

지질변동성과 당뇨병

이정민¹, 이승환²

가톨릭대학교 의과대학 ¹은평성모병원 내분비대사내과, ²서울성모병원 내분비대사내과

Lipid Variability and Diabetes Mellitus

Jeongmin Lee¹, Seung-Hwan Lee²

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Eunpyeong St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul,

²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Abstract

Diabetic dyslipidemia is characterized by hypertriglyceridemia, low HDL (high-density lipoprotein)-cholesterol, elevated LDL (low-density lipoprotein)-cholesterol, and predominance of small dense LDL particles caused by insulin resistance in type 2 diabetes or insulin deficiency in type 1 diabetes. Dyslipidemia is a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in diabetes, and lowering lipid levels can reduce its morbidity and mortality. Current guidelines for dyslipidemia management recommend that the LDL-C goal be lower than 55~100 mg/dL depending on the underlying risk factors. However, higher visit-to-visit variability in cholesterol levels might be an independent predictor of major adverse cardiovascular events and poor renal outcomes in diabetes. In this review, we focused on clinical implications of lipid variability in diabetes.

Keywords: Cholesterol, LDL; Diabetes complications; Dyslipidemias; Triglycerides

Corresponding author: Seung-Hwan Lee

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea, E-mail: hwanx2@catholic.ac.kr

Received: Feb. 13, 2022; Accepted: Feb. 26, 2022

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2022 Korean Diabetes Association

서론

허혈심장질환, 뇌혈관질환, 죽상경화증을 포함한 죽상경화심혈관질환은 악성신생물에 이어 우리나라에서 두 번째로 높은 사망률을 보이는 것으로 보고되고 있으며 저밀도지단백질 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 고밀도지단백질 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 및 중성지방(triglyceride)을 포함하여 대사적으로 연관된 혈장 지질과 지단백질 이상으로 정의가 되는 이상지질혈증은 죽상경화심혈관질환의 주요 원인이다[1]. 특히 당뇨병 환자에서 죽상경화심혈관질환은 주요한 사망 원인이며 죽상경화심혈관질환의 중요한 위험인자인 이상지질혈증은 당뇨병 환자에서 교정 가능한 요소이다[2]. 당뇨병 환자에서 나타나는 특징적인 이상지질혈증의 형태는 고중성지방혈증, small dense (sd) LDL-C의 상승, HDL-C의 저하로 고혈당과 밀접한 관련이 있다[3,4].

LDL-C의 경우 죽상경화심혈관질환의 가장 좋은 예측인자로 죽상경화심혈관질환의 발병을 낮추고 위험을 낮추기 위하여 이전의 많은 연구 결과를 바탕으로 이상지질혈증 치료는 낮으면 낮을수록 좋다("the lower, the better")는 원칙으로 스타틴(statins) 치료를 원칙으로 하고 있다[5,6]. 스타틴을 포함한 지질강하효과를 평가하는 이전의 대부분의 연구가 연구 초기 및 종료 시점의 지질 지표에 초점을 맞추었던 반면, 최근 콜레스테롤의 변동성과 다양한 질병 사이의 관계를 규명하는 연구들이 발표되어 이번 고찰에서는 당뇨병 환자에서 지질변동성의 영향에 대하여 정리해보고자 한다.

본론

1. 당뇨병에서의 이상지질혈증

1) 당뇨병에서의 고중성지방혈증

고중성지방혈증은 당뇨병 환자에서 동반되는 가장 흔한 이상지질혈증 형태이다. 혈청 중성지방의 상승은 고혈당에 따른 인슐린저항성에 의한 고인슐린혈증에서 기인한다[7]. 인슐

린저항성을 보이는 2형당뇨병 환자에서는 지방분해에 따른 유리지방산이 상승하고 이에 따라 중성지방을 포함한 초저밀도지단백질 분비를 증가시킨다. 1형당뇨병 환자는 인슐린결핍에 의하여 간으로 유입된 유리지방산이 중성지방을 증가시키는 않으며 2형당뇨병 환자와는 달리 중성지방 제거 결함으로 고중성지방혈증이 발생한다[3,8].

2) 당뇨병에서의 고콜레스테롤혈증

대부분의 당뇨병 환자에서 중증의 고콜레스테롤혈증이 동반되지는 않는다. LDL-C의 경우 서론에서 언급한 바와 같이 죽상경화심혈관질환의 예측인자로 당뇨병 환자에서도 스타틴 치료는 강조되고 있다. 당뇨병 환자의 경우 인슐린저항성에 의한 유리지방산 증가 및 고중성지방혈증에 의하여 LDL의 지방분해가 증가하여 LDL 입자가 더 작고 밀도가 높아지는 sdLDL-C를 형성한다. sdLDL-C의 경우 죽상경화심혈관질환과 밀접한 관련성을 보여 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 유병률을 높이는 원인이 된다[9].

HDL은 말초조직으로부터 간으로 콜레스테롤을 역수송하는 역할을 하며 HDL-C 저하는 LDL-C의 상승과 함께 죽상경화심혈관질환의 또 다른 예측인자이다. 고혈당으로 인한 최종당화산물(advanced glycation end products), 산화스트레스, 염증 반응 등은 HDL-C의 감소를 유발하여 콜레스테롤 유출에 문제를 일으키게 된다[8,10].

2. 당뇨병 환자에서 지질변동성

서론에서 언급하였듯이 죽상경화심혈관질환의 1, 2차 예방을 위하여 주로 스타틴을 사용하는 지질강하요법이 강조되고 있으나 스타틴 치료의 중단이 죽상경화심혈관질환 환자의 단기 또는 장기 사망률 및 혈관 사고를 증가시키는 것으로 나타났다[11-13]. 스타틴 치료를 시작하지 않았던 환자보다 스타틴을 중단하였을 경우 불량한 예후를 보였다[14,15]. 이렇듯 지질변동에 대한 논점은 대규모 스타틴 시험을 통한 지질변동성과 죽상경화심혈관질환의 예후에 대한 연구를 바탕으로 시작되었다. 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 지질 매개변

수의 일일 변동성[16,17] 및 계절적 변동성을 조사한 연구[18]에서는 콜레스테롤 수치의 생물학적 변동성이 존재하는 것으로 나타났다. 그러나 단기적인 지질변동성이 가지는 임상적 의의는 명확히 밝혀지지 않았다. 최근 들어 당뇨병 환자에서 장기간(방문 간, visit to visit) 지질변동성의 영향이 대두되고 있다.

1) 지질변동성과 당뇨병 발병의 위험도

지질변동성과 당뇨병의 발병 위험에 관하여 우리나라 데이터를 기반으로 한 연구 결과가 보고되었다. 국민건강보험 코호트를 사용하여 총콜레스테롤 변동성을 십분위로 나누어 비교한 연구에서, 가장 높은 십분위의 변동성을 가진 그룹에서 지질강하요법 여부와 무관하게 가장 낮은 십분위를 보이는 그룹에 비하여 당뇨병 발병 위험은 1.16배 증가하는 것으로 나타났다(95% 신뢰구간 1.57~1.63) [19]. 총콜레스테롤 변동성뿐만 아니라 HDL-C 변동성에 따른 당뇨병 위험도를 분석한 연구도 발표되었다. 이 연구에서는 평균 HDL-C와 HDL-C 변동성을 변수로 사용하였는데 남성과 여성 모두에서 기저 HDL-C가 낮고 변동성이 클수록 당뇨병의 위험이 높았다. 다변량 분석 모델에서 당뇨병 발생 위험은 HDL-C 평균이 낮고 변동성이 높은 그룹에서 HDL-C 평균이 높고 변동성이 낮은 그룹에 비하여 1.40배 높았다(95% 신뢰구간 1.38~1.42) [20]. 단일 기관 자료를 이용한 우리나라 연구에서 지속적으로 고중성지방혈증이 있는 환자에서 당뇨병 위험이 1.58배 높은 것으로 나타났으나, 체질량지수를 보정한 후에는 중성지방 수치 변화와 당뇨병 위험 간에 통계적으로 유의한 연관성은 없었다(위험비 1.25, 95% 신뢰구간 0.86~1.80) [21].

총콜레스테롤 및 HDL-C의 장기 변동성은 당뇨병 발생 위험을 높일 수 있으나 이러한 변동성을 줄이면 당뇨병 발병을 효과적으로 낮출 수 있는지, 중성지방의 증가나 변동성이 당뇨병 위험 증가의 예측인자인지에 대한 근거는 추가적 연구가 필요하다.

2) 당뇨병 환자의 지질변동성과 health outcome

① 총사망률 및 심혈관질환의 위험도

지질변동성과 관련하여 심혈관질환의 사망률 및 발생 위험도에 대한 연구는 Framingham Heart Study [22] 이후 지속적으로 발표되고 있으나 당뇨병 환자에 초점을 맞춘 연구는 드물다. 최근의 대만 연구에서는 2형당뇨병 환자에서 LDL-C 변동성이 심혈관질환의 위험인자로 작용하지만 HDL-C 및 중성지방 변동성과의 유의한 상관관계는 확인하지 못하였다[23]. 비교적 최근에 발표된 홍콩 연구에 따르면 심혈관질환이 없는 2형당뇨병 환자에서 LDL-C 변동성, 총콜레스테롤 대 HDL-C 비율 변동성, 중성지방 변동성은 각각 1.27배(95% 신뢰구간 1.20~1.34), 1.31배(95% 신뢰구간 1.25~1.38), 1.09배(95% 신뢰구간 1.04~1.15)의 비율로 심혈관질환의 위험도 및 사망률을 증가시켰다[24]. Wang 등 [25]의 연구에서는 중성지방을 제외한 총콜레스테롤 변동성(위험비 1.10, 95% 신뢰구간 1.03~1.16), LDL-C 변동성(위험비 1.30, 95% 신뢰구간 1.22~1.37), HDL-C 변동성(위험비 1.05, 95% 신뢰구간 1.01~1.09)이 총사망률(all-cause mortality)을 높이며 심혈관질환 사망률 또한 각각 1.16배, 1.08배, 1.27배로 높이는 상관관계가 있었다[25]. 가장 최근에 발표된 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Lipid trial 기반의 중국 연구에서는 LDL-C 변동성이 총사망률 및 심혈관질환 사망률에 대한 강력한 예측인자였다(위험비 1.22, 95% 신뢰구간 1.13~1.32). 이 연구에서는 심혈관질환 이외의 사망 위험에 대한 분석도 진행하였는데 HDL-C의 변동성이 10% 증가할 때마다 심혈관질환 이외의 사망 위험이 31% 증가하였다[26]. 이러한 연구 결과는 당뇨병 환자에 있어 이상지질혈증 변수의 절댓값뿐만 아니라 변동성의 조절이 필수임을 시사한다.

② 신장질환

말기신장질환은 당뇨병의 주요 합병증 중의 하나이며 사망률 증가와 밀접한 관련이 있다. 혈압변동성 및 혈당변동성이 알부민뇨 및 사구체여과율 감소의 위험인자로 알려져 있

으나[27-29] 지질변동성과 당뇨병신장병증 대한 연구는 부족하다. 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 소규모 대만 연구에서는 지질인자 중 HDL-C 변동성만이 당뇨병신장병증 위험인자로 보고되었으며[30] 이탈리아 연구에서는 2형당뇨병 환자에서 LDL-C와 HDL-C의 변동성이 사구체여과율을 감소시키는 것으로 나타났다[31]. 최근에 발표된 일본의 소규모 연구에서는 식후 중성지방 변동성과 알부민뇨 및 당뇨병신장병증 위험에 대하여 분석하였다. 식후 중성지방 변동성이 높은 그룹에서 미세알부민뇨 발생 위험이 49% 높았다[32]. 홍콩의 대규모 연구에서는 중앙값 66.5개월의 추적관찰 기간 동안 LDL-C 변동성, 총콜레스테롤 대 HDL-C 변동성, 중성지방 변동성과 신장질환의 예후에 대하여 분석하였다. LDL-C 변동성이 1 mmol/L 증가할 때마다 신장질환의 발병률은 20% (위험비 1.20, 95% 신뢰구간 1.05~1.25) 증가하였으며 말기신장질환 발병은 108% (위험비 2.08, 95% 신뢰구간 1.74~2.5) 증가하였다. 총콜레스테롤 대 HDL-C 변동성과 신장질환 관련성은 LDL-C 변동성과 유사하였으나 중성지방 변동성과 신장질환은 유의한 상관관계는 없었다[33].

당뇨병 환자의 지질변동성과 신장질환의 연관성은 대부분의 연구에서 LDL-C 변동성과 관련된 것으로 보고가 되고 있는데 이것은 당뇨병 환자에서 발생하는 지질대사 장애(콜레스테롤 대사 및 킬로마이크론 대사 장애), 산화스트레스, 염증 등에 의한 죽상경화심혈관질환을 유발하는 동일한 병태생리학적 요인이 사구체에 부정적인 영향을 끼치는 것으로 설명할 수 있다[34]. 당뇨병 환자의 신장질환 이환을 예방하기 위하여 지질변동성의 최소화가 필요하다고 할 수 있다.

3) 지질변동성의 관리

지질변동성을 평가할 때 대부분의 연구에서 스타틴 사용을 원인으로 간주하는 경우가 많다. 환자의 복약 순응도 저하가 종종 지질변동성의 원인으로 제시되며 실제로 LDL-C의 변동성은 순응도 저하에 대한 선별검사로 제안되기도 한다[35]. 약제 순응도 이외에 체중 변동에 의한 지질변동성이나[36] 만성신장질환 등이 관련 있을 수 있으며, 유전적인 요인은 직접적으로 지질변동성에 영향을 주기도 하며 치료에 대

한 반응성과 관련하여 지질변동성을 야기한다[37].

스타틴 치료 및 투여량이 지질변동성 자체에 영향을 미치는지는 불분명하다. TNT 시험(Treating to New Targets trial)에서 고용량 아토르바스타틴(80 mg/일) 투여는 저용량 아토르바스타틴(10 mg/일)에 비해 LDL-C 변동성이 유의하게 낮았다[38]. 비용을 절감하거나 스타틴 불내성을 관리하기 위하여 간헐적인 스타틴 투여가 제시되었으나 반감기가 짧은 스타틴의 경우 지질변동성을 높여 잠재적 위험을 발생시킬 수 있다[39]. 투여 약제에 따른 지질변동성을 낮추기 위하여 지속형 proprotein convertase subtilisin kexin-9 (PCSK9)억제제의 사용에 대한 연구도 이루어지고 있으나 잠재적인 위험에 대한 근거가 필요하다[40]. 따라서 지속적인 치료와 함께 식이조절, 운동을 통한 안정적인 생활습관을 유지하는 것이 중요하다.

결론

당뇨병 환자에서 전반적인 지질변동성은 비당뇨병 환자에서와 마찬가지로 죽상경화심혈관질환의 위험과 사망률을 증가시키는 원인으로 밝혀졌다. 또한 지질변동성은 일부 지질매개 변수에 따라 차이가 있으나 당뇨병신장병증 이환에도 영향을 끼친다.

당뇨병 환자의 이상지질혈증 치료는 목표 수준 이하의 LDL-C 유지와 함께 변동성의 최소화가 함께 고려되어야 한다.

REFERENCES

1. Oh HJ, Yang DM, Kim CH, Jeon JG, Jung NH, Kim CY, et al. Exploring mortality rates for major causes of death in Korea. *Open Public Health J* 2019;12:16-25.
2. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S75-87.
3. Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J*

- Atheroscler Thromb 2018;25:771-82.
4. Bekele S, Yohannes T, Mohammed AE. Dyslipidemia and associated factors among diabetic patients attending Durame General Hospital in Southern Nations, Nationalities, and People's Region. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10:265-71.
5. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
6. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407-15.
7. Reaven GM. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: the price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34: 49-62.
8. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism* 2014;63:1469-79.
9. Bonilha I, Hajduch E, Luchiarri B, Nadruz W, Le Goff W, Sposito AC. The reciprocal relationship between LDL metabolism and type 2 diabetes mellitus. *Metabolites* 2021;11:807.
10. Srivastava RAK. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Mol Cell Biochem* 2018;440:167-87.
11. Monaldi B, Bologna G, Costa GG, D'Agostino C, Ferrante F, Filice M, et al. Adherence to statin treatment following a myocardial infarction: an Italian population-based survey. *Clinicoecon Outcomes Res* 2015;7:273-80.
12. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446-52.
13. Zhang L, Wang W, Man F, Pan Q, Guo L. The effect of statin adherence on patients with type 2 diabetes after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022. doi: 10.1007/s10557-021-07260-5. [Epub ahead of print]
14. Sposito AC, Carvalho LS, Cintra RM, Araújo AL, Ono AH, Andrade JM, et al. Rebound inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction after simvastatin withdrawal. *Atherosclerosis* 2009;207:191-4.
15. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of statin adherence with mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2019;4:206-13.
16. Stephenson MC, Leverton E, Khoo EY, Poucher SM, Johansson L, Lockton JA, et al. Variability in fasting lipid and glycogen contents in hepatic and skeletal muscle tissue in subjects with and without type 2 diabetes: a ¹H and ¹³C MRS study. *NMR Biomed* 2013;26:1518-26.
17. Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Allen TJ, Waldrip L, Van Gaal B, Goodall I, et al. Long-term intraindividual variability of serum lipids in patients with type I and type II diabetes. *J Diabetes Complications* 1998;12:208-14.
18. Bardini G, Dicembrini I, Rotella CM, Giannini S. Lipids seasonal variability in type 2 diabetes. *Metabolism* 2012; 61:1674-7.
19. Rhee EJ, Han K, Ko SH, Ko KS, Lee WY. Increased risk for diabetes development in subjects with large variation in total cholesterol levels in 2,827,950 Koreans: a nationwide population-based study. *PLoS One* 2017;12: e0176615.
20. Lee SH, Kim HS, Park YM, Kwon HS, Yoon KH, Han K, et al. HDL-cholesterol, its variability, and the risk of diabetes: a nationwide population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:5633-41.

21. Kwon YH, Kim SK, Cho JH, Kwon H, Park SE, Oh HG, et al. The association between persistent hypertriglyceridemia and the risk of diabetes development: The Kangbuk Samsung Health Study. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2018;33:55-61.
22. Kreger BE, Odell PM, D'Agostino RB, Wilson PF. Long-term intraindividual cholesterol variability: natural course and adverse impact on morbidity and mortality--the Framingham Study. *Am Heart J* 1994;127:1607-14.
23. Hsu WH, Lai CW, Chen SC, Chiou HC, Hsiao PJ, Shin SJ, et al. Greater low-density lipoprotein cholesterol variability increases the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2019;25:918-25.
24. Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, Barrett JK, Mok AHY, Lau CST, et al. Greater variability in lipid measurements associated with cardiovascular disease and mortality: a 10-year diabetes cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1777-88.
25. Wang MC, Li CI, Liu CS, Lin CH, Yang SY, Li TC, et al. Effect of blood lipid variability on mortality in patients with type 2 diabetes: a large single-center cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:228.
26. Sheng CS, Miao Y, Ding L, Cheng Y, Wang D, Yang Y, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, and maximum and minimum LDL cholesterol in diabetes mellitus. *Lipids Health Dis* 2022;21:19.
27. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, Lu JL, Yesayan LT, Kalantar-Zadeh K, et al. Association of systolic blood pressure variability with mortality, coronary heart disease, stroke, and renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1375-86.
28. Kim MK, Han K, Kim HS, Park YM, Kwon HS, Yoon KH, et al. Effects of variability in blood pressure, glucose, and cholesterol concentrations, and body mass index on end-stage renal disease in the general population of Korea. *J Clin Med* 2019;8:755.
29. Li L, Wang F, Xu M, Lu JL, Zhao ZY, Li M, et al. Association of visit-to-visit variabilities in metabolic factors with chronic kidney disease in Chinese adults living in Shanghai. *Biomed Environ Sci* 2021;34:761-72.
30. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Hsieh CH, Lee YJ. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:751-7.
31. Ceriello A, De Cosmo S, Rossi MC, Lucisano G, Genovese S, Pontremoli R, et al. Variability in HbA_{1c}, blood pressure, lipid parameters and serum uric acid, and risk of development of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1570-8.
32. Matsuoka-Uchiyama N, Uchida HA, Okamoto S, Onishi Y, Katayama K, Tsuchida-Nishiwaki M, et al. The association of postprandial triglyceride variability with renal dysfunction and microalbuminuria in patients with type 2 diabetic mellitus: a retrospective and observational study. *J Diabetes Res* 2022;2022:3157841.
33. Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, Lau CST, Mok AHY, Wang Y, et al. Greater variability in lipid measurements associated with kidney diseases in patients with type 2 diabetes mellitus in a 10-year diabetes cohort study. *Sci Rep* 2021;11:8047.
34. Epstein M, Vaziri ND. Statins in the management of dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:214-23.
35. Mann DM, Glazer NL, Winter M, Paasche-Orlow MK, Muntner P, Shimbo D, et al. A pilot study identifying statin nonadherence with visit-to-visit variability of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2013;111:1437-42.
36. Kim MK, Han K, Park YM, Kwon HS, Kang G, Yoon KH,

- et al. Associations of variability in blood pressure, glucose and cholesterol concentrations, and body mass index with mortality and cardiovascular outcomes in the general population. *Circulation* 2018;138:2627-37.
37. Smit RAJ, Jukema JW, Postmus I, Ford I, Slagboom PE, Heijmans BT, et al. Visit-to-visit lipid variability: clinical significance, effects of lipid-lowering treatment, and (pharmaco) genetics. *J Clin Lipidol* 2018;12:266-76.e3.
38. Bangalore S, Breazna A, DeMicco DA, Wun CC, Messerli FH. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: insights from the TNT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1539-48.
39. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent non-daily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;47:398-404.
40. Qamar A, Giugliano RP, Keech AC, Kuder JF, Murphy SA, Kurtz CE, et al. Interindividual variation in low-density lipoprotein cholesterol level reduction with evolocumab: an analysis of FOURIER trial data. *JAMA Cardiol* 2019;4:59-63.