

이상지질혈증 치료지침

2015년 제3판 전체본

이상지질혈증 치료지침 제정위원회

서 문

선진국에서는 심장혈관계질환이 아직 가장 중요한 사망 원인이나 지난 수 십년 동안에 심장혈관계질환이나 이에 의한 사망이 감소하고 있다. 하지만 국내에서는 오히려 급속히 증가하고 있다. 다른 위험인자들은 예전에 비해 감소하거나 잘 조절되고 있으므로 이러한 변화에는 식이나 운동과 같은 생활습관의 악화와 이에 따른 혈중 지질 농도의 증가가 중요한 역할을 하고 있다. 따라서 한국인에 있어 심장혈관계질환의 발생이나 재발을 위해서는 생활습관이나 혈중 지질 농도의 조절이 매우 중요하다.

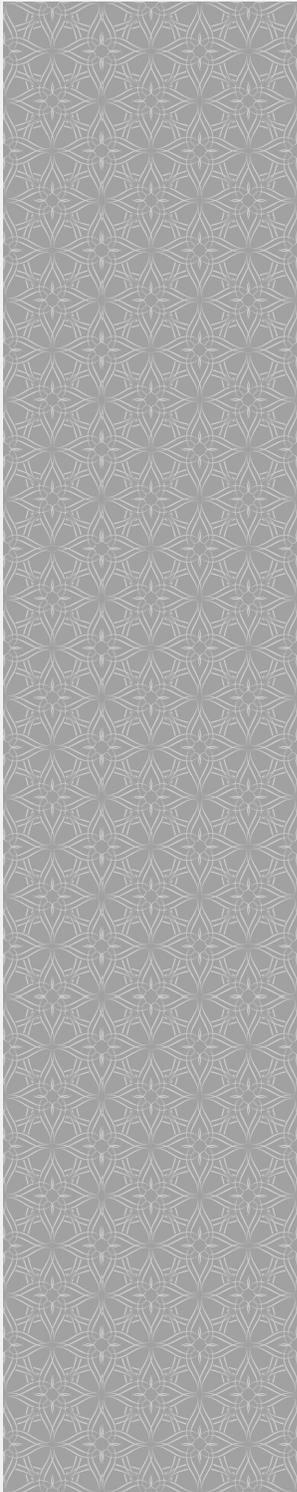
한국지질·동맥경화학회를 중심으로 유관 학회 및 기관들은 고지혈증 치료지침 위원회를 구성하여 1996년 고지혈증 치료지침 제1판을 발행하였고, 2003년 제2판을 발행하여 한국인에서 심장혈관계질환의 예방을 위하여 고지혈증을 적절히 치료하기 위한 의견을 제시하고 있다. 2011년 유럽에서, 2013년 미국에서 최근의 연구 결과를 바탕으로 새로운 치료지침이 발표되었다. 따라서 국내에서도 18개 유관 학회 및 기관의 의견을 모아서 새로운 치료지침을 제시하고자 한다.

적절한 치료지침을 제정하기 위해 근간이 되는 자료는 개별 환자에서 향후 심장혈관질환이 발생하거나 이에 의해 사망할 위험도의 평가이다. 이를 위해서는 우리나라를 대표할 수 있는 인구 집단에서, 위험 인자들을 정확히 측정하고, 장기간 추적 관찰하여, 정확히 진단이 가능한 심장혈관질환과 이에 의한 사망 빈도를 분석함으로써 가능하다. 국내에서 수 개의 연구 결과가 발표되었으나 위의 요소들을 갖추지 못하여 실제 임상에 적용하는 것은 어렵다. 우리나라의 허혈성심장질환에 의한 사망률은 전 세계에서 가장 낮은 군에 속하므로 서구의 위험도 평가 기준을 인용하는 것은 불가능하다. 따라서 최근의 해외 치료지침의 경향을 따라하지 못하고 이전의 접근 방법을 사용하였다. 향후 한국인에 있어 심장혈관질환의 위험도를 평가할 수 있는 연구가 절실히 필요한 시점이다. 또한 이상지혈증 치료의 예방효과도 거의 모두 서양인을 대상으로 한 연구여서, 이 결과를 한국인에게 적용할 수 있는가에 대한 고찰도 필요한 실정이다. 이 치료지침에서 권고 등급과 증거 수위는 American College of Cardiology와 American Heart Association의 치료지침 구성을 원용하였다.

이 전체본은 요약본과 함께 발간된다. 요약본에서 제시한 치료지침의 이론적 배경에 대해 좀 더 상세한 내용을 기술하고 있어 환자의 진료에 학문적 근거를 제시하고자 발간된다.

치료지침은 이상지혈증 치료의 예방효과를 관찰한 연구를 바탕으로 작성되었으며, 연구 대상이 되었던 환자군에서 일반적으로 예방효과가 있었다는 의미이다. 따라서 개개인에서 지질대사이상 치료를 시행할 때에는 무조건 이 치료지침을 따라야 한다는 의미는 아니다. 개개인의 특성을 감안하여 환자와의 의견을 조율하고 치료자의 임상적 판단에 근거하여 치료 여부를 결정하여야 할 것이다.

C/O/N/T/E/N/T



제 1 장	한국인 이상지질혈증의 역학	/ 1
1.	한국인 심혈관계질환의 현황 / 3	
2.	한국인 심혈관계질환의 위험인자 및 위험도 평가 / 7	
3.	한국인의 혈청 지질농도 분포 / 12	
제 2 장	이상지질혈증의 진단 및 치료의 기준	/ 17
1.	진단 방법 및 진단 기준 / 19	
2.	치료 기준 / 23	
3.	경과 모니터링 / 35	
제 3 장	이상지질혈증의 생활요법	/ 37
1.	식사요법 / 39	
2.	운동요법 / 57	
3.	금연 / 61	
제 4 장	이상지질혈증의 약물요법	/ 63
1.	약제의 선택 / 65	
2.	약제의 특성 / 74	
3.	병용요법 / 100	
제 5 장	특수집단에서의 이상지질혈증	/ 105
1.	뇌졸중(뇌혈관질환)에서의 이상지질혈증 / 107	
2.	만성신질환에서의 이상지질혈증 / 113	
3.	당뇨병에서의 이상지질혈증 / 120	
4.	노인과 이상지질혈증 / 124	
5.	소아청소년기의 이상지질혈증 / 127	
6.	가족성 고콜레스테롤혈증 / 133	
7.	임신 중 이상지질혈증 / 136	
제 6 장	부록	/ 145
1.	캐나다 치료지침 / 147	
2.	일본 치료지침 / 150	

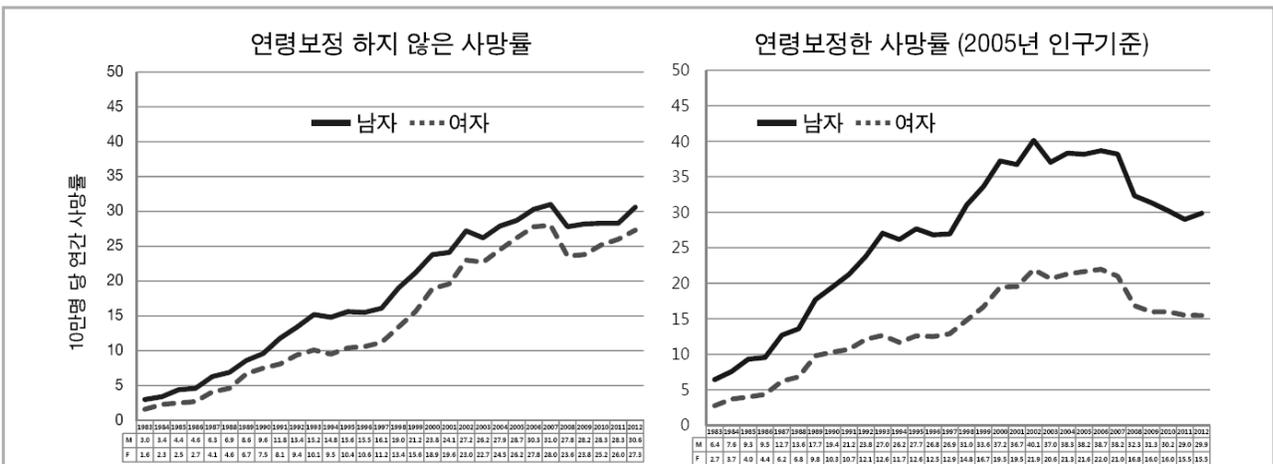
제 1 장 한국인 이상지질혈증의 역학

제 1 장

한국인 이상지질혈증의 역학

1 한국인 심혈관계질환의 현황

심혈관계질환은 전 세계적으로 가장 많은 사망의 원인이다. 세계보건기구의 보고서에 따르면 연간 1,700만 명이 심혈관계질환으로 사망하며, 이는 전체 사망의 30%에 달하는 수치이며 앞으로도 계속 증가할 것이라고 한다. 특히, 남자 사망의 14.9%와 여자 사망의 13.1%가 관상동맥질환 때문이며, 추가로 남자 사망의 10.4%와 여자 사망의 11.8%가 뇌혈관질환 때문인 것으로 추정된다.^{1,2} 다행히 소득수준이 높은 선진국에서는 20세기 후반 이후 심혈관계질환 사망률이 감소하기 시작하였으며, 이러한 감소추세는 당분간 지속되겠지만 감소속도는 둔화될 것이다. 반면 중간 또는 저소득 수준의 국가에서는 심혈관계질환이 빠르게 증가하고 있기 때문에 전 세계적으로는 심혈관계질환의 규모는 증가할 것으로 보인다.^{2,3} 유럽, 북미, 호주 등의 고소득 국가에서는 관상동맥질환이 대표적인 심혈관계질환으로 뇌혈관질환보다 2~5배 많은 반면, 저소득 국가에서는 심혈관계질환의 양상이 다양하게 나타난다.



자료원: 통계청 사망원인통계

그림 1-1. 한국인의 관상동맥질환 사망률 추이

통계청 사망원인통계자료를 근거로 한 과거 30년간 우리나라 심뇌혈관계질환 사망률 변화는 다음과 같다. 관상동맥질환으로 인한 사망은 사망원인통계가 작성되기 시작한 1983년 이후로 지속적으로 증가하여, 2012년 관상동맥질환 사망률은 남자는 10만 명당 31명, 여자는 10만 명당 27명에 이르렀다. 그러나, 이 기간 동안 인구의 고령화가 관상동맥질환 사망률 변화에 주는 영향을 제거한 연령보정한 사망률은 2000년대 중반 이후 감소하기 시작한 것으로 보인다(그림 1-1). 남성과 여성을 비교하면 연령보정하지 않은 사망률은 남자가 여자보다 10%가량 높지만, 연령보정한 사망률은 남자가 여자보다 2배가량 높은 것도 알 수 있다.

뇌혈관질환으로 인한 사망은 오랫동안 큰 변화를 보이지 않다가 2000년 이후로 남녀 모두 사망률이 감소하여 2012년 뇌혈관질환 사망률은 남자는 10만 명당 49명, 여자는 10만 명당 53명이었다. 반면 연령보정한 뇌혈관질환 사망률은 빠른 속도로 감소해 왔다(그림 1-2). 1990년부터 1994년 사이에 뇌혈관질환 사망률이 갑자기 증가한 것은 이전에

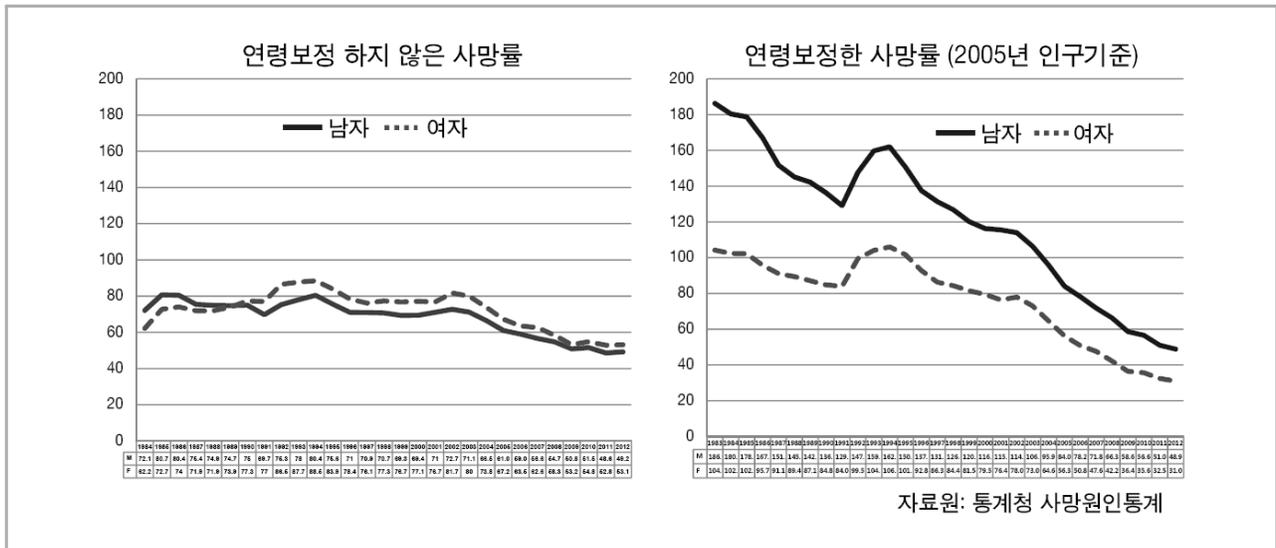


그림 1-2. 한국인의 뇌혈관질환 사망률 추이

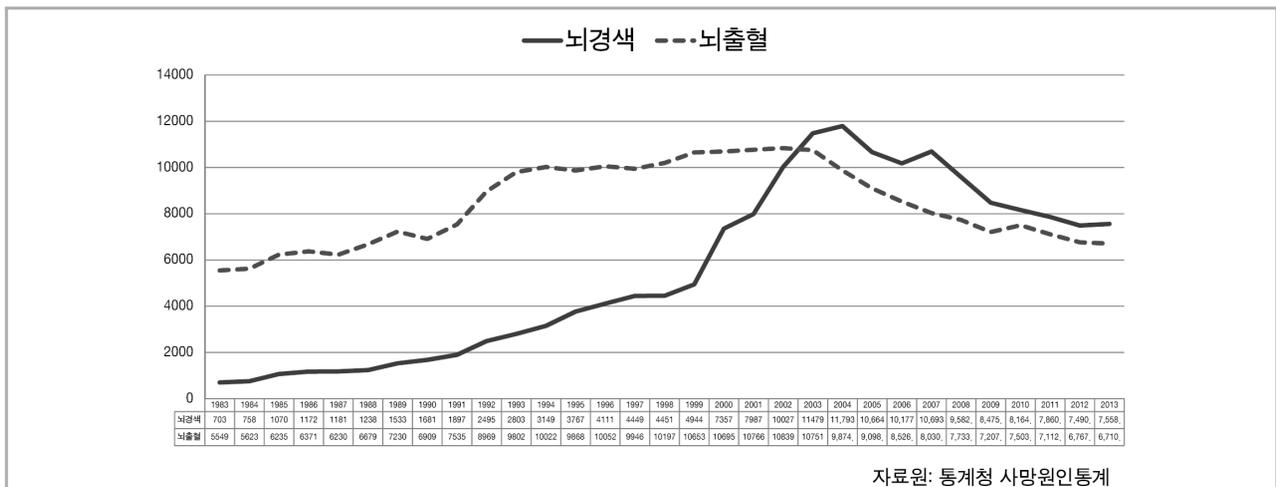


그림 1-3. 뇌출혈과 뇌경색 사망자 수의 변화

고혈압으로 인한 사망으로 잘못 분류되던 통계를 뇌혈관질환으로 인한 사망으로 바로 잡으면서 생긴 현상이다. 사망률 통계가 안정화된 1990년대 중반을 기준으로 하여도 과거 20여년간 뇌혈관질환 사망률이 2/3가량 감소하였다. 1980년대에는 뇌혈관질환 사망이 관상동맥질환 사망의 10배에 달하였으며, 1990년대 중반까지만 하여도 5배 정도였으나, 최근에는 그 차이가 2배 이내로 줄어들었다. 남녀를 비교해보면 뇌혈관질환은 연령보정하지 않은 사망률은 여자가 오히려 남자보다 높는데, 이는 뇌혈관질환 발생률이 높은 노인인구의 대다수가 여성이기 때문이다. 연령보정한 사망률은 남자가 여자보다 1.5배가량 높다.

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

심혈관계질환의 유병률과 발생률은 국가단위의 통계자료가 부족하여 사망률보다 그 변화를 파악하기 어렵다. 전체 심혈관계질환의 유병률은 증가하고 있으며, 발생률은 질병의 종류에 따라서 다른 경향을 보일 것으로 추정된다. 1998년에 시작된 국민건강영양조사 자료에 따르면 30세 이상 성인 인구의 뇌졸중 유병률은 3% 전후로 보고되고 있으며, 관상동맥질환 유병률은 1998년에는 1% 미만이었으나, 2010년에는 2.5% 수준으로 빠르게 증가하고 있다.⁴

심혈관계질환의 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.^{5,6,7} 뇌혈관질환의 발생률은 뇌경색과 뇌출혈에서 다른 양상을 보이는데 뇌출혈은 빠르게 감소하고 있으나, 뇌경색의 발생은 천천히 증가하여 최근에는 뇌경색 환자가 뇌출혈 환자보다 더 많아진 것으로 보인다.

심혈관계질환의 발생 규모가 지역과 시간에 따라 다른 것은 심혈관계 위험요인의 분포가 변하기 때문이라는 설명이 지배적이다. 주요 심혈관계 위험요인과 사망률의 지역별 통계를 이용한 생태학적 연구 결과에서 흡연, 이상지질혈증, 고혈압의 3가지 위험요인분포로 예측한 기대사망률과 실제 측정된 심혈관질환 사망률은 매우 높은 상관관계를 가진다.⁸ 우리나라에서 전체 심혈관계질환의 규모가 증가할 것으로 추정되는 또 다른 이유도 심혈관계 위험요인의 분포가 과거 선진국의 그것과 비슷해지고 있기 때문이다. 고혈압의 유병률은 크게 변하지 않고 있으며, 흡연을 감소도 정체되고 있는 반면에 당뇨병과 이상지질혈증은 증가하고 있으며, 특히 고콜레스테롤혈증의 증가가 뚜렷하다.⁹ 전 세계적으로 고콜레스테롤혈증이 허혈성심질환의 56%, 뇌졸중의 18%의 원인으로 추정되기 때문에, 우리나라에서도 멀지 않은 미래에 관상동맥질환의 규모가 뇌혈관질환의 규모보다 커질 것임을 예견할 수 있다.⁹ 결론적으로 향후 우리나라의 전체 심혈관계질환 사망률은 감소하지만, 그 유병 환자의 숫자는 빠르게 증가할 것이며, 관상동맥질환이 심혈관계질환의 대표적인 질환이 될 것으로 예상된다.

참고문헌

1. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/ncd_total/en/index.html.
2. World Health Organization (WHO). Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment (WHO Global Report). 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* 2001;377:1438-1447.
4. 질병관리본부, 보건복지부. 2012 국민건강통계: 국민건강영양조사 제5기 3차년도(2012). 서울: 보건복지부; 2013.
5. 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.
6. 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.
7. 연세대학교, 질병관리본부. 2012년도 심근경색증 발병률 산출 민간경상보조사업. 서울: 연세대학교; 2013.
8. 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.
9. Kim HC, Oh SM. Noncommunicable Diseases: Currents Status of Major Modifiable Risk Factors in Korea. *J Prev Med Public Health* 2013;46:165-172.

2 한국인 심혈관계질환의 위험인자와 위험도 평가

심혈관계 위험인자를 아는 것은 향후 예방과 관리를 위해 매우 중요하나 각각의 위험인자에 대한 평가 방법에 대해서는 국가별 치료지침마다 차이가 있다. 따라서 이번 내용에서는 국외 및 국내의 심혈관계질환 위험인자의 평가 기준을 살펴보고, 국내의 심혈관계질환 발생에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 한다.

새롭게 발표된 2013년 ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) 치료지침에서는 스타틴 치료의 적응증에 해당되는 심혈관계 위험인자 해당 군을 '4 statin benefit group'으로 정하여 치료를 시작할 것을 권고하였는데, 이 기준에는 임상적으로 동맥경화증으로 인한 심혈관계질환이 확인된 경우(급성관상동맥증후군, 심근경색의 과거력, 안정형 혹은 불안정형 협심증, 관상동맥 및 다른 동맥의 재관류 시술 과거력, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈발작, 말초혈관질환), LDL 콜레스테롤 190 mg/dL 이상, 40세에서 75세 사이의 제1형 혹은 2형 당뇨병 환자 및 향후 10년 ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) 발생 위험도가 7.5% 이상인 경우가 포함되어 있다.¹

일차 예방을 위한 10년 ASCVD 위험도는 'Pooled Cohort Equations' 공식을 통해 CHD (coronary heart disease) death, nonfatal myocardial infarction, and fatal or nonfatal stroke의 발생 가능성이 계산되는데, 계산식에는 성별, 나이, 인종(White, African American, other), 총콜레스테롤 농도, HDL 콜레스테롤 농도, 수축기 혈압, 항고혈압제 복용 여부, 당뇨병 유무, 흡연 유무에 대한 항목들이 포함되어 있다.¹ 이 공식은 Risk Assessment Work Group에서 만든 것으로, LDL 콜레스테롤 농도가 70 mg/dL에서 190 mg/dL 사이인 심혈관계 과거력이 없는 환자를 대상으로 했던 이전 무작위 배정연구 결과들을 바탕으로 하여 40세에서 75세 사이의 환자에서 10년 ASCVD 위험도가 7.5% 이상인 경우 스타틴 투약에 따른 심혈관계질환 일차 예방 이득이 손실보다 크다고 판단하였다.²⁻⁴ 그러나 10년 ASCVD 위험도를 산출하는 계산식은 40세에서 79세 사이의 non-Hispanic Caucasian 혹은 African American 중 LDL 콜레스테롤 농도가 70~189 mg/dL인 경우를 대상으로 심혈관계질환 발생을 예측하는 것이었기 때문에 아시아인은 포함되어 있지 않았다는 한계가 있었다.

유럽의 2011년 ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society) 치료지침의 경우 기준에 임상적으로든(심근경색 과거력, 급성관상동맥증후군, 관상동맥 및 다른 동맥의 재관류 시술 과거력, 허혈성 뇌졸중, 말초혈관질환), 검사상으로도든(관상동맥 조영술, 핵의학 검사, 부하 심에코, 경동맥 초음파) 심혈관계질환이 있는 환자, 제1형 혹은 2형 당뇨병 환자 중 미세단백뇨와 같은 표적 기관 손상이 동반된 환자, 만성신부전 환자(glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²)의 경우에는 초고위험군으로 분류되어 LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 이상인 경우 스타틴 투약을 시작할 것을 권고하고 있다.⁵ 이외에 일차 예방 대상군에서 심혈관계질환의 위험도를 산출하기 위해 SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) system이 이용되는데 이 SCORE system은 유럽 국가, 약 20여만 명을 대상으로 한 12개의 코호트를 기반으로 하여 10년간 첫 동맥경화성질환(관상동맥질환, 뇌졸중, 폐쇄성 동맥질환, 심장성급사)에 의한 사망의 위험도를 산출한 것이다.⁶ 위험도를 확인하는 SCORE chart에는 성별, 나이, 총콜레스테롤 농도, HDL 콜레스테롤 농도, 수축기 혈압, 흡연과 같은 위험인자에 따른 10년 위험도가 나와 있다. 개별 국가의 심혈관질환의 위험도에 따라 서로 다른 도표를 사용할 것을 권하고 있으며, 예로서 저위험국가와 고위험국가의 대표적인 도표를 제시하였다. 위험도가 10% 이상인 경우에는 초고위험군으로 분류된다.⁶

우리나라의 2009년도 수정보완된 이상지질혈증 치료지침의 경우 기존의 관상동맥질환의 병력이 있거나 혹은 그에 상당하는 위험, 즉, 경동맥질환, 말초혈관질환, 복부동맥류, 당뇨병이 있는 경우를 고위험군으로 정의하였다. 그 밖의 경우에는 2004년도 수정 보완된 NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) 치료지침⁷ 따라 심혈관계 위험인자(흡연, 고혈압, 저HDL 콜레스테롤, 연령, 관상동맥질환 조기발병의 가족력) 항목의 개수에 따라 위험도를 산출하는 방법을 따랐으며, 앞서 언급한 위험 인자가 2개 이상인 군을 중등도 위험군으로, 위험인자가 없거나 1개인 경우를 저위험군으로 분류하였다.

NCEP-ATP III 치료지침에서는 위험인자의 개수 이외에 Framingham 계산법에 따라 10년 확실한 관상동맥질환 (비치명적 심근경색이나 관상동맥질환에 의한 사망) 위험도를 계산하여 위험도를 평가하였다.⁸ 기존 Framingham study에서는 전체 관상동맥질환에 안정형 협심증, 불안정형 협심증, 심근경색, 관상동맥질환으로 인한 사망을 모두 포함시켰는데,^{9,10} 안정형 협심증 및 불안정형 협심증의 경우 진단 기준이 명확하지 않은 문제가 있었으며, 실제 임상 연구들에서도 확실한 관상동맥질환만이 end-point로 쓰이는 경우가 많았다.¹¹⁻¹³ 따라서 ‘Framingham Risk Scoring’ 을 개발할 당시 전체 관상동맥질환(안정형 협심증, 불안정형 협심증, 심근경색, 관상동맥질환으로 인한 사망)과 확실한 관상동맥질환에 대한 10년 위험도를 각각 따로 계산하여 발표한 바 있었고,⁸ NCEP ATP III는 이 중 확실한 관상동맥질환을 기준으로 한 10년 위험도 공식을 채택하였다.¹⁴ 계산식에서는 나이, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 수축기 혈압, 고혈압에 대한 치료, 흡연과 같은 위험인자를 입력하여 10년간 관상동맥질환이 발생할 위험도를 산출한다.¹⁴ 그러나 이와 같은 Framingham risk score는 한국을 포함한 아시아인에서는 심혈관계질환 위험을 과대평가하는 것으로 알려져 있어,^{15,16} 지금까지의 우리나라 이상지질혈증 치료지침에서는 이와 같은 risk score를 위험도 분류에 사용하지 않고 있다.

국내에서 시행된 전향적 코호트 연구를 바탕으로 규명된 한국인의 심혈관계질환의 위험인자에 대해 소개하면, 1996년부터 2004년까지 전국 18개 종합건강검진 센터를 내원하여 건강검진을 받은 남녀 430,920명을 대상으로 10년간 심뇌혈관질환 발생 및 위험인자에 대해 추적 관찰한 Korean Heart Study (KHS) 결과가 최근에 보고된 바 있다.¹⁷ 이 연구에서 인구집단에서 한 위험인자가 질병발생에 얼마나 기여하는가를 나타내는 인구집단 기여 위험도 (population attributable risk)를 분석한 결과는 표 1-1(남자)와 표 1-2(여자)와 같았다. 심뇌혈관계질환 전체에 가장 많은 영향을 미치는 위험인자는 남자의 경우 고혈압, 흡연, 이상지질혈증으로 확인되었고, 질환의 발생에 기여하는 부분이 각각 27.2%, 23.8%, 8.7%로, 이 세 가지 위험인자를 예방하면 심뇌혈관질환을 약 60% 예방할 수 있었다. 여자의 경우 심뇌혈관계질환 전체에 가장 많은 영향을 미치는 위험인자는 고혈압이었으며, 질환의 발생에 기여하는 부분이

표 1-1. 한국인 심뇌혈관계 위험인자의 발생에 대한 인구집단기여위험도(%) - 남자 (30~74세)

	유병률	관상동맥 질환	뇌혈관질환		전체	전체 심뇌혈관질환
			허혈성	출혈성		
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

*전기고혈압 40.7%와 고혈압 24.8%를 합한 유병률

[†]총콜레스테롤 200~239 mg/dL 31.4%와 240 mg/dL 이상 9.9%를 합한 유병률

[#]공복혈당 126 mg/dL 이상 혹은 자기기입 당뇨병 치료력

표 1-2. 한국인 심뇌혈관계 위험인자의 발생에 대한 인구집단기여위험도(%) - 여자 (30~74세)

	유병률	관상동맥	뇌혈관질환		전체
		질환	허혈성	출혈성	심뇌혈관질환
흡연	5.1	5.5	2.5	4.0	2.1
고혈압*	53.0	31.3	25.1	37.1	22.8
이상지질혈증 [†]	41.6	14.8	6.1	-0.05	2.8
당뇨병 [#]	6.0	5.1	5.0	1.0	3.2

*전기고혈압 40.7%와 고혈압 24.8%를 합한 유병률

[†]총콜레스테롤 200~239 mg/dL 31.4%와 240 mg/dL 이상 9.9%를 합한 유병률

[#]공복혈당 126 mg/dL 이상 혹은 자기기입 당뇨병 치료력

표 1-3. 남자에서 관상동맥질환 위험인자의 발생 비교위험도, 1996-2011, Korean Heart Study

위험인자	구분	관상동맥질환	허혈성	출혈성	전체
			뇌혈관질환	뇌혈관질환	
혈압 (JNC7)	Normal	1.00	1.00	1.00	1.00
	Prehypertension	1.30(1.16~1.46)	1.40(1.27~1.54)	1.45(1.25~1.68)	1.31(1.23~1.39)
	Stage 1 HTN	1.73(1.53~1.97)	2.00(1.81~2.22)	1.94(1.65~2.29)	1.82(1.71~1.95)
	Stage 2 HTN	2.22(1.91~2.57)	2.78(2.45~3.10)	3.45(2.89~4.11)	2.47(2.29~2.66)
총콜레스테롤	<200	1.00	1.00	1.00	1.00
	200~239	1.60(1.45~1.76)	1.12(1.04~1.20)	0.81(0.71~0.92)	1.16(1.10~1.22)
	240~279	2.20(1.93~2.50)	1.37(1.23~1.52)	0.82(0.68~0.99)	1.42(1.32~1.53)
	≥280	3.53(2.83~4.40)	1.54(1.24~1.91)	0.55(0.33~0.91)	1.72(1.50~1.98)
HDL 콜레스테롤	<35	1.00	1.00	1.00	1.00
	35~44	0.67(0.58~0.76)	0.76(0.68~0.85)	1.00(0.82~1.23)	0.76(0.70~0.82)
	45~49	0.57(0.49~0.66)	0.73(0.65~0.83)	0.98(0.79~1.21)	0.69(0.64~0.75)
	50~59	0.46(0.39~0.53)	0.69(0.61~0.78)	0.98(0.80~1.22)	0.64(0.59~0.69)
	≥60	0.34(0.28~0.41)	0.61(0.53~0.71)	1.31(1.05~1.65)	0.59(0.54~0.65)
흡연	비흡연	1.00	1.00	1.00	1.00
	과거흡연	1.02(0.89~1.17)	0.99(0.89~1.09)	0.89(0.76~1.04)	1.01(0.95~1.08)
	현재흡연	1.86(1.65~2.09)	1.62(1.49~1.77)	1.34(1.17~1.54)	1.59(1.50~1.68)
당뇨병	무	1.00	1.00	1.00	1.00
	유	1.63(1.46~1.82)	1.73(1.59~1.88)	1.33(1.14~1.55)	1.55(1.47~1.65)

Data are expressed as hazard ratio(95% confidence interval), HTN; hypertension

23.7%였으며, 이외에 중요도 순으로 이상지질혈증, 당뇨병, 흡연이 영향을 미치는 것으로 확인되었다.

또한 이 연구에서 관찰된 위험인자가 심뇌혈관질환 발생의 위험을 얼마나 높여주는가를 나타내는 비교위험도(relative risk)는 표 1-3(남자)과 표 1-4(여자)와 같았다. 흡연과 이상지질혈증은 뇌혈관질환보다 관상동맥질환과의 관련성이 더 크고, 고혈압은 관상동맥질환보다는 뇌혈관질환과의 관련성이 더 컸다. 이 중 총콜레스테롤 농도는 200 mg/dL 미만에 비해 200 mg/dL 이상일 경우 관상동맥질환의 위험도를 더 높였다. 남녀 모두에서 HDL 콜레스테롤이 높을수록 심뇌혈관질환의 위험도는 낮아졌으며 이러한 관련성은 뇌혈관질환보다는 관상동맥질환에서 더욱 강하게 보였다.

이와 같이 한국인의 심혈관계질환의 위험인자는 고혈압, 흡연, 이상지질혈증 및 당뇨병 등으로 다른 나라에서 밝혀진 위험인자와 비슷한 양상을 보였으며, 이와 같은 인자들을 반영하여 한국인에서의 10년 동안 관상동맥질환 발생 위험도를 추정하는 방법에 대해서 연구가 진행 된 바 있다. 위에서 언급한 바와 같이 기존의 Framingham risk scoring system

표 1-4. 여자에서 관상동맥질환 위험인자의 발생 비교위험도, 1996-2011, Korean Heart Study

위험인자	구분	관상동맥질환	허혈성 뇌혈관질환	출혈성 뇌혈관질환	전체
혈압 (JNC7)	Normal	1.00	1.00	1.00	1.00
	Prehypertension	1.57(1.21~2.04)	1.36(1.20~1.55)	1.73(1.42~2.09)	1.38(1.27~1.50)
	Stage 1 HTN	1.94(1.47~2.57)	1.78(1.56~2.04)	2.54(2.06~3.12)	1.69(1.54~1.85)
	Stage 2 HTN	3.04(2.27~4.07)	2.63(2.28~3.03)	3.08(2.44~3.88)	2.40(2.17~2.65)
총콜레스테롤	<200	1.00	1.00	1.00	1.00
	200~239	1.34(1.09~1.65)	1.15(1.04~1.27)	0.94(0.81~1.10)	1.11(1.03~1.19)
	240~279	1.46(1.12~1.89)	1.17(1.03~1.33)	0.81(0.65~1.00)	1.08(0.98~1.18)
	≥280	2.29(1.61~3.26)	1.14(0.92~1.42)	0.64(0.42~0.97)	1.14(0.98~1.33)
HDL 콜레스테롤	<35	1.00	1.00	1.00	1.00
	35~44	0.80(0.53~1.21)	0.81(0.66~0.99)	1.29(0.89~1.86)	0.98(0.85~1.14)
	45~49	0.88(0.58~1.33)	0.77(0.63~0.95)	1.03(0.71~1.51)	0.89(0.76~1.03)
	50~59	0.68(0.45~1.02)	0.68(0.56~0.83)	1.12(0.77~1.61)	0.83(0.71~0.96)
	≥60	0.52(0.34~0.80)	0.60(0.49~0.74)	1.00(0.69~1.45)	0.72(0.62~0.84)
흡연	비흡연	1.00	1.00	1.00	1.00
	과거흡연	1.19(0.79~1.80)	1.06(0.86~1.31)	0.86(0.59~1.24)	0.98(0.84~1.14)
	현재흡연	2.00(1.43~2.79)	1.45(1.20~1.76)	1.82(1.39~2.37)	1.49(1.31~1.69)
당뇨병	무	1.0	1.0	1.0	1.0
	유	1.89(1.51~2.37)	1.88(1.68~2.10)	1.16(0.94~1.45)	1.59(1.46~1.73)

Data are expressed as hazard ratio(95% confidence interval)

은 심혈관 위험을 과대 평가하는 문제가 있기 때문에 이전 한국, 일본, 싱가포르 등 아시아인 코호트를 통해 분석한 연구에서 기존의 Framingham 공식을 바꾼 ‘Recalibrated Framingham risk equation’을 고안하였고,¹⁸ 위의 KHS 연구에서도 10년 기간 동안 관상동맥질환 발생 위험도를 추정한 Korean CHD risk score (KRS)를 개발하여 이를 적용하는 것이 심혈관계 위험 예측의 정확도를 높일 것으로 보고한 바 있었다.¹⁷ 그러나 이러한 위험도 추정 방법의 일반화 가능성과, 이와 같이 예상된 위험도에 따른 스타틴을 비롯한 약물 투약의 적응증 및 임상적인 효용성에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각되며, 이를 통해 한국인에게 적합한 치료가 이루어질 수 있을 것으로 기대된다.

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. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998;279:1615-1622.
3. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan(MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-1163.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.

5. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
6. 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.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
8. 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.
9. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Kagan A. The epidemiology of coronary heart disease-the Framingham enquiry. *Proc R Soc Med* 1962;55:265-271.
10. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46-51.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB, Wu Z, Wang W, Sun J, Wilson PW, Kannel WB, Zhao D. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA* 2004;291:2591-2599.
16. Ahn KA, Yun JE, Cho ER, Nam CM, Jang Y, Jee SH. Framingham equation model overestimates risk of ischemic heart disease in Korean men and women. *Korean J Epidemiol* 2006;28:162-170.
17. 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.
18. 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.

3 한국인의 혈청 지질 농도 분포

심혈관질환이 주요한 사망원인인 대부분의 국가는 이상지질혈증 유병 및 관리현황, 위험요인을 모니터링하여 심혈관질환의 예방 및 관리방안을 개발하는 데 활용하고 있다. 우리나라도 국민건강영양조사에서 혈청 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방을 측정하여 지질항목별 분포, 유병 및 관리현황을 발표하고 있다.^{1,2}

최근 7년(2005~2012년)동안 우리나라 성인(만 19세 이상)의 혈청지질 수준 변화를 국민건강영양조사 결과에 근거하여 요약하면 다음과 같다.³ 혈청지질 분석 수치의 경우 임상검사기관별 분석방법(장비, 시약 등)에 따라 동일 검체에서도 다른 결과를 산출할 수 있어 미국 질병관리본부에서 운영중인 지질표준화프로그램(Lipid Standardization Program, LSP)에 참여하여 표준검사법으로 측정된 참값과 비교하였다. HDL 콜레스테롤의 경우 측정 오차가 있음을 확인하여 참값에 근거하여 보정하였으므로 HDL과 LDL (Friedewald 식(총콜레스테롤 - HDL 콜레스테롤 - 중성지방/5))으로 산출되어 HDL 콜레스테롤의 영향을 받음)의 경우에는 보정수치를 적용한 2007년 이후의 자료를, 총콜레스테롤과 중성지방은 2005년 이후의 자료를 제시하였다.

표 1-5. 혈청지질 수준 추이, 만 19세 이상

단위: mg/dL

구분	n	평균	표준 오차	백분위수							
				5	10	25	50	75	90	95	
총콜레스테롤											
남자	2005	2,279	183.3	(0.9)	131	142	159	181	205	227	242
	2007~2009	6,836	185.4	(0.6)	133	143	161	183	207	232	246
	2010~2012	7,296	187.7	(0.6)	133	143	163	186	210	233	249
여자	2005	3,096	182.7	(0.8)	133	142	158	179	204	228	242
	2007~2009	9,254	186.7	(0.5)	135	144	161	183	208	234	251
	2010~2012	9,765	188.6	(0.5)	136	145	163	185	210	236	254
LDL 콜레스테롤											
남자	2007~2009	6,596	111.0	(0.5)	63.6	74.0	89.8	109.5	130.3	150.8	163.3
	2010~2012	7,056	112.2	(0.5)	63.0	73.0	90.0	110.7	132.2	152.9	165.6
여자	2007~2009	9,155	113.8	(0.4)	68.6	77.0	91.4	110.6	132.7	155.3	169.6
	2010~2012	9,680	114.5	(0.4)	68.3	77.1	92.1	111.6	133.7	156.0	170.4
HDL 콜레스테롤											
남자	2007~2009	6,836	45.5	(0.2)	32.1	33.9	38.2	44.3	51.3	59.1	63.8
	2010~2012	7,296	46.5	(0.2)	32.1	34.7	39.1	45.2	52.2	60.1	65.2
여자	2007~2009	9,254	50.7	(0.2)	34.7	37.3	42.8	49.5	57.4	65.2	70.5
	2010~2012	9,765	51.9	(0.2)	35.4	38.2	43.9	51.3	58.3	67.0	72.2
중성지방											
남자	2005	2,280	155.7	(3.7)	52	61	84	121	181	269	353
	2007~2009	5,030	150.6	(1.9)	52	61	83	120	179	265	346
	2010~2012	5,866	153.3	(2.1)	49	59	83	122	183	268	343
여자	2005	3,096	110.9	(1.6)	45	53	66	91	129	192	241
	2007~2009	7,382	113.4	(1.2)	40	48	64	92	138	200	255
	2010~2012	8,402	112.0	(1.0)	40	47	64	92	137	198	250

혈청 총콜레스테롤 평균은 남자가 2005년 183 mg/dL에서 2007~2009년 185 mg/dL, 2010~2012년 188 mg/dL로, 여자가 2005년 183 mg/dL에서 2007~2009년 187 mg/dL, 2010~2012년 189 mg/dL로 7년 동안 약 5~6 mg/dL 정도 수준이 증가하였다(표 1-5). 2010~2012년 LDL 콜레스테롤 평균은 남자가 112 mg/dL, 여자가 115 mg/dL였으며,

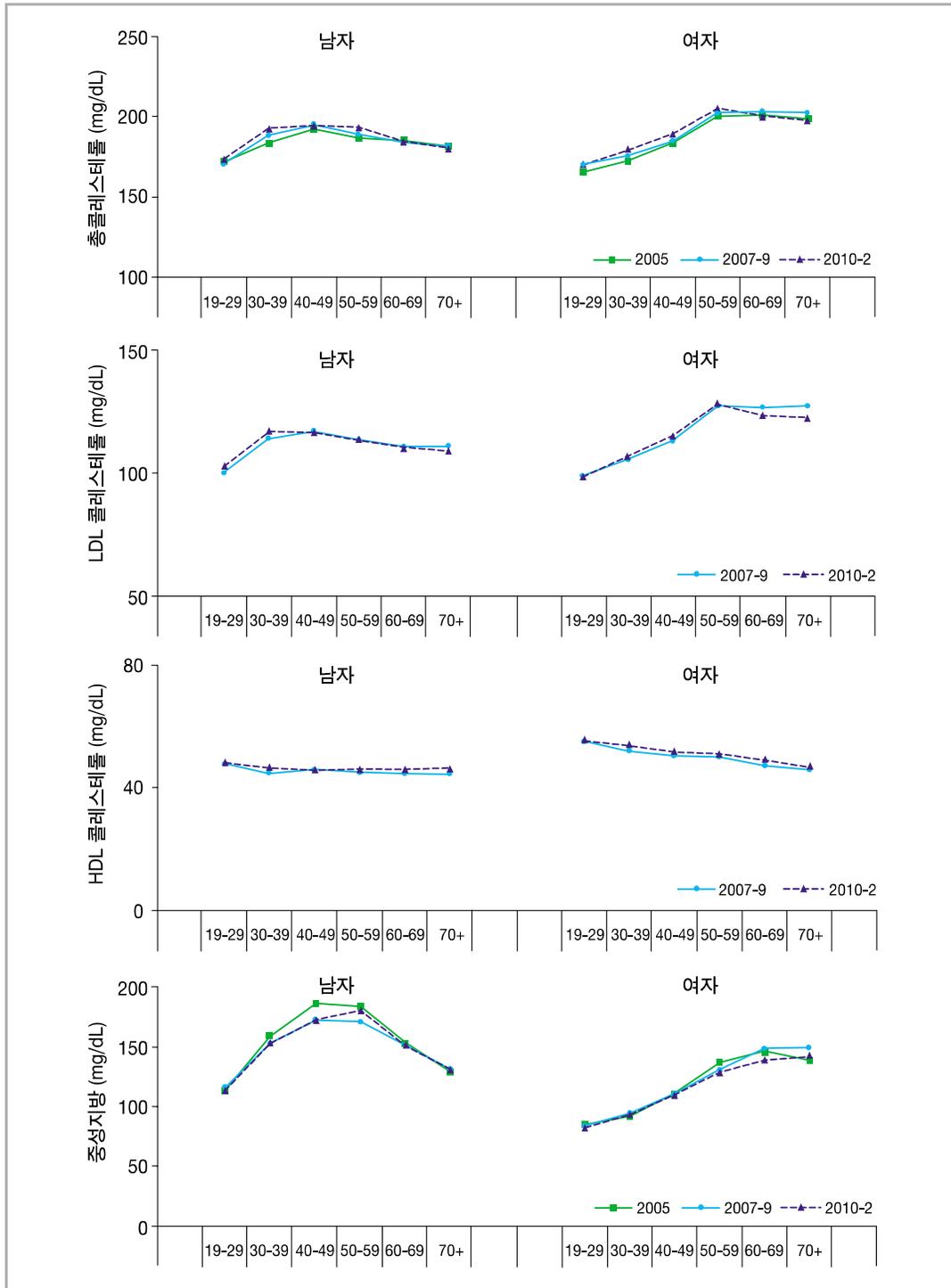


그림 1-4. 연령별 혈청지질 수준, 만19세 이상

HDL 콜레스테롤 평균은 남자가 47 mg/dL, 여자가 52 mg/dL로, 2007~2009년에 비해 각각 1 mg/dL의 차이가 있었다. 2005년, 2007~2009년, 2010~2012년 혈청 중성지방 평균은 각각 남자 156 mg/dL, 151 mg/dL, 153 mg/dL, 여자 111 mg/dL, 113 mg/dL, 112 mg/dL로 총콜레스테롤과는 다르게 연도에 따른 변화가 크지 않았다. 연령과 성별에 따라 비교해 보면, 총콜레스테롤은 남자의 경우 40대까지는 증가하다가 이후 감소한 반면에 여자는 50대까지 증가하는 경향이었으며 50대를 전후로 여자가 남자에 비해 더 높았다(그림 1-4). LDL 콜레스테롤은 총콜레스테롤과 유사한 경향을 보였고, HDL 콜레스테롤의 경우 남자는 연령에 따른 차이가 크지 않은 반면에 여자는 연령이 증가할수록 낮아지는 경향이 있었다. 중성지방의 경우 남자는 50대까지 증가하다가 이후에는 감소하는 경향을, 여자는 연령에 비례하여 증가하는 경향이 있었다. 당뇨병 또는 고혈압 유병자를 제외한 혈청지질 수준을 비교하면 중앙값(50 백분위수)이 혈청 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤은 1~3 mg/dL 정도, 중성지방의 경우 7~11 mg/dL 정도 더 낮은 경향이 있었다(표 1-6).

30세 이상 성인에서 2005년, 2007~2009년, 2010~2012년 고콜레스테롤혈증(총콜레스테롤 240 mg/dL 이상이거나 콜레스테롤 강하제 복용한 비율)은 남자에서 7.2%, 10.0%, 12.6%, 여자에서 8.4%, 11.8%, 14.9%로 남자의 경우에 5.4%p, 여자의 경우에 6.5%p 증가하였으며 이 경향은 통계적으로 유의하였다(표 1-7). 연령별로는 남자는 50대 유병률이 가장 높아 16.9%였고 여자는 50대 이후의 유병률이 25% 이상이었으며 60대가 32.2%로 가장 높았다. 2005년과

표 1-6. 고혈압 또는 당뇨병 유병자를 제외한 혈청지질 수준 분포, 만 19세 이상 단위: mg/dL

구분	n	평균	표준 오차	백분위수							
				5	10	25	50	75	90	95	
총콜레스테롤											
남자	2005	1,480	181.5	(1.0)	131	141	158	179	203	226	237
	2007~2009	4,486	183.9	(0.6)	133	143	160	181	205	230	243
	2010~2012	4,269	186.8	(0.7)	134	144	162	185	210	231	246
여자	2005	2,281	177.4	(0.9)	131	140	154	174	198	221	237
	2007~2009	6,549	182.3	(0.5)	133	142	158	179	202	227	243
	2010~2012	6,591	185.3	(0.6)	135	144	160	182	207	230	247
LDL 콜레스테롤											
남자	2007~2009	4,362	110.7	(0.5)	65.1	75.0	89.8	109.1	129.4	149.5	162.8
	2010~2012	4,161	113.0	(0.6)	65.6	74.8	91.3	111.4	132.4	153.0	166.1
여자	2007~2009	6,512	110.8	(0.5)	68.1	76.4	89.8	107.5	127.9	150.6	164.4
	2010~2012	6,554	112.4	(0.5)	68.8	77.0	90.9	109.4	130.5	152.1	166.2
HDL 콜레스테롤											
남자	2007~2009	4,486	46.0	(0.2)	32.1	34.7	39.1	44.8	51.3	59.1	64.4
	2010~2012	4,269	46.9	(0.2)	32.5	35.4	40.0	45.2	53.0	60.9	66.1
여자	2007~2009	6,549	51.8	(0.2)	35.6	38.8	44.3	50.8	58.3	66.1	70.5
	2010~2012	6,591	53.2	(0.2)	36.5	40.0	45.2	52.2	60.0	67.9	73.1
중성지방											
남자	2005	1,481	134.0	(2.8)	49	57	79	110	164	232	286
	2007~2009	3,224	139.4	(2.1)	50	59	78	113	165	243	316
	2010~2012	3,366	139.9	(2.7)	46	55	77	111	165	241	312
여자	2005	2,281	98.2	(1.4)	44	49	62	82	112	166	209
	2007~2009	5,144	100.4	(1.1)	38	45	59	83	121	172	218
	2010~2012	5,579	100.0	(1.1)	38	44	59	83	120	175	220

표 1-7. 이상지질혈증 유병 현황, 만 30세 이상										단위: mg/dL
구분	2005			2007-2009			2010-2012			p-value
	n	분율	표준오차	n	분율	표준오차	n	분율	표준오차	
고콜레스테롤혈증										
남자										
30세 이상(표준화)	1,976	7.2	(0.6)	5,878	10.0	(0.5)	6,273	12.6	(0.5)	<.0001
30~39	481	5.9	(1.1)	1,342	7.9	(0.8)	1,271	10.2	(1.0)	0.0063
40~49	583	8.7	(1.3)	1,381	10.8	(0.9)	1,321	10.9	(0.9)	0.1845
50~59	393	7.9	(1.5)	1,165	12.2	(1.1)	1,356	16.9	(1.2)	<.0001
60~69	355	8.8	(1.7)	1,111	11.3	(1.2)	1,291	15.6	(1.3)	0.0026
70+	164	3.6	(1.3)	879	8.1	(1.1)	1,034	13.0	(1.3)	<.0001
여자										
30세 이상(표준화)	2,651	8.4	(0.6)	7,992	11.8	(0.4)	8,384	14.9	(0.5)	<.0001
30~39	705	1.8	(0.5)	1,894	4.1	(0.5)	1,855	4.6	(0.6)	0.0017
40~49	724	5.5	(1.0)	1,808	6.8	(0.6)	1,694	8.8	(0.9)	0.0225
50~59	488	15.2	(1.9)	1,547	20.0	(1.2)	1,911	24.5	(1.2)	<.0001
60~69	420	17.4	(2.1)	1,470	24.2	(1.3)	1,569	32.2	(1.5)	<.0001
70+	314	13.2	(2.4)	1,273	19.2	(1.4)	1,355	24.5	(1.4)	0.0002
고중성지방혈증										
남자										
30세 이상(표준화)	1,982	22.9	(1.2)	4,400	23.5	(0.7)	5,279	22.9	(0.7)	0.9318
30~39	484	20.5	(2.2)	925	21.9	(1.4)	1,005	20.8	(1.4)	0.8567
40~49	583	27.8	(2.2)	942	26.0	(1.5)	1,016	26.0	(1.5)	0.5086
50~59	395	26.9	(2.5)	824	28.1	(1.8)	1,113	28.3	(1.7)	0.6569
60~69	356	19.0	(2.3)	923	21.0	(1.6)	1,143	20.9	(1.6)	0.5073
70+	164	13.0	(2.9)	786	15.0	(1.5)	1,002	12.8	(1.4)	0.9157
여자										
30세 이상(표준화)	2,662	10.2	(0.7)	6,496	10.9	(0.5)	7,471	10.4	(0.4)	0.8197
30~39	709	4.4	(0.7)	1,528	5.4	(0.7)	1,630	5.1	(0.7)	0.4843
40~49	726	8.8	(1.3)	1,397	8.6	(0.8)	1,422	8.6	(0.9)	0.8997
50~59	492	15.3	(2.0)	1,190	14.5	(1.2)	1,667	13.7	(1.1)	0.4636
60~69	421	16.1	(1.9)	1,234	18.8	(1.4)	1,428	17.5	(1.2)	0.5445
70+	314	15.2	(2.4)	1,147	18.3	(1.3)	1,324	16.8	(1.3)	0.5720

고콜레스테롤혈증 유병률 : 총콜레스테롤이 240 mg/dL 이상이거나 콜레스테롤강하제를 복용한 분율

고중성지방혈증 유병률 : 중성지방이 200 mg/dL 이상인 분율

2005년 추계인구로 연령표준화

비교 시 남자는 7~9%p, 여자의 경우 10~15%p 증가하였으며 이러한 증가 추세는 남자 40대를 제외한 전 연령구간에서 통계적으로 유의하였고, 특히 60, 70대에서 증가 경향이 뚜렷하였다. 고중성지방혈증(중성지방 200 mg/dL 이상인 비율) 유병률은 2010~2012년 남자 22.9%, 여자 10.4%였고 남녀 모두 2005년과 차이가 거의 없었다. 성별에 따른 유병률의 차이는 커 남자가 여자에 비해 2배 정도 높았고, 연령별로는 남자 50대, 여자 60대가 각각 28.3%, 17.5%로 가장 높은 유병률을 보였다.

이상지질혈증의 인지율, 치료율, 조절률 등의 관리지표는 뚜렷하게 개선되고 있었다. 즉, 2010~2012년 고콜레스테롤혈증 인지율(유병자 중 의사로부터 진단받은 비율)은 남자가 45.2%, 여자가 49.1%, 치료율(유병자 중 콜레스테롤

표 1-8. 고콜레스테롤혈증 관리현황, 만 30세 이상

단위: mg/dL

구분	2005			2007~2009			2010~2012			p-value
	n	분율	표준 오차	n	분율	표준 오차	n	분율	표준 오차	
남자										
인지율	157	24.4	(4.2)	604	37.0	(2.2)	850	45.2	(2.3)	<.0001
치료율	157	17.5	(3.6)	604	24.6	(1.9)	850	35.8	(2.0)	<.0001
조절률(유병자 기준)	157	11.0	(2.5)	604	20.2	(1.7)	850	28.7	(1.8)	<.0001
조절률(치료자 기준)	32	63.1	(11.0)	167	80.6	(3.3)	367	79.3	(2.8)	0.1810
여자										
인지율	237	23.8	(3.0)	1,098	40.3	(1.8)	1,532	49.1	(1.7)	<.0001
치료율	237	17.1	(2.6)	1,098	28.6	(1.6)	1,532	38.4	(1.8)	<.0001
조절률(유병자 기준)	237	10.6	(2.2)	1,098	20.3	(1.4)	1,532	30.9	(1.6)	<.0001
조절률(치료자 기준)	45	61.8	(7.9)	336	68.8	(2.9)	647	78.5	(1.9)	0.0041

인지율 : 고콜레스테롤혈증 유병자 중 의사로부터 고콜레스테롤혈증 진단을 받은 분율

치료율 : 고콜레스테롤혈증 유병자 중 현재 콜레스테롤강하제를 한달에 20일 이상 복용한 분율

조절률(유병자 기준) : 고콜레스테롤혈증 유병자 중 총콜레스테롤 수치가 200 mg/dL 미만인 분율

조절률(치료자 기준) : 고콜레스테롤혈증 치료자 중 총콜레스테롤 수치가 200 mg/dL 미만인 분율

강하제 복용한 비율)은 남자가 35.8%, 여자가 38.4%이었고 2005년 이후 7년 동안 인지율과 치료율 각각 약 20%p 정도씩 증가하였다(표 1-8). 고콜레스테롤혈증 조절률의 경우도 유병자 중 조절률(유병자 중 총콜레스테롤 200 mg/dL 미만인 비율)은 30% 수준, 치료자 중 조절률(치료자 중 총콜레스테롤 200 mg/dL 미만인 비율)은 80% 수준이었고, 2005년에 비해 15%p 이상 증가하였다. 이러한 고콜레스테롤혈증 관리지표의 개선 경향은 남자의 치료율을 제외하고 모두 통계적으로 유의하였다. 성별에 따른 비교 시 여자의 인지율, 치료율이 남자에 비해 약간 더 높았고, 연령별로는 30~40대의 인지율과 치료율이 각각 25%, 15% 정도로 다른 연령대에 비하여 매우 낮았다.

참고문헌

1. 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.
2. Kim H, Kim Y, Cho Y, Jun B, Oh K. Trends in the prevalence of major cardiovascular disease risk factors among Korean adults: Results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 1998-2012. Int J Cardiol 2014;174:64-72.
3. 보건복지부 질병관리본부. 2012 국민건강통계, 국민건강영양조사 제5기 3차년도(2012). 2013.

제 2 장

이상지질혈증의 진단 및 치료 기준

제 2 장

이상지질혈증의 진단 및 치료 기준

1 진단 방법 및 진단 기준

이상지질혈증은 보통 증상이 없으므로 치료가 필요한 사람을 찾아내기 위해서는 선별 검사가 필수적이다. 선별 검사를 통한 이상지질혈증 진단을 위하여 21세 이상의 성인의 경우 적어도 매 4~6년마다 공복 후 지질 검사(총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤)를 하여 이상지질혈증 평가를 시행하는 것을 권장한다.¹ 만약 공복이 아닌 상태에서 혈청 지질 검사가 시행된 경우, 총콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤 농도 값만 지질 상태 평가에 사용할 수 있다. 공복이 아닌 상태에서 측정된 non-HDL 콜레스테롤 농도 값이 220 mg/dL 이상인 경우 가족성 고콜레스테롤혈증일 수 있으므로 감별진단을 위한 추가 검사가 필요하다.¹ 또한 공복이 아닌 상태에서 측정된 중성지방 농도 값이 500 mg/dL 이상인 경우 공복 후 지질 패널 검사를 권장한다.¹ 이상지질혈증의 치료방침을 결정하기 위해서는 서로 다른 시점에 최소 2회 이상의 지질 검사가 필요하며, 만약 두 번째 지질 검사 결과와 첫 번째 검사 결과 간에 현저한 차이가 있을 경우에는 세 번째 지질 검사를 시행하여 최종 확인한 지질 검사 결과 값에 따라 치료방침을 정해야 한다.²

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.³ 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.^{2,3}

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.²

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

LDL 콜레스테롤 농도 값은 다음의 Friedewald 공식으로 계산할 수 있다.*

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

(각 검사 항목 농도 값의 단위, mg/dL)

하지만 검사 대상자의 중성지방 농도 값이 400 mg/dL을 넘는 경우에는, 상기 공식에 의한 LDL 콜레스테롤 농도 값의 정확도가 떨어지며, 이러한 경우 LDL 콜레스테롤 직접 측정법(LDL cholesterol direct assay)을 사용할 수 있다. 또한 보다 정확한 LDL 콜레스테롤 농도 값 측정이 필요한 경우 미국 CDC에서 개발한 LDL 콜레스테롤 참고 검사법(LDL cholesterol beta-quantification reference measurement procedure)을 사용할 수 있다.³ 이와 더불어 검사 대상자의 고중성지방혈증 원인에 대한 추가 조사가 필요하다.

검사 대상자가 12시간 공복 상태가 아닌 상태에서 채혈한 경우 LDL 콜레스테롤 직접 측정법을 이용하여 지질 검사 평가를 시행할 수 있다. 하지만 최근 연구에서 Friedewald 공식을 이용하여 계산한 LDL 콜레스테롤 농도 값이 직접 측정된 값에 비하여 통계적으로 유의하게 낮음을 보고하고 있어, 이상지질혈증 진단과 치료 시 이에 대한 고려가 필요하다. 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

표 2-1. 한국인의 이상지질혈증 진단 기준

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

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

* Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499-502.

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

Analyte	Inaccuracy	Imprecision	Total Error
총콜레스테롤	$\leq \pm 3\% \text{ RV}^a$	$\text{CV}^b \leq 3\%$	$\leq 8.9\%$
HDL 콜레스테롤	$\leq \pm 5\% \text{ RV}$	$\text{SD}^c \leq 1.7 \text{ at} (<42 \text{ mg/dL})$ $\text{CV} \leq 4.0\% \text{ at} (42 \text{ mg/dL})$	$\leq 13\%$
LDL 콜레스테롤	$\leq \pm 4\% \text{ RV}$	$\leq 4\%$	$\leq 12\%$
중성지방	$\leq \pm 5\% \text{ RV}$	$\leq 5\%$	$\leq 15\%$

^aRV=reference value assigned by certified reference laboratories(미국 CDC 또는 질병관리본부 표준검사실)

^bCV=coefficient of variation

^cSD=standard deviation

LDL 콜레스테롤 계산 값이 직접 측정 값에 비하여 통계적으로 유의하게 낮은 것($9.1\% \pm 6.4\%$)으로 보고하였다.⁴ 이러한 차이로 인하여 이상지질혈증 진단에서 Friedewald 공식을 이용한 LDL 콜레스테롤 계산 값을 사용할 경우 직접 측정법에 의한 값을 사용한 경우에 비하여 심혈관질환 발생 위험도를 상대적으로 낮게 평가할 수 있으므로 이상지질혈증 진단 시 이에 대한 고려가 필요하다. 또한 최근 임상검사실에서 사용 가능한 LDL 콜레스테롤 직접 측정법의 경우 제조사 별로 검사 결과 정확도에 차이가 있음이 보고되어 이상지질혈증 진단 시 이에 대한 고려가 필요하다.⁵

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

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

참고문헌

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* Jun 24 2014;129(Suppl 2):S1-S45.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010;56:977-986.

2 치료 기준

1) 서론

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

2013 ACC/AHA 치료지침에서는 LDL 콜레스테롤의 목표 기준을 정하지 않고 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 농도를 약 50% 이상 강하시킬 것으로 예상되는 고강도 스타틴 혹은 30~50% 가량 강하시킬 것으로 예상되는 중간강도 스타틴을 투약할 것을 추천했으나, 이와 같은 투약 강도에 따른 지질 강하 정도는 환자에 따라 차이가 크기 때문에 기존의 치료목표를 없애고 일괄적으로 중등도 이상 용량의 스타틴을 투약하는 것은 근거가 부족할 것으로 생각된다. 또한, 치료지침이 아시아인을 대상으로 한 연구를 포함시키지 않았다는 점을 고려했을 때 우리나라를 비롯한 아시아에서 이와 같은 고강도투약의 이점 및 부작용에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

또한 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 기존의 심혈관질환 및 당뇨병이 없는 40세에서 75세까지의 환자에서 일차 예방을 위한 스타틴 제제의 투약을 10년 ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) 위험도 7.5% 이상으로 정하였는데 실제로 이와 같은 일차 예방의 기준이 유럽이나 아시아 인구에서는 심혈관질환 위험을 과대 추정한다고 보고된 바 있다.^{3,4} 실제로 ACC/AHA에서는 위험도를 계산하는 데에 있어 African-American에 대한 위험도는 포함시켰지만 미국 내의 아시아인에 대한 위험도는 계산에 포함되어 있지 않기 때문에 아시아인에 적용하기 어려운 한계가 있다.

위와 같은 이유 및 최근 새롭게 발표된 연구 결과들을 고려해 국내에 맞는 치료 기준을 다시 정해야 할 필요성이 대두되었다. 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.

2) 새로운 한국인에서의 치료 기준

새로운 국내 치료지침에서는 기존에 국내의 치료지침에서 제시했던 대로 심혈관계 위험요인들의 유무를 판단하여 위험 수준에 따라 목표 LDL 콜레스테롤 농도를 차등 설정하는 틀을 유지하되, 구체적인 위험요인들이나 치료 기준에 관해서는 국내 및 국외의 연구 결과와 2013년 ACC/AHA 및 각국의 치료지침을 참고하여 수정 및 보완하는 것으로 정하였다(표 2-3, 표 2-4).

표 2-3. 위험도 및 LDL 콜레스테롤 농도에 따른 치료의 기준					
위험도	LDL 콜레스테롤 농도				
	~99	100~129	130~159	160~189	≥ 190
초고위험군* 관상동맥질환 허혈성 뇌졸중 일과성 뇌허혈발작 말초혈관질환	생활습관 교정 및 투약시작				
고위험군 경동맥질환† 복부동맥류 당뇨병	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작
중등도 위험군§ 주요위험인자 2개 이상	생활습관 교정	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작
저위험군§ 주요위험인자 1개 이하	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작

* 급성심근경색이 발생 시 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다. 급성심근경색 이외의 초고위험군의 경우에 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만에서도 스타틴 투약을 고려할 수 있다.

† 50%가 넘는 경동맥 협착이 확인된 경우

§ 중등도 위험군과 저위험군의 경우는 수주 혹은 수개월간 생활습관 교정을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도가 높을 시에 스타틴 투약을 고려한다.

표 2-4. 위험도 분류에 따른 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤의 목표치		
위험도	LDL 콜레스테롤 목표(mg/dL)	Non-HDL 콜레스테롤 목표(mg/dL)
초고위험군 관상동맥질환 허혈성 뇌졸중 일과성 뇌허혈발작 말초혈관질환	<70	<100
고위험군 경동맥질환* 복부동맥류 당뇨병	<100	<130
중등도 위험군 주요위험인자 2개 이상	<130	<160
저위험군 주요위험인자 1개 이하	<160	<190

* 50%가 넘는 경동맥 협착이 확인된 경우

(1) 초고위험군

기준에 심혈관질환이 있는 환자(관상동맥질환, 말초동맥질환, 허혈성 뇌졸중, 일과성 뇌허혈발작, 말초혈관질환)를 초고위험군 환자로 따로 분류하여, 이 경우 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만 혹은 기저치보다

50% 이상 감소를 목표로 하는 것을 권고한다(권고수준 I, 근거수준 A).

이전 국외의 연구에서 LDL 콜레스테롤 농도가 130 mg/dL 미만인 안정성 협심증 환자 만 여명을 대상으로 저용량 혹은 고용량 스타틴을 투약한 무작위 배정 연구에서 고용량 투약 뒤 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL에 가깝게 낮춘 경우 심혈관질환 위험도를 약 22% 가량 낮춘다고 보고한 바 있으며⁵ 스타틴을 투여한 환자를 메타 분석한 결과에서도 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만 혹은 기저치에 비해 50% 이상 감소시켰을 때 가장 심혈관질환의 예방효과가 큰 것으로 확인된 바 있다.⁶

또한 6개월 내에 허혈성 뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작이 발생했던 4,700여 명의 환자를 대상으로 진행된 국외의 무작위 배정 연구에서 스타틴 투여 군에서의 LDL 콜레스테롤 농도가 73 mg/dL, 위약군에서는 129 mg/dL로 확인되었으며 스타틴을 투여한 경우 위약에 비해 뇌졸중의 위험 및 심혈관계질환의 위험도가 각각 16%, 20% 로 유의하게 감소됨을 보고한 바 있어 허혈성 뇌졸중 환자에서도 스타틴의 투약을 통해 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL에 가깝게 낮추는 것이 도움이 될 것으로 생각되었다.⁷ 그러나 국내의 Korea Medical Insurance Corporation (KMIC) 연구 및 일본의 NIPPON DATA80 코호트에서⁸ 고콜레스테롤혈증보다 고혈압이 뇌혈관질환과의 관련성이 컸던 점 및 고용량 스타틴 투약 뒤 허혈성 뇌졸중은 감소하나 출혈성 뇌졸중은 증가했던 이전 보고를 고려했을 때⁷ 허혈성 뇌졸중을 예방하기 위한 스타틴 용량 및 LDL 콜레스테롤 목표에 대해서는 향후 국내 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이전 지침에서는 경동맥질환에 의한 일과성 뇌허혈발작이 경동맥 협착과 같이 고위험군 범주에 포함되어 있었으나 이후 발표된 연구들에서 일과성 뇌허혈발작 환자의 상당수에서 향후 뇌졸중 및 심혈관계질환 발생이 증가하기에 일과성 뇌허혈발작 환자를 뇌졸중 환자와 같은 위험도를 가진 것으로 평가해야 한다고 보고된 바 있었다.^{9,10} 이전 일과성 뇌허혈발작 및 뇌졸중 환자를 대상으로 퇴원 후 6개월 뒤 뇌졸중의 재발 여부를 확인한 연구에서 일과성 뇌허혈발작 환자에서의 뇌졸중 발생률은 5%, 뇌졸중 환자에서의 재발률은 6%로 두 군 간에 차이가 없음이 보고된 바 있었다.⁹ 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 심혈관계질환(뇌졸중, 심근경색 및 심혈관질환으로 인한 사망)이 발생했다고 보고된 바 있었다.¹⁰ 따라서 현재까지 일과성 뇌허혈발작 환자에서 LDL 콜레스테롤의 목표를 어떻게 정하고 스타틴을 투약할 지에 대해서는 정해진 바 없으나 이전 뇌졸중과 일과성 뇌허혈발작이 발생한 환자를 대상으로 했던 연구들에서 고용량 스타틴 투약이 심혈관계질환 위험도를 낮추었던 점⁷ 및 이와 같은 환자군에서 향후 심혈관계질환 발생위험이 높음을 고려하여 이번 지침에서는 일과성 뇌허혈발작을 뇌졸중과 같은 초고위험군으로 분류하였다.

또한 이전 말초혈관질환 및 관상동맥질환, 당뇨병이 있는 2만 명의 환자를 대상으로 한 무작위 배정 연구에서 (Heart Protection Study) 스타틴을 투여하는 경우 위약군에 비해 심혈관계질환이 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 심혈관계질환의 위험이 유의하게 감소하는 것이 확인되었기에 말초혈관질환 군 또한 초고위험군으로 분류하였다.¹¹

급성심근경색이 발생한 경우에는 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투여하는 것을 권고하는데(I, A), 이전 국외에서 진행된 약 4,500 여명의 급성심근경색 환자를 대상으로 한 무작위 배정 연구에서 심근경색이 발생한 후 바로 스타틴을 투여한 군에서 그렇지 않은 군에 비해 심혈관질환이 적게 발생하는 것으로 보고된 바 있으며,¹² 국내에서도 등록 환자를 후향적으로 분석한 연구였으나 급성심근경색 발생 시 LDL 콜레스테롤 농도가 70

mg/dL 미만이었다던 환자 약 천 여명을 대상으로 바로 스타틴을 투여한 군과 그렇지 않은 군을 추적 관찰한 결과, 스타틴을 바로 투여한 군에서 1년 뒤 심혈관질환이 적게 발생하는 것으로 보고된 바가 있다.¹³ 따라서 국내 및 국외의 연구 결과를 고려했을 때,¹²⁻¹⁴ 급성심근경색이 발생한 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 관계없이 즉각적으로 스타틴을 투여하는 것을 추천한다(I, A).

따라서 기존의 연구 결과를 종합했을 때, 기존에 심혈관질환(관상동맥질환, 말초동맥질환, 허혈성 뇌졸중)이 있는 초고위험군 환자의 경우 이차 예방을 위해 스타틴을 투여하는 것을 권고하며, LDL 콜레스테롤의 목표를 70 mg/dL 미만, 혹은 기저치에 비해 50% 이상 감소로 정하는 것이 향후 심혈관계질환 발생의 위험을 줄이는데 도움이 될 것으로 생각된다.

(2) 고위험군

이전 지침에서 고위험군으로 분류되었던 심혈관질환 과거력이 있는 환자군이 개정판에서 초고위험군으로 따로 분류되며, 이전 치료지침에서 고위험군에 해당되었던 관상동맥질환에 상당하는 위험인자인 경동맥질환(50%가 넘는 협착)이나 복부동맥류, 당뇨병이 있는 환자는 고위험군에 남아, 일차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 이상인 경우 치료가 권장된다(I, A).^{11,15}

경동맥질환이 있는 경우 심혈관계위험이 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 있으며¹⁶ 이와 비슷하게 ECST 연구에서도 증상이 있는 경동맥 협착 환자는 경동맥 협착 정도와 상관없이 심혈관계질환으로 인한 사망률이 높아 6년 사망률이 27%로 확인되었고¹⁷ 이를 토대로 계산된 10년간 심혈관계 사망률이 30%로 추정된 바 있다.¹⁸ 또한 경동맥 잡음(carotid bruit)이 청진되는 환자를 추적 관찰한 연구에서 경동맥 협착 정도에 따른 심혈관계질환 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 심혈관계질환의 위험도가 크게 증가함을 확인할 수 있었다.¹⁹ 이외에도 증세가 없는 경동맥 협착 환자를 대상으로 한 연구들에서도 50% 이상 협착이 진행된 경우 심혈관계질환이 증가하는 것으로 보고되어^{20,21} ATP III 치료지침에서는 증세가 없더라도 50% 이상 협착이 진행된 경우 심혈관계 고위험군으로 분류하였다.¹⁸ 또한 심혈관계질환이 없으면서 경동맥 협착이 있는 환자에서 lovastatin과 placebo를 투약했던 이전 연구에서 스타틴 투약군에서 LDL 콜레스테롤 농도가 156.6 mg/dL에서 113.1 mg/dL로 감소했으며 주요 심혈관계 사건 및 사망률이 감소되었던 연구 결과를 고려하여²² 개정된 국내 치료지침에서도 이전 방침과 같이 경동맥 협착이 50% 이상 진행된 환자를 고위험군으로 분류하는 기준을 유지하기로 하였다.

복부대동맥류가 있는 환자가 심혈관계 위험이 증가하는지에 대한 이전 결과를 보면, 복부대동맥류 수술을 받았던 343명의 환자를 약 11년간 추적 관찰한 연구에서 수술 전 심혈관계질환이 없던 환자에서도 매년 약 1.9% 가량의 높은 심혈관계 사망률이 확인된 바 있다.²³ 이에 따라 ATP III 치료지침에서는 복부대동맥류 환자를 고위험군으로 분류하였고¹⁸ 국내 치료지침도 이에 맞추어 복부대동맥류가 있는 군은 심혈관계 고위험군으로 분류되어 있었다. 이후에 진행된 연구들에서도 스타틴의 투약이 복부대동맥류 환자에서 대동맥류의 크기와 수술 후 단기 및 장기 사망률을 개선시키는 데에 유의한 효과가 있음이 알려진 바 있기에²⁴⁻²⁶ 이번 개정된 지침에서도 이전과 같이 복부대동맥류가 있는 경우 심혈관계 위험도의 고위험군으로 분류하고 이에 맞게 스타틴 치료를 하는 것을 유지하기로 하였다.

제1형 및 2형 당뇨병이 있는 환자에서 심혈관계질환의 위험이 증가하는 것은 이전 연구들에서 이미 잘 알려진 바 있다. 제2형 당뇨병 환자 2,500여 명을 7년간 추적 관찰한 핀란드의 코호트 연구에서 당뇨병이 있으며 기존에 심혈관질환이 없던 환자의 심근경색 발생률은 20.2%로 당뇨병이 없으며 심혈관질환이 있는 환자의 18.8%와 유사하게 확인되었으며,²⁷ 이후에 진행된 Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) 연구에서도²⁸ 제2형 당뇨병이 있으면 심혈관계 과거력이 없더라도 심혈관계 과거력이 있던 환자나 비슷한 심혈관질환이 발생하는 것으로 확인되어 고위험군으로 분류되었다. 또한 제2형 당뇨병 환자에서는 심근경색 발생 시 당뇨병이 없는 환자군에 비해 사망률이 높은 것으로 알려져 있으며,²⁹ 심혈관질환에 따른 예후가 나쁜 것으로 알려져 있어³⁰ 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.³¹ 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.³¹

또한 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)에서 이전에 심혈관계질환의 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 심혈관계질환의 위험도가 37% 감소하는 것이 확인되었으며, 투약군에서의 평균 LDL 콜레스테롤 농도가 약 80 mg/dL, 위약군에서의 평균 농도는 120 mg/dL였던 점을 고려했을 때 당뇨병이 있으면서 다른 위험인자가 동반된 경우 LDL 콜레스테롤 목표를 하향 조정하는 것이 필요할 수 있음을 시사하였다.³²

이전 당뇨병 환자들을 대상으로 했던 연구들에서는 대부분 스타틴의 투약 여부 및 용량에 따른 심혈관계질환의 발생을 평가했기에 이상적인 LDL 콜레스테롤 농도의 감소폭을 정확히 정하기는 어렵다.³³ 그러나 대부분의 위약-실험군 연구들에서 스타틴 투약 뒤 LDL 콜레스테롤 농도가 30~40% 가량 감소했던 것을 고려했을 때,³¹ 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도가 매우 높고 고용량의 스타틴 투약에도 100 mg/dL 미만으로 감소되지 않는 환자의 경우라도 30~40% 이상의 감소폭을 보였다면 투약에 따른 효과가 있는 것으로 여겨진다.³⁴ 제1형 당뇨병 환자에서도 심혈관계질환의 위험이 증가한다는 것은 이전 연구들에서 잘 알려져 있으나³⁵ 비교적 젊은 나이에 발병하는 특성이 있어 같은 나이의 당뇨병이 없는 환자에 비해 심혈관 위험도가 어떻게 다른지에 대해서는 명확하게 알려져 있지는 않다.¹⁸ 그러나 최근의 메타분석에서 당뇨병의 유형과 상관없이 스타틴 투약이 심혈관계 위험을 감소시킨다는 결과가 나와 제1형 당뇨병 환자에서도 적극적인 투약이 도움이 될 수 있음을 보여주었다.³¹

(3) 중등도 위험군

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

주요 위험인자를 구성하는 각각의 항목은 기존의 ATP III에서 정했던 위험인자 및 국내의 치료지침을 유지하였고, 이 중 흡연, 고혈압, 연령, 성별, 저HDL 콜레스테롤 등의 위험인자는 2013 ACC/AHA¹ 및 European Society of

표 2-5. LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자*

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

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

Cardiology and the European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)³⁶, Japan Atherosclerosis Society (JAS)³⁷ 등의 각국 치료지침에서도 채택하고 있는 위험인자이다.

각각의 위험인자에 대해 살펴보면, 흡연은 잘 알려진 심혈관계질환의 위험인자로 이전 연구들에서 흡연에 따른 심혈관계 발생의 증가 및 금연에 따른 감소가 확인된 바 있다.³⁸ 고혈압 역시 이전 여러 연구들에서 관상동맥 및 뇌졸중을 포함한 심혈관계질환과 연관이 있음이 밝혀진 바 있다.^{39,40} 일본을 포함한 7개의 나라에서 혈압이 관상동맥으로 인한 사망률에 미치는 영향에 대해 조사한 이전 연구 결과를 보면, 인구 집단과 상관없이 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.⁴¹ 또한 이전 연구에서 HDL 콜레스테롤 농도가 약 1 mg/dL 가량 증가하면 심혈관계질환으로 인한 사망률이 남성의 경우 3.7%, 여성의 경우 4.7% 감소하는 것으로 보고된 바 있어⁴² 연구 결과들을 바탕으로⁴³ 저HDL 콜레스테롤 농도(<40 mg/dL)가 심혈관계질환의 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.⁴⁴ 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.¹⁸ 또한 이전 연구들에서 심혈관계 가족력이 있는 경우 즉, 부모, 형제자매 중 남자 55세 미만, 여자 65세 미만에서 관상동맥질환이 발병한 가족력이 있는 경우 심혈관계질환이 진행될 위험이 약 2배에서 12배가량 증가한다고 보고된 바 있어^{18,45} 이 또한 위험인자에 포함되었다.

그러나 이와 같은 주요 위험인자들을 토대로 위험도를 평가하는 것은 실제 심혈관계질환의 위험도의 약 절반 정도만 예측하는 것으로 알려져 있어¹⁸ 비만, 신체활동, 식습관, 중성지방, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), lipoprotein (a), apolipoprotein, fibrinogen, homocysteine, apolipoprotein B, ankle-brachial blood pressure index, carotid intimal medial thickening (50% 미만의 협착이지만 임상적으로 진행 소견이 보이거나 동맥경화반이 동반된 경우), coronary calcium score 등의 다른 위험인자들을 고려하여 경우에 따라 개별화된 치료목표를 정할 수 있을 것으로 생각된다.^{18,36}

(4) 저위험군

LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자(표 2-5)가 1개 이하인 경우 저위험군으로 분류되며 이전 치료지침과 같이 수주 혹은 수개월간 생활습관 개선을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다(II, B). 개정된 지침에서는 LDL 콜레스테롤 목표를 이전 치료지침과 같이 160 mg/dL 미만으로 정했으나, 위의 중등도 위험군에서 주요 위험인자 이외에 다른 위험인자들을 고려했던 것과 같이 저위험군에서도 경우에 따라 강화된 치료목표를 정할 수 있을 것으로 생각된다(II, B).¹⁸ 특히 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우 고지혈증을 일으키는 다른 원인 [담도폐쇄(biliary obstruction), 신증후군(nephrotic syndrome), 갑상선 기능 저하(hypothyroidism), 임신, glucocorticoid, cyclosporine 등의 투약력이 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 권고하는데 이는 2004년 개정된 ATP III⁴⁶ 및 2013년 ACC/AHA 치료지침¹과도 일치한다(I, A).

(5) 고중성지방혈증에 대한 치료지침

혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상으로 상승되는 경우 급성췌장염의 위험이 증가한다고 알려져 있으며⁴⁷ 이 경우 중성지방을 증가시킬 수 있는 이차적인 원인(체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성신부전, 당뇨병, 갑상선 기능저하, 임신, 에스트로겐, tamoxifen, glucocorticoid 등의 투약력) 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적인 문제가 있는지 확인하는 것이 필요하다(I, A).¹ 이차적인 원인이 없거나 교정된 뒤에도 지속적으로 500 mg/dL 이상의 중성지방 농도가 확인되는 경우 췌장염을 예방하기 위해 fibrate, nicotinic acid, omega 3 fatty acid 등의 약물치료를 시작하는 것을 권고하며(II, A) 이는 ATP III¹⁸ 및 2011년 ESC/EAS³⁶ 치료지침과도 일치한다.

중성지방 농도가 200~500 mg/dL이면서 LDL 콜레스테롤이 동반되어 상승되어 있는 경우에는 일차적으로 LDL 콜레스테롤 농도를 낮추기 위해 스타틴을 투약하는 것을 권고한다. 또한 이전 연구들에서 높은 중성지방 농도가 다른 위험인자와는 독립적으로 심혈관계 질환의 위험과 연관이 있다고 알려져 있어^{48,49} 중성지방 농도가 200~500 mg/dL이면서 LDL 콜레스테롤 농도가 위험군에 따른 목표치 보다 낮은 경우에는 우선 생활 습관 개선을 권고하고 이후에도 고중성지방 혈증이 지속되는 경우 위험도를 고려하여 일차 약제로 스타틴을 투약할 것을 추천한다. 이 경우 치료의 목표는 이전과 같이 non-HDL 콜레스테롤 농도(=총콜레스테롤-HDL 콜레스테롤)를 계산하여 표 2-4의 기준에 따라 조정한다(II,A). 목표 non-HDL 콜레스테롤의 농도는 기존의 LDL 콜레스테롤의 목표치에 30을 더한 값이다.

고중성지방혈증 환자에서 중성지방을 낮추는데 효과적인 fibrate 등과 같은 약제 대신 스타틴을 일차 약제로 권고하는 이유는 기존의 연구 결과들에서 스타틴 투약이 심혈관계질환의 예방에 도움이 될 것으로 여러 차례 확인되었던 것을 기반으로 한다.⁴⁸ Fibrate 투약이 심혈관계질환의 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, fibrate와 nicotinic acid는 위약군에 비해 사망률을 유의하게 줄이지 못했다.⁴⁹ 그러나 이후에 진행된 메타분석에서는 fibrate 투약이 위약군에 비해 약 10% 가량 심혈관계질환 발생의 위험을 감소시킨 것으로 확인된 바 있어⁵⁰ 한국인에서 fibrate 투약이 심혈관계질환에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 현재까지는 고중성지방혈증 환자에서 fibrate 투약이 statin 투약과 비교하여 심혈관계 예방 효과가 우월하다는 연구 및 보고가 없었던 점¹ 및 statin을 투약 뒤 LDL 콜레스테롤 농도가 70 mg/dL 미만인 환자군을 대상으로 nicotinic acid를 추가 투약한 AIM-HIGH 연구에서 투약군이 위약군에 비해 중성지방 농도가 낮

았지만 심혈관계질환 및 사망률에 차이가 없었던 점 등을 고려할 때⁵¹ 고중성지방혈증으로 인한 심혈관계질환의 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 fibrate, nicotinic acid, omega 3 fatty acid 등의 약제를 스타틴에 추가하여 투약하는 것이 심혈관계질환의 위험을 낮추는지에 관해서도 아직까지 논란이 있는 상태이다. 이전 ACCORD 연구 그룹에서 기존에 스타틴을 투약하고 있는 약 5,500여 명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 fenofibrate 및 위약을 추가로 투약한 뒤 4.7년간 관찰한 연구에서 추가적인 fibrate 투약이 심혈관계질환 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/dL이하로 낮았던 군에서는 심혈관계질환의 발생이 투약군에서 12%, 위약군에서 17%로 차이를 보인 바 있었다.⁵² 또한 일본에서 약 18,000여명의 고지혈증 환자를 대상으로 스타틴 혹은 스타틴과 eicosapentaenoic acid를 동시 투약 후 4.6년 후에 관상동맥질환의 발생을 알아본 JELIS 연구에서 동시 투약 군에서 위험도가 19% 가량 감소하는 것이 확인되었으며, 두 군 간에 LDL 콜레스테롤 농도는 변화가 없었으나 중성지방 농도는 동시 투약 군에서 유의하게 더 감소되는 것으로 확인되어 추가 투약의 유용성을 보여준 바 있었다.⁵³ 따라서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때 초고위험군 혹은 고위험군에 해당되는 환자의 경우 심혈관계질환의 예방을 위하여 fibrate, nicotinic acid, omega 3 fatty acid 등의 중성지방 농도를 낮추는 약을 스타틴에 추가로 투약하는 것을 권고한다(II, B).

3) 결론

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

권고안

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

참고문헌

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl 2):S1-45.
2. Ray KK, Kastelein JJ, Mattheijs Boekholdt S, Nicholls SJ, Khaw KT, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J* 2014;35:960-968.
3. Arai H, Sasaki J, Teramoto T. Comment on the new guidelines in USA by the JAS guidelines committee. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:79-81.
4. Vaucher J, Marques-Vidal P, Preisig M, Waeber G, Vollenweider P. Population and economic impact of the 2013 ACC/AHA guidelines compared with European guidelines to prevent cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:958-959.
5. 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.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
8. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006;70:1249-1255.
9. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-732.
16. 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.
17. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
18. 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.
19. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1485-1490.
20. Hobson RW, 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.
21. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
 22. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994;90:1679-1687.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980-989.
 26. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967-975.
 27. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
 28. 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.
 29. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006;145:520-530.
 34. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
 35. 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.
 36. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
 37. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012 version. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:517-523.
 38. 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.
 39. Selmer R. Blood pressure and twenty-year mortality in the city of Bergen, Norway. *Am J Epidemiol* 1992;136:428-440.

40. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993;153:598-615.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Rissanen AM, Nikkila EA. Coronary artery disease and its risk factors in families of young men with angina pectoris and in controls. *Br Heart J* 1977;39:875-883.
46. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
47. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-791.
48. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005;165:725-730.
49. 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.
50. 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.
51. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
52. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.

3 경과 모니터링

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

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

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

이전 국내 치료지침에서는 fibrate 및 nicotinic acid 를 투약한 후 추적 관찰에 대해서는 언급이 되어있지 않았으며 아직 확실하게 국내 및 국외의 기준이 정해지지 않은 상태이다. 이전 FIELD 연구에서는 fenofibrate 투약군의 평균 혈중 크레아티닌 수치는 1.03 mg/dL, 위약군은 0.90 mg/dL로 투약군에서 더 높은 수치가 확인되었으며,⁸ ACCORD 연구에서도 fenofibrate를 statin에 추가 투약한 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 정도의 상승을 보인 바 있었다.⁹ 위의 두 연구에서 fibrate 투약군에서 알부민뇨의 진행은 감소하는 소견을 보였다.^{8,9} 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 이전 연구 결과들을 고려해서 투약 전 혈중 크레아티닌 수치 및 사구체 여과율(eGFR)을 통해 신장기능을 평가하고 투약 시작 후 3개월 및 이후 6개월마다 신장기능을 재평가할 것을 권고하였다.¹

이후 지속적으로 사구체 여과율이 30 mL/min/1.73 m² 미만으로 확인될 경우 투약 중단을 권고하며, 30에서 59 mL/min/1.73 m² 사이일 때는 투약용량이 54 mg/day 가 넘지 않게 조절하는 것을 추천한 바 있었다.¹ 이와 같은 지침 및 이전의 연구 결과들을 고려할 때 국내에서도 fibrate 투약 전 및 투약 3개월 후에는 혈중 크레아티닌 수치를 확인하는 것을 권고하며 이후에 이상이 없다면 6개월마다 추적관찰하는 것이 적합할 것으로 생각된다(II, B).

권고안

	내용	권고수준	근거수준
1	스타틴 투약 전과 투약시작 4~12주 후 지질 검사를 시행하여 투약에 대한 반응 및 순응도를 평가하는 것을 추천하며, 이후에는 환자의 심혈관계 위험도 및 투약 후 지질 강하 정도에 따라 3~12개월 간격으로 지질 검사를 시행할 수 있다.	I	A
2	스타틴 투약 전 간기능 검사를 시행하고 투약 후 간효소 수치가 3배 이상 상승되었을 때 투약 중단을 권고한다.	I	B
3	스타틴 투약 후 근육병증의 증세가 동반되는 경우 CK수치를 확인하여 10배 이상 증가하는 경우 투약을 중단하는 것을 권고한다.	II	A
4	Fenofibrate 투약 전 및 투약 3개월 후 혈중 크레아티닌 수치를 확인하는 것을 권고하며, 이후에 이상이 없다면 6개월마다 추적관찰 하는 것을 추천한다.	II	B

참고문헌

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl 2): S1-45.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
3. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-2445.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
5. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
8. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
9. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.

제 3 장 이상지질혈증의 생활요법

제 3 장

이상지질혈증의 생활요법

1 식사요법

1) 고콜레스테롤혈증

(1) 에너지

에너지 과다섭취로 인해 체내 잉여 에너지가 많아지면 간세포 내에서 콜레스테롤합성이 촉진되어 혈청 총콜레스테롤 수치가 상승한다. 과거 5~10% 체중감소 시 혈청 LDL 콜레스테롤이 15% 정도 감소될 수 있는 것으로 알려져 왔으나,¹ 근래 연구들에서 보고된 체중감량 효과는 이보다는 적다. 비만 또는 과체중인 성인들을 대상으로 2년 이상 시행된 연구들을 메타분석한 결과 10 kg의 체중 감소 시 총콜레스테롤이 8.9 mg/dL (0.23 mmol/L) 저하되는 것으로 나타났다.² 따라서 여러 이상지질혈증 관련 치료지침들에서 에너지를 적정체중을 유지할 수 있는 수준으로 섭취할 것을 권고하므로,^{3,5} 적정수준으로 체중을 유지할 수 있도록 에너지 섭취를 조절하여야 한다. 체중의 적정성 평가에 체질량지수 (body mass index, BMI)가 많이 이용되는데, 일반적으로 체질량지수 30 kg/m² 이상을 비만으로 분류하나 우리나라에서는 체질량지수 25 kg/m² 이상을 비만으로 분류하지는 의견이 있다. 체질량지수를 정상범위 내로 유지하는 것이 바람직하지만, 체중이 과도한 경우 이를 달성하기가 어렵다. 비만인 경우 정상수준으로 체중감량을 하지 못해도 현재 체중의 5~10% 정도를 감량하면 혈액 내 콜레스테롤과 중성지방 수치가 개선되는 효과를 기대할 수 있다. 일반적으로 평소의 에너지 섭취량보다 500 kcal 정도를 줄인 저열량식은 건강상에 특별한 위해가 없고 따르기도 무리가 없는 것으로 알려져 있다.

(2) 지방

① 총지방

고지방식은 대체로 에너지 함량이 높을 뿐 아니라 포화지방함량이 많아 혈청 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 수치에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있다. 총 에너지 중 지방섭취 비율을 낮추었을 때 혈청 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤에 미치는 효과는 다양하게 보고되어 있다.⁶ 지방제한식과 관련된 연구들은 대부분 체중감량, 포화지방과 트랜스지

지방 섭취량 감소효과가 복합적으로 나타나는 경우가 많아 총 지방섭취량 감소효과라고 하기는 어려우며, 지나친 지방 제한은 상대적으로 당질섭취를 증가시키고, 혈청 중성지방 및 HDL 콜레스테롤 수치에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.⁷ 지방섭취와 심혈관계질환과 관련된 연구들을 이용하여 메타분석한 결과 지방섭취량을 줄이는 것보다는 지방의 조성을 함께 조절하는 것이 혈청 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추는데 더 효과적인 것으로 확인되었다.⁸

NCEP ATP III에서는 총 에너지의 25~30%,³ ESC/ESA 치료지침에서는 25~35% 정도로 지방섭취를 제안하고 있으며, 총 에너지의 35%를 초과하지 않도록 권고하고 있다.⁴ 2013 ACC/AHA 치료지침에는 지방섭취수준에 대한 권고가 포함되어 있지 않다.⁵ 2011년 국민영양통계에 따르면 우리나라 사람들의 에너지 섭취량 중 지방비율은 20% 정도로, 서구에 비해 낮은 편이지만⁹ 개인차가 많으므로 이를 고려하여 총 지방섭취량이 과다하지 않도록 하여야 한다.

② 포화지방산

포화지방산은 혈청 LDL 콜레스테롤 수치에 가장 큰 영향을 미치는 식사요인으로서, 여러 연구들에서 총 에너지 섭취량 중 포화지방산의 비율을 낮추면 LDL 콜레스테롤 수치를 저하시킬 수 있는 것으로 보고되었다.⁸ 메타분석연구에서 총 에너지 섭취량 중 포화지방산이 차지하는 비율이 1% 증가 시 LDL 콜레스테롤 수치가 0.8~1.6 mg/dL 높아지는 것으로 보고되었다. 총 에너지 섭취량의 1%를 포화지방산에서 단일불포화지방산, n-6계 다가불포화지방산, 당질로 대체 시 LDL 콜레스테롤 수치가 각각 1.6 mg/dL, 2.0 mg/dL, 1.2 mg/dL 감소되는 것으로 나타났다.¹⁰ 포화지방 함량이 총 에너지의 7% 이하인 식사가 일반적인 서구 식사에 비해 LDL 콜레스테롤을 9~16% 정도 감소시키는 것으로 보고된 바 있으며,^{11,12} 이러한 연구 결과를 근거로 NCEP ATP III와 ESC/ESA 치료지침에서는 포화지방산을 총 에너지 섭취량의 7% 미만으로 제한할 것을 권고하였다.^{3,4} 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 이보다 낮은 5~6%를 권고하고 있다.⁵

고콜레스테롤혈증의 예방 및 치료를 위해서 포화지방산을 불포화지방산으로 대체하여 포화지방산 섭취량이 총 에너지 섭취량의 7%를 초과하지 않도록 하여야 한다. 포화지방산은 육류의 지방, 가공육의 껍질부위, 버터, 야자유 등에 많이 포함되어 있다.

③ 트랜스지방산

인공적으로 수소를 첨가하여 부분경화유를 생산하는 과정에서 많이 생성되는 트랜스지방산은 포화지방산과 유사한 수준으로 LDL 콜레스테롤 수치를 상승시킨다.¹³ 트랜스지방섭취량이 증가하면 LDL 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비율이 높아지는 것이 여러 연구를 통해 보고되었는데, 총 에너지 섭취량 중 트랜스지방 비율이 2% 증가하면 LDL 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비율이 0.1 정도 높아지는 것으로 나타났다.¹⁴

NCEP ATP III에서는 트랜스지방산의 섭취를 최소화할 것을 권고하고 있으며,³ 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 트랜스지방 섭취를 낮출 것을 권고하였고,⁵ ESC/ESA 치료지침에서는 총 에너지의 1% 정도를 제안하고 있다.⁴

서구의 경우 트랜스지방산 섭취량은 평균 총 에너지 섭취량의 2~5% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다.⁴ 국내 트랜스지방산 섭취량에 대한 연구는 많지 않은 상황으로 2006년 식품의약품안전처 보고서에 따르면 우리나라 사람들의 하루 평균 트랜스지방산 섭취량은 0.37 g 정도로 서구에 비하면 높지 않은 수준이었다.¹⁵ 그러나 성인에 비해 유아와 청소년층에서 섭취량이 많았고, 그 동안 가공식품이용, 외식 등이 증가했음을 고려할 때 우리나라의 경우도 트랜스지방 섭취에 대해 안심하기는 어려울 것으로 생각된다. 우리나라에서 2007년도부터 영양표시에 트랜스지방산 함량 표기 의무화가 시행되면서, 가공식품의 트랜스지방산 함량이 감소되었으나, 0.2 g 미만인 경우 '0'으로 표시할 수 있어, 음식물 섭취 양상에 따라 트랜스지방산 섭취량은 생각보다 많을 수 있다. 고콜레스테롤혈증의 예방 및 치료를 위해서는 트랜스지방산 섭취를 피할 것을 권한다. 트랜스지방산은 마가린, 쇼트닝 등의 경화유가 주요 공급원이며, 높은 온

도로 오랜 시간 처리된 기름에도 많다.

④ 불포화지방산

포화지방산을 단일불포화지방산, n-6계 다가불포화지방산으로 대체 시 LDL 콜레스테롤 수치가 감소되는 효과가 있다.⁸ 이에 비해 n-3계 다가불포화지방산은 혈청 콜레스테롤 농도에 직접적인 영향을 미치지 않는 것으로 보이는데, 하루 2~3 g 이상의 n-3계 다가불포화지방산을 섭취 시 혈청 LDL 콜레스테롤 수치에 변화가 없거나 약간 증가하는 것으로 보고되었다.¹⁰ 고중성지방혈증이 심한 환자들에게 n-3계 장쇄 다가불포화지방산을 하루 3 g 정도 보충제 형태로 공급 시 LDL 콜레스테롤이 5% 정도 높아졌다는 보고도 있다.¹⁶

이상지질혈증 치료지침들에서 각각의 불포화지방산의 섭취량에 대한 권고들이 명확하게 제시되고 있지 않은데, 이는 관련 근거가 충분하지 않기 때문이다. NCEP ATP III에서는 단일불포화지방산을 총 에너지의 15% 이내, 다가불포화지방산을 총 에너지의 10% 이내로 권고하였으나,³ 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 이와 관련된 내용이 권고사항에 포함되어 있지 않다.⁵ ESC/ESA 치료지침에서는 혈액 내 지단백의 지질과산화 위험을 낮추고, HDL 콜레스테롤 저하를 방지하기 위해 n-6계 다가불포화지방산이 총 에너지 섭취량의 10% 미만으로 제한할 것을 권고하고 있다.⁴

포화지방을 다가불포화지방산으로 대체 시 혈액 내 콜레스테롤 수치를 개선하는데 효과적이기는 하나, 혈장 지단백의 지질과산화를 방지하기 위해 총 에너지의 10% 이내로 섭취할 것을 권고한다.

(3) 콜레스테롤

콜레스테롤 섭취를 줄이면 LDL 콜레스테롤 수치를 낮출 수 있는지에 대한 결론을 내리기에는 아직 근거가 불충분한 상황이다.⁵ 사람을 대상으로 한 몇몇 실험연구들에서 콜레스테롤 섭취가 콜레스테롤 흡수와 지질대사에 미치는 영향을 조사했는데, 개인차가 큰 것으로 확인되었다.^{17,18} 한편 상당수의 임상연구들에서 콜레스테롤 섭취가 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 수치에 영향을 미치지만, 그 정도가 포화지방산과 트랜스지방산에 비해 약한 것으로 보고된 바 있다.¹⁹⁻²¹

1일 콜레스테롤 섭취량을 NCEP ATP III에서는 200 mg 미만으로,³ ESC/ESA 치료지침에서는 300 mg 미만으로 조절할 것을 권고하고 있다.⁴ 그러나 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 이와 관련된 내용이 권고사항에 포함되어 있지 않다.⁵

(4) 당질과 식이섬유

당질섭취가 LDL 콜레스테롤 수치에 미치는 영향은 중성적인 것으로 알려져 있으며,⁴ 콩류, 과일, 채소, 전곡류 등에 포함된 식이섬유, 특히 수용성 섬유소는 콜레스테롤을 직접 낮추는 효과가 있는 것으로 보고되었다.²² 식이섬유가 혈청 콜레스테롤 수치를 개선시키는 효과는 그 정도가 크지는 않으나, 일관적으로 관찰된다. 따라서 식사 중 포화지방산을 줄이는 방안의 하나로 섬유소가 풍부하게 포함된 복합당질식품을 선택하는 방법이 제시되고 있다.

식이섬유 섭취효과에 대한 연구들을 메타분석한 결과 2~10 g의 식이섬유 섭취 시 LDL 콜레스테롤은 2.2 mg/dL 감소되거나 중성지방이나 HDL 콜레스테롤 수치에는 변화가 없는 것으로 나타났다.²² 하루 5~15 g의 수용성 섬유소가 포함된 식사는 사람들이 실천할 만하면서 LDL 콜레스테롤 수치를 개선하는데 효과적이다.²³ 따라서 단순당 섭취를 줄이고 수용성 식이섬유가 풍부한 잡곡, 해조류, 채소 등을 섭취할 것을 권장한다.

NCEP ATP III에서는 LDL 콜레스테롤을 낮추기 위한 방법의 하나로 수용성 섬유소를 하루 10~25 g 섭취하는 것을

제시하였으며,³ ESC/ESA 치료지침에서는 5~15 g의 수용성 섬유소(총 식이섬유소 25~40 g)를 포함한 식사가 혈액 내 지질 수치 개선에 효과적인 것으로 제안하고 있다.⁴ 2013 ACC/AHA 치료지침에는 식이섬유 섭취와 관련된 내용은 포함되어 있지 않다.⁵

2011년 국민영양통계에 따르면 우리나라 성인들의 하루 조섬유(crude fiber) 섭취량은 6~8 g 정도, 중앙값은 5.5~7 g 정도로 연령대에 따라 차이를 보이고 있다.⁹ 식이섬유 섭취량을 조섬유 섭취량의 3~5배로 추정한다면 식이섬유 섭취량이 권고수준에 미달하는 성인들이 상당수 있음을 알 수 있다. 더욱이 연령대가 낮을수록 1,000 kcal 당 조섬유 섭취량이 낮은 것으로 나타나(19~29세 2.94 g, 30~49세 3.46 g, 50~64세 3.98 g, 65세 이상 4.17 g), 식이섬유섭취에 주의를 기울일 필요가 있다. 하루 식이섬유 섭취량이 25 g 이상 될 수 있도록 식이섬유가 풍부한 통곡류, 채소류, 해조류, 과일류를 충분히 섭취할 것을 권고한다.

(5) 기타

콩단백질의 LDL 콜레스테롤 저하효과에 대한 연구들이 많이 이루어졌다. 여러 연구들에서 콩단백질이 LDL 콜레스테롤을 저하시키는 효과가 있었다고 보고하였으나, 부정적인 결과를 보고한 연구들도 일부 있다. 메타분석 결과 하루 50 g의 콩단백질 섭취 시 LDL 콜레스테롤이 3% 정도 저하된다는 보고가 있으며,²⁴ 다른 메타분석연구에서도 비슷한 수준의 개선효과가 있는 것으로 보고하였다.^{25,26} NCEP ATP III, 2013 ACC/AHA 치료지침 및 ESC/ESA 치료지침에는 콩단백질 섭취에 관한 권고사항은 포함되어 있지 않다.^{3,5}

식물성스테롤(phytosterol)은 장에서 콜레스테롤이 흡수될 때 경쟁을 하여 혈액 내 콜레스테롤 수치를 개선하는데 효과적인 것으로 보고되었고,^{27,28} NCEP ATP III에 LDL 콜레스테롤을 낮추기 위한 방법의 하나로 1일 2 g의 식물성스테롤 보충이 제시된 바 있다.³ 그러나 식물성스테롤 보충이 긍정적인 효과가 없었다는 보고도 있고, 일부 지용성비타민 흡수를 방해한다는 것이 알려졌다. 2013 ACC/AHA 치료지침 및 ESC/ESA 치료지침에는 식물성스테롤 보충에 관한 권고사항은 포함되어 있지 않다.^{4,5}

2) 고중성지방혈증의 식사요법

(1) 에너지

체중감량은 혈중지질 대사에 영향을 주어 혈중 중성지방을 감소시킨다.³⁰ 메타분석에서 체중을 1 kg 감소하면 혈중 중성지방이 약 1.9% 또는 약 1.5 mg/dL 감소한다고 하였으며,^{38,39} 체중이 5~10% 감소하면 혈중 중성지방이 20% 감소한다는 연구도 있다.^{1,2} American Heart Association에서는 혈중 중성지방의 농도에 따라 체중감량 정도를 제안하고 있는데 150~199 mg/dL이면 체중의 5%; ≥200 mg/dL이면 체중의 5~10%를 감량하라고 권하였다.²⁹

Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) 연구에서 에너지제한식의 섭취는 체중감량과 함께 혈중 중성지방도 감소시켰다.³⁵ Preventing Obesity Using Novel Dietary Strategies (POUNDS LOST) 연구에서 2년간 저단백질과 고단백질(15% vs 25%), 저지방과 고지방(20% vs 40%), 저탄수화물과 고탄수화물(35% vs 65%)을 섭취하였을 때 유사한 체중감소와 혈중 중성지방의 감소효과(12~17%)가 나타났다.³¹ 그러나 무작위 배정 임상연구의 메타분석에서 저탄수화물 섭취가 저지방 섭취보다(총 에너지의 30% 이하) 혈중 중성지방의 감소가 컸다고 하였다.³² Bonow와 Eckel도 1년 후에 체중감량 효과가 같아도 저탄수화물 섭취가 저지방 섭취보다 혈중 중성지방 감소 효과가 컸다고 하

었다.³³ 또한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 2.8년간 저지방식을 섭취하였을 때 5.5 kg의 체중감소와 22 mg/dL의 혈중 중성지방 감소가 나타났다.³⁴

Atkins 식사, Zone 식사, Weight Watchers 식사, very low-fat Ornish 식사의 4가지 식사를 12개월간 실시하였을 때 유사한 체중 감소효과를(4.8 to 7.3 kg) 보였다.³⁶ Atkins 식사와 Zone 식사를 2개월간 실시한 후 혈중 중성지방도 감소하였으나 12개월 후에는 유의한 차이가 없었다. 또 다른 연구에서는 Atkins, Zone, LEARN (Lifestyle Exercise, Attitudes, Relationships, and Nutrition), Ornish 식사를 실시한 후 체중감량 효과는 Atkins (4.7 kg), LEARN (2.6 kg), Ornish (2.2 kg), Zone (1.6 kg) 순이었고, 혈중 중성지방 감소효과는 3~23%였다는 보고도 있다.³⁷

(2) 지방

① 총지방

ATP III 식사지침은 지방섭취를 제한하라고 권고하였으나, 최근 발표된 임상연구에서는 지방 섭취 감소와 탄수화물 섭취 증가가 혈중 중성지방을 감소시키지 않았다고 한다. 지방 섭취와 혈중 중성지방의 관련성을 보고한 19개 연구의 메타분석에서 저지방-고탄수화물 섭취를 고지방 섭취와 비교하였을 때, 지방 섭취가 5% 증가할 때 오히려 혈중 중성지방이 6% 감소하였다.⁴⁰ Women's Health Initiative 연구에서도 48,835명의 폐경여성을 3년간 추적 관찰한 결과, 저지방이나 고지방 섭취는 혈중 중성지방에 영향을 주지 않았다.⁴¹ 지방섭취를 조절한 30개의 임상연구를 메타분석한 (n=1,213) 결과에서도 중등도의 지방 섭취(총 열량의 32.5~50% 지방) 저지방 섭취보다(총 열량의 18~30% 지방) 혈중 중성지방을 9.4 mg/dL (6.1~12.2 mg/dL, $p < 0.00001$) 감소시켰다.⁴² 제2형 당뇨병 환자만 추가 분석한 결과에서도 중등도의 지방 섭취가 저지방 섭취보다 혈중 중성지방을 24.8 mg/dL ($p < 0.05$) 감소시켜 더 큰 효과를 보였다.⁴² 따라서 지방섭취를 지나치게 제한하면 오히려 혈중 중성지방이 상승할 수 있으므로 총 지방섭취량을 적정수준으로 유지하도록 하여야 한다. American Heart Association (AHA)에서는 혈중 중성지방의 농도에 따라 지방섭취량을 제안하고 있는데 150~199 mg/dL이면 총 열량 섭취의 25~35%; ≥ 200 mg/dL이면 총 열량의 30~35%이다.²⁹ 그러나 국민 건강영양조사에서 한국인의 지방섭취량은 총 에너지의 20% 정도이며 한국인을 대상으로 한 임상연구가 없으므로 총 지방섭취가 과다하지 않도록 총 열량의 35% 이하로 제한하도록 한다.

탄수화물을 지방으로 대체한 60개의 임상연구를 메타분석한 결과도 동일한 에너지를 섭취하는 조건에서 1%의 탄수화물을 포화지방산, 단일불포화지방산, 다가불포화지방산으로 대체하였을 때 혈중 중성지방이 각각 1.9 mg/dL, 1.7 mg/dL, 2.3 mg/dL 감소하여, 결과적으로 1~2% 혈중 중성지방 감소효과가 있었다($p < 0.001$).¹⁰ 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 식사에서 총 에너지섭취량 중 탄수화물 10%를 불포화지방산(8% 단일불포화지방산과 2% 다가불포화지방산)으로 대체하면 혈중 중성지방이 10 mg/dL 감소할 수 있다고 제시하였다.⁵ ATP III의 식사지침에서도 고중성지방혈증을 동반한 대사증후군 환자가 탄수화물을 과다 섭취하면(총 에너지섭취의 >60%) 혈중 중성지방을 높이므로 탄수화물 섭취를 총 에너지의 50% 이하로 낮추라고 권고하였다.³ American Heart Association에서는 혈중 중성지방의 농도에 따라 탄수화물 섭취량을 제안하고 있는데 150~199 mg/dL이면 총 에너지 섭취의 50~60%; 200~499 mg/dL이면 총 열량의 50~60%; ≥ 500 mg/dL이면 총 에너지의 45~50%이다.²⁹

OmniHeart 연구에서도 164명의 고혈압 전단계 또는 1단계 고혈압 환자에게 포화지방산 대신 탄수화물(총 에너지의 58%), 단백질(총 에너지의 25%; 식물성 단백질 50%), 불포화지방산(총 에너지의 37%; 21% MUFA; 10% PUFA)

으로 대체하는 3가지 식사를 6주씩 섭취하는 교차연구를 실시하였다.⁴³ 세 가지 식사 모두 6%의 포화지방산과 >30 g/d의 식이섬유를 함유하였다. 단백질과 불포화지방산으로 대체하였을 때 혈중 중성지방이 각각 9.3 mg/dL과 16.4 mg/dL 감소하였으나, 탄수화물로 대체하였을 때는 혈중 중성지방에 감소하지 않았다.⁴³ 지중해식, 저탄수화물, 저지방 섭취를 비교하였을 때도 6개월 후에는 저탄수화물 섭취가 혈중 중성지방을 22% 감소시켰으나 12개월 후에는 차이가 없었다.⁴⁴

탄수화물의 과다섭취가 혈중 중성지방을 상승시킨다는 연구가 많으나, DASH, OmniHeart, Women's Health Initiative 연구에서는 탄수화물 섭취와 혈중 중성지방은 관련이 없다고 하였다.²⁹ 이러한 연구의 불일치는 식이섬유나 단백질 섭취에 의한 차이로 추정된다. 2013 ACC/AHA 치료지침에서 DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 식사에서 총 에너지 섭취량 중 탄수화물 10%를 단백질로 대체하면 혈중 중성지방이 16 mg/dL 감소할 수 있다고 제시하였다.⁵ American Heart Association는 혈중 중성지방의 농도에 따라 단백질 섭취량을 제안하고 있는데 150~199 mg/dL이면 총 에너지의 15%; 200~499 mg/dL이면 총 에너지의 15~20%; ≥500 mg/dL이면 총 에너지의 20%이다.²⁹

DASH 식사는 과일과 채소(하루 8~10회), 저지방유제품(하루 2~3회), 전곡류, 콩류, 생선, 가금류를 섭취하고, 단당과 지방섭취를 제한하는 것으로 30 g의 식이섬유, 총 에너지의 27%의 지방, <7% 포화지방산, 150 mg/d의 콜레스테롤, 18%의 단백질을 함유하고 있다. 그러나 이러한 저지방 섭취가 혈중 중성지방에 유의한 감소효과는 없었다.^{45,46} DASH와 OmniHeart 연구에는 약 30 g 식이섬유를 포함하고 있고, DASH, OmniHeart, Women's Health Initiative 연구에서 단백질 섭취량은 총 에너지의 >15%였다.²⁹ 세 연구 모두에서 과일과 채소, 전곡류의 섭취가 높았고 포화지방은 총 에너지의 30~35%, 식물성단백질 섭취는 총 에너지의 17~25%로 이러한 식사패턴은 탄수화물 섭취가 높더라도 혈중 중성지방을 낮출 수 있음을 보여주었다.

② 포화지방산

2013 ACC/AHA 치료지침에서 총 에너지의 1% 포화지방산을 다가불포화지방산으로 대체하면 혈중 중성지방 농도가 2.3 mg/dL 감소함으로 포화지방산을 총 에너지의 7% 이하로 제한하도록 권고하고 있다.⁵ 포화지방산 섭취가 혈중 중성지방에 미치는 영향에 대한 직접적인 근거는 부족하나 혈중 콜레스테롤에 영향이 크며 심혈관질환의 위험을 높임으로 포화지방산의 함량이 높은 고지방 식품, 육류 등의 섭취는 줄이도록 한다. American Heart Association에서는 혈중 중성지방의 농도에 따라 포화지방산 섭취량을 제안하고 있는데 150~199 mg/dL이면 총 에너지 섭취의 <7%; ≥200 mg/dL이면 총 에너지의 <5%이다.²⁹ 단일불포화지방산과 다가불포화지방산의 섭취는 혈중 중성지방의 농도와 관계없이 총 에너지의 10~20%를 권장한다.²⁹

중성지방은 높고 HDL 콜레스테롤은 낮은 환자에게 고탄수화물식(총 에너지의 54% 8% 포화지방), 고단일불포화지방산식(총 에너지의 37% 지방 22% MUFA, 8% SFA), 전통미국식(총 에너지의 37% 지방 16% SFA)을 섭취하였을 때, 단일불포화지방산을 섭취했을 때보다 탄수화물이나 전통미국식을 섭취했을 때 혈중 중성지방이 7.4%, 12% ($p<0.01$) 높았다.⁴⁷

트랜스지방산의 함량이 30~50% 정도인 제과제빵용 쇼트닝이나 마가린(stick margarine)을 단일불포화지방산이나 다가불포화지방산으로 1% 대체하면 혈중 중성지방이 ~1% 감소한다.⁴⁸ 트랜스지방산의 급원인 가공식품의 섭취를 제한하여 트랜스지방산의 섭취를 금지할 것을 권장한다.²⁹

③ 오메가-3 지방산

American Heart Association는 혈중 중성지방의 농도에 따라 오메가-3 지방산의 섭취량을 제안하고 있는데

150~199 mg/dL이면 0.5~1 g; 200~499 mg/dL이면 1~2 g; ≥ 500 mg/dL이면 >2 g이다.²⁹ Food and Drug Administration (FDA)에서도 혈중 중성지방이 496 mg/dL 이상인 경우 오메가-3 지방산의 처방을 허용하고 있다.⁴⁹ 임상연구 결과 하루 약 4 g eicosapentaenoic acid (EPA)와 docosahexaenoic acid (DHA)를 섭취하면 혈중 중성지방이 25~30% 감소하고,⁵⁰ EPA/DHA 섭취를 1 g씩 증가시킬 때 혈중 중성지방을 5~10%씩 감소한다고 하였다.⁵⁰ 오메가-3 지방산의 혈중 중성지방 감소 효과는 혈중 중성지방이 높은 사람에서 더 크게 나타나며,⁵¹⁻⁵⁴ 오메가-3 지방산은 SREBP-1의 발현을 감소시켜 VLDL의 합성을 감소시키고 LPL의 활성을 증가시켜 VLDL의 분해도 촉진한다.^{55,56}

그러나 최근의 일본인 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 연구에서 1.8 mg/d의 EPA 섭취는 심혈관질환 개선에 효과적이었으나 혈중 중성지방에는 유의한 효과가 없었다.⁵⁷

알파-리놀레익산은 EPA/DHA 외에 식물성 오메가-3 지방산으로 카놀라유, 아마인유, 들기름, 콩기름, 호두 등에 함유되어 있다.^{58,59} 알파-리놀레익산은 일부가 EPA/DHA로 전환되나 알파-리놀레익산이 혈중 중성지방을 낮추는지에 대한 연구가 필요하다.⁶⁰

(3) 당질

① 식이섬유

수용성 식이섬유의 섭취가 혈중 중성지방을 낮춘다는 연구가 많다.³ 식이섬유 섭취와 중성지방 관련성은 주로 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 연구되었다.⁶¹ 제2형 당뇨병 환자(남자 248명과 여자 304명)에서 식이섬유, 불용성 식이섬유, 수용성 식이섬유 섭취는 혈중 중성지방과 모두 음의 상관관계를 보였다.⁶² 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구의 메타분석에서 고식이섬유(>20 g/1,000 kcal) 섭취는 저식이섬유(<10 g/1,000 kcal) 섭취보다 혈중 중성지방을 8% 감소시켰다.⁶³ 고탄수화물과 고식이섬유 섭취를 중등도의 탄수화물과 저식이섬유 섭취와 비교한 9개 연구(n=119)에서도 제2형 당뇨병 환자의 고식이섬유 섭취는 혈중 중성지방을 13% 감소시켰다.

② 단순당

NHANES 1999~2006에 의하면 총 에너지의 <10% 단순당을 섭취하는 성인(n=6,113)에서 혈중 중성지방이 가장 낮았으며, 단순당 섭취가 높을수록 혈중 중성지방이 높았다.⁶⁴ American Heart Association에서도 혈중 중성지방에 따라 단순당 섭취량을 제안하고 있는데, 150~199 mg/dL이면 총 에너지 섭취의 <10%; 단순당 200~499 mg/dL이면 5~10%; ≥ 500 mg/dL이면 <5%이다.²⁹

③ Glycemic Index/Load

Glycemic index (GI)는 기준식품(흰식빵)과 비교하여 특정식품 섭취가 혈당에 미치는 영향을 비율로 표시한 것이고, glycemic load (GL)는 식품의 GI에 탄수화물 섭취량을(g) 보정한 값으로 채소, 과일, 두류는 일반적으로 GL가 낮다. GI나 GL이 심혈관질환 위험요인지에 대해서는 논란이 있으나,^{65,67} Nurses' Health Study와 Women's Health Study에 의하면 GL과 GI는 공복 혈중 중성지방 농도와 양의 상관관계가 있었다.^{68,69} 일본여성을 대상으로 한 코호트 연구에서도 GI/GL과 혈중 중성지방 농도가 양의 상관관계를 보였으나,⁷⁰ 흑인과 라틴계 인종, 노인에서는 GI/GL과 혈중 중성지방 농도 간에 상관관계가 나타나지 않았다.^{71,72}

Insulin Resistance Atherosclerosis Study에서는 혈중 중성지방과 GL간에만 양의 상관관계가 나타났으나,⁷³ Whitehall II Study에서는 GI와만 양의 상관관계가 나타났다.⁷⁴ Cochrane review에 의하면 1982년에서 2003년 사이에 발표된 15개의 무작위 배정 임상연구에서 GI가 혈중 중성지방에 영향을 주지 않았다고 보고하였으나 최근 두 연구

에서 낮은 GI식이 혈중 중성지방을 낮추었다고 보고하였다.^{75,76} 최근 메타분석에서 저GI식은 고GI식에 비해 혈중 중성지방을 6% 감소시켰다는 보고가 있으나,⁶³ 제2형 당뇨병 환자 162명의 대상으로 고GI식과 저GI식을 주었을 때 혈중 중성지방에 유의한 차이가 나지 않았다.⁷⁷ 따라서, 제2형 당뇨병 환자에서 GI/GL과 혈중 중성지방의 관련성은 확실하지 않다.

④ 과당

과당과 포도당을 함유하고 있는 설탕이 체내 과당 섭취의 급원식품이다.⁷⁸ 포도당과 비교해서 과당의 섭취는 식후 혈중 중성지방을 더 높인다.⁷⁹ 60개 연구를 메타분석한 결과 ≤ 100 g/d의 과당 섭취는 혈중 중성지방에 영향을 주지 않으나, 100 g/d 이상 섭취하면 농도의존적으로 혈중 중성지방 농도를 높였으며, 50 g 이상 섭취하면 식후 혈중 중성지방도 농도의존적으로 상승시켰다.⁸⁰ 그러나 이러한 결과는 혈중 중성지방이 150 mg/dL 이상 성인에게만 해당된다.

이론적으로 과당과 포도당 섭취는 인슐린 분비를 촉진하고 인슐린은 sterol regulatory element-binding protein (SREBP-1c)을 활성화시킴으로써 지방산과 중성지방의 합성을 촉진시키나, 다가불포화지방산 섭취는 SREBP-1c 활성 억제로 중성지방 합성을 억제할 수 있다.⁸¹

American Heart Association에서는 혈중 중성지방에 따라 과당 섭취량을 제안하고 있는데, 150~199 mg/dL이면 <100g; 200~499 mg/dL이면 50~100 g; ≥ 500 mg/dL이면 <50 g이다.²⁹

(4) 알코올

일부 연구에서 알코올 섭취와 혈중 중성지방은 관련이 없다고 하였으나,⁸²⁻⁸⁴ 여성을 대상으로 한 연구에서 0.6 oz/d의 알코올 섭취는 혈중 중성지방을 낮춘다고 하였다.⁸⁵ 그러나 과도한 알코올 섭취는(1~2잔/d; 10~30 g/d) 혈중 중성지방을 높이며,^{86,87} 비음주자에게 1 oz/d의 알코올 섭취는 혈중 중성지방을 5~10% 증가시켰다.⁸⁸ 또한 알코올을 남용하는 사람에서 고중성지방혈증이 많이 나타나는데 알코올 중독으로 입원하는 5명 중 1명에 혈중 중성지방이 250 mg/dL 이상이였다.⁸⁹ 알코올 섭취에 의한 고중성지방혈증은 지단백질분해효소(LPL)의 활성 감소에 의한 chylomicrone의 분해 억제와 관련이 있다.⁹⁰⁻⁹² 따라서 혈중 중성지방이 높은 사람은 채식염 예방을 위해 포화지방 섭취 감소와 함께 금주를 권장한다.⁹³

3) 저HDL 콜레스테롤혈증 식사요법

(1) 식사의 종류

2013 AHA/ACC 치료지침 보고에 따르면 총콜레스테롤 260 mg/dL 미만, LDL 콜레스테롤 160 mg/dL 미만인 미국 성인에게 체중은 그대로 유지하면서 DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 식사를 하였을 때, 전형적인 1990년대 미국식 식사를 한 경우와 비교하여 LDL 콜레스테롤은 11 mg/dL 감소, HDL 콜레스테롤은 4 mg/dL 감소하였고, 중성지방은 큰 변화가 없었다.⁵ 반면, 중년 및 노년층을 대상으로 지중해 식사(Mediterranean diet)를 권장하였을 때, 식사조언을 하지 않은 경우와 비교하여 혈장 LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 및 중성지방 개선에 미치는 효과는 연구마다 차이가 있고 일관성이 없었다.⁵ 또한, 2001년부터 2007년에 핀란드에서 실시된 대규모 횡단적 관찰연구 3건을 대상으로 발틱해 식사(Baltic Sea diet, Nordic diet)와 심혈관질환 위험과의 상관관계 분석한 결과, 발틱해 식사 스코어 점수가 높은 집단에서 오히려 HDL 콜레스테롤이 낮을 위험이 높은 것으로 보고되었다.⁹⁴ 따라서

DASH 식사, 지중해 식사, 발틱해 식사 등 특정 식사요법의 HDL 콜레스테롤 개선효과에 대한 명확한 증명 결과는 없으며, 이에 대한 권고안도 제시되지 않았다.

(2) 지방

① 불포화지방

DASH 식사 중 탄수화물로 섭취하는 열량의 10%를 불포화지방으로 대체(단일불포화지방 8%, 다가불포화지방 2%)하였을 때, 일반 DASH 식사를 한 경우와 비교 시 LDL 콜레스테롤은 비슷한 정도로 감소하였고, HDL 콜레스테롤은 1 mg/dL 증가하였으며, 중성지방은 16 mg/dL 감소하였다.⁵ 또한 성인에게 통제식사 제공할 경우, 탄수화물로부터 섭취하는 열량의 1%를 단일불포화지방으로 대체 시 LDL 콜레스테롤은 0.3 mg/dL 감소, HDL 콜레스테롤은 0.3 mg/dL 증가, 중성지방은 1.7 mg/dL 감소하였다.⁵ 다가불포화지방으로 대체 시 LDL 콜레스테롤은 0.7 mg/dL 감소, HDL 콜레스테롤은 0.2 mg/dL 증가, 중성지방은 2.3 mg/dL 감소하였다.⁵ 즉, 2013 AHA/ACC 치료지침에서는 탄수화물로 섭취하는 열량의 10% 또는 1%를 불포화지방산으로 대체 시, HDL 콜레스테롤이 각각 1 mg/dL, 0.2~0.3 mg/dL 정도 증가하는 것으로 보고하고 있다. 2013 AHA/ACC 치료지침에서는 이에 대한 특별한 섭취권고사항은 없으나, 근거(Strength of Evidence: Moderate)에 따르면 탄수화물 섭취열량의 일부를 불포화지방산으로 대체 시 HDL 콜레스테롤 개선효과를 가져올 것으로 전망한다.

② 포화지방

성인에게 통제식사 제공할 경우, 포화지방으로부터 섭취하는 열량의 1%를 탄수화물, 단일불포화지방, 또는 다가불포화지방으로 대체 시, LDL 콜레스테롤은 약 1.2, 1.3, 1.8 mg/dL씩 감소하였고, HDL 콜레스테롤은 약 0.4, 1.2, 0.2 mg/dL 씩 감소하였다.⁵ 즉, 포화지방에 해당하는 섭취열량의 1% 정도를 탄수화물, 단일불포화지방 또는 다가불포화지방으로 대체 시 LDL 콜레스테롤 개선의 효과는 보였으나, HDL 콜레스테롤 개선효과는 뚜렷하지 않았다.

③ 트랜스지방산

성인에게 통제식사 제공할 경우, 트랜스지방로부터 섭취하는 열량의 1%를 포화지방, 단일불포화지방 또는 다가불포화지방으로 대체 시, HDL 콜레스테롤은 각각 0.5, 0.4, 0.5 mg/dL씩 증가하였고, 중성지방은 1.2, 1.3 mg/dL씩 감소하였다.⁵ 반면, 트랜스지방로부터 섭취하는 열량의 1%를 탄수화물로 대체 시, LDL 콜레스테롤은 1.5 mg/dL 감소하였으나, HDL 콜레스테롤과 중성지방에는 효과가 없었다. 2013 AHA/ACC 치료지침에서는 이에 대한 특별한 섭취권고사항은 없으나, 근거수준(strength of Evidence: Moderate)에 따르면 트랜스지방 섭취열량의 일부를 불포화지방으로 대체 시 HDL 콜레스테롤 개선효과를 가져올 것으로 전망한다.

(3) 단백질

LDL 콜레스테롤 130 mg/dL, HDL 콜레스테롤 50 mg/dL, 중성지방 100 mg/dL인 성인에서 DASH 식사중 탄수화물로 섭취하는 열량의 10%를 단백질로 대체하여 섭취하였을 때, 일반 DASH 식사를 섭취한 경우와 비교 시 LDL 콜레스테롤은 3 mg/dL, HDL 콜레스테롤은 1 mg/dL, 중성지방은 16 mg/dL 더 감소하였다.⁵ 따라서 열량영양소 중 탄수화물로 섭취하는 열량의 일부를 단백질로 섭취하는 열량으로 대체하는 것은 LDL 콜레스테롤 감소에 효과를 보이나, HDL 콜레스테롤을 개선하는 데는 효과가 없는 것으로 보인다. 그러나 2013 AHA/ACC 치료지침에서는 단백질 섭취에 대한 특별한 권고사항은 없다.

4) 식사패턴

일반적으로 사람들이 식사를 할 때는 단일 영양소 형태로 섭취하는 것이 아니라 다양한 식품을 같이 섭취한다. 또한 영양소들 사이에는 높은 상관성이 존재하여, 단일 영양소 섭취와 질병과의 연관성을 약화시키는 제한점이 있다. 그래서 최근 단일 영양소 또는 단일 식품 섭취가 아니라 전반적인 식사의 질을 평가하는 식사패턴과 질병과의 연관성 연구가 많이 이루어지고 있다.

서구의 경우 DASH 식사, 지중해식 식사 등과 혈청 지질 수준 및 심혈관질환과의 연관성을 살펴본 연구가 진행되었다. 이러한 내용들을 근거로 ACC/AHA 치료지침에서는 DASH 식사, 미국 USDA 식품 패턴(food pattern), AHA 식사 등을 식사계획에 이용할 것을 권고한다.

DASH 식사의 특징은 과일과 채소가 풍부하고, 저지방 유제품 식품이 적절하게 포함되어 있으며, 동물성 단백질 섭취는 적으나 콩류, 견과류로 오는 식물성 단백질 섭취가 높은 것이 특징이고, 수축기와 이완기 혈압 모두를 상당히 낮추는 것으로 보고하였으며, 이러한 유제품, 견과, 콩류 등이 포함된 식사패턴이 과일과 채소만 풍부한 식사패턴에 비해서 혈압 강하 효과가 뛰어난 것으로 보고하였다.⁴⁵ Appel 등의 연구에서 제공한 DASH 식사는 1일 과일 5.2회(serving), 채소 4.4회, 곡류 7.5회, 저지방 유제품류 0.7회, 콩류 및 견과류 0.7회 등이었다.⁴⁵ 또한 DASH 식사는 혈청 총콜레스테롤, LDL 및 HDL 콜레스테롤 수준을 낮추는 것으로 보고하였다.⁴⁶

지중해식 식사는 전통적으로 지중해 인근 지역 국가들의 전통적인 식사 패턴을 말하며, 과일, 채소, 통곡류, 콩류, 견과류, 올리브유가 풍부하고, 적당량의 와인과 적은 동물성 식품섭취로 이루어진 식사를 말하며, 가장 큰 특징은 지질 섭취 비율이 높음에도 불구하고, 단일불포화지방산 섭취가 포화지방산 섭취의 2배 이상이며, 대부분 단일불포화지방산 섭취는 올리브유에서부터 온다는 점이다. 이러한 지중해식 diet가 역학연구에서 만성질환에 예방적 효과가 있다는 연구들이 보고되어,^{95,96} 현재 전 세계적으로 지중해식 식사패턴이 건강식 패턴으로 자리매김하고 있다.

Rumawas 등은 미국 식사에 적용하기 위해 지중해식 diet를 점수화하였는데, 구성 요소를 살펴보면 1일 기준으로 최대 통곡류 8회(serving), 과일 3회, 채소 6회, 유제품 2회, 와인 3잔(남자)/1.5잔(여자) 권장하고, 1주 기준으로 최대 생선 및 해조류 6회, 가금류 4회, 올리브, 콩류, 견과류 4회, 감자류 3회, 계란 3회, 당류 3회, 육류 1회이다.⁹⁷

지중해식 식사와 혈중 중성지방과의 관련성을 살펴본 연구는 다음과 같다. 미국 Framingham 코호트 연구(Framingham Heart Study Offspring)에서 2,730명을 7년간 추적 관찰한 결과 지중해식을 섭취하는 사람의 혈중 중성지방이 유의하게 낮았다.⁹⁸ 180명의 대사증후군 환자에게 2년간 지중해식 식사를(총 열량의 28% 지방, 8% 포화지방산, 12% 단일불포화지방산, 8% 다가불포화지방산) 제공한 결과, 대조군(총 열량의 30% 지방, 14% 포화지방산, 10% 단일불포화지방산, 7% 다가불포화지방산)에 비해 혈중 중성지방이 12%나 유의하게 낮았다.⁹⁹ Medi-RIVAGE(Mediterranean Diet, Cardiovascular Risks and Gene Polymorphisms) 연구에서도 유사한 중성지방 감소 효과가 보고되었다.¹⁰⁰ 또한 1,224명을 대상으로 한 PREDIMED(Prevencion con Dieta Mediterranean) 연구에서도 올리브유(주당 1 L), 호두, 헤이즐넛, 아몬드 등의 견과류(1일 30 g)를 포함하는 지중해식은 대조군 식사에 비해 지방함량이 높았으나 고중성지방혈증의 유병률이 낮았다.¹⁰¹ 과체중인 322명의 제2형 당뇨병이나 심혈관질환 환자에게 2년간 지중해식과 저지방식을 섭취하도록 한 임상연구에서도 지중해식 섭취군이 저지방 식사군보다 혈중 중성지방이 유의하게 감소하였다.⁴⁴ Lyon Diet Heart Study에서는 단일불포화지방산 섭취가 혈중 중성지방에 영향을 주지 않았으나,¹⁰² 지중해식은 저지방식에 비해 혈중 중성지방을 10~15% 낮춘다고 알려져 있다.

표 3-1. 권장식품과 주의식품

식품군	이런 것을 선택하세요 그러나 섭취량은 과다하지 않게!	주의하세요 섭취 횟수와 섭취량이 많아지지 않도록!
어육류 /두류	- 생선 - 콩, 두부 - 기름기 적은 살코기 - 껍질을 벗긴 가금류	- 같은 고기, 갈비, 육류의 내장 - 가금류 껍질, 튀긴 닭 - 고지방 육가공품(스팸, 소시지, 베이컨 등) - 생선/해산물의 알, 내장
난류	- 달걀흰자	- 달걀노른자, 메추리알, 오리알 노른자
유제품	- 탈지유, 탈지분유, 저(무)지방 우유 및 그 제품 - 저지방 치즈	- 전유, 연유 및 그 제품 - 치즈, 크림치즈 - 아이스크림 - 커피크림
지방	- 불포화지방산: 해바라기유, 옥수수유 대두유, 들기름, 올리브유 - 저지방/무지방 샐러드 드레싱 - 견과류 : 땅콩, 호두 등	- 코코넛 기름, 야자유 - 버터, 돼지기름, 쇼트닝, 베이컨기름, 소기름 - 난황, 치즈, 전유로 만든 샐러드드레싱 - 단단한 마가린
곡류	- 잡곡, 통밀	- 달걀, 버터가 주성분인 빵, 케이크, 고지방 크래커, 비스킷, 칩, 버터팝콘 등 - 파이, 케이크, 도넛, 고지방 과자
국	- 조리 후 지방을 제거한 국	- 기름이 많은 국, 크림수프
채소/과일	- 신선한 채소, 해조류, 과일	- 튀기거나 버터, 치즈, 크림, 소스가 첨가된 채소/과일 - 가당 가공제품(과일 통조림 등)
기 타		- 당류 - 초콜릿/단 음식 - 코코넛기름, 야자유를 사용한 제품 - 튀긴 간식류

DASH나 지중해식 식사 이외에도, 식사패턴과 혈청 지질 수준 및 심혈관질환과의 연관성 연구가 많이 수행되었다. 역학연구와 임상연구에서 행해진 대부분의 식사패턴 연구는 수집된 대상자들의 식사자료를 사전적 지표 없이 통계적 기법을 통해 그 집단의 의미 있는 식사패턴을 추출해 내는 방법이다. 그러므로 집단이나 국가별 특성을 고려하여 살펴볼 필요가 있다.

영국 성인 802명을 대상으로 한 연구에서는, 채소, 과일, 생선, 파스타, 쌀 섭취가 두드러진 패턴의 식사를 섭취할수록 혈청 중성지방이 감소하고, HDL 콜레스테롤이 증가하였다.¹⁰³ 그리스 성인 3,042명을 대상으로 한 연구에서는, 시리얼, 생선, 채소, 콩류, 과일 섭취가 두드러진 패턴을 섭취할수록 대사증후군 위험도가 23% 감소하였고, 감자, 육류 및 그 가공품 섭취가 두드러진 패턴의 식사를 섭취할수록 대사증후군 위험도가 13% 증가하였다.¹⁰⁴ 이란 성인여성 486명을 대상으로 한 연구에서는, 과일, 토마토, 가금류, 두류, 채소 섭취가 두드러진 건강식 패턴과 정제 곡류, 육류, 버터, 피자, 소프트드링크 섭취가 두드러진 서구식 패턴이 추출되었는데, 서구식 패턴에서 대사증후군 위험도가 61% 증가하였고, 건강식 패턴에서는 39% 감소하였다.¹⁰⁵ 멕시코 성인 5,240명을 대상으로 한 연구에서는 감자, 두류, 과일, 채소 섭취가 두드러진 건강식 패턴과 패스트리, 정제 곡류, 옥수수 토마아, 소프트드링크 섭취가 두드러진 서구식 패턴이 추출되었는데, 서구식 패턴에서 대사증후군 위험도가 56% 증가하였고, 건강식 패턴에서는 아무런 연관성이 없었다.¹⁰⁶

우리나라의 경우 식사패턴과 혈청 지질 수준 및 심혈관질환과의 연관성 연구가 많지는 않지만, 다른 나라들과 다르게 쌀밥을 주식으로 하는 고유한 식사패턴을 가지고 있으므로 우리나라 사람에게 적절한 식사패턴을 권고하는 것은 중요하다.

우리나라 성인을 대상으로 아침식사를 2개 패턴으로 추출(전통한식, 유제품-시리얼 패턴)한 연구에서, 유제품-시리얼 패턴에서 대사증후군 위험도가 27% 감소하였고,¹⁰⁷ 유제품 섭취를 살펴보았을 때는 우유와 요거트 섭취가 하루 1회 이상인 군이 전혀 섭취하지 않는 군에 비해 대사증후군 위험도가 각각 29% 감소하였다.¹⁰⁸

우리나라 주식인 쌀 섭취를 4가지 식사패턴으로 추출(흰밥만, 밥과 콩, 밥과 잡곡, 혼합)한 연구에서는, 여성의 경우 흰밥 패턴에 비해 밥과 콩 패턴에서 복부비만과 혈당이상 위험도가 낮았고(21%, 9%), 특히 폐경 후 여성의 경우 잡곡 패턴에서 대사증후군 위험도가 15% 낮았다.¹⁰⁹ 20세 이상 성인 9,725명의 에너지와 탄수화물 섭취에 영향을 주는 2개의 식사패턴을 추출(균형식, 쌀 중심)한 연구에서는, 쌀 중심 패턴에서 저HDL 콜레스테롤혈증 위험도가 남자 43%, 여자 29% 증가하였다.¹¹⁰ 군집분석에 의해 성인 4,730명을 3개의 식사패턴(전통식, 육류 및 알코올, 건강식 패턴)으로 분류한 연구에서는, 전통식 패턴에 비해 건강식패턴에서 **고**콜레스테롤혈증의 위험도가 23% 낮았고, 육류 및 알코올 패턴에서 고혈당 위험도가 33% 높았다.¹¹¹ 서울시 대사증후군 사업의 일환으로 성인 406명에서 3일 식사기록을 이용하여 4개의 식사패턴을 추출(전통식, 알코올 및 육류, 당류 및 패스트푸드, 과일 및 유제품)한 연구에서는, 과일 및 유제품 패턴에서 대사증후군 위험도가 54% 감소하였다.¹¹² 또한 안산 코호트 자료를 이용하여 식사패턴과 대사증후군 발생률을 살펴본 연구에서는, 성인에서 2가지 식사패턴이 추출(건강식, 비건강식)되었고 건강식 패턴에서 대사증후군 발생위험도가 33% 감소하였다.¹¹³

종합적으로, 바람직한 혈청지질을 유지하기 위해서는 과일, 유제품 등을 포함한 다양하고 균형 잡힌 식사패턴을 유지하는 것이 바람직하고, 특히 쌀밥을 주식으로 하는 우리나라의 경우 흰쌀밥 섭취 비율이 높을수록 이상지질혈증과 대사증후군 위험도가 높아진다. 그러므로 우리나라 사람들에게 권장하는 이상지질혈증에 바람직한 식사패턴은 쌀밥을 주식으로 하여도 잡곡, 현미, 통밀 등의 통곡식품의 섭취 비중이 높으면서, 그 외 채소, 콩류, 생선류, 과일류, 유제품의 식품이 포함된 식사이다.

권고안

내용	권고수준	근거수준
적정체중을 유지할 수 있는 수준의 에너지를 섭취한다.	I	A
총 지방섭취량이 과다하지 않도록 한다(총 에너지 섭취량의 30% 미만).	I	A
포화지방산 섭취량을 총 에너지의 7% 이내로 제한한다.	I	A
포화지방산을 불포화지방산으로 대체하되, n-6계 다가불포화지방산 섭취량이 총 에너지의 10% 이내가 되도록 제한한다.	II	B
트랜스지방산 섭취를 피한다.	I	A
콜레스테롤 섭취량을 하루 300 mg 이내로 제한한다.	I	B
총 탄수화물 섭취량이 과다하지 않도록 하고, 단순당 섭취를 줄인다.	I	B
식이섬유 섭취량이 25 g 이상 될 수 있도록 식이섬유가 풍부한 식품을 충분히 섭취한다.	I	A
알코올의 과다섭취를 제한한다(하루 1~2잔 이내).	I	A
통곡 및 잡곡, 콩류, 채소류, 생선류가 풍부한 식사를 한다. - 주식으로 통곡, 잡곡을 이용한다. - 채소류를 충분히 섭취한다. - 생선(특히 등푸른생선)을 주 2~3회 정도 섭취한다. - 과일은 적당량 섭취한다(하루 200 g 이내로).	II	B

참고문헌

1. Van Gall LF, Mertens IL, Ballaux D. What is the relationship between risk factor reduction and degree of weight loss? *Eur Heart J Suppl* 2005;7(Suppl L):L21-26.
2. Poobalan A, Aucott L, Smith WCS, Avenell A, Jung R, Broom J, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes - a systematic review. *Obes Rev* 2004;5:43-50.
3. 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. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
5. 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.
6. Rees K1, Dyakova M, Wilson N, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 6;12:CD002128. doi: 10.1002/14651858.CD002128.pub5.
7. Lichtenstein AH, Van Horn L. Very low fat diets. *Circulation* 1998;98:935-939.
8. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;5:CD002137. doi: 10.1002/14651858.CD002137. pub3.
9. 2011년 국민영양통계: 국민건강영양조사 제4기 2차년도(2008)~제5기 2차년도(2011) 영양조사부문에 근거. 2013.
10. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, 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.
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. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S5-S21.
14. 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.
15. 식품의약품안전청 용역사업연구결과보고서. 한국인 트랜스지방 섭취량 조사. 2006.
16. Mattar M, Obeid O. Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr Health* 2009;20:41-49.
17. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1954;40:351-359.
18. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1509S-1517S.
19. Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, Smith BT, Ganes JA. Plasma lipid and lipoprotein response to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1747-1764.
20. 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.
21. McNamara DJ, Kolb R, Parker TS, Batwin H, Samule P, Brown CD, et al. Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man.

- Response to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity. *J Clin Invest* 1987;79:1729-1739.
22. Brown L, Rosner B, Willet WC, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
 23. Rideout TC, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1023-1033.
 24. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M; American Heart Association Nutrition Committee. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association science advisory for professionals from the nutrition committee. *Circulation* 2006;113:1034-44.
 25. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005;81:397-408.
 26. Balk E, Chung M, Chew P, et al. Effects of soy on health outcomes. Evidence Report/Technology Assessment No. 126. AHRQ Publication No. 05-E024-2. Rockland(MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
 27. Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: A systemic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2006;25:41-48.
 28. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965-978.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-873.
 32. 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.
 33. Bonow RO, Eckel RH. Diet, obesity, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348:2057-2058.
 34. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
 35. Wadden TA, West DS, Delahanty L, Jakicic J, Rejeski J, Williamson D, et al. Look AHEAD Research Group. The Look AHEAD study: a description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:737-752.
 36. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:43-53.
 37. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:969-977.
 38. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001;9(Suppl 4):326S-334S.
 39. 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.
 40. 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.

41. 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.
42. 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.
43. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER 3rd, et al OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005;294:2455-2464.
44. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-241.
45. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997;336:1117-1124.
46. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER 3rd, Lin PH, et al DASH Research Group. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001;74:80-89.
47. Berglund L, Lefevre M, Ginsberg HN, Kris-Etherton PM, Elmer PJ, Stewart PW, et al DELTA Investigators. Comparison of monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial states. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1611-1620.
48. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S22-S33.
49. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30.
50. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(Suppl):1645S-1654S.
51. Balk E, Chung M, Lichtenstein A, Chew P, Kupelnick B, Lawrence A, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Risk Factors and Intermediate Markers of Cardiovascular Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 93(prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-Based Practice Center under contract No. 290-02-0022). AHRQ publication No. 04-E010-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004.
52. Lungershausen YK, Abbey M, Nestel PJ, Howe PR. Reduction of blood pressure and plasma triglycerides by omega-3 fatty acids in treated hypertensives. *J Hypertens* 1994;12:1041-1045.
53. Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1981S-1990S.
54. 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.
55. 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.
56. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Nutr Rev* 2004;62:333-339.
57. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Oikawa S, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
58. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem* 2010;21:781-792.
59. de Lorgeril M, Salen P. Alpha-linolenic acid and coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:162-169.
60. Brenna JT, Salem N Jr, Sinclair AJ, Cunnane SC. alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain

- polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;80:85-91.
61. Erkkila AT, Lichtenstein AH. Fiber and cardiovascular disease risk: how strong is the evidence? *J Cardiovasc Nurs* 2006;21:3-8.
 62. Ylonen K, Saloranta C, Kronberg-Kippila C, Groop L, Aro A, Virtanen SM; Botnia Dietary Study. Associations of dietary fiber with glucose metabolism in nondiabetic relatives of subjects with type 2 diabetes: the Botnia Dietary Study. *Diabetes Care* 2003;26:1979-1985.
 63. 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.
 64. Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie C, Vos MB. Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA* 2010;303:1490-1497.
 65. Dickinson S, Brand-Miller J. Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:69-75.
 66. Franz MJ. Is there a role for the glycemic index in coronary heart disease prevention or treatment? *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:497-502.
 67. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-669.
 68. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, et al. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:560-566.
 69. Levitan EB, Cook NR, Stampfer MJ, Ridker PM, Rexrode KM, Buring JE, et al. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metabolism* 2008;57:437-443.
 70. Amano Y, Kawakubo K, Lee JS, Tang AC, Sugiyama M, Mori K. Correlation between dietary glycemic index and cardiovascular disease risk factors among Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1472-1478.
 71. Shikany JM, Tinker LF, Neuhouser ML, Ma Y, Patterson RE, Phillips LS, et al. Association of glycemic load with cardiovascular disease risk factors: the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition* 2010;26:641-647.
 72. van Dam RM, Visscher AW, Feskens EJ, Verhoef P, Kromhout D. Dietary glycemic index in relation to metabolic risk factors and incidence of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:726-731.
 73. Liese AD, Gilliard T, Schulz M, D'Agostino RB Jr, Wolever TM. Carbohydrate nutrition, glycaemic load, and plasma lipids: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Eur Heart J* 2007;28:80-87.
 74. Mosdøl A, Witte DR, Frost G, Marmot MG, Brunner EJ. Dietary glycemic index and glycemic load are associated with high-density lipoprotein cholesterol at baseline but not with increased risk of diabetes in the Whitehall II study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:988-994.
 75. Ebbeling CB, Leidig MM, Sinclair KB, Seger-Shippe LG, Feldman HA, Ludwig DS. Effects of an ad libitum low-glycemic load diet on cardiovascular disease risk factors in obese young adults. *Am J Clin Nutr* 2005;81:976-982.
 76. Sichieri R, Moura AS, Genelhu V, Hu F, Willett WC. An 18-mo randomized trial of a low-glycemic-index diet and weight change in Brazilian women. *Am J Clin Nutr* 2007;86:707-713.
 77. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2008;87:114-125.
 78. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322-1334.
 79. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: recent results and their potential implications. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1190:15-24.

80. Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1419-1437.
81. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002;109:1125-1131.
82. Marques-Vidal P, Cambou JP, Nicaud V, Luc G, Evans A, Arveiler D, et al. Cardiovascular risk factors and alcohol consumption in France and Northern Ireland. *Atherosclerosis* 1995;115:225-232.
83. Nanchahal K, Ashton WD, Wood DA. Alcohol consumption, metabolic cardiovascular risk factors and hypertension in women. *Int J Epidemiol* 2000;29:57-64.
84. Burger M, Mensink G, Brönstrup A, Thierfelder W, Pietrzik K. Alcohol consumption and its relation to cardiovascular risk factors in Germany. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:605-614.
85. Razay G, Heaton KW, Bolton CH, Hughes AO. Alcohol consumption and its relation to cardiovascular risk factors in British women. *BMJ* 1992;304:80-83.
86. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas J, Toutouza M, Papaioannou I, et al. Effects of chronic alcohol consumption on lipid levels, inflammatory and haemostatic factors in the general population: the 'ATTICA' Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:355-361.
87. Foerster M, Marques-Vidal P, Gmel G, Daeppen JB, Cornuz J, Hayoz D, et al. Alcohol drinking and cardiovascular risk in a population with high mean alcohol consumption. *Am J Cardiol* 2009;103:361-368.
88. 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.
89. Feinman L, Lieber CS. Ethanol and lipid metabolism. *Am J Clin Nutr* 1999;70:791-792.
90. Pownall HJ, Ballantyne CM, Kimball KT, Simpson SL, Yeshurun D, Gotto AM Jr. Effect of moderate alcohol consumption on hypertriglyceridemia: a study in the fasting state. *Arch Intern Med* 1999;159:981-987.
91. Pownall HJ. Dietary ethanol is associated with reduced lipolysis of intestinally derived lipoproteins. *J Lipid Res* 1994;35:2105-2113.
92. Erkelens DW, Brunzell JD. Effect of controlled alcohol feeding on triglycerides in patients with outpatient 'alcohol hypertriglyceridemia' *J Hum Nutr* 1980;34:370-375.
93. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497-504.
94. Kanerva N, Kaartinen NE, Rissanen H, Knekt P, Eriksson JG, Sääksjärvi K, et al. Association of the Baltic Sea diet with cardiometabolic risk factors-a meta-analysis of three Finnish studies. *Br J Nutr* 2014;27:1-11.
95. Sofi, F, Cesari, F, Abbate, R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1344.
96. Trichopoulou A1, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;311:1457-1460.
97. Rumawas ME, Dwyer JT, McKeown NM, Meigs JB, Rogers G, Jacques PF. The development of the Mediterranean-style dietary pattern score and its application to the American diet in the Framingham Offspring Cohort. *J Nutr* 2009;139:1150-1156.
98. Rumawas ME, Meigs JB, Dwyer JT, McKeown NM, Jacques PF. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1608-1614.
99. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-1446.
100. Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, Bernard MC, Verger P, Helal O, et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr* 2005;82:964-971.

101. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, et al; PREDIMED Study Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 2008;168:2449-2458.
102. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-785.
103. Williams DE, Prevost AT, Whichelow MJ, Cox DB, Day NE, Wareham NJ. A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other feature of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000;83:257-266.
104. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas Y, Stefanadis C. The association between food patterns and the metabolic syndrome using principal components analysis: The ATTICA Study. *J Am Diet Assoc* 2007;107:979-987.
105. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary patterns, insulin resistance, and prevalence of the metabolic syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2007;85:910-918.
106. Denova-Gutierrez E, Castanon S, Talavera JO, Gallegos-Carrillo K, Flores M, Dosamantes-Carrasco D, et al. Dietary patterns are associated with metabolic syndrome in an urban Mexican population. *J Nutr* 2010;140:1855-1863.
107. Yoo KB, Suh HJ, Lee M, Kim JH, Kwon JA, Park EC. Breakfast eating patterns and the metabolic syndrome: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHAENS) 2007-2009. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014;23:128-137.
108. Kim J. Dairy food consumption is inversely associated with the risk of the metabolic syndrome in Korean adults. *J Hum Nutr Diet* 2013;26(Supp1):171-179.
109. 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
110. 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.
111. Song Y, Joung H. A traditional Korean dietary pattern and metabolic syndrome abnormalities. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:456-462.
112. 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.
113. Baik I, Lee M, Jun NR, Lee JY, Shin C. A health dietary pattern consisting of a variety of food choices is inversely associated with the development of metabolic syndrome. *Nutr Res Pract* 2013;7:233-241.

2 운동요법

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

운동에는 유산소 운동과 무산소 운동이 있으며 이에 따른 콜레스테롤의 변화도 다소 차이가 있는 것으로 보고되었다. 유산소 운동이란 운동 중 신체의 산소 소비량을 증대시키는 운동법이다. 주로 30분 이상 지속이 가능한 속보, 조깅, 수영, 자전거 타기와 같은 운동이 이에 속하며 심폐지구력을 좋게 해 주는 운동이다. 반면 무산소 운동은 10초 이내의 짧은 시간의 운동으로 단거리 달리기, 팔굽혀펴기, 던지기, 점프와 같은 형태의 운동을 말하며 순간적인 힘을 쓰는, 즉 근육을 강화시키기에 좋은 운동방법이라 할 수 있다.

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

무산소운동의 지질에 대한 효과는 더욱 더 논란이 있다.^{5,6} 이전 20여개의 연구 결과에서 다양한 결과를 보였으며, 이를 메타분석한 연구에서도 통계 방법에 따라 다른 결과를 보임으로써 무산소운동이 지질에 의미있는 효과를 보인다는 증거는 부족하다. 또한 다른 심혈관계질환의 위험인자 조절 효과도 유산소운동에 비해 떨어진다. 하지만 근육량을 늘리고 힘을 강하게 함으로써 활동량을 늘릴 수 있고 노인에서 일상생활의 수행 능력이 개선될 수 있으므로 유용할 수 있다.¹

1) 중성지방과 운동

많은 연구들에서 운동을 통해 중성지방이 감소한다는 긍정적인 연구가 많다. 단면적 연구에서 활동량이 많거나 운동을 하는 경우에 중성 지방이 낮았다.^{7,8} 추적 연구에서는 단면적 연구에 비해 그 효과가 작았으며 일부 대상에서만 차이를 보였다.^{9,10} 임상 연구에서는 연구마다 약간 다른 결과를 보였으나 메타분석에서 중성지방이 감소함이 관찰되었다.¹¹ 운동은 여러 지질 중 중성지방을 감소시키는 효과가 가장 뚜렷하다. 중성지방은 연료의 원천으로 사용되며 1회 운동만으로도 매우 낮아지기도 한다.

2) LDL 콜레스테롤과 운동

LDL 콜레스테롤은 심혈관계질환의 매우 중요한 위험인자이다. 단면적연구에서는 운동과 LDL 콜레스테롤 사이에 연관이 있었으나^{7,8} 추적 연구에서는 인종에서 성별에 따라 다른 차이를 보였다.^{9,10} 임상 연구에서는 연구마다 약간 다른 결과를 보였으며, 메타분석에서도 LDL 콜레스테롤이 변화가 없었다.¹¹ 비록 LDL 콜레스테롤의 양적인 차이는 없으나 분획의 변화가 있다는 주장이 있다.^{2,12} Kraus 등은 VO₂max 65~80%의 고운동량-고강도 운동으로 주당 20 mile로 8개월간 조깅했을 때의 혈중지질 변화를 저운동량-중간강도, 저운동량-고강도 운동 때와 비교하여 조사하였다.² 그 결과 LDL 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤의 변화는 크지 않았지만 크기가 작고 밀도가 높은 LDL 콜레스테롤의 농도가 감소하였다. 운동을 통한 LDL 콜레스테롤의 변화는 유의한 감소를 기대하기 어려운 것이 현실이다.

3) HDL 콜레스테롤과 운동

단면적 연구에서 활동량이 많거나 운동을 하는 경우에 HDL 콜레스테롤이 높았다.^{7,8} 추적 연구에서는 역시 관련성이 낮았으며, 일부 대상에서만 차이를 보였다.^{9,10} 임상 연구에서는 연구마다 다른 결과를 보였으며 메타분석에서도 연관이 있다는 결과와¹³ 없다는 결과가 상존하고 있다.¹¹

4) 이상지질혈증과 운동처방

이상지질혈증의 조절을 위한 특별한 운동처방은 없으며, 일반적으로 심혈관계질환을 예방하기 위한 방법과 같다.^{1,14,15} 도로나 트레드밀에서 속보나 파워워킹, 조깅이 좋으며, 무릎에 관절염이 있는 대상자는 고정식 자전거타기를 추천한다. 주말에는 주로 가벼운 등산이 적절하고 추운 겨울은 헬스클럽이나 가정에서 자전거 타기를 추천한다. 수영도 좋은 유산소 운동이지만 협심증이나 심근경색을 동반한 고지혈증 환자가 단체 수영에 참여하였을 경우 자신의 운동강도를 고려하지 않기 때문에 위험할 수 있다. 또한 고혈압을 동반한 경우 수영 시 낮은 온도의 수온과 자주 숨을 참아야 하기 때문에 혈압이 상승할 수 있어 주의가 요구된다. 관절염 환자는 수영을 할 줄 알면 단체운동에 참여하지 말고 자유수영을 선택해야 하며 약간 힘들 정도의 강도로 수영을 즐기는 것이 좋다. 고지혈증 환자는 웨이트 트레이닝 같은 저항성 운동은 비효과적이다. 그러나 혈압조절이 되는 노인이나 골다공증 환자는 낙상 예방과 균형감각 개선, 그리고 골밀도 손실을 예방하기 위해 반드시 전문가에게 지도 받으면서 정확한 자세와 함께 저강도로 숙달해야 한다. 운동 빈도는 최대한 칼로리 소비를 위해 주 4~6일 정도 실시해야 하며, 운동강도는 나이에 따른 최대 심박수(=220-나이)의 55~75% 범위로 하는 것이 좋으며 이는 저강도-중간강도 운동에 해당한다. 그러나 심박수를 현저히 낮추는 베타차단제나 nondihydropyridines 계통의 칼슘채널차단제를 복용하는 심혈관계질환자는 최대심박수를 구하는 [220-나이] 공식에 목표심박수(40~85%)를 적용하는 것은 금물이다. 이러한 환자들은 최대운동 시 심박수 증가가 현저하지 않기 때문에 주의가 필요하다. 따라서 심혈관계질환이 있는 환자는 반드시 운동부하검사를 통해 정확한 강도를 설정하는 것이 좋으나 운동부하검사를 받지 않았을 경우, “보통이다”라는 느낌으로 시작하여 “약간 힘들다”라는 느낌으로 운동을 유지하는 것이 좋은 방법이다. 운동시간은 준비운동을 10분 정도 하되 5분간 가벼운 스트레칭을 시작으로 5분간 가볍게 걷기까지가 준비운동이며, 본운동으로 들어가서 트레드밀을 할 경우 30~60분을 하되 체중감량을 포함한 운동을 할

표 3-2. 이상지질혈증 환자의 운동요법 요약표

운동유형 및 순서	운동강도	운동시간	운동빈도	고려사항
<ul style="list-style-type: none"> • 준비운동: 스트레칭 이후 가볍게 걷기 • 본운동: 속보, 파워워킹, 고정식자전거, 스텝퍼, 사이클론, 가벼운 등산 • 정리운동: 가볍게 걷기 이후 스트레칭 	<ul style="list-style-type: none"> • 최대산소섭취량 (또는 최대심박수)의 55~75% • 운동자각도: (보통이다~약간 힘들다) 	<ul style="list-style-type: none"> • 준비운동: 5~10분 • 본운동: 30~60분 • 정리운동: 5~10분 	<ul style="list-style-type: none"> • 주당 4~6일 	<ul style="list-style-type: none"> • 운동강도 설정 시 베타차단제나 nondihydropyridines 계통의 칼슘채널차단제를 복용 중인 환자는 예상 최대심박수계산법 적용할 수 없음

경우 50~60분을 유지해야 한다(주당 2,000 kcal 이상). 이때 한꺼번에 운동시간을 채우기 힘들 경우 최소 10분씩 운동을 여러 번 나누어서 하고 중간에 2~3분간 가볍게 걸으면서 휴식을 취한다. 운동유형은 주로 대근육을 리드미컬 하게 움직이는 걷기, 파워워킹, 자전거 같은 유산소 운동이 추천된다. 주당 칼로리 소비량은 1,000~2,000 kcal 정도 소비되어야 한다. 총콜레스테롤이나 LDL 콜레스테롤은 운동만으로 감소효과가 현저하지 않기 때문에 저지방식을 병행해야 할 것이다. 3~6개월간 식사요법과 운동요법으로 개선이 없으면 의사의 지시에 따라 약물요법을 고려해야 한다.

표 3-2는 이상지질혈증 환자에서 운동요법을 요약한 표이다.

권고안

내용	권고수준	근거수준
중간강도의 유산소운동을 주기적으로 시행한다.	I	A
신체활동량을 증가시킨다.	I	A
무산소운동을 주기적으로 시행한다.	II	B
다수의 위험인자를 가지고 있거나 심혈관계질환이 있는 경우에는 운동 시작 전에 의학적 판단을 한다.	I	A

참고문헌

1. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873-934.
2. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-692.
3. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-1492.
4. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*

- 2007;116:1081-1093.
5. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med* 2009;49:473-475.
 6. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2009;48:9-19.
 7. Jacobs DR Jr, Burke GL, Liu K, Cutter G, Hughes G, Hulley S, et al. Relationships of low density lipoprotein cholesterol with age and other factors: a cross-sectional analysis of the CARDIA study. *Ann Clin Res* 1988;20:32-38.
 8. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007;116:2110-2118.
 9. Sternfeld B, Sidney S, Jacobs DR Jr, Sadler MC, Haskell WL, Schreiner PJ. Seven-year changes in physical fitness, physical activity, and lipid profile in the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Ann Epidemiol* 1999;9:25-33.
 10. Monda KL, Ballantyne CM, North KE. Longitudinal impact of physical activity on lipid profiles in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Lipid Res* 2009;50:1685-1691.
 11. 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 metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-692.
 12. Slentz CA, Houmard JA, Johnson JL, Bateman LA, Tanner CJ, McCartney JS, ET AL. Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol* 2007;103:432-442.
 13. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:999-1008.
 14. 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.
 15. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. 2008. <http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/pdf/CommitteeReport.pdf>.

3 금연

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

참고문헌

1. Moriguchi EH, Fusegawa Y, Tamacchi H, Goto Y. Effects of smoking on HDL subfractions in myocardial infarction patients: effects on leithin cholesterol acyl transferase and hepatic lipase. *Clin Chim Acta* 1991;195:139-143.
2. Hellerstein MK, Benowitz NL, Neese RA, Schwartz JM, Hoh R, Jacob P 3rd, et al. Effects of cigarette smoking and its cessation on lipid metabolism and energy expenditure in heavy smokers. *J Clin Invest* 1994;93:265-272.
3. McCall MR, van den Berg JJ, Kuypers FA, Tribble DL, Krauss RM, Knoff LJ, et al. Modification of LCAT activity and HDL structure: new links between cigarette smoke and coronary heart disease. *Arteriosc Thromb* 1994;14:248-253.
4. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989;298:784-788.
5. Freeman DJ, Griffin BA, Murray E, Lindsay GM, Gaffney D, Packard CJ, et al. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest* 1993;23:630-640.
6. Gossett LK, Johnson HM, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Smoking intensity and lipoprotein abnormalities in active smokers. *J Clin Lipidol* 2009;3:372-378.
7. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46:91-111.
8. Center for Disease Control and Prevention. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses —United States, 2002-2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1226-1228.
9. Stubbe I, Eskilsson J, Nilsson-Ehle P. High-density lipoprotein concentrations increase after stopping smoking. *Br Med J* 1982;284:1511-1513.
10. Gepner AD, Piper ME, Johnson HM, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2011;161:145-151.

제 4 장 이상지질혈증의 약물요법

제 4 장

이상지질혈증의 약물요법

1 약제의 선택

이상지질혈증은 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 저HDL 콜레스테롤혈증 및 복합형 이상지질혈증으로 분류하며, 이 범주에 따라 치료 계획을 설정한다. 그리고 지질 목표치를 기준으로 약물을 증량하거나 병용하며, 부작용이나 약제로 인한 위험도를 고려하여 감량 혹은 다른 약제로 대체한다.

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

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

1) 고콜레스테롤혈증(Hypercholesterolemia)

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

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

이차적 원인	LDL 콜레스테롤 상승	중성지방 상승
식사	포화지방, 트랜스지방 섭취 체중 증가, 신경성 식욕부진	체중 증가, 고탄수화물 식사, 음주
약물	이노제, glucocorticoid, amiodarone, cyclosporin	경구 estrogen, glucocorticoid, 담즙산결합수지, 단백질분해효소 억제제, 레티노산, anabolic steroid sirolimus, raloxifene, tamoxifene 베타차단제 thiazide 이노제
질병	폐쇄성 간질환, 신증후군	만성콩팥병, 신증후군
대사이상	갑상선 저하증, 비만, 임신	조절되지 않은 당뇨병, 갑상선 저하증, 비만, 임신

있다. 메타분석에 따르면 LDL 콜레스테롤이 39 mg/dL 감소할 때마다 심혈관질환으로 인한 사망률은 20%, 심혈관 사건 발생은 23%, 뇌졸중은 17% 감소하였다.² 스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택약제이며 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절한다(I, A).^{3,4} 임상적으로 유의한 죽상경화성 심혈관질환자(관상동맥질환, 말초동맥질환, 허혈성 뇌졸중, 일과성 뇌허혈발작)는 초고위험군으로서, 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 미만 혹은 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다. 급성관동맥증후군 환자의 경우 이보다 낮은 LDL 콜레스테롤 농도 54 mg/dL까지 낮추었을 때 추가적으로 임상적인 예후 개선을 보였다는 연구 결과도 있어 참고할 만하다. 급성심근경색의 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다. 경동맥질환(50%가 넘는 협착)이나 복부동맥류, 당뇨병을 포함한 고위험군에서는 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작하며, 100mg/dL 미만인 경우에도 스타틴 치료를 선택적으로 고려할 수 있다(I, A). 위험 요소가 2개 이상인 중간 위험군에서는 LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작하며, 위험인자가 많은 위험군인 경우 100~129 mg/dL에서도 스타틴 치료를 고려할 수 있다(I, A). 위험요소가 1개 이하인 저위험군에서는 LDL 콜레스테롤이 160 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작할 수 있다(I, A). 저위험군 또는 중간위험군에서는 수주 또는 수개월 동안의 치료적 생활습관개선 노력에도 LDL 콜레스테롤 수치가 치료 기준치 이상으로 높게 유지되면 약물치료를 시작한다(I, A).

2) 고중성지방혈증(Hypertriglycemia)

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

급성췌장염의 약 10%는 고중성지방혈증으로 인해 발생한다고 알려져 있으므로, 중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성췌장염의 예방을 위한 즉각적인 약물치료와 생활습관개선이 중요하다. 먼저 저지방 식사(지방을 전체 섭취 열량의 10~15% 이하로 감소)와 완전히 금주하는 치료적 생활습관 개선이 필요하다. 이와 함께 약물치료를 병행하며, 중

성지방을 주로 저하시키는 피브린산 유도체(fibric acid)(I, B)¹⁷나 니코틴산(nicotinic acid)(IIa, B)¹⁸ 혹은 오메가-3 지방산(omega-3 fatty acids)(IIa, B)을 먼저 사용한다. 당뇨병이 있는 경우 인슐린을 사용하여 혈당을 엄격하게 조절하는 것이 도움이 되며 빠르게 감소시켜야 할 경우 성분채집술(apheresis)을 할 수 있다.

중성지방이 200~499 mg/dL 인 경우, 먼저 일차적인 치료목표는 계산된 심혈관계 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 낮추는 것이며(I, A), 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 조절한다(IIa, B). 이를 위해서 우선적으로 치료적 생활습관 개선, 스타틴 약물치료를 고려할 수 있다. LDL 콜레스테롤 목표 달성 후에, 생활습관 개선 노력에도 불구하고 중성지방이 200 mg/dL 이상이거나 non-HDL 콜레스테롤이 목표치 이상이면, 중성지방을 저하시키기 위한 약물치료를 고려할 수 있다. 이 때 중성지방 조절을 위한 약제는, 피브린산 유도체(I, B), 니코틴산(IIa, B), 오메가-3 지방산(IIa, B)^{19,20} 등을 사용한다. 단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수도 있다(IIa, C)²³.

3) 저HDL 콜레스테롤혈증

저HDL 콜레스테롤혈증은 40 mg/dL 미만으로 정의되며, 관상동맥질환의 위험인자이다. 저HDL 콜레스테롤혈증은 제2형 당뇨병, 혼합형 이상지질혈증, 신부전, 간부전 및 자가 면역 질환에서 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% 대 27.0%), HDL 콜레스테롤이 낮은 경우 관상동맥질환 위험이 60% 정도 높았다.²⁴ 1998년에서 2010년까지 조사된 우리나라 국민건강영양조사 분석 결과, 고콜레스테롤혈증보다는 고중성지방혈증과 저HDL 콜레스테롤혈증이 많은 것으로 관찰된다.²⁵ 그러나 중성지방과 HDL 콜레스테롤 조절에 효과가 있는 피브린산이나 니코틴산 등의 약제는, 전향적 무작위배정 일차 예방 임상연구에서 HDL 콜레스테롤을 상승시켰음에도 심혈관 질환 보호 효과가 입증되지 않았기에, 심혈관질환의 일차 및 이차 예방에 있어 HDL 콜레스테롤을 올려서 이득을 얻을 수 있다는 최근의 연구가 없어 향후 명확한 근거를 위해서 추가적인 연구가 필요하다.

저HDL 콜레스테롤혈증 환자는, 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤을 목표치 이하로 낮추는 것이 일차 치료목표가 된다. LDL 콜레스테롤을 목표치 이하로 조절하면서 HDL 콜레스테롤을 상승시키기 위하여 금연, 체중감소, 운동 등의 치료적 생활습관개선 요법을 병행한다. 운동이나 금연, 체중 감량 등의 생활 요법으로 10% 정도의 HDL 콜레스테롤 상승을 기대할 수 있다.

HDL 콜레스테롤 농도가 낮은 환자들 중에서, 심혈관질환이 있는 초고위험군 또는 고위험군 환자는 피브린산 유도체나 니코틴산 같이 HDL 콜레스테롤을 상승시키는 약제의 사용을 고려할 수 있다. 가장 효과적으로 HDL 콜레스테롤을 상승시키는 약제는 니코틴산이다(IIa, A).²⁶ 스타틴과 피브린산 유도체도 HDL 콜레스테롤 상승 효과가 있어 고려할 수 있다(IIIb, B).^{27,28} 그러나, 니코틴산이나 피브린산 유도체 등의 약제는 아직 전향적 무작위배정 일차 및 이차 예방 연구에서 스타틴과 병용하였을 때 추가적인 심혈관 보호효과가 확실하게 검증되지 않았기에, 향후 추가적인 연구를 통하여 심혈관 보호효과가 입증될 필요가 있다.

Cholesteryl ester transfer protein (CETP) 억제제가 HDL 콜레스테롤을 효과적으로 상승시켜 임상적인 예후 개선

이 있을 것으로 기대되었으나, torcetrapib은 혈압이 상승하는 부작용과 사망률 증가로 연구가 중단되었다.²⁹ Dalcetrapib은 급성관동맥증후군 환자에서 위약군과 비교하여 일차 평가 목표인 주요 심혈관질환 발생 억제에 큰 차이가 없었다.³⁰ Anacetrapib, evacetrapib에 대한 3상연구가 진행 중이고, 결과에 따라 약제 선택에 영향을 미칠 수 있을 것으로 기대하고 있다.

4) 스타틴(Statin)

스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택약제이며, 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에도 달할 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 수치에도 달할 수 있다. 따라서 외국 치료지침, 특히 미국 치료지침에서 제시된 스타틴 용량보다 적은 용량으로 치료를 시작할 수 있으며, 치료목표치에 도달하지 못하면 추가적으로 용량을 증량할 수 있다(I, A).^{2,5,6,31}

스타틴을 투여할 수 없거나 스타틴 내약성이 나쁜 경우에는 담즙산결합수지, 니코틴산을 투여하거나(IIa, B),^{7,8} 이들의 병용 투여를 고려할 수 있다(IIa, B). 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 ezetimibe를 병용하거나(IIa, B), 니코틴산, 담즙산 결합수지를 병용할 수 있다(IIb, C).

초고위험군에서는 스타틴 단독 또는 병용요법에도 불구하고 치료목표에 도달하지 못하는 경우에는, 기저LDL 콜레스테롤 수치의 50% 이상 감소시키는 것이 심혈관질환 예방을 위해 필요하다(I, A).^{2,9,10}

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.^{11,12} 한편, 수축기 심부전 환자, 혈액투석 환자에서는 스타틴 치료가 근육통, 간 효소 수치 상승 등의 부작용을 더 발생시키지는 않았지만, 심혈관 사건의 발생을 유의하게 감소시키지 못했다.¹³⁻¹⁶ 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 콜레스테롤(small dense LDL cholesterol) 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.^{28,32}

Fenofibrate Intervention and Event Lowering of Diabetes (FIELD) 연구와 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)-Lipid 연구는 공통적으로 당뇨병 환자를 대상으로 스타틴과 피브린산 유도체 병용 요법과 스타틴 단독 투여를 비교하였다.^{33,34} 피브린산 유도체 병용 투여 군에서 미세알부민뇨, 망막병증 등의 미세혈관 합병증을 줄이는 것으로 나타났고 FIELD 연구에서 이차 치료목표였던 관상동맥 재개통술은 감소하였지만, 두 연구에서 모두 일차 연구목표인 복합적인 주요 심혈관사건을 유의하게 감소시키지는 못했다. 하지만 ACCORD-Lipid 연구의 하위군 분석에서 중성지방이 204 mg/dL 이상, HDL 콜레스테롤이 34 mg/dL 이하인 군에서 심혈관 사건의 빈도가 감

소함)이 보고되었다.^{34,35} 따라서 당뇨병 환자에서 혈당 및 생활습관 교정과 스타틴을 사용 후에도 중성지방이 200 mg/dL 이상이라면 피브린산 유도체를 사용하는 것을 고려해볼 수 있다. 그러므로 당뇨병이 동반된 초고위험군 또는 고위험군 환자는 일차 목표인 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달 후에 non-HDL 콜레스테롤이 각각 100 mg/dL과 130 mg/dL 미만이 되도록 생활습관 개선 및 약물치료를 조절할 수 있다(IIa, B).^{2,5} 이때 주의할 점은 gemfibrozil과 스타틴의 병용 치료는 근육병증의 발생 위험을 증가시키므로 피해야 한다는 것이다(III, B).³⁶

니코틴산의 경우 HDL atherosclerosis treatment study (HATS) 연구에서 스타틴과 병용투여를 하여 관상동맥질환 발생을 감소시켰으나, 소규모 연구로서 추가적인 검증이 필요한 상황이었다. 그러다가 스타틴과 니코틴산의 병용요법의 이차 예방 효과를 스타틴 단독치료와 비교한 대규모 연구인 Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides : impact on Global Health (AIM-HIGH) 연구와 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) 연구에서, 스타틴과 니코틴산 병용요법은 스타틴 단독요법에 비해 주요 심혈관 사건 발생을 줄이지 못했다. 오히려 HPS2-THRIVE 연구에서는 니코틴산-라로피프란트 복합제를 투여한 환자에서 간 효소 수치 증가, 근육병증, 당뇨병 발생 증가 등의 심각한 이상 반응이 증가하는 양상을 보여 연구가 중단되었다.^{37,38} 따라서 잔여 위험도 감소를 위한 니코틴산의 병용투여는 효과가 없고 부작용이 증가하기에 현재 권고되지 않으며, 향후 새로운 적응증을 찾아내기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.

오메가-3 지방산의 경우 GISSI-PREVENZIONE 연구에서 심혈관사건 발생과 사망률을 감소시키고, Japan eicosapentaenoic acid (EPA) Lipid Intervention Study (JELIS) 연구에서 불안정형 협심증 및 뇌졸중을 감소시키는 효과를 보였다.²⁰ 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 Omega, Alpha Omega 연구에서는 스타틴 단독 투여 군과 비교하여 오메가-3 지방산 병용투여군이 유의한 예후 개선효과를 보이지 않았고, 메타 분석에서도 유의한 차이를 보이지 않았다.^{39,40} 두 연구는 이전 연구와 비교하여 오메가-3 지방산의 용량이 적었고 심근경색증이 오래된 환자가 포함되어 있었다는 일부 의견도 있으나, 대체적으로는 스타틴 병용 투여율 증가가 결과에 영향을 미쳤을 것으로 분석되고 있다.

Ezetimibe는 LDL 콜레스테롤의 흡수를 억제하는 약제이다. 만성신부전 환자를 대상으로 했던 SHARP (Study of Heart and Renal Protection) 연구에서 simvastatin과 ezetimibe의 병용 요법과 위약을 비교하였고, 병용 요법 치료군에서 주요 심혈관 사건의 발생이 17% 유의하게 감소하였다. IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: VYTORIN Efficacy International Trial) 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.⁴¹ 스타틴에 ezetimibe를 병용하여 LDL 콜레스테롤 농도를 더 낮추어 임상적인 예후를 개선하는 효과가 있기에, 스타틴과 병용요법(IIa, B)으로 사용을 고려할 수 있다.

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

표 4-2. 이상지질혈증의 치료 기준에 따른 약제의 선택

이상지질혈증에 따른 약제의 선택(일차 목표 : LDL 콜레스테롤, 이차목표 non-HDL 콜레스테롤)				
이상지질혈증 분류	순서	약제 종류	투여 방법	권고 단계
고콜레스테롤혈증	기본 약제	스타틴	심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절(고위험군, 초고위험군에서 목표치 달성이 어려운 경우 기저치의 50% 이상 감소할 수 있게 용량 조절)	I(A)
	다른 약제	담즙산수지, 니코틴산		IIa(B)
	병용요법	스타틴+ezetimibe 스타틴+담즙산수지, 니코틴산 병용		IIa(B) IIb(C)
고콜레스테롤혈증 +고중성지방혈증	단독요법	스타틴		I(A)
	병용요법	스타틴+피브린산		IIa(A)
		스타틴+gemfibrozil		III(B)
		스타틴+니코틴산 스타틴+오메가-3 지방산		IIb(A) IIa(C)
고중성지방혈증	기본약제	피브린산		I(B)
		니코틴산		IIa(B)
		오메가-3 지방산		IIa(B)
저HDL 콜레스테롤혈증 에서 약물치료를 고려 하는 경우	기본약제	니코틴산		IIa(A)
		스타틴, 피브린산		IIb(B)

권고안

(1) 치료목표

	내용	권고수준	근거수준
1	이상지질혈증 치료의 일차 목표는 LDL 콜레스테롤이다.	I	A
2	LDL 콜레스테롤 목표 수치로 조절후 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 조절할 수 있다.	IIa	B

(2) 고콜레스테롤혈증

	내용	권고수준	근거 수준
1	고위험군, 초고위험군에서는 치료 기준에 따라 LDL 콜레스테롤의 목표 수치에 도달할 수 있도록 스타틴 용량을 적절하게 조절하여 투약한다.	I	A
2	저위험군 또는 중등도 위험군에서는 수 주 또는 수 개월간 생활교정 요법후에도 목표치 이하로 LDL 콜레스테롤이 감소하지 않으면 스타틴을 사용해야 한다.	IIa	B
3	스타틴 내약성이 없는 경우, 담즙산 결합수지나 니코틴산을 사용할 수 있다.	IIa	B
4	스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 ezetimibe를 병용할 수 있다.	IIa	B
5	스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 니코틴산, 담즙산 결합수지를 병용할 수 있다.	IIb	C
6	초고위험군에서 스타틴 단독 또는 병용요법에도 불구하고 목표치에 도달하지 못하는 경우, 기저 LDL 콜레스테롤 수치에 비하여 50% 이상 감소시키는 것이 효과적이다.	I	A
7	급성심근경색의 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다.	I	A

(3) 고중성지방혈증

	내용	권고수준	근거 수준
1	중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성췌장염의 예방을 위한 즉각적인 약물치료와 생활습관 개선이 중요하다.	I	A
2	중성지방이 200~499 mg/dL인 경우, 먼저 일차적인 치료목표는 계산된 심혈관계 위험도에 기반하여 LDL 콜레스테롤을 목표치까지 낮추는 것이다.	I	A
3	중성지방이 200~499 mg/dL인 경우, 먼저 일차적인 치료목표는 계산된 심혈관계 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤을 목표치까지 낮추는 것이며(I, A), 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 조절한다(IIa, B).	IIa	B
4	중성지방이 200~499 mg/dL인 경우, LDL 콜레스테롤 목표 달성 후에, 중성지방이 200 mg/dL 이상이고 심혈관 위험인자가 있거나, non-HDL 콜레스테롤이 목표치 이상이면, 중성지방을 저하시키기 위한 약물치료를 고려할 수 있다.	IIa	B
5	적용이 되는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 피브린산 유도체를 사용한다.	I	B
6	적용이 되는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 니코틴산을 사용한다.	IIa	B
7	적용이 되는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 오메가-3 지방산을 사용한다.	IIa	B
8	단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수도 있다.	IIa	C

(4) 저HDL 콜레스테롤혈증

	내용	권고수준	근거 수준
1	일차 치료목표는 LDL 콜레스테롤을 목표 수치 이하로 조절하는 것이다.	I	A
2	HDL 콜레스테롤을 높이기 위해 니코틴산을 사용할 수 있다.	IIa	A
3	HDL 콜레스테롤을 높이기 위해 피브린산을 사용할 수 있다.	IIb	B

참고문헌

- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-3490.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
- 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.
- 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.
- 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.

7. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC. Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C-19C.
8. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas Rj. et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-1255.
9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-2445.
10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
11. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
17. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
18. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353-361.
19. 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.
20. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Oikawa S, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
21. 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.
22. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. Meta-analysis of LDL-C, non-HDL-C and apo B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:337-345.
23. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al. COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354-1367.
24. 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.

25. 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.
26. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:19-28.
27. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
28. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-1310.
29. 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.
30. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012 29;367:2089-2099.
31. Kwon JE, Kim Y, Hyun S, Won H, Shin SY, Lee KJ, et al. Cholesterol lowering effects of low-dose statins in Korean patients. *J Lipid Atheroscler* 2014;3:21-28.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Ting RD, Keech AC, Drury PL, Donoghoe MW, Hedley J, Jenkins AJ, et al. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. *Diabetes Care* 2012;35:218-225.
36. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+statin versus gemfibrozil+any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-122.
37. 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.
38. 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.
39. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.
40. 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.
41. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.

2 약제의 특성

1) 스타틴(statin: HMG-CoA 환원효소 억제제)

(1) 서론

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

(2) 역사

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

(3) 작용 기전

모든 스타틴은 콜레스테롤 전구체인 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)의 환원효소를 경쟁적으로 억제하여 간의 콜레스테롤 합성을 줄인다. HMG-CoA 환원효소를 억제하면 mevalonate 형성이 억제되는데, 이것은 스테롤 합성의 속도조절 단계(rate-limiting step)이다(그림 4-1).¹ 세포의 콜레스테롤 항상성이 유지되기 위해 LDL 수용체가 늘어나고 콜레스테릴 에스테르 형성은 감소한다. 그 결과로 혈중 LDL 콜레스테롤이 더 제거되고 간에서 VLDL 생산이 줄며 이에 따라 LDL도 줄어든다. 스타틴은 콜레스테롤 합성을 차단할 뿐 아니라, 중요한 생물학적 효과가 있는 지질 중간산물(lipid intermediate) 합성도 방해한다.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 apo A1 전사를 조절하는 peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α)의 인산화를 억제하는 것은 스타틴이 HDL 콜레스테롤을 높이는 기전 중 하나로 생각된다. 단백질의 prenylation을 바꾸는 것은, LDL 콜레스테롤 강화와 무관한 스타틴 효과를 일부 매개하는 것으로 보인다.

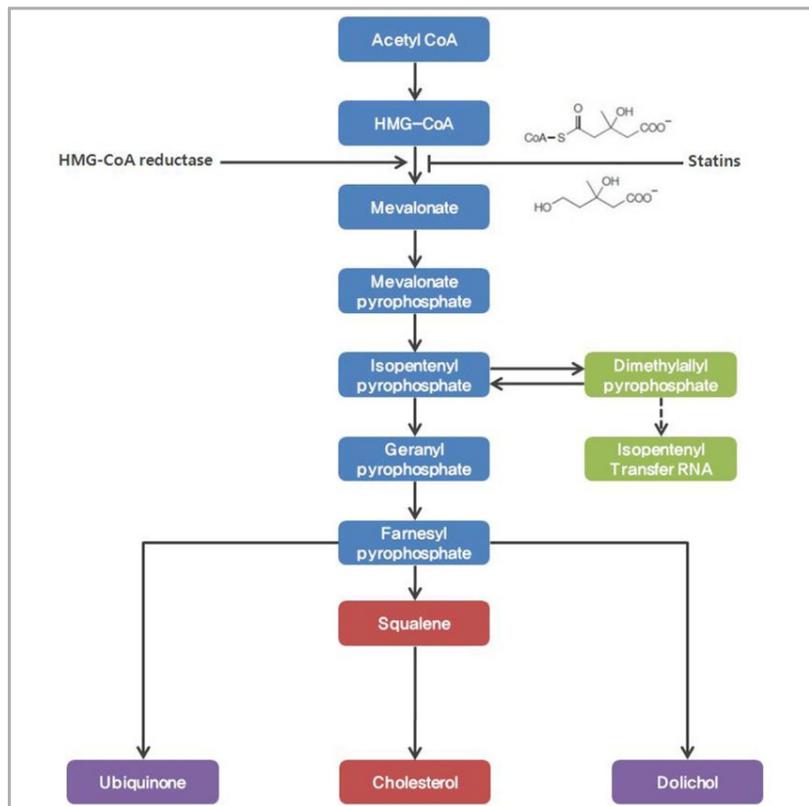


그림 4-1. 스타틴의 작용기전

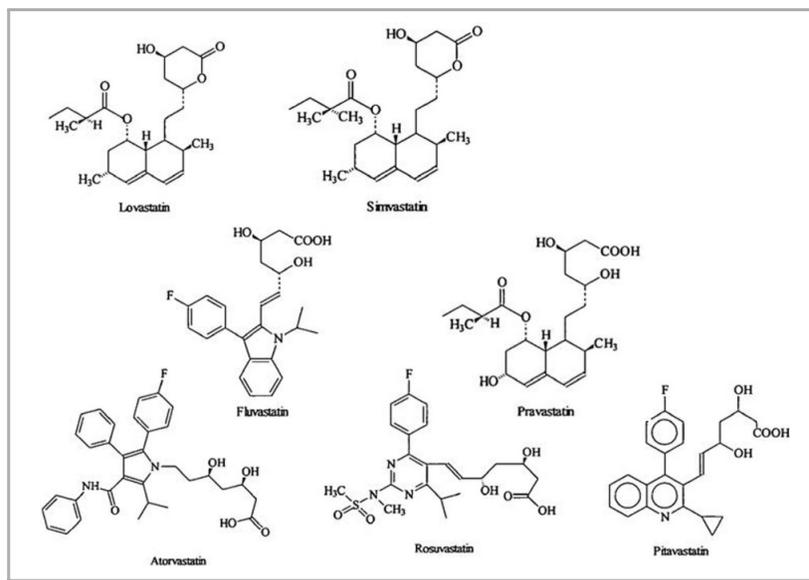


그림 4-2. 스타틴의 종류별 구조

(4) 스타틴의 종류

Lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin의 7개 스타틴이 현재 사용되고 있다. 이중 lovastatin은 천연물이며, pravastatin은 최초의 스타틴인 compactin으로부터 biotransforma-

tion되어 만들어졌고, simvastatin은 lovastatin으로부터 반합성물로 만들어졌으며, 그 외의 모든 스타틴은 전적인 합성물이다(그림 4-2).¹

(5) 지질강하 관련 효과

스타틴은 흡수, 혈중 단백질결합, 배설, 용해도가 각기 다르며, 용량에 따른 LDL 콜레스테롤 강하효과도 다양하다(표 4-3).²⁻⁶ 스타틴 용량을 두 배로 올리면 일반적으로 혈중 LDL 콜레스테롤 수치는 6% 추가로 감소한다. 또한 고중성지방혈증 환자에서 스타틴을 사용하면 간에서 VLDL 분비를 억제하기 때문에 중성지방이 22~45% 낮아진다. HDL 콜레스테롤은 약간(5~10%) 상승한다. 한국인에서 이루어진 여러 연구에서 각 스타틴이 지질지표에 미치는 영향이 발표되었으며, 일부 연구 결과를 보면 외국자료에 비해 한국인의 경우, 동일 스타틴 용량에서 LDL 콜레스테롤 강하율이 더 높은 경향이 있었다(표 4-4, 그림 4-3).

(6) 심혈관질환 예방 연구와 적응증

① 심혈관질환의 이차 예방 효과

심혈관질환(협심증, 급성관상동맥증후군, 심근경색증, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈발작)의 기왕력이 있는 경우 심혈관

표 4-3. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성과 약리학적 특징

	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin
하루 용량, mg	20~40	10~40*	20~40	20~80	10~80	5~20**	1~4
용량별 유효성, %							
LDL-C							
TG							
HDL-C							
-24~-28							
-8	20	20		40			1
4							
-30~-36							
-13~-20	40	40	20	80	10		2
6							
-39~-45							
-13~-23	80		40		20	5~10	4
5~8							
-46~-52							
-20~-28					40~80	20	
2~10							
대사경로	CYP3A4	설존화	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CYP2C9	Glucuronidation, 일부 CYP2C9
단백질 결합, %	>95	43~67	95~98	98	98	88	>99
반감기, 시간	2~4	2~3	1~3	0.5~3	13~30	19	-12
친수성	No	Yes	No	No	No	Yes	No
배설경로	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계
흡수량중 신장배설, %	10	20	13	<6	<2	28	15

* 외국의 하루 용량은 40~80 mg, ** 외국의 하루 용량은 5~40 mg

표 4-4. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성에 대한 한국인 자료

	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin
하루 용량, mg	20 ⁷⁻⁹					
용량별 유효성, %						
LDL-C	-32~-34					
TG	-3~-29					
HDL-C	-2~15					
하루 용량, mg		40 ^{10,11}	20 ¹²⁻¹⁴	10 ¹⁵⁻¹⁷	5 ^{25,41}	2 ^{14,26}
용량별 유효성, %						
LDL-C		-28~-33	-27~-39	-39~-44	-40~-49	-38~-44
TG		-13~-15	-7~-14	-2~-19	-7~-23	-13~-14
HDL-C		0	6~12	3~6	4~7	5~16
하루 용량, mg				20 ^{15,16,18-23}	10 ^{11,17,18,21,25,41}	
용량별 유효성, %						
LDL-C				-41~-50	-42~-50	
TG				-4~-33	-12~-32	
HDL-C				-1~-19	-10~20	
하루 용량, mg				40 ^{15,16,24}	20 ²⁴	
용량별 유효성, %						
LDL-C				-52~-59	-50~-60	
TG				-21~-22	-25	
HDL-C				-5	-1	
하루 용량, mg				80 ¹⁶		
용량별 유효성, %						
LDL-C				-56		
TG				-17		
HDL-C				자료없음		

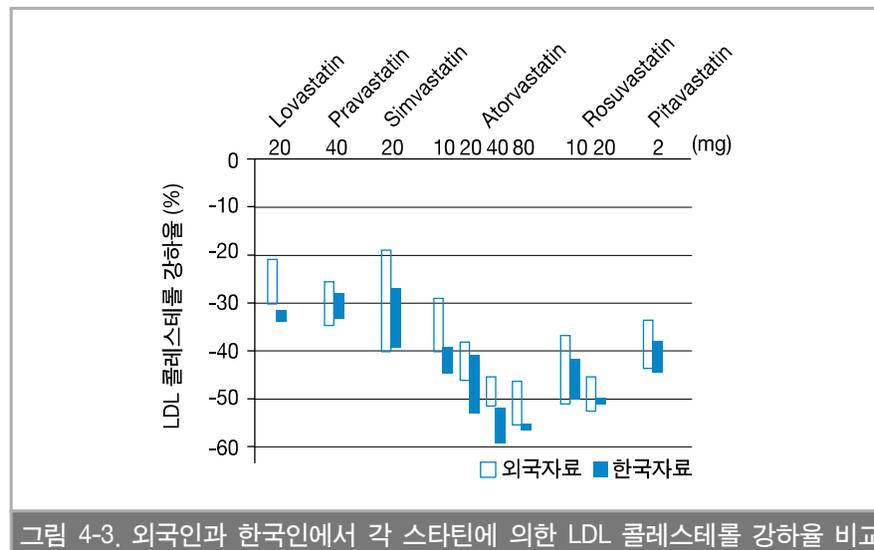


그림 4-3. 외국인과 한국인에서 각 스타틴에 의한 LDL 콜레스테롤 강하율 비교

사건 재발이나 사망이 증가되는 것이 알려져 있다. 이들 환자에서 스타틴의 사용은 심혈관 사건 재발 방지에 도움이 되므로 사용하는 것이 좋다(I, A).²⁷⁻²⁹ 이 환자들은 초고위험군 환자로 따로 분류하여, 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤

농도 70 mg/dL 미만 혹은 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다.

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

비록 동양인 대상의 대규모 연구 결과가 많지는 않으나 75세 이하의 심혈관질환 환자에서는 스타틴을 복용하여 기저 LDL 콜레스테롤 농도를 30~50% 이상 감소시키는 것이 그보다 적은 감소 효과를 보인 스타틴 투여군에 비해 예방 효과가 더 컸다는 결과가 있어, 기저 LDL 콜레스테롤 농도를 30~50% 이상 감소시킬 수 있는 중간용량/중간강도 또는 고용량/고강도의 스타틴을 사용하는 것을 추천한다(IIa, A).^{27,30,31}

75세 이상의 심혈관질환 환자의 경우 동반 질환이나 병용하는 약제간의 상호 작용 가능성을 확인한 후 스타틴을 사용하는 것을 추천한다(IIa, B).^{27,32}

② 일반 인구에서 심혈관질환의 일차 예방 효과

혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 성인이 일생 동안 심혈관질환이 발생할 가능성은 높아 적절한 생활습관 교정에도 혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 사용해야 한다(I, A).^{27,33-35}

혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 160~190 mg/dL인 성인의 경우 4~8주 이상의 적절한 생활습관 교정을 시행한 후에도 혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 사용하는 것을 추천한다(IIa, B).^{27,34}

혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 130~160 mg/dL인 성인의 경우 적절한 생활습관 교정을 시행하며, 심혈관질환 발생 위험도를 고려하여 스타틴 사용 여부를 결정한다(IIb, E).^{27,34,36,37}

③ 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 일차 예방 효과

당뇨병이 있는 환자, 그리고 경동맥질환(50%가 넘는 협착)이나 대동맥류가 있는 환자는 고위험군으로 일차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 이상인 경우 치료를 시작한다(I, A).^{27,33}

④ 심부전증과 투석 환자에서의 스타틴 복용 효과

심부전증과 투석 환자에서는 스타틴의 예방 효과가 없으므로 추천되지 않는다(III, B).²⁷

(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.²⁹ 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(IIa, E).²⁷

- ① 간 독성: 약 0.5~2%에서 transaminase (AST, ALT)의 상승이 발생하며 이는 약의 용량에 비례한다.^{29,38} 간 독성이 있는 다른 약과 함께 투여하면 빈도가 증가한다.²⁷ Transaminase가 약간 증가한 경우에는 투약을 중단할 필요가 없으며, 반복 검사에서 정상 범위의 3배 이상 증가되면 투약을 중단하였다가 간수치가 정상화되면 저용량부터 다시 시도하거나 다른 약제를 투여할 수 있다(IIIb, E).^{27,39} 스타틴 치료 중 이유 없는 피로감, 식욕 감소, 복통, 짙은 색 오줌, 황달 등 간손상을 의심하게 하는 증상이 있으면 AST/ALT를 포함한 간기능 검사를 지체 없이 시행하는 것을 추천한다(IIa, E).²⁷
- ② 근육 독성: 스타틴 사용 중 가장 흔한 부작용은 근육통이다.²⁹ 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.³⁹ 스타틴에 의한 근육 손상의 빈도는 대조군에 비해 0.01% 높은 것으로 보고되고 있다.³⁷ 극소수의 환자에서 근육 효소(CK, Creatine Kinase)의 상승, 횡문근 용해증, 혈색소뇨, 급성신부전으로 정의되는 근육 손상이 발생하는 것이 알려져 있다. 스타틴에 의한 근육 손상은 여러 질환이 복합되어 있거나, cyclosporin, 피브린산 유도제, macrolide 항생제, 몇몇 항진균제와 병용하는 경우 위험성이 높아진다.³⁸ 피브린산 유도제 약제 중에서는 gemfibrozil과 스타틴을 병용하는 것은 근육 손상의 위험성을 높이나, fenofibrate의 경우 위험성이 낮은 것으로 알려져 있다. 근육 효소를 무증상 환자에서 정기적으로 측정하는 것은 도움이 되지 않아 추천하지 않는다(III, A).²⁷ 그러나, 근육에 통증, 뻣뻣한 느낌, 멍침, 위약감, 전신 피로감 등이 발생할 경우 근육 효소를 측정하여 근육 손상 유무를 확인하는 것을 추천한다(IIa, E).²⁷
- ③ 당뇨병: 최근 스타틴이 당뇨병 신규 발생을 증가시킨다는 연구 결과가 있다.³⁷ 대부분의 당뇨병 신규 발생은 스타틴 복용 전 당뇨병 경계선이었던 사람들에서 일어나며, 고용량의 스타틴을 사용한 군에서 더 많이 발생할 가능성이 있다. 따라서 스타틴 복용 전 공복 혈당을 확인하는 것이 도움이 된다(I, B).²⁷ 임상 연구의 메타 분석에서 저용량/중간 강도의 스타틴 투여군의 당뇨병 신규 발생률은 대조군에 비해 연간 0.1% 더 높은 빈도를 보이는 반면, 고용량/고강도 스타틴 복용군에서는 대조군에 비해 연간 0.3% 더 높은 발생률을 보인다. 이러한 당뇨병의 신규 발생이 가지는 장기적 위험도는 아직 확실하지 않은 반면 심혈관질환 발생 고위험군에서 스타틴의 예방 효과는 확실하다. 따라서 스타틴 복용 후 당뇨병이 발생한 경우라도 스타틴 복용을 중단하는 것보다, 운동, 체중 조절, 금연 등 당뇨병에 대한 생활습관 교정을 진행하며 스타틴 복용을 계속하는 것이 심혈관질환 예방에 도움이 된다(I, B).²⁷
- ④ 인지 장애: 스타틴을 복용하는 환자들에 인지 기능 저하가 관찰되었다는 보고가 있다. 그러나 현재까지는 스타틴 약제에 의한 가능성보다 병용하는 신경-정신계 약물의 부작용 여부를 먼저 확인하는 것이 도움이 된다(IIIb, E).²⁷

(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 transaminase (AST, ALT) 혈중 농도를 측정해야 한다(I, B).²⁷ 치료 전 ALT 농도가 정상 범위의 3배 이상이면 스타틴 치료를 시작하지 말고 간질환에 대한 평가와 치료를 먼저 시행하여 간 기능이 호전된 후 스타틴 치료를 진행하기를 권유한다(IIa, E).²⁷ 근육 효소(CK, creatine kinase)를 같이 측정하여 기저치가 정상 수준의 3배 이상일 경우 원인을 규명하고 스타틴 치료 여부를 결정한다(IIa, E).²⁷
- ② 스타틴 치료 후 추적 검사: 스타틴 약제 치료 후 4~12주 후 콜레스테롤, 중성지방, HDL 조절 효과를 평가한다(I, B).²⁷ 만약 2회 연속 측정된 LDL 콜레스테롤 농도가 40 mg/dL 이하라면 스타틴 감량을 고려한다(IIIb, C).²⁷ 투약 후 4~12주에 간기능 검사를 시행하고 그 이후에는 3~12개월마다 반복하여 스타틴 효과 및 간 독성 여부를 확인한다(IIa, E).²⁷ 근육 효소의 정기적 검사는 추천하지 않는다(III, A).²⁷
- ③ 스타틴 복용을 중단할 경우, 2~3개월 지나면 혈중 LDL 콜레스테롤 수치가 다시 상승하여 치료 전의 상태로 악화된다.⁴⁰ 또한 스타틴의 다면 보호 효과는 스타틴 복용 중단 후 1~2일부터 사라지므로, 약제 복용을 중단하지 않고 계속 치료하는 것이 매우 중요하다. 특히 급성관동맥증후군이나 뇌경색 등 심혈관질환이 있는 급성기에 스타틴 복용을 중단하면 예후가 나쁘다는 연구 결과들이 보고되었다.

(11) 요약표

스타틴: HMG-CoA 환원효소 억제제	
용법/용량	lovastatin: 20~80 mg/일, 저녁식사와 함께 복용 pravastatin: 10~40 mg/일, 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-Wogensen 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 Reiew: 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, 유인호. 고지혈증에서 lovastatin (Mevacor)의 임상효과. *순환기* 1991;21:781-785.
 8. 유원상, 이성봉, 안정효, 김건, 이동철, 이진주 등. 고지혈증에 대한 lovastatin (Mevacor)의 임상효과. *순환기* 1989;19:489-496.
 9. 배중화, 조정휘, 김권삼, 김명식, 송정상. 고지혈증 환자에 있어서 lovastatin의 효과와 안전성에 대한 임상적 연구. *순환기* 1991;21:129-136.
 10. Koh KK, Lim S, Choi H, Lee Y, Han SH, Lee K, et al. Combination pravastatin and valsartan treatment has additive beneficial effects to simultaneously improve both metabolic and cardiovascular phenotypes beyond that of monotherapy with either drug in patients with primary hypercholesterolemia. *Diabetes* 2013;62:3547-3552.
 11. Koh KK, Quon MJ, Sakuma I, Han SH, Choi H, Lee K, et al. Differential metabolic effects of rosuvastatin and pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol* 2013;166:509-515.
 12. Kim SH, Kim MK, Lee HY, Kang HJ, Kim YJ, Kim HS. 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 efficacy and safety of pitavastatin compared with simvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2005;27:1074-1082.
 15. Atorvastatin Study Group in Korea. Flexibile 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. 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.
 28. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
 29. 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.
 30. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub4.
 34. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
 35. 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.
 36. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-1163.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Eckel RH. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J Clin Endocrin Metabol* 2010;95:2015-2022.
 40. 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.
 41. Kwon JE, Kim Y, Hyun S, Won H, Shin SY, Lee KJ, et al. Cholesterol lowering effects of low-dose statins in Korean patients. *J Lipid Atheroscler* 2014;3:21-28.

2) 피브린산 유도체(Fibric acid derivatives)

(1) 서론

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

(2) 역사

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

(3) 작용 기전

피브린산 유도체의 주요 작용 기전은 주로 간에서 지단백 대사를 조절하는 단백질 유전자의 전사과정을 변화시킴으로써 혈장 지단백을 조절하는 것으로 알려져 있다.^{1,2} 피브린산 유도체는 핵의 호르몬 수용체에 속하는 특이 전사 인자인 peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)를 활성화시킨다. PPAR는 다른 핵 수용체인 retinoid X receptor (RXR)와 이형복합체를 형성한 후, 특이 반응 요소인 peroxisome proliferator response elements (PPRE)에 결합하여 표적 유전자의 전사속도를 변화시킨다. PPAR 중 간에 주로 표현되는 PPAR-alpha (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 AI과 AII의 생산을 증가시켜 혈청 HDL 콜레스테롤농도를 증가시키고,^{7,8} 죽상경화증 유발 가능성이 높은 조밀한 LDL (atherogenic-dense LDL)을 감소시켜 LDL 수용체에 대한 결합 친화력을 높임으로써 LDL의 이화를 촉진시켜 혈청 LDL 농도를 감소시킨다.⁹ 실제 피브린산 유도체는 LDL 콜레스테롤만 높은 경우에는 이를 감소시키나 중성지방만이 높은 경우에는 LDL 콜레스테롤을 증가시킬 수 있으며, 이 경우에는 다른 약제의 병합이 필요할 수 있다.

(4) 용법/용량

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

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

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

(5) 지질강하 관련 효과

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

(6) 임상연구 결과

피브린산 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 미만이면서, LDL 콜레스테롤이 140 mg/dL 이하로 비교적 높지 않은 2,531명의 환자를 대상으로 gemfibrozil의 효과를 관찰하였을 때, HDL 콜레스테롤이 6% 증가되었고, 중성지방 농도가 31% 감소했으며, 전체 사망률 감소에서는 의미있는 차이가 없었으나, 비치명적 심근경색과 관상동맥질환 사망률이 22% 감소하였다.¹⁶ 그러나 이후 Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) 연구에서, Bezafibrate는 LDL 콜레스테롤을 5%, 중성지방 농도를 22% 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 12% 증가시켰으나, 비치명적 및 비치명적 심근경색과 급사로 구성된 일차 목표에는 차이가 없었다.¹⁷ 이후 2000년대 중반에 새로운 피브린산 유도체인 fenofibrate를 이용하여 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구 결과들이 보고되었다. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) 연구는 당뇨병 환자에서 fenofibrate 투여로 인한 일차적, 이차적 예방 효과를 모두 증명하고자 한 연구이며, 총 9,795명 중 약 5,000명을 대상으로 fenofibrate 200 mg/day를 약 5년간 투여하였고, 이상지질혈증을 가진 환자는 1/3 정도 포함되었다. FIELD의 1차 평가 결과, 관상동맥질환으로 인한 사망 및 비치명적 심근경색의 발생이 11% 정도 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.¹⁸ 그러나 하위 분석 결과에서는 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 이상지질혈증 환자군에서는 총 심혈관질환 발생이 27%로 통계적으로 의미 있게 감소하였다.¹⁹ Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서는 당뇨병 환자 5,518명을 대상으로 simvastatin을 모든 환자에게 투여하고 fenofibrate를 추가로 투여한 효과를 보고하였다. 평균 4.7년 추적하였을 때에 fenofibrate는 심혈관계 위험도를 유의하게 낮추지는 못하였다. 그러나 마찬가지로 하위군 분석에서 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자에게서는 효과가 있어 이전의 연구들과 비슷한 소견을 보였으며, 또한 남자에서는 예방 효과가 있었다.²⁰

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

(7) 부작용

가장 흔한 부작용은 소화장애이며 이외에 콜레스테롤 담석의 발생이 증가할 수 있다. 근육병증이 발생할 수 있으나 빈도는 높지 않다. 신기능이 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

피브리산 유도체	
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, 일반 혈액 검사, 근육 효소(설명할 수 없는 근육통이나 근력 약화가 있는 경우)
부작용	소화장애, 콜레스테롤 담석, 근육병증
금기증	심한 간질환 및 담낭질환, 피브리산 유도체에 대한 과민반응이 있는 경우 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, Harvengt C. Effects of clofibrate, bezafibrate, fenofibrate and probucol on plasma lipolytic enzymes in normolipaemic subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:57-63.
4. Malmendier CL, Lontie JF, Delcroix C, Dubois DY, Magot T, De Roy L. Apolipoproteins C-II and C-III metabolism in hypertriglyceridemic patients. Effect of a drastic triglyceride reduction by combined diet restriction and fenofibrate administration. *Atherosclerosis* 1989;77:139-149.
5. D'Costa MA, Angel A. Inhibition of hormone-stimulated lipolysis by clofibrate. A possible mechanism for its hypolipidemic action. *J Clin Invest*. 1975;55:138-148.
6. Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H, Mahfoudi A, Krey G, Wahli W, et al. Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter. *J Biol Chem* 1995;270:19269-19276.
7. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 1995;96:741-750.

8. Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, Langouët S, Auwerx J, Guillouzo A, et al. Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *J Clin Invest* 1996;97:2408-2416.
9. Caslake MJ, Packard CJ, Gaw A, Murray E, Griffin BA, Vallance BD, et al. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993;13:702-711.
10. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002;18:269-276.
11. Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, Grundy SM, Knopp RH, et al. Effects of fenofibrate on plasma lipids. Double-blind, multicenter study in patients with type IIA or IIB hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1986;6:670-678.
12. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, Irvine A. Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIA or IIB hyperlipidemia. *Arch Intern Med*. 1994;154:441-449.
13. Kiortsis DN, Millionis H, Bairaktari E, Elisaf MS. Efficacy of combination of atorvastatin and micronised fenofibrate in the treatment of severe mixed hyperlipidemia. *Eur J Clin Pharm*. 2000;56: 631-635.
14. Guay DR. Micronized fenofibrate: a new fibric acid hypolipidemic agent. *An Pharmacother* 1999;33:1083-1103.
15. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
16. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *New Engl J Med* 1999;341:410-418.
17. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:21-27.
18. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
19. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-498.
20. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-1574.
21. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:692-694.
22. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884.
23. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metabol* 2012;97:2969-2989.

3) 니코틴산(Nicotinic acid, niacin)

(1) 서론

비타민 B의 일종인 니코틴산은 나이아신으로도 불리며, LDL 콜레스테롤과 중성지방을 감소시키며 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 효과가 가장 강하며, lipoprotein(a)도 감소시킨다. 저HDL 콜레스테롤 혈증에 투여할 수 있으며(IIa, A), 고중성지방혈증에 투여할 수 있다(IIa, B), 고콜레스테롤혈증뿐만 아니라 혼합형 이상지질혈증에도 효과적인 약물이다. 하지만 스타틴과 병용투여한 연구들에서 임상적인 예후 개선 효과를 증명하지 못하면서 부작용이 증가하였기에, 스타틴과의 병용요법에는 주의가 필요하다(IIIb, A).

(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 이상을 교정하므로 모든 이상지질혈증에 사용할 수 있으나, 안면 홍조 등의 부작용으로 약의 순응도가 낮아 사용이 제한된다. 이러한 부작용을 줄이고자 개발되었던 지속형 니코틴산(sustained-release nicotinic acid)은 간 독성으로 인하여 임상에서 이용되지 않게 되었으며, 반면에 서방형 니코틴산(extended-release nicotinic acid)은 안면홍조의 빈도와 강도를 감소시키는 것으로 보고되었다.^{2,3}

(3) 작용 기전

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

(4) 용법/용량

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

지속형 니코틴산(Sustained release nicotinic acid): 간 독성으로 인하여 사용되지 않음

서방형 니코틴산(Extended release nicotinic acid): 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 뛰어

나며(15~35%) 중성지방을 20~50% 감소시키는데, 이 효과들은 낮은 용량에서도 관찰된다. LDL 콜레스테롤도 5~25% 감소시켜서, 모든 지질 농도를 개선시킨다.^{4,6,9} 다른 약제와는 달리 고용량을 사용했을 때 lipoprotein (a)의 농도를 약 30%까지 감소시킨다.⁷ 스타틴과 병용하여 사용할 경우 고용량의 스타틴 단독 또는 스타틴과 ezetimibe 병용 사용 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, 클로피브레이트, 에스트로젠, 텍스트로티록신 및 위약의 5개의 이상지질혈증 치료제를 비교하였다. 이 중 니코틴산군과 위약군은 각각 1,119명과 2,789명이었으며 일차 종결점은 총사망률이었다. 연구는 6.2년 동안 진행되었으며 연구 도중 에스트로젠, 텍스트로티록신은 안전성 이유로 중단되었다. 연구 결과, 니코틴산군은 위약군에 비해 총사망률에는 통계학적 차이가 없었으나 심근경색, 심혈관질환 수술, 뇌졸중 및 협심증의 발생이 더 낮았다. 또한 니코틴산은 위약군에 비해 총콜레스테롤과 중성지방을 각각 10%와 26% 감소하는 효과를 보였으나 심방세동, 소화불량, 안면홍조, 발진 및 소양증 등 부작용이 유의하게 발생하였다.

CDP 연구 이후 HDL 콜레스테롤저하증 환자를 대상으로 HATS 연구,¹² AFREGS 연구,¹³ HPS2-THRIVE 연구,¹⁴ AIM-HIGH 연구¹⁵ 등 니코틴산에 대한 여러 대규모 임상 연구가 진행되었다. HATS 연구에서는 위약군에 비해 simvastatin과 니코틴산 병용 투여 시 LDL 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤이 각각 42% 감소 및 26% 상승되는 소견이 관찰되었으며 위약군에 비해 심혈관질환(사망, 심근경색, 뇌졸중 또는 재관류) 발생 빈도 감소와 관상동맥조영술 상 관상동맥 협착의 호전이 관찰되었다.¹² AIM-HIGH 연구에서는 스타틴 치료를 받고 있는 관상동맥질환을 포함한 고위험군을 대상으로 연구한 결과, 주요 심혈관 사건 발생에 있어서 니코틴산 치료군이 위약군과 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁴ HPS2-THRIVE 연구에서도 스타틴 치료에 니코틴산을 병용 투여하는 것이 스타틴 단독 치료에 비해 주요 심혈관 사건 발생을 감소시키지 못했으며, 오히려 당뇨 발생 위험 증가, 근육병증, 간 효소 수치 상승 등 심각한부작용 발생을 증가시켰다.¹⁵ 위와 같이, 니코틴산의 지질저하 효과에 비하여 스타틴에 니코틴산을 병용하여 치료시 심혈관질환 예방 효과는 아직 논란의 여지가 있다.

(7) 부작용

안면홍조는 가장 흔한 부작용이며 첫 복용 시부터 발생할 수 있다.⁶ 복용하고 15~60분 후 발생되며 15~30분간 지속된다. 프로스타글란딘 D2의 분비와 관련 있다고 알려져 있다. 식사와 함께 복용하고 니코틴산 복용 전 아스피린을 복용, 또는 약의 용량을 최소에서부터 점진적으로 증가시킴으로써 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 서방형(extended release form)은 안면 홍조의 빈도를 많이 감소시켰다고 보고되었다. 내당능장애 및 고요산혈증 또한 유발될 수 있다. 니코틴산은 내당장애 또는 당뇨병이 있는 환자에서 사용시 혈당을 증가시킬 수 있으므로 주의가 필요하다.^{20,21} 니코틴산 복용 시작 시 일시적으로 혈당 증가가 관찰되나, 시간 경과하면서 점차 시작 전 혈당으로 회복된다. 통풍의 병력이 있는 환자에서 니코틴산은 특별한 주의가 필요하다.²² 드문 부작용으로 가역적인 시야 장애가 발생하는 낭포황반부종이 유발될 수 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 금기로 특별한 주의가 필요하다.

(9) 요약표

니코틴산	
용법/용량	일반형 니코틴산: 1.5 ~ 3 g을 1일 3회에 나누어 식사와 함께 혹은 식후에 복용 지속형 니코틴산: 간 독성으로 인하여 사용되지 않음 서방형 니코틴산: 1 ~ 2 g을 1일 1회 취침 전에 복용
추적 검사	지질지표, 혈당, 간기능 검사, 혈당, 요산
부작용	피부의 홍조, 소화 장애, 간 독성(특히 지속형 제제 사용 시), 통풍, 혈당 상승
금기증	만성간질환, 심한 통풍이 있는 경우 절대 금기, 당뇨병, 고요산혈증 및 소화성궤양질환이 있는 경우는 상대적 금기로 투여 시 특별한 주의가 필요

참고문헌

- Altschul R, Hoffer A, Stephen JD. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. Arch Biochem Biophys 1955;54:558-559.
- McCormack PL, Keating GM. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia. Drugs 2005;65:2719-2740.
- McGovern M. Niaspan: creating a new concept for raising HDL-cholesterol. European Heart Journal Supplements 2005;7:F41-F47.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Probstfield JL, Hunninghake DB. Nicotinic acid as a lipoprotein-altering agent. Therapy directed by the primary physician. Arch Intern Med 1994;154:1557-1559.
- 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.
- 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.

4) Ezetimibe

(1) 서론

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

(2) 역사

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

(3) 작용기전

Ezetimibe는 소장의 슬가장자리(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, ezetimibe는 이의 재흡수를 억제하여 배출되게 하는 작용을 한다.

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

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

(4) 용법/용량

Ezetimibe 10 mg 제제를 하루 한 번 복용한다.

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

(5) 지질강하 관련 효과

일차성 고지혈증 환자에서 ezetimibe 단독 치료와 위약을 비교한 연구나 스타틴 제제를 사용한 군과의 비교 연구들

의 메타분석 연구를 살펴보면, ezetimibe 단독 치료의 LDL 콜레스테롤 강하 효과는 -19%, 총콜레스테롤 강하효과는 -13%, HDL 콜레스테롤 상승 효과는 3%, 중성지방 강하효과는 -8%였다.³ 이 메타분석 연구에 포함된 연구들에서 사용된 ezetimibe의 용량은 모두 10 mg/일이었다.⁴⁻¹¹

(6) 임상연구 결과

Ezetimibe의 동맥경화 진행 예방 효과를 확인하기 위한 연구는 대부분 스타틴 제제와의 병합 요법의 효과를 비교한 것이다. ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) 연구는 가족성 고지혈증 환자의 내경동맥 내중막 두께의 변화를 확인한 연구로, simvastatin과 ezetimibe의 병용요법이 simvastatin 단일 요법과 비교하여 유의한 개선 효과를 보여주지 못하였다.¹² SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) 연구에서는 무증상의 대동맥판막협착증 환자에서 simvastatin과 ezetimibe 병용요법, simvastatin 단일 요법의 차이를 비교하였다. 심혈관 사망이나 대동맥판막 수술, 심근경색, 협심증으로 인한 입원, 심혈관성 형술이나 우회수술, 비출혈성 뇌졸중의 감소에서 큰 차이를 보이지 않았다.¹³ SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study)에서도 역시 스타틴 제제와 ezetimibe 병용 요법이 스타틴 단일 요법에 비해 내경동맥 내중막 두께 감소 효과에서 차이를 보이지 못하였다.¹⁴

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

IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: VYTORIN Efficacy International Trial) 연구에서 급성관동맥 증후군 환자들을 대상으로 simvastatin 40 mg 단독 치료에 비해 simvastatin 40 mg/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 ezetimibe 병용 투여에 의해 LDL 콜레스테롤이 더 낮아지면서 임상적인 예후 개선을 보인 것이다.¹⁶

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

(7) 부작용

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

(8) 금기증

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

(9) 요약표

Ezetimibe	
용법/용량	10 mg 제제를 1일 1회 복용
추적 검사	혈중 콜레스테롤, 중성지방 검사를 3~6개월마다 시행
부작용	복통, 설사, 고창, 소화불량, 위식도 역류, 식욕 감소, 관절통, 근육 연축, 흉통, 피로감, Transaminase의 상승, gamma-glutamyltransferase의 상승, 근육 효소 상승
금기증	약물 과민 반응(III, C) 임신부와 수유부(III, C) 급성간질환이나 중등도 이상의 만성간기능 저하 환자(III, C)

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, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Intern Med 2009;265:568-580.
- Ballantyne CM, Hourij, 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 coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2003;91:418-424.
- 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.
- Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Eur Heart J 2003;24:717-728.

12. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-1443.
13. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-1356.
14. Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2198-2220.
15. Baigent CJ, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. SHARP Investigators: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192.
16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.

5) 오메가-3 지방산(Omega-3 fatty acids)

(1) 서론

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

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

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

(2) 역사

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

(3) 작용기전

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

(4) 용법/용량

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

(5) 지질강하 관련 효과

흔히 사용되는 1 g 캡슐 당 EPA 47%, DHA 38% 함량의 제제는, 중성지방 500 mg/dL 이상의 환자에서 4 g을 4개월

투여할 경우 45%의 중성지방 강하 효과를 보였으며, 13%의 HDL 콜레스테롤 상승 효과를 보였다.²⁰ 치료기간이 6주였던 다른 연구에서는 중성지방 38.9% 강하, HDL 콜레스테롤 5.9% 상승의 효과를 보였다.²¹ 두 연구에서 LDL 콜레스테롤은 4개월 치료 연구에서는 31%, 4주 치료 연구에서는 16.7% 상승되는 결과를 보였다.

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 효과를 보였다.²² Non-HDL 콜레스테롤은 2 g 사용 시 8%, 4 g 사용 시 10%의 강하 효과를 보였다.

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%, 4g 사용 시 33%의 중성지방 강하 효과를 보였고, LDL 콜레스테롤에 대해서는 영향이 없었다.²³

(6) 임상연구 결과

오메가-3 지방산의 심혈관 사고에 대한 영향에 관한 임상연구는 식이조절의 어려움 등의 제한에도 불구하고 활발히 이루어지고 있다. GISSI-prevenzione,²⁴ DART2,²⁵ JELIS,²⁶ GISSI-Heart Failure,²⁷ Alpha-Omega,²⁸ SU.FOL.OM3²⁹ 등 376~1,800 mg의 다양한 용량의 오메가-3 지방산 혹은 EPA를 단독으로 사용하여, 3~4년 간 허혈성 심질환이나 심혈관 사망의 발생을 추적 관찰한 연구 결과들이 보고되었다. 이 중 11,324명의 심근경색 환자를 대상으로 해서 882 mg의 오메가-3 지방산을 사용하고 3.5년간 추적 관찰한 GISSI-prevenzione 연구에서는 치료군의 심인성 사망, 급사를 유의하게 줄여준 것으로 나타났으며, 18,645명의 고지혈증 환자를 대상으로 하여 1.8 g의 EPA를 사용하고 5년간 추적 관찰한 JELIS 연구에서는 사망은 대조군과 유의한 차이가 없었으나, 중요 심혈관 사고를 감소시켜주는 효과를 보였다. 6,975명의 만성심부전 환자를 대상으로 882 mg의 오메가-3 지방산을 사용하고 약 4년간 추적 관찰한 GISSI-Heart Failure 연구에서는 전체 사망, 심혈관 사망이 대조군에 비해 감소하는 효과를 보였다. 하지만 Alpha-Omega, SU.FOL.OM3 연구들에서 최근에 급성심근경색을 겪은 약 2,000~5,000명의 환자들을 대상으로 스타틴 단독 치료와 스타틴에 오메가-3 지방산 병용치료를 비교한 결과, 오메가-3 지방산 병용치료군이 대조군에 비해 유의하게 예후를 개선하지 못하였다. 이들 20개 연구들에 포함된 68,860명의 자료를 종합하여 메타분석한 결과에서도 총사망률, 심장 사망률, 급사, 심근경색 및 뇌졸중 발생을 유의하게 감소시키지 못했다.³⁹

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

(7) 부작용

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

(8) 금기증

이 약물에 대한 과민 반응 외에는 특별한 금기는 없다. 임신에 대해서는 미국 FDA 분류상 class C로서, 약물사용의

이득이 큰 경우에만 사용해야 한다(II, C). 어류로부터 추출하여 정제하는 과정이 불완전한 오메가-3 지방산이나 과량 섭취는 중금속 위험이 있기에 임산부 복용은 권유되지 않는다.

(9) 요약표

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

참고문헌

- Burdge G. Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:137-144.
- Burdge GC, Finnegan YE, Minihane AM, Williams CM, Wootton SA. Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [13C]alpha-linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards beta-oxidation in older men. *Br J Nutr* 2003;90:311-321.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, Martí:n-Fuentes P, Mateo-Gallego R, Baila-Rueda L, Cénarro A, Ros E, et al. Omega-3 fatty acids and HDL. How do they work in the prevention of cardiovascular disease? *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:432-441.
20. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385-391.
21. Pownall HJ, Brauchi D, KilinçC, Osmundsen K, Pao Q, Payton-Ross C, et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999;143:285-297.
22. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8: 94-106.
23. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blIND, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:682-690.
24. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
25. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:193-200.
26. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
27. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1223-1230.
28. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.
29. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
30. Alla VM1, Agrawal V, DeNazareth A, Mohiuddin S, Ravilla S, Rendell M. A reappraisal of the risks and benefits of treating to target with cholesterol lowering drugs. *Drugs* 2013;73:1025-1054.
31. Glauber H, Wallace P, Griver K, Brechtel G. Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1988;108:663-668.
32. Annuzzi G, Rivellesse A, Capaldo B, Di Marino L, Iovine C, Marotta G, et al. A controlled study on the effects of ω -3 fatty acids on lipid and glucose metabolism in non-insulin-dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 1991;87:65-73.
33. Kaushik M, Mozaffarian D, Spiegelman D, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Long-chain omega-3 fatty acids, fish intake, and

- the risk of type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2009;90:613-620.
34. Wu JH, Micha R, Imamura F, Pan A, Biggs ML, Ajaz O, Djousse L, et al. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012;107(Suppl 2):S214-227.
 35. Pedersen HS, Mulvad G, Seidelin KN, Malcom GT, Boudreau DA. ω -3 fatty acids as a risk factor for haemorrhagic stroke. *Lancet* 1999;353:812-813.
 36. Gajos G, Zalewski J, Rostoff P, Nessler J, 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.
 37. Wu D, Meydani SN. ω -3 polyunsaturated fatty acids and immune function. *Proc Nutr Soc* 1998;57:503-509.
 38. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by ω -3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-1903.
 39. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-1033.

3 병용요법

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

1) 스타틴과 피브린산의 병용요법

당뇨병 환자들을 대상으로 스타틴과 fenofibrate를 병용한 FIELD, 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.⁶⁻⁸ 따라서 피브린산 유도체는 비교적 고위험군 환자에서 중성지방이 높고, HDL 콜레스테롤이 낮은 일부 군에서는 스타틴과 병용하였을 때 심혈관계질환의 위험도를 낮추는 효과를 일부 보였고, 향후 일차 목표에 대한 추가 연구가 필요하겠다. 그러나 일부 피브린산 유도체와 스타틴을 병용 시에 근육관련 증상 및 질환의 증가가 있을 수 있으므로, 적절한 약제의 선택 및 적응증을 충분히 숙지해야 할 것이다.

- ① 스타틴 단독투여만으로도 충분한 조절이 가능할 것인지를 먼저 고려한다(I, A).
- ② 스타틴에 병용을 고려할 경우 저용량 또는 중간 용량 스타틴으로 시작한다(IIa, A).
- ③ Gemfibrozil은 스타틴과의 병용 시에 근육 증상과 횡문근융해증의 위험도가 증가하므로 병용을 고려하지 않는다(III, B).
- ④ Fenofibrate는 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상이면 급성췌장염 예방을 위해 병용 투여한다(IIa, C).
- ⑤ Fenofibrate 치료를 시작 시 신장 기능을 잘 계산하고 병용후 3개월, 6개월 후 반복 측정한다. 사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만이면 용량을 감량하고, 30 mL/min/1.73 m² 미만이면 fenofibrate를 투여하지 않는다(III, B).
- ⑥ 고령, 신장 및 간 장애, 갑상선기능저하증, 과음, 외상, 수술, 심한 운동 등 횡문근융해증의 위험요인이 있는지 파악한다(E).
- ⑥ 환자에게 근육통, 근무력감, 검은색의 소변 등의 증상이 나타날 경우 투약을 중단하고 의사와 상담하도록 한다(E).

2) 스타틴과 니코틴산의 병용요법

AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervetnion in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglyceride: Impact on Global Health Outcomes) 연구에서는 심혈관질환이 있고, 스타틴을 투여하면서 LDL 콜레스테롤은 충분히 조절되었지만, 죽종형성 이상지질혈증이 있는 환자에서 niacin 1.5~2 g/day를 병용투여하여 잔여위험도에 대한 효과를 보았는데, 예후 개선 효과가 없는 것으로 판단되어 조기종료 되었다.⁹ 그러나 이 연구에서도 높은 중성지방과

저HDL 콜레스테롤 농도를 가진 대상군에서는 심혈관질환 위험도를 낮춰줄 수 있는 것으로 분석되어 가능성을 보여 주었다. 그러나, 니코틴산은 혈당 증가, 홍조, 감염, 피부 질환 등의 부작용이 보고되어 몇몇 국가에서는 투약이 불가하게 되었다. 또한 HPS2-THRIVE 연구에서도 스타틴을 복용 중인 환자에서 니코틴산과 홍조억제제인 라로피프란트 복합제를 추가함에도 불구하고 주요 심혈관 사건을 감소시키는 효과를 보이지 못했으며, 근육병증, 간기능 이상, 당뇨 발생 위험 증가 등의 부작용이 증가하였다. 따라서, 스타틴과 니코틴산의 병용투여는 부작용에 대한 충분한 고려가 필요하다(IIIb, A).

3) 스타틴과 오메가-3 지방산의 병용요법

이 두 약제의 병합은 주로 LDL 콜레스테롤과 중성지방을 동시에 감소시키고자 할 때 사용될 수 있다(IIa, C). 소규모 연구들에서 스타틴과 오메가-3 지방산의 병용요법의 효과가 보고되었다. 오메가-3 지방산 1일 4g과 simvastatin의 병합은 중성지방을 유의하게 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 다소 증가시켰다.¹⁰ 오메가-3 지방산은 비교적 안전하여 별 부작용이 없고 약물 상호작용도 적다. GISSI-PREVENZIONE 연구에서는 급성심근경색 환자의 주요 심혈관 사건 발생과 사망을 감소시켰고, JELIS 연구에서 저용량 스타틴과 EPA 를 복합하였을 때 스타틴 단독과 비교하여 주요 심혈관 사건을 감소시켰다.¹¹ 그러나 이후의 연구들, Alpha-Omega, SU.FOL.OM3 등의 약 2,000~5,000명의 대상 환자로 이루어졌던 연구들에서는 치료군과 대조군간의 유의한 사망 감소를 보이지 못하였고, 20개 연구들의 메타 분석 결과에서도 유의한 예후 개선효과를 보이지 못했다. 따라서 오메가-3 지방산의 중성지방 감소 목적 이외의 사용에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

4) 스타틴과 Ezetimibe의 병용요법

스타틴과 ezetimibe의 병합은 LDL 콜레스테롤을 스타틴 단독에 비해서 15~20% 정도 추가로 낮춘다고 알려져 있다. 임상 사건 발생 억제 효과에 대한 연구는 많지 않은데 대표적인 연구로 ENHANCE 연구가 있다.¹² 이는 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 2년 동안 ezetimibe/simvastatin 10/80 mg 혹은 심바스타틴 80 mg을 투여하여 경동맥 내막-중막의 두께 감소 효과를 본 연구이다. Ezetimibe/simvastatin 10/80 mg 사용군은 simvastatin 80 mg 사용군에 비해 치료 전 대비 55.6%의 LDL 콜레스테롤의 감소를 보였고 hsCRP도 대조군에 비해 26% 추가 감소 효과를 보였다. 그러나 연구의 일차 종결점인 경동맥 내막-중막의 두께에서, ezetimibe/simvastatin 10/80 mg 사용군은 기저 경동맥 내막-중막의 두께 0.69 mm에서 24개월 후 평균값 0.71 mm로 측정되었으며 심바스타틴 단독군은 기저 0.70 mm에서 24개월 후 0.70 mm으로서, 통계적으로 차이를 보이지 않았다($p=0.29$).

스타틴/ezetimibe 복합제로 시행한 임상 연구인 SEAS연구에서는 무증상의 대동맥협착증 환자를 대상으로 ezetimibe/simvastatin의 효과를 평가하고자 하였다.¹³ 4년간 ezetimibe 10 mg/simvastatin 40 mg 병용요법의 효과를 관찰하였고 이 군에서 치료 8주 만에 LDL 콜레스테롤이 58% 감소되었다. 일차 종결점인 대동맥관막경화증으로 인한 울혈성 심부전, 심근경색증, 관상동맥 우회수술, 관상동맥 중재시술, 불안정형 협심증으로 인한 입원율, 비출혈성 뇌졸중과 같은 주요 심혈관계 사고를 포함한 임상 사건 발생에서는 대조군과 동일한 효과를 보였다. 그러나 이차 목표 변수인 허혈성심질환 발생률은 ezetimibe/simvastatin 군이 대조군보다 22% 낮았고 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.024$). 관상동맥 우회로 수술을 한 환자의 수도 ezetimibe/simvastatin 군에서 대조군에 비해서 약 32% 유의하게 적었다($p=0.015$).

또한 Study of Heart An Renal Protection (SHARP) 연구는 만성신부전 환자를 대상으로 상기 복합제가 위약군에 비해 임상 사건을 개선시키는 효과를 보였다.¹⁴ 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 ezetimibe/simvastatin 고정 복합제의 심혈관 사건 감소 효과를 일차 목표 변수로서 최초로 입증한 연구로서 의미가 있다.

IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 연구에서는 급성관동맥 증후군 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.^{15,16}

따라서, 스타틴에 ezetimibe를 병용하여 LDL 콜레스테롤 농도를 더 낮추어 임상적인 예후를 개선하는 효과가 있기에, 혈중 지질 농도 조절을 위한 약제(IIa, B) 혹은 스타틴과 병용요법(IIa, B)으로 사용을 고려할 수 있다.

참고문헌

1. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarenco P, Assmann G, et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3i). Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol* 2014;24:13-26.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
3. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3i). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319-335.
4. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-1310.
5. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith SC Jr, Dai D, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009;157:111-117.
6. Farnier M, Steinmetz A, Retterstø K, Császán 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.
7. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demitriadis DS, Pehlivanidis AN, Kontopoulos AG. Atorvastatin versus four statin-fibrate combinations in patients with familial combined hyperlipidaemia. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:33-39.
8. 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.
9. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
10. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al. COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354-1367.
11. 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 openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.

12. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-1443.
13. Rosseb \circ AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-1356.
14. 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 kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192.
15. 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.
16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.

제 5 장 특수집단에서의 이상지질혈증

제 5 장

특수집단에서의 이상지질혈증

1 뇌졸중(뇌혈관질환)에서 이상지질혈증

1) 서론

(1) 뇌졸중의 정의와 역학

① 뇌졸중의 정의

세계보건기구(WHO)는 뇌졸중을 ‘뇌혈관 장애(뇌혈관의 폐쇄: 허혈성, 뇌경색, 뇌혈관의 파열: 출혈성, 뇌출혈)로 인하여 갑자기 국소신경학적 장애 또는 의식장애가 발생하여 24시간 이상 지속하는 경우’라고 정의하고 있다.¹ 일과성 뇌허혈발작은 24시간 이내에 신경학적 장애가 회복되는 경우이다. 뇌경색은 발병 원인에 따라 죽상경화에 의한 뇌경색(죽상경화로 좁아진 혈관에 죽상경화반이 파열 등에 의해 혈전이 발생할 수 있는데 이때 발생한 혈전으로 혈관이 막히면서 뇌경색이 일어난다. 경동맥 협착과 같은 두개의 협착과 중대뇌동맥 협착 등의 두개내 협착으로 나뉜다.), 소혈관 폐색(뇌의 소혈관이 막혀 이 혈관을 통해 혈액을 공급받지 못해서 발생하는 뇌경색으로, 열공성 경색이라고도 한다), 심인성 색전(심방세동 등의 심장질환이 원인이 되어 발생한 혈전이 뇌혈관을 막아 발생하는 뇌경색), 기타 원인이 밝혀진 뇌경색(혈관 박리나 과응고 상태 등)과 원인이 확인되지 않은 뇌경색으로 나눌 수 있다.² 이는 뇌경색의 병태생리를 이해하는 중요한 분류로, 환자의 급성기 치료 및 예방 전략을 결정하는데도 중요한 역할을 한다.

② 뇌졸중의 역학

뇌졸중은 암, 심장질환과 함께 우리나라 국민의 중요 사망 원인 질환의 하나이며, 대부분의 뇌졸중은 심각한 장애를 동반하여 환자에게 육체적, 정신적 고통을 안겨줄 뿐 아니라 가족과 사회에도 여러 심각한 문제를 가져온다. 적극적인 급성기 치료로 뇌졸중으로 인한 사망률은 줄고 있지만, 인구 고령화로 인해 전체 뇌졸중 발생은 증가하고 있다. 현재 인구 노령화 추세를 고려하면 2030년에는 현재보다 뇌졸중 발생이 약 3배 증가할 것으로 예상되어 이에 대한 대책이 시급하다.³ 따라서 적극적인 일차 예방이 다른 어떤 질환보다 강조되어야 하며, 뇌졸중이 발생한 경우 적절한 치료를 통해 뇌졸중으로 인한 장애를 최소화해야 함과 동시에 재발 방지를 위한 노력도 필요하다. 특히 과학적 근거에 기반한

효과적인 예방 및 치료법들을 임상진료에 적절하게 적용하는 것이 중요하다.

2) 뇌졸중의 일차 예방과 이상지질혈증

(1) 배경

생애 첫 뇌졸중은 우리나라에서 발생하는 전체 뇌졸중의 2/3를 차지하므로 적극적인 위험인자 관리를 통하여 뇌졸중의 일차 예방이 매우 중요하다.³ 이상지질혈증은 심혈관질환의 중요한 위험요인이다. 뇌졸중의 경우도 ‘심장혈관-대동맥-경동맥-두개내 동맥’으로 이루어지는 심뇌혈관계에서 나타나는 질환임을 고려할 때 이상지질혈증이 뇌졸중의 주요한 위험인자로 작용할 것으로 추론할 수 있다. 그러나 뇌졸중의 아형(뇌출혈과 뇌경색)을 구분하지 않고 이루어진 많은 연구들은 대부분 뇌졸중 발생과 이상지질혈증과의 연관성을 명확히 보여주지 못했다. 1989년에 발표된 MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial)의 결과를 보면 고콜레스테롤혈증은 뇌경색과, 저콜레스테롤혈증은 뇌출혈과 연관이 있음을 보여주었다.⁴ 특히 저콜레스테롤혈증(<160 mg/dL)과 뇌출혈과의 연관성은 ‘낮은 콜레스테롤은 뇌출혈의 위험인자’라는 인식을 강하게 심어주게 되었다. 1998년에 발표된 동아시아지역 인구를 대상으로 한 연구에서도 저콜레스테롤혈증은 뇌출혈과 약(弱) 상관관계를 보여주었다.⁵ 뇌졸중의 아형을 분류하지 않은 우리나라의 국민건강영양조사 결과에서는 혈중 콜레스테롤 수치와 뇌졸중과의 상관관계가 뚜렷하지 않았다.⁶

HDL 콜레스테롤의 경우, 대부분 역학연구에서 HDL 콜레스테롤 수치가 증가함에 따라 뇌졸중 발생이 감소하는 경향을 보였으며, 다섯 개 전향적 코호트 연구를 메타 분석한 결과, HDL 콜레스테롤 수치가 10 mg/dL 증가하면 뇌졸중 발생위험도가 11~15% 감소하는 것으로 밝혀졌다.⁷ 중성지방 수치와 뇌경색 발생과는 일관된 관련성을 보이지 않았으나, 이는 부분적으로 연구에 따라 공복 또는 식후 중성지방 수치를 사용한 결과로 생각한다. Copenhagen City Heart 연구에서는 남녀 모두에서 금식하지 않은 상태에서 측정된 중성지방의 수치가 증가할수록 뇌경색 발생위험도가 증가한 것으로 나타났지만 Women’s Health study 연구에서 금식하지 않은 상태에서 측정된 중성지방의 수치와 뇌경색을 포함한 심혈관질환 발생 위험과는 관련성이 없었다.^{8,9} 일부 역학연구에서 lipoprotein (a) [Lp(a)] 수치가 높으면 뇌졸중 발생위험도가 증가하였다. 31개 연구 56,010명을 대상으로 메타분석 결과, 뇌졸중 환자에서 Lp (a) 수치가 유의하게 높았고, Lp (a) 수치가 가장 높은 집단(highest tertile)은 가장 낮은 집단(lowest tertile)에 비하여 뇌졸중 발생 위험도가 22% 높은 것으로 관찰되었다.¹⁰

(2) 임상 연구

총 165,792명이 포함된 23개 뇌졸중 일차 예방에 관한 스타틴 효과 연구를 메타분석한 결과, 스타틴 치료군에서 뇌졸중 발생이 18% (95% CI 13% to 23%; $p < 0.0001$) 감소하였고, 뇌출혈 발생은 증가하지 않았다(RR, 1.03, 95% CI 0.75 to 1.41, $p = 0.88$).¹¹ 스타틴 치료로 LDL 콜레스테롤이 1 mmol/l (38.7 mg/dL) 감소하면 뇌졸중 발생이 21.1% (95% CI, 6.3% to 33.5%; $p = 0.009$) 감소하였다. 비스타틴 지질저하 약제도 뇌졸중 예방효과가 있을 가능성이 있으나 아직까지는 근거자료가 충분하지 않다. 나이아신(Niacin)을 투여한 경우 일과성 뇌허혈발작을 포함한 뇌졸중의 발생은 24% 감소시켰으나, 일과성 뇌허혈발작을 제외한 뇌졸중만 포함하면 예방 효과가 분명하지 않았다.¹² 관상동맥질환이 있으면서 HDL 콜레스테롤이 낮은 경우 gemfibrozil을 투여하면 뇌졸중 상대위험도가 31% (95% CI, 2~52%; $p = 0.036$) 감소하였다.¹³

(3) 요약

- ① 심혈관질환이 있거나 이에 상당하는 위험요인(경동맥질환, 말초혈관질환, 복부동맥류, 당뇨병 등)이 있는 경우, 뇌졸중 일차 예방을 위하여 스타틴을 사용하여야 한다. LDL 콜레스테롤 목표 수치는 일반적인 권고사항에 따른다(권고수준 I, 근거수준 A).
- ② 비스타틴 지질저하 약제의 뇌졸중 예방효과는 근거자료가 충분하지 않다(I, A).

3) 뇌졸중의 이차 예방과 이상지질혈증

(1) SPARCL 연구

뇌졸중 이차 예방에 대한 유일한 무작위 대조군 연구인 SPARCL (the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)은 발병 한 달에서 6개월 사이의 뇌경색 및 일과성 뇌허혈발작 환자들 중 심혈관질환의 과거력이 없으면서 LDL 콜레스테롤이 100~190 mg/dL인 4,731명을 모집하여 atorvastatin 80 mg 투여군과 위약군에 1대1 무작위 배정하여 뇌졸중의 발생을 관찰하였다.¹⁴ 평균 4.9년(4.0~6.6년)의 추적관찰 기간 동안 스타틴 투여군에서 265명(11.2%), 위약 투여군에서 311명(13.1%)에서 뇌졸중이 발병하여 5년간 절대위험감소율(absolute risk reduction)은 2.2%, 위험률(adjusted hazard ratio)은 0.84 (95% 신뢰구간, 0.71~0.99)로 스타틴 투여군에서 통계적으로 의미 있는($p=0.03$) 뇌졸중 예방 효과를 보였다. 고용량의 스타틴을 투여하였던 SPARCL 연구는 위약을 사용한 경우와 비교하여 간 효소치의 상승이 더 흔히 관찰되었으나, 기존의 다른 스타틴 임상연구들과 비교하여 간 효소치나 근육 효소치 상승 등 여러 부작용 면에서 큰 차이는 없었다. 가장 중요하고 논란이 된 부분은 스타틴 투여군에서 출혈성 뇌졸중이 증가한 것으로 다음 단락에 자세히 언급하였다.

SPARCL 연구를 근거로 미국심장협회(AHA)와 미국뇌졸중학회(ASA)에서는 심혈관질환이 있거나 증상이 있는 죽상경화성 아형의 뇌경색에서 스타틴 사용을 권고하며, 콜레스테롤 목표는 LDL 콜레스테롤을 기준으로 100 mg/dL 이하로, 여러 위험질환을 동반한 고위험군 환자들의 경우 70 mg/dL 이하로 더욱 적극적인 치료를 권고했다(I, A). 또한 심혈관질환이 없고 콜레스테롤 수치가 정상인 죽상경화성 뇌경색 환자에서도 스타틴 사용을 권고하였다(I, C).^{15,24}

(2) 출혈성 뇌졸중에 대한 논란

역학연구에서 이상지질혈증이 뇌졸중의 위험인자인지는 논란이 있지만, 대표적인 이상지질혈증 치료제인 스타틴 투여가 뇌졸중을 감소시킨다는 여러 연구를 통해 확인된 바 있다.¹⁶ 그러나 몇몇 연구에서 관찰된 저 콜레스테롤 수치와 뇌출혈과의 관련성은 고용량 스타틴의 적극적인 사용을 주저하게 만드는 요인이 되어 왔다. 특히 서양에 비해 뇌출혈 환자가 많은 국내 상황을 고려할 때, 이에 대한 우려는 매우 크다.

40 mg의 simvastatin을 사용했던 HPS 연구에서 뇌졸중의 병력이 있는 3,289명(전체 환자의 16%)을 대상으로 한 하위 분석에서 전체적인 뇌졸중 발생(허혈성과 출혈성 모두)을 줄이지 못했으며 우려했던 뇌출혈이 증가하는 경향을 보였다.¹⁷ SPARCL 연구에서는 고용량 스타틴(atorvastatin 80mg) 투여로 전체 뇌졸중 재발을 줄이는 효과를 확인하였으나, 뇌출혈은 오히려 66% 증가했다.¹⁴ SPARCL 연구로 뇌졸중 재발방지를 위한 스타틴 투여효과에 대한 근거를 제공하게 되었으나, 고용량 스타틴 투여와 관련된 뇌출혈에 대한 우려를 다시 불러왔다. 뇌출혈의 유발인자에 대한 SPARCL 연구의 하위 분석에서는 뇌출혈이 연구대상에 선정된 경우, 남성인 경우 및 나이가 많은 경우 등에서 출혈성

뇌졸중이 많이 발생한 것으로 나타났으며, 이 중 이전에 뇌출혈이 있었던 경우가 가장 강력한 연관성을 보였다. 그러나 연구 개시 당시의 LDL 콜레스테롤 수치 및 최근 LDL 콜레스테롤 수치가 뇌출혈의 발생에 미치는 영향은 확인되지 않았다.^{14,18}

(3) 뇌졸중 예방을 위한 LDL 콜레스테롤 목표치

뇌졸중 환자에서 LDL 콜레스테롤 목표치에 따른 예방 효과를 관찰한 대단위 무작위 대조군 연구는 아직까지 발표된 것이 없다. 따라서 뇌졸중 이차 예방에서 LDL 콜레스테롤의 목표치를 명확히 하기는 어렵다. 그러나 SPARCL 연구의 사후 분석에서 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮춘 군에서 28%의 위험도 감소(HR, 0.72; 95% CI, 0.59~0.89; p=0.0018)를 보였으며 뇌출혈의 뚜렷한 증가는 없었다(HR, 1.28; 95% CI, 0.78~2.09; p=0.3358).¹⁶ LDL 콜레스테롤을 적극적으로 감소시키는 치료방법에 대한 안전성과 효과를 조사하기 위하여, 26개 뇌졸중 일차 예방 및 이차 예방 임상시험(170,000명)을 메타분석한 결과에 의하면 LDL 콜레스테롤 1 mmol/l 감소 때 22%(RR, 0.78, 95% CI 0.76~0.80; p<0.0001) 뇌졸중 발생감소 효과가 있는 것으로 나타났으며 뇌출혈의 증가는 보이지 않았다.¹⁹ 이러한 분석들은 뇌졸중의 이차 예방에서 적극적인 LDL 콜레스테롤의 조절을 시사하지만, 좀 더 분명한 결과는 현재 진행되고 있는 연구 Treat Stroke to Target (TST) trial (ClinicalTrials.gov, unique identifier: NCT01252875)을 지켜보아야 할 것이다.

아시아인에서 주로 논의되고 있는 저용량 스타틴의 효과는 pravastatin 10 mg을 시험약으로 진행되고 있는 Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS, ClinicalTrials.gov, unique identifier: NCT00221104)의 결과를 기다려보아야 할 것이다.

(4) 스타틴 이외의 지질저하제의 뇌졸중 예방 효과

AIM-HIGH연구는 simvastatin 40~80 mg과 ezetimibe로 치료를 받고 있는 환자들에게 서방형 니아신 제제 (Niaspan: 1,500~2,000 mg)와 위약을 투여하고 심혈관질환을 줄일 수 있는지 확인하기 위해 진행됐지만 니아신 병용요법이 심혈관 위험을 낮추지 못한 채 연구시작 3년 만에 중단됐다.²⁰ 특히 뇌졸중 발생은 대조군에 비해 니아신 병용군에서 2배(각각 12명과 28명) 가까운 발생을 보였다. HPS2-THRIVE 연구는 25,673명을 대상으로 니아신/ralofibrant와 위약을 비교하였으며 심혈관질환과 관련된 사망, 비치명적 심근경색, 뇌졸중, 관상동맥 재관류술이나 니아신/ralofibrant군에서 14.5%, 대조군에서 15%로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못했다.²¹ 문제는 유해반응으로 니아신/ralofibrant 병용 투여군에서 1,000명당 30건의 유해반응이 발생한 것으로 나타났고 이 가운데 뇌출혈을 포함한 출혈의 위험도가 0.7% 높게 나타났다. HDL 콜레스테롤의 혈중농도를 올리기 위한 새로운 약제로서 가장 주목 받았던 것이 콜레스테롤 에스테르 전달단백 억제제이다. 그 중 가장 먼저 개발된 Torcetrapib은 ILLUMINATE 연구에서 심혈관질환의 발생률 및 사망률이 대조군에서 보다 더 높아지는 것으로 나타나 안전성에 대한 우려로 인하여 조기에 퇴출되었다.²² Dalcatrapib은 dal-OUTCOMES연구의 종료시점을 앞두고 시행된 중간 분석결과, 심혈관질환 예방에 대한 효과가 전혀 발견되지 않았으며, 이에 대한 연구 역시 현재 중단 상태에 있다.²³

(5) 새로운 이상지질혈증 치료지침에 대한 논란

최근 미국심장협회와 미국뇌졸중학회가 뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작 환자의 뇌졸중 재발 예방치료지침을 개정 발

표했다.²⁴ 2013 ACC/AHA 치료지침을 기반으로 했지만 일부는 표현을 바꿨으며 새로운 권고 사항도 추가되었다.²⁵ 추가된 부분은 임상적으로 죽상동맥경화성 심뇌혈관질환(ASCVD) 위험 근거가 낮고, LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 미만이라도 죽상경화에 의한 뇌경색 또는 일과성 뇌허혈발작 환자는 강력한 지질개선 효과를 위해 스타틴 치료를 해야 한다는 내용이다. 그러나 2013 ACC/AHA 치료지침에서 LDL 콜레스테롤 조절의 목표치가 없어진 것처럼, 새로운 뇌졸중 재발 예방 치료지침에서도 목표치는 제시되지 않았다. 이 지침은 모두 미국 내에서 시행한 무작위 연구를 근거로 만들었기 때문에 우리나라 환자에 대한 직접적인 근거로 삼기 어려우며, 향후 국내 뇌졸중 환자를 대상으로 한 근거 데이터가 있어야만 적절한 지침이 정립될 것이다.

(6) 요약

	내용	권고수준	근거 수준
1	죽상동맥경화성 뇌경색과 일과성 뇌허혈발작 환자로 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상인 경우 뇌졸중 재발 방지를 위하여 강력한 지질개선 효과를 위한 스타틴 치료를 권고한다.	I	B
2	LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 미만이고, 죽상동맥경화성 심뇌혈관질환이 없더라도, 죽상동맥경화에 의한 뇌경색 또는 일과성 뇌허혈발작 환자는 강력한 지질개선 효과를 위해 스타틴 치료를 권고한다.	I	C

참고문헌

1. WHO MONICA Project Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-114.
2. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
3. Hong KS, Bang OY, Kang DW, Yu KH, Bae HJ, Lee JS, et al. Stroke Statistics in Korea: Part I. Epidemiology and Risk Factors: A Report from the Korean Stroke Society and Clinical Research Center for Stroke. *J Stroke* 2013;15:2-20.
4. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-910.
5. Blood pressure, cholesterol, and stroke in Eastern Asia. Eastern stroke and coronary heart disease collaborative research group. *Lancet* 1998;352:1801-1807.
6. Suh I, Jee SH, Kim HC, Nam CM, Kim IS, Appel LJ. Low serum cholesterol and haemorrhagic stroke in men: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Lancet* 2001;357:922-925.
7. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008;196:489-496.
8. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300:2142-2152.
9. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular event in women. *JAMA* 2007;298:309-316.
10. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2007;38:1959-1966.
11. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for

- stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-463.
12. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-1255.
 13. Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V, Brass LM, Collins D, Wexler L, et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001;103:2828-2833.
 14. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
 15. 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.
 16. Amarenco P, Lavalley P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurology* 2004;3:271-278.
 17. Coull BM. Statin therapy after acute ischemic stroke in the Heart Protection Study. *Stroke* 2004;35:2233-2234.
 18. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Sillesen H, et al. SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70:2364-2370.
 19. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
 20. The AIM-HIGH Investigators. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
 21. Masana L, Cabré A, Plana N. HPS2-THRIVE results: bad for niacin/laropiprant, good for ezetimibe? *Atherosclerosis* 2013;229:449-450.
 22. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-2122.
 23. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-2099.
 24. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-2236.

2 만성신질환에서 이상지질혈증

1) 서론 및 역사

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

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

이상지질혈증은 심혈관계질환의 주요 위험인자 중 하나로 잘 알려져 있으며 정상 신기능을 가진 환자들의 경우, 스타틴(HMG-CoA reductase inhibitors)을 사용하여 적극적으로 이상지질혈증을 관리하는 것이 심혈관계질환의 일차 혹은 이차 예방에 효과가 있음이 밝혀졌으나, 상대적으로 만성신질환자들은 스타틴을 사용한 적극적인 치료의 효과뿐만 아니라 이상지질혈증의 양상이나 예후인자로서의 의미 역시 아직은 일관성 있는 정답이 없는 실정이다. 이러한 논란의 직접적인 원인으로 만성신질환자들을 대상으로 한 양질의 대규모 임상연구의 부족을 들 수 있겠으나, 2000년대 중반 이후부터는 몇 차례의 대규모 연구 결과가 발표된 바 있으며, 이를 바탕으로 2013년에 The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)에서는 만성신질환자들의 이상지질혈증의 관리에 대한 지침을 발표한 바 있다.¹ 과거 지침들과의 가장 큰 차이점들로는 만성신질환자들의 경우 LDL 콜레스테롤의 절대수치가 예후와 직접적인 상관관계를 갖는다고 보기 어려우며, 절대수치에 도달하기 위해서 스타틴을 포함한 약물들을 고용량으로 증량할 경우, 만성신질환자들에게는 그 안전성이 확보되지 않았다는 이유 등으로 치료목표 혹은 치료의 적절도 평가기준으로써 LDL 콜레스테롤 수치기준이 삭제되었고 이를 대신하여 future cardiovascular risk (rates per 1,000 person years)가 사용되었다는 점, 또한 그에 대한 치료가 직접적으로 어떠한 이점을 갖느냐에 보다 초점을 둔 점 등을 들 수 있다.

만성신질환의 정의

① 만성신질환 및 만성신질환의 단계의 정의에 관해서는 전 세계적인 가장 최근 consensus인 KDIGO 지침에 근거하여 다음의 두 가지 조건들 중 하나를 만족할 때로 정의한다.^{2,3}

I. 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)의 감소 유무와 상관없이 향후 신기능의 저하를 가져올 수 있는

표 5-1. 사구체여과율의 단계

사구체여과율 단계	단계별 설명	mL/min/1.73 m ²
G1	High and optimal	>90
G2	Mild	60~89
G3a	Mild-moderate	45~59
G3b	Moderate-severe	30~44
G4	Severe	15~29
G5	Kidney failure	<15

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

Statin	GFR G1-G2	GFR G3a-G5*
lovastatin	정상신기능과 동일용량	미정
fluvastatin	정상신기능과 동일용량	80 ⁴
atorvastatin	정상신기능과 동일용량	20 ⁵
rosuvastatin	정상신기능과 동일용량	10 ⁶
simvastatin/exetimibe	정상신기능과 동일용량	20/10 ⁷
pravastatin	정상신기능과 동일용량	40
simvastatin	정상신기능과 동일용량	40
pitavastatin	정상신기능과 동일용량	2

* 지속적인 투석치료를 요하는 만성신질환자 및 신이식을 시행 받은 만성신질환자들을 포함함.

구조적, 혹은 기능적 신손상이 3개월 이상 지속되는 경우를 지칭하며 이는 구체적으로 다음의 경우들을 포함한다.

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

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

② 사구체여과율의 단계별 분류는 The Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2009 (KDIGO 2009) 분류에 근거한다(표 5-1).

2) 용법 및 용량

사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 이상의 만성신질환자(신이식을 시행 받은 환자는 제외)는 정상인과 동일한 약제/용량의 사용이 허용되나 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만의 만성신질환자는 고용량의 스타틴 사용 시 안전성에 대한 명확한 자료가 없으며 잠재적인 부작용의 고위험군으로, 기존 대규모 연구^{4,7}에서 사용하였던 용량에 대한 자료가 있는 경우에는 그 연구에서와 동일 용량으로의 투여가 권장된다(표 5-2). 단, 일부 아시아인에서는 표 5-2의 용량보다 적은 용량에서도 LDL 콜레스테롤의 감소^{8,9} 및 임상지표의 호전¹⁰⁻¹¹이 관찰되었으므로, 표 5-2보다 저용량으로 치료할 것을 고려하여야 한다. 각 스타틴 별 임상약동학 특징을 표 5-3에 표시하였다.

표 5-3. 스타틴의 임상약동학적 특성

	rosuvastatin	atorvastatin	simvastatin	lovastatin	pravastatin	fluvastatin
반감기 (시)	20.8	15~30	2~3	2.9	1.3~2.8	0.5~2.3
요배설 (%)	10	< 2	13	10	20	6
CYP-3A4 대사	×	○	○	○	×	×
CYP 대사	2CY9	3A4	3A4	3A4	sulfation	2CY9

3) 지질강화 관련 효과 및 임상연구 결과

(1) 만성신질환자의 혈중 지질 이상에 대한 접근방법

- ① 만성신질환의 진단 시점에서 혈중 지질 검사를 시행하는 것이 예후에 도움이 된다는 직접적인 증거는 없으나, 비교적 경제적 부담이 적으면서 비침습적인 검사이며 중증 이상지질혈증이 발견될 경우, 갑상선기능저하증, 과도한 음주, 신증후군, 당뇨병, 간질환 및 기타 부신피질호르몬제 등의 투약 등의 이차성 이상지질혈증의 발견 및 감별에 도움이 되므로 권장한다.
- ② LDL 콜레스테롤 수치가 만성신질환자의 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, 만성신질환 진단 시점 이후의 LDL 콜레스테롤 수치에 대한 일률적이고 정기적인 추적 검사는 권장하지 않는다. 단, 환자의 순응도(adherence)에 대한 평가가 필요한 경우, 투석방법의 변경을 고려할 때, 기타 이차성 이상지질혈증의 진단이 필요한 경우, 혹은 스타틴 치료의 시작을 위해 50세 미만의 환자에서 10-year cardiovascular risk의 평가가 필요한 경우 등 환자 별 상태에 따라 개별적으로 추적관찰은 필요할 수 있다.

(2) 성인 만성신질환자의 콜레스테롤 강하 약물치료

- ① 만성신질환자에 있어서 콜레스테롤 강하요법과 관련하여 The European Society of Cardiology (ESC) and The European Atherosclerosis Society (EAS)의 2011년도 지침¹²에서는 만성신질환은 coronary artery disease (CAD) risk equivalent로 간주되며 이들에게서 LDL 콜레스테롤을 감소시키는 것이 우선적인 치료임을 강조하고 있다.
- ② 2013년 KDIGO 지침¹에서는 관점을 다소 달리하여 관상동맥질환의 절대적인 발생위험도와 보다 구체적인 스타틴 사용이 도움이 되는 대상군의 산출 등에 초점을 맞추고 있는 바, 관상동맥질환(coronary death or non-fatal myocardial infarction)의 10년 발생위험도가 10%를 초과하는 경우를 스타틴 치료 대상군으로 제시하였으며, 여기에는 1,268,029명의 The Alberta Kidney Disease Cohort¹³에 대한 분석에 근거하여,
 - I. 50세 이상에서는 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만이지만 투석을 하지 않는 환자가 스타틴 [또는 스타틴/ezetimibe 복합제]을 사용한 치료대상군에 해당되며,
 - II. 50세 미만에서는 관상동맥질환의 기왕력, 당뇨병, 허혈성 뇌졸중의 기왕력, 또는 향후 10년간 coronary death 또는 non-fatal myocardial infarction의 발생위험도가 10%를 초과하는 경우가 스타틴 [또는 스타틴/ezetimibe 복합제]을 사용한 치료대상군에 해당된다.¹

- ③ 50세 이상이면서 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 이상의 만성신질환자 [대부분 단백뇨(+) 및 경한 신기능저하]의 경우, 높은 심혈관계 위험도를 갖고 있으며 신질환을 갖고 있지 않는 일반인군에 비하여 스타틴에 의한 효과가 더 적을 것으로 판단되지는 않으므로 스타틴의 투여가 권장된다.
- ④ 지속적인 투석치료를 요하는 만성신질환자의 경우, The 4D Study (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie)⁵, AURORA Study (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Dialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events)⁶, SHARP (Study of Heart and Renal Protection)⁷ 등 3개의 대규모 전향적 무작위 대조군 연구 결과들을 근거로 스타틴의 사용과 관련된 유의한 효과가 입증된 바가 없다. 최근 위 연구들에서 파생된 post-hoc 연구들을 통해 일부 subgroup에서 스타틴의 사용이 효과가 있다는 보고가 있으나¹⁴⁻¹⁵ 그 영향은 명확하지 않다. 따라서 post-hoc 연구들의 대상이 되었던 일부 subgroup이나 기대여명이 긴 경우, 혹은 최근에 심근경색증의 과거력이 있는 경우 등 일부 환자군에서는 스타틴 사용을 고려해 볼 수 있으나, 다른 다수의 기존 중증 동반 질환이 있는 경우나 현재 복용하는 다른 약의 burden이 큰 경우 등에서는 스타틴을 투여하지 않는 것이 바람직하다.
- ⑤ 지속적인 투석치료를 요하는 만성신질환자들에게 스타틴 또는 스타틴/ezetimibe 복합제 치료를 새로 시작하는 것은 권장하지 않으나 투석치료 시작 이전부터 복용하고 있던 스타틴을 중단해야 하는지에 대한 대답은 명확하지 않다. 여기에 관한 직접적인 연구 결과는 없으나 SHARP study의 대상 환자들 중 34%(2,141명)의 경우, 연구 시작 시점에서는 투석치료를 받지 않았으나 연구 진행 중에 투석치료를 시작하였고 이들에게서도 유의한 효과가 관찰되었음을 근거로,¹³ 투석을 시작하였다는 이유만으로 스타틴 또는 스타틴/ezetimibe 복합제를 일률적으로 중단하는 것은 권장하지 않으나 투석치료를 하지 않은 환자들에 비해서는 그 효과가 적음을 염두에 두고 투약 지속에 따른 위험/효과 분석을 지속할 것을 권장한다.
- ⑥ 신이식을 시행 받은 만성신질환자의 경우, 관상동맥질환(coronary death+ non-fatal myocardial infarction)의 발생률은 ALERT (the Assessment of LEscol in Renal Transplantation) study를 통하여 약 21.5 events/1,000 patient-year로 정상인군에 비하여 매우 높은 것으로 알려져 있으며, 같은 연구에서 fluvastatin의 사용이 대조군에 비하여 통계학적으로 유의하지는 않았으나 관상동맥질환의 발생을 17% 감소시켰다.⁴ 이후 본 연구의 post-hoc subgroup analysis¹⁶나 unblinded extension study¹⁷에서 효과가 입증되어 신이식환자들에게 스타틴 사용을 고려해야 하나, ALERT study의 후속 연구들¹⁶⁻¹⁷에 대해서는 결과의 해석 및 연구진행의 방법론적인 면에서 논란의 여지가 있는 실정이다.
- ⑦ 2013년 ACC/AHA 치료지침에서는 투석을 시행 중인 환자에 대해 스타틴 투여를 권장하지 않았으며, 그의 만성신질환자에 대한 언급이 없다.

(3) 성인 만성신질환자의 중성지방 강하 약물치료

- ① 치료적 생활습관개선이 만성신질환자의 혈중 중성지방을 낮춘다는 증거가 약하다. 그러나 그 권장 내용을 고려할 때, 혈중 공복 중성지방수치가 500 mg/dL 이상의 만성신질환자에서 치료적 생활습관개선을 적용할 경우 심각한 영양결핍 상태에 있는 만성신질환자를 제외하고는 나쁜 영향을 줄 것으로 생각되지는 않으므로 일반적으로 권장한다.

I. 이전의 지침에서 권장되던 채장염 예방목적으로 피브린산유도체(fibric acid derivatives)를 사용하는 것은

그 증거가 매우 약하므로 더 이상 권장하지 않는다. 단, 공복 중성수치가 500 mg/dL 이상인 경우, 피브린산의 사용을 고려할 수 있으며 이때에는 신기능에 따라 적절히 용량 조절을 해야 한다. 이 경우, 해당 환자들은 부작용의 고위험군으로 평가되므로 스타틴 제제와 병용은 권장하지 않으며 니코틴산(nicotinic acid) 역시 안면 홍조 및 고혈당의 위험이 높고 만성신질환자들에게서의 사용에 대한 자료가 부족하므로 권장되지 않는다.

II. 일반 인구를 대상으로 한 대규모 메타분석¹⁸에 의하면 피브린산 치료로 major cardiovascular events와 coronary events가 각각 10%, 13% 감소하는 효과가 있음이 발표되었으나 이는 스타틴에 비하면 상대적으로 미약한 수준이고 최근 피브린산을 사용한 대규모 연구인 FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)¹⁹ 및 ACCORD-Lipid (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Lipid)²⁰에서도 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만의 환자들은 매우 적은 수가 참여하고 있으므로 이들 연구 결과가 만성신질환자들에게 있어 fenofibrate의 효과 및 안전성에 대한 대답이 되기에는 무리가 있는 실정이다. 뿐만 아니라, 특히 66세 이상의 고령에서 피브린산을 사용하였을 경우 혈청 크레아티닌 수치의 상승 및 이와 관련된 입원, 신장내과와의 협진 증가와 관련이 있다는 보고²¹ 등을 근거로 현재로서는 만성신질환자들에게 심혈관계 위험을 낮추기 위한 목적으로 피브린산 사용은 권장하지 않는다.

4) 부작용 및 금기증

- (1) 스타틴은 만성신질환 1~2기 환자들에게는 일반적으로 만성신질환이 없는 환자들과 유사한 정도의 안전성을 가지고 사용할 수 있다. 하지만 3기 이상의 만성신질환자에게 스타틴을 사용할 경우, 일반적으로 발생 가능한 부작용은 약물의 과용량 및 혈중 약물농도의 증가와 연관이 있으므로 가능하면 신장으로의 배설이 적은 약물을 선택하는 것이 바람직하다(표 5-3).²² 또한, 가능하면 P450-3A4 시스템(CYP-3A4)을 통해 대사되지 않는 약물을 사용하는 것이 약물 간 상호작용에 의한 부작용을 줄여줄 것으로 생각된다.
- (2) 일반적으로 만성신질환자들에게 피브린산의 사용을 권장하지 않으나 특수한 상황에서 사용이 불가피한 경우, 부작용과 관련하여 다음의 사항들을 고려하여야 한다.
 - ① 피브린산은 주로 신장을 통해 배설된다. 따라서 신기능에 따라 용량조절을 해야 한다.²³⁻²⁴
 - ② 피브린산은 경도의 가역적인 혈청 크레아티닌 수치의 상승을 유발할 수 있다.
 - ③ 피브린산 중에서 gemfibrozil은 혈청 크레아티닌 수치 상승 유발 정도가 fenofibrate에 비하여 상대적으로 적은 것으로 알려져 있으나, 반면 스타틴과의 병용 시 발생할 수 있는 횡문근융해증의 유발빈도는 더 높은 것으로 알려져 있다.

5) 요약

만성신질환자들이 심혈관계 질환의 고위험군이라는 사실에는 이견이 없어 보이나 이들에게서 지질농도 측정의 유용성, 치료 대상의 선택 및 그 효과에 대해서는 아직 뚜렷한 결론은 없는 상태이다. 특히 만성신질환자들의 혈중 LDL 콜레스테롤 농도는 이들에게서 비교적 흔한 염증이나 영양불량 등에 의해 영향을 받을 수 있으므로 단순히 지질 농도에 근거한 심혈관계질환의 위험도 판정은 유용성이 떨어진다. 반면에 SHARP 연구에 따르면 치료 전 LDL 콜레스테롤이

3 mmol/L(약 120 mg/dL) 미만인 경우에는 스타틴/ezetimibe의 예방효과가 없었으나 그 이상인 경우에는 예방효과가 있었던 결과로 미루어, LDL 콜레스테롤 농도의 측정이 치료 반응의 예측에는 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

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

투석치료를 포함한 신대체치료를 받고 있지 않은 만성신질환자들에 대하여 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 따로 언급이 없고, 2011 ESC/ESA 치료지침에서는 초고위험군(coronary artery disease risk equivalent)으로 분류하여 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 유지할 것을 권장하였다. 2013년 KDIGO 지침¹에서는 50세 이상의 모든 만성신질환자들에게, 또는 50세 미만의 만성질환자들 중에는 관상동맥질환의 기왕력, 당뇨병, 허혈성 뇌졸중의 기왕력, 또는 향후 10년간 coronary death 또는 non-fatal myocardial infarction의 발생위험도가 10%를 초과하는 환자들에게 스타틴치료를 권장하였다. 이와 같이 치료지침에 따라 서로 다른 의견이 제시되고 있는 것은 역시 이에 대한 연구가 부족하다는 것을 시사한다고 하겠다.

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

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

참고문헌

1. Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160:182.
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-2100.
3. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
4. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-2031.
5. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.
6. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
7. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192.
8. Saito Y, Goto Y, Nakaya N, Hata Y, Homma Y, Naito C, et al. Dose-dependent hypolipidemic effect of an inhibitor of HMG-CoA reductase, pravastatin (CS-514), in hypercholesterolemic subjects. A double blind test. *Atherosclerosis* 1988;

72:205-211.

9. Saito Y, Goto Y, Dane A, Strutt K, Raza A. Randomized dose-response study of rosuvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:329-336.
10. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-1163.
11. Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y, Yoshida T, Hirao K, Uchida Y. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2009;206:512-517.
12. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
13. Tonelli M, Muntner P, Lloyd DA, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;380:807-814.
14. Holdaas H, Holme I, Schmieder RE, Jardine AG, Zannad F, Norby GE, et al. Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1335-1341.
15. Marz W, Genser B, Drechsler C, Krane V, Grammer TB, Ritz E, et al. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1316-1325.
16. Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Gronhagen-Riska C, et al. fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant* 2004;4:988-995.
17. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5:2929-2936.
18. 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.
21. Zhao YY, Weir MA, Manno M, Cordy P, Gomes T, Hackam DG, et al. New fibrate use and acute renal outcomes in elderly adults: a population-based study. *Ann Intern Med* 2012;156:560-569.
22. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2375-2384.
23. Eknoyan G, Levin A, Levin N, Kasiske B, Cosio F. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:S1-S91.
24. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C-18C. Kenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99:3C-18C.

3 당뇨병에서의 이상지질혈증

1) 배경

당뇨병 특히 제2형 당뇨병은 대사증후군의 결과로 여겨진다. 즉, 비만과 인슐린저항성이 지속되면 이상지질혈증(고중성지방혈증, 저HDL 콜레스테롤혈증), 고혈압, 고혈당이 나타나고, 결국 제2형 당뇨병과 심혈관질환이 발생하게 된다. 따라서 대사증후군이나 당뇨병이 있는 경우 심혈관질환의 발생 위험이 매우 증가되며, 심혈관질환은 당뇨병 환자의 가장 중요한 사망원인 중 하나이다.¹ 당뇨병 환자의 경우 비당뇨인에 비해 심혈관질환으로 인한 사망이 2~4배 정도 높기 때문에 당뇨병에서 보이는 이상지질혈증은 적극적인 치료의 대상이 된다.² 하지만 국내에서는 제2형 당뇨병 환자에서 적극적인 이상지질혈증에 대한 치료를 하지 않고 있는 실정이다.³

2) 당뇨병 환자에서 검사 및 추적 관리

전형적인 당뇨병성 이상지질혈증은 고중성지방혈증 및 저HDL 콜레스테롤혈증을 보인다. 또한 LDL 콜레스테롤이 높지 않다 하더라도 small dense LDL 입자가 많아지면서 죽상동맥경화증이 더 잘 발생하는 특징을 보인다. 따라서 당뇨병 환자는 진단 시, 그리고 매년 혈중 지질 검사를 시행할 것을 권고한다. 일반적인 지질 검사(총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방)외에도 non-HDL 콜레스테롤이나 apoB를 측정하여 당뇨병성 이상지질혈증을 평가할 수 있다.⁴

3) 이상지질혈증의 치료 및 목표

당뇨병 환자에서 일차적인 이상지질혈증의 치료목표는 LDL 콜레스테롤을 100 mg/dL 미만으로 낮추는 것이다. 또한 HDL 콜레스테롤을 남자 40 mg/dL, 여자 50 mg/dL 이상으로, 그리고 중성지방을 150 mg/dL 미만으로 조절할 것을 권고한다.

또한 2004년 미국 NCEP-ATP III 수정보완판에 의하면 심혈관질환이 동반된 초고위험도의 당뇨병환자의 경우 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 추가로 권고하였다. 그 후 2008년 미국당뇨병학회/미국심장학회(ADA/ACC)의 이상지질혈증 치료 지침에서는 당뇨병 환자 중 흡연, 고혈압, 심장질환으로 인한 조기 사망의 가족력 중 하나라도 있는 환자는 초고위험 환자로 구분하여 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만, non-HDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만, apoB 80 mg/dL 미만을 치료목표로 제시하고 있다.⁵ 2011년 유럽심장학회 이상지질혈증 치료 지침에서는 당뇨병 환자의 경우 미세 단백질과 같은 target organ damage가 동반된 당뇨병 환자만을 초고위험군으로 분류하여 LDL 콜레스테롤 조절 목표를 달리 할 것을 권고하고 있다.⁶ 2013년 발표된 ACC/AHA 치료지침에서는 제2형 당뇨병 환자는 40~75세의 경우 기저 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 이상이면 중간강도 스타틴 치료를 권고한다.⁷ 본 이상지

질혈증 진료지침에서는 당뇨병 동반 유무와 관계없이 심혈관질환이 동반된 경우 초고위험군으로 분류하고 있으며 보다 적극적으로 LDL 콜레스테롤을 조절할 것을 권고한다. 심혈관질환이 동반되지 않은 당뇨병의 경우 일반적인 치료 목표인 LDL 콜레스테롤 100 mg/dl 미만으로 낮추는 것을 권고한다.

당뇨병 환자에서 이상지질혈증이 있는 경우 적극적인 생활습관 개선을 해야 한다.⁸ 이는 환자마다 개별화된 교육을 해야 한다. 약물치료를 중단하는 경우 상당수의 환자가 다시 악화되는 것이 확인되었기 때문에 유지요법을 해야 하며, 투약지속성에 대한 확인이 필수적이다.⁹

HPS (Heart Protection Study)에서 40세 이상의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 simvastatin을 사용하여 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 관계없이 LDL 콜레스테롤을 30% 낮춘 결과 주요 관상동맥질환 발생을 25% 감소시켰다고 보고하였다.⁹ 이러한 결과는 40세 이상의 제2형 당뇨병이 있는 환자에게 위험도 평가 없이 스타틴 치료를 하는 것이 도움이 됨을 시사한다. 세계당뇨병연명의 진료지침에서는 이런 연구 결과를 참고로 지침을 제시하고 있다.

4) 이상지질혈증의 예방

제2형 당뇨병 환자에서 일차 예방 목적으로 스타틴을 사용할 것인가에 관한 연구는 CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) 연구가 대표적이다.¹¹ 40~75세이고 심혈관질환 위험인자를 1개 이상 동반한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 atorvastatin 10 mg을 투약한 결과 평균 LDL 콜레스테롤이 72 mg/dL로, 기저 대비 39% 감소하였으며, 심혈관질환 발생 위험은 37% 감소하였다.

제2형 당뇨병 환자가 기존에 심혈관질환의 병력이 있으면서 일차 예방 목적으로 스타틴을 사용할 때는 TNT, PROVE-IT 연구 결과를 보면 atorvastatin 80 mg을 투약하여 LDL 콜레스테롤을 57~77 mg/dL로 유지한 경우가 저용량 스타틴을 사용하여 81~99 mg/dL로 유지한 경우보다 심혈관질환의 발생을 의미 있게 감소시키는 결과를 보여주었다. 메타분석에서도 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴 치료는 기저 LDL 콜레스테롤 수치나 환자의 특성에 관계없이 LDL 콜레스테롤 1 mmol/L (38 mg/dL) 감소할 때 심혈관질환이 20%까지 감소하는 것을 보고하였다.^{12,13}

5) 스타틴 이외의 약제

제2형 당뇨병 환자에서 스타틴과 피브린산 유도체를 병합하여 중성지방을 낮추고 HDL 콜레스테롤을 올리는 것이 도움이 되는지에 대해서는 논란이 많다. FIELD 연구나 ACCORD 연구에서 일차 유효성평가로서 심혈관질환의 발생 위험을 낮추는데 실패하였으나, 전형적인 이상지질혈증(중성지방 200 mg/dL이면서 HDL 콜레스테롤 34 mg/dL 미만)이 있는 세부 그룹에서는 심혈관질환 예방효과가 있을 것을 시사한 바 있다.^{14,15}

6) 요약

당뇨병 환자에서 이상지질혈증이 있는 경우 일차적인 치료방법은 스타틴의 사용이다. 일반적인 치료용량을 사용한 후 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못하면 스타틴의 용량을 증량할 수 있으며, 아예 처음부터 LDL 콜레스테롤 감소효과가 높은 스타틴을 사용하는 방법도 있다. 일반적으로 고용량 스타틴이 부작용 위험이 높기 때문에 LDL 콜레스

테를 감소효과가 있는 다른 약제(ezetimibe)를 스타틴에 병용하여 사용할 수 있으나 심혈관질환 예방효과에 대한 근거는 부족한 실정이다. 또한 스타틴 이외의 이상지질혈증 치료 약제(오메가-3 지방산, 나이아신)의 효과에 대해서도 근거가 부족하며, 특히 국내에서는 연구가 많이 부족한 실정이다.^{15,16}

참고문헌

1. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-1132.
2. Haffner SM, Lehto S, 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. Roh E, Ko SH, Kwon HS, Kim NH, Kim JH, Kim CS, et al. Taskforce Team of Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association. Prevalence and Management of Dyslipidemia in Korea: Korea National Health and Nutrition Examination Survey during 1998 to 2010. *Diabetes Metab J* 2013;37:433-449.
4. 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.
5. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. American Diabetes Association and American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008;31:811-822.
6. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
7. 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.
8. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hamalainen H, et al. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes Care* 2008;31:805-807.
9. Lee SH, Kwon HS, Park YM, Ko SH, Choi YH, Yoon KH, et al. Statin Discontinuation after Achieving a Target Low Density Lipoprotein Cholesterol Level in Type 2 Diabetic Patients without Cardiovascular Disease: A Randomized Controlled Study. *Diabetes Metab J* 2014;38:64-73.
10. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
11. 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.
12. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et

- al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
14. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
 15. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:692-694.
 16. Lee JH, Kang HJ, Kim HS, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Effects of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg vs. atorvastatin 20 mg on apolipoprotein B/apolipoprotein A1 in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: results of a randomized controlled trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:343-351.
 17. Lee MW, Park JK, Hong JW, Kim KJ, Shin DY, Ahn CW, et al. Beneficial Effects of Omega-3 Fatty Acids on Low Density Lipoprotein Particle Size in Patients with Type 2 Diabetes Already under Statin Therapy. *Diabetes Metab J* 2013;37:207-211.

4 노인과 이상지질혈증

우리나라는 이미 지난 2000년 65세 이상의 인구가 7.2%를 차지하여 고령화 사회(aging society)에 진입하였고 2026년에는 20%를 넘어 초고령 사회(super-aged society)가 될 것으로 전망되고 있어 세계에서 유래가 없는 빠른 고령화가 진행되고 있다. 특히 80세 이상의 초고령자의 증가 속도가 두드러져서 2005년 80세 이상의 인구가 전체 인구 중 1.4%에 불과하였지만 2050년에는 전체 인구의 14%를 차지할 것으로 예상된다.¹

노인 인구의 증가, 특히 초고령자의 증가로 인해 심혈관계질환의 유병률과 사망률도 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 특히 심뇌혈관계질환으로 인한 사망의 대다수가 노인에서 발생하며, 신생물 질환에 의한 사망은 초고령자에서 감소하는 추세를 보이는 것에 비해 심뇌혈관계질환에 의한 사망률은 지속적으로 증가한다. 또한 노인 환자에서는 심뇌혈관계질환으로 인해 일상생활을 유지할 수 있는 기능이 저해됨으로써 기능의존의 위험성이 증가된다는 점을 고려할 때 노인에서 심뇌혈관계질환의 중요성은 앞으로 더욱 더 강조될 것이다.

특히 노인에서는 이상지질혈증의 유병률이 증가하며, 관상동맥질환의 고위험군에 해당되는 경우가 많아 지질강화 요법에 의해 많은 이득을 볼 수 있을 것으로 기대된다. 그러나 최근까지도 고령인구에서 콜레스테롤과 심혈관계질환의 상관관계, 특히 사망률과의 관계에 대해서는 논란이 있다. 또한 노인에서 스타틴을 사용하였을 때 안정성과 부작용 발생위험에 대한 우려에 대한 의문이 끊임없이 제기되었다.

2001년 발표된 Honolulu Heart Program 코호트 연구 결과에 따르면 3,572명을 콜레스테롤 수치에 따라 4그룹으로 나누어 추적 관찰한 결과 예상과는 달리 혈중 콜레스테롤 수치가 낮을수록 사망률이 높은 결과를 보였다.² 이러한 결과를 토대로 노인에서 콜레스테롤의 과도한 저하는 감염증, 암 발생 등의 증가로 인해 사망률이 증가될 수 있다는 우려가 제시되었다. 그러나 콜레스테롤이 낮았던 그룹이 보다 고령이었고 체중감소가 동반된 환자가 많았다는 점을 고려할 때 콜레스테롤에 의한 차이보다 다른 요소(고령, 전신상태 불량)가 환자의 예후와 관련되었다는 분석이 보다 적합하다고 생각된다.

이러한 논란은 이후 노인에서 심혈관계질환의 예방을 위한 스타틴의 유용성을 검증하기 위한 연구 결과가 발표되면서 종식되었으나 아직까지 80세 이상의 초고령자, 노쇠한 노인 등 임상연구의 대상에서 제외된 환자군에서 콜레스테롤 수치와 심혈관계질환 및 사망률의 상관관계, 그리고 스타틴 치료의 효용성에 대해서는 근거가 부족한 상태이다.

미국의 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 75세가 넘는 경우에 이미 스타틴을 사용하고 있고 부작용이 없는 경우에는 지속적으로 사용할 것을 권장하였다. 이차 예방에서는 젊은이에게 사용되는 고강도 스타틴은 고령에서는 근거가 부족하므로 사용하지 말고, 중간강도의 스타틴을 사용할 것을 권장하였다. 일차 예방에서는 동반 질환, 안정성 검토, 치료의 순위를 감안하여 스타틴 투여 여부를 결정할 것을 권고하였다.

반면에 2011년 ESC/EAS 치료지침에서는 노인도 일차 및 이차 예방 모두에서 젊은이와 그 효과 면에서 차이가 없으므로 같이 치료하되, 동반 질환이나 다수의 타 약제를 복용하는 경우가 많으므로 약물 상호작용과 스타틴의 부작용에 주의할 것을 권장하였다.

1) 일차 예방

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) 연구는 70세 이상의 환자를 대상으로 pravastatin의 유용성과 안정성을 알아보고자 수행된 연구로 노인 환자에서도 스타틴 사용은 심혈관질환의 발생 및 심혈관질환에 의한 사망률을 통계적으로 유의하게 감소함을 보고하였다.³ 또한 최근 JUPITER 연구의 하위 분석에서 LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 미만이고 hsCRP 2.0 mg/L인 70세 이상에서도 rosuvastatin 사용이 심혈관질환의 발생을 감소시키는 것으로 관찰되어 노인에서도 스타틴이 일차 예방에 유용할 수 있음을 보여주었다.⁴

따라서 이상지질혈증이 동반되어 있거나, 심혈관질환의 고위험군인 노인환자에서 일차 예방 목적으로 스타틴을 사용하는 것에 대한 근거는 있으나, 스타틴의 사용에 따른 비용-대비효과 및 장기간 사용하였을 때 안정성에 대해서는 아직까지 논란이 있다.

2) 이차 예방

TNT 연구와 CARDS 연구에서 65세 이상의 노인만을 분석한 하위 연구에서도 스타틴의 사용이 노인에서 유의하게 심혈관질환의 발생을 줄였으며 안정성 측면에서도 문제가 없는 것으로 나타났다.^{5,6} 심근경색 후 관상동맥질환 발생에 미치는 pravastatin의 효과를 알아보기 위해 수행된 Cholesterol and Recurrent Events (CARE) 연구에서 주요 관상동맥질환 및 관상동맥질환에 의한 사망, 그리고 뇌졸중 등의 주요 심뇌혈관사건이 유의하게 감소함을 관찰하였다.⁷

이와 같이 심혈관질환을 동반한 노인 환자에서 스타틴의 사용은 젊은 성인과 비교하여도 큰 문제점 없이 유용한 것으로 알려져 있다. 하지만 노인 수축기심부전 환자를 대상으로 한 Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) 연구에서 rosuvastatin 사용이 심혈관질환의 발생 및 이로 인한 사망률을 감소시키지는 못

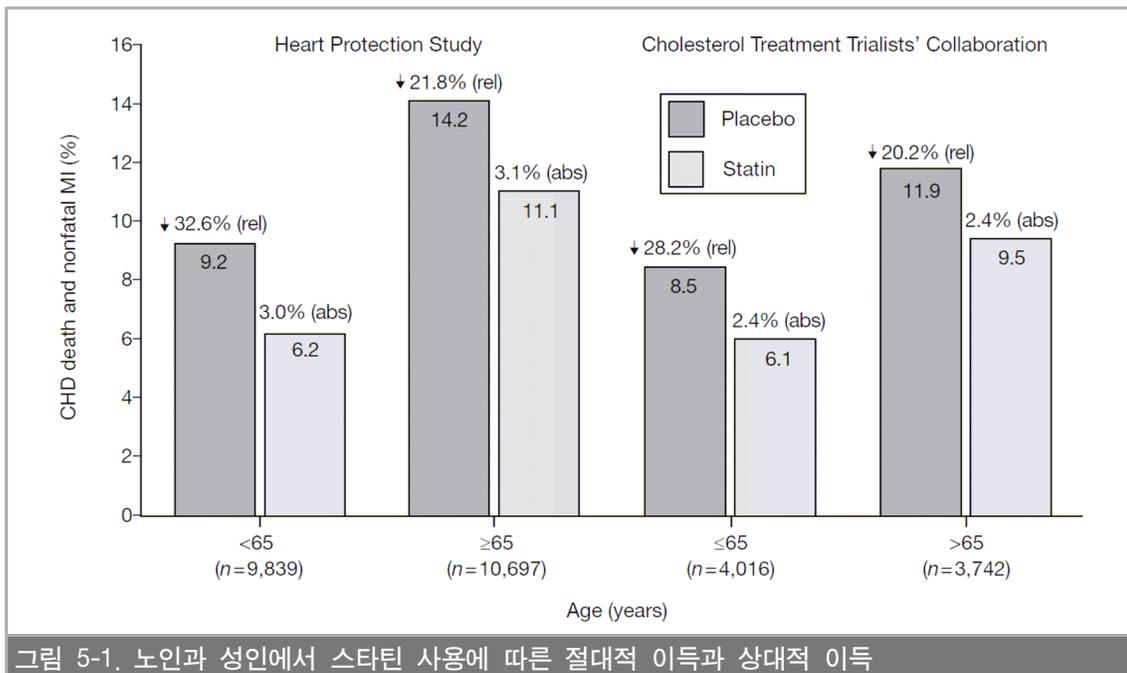


그림 5-1. 노인과 성인에서 스타틴 사용에 따른 절대적 이득과 상대적 이득

하였다.⁸

그런데 노인 환자에서 심혈관질환의 발생 위험이 젊은 성인에 비해 높은 점을 고려하면 비록 스타틴 사용에 따른 상대적인 위험도 감소가 노인 환자에서 낮다고 하여도, 절대적인 이득은 오히려 클 수 있고, 따라서 노인 환자에서 스타틴의 사용은 비용-대비 효능 측면에서도 효과적인 것으로 생각된다.

3) 안전성과 약물상호작용

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

참고문헌

1. 통계청. 2005년 사망원인통계연보. 2006.
2. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the honolulu heart program: A cohort study. *Lancet* 2001;358:351-355.
3. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (prosper): A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
4. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated c-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: Exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488-496.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.

5 소아청소년기 이상지질혈증

이상지질혈증은 소아청소년기에 시작되며 조기 죽상 경화증과 조기 심혈관질환 발생을 유발한다.^{1,17} 이는 심혈관 질환 발생의 다른 위험인자인 고혈압, 비만 등과의 연관성이 알려졌으며 여러 연구들에서 어린 소아기부터 죽상경화성 병변이 시작, 진행됨이 알려지면서 소아청소년기의 이상지질혈증 관리가 점차 중요하게 대두되고 있다.¹⁻⁵

1) 소아청소년 이상지질혈증 정의

혈청 지질의 농도는 나이, 성별, 민족에 따라 다르다. 1992년 미국의 NHLBI (NIH Heart, Lung and Blood Institute)에서 2~18세 소아청소년의 검사와 치료를 위한 지침으로 NCEP (National cholesterol education program)을 발표하였으며,² 이는 다른 기관들의 고지질혈증 치료지침의 기초가 되었다.^{4,6-7} 2011년 NHLBI Expert panel에서 개정된 소아청소년의 혈청 지질 수치 기준은 아래와 같다(표 5-5).¹ 소아청소년에서 중성지방은 9세 미만 ≥ 100 mg/dL, 10~19세 ≥ 130 mg/dL를 기준으로 하고 HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL로 한 반면, 미국심장학회에서는 중성지방 > 150 mg/dL, HDL 콜레스테롤 < 35 mg/dL를 기준으로 하며⁴ International Diabetes Federation (IDF) 기관에서는 중성지방 ≥ 150 mg/dL, HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL 기준으로 각각 권고한다.⁸ 국내 소아청소년 이상지질혈증의 확립된 기준이 아직 없으며 여기에서는 2011년 NHLBI Expert panel의 기준을 따른다.

2) 한국 소아청소년의 혈청 지질 수치와 이상지질혈증의 유병률

(1) 한국 소아청소년의 혈청 지질농도

한국 소아청소년 혈청 지질 수치는 미국의 백인과 유사하다.⁹⁻¹⁰ 국민건강영양조사자료(2007~2010)에 따르면 한국 소아청소년에서의 이상지질혈증의 기준은 95%에 해당하는 총콜레스테롤 > 200 mg/dL, LDL 콜레스테롤 > 130 mg/dL로 정의할 수 있으며 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 수치의 평균값과 50% 수치는 미국과 동일하였다. 반면 중성지방 ≥ 150 mg/dL은 90% 수치였으며 HDL 콜레스테롤은 미국에 비해 낮았다.

표 5-5. 소아와 청소년에서 정상 혈중 지질 수치와 비정상 지질 수치(mg/dL)

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

(2) 한국 소아청소년의 이상지질혈증 유병률

한국 소아청소년에서의 평균 LDL 콜레스테롤 수치는 1998년 89.3 ± 0.8 mg/dL에서 2001년 96.5 ± 1.2 mg/dL로 증가하였고 동일기간 중 중성지방 >110 mg/dL 유병률과 HDL 콜레스테롤 <40 mg/dL 유병률은 각각 6.2%, 10.5% 증가하였다. 국민건강영양조사(2007~2010) 분석연구에서 10~18세 청소년에서 이상지질혈증의 유병률은 남아 25.2%, 여아 21.7%였으며, 고콜레스테롤혈증과 고LDL 콜레스테롤혈증 유병률은 여아가 남아보다 높았으며, 남아에서는 연령 증가에 따라 이상지질혈증의 유병률이 증가하였다.¹⁰⁻¹¹

2) 혈청 지질농도의 선별 검사

(1) 이상지질혈증과 심혈관질환

소아청소년의 지질 선별 검사는 소아기의 이상지질혈증을 조기 진단, 치료하여 성인기의 심혈관질환 발생의 위험도를 낮추려는 목적으로 시행된다. 2011년 NHLBI Expert panel에서 선별 검사 방법으로 non-HDL 콜레스테롤을 제안하였고 이는 LDL 콜레스테롤보다 심혈관질환 발생 예측 관련이 더 높은 검사로 평가되며 식후 검사가 가능한 장점이 있다.^{1,12}

심혈관질환은 협심증, 말초성/중추성 혈관질환, 심근경색, 관상동맥질환이나 이로 인한 돌연사로 정의된다. 한국에서도 관상동맥질환의 가족력은 소아에서 심혈관질환의 위험을 2배로 증가시킨다.¹³ 심혈관질환의 위험인자가 있거나 발생위험이 높은 상태에 있는 소아에서는 반드시 이상지질혈증에 관한 선별 검사를 해야 한다.¹⁴

① 심혈관질환의 고위험인자

약물치료가 필요한 고혈압, 흡연자, 체질량지수 $\geq 97\%$, 제1형 당뇨병/ 제2형 당뇨병, 만성신질환/말기신질환/신이식 상태, 심장이식 상태, 동맥류 있는 가와사키질환

② 심혈관질환의 중등도 위험인자

약물치료가 필요치 않는 고혈압, 체질량지수($\geq 95\%$, <97%), HDL 콜레스테롤 <40 mg/dL, 관상동맥류가 치료된 가와사키질환, 만성염증성질환(루푸스, 연소성 류마티스 관절염), 신증후군, AIDS

③ 심혈관질환 위험 상태

가족성 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 신증후군, 만성신질환, 심 이식상태, 동맥류 동반된 가와사키질환, 만성염증성 질환, 선천성 심질환, 암 치료후 상태

(2) 연령별 선별 검사 권고안

과거 선별 검사의 대상은 조기 관상동맥질환이나 이상지질혈증의 가족력에 근거하여 시행하였으나 전체 이상지질혈증 소아의 30~60%가 제외되는 결과를 초래하였다. 2011년 NHLBI 치료지침에서는 조기 관상동맥질환 가족력이나 심혈관 위험인자가 있는 1~9세 연령의 소아에서는 공복 지질 검사를 시행한다. 모든 9~11세, 18~21세 소아청소년에서는 비공복 상태의 혈중 non-HDL 콜레스테롤 검사를 이용한 보편적 검진을 권고한다(표 5-6).¹

현재 국내에서는 과체중 소아청소년(초4, 중1, 고1) 대상으로 총콜레스테롤 검사가 시행되며 총콜레스테롤 ≥ 200 mg/dL 또는 반복 측정 시 ≥ 170 mg/dL이면 공복 지질 선별 검사를 하고 있다.¹⁵ 향후 NHLBI 진료지침에 대한 국내 진료지침에 대한 개정이 필요하다.

표 5-6. 소아기의 혈청 지질 검진 권고안¹

	0~2세	2~8세	9~11세	12~16세	17~21세
공복 지질 검사		고위험군		새로운 고위험군	
비공복 non-HDL 콜레스테롤			보편적 검진		보편적 검진

3) 소아기의 이상지질혈증의 치료

(1) 치료 방법

치료 계획은 연령, LDL 콜레스테롤 수치, 심혈관계 위험 인자의 유무에 따라 달라진다. 일차 관리 방법은 심혈관계의 건강을 목표로 한 식요법, 금연, 생활습관 개선이며 이로 충분치 못할 경우에만 선택적으로 약물요법을 고려한다. 비만 소아에서는 적절한 식요법과 규칙적인 운동습관을 유지하여 체중을 조절하여 적절한 체질량지수의 성장을 하도록 한다. 치료지침의 일차 목표는 LDL 콜레스테롤이며, 2011년 NHLBI 치료지침에서는 중성지방을 추가목표로 정하였다.¹ LDL 콜레스테롤이 110~129 mg/dL이면 치료는 1단계 식요법과 생활습관 개선을 권장하며 1년마다 재검사를 시행한다. LDL 콜레스테롤이 >130 mg/dL이면 1단계 식요법과 생활습관 개선을 권장하며 3개월 간격 재검사를 시행하며 <130 mg/dL 이하로 되지 않으면 2단계 식요법, 섬유소와 식물성지방 섭취를 권장한다.¹⁸ 약물치료의 시작은 LDL 콜레스테롤 수치, 다른 심혈관질환의 위험인자의 유무, 조기 관상동맥질환의 가족력에 따라 결정된다. 중성지방 >500 mg/dL 경우에는 스타틴이나 피브리산유도체 치료를 고려한다(그림 5-2).^{1,16}

(2) 식요법

NCEP 패널에서는 2세 이후 식요법을 권장하며, 먼저 1단계 식요법부터 시작하고 6~8주 후 혈액 지질 검사를 반복 시행한다. 1단계 식요법은 지방을 총 에너지 섭취의 30%로 유지하고 포화지방섭취 10% 미만, 하루 총콜레스테롤 섭취 300 mg 미만으로 제한하는 식요법이며 목표에 도달하지 못하면 2단계 식요법(포화지방섭취 7% 미만, 하루 총콜레스테롤 섭취 200 mg 미만, 트랜스지방 섭취 <1%, 불포화지방 섭취 10% 내외)을 시행한다. 고기나 고지방 유제품과 같이 포화지방이 많은 음식은 제한하고 과일, 채소 섭취를 권장하며 식물성 지방은 음식내의 콜레스테롤의 신체 흡수를 저해하므로 권장한다. 특히 섬유소 섭취는 심장질환의 위험을 낮출 수 있으므로 적극 권장한다.¹⁸⁻²⁰

(3) 생활습관 개선

한국 소아청소년의 이상지질혈증 유병률의 증가는 최근 서구화된 식습관과 신체활동 감소로 인한 것으로 여겨지고 있다. 하루에 60분 이상의 규칙적인 중등도 이상의 신체활동, 유산소 운동이 권장되며 TV 시청이나 인터넷 사용시간은 가능한 줄이는 것을 권장한다.^{21,22} 흡연은 필히 금지해야 한다.

(4) 약물요법

약물요법은 적어도 6~12개월 동안 식요법과 생활습관 개선 치료를 지속한 후에도 치료 반응이 낮은 10세 이상의 소아에서 권장한다.²³ LDL 콜레스테롤을 낮추기 위한 약물치료는 다른 위험인자 없이 LDL 콜레스테롤 ≥ 190 mg/dL 인 경우와 LDL 콜레스테롤 ≥ 160 mg/dL이면서 조기 관상동맥질환 가족력이 있거나 심혈관질환 고위험 인자가 1개

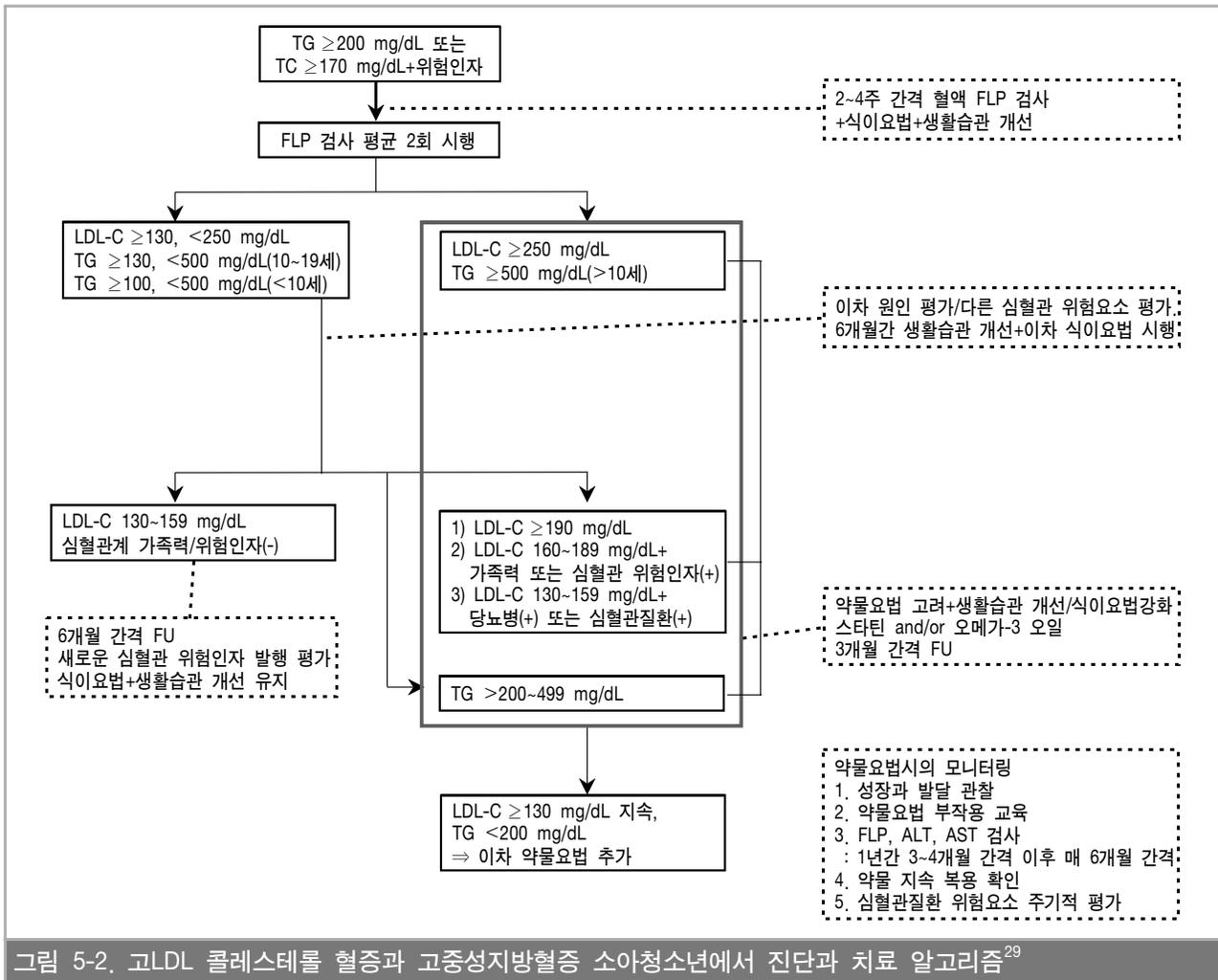


그림 5-2. 고LDL 콜레스테롤 혈증과 고중성지방혈증 소아청소년에서 진단과 치료 알고리즘²⁹

이상이거나 중등도 인자가 2개 이상인 경우에 시작한다. 미국 당뇨병학회에서는 당뇨병소아청소년의 경우 더욱 엄격하게 기준을 적용하여 LDL 콜레스테롤 ≥ 160 mg/dL이거나 심혈관질환의 위험인자가 있으면 LDL 콜레스테롤 ≥ 130 mg/dL일 때 약물요법을 고려한다. 소아청소년에서의 LDL 콜레스테롤 수치의 목표는 ≤ 130 mg/dL이다.²⁴

① 스타틴(HMG-CoA 환원효소 억제제, 3-Hydroxy 3- methyl- Glutaryl coenzyme A reductase inhibitor)

스타틴은 소아청소년 연구에서 안전하고 단기간 효과가 있는 것으로 알려졌으며 LDL 콜레스테롤을 20~50% 감소시킨다. Atorvastatin과 simvastatin은 10세 이상 남아 연구에서 효능이 입증되었다.²⁵ 스타틴의 흔한 부작용은 간효소치와 크레아티닌키나제 상승으로 근육병증은 아주 드물지만 치명적 결과를 초래할 수 있으므로 3~4개월 간격의 간 효소치와 크레아티닌키나제 검사가 필요하다.²⁴

② 담즙산제거제(bile acid binding resins ; cholestyramine, colestipol)

담즙산제거제는 소아 이상지질혈증의 일차 선택약제로 콜레스테롤수치를 10~20% 낮추고 LDL 수용체 활성을 증가시키지만 소화불량의 부작용이 있다.²⁶

③ Ezetimibe

Ezetimibe는 콜레스테롤 흡수를 선택적으로 억제하는 새로운 계열의 지질저해제로 2012년 이후 10세 이상 소아대

상 연구에서 그 효과가 보고되었다.²⁷ 스타틴의 보조치료제로 쓰이며 LDL 콜레스테롤을 20% 감소시킨다. 어린 연령 소아대상의 연구는 거의 없다.

④ 나이아신(Niacin)

나이아신은 HDL 콜레스테롤을 증가시키고 LDL 콜레스테롤을 감소시키며 중성지방을 감소시키는 약제로, 주로 보조치료제로 쓰인다. 얼굴홍조, 가려움증의 부작용이 있다.

⑤ 피브린산유도체(Fibrate)

중성지방을 낮추고 HDL 콜레스테롤을 증가시키며 스타틴과 병행요법시 치료효과가 증가될 수 있으나 횡문근융해증이 발생할 수 있다.²⁸

참고문헌

1. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128:S213-256.
2. 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.
3. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid research clinics follow-up study. *Pediatrics* 2007;120:340-345.
4. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2194-2197.
5. Statistics Korea. Annual report on the cause of death statistics, 2010 [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; [2013 Jan 9]. Available from: <http://kostat.go.kr/portal/english/news/1/8/index.board?bmode=read&bSeq=&aSeq=250427&pageNo=1&rowNum=10&navCount=10&currPg=&sTarget=title>.
6. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122:198-208.
7. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K, et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003;107:1562-1566.
8. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanina S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8:299-306.
9. Yang S, Hwang JS, Park HK, Lee HS, Kim HS, Kim EY, et al. Serum lipid concentrations, prevalence of dyslipidemia, and percentage eligible for pharmacological treatment of Korean children and adolescents; data from the Korean National Health and Nutrition examination Survey IV (2007-2009). *PLoS One* 2012;7:e49253.
10. Kim SH, Ahn BC, Joung H, Park MJ. Lipid profiles and prevalence of dyslipidemia in Korean adolescents. *Endocrinol Metab* 2012;27:208-216.
11. Lim S, Jang HC, Park KS, Chol SL, Lee MG, Joung H, et al. Changes in metabolic syndrome in American and Korean youth, 1997-2008. *Pediatrics* 2013;131:e214-222.
12. Srinivasan SR, Frontini MG, Xu J, Berenson GS. Utility of childhood non-high-density lipoprotein cholesterol levels in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2006;118:201-206.
13. Lee KH, Son CS, Lee JW, Tockgo YC. Serum lipids in children and adolescents with family history of coronary artery diseases. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:482-492.
14. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk

- pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *J Cardiovasc Nurs* 2007;22:218-253.
15. Korea Education Development Institute. School health medical examination guideline [Internet]. Seoul: Ministry of Education, Science, and Technology; 2008. Available from: http://www.keric.net/keric/search/SearchControler.jsp?menuchk=yes & mode=1& menuon=22& sortItem=item_pubyear & pg=6.
 16. 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.
 17. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656.
 18. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2005;112:2061-2075.
 19. Laurin D, Jacques H, Moorjani S, Steinke FH, Gagne C, Brun D, et al. Effects of a soy-protein beverage on plasma lipoproteins in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1991;54:98-103.
 20. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Paul SM, Kulkarni KR, Mietus-Snyder ML. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study). *Am J Cardiol* 2005;95:869-871.
 21. Hong HR, Kim SU, Kang HS. Physical activity and metabolic syndrome in Korean children. *Int J Sports Med* 2009;30:677-683.
 22. 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.
 23. 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.
 24. McCrindle BW; American Heart Association Writing Group, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, et al. Summary of the American Heart Association's scientific statement on drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:982-985.
 25. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:74-80.
 26. Stefanuffi C, Mazza F. Multiple lipid-lowering treatment in pediatric patients with hyperlipidemia. *Med Chem* 2012;8:1171-1181.
 27. Blagden MD, Chipperfield R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin in untreated patients with primary hypercholesterolaemia and coronary heart disease. *Curr Med Res Opin* 2007;23:767-775.
 28. Couch SC, Daniels SR. Lipid disorders in children and adolescents. In : Sperling MA, editors. *Pediatric Endocrinology*. 3th Ed. Philadelphia : Saunders Elsevier In; 2008. p839-851.
 29. JS Lim. Management of dyslipidemia in Korea children and adolescent in clinical practice. *Ann Ped Endocrinol Metabol* 2013;18:1-8.

6

가족성 고콜레스테롤혈증

이형접합인 가족성 고콜레스테롤혈증(familial hypercholesterolemia: FH)은 구미의 조사에서 인구 500명당 한 명에서 발생한다. 제일 흔한 원인 유전자는 LDL 수용체 유전자이며, 드물게 PCSK9이나 apoB 유전자 돌연변이에 의해 생긴다. 성인이 되면 LDL 콜레스테롤은 200~400 mg/dL 정도이며, 중성지방은 정상이지만 올라가는 경우도 있다. 치료하지 않으면 60세경에 남자의 50%, 여자의 15%에서 사망할 수 있지만, 조기에 치료를 시작하면 여명에 차이는 없다.

1) 진단

(1) 일반사항

가족성 고콜레스테롤혈증은 50세 미만의 남자 혹은 60세 미만의 여자에서 조기 관상동맥질환이나 가족성 고콜레스테롤혈증 가족력이 있을 때 의심한다. 이때 이차성 고콜레스테롤혈증의 원인이 없는지 확인해야 한다. 진단은 임상기준 혹은 DNA를 이용하는데, 임상 진단 기준으로는 Simon Broome 기준,¹ MedPed/WHO 기준,² Dutch 기준³ 등이 있으며 여기서는 Simon Broome 기준과 Dutch 기준을 소개한다(표 5-7, 5-8). 건의 황색종 등 임상징후가 없어도 환자가 아니라고 할 수는 없다. 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증이 진단되면 가족에 대해 연쇄 검진(cascade screening)을 하는 것이 좋다.

(2) 소아

부모 중 한쪽이 가족성 고콜레스테롤혈증일 때 10세가 되면 다음의 진단 검사를 시행한다. 만일 가족의 돌연변이가 밝혀진 경우에는 DNA 검사를 시행하며, 밝혀지지 않은 경우에는 LDL 콜레스테롤 농도를 측정한다. 사춘기 중에 콜레스테롤 농도가 변하기 때문에 가족성 고콜레스테롤혈증이 아닌 것을 확인하기 위해서는 사춘기 이후에 반복 검사를 하여야 한다.

표 5-7. 가족성 고콜레스테롤혈증 진단을 위한 Simon Broome 기준

Definite 가족성 고콜레스테롤혈증	아래 기준 중 최소 한 가지를 만족할 때 1) *콜레스테롤 기준에 맞으면서 본인이나 **일, 이차 친척에게 건의 황색종이 있는 경우 2) LDL 수용체 돌연변이, familial defective apoB-100, PCSK9에 대한 DNA 기반 증거가 있는 경우
Possible 가족성 고콜레스테롤혈증	*콜레스테롤 기준을 만족하고 아래 기준 중 최소 한 가지를 만족할 때 1) 심근경색의 가족력: 이차적 친척 중 50세 미만, 일차적 친척 중 60세 미만 2) 고콜레스테롤혈증 가족력: 일, 이차 16세 이상 친척 중 총콜레스테롤 >290 mg/dL 혹은 16세 미만의 자녀, 형제, 자매 중 총콜레스테롤 >260 mg/dL

*콜레스테롤 기준: (16세 미만) 총콜레스테롤 >260 mg/dL 혹은 LDL 콜레스테롤 >155 mg/dL (16세 이상) 총콜레스테롤 >290 mg/dL 혹은 LDL 콜레스테롤 >190 mg/dL

**일차 친척: 부모, 형제, 자녀; 이차 친척: 조부모, 부모의 형제

표 5-8. 가족성 고콜레스테롤혈증 진단을 위한 Dutch 기준

기준		점수
가족력	일차적(first degree) 친척 중에 조기 심혈관질환이 있거나 LDL 콜레스테롤 >95 centile인 경우	1
	일차적 친척 중에 건황색종(tendon xanthoma)이 있거나 <18세인 자녀가 LDL 콜레스테롤 >95 centile인 경우	2
과거력	조기 관상동맥질환(남자 <55세, 여자 <60세)	2
	조기 뇌혈관/말초혈관질환	1
신체검사	건의 황색종	6
	45세 이전에 각막환(arcus cornealis)이 있는 경우	4
LDL 콜레스테롤, mg/dL	≥ 330	8
	250~329	5
	190~249	3
	155~189	1
Definite 가족성 고콜레스테롤혈증		점수 >8
Probable 가족성 고콜레스테롤혈증		점수 6~8
Possible 가족성 고콜레스테롤혈증		점수 3~5
진단 없음		점수 <3

(3) 심혈관 위험도

가족성 고콜레스테롤혈증은 관상동맥질환에 대한 고위험군이므로 Framingham 알고리즘으로 위험도 계산을 하는 것은 적절치 않다.

2) 치료

(1) 일반사항

이형집합 가족성 고콜레스테롤혈증 관리는 생활습관 개선, 지질강하제 처방, 동맥경화성 질환에 대한 검사를 포함한다. 생활습관 개선은 식사 관리와 금연이 중요하다. 약물치료도 적극적으로 필요한데 가임기 여성에서는 주의를 요한다. 약물치료를 결정할 때는 병용약물, 동반 질환, 부작용 등도 고려하며, 환자나 보호자에게 약물치료가 평생 지속되어야 함을 알려야 한다.

(2) 치료목표치

LDL 콜레스테롤 목표치는 다른 심혈관계 고위험군 환자에 준하지만, 가족성 고콜레스테롤혈증에서는 약물을 최고 용량까지 쓰더라도 70 mg/dL 미만까지 떨어뜨리기 힘들기 때문에 부작용이 없는 한도에서 LDL 콜레스테롤을 최대한 낮추도록 한다. 기저치에 대비하여 LDL 콜레스테롤을 50% 이상 떨어뜨리는 것을 목표로 하는 것이 적절하다.^{4,5}

(3) 전문가 의뢰

다음과 같은 경우 해당분야 전문가에게 의뢰하는 것을 고려한다: 소아나 젊은 성인에서 가족성 고콜레스테롤혈증이

진단되거나 확인 중인 경우, 지질강하제 치료에 따르기 어려운 부작용이 발생한 경우, 고용량 스타틴과 ezetimibe를 병용하면서도 LDL 콜레스테롤이 기저치에서 50% 이상 강하되지 않는 경우

(4) 여자 환자에서 임신

일반적으로 여자 환자에서 임신과 수유를 막을 필요는 없다. 태아에 이상을 초래할 수 있으므로 임신 예정이나 임신 중에는 지질치료 약물을 쓰지 않도록 한다. 임신 예정보다 3달 전에 약물을 중지한다. 약물치료 중 임신했을 경우 약물을 바로 중지하고 산부인과에서 태아에 대한 조사를 권한다. 임신 중에 콜레스테롤 수치를 기본적으로 검사할 필요는 없다. 수유 중에는 담즙산 흡착제외에 다른 지질치료제를 투여하지 않는다.

참고문헌

1. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006;43:943-949.
2. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhuisen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4:59-65.
3. World Health Organization, Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: WHO 1999.
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
5. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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.

7 임신 중 이상지질혈증

1) 서론

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

2) 임신 중 지질대사

(1) 임신 중 지질대사의 변화

임신 중 간과 지방대사의 변화는 혈액 내 중성지방, 지방산, 콜레스테롤, 인지질의 변화를 가져온다. 혈장 내 지질은 처음에는 감소하지만 임신 8주 이후 증가하기 시작한다. 임신 중 인슐린저항성 및 에스트로겐의 증가로 이상지질혈증이 발생한다.⁶ 식욕 증가와 지방합성의 증가 역시 임신 1-, 2-삼분기의 지방축적과 연관이 있다.^{7,8} 그러나 마지막 3-삼분기에는 지방분해가 증가하고 지단백 리파제 활성이 감소하여 지방축적은 감소하게 된다.⁹ 즉 혈액 내 중성지방의 지방조적으로의 이동이 감소하게 되는데, 이러한 이화상태는 산모의 에너지원으로 지질을 쓰도록 촉진하여 당과 아미노산은 태아를 위하여 남겨두게 된다.

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

임신 후반기에 인슐린저항성은 산모에서 공복 시 지방분해, 당신생, 케톤생성을 증가시킨다. 인슐린은 지방조직의

지단백 리파제 활성을 증가시키고 지방분해효소인 호르몬연관 리파제 활성을 감소시킨다. 또한 간의 당신생과 케톤생성을 억제한다. 임신성 당뇨가 있는 여성은 말초 인슐린저항성이 생겨 혈중 비필수지방산과 케톤체 농도를 증가시키는 역할을 한다.^{15,16}

(2) 임신 중 고지혈증

임신 후반기 산모의 이화상태는 고지혈증을 야기하여 중성지방, 인지질, 콜레스테롤이 상승한다. 특히 중성지방의 증가가 뚜렷하다. 콜레스테롤은 태반에서 스테로이드 호르몬과 담즙산의 전구체를 합성하는데 이용된다. 콜레스테롤과 산모의 간에서 산화되는 유리지방산은 태아 세포막 합성에 중요하다.¹⁷

에스트로겐의 증가로 임신 12주에 HDL 콜레스테롤이 증가하기 시작하는 반면, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤은 임신 2-, 3-삼분기에 증가한다.^{18,19} 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 생성을 야기한다. 작고 단단한 LDL 콜레스테롤 입자는 더욱 산화가 잘 되어 혈관벽 프로테오글리칸에 잘 붙고 LDL 수용체를 통한 흡수를 어렵게 한다.²⁰

(3) 지질의 태반통과

① 유리지방산과 중성지방의 통과

태아는 지질을 합성할 수도 있고 태반을 통해 전달되는 산모의 지질을 이용할 수도 있지만, 임신 초반에는 지질 합성을 할 수 없다. 따라서 필수지방산과 긴사슬 고도불포화지방산이 산모의 혈액을 통해 태아로 전달되면 태아의 성장과 뇌, 망막의 발달에 중요한 역할을 하게 된다. 산모의 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.²¹⁻²³ 태반지방산의 전달을 용이하게 하는 수용체, 효소, 단백질에 대한 명확한 기전은 밝혀져 있지 않지만, 매우 효율적인 것으로 보인다.²⁴ 중성지방이 산모의 지단백 수용체 결합을 통해 태반에서 가수분해되고 흡수되면 재에스테르화되어 지방산이 축적된다.²⁵ 글리세리드는 세포 내에서 가수분해가 된 후 유리지방산이 알파태아단백을 통해 혈장으로 확산될 수 있다.^{26,27} 이는 태아의 간에서 재에스테르화되어 중성지방으로 혈액순환 한다. 분만시기가 되면 태아의 지방합성이 간과 지방에서 발생하기 시작한다.²⁸ 임신성 당뇨의 경우 산모의 지질대사이상이 태아에 도달하는 지질의 양과 형태에 변화를 주게 된다. 내당능(glucose tolerance)의 정상 비정상과 관계없이 임신 3-삼분기 산모의 중성지방과 신생아 몸무게와는 양의 관계를 보인다.²⁹ 심지어 임신 3-삼분기의 공복 중성지방 농도는 공복 혈당보다 출생 시 체중에 대한 더욱 유의한 예측인자로 작용한다.^{30,31}

② 콜레스테롤의 통과

태아는 임신 초반에 콜레스테롤을 합성할 수 없기 때문에 배아와 태아에게 콜레스테롤이 매우 필요하다. 분만시기에는 대부분의 태아 콜레스테롤이 자체 생산되지만, 임신초기 태아를 위한 콜레스테롤 전달에 태반이 중요한 역할을 한다. 따라서 그 전달과정에 문제가 발생하면 태아의 질환을 야기할 수 있다. 산모의 콜레스테롤이 낮으면 태아의 신경발

달장에 및 출생 시 저체중과 연관이 있다.^{32,33} 반대로 산모의 콜레스테롤 이 너무 높으면 동맥경화를 유발한다.³⁴ 최근 한 연구에서는 산모의 콜레스테롤 농도와 조산의 위험이 “U”자 형태의 상관관계가 있음을 보고하였다.³⁵

3) 이상지질혈증과 임신 합병증

(1) 임신성 당뇨

임신성 당뇨 시 중성지방이 증가하는데, 일부 연구에서는 임신 1-삼분기의 중성지방 검사를 통해 임신성 내당능장애 여부를 빨리 선별할 수 있음을 보고하였다.³⁶ 임신 1-삼분기의 복부지방과 고중성지방혈증은 임신 후반기의 내당능장애의 위험을 증가시켰다. 그러나 임신 중 고중성지방혈증에서 당뇨가 어떠한 역할을 하는지 아직 명확하지 않다.

임신성 당뇨가 있는 여성과 정상 임신 여성 사이에 총콜레스테롤이 차이가 있는지에 대하여도 여전히 논란이 있다.³⁷⁻³⁹ 임신 2-, 3-삼분기의 임신성 당뇨에서 LDL, HDL 콜레스테롤이 더 낮은지에 대하여도 역시 명확하지 않다.^{39,40} 정상임신에서 고지혈증은 인슐린저항성의 증가와 스테로이드 호르몬 합성의 변화로 인해 발생한다. 임신성 당뇨의 경우 정상임신에 비해 스테로이드호르몬과 성호르몬결합글로불린이 더 낮으므로 이러한 호르몬의 차이와 성호르몬 기능이상, 대사조절의 정도에 의해 개인마다 고지혈증의 정도에 차이가 나는 것으로 보인다.^{15,41} 제1형 당뇨병에 비해 제2형 당뇨병을 가진 여성이 임신시 혈중 지질의 증가폭이 더 작다.⁴²

(2) 임신성 고혈압

산모의 비만, 당뇨, 고혈압은 임신성 고혈압의 발생과 연관이 있다.⁴³ 임상적으로 임신성 고혈압이 발생하기 수개월 전에 이미 지질의 변화가 시작되어 중성지방이 상승하고 HDL 콜레스테롤은 감소한다는 보고도 있다.⁴⁴ 임신초기의 중성지방의 상승은 중증은 아니지만 경증 임신성 고혈압의 발생과 연관이 있음이 또한 밝혀졌다.^{45,46} 지질의 증가는 혈관내피세포 기능 이상을 초래하여 산화스트레스를 유도하고 이로 인해 prostacyclin이 감소하여 혈관내피세포에 중성지방이 축적된다. 인슐린저항성의 증가로 인슐린의 보상성증가, 지단백 리파제의 감소, 중성지방의 증가가 발생한다.⁴⁷ 임신성 고혈압을 가진 여성은 유리지방산/알부민 비율이 증가하고, 지방 분해 활성의 증가와 함께 혈관내피세포의 유리지방산 흡수 증가가 동반된다.^{44,48}

(3) 거대아증

중성지방은 임신 중 태아 성장에 중요한 역할을 한다. 임신 3-삼분기 산모의 중성지방 농도와 신생아 출생체중은 관련이 있으며, 임신 전 체질량지수 및 임신 중 체중 증가 정도와 관계없이 혈중 중성지방과 임신성 당뇨 여성에서의 출생아 체중 사이에는 양의 상관관계가 있다.^{31,49} 흥미롭게도 임신성 당뇨 선별 검사에서 양성이나 당부하검사서 정상 이었던 산모에서도 공복 시 중성지방 농도와 신생아 출생체중은 연관이 있는 것으로 보고되었다.³⁰ 이러한 상관관계는 제1형 및 제2형 당뇨병 여성에서도 보인다.⁴² 임신성 당뇨에서의 거대아 비율, 당수치, 급격한 태아 성장을 인슐린으로 효과적으로 조절할 수 있다.⁵⁰ 인슐린은 지방 분해 활성을 감소시킴으로써 유리지방산과 중성지방을 감소시키고 그 결과 지방 질량(fat mass)을 감소시킨다. 부당경량아(SGA)로 출생한 신생아는 중성지방이 증가되어 있는데, 이는 임신성 당뇨 산모에게서 태어난 아이에서도 나타난다. 이는 SGA 신생아의 지단백 리파제 활성이 감소되어 중성지방이 증가되는 것으로 생각된다. 따라서 산모의 중성지방 농도는 태아의 성장과 밀접한 연관이 있으며, 또한 태아 성장의 이상

은 향후 아이가 자라 성인이 되었을 때 고혈압, 이상지질혈증, 인슐린저항성과 같은 질환과 관련이 있을 수 있다. 향후 이에 대한 장기간의 연구가 중요한 이유이다.

(4) 조산

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

4) 임신 중 이상지질혈증의 치료

(1) 생활습관 개선

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

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

(2) 오메가-3 지방산요법

임신 중 오메가-3 지방산요법에 관한 연구는 많지 않으나 오메가-3 지방산요법이 심한 가족성 고중성지방혈증을 가진 여성의 중성지방을 감소시켰다는 보고가 있다.⁶² 이때 쓰인 치료는 전체 칼로리의 10.7%만을 지방으로 한 초저지방 식사요법과 함께 하루 12 g의 오메가-3 지방산요법을 병행하였고 치료는 임신 종결 시까지 지속되었다. 그 결과 중성지방이 3,986 mg/dL에서 1,860 mg/dL로 감소하였다. 그러나 다른 연구에서는 큰 영향이 없었다. 83명의 임산부를 대상으로 한 연구에서 한 군은 무작위로 생선 오일 또는 올리브 오일을 임신 20주부터 분만까지 하루 4 g씩 투여하고 산모와 태아의 지질 수치를 측정하였지만, 투여하지 않은 군과 지질 수치에 있어 차이가 없었다. 오메가-3 지방산은 식사의 정상 구성 요소에 해당하고, 임신 중 오메가-3 복용이 임신 부작용을 증가시키지는 않는 것으로 생각된다. 일반 임산부를 대상으로 생선 섭취 대신, 오메가-3 지방산 보충제를 권장할 만한 합리성은 부족하나, 평소 전혀 생선 섭취하지 않는 임산부에게는 DHA 사용을 권장한다.

(3) 스타틴 계열 약물

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

참고문헌

- Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr* 2000;54 Suppl 1:S47-51.
- Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy - Are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:515-525.
- Catov JM, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Harris TB, 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.
- Ghio A, Bertolotto A, Resi V, Volpe L, Di Cianni G. Triglyceride metabolism in pregnancy. *Adv Clin Chem* 2011;55:133-153.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
- Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1256S-1561S.
- Murphy SP, Abrams BF. Changes in energy intakes during pregnancy and lactation in a national sample of US women. *Am J Public Health* 1993;83:1161-1163.
- Palacin M, Lasuncion MA, Asuncion M, Herrera E. Circulating metabolite utilization by periuterine adipose tissue in situ in the pregnant rat. *Metabolism* 1991;40:534-539.
- Herrera E, Lasuncion MA, Gomez-Coronado D, Aranda P, Lopez-Luna P, Maier I. Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1575-1583.
- Knopp RH, Herrera E, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. 8. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. *J Clin Invest* 1970;49:1438-1446.
- Williams C, Coltart TM. Adipose tissue metabolism in pregnancy: the lipolytic effect of human placental lactogen. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:43-46.
- Herrera E, Knopp RH, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. VI. Plasma fuels, insulin, liver composition, gluconeogenesis, and nitrogen metabolism during late gestation in the fed and fasted rat. *J Clin Invest* 1969;48:2260-2272.
- Zorzano A, Lasuncion MA, Herrera E. Role of the availability of substrates on hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted late pregnant rat. *Metabolism* 1986;35:297-303.
- Kalhan SC. Protein metabolism in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1249S-1255S.
- 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.
- 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.
- Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:259-270.

18. Wasfi I, Weinstein I, Heimberg M. Increased formation of triglyceride from oleate in perfused livers from pregnant rats. *Endocrinology* 1980;107:584-590.
19. Swinn RA, Wareham NJ, Gregory R, Curling V, Clark PM, Dalton KJ, et al. Excessive secretion of insulin precursors characterizes and predicts gestational diabetes. *Diabetes* 1995;44:911-915.
20. Sattar N, Bedomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol* 1997;89:403-408.
21. Dutta-Roy AK. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 2000;71:315S-322S.
22. Jones HN, Powell TL, Jansson T. Regulation of placental nutrient transport-a review. *Placenta* 2007;28:763-774.
23. Koletzko B, Larque E, Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). *J Perinat Med* 2007;35(Suppl 1):S5-11.
24. Herrera E, Ortega H, Alvino G, Giovannini N, Amusquivar E, Cetin I. Relationship between plasma fatty acid profile and antioxidant vitamins during normal pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1231-1238.
25. Coleman RA, Haynes EB. Synthesis and release of fatty acids by human trophoblast cells in culture. *J Lipid Res* 1987;28:1335-1341.
26. Benassayag C, Vallette G, Delorme J, Savu L, Nunez EA. High affinity of nonesterified polyunsaturated fatty acids for rat alpha-fetoprotein (AFP). *Oncotarget Biol Med* 1980;1:27-36.
27. Benassayag C, Mignot TM, Haourigui M, Civel C, Hassid J, Carbonne B, et al. High polyunsaturated fatty acid, thromboxane A2, and alpha-fetoprotein concentrations at the human fetomaternal interface. *J Lipid Res* 1997;38:276-286.
28. Hausman DB, Hausman GJ, Martin RJ. Influence of the pituitary on lipolysis and lipogenesis in fetal pig adipose tissue. *Horm Metab Res* 1993;25:17-20.
29. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Ghio A, Giovannitti MG, et al. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2005;22:21-25.
30. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24-32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol* 2001;97:776-780.
31. Knopp RH, Magee MS, Walden CE, Bonet B, Benedetti TJ. Prediction of infant birth weight by GDM screening tests. Importance of plasma triglyceride. *Diabetes care* 1992;15:1605-1613.
32. Tint GS, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen TS, et al. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:107-113.
33. Edison RJ, Berg K, Remaley A, Kelley R, Rotimi C, Stevenson RE, et al. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol. *Pediatrics* 2007;120:723-733.
34. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999;354:1234-1241.
35. Catov JM, Ness RB, Wellons MF, Jacobs DR, Roberts JM, Gunderson EP. Prepregnancy lipids related to preterm birth risk: the coronary artery risk development in young adults study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3711-3718.
36. Brisson D, Perron P, Guay SP, Gaudet D, Bouchard L. The "hypertriglyceridemic waist" phenotype and glucose intolerance in pregnancy. *CMAJ* 2010;182:E722-725.
37. Sanchez-Vera I, Bonet B, Viana M, Quintanar A, Martin MD, Blanco P, et al. Changes in plasma lipids and increased low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in pregnancies complicated by gestational diabetes: consequences of obesity. *Metabolism* 2007;56:1527-1533.
38. Hollingsworth DR, Grundy SM. Pregnancy-associated hypertriglyceridemia in normal and diabetic women. Differences in insulin-dependent, non-insulin-dependent, and gestational diabetes. *Diabetes* 1982;31:1092-1097.

39. Marseille-Tremblay C, Ethier-Chiasson M, Forest JC, Giguère Y, Masse A, Mounier C, et al. Impact of maternal circulating cholesterol and gestational diabetes mellitus on lipid metabolism in human term placenta. *Mol Reprod Dev* 2008; 75:1054-1062.
40. Rizzo M, Berneis K, Altinova AE, Toruner FB, Akturk M, Ayvaz G, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in women with gestational diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1406-1411.
41. Thadhani R, Wolf M, Hsu-Blatman K, Sandler L, Nathan D, Ecker JL. First-trimester sex hormone binding globulin and subsequent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:171-176.
42. Gobl CS, Handisurya A, Klein K, Bozkurt L, Luger A, Bancher-Todesca D, et al. Changes in serum lipid levels during pregnancy in type 1 and type 2 diabetic subjects. *Diabetes care* 2010;33:2071-2073.
43. Ray JG, Diamond P, Singh G, Bell CM. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *BJOG* 2006;113:379-386.
44. Lorentzen B, Drevon CA, Endresen MJ, Henriksen T. Fatty acid pattern of esterified and free fatty acids in sera of women with normal and pre-eclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:530-537.
45. Baker AM, Klein RL, Moss KL, HaeriS, Boggess K. Maternal serum dyslipidemia occurs early in pregnancy in women with mild but not severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:293:e1-4.
46. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:482 e1-8.
47. Kaaja R, Laivuori H, Laakso M, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism* 1999;48:892-896.
48. Endresen MJ, Lorentzen B, Henriksen T. Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:440-447.
49. Nolan CJ, Riley SF, Sheedy MT, Walstab JE, Beischer NA. Maternal serum triglyceride, glucose tolerance, and neonatal birth weight ratio in pregnancy. *Diabetes care* 1995;18:1550-1556.
50. Langer O, 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.
51. Merzouk H, Meghelli-Bouchenak M, el-Korso N, Belleville J, Prost J. Low birth weight at term impairs cord serum lipoprotein compositions and concentrations. *Eur J Pediatr* 1998;157:321-326.
52. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* 2001;357:2002-2006.
53. Smith GD, Sterne J, Tynelius P, Lawlor DA, Rasmussen F. Birth weight of offspring and subsequent cardiovascular mortality of the parents. *Epidemiology* 2005;16:563-569.
54. Smith GD, Harding S, Rosato M. Relation between infants' birth weight and mothers' mortality: prospective observational study. *BMJ* 2000;320:839-840.
55. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001;323:1213-1217.
56. Catov JM, Bodnar LM, Kip KE, Hubel C, Ness RB, Harger G, et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:610.e1-7.
57. Mankuta D, Elami-Suzin M, Elhayani A, Vinker S. Lipid profile in consecutive pregnancies. *Lipids Health Dis* 2010;9:58.
58. Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:147-152.
59. Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Dashow EE, Thompson ML, Luthy DA. Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension* 2003;41:1273-1280.

60. Matorras R, Perteagudo L, Sanjurjo P, Sasieta M, Ruiz JI. Long chain W3 polyunsaturated fatty acids and lipid pattern in the mother and the newborn infant. *J Perinat Med* 1998;26:313-319.
61. Williams MA, Frederick IO, Qiu C, Meryman LJ, King IB, Walsh SW, et al. Maternal erythrocyte omega-3 and omega-6 fatty acids, and plasma lipid concentrations, are associated with habitual dietary fish consumption in early pregnancy. *Clin Biochem* 2006;39:1063-1070.
62. Glueck CJ, Streicher P, Wang P, Sprecher D, Falko JM. Treatment of severe familial hypertriglyceridemia during pregnancy with very-low-fat diet and n-3 fatty acids. *Nutrition* 1996;12:202-205.
63. Lecarpentier E, Morel O, Fournier T, Elefant E, Chavatte-Palmer P, Tsatsaris V. Statins and pregnancy: between supposed risks and theoretical benefits. *Drugs* 2012;72:773-788.

제 6 장 부 록

제 6 장

부 록



1 캐나다 치료지침

(2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult)

2012년 개정된 캐나다 지침은 캐나다심혈관학회(Canadian Cardiovascular Society: CCS) 2009년 지침을 개정하며, 새로운 임상 결과와 타 학회 지침을 반영하여 만들었다. GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 체계를 이용하였다.

위험도 평가를 위해서 조기 심혈관질환 가족력을 고려한 총심혈관질환 Framingham 위험점수(Total cardiovascular Framingham Risk Score)가 권고된다. LDL 콜레스테롤이 일차적인 치료표적 이지만, 대체 표적으로 아포지단백B와 non-HDL 콜레스테롤이 추가되었다. 만성신질환과 고위험 고혈압 환자를 포함한 고위험군 치료가 강조되었다.

1) 위험도 계산

- ① 심혈관 위험도를 계산할 때 남자 40~75세, 여자 50~75세인 경우, 매 3~5년마다 Framingham 모델로 10년 위험도를 계산할 것을 권고한다. 위험도 계산은 일차적으로 보정 Framingham 위험도 점수를 이용한다(권고수준 I, 근거수준 B).
- ② 젊은 환자에서는 위의 점수가 위험도를 충분히 반영하지 못하므로 환자의 심혈관 나이를 계산하여 상담하며, 이것은 환자로 하여금 지질과 혈압 목표치에 도달하게 하기 위함이다(I, A).

2) 위험군별 치료(표 6-1)

- ① 저위험군(Framingham 점수 <10%)에서는 LDL 콜레스테롤 ≥ 5.0 mmol/L (195 mg/dL)이거나, 유전성 이상지

표 6-1. 캐나다 치료지침에서 가족력을 보정한 프래밍햄 위험도 점수에 기반한 치료 시작점과 목표치

Risk level	Initiate therapy if	Primary target LDL C	Alternate target
High FRS ≥ 20%	Consider treatment in all (Strong, High)	≤ 2 mmol/L or ≥ 50% decrease in LDL-C(Strong, High)	▶ apoB ≤ 0.8 g/L ▶ Non HDL-C ≤ 2.6 mmol/L(Strong, High)
Intermediate FRS 10%~19%	▶ LDL-C ≥ 3.5 mmol/L(Strong, Moderate) ▶ For LDL-C < 3.5 consider if: apoB ≥ 1.2 g/L or non-HDL-C ≥ 4.3 mmol/L(Strong, Moderate)	≤ 2 mmol/L or ≥ 50% decrease in LDL-C(Strong, Moderate)	▶ apoB ≤ 0.8 mg/L ▶ non-HDL-C ≤ 2.6 mmol/L(Strong, High)
Low FRS < 10%	▶ LDL-C ≥ 5.0 mmol/L ▶ Familial hypercholesterolemia (Strong, Moderate)	≥ 50% reduction in LDL-C (Strong, Moderate)	

질혈증(예, 가족성 고콜레스테롤혈증)이 있는 경우에 약물치료를 권고한다(I, B).

- ② 저위험군에서 치료가 시작된 경우, LDL 콜레스테롤을 기저치에서 ≥ 50% 강하시키는 것을 목표로 한다(I, B).
- ③ 중간위험군(10% ≤ Framingham 점수 < 20%)에서는 LDL 콜레스테롤 ≥ 3.5 mmol/L(137 mg/dL)인 경우에 치료를 시작한다(I, B).
- ④ 중간위험군에서 LDL 콜레스테롤 < 3.5 mmol/L, 아포지단백B ≥ 1.2 g/L, 혹은 non-HDL 콜레스테롤 ≥ 4.3 mmol/L (167 mg/dL)인 경우에는, 약물치료로 유익이 있는 환자인지 확인할 것을 권고한다(I, B).
- ⑤ 중간위험군에서 치료가 시작된 경우, LDL 콜레스테롤 ≤ 2.0 mmol/L (78 mg/dL) 혹은 기저치에서 ≥ 50% 강하시키는 것을 목표로 하며, 대체 목표치는 아포지단백B ≤ 0.8 g/L 혹은 non-HDL 콜레스테롤 ≤ 2.6 mmol/L (101 mg/dL)이다(I, B).
- ⑥ 고위험군은 임상적인 동맥경화, 복부 대동맥류, 혹은 보정 Framingham 점수 ≥ 20%, 당뇨병 > 15년이면서 30세 이상, 당뇨병이면서 40세 이상 혹은 미세혈관 합병증, 고위험 신질환, 혹은 고위험 고혈압을 포함한다(I, B).
- ⑦ 고위험군에서 치료가 시작된 경우, LDL 콜레스테롤 ≤ 2.0 mmol/L (78 mg/dL) 혹은 기저치에서 ≥ 50% 강하시키는 것을 목표로 하며(I, B), 대체 목표치는 아포지단백B ≤ 0.8 g/L 혹은 non-HDL 콜레스테롤 ≤ 2.6 mmol/L (101 mg/dL)이다(I, A).

3) 위험도 층화(risk stratification)를 위한 이차 검사

중간위험군(가족력 보정 Framingham 위험도 점수 10~19%)이면서 통상 위험인자로 평가했을 때 지질 치료 대상이 아니거나, 치료 필요성이 불분명한 경우에 위험도 측정을 위해서 이차 검사를 권고한다(I, B).

이런 검사는 선택사항이며 의사결정에 직접적인 영향을 줄 수 있을 때 이용한다(즉 고위험군과 저위험군 제외). 검사의 종류는 임상 상황과 지역적 전문성을 고려한다. 적절한 상황이면 Alc, 소변 ACR, hsCRP 검사를 할 수 있고, 필요에 따라 ABI나 운동부하 검사를 할 수 있다(IIIb, C).

4) 건강 행동(Health Behavior)

- ① 모든 사람에게 건강한 식사습관을 권고한다: (1) 건강한 체중을 유지하기 위한 중등도 에너지(칼로리)섭취; (2) 야채, 과일, whole-grain cereal, 다불포화 혹은 단일포화지방산; (3) 트랜스지방을 피하고, 총 지방은 <7%이며 하루 총 에너지 섭취의 <30%로 제한; (4) 하루 섬유질 섭취 >30 g; (5) 이상지질혈증이 있거나 심혈관 위험도가 상승된 사람에서 콜레스테롤 섭취를 하루 200 mg로 제한(IIb, B)
- ② 지질 수치 혹은 심혈관 위험도 조절을 위해 지중해 식사, Portfolio, 혹은 DASH 식사를 권고한다(I, A). 콜레스테롤 강하를 위해서 phytosterol, 가용성 섬유질, 콩류, 견과류를 권고한다.
- ③ 성인에서 심혈관 위험도 경감을 위해 한번에 10분 이상, 일주일에 총 150분 이상 중간강도-고강도(moderate to vigorous) 유산소 운동을 권고한다(I, A).
- ④ 금연을 해야 하며(I, B), 알코올 섭취는 하루 30 g 이하(1~2잔)로 제한한다(IIb, B).

5) 스타틴 부작용에 대한 치료

- ① 지질강하 치료와 심혈관 위험도 경감을 위한 기준에 부합하는 환자에서는 치료하는 것이 위험/이득 평가에서 이익이 있으므로 아래와 같이 권고한다: (1) 스타틴과 관련된 모든 증상은 체계적으로 검토한다. 즉 장기적으로 내약 가능한 스타틴 기반 치료를 찾기 위해, 재투여, 다른 스타틴 투여, 저강도 투여, 저빈도 투여를 하고 관찰한다(I, C); (2) 장기치료 중에 신규 당뇨병 발생 가능성은 작은 위험으로 스타틴을 중단하지 않는다(I, C).
- ② 스타틴과 관련된 것으로 생각되는 근육통 때문에 비타민, 미네랄, 혹은 보조제를 권고하지 않는다(I, C).

참고문헌

Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol 2013;29:151-167.

2

일본 치료지침

(Japan Atherosclerosis Society [JAS] guideline for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012 version)

1) 이상지질혈증의 진단 기준

일본에서 LDL 콜레스테롤을 스크리닝할 때 참고치는 140 mg/dL이며 총콜레스테롤로 환산하면 220 mg/dL이다. NIPPON DATA80를 보면 총콜레스테롤이 220 mg/dL인 경우 <180 mg/dL일 때보다 상대위험도가 1.5배 높다. LDL 콜레스테롤 목표치는 동반 위험인자에 좌우되며, LDL 콜레스테롤 120~139 mg/dL은 경계성 고LDL 콜레스테롤혈증으로 정의한다. 저HDL 콜레스테롤혈증은 HDL 콜레스테롤 <40 mg/dL로 정의하며, 중성지방 ≥150 mg/dL을 고중성지방혈증으로 정의한다.

2) 절대위험도에 기반한 위험도 층화

본 지침은 일차 예방에서 NIPPON DATA80 결과에 따라 계산한 절대 위험도를 기반으로 심혈관질환 위험도를 층화한다. 이 연구는 나이, 성별, 당뇨병, 현재 흡연, 수축기 혈압, 총콜레스테롤을 위험인자로 하고, 이를 이용하여 관상동맥질환에 의한 사망의 절대위험도를 결정한다.

본 지침은 관상동맥질환에 의한 10년 사망 위험도 ≥2%일 경우 고위험군(category III), ≥0.5%에서 <2%인 경우를 중간위험군(category II), <0.5%인 경우를 저위험군(category I)으로 분류했다. 일본에서 고콜레스테롤혈증과 뇌혈관질환의 관계에 대한 증거가 별로 없어서 뇌혈관질환은 제외되었다. 당뇨병, 만성신질환, 비심장성 뇌경색, 말초혈관질환은 중요한 위험인자로서, 이중 한 개라도 있으면 고위험군으로 분류한다(그림 6-1). 이 분류는 저HDL 콜레스테

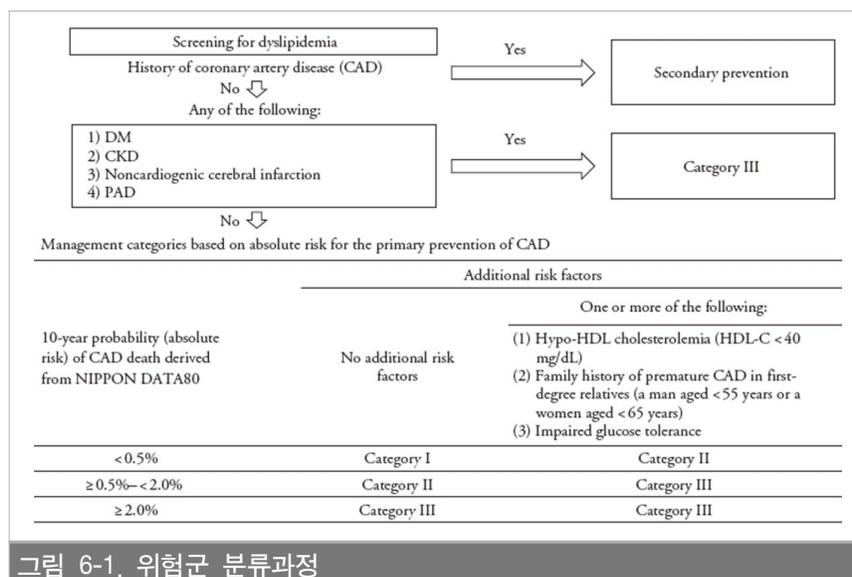


그림 6-1. 위험군 분류과정

표 6-2. 각 위험군에서 치료목표치

Therapeutic principle	Management category	Lipid management target (mg/dL)			
		LDL-C	HDL-C	TG	non-HDL-C
Primary prevention	Category I	<160			<190
Drug therapy should be considered	Category II	<140			<170
after lifestyle modification	Category III	<120			<150
Secondary prevention			≥40	<150	
Drug therapy should be considered, together with lifestyle modification	History of CAD	<100			<130

콜혈증, 조기 관상동맥질환 가족력, 내당능 장애가 포함되지 않았으므로, 이 기준에 한 개 이상 해당되면 category를 상향 조정한다.

3) 치료목표치

일차 예방 환자에서는 일정기간 생활요법 후에 반응을 확인한 후 약물치료를 결정한다. 저위험군은 LDL 콜레스테롤 목표치가 <160 mg/dL, 중간위험군은 <140 mg/dL, 고위험군은 <120 mg/dL이다. 이 목표치 달성은 권고사항이지 의무사항은 아니다. 기존 연구의 메타분석에서는 LDL 콜레스테롤 20~30% 감소하면 관상동맥질환 사망률이 30% 정도 감소한다고 보고되었으며, 이에 따라 LDL 콜레스테롤 20~30% 강하를 목표로 할 수 있다. 이차 예방 환자에서는 LDL 콜레스테롤 목표치는 <100 mg/dL이다(표 6-2). 이전 지침과 마찬가지로 중성지방 목표치는 <150 mg/dL, HDL 콜레스테롤 목표치는 ≥40 mg/dL을 권고한다.

일부 연구자는 고위험군(당뇨병이나 만성신질환)이나 이차 예방 환자에서 환자 상태를 고려하여, 더 엄격한 목표치가 필요하다고 주장하지만, 이런 목표치에 대한 근거는 아직 부족하다.

4) 치료

생활요법은 금연, 식사, 운동요법이다. 일차 예방 환자에서는 생활요법을 충분히 한 후 목표치에 도달하지 못하면 약물치료를 한다. 관상동맥질환 환자에서는 생활요법과 동시에 약물치료를 시작한다.

고LDL 콜레스테롤혈증 환자에서 약물치료를 할 때, 일차 약제로 스타틴을 선택한다. 담즙산 수지, 프로부콜, 에제티미브는 스타틴과 병용하거나, 스타틴을 사용할 수 없는 경우에 선택한다. 스타틴과 EPA 병용요법은 고LDL 콜레스테롤혈증이 있는 고위험군 치료에 유용하다. 고중성지방혈증과 저HDL 콜레스테롤혈증이 동반된 경우, 피브린산과 니코틴산 유도체가 고려된다.

참고문헌

Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in Japan-2012 version. J Atheroscler Thromb 2013;20:517-523.

이상지질혈증 치료지침 제정위원회

고문단

김영설, 신현호, 이문규, 정헌택, 채성철

위원장

박영배

부위원장

이현철

운영위원회

위원장 김치정

간사 김재택

위원 김광일, 김도경, 김명아, 김상현, 김성래, 김양하, 김영미, 김용재, 김은미, 김재룡, 김종우, 김현욱, 김현창, 김효수, 남문석, 박경수, 박중열, 박현영, 백상홍, 안영근, 윤여민, 이명숙, 이상학, 이지은, 장학철, 지선하, 최동훈, 최성희, 최영진, 한진, 홍순철

증거평가 분과위원회

위원장 박중열

간사 정창희

위원 권혁상, 김대중, 김재룡, 김현창, 박현영, 안규정, 오경원, 윤여민, 지선하, 최동훈, 최성희, 황유철

생활요법 분과위원회

위원장 김양하

간사 박윤정

위원 김도경, 김성래, 김영주, 김오연, 김우식, 김은미, 박용순, 송기호, 송윤주, 안기만, 이명숙, 제세영, 최성희

약물요법 분과위원회

위원장 김상현

간사 홍영준

위원 김민경, 김용재, 김재택, 김종우, 김현욱, 이상학, 이은정, 이해영, 조상호, 최성희, 홍순준

편집 분과위원회

위원장 김명아

간사 문민경

위원 박윤정, 송기호, 신성희, 이상학, 이해영, 임수, 정창희, 조경현, 조상호, 최성희, 홍영준

참여기관

건강보험심사평가원
대한가정의학회
대한고혈압학회
대한내분비학회
대한노인병학회
대한당뇨병학회
대한산부인과학회
대한소아내분비학회
대한스포츠의학회
대한신경과학회
대한신장학회
대한심장학회
대한예방의학회
대한진단검사의학회
생화학분자생물학회
질병관리본부
한국역학회
한국영양학회
한국지질·동맥경화학회

이상지질혈증 치료지침
- 2015년 제3판 전체본-

인 쇄 2015년 12월 10일
발 행 2015년 12월 15일

발행·편집 한국지질·동맥경화학회

발행처 이상지질혈증 치료지침 제정위원회
서울시 마포구 독막로 320
태영대시앙 1706호
Tel: (02) 3272-5330
Fax: (02) 3272-5331

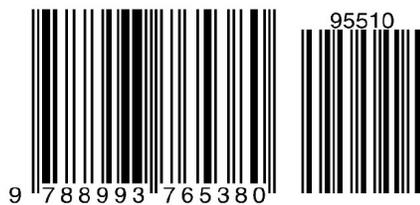
인쇄처 청 운
서울시 중구 퇴계로 28길 21
Tel: (02) 2269-3055, 3056
Fax: (02) 2269-3060
E-mail: book9988@hanmail.net

이상지질혈증 치료지침

2015년 제3판 전체본

이상지질혈증 치료지침 제정위원회

비매품



ISBN 978-89-93765-38-0 (PDF)