA/ACC 진료지침에 보고된 결과에 따르면 성인을 대상으로 트랜스지방산으로부터 섭취하는 에너지의 1%를 포화지방산, 단일불포화지방산 또는 다가불포화지방산으로 대체 시, HDL 콜레스테롤은 각각 0.5, 0.4, 0.5 mg/dL씩 증가하였고, 단일불포화지방산 또는 다가불포화지방산으로 대체 시 중성지방은 각각 1.2, 1.3 mg/dL씩 감소하였다.⁷ 반면 트랜스지방산으로부터 섭취하는 에너지의 1%를 탄수화물로 대체 시, LDL 콜레스테롤은 1.5 mg/dL 감소하였으나, HDL 콜레스테롤과 중성지방에는 효과가 없었다.⁷ 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 HDL 콜레스테롤 증가를 위한 식사요법으로 트랜스지방산 섭취를 피할 것을 제시하고 있다.⁸

(2) 탄수화물

메타분석 결과 고탄수화물의 섭취는 혈청 중성지방 및 HDL 콜레스테롤에 부정적 효과를 보였으며,⁴ 1966년부터 2011년까지 실시한 23개 무작위개입연구들을 분석한 결과, 저탄수화물 식사 그룹(탄수화물 섭취 비율 45% 미만)은 HDL 콜레스테롤과 중성지방 수준 개선에 효과적인 반면, 저지방 식사 그룹(지방 섭취 비율 30% 미만)은 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 개선에 더 효과적이었다.⁴³ 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 탄수화물 섭취를 줄이고, 이를 불포화지방산으로 대체하여 섭취할 것을 권고하고 있으며, 포화지방산을 식이 섬유로 대체하였을 때 고탄수화물 식사가 지단백에 미치는 부정적 효과를 줄일 수 있다고 하였다.⁸

4) 식사패턴과 이상지질혈증

최근 국제적으로 이상지질혈증의 관리 및 심혈관질환의 예방을 위한 식사지침은 단일 영양소가 아닌 전체적인 식사의 질을 강조하는 식사패턴 형태로 제시되고 있다. 그 대표적인 식사패턴으로 지중해식 식사와 DASH 식사패턴이 있다. 지중해식 식사는 지중해 인근 지역 국가들에서 발견되는 전통적인 식사 형태로, 주요한 식품 구성은 통곡류, 콩류, 견과류, 과일류, 채소류, 올리브유이다. 가장 큰 특징은 지방 섭취 비율이 높음에도 불구하고, 단일불포화지방산 섭취가 포화지방산 섭취의 2배 이상이라는 점이며, 대부분 단일불포화지방산 섭취는 올리브유로부터 얻는다는 특징이 있다. 이러한 지중해식 식사패턴은 정해진 형태가 있지만, 주요한 식품 구성을 지킬 경우 많은 역학 연구들에서 심혈관질환의 위험도를 감소시킨다는 비교적 일치된 결과들을 보고하고 있다. 또한 미국은 심혈관질환의 위험을 낮추기 위한 균형 잡힌 식사패턴인 DASH 식사패턴을 고안하였다. DASH 식사패턴은 주요 식품군과 섭취 분량으로 제시되며, 1일 에너지 섭취량 2,000 kcal 기준으로 과일류 4-5 servings/day, 채소류 4-5 servings/day, 곡류 6-8 servings/day, 저지방 유제품류 2-3 servings/day, 콩류 및 견과류 4-5 servings/week으로 구성된다. 이러한 식품 구성은 과일과 채소만 풍부한 식사패턴에 비해서도 혈압 강하 효과가 뛰어난 것으로 보고 되었으며,⁴⁴ 혈청 총콜레스테롤, LDL 및 HDL 콜레스테롤 수준도 개선하는 것으로 보고되었다.⁴⁵

2013 및 2018 AHA/ACC 진료지침에서는 채소류, 과일류, 통곡류, 콩류, 견과류, 생선류가 풍부하고, 단 음식이나 붉은 육류의 섭취를 제한하는 식사패턴을 권고하고 있으며,⁶⁷ 2019 ESC/EAS 진료지침도 전체적인 혈청 지질 수준을 개선하기 위해 주요 식품군(곡류, 채소류, 콩류, 과일류, 육류 및 생선류, 유제품류, 견과류 등)의 권장식품과 주의식품들을 제시하고 있다.⁸

5) 우리나라 식사패턴의 특징 및 식사가이드

우리나라 인구집단의 식생활은 밥을 주식으로 하며 다양한 부재료를 이용한 부식의 형태로 구성되어, 서구와 다르게 지방 섭취 비율은 높지 않으나 탄수화물 섭취 비율이 높은 식사패턴을 보인다. 보건복지부의 2020 국민건강통계에 따르면 우리나라 성인의 탄수화물:단백질:지방 섭취 비율은 60%:16%:24%인 반면,⁴⁶ 미국 성인은 47%:16%:36%로 탄수화물과 지방의 섭취 비율이 매우 다르다.⁴⁷ 이로 인해 우리나라 성인의 이상지질혈증 관리를 위해서는 지방 섭취뿐만 아니라 탄수화물 섭취의 양과 질에 대한 고려도 중요하며, 우리나라 사람들에게 적절한 식사패턴을 권고하는 것이 필요하다.

그동안 우리나라 성인을 대상으로 한 식사패턴 연구 결과를 살펴보면, 한국인유전체역학조사 자료를 이용하여 우리나라 주식인 쌀 섭취를 4가지 식사패턴으로 정의(흰쌀밥, 밥과 콩, 밥과 잡곡, 혼합)한 연구에서는 여성의 경우 흰쌀밥 패턴에 비해 밥과 콩 패턴에서 복부비만과 혈당이상 위험도가 낮았고, 특히 폐경 후 여성의 경우 잡곡 패턴에서 대사증후군 위험도가 15% 낮았다.⁴⁸ 국민건강영양조사 자료를 이용하여 20세 이상 성인을 대상으로 균형식, 쌀밥 위주의 식사패턴을 추출한 연구에서는 쌀밥 위주의 패턴에서 저HDL 콜레스테롤혈증 유병 위험이 남자는 43%, 여자는 29% 증가하였다.⁴⁹ 서울시 대사증후군 사업 자료를 이용하여 전통식, 알코올 및 육류, 당류 및 패스트푸드, 과일 및 유제품의 식사패턴을 추출한 연구에서는 과일 및 유제품 식사패턴에서 대사증후군 위험도가 54% 감소하였다.⁵⁰ 한국인유전체역학조사 자료를 이용한 연구에서 건강

식, 즉 콩류, 채소류, 버섯류, 생선류, 해조류의 섭취가 많은 식사패턴이 남녀 모두에서 저HDL콜레스테롤혈증의 위험도를 낮추었다.⁵¹ 또한 건강식 패턴과 쌀밥 패턴은 이상지질혈증 위험도와 음의 상관관계를, 밀가루 식품과 육류를 섭취하는 식사패턴은 양의 상관관계를 보였다.⁵²

따라서 우리나라 사람들의 이상지질혈증 관리에 바람직한 식사패턴은 다음과 같이 권고한다(I, A). 쌀밥을 주식으로 하여도 잡곡, 통밀 등 통곡류 식품의 섭취 비중을 높이고, 전체적인 탄수화물 섭취 비율이 높지 않도록 주의한다. 부식으로는 다양한 식품을 선택하는 것이 중요하며, 생채소류, 콩류, 생선류가 풍부하도록 식사를 구성하고, 반면 적색육이나 가공육의 섭취는 줄이는 노력이 필요하다. 또한 생과일과 흰 우유의 적절한 섭취는 권장되지만, 가공적 단 음료나 디저트의 섭취는 자제하는 것이 필요하다. 이에 따라 우리나라 식생활에 맞는 주요 식품군의 권장식품과 주의식품을 정리하면 표 3-1과 같으며, 식품군별 하루 식사권고안 예시는 표 3-2와 같다. 에너지 및 영양소, 식품 섭취를 모두 고려한 이상지질혈증 관리를 위한 식사 가이드는 그림 3-1과 같다.

표 3-1. 권장식품과 주의식품

식품군	이런 식품을 선택하세요 그러나 섭취량은 과다하지 않게!	이런 식품은 주의하세요 섭취 횟수와 섭취량이 많아지지 않도록!
어육류/콩류/알류	- 생선 - 콩, 두부 - 기름기 적은 살코기 - 껍질을 벗긴 가금류 - 달걀	- 같은 고기, 갈비, 육류의 내장(간, 허파, 콩팥, 곱창, 모래주머니) - 가금류 껍질, 튀긴 닭 - 고지방 육가공품(햄, 소시지, 베이컨)
우유/유제품류	- 저(무)지방 우유 및 그 제품 - 저지방 치즈	- 연유 및 그 제품 - 치즈, 크림치즈 - 아이스크림 - 커피크림
유지류	- 옥수수유, 올리브유, 들기름, 대두유, 해바라기유 - 저지방/무지방 샐러드 드레싱	- 버터, 돼지기름, 쇼트닝, 베이컨기름, 소기름 - 치즈, 전유로 만든 샐러드 드레싱 - 단단한 마가린
곡류	- 통곡, 통밀	- 버터, 마가린이 주성분인 빵, 케이크, 파이, 도넛 - 고지방 크래커, 비스킷, 칩, 팝콘
국	- 조리 후 지방을 제거한 국	- 기름이 많은 국, 크림수프
채소/과일류	- 신선한 채소 및 과일 - 해조류	- 튀기거나 버터, 치즈, 크림, 소스가 첨가된 채소/과일 - 가당 가공제품(과일 통조림)
기타	- 견과류: 땅콩, 호두 등	- 초콜릿/단 음식 - 코코넛기름, 야자유를 사용한 제품 - 튀긴 간식류

표 3-2. 식품군별 하루 식사권고안 예시

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

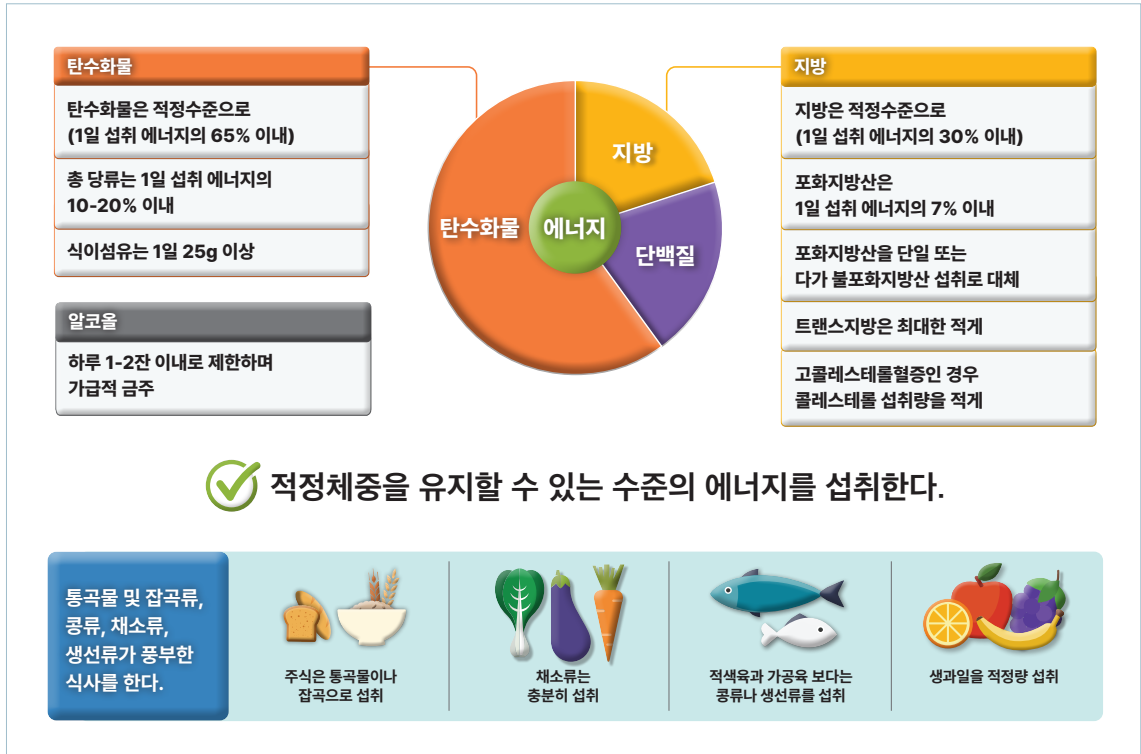


그림 3-1. 이상지질혈증 관리를 위한 식사가이드

참고문헌

1. Van Gaal LF, Mertens IL, Ballaux D. What is the relationship between risk factor reduction and degree of weight loss? Eur Heart J Suppl 2005;7:L21-L26.
2. Poobalan A, Aucott L, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes-a systematic review. Obes Rev 2004;5:43-50.
3. Rees K, Dyakova M, Wilson N, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovas-

- cular risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD002128.
4. 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.
 5. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD002137.
 6. 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.
 7. 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-S99.
 8. 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.
 9. Ministry of Health and Welfare, Korean Nutrition Society. 2020 Dietary Reference Intakes for Koreans. 2020.
 10. Mensink RP, World Health Organization. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. Geneva: World Health Organization; 2016.
 11. Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, Elmer PJ, Ershow A, Lefevre M, et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: The DELTA study, protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:441-449.
 12. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's step I and step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632-646.
 13. Mattar M, Obeid O. Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr Health* 2009;20:41-49.
 14. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63 Suppl 2:S5-S21.
 15. Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999;340:1994-1998.
 16. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. A in-depth analysis study on intake of nutrients among Korean. 2019.
 17. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;40:351-359.
 18. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1509S-1517S.
 19. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997;314:112-117.
 20. Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, Smith BT, Gaines JA. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1747-1764.
 21. 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.
22. 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.
 23. Rideout TC, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1023-1033.
 24. Pasanisi F, Contaldo F, de Simone G, Mancini M. Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:401-406.
 25. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001;9 Suppl 4:326S-334S.
 26. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320-328.
 27. Look AHEAD Research Group, Wadden TA, West DS, Delahanty L, Jakicic J, Rejeski J, et al. The Look AHEAD study: A description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:737-752.
 28. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-2333.
 29. Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, DC: National Academies Press; 2005.
 30. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
 31. Cao YMD, Pelkman CL, Zhao G, Townsend SM, Kris-Etherton PM. Effects of moderate (MF) versus lower fat (LF) diets on lipids and lipoproteins: a meta-analysis of clinical trials in subjects with and without diabetes. *J Clin Lipidol* 2009;3:19-32.
 32. 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.
 33. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: Human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1645S-1654S.
 34. Skulas-Ray AC, West SG, Davidson MH, Kris-Etherton PM. Omega-3 fatty acid concentrates in the treatment of moderate hypertriglyceridemia. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1237-1248.
 35. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
 36. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Jr., Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-293.
 37. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic re-

- view and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr* 2014;100:65-79.
38. Anderson JW, Randles KM, Kendall CW, Jenkins DJ. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr* 2004;23:5-17.
 39. 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.
 40. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497-504.
 41. US Department of Agriculture, US Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans 2020-2025*. 9th Edition. 2020.
 42. 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.
 43. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WS, Jr., et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2012;176 Suppl 7:S44-S54.
 44. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-1124.
 45. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER, 3rd, Lin PH, et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Clin Nutr* 2001;74:80-89.
 46. Korea Disease Control and Prevention Agency. *Korea Health Statistics 2020: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VIII-2)*. 2022.
 47. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Energy intakes: percentages of energy from protein, carbohydrate, fat, and alcohol, by gender and age, *What We Eat in America, NHANES 2017-2018*. 2020.
 48. Ahn Y, Park SJ, Kwack Hk, Kim MK, Ko KP, Kim SS. Rice-eating pattern and the risk of metabolic syndrome especially waist circumference in Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *BMC Public Health* 2013;13:61.
 49. Song SJ, Lee JE, Paik HY, Park MS, Song YJ. Dietary patterns based on carbohydrate nutrition are associated with the risk for diabetes and dyslipidemia. *Nutr Res Pract* 2012;6:349-356.
 50. Hong S, Song Y, Lee KH, Lee HS, Lee M, Jee SH, et al. A fruit and dairy dietary pattern is associated with a reduced risk of metabolic syndrome. *Metabolism* 2012;61:883-890.
 51. Lee J, Kim J. Association between dietary pattern and incidence of cholesterolemia in Korean adults: the Korean Genome and Epidemiology Study. *Nutrients* 2018;10:53.
 52. 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.e2.

2. 운동요법

권고안

내용	권고등급	근거수준
주당 150-300분의 중강도(하루 30-60분) 또는 75-150분의 고강도(하루 25-30분) 유산소 신체활동을 모든 연령대의 성인에게 권고한다.	I	A
일상생활에서 좌식시간을 줄이고 자주 신체를 움직이는 생활양식을 권고한다.	I	B
다수의 위험인자를 가지고 있거나 질환자는 운동 시작 전에 의학적 판단을 할 것을 권고한다.	I	A
신체활동 증진을 위해 행동변화 기술이나 피트니스 웨어러블 디바이스 활용과 같은 생활양식 중재를 고려한다.	II a	B

활발한 신체활동과 규칙적인 운동은 심혈관질환의 1차 예방 및 2차 예방에 중요한 비약물적 치료 지침으로 제시되고 있다. 규칙적인 운동은 전체 사망률과 심혈관질환에 의한 사망률을 낮추고 위험인자를 개선시키는 것으로 보고되었다.^{1,2} 심혈관질환 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. 또한 활발한 신체활동은 압과 관련된 사망 위험을 낮추고, 뼈, 뇌, 정신적인 건강을 향상시키며, 신체의 기능과 수면의 질 및 삶의 질까지 개선시킨다. 스타틴 요법은 동맥경화성 심혈관질환의 위험을 감소시키는 것으로 잘 알려져 있으며 심폐체력 향상과 병행된다면 심혈관 사망의 위험을 상당히 낮출 수 있다는 연구결과도 제시된다.³

1) 운동과 이상지질혈증

(1) 유산소 운동과 이상지질혈증

일반적으로 유산소 운동은 중성지방을 감소시키며, HDL 콜레스테롤을 증가시킨다고 보고되고 있다.^{4,5} 특히, 유산소 운동은 기저 HDL 콜레스테롤이 낮고, LDL 콜레스테롤과 중성지방이 높은 사람에게서 더 큰 효과를 나타낸다. 따라서 정상인보다 이상지질혈증 환자에서 유산소 운동을 통해 더 큰 효과를 기대할 수 있다. 유산소 운동의 혈중 지질 개선효과는 운동량과 운동강도와 관련이 있다. 일반적으로 유산소 운동량(volume)이 많을수록 HDL 콜레스테롤은 더 많이 증가하고, 운동강도가 높을수록 LDL 콜레스테롤 감소에 더욱 효과적이라고 제시되고 있다.⁶ 메타분석 연구에 따르면, 유산소운동은 HDL 콜레스테롤을 1-2 mg/dL 증가시키고, 중성지방을 4-12 mg/dL 감소시키며, LDL 콜레스테롤은 3-4 mg/dL 감소시키는 것으로 보고되고 있다.⁷ 그러나 일부 연구에서는 유산소 운동의 LDL 콜레스테롤 개선 효과가 미비하다고 보고되어 이에 대한 논쟁이 여전히 진행되고 있다. 이는 대상자의 성별, 나이, 인종 및 지질 농도뿐만 아니라 운동의 종류, 양, 강도, 기간 횟수 및 운동과 함께 병행되는 생활습관의 변화 여부와 체중의 변화에 따라 다양한 결과를 나타내기 때문이다.⁸ 이러한 논란에도 불구하고, 운동은 이상지질혈증 환자에게 심혈관질환 및 사망률 위험 감소 등의 여러 건강학적 이점을 제공하기 때문에 생활습관 변화 방법 중 하나로 권고되고 있다.^{8,9}

(2) 저항성 운동과 이상지질혈증

메타분석에 의하면, 저항성 운동은 LDL 콜레스테롤을 약 6 mg/dL, 중성지방을 약 8 mg/dL 감소시키는 것으로 나타났다.⁷ 하지만 저항성 운동이 HDL 콜레스테롤 개선에 효과를 보인다는 증거는 부족하다. 또한 저항성 운동 강도와 혈중 지질 개선 효과에 대한 용량반응관계는 보이지 않는다고 제시되고 있다. 그러나 근력 운동은 인슐린 민감도를 좋게 하여 대사성질환의 위험도를 개선시킨다. 또한 근육량을 늘리고, 근력을 강하게 함으로써 활동량을 늘릴 수 있고 노인에서 일상생활의 수행 능력을 개선시킬 수 있기 때문에 중요하다.⁸

(3) 체중감소와 이상지질혈증

규칙적인 운동을 통한 체중감소는 혈중 지질을 개선시키는 데 효과적이다. 2013 AHA/ACC/비만 진료지침에서는 과체중 또는 비만 성인에게 혈중 콜레스테롤 향상을 위해 최소 5%의 체중감소를 권장하고 있다. 메타분석한 연구에 따르면 3-5%의 체중감소는 LDL 콜레스테롤과 중성지방을 각각 5 mg/dL, 15 mg/dL 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 2-3 mg/dL 증가시키는 것으로 보고되었다.¹⁰ 또한 신체활동은 장기간 체중 조절 및 유지에 도움을 준다.

(4) 운동의 혈중지질개선 효과 기전

운동의 혈중지질 개선효과 기전은 명확하게 알려져 있지 않으나, 운동자체는 혈중 지질 소비를 증가시켜 콜레스테롤 수치를 감소시킬 수 있다. 또한 chylomicron과 VLDL 중성지방 가수분해와 관련 있는 지단백지방분해효소(lipoprotein lipase, LPL)의 증가도 기전으로 제시되고 있다. 장시간의 유산소 운동 후 혈장 지단백지방분해효소 활성이 증가하며 이러한 변화는 운동 후 4시간에 가장 올라가며 24시간까지 지속된다.^{11,12} 이외에도 증가된 ATP-binding cassette transporter A-1 (ABCA1)의 발현이 콜레스테롤 역 운송, 혈장 HDL 콜레스테롤 형성과 죽상경화증에 보호적인 역할을 한다. 이러한 ABCA1 유전자 발현이 운동 후에 변화하는 것이 보고되었다.¹³ 또한, 간 X 수용체는 간의 콜레스테롤 대사에서 중요한 역할을 한다. 운동 후 간 X 수용체 발현이 증가하였고 이 수용체는 ABCA1 발현을 조절한다. 따라서 운동은 간 X 수용체와 ABCA1을 증가시켜 콜레스테롤 역 운송 과정을 향상시키고 HDL 콜레스테롤을 증가시킨다. 마지막으로, PCSK9은 LDL 콜레스테롤을 감소시키며 최근 새로운 심혈관질환 치료의 표적이 되었다. 운동이 LDL 콜레스테롤을 감소시키는데 있어 PCSK9이 LDL 수용체 조절에 중요한 역할을 한다.¹⁴ 그러나 운동이 PCSK9에 미치는 효과에 대한 추가적인 기전 연구가 진행되어야 한다.

2) 이상지질혈증과 운동처방

(1) 운동검사

일반적으로 무증상인 사람들은 저-중강도의 운동에 참여하기 전 운동검사를 할 필요가 없다. 이상지질혈증 환자들이 운동 검사를 하게 되는 경우 잠재적인 심혈관질환에 주의해야한다. 대사증후군, 비만 및 고혈압과 같은 만성질환이 있는 경우에는 운동 검사 프로토콜이나 형태의 수정이 필요하다.

(2) 운동처방

운동형태에는 크게 유산소 운동, 저항성 운동, 유연성 운동이 있다. 유산소 운동은 신체의 산소 소비량을 증가시키는 운동으로, 속보, 조깅, 수영, 자전거 타기와 같은 운동이 이에 속하며 심폐지구력을 좋게 해주는 운동이다. 합병증이 없는 이상지질혈증 환자들은 건강한 성인의 운동 처방과 유사하다.^{2,8,14,15} 2019 ESC/EAS 진료지침에는 하루 30분 이상 중강도의 규칙적인 운동을 권장한다. 2018 AHA/ACC 진료지침에는 주당 3-4회, 일회 평균적으로 40분 정도 지속하는 중고강도 유산소 신체활동을 성인에게 권장된다. 따라서 일반적으로 유산소 운동은 중강도로 주 5회 30분이상 또는 고강도로 주 3회 20분 이상을 권장하며 대표적인 운동으로 걷기, 자전거 타기 등이 있다(표 3-3).¹⁶

<목표 심박수 계산>

여유 심박수(220-나이-안정 시 심박수) × 운동 강도(0.40-0.75) + 안정 시 심박수

예시) 나이 60세, 안정 시 심박수 70 bpm

운동 강도 0.40일 경우: $(220-60-70) \times 0.4 + 70 = 106$ bpm

운동 강도 0.75일 경우: $(220-60-70) \times 0.75 + 70 = 137.5$ bpm

운동 시 목표 심박수 106-138 bpm

이상지질혈증의 경우 특별하게 강조되는 부분은 건강한 체중을 유지하는 것이다. 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 위의 계산법과 같이 계산할 수 있다. 그러나 베타차단제나 nondihydropyridine 계통의 칼슘채널차단제를 복용하는 심혈관질환자는 최대운동 시 심박수가 현저하게 증가하지 않을 수 있기 때문에 운동강도를 심박수로 확인하는 것에 대한 주의가 필요하다. 이러한 경우, “보통이다” 라는 느낌으로 시작하여 숨이 차는 정도의 “약간 힘들다” 라는 느낌으로 운동을 유지하는 것이 좋은 방법이다.

비록 저항성 운동은 이상지질혈증 관리 지침에 권고되지 않지만 근력운동은 심혈관질환의 심혈관질환을 예방하고 사망률을 낮추며 노화로 인한 근력 감소나 뼈 건강 개선을 위해 유산소 운동과 병행하는 것이 중요하다. 저항성 운동은 근력을 이용하여 무게나 저항력에 대항하는 운동으로, 체중을 저항으로 이용하기도 하고, 탄성력이 있는 도구나 중량을 선택할 수 있는 운동기구를 이용하여, 근력을 키우고 근육량을 증가시킬 수 있다. 저항성운동은 일주일에 2-3회 시행하되, 나이나 개인 상태에 따라 강도를 정한다. 근력 향상을 위해서 개인의 최대노력으로 1회 시행할 수 있는 강도의 50-60%의 중강도 또는 70-85%의 고강도로 각 주요 근육을 대상으로 8-10 종류의 운동을 시행하는 것이 권장된다.^{17,18} 근력 향상을 위해서는 각 운동을 8-12회 반복, 총 2-4세트 진행하고, 근지구력 향상을 위해서는 12-20회 반복을 2세트 이하로 진행해야 한다. 저항성 운동은 운동시설의 저항성 운동기구 또는 아령 및 탄력밴드를 이용하거나 체중을 이용한 맨몸운동을 통해 시행할 수 있다.

유연성 운동은 스트레칭 등을 통해 주요 근육군의 운동 반경을 넓히고 자세 안정성과 균형감을 향상시킨다. 스트레칭을 통해 관절의 가동범위를 향상시켜 신체적 기능을 향상시킬 수 있다. 유연성 운동은 주 2-3일 이상 시행하는 것이 권장된다. 주요 관절 부위에서의 스트레칭은 근육의 당김이 느껴질 정도로 10-30초 진행

하고, 부위별로 2-4회 반복하는 것이 권장된다. 유연성 운동은 본 운동 전후의 준비 운동과 정리 운동으로 활용할 수 있다.

표 3-3. 이상지질혈증 환자를 위한 운동 처방 요약¹⁷

	유산소 운동	저항성 운동	유연성 운동
빈도	칼로리 소비를 최대화하기 위해 주 5일 이상	주 2-3일	주 2-3일 이상
강도	중-고강도 여유심박수의 40-75%	근력 강화를 위해 중강도(1RM의 50-69%)에서 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 이하, 12-20회	10-30초, 2-4회 반복
종류	대근육을 사용하는 지속적이고 리드미컬한 활동(걷기, 자전거 타기, 수영 등)	저항성 운동 기구를 사용한 운동, 맨몸 운동, 프리웨이트 등	정적 스트레칭, 동적 스트레칭 등

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

(3) 고려사항

스타틴 복용자는 근육 약화와 근육통을 경험할 수 있다. 드물지만 스타틴은 운동하는 사람에서 CK를 증가시키고 근육 약화와 근육통을 유발할 수 있다는 보고가 있다.¹⁷ 그러나 모든 연구결과가 일치하지 않으므로 여기에 대해서는 논란이 있다. 스타틴은 근력이나 근지구력과 같은 운동수행 능력이나 신체활동 감소를 가져오지 않는다고 제시되고 있다.¹⁹ 그러나 스타틴 복용자가 운동 시 지속되는 근육통을 보일 경우에는 전문가와 상의가 필요하다.

(4) 좌식생활 습관

현대인의 좌식시간 증가는 주요 만성 질환의 위험도와 사망의 위험도를 높인다. 좌식 생활습관을 가진 성인이라도 최소 하루 15분이라도 신체움직임을 통한 간헐적 좌식차단(breaking up prolonged sitting)이 건강학적 이점이 많다는 혼합된 증거들이 많다. 따라서 규칙적인 운동뿐만 아니라 일상생활에서의 좌식생활 습관을 개선하는 것이 중요하다.

3) 신체활동 촉진 전략

(1) 신체활동 평가

신체활동을 촉진시키기 위해서는 현재의 신체활동량을 평가하는 것이 필요하다. 신체활동을 평가할 수 있는 몇몇의 타당하고 신뢰성이 있는 도구가 있다(표 3-4).²² 첫번째로는 설문지를 통한 평가이다. 간단한 질문에 대한 자가 보고로 신체활동량을 평가할 수 있으나, 개인의 운동 이해도와 과대(과소)평가로 인한 평가오류가 있을 수 있는 것이 단점이다. 또 다른 평가방법은 신체활동 모니터 웨어러블 기기를 사용한 평가방법이

다. 정확성의 문제가 제기되고 있으나 실생활에서의 활동을 객관적으로 평가하고 자가평가를 통한 동기부여를 제공할 수 있다.

표 3-4. 신체활동 평가를 위한 도구

도구	지침
신체활동 설문 평가	
유산소 신체활동 평가	1a. 평균적으로 일주일에 몇 일 중 고강도의 운동(빠르게 걷기, 달리기, 조깅, 춤추기, 수영, 자전거 타기 등의 땀이 나는 정도의 활동)에 참여하시나요? 1b. 평균적으로 위의 운동을 몇 분 정도 참여하시나요?
저항성 운동 평가	2. 지난 한달간 근육 강화를 위한 신체활동이나 운동을 몇 일 참여하셨나요? 걷기, 달리기, 자전거타기와 같은 유산소 운동은 포함하지 않습니다. 요가, 윗몸 일으키기, 푸쉬업과 같은 맨몸 운동이나 웨이트 기계, 밴드 등을 이용한 활동을 포함시켜주세요.
웨어러블 기기를 이용한 신체활동 평가	
상업용 웨어러블 기기 사용	웨어러블 기기를 이용하여 칼로리, 걸음수, 거리, 신체활동 시간, 강도에 따른 시간을 객관적으로 확인할 수 있습니다. 움직임이 없는 경우가 유지되면 일어나거나 움직이라는 알림을 받을 수 있습니다. 주 단위 또는 장기간의 활동평가를 할 수 있습니다.

(2) 신체활동 조언

신체활동량을 평가한 후 건강 향상과 혈중 지질 개선을 위한 신체활동 권장량을 소개해준다. 신체활동이 제공하는 건강상의 이점을 충분히 설명하고 개인의 선호와 실제 여건들을 고려하여야 한다. 개인이 갖고 있는 신체활동 장벽을 극복할 수 있도록 도와줘야 하며, 개인의 선호를 파악하여 신체활동에 친숙함과 즐거움을 제공할 수 있는 아이디어를 제공해야한다. 여가관련 신체활동 외에도 일상생활에서 신체활동량을 증가시키고 이동시간과 관련된 신체활동을 증가시킬 수 있게 도와주어야 한다. 최근 신체활동 권장량에서 제시하는 것처럼 조금의 신체활동도 건강상에 이점을 제공하는 것을 강조해야 한다.

(3) 신체활동 촉진 예시

다음은 신체활동 및 운동을 촉진시키는 방법들의 예시이다.⁷

① 일상 신체활동을 늘리는 간단한 방법들

대중교통을 사용하시나요?

목적지보다 1개의 정거장/역 전에 내려서 걸어보세요.

직장에서 항상 바쁘신가요?

동료와 걸으면서 미팅을 하거나 평소보다 먼 가게에서 커피를 드세요. 또는 점심시간에 산책을 해보세요.

직장, 집, 상점에서는?

엘리베이터/에스컬레이터 대신 계단을 사용해보세요.

반려견을 키우시나요?

좀 더 먼 곳으로 강아지와 산책을 가보세요.

가족이나 친구와 일정이 있으신가요?

영화를 보기보다 박물관을 가서 걷거나 볼링, 미니 골프를 즐겨보세요.

자유시간인가요?

정원을 가꾸고, 자원봉사를 하거나 집 인테리어 바꾸기와 같은 활동을 해보세요.

② 운동을 증가시키기 위한 조언들

운동을 해본 적이 없거나 체육관에 가본 적이 없나요?

걷기는 운동을 시작하기 좋은 운동입니다. 천천히 30분 이상의 빠른 걷기로 시작해보세요. 걸음수나 시간을 운동일지, 만보기, 신체활동 측정기에 기록하는 것은 점진적으로 운동하기 좋습니다!

날씨가 안 좋거나 운동 시설이 마땅치 않은가요?

집에서 특별한 장비 없이 무료로 할 수 있는 요가, 춤, 서킷운동과 같은 운동 방법들을 온라인에서 쉽게 찾아볼 수 있습니다!

운동을 할 시간이 없거나 너무 피곤하신가요?

적은 시간의 운동도 중요합니다! 전혀 안하는 것보다 조금이라도 하세요! 30분을 한번에 수행할 수 없다면 좋아하는 노래가 나오는 동안에 춤추기, 아이들과 놀기 또는 상점에서 빠르게 걷기를 통해 건강이 향상되고 에너지가 증가될 수 있습니다!!

(4) 웨어러블 장비(wearable device) 활용

신체활동이 심혈관질환의 예방과 치료에 중요하다는 분명한 증거들이 많지만 여전히 신체활동에 참여하는 비율이 낮으므로 신체활동을 촉진하고 유지하기 위한 동기유발 전략이 필요할 것이다. 4,203명의 참가자를 대상으로 한 38건의 무작위 임상연구를 대상으로 메타 분석한 결과에서 웨어러블 장비 사용은 신체활동량을 늘렸다고 보고되었다.²¹ 따라서 피트니스 웨어러블 디바이스는 다양한 운동정보를 제공하여 효율적인 트레이닝이 가능하며, 신체활동 촉진 동기부여가 될 수 있으므로 중재에 활용해 볼 수 있을 것이다.

웨어러블 디바이스는 위치정보를 통한 신체활동량을 객관적으로 평가하며 운동 중 심박수, 심전도, 혈압, 혈중 산소포화도와 같은 다양하고 유용한 운동 정보들을 제공한다. 웨어러블 디바이스는 환자의 보행 루틴을 평가하고, 하루, 주간 및 월간 보행 진행 상황도 파악하고 비교 평가할 수 있어 신체활동량을 늘릴 수 있는 효율적인 방안을 강구할 수 있을 것이다. 장시간 오래 앉아 있으면 디바이스에서 움직이라는 신호로 가벼운 진동 신호를 주어 장시간 좌업생활 패턴을 개선해 주기도 한다. 웨어러블 디바이스는 운동 강도를 객관적으로 구분하는 기준인 심박수를 실시간으로 측정하여 환자가 목표하는 운동 강도에 준하는 운동을 하게 도와 줄 것이다. 웨어러블 디바이스는 언제 어디서든 실시간 혈압이나 심전도 측정이 용이하지만, 운동 중에는 이러한 혈압이나 심전도 측정이 용이하지 못하며 측정 오류가 많은 단점이 있다. 웨어러블 디바이스는 모든 정보가 앱에 저장되고 필요할 때마다 쉽게 볼 수 있으며 측정된 정보를 블루투스를 이용하여 휴대폰의 앱과 바로 동기화할 수 있으므로 실시간으로 수집한 운동 데이터를 종합하여 환자의 컨디션 및 향상 정도를 파악하여 운동 프로그램을 수정할 수 있다.

결론적으로, 이상지질혈증 환자에게 “더 많이 움직이고 덜 앉아있기²²”를 강조하여 조금의 신체활동이라도 하는 것이 전혀 하지 않는 것보다 건강에 좋다는 것을 인지시키도록 한다. 그러나 일주일에 150-300분 정

도의 유산소 운동 위주의 신체활동 권장량을 수행할 수 있도록 교육해야 하며 이러한 신체활동에 참가할 경우 더 큰 건강 증진 효과를 얻을 수 있다는 것을 강조하는 것이 필요하다.

참고문헌

1. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med* 2009;39:923-935.
2. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. 2008. <http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/pdf/CommitteeReport.pdf>.
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;381:394-399.
4. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-692.
5. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-1492.
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;44:211-221.
7. Barone Gibbs B, Hivert MF, Jerome GJ, Kraus WE, Rosenkranz SK, Schorr EN, et al. 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:e26-37.
8. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. 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, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1081-1093.
10. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 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. *Circulation* 2014;129(25 suppl 2):S102-S138.
11. 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 Phys* 1997;272:E255-61.
12. 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.
13. Zhang JQ, Smith B, Langdon MM, Messimer HL, Sun GY, Cox RH, et al. Changes in LPLa and reverse cholesterol transport variables during 24-h postexercise period. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283: E267-274.

14. Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis* 2017;16:1-8.
15. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
16. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2018.
17. Liguori G, American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
18. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I, et al. 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 and Exerc* 2011;43:1334-1359.
19. Noyes AM, Thompson PD. The effects of statins on exercise and physical activity. *J Clin Lipidol* 2017;11:1134-1144.
20. Lobelo F, Rohm Young D, Sallis R, Garber MD, Billinger SA, Duperly J, et al. Routine assessment and promotion of physical activity in healthcare settings: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e495-522.
21. Hodkinson A, Kontopantelis E, Adeniji C, Marwijk H, McMillian B, Bower P, et al. Interventions Using Wearable Physical Activity Trackers Among Adults With Cardiometabolic Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2116382.
22. Barone Gibbs B, Hivert MF, Jerome GJ, Kraus WE, Rosenkranz SK, Schorr EN, et al. 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.

3. 금연

권고안

내용	권고등급	근거수준
흡연은 이상지질혈증 및 심혈관질환 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

금연은 전반적인 심혈관계 위험을 명백히 감소시킨다.^{1,4} 금연은 특히 HDL 콜레스테롤을 개선시킨다.⁵ 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 이상지질혈증을 야기한다.⁶⁻⁸ 발표된 54개의 논문을 메타분석한 결과, 흡연자의 총콜레스테롤, 중성지방, VLDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 농도는 비흡연자에 비하여 각각 3%, 9.1%, 10.4%, 1.7% 증가하였다.⁹ 반면 HDL 콜레스테롤은 흡연자에게서 5.7%정도 감소되는 것으로 보고되었다.⁹⁻¹¹ 흡연에 의한 이러한 혈중 지질의 변화는 인슐린 저항성, 심장질환 등을 포함한 대사성 질환의 유병률과 사망에 매우 밀접한 관련이 있다.^{9,11-13} 금연 시 혈중지질대사 변화를 살펴본 결과, 혈중지질 성분 중 HDL 콜레스테롤은 유의하게 상승하였다.^{11,14,15}

흡연은 심혈관질환의 강력한 위험인자로, 흡연의 양이 위험도와 양적인 상관관계가 있고, 안전한 하한선은 없다.¹⁶ 흡연의 양을 줄이는 것은 향후 금연 가능성을 높이지 못하고, 오히려 금연을 어렵게 하여, 권장되지 않는다. 간접흡연도 심혈관질환의 위험을 높이는데, 비흡연자가 흡연자인 배우자와 생활할 때 심혈관계 위험이 30% 증가한다고 보고되었다.¹⁷ 금연 후 심혈관질환 발생 및 사망률 감소가 메타 분석 및 무작위배정 연구에서 밝혀졌다.^{18,19} 나이에 상관없이 금연은 심혈관계 위험을 줄이는데 도움이 된다.²⁰

전자담배가 기존의 담배보다 중독의 정도가 낮고,²¹ 심혈관계 영향도 덜 하지만,²² 전자담배 역시 심혈관질환과 호흡기질환 발생 위험도를 증대시키는 것은 비교적 명백하다.²³ 전자담배와 부정맥 및 고혈압과의 연관성이 보고되었고, 만성적인 전자담배 사용은 젊은 건강인에서 산화스트레스와 교감신경 항진을 증가시켰다.^{24,25}

참고 문헌

1. 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.
2. 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.

3. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L, et al. 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.
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. *Eur Heart J* 2020; 41:111-88.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. McCall MR, van den Berg JJ, Kuypers FA, Tribble DL, Krauss RM, Knoff LJ, et al. Modification of LCAT activity and HDL structure. New links between cigarette smoke and coronary heart disease risk. *Arterioscler Thromb* 1994;14:248-253.
9. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989;298:784-788.
10. Freeman DJ, Griffin BA, Murray E, Lindsay GM, Gaffney D, Packard CJ, et al. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high-density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest* 1993;23:630-640.
11. 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.
12. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;46:91-111.
13. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses - United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1226-1228.
14. Stubbe I, Eskilsson J, Nilsson-Ehle P. High-density lipoprotein concentrations increase after stopping smoking. *Br Med J* 1982;284:1511-1513.
15. 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.
16. 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.
17. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973-980.
18. 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.
19. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessa-

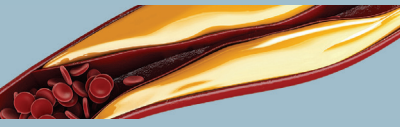
- tion intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-239.
20. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:515-523.
21. Lippi G, Favaloro EJ, Meschi T, Mattiuzzi C, Borghi L, Cervellin G. E-cigarettes and cardiovascular risk: beyond science and mysticism. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:60-65.
22. Shiffman S, Sembower MA. Dependence on e-cigarettes and cigarettes in a cross-sectional study of US adults. *Addiction* 2020;115:1924-1931.
23. Bhatnagar A. Cardiovascular Perspective of the Promises and Perils of E-Cigarettes. *Circ Res* 2016;118:1872-1875.
24. 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.
25. Moheimani RS, Bhetraratana M, Yin F, Peters KM, Gornbein J, Araujo JA, et al. Increased Cardiac Sympathetic Activity and Oxidative Stress in Habitual Electronic Cigarette Users: Implications for Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol* 2017;2:278-284.

4. 절주

AHA의 심혈관 건강 증진을 위한 식이 지침은 음주를 하지 않는 경우 음주를 시작하지 말라고 하였고, 음주를 하고 있다면 섭취량을 제한할 것을 권고하였다.¹ ESC에서도 심혈관질환 예방을 위해 음주는 1주일에 100 g 이하로 제한할 것을 권고하였다.² 알코올 섭취는 중성지방을 증가시킨다.³ 이상지질혈증의 치료에 있어서 중성 지방이 높아지지 않는 조건에서 하루 10 g 이하의 중등도의 음주는 남녀 모두에게 허용된다.^{4,6} 중등도의 음주가 HDL콜레스테롤을 증가시킨다는 연구 결과도 있다.⁷ 하지만, 2018년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 보고에 따르면 해로운 음주는 정신 및 행동 장애를 포함하여 200개 이상의 질병과 손상을 일으키는 원인이다. WHO는 해로운 음주로 인한 사망이 전세계적으로 매년 3백만 명에 이르는 전체 사망자의 5.3%에 해당한다고 보고하였다. 알코올은 1주일에 100 g을 초과하여 섭취하면 기대수명을 감소시킨다.² 이것은 남녀 모두 비슷하다. 술을 많이 마실수록 뇌졸중, 관상동맥질환, 심부전 등이 증가한다는 보고가 있다.⁵ 금주한 사람이 심혈관질환 발생이 가장 적었고, 술 마시는 사람들은 혈압과 체질량 지수가 증가하였다.⁸

참고문헌

1. 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.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-2337.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019; 393:1831-1842.



C H A P T E R

4

이상지질혈증의 약물요법

1. 약제의 선택
2. 약제의 특성
3. 병용요법

CHAPTER 4

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 콜레스테롤 조절을 고려한다.	IIa	A
스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택 약제이며 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절할 것을 권고한다.	I	A
급성심근경색증의 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투여할 것을 권고한다.	I	A
내약 가능한 최대 용량의 스타틴을 사용하더라도 목표 LDL 콜레스테롤에 도달하지 못하는 경우 병용요법으로 에제티미브를 사용할 것을 권고한다.	I	B
죽상경화성 심혈관질환이 있는 환자에서 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 수치가 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제 병용을 고려한다.	IIa	A
스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 담즙산 결합수지 병용을 고려할 수 있다.	IIb	C
LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달하기 위하여 스타틴과 니코틴산의 병용투여는 권고하지 않는다.	III	A
저위험군 또는 중간위험군에서는 수주 또는 수개월 동안의 치료적 생활습관개선 노력에도 LDL 콜레스테롤 수치가 치료 기준치 이상으로 높게 유지되면 약물치료 시작을 고려한다.	IIa	B
중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성췌장염의 예방을 위한 즉각적인 약물치료와 생활습관개선을 시작할 것을 권고한다.	I	A
중성지방이 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 중성지방 조절을 위한 약제로 피브린산 유도체를 고려한다.	IIa	A
중성지방이 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 중성지방 조절을 위한 약제는 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 개선 및 스타틴 약물치료를 권고한다.	I	A
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 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE (하루 4g)를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIIb	B
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 피브린산 유도체를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIIb	B
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 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.	IIIb	E
단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려한다.	IIa	C

내용	권고등급	근거수준
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
Gemfibrozil과 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. 그리고 지질 목표치를 기준으로 약물을 증량하거나 병용하며, 부작용이나 약제로 인한 위험도를 고려하여 감량 혹은 다른 약제로 대체한다.

이상지질혈증의 기본적인 치료는 생활습관 개선이다. 약물치료와 더불어 식사요법이나 운동, 금연 등의 치료적 생활습관 개선을 병행하는 것이 중요하다. 약물치료는 심혈관질환 위험도와 LDL 콜레스테롤의 수치를 종합적으로 판단하여 시행 여부를 결정한다. 심혈관질환 위험도는 임상 상황에 맞춰서 분류되며 이에 따라 목표 LDL 콜레스테롤 농도를 제시할 수 있다.

관상동맥질환, 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작, 경동맥질환, 말초동맥질환, 복부대동맥류, 당뇨병 유무, 만성콩팥병, 표적 장기 손상 및 심혈관질환의 주요 위험인자(흡연, 고혈압, 저HDL 콜레스테롤혈증, 조기 관상동맥질환의 가족력, 연령), 그리고 LDL콜레스테롤 수치에 의하여 약제를 시작하며, 치료 목표 수치에 도달할 수 있도록 약제를 조절한다. 일차 치료 목표는 LDL 콜레스테롤 감소이며(I, A), 이후 이차

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



치료 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 감소시킬 수 있다(IIa, A). 약물치료 전 먼저 LDL 콜레스테롤이나 중성 지방을 높일 수 있는 이차성 원인을 점검하여 교정하는 것이 중요하다(표 4-1).

(1) 고콜레스테롤혈증

심혈관질환에 동반된 이상지질혈증에서 예후 개선(이환율과 사망률 감소)과 관련된 주요 독립인자는 LDL 콜레스테롤의 감소이다. 스타틴(statin)은 일차, 이차 예방 연구 모두에서 심혈관질환의 이환율과 사망률을 감소시키는 효과가 있다. 메타분석에 따르면 LDL 콜레스테롤이 39 mg/dL 감소할 때마다 심혈관질환으로 인한 사망률은 20%, 심혈관 사건 발생은 23%, 뇌졸중은 17% 감소하였다.¹ 스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택 약제이며 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절한다(I, A).^{2,3} 임상적으로 유의한 관상동맥질환이 있는 당뇨병의 경우는 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다(I, A). 급성관동맥증후군 환자의 경우 이보다 낮은 LDL 콜레스테롤 농도인 54 mg/dL까지 낮추었을 때 추가적으로 임상적인 예후 개선을 보였다는 연구 결과도 있어 참고할 만하다. 급성심근경색증의 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다(I, A). 죽상경화성 심혈관질환이 있는 환자들에서는 내약 가능한 최대 용량의 스타틴 사용과 더불어 에제티미브를 사용하여도 목표에 도달하지 않는 경우 PCSK9 억제제를 추가하는 것이 추가적인 심혈관 보호 효과가 있음이 확인되었으므로, 이를 적용할 수 있겠다(IIa, A).^{2,5}

죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈 발작, 경동맥질환, 말초동맥질환, 복부 대동맥류, 유병 기간 10년 이상 또는 주요 심혈관질환 위험인자 또는 표적장기손상을 동반한 당뇨병의 경우는 LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL으로 낮추는 것을 목표로 한다. 유병기간이 10년 미만이고 심혈관질환의 주요 위험인자가 없는 당뇨병의 경우라도 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작한다. 표적장기손상이나 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 선택적으로 고려한다.

위험 요소가 2개 이상인 중등도 위험군에서는 LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작하며, 위험인자가 많은 위험군인 경우 100–129 mg/dL에서도 스타틴 치료를 고려할 수 있다. 위험요소가 1개 이하인 저위험군에서는 LDL 콜레스테롤이 160 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작할 수 있다. 저위험군 또는 중간위험군에서는 수주 또는 수개월 동안의 치료적 생활습관개선 노력에도 LDL 콜레스테롤 수치가 치료 기준치 이상으로 높게 유지되면 약물치료를 시작한다(IIa, B). 고콜레스테롤혈증 약물 치료 전략은 다음과 같이 제시할 수 있다(그림 4-1).

(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(IIa, A)와 생활습관개선이 중요하다.⁶ 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).^{7,8,9} 당뇨병이 있는 경우 인슐린을 사용

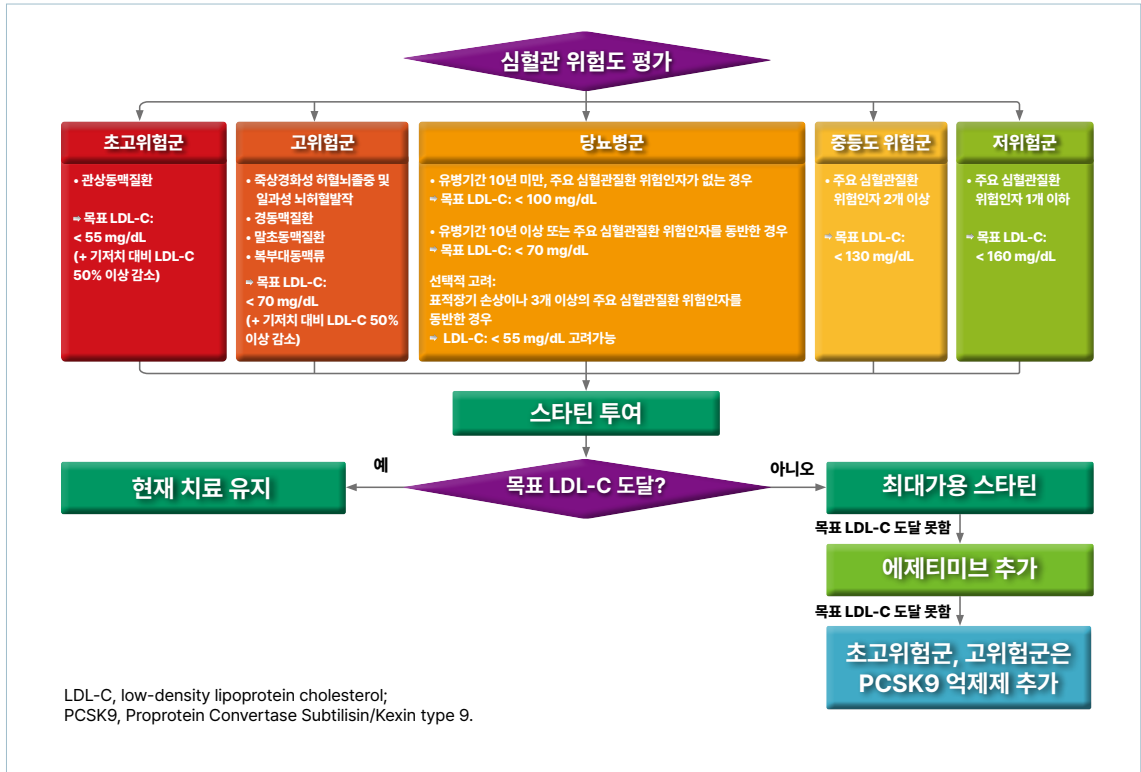


그림 4-1. 이상지질혈증의 치료 전략

하여 혈당을 엄격하게 조절하는 것이 도움이 된다. 혈중 중성지방 수치를 빠르게 감소시켜야 할 경우 성분채 집술(apheresis)을 시행할 수 있다.

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 200 mg/dL 이상이거나 non-HDL 콜레스테롤이 목표치 이상이면, 중성지방을 저하시키기 위한 약물 치료를 고려할 수 있다(IIa, B). 이때 중성지방 조절을 위한 약제로 피브린산 유도체(IIb, B) 또는 오메가-3 지방산(IIb, E)을 사용한다.⁸⁹ 최근 REDUCE-IT 연구에서 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 등을 가진 고위험 환자에서 하루 4 g의 IPE를 투약하여 위약군 대비 심혈관질환의 발생률을 26% 낮춘 연구 결과가 발표된 바가 있다.¹⁰ 따라서 이러한 고위험 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE(하루 4 g)를 추가 투약할 수 있다(IIb, B). 그러나 아직까지 국내에서 icosapent ethyl의 처방이 불가하다. 단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수도 있다(IIa, C).¹¹

(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 질환

환에서 자주 동반되며, 고중성지방혈증과 흔히 동반된다. 저HDL 콜레스테롤혈증은 전체적인 관상동맥 위험도를 평가할 때에 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.¹² 1998년에서 2010년까지 조사된 우리나라 국민건강영양조사 분석 결과, 고콜레스테롤혈증보다는 고중성지방혈증과 저HDL 콜레스테롤혈증이 많은 것으로 관찰된다.¹³ 그러나 중성지방과 HDL 콜레스테롤 조절에 효과가 있는 피브린산 유도체나 니코틴산 등의 약제는 1, 2차 예방 연구에서 HDL 콜레스테롤을 상승시켰음에도 심혈관질환 보호 효과가 입증되지 않았다. 향후 명확한 근거를 위해서 추가적인 연구가 필요하다.

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

피브린산 유도체나 니코틴산 등의 약제는 HDL 콜레스테롤을 상승시키는 효과가 있다.¹⁴⁻¹⁶ 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, torcetrapib은 혈압이 상승하는 부작용과 사망률 증가로 연구가 중단되었다.¹⁷ Dalcatrapib은 급성관동맥증후군 환자에서 위약군과 비교하여 일차 평가 목표인 주요 심혈관질환 발생 억제에 큰 차이가 없었다.¹⁸ Anacetrapib은 고강도 스타틴 치료 중인 죽상경화성 혈관 질환 환자에서 4.1년간 추적 관찰한 결과 대조군 대비 주요 심혈관질환 발생을 감소시켰으나 상용화 되지 않았으며¹⁹, evacetrapib은 심혈관사건 발생을 대조군 대비 감소시키지 못하였다.²⁰ 따라서 현재로서 CEPT 억제제 일부의 효과가 확인되었으나 저HDL 콜레스테롤 환자에서 사용 적응증은 없다.

(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 치료지침에서 제시된 스타틴 용량보다 적은 용량으로 치료를 시작할 수 있으며, 치료 목표치에 도달하지 못하면 추가적으로 용량을 증량할 수 있다(I, A).^{1,21,22}

스타틴을 투여할 수 없거나 스타틴 내약성이 나쁜 경우에는 담즙산 결합수지, 에제티미브, 그리고 PCSK9 억제제를 고려할 수 있으며, 병용으로 사용할 수 있다(IIa, B).²³⁻²⁵ 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에제티미브(I, B)나 담즙산 결합수지(IIb, C)를 병용할 수 있다.

초고위험군에서는 기저LDL 콜레스테롤 수치 50% 이상 감소시키는 것이 심혈관질환 예방을 위해 필요하다(I, A). 죽상경화성 심혈관질환이 있는 환자에서 최대 가용 용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으면, PCSK9 억제제를 병용하여 사용할 수 있다(IIa, A)⁴⁵

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.^{28,29} 한편, 수축기 심부전 환자, 혈액투석 환자에서는 스타틴 치료가 근육통, 간 효소 수치 상승 등의 부작용을 더 발생시키지는 않았지만, 심혈관 사건의 발생을 유의하게 감소시키지 못했다.³⁰⁻³³ 따라서 수축기 심부전 환자, 혈액투석 환자에서는, 어떤 소집단에서 스타틴 치료가 유용한가에 대한 추가적인 연구와 논의가 필요하다.

(5) 비스타틴 약물요법

중성지방 수치가 높을수록 크기가 작고 밀도가 높은 LDL (small dense LDL) 입자 개수와 아포지단백B 수치가 증가하여, 죽상종(artheroma) 발생 위험이 높고, 따라서 심혈관질환 사건의 발생 위험이 증가한다. 스타틴을 투여하여 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 감소시킨 환자군에서도 60-70% 정도의 심혈관질환 발생의 잔여 위험이 있다고 알려져 있으며, 중성지방 증가도 이러한 잔여 위험도의 원인 중 하나라고 알려져 있다.³⁴ Fenofibrate Intervention and Event Lowering of Diabetes (FIELD) 연구와 ACCORD-Lipid 연구는 공통적으로 당뇨병 환자를 대상으로 스타틴과 피브린산 유도체 병용요법과 스타틴 단독 투여를 비교하였다.^{7,15} 피브린산 유도체 병용 투여 군에서 미세알부민뇨, 망막병증 등의 미세혈관 합병증을 줄이는 것으로 나타났다. FIELD 연구에서 이차 치료목표였던 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.¹⁵ 따라서 당뇨병 환자에서 혈당 및 생활습관 교정과 스타틴을 사용 후에도 중성지방이 200 mg/dL 이상이라면 피브린산 유도체를 사용하는 것을 고려할 수 있다(IIb, B). 최근 국내 건강보험공단 자료를 이용한 연구에서 40세 이상의 대사증후군 환자 중 스타틴만을 사용한 경우에 비해서 스타틴에 fenofibrate를 병용한 경우 주요 심혈관 사건을 유의하게 감소시킴을 확인하였다.³⁵ 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 약물치료를 조절할 수 있다(IIa, B). 다만 gemfibrozil과 스타틴의 병용 치료는 근육병증의 발생 위험을 증가시키므로 피해야 한다(III, B).³⁶ Fenofibrate 또는 bezafibrate는 스타틴과 병용하여 사용하더라도 근육병증의 위험도를 거의 높이지 않는 것으로 알려져 있다.³⁷⁻³⁹

니코틴산의 경우 HDL atherosclerosis treatment study (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 Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: impact on Global Health (AIM-HIGH) 연구와 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) 연구에서, 스타틴과 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.^{40,41} 따라서 잔여 위험도 감소를 위한 니코틴산의 병용투여는 효과가 없고 부작용이 증가하기에 현재 권고되지 않는다(III, A).

오메가-3 지방산의 경우 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)-PREVENZIONE 연구에서 심혈관 사건 발생과 사망률을 감소시키고, JELIS 연구에서 불안정형 협심증 및 뇌졸중을 감소시키는 효과를 보였다.^{9,42} 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 개선 효과를 보이지 않았고, 메타 분석에서도 유의한 차이를 보이지 않았다.^{43,44} 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.

오메가-3 지방산을 이용하여 중성지방을 낮추는 치료의 심혈관질환 위험도 감소 효과는 제형이나 용량에 따라서 다른 결과들을 보이기 때문에 아직까지도 논란이 있다. 최근 REDUCE-IT 연구에서 심혈관질환의 위험도가 높은 환자들에서 스타틴 치료에도 불구하고 중성지방이 135–499 mg/dL 이상인 경우에는, 순도가 높은 EPA인 IPE를 2 g씩 하루 두 번 복용하는 용법이 심혈관질환으로 인한 사망과 더불어 허혈성 질환의 발생을 유의하게 줄였다.¹⁰ 따라서 2019년에 개정된 유럽의 진료지침에서는 심혈관질환 고위험군에서 IPE를 이용한 중성지방의 조절이 권고되고 있으나, 국내에서 아직까지 IPE가 시판되고 있지 않는 상태이다. 또 다른 최근 연구인 STRENGTH 연구에서는 대조군과 비교하여 EPA와 DHA가 복합되어 있는 제형은 심혈관질환에 대한 이득을 보이지 못했으며 도리어 심방세동의 위험을 높이는 결과를 보였다.⁴⁵

에제티미브는 LDL 콜레스테롤의 흡수를 억제하는 약제이다. 만성콩팥병 환자를 대상으로 했던 Study of Heart and Renal Protection (SHARP) 연구에서 simvastatin과 에제티미브의 병용요법과 위약을 비교하였고, 병용요법 치료군에서 주요 심혈관 사건의 발생이 17% 유의하게 감소하였다.⁴⁶ IMPROVE-IT 연구에서는 급성관동맥증후군 환자들을 대상으로 simvastatin 40 mg 단독 치료에 비해 simvastatin 40 mg/ezetimibe 10 mg 병용 치료군에서 LDL 콜레스테롤이 더 감소하면서 주요 심혈관 사건 발생이 6.4% 유의하게 감소하였다.⁴⁷ 스타틴에 에제티미브를 병용하여 LDL 콜레스테롤 농도를 더 낮추어 임상적인 예후를 개선하는 효과가 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 하게 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.^{48,49} PCSK9에 대한 단일클론항체인 alirocumab과 evolocumab이 승인되어 사용되고 있으며 스타틴과 병용하였을 때 위약군에 비해서 LDL 콜레스테롤을 46–73% 감소시키는 효과가 있다.⁵⁰ FOURIER 연구와 ODYSSEY Outcomes 연구를 통해서 초고위험군의 환자에서 스타틴에 PCSK9 억제제를 추가하였을 때 두 연구 모두 주요 심혈관질환 발생 위험이 감소됨을 보였다.⁴⁵ 따라서 죽상경화성 심혈관질환 환자들에서 내약 가능한 최대용량의 스타틴과 에제티미브를 사용하여도 목표

LDL 콜레스테롤에 도달하지 못하는 경우 PCSK9 억제제를 추가하는 것이 고려되고 있으나(IIa, A) 비싼 약가로 인하여 사용에 제약이 있다. 그리고 일차 예방에서는 PCSK9 억제제의 효과가 아직 검증되지 않았다.

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* 2019;41:111-188.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 2018;275:265-272.
7. 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.
8. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30.
9. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:19-28.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
22. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-1781.
23. 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. *Int J Cardiol* 2017;227:850-857.
24. Jones MR, Nwose OM. Role of colesevelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13:315-323.
25. 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.
26. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-2445.
27. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
28. 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(9716):735-742.
29. 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.
30. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardio-

- vascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
31. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-122.
 37. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:89-94.
 38. 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.
 39. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3c-18c.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.

48. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273-293.
49. Nozue T. Lipid Lowering Therapy and Circulating PCSK9 Concentration. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:895-907.
50. 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.

2. 약제의 특성

1) 스타틴(statin: HMG-CoA 환원효소 억제제)

(1) 서론

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

(2) 역사

1971년 일본 도쿄의 산쿄(Sankyo Co.)에 근무하던 Akira Endo가 진균 배지(broth)에 콜레스테롤 합성을 억제하는 물질을 찾던 중 2년간의 실험 끝에 콜레스테롤 합성 억제물질을 분리하고 디자인했다. 이것이 환원효소가 결합하는 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 Endo와 Merck의 Alfred Albert에 의해 거의 동시에 lovastatin이 개발되었고, 이후 여러 회사를 통해 다양한 스타틴이 개발되었다. 스칸디나비아에서 시행된 스타틴을 이용한 첫 번째 대규모 임상시험인 4S 연구에서 심혈관계 위험도 경감에 대한 극적인 효과가 1994년에 발표되었으며, 이후 시행된 대규모 임상시험에서 스타틴의 유효성이 반복적으로 증명된다.

(3) 작용 기전

모든 스타틴은 콜레스테롤 전구체인 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)의 환원효소를 경쟁적으로 억제하여 간의 콜레스테롤 합성을 줄인다. HMG-CoA 환원효소를 억제하면 mevalonate 형성이 억제되는데, 이것은 콜레스테롤 합성의 속도조절 단계(rate-limiting step)이다(그림 4-2).¹ 세포의 콜레스테롤 항상성이 유지되기 위해 LDL 수용체가 늘어나고 콜레스테롤 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.¹ 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 강하와 무관한 스타틴 효과를 일부 매개하는 것으로 보인다.

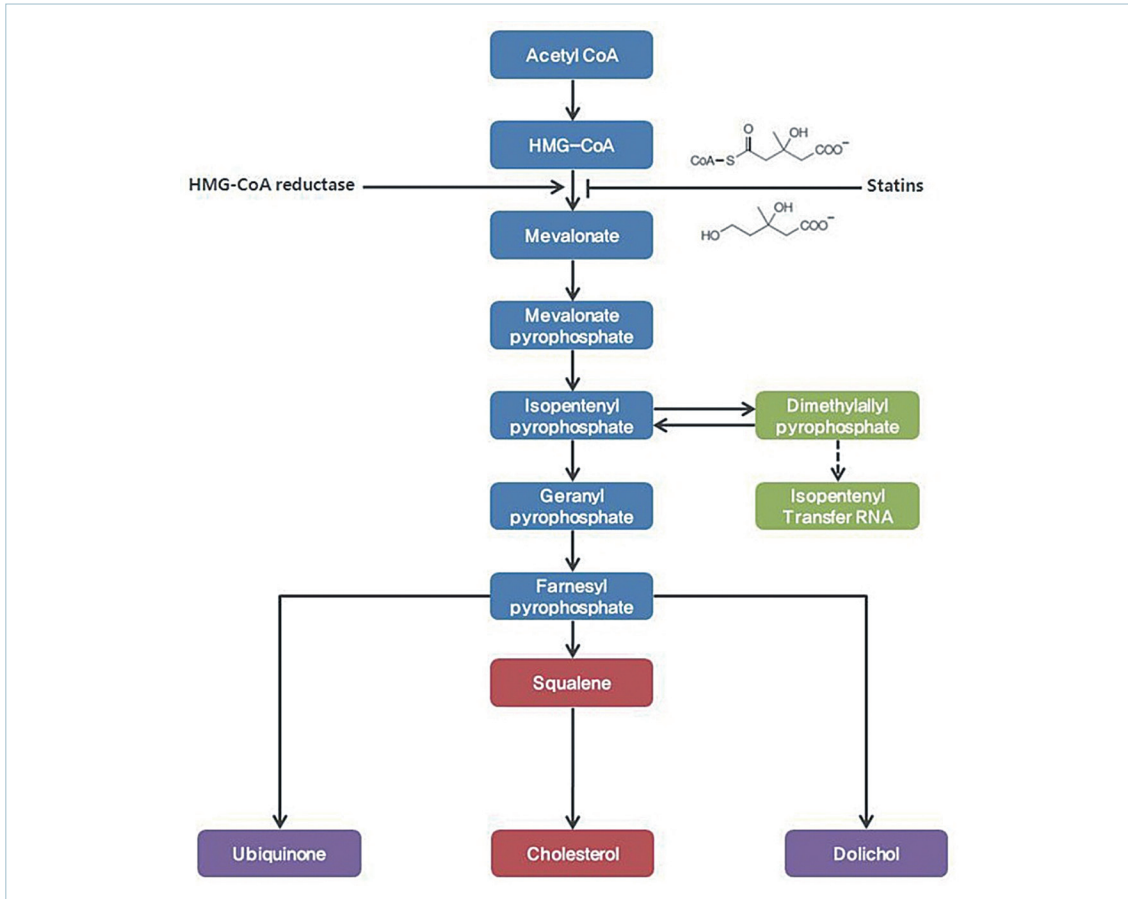


그림 4-2. 스타틴의 작용기전

(4) 스타틴의 종류

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

(5) 지질강하 관련 효과

스타틴은 흡수, 혈중 단백질결합, 배설, 용해도가 각기 다르며, 용량에 따른 LDL 콜레스테롤 강하효과도 다양하다(표 4-2).^{2,6} 스타틴 용량을 두 배로 올리면 일반적으로 혈중 LDL 콜레스테롤 수치는 6% 추가로 감소한다. 통상적으로 고용량/고강도 스타틴 요법(high-intensity statin therapy)은 LDL 콜레스테롤 수치를 기저대비 $\geq 50\%$ 감소시키는 용량으로 정의되며, 저용량/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(atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin)일수록 그리고 기저 중성지방이 높은 환자일수록 더 많이 낮아지는 경향을 보인다. HDL

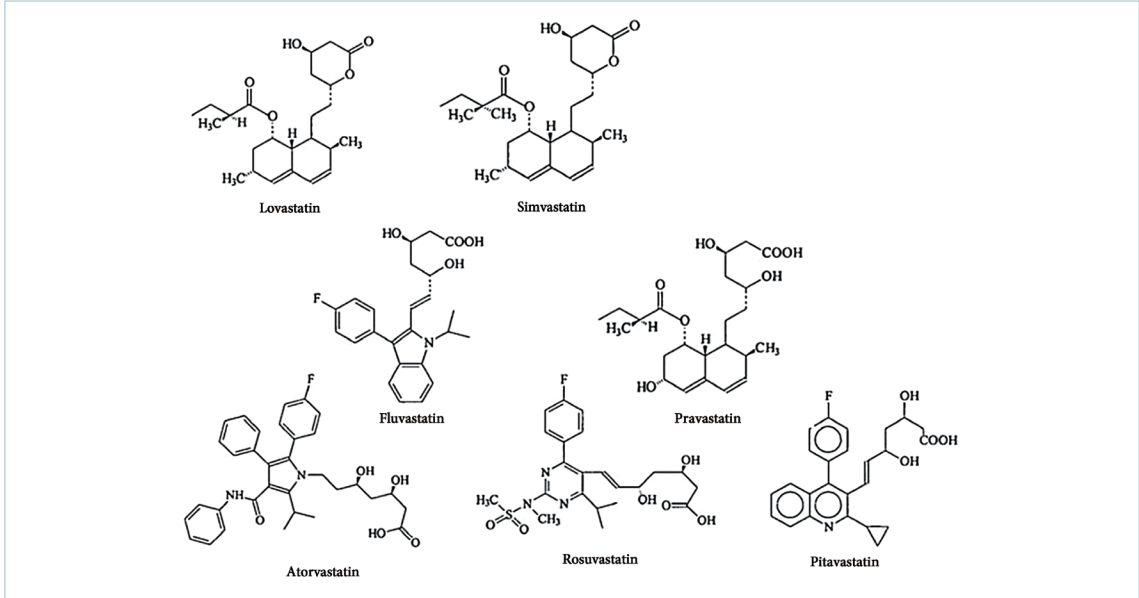


그림 4-3. 스타틴의 종류별 구조

표 4-2. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성과 약리학적 특징

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

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

콜레스테롤은 약간(5-10%) 상승한다. Lp(a)에 대한 스타틴의 작용기전은 확실하지 않으나 거의 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다.

한국인에서 이루어진 여러 연구에서 각 스타틴이 지질지표에 미치는 영향이 발표되었으며, 일부 연구 결과를 보면 외국자료에 비해 한국인의 경우, 동일 스타틴 용량에서 LDL 콜레스테롤 강하율이 더 높은 경향이 있었다(그림 4-4, 4-5).⁷⁻²⁸

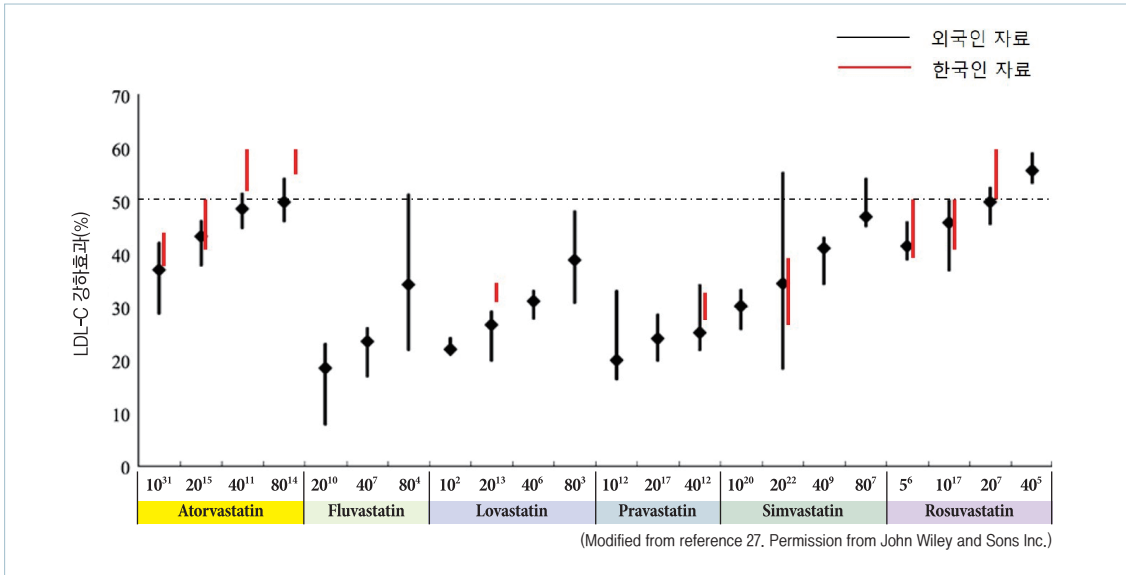


그림 4-4. 외국인과 한국인에서 각 스타틴에 의한 LDL 콜레스테롤 강하율 비교

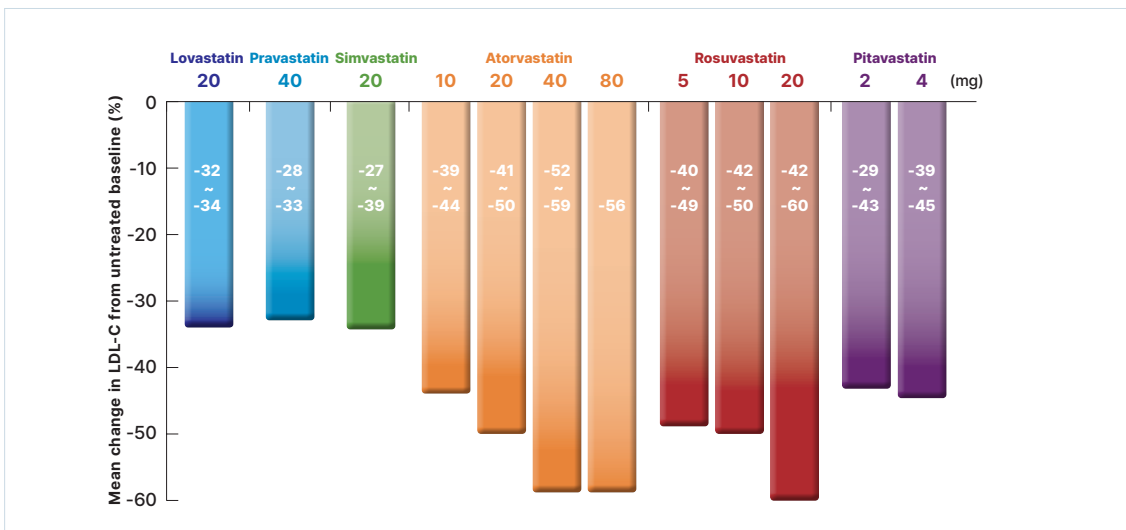


그림 4-5. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성에 대한 한국인 자료

(6) 심부전과 투석 환자에서의 스타틴 복용 효과

심부전증 환자를 대상으로 진행한 Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA trial) 및 GISSI-Heart Failure 연구에서는 rosuvastatin의 효과를 연구하였으나 두 연구 모두에서 일차종말점의 개선을 보이지 않아 심부전증 환자에서는 예방적인 스타틴의 복용은 추천되지 않는다.^{29,30} 또한 투석이 필요한 환자의 경우 이미 스타틴을 복용하고 있는 경우에는 투약을 지속할 수 있으나, 투석을 시작하는 환자를 대상으로 한 두개의 대규모 임상연구상 스타틴의 예방 효과는 보이지 않았으므로 새롭게 스타틴을 추가하여 치료하는 것은 권장되고 있지 않다.^{31,32}

(7) 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	10-80 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음
Rosuvastatin	5-20 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음
Pitavastatin	1-4 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음

(8) 부작용

가장 흔한 부작용은 소화장애, 속쓰림, 복통 등으로 4% 정도에서 나타나며 간 독성, 근육 독성은 드물지만 치명적일 수 있다.³⁴ 75세 이상의 고령자나 병용하는 약제가 많은 경우, 특히 스타틴과 대사 경로가 같은 약제를 복용하는 경우, 심장 이식/후천성면역결핍증과 같이 여러 약제의 복합 요법이 필요한 동반 질환이 있을 경우 소량부터 서서히 증량해 나가는 것이 도움이 된다.³³

① 간독성: 간세포 손상을 확인하기 위해서는 보통 혈청내 alanine aminotransferase (ALT)를 측정한다. 약 0.5-2%에서 스타틴 사용후 ALT의 상승이 발생하며 이는 약의 용량에 비례한다.^{34,36} 간 독성이 있는 다른 약과 함께 투여하면 빈도가 증가한다.³³ ALT가 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.^{27,35} 스타틴 치료 중 이유 없는 피로감, 식욕 감소, 복통, 짙은 색 소변, 황달 등 간손상을 의심하게 하는 증상이 있으면 ALT를 포함한 간기능 검사를 지체 없이 시행하는 것을 추천한다.³³

② 근육 독성: 스타틴 사용 중 가장 흔한 부작용은 근육통이다.³⁴ 스타틴 복용 환자 중 약 10%에서 근육통, 위약감 등을 호소하며 스타틴 복용을 중단하는 경우가 있지만, 실제로 근육 증상이 스타틴에 의한 것인지는 많은 경우 확실하지 않다.³⁷ 스타틴에 의한 근육 손상의 빈도는 대조군에 비해 0.01% 높은 것으로 보고되고 있다.³⁵ 극소수의 환자에서 CK의 상승, 횡문근융해증, 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.³⁶ 피브린산 유도체 중에서는 gemfibrozil과 스타틴을 복용하는 것은 근육 손상의 위험성을 높이나, fenofibrate의 경우 위험성이 낮은 것으로 알려져 있다. 근육 효소를 무증상 환자에서 정기적으로 측정하는 것은 도움이 되지 않아 추천하지 않는다.³³ 그러나, 근육에 통증, 뻣뻣한 느낌, 멍침, 위약감, 전신 피로감 등이 발생할 경우 CK를 측정하여 근육 손상 유무를 확인하는 것을 추천한다.³³

③ 당뇨병: 스타틴이 당뇨병 신규 발생을 증가시킨다는 연구 결과가 있다.³⁵ 대부분의 당뇨병 신규 발생은 고령이거나 스타틴 복용 전 당뇨병 경계선이었던 사람들에서 일어나며, 고용량의 스타틴을 장기간 사용한 군에서 더 많이 발생할 가능성이 있다. 따라서 스타틴 복용 전 공복 혈당을 확인하는 것이 도움이 된다.³³ 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 인한 위험보다는 심혈관질환 발생에 대한 예방 효과가 확실히 훨씬 크다. 따라서 스타틴 복용 후 당뇨병이 발생

한 경우라도 스타틴 복용을 중단하는 것보다, 운동, 체중 조절, 금연 등 당뇨병에 대한 생활습관 교정을 진행하며 스타틴 복용을 계속하는 것이 심혈관질환 예방에 도움이 된다.³³

④ 인지장애: 스타틴을 복용하는 환자에게 인지 기능 저하가 관찰되었다는 보고가 있다. 그러나 현재까지는 스타틴 약제에 의한 가능성보다 병용하는 신경-정신계 약물의 부작용 여부를 먼저 확인하는 것이 도움이 된다.³³

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, 관계가 없다는 상반된 메타분석도 있으며 특히 허혈 뇌졸중, 관상동맥질환 등의 다른 혈관질환의 위험을 감소시키므로 스타틴을 사용하는 것이 도움이 된다.³⁸⁻⁴⁰

(9) 금기증

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

(10) 스타틴 치료 전후 추적 관찰

① 스타틴 치료 전 검사: 스타틴 치료 전 혈청 ALT 농도를 측정해야 한다.³³ 치료 전 ALT 농도가 정상 범위의 3배 이상이면 스타틴 치료를 시작하지 말고 간질환에 대한 평가와 치료를 먼저 시행하여 간기능이 호전된 후 스타틴 치료를 진행하기를 권유한다.³³ CK를 같이 측정하여 기저치가 정상 수준의 3배 이상일 경우 원인을 규명하고 스타틴 치료 여부를 결정한다.³³

② 스타틴 치료 후 추적 검사: 스타틴 약제 치료 후 4-12주 후 콜레스테롤, 중성지방, HDL 조절 효과를 평가한다.³³ 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.³³ 또한 환자의 안전을 위해 증상이 없더라도 의사의 판단에 의해 추적검사를 할 수 있다.³³

③ 스타틴 복용을 중단할 경우, 2-3개월 지나면 혈중 LDL 콜레스테롤 수치가 다시 상승하여 치료 전의 상태로 악화된다.⁴¹ 또한 스타틴의 다면 보호 효과는 스타틴 복용 중단 후 1-2일부터 사라지므로, 약제 복용을 중단하지 않고 계속 치료하는 것이 매우 중요하다. 특히 급성관동맥증후군이나 뇌경색 등 심혈관질환이 있는 급성기에 스타틴 복용을 중단하면 예후가 나쁘다는 연구 결과들이 보고되었다.

(11) 요약표

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: 10-80 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음
	Rosuvastatin: 5-20 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음
	Pitavastatin: 1-4 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음

추적 검사	지질지표, 간기능 검사, 근육 효소(설명할 수 없는 근육통이나 근력 약화가 있는 경우)
부작용	소화장애, 속쓰림, 복통, 간 독성, 근육 독성, 당뇨병
금기증	활동성 또는 만성간질환이 있는 경우, 임신 혹은 수유부는 절대적 금기이며, cyclosporin, macrolide 항생제, 항진균제, cytochrome P-450 억제제 등 다른 약제와 병용 투여할 시에는 상대적 금기로 특별한 주의가 필요

참고문헌

1. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:517-526.
2. Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004;110:886-892.
3. Gotto Jr AM, Opie LH. Lipid-modifying and antiatherosclerotic drugs. In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drugs for the heart*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p398-435.
4. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-160.
5. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010;105:69-76.
6. Simth ME, Lee NJ, Haney E, Carson S. Drug Class Review: HMG-COA Reductase Inhibitors (Statins) and Fixed-dose Combination Products Containing a Statin: Final Report Update 5 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 Nov. PMID: 21089253.
7. 이향주, 민철홍, 최강식, 유왕성, 유언호. 고지혈증에서 lovastatin (Mevacor)의 임상효과. *순환기* 1991;21:781-785.
8. 유원상, 이성봉, 안정효, 김건, 이동철, 이견주 등. 고지혈증에 대한 lovastatin (Mevacor)의 임상효과. *순환기* 1989;19:489-496.
9. 배종화, 조정휘, 김관삼, 김명식, 송정상. 고지혈증 환자에 있어서 lovastatin의 효과와 안전성에 대한 임상적 연구. *순환기* 1991;21:129-136.
10. Koh KK, Lim S, Choi H, Lee Y, Han SH, Lee K, et al. Combination pravastatin and valsartan treatment has additive beneficial effects to simultaneously improve both metabolic and cardiovascular phenotypes beyond that of monotherapy with either drug in patients with primary hypercholesterolemia. *Diabetes* 2013;62:3547-3552.
11. Koh KK, Quon MJ, Sakuma I, Han SH, Choi H, Lee K, et al. Differential metabolic effects of rosuvastatin and pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol* 2013;166:509-515.
12. Kim SH, Kim MK, Lee HY, Kang HJ, Kim YJ, Kim HS. Prospectiv randomized comparison between omega-3 fatty acid supplements plus simvastatin versus simvastatin alone in Korean patients with mixed dyslipidemia: lipoprotein profiles and heart rate variability. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:110-116.
13. Kim SH, Kim MK, Seo HS, Hyun MS, Han KR, Cho SW, et al. Efficacy and safety of morning versus evening dose of controlled-release simvastatin tablets in patients with hyperlipidemia: a randomized, double-blind, multicenter, phase III trial. *Clin Ther* 2013;35:1350-1360.
14. Park S, Kang HJ, Rim SJ, Ha JW, Oh BH, Chung N, et al. A randomized, open-label study to evaluate the effi-

- cacy and safety of pitavastatin compared with simvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2005;27:1074-1082.
15. Atorvastatin Study Group in Korea. Flexible initial dosing of atorvastatin based upon initial low-density lipoprotein cholesterol levels in type 2 diabetic patients. *Korean J Intern Med* 2008;23:22-29.
 16. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Shin EK. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1209-1216.
 17. Park SJ, Kim YJ, Choi JY, Kim YN, Hong TJ, Kim DS, et al. Comparative study of low doses of rosuvastatin and atorvastatin on lipid and glycemic control in patients with metabolic syndrome and hypercholesterolemia. *Korean J Intern Med* 2010;25:27-35.
 18. Her AY, Kim JY, Kang SM, Choi D, Jang Y, Chung N, et al. Effects of atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, and atorvastatin/ezetimibe 5 mg/5 mg on lipoproteins and glucose metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15:167-174.
 19. Kim SH, Park K, Hong SJ, Cho YS, Sung JD, Moon GW, et al. Efficacy and tolerability of a generic and a branded formulation of atorvastatin 20 mg/d in hypercholesterolemic Korean adults at high risk for cardiovascular disease: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy clinical trial. *Clin Ther* 2010;32:1896-1905.
 20. Kim SH, Seo MK, Yoon MH, Choi DH, Hong TJ. Assessment of the efficacy and tolerability of 2 formulations of atorvastatin in Korean adults with hypercholesterolemia: a multicenter, prospective, open-label, randomized trial. *Clin Ther* 2013;35:77-86.
 21. Lee CW, Kang SJ, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, et al. Comparison of effects of atorvastatin (20 mg) versus rosuvastatin (10 mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques (from the ARTMAP trial). *Am J Cardiol* 2012;109:1700-1704.
 22. Lee JH, Kang HJ, Kim HS, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Effects of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg vs. atorvastatin 20 mg on apolipoprotein B/Apoprotein A1 in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: results of a randomized controlled trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:343-351.
 23. Lee SH, Kang SM, Park S, Jang Y, Chung N, Choi D. The effects of statin monotherapy and low-dose statin/ezetimibe on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Clin Cardiol* 2011;34:108-112.
 24. Hong YJ, Jeong MH, Hachinohe D, Ahmed K, Choi YH, Cho SH, et al. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis. *Circ J* 2011;75:398-406.
 25. Lee SH, Cho KI, Kim JY, Ahn YK, Rha SW, Kim YJ, et al. Non-lipid effects of rosuvastatin-fenofibrate combination therapy in high-risk Asian patients with mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2012;221:169-175.
 26. Lee SH, Chung N, Kwan J, Kim DI, Kim WH, Kim CJ, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of pitavastatin and atorvastatin: an 8-week, multicenter, randomized, open-label, dose-titration study in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2007;29:2365-2373.
 27. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-151.
 28. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract*. 2005 59(2):239-252.
 29. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.

30. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.
31. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
32. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.
33. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl 2):S1-S45.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Eckel RH. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J Clin Endocrin Metabol* 2010;95:2015-2022.
38. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; 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.
39. 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.
40. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; 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.
41. Kim MK, Kim HL, Kim SH. Changes of the lipoprotein profiles with time after discontinuation of statin therapy. *Korean Circ J* 2008;38:36-42.

2) 에제티미브(ezetimibe)

(1) 서론

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

(2) 역사

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

(3) 작용기전

에제티미브는 소장의 솔가장자리(융모막, brush border)의 NPC1L1 (Niemann Pick Cell 1 Like 1) 단백질에 작용하여, 음식물이나 담즙산의 형태로 장으로 분비되는 내인성 콜레스테롤이 소장 세포로 재흡수 되는 것을 방해하는 기전을 갖는다.¹ 내인성 콜레스테롤은 장-간 순환을 통해 소장을 통해 흡수되는 콜레스테롤로, 소장에서 흡수되는 콜레스테롤의 약 2/3를 차지하는데, 에제티미브는 이의 재흡수를 억제하여 배출되게 하는 작용을 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.² 체내에 흡수되면 1-2시간만에 최대 농도를 보인다. 반감기는 약 22시간이며, 78%는 대변으로 배설되고, 나머지는 소변으로 배설된다.²

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

(4) 용법/용량

에제티미브 10 mg 제제를 하루 한 번 복용한다. 일차성 혹은 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 스타틴과 병용할 수 있다. 스타틴 불내성의 경우 단독 또는 피브린산 유도체, 혹은 담즙산 결합수지와 병용할 수 있다. 제산제는 약물의 흡수 속도를 지연시키지만 효과를 낮추지는 않는다. 스타틴 제제와의 약동학적 상호작용은 알려지지 않았다. 피브린산 유도체와 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.

(5) 지질강하 관련 효과

일차성 고지혈증 환자에서 에제티미브 단독 치료와 위약을 비교한 연구들의 메타분석 연구를 살펴보면, 에

제티미브 단독 치료의 LDL 콜레스테롤 강하효과는 -19%, 총콜레스테롤 강하효과는 -13%, HDL 콜레스테롤 상승 효과는 3%, 중성지방 강하효과는 -8%였다.³ 이 메타분석 연구에 포함된 연구들에서 사용된 에제티미브의 용량은 모두 10 mg/일이었다.^{4,11} 스타틴 제제와 에제티미브를 함께 사용하면 LDL 콜레스테롤 추가 강하 효과는 약 21-27%로 보고되며 이는 스타틴의 용량을 배로 사용하였을 때의 13-20%보다 효과적이었다.¹²

(6) 임상연구 결과

에제티미브의 동맥경화 진행 예방 효과를 확인하기 위한 연구는 대부분 스타틴 제제와의 병용요법의 효과를 비교한 것이다. Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) 연구는 가족성 고지혈증 환자의 내경동맥 내중막 두께의 변화를 확인한 연구로, simvastatin과 에제티미브의 병용요법이 simvastatin 단일 요법과 비교하여 유의한 개선 효과를 보여주지 못하였다.¹³ Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) 연구에서는 무증상의 대동맥판막협착증 환자에서 simvastatin과 에제티미브 병용요법, simvastatin 단일 요법의 차이를 비교하였다. 심혈관 사망이나 대동맥판막 수술, 심근경색증, 협심증으로 인한 입원, 심혈관성형술이나 우회수술, 비출혈성 뇌졸중의 감소에서 큰 차이를 보이지 않았다.¹⁴ Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study (SANDS)에서도 역시 스타틴 제제와 에제티미브 병용요법이 스타틴 단일 요법에 비해 내경동맥 내중막 두께 감소 효과에서 차이를 보이지 못하였다.¹⁵

9,270명의 만성신부전 환자를 대상으로 했던 Study of Heart and Renal Protection (SHARP) 연구에서는 simvastatin과 에제티미브의 병용요법과 위약을 비교하였는데, 심근경색, 심혈관 사망, 비출혈성 뇌졸중, 또는 재관류 시술이나 수술의 발생을 관찰하였다. 추적관찰 기간의 중간값은 4.9년이었으며, 병용요법 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.¹⁶

IMPROVE-IT에서 급성관동맥 증후군 환자들을 대상으로 simvastatin 40 mg 단독 치료에 비해 simvastatin 40 mg/ezetimibe 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.¹⁷

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.

최근에는 죽상경화성 심혈관질환 환자에서 중강도 스타틴과 에제티미브 병용요법이 고강도 스타틴 단독 요법에 비해 3년 동안 주요 심혈관질환 사건 발생에서 비열등하다고 발표한 연구도 있어 향후 연구들의 결과를 주목할 필요가 있다.

(7) 부작용

에제티미브 단독 요법에서 보고된 흔한 부작용은 복통, 설사, 고창(속이 부글거림) 등의 위장관계 증상, 피로감이 있고, 비교적 흔하지 않은 부작용은 소화불량, 위식도 역류, 식욕 감소, 관절통, 근육 연축, 흉통 등이 있다. 혈액검사에서 발견되는 이상으로, transaminase의 상승, gamma-glutamyltransferase의 상승, CK 상승 등이 보고되었다. 그러나 스타틴에 추가적으로 에제티미브를 사용하여도 추가적인 CK의 상승은 보이지 않았다.

(8) 금기증

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

(9) 요약표

표 4-3. 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, 흉통, 피로감, transaminase 상승, gamma-glutamyltransferase 상승, CK 상승
금기증	약물 과민 반응 임신부와 수유부 급성간질환이나 중등도 이상의 만성간기능 저하 환자

참고문헌

- Miura S, Saku K. Ezetimibe, a Selective Inhibitor of the Transport of cholesterol. Intern Med 2008;47:1165-1170.
- 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.
- Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Intern Med 2009;265:568-580.
- Ballantyne CM, Houry 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Mayo Clin Proc 2004;79:620-629.
- Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadmin-

- istered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418-424.
10. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24:729-741.
 11. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717-728.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2198-2220.
 16. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. SHARP Investigators: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192.
 17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
 18. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH 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(10349):380-390.

3) PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) 억제제

(1) 서론

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

(2) 적응증

최근 PCSK9에 대한 단클론항체(monoclonal antibody)인 alirocumab 및 evolocumab 두 종류의 PCSK9 억제제가 European Medicines Agency와 US Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받았다. Alirocumab은 이형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증(heterozygous familial hypercholesterolemia) 또는 ASCVD 환자에서 2차예방으로 식사조절과 최대용량의 스타틴 치료에도 불구하고 충분히 LDL 콜레스테롤이 떨어지지 않아 추가적인 LDL 콜레스테롤 저하가 필요한 성인의 경우에 FDA로부터 승인을 받았다. Evolocumab도 이형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증 또는 임상적 심혈관질환 성인 환자에서 식사조절과 고강도 스타틴 치료에도 불구하고 충분히 LDL 콜레스테롤이 떨어지지 않아 추가적인 LDL 콜레스테롤 저하가 필요한 경우에 사용할 수 있다고 FDA로부터 승인되었다 또한 동형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증(homozygous familial hypercholesterolemia)에서 스타틴, 에제티미브 또는 LDL 콜레스테롤 성분채집술(LDL cholesterol apheresis)과 같은 치료로도 LDL 콜레스테롤이 충분히 떨어지지 않는 경우 병용치료로 사용이 허가되었다. 따라서 최대가용량(maximal tolerable dose)의 스타틴과 에제티미브 병용요법에도 LDL 콜레스테롤이 목표치까지 충분히 낮아지지 않을 경우 가족성 고콜레스테롤혈증 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 재흡수되는 것이 억제되는 경우, 셋째로 세포표면의 LDL 수용체 발현이 증가하는 경우이다(그림 4-6).¹

이 중 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 악화시킨다. PCSK9의 단클론항체 형인 PCSK9 억제제는 혈액내 PCSK9이 LDL 수용체에 결합하는 것을 억제하여 LDL 수용체의 발현을 증가시켜 더 많은 LDL 콜레스테롤을 제거하도록 한다.

(4) 용법/용량

① Alirocumab

75 mg 또는 150 mg 일회용 펜 또는 주사기

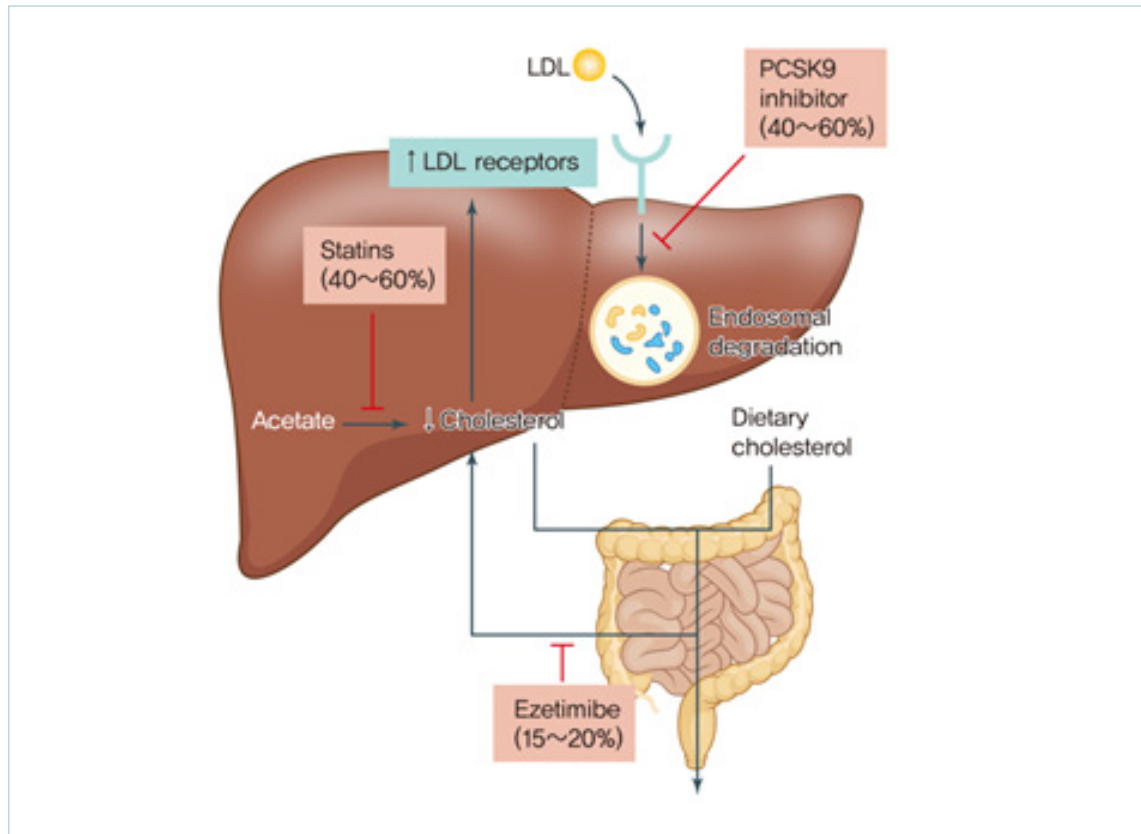


그림 4-6. 지질강하제의 작용 기전

처음 시작은 2주 간격으로 75 mg 또는 4주 간격으로 300 mg 피하주사
조절이 잘 되지 않으면 2주 간격으로 150 mg까지 증량가능

② Evolocumab

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

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

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

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

(5) 지질 강하 관련효과

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

(6) 임상연구 결과

초기 단기간 연구(52-84주)에서는 심혈관질환 발생의 의미 있는 감소가 보고 되었으나 이러한 연구에서는 심혈관계 사건이 많지 않았으며 연구기간도 짧았다는 단점이 있었다. Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV) 연구에서는 혈관내 초음파 (intravascular ultrasound)를 이용하여 플라크의 퇴화여부를 관찰하였는데, evolocumab을 약 76주간 사용하였을 때가 위약군에 비해 죽상판의 총량이 의미있게 줄어들고 퇴화 비율도 더 많음을 보고하였다.⁴ FOURIER 연구에서는 LDL콜레스테롤 ≥ 70 mg/dL 또는 non-HDL 콜레스테롤 ≥ 100 mg/dL이고 중성지방 ≤ 400 mg/dL인 재발위험이 높은 40-85세 심혈관질환 환자 27,564명을 대상으로 분석하였다. 일차종말점은 심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중, 불안정협심증으로 인한 입원, 관상동맥 재성형술이었고, 이차종말점은 심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중이었다. 결과상 evolocumab 군에서 일차종말점이 15% 의미있게 감소하였으며 (HR, 0.85; 95% CI, 0.79-0.92), 이차종말점은 20% 감소하였다(HR, 0.80; 95% CI, 0.73-0.88). 약물 효과는 evolocumab의 용량, 기저 LDL 콜레스테롤 정도에 따라 다르지 않았으며 비백인 환자에서 좀 더 명확한 잇점이 보였다.⁵ Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy (ODYSSEY LONG TERM) 연구에서는 스타틴을 사용하였음에도 LDL 콜레스테롤 ≥ 70 mg/dL인 이형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증 또는 관상동맥질환이 있는 환자에게 alirocumab을 78주간 사용한 결과 LDL 콜레스테롤을 61% 더 감소시켰으며, 사후비교분석 결과 alirocumab 군에서 위약군에 비해 주요 심혈관계 사건 발생이 의미있게 더 낮았다(1.7% vs. 3.3%; $P=0.02$).⁶ ODYSSEY 연구에서는 급성 관동맥증후군 환자를 대상으로 최대 강도의 스타틴을 사용하여도 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 이상인 환자에서 alirocumab의 효과는 일차종말점인 주요심혈관사건이 위약대비 15% 감소함이 확인되었다(alirocumab vs. placebo, 9.5% vs. 11.1%; HR, 0.85; 95% CI, 0.78-0.93; $P=0.0003$).⁷

(7) 부작용

단클론항체로 피하주사로 주입하는 것과 관련하여 주사부위 이상반응이 있을 수 있으나 보통 경미하다고 알려져 있으며 이외 비인두염이 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 evolocumab과 alirocumab은 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

Alirocumab 또는 evolocumab에 과민반응을 보인 경우에는 절대 금기이다.

(9) 요약표

표 4-4. PCSK9 억제제 사용 요약표

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

참고문헌

1. Grundy SM. Advances in treatment of dyslipidaemia. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:74-75.
2. Durairaj A, Sabates A, Nieves J, Moraes B, Baum S. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) and Its Inhibitors: a Review of Physiology, Biology, and Clinical Data. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:58.
3. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:563-575.
4. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:2373-2384.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
6. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-1499.
7. 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.

4) 피브린산 유도체(Fibric acid derivatives)

(1) 서론

피브린산 유도체는 고중성지방혈증 치료에 가장 널리 사용되는 약제이다. 과거부터 혈중 LDL 콜레스테롤이 심혈관질환에서 주요 위험인자로서 인정되어 왔으나, 최근 여러 연구에서 스타틴을 통하여 충분히 LDL 콜레스테롤을 감소시킨 이후에도 여전히 남아있는 심혈관질환의 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 fenofibrate, gemfibrozil, bezafibrate, ciprofibrate 등이 개발되어 현재까지 사용 중이며, 1세대 제제인 clofibrate는 부작용으로 인해 더 이상 사용되지 않는다.

(3) 작용 기전

피브린산 유도체의 주요 작용 기전은 주로 간에서 지단백 대사를 조절하는 단백질 유전자의 전사과정을 변화시킴으로써 혈장 지단백을 조절하는 것으로 알려져 있다.^{1,2} 피브린산 유도체는 핵의 호르몬 수용체에 속하는 특이 전사 인자인 peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)를 활성화시킨다. PPAR는 다른 핵 수용체인 retinoid X receptor (RXR)와 이형복합체를 형성한 후, 특이 반응 요소인 peroxisome proliferator response elements (PPRE)에 결합하여 표적 유전자의 전사속도를 변화시킨다. PPAR 중 간에 주로 표현되는 PPAR α 형이 지단백에 대한 피브린산 유도체 작용을 매개한다.¹ 피브린산 유도체는 지단백 지질 분해효소를 증가시키고 지방분해를 억제하는 아포지단백 CIII 생산을 감소시킴으로써 중성지방을 많이 가지고 있는 지단백의 지방분해를 증가시켜서 중성지방을 감소시킨다.^{3,4} 또한 지방산 수송 단백질 및 Acyl-CoA 합성효소의 유전자 표현과 활성을 유도하여 간의 지방산 섭취 및 산화를 촉진하여, 결과적으로 중성지방 생합성에 이용되는 지방산을 줄임으로써 간에서의 VLDL 생산을 억제한다.^{5,6} 또한 아포지단백 AI와 AII의 생산을 증가시켜 혈청 HDL 콜레스테롤농도를 증가시키고,^{7,8} 죽상경화증 유발 가능성이 높은 조밀한 LDL (atherogenic-dense LDL)을 감소시켜 LDL 수용체에 대한 결합 친화력을 높임으로써 LDL의 이화를 촉진시켜 혈청 LDL 농도를 감소시킨다.⁹ 실제 피브린산 유도체는 LDL 콜레스테롤만 높은 경우에는 이를 감소시키나 중성지방만이 높은 경우에는 LDL 콜레스테롤을 증가시킬 수 있으며, 이 경우에는 다른 약제의 병용이 필요할 수 있다.

(4) 용법/용량

Bezafibrate	400-600 mg/일, 1일 1-3회, 식후
Fenofibrate	160-200 mg/일, 1일 1회, 식후 즉시
Gemfibrozil	600-1,200 mg/일, 1일 2회, 식전 30분

(5) 지질강하 관련 효과

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

(6) 임상연구 결과

피브린산 유도체 투여의 목적은 중성지방을 포함한 혈액 지질 수치를 개선하며, 궁극적으로는 심혈관계 위험도를 낮추는 것으로 볼 때, 심혈관계 위험도 감소 효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 1987년에 발표된 Helsinki Heart Study에서는 이상지질혈증이 있는 환자를 대상으로 5년간 추적관찰한 결과 gemfibrozil 600 mg을 매일 투여한 경우 심혈관계 상대위험도가 34% 감소하는 것이 확인되었으며,¹⁵ 1999년 발표된 Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT)에서는 이미 관상동맥질환이 있고, HDL 콜레스테롤이 40 mg/dL 미만인 반면, LDL 콜레스테롤이 140 mg/dL 이하로 비교적 높지 않은 2,531명의 환자를 대상으로 gemfibrozil의 효과를 관찰하였을 때, HDL 콜레스테롤이 6% 증가되었고, 중성지방 농도가 31% 감소했으며, 전체 사망률 감소에서는 의미있는 차이가 없었으나, 비치명적 심근경색과 관상동맥질환 사망률이 22% 감소하였다.¹⁶ 그러나 이후 Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) 연구에서, bezafibrate는 LDL 콜레스테롤을 5%, 중성지방 농도를 22% 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 12% 증가시켰으나, 치명적 및 비치명적 심근경색과 급사로 구성된 일차 목표에는 차이가 없었다.¹⁷ 이후 2000년대 중반에 새로운 피브린산 유도체인 fenofibrate를 이용하여 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구 결과들이 보고되었다. FIELD 연구는 당뇨병 환자에서 fenofibrate 투여로 인한 일차적, 이차적 예방 효과를 모두 증명하고자 한 연구이며, 총 9,795명 중 약 5,000명을 대상으로 fenofibrate 200 mg/day를 약 5년간 투여하였고, 이상지질혈증을 가진 환자는 1/3 정도 포함되었다. FIELD의 1차 평가 결과, 관상동맥질환으로 인한 사망 및 비치명적 심근경색의 발생이 11% 정도 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.¹⁸ 그러나 하위 분석 결과에서는 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 이상지질혈증 환자군에서는 총 심혈관질환 발생이 27%로 통계적으로 의미 있게 감소하였다.¹⁹ ACCORD 연구에서는 당뇨병 환자 5,518명을 대상으로 simvastatin을 모든 환자에게 투여하고 fenofibrate를 추가로 투여한 효과를 보고하였다. 평균 4.7년 추적하였을 때에 fenofibrate는 심혈관계 위험도를 유의하게 낮추지는 못하였다. 그러나 마찬가지로 하위군 분석에서 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자들에게서는 효과가 있어 이전의 연구들과 비슷한 소견을 보였으며, 또한 남자에서는 예방 효과가 있었다.²⁰ 위의 5가지 대규모 연구를 대상으로 한 메타분석 결과에서는, 이상지질혈증을 동반한 경우에는 심혈관질환 위험도를 35% 낮추었으나, 명확한 이상지질혈증을 동반하지 않은 환자들에게서는 의미있게 위험도를 감소시키지 못하였고,²¹ 보다 많은 45,000명을 대상으로 한 메타분석에서는 관상동맥질환의 위험도를 13% 가량 낮추는 것으로 나타났다.²² 따라서 현재까지 피브린산 유도체는 비교적 고위험군 환자에서 중성지방이 높고, HDL 콜레스테롤이 낮은 일부 군에서 심혈관질환의 위험도를 낮추는 효과가 있을 것으로 생각되며, 향후 일차 목표에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

(7) 부작용

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

(8) 금기증

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

(9) 요약표

표 4-5. 피브리산 유도체 사용 요약표

용법/용량	Bezafibrate: 400-600 mg/일, 1일 1-3회, 식후
	Fenofibrate: 160-200 mg/일, 1일 1회, 식후 즉시
	Gemfibrozil: 600-1200 mg/일, 1일 2회, 식전 30분(스타틴과 병용투여 피할 것)
추적 검사	지질지표, 간기능 검사, 신기능 검사, 근육 효소(설명할 수 없는 근육통이나 근력 약화가 있는 경우)
부작용	소화장애, 근육병증
금기증	심한 간질환 및 담낭질환, 피브리산 유도체에 대한 과민반응이 있는 경우 절대 금기, 신장 기능이 저하되어 있는 경우 주의가 필요

참고문헌

1. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-2093.
2. Schoonjans K, Staels B, Auwerx, J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996;37:907-925.
3. Heller F, Harvenge C. Effects of clofibrate, bezafibrate, fenofibrate and probucol on plasma lipolytic enzymes in normolipemic subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:57-63.
4. Malmendier CL, Lontie JE, Delcroix C, Dubois DY, Magot T, De Roy L. Apolipoproteins C-II and C-III metabolism in hypertriglyceridemic patients. Effect of a drastic triglyceride reduction by combined diet restriction and fenofibrate administration. *Atherosclerosis* 1989;77:139-149.
5. D'Costa MA, Angel A. Inhibition of hormone-stimulated lipolysis by clofibrate. A possible mechanism for its hypolipidemic action. *J Clin Invest* 1975;55:138-148.
6. Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H, Mahfoudi A, Krey G, Wahli W, et al. Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in

- the C promoter. *J Biol Chem* 1995;270:19269-19276.
7. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 1995;96:741-750.
 8. Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, Langouët S, Auwerx J, Guillouzo A, et al. Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *J Clin Invest* 1996;97:2408-2416.
 9. Caslake MJ, Packard CJ, Gaw A, Murray E, Griffin BA, Vallance BD, et al. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993;13:702-711.
 10. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002;18:269-276.
 11. Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, Grundy SM, Knopp RH, et al. Effects of fenofibrate on plasma lipids. Double-blind, multicenter study in patients with type IIA or IIB hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1986;6:670-678.
 12. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, Irvine A. Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIA or IIB hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1994;154:441-449.
 13. Kiortsis DN, Millionis H, Bairaktari E, Elisaf MS. Efficacy of combination of atorvastatin and micronised fenofibrate in the treatment of severe mixed hyperlipidemia. *Eur J Clin Pharm* 2000;56:631-635.
 14. Guay DR. Micronized fenofibrate: a new fibric acid hypolipidemic agent. *An Pharmacother* 1999;33:1083-1103.
 15. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
 16. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-418.
 17. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:21-27.
 18. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
 19. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-498.
 20. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
 21. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:692-694.
 22. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884.

23. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metabol* 2012; 97:2969-2989.

5) 오메가-3 지방산(omega-3 fatty acids)

(1) 서론

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

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

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

(2) 역사

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

(3) 작용기전

오메가-3 지방산은 지방산 분해를 촉진하고, 간에서 VLDL, 중성지방 합성을 줄이고 장으로의 분비를 촉진하여 혈중 중성지방을 낮춘다.¹⁶ 또한 VLDL이 LDL 콜레스테롤로 전환되는 것을 증가시키므로, 매우 심한 고중성지방혈증 환자에서는 오메가-3 지방산으로 치료하여 LDL 콜레스테롤이 다소 증가하는 것을 볼 수도 있다. 이러한 현상은 중성지방 강하의 정도가 매우 클 경우 더 두드러지게 나타나는 경향이 있다.^{17,18}

(4) 용법/용량

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

(5) 지질강하 관련 효과

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

EPA 55%, DHA 20% 함량의 제제를 사용한 EVOLVE 연구에서는 중성지방 500 mg/dL 이상의 환자에서 12주간 2, 3, 4 g으로 치료한 결과, 2 g 사용 시 26%, 4 g 사용 시 31%의 중성지방 강하 효과가 있었다.²² 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.²³

(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.

A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND) 연구에서는 15,480명의 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자를 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.²⁴ Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL)에서도 25,871명을 대상으로 1 g의 오메가-3 지방산 군과 대조군인 올리브오일 군을 5.3년간 비교하였으나 심혈관질환이나 악성종양의 발생률에는 차이가 없었다.²⁵ Omega-3 Fatty acids in Elderly with Myocardial Infarction (OME-MI) 연구에서는 70-82세인 2-8주내의 급성심근경색증 환자를 대상으로 1.8 g의 오메가-3 (EPA 930 mg, DHA 660 mg)의 2년간의 투여효과를 보았으나 일차종말점인 심근경색, 혈관재개통, 뇌졸중, 총사망률, 심부전 입원율에서 차이를 보이지 않았다.²⁶ STRENGTH 연구에서는 스타틴을 사용하고 있는 심혈관질환이 있는 환자 또는 심혈관질환 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 오메가3 투여가 주요 심혈관사건을 줄이지 못한다는 결론을 내고 3.9년 정도의 추적관찰 후 조기종료 되었다.²⁷

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.²⁸ 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.²⁹ 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.³⁰ REDUCE-IT 연구에서는 LDL 콜레스테롤이 41-100 mg/dL이고 중성지방이 135-499 mg/dL인 심혈관질환이 있는 환자 또는 당뇨병이나 다른 심혈관질환 고위험군에 해당하고 이미 스타틴을 복용하는 8,179명을 대상으로 4 g의 icosapent ethyl 형태의 EPA 투여군과 대조군을 비교하였다.³¹ 약 4.9년간의 추적관찰 결과 전체 사망은 차이가 없었으나 EPA 투여군에서 심혈관 사망, 심근경색, 뇌졸중, 혈관재개통술, 불안정협심증으로 이루어진 일차종말점의 발생이 감소하였다. Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy (EVAPORATE) 연구에서는 관상동맥 CT상 관상동맥 경화증으로 인해 20% 이상의 협착이 있으면서 LDL 콜레스테롤이 40-115 mg/dL이고 중성지방이 135-499

mg/dL인 환자 80명을 대상으로 IPE 형태의 EPA 하루 4g의 효과를 18개월에 걸쳐 연구한 결과 플라크의 양이 의미있게 줄어들었음을 보고하여 REDUCE-IT 연구를 뒷받침하였다.³²

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. 스타틴을 투여하고 있는 급성심근경색이나 심부전 환자에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

(7) 부작용

치료 용량으로는 치명적인 부작용은 거의 발생하지 않는다.³⁰ 출혈성 뇌졸중, 혈당 상승, 면역 억제 효과 증가의 보고가 있다.^{20,28,34-40} 소화기 계통의 구역, 구토, 트림, 생선 냄새가 나는 트림이나 생선 맛을 느낀다는 보고가 있고, 간수치 상승, 두통이나 가려움증, 관절통이 보고되기도 하였다. GISSI-prevenzione 연구에서는 이와 같은 부작용으로 인해 약물을 중단했던 사례가 5% 미만이었으며, 이런 증상은 사용된 약물 용량이 하루 3g을 넘을 때 더 빈번하였다.^{28,41}

(8) 금기증

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

(9) 요약표

표 4-6. 오메가-3 지방산 사용 요약표

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

참고문헌

- Burdge G. Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:137-144.
- Burdge GC, Finnegan YE, Minihane AM, Williams CM, Wootton SA. Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [13C] alpha-linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards beta-oxidation in older men. *Br J Nutr* 2003;90:311-321.

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

21. Pownall HJ, Brauchi D, Kilinç C, Osmundsen K, Pao Q, Payton-Ross C, et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999;143:285-297.
22. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:94-106.
23. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blIND, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:682-690.
24. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540-1550.
25. Manson JE, Cook NR, Lee I, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;380:23-32.
26. 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.
27. 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.
28. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
29. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
30. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-1230.
31. 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.
32. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, et al. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Annuzzi G, Rivellese A, Capaldo B, Di Marino L, Iovine C, Marotta G, et al. A controlled study on the effects of ω -3 fatty acids on lipid and glucose metabolism in non-insulin-dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 1991;87:65-73.

36. 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.
37. Wu JH, Micha R, Imamura F, Pan A, Biggs ML, Ajaz O, Djousse L, et al. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012;107(Suppl 2):S214-227.
38. 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.
39. 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.
40. Wu D, Meydani SN. ω -3 polyunsaturated fatty acids and immune function. *Proc Nutr Soc* 1998;57:503-509.
41. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by ω -3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-1903.

6) 니코틴산(nicotinic acid, niacin)

(1) 서론

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

(2) 역사

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

(3) 작용 기전

지방조직에서 지방 분해를 억제하여 혈청 지방산 농도를 감소시켜 간에서 VLDL의 생산을 억제함으로써 혈청 중성지방 농도를 낮추고, VLDL에서 변환되는 LDL 콜레스테롤 농도도 감소시킨다.⁴ 콜레스테롤이 HDL에서 VLDL로 이동하는 것을 억제하며, 혈청 ApoA1과 HDL 콜레스테롤 농도를 증가시킨다.⁵ 그리고 간세포의 콜레스테롤 입자 대사에 관여하여 HDL 콜레스테롤 분해를 억제한다.^{4,6} 니코틴산은 ApoB 지단백의 합성과 분비를 감소시키므로 Lp(a)의 합성도 감소시킨다.⁷ 또한 크기가 작고 밀도가 높은 LDL을 크기가 크고 밀도가 낮은 LDL로 변환시킨다.⁸

(4) 용법/용량

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

지속형 니코틴산: 간 독성으로 인하여 사용되지 않음

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

(5) 지질강하 관련 효과

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

과 ezetimibe 병용 사용 시 보다 HDL 콜레스테롤 상승 및 중성지방의 감소 효과가 뛰어나다.¹⁰

(6) 임상연구 결과

현재 이상지질혈증에서 니코틴산을 사용하게 된 분수령은 Coronary Drug Project (CDP) 연구에서 기원한다.¹¹ CDP 연구는 1966년부터 1974년까지 53개 병원에서 진행된 이중맹검 위약 대조군 연구로서 심전도 상 보고된 심근경색 과거력이 있는 8,341명의 환자를 대상으로 니코틴산, clofibrate, 에스트로겐, dextrothyroxine 및 위약의 5개의 이상지질혈증 치료제를 비교하였다. 일차 종결점은 총사망률이었다. 연구는 6.2년 동안 진행되었으며 니코틴산군은 위약군에 비해 총사망률에는 통계학적 차이가 없었으나 심근경색, 심혈관질환 수술, 뇌졸중 및 협심증의 발생률이 더 낮았다. 또한 니코틴산은 위약에 비해 총콜레스테롤과 중성지방을 각각 10%와 26% 강하하는 효과를 보였으나 심방세동, 소화장애, 안면홍조, 발진 및 가려움증 등 부작용이 유의하게 더 발생하였다.

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

(7) 부작용

안면홍조가 가장 흔한 부작용이며 첫 복용 시부터 발생할 수 있다.⁶ 복용하고 15-60분 후 발생되며 15-30분간 지속된다. 프로스타글란딘 D2 (prostaglandin D2)의 분비와 관련 있다고 알려져 있다. 식사와 함께 복용하고 니코틴산 복용 전 아스피린을 복용하거나 약의 용량을 최소에서부터 점진적으로 증가시키므로써 안면홍조 증상을 최소화할 수 있다. 알코올성 음료는 안면홍조를 악화시킬 수 있다. 간 독성이 가장 심한 부작용이기 때문에 간기능 모니터링이 필수적이다.¹⁶⁻¹⁹ 오심, 피로감 등이 간 독성의 증상일 수 있다. 최근 개발된 서방형은 안면홍조의 빈도를 많이 감소시켰다고 보고되었다. 내당능장애 및 고요산혈증 또한 유발될 수 있다. 니코틴산은 내당능장애 또는 당뇨병이 있는 환자에서 사용시 혈당을 증가시킬 수 있으므로 주의해야 한다.^{20,21} 니코틴산 복용 시작 시 일시적으로 혈당 증가가 관찰되나, 시간이 경과하면서 점차 시작 전 혈당으로 회복된다. 통풍 병력이 있는 환자에서 니코틴산은 특별한 주의가 필요하다.²² 드문 부작용으로 가역적인 시각장애가 발생하는 낭포황반부종이 있으며²³ 근육병증은 니코틴산 단독 또는 스타틴과 병용 시 드물게 발생할 수 있다.^{24,25}

(8) 금기증

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

(9) 요약

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

참고문헌

1. Altschul R, Hoffer A, Stephen JD. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch Biochem Biophys* 1955;54:558-559.
2. McCormack PL, Keating GM. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia. *Drugs* 2005;65:2719-2740.
3. McGovern M. Niaspan: creating a new concept for raising HDL-cholesterol. *European Heart Journal Supplements* 2005;7:F41-F47.
4. Grundy SM, Mok HY, Zech L, Berman M. Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. *J Lipid Res* 1981;22:24-36.
5. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-1298.
6. Illingworth DR, Stein EA, Mitchel YB, Dujovne CA, Frost PH, Knopp RH, et al. Comparative effects of lovastatin and niacin in primary hypercholesterolemia. A prospective trial. *Arch Intern Med* 1994;154:1586-1595.
7. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp (a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989;226:271-276.
8. Superko HR, McGovern ME, Raul E, Garrett B. Differential effect of two nicotinic acid preparations on low-density lipoprotein subclass distribution in patients classified as low-density lipoprotein pattern A, B, or I. *Am J Cardiol* 2004;94:588-594.
9. Probstfield JL, Hunninghake DB. Nicotinic acid as a lipoprotein-altering agent. Therapy directed by the primary physician. *Arch Intern Med* 1994;154:1557-1559.
10. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE, et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007;192:432-437.
11. The coronary drug project. Design, methods, and baseline results. *Circulation* 1973;47:11-50.
12. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-1592.

13. Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, Michalek JE, Maranian AM, Kolasa MW, et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *An Intern Med* 2005;142:95-104.
14. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
15. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effect of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-212.
16. Knopp RH, Ginsberg J, Albers JJ, Hoff C, Ogilvie JT, Warnick GR, et al. Contrasting effects of unmodified and time-release forms of niacin on lipoproteins in hyperlipidemic subjects: Clues to mechanism of action of niacin. *Metabolism* 1985;34:642-650.
17. McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchili VM. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *JAMA* 1994;271:672-677.
18. Christensen NA, Achor RW, Berge KG, Mason HL. Nicotinic acid treatment of hypercholesteremia. Comparison of plain and sustained-action preparations and report of two cases of jaundice. *JAMA* 1961;177:546-550.
19. Henkin Y, Johnson KC, Segrest JP. Rechallenge with crystalline niacin after drug-induced hepatitis from sustained-release niacin. *JAMA* 1990;264:241-243.
20. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-381.
21. Garg A, Grundy SM. Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1990;264:723-726.
22. Gershon SL, Fox IH. Pharmacologic effects of nicotinic acid on human purine metabolism. *J Lab Clin Med* 1974;84:179-186.
23. Bressler NM. Cystoid Macular Edema from Niacin Typically Is Not Accompanied by Fluorescein Leakage on Angiography. *Am J Ophthalmol* 2005;139:951.
24. Reaven P, Witztum JL. Lovastatin, nicotinic acid, and rhabdomyolysis. *An Intern Med* 1988;109:597-598.
25. Bays H. Safety of niacin and simvastatin combination therapy. *Am J Cardiol* 2008;101:3b-8b.

3. 병용요법

LDL 콜레스테롤이 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.¹ 이는 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 2년 동안 simvastatin 80 mg/ezetimibe 10 mg 혹은 simvastatin 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 mm으로, 양군에서 평균 변화율에 차이가 없었다($P=0.29$). simvastatin/ezetimibe 복합제로 시행한 임상 연구인 SEAS 연구에서는 무증상의 대동맥협착증 환자를 대상으로 효과를 평가하고자 하였다.² 4년간 simvastatin 40 mg/ezetimibe 10 mg 병용요법의 효과를 관찰하였고 치료 8주에 LDL 콜레스테롤이 58% 감소되었다. 대동맥판막경화증으로 인한 울혈성 심부전, 심근경색증, 관상동맥 우회수술, 관상동맥 중재시술, 불안정형 협심증으로 인한 입원율, 비출혈성 뇌졸중을 포함한 일차종말점에는 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 만성 심부전 환자를 대상으로 상기 복합제가 위약군에 비해 임상 사건을 개선시키는 효과를 보여주었다.³ 평균 나이 62세, 중등도 이상의 신기능 저하 환자 9,270명을 대상으로 평균 4.9년을 추적 관찰한 결과, 위약에 비해 비치명적 심장마비나 심장질환에 의한 사망, 뇌졸중 또는 혈관이식술 등의 초기 발생률을 17% 감소시켰다. 이 연구는 simvastatin/ezetimibe 고정용량 복합제의 심혈관 사건 감소 효과를 일차 목표 변수로서 최초로 입증한 연구이다. IMPROVE-IT 연구에서는 급성관동맥증후군 환자들을 대상으로 simvastatin 40 mg 단독 치료에 비해 simvastatin 40 mg/ezetimibe 10 mg 병용요법 군에서 LDL 콜레스테롤이 더 감소하면서 주요 심혈관 사건 발생이 6.4% 유의하게 감소하였다.^{4,5} 따라서, 스타틴에 에제티미브를 병용하여 LDL 콜레스테롤 농도를 더 낮추어 임상적인 예후를 개선하는 효과가 있기에, 최대 가용 용량의 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에제티미브를 병용한다(I, B).

최근에는 죽상경화성 심혈관질환 환자에서 중강도 스타틴과 에제티미브 병용요법이 고강도 스타틴 단독 요법에 비해 3년 동안 주요 심혈관질환 사건 발생에서 비열등하다고 발표한 연구도 있어 향후 연구들의 결과를 주목할 필요가 있다.⁶

2) 스타틴과 PCSK9 억제제 병용요법

Evolocumab과 alirocumab 두 가지 PCSK9 억제제는 스타틴과 에제티미브 등과의 병용 여부와 상관없이 LDL 콜레스테롤을 50–75% 감소시킨다.⁷⁻¹⁰ Evolocumab은 Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial (OSLER)-1 과 OSLER-2 연구에서 표준 지질 강하 치료에 추가하였을 때 11개월(중양값)의 치료기간 동안 LDL 콜레스테롤을 61% 감소시켰다.⁸ Alirocumab은 ODYSSEY LONG TERM trial에서 78주의 치료 기간 동안 최대 용량 스타틴 단독 치료에 비해 LDL 콜레스테롤을 62% 더 감소시켰고, 주요 심혈관질환의 발생을 유의하게 감소시켰다.⁹ FOURIER 연구에서는 27,564명의 고위험 환자를 2.2년 동안 추적 관찰하였는데 atorvastatin을 20 mg 이상 투여해도 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL인 환자를 대상으로 진행되었으며, 연구에서 evolocumab 치료는 LDL 콜레스테롤을 59%, non-HDL 콜레스테롤을 51%, ApoB를 46%, Lp(a)를 27%, 중성지방을 16% 감소시켰고 HDL 콜레스테롤과 ApoA1을 각각 8%, 7% 증가시켰다.¹⁰ 심혈관사망, 심근경색증, 뇌경색, 불안정형 협심증 입원, 관상동맥중재술을 포함하는 복합 일차종말점은, evolocumab 군에서 9.8%, 위약군에서 11.3% 발생하여 상대위험도는 15% 낮았다. 따라서 초고위험군에서 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제를 병용하여 사용할 수 있다(IIa, A).

3) 스타틴과 피브린산의 병용요법

당뇨병 환자들을 대상으로 스타틴과 fenofibrate를 병용한 FIELD와 ACCORD 연구에서는 일차 연구종말점인 심혈관계 위험도를 유의하게 낮추지는 못하였다. 그러나 후향적 하위군 분석을 통해 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 이상지질혈증 환자군에서는 총 심혈관질환 발생이 27% 감소하였다.¹¹⁻¹³ 대사증후군을 동반한 40세 이상의 한국인 29,771명을 대상으로 성향점수매칭법에 따라 스타틴과 fenofibrate 병용요법을 시행한 2,156명의 환자군과 스타틴 단독 요법을 시행한 8,549명의 환자군을 후향적으로 비교하였을 때, 복합 심혈관사건의 위험도가 병용요법군에서 26% 유의하게 낮았다.¹⁴ 피브린산 유도체는 비교적 고위험군 환자로 대사증후군이 동반되었거나 중성지방이 높고, HDL 콜레스테롤이 낮은 일부군에서 스타틴과 병용하였을 때 심혈관질환의 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 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 피브린산 유도체를 추가 투약할 수 있다(IIb, B). 반면 일부 피브린산 유도체와 스타틴을 병용 시에 근육관련 증상 및 질환의 증가가 있을 수 있으므로, 적절한 약제의 선택 및 적응증을 충분히 숙지해야 하며 스타틴에 병용을 고려할 경우 저용량 또는 중간 용량 스타틴으로 시작한다. Fenofibrate는 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상이면 급성췌장염 예방을 위해 병용 투여한다(IIa, A). Fenofibrate 치료를 시작할 때 신기능을 잘 계산하고 병용 후 3개월, 6개월 후 반복 측정한다. 사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만이면 용량을 감량하고, 30 mL/min/1.73 m² 미만이면 fenofibrate는 투여하지 않는다(III, B). 또한 치료 시작 전에 고령, 신장 및 간 장애, 갑상선기능저하증, 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. Gemfibrozil은 스타틴과의 병용 시에 근육증상과 횡문근융해증의 위험도가 증가하므로 병용을 고려하지 않는다(III, B).

4) 스타틴과 오메가-3 지방산의 병용요법

이 두 약제의 병용은 주로 LDL 콜레스테롤과 중성지방을 동시에 감소시키고자 할 때 사용될 수 있다(IIa, C). 오메가-3 지방산 1일 4 g과 simvastatin의 병용은 중성지방을 유의하게 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 다소 증가시켰다.¹⁵ 스타틴과 오메가-3 지방산의 병용요법의 심혈관질환 예방효과를 보고자 한 연구들의 결과는 일관적이지 않으며 제형이나 용량에 따라서 다른 결과들을 보이고 있다. GISSI-Prevenzione 연구에서는 급성심근경색증 환자의 주요 심혈관 사건 발생과 사망을 감소시켰고,¹⁶ JELIS 연구에서 저용량 스타틴과 EPA를 복합하였을 때 스타틴 단독과 비교하여 주요 심혈관 사건을 감소시켰다.¹⁷ 최근 REDUCE-IT 연구에서는 스타틴을 복용 중인 고중성지방혈증 환자에게 순도가 높은 EPA를 추가한 결과, 스타틴 단독 투여군에 비해 심혈관질환의 위험이 25% 감소하였다.¹⁸ 반면, Alpha-Omega,¹⁹ SUPPLEMENTATION WITH FOLATE, VITAMIN B6 AND B12 AND/OR OMEGA-3 FATTY ACIDS (SU.FOL.OM3)²⁰, 최근의 STRENGTH²¹ 연구 등 약 1,300-5,000명의 대상 환자로 이루어졌던 연구들에서는 치료군과 대조군간의 유의한 사망 및 심혈관질환 발생에서의 감소를 보이지 못하였고, 20개 연구들의 메타분석 결과에서도 유의한 예후 개선효과를 보이지 못했다.²² 오메가-3 지방산의 중성지방 강하 목적 이외의 사용에 대해서는 추가 연구가 필요하나 오메가-3 지방산은 비교적 안전하여 특별한 부작용이 없고 약물 상호작용도 적다는 장점이 있어, 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE (하루 4 g)를 추가 투약할 수 있다(IIb, B). 다만 국내에서는 아직까지 IPE는 판매가 되고 있지 않은 상태이다.

5) 스타틴과 담즙산 결합수지의 병용요법

스타틴과 담즙산 결합수지의 병용이 LDL 콜레스테롤 조절 목표를 달성하는 데 유용할 수 있다. 최근의 메타 분석 결과, 담즙산 결합수지를 스타틴과 병용하면 추가적으로 16.2% LDL 콜레스테롤의 감소 효과를 기대할 수 있다.²³ 관상동맥조영술을 이용한 연구에서 죽상경화증을 감소시킨다는 보고는 있으나,²⁴ 스타틴과 담즙산결합수지를 병용하여 심혈관질환이 감소하는지를 평가한 임상 연구는 아직 없다. 스타틴을 투약해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달하지 못하면 담즙산 결합수지를 병용할 수 있다(IIb, C).

6) 스타틴과 니코틴산의 병용요법

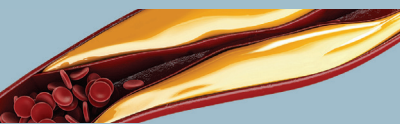
AIM-HIGH 연구에서는 심혈관질환이 있고, 스타틴을 투여하면서 LDL 콜레스테롤은 충분히 조절되었지만, 죽상경화 이상지질혈증이 있는 환자에서 니코틴산 1.5-2 g/일을 병용 투여하여 잔여위험도에 대한 효과를 보았는데, 예후 개선 효과가 없다고 판단되어 조기종료 되었다.²⁵ 그러나 이 연구에서도 높은 중성지방과 저HDL 콜레스테롤 농도를 가진 대상군에서는 심혈관질환 위험도를 낮출 수 있다고 분석되었다. 그러나, 니코틴산은 혈당 증가, 홍조, 감염, 피부질환 등의 부작용이 보고되어 몇몇 국가에서는 구할 수 없게 되었다. 또한 HPS2-THRIVE 연구에서도 스타틴을 복용 중인 환자에서 니코틴산과 홍조억제제인 라로피프란트 복합제를 추가함에도 불구하고 주요 심혈관 사건을 감소시키지 못했으며, 근육병증, 간기능 이상, 당뇨병 발생 위

험 증가 등의 부작용이 증가하였다.²⁶ 따라서, 스타틴과 니코틴산의 병용투여는 일반적으로 권고되지 않는다 (III, A).

참고문헌

1. 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.
2. 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;359:1343-1456.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH 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(10349):380-390.
7. 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* 14;311:1870-1882.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-1509.
9. 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.
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. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demetriadis DS, Pehlivanidis AN, Kontopoulos AG. Atorvastatin versus four statin-fibrate combinations in patients with familial combined hyperlipidaemia. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:33-39.
12. Farnier M, Steinmetz A, Retterstøl K, Császár A. Fixed-dose combination fenofibrate/pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia uncontrolled with simvastatin 20 mg: a double-blind, randomized comparative study. *Clin Ther* 2011;33:1-12.
13. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.

14. 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.
15. 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.
16. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
17. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
18. 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.
19. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.
20. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
26. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effect of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-212.



C H A P T E R

5

특정 집단의 이상지질혈증

1. 관상동맥질환과 이상지질혈증
2. 뇌졸중(뇌혈관질환)과 이상지질혈증
3. 만성콩팥병과 이상지질혈증
4. 당뇨병과 이상지질혈증
5. 노인의 이상지질혈증
6. 소아청소년의 이상지질혈증
7. 가족성 고콜레스테롤혈증
8. 임신 중 이상지질혈증



1. 관상동맥질환과 이상지질혈증

권고안

내용	권고등급	근거수준
1. 관상동맥질환이 있는 환자는 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
2. 급성심근경색증이 발생한 경우 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약할 것을 권고한다.	I	A

국내의 심근경색증이 있었던 환자들은 죽상경화성 심혈관질환 사건 이전에 적어도 1개의 심혈관 위험 인자를 추가적으로 가진 것으로 보고되었다. 2006–2013년 국민건강보험공단-국민건강진단 코호트(National Health Insurance Service-Health Screening Cohort, NHIS-HEALS) 자료의 7만명을 대상으로 분석한 결과, 고위험군은 LDL 콜레스테롤 목표 달성율이 전체 평균인 47.2%에 그치고 있으며, 초고위험군의 경우 17.6%만이 목표치를 달성했음이 보고되었다. LDL 콜레스테롤이 낮을수록 향후 심혈관질환 사건 발생이 유의하게 낮기에 향후 개선이 필요하다.¹

관상동맥질환의 이차 예방을 위한 이상지질혈증 관리에서 첫번째 목표는 LDL 콜레스테롤 농도를 낮추는 것이다. 첫번째 방법은 HMG-CoA 환원효소 억제제인 스타틴을 사용하는 것이다. 스타틴을 환자가 복용할 수 있는 최고 용량까지 증량하였음에도 LDL 콜레스테롤 목표치까지 도달하지 못할 경우 비스타틴 계열의 약물인 에제티미브를 먼저 추가하고 이어서 PCSK9 억제제를 사용할 수 있다. 이와 관련된 대표적인 임상 연구로는 IMPROVE-IT 연구², FOURIER 연구³와 ODYSSEY OUTCOME 연구⁴가 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

2015년에 발표된 IMPROVE-IT은 18,144명의 급성관동맥증후군 환자 중 LDL 콜레스테롤 농도가 50–125 mg/dL (약물치료 중인 경우에는 50–100 mg/dL)인 환자를 대상으로 9년간 진행된 연구이다.² simvastatin 40 (-80) mg 단일복용 환자군과 simvastatin/ezetimibe 40 mg/10 mg 병용 치료 환자군을 전향적으로 무작위 배정하여 정기적으로 추적 관찰하였고 5,250건의 심혈관질환이 다시 발생하였다.² LDL 콜레스테롤 조절 목표

는 70 mg/dL 미만이었고 목표에 도달하지 않으면 80 mg으로 증량하거나 simvastatin/ezetimibe 40/10 mg 복합제로 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만으로 조절하는 것을 목표로 계획되었다. 전체 피험자를 대상으로 하는 IMPROVE-IT ITT결과에서 simvastatin/ezetimibe 복용군의 상대위험도 감소율은 6.4%로 병용치료의 유의성이 입증되었다. 연구 기간 동안 병용요법을 시행한 환자 중 32.7%가 주요 심혈관 사건(심혈관계 원인에 의한 사망, 비치명적 심근경색, 급성관동맥증후군으로 인한 입원, 관상동맥 재개통술)을 경험했고, 이는 스타틴 단독요법군 34.7%와 비교하여 절대적 위험율 감소를 2.0%에서 보고하였다. On treatment 분석에서는, 연구 기간 동안 simvastatin/ezetimibe를 복용한 환자 중 29.8%가 주요 심혈관 사건을 경험하여, 단독요법군(32.4%)과 비교하여 낮은 발생률을 보였다. 또한, 복용순응도가 높을수록 치료제 복용에 따른 심혈관질환 위험 감소 효과도 높아지는 상호작용이 확인되었으며 당뇨병에서 병용요법의 효과가 더 큰 것으로 보고되었다. IMPROVE-IT study는 심혈관질환 예방 효과가 스타틴의 특정 용량을 복용으로 인한 것이라기 보다는 LDL 콜레스테롤을 낮추었기 때문이라는 답을 준 연구로서 관상동맥질환 환자에게 있어 스타틴 치료에 에제티미브라는 비스타틴 치료를 추가하는 병용요법의 우월성을 입증하였다.

2) PCSK9 억제제

또한 다른 비스타틴 요법으로 최근 진료에 사용되고 있는 PCSK9 억제제인 evolocumab (FOURIER 연구) 과 alirocumab (ODYSSEY OUTCOME 연구)이 있다.^{3,4} FOURIER 연구는 스타틴 단독치료에 비해 스타틴과 evolocumab 병용요법의 우월성을 조사한 연구로서, 급성심근경색, 뇌졸중, 말초동맥질환의 병력과 심혈관계 위험요인을 가지면서 고강도 스타틴 치료에도 LDL 콜레스테롤 농도가 70 mg/dL 이상인 환자가 등록되었으며 총 27,564명의 환자에 대하여 이중맹검으로 evolocumab의 우월성을 입증하였다.³ 평균 2.2년간 진행된 연구 결과에서 evolocumab 사용군은 위약군에 비해 주요 심혈관계 사건(심근경색, 뇌졸중 발생 및 심혈관계 사망사건, 불안정형 협심증, 관상동맥 재관류술에 대한 복합평가변수)에 대하여 위험도가 15% 감소하였고 LDL 콜레스테롤 농도도 59% 감소하였다. 또한 evolocumab의 효과는 환자의 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 관계없이 우월성이 유지되었고, LDL 콜레스테롤 농도가 낮을수록 심혈관계 사건 발생률이 더욱 낮아짐을 보고하였다.

또한 alirocumab의 병용투여 효과를 발표한 ODYSSEY OUTCOME 연구는 급성관동맥증후군을 경험하고 나서 1개월 이상 경과하였지만 1년 이내인 환자들을 대상으로 LDL 콜레스테롤의 추가 치료가 필요한 18,924명에 대해 alirocumab의 효과를 보고하였다.⁴ 연구에 등록된 환자의 약 89%는 이미 고강도 스타틴 또는 최대내약 용량의 스타틴 치료를 받았음에도 LDL 콜레스테롤 농도가 목표에 도달하지 않는 상태였다. 한편, ODYSSEY OUTCOME에는 아시아 환자가 전체 환자군의 12%에 달하는 2,300여명의 자료가 포함되었다. 평균 2.8년 동안의 추적관찰 결과에서 alirocumab을 사용한 환자군은 위약군과 비교하여 주요 심혈관질환 사건발생의 복합 변수로 정의되는 관상동맥질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 치명적 및 비치명적 뇌졸중, 입원이 필요한 불안정 협심증에 대하여 15%의 위험률 감소를 보고하면서 PCSK9 억제제의 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 메타분석에서 제기된 PCSK9 억제제에 대한 부작용 혹은 달성된 매우 낮은 LDL 콜레스테롤 값의 임상 안전성

에 대한 연구들은 무작위 배정 연구에서 별다른 문제가 없었다. 하지만 향후 장기적인 안전성 자료가 추가로 발표될 것으로 기대한다.

3) 관상동맥질환 환자의 이상지질혈증에 대한 치료약제 선택

단독 요법으로 LDL 콜레스테롤 목표를 달성가능한 군이 많지만 고위험군 또는 높은 LDL 콜레스테롤 농도를 가진 환자의 경우 병용요법이 합리적이다. 병용약제 선택에 중요한 요인으로 LDL 콜레스테롤 감소 정도인데, 치료법에 상관없이 LDL 콜레스테롤이 39 mg/dL (1 mmol/L) 감소하면 관상동맥질환 사건발생 위험이 22% 감소한다. 또한 약제에 따라 고강도 스타틴은 LDL 콜레스테롤의 50% 감소를, 에제티미브는 추가적인 20% 감소를, PCSK9 억제제는 60%의 감소를 기대할 수 있다. 따라서 최대 내약성 스타틴으로 치료를 받았음에도 불구하고 고위험군 및 고위험군이 지속되는 환자의 경우 에제티미브의 병용이 권장되며 여전히 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제의 추가가 권장된다.

관상동맥질환 환자는 초고위험군에 포함되며 따라서 이차예방을 위한 강력한 LDL 콜레스테롤 저하 치료가 필요하다. 따라서, 관상동맥질환 환자군의 이차예방을 위해서 LDL 콜레스테롤 농도는 55 mg/dL 미만으로 낮추면서 동시에 기저치 LDL 콜레스테롤 농도보다 50% 이상 감소시키는 것을 동시에 충족하는 것을 목표로 한다(I, A), 급성심근경색이 발생한 경우에는 기저치 LDL 콜레스테롤 농도에 관계없이 바로 스타틴을 사용하여야 한다(I, A). 이후에도 목표치에 도달하지 못하면 에제티미브를 병용하고 이어서 PCSK9 억제제를 순차적으로 고려한다.

이번 지침에서는 관상동맥질환 환자에게서 LDL 콜레스테롤 목표치 달성을 위한 적극적인 지질 강하 치료를 강조했다. LDL 콜레스테롤 목표치는 예전 기준보다 강화되었고 강화된 만큼 임상적인 이득도 확보된다는 것이 여러 무작위연구를 통해 증명되었다. 하지만 이러한 확립된 결과에도 실제 진료에서는 지질저하요법의 적용이 상대적으로 불충분했기에, 관상동맥질환과 같은 초고위험군에서 더욱 관심과 적극적인 치료가 필요하다.

참고문헌

1. Kim S, Han S, Rane PP, Qian Y, Zhao Z, Suh HS. Achievement of the low-density lipoprotein cholesterol goal among patients with dyslipidemia in South Korea. *PLoS One* 2020;15:e0228472.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

2. 뇌졸중(뇌혈관질환)과 이상지질혈증

권고안

내용	권고등급	근거수준
허혈뇌졸중 환자의 이상지질혈증 치료방침을 결정하기 위해서, 가능하다면 죽상경화증과 뇌졸중 발병 원인에 대한 평가를 시행하기를 권고한다.	I	E
허혈뇌졸중 환자가 심혈관질환 및 심장성 색전증을 일으킬 수 있는 질환이 없고, LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상일 경우에는 뇌졸중의 이차예방을 위해 고강도 스타틴제제를 권고한다.	I	A
허혈뇌졸중 또는 일과성뇌허혈발작 환자가 뇌동맥, 목동맥, 대동맥에 죽상경화증이 있는 경우에는 심뇌혈관질환의 위험을 낮추기 위해 스타틴을 우선적으로 사용하되, 필요시 에제티미브를 추가하여 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고한다.	I	A
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.	IIa	B

1) 뇌졸중 정의와 분류 기준

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 막히게 된 원인에 따라 아형으로 분류되게 되는데, Trial of Org 10172 in Acute Stroke (TOAST) 연구에서 쓰인 방법을 이용하여 5가지 아형으로 분류하는 것이 가장 널리 사용되고 있다.³ 이 분류에 의하면, 허혈뇌졸중은 발병 원인에 따라 큰 뇌혈관의 죽상경화증에 의한 큰동맥죽상경화증(large artery atherosclerosis), 소혈관폐색(small vessel occlusion), 심방세동 등 심장질환에 의한 심장성 색전증(cardioembolism)과 혈관박리, 혈관염, 모야모야병 등에 의한 다른원인뇌졸중(other determined causes), 두 가지 이상의 허혈뇌졸중 발생 원인이 있거나 원인이 확인되지 않은 경우 또는 원인 검사를 시행하지 못하여 정확한 원인 분류가 어려운 경우를 포함하는 원인불명뇌졸중(undetermined causes)으로 나눌 수 있다.^{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 아형과 이상지질혈증의 관계는 아직 잘 알려져 있지 않다.⁴ 따라서, 허혈뇌졸중 환자의 이상지질혈증 치료는 뇌졸중의 각 아형별로 다르게 접근하는 것이 이론적으로 타당하다. 다만, 대다수 뇌졸중 관련 연구가 아형으로 분류해서 진행되지 않은 경우가 많고, 때로는 아형을 분류하기 어려운 경우도 있기 때문에 현실적으로는 체계적으로 아형별 치료 전략을 구축하기에는 어려움이 있다.

위에서 설명한 바와 같이 죽상경화성 허혈뇌졸중은 죽상경화증에 의한 뇌혈관의 협착 및 혈전으로 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 이상지질혈증의 치료에 도움을 받을 수 있는 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

The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) 연구는 혈중 LDL 콜레스테롤이 100–190 mg/dL인 허혈뇌졸중, 출혈뇌졸중(허혈뇌졸중이나 관상동맥질환 발생위험이 있다고 판단되는 경우) 및 죽상경화증에 의해 발생한 것으로 생각되는 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 것이 아니라, 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 뇌졸중은 투약군의 11.2%, 위약군의 13.1%에서 발생하여 atorvastatin 80 mg은 5년간 16%의 뇌졸중 재발 상대위험도가 감소되는 효과를 보였다(HR, 0.84; 95% CI, 0.71–0.99). 또한 전체 심혈관질환 사건의 발생도 atorvastatin 투약군에서 상대위험도가 26% 더 낮았다(HR, 0.80; 95% CI, 0.69–0.92). 그리고, 이차 결과변수중 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)에서는 출혈뇌졸중을 제외하고는 큰혈관죽상경화증, 소혈관폐색, 원인불명뇌졸중, 그리고 일과성뇌허혈발작 등 모든 허혈뇌졸중 아형에서 atorvastatin 사용군이 위약군에 비해 심뇌혈관질환 발생이 적었다. 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

Treat Stroke to Target (TST)연구는 유일하게 죽상경화로 인한 허혈뇌졸중 환자에서 특정 LDL 콜레스테롤 목표수치 달성이 주요 심뇌혈관질환을 감소시킬 수 있는지를 조사한 연구로 프랑스와 한국에서 진행되었다.⁷ 선정기준은 최근 3개월 이내 허혈뇌졸중이나 15일 이내 고위험 일과성뇌허혈발작이 있고, 뇌동맥, 목동맥, 대동맥, 또는 관상동맥에 죽상경화증이 있으며, 스타틴치료의 분명한 적응증(미국, 프랑스, 또는 한국 가이드라인 기준)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 <math><70\text{ mg/dL}</math> (낮은 목표군) 또는 $90\text{--}110\text{ mg/dL}$ (높은 목표군)의 두 군 중 하나에 무작위 배정되었다. 목표 LDL 콜레스테롤을 달성하기 위해 스타틴과 에지티미브가 사용되었다. 평균 3.5년의 추적기간동안 일차결과 변수인 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 Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) 연구는 혈중 총콜레스테롤 180–240 mg/dL인 비심장색전성 허혈뇌졸중(non-cardioembolic stroke) 환자를 대상으로 저용량 스타틴 치료군과 비스타틴 치료의 대조군에서 뇌졸중 및 일과성허혈발작의 발생률을 비교 관찰하였다.⁸ 평균 4.9년간의 추적관찰 기간 동안 저강도 스타틴은 대조군에 비해 전체 뇌졸중 및 일과성뇌허혈발작의 발생 위험도를 줄이지 못하였으나, 죽상경화성 허혈뇌졸중 발생은 pravastatin군에서 연간 0.21%, 대조군에서 0.65%로 ($P=0.0047$), 저강도 스타틴도 죽상경화성 허혈뇌졸중의 재발을 줄였다. 반면 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 <math><55\text{ mg/dL}</math>를 달성하는 것이 추가적인 이득이 있는지를 일차 결과변수로 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 수치 70 mg/dL 보다는 <math><55\text{ mg/dL}</math>가 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 합성결과변수였다. 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 5,337명 환자 자료를 분석한 결과 치료시작 4주후 LDL 콜레스테롤 수치는 evolocumab군의 경우 30.9 mg/dL으로 대조군에 비해 55.6% 낮았다. FOURIER 연구의 일차결과변수인 주요심뇌혈관질환에 대한 evolocumab의 효과는 뇌졸중 병력이 있는 환자에서 15%가 감소하여(HR, 0.85; 95% CI, 0.72–1.00), 뇌졸중 병력이 없는 환자과 차이가 없었다(HR, 0.85; 95% CI, 0.79–0.93) (P for interaction=0.91). 뇌졸중 병력이 있는 환자에서 evolocumab의 뇌졸중 상대 위험

도 감소는 10%로 뇌졸중 병력이 없는 환자에서와 유의한 차이가 없었다(P for interaction=0.22).¹¹ 비록, 하위 집단 분석에 의한 결과이지만 뇌졸중환자에서도 LDL 콜레스테롤 수치를 집중적으로 낮추는 것이 주요 심뇌혈관질환과 뇌졸중의 위험을 더 낮출 수 있다는 것을 시사한 연구라고 생각된다.

참고문헌

1. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-114.
2. 대한신경과학회. *신경학*. 3rd ed.: 범문에듀케이션, 2017;665-698.
3. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
4. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.
5. 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, 3rd, 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* 2019;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. 만성콩팥병과 이상지질혈증

권고안

내용	권고등급	근거수준
만성콩팥병 환자는 심뇌혈관질환의 고위험군으로 간주되며, 사구체여과율 저하 또는 알부민뇨 정도가 심할수록 심뇌혈관질환의 위험도는 증가한다.	I	A
투석 전 만성콩팥병 3-5단계의 환자에서 심뇌혈관계질환의 위험을 낮추기 위해 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 권고한다.	I	A
만성콩팥병 1-2단계의 환자에서 연령, 당뇨병, 관상동맥병과 허혈성 뇌졸중 기왕력 및 심혈관질환 위험도에 따라 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 고려한다.	II	A
투석 중인 만성콩팥병 5단계의 환자에서 심뇌혈관계질환의 위험을 낮추기 위하여 스타틴 치료를 시작하는 것에 대한 임상적 효과는 근거가 부족하다.	II	A
투석이 필요한 만성콩팥병 5단계의 환자에서 기존 사용중인 스타틴 치료를 중지할 필요는 없다.	II	C
고중성지방혈증을 가진 성인 만성콩팥병 환자의 경우 일차적으로 치료적 생활습관의 변화를 고려한다.	II	A

1) 서론 및 역사

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

일반 인구 집단과 비교하여 혈중 지질성분의 구성은 신기능이 저하됨에 따라 특징적인 이상소견을 보인다. 만성콩팥병의 초기부터 나타날 수 있는 특징적인 소견으로는 triglyceride-rich lipoprotein의 생산 증가 및 각종 효소활동의 변화에 따른 제거능력의 감소에 의한 중성지방의 증가와 HDL 콜레스테롤의 감소를 들 수 있으며 이는 결과적으로 non-HDL 콜레스테롤과 Apo B의 혈중 농도를 증가시킨다. 그뿐만 아니라 LDL 콜레스테롤의 subclass에도 변화가 생기는데 작고 치밀한 LDL (small dense LDL) 입자의 증가가 특징적이다. 이후 신기능이 더욱 저하됨에 따라(특히 투석치료를 요하는 말기신부전 단계에 이르면) LDL 콜레스테롤의 분해 속도는 더욱 저하되고 이에 따라 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤의 수치가 상승하며 Lp(a) 농도 역시 혈중 체류시간이 길어짐에 따라 증가하는 것이 특징이다²³.

이상지질혈증은 심혈관질환의 주요 위험인자 중 하나로 잘 알려져 있으며 정상 신기능을 가진 환자들의 경우, 스타틴을 사용하여 적극적으로 이상지질혈증을 관리하는 것이 심혈관질환의 일차 혹은 이차 예방에 효과가 있음이 밝혀졌다. 이에 비해 상대적으로 만성콩팥병 환자의 경우 이상지질혈증의 양상이나 예후인자로서의 의의나 스타틴의 치료 효과는 아직 명확하지 않은 실정이다. 만성콩팥병자 환자들을 대상으로 한 양질의 대규모 임상연구가 부족하기 때문이지만, 2000년대 중반 이후부터는 몇 차례의 대규모 연구 결과가 발표된 바 있으며, 이를 바탕으로 2013년에 The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)에서는

만성콩팥병 환자들의 이상지질혈증의 관리에 대한 지침을 발표한 바 있다⁴. 새로운 지침은 과거 지침들과 몇 가지 큰 차이점이 있다. 치료목표 혹은 치료의 적절도 평가기준으로써 LDL 콜레스테롤 수치기준이 삭제되었고 이를 대신하여 향후 심혈관질환 위험도(future cardiovascular risk, rates per 1,000 person years)가 사용되었으며, 또한 그에 대한 치료가 직접적으로 어떠한 이점을 갖느냐에 보다 초점을 맞추었다. 만성콩팥병 환자들의 경우 LDL 콜레스테롤의 절대수치가 예후와 직접적인 상관관계를 갖는다고 보기 어려우며, 절대수치에 도달하기 위해서 스타틴을 포함한 약물들을 고용량으로 증량할 경우, 만성콩팥병 환자들에게는 그 안전성이 확보되지 않았다는 이유에서이다. 2013년 진료지침을 바탕으로 2018년 만성 신질환에서 이상지질혈증 치료 지침이 개정된 이후로 만성콩팥병 환자만을 대상으로 수행된 임상 연구가 드물어 현재의 진료지침에는 큰 변동은 없고, 다른 고위험의 질환군과 같이 LDL 콜레스테롤의 절대 수치를 매우 낮게 유지하기 위한 근거는 아직까지 충분하지 않고, 심혈관 위험을 증가시키는 동반 질환에 따라 LDL 콜레스테롤의 목표를 설정하는 것으로 제시된다^{5,6}.

2) 만성콩팥병의 정의 및 심뇌혈관 질환의 위험도

① 만성콩팥병 및 만성콩팥병의 단계의 정의에 관해서는 전 세계적으로 받아들여지고 있는 KDIGO 지침에 근거하여 다음의 두 가지 조건들 중 하나를 만족할 때로 정의한다.

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

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

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

② KDIGO에서 사구체여과율에 따라 2009년에 처음 만성콩팥병을 단계별로 분류하였으나, 만성콩팥병 환자에서 사구체 여과율뿐만 아니라 알부민뇨가 장기 예후 및 합병증에 매우 중요하므로, 2012년 지침에 알부민뇨의 양에 따라 분류체계를 추가하여 KDIGO 2012이 새로 발표되어 분류하고 있다^{7,8}(그림 5-1).

만성콩팥병 환자는 일반 인구 집단에 비하여 사망의 위험이 증가하며 이는 주로 심혈관질환에 의한 사망 위험이 높은 것으로 알려져 있다. 사구체여과율에 따라 분류한 만성콩팥병의 병기에 따라 심뇌혈관 질환의 위험도를 분석한 메타분석에서 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만인 만성콩팥병 3단계부터 심뇌혈관 위험 및 사망이 증가하게 된다. 또한, 알부민뇨도 심뇌혈관 위험도를 증가시키며, 현성 단백뇨를 보이는 경우에 심혈관 위험이 증가하게 되는 것으로 알려져 있다⁴.

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.

그림 5-1. 사구체 여과율과 알부민뇨에 따른 만성콩팥병의 단계

3) 용법 및 용량

사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 이상의 만성콩팥병(신이식을 시행 받은 환자는 제외)는 정상인과 동일한 약제/용량의 사용이 허용된다. 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만의 만성콩팥병 환자는 고용량의 스타틴 사용 시 안전성에 대한 명확한 자료가 없으며 잠재적인 부작용이 발생할 수 있는 고위험군으로, 기존 대규모 연구에서 사용하였던 용량에 대한 자료가 있는 경우에는 그 연구에서와 동일 용량으로의 투여가 권장된다. 단, 일부 아시아인에서는 표의 용량보다 적은 용량에서도 LDL 콜레스테롤의 감소 및 임상 지표의 호전이 관찰되었으므로, 표 보다 저용량으로 치료할 것을 고려하여야 한다^{9,10}.

4) 지질강화 관련 효과 및 임상연구 결과

(1) 만성콩팥병 환자의 이상지질혈증에 대한 접근방법

- ① 만성콩팥병의 진단 시점에서 혈중 지질 검사를 시행하는 것이 예후에 도움이 된다는 직접적인 증거는 없다. 그러나 혈중 지질 검사는 비교적 경제적 부담이 적은 침습적인 검사이며 중증 이상지질혈증이 발

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

(mg/d)

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

2) GP, any dose approved for general population

3) nd, not done or not studied

그림 5-2. 성인 만성콩팥병 환자에 있어 스타틴의 권장 투여 용량(mg/day) (KDIGO)

견될 경우, 갑상선기능저하증, 과도한 음주, 신증후군, 당뇨병, 간질환 및 기타 부신피질호르몬제 등의 투약 등의 이차성 이상지질혈증을 발견하고 감별하는 데 도움이 되므로 검사를 시행하는 것이 추천된다.

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

(2) 성인 만성콩팥병 환자의 콜레스테롤 강하 약물치료

- ① 만성콩팥병 환자에 있어서 콜레스테롤 강하요법과 관련하여 2011 ESC/EAS 진료지침¹²에서는 만성콩팥병은 관상동맥질환과 동일한 위험도를 가진 것으로 간주되며 이들에게서 LDL 콜레스테롤을 감소시키는 것이 우선적인 치료임을 강조하고 있다.
- ② 2013년 KDIGO 지침¹²에서는 관점을 다소 달리하여 관상동맥질환의 절대적인 발생위험도와 보다 구체적인 스타틴 사용이 도움이 되는 대상군의 산출 등에 초점을 맞추고 있는 바, 관상동맥질환(관상동맥질환으로 인한 사망 또는 급성심근경색증)의 10년 발생 위험도가 10%를 초과하는 경우 스타틴 치료 대상

군으로 제시하였으며, 여기에는 1,268,029명의 The Alberta Kidney Disease Cohort에 대한 분석을 참고하였다. 2014년 메타분석결과에서도 투석을 시행받고 있지 않는 만성콩팥병 환자에서 스타틴의 치료가 사망과 심혈관 위험도를 20%까지 감소시키는 것으로 확인되어 심혈관 발생위험도를 고려한 적극적인 스타틴 치료가 권장된다.

- I. 50세 이상인 만성콩팥병 환자에게는 사구체 여과율과 무관하게 스타틴 또는 스타틴/에제티미브 투여가 권장된다.
- II. 50세 미만 만성콩팥병 환자에서는 관상동맥질환의 기왕력, 당뇨병, 허혈성 뇌졸중의 기왕력, 또는 향후 10년간 관상동맥질환사망 또는 비치명적 심근경색증의 발생위험도가 10%를 초과하는 경우가 스타틴 또는 스타틴/에제티미브 복합제 투여가 권장된다.

③ 지속적인 투석치료를 요하는 만성콩팥병 환자의 경우, Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D Study), A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Dialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA Study), Study of Heart and Renal Protection (SHARP) 등 3개의 대규모 전향적 무작위 대조군 연구 결과들을 근거로 스타틴의 사용과 관련된 유의한 효과가 입증된 바가 없다¹¹⁻¹³. 세가지 대표적인 무작위 대조군 연구를 포함한 메타 분석에서도 투석이 필요한 만성콩팥병 5단계 환자의 심뇌혈관질환의 위험을 낮추기 위한 스타틴 치료는 임상적인 증거가 부족한 반면, 만성콩팥병 3, 4단계의 환자나 투석시작 전인 만성콩팥병 5단계 환자에서는 심뇌혈관의 위험을 낮추기 위한 스타틴 치료가 효과적인 것으로 보고되었다¹⁴. 투석환자를 대상으로 위 연구들의 추가 분석 연구들을 통해 일부 군에서 스타틴의 사용이 효과가 있다는 보고가 있으나 그 영향은 명확하지 않다. 따라서 추가 분석 연구들의 대상이 되었던 일부 군이나 기대여명이 긴 경우, 혹은 최근에 심근경색증의 과거력이 있는 경우 등, 일부 환자군에서는 스타틴 사용을 고려해볼 수 있으나, 다른 다수의 기존 중증 동반 질환이 있는 경우나 투석을 시행하고 있는 환자에서 심뇌혈관 질환의 위험을 낮추기 위한 스타틴 투여를 시작하지 않는 것이 바람직하다. 2013년 메타분석결과에서도 투석환자에서 스타틴의 치료가 LDL 콜레스테롤 수치를 의미있게 감소시키지만, 사망이나 심혈관 위험도를 감소시키지 못하는 것으로 보고되었다.

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

⑤ 신이식을 시행받은 만성콩팥병 환자의 경우, 관상동맥질환 발생률은 Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) 연구를 통하여 약 21.5 events/1,000 patient-year로 정상인군에 비하여 매우 높은 것으로 알려져 있다. 같은 연구에서 fluvastatin 사용군이 대조군에 비하여 통계학적으로 유의하지는

않았으나 관상동맥질환 발생을 17% 감소시켰다.¹⁵ 이후 본 연구의 추가 분석이나 비맹검확장연구(un-blinded extension study)에서 효과가 입증되었으나 결과의 해석 및 연구진행의 방법론적인 면에서 논란의 여지가 있는 실정이다. 지질 이상 치료를 하는 경우 일차 치료로 스타틴이 권고되나 소량으로 시작하여 증량하는 것이 바람직하다. 약물 상호작용을 고려할 때 cyclosporin을 복용중인 경우 fluvastatin과 pravastatin이 추천된다^{16,17}.

(3) 성인 만성콩팥병 환자의 중성지방 강하 약물치료

① 치료적 생활습관개선이 만성콩팥병 환자의 혈중 중성지방을 낮춘다는 증거가 약하다. 그러나 그 권장 내용을 고려할 때, 혈중 공복 중성지방수치가 500 mg/dL 이상의 만성콩팥병 환자에게 치료적 생활습관 개선을 권장한다.

I. 이전의 지침에서 권장되던 채식염 예방목적으로 피브린산 유도체를 사용하는 것은 그 증거가 약하므로 더 이상 권장하지 않는다. 단, 공복 중성수치가 1,000 mg/dL 이상인 경우, 피브린산 유도체의 사용을 고려할 수 있으며 이때에는 신기능에 따라 적절히 용량 조절을 해야 한다. 이 경우, 해당 환자들은 횡문근 용해증등 부작용의 고위험군으로 평가되므로 스타틴 제제와 병용은 권장하지 않는다¹⁸.

II. 피브린산 유도체를 사용한 대규모 연구인 FIELD¹⁹ 및 ACCORD-Lipid²⁰ 연구에서도 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만의 환자들은 매우 적은 수가 참여하여 이들 연구 결과가 만성콩팥병 환자들에게 있어 fenofibrate의 효과 및 안전성에 대한 대답이 되기에는 무리가 있는 실정이다. 뿐만 아니라, 66세 이상의 고령에서 피브린산 유도체를 사용하였을 경우 혈청 크레아티닌 수치 상승 및 이와 관련된 입원과 신장내과 협진 증가와 관련이 있다는 보고 등을 근거로 현재로서는 만성콩팥병 환자들에게 심혈관계 위험을 낮추기 위한 목적으로 피브린산 사용은 권장하지 않는다.

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

5) 요약

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

만성콩팥병 환자들의 스타틴치료에서 비교적 확실하게 알려진 것은 이미 투석치료를 받고 있는 만성콩팥병 환자들에게는 새로 스타틴치료를 시작함으로써 심혈관질환 및 관련 사망률을 낮추는 효과는 기대하기 어렵다는 것이다. 하지만 투석치료 시작 이전부터 스타틴을 사용하던 만성콩팥병 환자들은 투석을 시작했다는 이유로 스타틴치료를 중단할 이유도 없다.

참고문헌

1. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-2081
2. Kostner KM, Clodi M, Bodlaj G, Watschinger B, Horl W, Derfler K, and Huber K. Decreased urinary apolipoprotein (a) excretion in patients with impaired renal function. *Eur J Clin Invest*. 1998;28: 447-452
3. Sechi LA, Zingaro L, De Carli S, Sechi G, Catena C, Falletti E, Dell'Anna E, Bartoli E. Increased serum lipoprotein(a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med* 1998;129:457-461
4. KDIGO. KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. 2013
5. Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160:182.
6. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;380:807-814.
7. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-2100.
8. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
9. 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.
10. Saito Y, Goto Y, Dane A, Strutt K, Raza A. Randomized dose-response study of rosuvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:329-336.
11. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.
12. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
13. 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.
14. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD007784.)
15. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-2031.
16. Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Gronhagen-Riska C, et al. fluvastatin prevents cardi-

ac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant* 2004;4:988-995.

17. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5:2929-2936.
18. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884.
19. 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.
20. 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.

4. 당뇨병과 이상지질혈증

권고안

내용	권고등급	근거수준
당뇨병 환자에서 심혈관질환의 위험도를 평가하기 위해 당뇨병을 처음 진단했을 때, 그리고 이후 매년 1회 이상 혈청 지질검사를 시행할 것을 권고한다.	I	E
지질검사의 항목은 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤을 평가하도록 권고한다.	I	A
추가적으로 non-HDL 콜레스테롤이나 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
유병기간이 10년 이상이거나 주요 심혈관질환 위험인자 또는 표적장기손상(알부민뇨, 만성콩팥병[추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m ² 미만], 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반한 당뇨병환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다.	I	B
표적장기손상이나 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 선택적으로 고려한다.	IIa	B
유병 기간이 10년 미만이고 주요 심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 당뇨병환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 100 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
당뇨병 환자에서 이상지질혈증이 있는 경우 적극적으로 생활습관을 개선하는 것을 권고한다.	I	A
당뇨병 환자에서 이상지질혈증의 일차 약물로 스타틴을 권고한다.	I	A
최대내약용량(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	B
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 피브리산 유도체, 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 고려한다.	IIa	A
생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 피브리산 유도체나 IPE (하루 4 g)를 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
약물치료 4-12주 후 혈청 지질검사를 하고 치료에 대한 반응과 순응도를 평가하는 것을 권고한다.	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 위험 인자 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 2020에 의하면 우리나라 2형 당뇨병 환자의 72.0%가 고콜레스테롤혈증을 동반하고 있으며, 그 중 53.3%만이 LDL 콜레스테롤을 목표치(100 mg/dL 미만) 내로 조절하고 있다.⁴

2) 당뇨병 환자에서 검사 및 추적관리

전형적인 당뇨병성 이상지질혈증은 고중성지방혈증 및 저HDL 콜레스테롤혈증을 보이며, LDL 콜레스테롤이 높지 않다 하더라도 작고 치밀한 LDL 입자가 많아지면서 죽상경화증이 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.⁷ 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.⁷ 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.⁸⁻¹⁰ 또한, 하위군 분석에서는 당뇨병이 있는 경우 상대 위험도의 감소가 더 크거나¹¹ 비당뇨병군과 유사하였다.^{12,13} 따라서 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자는 다른 초고위험군 환자와 동일하게 LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 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 및 발목상완지수(ankle-brachial index) 0.9 미만 등은 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 위험을 증가시키는 요인으로 잘 알려져 있다.¹⁴ 또한 2019 ESC/

EAS 진료지침에서는 단백뇨나 추정사구체여과율 30 mL/min/1.73 m² 미만의 만성콩팥병, 좌심실비대, 망막병증 등의 표적장기손상이나 연령, 고혈압, 이상지질혈증, 흡연, 비만 중 3개 이상의 주요 위험인자를 동반한 경우, 혹은 유병 기간이 20년을 넘는 조기 발생 1형 당뇨병을 심혈관질환으로 인한 10년 사망 위험이 10%를 초과하는 초고위험군으로 분류하고, LDL 콜레스테롤을 기저치 대비 50% 이상 감소 및 1.4 mmol/L (55 mg/dL) 미만을 목표로 조절할 것을 권고하고 있다.¹⁵

한국인 당뇨병 환자에서도 심혈관질환의 위험도를 같은 기준으로 평가할 수 있는지에 대한 명확한 연구는 부족하나, 국민건강보험공단의 자료를 이용하여 30-90세 약 248,000명의 한국인 2형 당뇨병 환자를 대상으로 9.3년간 추적관찰한 연구에서는 심근경색과 뇌졸중으로 정의한 심혈관질환의 발생율이 이전에 심혈관질환이 없었던 당뇨병 환자 중 만성콩팥병(18.3/1,000 person-years)이나 3개 이상의 주요 위험인자를 동반한 경우(14.1/1,000 person-years) 이전에 심혈관질환이 있던 사람(14.1/1,000 person-years)과 비교해 비슷하거나 더 높았으며, LDL 콜레스테롤이 55 mg/dL 미만인 경우 심혈관질환 발생이 가장 낮은 것으로 분석되어 한국인 당뇨병 환자에서도 서구인과 동일한 위험인자와 조절 목표를 적용할 수 있을 것으로 판단하였다.¹⁶ 따라서 표적장기손상[알부민뇨, 만성콩팥병(추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만), 망막병증, 신경병증, 좌심실비대], 또는 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자[연령(남자 45세 이상, 여자 55세 이상), 고혈압, 흡연, 관상동맥질환의 조기발병 가족력(남자 55세 미만, 여자 65세 미만), 저HDL 콜레스테롤(40 mg/dL 미만)]을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 조절하는 것을 선택적으로 고려하도록 권고하였다.

2019 ESC/EAS 진료지침에서는 추가적인 위험인자를 동반하지 않고, 10년 미만의 유병 기간을 가지는 젊은 당뇨병 환자(1형 35세 미만, 2형 50세 미만)는 중등도위험군으로, 그 외 대부분의 당뇨병 환자를 고위험군으로 정의하여 LDL 콜레스테롤 조절 목표를 중등도위험군에서는 LDL 콜레스테롤 2.6 mmol/L (100 mg/dL) 미만, 고위험군에서는 기저치 대비 50% 이상 감소 및 1.8 mmol/L (70 mg/dL) 미만으로 권고하고 있다.¹⁵ 앞서 언급한 한국인 당뇨병 환자 대상의 코호트 연구에서도 1-2개의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반하거나 당뇨병 유병 기간이 5년 이상인 환자에서는 LDL 콜레스테롤이 1.8 mmol/L (70 mg/dL) 이상인 구간부터 심혈관질환의 위험이 증가하는 것으로 분석되어, 유럽심장학회의 진료지침을 수용할 수 있다 판단하였다.¹⁶ 따라서, 유병 기간이 10년 이상이거나 1-2개의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 조절하도록 권고하였다.

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% 감소하였다.¹⁷ 식사요법과 신체 활동량의 증가를 비롯한 생활습관교정과 비만한 환자의 체중감량 등은 지질농도를 개선할 수 있다.¹⁸ 식사요법은 환자의 나이, 당뇨병의 유형, 복용 중인 약제, 지질농도 및 동반질환을 고려해 개별화해야 한다. 포화지방산, 콜레스테롤, 트랜스지방의 섭취를 줄이고, 오메가-3 지방산과 섬유소의 섭취는 늘리도록 한다. 엄격한 혈당조절은 지질농도를 개선할 수 있는데, 특히 혈당조절이 안되면

서 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.¹⁹ 심혈관질환 위험인자를 1개 이상 동반한 40-75세 2형 당뇨병 환자를 대상으로 atorvastatin 10 mg을 투약한 결과, 평균 LDL 콜레스테롤이 72 mg/dL로 기저치 대비 39% 감소하였으며, 심혈관질환의 발생 위험은 37% 감소하였다. 심혈관질환의 병력이 있는 2형 당뇨병 환자에서 스타틴 치료의 이차예방 효과를 증명한 대표적인 연구는 Treating to New Targets (TNT) 및 Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Trial (PROVE-IT)이 있다. 이 연구들에서는 atorvastatin 80 mg을 투약하여 LDL 콜레스테롤을 57-77 mg/dL로 유지한 경우 저용량 스타틴으로 81-99 mg/dL로 유지한 경우보다 심혈관질환 발생이 유의하게 감소하였다.^{20,21} 메타분석에서도 당뇨병 환자의 스타틴 치료는 기저 LDL 콜레스테롤 농도나 환자의 특성에 관계없이 LDL 콜레스테롤이 1 mmol/L (약 39 mg/dL) 감소할 때 5년간의 심혈관질환 발생을 23%까지 감소시켰다.⁷ 이 메타분석에서 스타틴 치료의 이득은 1형 당뇨병과 2형당뇨병에서 유사했다.

(3) 병용치료

① 스타틴과 에제티미브 병용

스타틴 단독치료에 비해 스타틴과 에제티미브 병용치료는 LDL 콜레스테롤을 15-20% 정도 추가로 낮출 수 있다.^{22,23} 스타틴과 에제티미브 병용치료의 심혈관질환 발생 감소 효과를 살펴본 대표적인 연구가 IMPROVE-IT이다. 이 연구는 급성관상동맥증후군으로 입원한지 10일 이내인 환자 18,144명을 대상으로 하였으며, 스타틴과 에제티미브 병용치료군에서 스타틴 단독치료군에 비해 LDL 콜레스테롤이 15.8 mg/dL 더 낮았고, 심혈관질환 발생의 상대위험도가 6.4% 감소하였다.¹⁰ 이 연구의 하위군 분석에서는 당뇨병이 있는 경우 심혈관질환에 대한 상대위험도 감소가 14%로 나타나, 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 예방효과가 더 큰 것으로 나타났다.²⁴

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

② 스타틴과 PCSK9 억제제 병용

스타틴을 최대내약용량으로 사용 중인 심혈관질환 위험의 고위험군이나 2형 당뇨병 환자에게 PCSK9 억제제인 evolocumab 또는 alirocumab을 추가한 경우 LDL 콜레스테롤이 추가로 36-59% 감소하였다.²⁵⁻²⁷ 27,564명의 심혈관질환 환자를 대상으로 한 FOURIER 연구에서는 스타틴에 evolocumab을 추가한 군에서 LDL 콜레스테롤이 59% 감소했으며, 2.2년의 연구기간 동안 심혈관질환의 상대위험도가 위약군에 비해 15% 감소하였다.⁹ 이 연구에서 11,031명의 당뇨병 환자를 대상으로 한 하위군분석에서도 유사한 결과를 보였다.¹² 18,924명의 최근 급성관상동맥증후군이 있었던 환자들을 대상으로 한 ODYSSEY OUTCOMES 연구에서는

스타틴에 alirocumab을 추가한 군에서 2.8년의 연구기간 동안 심혈관질환의 위험이 15% 유의하게 감소하였으며,⁸ 당뇨병 환자를 대상으로 한 하위군 분석에서도 유사한 결과를 보였다.¹³ 총 66,478명이 포함된 39개 무작위대조연구들의 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 연구에서는 PCSK9 억제제군이 대조군에 비해 전체 사망률에는 차이가 없었으나, 심근경색증, 뇌졸중, 관상동맥재개통 등의 발생 위험이 유의하게 감소하였다.²⁸

현재로서는 스타틴 최대용량 및 에제티미브에 이어 순차적으로 고려하는 것이 좋다.

③ 스타틴과 오메가-3 지방산 또는 피브린산 유도체 병용치료

에제티미브 외에 스타틴과 오메가-3 지방산의 병용치료와 스타틴과 피브린산 유도체의 병용임상 연구에서 명확한 이득을 보이지 않았다. 또한, 오메가-3 지방산의 심혈관질환에 대한 예방효과를 보고자 한 연구들은 결과가 일관적이지 않았다. 하지만 REDUCE-IT 연구에서는 스타틴과 오메가-3 지방산 중의 하나인 EPA의 병용치료가 심혈관질환을 예방하는 효과를 보였다.²⁹ 이 연구에서는 스타틴을 복용 중인 고중성지방혈증 환자에게 4g의 IPE를 추가한 군에서 스타틴 단독 투여군에 비해 심혈관질환의 발생 위험이 25% 감소하였다. 당뇨병 환자만 따로 분석한 결과에서도 동일한 효과가 관찰되었다. 그러나 당뇨병 환자가 약 70% 정도 포함된 STRENGTH 연구에서는 스타틴과 하루 4g의 오메가-3 지방산 병용치료가 심혈관질환을 예방하지 못하였다.³⁰ 2형 당뇨병 환자에서 스타틴과 피브린산 유도체의 병용요법을 통해 중성지방을 낮추고 HDL 콜레스테롤을 올리는 것이 심혈관질환의 예방에 도움이 되는지에 대해서는 논란이 있다. ACCORD 연구에서 스타틴과 피브린산 유도체의 병용치료는 스타틴 단독치료와 비교해 심혈관질환의 발생 위험을 낮추는 데는 실패하였다. 그러나 하위군 분석에서 당뇨병성 이상지질혈증(중성지방 204 mg/dL 이상이면서 HDL콜레스테롤 34 mg/dL 미만)이 있는 경우 심혈관질환의 예방 가능성이 있음을 시사하였다.³¹

(4) 고중성지방혈증의 치료

고중성지방혈증의 경우 중성지방을 증가시킬 수 있는 이차적인 원인(체중증가, 음주, 탄수화물 섭취 과다, 만성콩팥병, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로젠, 타목시펜 및 글루코코르티코이드 등의 투약력)과 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적인 문제가 있는지 확인하는 것이 필요하다.³² 당뇨병 환자에서 체중감소, 신체활동의 증가, 금주를 포함한 의학영양요법 등의 생활습관교정은 고중성지방혈증의 치료에 효과적이며, 일부 환자에서는 죽상경화심혈관질환의 위험요인을 감소시킬 수 있다.³³ 혈당이 조절되지 않을 경우 고중성지방혈증이 악화되며, 엄격한 혈당조절은 중성지방을 낮출 수 있다. 이차적인 원인이 있는 경우 해당 원인에 대한 치료를 우선적으로 고려한다.

중성지방 농도가 500 mg/dL 이상인 심한 고중성지방혈증의 경우 급성췌장염을 예방하기 위해 저지방식사 및 금주와 함께 피브린산 유도체, 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 즉각적으로 고려한다.³⁴ 중성지방이 200–499 mg/dL인 경우에는 먼저 LDL 콜레스테롤을 심혈관질환의 위험도에 따른 목표치 미만으로 낮추기 위해 치료적 생활습관교정과 스타틴 치료를 우선적으로 권고한다. 치료적 생활습관교정과 스타틴 치료를 통해 LDL 콜레스테롤 목표를 달성하였으나 생활습관교정 등의 노력에도 불구하고 중성지방이 200 mg/dL 이상인 경우 이를 낮추기 위하여 피브린산 유도체, 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 고려할 수 있다. 중성지방 조절을 위한 단일약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용치료를 고려할 수 있다.

5) 요약

심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다. 유병기간이 10년 이상이거나 주요 심혈관질환 위험인자(연령[남자 45세 이상, 여자 55세 이상], 고혈압, 흡연, 관상동맥질환의 조기발병 가족력[남자 55세 미만, 여자 65세 미만], 저HDL 콜레스테롤 [40 mg/dL 미만]) 또는 표적장기손상(알부민뇨, 만성콩팥병[추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만], 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만으로 조절한다. 표적장기손상이나 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 선택적으로 고려할 수 있다. 유병 기간이 10년 미만이고 주요 심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 100 mg/dL 미만으로 감소시킨다.

당뇨병 환자에서 이상지질혈증이 있는 경우 일차적인 치료방법은 스타틴의 사용이다. 초기 치료용량을 투여한 후 LDL 콜레스테롤 농도가 목표치에 도달하지 못하면 스타틴의 용량을 증량할 수 있으며, 최대내약용량의 스타틴으로 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브의 추가를 고려한다. 심혈관질환이 있는 당뇨병 환자에서 에제티미브를 추가한 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우에는 스타틴과 PCSK9 억제제의 병용치료를 고려한다.

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* 2001;101:671-679.
4. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheets in Korea 2020. Seoul: Korean Diabetes Association; 2020.
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. Cholesterol Treatment Trialists; (CTT) Collaborators; 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(9607):117-125.
8. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Out-

- comes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(22):2097-107. Epub 2018/11/08. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. PubMed PMID: 30403574.
9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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
 16. 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 and Metabolism Journal*. 2022.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-696.
 20. 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.
 21. 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.
22. 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.
 23. 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. *Int J Cardiol* 2011;153(2):141-147.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Rosenson RS, Daviglius 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.
 27. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:554-561.
 28. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019 Jul 3;ehz430.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
 33. 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.
 34. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S144-S174.

5. 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	II	B
신기능의 저하, 스타틴과의 약물 상호작용이 있는 약물의 복용, 또는 취약한 노인에서는 저용량의 스타틴으로 시작하며 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하도록 증량할 것을 권고한다	I	C

노인은 세계보건기구의 정의에서 65세 이상으로 정의된다. 우리나라는 2018년 65세 이상의 인구가 전체 인구 중 14.4%를 차지하여 고령화 사회(aging society)에 진입하였고, 2026년에는 20%를 넘어 초 고령사회(super-aged society)가 될 것으로 전망되고 있어 세계에서 유래가 없는 빠른 고령화가 진행되고 있다. 즉 고령화 사회에서 초 고령사회로 넘어가는데 7년 밖에 걸리지 않을 것으로 예상되는 것이다. 특히 80세 이상의 초 고령자 증가 속도가 두드러져서 2005년 80세 이상의 인구가 전체 인구 중 1.4%에 불과하였지만 2050년에는 전체 인구의 14%를 차지할 것으로 예상된다.¹ 노인 인구의 증가, 특히 초고령자의 증가로 인해 심혈관질환 유병률과 사망률도 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 심혈관질환 사망의 대다수가 노인에서 발생하며, 신 생물질환(neoplastic disease)에 의한 사망은 초고령자에서 감소하는 추세를 보이는 것에 비하여 심혈관질환 사망률은 지속적으로 증가한다. 2020년 통계청 사망원인 분석에서 80세 이상의 사망자는 전체 사망의 48.6%로 10년전에 비하여 15.2% 증가하였으며, 59세 미만 연령 군에 비하여 60세 이상에서는 심장질환, 뇌혈관질환이 각각 2, 3위 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 2007년 이후 작성된 한국지질동맥경화학회 fact sheet 보고에 따르면 지속적으로 상승하고 있으며 60대 54.7%, 70세 이상에서는 50.2%로 거의 절반에 해당하는 유병률이 확인된다.³ 노인에서는 이상지질혈증 유병률의 증가 뿐 만 아니라, 관상동맥질환의 고위험군에 해당되는 경우가 많아 지질강화요법에 의해 많은 이득을 볼 수 있을 것으로 기대된다.

과거 고령인구에서 콜레스테롤과 심혈관질환의 상관관계, 특히 사망률과의 관계에 대해서는 논란과, 노인에서 스타틴을 사용하였을 때 안정성과 부작용 발생위험에 대한 우려에 대한 의문이 제기되었다. 2001년 발표된 Honolulu Heart Program 코호트 연구결과에 따르면 3,572명을 콜레스테롤 수치에 따라 4그룹으로 나누어 추적 관찰한 결과 예상과는 달리 혈중 콜레스테롤 수치가 낮을수록 사망률이 높은 결과를 보였다.⁴ 그러나 콜레스테롤이 낮았던 그룹이 더 고령이었고 체중감소가 동반된 환자가 많았다는 점을 고려할 때 콜레스테롤에 의한 차이라기보다는 다른 요소(고령, 전신상태 불량)가 환자의 예후와 관련되었다는 분석이 더 유력하다. 이러한 논란은 이후 노인에서 심혈관질환 예방을 위한 스타틴의 유용성을 검증하기 위한 연구 결과가 발표되면서 종식되었다.⁵⁻¹⁰ 최근 고령 환자 60,194명을 대상으로 분석된 systemic review 및 메타분석에서 일차예방

목적의 스타틴 치료는 관상동맥질환을 21% 감소시키며 심근경색증을 55% 감소시키나 심혈관사망과 뇌경색증에 대한 효과는 통계적 유의성이 없었으며, 일차예방으로 스타틴을 투여한 노인에서는 총 사망 20% 감소 심혈관사망 32%, 관상동맥질환 32% 감소, 심근경색증 32% 감소 및 뇌경색증 22% 감소 소견을 보였다.¹¹ 다만 아직까지 80세 이상의 초고령자, 노쇠한 노인 등 임상연구의 대상에서 제외되는 환자 군에서는 콜레스테롤 수치와 심혈관질환/사망률의 상관관계, 그리고 스타틴 치료의 효용성에 대해서는 근거는 부족한 상태이다. 미국의 2018 ACC/AHA 진료지침에서는 75세가 넘는 경우에 이미 스타틴을 사용하고 있고 부작용이 없는 경우에는 지속적으로 사용할 것을 권장하였다. 75세 미만의 노인의 일차예방에서는, 젊은 연령에서 사용되는 고강도 스타틴은 고령에서는 근거가 부족하므로 사용하지 말고, 중간강도의 스타틴을 사용할 것을 권장하였다. 일차예방에서는 동반 질환, 안정성 검토, 치료의 순위를 감안하여 스타틴 투여 여부를 결정할 것을 권고하였다. 반면에 유럽 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 186,854명을 대상으로 시행된 메타분석에서 스타틴 치료를 통하여 주요 심혈관사건을 21% 감소시키는 것이 확인되며 약 8%의 환자가 포함된 75세 이상 노인에서도 유사한 효과가 관찰된다고 보고하였다. 다만 75세 이상의 고령자에서 혈관질환의 근거가 명확하지 않은 경우 심혈관 보호 효과는 감소하였다고 보고하였다. 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 노인도 일차 및 이차 예방 모두에서 젊은 연령 환자와 그 효과 면에서 차이가 없으므로 동일하게 치료하되, 동반 질환이나 다수의 타 약제를 복용하는 경우가 많으므로 약물상호작용과 스타틴의 부작용에 주의할 것을 권장하였다.

1) 일차 예방

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) 연구는 70세 이상의 환자를 대상으로 pravastatin의 유용성과 안정성을 알아보려고 수행되었으며, 노인 환자에서도 스타틴 사용은 심혈관질환 발생 및 심혈관질환에 의한 사망률을 통계적으로 유의하게 감소함을 보고하였다.⁵ 또한 Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial (JUPITER) 연구의 하위 분석에서, LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 미만이고 high-sensitivity C-reactive protein ≥ 2.0 mg/L인 70세 이상에서도 rosuvastatin 사용이 심혈관질환 발생을 감소시키는 것으로 관찰되어 노인에서도 스타틴이 일차 예방에 유용할 수 있음을 보여주었다.⁶ 2형 당뇨병환자를 대상으로 한 The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARD) 연구에서 65세 이상의 노인만을 분석한 하위 연구에서도 스타틴의 사용이 노인에서 유의하게 심혈관질환 발생을 줄였으며 안정성 측면에서도 문제가 없는 것으로 나타났다.⁷ 따라서 이상지질혈증이 동반되어 있거나, 심혈관질환 고위험군인 노인환자에서 일차 예방 목적으로 스타틴을 사용하는 것에 대한 근거를 증명하였다.

오메가-3 지방산은 심혈관질환 예방과 관련하여 임상적 이득이 인정되지 않았으나, 2019년 REDUCE-IT 연구에서 기존의 EPA/DHA 혼합제가 아닌 단일 EPA 고용량(4g)을, 스타틴을 복용하면서 중성지방 수치가 135-499 mg/dL인 죽상경화성 심혈관질환 또는 심혈관질환 위험요인을 동반한 당뇨병 환자 8179명을 대상으로 시행된 무작위 전향연구에서, 위약 대비 심혈관 사건 발생을 25% 감소시켰다고 발표하였다.¹² 연구에 참여한 평균 연령은 64세(57.5-69세)로 노인 환자는 약 45%가 포함되어 일차 예방에서 이점을 보였으나, 2020년 11월 발표된 STRENGTH 연구는 심장질환 또는 다른 질병으로 인한 심장혈관 위험이 높은 환자 13,078명을 대상으로 하여 4g의 EPA (50-60%)/DHA (15-25%)을 투여하여 평균 62.5세(± 9)를 대상으로 추

적 관찰하였으나 임상적 이득은 확인되지 않았다.¹³ 따라서 고용량의 EPA의 경우 일부 효과를 근거로 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)에서 2019년 당뇨병 치료 가이드라인을 업데이트하면서 심혈관질환 예방을 위해 EPA를 복용하도록 권고하였으나 현재로서는 단일 제제의 효과가 일반적으로 검증되지 않았으며 상충된 결과를 보여 일반적인 권고는 논란이 되고 있다. 또한 노인 연령에서 일관된 효과 역시 검증이 되지 않았으며 현재 한국에서 EPA 단일 고용량 제제는 상품화되어 있지 않아 일괄적 권고는 하지 않으며 향후 충분한 근거가 필요하다.

에제티미브의 경우 일본에서 진행된 75세 이상의 고령 환자를 대상으로 시행된 다기관 전향적 관찰연구인 Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75) 연구에서 3,796명의 75세 이상의 관상동맥질환 병력이 없는 노인(평균 80.6 ± 4.7)에서 시행되었다. 급성심장사, 심근경색증, 관상동맥재개통술 및 뇌경색증을 일차 임상사건으로 정의한 후, 4.1 년의 추적 관찰에서 임상사건을 32% 감소(HR, 0.66; 95% CI, 0.50-0.86; $P=0.002$)가 확인되었다. 이는 초고령 노인에서 에제티미브의 임상 효과를 시사하는 결과이나 추가 연구가 없어 현재로서는 권고 사항으로 제시에는 한계가 있으나 스타틴에 대한 이상 반응으로 사용하기 어려운 고위험군에서 에제티미브의 단독 사용의 가능성을 제시하였으나 일반화를 위하여는 추가적인 연구가 필요한 실정이다.¹⁴

2) 이차 예방

TNT 연구에서 65세 이상의 노인만을 분석한 하위 연구에서 스타틴의 사용이 노인에서 유의하게 심혈관질환 발생을 줄였으며 안정성 측면에서도 문제가 없는 것으로 나타났다.⁸ 심근경색 후 관상동맥질환 발생에 미치는 pravastatin의 효과를 알아보기 위해 수행된 Cholesterol and Recurrent Events (CARE) 연구에서 주요 관상동맥질환 및 관상동맥질환에 의한 사망, 그리고 뇌졸중 등의 주요 심뇌혈관사건이 유의하게 감소함을 관찰하였다.⁹ 이와 같이 심혈관질환을 동반한 노인 환자에서 스타틴의 사용은 젊은 성인과 비교하여도 큰 문제점 없이 유용한 것으로 알려져 있다. 하지만 노인 좌심실 박출물 감소 심부전 환자를 대상으로 한 CORONA 연구에서 rosuvastatin 사용이 심혈관질환의 발생 및 이로 인한 사망률을 감소시키지는 못하였다.¹⁰ 그러나 노인 환자에서 심혈관질환의 발생 위험이 젊은 성인에 비해 높은 점을 고려하면 스타틴 사용에 따른 상대위험도 감소가 노인 환자에서 낮다고 하여도, 절대적인 이득은 오히려 클 수 있고, 따라서 노인 환자에서 스타틴의 사용은 비용-대비 효능 측면에서도 효과적일 것으로 판단된다.

3) 안전성과 약물상호작용

노인환자에서 스타틴 사용에 따른 약물 이상반응의 위험성을 고려해야 한다. 노인 환자는 여러 가지 질병이 동반되어 있으며, 주요 장기의 기능저하로 인해 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 등 약력학적 변화가 예상되며, 약물 상호작용의 위험성 역시 증가하게 된다. 특히 스타틴 사용 후 횡문근융해증이나 간 효소수치 상승 등의 약물 이상반응에 대한 우려가 있다. 하지만 현재까지 결과로는 노인에서 스타틴 사용에 따른 이득은 젊은 성인과 비교하여 큰 차이가 없는 것으로 받아들여지고 있으며 횡문근융해증이나 간 효소 수치의 상승과 같

은 약물 이상반응도 노인 환자에서 유의하게 증가하지는 않아 노인 환자에서도 안전하게 사용할 수 있다. 따라서 스타틴으로 대표되는 지질강하제의 처방이 필수적인 이차예방 환자에서는 중강도 스타틴으로 시작하고 이상반응에 대한 주의 깊은 추적 관찰을 통하여 유지 또는 증량을 고려하며, 일차예방 목적으로 투여를 고려하는 경우 투약 전에 충분한 상담을 통하여 이익과 이상반응을 설명해야 하며 정기적 추적관찰을 시행하는 것이 적절하다.

4) 요약

노인에서 스타틴의 심혈관질환 일차예방 및 이차예방의 효과가 입증되어, 스타틴 사용의 근거가 된다. 노인은 동반 질환이 있거나, 취약성을 보이는 경우, 다수의 약제를 복용하는 경우가 많으므로 약물 상호작용과 스타틴의 이상반응에 주의해서 사용해야 하겠다. 오메가-3 지방산, 에제티미브의 경우 노인에서 심혈관사고 일차예방의 가능성이 제시될 수 있으나 현재로서는 근거가 부족하여 일차요법으로 권고하지 않는다.

참고문헌

1. 통계청. 2018년 장래인구추계, 사망원인통계연보. 2018.
2. 통계청 2020년 사망원인통계연보 2021.
3. Dyslipidemia Fact Sheet 2020. Korea. The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis.
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. *Lancet* 2001;358:351-355.
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. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
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. *Ann Intern Med* 2010;152:488-496.
7. Neil HA, DeMicco DA, Luo D, Betteridge DJ, Colhoun HM, Durrington PN, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative atorvastatin diabetes study (cards). *Diabetes Care* 2006;29:2378-2384.
8. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007;147:1-9.
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. *Ann Intern Med* 1998;129:681-689.
10. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.
11. Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B, et al. Lipid-Lowering Agents in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1585-1594.

12. Deepak B, Gabriel Steg, Michael Miller, et al. the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380:11-22.
13. 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(22):2268-2280.
14. Yasuyoshi Ouchi, Jun Sasaki, Hidenori Arai, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75). *Circulation*. 2019;140:992-1003.

6. 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 이상지질혈증에 대한 선별검사는 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 6개월간 생활습관교정 및 식사요법(CHILD1 → CHILD2-LDL) 후에도 LDL 콜레스테롤이 ≥ 190 mg/dL일 경우 또는 LDL 콜레스테롤이 160-189 mg/dL이며 조기 심혈관질환의 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.¹⁻⁵

청소년기 이상지질혈증 진단기준은 현재까지 전 세계적으로 정립되지 않았다. 1992년 미국 콜레스테롤 교육 프로그램(NCEP)과 미국소아과학회(American Academy of Pediatrics)에서 6-19세 백인 소아청소년의 혈청 지질 농도의 분포를 바탕으로 90-95 백분위수에 해당하는 값을 고콜레스테롤혈증(≥ 200 mg/dL) 및 고 LDL 콜레스테롤혈증(≥ 130 mg/dL)의 기준치로 제시하였다. 2011년 National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)에서 개정된 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 미만에서는 ≥ 100 mg/dL), HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL를 이상지질혈증으로 정의하고 있다(표 5-3).⁶⁻¹⁰ 그러나 이러한 기준값은 가속화된 죽상경화증 또는 심혈관질환에 대한 정확한 예측인자로 검증되지 않았다는 점에 유의해야 한다.

표 5-3. 소아청소년 이상지질혈증의 진단기준¹⁾

단위 (mg/dL)	허용	경계	비정상
총 콜레스테롤	<170	170-199	≥ 200
LDL 콜레스테롤	<110	110-129	≥ 130

단위 (mg/dL)	허용	경계	비정상
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. 국민건강 영양조사자료에 따르면, 한국소아청소년에서의 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 수치의 평균값과 50백분위수 수치는 미국과 동일하였고, 95백분위수에 해당하는 총콜레스테롤은 203 mg/dL, LDL 콜레스테롤은 129 mg/dL였다.¹² Non-HDL 콜레스테롤 90-95백분위수는 값은 145 mg/dL이며, HDL 콜레스테롤 10백분위수 값은 38 mg/dL 였다.¹³ 한국 청소년에서 중성지방 75-90백분위수는 130 mg/dL, 90백분위수는 150 mg/dL로 NHLBI의 고중성지방혈증 기준인 130 mg/dL과는 차이가 있어, 향후 한국 청소년 고중성지방혈증의 기준에 대한 재검토가 필요할 것으로 사료된다.¹² NHLBI 이상지질혈증 기준에 따른 최근 한국 소아청소년의 고콜레스테롤혈증의 유병률은 10.9% (남아 9.4%, 여아 12.4%), 고LDL 콜레스테롤혈증의 유병률은 8.9% (남아 8.0%, 여아 9.7%), 고중성지방혈증 (≥130 mg/dL)의 유병률은 13.7% (남아 12.7%, 여아 14.7%), 저HDL 콜레스테롤혈증의 유병률은 9.7% (남아 12.5%, 여아 6.9%)이다. 2007년부터 2018년까지 총콜레스테롤, LDL 및 non-HDL 콜레스테롤혈증은 증가 추세를, 저HDL 콜레스테롤혈증은 감소추세를 보이고 있다.^{14,15}

(2) 이상지질혈증의 선별검사

소아청소년 시기에 선별검사 목적은 이상지질혈증을 조기에 발견하여 관리를 함으로써 성인 시기의 심혈관질환을 감소시키기 위함이다.¹¹ 임상적으로는 지질 농도가 75백분위수 이상인 소아청소년의 절반 정도는 성인이 되었을 때 고지혈증을 보이게 된다.¹⁶ 특히, 총 콜레스테롤이 200 mg/dL 이상일 경우 성인이 되었을 때 90%의 신뢰도로 심한 고지혈증이 예측된다.^{17,18} 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 죽상형성에 관여하는 모든 콜레스테롤을 포함한다. Non-HDL 콜레스테롤은 LDL콜레스테롤보다 공복 상태의 영향을 받지 않으므로 소아 환자에게 더 실용적인 선별 검사이다. 최근의 여러 연구를 통해서도 non-HDL 콜레스테롤 수치가 성인기 죽상경화증 발생 위험이 높은 소아청소년에서 주요 예측인자임이 밝혀졌다.^{19,20} 이상지질혈증의 선별검사는 출생 후 2세까지는 권고되지 않으며, 9-11세, 17-21세에 non-HDL 콜레스테롤을 이용한 집단검진을 권고하고 있다. 그 외의 연령에서는 가족력 및 위험요인이 있을 경우 또는 가족 중에 새로운 위험인자가 발견되었을 경우에 한하여 공복지질검사를 하도록 권고하고 있다(표 5-4, 5-5)

표 5-4. 소아청소년에서 이상지질혈증의 선별검사

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

¹⁾ 공복지질검사는 3개월 이내 2주 이상 간격으로 2회 실시한다.

표 5-5. 소아청소년에서 이상지질혈증의 위험인자

가족력
부모, 조부모, 이모, 고모 또는 삼촌이 남자에서는 55세, 여자에서는 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 가와사끼병
중등도 수준의 위험인자
약물 치료가 필요 없는 고혈압 95백분위수 \leq 체질량지수 < 97백분위수 HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL 중등도 위험조건(moderate risk conditions): 호전된 관상동맥 동맥류를 동반한 가와사끼병, 만성염증성질환(전신성홍반루푸스, 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.³ 동반 질환과 초기 ASCVD 발생 위험이 높은 경우, 일반적으로 생활 습관 변화와 동시에 스타틴 요법을 시작한다. 중간 위험인 경우, 생활 습관 변화를 먼저 시작하고 3-6개월까지 목표 LDL콜레스테롤 수치가 달성되지 않으면 약물 요법이 추가된다.

(1) 식사의요법

이상지질혈증이 있는 소아에서 CHILDL1을 3-6개월간 추천한다.¹⁵ 총 에너지 섭취 중 지방은 30%로 유지하고 포화지방산 섭취 10% 미만, 하루 총콜레스테롤 섭취 300 mg 미만으로 제한하는 식사의요법이다. 목표에 도달하지 못하면 이상지질혈증의 원인에 따라 2단계 식사의요법인 CHILDL2-LDL 또는 CHILDL2-TG를 시행한

다. 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, 트랜스지방산 섭취 1% 미만, 불포화지방산 섭취는 10% 내외로 한다. 식이섬유 섭취는 심장질환의 위험을 낮출 수 있으므로 적극 권장한다.^{7,21,22} 중성지방이 높은 경우에는 생선 섭취를 늘려 오메가-3 지방산 식이 섭취량을 늘려야 한다.²³ 소아청소년을 위한 심장 건강 식단은 다음과 같다.^{7,9}

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

둘 지난 어린이의 경우 총 지방 섭취량은 총 칼로리의 약 30%로 제한한다. 단, 분명한 이상지질혈증이 없는 경우 유아기에 지방 섭취를 제한해서는 안 된다. 포화지방산은 총 칼로리의 7-10%로 제한되며 식이 콜레스테롤은 <300 mg/day로 제한한다.²⁴⁻²⁶ 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.^{27,28} 6-12개월 영유아는 100% 주스만 허용해야 하며 섭취량은 하루 120 mL를 초과하지 않아야 한다. 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 1%의 지방 또는 탈지우유로 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 LDL콜레스테롤 감소에 효능을 보인다.⁷ 오메가-3 지방산은 고중성지방혈증 환자 치료에는 사용될 수 있으나, LDL 콜레스테롤 수치를 증가시킬 수 있으므로 고콜레스테롤혈증이 있는 어린이에게 권장되지 않는다.

(2) 생활습관 개선

하루에 60분 이상의 규칙적인 중등도 이상의 신체활동, 유산소운동이 권장되며 TV 시청이나 인터넷 사용 시간은 가능한 줄이도록 권장한다.^{29,30} 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).^{7,11,31} 이상지질혈증을 보이는 소아는 이에 대한 가족력 및 위험인자에 대해 조사

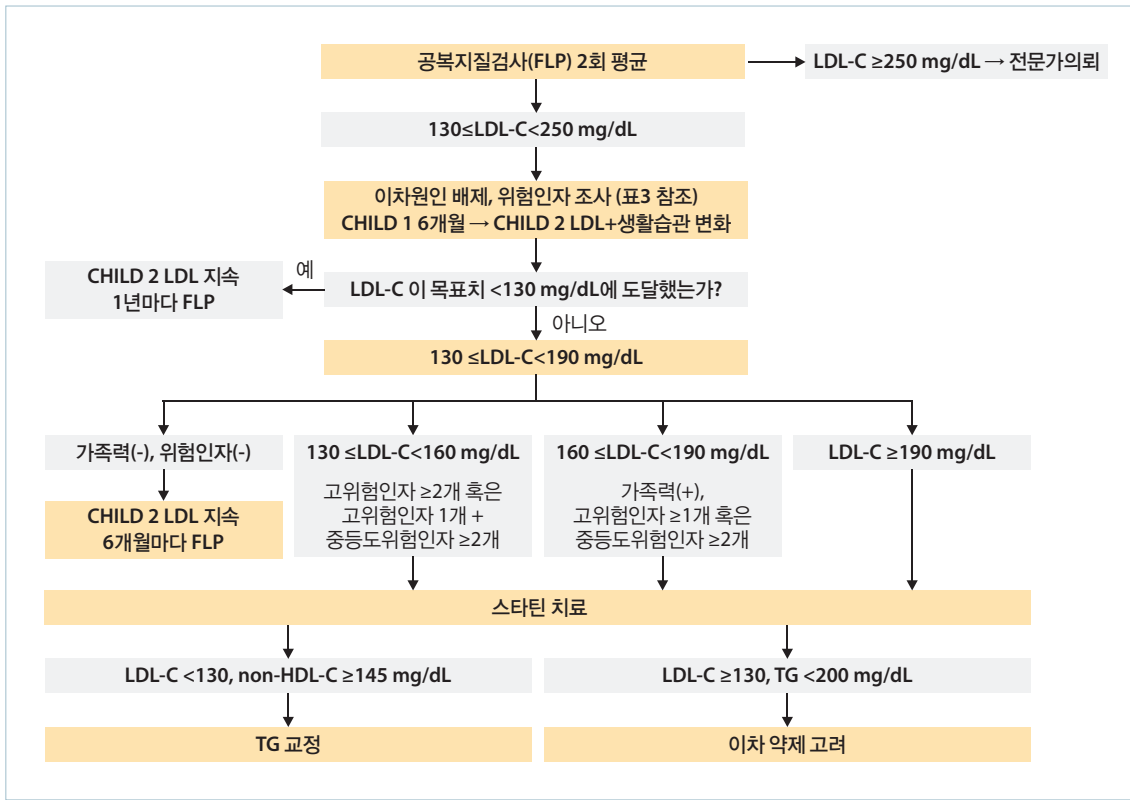


그림 5-1A. 소아청소년기에서의 이상지질혈증 치료의 알고리즘

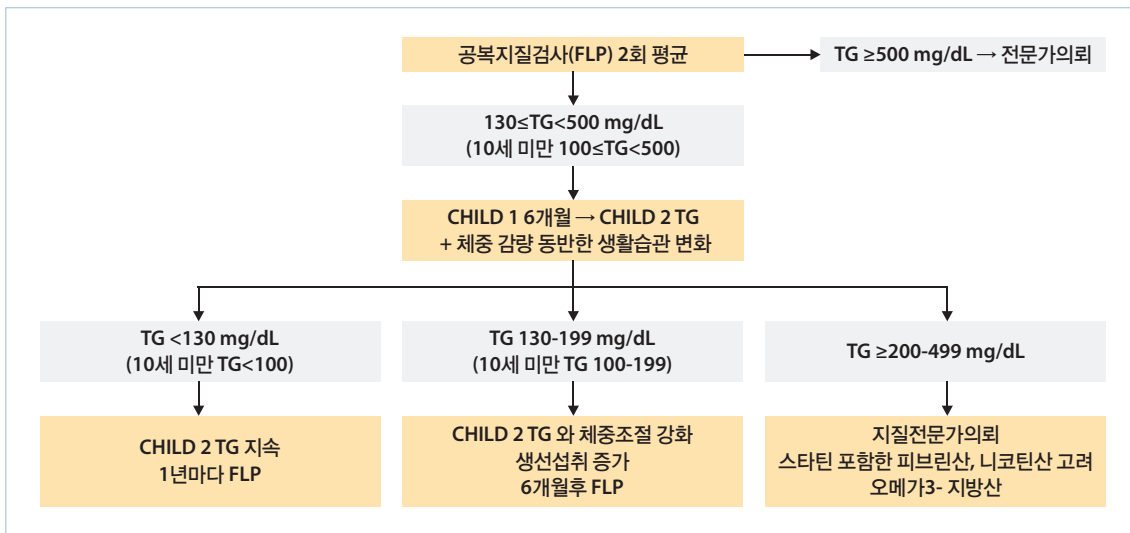


그림 5-1B. 소아청소년기에서의 이상지질혈증 치료의 알고리즘

해야 한다.

10세 이전에는 일반적으로 스타틴 치료를 시작하지 않는다. 그러나 심한 고LDL콜레스테롤혈증을 보이는 경우, 위험인자 또는 위험조건에 따라 약물 치료를 고려한다.^{7,32-34} 조기 심혈관질환의 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 LDL콜레스테롤이 지속적으로 190 mg/dL 이상일 경우, 스타틴 치료를 고려할 수 있다.^{7,35} 또한 심한 일차성 고지질혈증이나 심각한 의학적 합병증에 대한 위험요인 (동형접합 고콜레스테롤혈증, LDL 콜레스테롤 ≥ 400 mg/dL, 일차성 고중성지방혈증 ≥ 500 mg/dL, 심혈관질환, 심장이식)이 있는 경우에도 약물 치료를 고려한다.^{35,36}

10-21세의 소아는 평균 LDL 콜레스테롤 ≥ 250 mg/dL 또는 중성지방 ≥ 500 mg/dL일 경우 전문가에게 의뢰해야 한다.¹¹ LDL 콜레스테롤 < 250 mg/dL 또는 중성지방 < 500 mg/dL인 경우, 3-6개월간의 식사요법 (CHILD 1 → CHILD 2-LDL 또는 CHILD 2-TG)을 시행해야 한다. BMI가 85백분위수 이상일 경우 신체 활동량을 증가시키고 좌식 생활 습관을 줄이며 칼로리를 감량한다. 이러한 생활 습관과 식사요법에도 지질 농도의 목표치에 도달하지 않을 경우 약물 치료를 고려한다.^{11,37,38} 10세 이상의 소아에서 LDL 콜레스테롤이 목표치에 도달했으나 non-HDL 콜레스테롤 농도가 ≥ 145 mg/dL일 경우 스타틴 제제나 피브린산 유도체 또는 니코틴산 투여를 고려할 수 있으며 전문가에게 의뢰한다(그림 5-1A).⁷ 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).^{7,39} 소아에서 오메가-3 지방산에 대한 경험은 소수의 증례만 알려져 있으나 안전성에 대한 문제는 아직 보고되지 않았다.^{40,41} 소아청소년에서 사용할 수 있는 약물은 표 5-6에 정리되어있다.

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.

표 5-6. 이상지질혈증에 사용되는 약물의 주요 효과 및 용량

분류	약제	개시용량	최대 하루 용량 (10세 이상 소아 임상연구)	최대 일일 용량 (성인기준)	소아 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	40 mg (14-18세) 20 mg (8-13세)	80 mg	승인
	Rosuvastatin	5 mg	20 mg	40 mg	승인
	Simvastatin	10 mg (10세이상) 5 mg (10세)	40 mg	40 mg	승인
콜레스테롤흡수억제제	Ezetimibe	10 mg	10 mg	10 mg	승인
피브린산 유도체	Gemfibrozil	1,200 mg	데이터부족	1,200 mg	비승인
	Fenofibrate	40 mg	데이터부족	130-200 mg	비승인

분류	약제	개시용량	최대 하루 용량 (10세 이상 소아 임상연구)	최대 일일 용량 (성인기준)	소아FDA 승인
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	제한적승인
오메가-3-지방산	Omega-3-acid ethyl esters	1g	데이터부족	4 g	비승인

참고문헌

1. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation* 2001;103:1546-1550.
2. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:95-106.
3. 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: evidence from the Childhood Determinants of Adult Health Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:68-76.
4. Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1991;133:884-899.
5. Hecht EM, Williams AP, Abrams GA, Passman RS. Cardiovascular Risk Factors in Young Adolescents: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988-2016. *South Med J* 2021;114:261-265.
6. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89(3 Pt 2):525-584.
7. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5(Suppl 5):S213-256.
8. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-827.
9. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e603-e634.
10. Grundy SM, Stone NJ. 2018 Cholesterol Clinical Practice Guidelines: Synopsis of the 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/Multisociety Cholesterol Guideline. *Ann Intern Med* 2019;170:779-783.
11. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89:495-501.
12. Yang S, Hwang JS, Park HK, Lee HS, Kim HS, Kim EY, et al. Serum lipid concentrations, prevalence of dyslipidemia, and percentage eligible for pharmacological treatment of Korean children and adolescents; data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey IV (2007-2009). *PloS One* 2012;7:e49253.

13. Kim SH, Ahn BC, Joung H, Park MJ. Lipid profiles and prevalence of dyslipidemia in Korean adolescents. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2012;27:208-216.
14. 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;14:4189-197.
15. Song K, Jeon S, Lee HS, Choi HS, Suh J, Kwon A, et al. Trends of Dyslipidemia in Korean Youth According to Sex and Body Mass Index: Based on the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2018). *J Pediatr* 2021;237:71-78.e5.
16. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007;120:e189-214.
17. Gillman MW. Screening for familial hypercholesterolemia in childhood. *Am J Dis Child* 1993;147:393-396.
18. Allen-Tice C, Steinberger J, Murdy K, Zierhut H. Pediatric cholesterol screening practices in 9- to 11-year-olds in a large midwestern primary care setting. *J Clin Lipidol* 2020;14:224-230.
19. 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:e20192114.
20. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu JH, Tang R, Bond MG, Berenson G. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol versus other lipoprotein measures in detecting subclinical atherosclerosis in young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2007;100:64-68.
21. You A. Dietary guidelines for Americans. US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture. 2015;7.
22. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics* 2006;117:544-559.
23. Elkins C, Friedrich D. Hypertriglyceridemia: A review of the evidence. *Nurse Pract* 2018;43:22-29.
24. Nupponen M, Pahkala K, Juonala M, Magnussen CG, Niinikoski H, Rönnemaa T, et al. Metabolic syndrome from adolescence to early adulthood: effect of infancy-onset dietary counseling of low saturated fat: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). *Circulation* 2015;131:605-613.
25. Gidding SS, Lichtenstein AH, Faith MS, Karpyn A, Mennella JA, Popkin B, et al. Implementing American Heart Association pediatric and adult nutrition guidelines: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2009;119:1161-1175.
26. Kaitosaari T, Rönnemaa T, Raitakari O, Talvia S, Kallio K, Volanen I, et al. Effect of 7-year infancy-onset dietary intervention on serum lipoproteins and lipoprotein subclasses in healthy children in the prospective, randomized Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) study. *Circulation* 2003;108:672-677.
27. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Djoussé L, Proctor MH, Cupples LA, et al. Intake of fruits, vegetables, and dairy products in early childhood and subsequent blood pressure change. *Epidemiology* 2005;16:4-11.
28. Steffen LM, Kroenke CH, Yu X, Pereira MA, Slattery ML, Van Horn L, et al. Associations of plant food, dairy product, and meat intakes with 15-y incidence of elevated blood pressure in young black and white adults:

- the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1169-1177; quiz 363-364.
29. Hong HR, Kim SU, Kang HS. Physical activity and metabolic syndrome in Korean children. *Int J Sports Med* 2009;30:677-683.
30. Shin KO, Oh SY, Park HS. Empirically derived major dietary patterns and their associations with overweight in Korean preschool children. *Br J Nutr* 2007;98:416-421.
31. Lim JS, Kim EY, Kim JH, Yoo JH, Yi KH, Chae HW, et al. 2017 Clinical practice guidelines for dyslipidemia of Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020;25:199-207.
32. Daniels SR. Pediatric guidelines for dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2015;9(5 Suppl):S5-S10.
33. Dombalis S, Nash A. The Effect of Statins in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review. *Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*. 2020.
34. Ramaswami U, Futema M, Bogsrud MP, Holven KB, Roeters van Lennep J, Wiegman A, et al. Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis* 2020;292:178-187.
35. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;115:1948-1967.
36. Khoury M, McCrindle BW. The Rationale, Indications, Safety, and Use of Statins in the Pediatric Population. *Can J Cardiol* 2020;36:1372-1383.
37. Najam O, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: a Review of the Natural History, Diagnosis, and Management. *Cardiol Ther* 2015;4:25-38.
38. Peterson AL, McNeal CJ, Wilson DP. Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Children with Familial Hypercholesterolemia *Curr Atheroscler Rep* 2021;23:64.
39. Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky RC, Smith RW, Fillingham C, Clarizia NA, et al. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics* 2009;123:458-465.
40. 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.
41. Barkas F, Liberopoulos E, Barkas F, Nomikos T, Panagiotakos D. Diet and cardiovascular disease risk among individuals with familial hypercholesterolemia: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2020;12:1-22.

7. 가족성 고콜레스테롤혈증

권고안

내용	권고등급	근거수준
ASCVD나 주요 위험인자가 있는 FH 성인 환자의 이상적인 LDL 콜레스테롤 목표치로 <55 mg/dL를 고려한다.	IIa	C
ASCVD와 위험인자가 모두 없는 FH 성인 환자의 이상적인 LDL 콜레스테롤 목표치로 <70 mg/dL를 고려한다.	IIa	C

가족성 고콜레스테롤혈증(familial hypercholesterolemia: FH; 본문에 따로 언급이 없으면 이형접합 FH를 지칭함)은 흔한 상염색체 우성 유전질환으로서 세계적으로 중요한 건강 문제다. 외국에서 인구 200-500명당 한 명의 빈도로 알려져 왔으나,^{1,3} 국내 유병률에 대한 자료는 부족하다. 제일 흔한 원인 유전자는 LDLR이며, 간혹 PCSK9이나 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

전형적인 소견으로 건의 황색종과 각막환 등이 있으나, FH 환자 중 많은 수에서 이 소견이 없을 수 있다. 단순 X선에서 아킬레스건이 두꺼운 것이 발견되기도 한다. 2020년 한국인 FH 등록사업에서 임상진단된 FH 환자의 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 중간값은 각각 306 mg/dL과 221 mg/dL였고, 건의 황색종과 관상동맥질환 유병률은 각각 20%, 19%였다.⁴

이형접합 FH (heterozygous FH: HeFH) 환자에서 치료하지 않을 경우, 남녀 각각 55세와 60세 이전에 관상동맥질환 위험도가 최고 10배 상승한다는 보고가 있으며,⁵ definite과 probable형일 경우 possible형에 비해 위험도가 더 높다. 알려져 있는 대표적인 심혈관 위험도 계산공식을 FH 환자에 적용하는 것은 적절치 않은데,⁶ 그럴 경우 위험도를 과소평가할 수 있기 때문이다. FH 환자에서도 다른 전통적 위험요인이 동반되면 위험도가 더 높을 수 있다.

2) 진단

(1) 임상진단

세계적으로 제일 많이 쓰이는 임상진단 기준은 Dutch Lipid Clinic Network criteria (표 5-7)⁵이며, Simon Broome criteria (표 5-8)⁷도 흔히 사용된다. 두 기준 모두 LDL 콜레스테롤 수치, 건의 황색종 같은 신체검사 소견, 조기 관상동맥질환이나 심한 고콜레스테롤혈증의 가족력, DNA 돌연변이를 이용한다. 임상 진단기준의 민감도와 특이도는 역상관관계가 있다. 따라서 환자를 발굴할 때 definite 형 기준을 쓰는 것은 효율적이지 않으며, 민감도가 높은 기준을 사용하는 등 목적에 맞는 기준을 사용하는 것이 좋다.

표 5-7. FH 진단을 위한 Dutch Lipid Clinic Network 기준

기준		점수
가족력	1차(degree) 친척(relative) ¹⁾ 에서 조기발생 (남자 <55세, 여자 <60세) 관상동맥 혹은 혈관질환이 있거나, 1차 친척 ¹⁾ 에서 LDL 콜레스테롤 >95 퍼센타일인 경우	1
	1차 친척 ¹⁾ 에서 건 황색종 혹은 각막환이 있거나, <18세에 LDL 콜레스테롤 >95 퍼센타일인 경우	2
과거력	조기발생 관상동맥질환	2
	조기발생 뇌혈관 혹은 말초혈관질환	1
신체 소견	건 황색종	6
	각막환 <45 years	4
LDL 콜레스테롤 (치료 전)	>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
DNA 분석	<i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , 혹은 <i>PCSK9</i> 유전자에 기능성 돌연변이	8
'Definite' FH		≥9
'Probable' FH		6–8
'Possible' FH		3–5

FH, familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol

¹⁾1차 친척: 부모, 형제, 자녀

표 5-8. FH 진단을 위한 Simon Broome 기준

Definite FH	아래 언급된 콜레스테롤 수치이면서 건의 황색종, 혹은 1차나 2차 친척 ²⁾ 중에 이런 소견이 있는 경우, 혹은 <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> 유전자 돌연변이가 있는 경우		
Possible FH	아래 언급된 콜레스테롤 수치이면서 다음 중 하나 이상에 해당될 경우 심근경색증 가족력: 2차 친척 ¹⁾ <50세 혹은 1차 친척 ¹⁾ <60세 고콜레스테롤혈증 가족력: 1, 2차 친척 ¹⁾ 중 성인 >7.5 mmol/L (290 mg/dL) 혹은 16세 미만의 자녀, 형제 >6.7 mmol/L (260 mg/dL)		
콜레스테롤 수치		TC	LDL-C
	소아	>6.7 mmol/L (260 mg/dL)	>4.0 mmol/L (155 mg/dL)
	성인	>7.5 mmol/L (290 mg/dL)	>4.9 mmol/L (190 mg/dL)

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

¹⁾1차 친척: 부모, 형제, 자녀; ²⁾2차 친척: 부모의 형제, 조카, 조부모, 손주, 이복형제

현재 한국인에서 독자적인 FH 진단기준을 만들기 위한 자료는 불충분하다. 하지만 2020년 한국인 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 cascade 스크린의 효율성을 높일 수 있다. 병인성 돌연변이 보유자가 비보유자에 비해 심혈관 위험도가 세 배 정도 높다고 보고되었다.⁸ FH에 맞는 표현형이 있고 가족력이 있을 때는 유전검사상 병인성 돌연변이가 없다고 해도 진단을 배제할 수는 없으며, 이럴 경우 흔히 다유전자성 FH를 의심할 수 있다.

유전검사서 일반적인 표적 유전자는 *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*이다. 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 발견되었을 때는 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.⁹ Variant of uncertain significance로 판단될 때¹⁰ 변이의 기능성 판단에는 가족내 co-segregation 방법이 도움이 된다.¹¹

유전검사 대상은 LDL 콜레스테롤 >190 mg/dL이고 다른 이차성 원인이 없는 성인, LDL 콜레스테롤 >160 mg/dL인 소아, 청소년인데, 이런 사례에서 조기 관상동맥질환이나 심한 고콜레스테롤혈증 가족력 있을 때가 해당된다. 비용 등의 문제로 국내의 많은 의사들이 유전검사를 하지 않고 있는데, 따라서 FH에 대한 인식과 정보에 기반하여 임상적, 유전적 진단율을 높이는 것이 중요하다.

(3) 감별진단

이차성과 다른 일차성 고콜레스테롤혈증을 배제해야 한다. 이차성 원인으로는 갑상선기능저하증, 신증후군, 담즙 저류, 급성 간혈성 포르피린증(acute intermittent porphyria), 약제(thiazide와 cyclosporine) 등이 있다. 다른 일차성 원인으로는 시토스테롤혈증, 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 높ی 올라간다.¹² 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/dL과 가족력이 동반되는데, 현재 국제적인 표준 정의는 없다.

(4) 스크린

FH에 대한 많은 진료지침에서 조기 진단을 위해 스크린을, 특히 cascade 스크린을 강조한다.¹³ FH에서 혈관질환이 생기기 전에는 환자 대다수에서 증상이 없기 때문에 LDL 콜레스테롤을 측정하는 것이 중요하다.

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, FH를 의심하고 스크린한다.^{5,14} 피부의 황색종, 조기 각막혼탁도 FH 스크린에 단서로 이용된다. 하지만 많은 FH 환자가 FH가 있는지 의심하기 전에 지질강화 약제를 복용하는데, 이것이 진단을 지연시킬 수 있다.

가족 중 처음 FH로 진단된 사람의 다른 가족에서 cascade 스크린을 하는 것은 제일 효율적이고 가격경제성이 높다고 알려져 있다. Cascade 스크린은 일차(first-degree) 가족에 대한 지질 수치와 유전검사를 포함한다. 몇몇 국가에서는 환자 발굴을 위해 universal 스크린을 도입하기도 한다.

3) 치료

FH가 진단되면 되도록 빨리 지질강화 치료를 시작하는 것이 매우 중요하다. FH 치료의 궁극적 목적이 ASCVD 예방이기 때문에 다른 위험요인을 동시에 조절하는 것도 중요하다. 비약물치료는 다른 이상지질혈증 지침과 비슷한데,^{7,14} 총 지방, 포화지방, 트랜스지방, 콜레스테롤, 탄수화물, 당류, 알코올 섭취를 제한하는 반면, 섬유소, 통곡, 야채, 생선, 과일이 권장된다. 규칙적인 유산소와 저항성 운동이 권고된다.¹⁴

일차 약제는 스타틴이며 흔히 고용량이 사용되는데, 스타틴 단독요법으로 LDL 콜레스테롤 목표치 도달이 어려울 때가 많아서 에제티미브가 이차 약제로 병용된다. PCSK9 억제제는 최대 내약용량 스타틴/에제티미브 병용요법 후에 목표치에 도달하지 못한 경우 추가할 수 있다.^{5,15,16}

(1) 스타틴

FH환자 대상의 무작위배정 연구는 없지만, 네덜란드의 코호트 연구에서 스타틴 치료 환자에서 관상동맥질환 위험도가 76% 낮게 보고되었으며,¹⁷ 다른 후향적 연구에서도 스타틴 치료 후 관상동맥질환과 사망률이 감소되는 결과를 보였다.¹⁸

(2) 에제티미브

중간강도 스타틴에 병용하는 경우 심혈관 사건을 추가로 낮춘다고 증명되었다.¹⁹ 스타틴/에제티미브 병용요법은 LDL콜레스테롤을 기저치에서 50% 이상 강하시키며, 비교적 안전한 지질강화 수단이다.

(3) PCSK9 억제제 단클론 항체

FOURIER²⁰와 ODYSSEY-OUTCOMES²¹ 연구가 각각 evolocumab과 alirocumab의 임상적 이득을 증명하였다. FH 환자에서 이 약제들의 LDL 콜레스테롤 강하율은 FH가 아닌 환자에서와 차이가 없다.⁵ 이 약제들은 스타틴 부작용으로 스타틴 투여가 불가능한 경우에도 고려될 수 있다.

(4) 담즙산 결합수지

심한 고콜레스테롤혈증에서 추가할 수 있으나, 임상 outcome 연구는 없다.

(5) 기타 약제와 새로운 약제

Mipomersen은 ApoB mRNA와 결합하는 oligonucleotide이며, ApoB 함유 지단백 생산을 억제한다. LDLR 발현과 무관하게 작용하는데, 동형접합 FH (homozygous FH: HoFH) 환자를 위한 보조약제로 개발되었다.²² Lomitapide는 microsomal triglyceride transfer protein 억제제이며, ApoB 함유 지단백 조립과 분비를 줄인다.²³ Inclisiran은 합성된 small interfering RNA인데, PCSK9 합성을 억제하며 LDL콜레스테롤을 매우 효과적으로 낮춘다.²⁴ Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3)는 lipoprotein lipase와 endothelial lipase를 억제하는 단백질이다. Evinacumab은 ANGPTL3에 대한 항체로 개발되었으며, HeFH²⁵와 HoFH²⁶ 환자에서 LDL 콜레스테롤과 중성지방을 최대 56%까지 낮춘다고 보고되었다.

Lipoprotein apheresis는 혈액에서 지단백을 제거하는 방법으로 약제에 대한 지질강화 반응이 충분치 않을 때 중요한 치료방법이며, HoFH 환자나 심한 HeFH 환자에서 가끔 사용된다. LDL콜레스테롤을 50-70% 낮추는데, 침습적이며 환자의 삶의 질에 부정적 영향을 줄 수 있다.⁵

(6) LDL 콜레스테롤 목표치

ASCVD나 주요 위험인자가 있는 환자에서 <55 mg/dL, ASCVD와 주요 위험인자가 없는 환자에서 <70 mg/dL로 낮추는 것이 권고된다.⁵ 하지만 3제 요법을 사용해도 이 목표치에 도달하기 어려운 경우가 많으므로, 현실적인 목표치로 LDL 콜레스테롤 수치를 50% 이상 낮추면서 ASCVD나 위험인자가 있는 환자에서 <70 mg/dL, ASCVD나 주요 위험인자가 모두 없는 환자에서 <100 mg/dL를 목표로 제시하는 지침도 적지 않다.^{5,27}

4) HoFH

HoFH는 희귀하지만 생명을 위협하는 질환이다. 유병률은 백만 명당 한 명으로 추정되나, 최근에는 16-30만 명당 한 명으로 보고되기도 한다.⁶ 혈관이 지질에 노출되는 정도가 HeFH 환자보다 더 심하다. 광범위하게 황색종이 생길 수 있고, 조기 심혈관질환 발생이 뚜렷하며, 치료 전 LDL 콜레스테롤 >500 mg/dL, 치료 후 LDL 콜레스테롤 ≥300 mg/dL이 될 수 있다. 많은 환자에서 20세 이전에 관상동맥질환과 대동맥 판막 협착증이 발생할 수 있다.²⁸

(1) 진단

제일 많이 알려진 진단기준은 2014년 유럽 동맥경화학회 기준이다.²⁸ 진단 항목은 DNA 돌연변이, LDL 콜레스테롤 수치, 신체검사 소견, 가족력을 포함한다(표 5-9). 보험급여인 치료약제 사용이 진단 항목에 좌우될 수 있으므로 주의할 필요가 있다. 한편 임상-진단에 대한 확인, 가족에 대한 검사 촉진, 임상적으로 HoFH와 HeFH 중 판단이 애매할 경우 진단 보조 목적으로 유전검사가 고려될 수 있다.^{28,29}

표 5-9. HoFH에 대한 유럽동맥경화학회 진단 기준

- 1) *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* 혹은 *LDLRAP1* 유전자에 두개의 돌연변이 allele에 대한 유전적 확인 혹은
- 2) 치료전 LDL 콜레스테롤 >13 mmol/L (500 mg/dL) 혹은 치료 후 LDL 콜레스테롤 >8 mmol/L (300 mg/dL)* 이면서 아래 중 한가지인 경우
 - 10세 미만에서 피부나 건의 황색종 혹은
 - 부모 양측에서 HeFH에 합당한 LDL 콜레스테롤 상승

*이 LDL 콜레스테롤 수치보다 낮은 경우라도, 특히 소아나 치료 후 상태에서는, HoFH를 배제할 수 없음

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

(2) 모니터

HoFH가 의심되는 환자는 전문가에게 의뢰하여 종합적인 처치를 받게하는 것이 좋다. 관상동맥질환과 대동맥질환에 대해 정기적으로 스크린할 것이 권고되며, 응급상황에 대한 교육도 필요하다.

(3) 치료

HoFH는 소아기에 일찍 발견하는 것이 매우 중요한데, 치료 목표는 지질강하를 가능한 빨리 시작하고 콜레스테롤 수치를 최대한 낮추는 것이다. LDL 콜레스테롤 목표치는 성인, 소아, ASCVD 환자에서 각각 <100 mg/dL, <135 mg/dL, <70 mg/dL이다. 생활습관 교정, 스타틴/에제티미브, 그리고 시행 가능하다면 lipoprotein apheresis가 필요할 수 있다. Lipoprotein apheresis는 되도록 5세, 늦어도 8세에는 시행할 것이 권고된다. PCSK9 억제제, lomitapide, mipomersen 같이 새로 도입된 약제도 추가될 수 있으며, ANGTP3 항체가 몇몇 국가에서 HoFH 환자에 대해 승인되었다. 심혈관질환의 다른 위험요인 조절도 중요하며, 아스피린도 고려된다.

5) 특수 상황에서의 FH

(1) 소아

소아에서 진단은 표현형에 기반하는데, LDL 콜레스테롤 상승에 더하여 조기 관상동맥질환, LDL 콜레스테롤 상승 가족력, 혹은 유전검사 결과이다.³⁰ 해당 가족력이 있는 소아에서 진단 기준인 LDL 콜레스테롤은 >160 mg/dL 이다. 만일 부모 중 한쪽에 유전자 돌연변이가 있다면, 자식에서 LDL 콜레스테롤 진단 기준치는 더 낮아질 수도 있다. FH가 의심되는 소아는 5세 정도에 스크린한다. 가족 내에 병인성 돌연변이가 확인된 경우에는 가능하면 유전검사를 한다. 콜레스테롤 수치가 사춘기 동안 변할 수 있으므로, FH 확인을 위해 사춘기 후에 재검사하는 것이 좋다. HoFH에 대한 스크린은 빠를수록 좋다.

적절한 식사에 대해 교육하며, 스타틴은 8-10세부터 시작할 수 있는데 약제를 시작할 때는 LDL 콜레스테롤 수치를 고려한다. LDL 콜레스테롤 치료 목표치는 <135 mg/dL인데, 약제 시작 시에는 저용량으로 시작하여 점차 조정한다. 2021년에 미국 FDA에서는 FH가 있는 10세 이상 소아에서 병용요법으로 evolocumab을 승인하였다.

(2) 임신

피임과 임신은 FH가 있는 여자환자에서 중요한 사안이며, 적절한 상담이 필요하다. 호르몬제를 이용한 피

임은 일반적으로 금기이며, 다른 방법이 권장된다. 임신을 원하는 여자환자는 상담과 함께 심혈관계 검진을 하는 것이 좋다. 생활습관 교정이 권장되며, 일부 연구에서는 스타틴이 태아기형을 유발하지 않는다고 하였지만 작은 영향까지 배제하기는 어렵다.³¹ 사용 중이던 지질강하 약제는 임신이나 수유 시작 1-3개월 전에 중지하는 것이 좋다.³² 심한 FH가 있는 임신부에서는 담즙산 결합수지나 LDL apheresis가 고려될 수 있다.⁵ 하지만 약제를 시작하는 LDL 콜레스테롤 수치나 목표치가 공식적으로 정해져 있지는 않다.

참고 문헌

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 hypercholesterolemia: 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, Kim JY, Choi SH, Kang HJ, et al. Phenotypic and genetic analyses of Korean patients with familial hypercholesterolemia: results from the KFH registry 2020. *J Atheroscler Thromb*. In press. doi: 10.5551/jat.63062.
5. Mach F, Baiguet C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, 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, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolemia 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 hypercholesterolemia: history, diagnosis, screening, management and challenges. *Heart* 2020;106:1940-1946.
8. Tada H, Kawashira MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2017;38:1573-1579.
9. Chora JR, Iacocca MA, Tichy L, Wand H, Kurtz CL, Zimmermann H, et al. The clinical genome resource (ClinGen) familial hypercholesterolemia variant curation expert consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genet Med* 2021;S1098-3600(21)04140-X.
10. Iacocca MA, Chora JR, Carrie A, Freiburger T, Leight SE, Defesche JC, et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum Mutat* 2018;39:1631-1640.
11. Lee SH. Role of genetics in preventive cardiology: focused on dyslipidemia. *Korean Circ J* 2021;51:899-907.
12. Tada H, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K, et al. Diagnosis and management of sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:791-801.

13. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahman ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, 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.
14. 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.
15. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: guidelines and new therapies. *Atherosclerosis* 2018;277:483-492.
16. 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. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
17. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DG, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long-term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
18. 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;68:252-560.
19. 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;372:1387-1397.
20. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
21. 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.
22. Raal FJ, Santos DJ, Blom DJ, Blom DJ, Marais AD, Charng M, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998-1006.
23. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, 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.
24. 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.
25. Rosenson RS, Bruggess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stores ESG, Ali S, et al. Evinacuamb in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:2307-2319.
26. 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.
27. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, et al. Defining severe hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:851-861.
28. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. For the European Atherosclerosis Society consensus panel on familial hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insight and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*

- 2014;352:2146-2157.
29. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132:2167-2192.
 30. Weigman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425-2437.
 31. Graham DF, Raal FJ. Management of familial hypercholesterolemia in pregnancy. *Curr Opin Lipidol* 2021;32:370-377.
 32. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, Okamura T, Ogura M, Dobashi K. 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.

8. 임신 중 이상지질혈증

권고안

내용	권고등급	근거수준
임신 중 고혈압 질환-전자간증(preeclampsia)-의 합병증을 경험한 여성은 10-15년뒤 심혈관질환 또는 뇌졸중의 위험이 증가한다. 따라서, 분만 후 산욕기에 혈중 지질 검사를 통한 추적 관찰이 권장된다.	I	A
임신부의 높은 중성지방은 신생아 체중 증가, 거대아 위험도 증가와 연관이 있다.	IIa	A
임신 중 오메가3 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 임신부 건강에 유익하다는 증거가 없고, 콜레스테롤은 태아 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, 임신부의 지질은 태반을 통과하기 어렵다는 특징을 이해해야 한다.^{1,2} 임신 중 이화 상태로의 전환은 에너지원으로서 임신부의 조직에서 지질 사용을 촉진하여 태아에서 당과 아미노산 등의 다른 연료를 사용할 수 있도록 한다. 임신부의 지질대사가 임신 관련 합병증에 영향을 미치는지, 임신 중에만 발생하는 특이한 지질대사의 변화가 이후 심혈관질환을 야기하는지에 대하여 여전히 논란이 있다.³ 여기서는 임신 중 지질대사, 이상지질혈증과 임신 합병증 및 임신 중 이상지질혈증의 치료에 대해 알아보고자 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 임신부의 에너지원으로 지질을 쓰도록 촉진하여 당과 아미노산은 태아를 위하여 남겨두게 된다.

임신 제3-삼분기의 지방분해 증가로 인해 유리지방산과 글리세롤이 혈액 내로 방출되나, 이러한 물질이 태반을 통과하는 것이 어렵기 때문에 결국 임신부의 간으로 이동하여 그 활성형태인 acyl-CoA와 glycerol-3-phosphate가 된다.^{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. 태아는 비록 케톤체를 합성할 수 없지만, 이러한 물질들은 단순화산을 통해 태반을 쉽게 통과할 수 있다. 공복 시 임신부의 케톤 형성이 태아에게 도움이 되는 것은 케톤체가 태아에서 산화연료로 쓰일 수 있고 뇌 지질 합성의 기질로 사용될 수 있기 때문이다. 임신부 조직에서 케톤체를 사용함으로써 태아에 필요한 당을 추가로 제공한다. 한편으로는 임신부가 공복 시 빠른 케톤생성과 태반을 자유로이 통과할 수 있다는 점 때문에 태아에게 나쁜 영향을 미칠 수 있는데, 한 연구에 의하면 임신부의 케톤혈증이 향후 자녀가 3-5세 가량 되었을 때의 지능지수(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. 임신 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 이화상태(catabolism)는 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 잘 되어 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 임신 당뇨병의

경우 임신부의 지질대사이상이 태아에 도달하는 지질의 양과 형태에 변화를 주게 된다. 내당능(glucose tolerance)의 정상/비정상과 관계없이 임신 제3-삼분기 임신부의 중성지방과 신생아 몸무게와는 양의 관계를 보인다.²⁷ 심지어 임신 제3-삼분기의 공복 중성지방 농도는 공복 혈당보다 출생 시 체중에 대한 더욱 유의한 예측인자로 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 임신부의 콜레스테롤이 너무 높으면 동맥경화를 유발한다.³²

(3) 이상지질혈증과 임신 합병증

① 임신 당뇨병

임신 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 임신 당뇨병이 없는 여성에 비하여, 임신 당뇨병에서 임신 제1, 제2, 제3 삼분기 모두 유의하게 증가되어 있음이 보고되었고, HDL 콜레스테롤은 임신 당뇨병에서 유의하게 감소되어 있음이 보고되었다.^{34,35}

정상임신에서 고지혈증은 인슐린저항성의 증가와 스테로이드 호르몬 합성의 변화로 인해 발생한다. 임신 당뇨병의 경우 정상임신에 비해 스테로이드호르몬과 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

임신부의 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 기능이상을 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 10-15년뒤 심혈관질환(CVD) 또는 뇌졸중(stroke)의 위험이 증가한다. 따라서, 분만 후 산욕기에 혈중 지질 검사를 통한 추적 관찰이 권장된다.^{43,56}

③ 거대아증(macrosomia)

중성지방은 임신 중 태아 성장에 중요한 역할을 한다. 임신 제3-삼분기 임신부의 중성지방 농도와 신생아 출생체중은 관련이 있으며, 임신 전 BMI 및 임신 중 체중 증가 정도와 관계없이 혈중 중성지방과 임신 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 임신 당뇨병 선별 검사에서 양성이나 당부하검사서 정상이었던 임신부에서도 공복 시 중성지방 농도와 신생아 출생체중은 연관이 있는 것으로 보고되었다.³⁰ 이러한 상관관계는 1형 당뇨병 및 2형 당뇨병 여성에서 모두 관찰된다.³⁶ 임신 당뇨병에서의 거대아 비율, 당수치, 급격한 태아 성장을 인슐린으로 효과적으로 조절할 수 있다.⁴⁶ 인슐린은 지방 분해 활성을 감소시킴으로써 유리지방산과 중성지방을 감소시키고 그 결과 지방 질량(fat mass)을 감소시킨다. 부당경량아(small for gestational age, SGA)로 출생한 신생아는 중성지방이 증가되어 있는데, 이는 임신 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 태아 성장의 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 심혈관질환이 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 임신 합병증(임신성 고혈압, 전자간증, 조산) 증가와 연관이 있으므로,⁵⁶ 비만 여성의 경우, 임신 전에 적절한 체중조절을 통하여 임신 예후 개선을 기대할 수 있다.

신체 활동은 임신 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 중성지방 수치가 더 낮았다. 신체 활동의 시간, 에너지소모, 최대강도를 삼등분 하여 가장 높은 군에서 평균 중성지방과 총콜레스테롤수치가 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 콜레스

테를 이 더 높았다.⁶⁰ 다만, 임신중에는 먹이사슬의 위 단계에 해당하는 큰 물고기(참다랑어, 청새치, 황새치, 눈다랑어, 오렌지리피, 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 수술 시 출혈 위험을 증가시키지 않으므로,⁶⁴ 질식분만 또는 제왕절개 수술 전에 미리 오메가-3 지방산 복용을 중단할 필요는 없다.

③ 스타틴 계열 약물

동물 실험이나 임신 초기 스타틴 약물에 노출되었던 임신부에 대한 보고들을 종합해 보면, 스타틴계 약물이 임신 중 태아 기형 위험을 증가시키지 않는 것으로 생각된다.^{65,66} 다만, 임신 중 고콜레스테롤혈증을 치료하는 것이 임신부 건강에 유익하다는 증거가 없고, 콜레스테롤은 태아 발육과정에도 필요한 성분이므로, 임신, 수유 중 스타틴 사용은 권장되지 않는다. 임신을 계획 중이거나, 임신이 확인된 여성의 경우 스타틴 사용을 중단한다.

참고문헌

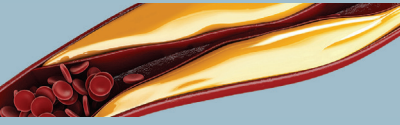
1. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr* 2000;54 Suppl 1:S47-51.
2. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy - Are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:515-525.
3. Catov JM, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Harris TB, Tyllavsky 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 Lipid 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). *Oncogene 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 foeto-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. Rabnemaei 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, Boguess 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, Qiu X, 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(OPERA) 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.



C H A P T E R

6

향후 연구과제

1. 심혈관질환 생체표지자
2. 심혈관질환 위험도 평가도구 개발과 검증



CHAPTER 6

향후 연구과제

1. 심혈관질환 생체표지자

1) 경동맥 초음파

경동맥 초음파는 비침습적으로 경동맥 내중막 두께(intima-media thickness), 동맥경화반 성상(plaque characteristics) 및 경동맥 협착의 정도, 경동맥 혈류 속도 등을 측정할 수 있는 검사로, 경동맥 질환 진단 뿐 아니라, 전통적인 혈관위험인자들을 이용한 심뇌혈관질환의 평가에 추가하여 심혈관질환 위험도를 세분화하는데 도움을 줄 수 있다.

경동맥 내중막 두께는 초음파상에서 혈관 내강과 내막, 중막과 외막의 경계부위가 밝은 선으로 보이는 것을 이용하여, 이중 선 사이의 거리를 측정한다. 경동맥 내중막 두께는 전통적으로 심뇌혈관질환의 위험도 평가에 널리 사용되어 왔으나, 경동맥 내중막 두께 측정의 정확도에 대해서는 여전히 의문이 제기되고 있으며, 심혈관계 사건 예측에 있어서 심지어 중등도 위험도 군에서도 추가적 이득이 없다고 보고되어 심혈관계 위험도 예측 및 스타틴 치료 방침에서 체계적 사용이 추천되지 않는 추세이다.^{1,2}

경동맥 경화반은 주위 내중막 두께보다 50% 이상 돌출된 국소조직이 있거나, 내중막 두께가 1.5 mm 이상 일 경우로 정의한다.³ 경동맥 내중막 두께가 주로 고혈압과 같은 심혈관계 위험인자의 존재를 시사한다면, 경동맥경화반은 죽상경화증(atherosclerosis)을 좀 더 직접적으로 반영하는 지표이며 관상동맥의 동맥경화반 부담(plaque burden)과도 연관성이 높다.^{4,5} 비록 관상동맥 석회화에 비해 근거는 부족하지만, 경동맥 동맥경화반이 심혈관계 위험도 평가에 있어 이득이 큼이 보고되고 있어, 중등도 심혈관계 사건 위험도를 갖는 환자에서 위험도 재분류를 위한 방법으로 사용을 고려해 볼 수 있다.^{2,6,7}

최근에는 경동맥 초음파를 통한 동맥경화반의 협착정도 외에도 동맥경화반 성상 분석을 통한 동맥 경화반 취약성(plaque vulnerability) 평가^{8,9} 및 2차원 동맥경화반 정량평가의 제한점을 3차원 초음파를 통해 극복하려는 연구가 활발히 진행되고 있어 향후 심혈관계 사건 예측에 있어서의 역할이 주목받고 있다.^{10,11}

참고문헌

1. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:796-803.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease

- prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42:3227-3337.
3. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75-80.
 4. Spence JD. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque--patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:611-619.
 5. Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, Gransar H, Guerra M, Lepor N, et al. High Prevalence of Ultrasound Detected Carotid Atherosclerosis in Subjects with Low Framingham Risk Score: Potential Implications for Screening for Subclinical Atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:809-815.
 6. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;220:128-133.
 7. Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstain SB, Kim ESH, Park MM, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:917-933.
 8. Kyriacou EC, Pattichis C, Pattichis M, Loizou C, Christodoulou C, Kakkos SK, et al. A review of noninvasive ultrasound image processing methods in the analysis of carotid plaque morphology for the assessment of stroke risk. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2010;14:1027-1038.
 9. Herr JE, Héту M-F, Li TY, Ewart P, Johri AM. Presence of Calcium-Like Tissue Composition in Carotid Plaque is Indicative of Significant Coronary Artery Disease in High-Risk Patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:633-642.
 10. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1042-1050.
 11. Spence JD. Approaching Automated 3-Dimensional Measurement of Atherosclerotic Plaque Volume. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:314-317.

2) 관상동맥 석회화지수

혈관의 석회화는 나이가 증가함에 따라 전신의 혈관에서 흔하게 관찰되며, 이전에는 연령에 따른 수동적 변화이거나 죽상경화증의 무해한 변화 중 하나로 생각하였으나, 연령 이외에도 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 신장 질환 등과 관련된 뼈의 생성과 유사하게 능동적으로 조절되는 과정이다.¹²

관상동맥, 경동맥, 대동맥, 장골동맥 등 다양한 전신 동맥의 석회화는 서로 연관이 되어 있으며, 수축기 혈압의 상승, 맥압의 상승, 동맥경직도의 증가와 관련이 있다.^{2,6} 또한, 한 체계적 문헌고찰에 의하면 혈관의 석회화는 사망률, 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 측정된 관상동맥내의 칼슘량을 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 300 이상인 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 발생률이 1,000명당 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 2019 ACC/AHA 진료지침에서는 LDL 콜레스테롤 70-190 mg/dL, 당뇨병을 동반하지 않은 40-75세 성인 중 10년 심혈관질환 위험도가 7.5-20%의 중등도 위험군 중 CAC score가 1-99일 경우 스타틴을 고려하고, 100 이상이면 스타틴을 시작하도록 권고하였

다.¹⁷ 스타틴을 투여하면 전체적인 죽상경화증의 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.

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;89:757-560.
- 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 calcification 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 Img* 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. 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.
 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 Img* 2018;11:1475-1484.

3) 혈청지표

권고안

내용	권고등급	근거수준
모든 성인에서 심혈관질환의 위험도를 평가하기 위한 선별 검사로 죽상경화증의 혈청지표(hs-CRP, fibrinogen, Lp-PLA2, homocysteine, Lp(a) 등)를 측정할 근거는 부족하므로 권고하지 않는다.	III	B
심혈관질환의 중등도 위험군에서 위험인자의 치료 강도를 결정하는데 죽상경화증의 혈청지표(hs-CRP, fibrinogen, Lp-PLA2, homosysteine, Lp(a) 등)는 잠재적 위험인자 평가로 고려할 수 있다.	IIb	B

스타틴 등의 약제들을 투여하여 LDL 콜레스테롤을 목표치까지 감소시켜도 심혈관질환 발생위험도가 완전히 없어지지 않는 않으며, 이를 주요 심혈관질환 위험인자로 설명이 불가능한 '잔여심혈관질환 위험도'(residual cardiovascular risk)로 설명한다.¹ 이 잔여위험도를 설명하기 위한 다른 위험인자로 다양한 염증지표(inflammatory marker)와 혈전지표(thrombotic maker)를 생각해볼 수 있다. 하지만, 새로운 혈청지표에 대한 무작위 대조시험이나 체계적 문헌고찰이 없어 관련 치료지침의 권고 수준은 낮으며, 생물표지자(biomarker)가 심뇌혈관계질환의 위험도 평가 또는 치료에 적용 가능할지는 아직 논란이 많다.

(1) hs-CRP

CRP는 염증반응이 진행되는 동안 간에서 합성되는 염증 반응 물질로, 염증상태를 가장 잘 반영하는 혈청지표로 알려져 있다.² hs-CRP는 매우 낮은 CRP 농도를 측정할 수 있도록 개발되었으며, 전통적인 CRP보다 미세한 만성염증을 더 잘 반영할 수 있다.³ 여러 연구들에서 혈중 hs-CRP 농도가 심혈관질환 발생위험도와 상관성이 좋고, 혈중 콜레스테롤 농도와는 독립적으로 심혈관질환을 예측할 수 있다고 보고되었다.^{4,5} 몇몇 코호트 연구들에서 hs-CRP 증가와 심혈관질환 발생의 관련성이 보고되었으며, 메타분석에서는 hs-CRP 농도의 1 표준편차 증가 시 관상동맥질환 발생의 위험도는 37%, 허혈뇌졸중 발생의 위험도는 27% 증가하는 것으로 확인되었다.^{6,9}

스타틴 제제는 간세포에서 CRP의 분비를 억제하는 것으로 알려져 있으며 다양한 임상연구들에서 스타틴 치료의 긍정적인 효과가 콜레스테롤 감소와 염증의 감소 모두에 의한 것으로 분석된다.¹⁰⁻¹² 가장 대표적인 연구인 JUPITER 연구에서, 혈중 CRP 농도가 증가되어 있는(>2 mg/L) 기저 심혈관질환이 없는 성인에서 스타틴 치료는 심혈관질환 위험도를 유의하게 감소시켰다.¹³ 또한 관상동맥질환이나 관상동맥협착이 있는 환자를 대상으로 한 연구에서도 고강도의 스타틴 치료군에서 죽상경화증의 진행이 감소되었으며, 이는 hs-CRP 농도의 감소와 연관성이 있었다.^{14,15} 최근 심근경색증 병력이 있고 만성적으로 hs-CRP 농도가 높으며 스타틴 등의 치료를 이미 하고 있는 환자에서 anti-IL-1β에 대한 단일항체인 canakinumab을 투여한 CANTOS 연구에서는 이 약제가 용량의존적으로 hs-CRP 농도를 낮추었고 심혈관질환 발생위험도를 낮추었으나, 이는 콜레스테롤 감소와는 독립적이어서, hs-CRP의 감소와 심혈관질환 위험도 감소의 유의한 상관성을 증명하였다.¹⁶

이러한 결과들을 기반으로 몇몇 진료지침에서는 심혈관질환의 위험도를 평가하기 위한 선별검사로 hs-CRP를 권고하고 있으며, 주로 중등도 위험군에서 치료여부를 결정하거나 잔여심혈관질환 위험도를 예측할 수 있는 추가적인 검사로 hs-CRP시행을 권고하고 있다.^{17,18}

(2) Fibrinogen

31개 전향적 연구의 대규모 메타분석에서 혈장 fibrinogen 수치는 심혈관질환 및 뇌졸중의 발생 위험도와 양의 상관 관계를 보였다.¹⁹ 혈장 fibrinogen 1 g/L 증가함에 따라 관상동맥질환 발생 위험비는 2.42배, 뇌졸중의 발생 위험비는 2.06배 증가되었다.⁹

(3) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2)

Lp-PLA2는 산화된 인지질을 분해하는 효소로, Lp-PLA2의 분해산물이 대식세포에 축적되어 만성 염증과 죽상경화증을 촉진하는 매개체로 작용한다.²⁰ 1,740명의 환자를 대상으로 한 West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) 연구에서 혈중 Lp-PLA2의 증가는 관상동맥질환의 위험인자로 밝혀졌으며, 메타분석에서도 그 연관성이 확인되었다.^{21,22} 그러나 15,828명의 관상동맥질환 환자들 대상으로 한 Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy Trial (STABILITY) 연구에서 Lp-PLA2의 억제제인 darapladib는 심혈관계 사건을 줄이지 못하였다.²³

(4) Homocysteine

고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia)은 죽상경화증의 유발인자로, 대규모의 전향적 관찰연구 및 환자-대조군 연구들에서 혈중 호모시스테인이 높을 수록 관상동맥질환과 허혈뇌졸중을 포함한 죽상경화성 심뇌혈관계질환 발생의 위험이 증가되었다.^{24,25} 엽산이나 비타민 B6, 비타민 B12 등의 보조인자를 투여했을 때 혈중 호모시스테인의 농도는 낮아 졌으나, 실제 심뇌혈관계질환의 발생을 낮춘다는 근거는 아직 없다.²⁶

(5) Lp(a)

Lp(a)는 Apo(a) moiety가 ApoB component에 공유결합으로 붙어있는 LDL 입자이다.²⁷ 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.²⁸

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.²⁹⁻³² 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.^{33,34} 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.^{35,36}

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).³⁷ 또한 2019 ACC/AHA 진료지침에서는 1차 예방군에서 Lp(a) > 50 mg/dL이면, 심혈관질환 risk enhancer로서 borderline risk군과 중등도 위험군에서 중강도 스타틴을 처방하거나 고려하도록 권고하였다.³⁸

참고문헌

1. Ajala ON, Everett BM. Targeting Inflammation to Reduce Residual Cardiovascular Risk. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22:66.
2. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med* 1930;52:561-571.
3. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, et al. PEACE Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1528-1536.
4. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
5. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.
6. Soeki T, Sata M. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis. *Int Heart J*. 2016;57:134-139.
7. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002;144:233-238.
8. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565.
9. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-140.
10. Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, et al. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1231-1236.
11. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;132:1224-1233.
12. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy/Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-28.
13. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. JUPITER Study Group. Ro-

- suvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
14. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
 15. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
 16. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-1131.
 17. 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:e1082-e1143.
 18. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2):1-87.
 19. Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005;294:1799-1809.
 20. Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:121-125.
 21. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahan AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1148-1155.
 22. Lp-PLA2 Studies Collaboration. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010;375:1536-1544.
 23. Investigators STABILITY. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;370:1702-1711.
 24. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-1781.
 25. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999;131:352-355.
 26. Toole J, Malinow M, Chambless L, Spence J, Pettigrew L, Howard V, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
 27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331-2339.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

4) 혈액학적 지표

심뇌혈관질환의 주요 원인인 죽상경화증은 혈관내피세포의 손상에 의해 발생하는 만성 염증성 질환으로 이의 원인이 될 수 있거나, 기전을 설명할 수 있거나, 심혈관 손상을 조기에 확인할 수 있는 것들이 죽상경화증 및 심뇌혈관질환의 잠재적인 위험인자나 생체표지자로 알려져 있다. 잠재적인 위험인자는 이를 측정함으로써 위험도를 재평가하여 질환의 발생 위험 예측력을 향상시킬 수 있고, 지표가 악화되었을 때 심뇌혈관질환의 위험이 올라가고, 호전되었을 때 위험이 낮아지는 것이 확인되며, 측정 방법이 표준화되어있고, 실제 임상에서 측정하기 용이하여야 한다.¹² 심혈관질환 중등도 위험군에서 잠재적인 위험인자를 평가함으로써 치료 지침에 도움을 줄 수 있겠으나 무작위 대조시험이나 치료제의 효과 등에 대한 연구가 부족하여, 아직 여러 지표들의 검사나 치료의 권고수준은 낮으므로, 심뇌혈관질환의 위험도 평가에 적용하는 것에 대해서 향후 지속적으로 연구가 필요한 분야이다.

(1) 동맥경직도(arterial stiffness)

동맥경직도를 평가하는 방법에는 대동맥 맥파전달속도(pulse wave velocity), 파형증가지수(augmentation index) 등이 이용된다. 맥파전달속도는 혈관을 따라가는 맥파의 전달속도이고 일정 혈관 간의 경직도를 나타낸다. 파형증가지수는 말초에서 돌아오는 반사파에 의한 중심동맥 혈압의 증폭 정도를 나타내어 전신적 동맥경직도를 나타내는 표지자이다. 중심동맥(대동맥)의 파형은 관혈적인 방법에 의해서 얻을 수 있으므로, 임상에서는 흔히 말초동맥 파형을 이용하여 중심동맥 파형을 추정하여 경직도를 판단한다. 목동맥-대퇴동맥 간 맥파전달속도가 표준 검사이며, 위험도가 증가하는 기준은 중년 고혈압 환자에서는 목동맥-대퇴동맥 간 맥파전달속도 >10 m/sec, 위팔동맥-발목동맥 간 맥파전달속도 >18 m/sec 이다.^{3,4} 여러 연구에서 동맥경직도의 증가는 일반인, 고혈압 환자, 저항성 고혈압 환자, 신부전 환자 등에서 향후 좌심실 비대, 심혈관질환 발생 및 전체 사망의 독립적인 예측인자로, 심혈관질환 위험도를 재평가하는 데에 도움을 준다고 알려져 있다.⁵⁻⁸ 동맥경직도 개선이 차후에 심뇌혈관질환 사망과 전체 사망을 줄이는 지에 대해서는 말기신장병,⁹ 저항성 고혈압 환자¹⁰ 등 일부에서만 증명되었기 때문에 향후 더 많은 연구가 필요하다. 동맥경직도 검사는 2019 ESC/ESA 이상지질혈증 진료지침에서 저-중등도 위험군에서 개별 환자의 위험도를 산출하고 치료 계획을 세우는데 도움이 되는 검사로 이용되고 있고,¹¹ 2022년 우리나라, 2017년 미국, 2018년 유럽 고혈압 진료지침에서 고혈압에 의한 무증상 장기 손상을 확인하는 데 도움이 되는 검사로 이용되고 있으나,^{3,4,12} 심혈관질환 위험도 평가를 위해 일률적으로 동맥경직도 검사를 하는 것은 권고하고 있지 않다.

(2) 발목위팔지수(ankle-brachial index)

간헐과행(intermittent claudication) 증상이 있으면서 발목위팔지수가 0.85 미만인 경우는 주요 죽상경화성 심혈관질환(major ASCVD)인 하지 말초동맥질환(low extremity artery disease)이 있는 초고위험군으로 분류되며 이차예방을 위해 스타틴을 투여한다.² 일차예방에서는 무증상이더라도 발목위팔지수가 0.9 미만인 경우는 고혈압에 의한 표적장기손상, 하지 말초동맥의 진행된 죽상경화증으로 보며, 향후 10년 심혈관질환 발생과 전체 사망을 2배 정도 증가시키는 예측인자가 된다.¹³ 2018 AHA/ACC 이상지질혈증 진료지침에서는 일차 예방에서 40-75세 성인 LDL 콜레스테롤 70-190 mg/dL일 때, 발목위팔지수 0.9 미만이 있으면 심혈관질환

의 위험촉진인자(risk-enhancing factor)로 판단하여, 심뇌혈관질환 위험도가 경계(10년 심뇌혈관질환 발생 위험도 5-7.5%)인 경우에 스타틴 치료를 고려할 수 있고(Class IIb, B-R), 중간 위험군(7.5-20%)인 경우에 스타틴 치료를 고려한다(Class IIa, B-R)고 권고하였다.² 또한 20-39세 당뇨병 환자에서 긴 유병 기간, 알부민뇨, 신기능 감소(eGFR < 60 mL/min/1.73 m²), 망막병증, 신경병증, 또는 발목위팔지수 0.9 미만이 있을 때 스타틴 치료를 고려할 수 있다(Class IIb, C-LD)고 했다.^{2,14} 2019 ESC/ESA 이상지질혈증 진료지침에서도 하지 동맥 협착을 의미하는 발목위팔지수 < 0.9 또는 경직된 동맥혈관을 의미하는 발목위팔지수 > 1.4는 목동맥-대퇴동맥 간 맥파전달속도 > 10 m/sec와 함께 중등도 위험군에서 위험도를 상향 조정할 수 있는 인자로 제시하고 있다.¹¹ 그러나 심혈관질환 위험도 평가를 위해 일률적으로 발목위팔지수 검사를 하는 것은 권고하고 있지 않으며, 일차예방을 위한 이상지질혈증 치료를 고려할 때 중간 위험도를 가진 경우,^{2,11} 또는 고혈압 환자에서 하지 말초동맥질환의 증상이나 징후가 있거나, 중등도 위험을 가질 때 고혈압으로 인한 무증상장기손상을 확인하고 위험도를 재평가하는 것이 필요한 경우에 검사를 고려할 수 있겠다.³⁴ 발목위팔지수를 스크리닝 검사로 권고하기 위해서는 발목위팔지수가 0.9 미만인 무증상 성인에서 적극적인 이상지질혈증 치료가 심뇌혈관질환 발생을 낮추는 효과가 있는가에 대한 연구가 필요하겠다.

5) 유전적 지표

심혈관질환의 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 관상동맥질환 발생의 예측력을 유의하게 높일 수 있었다.¹⁵ 이에 반해 기존의 심혈관질환 위험인자에 다유전자위험점수를 추가하였을 때 향후 심혈관질환 발생 예측력 증가가 미미했다는 다른 연구도 있지만, 기존의 심혈관질환 위험인자에 CRP를 추가한 것보다 예측력이 더 좋았고, 10년 심혈관질환 발생이 5-10%인 중등도 위험군에 적용하였을 때에는 임상적으로 의미 있게 예측력이 상승하였다.¹⁶ 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 단일염기다형성으로 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 높았으며, 심뇌혈관질환 위험인자가 3개 이상인 군과 3개 미만인 군에서 모두 위험을 높였다. 특히 50세 미만의 젊은 연령에서 Framingham risk score는 심뇌혈관질환의 발생과 연관이 유의하지 않았지만, 다유전자위험점수의 고위험군은 심뇌혈관질환의 위험을 높여서 젊은 연령에서 의미가 더 높았다.¹⁷ 향후 젊은 연령의 일반인 일차 예방에서 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 검중, 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 체세포의 후천적 변이에 의한 새로운 심혈관질환 유전적 위험인자로 알려졌다. 클론성 조혈증은 백혈구의 기능에 영향을 미치는데 이러한 돌연변이 백혈구는 IL-1 β , IL-6 등의 염증성 사이토카인이나 케모카인을 더 많이 생성하는 것으로 관찰되었고,¹⁸ 이러한 염증반응이 죽상경화증을 촉진시켜 심혈관질환을 일으키는 것으로 생각된다. 환자-대조군 연구에서 클론성 조혈증은 조기 심근경색의 위험을 4배 정도 증가시켰다.¹⁹ 지역 사회 코호트를 대상으로 한 분석에서도 기존 심혈관질환 위험인자를 포함하여 분석하였을 때 클론성 조혈증은 심혈관질환의 위험을 약 2배 증가시키는 독립적인 위험인자로 확인되었다.²⁰ UK Biobank 연구에서 클론성 조혈증의 클론 크기가 증가할수록 심뇌혈관질환의 위험이 더 높았다.²¹ 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. 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. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3168-3209.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
4. 대한고혈압학회. 2022년 고혈압 진료지침; 2022.
5. Vlachopoulos C, Aznaouridis K and Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-1327.
6. Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF and Vasani RS. Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004271.
7. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636-646.
8. Cardoso CRL, Salles GC and Salles GF. Prognostic Impact of Aortic Stiffness in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension* 2019;73:728-735.
9. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME and London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-992.

10. Cardoso CRL and Salles GF. Prognostic Value of Changes in Aortic Stiffness for Cardiovascular Outcomes and Mortality in Resistant Hypertension: a Cohort Study. *Hypertension* 2022;79:447-456.
11. 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.
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:e127-e248.
13. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:197-208.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Jaiswal S and Libby P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:137-144.
21. 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.

2. 심혈관질환 위험도 평가도구 개발과 검증

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

표 6-1은 미국에서 개발된 주요 심혈관질환 위험도 평가 도구를 비교한 것으로, 각 모형에 포함되는 위험요인과 대상질환 범위에 차이가 있다. 심혈관질환 예방에 획기적 역할을 했던 Framingham Heart Study는 질병 위험도 평가 분야에서도 선도적 역할을 하였다. 개인의 성, 나이, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 혈압, 당뇨병, 흡연 등의 7가지 정보를 이용하여 10년간 관상동맥질환 발생위험도를 예측하는 Framingham Risk Score를 1998년에 처음 발표하였고, 이후 여러 가지 버전의 심혈관질환 예측 모형이 개발되고 암, 당뇨병, 골다공증 등 다른 만성질환에서도 위험도 평가 연구가 시작하는 계기가 되었다.³ NCEP-ATP III 치료지침에서는 더 발전된 Framingham Equation을 이용하여 10년간 관상동맥질환(비치명적 심근경색이나 관상동맥질환에 의한 사망) 확률을 계산하는 방법을 권고하였다.⁴ 기존 Framingham study에서는 전체 관상동맥질환에 안정형 협심증, 불안정형 협심증, 심근경색, 관상동맥질환으로 인한 사망을 모두 포함시켰는데, 안정형 협심증 및 불안정형 협심증의 경우 진단 기준이 명확하지 않은 문제가 있었으며, 실제 임상 연구들에서도 확실한 관상동맥질환만이 end-point로 쓰이는 경우가 많았다.⁵⁻⁷ 따라서 ‘Framingham Risk Scoring’을 개발할 당시 전체 관상동맥질환(안정형 협심증, 불안정형 협심증, 심근경색, 관상동맥질환으로 인한 사망)과 확실한 관상동맥질환(hard coronary heart disease [CHD] events)에 대한 위험도 공식을 따로 개발하였으며,³ NCEP-ATP III는 이 중 확실한 관상동맥질환을 대상으로 하는 위험도 공식을 채택하였다.⁴ 이 외에도 Framingham study에서 관상동맥질환 이외에 뇌졸중, 심부전까지를 포함하여 개발한 “Global CVD risk function”,⁸ 가족력, 당화혈색소, 염증지표인 CRP 등의 위험요인 정보가 추가된 Reynolds Risk Score 등도 있다.^{9,10} 미국의 2013 ACC/AHA 진료지침에서 채택한 Pooled Cohort Equation은 다섯 개의 코호트(Atherosclerosis Risk in Communities Study [ARIC] study, Cardiovascular Health Study, Coronary Artery Risk Development in Young Adults [CARDIA] study, Framingham Original study, Framingham Offspring study) 자료를 통합하여 개발하였다는 점과 대상질환을 급성심근경색, 뇌졸중, 관상동맥질환사망, 뇌졸중사망까지 포함한 것이 특징이다.² 관상동맥질환과 뇌졸중은 사망률이 높은 질환일 뿐 아니라 위험요인과 예방방법이 유사하기 때문에 전체 순환기질환의 위험도를 평가하는 것이 예방차원에서 더 효율적인 접근법이 될 수도 있다.

유럽의 2016 ESC/EAS 진료지침은 임상적으로 혹은 검사로 심혈관질환이 확인된 사람, 1형 당뇨병 혹은 2형 당뇨병 환자, 개별 위험요인 수준이 매우 높은 사람, 만성콩팥병 환자는 별도의 위험도 평가 없이 초고위험

표 6-1. 미국의 주요 심혈질환 위험도 평가모형 비교^{2,3,4,8,9,10}

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

군 혹은 고위험군으로 분류하여 약물 치료를 고려하고, 이외의 사람들에게는 적합한 일차예방 방법을 선택하기 위하여 심혈관질환 위험도 평가를 권고한다.¹¹ ESC/EAS 진료지침에서는 Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE) system을 기본으로 설명하지만, 그 외에 Framingham, CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (ASSIGN), Q-Risk, Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM), WHO 등의 다른 위험도 평가모형도 언급하였다.¹¹ 2016 ESC/EAS 진료지침에서 인용한 SCORE system은 유럽 지역 12개 코호트 약 20여만 명의 자료로 10년간 ASCVD (관상동맥질환, 뇌졸중, 폐쇄성 동맥질환, 심장성급사)에 의한 사망 위험도를 평가한 것이다. 성별, 나이, 총콜레스테롤 농도, HDL 콜레스테롤 농도, 수축기 혈압, 흡연과 같은 위험요인에 따라 10년 위험도를 계산하며 저위험국가와 고위험국가용 차트를 별도로 만들어 제시하였다.¹² 2021년 업데이트된 ESC 심혈관질환 예방지침에서는 심혈관 위험도 평가의 필요성이 더욱 강조되었다. ASCVD, 당뇨병, 만성신장질환, 이상지질혈증, 고혈압이 없는 70세 미만의 건강한 성인도 SCORE2를 이용하여 위험도 평가를 하는 것을 권고하였고, 같은 조건의 70세 이상 고령자는 SCORE2-OP를 이용하여 위험도를 평가할 것을 권고하였다(권고 등급 class I).¹³ SCORE는 심혈관질환 사망 (fatal CVD)의 10년 위험도를 추정하는 반면, SCORE2는 심혈관질환 발생 및 사망(fatal and non-fatal CVD)

의 위험도를 추정하기 때문에 심혈관질환으로 인한 전체 부담을 더 잘 반영할 것이라는 이유이다.¹⁴ 연령에 따라서 심혈관질환 위험요인의 질병 발생에 대한 영향이 달라지기 때문에 70세 이상 고령자를 대상으로 별도로 개발한 위험도 평가도구가 SCORE2-OP이다.¹⁵ 2015년에는 8개 코호트 데이터를 기반으로 심혈관질환 예측 공식을 만들고, 우리나라를 포함한 11개 나라의 건강조사 자료를 활용하여 각 나라별 심혈관질환 위험도 평가 도구를 발표한 Globorisk가 발표되었다.¹⁶ 이후에 Globorisk는 대상 국가를 더 확대하여 현재는 182개 국가 버전의 심혈관질환 위험도 평가 모형을 개발하여 제공하고 있다.¹⁷

우리나라에서도 심혈관질환 위험도 평가가 증가하고 있다. Framingham risk equation 같은 서구에서 개발된 위험도 평가 도구를 아시아인에 적용하면 위험도가 과대 추정되기 때문에,^{18,19} 우리나라 치료지침에서 그대로 사용하기는 어렵다. 이러한 문제를 해결하기 위해 아시아인 코호트 데이터를 이용하여 보정한 'Recalibrated Framingham risk equation'이 개발되기도 하였으며,²⁰ 우리나라 자료를 이용하여 직접 개발한 뇌졸중 위험도 평가 모형,²¹ 관상동맥질환 위험도 평가 모형,²² 심혈관질환(심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중) 위험도 평가 모형도 발표되었다.²³⁻²⁵ 심뇌혈관 및 대사질환원인연구센터에서는 학술지에 발표된 질병예측모형 알고리즘을 활용하여 관상동맥질환 위험도를 계산할 수 있는 웹기반 질병위험도 계산기를 만들어 공개하기도 하였다(그림 6-2). 최근에는 국민건강영양조사(Korea National Health and Nutrition Examination Survey, KNHANES), 한국인유전체역학조사사업(KoGES) 등의 대규모 역학연구데이터를 건강보험청구자료와 연계분석하여 한국인에 적합한 심혈관질환 위험도 평가 도구를 개발하는 연구들이 진행되고 있다. 그러나, 우리나라에서 개발된 심혈관질환 위험도 평가 도구가 아직까지 진료지침에 채택되지는 않았다. 2018년 제4판 이상지질혈증 치료지침에서는 임상적 심혈관질환이 있는 경우를 초고위험군으로 정의하고, 유의한 협착이

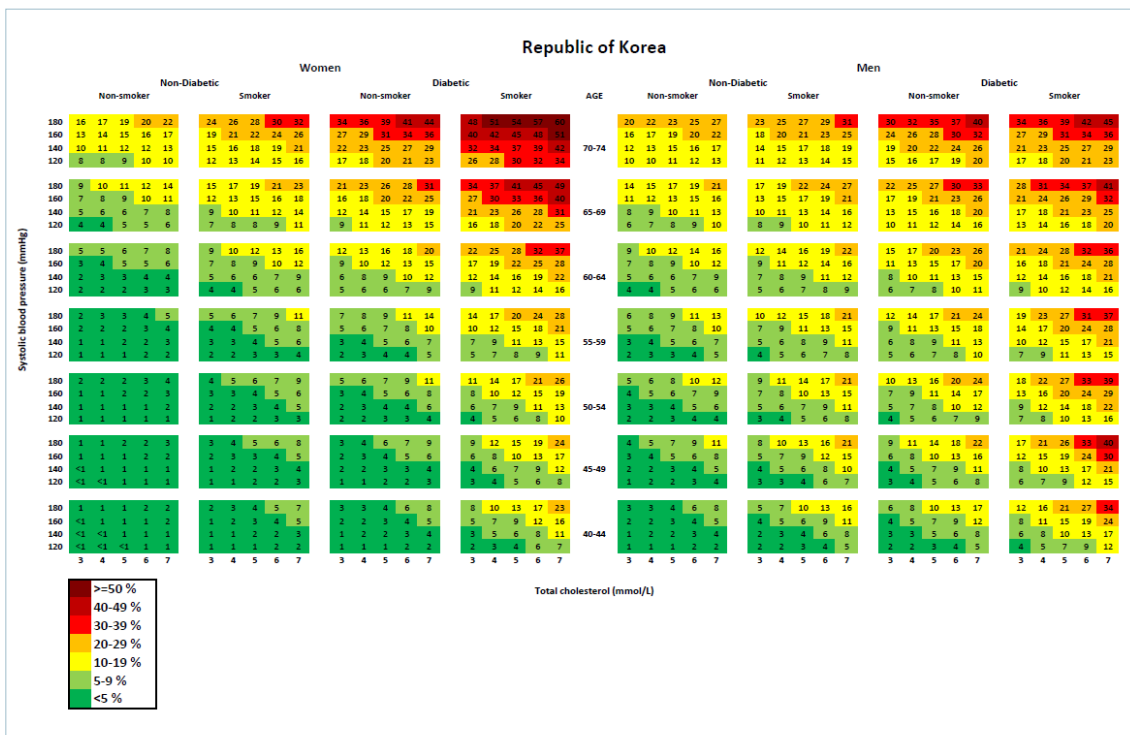


그림 6-1. Globorisk의 한국인용 심혈관질환 위험도 차트(<http://www.globorisk.org>)



그림 6-2. 심뇌혈관 및 대사질환원인연구센터 질병 위험도 계산기 [http://cmerc.yuhs.ac/mobileweb]

확인된 경동맥질환, 복부동맥류, 당뇨병 등이 있는 경우는 고위험군으로 정의하여 치료목표를 다르게 권고하였다. 초고위험군 혹은 고위위험군에 해당하지 않는 사람들은 심혈관계 위험요인을 2개 이상 가지고 있으면 중등도위험군으로, 위험요인이 1개 이하이면 경우를 저위험군으로 분류하였지만, 위험도 평가 도구의 사용을 권고하지 않았다.²⁶ 국내에서 개발된 위험도 평가 도구들이 충분히 검증되지 않아서 일반화 가능성에 대한 검토가 더 필요하다는 견해도 있으며, 개인의 심혈관질환 위험도를 평가하더라도 위험도 수준에 따른 약물 치료의 임상적 효용성과 경제성에 대한 근거 자료가 없어 치료지침에 반영하기 어렵다는 견해도 있다. 한 국민에게 적합한 이상지질혈증 치료지침 개발을 위해서 심혈관질환 위험도 평가와 관련된 다양한 추가 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl 2): S1-45.
2. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl 2):S49-73.
3. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.

4. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
7. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
8. D'Agostino RB, Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-753.
9. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-619.
10. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243-2251.
11. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
12. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
13. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-3337.
14. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42:2439-2454.
15. SCORE2-OP working group and 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;42:2455-2467.
16. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:339-355.
17. Ueda P, Woodward M, Lu Y, Hajifathalian K, Al-Wotayan R, Aguilar-Salinas CA, et al. Laboratory-based and office-based risk scores and charts to predict 10-year risk of cardiovascular disease in 182 countries: a pooled analysis of prospective cohorts and health surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:196-213.
18. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB, Wu Z, Wang W, Sun J, Wilson PW, Kannel WB, Zhao D. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA* 2004;291:2591-2599.
19. Ahn KA, Yun JE, Cho ER, Nam CM, Jang Y, Jee SH. Framingham equation model overestimates risk of isch-

- emic heart disease in Korean men and women. *Korean J Epidemiol* 2006;28:162-170.
20. Barzi F, Patel A, Gu D, Sritara P, Lam TH, Rodgers A, Woodward M. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:115-121.
 21. Jee SH, Park JW, Lee SY, Nam BH, Ryu HG, Kim SY, et al. Stroke risk prediction model: a risk profile from the Korean study. *Atherosclerosis* 2008;197:318-325.
 22. Jee SH, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park SW, et al. A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. *BMJ Open* 2014;4:e005025.
 23. Park GM, Han S, Kim SH, Jo MW, Her SH, Lee JB, et al. Model for assessing cardiovascular risk in a Korean population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:944-951.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 이상지질혈증 진료지침 제정위원회. 이상지질혈증 진료지침-2018년 제4판. 서울: 한국지질동맥경화학회; 2018.

임원진 명단

직책	성명	소속
2022 회장	김명아	서울의대 순환기내과
2022 부회장	김재범	서울대 생명과학부
이사장	최동훈	연세의대 심장내과
총무이사	김철식	연세의대 내분비내과
재무이사	홍순준	고려의대 순환기내과
기획이사	김대중	아주의대 내분비내과
학술이사	이상학	연세의대 심장내과
간행이사	김재택	중앙의대 내분비내과
홍보이사	정인경	경희의대 내분비내과
대외협력이사	최성희	서울의대 내분비내과
보험법제이사	강현재	서울의대 순환기내과
교육이사	김병진	성균관의대 순환기내과
진료지침이사	김상현	서울의대 순환기내과
임상연구이사	박성하	연세의대 심장내과
기초연구이사	박영미	이화여대 분자외과학교실
식품영양이사	신민정	고려대 바이오시스템의과학부



진료지침위원회

직책	성명	소속
위원장	김상현	서울의대 순환기내과
간사	김학령	서울의대 순환기내과
위원	김병진	성균관의대 순환기내과
	구유정	충북의대 내분비내과
	김재현	성균관의대 내분비내과
	김지현	동국의대 소아청소년과
	김현창	연세의대 예방의학과
	나진오	고려의대 순환기내과
	문민경	서울의대 내분비내과
	박광열	중앙의대 신경과
	박재형	고려의대 순환기내과
	배재현	고려의대 내분비내과
	손장원	가톨릭의대 내분비내과
	송기호	건국의대 내분비내과
	송수진	한남대 식품영양학과
	양아람	성균관의대 소아청소년과
	양예슬	가톨릭의대 내분비내과
	양한모	서울의대 순환기내과
	오미선	한림의대 신경과
	원호연	중앙의대 순환기내과
	유태현	연세의대 심장내과
	이상학	연세의대 심장내과
	이은정	성균관의대 내분비내과
	이찬주	연세의대 심장내과
	임정현	서울대학교병원 급식영양과
전 숙	경희의대 내분비내과	
제세영	서울시립대 스포츠과학과	
조상호	한림의대 순환기내과	
조익성	연세의대 심장내과	
차정준	고려의대 순환기내과	
최성훈	한림의대 순환기내과	
최수연	서울의대 순환기내과	
홍근식	인제의대 신경과	
홍순준	고려의대 순환기내과	
홍순철	고려의대 산부인과	

참여기관

기관명	기관명
대한가정의학회	대한신장학회
대한고혈압학회	대한심장학회
대한내분비학회	대한심혈관중재학회
대한노인병학회	대한예방의학회
대한당뇨병학회	대한임상순환기학회
대한부정맥학회	대한진단검사의학회
대한비만학회	생화학분자생물학회
대한산부인과학회	한국심초음파학회
대한소아내분비학회	한국역학회
대한스포츠의학회	한국영양학회
대한신경과학회	

