

당뇨병 환자의 이상지질혈증 관리: 논란과 과제

문민경

서울대학교 의과대학 서울특별시보라매병원 내과학교실

Management of Dyslipidemia according to the 2015 Treatment Guideline for Diabetes: Controversies and Issues to Resolve

Min Kyong Moon

Department of Internal Medicine, Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

The 2015 Treatment Guideline for Diabetes recommends statin therapy as the mainstay of management for dyslipidemia in order to lower low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and thus prevent cardiovascular disease. It maintained the target LDL cholesterol level, in contrast to the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guideline, which did not recommend specific treatment targets as there is no well-established cardiovascular risk calculation model for the Korean population, and controversies exist regarding statin intensity. Therefore, further extensive research is needed to provide evidence for a specific treatment policy. The desirable levels of triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol were suggested, but no specific drug treatment was recommended. Combination therapy with fibrate or niacin has been shown not to provide additional cardiovascular benefit above statin therapy alone and was not generally recommended. The addition of ezetimibe to statin therapy has been shown to provide additional cardiovascular benefit compared with statin therapy alone and so can be considered in patients with recent acute coronary syndrome.

Keywords: Combination therapy, Dyslipidemias, HDL cholesterol, LDL cholesterol, Statin, Triglycerides

Corresponding author: Min Kyong Moon

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea, E-mail: mkmooon@snu.ac.kr

Received: Apr. 29, 2016; Accepted: May 6, 2016

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

서론

2015 당뇨병 진료지침을 준비하던 2014년의 이상지질혈증 치료는 3rd report from the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III)에 근거하여 제2형 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 일차예방을 위해 저밀도지단백콜레스테롤(low-density lipoprotein, LDL 콜레스테롤) 농도를 100 mg/dL 미만으로, 이차예방의 경우는 70 mg/dL 미만을 목표로 치료가 이루어지고 있었다[1]. 하지만, 2013년 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 가이드라인이 발표되면서 많은 논란이 있는 와중이었고, 2014년 미국당뇨병학회 진료지침에서는 ACC/AHA 가이드라인을 수용하지 않고 심혈관질환의 일차예방으로는 저밀도지단백콜레스테롤 농도를 100 mg/dL 미만, 이차예방으로는 70 mg/dL 미만을 여전히 목표로 제시하였다[2]. 동시에 국내에서는 한국지질동맥경화학회에서 이상지질혈증 치료 지침 제3판과 대한의학회 주관의 이상지질혈증 임상진료지침 또한 제정 중에 있었고, 저밀도지단백콜레스테롤의 치료 목표치를 유지할 것인가와 스타틴 이외 타 제제와의 병용 치료를 추천할 것인가에 대해 많은 논의가 진행되었다.

저밀도지단백콜레스테롤 치료 목표치의 설정

2013 ACC/AHA 진료지침에서는 저밀도지단백콜레스테롤의 목표 기준을 정하지 않고 심혈관질환의 발생 위험도에 따라 저밀도지단백콜레스테롤 농도를 약 50% 이상 강하시킬 것으로 예상되는 고강도 스타틴, 혹은 30~50% 가량 강하시킬 것으로 예상되는 중간강도 스타틴을 투약할 것을 추천하였다[3]. 이에 따르면, 40~75세의 당뇨병 환자의 경우 중간 강도 혹은 고강도 스타틴 치료의 대상이 되지만, 이와 같은 투약 강도에 따른 지질 강하 정도는 환자에 따라 차이가 크고, 특히 한국인을 포함한 아시아인에서 스타틴의 효과가 서양인보다 높게 나타난다는 보고들이 많으며, 2013 ACC/AHA 진료지침이 아시아인을 대상으로 한 연구를 포

함시키지 않았다는 점을 고려했을 때 국내 진료지침에서 기존의 치료 목표를 없애고 일괄적으로 일정 강도의 스타틴 투약을 권고하는 것은 근거가 부족하다 생각되었다[4]. 또한, 2013 ACC/AHA 진료지침에서 사용한 10년 죽상경화성 심혈관질환(ASCVD) 위험도 예측 모델이 유럽이나 아시아 인구에서는 심혈관질환 위험을 과대 추정한다고 보고된 바 있어[5,6] 이 기준을 우리 나라에 적용하기 어려운 한계가 있었다. 따라서 2015년 당뇨병 진료지침에서 국내에 맞는 치료 기준을 다시 정해야 할 필요성이 대두되었으나 현재까지는 한국인의 대규모 코호트를 통한 심혈관계 위험도 평가와 같은 자료가 부족하고 한국인에서 스타틴의 효과에 대한 일치된 의견이 없기 때문에 기존에 국내의 진료지침에서 제시했던 대로 심혈관계 위험요인들의 유무를 판단하여 위험 수준에 따라 목표 저밀도지단백콜레스테롤 농도를 차등 설정하는 틀을 유지하기로 하였다.

저밀도지단백콜레스테롤 이외의 치료 목표치의 설정

2015년 당뇨병 진료지침에서는 저밀도지단백콜레스테롤 이외의 지질 조절 목표로 '중성지방 150 mg/dL 미만, 고밀도지단백콜레스테롤을 남자에서 40 mg/dL 초과, 여자에서 50 mg/dL 초과로 조절하는 것이 바람직하다.'라고 제시하였다.

이전까지 당뇨병 진료지침에서는 이상지질혈증의 치료 목표로 저밀도지단백콜레스테롤 수치와 함께, 중성지방과 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤 농도 목표가 나란히 제시되었으나, 2015년 진료지침에서는 중성 지방과 고밀도지단백콜레스테롤의 이상적인 수치를 제시하는 정도로 중성 지방과 고밀도지단백콜레스테롤은 이상지질혈증 치료 목표로서의 위상이 다소 약화되었다.

고중성지방혈증이 심혈관질환 발생의 위험인자로 작용하는지에 대해서는 논란이 있으나, 중성지방 상승은 저밀도지단백콜레스테롤 이외의 다른 동맥경화증 촉진 요소인 잔유 입자(remnant particle)의 수를 반영하며, small dense

LDL particle의 증가와도 연관되어 있으므로, 심혈관질환의 위험인자 중 하나라는 의견이 대체적이다[7,8]. 하지만 급성췌장염을 유발할 정도의 심한 고중성지방혈증이 아닌 경우에는 현재까지 고중성지방혈증 환자에서 피브레이트(fibrate) 등의 약제가 스타틴과 비교하여 심혈관질환 예방 효과가 우월하다는 연구가 없고[9], 무작위 환자-대조군 연구들의 메타 분석에서 스타틴은 심혈관계 사망률을 유의하게 감소시켰으나, 피브레이트와 니코틴산은 위약군에 비해 사망률을 유의하게 줄이지 못하였다[10]. 따라서, 심혈관질환 예방을 위해서는 중성지방보다는 저밀도지단백콜레스테롤을 낮추는 치료가 우선된다는 의미로 순서와 표현을 약화시켰다. 여기서 한 가지 명확히 해야 할 것은 중성 지방이 1,000 mg/dL를 넘어 급성 췌장염 발생 위험이 높은 경우에는 당연히 피브레이트 치료가 우선 적용이 된다는 것이다. 또한, 급성 췌장염 발생 위험 감소를 위해 피브레이트 치료가 필요한 기준을 중성 지방 500 mg/dL 이상으로 감소시켜야 한다는 의견도 있었으나 명확한 근거가 없어 이에 대해서는 추가 논의가 필요하다. 이번 진료지침에서는 심혈관질환 위험을 줄이기 위한 이상지질혈증 치료에 중점을 두고 기술하다 보니 심한 고중성지방혈증에서 피브레이트 치료에 대한 기술을 따로 하지 않아 오해가 있을 수 있다는 의견들이 있었다.

낮은 고밀도지단백콜레스테롤은 많은 역학연구에서 조기 동맥경화 발생과 심혈관질환발생의 독립적인 위험인자로 알려져 있고[11], 고밀도지단백콜레스테롤이 25~45 mg/dL 이상인 경우, 상대적으로 심혈관질환 위험이 감소하므로[12] 낮은 고밀도지단백콜레스테롤은 프래밍햄 위험지수(Framingham risk score)나 ACC/AHA의 ASCVD 위험도 산출기와 같은 표준화된 심혈관질환 위험 예측 모델에 심혈관위험인자로 포함되어 있다[3,13]. 하지만, 고밀도지단백콜레스테롤을 증가시키는 약물 치료가 실제로 심혈관질환 발생을 감소시킬 수 있는지에 대한 증거가 부족하고 [7,14,15] 낮은 고밀도지단백콜레스테롤은 제2형 당뇨병, 자가면역질환 및 간기능/신기능부전, 체지방, 허리둘레, 중성지방, 인슐린저항성, 전신염증반응, 흡연과 높은 상관관계

를 가지므로, 고밀도지단백콜레스테롤이 직접적으로 심혈관질환 발생과 연관성이 있는지 아니면 단순한 생체 지표인지에 대해서 논란이 있다. 따라서 이번 진료지침에서는 고밀도지단백콜레스테롤의 이상적인 수치를 제시하되 치료 목표로서는 권고하지 않았다. 또한, 낮은 고밀도지단백콜레스테롤을 호전시킬 수 있는 방법으로 체중감량, 운동, 금연 및 적정음주와 같은 생활습관교정과 같은 비약물적 치료는 추천하되 고밀도지단백콜레스테롤 증가를 목표로 하는 약물 치료는 추천하지 않았다.

우리나라 국민영양조사자료에서 보면 한국인 남녀 모두 미국 국민영양조사(National Health and Nutrition Examination Surveys) 결과에 비해 고밀도지단백콜레스테롤이 낮으며, 남녀 평균 차이가 5 mg/dL로 NHANES에서 보고한 남녀별 차이에 비해 크지 않아 우리나라의 대부분 연구들에서 사용하고 있는 NCEP-ATP III의 저고밀도지단백콜레스테롤의 기준(남자 < 40 mg/dL, 여자 < 50 mg/dL)을 적용하면 여자에서 저고밀도지단백콜레스테롤혈증이 과도하게 평가되게 된다[16]. Moon 등[17]이 우리나라 국민영양조사자료와 미국 자료를 비교 분석한 연구에서도 심혈관질환 발생을 예측하는 고밀도지단백콜레스테롤 기준치가 한국인 남성에서 43 mg/dL, 한국인 여성에서 48 mg/dL인 반면, 미국인 남성에서 41 mg/dL, 미국인 여성에서 56 mg/dL로 한국인에서 저고밀도지단백콜레스테롤의 정의에 대한 추가적인 논의가 필요함을 보여준다.

병용 요법

이론적으로는 스타틴과 피브레이트 혹은 스타틴과 니코틴산의 병용 요법은 저밀도지단백콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백콜레스테롤의 세 가지 지질 요소들을 조절하는 데 효과적일 것으로 생각되지만, 이러한 병용 요법이 실제로 심혈관질환의 발생을 감소시킬 수 있는지, 병용 요법을 추천할 것인지에 대해서도 논의가 있었다. 가장 중요한 근거가 된 연구는 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) lipid arm, Atherothrombosis

Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes Trial (AIM-HIGH), 그리고 IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)이라 할 수 있다. 먼저, ACCORD 연구에서는 심혈관질환의 발생 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자에서 페노피브레이트와 심바스타틴의 병용은 심바스타틴 단독 요법과 비교했을 때 치명적인 심혈관 사고, 비치명적인 심근경색, 혹은 비치명적인 뇌졸중의 발생률을 더 감소시키지는 못하였다[18]. 또한, AIM-HIGH 연구에서는 3,000명 이상의 기존 심혈관 질환이 있으면서 고밀도지단백콜레스테롤이 낮고 중성지방이 150~400 mg/dL인 환자들을 대상으로 스타틴과 니아신 서방형의 병용 요법의 효과를 알아보았는데, 일차 목표인 심혈관 질환의 발생에 유의한 효과가 없었고, 오히려 허혈성 뇌졸중의 위험이 증가하는 경향을 보여 연구가 조기 종료되었다[19]. 따라서 2015년 진료지침 제정 시 “일반적으로 지질 강하제의 병용 요법은 추천되지 않는다”고 하였다. 하지만 ACCORD 지질 연구에서 중성지방 ≥ 204 mg/dL, 고밀도지단백콜레스테롤 ≤ 34 mg/dL의 이상지질혈증이 있는 대상군에서는 페노피브레이트와 스타틴의 병용이 스타틴 단독에 비해 유용할 가능성을 보인 바 있어 이상지질혈증이 있는 군에서 스타틴과 페노피브레이트의 병용 요법에 대해서는 추가적인 연구가 필요하며 이의 결과에 따라 결론이 달라질 수 있을 것으로 생각된다.

한편, 진료지침 마무리 단계에서 발표된 IMPROVE-IT 연구의 결과가 이번 진료지침에 반영되지 못하였는데, 이 연구에서는 급성관동맥증후군으로 입원한 18,144명의 환자들에서 심바스타틴과 에제티미브의 병용 요법이 심바스타틴 단독 요법에 비해 저밀도지단백콜레스테롤과 심혈관질환의 발생을 유의하게 감소시켰다고 보고하여 스타틴과 에제티미브의 병용 요법의 유용성을 제시하였다[20]. 하지만 스타틴 효과가 불충분하거나 부작용이 있는 경우 외에 스타틴만으로도 목표 저밀도지단백콜레스테롤에 도달한 환자에서도 추가적으로 에제티미브를 추천할 것인지에 대해서는 보다 많은 논의가 필요한 실정이다.

결론

우리 나라 당뇨병 환자에서 심혈관질환 예방을 위한 이상지질혈증 치료의 근간은 스타틴 요법이며 기존의 다른 치료 지침과 크게 다르지 않다. 다만, 추후 우리나라에서 대규모 코호트 연구를 통한 심혈관질환 위험 예측 모델 구축, 한국인에서 스타틴의 효능 평가와 이에 따라 심혈관질환 위험에 따른 적절한 스타틴 강도에 대한 합의가 필요하리라 생각된다. 또한, 이상지질혈증의 정의, 특히 저고밀도지단백콜레스테롤혈증에 대한 추가 논의 등 국내 데이터를 바탕으로 한 진정한 우리 나라의 진료지침을 위해서는 많은 연구들이 진행되어야 할 것이다. 에제티미브 등의 병용 요법의 효용성에 대해서도 이후 추가적인 연구 결과를 주목하여야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37:S14-80.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli

- GF; 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:S1-45.
4. Committee for Guidelines for Management of Dyslipidemia. 2015 Korean guidelines for management of dyslipidemia. *J Lipid Atheroscler* 2015;4:61-92.
5. 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.
6. 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;35:958-9.
7. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; 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;32:1769-818.
8. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634-9.
9. 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;165:725-30.
10. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
11. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM; SCORE investigators. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611-6.
12. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-61.
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
14. Bays HE, Jones PH, Brown WV, Jacobson TA; National Lipid Association. National Lipid Association annual summary of clinical lipidology 2015. *J Clin Lipidol* 2014;8:S1-36.
15. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease.

- Lancet 2014;384:618-25.
16. Ha KH, Kwon HS, Kim DJ. Epidemiologic characteristics of dyslipidemia in Korea. *J Lipid Atheroscler* 2015;4:93-9.
17. Moon JH, Koo BK, Moon MK. Optimal high-density lipoprotein cholesterol cutoff for predicting cardiovascular disease: comparison of the Korean and US National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Clin Lipidol* 2015;9:334-42.
18. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
19. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.