

Dyslipidemia and Lipid-Lowering in Patients with High Risk of Cardiovascular Diseases and Their Cardiovascular Outcomes in Korea (ENSURE study): Secondary Prevention in Chronic Stable Angina

Kyung Taek Park¹, Sung Gyun Ahn², Sang-Ho Jo³, Sungha Park⁴, Hyun Jae Kang¹, Kwang-Il Kim⁵, Kye Hun Kim⁶, Dong Heon Yang⁷, Sang-Hyun Kim⁸, Ki Hoon Han⁹, In-Kyu Lee⁷

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul,

²Department of Internal Medicine, Wonju Severance Christian Hospital, Wonju,

³Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang,

⁴Severance Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

⁵Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam,

⁶Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Gwangju,

⁷Department of Cardiology, Kyungpook National University Hospital, Daegu,

⁸Department of Internal Medicine, Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul,

⁹Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul,

¹⁰Department of Endocrinology, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

안정형 허혈성 심질환에서 이상지질혈증과 주요 심뇌혈관질환 발생에 대한 관찰 연구

박경택¹, 안성균², 조상호³, 박성하⁴, 강현재¹, 김광일⁵, 김계훈⁶, 양동현⁷, 김상현⁸, 한기훈⁹, 이인규¹⁰

서울대학교병원 내과¹, 원주세브란스 기독병원 심장내과², 한림대학교 성심병원 순환기내과³,

세브란스병원 심장내과⁴, 분당서울대학교병원 내과⁵, 전남대학교병원 순환기내과⁶,

경북대학교병원 순환기내과⁷, 서울특별시 보라매병원 순환기내과⁸, 서울아산병원 심장내과⁹,

경북대학교병원 내분비내과¹⁰

Background and Objectives: The aim of this study was to investigate the status of LDL-cholesterol level and its relationship with subsequent cardiovascular events in Korean patients with chronic stable angina.

Methods: The patients with stable angina were retrospectively and consecutively enrolled from out-patients clinic during 2007-2009. Mean follow-up duration was 3 years. Occurrences of major adverse cardio-cerebrovascular event (MACCE: a composite of death, myocardial infarction, unstable angina, coronary revascularization, cerebrovascular events, peripheral artery disease and aortic disease requiring hospital admission.) were compared by initial LDL-cholesterol levels using Cox proportional-hazards model.

Results: 1,683 subjects were enrolled from 9 hospitals. Initial median LDL-cholesterol by tertile was 62.2, 90.2, and 124.0mg/dL respectively, however, the differences in LDL-cholesterol level among initial 3 tertile groups became narrow at 3rd year (67.8, 85.0, and 91.6mg/dL, respectively). MACCE occurred in 138 (8.2%) subjects, including 127 coronary events, 9 cerebrovascular events and 2 peripheral artery disease during the 3-year follow-up. The adjusted hazard ratio for MACCE was 1.02 (95% confidence interval 0.64-1.64) in the middle tertile of LDL-cholesterol, 1.53 ($p=0.063$, 95% Confidence Interval 0.98-2.40) in the highest tertile of LDL-cholesterol. The newly diagnosed diabetes mellitus was more frequent in subjects with statin treatment than subjects without statin during the 3-year follow-up (1.5% vs 0.6%).

Conclusion: Increased cardiovascular risk was observed in angina patients with higher initial LDL-cholesterol levels during the 3-year follow-up, although the differences were statistically insignificant.

Key Words: Angina, Hypercholesterolemia, Secondary prevention, Korean

Received: May 16, 2015

Revised: June 2, 2015

Accepted: June 3, 2015

Corresponding Author: Hyun-Kae Kang, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Dachang-ro, Chonro-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-2279, Fax: +82-2-762-2231, E-mail: nowkang@snu.ac.kr

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.

서론

심혈관질환은 전 세계적으로, 그리고 우리나라에서도 잘 알려진 주요 사망원인 중 하나이다.^{1,2} 이상지질혈증은 심혈관질환의 대표적인 조절 가능한 위험인자이며,³⁻⁵ 저밀도콜레스테롤(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)이 임상적으로 일차적인 조절의 목표로 제시되고 있다. LDL-C를 40 mg/dL 낮추면, 관상동맥질환을 포함한 심혈관질환의 발생은 23% 감소시킬 수 있을 것이라는 예측도 있었다.⁶

2001년, 미국의 National Cholesterol Education Program (NCEP)의 Adult Treatment Panel (ATP) III 발표 이후,⁷ LDL-C를 중심으로 한 이상지질혈증의 치료 목표 설정이 치료지침의 업데이트 및 이외의 이상지질혈증 치료지침 등을 통해서 널리 받아들여지고 있다.⁸ 한국지질·동맥경화학회 역시도 우리나라 역학 자료를 바탕으로 수정 보완한 가이드라인을 발표하고 있으며, LDL-C를 치료 1차 목표로 제시하고 있다.⁹

그러나, 국내 제시된 치료 지침에도 불구하고 임상현장에서 치료지침은 충실히 지켜지지 않고 있어, 의료 현장에서의 '치료 간극'이 존재할 개연성이 크다.¹⁰ 국내 이상지질혈증 치료현황을 살펴본 연구의 결과를 보면, NCEP-ATP III의 치료지침에 따라 분석한 REALITY 연구¹⁰와 10개 센터에서 진행한 연구¹¹에서는 각각 41%와 51%의 환자만이 치료 목표치에 도달하고 있었다. 이러한 연구결과는 국내 이상지질혈증 치료가 많이 개선되어야 할 필요가 있음을 보여주고 있으며, 심혈관질환의 주요 위험인자인 이상지질혈증에 대한 조절을 제고하고 국내에서 급증하고 있는 심혈관질환의 적극적인 예방을 위해서는, 이상지질혈증 조절 필요성에 대한 인식 제고와 함께 이를 뒷받침할 한국인에서의 근거 확보가 절실하다.

한국지질·동맥경화학회의 가이드라인도 한국의 고위험군 환자들의 심혈관질환 진행을 방지하기 위해 NCEP ATP III가 권고한 LDL-C 목표수준과 동일한 목표를 제시하고 있으나, 이에 대한 한국인에서의 근거가 부족한 것이 현실이다. 본 연구는 3차병원에서 외래 진료를 받고 있는 안정형 허혈성 심질환 환자에서 초기 LDL-C 조절 수준과 3년의 관찰기간 동안 심혈관질환의 발생 위험과의 관계를 평가하였다. 이를 통해 초기의 LDL-C 조절 상태가 한국인 안정형 허혈성 심질환 환자의 심혈관 질환발생의 2차 예방에 미치는 영향을 확인하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 후향적 연구로 2007년 1월1일 이후 참여 기관의 순환기/심장내과 외래진료를 받은 환자 중 참여기준에 부합하는 안정형 허혈성 심질환 환자를 연속적으로 모집하였다. 연구자료의 수집 및 추적관찰 시작시점은 2007년 1월 1일 이후의 최초 외래 방문일로 하였고, 기준시점으로부터 3년간의 임상경과를 추적 관찰하였다. 40에서 75세의 안정형 허혈성 심질환 환자로 연구에 참여한 9개 대학병원에서 최소 6개월 이상의 외래 추적이 이루어졌고, 연구자료 수집 개시일로부터 전후로 6개월 이내 LDL-C 수치를 포함해 연구 자료 수집기간(3년) 동안 2개 이상의 LDL-C 수치가 확인되는 환자를 대상으로 하였다.

안정형 허혈성 심질환은 다음 기준 중 한 가지 1) 부하검사 양성, 2) 전형적인 흉통과 관동맥 조영술 혹은 컴퓨터 단층촬영 조영술상 주관동맥의 50% 이상 협착이 관찰되는 경우, 3)관동맥 조영술 혹은 컴퓨터 단층촬영 조영술상 주관동맥의 70% 이상 협착이 관찰되는 경우 이상을 만족하는 경우로 하였다. 배제기준은 1) 자료 수집 6개월 이내의 불안정형 협심증, 2) 심근경색증 병력, 3) 연구자료 수집시작 시점 9개월 이내의 경피적 관상동맥 중재시술 또는 관상동맥 우회술, 4) 울혈성 심부전의 병력, 5) 악성종양, 6) 3년 이상의 생존을 제한하는 주요 질환을 가진 경우로 하였다.

본 연구는 참여기관의 의료윤리심의위원회로부터 승인을 받은 후 진행되었다.

2. 저밀도지단백콜레스테롤의 측정 및 비교군의 설정

LDL-C는 Friedewald 식: $LDL-C = Total\ cholesterol - HDL-C (High-density\ lipoprotein\ cholesterol) - Triglyceride/5$ (mg/dL)를 기준으로 계산하였으며, Friedewald 식을 적용할 수 없는 경우에는 직접 측정된 값을 기준으로 하였다.¹²

연구 대상자의 수는 Altman's normogram 및 독립군간의 비율에 따른 대상자 수 선정방식을 이용하였으며 검증력 80%, 제1형 오류 0.05, 탈락률 25%로 보정하였다. TNT 연구¹³ 및 PRIMULA 연구¹⁴를 참고하여 첫번째 삼분위와 세번째 삼분위 간에 LDL-C가 40 mg/dL로 관찰되었고, 이때 첫번째 삼분위에서 세번째 삼분위에 비해 36.7%의 주요 심뇌혈관 사건의 감소하며, 관찰기간동안 세번째 삼분위의 20.5%에서 주요 심뇌혈관

사건이 발생할 것으로 예상하였다.

3. 효과 평가 변수

일차 평가 지표는 주요 심뇌혈관 사건(major adverse cardio-cerebrovascular events)로 하였다. 주요 심뇌혈관 사건은 병원에서 진단된 심혈관계 원인으로 인한 사망, 심근경색증, 입원을 요하는 불안정형 협심증, 혈관재개통술, 뇌졸중, 입원을 요하는 말초 동맥 폐쇄성 질환, 입원을 요하는 대동맥 문제, 심부전으로 인한 입원으로 정의하였다.

4. 통계 분석

수치의 표시는 중위수와 사분위수 범위로 표시하였다. 처음 연구자료 수집개시 시점의 LDL-C 값을 기준으로 환자를 삼분위로 나누어 각 집단을 정의하였다. 집단 간의 차이에 있어서 연속형 변수에 대하여는 Kruskal-Wallis 검정을 하였으며, 비연속 변수에 대하여는 Fischer's exact 검정을 시행하였다. 각 삼분위수의 주요 심뇌혈관 사건 발생에 대하여는 다른 위험요인들을 보정하기 위하여 Cox의 비례적 위험회귀 모델(Cox proportional hazard model)을 사용하여 위험률(hazard ration, HR)과 위험률의 95% 신뢰구간을 구하였다. 나이, 성별, 당뇨병, 고혈압, 만성 신질환, 심방세동의 여부, 흡연여부, 이전 관상동맥 혈관 재개통술 여부를 공변수로 포함하였다.

결 과

1. 대상자들의 기본 특성

연구 기간 동안 9개 병원에서 총 1,683명의 환자가 모집되었으며 이중 LDL-C 수치가 확인된 1,681명을 대상으로 분석을 진행하였다. Table 1에 연구 대상자들의 기본 특성을 열거하였다. 연구 시작 시점에서 나이의 중위수는 63세(사분위간 범위, 56-67)였으며 남자가 64.6%였고 당뇨병 31.2%, 고혈압 환자가 63.5%였으며 48.2%의 환자는 이전 관상동맥 재개통술을 받았다. 처음 추적관찰을 시작하였을 때 92.9%의 환자는 aspirin 등 하나 이상의 항혈소판제를 복용하고 있었고, 70.8%가 스타틴(HMG-CoA reductase inhibitor)을 복용하고 있었다.

본 연구에서는 대상자들을 LDL-C 수치를 기준으로 삼분위로 나누어 평가를 진행하였고 각 그룹의 기본 특성을 Table 2에 기술하였다. LDL-C이 가장 낮은 첫번째 삼분위에서 유의하게

Table 1. Baseline characteristics

Characteristics	Median [interquartile range]
Age (year)	63(56-67)
Male (%)	64.6
Body mass index (kg/m ²)	25.2 (23.4-26.9)
Smoking (%)	22.9
Diabetes mellitus (%)	31.1
Hypertension (%)	63.5
Atrial fibrillation (%)	2.2
estimated GFR (mL/min/1.73m ²)	78.0 (65.9-89.8)
Diagnosis of angina	Stress test (%) 54.3 Symptom and angiography (%) 38.8 Angiography only (%) 6.8
Previous revascularization	Yes (%) 48.2 PCI (%) 43.2 PCI & CABG (%) 1.2 CABG (%) 3.8 None (%) 51.8
Cardiovascular medication	Aspirin or clopidogrel (%) 92.0 ACEI or ARB (%) 48.4 CCB (%) 44.6 BB (%) 57.3 Diuretics (%) 10.2 Statin (%) 70.8
Total cholesterol (mg/dL)	165.0 (142.0-190.0)
LDL cholesterol (mg/dL)	90.2 (69.8-112.4)
HDL cholesterol (mg/dL)	46.0 (39.0-54.0)
Triglyceride (mg/dL)	119.0 (85.0-166.5)
hsCRP (mg/dL)	0.062 (0.030-0.160)
Systolic blood pressure (mmHg)	130(120-136)
Diastolic blood pressure (mmHg)	80(70-80)

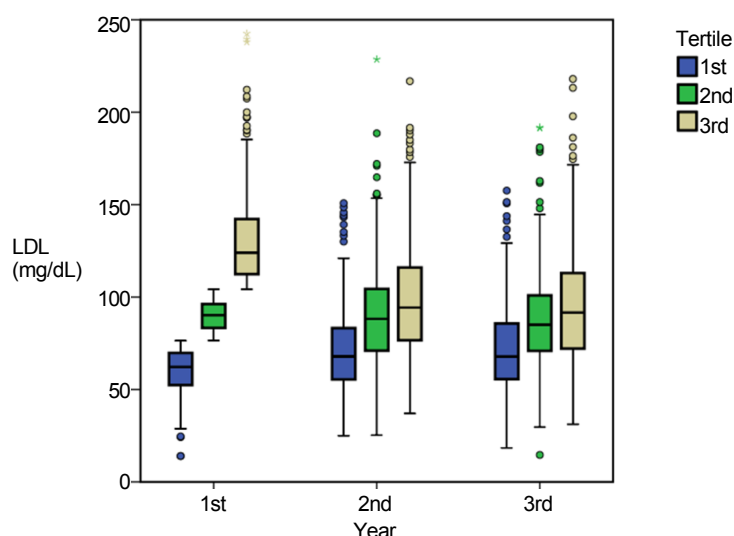
GFR; glomerulus filtration rate, PCI; percutaneous coronary intervention, CABG; coronary artery bypass graft surgery, ACEI; angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ARB; angiotensin receptor blocker, CCB; calcium channel blocker, BB; beta blocker, LDL; low-density lipoprotein, HDL; high-density lipoprotein, hsCRP; high sensitive C-reactive protein

남자의 비율이 높았고, 당뇨병의 유병률이 높았다. 또한 이전 관동맥 성형술을 받은 비율이 유의하게 높고, 항혈소판제와 스타

Table 2. Baseline characteristics of tertiles by initial LDL cholesterol level

LDL cholesterol	1 st tertile (n=560)	2 nd tertile (n=560)	3 rd tertile (n=561)	p value
Age (year)	63.0(55.0-68.0)	64.0(58.0-67.0)	64.0(58.0-67.0)	<0.001
Male (%)	70.1	65.6	58.1	<0.001
BMI (kg/m ²)	25.0(23.3-26.9)	25.2(23.4-26.5)	25.3(23.4-27.3)	0.289
Smoking (%)	24.5	22.7	21.6	0.511
DM (%)	35.7	32.1	25.7	0.001
Hypertension (%)	66.1	64.1	60.1	0.104
eGFR (mL/min/1.73m ²)	79.2(65.6-90.0)	77.0(64.9-89.0)	77.9(66.9-90.1)	0.292
Previous revascularization (%)	60.0	47.9	36.5	<0.001
Aspirin or clopidogrel (%)	95.9	91.5	88.4	<0.001
Statin (%)	84.3	72.5	60.7	<0.001

BMI; body mass index, DM; diabetes mellitus, eGFR; estimated glomerular filtration rate



LDL-C (mg/dL)	1st tertile	2nd tertile	3rd tertile	p value
1st year	62.2(17.4) (n=560)	90.2(13.0) (n=560)	124.0(30.0) (n=561)	<0.001
2nd year	67.9(27.8) (n=422)	88.2(33.4) (n=420)	94.3(39.5) (n=426)	<0.001
3rd year or last follow up	67.8(30.2) (n=439)	85.0(30.1) (n=436)	91.6(40.1) (n=408)	<0.001

LDL-C; Low-density lipoprotein cholesterol

Fig. 1. Serial changes of LDL-C levels in each group by baseline LDL-C during follow-up

틴을 사용한 비율이 높았다.

2. LDL-C 수치의 변화 추이 및 스타틴 사용 빈도의 변화

3년간의 추적 관찰기간 동안 각 군 간의 LDL-C 수치의 차이는 시간이 지날수록 줄어들었다(Fig. 1). 스타틴 사용빈도는 첫번째

삼분위 84.3%(467명/554명), 두번째 삼분위 72.5%(392명/541명), 세번째 삼분위 60.7%(330명/544명)로 차이가 있었으나 마지막 방문 시에는 첫번째 삼분위 89.4%(415명/464명), 두번째 삼분위 79.8%(360명/451명), 세번째 삼분위 82.8%(360명/435명)로 세 군 모두에서 스타틴 사용의 비율이 시간이

Table 3. Major adverse cardio-cerebrovascular events (MACCE)

	1 st tertile	2 nd tertile	3 rd tertile	Total
MACCE (%)	42(7.5)	42(7.6)	59(10.6)	143(8.5)
Death	0	0	0	0
Coronary event (%)	38(6.8)	38(6.8)	51(9.1)	127(7.6)
Cerebrovascular event (%)	2(0.4)	2(0.4)	5(0.9)	9(0.5)
Peripheral artery disease (%)	1(0.2)	0	1(0.2)	2(0.1)
Aortic event	0	0	0	0
Hospitalization due to Heart Failure (%)	1(0.2)	2(0.4)	2(0.4)	5(0.3)

Table 4. Multivariate analysis

	Hazard ratio	95% CI	p value
Age (10 Years)	0.95	0.75-1.20	0.664
Female	0.87	0.57-1.33	0.520
DM	1.48	1.02-2.15	0.041
Hypertension	1.57	1.03-2.39	0.036
Chronic kidney disease	1.87	0.92-3.80	0.083
Atrial fibrillation	0.44	0.06-3.19	0.419
Current smoking	1.55	1.01-2.39	0.046
Previous revascularization	1.87	1.27-2.77	0.002
LDL-C tertile 1 st	1		
2 nd	1.02	0.65-1.63	0.919
3 rd	1.53	0.99-2.38	0.057

DM; diabetes mellitus, LDL-C; Low-density lipoprotein cholesterol

지남에 따라 증가하였고, 그 차이는 줄어드는 양상을 보였다.

3. 주요 심뇌혈관 사건 발생

전체 환자 중 138명(8.2%)의 환자에서 주요 심뇌혈관 사건이 발생하였으며 이중 관상동맥 사건이 127명으로 가장 많은 비율을 차지하였다. 첫번째 삼분위에서 42명(7.6%), 두번째 삼분위에서 42명(7.6%), 세번째 삼분위에서 59명(10.6%)의 주요 심뇌혈관 사건이 발생하였다(Table 3, Appendix Fig. 1). LDL-C 삼분위 수 간의 비교에서 첫번째 삼분위와 비교하였을 때 LDL-C이 가장 높았던 세번째 삼분위에서 위험도가 가장 높게 나타났으나, 다변수분석을 통해 보정된 세번째 삼분위에서의 위험도의 증가는 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 4).

고 찰

본 연구에서는 9개의 3차병원에서 안정형 허혈성 심질환을 진단받은 1,683명의 환자를 3년간 추적 관찰하였으며, 처음 LDL-C 수치가 높을수록 주요 심뇌혈관 사건 발생이 증가하는

경향을 보였다.

3년의 추적관찰 기간 동안 전체 환자의 8.5%에서 주요 심뇌혈관 사건이 발생하였으며 그 대부분은 관동맥 사건이었다. 주요 심뇌혈관 사건은 LDL-C 수치가 높을 때 위험도가 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. LDL-C에 따라 유의한 심혈관계 위험도의 차이가 관찰되지 않은 이유로 다음과 같은 이유를 생각해볼 수 있다. 첫째, 연구를 계획하는 단계에서 세번째 삼분위에서 주요 심뇌혈관 사건 발생률을 20.5%로 예측하였으나 실제 연구에서는 이보다 낮았다. 이는 전체적인 통계적인 검증력에 영향을 주었다고 판단된다. 둘째, 추적관찰 기간에 모든 대상군에서 스타틴의 사용이 증가되고 LDL-C 수치가 낮아지면서 각 군 간의 LDL-C 차이도 감소하는 양상을 보였다. 이는 대조군 임상연구와 달리 관찰기간 동안 자유로운 투약조절이 이루어졌기 때문으로, 이는 전체적인 심혈관계 위험도 감소와 함께 각 군 간의 심혈관계 질환 발생 위험도 차이도 감소하는 결과로 이어졌을 가능성이 있다.

관찰연구의 특성상 본 연구에서는 각 군별 환자의 특성이 다를 가능성이 높다. LDL-C 수치를 따라 삼분위별 환자의 특성을 살펴

보면 LDL-C이 가장 낮은 환자군에서, 흡연율이 높았으며 당뇨, 고혈압의 빈도가 높고 이전 관상동맥재개통술을 더 많이 받았으며 항혈소판제와 스타틴 사용 비율이 높았다. 관상동맥중재술 후 재협착에 의한 심혈관계 사건 발생이 전체 심혈관계 사건 발생에 영향을 주었을 가능성이 있으나, 본 연구에서는 재협착병변여부에 대한 자료를 수집하지 않아 이에 대한 분석을 시행할 수는 없었다. 그러나 연구대상군 선정시 9개월 이내의 관상동맥재개통술을 시행받은 환자는 배제하였고, 추적관찰 기간 중 관상동맥재개통술의 시행이 비교적 일정한 비율로 발생하였다는 점을 고려하면 재협착에 의한 영향은 크지 않았을 것으로 추정할 수 있겠다. 일반적으로 심혈관계 위험도가 높은 환자들은 보다 적극적인 고지혈증 치료를 받는 경우가 많고 이에 따라 낮은 LDL-C를 유지할 가능성이 높기 때문에, LDL-C이 가장 낮은 군에 상대적으로 고위험군이 많이 포함된 것으로 해석할 수 있겠다. 이처럼 잘 알려진 관상동맥질환의 고위험군들이^{13,14,15} LDL-C이 가장 낮은 수치의 군에 더 많다는 점은, 본 연구에서 LDL-C에 따른 각 군 간의 심혈관계 위험도 차이를 줄이는 방향에 영향을 줄 수 있다고 추정할 수 있다.

위에서 기술한 것처럼 전체적인 심혈관계 사건 발생이 예측보다 낮았고, 각 군 간의 LDL-C 차이가 관찰기간 후반으로 갈수록 줄어드는 양상이었다. 또한, 심혈관계 질환의 고위험군이 LDL-C이 낮은 군에 더 많았음에도 불구하고, LDL-C 수치가 가장 낮았던 첫번째 삼분위에서는 LDL-C이 가장 높았던 세번째 삼분위에 비해 상대적인 38%의 주요 심뇌혈관 사건 위험도 감소가 관찰되었다. 이는 기존의 주로 서양인을 대상으로 진행되었던 연구에서 관찰되었던 LDL-C의 차이에 따른 위험도 감소 효과를 근거로 본 연구 계획 시 예측한 위험도 감소와 유사한 것이다. 즉 한국인에서도 LDL-C 감소에 따라 주로 서양인을 대상으로 진행된 기존 연구들에서 관찰된 것과 유사한 정도의 심혈관계 위험도의 감소 효과를 기대할 수 있을 것으로 추정된다. 본 연구에서 한국인 안정형 허혈성 심질환 환자에서도 LDL-C 감소에 따른 심혈관계 사건의 감소를 관찰할 수 있었으나, 통계적인 유의성은 확인하지 못하였다. 따라서 보수적인 심혈관계 사고 발생률 예측을 바탕으로 한 대규모의 임상연구를 통해 한국인에서의 LDL-C의 심혈관계 발생 위험도에 미치는 영향을 평가할 필요가 있다.

본 연구는 후향적 관찰 연구로서 몇 가지 제한점들을 가지고 있다. 투약의 선택에 대한 충분한 정보를 확인할 수 없고, 연구 관찰 기간 중에도 자유롭게 투약변경이 이루어졌다. 본 연구에서는 연구 관찰 기간 동안 연구 시작시점에 비해 각 비교군 간의

LDL-C의 차이, 스타틴의 처방률 차이가 감소되는 결과가 나타났다. 또한 예측에 비해 심뇌혈관계 사건의 발생이 적게 나타났고, 심뇌혈관계 사건도 주로 관동맥 질환의 인한 입원과 같은 중증도가 낮은 사건의 발생이 주었던 점 또한 LDL-C의 조절 상태와 심뇌혈관계 위험도의 상관관계 평가에 제한점이 되었다. 본 연구에서는 초기 LDL-C 수치의 3분위군과 1분위군 사이에는 예측과 유사한 심뇌혈관계 사건의 발생차를 관찰할 수 있었으나, 2분위군과 1분위군 사이에는 심뇌혈관 사건의 발생 위험도 차이가 미미하였다. 이 같은 결과를 해석함에 있어 한국인의 심뇌혈관 질환의 2차 예방에 있어 LDL-C 조절 효과의 임계치의 존재를 제시하는 것인지, 혹은 단순히 예측보다 낮은 심뇌혈관계 사건 발생에 따라 우연히 관찰된 현상인지에 대한 평가가 필요하며, 이를 위해서는 보다 대규모 집단에 대한 추가 연구가 필요하다고 판단된다.

본 연구에서는 안정형 허혈성 심질환 환자들에서 비록 통계적으로 유의한 결과를 얻지 못하였으나 LDL-C 혈중농도가 증가할 때 심뇌혈관 사건이 더 많이 발생하는 경향을 보였다. 이는 한국인 안정형 허혈성 심질환 환자에서 LDL-C 조절을 통해 심뇌혈관 질환의 2차 예방에 도움이 될 수 있음을 시사하는 결과이며, 이를 대규모 연구를 통해 확인할 필요성을 보여주고 있다.

ACKNOWLEDGEMENT

본 연구는 한국지질·동맥경화학회와 한국아스트라제네카의 연구비지원으로 이루어졌습니다.

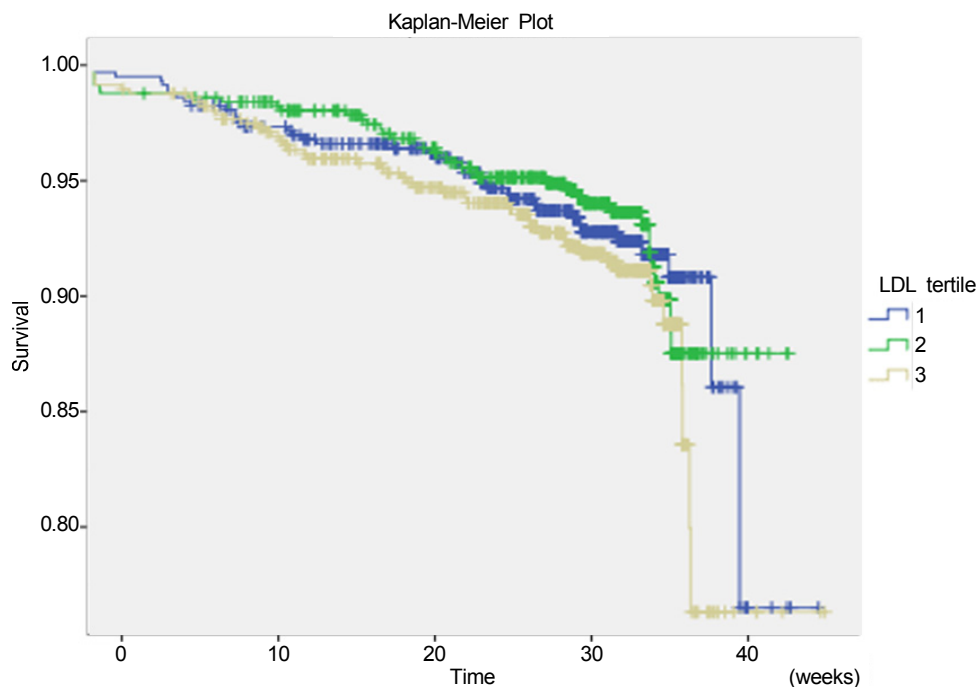
참고문헌

1. Statistics Korea. Annual report on the cause of death and birth statistics 2013 [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; 2014 [cited 2014 Nov 16]. Available from: <http://www.kostat.go.kr>.
2. World Health Organization; World Heart Federation; World Self-Medication Industry; International Stroke Society (CH). Avoiding heart attacks and strokes: don't be a victim protect yourself [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2005 [cited 2007 Jan 16]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/cvd_report.pdf.
3. Kris-Etherton PM, Yu S. Individual fatty acid effects on

- plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1628S-1644S.
4. Weggemans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;73:885-891.
5. Harris WS, Park Y, Isley WL. Cardiovascular disease and long-chain omega-3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:9-14.
6. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-919.
7. 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; 106:3143-3421.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.
9. Son JI, Chin SO, Woo JT; The Committee for Developing Treatment Guidelines for Dyslipidemia, Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis (KSLA). Treatment guidelines for dyslipidemia: summary of the expanded second version. *J Lipid Atheroscler* 2012;1:45-59.
10. Kim SH, Park JS, Zo JH, Kim MA, Kim HS. Treatment gap in the management of hypercholesterolemia in Korea: return on expenditure achieved for lipid therapy (REALITY). *Korean Circ J* 2006;36:593-599.
11. Sung J, Kim SH, Kim YD, Baek SH, Ahn Y, Lim DS, et al. Ten centers' study on the present state of treatment for hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease. *Korean J Med* 2005;69:371-378.
12. 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.
13. 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.
14. Kim SH. Current treatment gap in Korea based on PRIMULA study. Abstract from the 54th Annual Scientific Meetings of the Korean Society of Cardiology; 2010 Oct 7-9; Grand Hilton Seoul Hotel. Seoul: The Korean Society of Cardiology; 2010.
15. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286: 180-187.

Appendix 1. Serial Lipid level follow-up

		1 st tertile (n=560)	2 nd tertile (n=560)	3 rd tertile (n=561)	p value
LDL cholesterol (mg/dL)	1 st year	62.2(17.4)	90.2(13.0)	124.0(30.0)	0.000
	2 nd year	67.9(27.8)	88.2(33.4)	94.3(39.5)	0.000
	3 rd year or event	67.8(30.2)	85.0(30.1)	91.6(40.1)	0.000
Total cholesterol (mg/dL)	1 st year	134.0(121.0-147.0)	162.0(152.0-175.0)	202.0(185.0-220.0)	0.000
	2 nd year	144.0(126.0-164.0)	162.0(144.0-183.0)	172.0(149.0-195.0)	0.000
	3 rd year or event	143.0(126.0-162.5)	160.0(140.0-179.0)	167.5(145.0-190.5)	0.000
HDL cholesterol (mg/dL)	1 st year	46.0(39.0-54.0)	46.0(38.0-53.0)	47.0(39.0-54.0)	0.628
	2 nd year	48.0(40.0-56.0)	46.0(39.0-55.0)	46.0(40.0-55.0)	0.413
	3 rd year or event	46.0(40.0-56.0)	47.0(40.0-55.0)	48.0(40.0-56.0)	0.487
Triglyceride (mg/dL)	1 st year	110.0(78.0-165.0)	119.0(84.0-162.5)	123.0(92.0-173.0)	0.011
	2 nd year	114.0(81.5-173.5)	119.0(84.0-160.0)	117.0(86.5-168.0)	0.709
	3 rd year or event	117.0(83.0-166.0)	114.0(84.5-152.0)	115.0(86.0-167.0)	0.624



Appendix Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve by initial LDL tertiles.