



부 록



2015 Korean Guidelines for Management of Dyslipidemia

Committee for Guidelines for Management of Dyslipidemia

2015 이상지질혈증 치료지침

이상지질혈증 치료지침 제정위원회

차례

제 1 장 한국인 이상지질혈증의 역학	62
1. 한국인 심혈관계질환의 현황	62
2. 한국인 심혈관계질환의 위험인자 및 위험도 평가	63
3. 한국인의 혈청 지질농도 분포	64
제 2 장 이상지질혈증의 진단 및 치료의 기준	65
1. 진단 방법 및 진단 기준	65
2. 치료 기준	66
3. 경과 모니터링	69
제 3 장 이상지질혈증의 생활요법	70
1. 식사요법	70
2. 운동요법	72
제 4 장 이상지질혈증의 약물요법	73
1. 약제의 선택	73
2. 약제의 특성	75
제 5 장 특수집단에서의 이상지질혈증	80
1. 뇌졸중(뇌혈관질환)에서의 이상지질혈증	80
2. 만성신질환에서의 이상지질혈증	81
3. 당뇨병에서의 이상지질혈증	82
4. 노인과 이상지질혈증	82
5. 소아청소년기의 이상지질혈증	83
6. 가족성 고콜레스테롤혈증	85
7. 임신 중 이상지질혈증	85

서론

선진국에서는 심장혈관계질환이 아직 가장 중요한 사망 원인이나 지난 수십 년 동안에 심장혈관계질환이나 이에 의한 사망이 감소하고 있다. 하지만 국내에서는 오히려 급속히 증가하고 있다.^{1,2} 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.^{3,4} 따라서 국내에서도 18개 유관 학회 및 기관이 의견을 모아서 새로운 치료지침을 제시하고자 한다.

적절한 치료지침을 제정하기 위해 근간이 되는 자료는 개별 환자에서 향후 심장혈관계질환이 발생하거나 이에 의해 사망할 위험도의 평가이다. 이를 위해서는 우리나라를 대표할 수 있는 인구 집단에서, 위험 인자들을 정확히 측정하고, 장기간 추적 관찰하여, 정확히 진단이 가능한 심장혈관계질환과 이에 의한 사망 빈도를 분석함으로써 가능하다. 국내에서 수 개의 연구 결과가 발표되었으나 위의 요소들을 갖추지 못하여 실제 임상에 적용하는 것은 어렵다.⁵ 우리나라의 허혈성심장질환에 의한 사망률은 전 세계에

서 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 이상지질혈증 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.⁴ 요약본과 함께 전체본이 발간되므로 자세한 내용은 이를 참조하면 도움이 될 것이다.

치료지침은 이상지질혈증 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.

제 1 장. 한국인 이상지질혈증의 역할

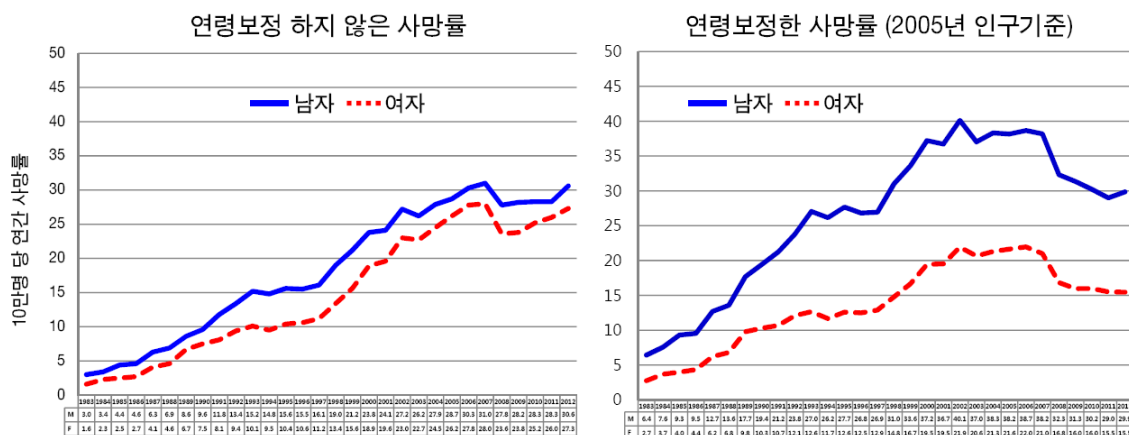
1. 한국인 심혈관계질환의 현황

전 세계적으로 연간 1,700만 명이 심혈관계질환으로 사망하며, 이는 전체 사망 원인의 30%에 달할 정도로 심혈관계질환은 질병 부담이 크다.⁶ 우리나라에서도 심혈관계질환은 주요 사망원인으

로 2012년 관상동맥질환 사망률은 남자는 10만 명당 31명, 여자는 10만 명당 27명이었으며(그림 1-1), 뇌혈관질환 사망률은 남자는 10만 명당 49명, 여자는 10만 명당 53명이었었다(그림 1-2). 다행히 뇌혈관질환 사망률은 1990년대 이후로 사망률이 크게 감소하였으며, 관상동맥질환의 사망률도 연령 증가 효과를 제거하면 최근 소폭 감소하기 시작하였다(그림 1-1).

뇌혈관질환 중에서는 2002년까지는 뇌출혈(비외상성 뇌내출혈 및 지주막하출혈)에 의한 사망자가 더 많았으나, 그 이후에는 뇌경색(허혈성 뇌졸중)에 의한 사망자가 더 많다(그림 1-3). 고혈압 환자의 치료수준이 향상되어 뇌출혈의 발생이 크게 줄었으며, 뇌출혈 환자의 치료 성적도 좋아진 것이 원인으로 추정된다.

심혈관계질환의 유병률과 발생률은 국가 단위의 통계 자료가 부족하여 사망률보다 그 변화를 파악하기 어렵다. 국민건강영양조사 자료에 따르면 30세 이상 성인인구의 뇌졸중 유병률은 3% 전후로 보고되고 있으며, 관상동맥질환 유병률은 1998년에는 1% 미만이었으나, 2010년에는 2.5%로 빠르게 증가하고 있다.⁷ 심혈관계질환의 발생률은 아직 국가 단위의 지속적 모니터링 체계가 미비하여 그 변화를 파악하기 어렵지만 최근 일부 연구 결과에 따르면 급성심근경색증 발생률이 남자는 10만 명당 연간 50여건, 여자는 10만 명당 20여건 정도로 추정된다.⁸ 뇌혈관질환의 발생률은 뇌경색과 뇌출혈에서 다른 양상을 보이는데 뇌출혈은 빠르게 감소하고 있으나, 뇌경색의 발생은 천천히 증가할 것으로 보여 최근에는 뇌경색 환자가 뇌출혈 환자보다 더 많아진 것으로 보인다. 심혈관계질환의 발생 규모가 지역과 시간에 따라 달라지는 것은 심혈관계 위험 요인의 분포가 변하기 때문이라는 설명이 지배적이



자료원: 통계청 사망원인통계

그림 1-1. 한국인의 관상동맥질환 사망률 추이

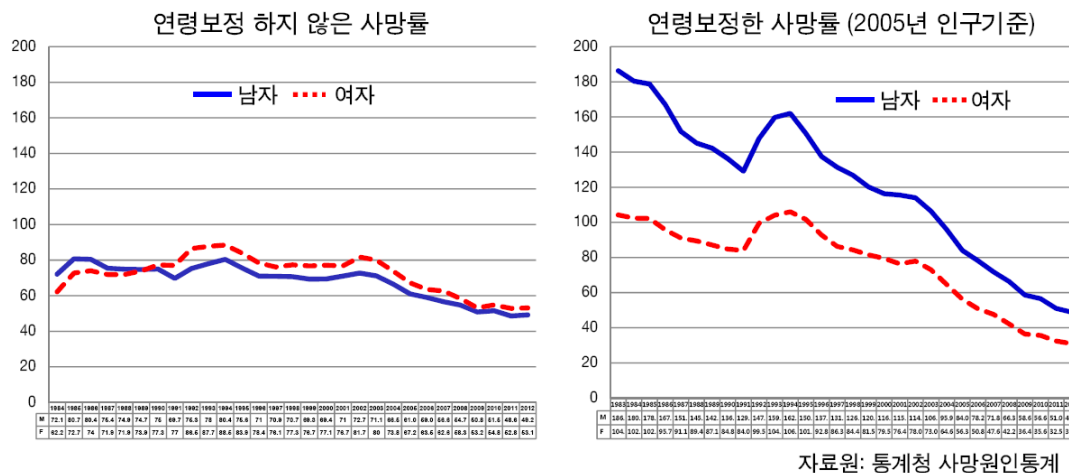


그림 1-2. 한국인의 뇌혈관질환 사망률 추이

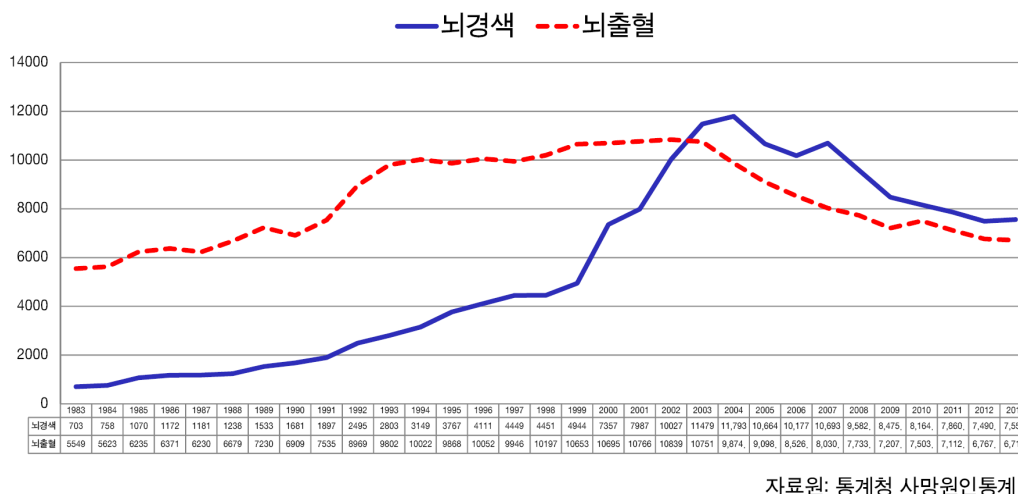


그림 1-3. 뇌출혈과 뇌경색 사망자 수의 변화

다. 우리나라에서는 고혈압의 유병률은 크게 변하지 않고 있으며, 흡연을 감소도 정제되고 있는 반면에 당뇨병과 이상지질혈증은 증가하고 있어서, 앞으로는 관상동맥질환이 심혈관계질환의 대표적인 질환이 될 것으로 예상된다.

2. 한국인 심혈관계질환의 위험인자와 위험도 평가

심혈관계 위험인자를 아는 것은 향후 예방과 관리를 위해 매우 중요하나 각각의 위험 인자에 대한 평가 방법에 대해서는 국가별 치료지침마다 차이가 있다. 우리나라의 경우 2009년도 수정 보완된 이상지질혈증 치료지침에서 기존의 관상동맥질환의 병력이 있거나 혹은 그에 상당하는 위험, 즉, 경동맥질환, 말초혈관질환, 복부동맥류, 당뇨병이 있는 경우를 고위험군으로 정의하였다. 그

밖의 경우에는 2004년도 수정 보완된 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) 치료지침에 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.⁹

국내에서 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) 결과에서 심뇌혈관계질환 전체에 가장 많은 영향을 미치는 위험인자는 남자의 경우 고혈압, 흡연,

표 1-1. 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

이상지질혈증으로 확인되었고, 여자의 경우 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨병, 흡연이 영향을 미치는 것으로 확인되었다.⁵ 또한 이 연구에서 관찰된 위험인자가 심뇌혈관질환 발생의 위험을 얼마나 높여주는가를 나타내는 비교위험도(relative risk)를 살펴본 결과 흡연과 이상지질혈증은 뇌혈관질환보다 관상동맥질환과의 관련성이 더 크고, 고혈압은 관상동맥질환보다는 뇌혈관질환과의 관련성이 더 컸다. 총콜레스테롤 농도는 200 mg/dL 미만에 비해 200 mg/dL 이상일 경우 관상동맥질환의 위험도를 더 높였으며, 남녀 모두에서 HDL 콜레스테롤이 높을수록 심뇌혈관질환의 위험도는 낮아지는 것이 확인되었다. 이와 같이 한국인의 심혈관계질환의 위험인자는 고혈압, 흡연, 이상지질혈증 및 당뇨병 등으로 다른 나라에서 밝혀진 위험인자와 비슷한 양상을 보였으며, 이를 토대로 한국인에서의 10년 동안 관상동맥질환 발생 위험도를 추정하는 방법이 연구된 바 있으나, 이러한 위험도 추정 방법의 일반화 가능성과 예측된 위험도에 따른 스타틴을 비롯한 약물 투약의 적응증 및 임상적인 효용성에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 생각되며, 이를 통해 한국인에게 적합한 치료가 이루어질 수 있을 것으로 기대된다.

3. 한국인의 혈청지질 농도 분포

우리나라 성인(만 19세 이상)의 혈청 총콜레스테롤 평균은 남자가 2005년 183 mg/dL, 2010-2012년 188 mg/dL, 여자가 2005년 183 mg/dL, 2010-2012년 189 mg/dL로 최근 7년(2005-2012년) 동안 약 5-6 mg/dL정도 증가하였다. 2010-2012년 중성지방 평균은 남자가 153 mg/dL, 여자가 112 mg/dL 이었고, 총콜레스테롤에 비해 연도에 따른 변화가 크지 않았다. 2010-2012년 LDL 콜레스테롤 평균은 남자가 112 mg/dL, 여자가 115 mg/dL, HDL 콜레스테롤 수준은 남자가 47 mg/dL, 여자가 52 mg/dL이었으며, 2007-2009년에 비해 각각 1 mg/dL 정도 증가하였다(표 1-1).¹

30세 이상 성인의 고콜레스테롤혈증 유병률(2010-2012년 기준)은 남자가 12.6%, 여자가 14.9%이었고, 2005년 이후 7년 동안 남자는 5.4%p, 여자는 6.5%p 증가하였다. 연령별로는 남자 50대, 여자 60대 유병률이 가장 높아 각각 16.9%, 32.2%였다. 고중성지방혈증 유병률(2010-2012년 기준)은 남자가 22.9%, 여자가 10.4%이었고, 남녀 모두 2005년과 차이가 없었

표 1-2. 고콜레스테롤혈증 관리현황, 만 30세 이상

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 콜레스테롤 강하제를 한 달에 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

으나 성별에 따른 유병률의 차이는 커 남자가 여자에 비해 2배정도 높았고, 연령별로는 남자 50대, 여자 60대가 각각 28.3%, 17.5%로 가장 높은 유병률을 보였다.¹

2010-2012년 고콜레스테롤혈증 인지율은 남자가 45.2%, 여자가 49.1%, 치료율은 남자가 35.8%, 여자가 38.4%이었고, 2005년에 비해 각각 약 20%p 정도씩 증가하였다. 고콜레스테롤혈증 조절률은 유병자 중 조절률은 30% 수준, 치료자 중 조절률은 80% 수준이었고, 2005년에 비해 15%p 이상 증가하였다. 성별에 따른 비교 시 여자의 인지율과 치료율이 남자보다 약간 높았고, 연령별로는 30-40대의 인지율과 치료율이 각각 25%, 15% 정도로 다른 연령대에 비하여 매우 낮았다(표 1-2).¹

고, 혈장 검체를 사용할 경우 EDTA 튜브 사용을 사용할 것을 권장한다. 혈장 검체를 사용할 경우 혈청 검체에 비하여 약 3% 낮은 결과값을 보인다.¹¹

LDL 콜레스테롤 농도 값은 일반적으로 공복 후 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 농도 값으로부터 추정할 수 있다. 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.

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

(각 검사 항목 농도 값의 단위, mg/dL)

제 2 장. 이상지질혈증의 진단 및 치료의 기준

1. 진단 방법 및 진단 기준

이상지질혈증 진단을 위한 선별검사는 20세 이상의 성인의 경우에 매 4-6년마다 공복 후 지질 검사(총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤) 시행하는 것을 권장한다.¹⁰

지질 검사 항목 중에서 중성지방 결과값과 LDL 콜레스테롤 계산값의 경우 혈액 채취 전 최소 9시간에서 12시간의 공복이 필요하며, 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 사용하

지만 검사 대상자의 중성지방 농도 값이 400 mg/dL을 넘는 경우에는, 상기 공식에 의한 LDL 콜레스테롤 농도 값이 참값보다 유의하게 낮게 추정되며, 이러한 경우 LDL 콜레스테롤 직접 측정법(LDL cholesterol direct assay)을 사용할 수 있다. 또한 검사 대상자가 최소 9시간 이상 공복 상태가 아닌 상태에서 채혈한 경우 LDL 콜레스테롤 직접 측정법을 이용하여 LDL 콜레스테롤 농도 값을 구하여야 한다.

하지만 최근 연구에서 일반적으로 Friedewald 공식을 이용하여 계산한 LDL 콜레스테롤 농도 값이 직접 측정한 값에 비하여

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.

통계적으로 유의하게 낮음을 보고하고 있어,¹² 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. 또한 임상검사에서 사용 가능한 LDL 콜레스테롤 직접 측정법의 경우 제조사 별로 검사 결과 정확도에 차이가 있음이 보고되어 이상지질혈증 진단 시 이에 대한 고려가 필요하다.¹³

이상지질혈증의 치료 방침을 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 치료 방침을 정해야 한다.¹¹

국민건강영양조사의 결과에서 나타난 지질 농도의 분포 등을 고려한 이상지질혈증 진단 기준은 표 2-1과 같다.

이상지질혈증 진단 및 치료방침 결정을 위하여 최소한으로 요구되는 임상검사의 지질 검사 수행 능력 평가를 위하여 미국 NCEP에서 권장하는 지질 검사 수행능 판정 기준을 참고할 수 있다.¹⁴

2. 치료 기준

1) 서론

미국에서는 2004년 ATP III 치료지침이 개정된 뒤에 최근 2013년 ACC/AHA 치료지침이 새롭게 발표되었다.⁴ 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 추천하였다. 그러나 이와 같은 투약 강도에 따른 지질 강하 정도는 환자에 따라 차이가 크기 때문에 기존의 치료 목표를 없애고 일괄적으로 중등도 이상 용량의 스타틴을 투약하는 것은 근거가 부족할 것으로 생각되며, 2013 ACC/AHA 치료지침이 아시아인을 대상으로 한 연구를 포함시키지 않았다는 점을 고려했을 때 우리나라를 비롯한 아시아에서 이와 같은 고강도 투약의 이점 및 부작용에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 일차 예방을 위한 스타틴 제제의 투약을 10년 atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) 위험도 7.5% 이상으로 정하였는데 실제로 이와 같은 일차 예방의 기준이 유럽이나 아시아 인구에서는 심혈관질환 위험을 과대 추정한다고 보고된 바 있어^{15,16} 이 기준을 아시아인에 적용하기 어려운 한계가 있다. 위와 같은 이유로 인해 국내에 맞는 치료 기준을 다시 정해야 할 필요성이 대두되었으나 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 2-2, 2-3, 2-4).

(1) 초고위험군

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

표 2-2. 위험도 및 LDL 콜레스테롤 농도에 따른 치료의 기준

위험도	LDL 콜레스테롤 농도				
	70-99	100-129	130-159	160-189	≥190
초고위험군* 관상동맥질환 허혈성 뇌졸중 일과성 뇌허혈발작 말초혈관질환	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작
고위험군 경동맥질환† 복부동맥류 당뇨병	생활습관 개선 및 투약고려	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작
중등도 위험군‡ 주요위험인자 2개 이상	생활습관 개선	생활습관 개선 및 투약고려	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작
저위험군§ 주요위험인자 1개 이하	생활습관 개선	생활습관 개선	생활습관 개선 및 투약고려	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작

*급성심근경색 발생 시 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관 없이 바로 스타틴을 투약한다. 급성심근경색 이외의 초고위험군의 경우 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 개선을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도가 높을 시 스타틴 투약을 고려한다.

표 2-3. 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

미만 혹은 기저치보다 50% 이상 감소를 목표로 하는 것을 권고한다(권고수준 I, 근거수준 A). 이는 최근 협심증 환자,¹⁷ 허혈성 뇌졸중 환자 및 일과성 뇌허혈발작 환자,¹⁸ 말초혈관질환을 대상으로 했던¹⁹ 국외의 연구들에서 스타틴 투여 뒤 LDL 콜레스테롤 농도가 70 mg/dL로 감소한 경우 그렇지 않은 경우에 비해 심혈관 질환 예방효과가 컸던 것을 반영한 것이나, 한국인의 LDL 콜레스테

표 2-4. 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 관상동맥 질환이 발병한 경우

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

롤 목표를 정하는데 있어서는 향후 국내 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 이전 국내 및 국외연구 결과를 고려하여^{20,21} 급성심근경색이 발생한 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 관계 없이 즉각 스타틴을 투여하는 것이 추천된다(I, A).

(2) 고위험군

이전 판의 지침에서 고위험군으로 분류되었던 심혈관질환 과거력이 있는 환자군이 개정판에서 초고위험군으로 따로 분류되며, 기존의 치료지침에서 고위험군에 해당되었던, 관상동맥질환에 상당하는 위험인자인 경동맥질환(50%가 넘는 경동맥협착)이나

복부동맥류, 당뇨병이 있는 환자는 고위험군에 남아, 일차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 이상인 경우 치료가 권장된다(I, A). 이전 연구들에서 경동맥질환이 있는 경우 심혈관계질환의 위험도가 증가한다고 보고된 바 있었으며,²² 심혈관계질환이 없으면서 경동맥 협착이 있는 환자를 대상으로 한 연구에서도 스타틴 투약 뒤 LDL 콜레스테롤 농도를 감소시키면 주요 심혈관계 사건 및 사망률이 감소한다고 보고된 바 있었다.²³ 마찬가지로 복부동맥류가 있는 경우 동반된 심혈관계질환이 없더라도 매년 약 1.9% 가량의 높은 심혈관계 사망률이 확인된 바 있으며²⁴ 스타틴 투약이 대동맥류의 크기와 수술 후 장단기 사망률을 개선시키는 데에 유의한 효과가 있다고 보고된 바 있다.²⁵⁻²⁷ 이외에 제1형 및 2형 당뇨병이 동반된 경우 역시 심혈관계질환의 위험이 증가한다고 알려진 바 있으며^{28,29} 당뇨병이 있는 환자에서 스타틴을 투약하면 모든 원인에 의한 사망률 및 주요 심혈관계 위험이 감소한다고 보고된 바 있어³⁰ 이와 같이 고위험군에 해당되는 환자들에게는 적극적으로 스타틴을 투약하는 것이 필요할 수 있겠다.

(3) 중등도 위험군

중등도 위험군의 기준은 기존의 국내 치료지침을 유지하여 LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자(표 2-4)가 2개 이상인 경우 중등도 위험군으로 분류되며, 수주 혹은 수개월간 생활습관 개선을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도 130 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다(II, B). 주요 위험인자를 구성하는 각각의 항목은 기존의 ATP III에서 정했던 위험인자 및 국내의 치료지침을 유지하였고, 이전 연구들에서도 흡연, 고혈압, 저HDL 콜레스테롤, 심혈관계 가족력이 동반된 경우 심혈관계질환 발생의 증가와 연관이 있음이 알려진 바 있으며³¹⁻³⁴ 나이가 증가함에 따라 심혈관계 위험이 증가하나, 여성의 경우 남성에 비해 약 10-15년이 지난 뒤에 심혈관계질환 위험도가 비슷해지는 것으로 보고된 바 있다.³⁵ 그러나 이와 같은 주요 위험인자들을 토대로 위험도를 평가하는 것은 실제 심혈관계질환의 위험도의 약 절반 정도만 예측하는 것으로 알려져 있어¹¹ 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 치료

목표를 정할 수 있을 것으로 생각된다.¹¹

(4) 저위험군

LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자(표 2-4)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 치료 목표를 정할 수 있을 것으로 생각된다(II, B).¹¹

특히 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상으로 확인되는 경우 고지혈증을 일으키는 다른 원인 [담도폐쇄(biliary obstruction), 신증후군(nephrotic syndrome), 갑상선기능저하(hypothyroidism), 임신, glucocorticoid, cyclosporine 등의 투약력]이 있는지에 대해서 확인하고 교정하는 것이 필요하다.⁴ 이차적인 원인이 없는 상태에서 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상으로 확인되는 경우 위험 정도와 상관없이 스타틴 투약이 권고되는데, 이는 2004년 개정된 ATP III⁹ 및 2013년 ACC/AHA 치료지침과도⁴ 일치한다(I, A).

(5) 고중성지방혈증에 대한 치료지침

고중성지방혈증에 대한 치료지침은 혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상으로 상승되는 경우 이차적인 원인(체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성신부전, 당뇨병, 갑상선기능저하, 임신, 에스트로겐, tamoxifen, glucocorticoid 등의 투약력) 및 유전적인 문제가 있는지 확인하는 것이 필요하다(I, A).⁴ 또한 혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상으로 상승된 경우 급성췌장염의 위험이 증가한다고 알려져 있어³⁶ 위와 같은 원인을 교정한 뒤에도 지속적으로 500 mg/dL 이상의 중성지방 농도가 확인되는 경우 fibrates, nicotinic acid, omega-3 fatty acid 등의 약물치료를 시작하는 것을 권고하며(II, A), 이는 ATP III¹¹ 및 2011년 ESC/EAS 치료지침³과도 일치한다.

중성지방 농도가 200-500 mg/dL인 경우, 먼저 일차적인 치료 목표는 계산된 심혈관계 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 낮추기 위해 스타틴을 투약하는 것을 권고한다(I, A). 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 조절한다. 치료목표는 이전과 같이 non-HDL 콜레스테롤 농도(=총콜레스테롤-HDL 콜레스테롤)를 계산하여 표 2-3의 기준에 따라 조정하는 것으로 한다(II, B). 목표 non-HDL 콜레스테롤의 농도는 기존의

LDL 콜레스테롤의 목표치에 30을 더한 값이다. 고중성지방혈증 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 뒤에도 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 것이 권고되나(II, B), 추가 투약의 유용성에 대해서는 아직 논란이 있는 상태로³⁷ 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

3) 결론

결론적으로, 2013년 ACC/AHA 치료지침을 국내에 적용하는 데에는 여러 가지 문제가 있을 것으로 생각되나, 스타틴 투약의 유용성이 증명된 기저 심혈관계질환이 있거나 이에 상응하는 위험인자가 있는 환자에서는 적극적으로 스타틴 투약을 시작하는 것이 필요하다는 점을 고려하여 개정된 치료지침에서는 초고위험군 환자를 따로 분류하고 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 인구 집단을 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

4) 요약

	내용	권고 수준	근거 수준
1	기존에 심혈관계질환이 있는 환자(관상동맥질환, 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 개선을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도 130 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다.	II	B

5	LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 1개 이하인 경우 저위험군으로 분류되며, 수주 혹은 수개월간 생활습관 개선을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약 한다.	II	B
6	LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상으로 확인되는 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 이상으로 확인되는 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 이상으로 확인된 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 동반상승된 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 뒤에도 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

3. 경과 모니터링

이번 개정된 지침에서도 기존의 국내 지침 및 국외의 지침들을 고려하여³⁴ 투약 전 지질 검사를 시행하고 투약시작 6-12주 뒤에 다시 지질 검사를 시행해서 투약에 대한 반응 및 순응도를 평가하는 것을 추천하며 이후에는 환자의 심혈관계 위험도 및 투약 뒤 지질 강하 정도에 따라 3-12개월 간격으로 지질 검사를 시행하는 것을 권고한다(I, A).

스타틴 투여 시 간기능 검사는, 투약 전 검사를 시행하고 투약 후 지질 검사와 함께 추적 검사를 시행하며, 간효소 수치가 정상치의 3배 이상 상승되었을 때 투약 중단을 권고한다(I, A). 또한 스타틴 투여 후 근육통, 근무력감 등을 호소하면서 creatinine kinase (CK) 수치가 정상치의 10배 이상 증가하는 경우 근육병증으로

진단하며 투약을 중단할 것을 권고한다(II, A).

또한 이전 연구들에서 fibrate 투여 후 혈중 크레아티닌 수치가 경도의 상승을 보였던 점을 고려하여 국내 지침에서도 fibrate 투약 전 및 투약 1-3개월 후에 혈중 크레아티닌 수치를 확인하는 것을 권고하며, 이후에 이상이 없다면 정기적으로 추적관찰 하는 것이 적합할 것으로 생각된다(II, B).³

요약

	내용	권고 수준	근거 수준
1	스타틴 투약 전과 투약 시작 6-12주 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 시행한다.	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 CK 수치를 확인하여 10배 이상 증가하는 경우 투약을 중단하는 것을 권고한다.	II	A
4	Fibrate 투약 전 및 투약 1-3개월 후 혈중 크레아티닌 수치를 확인하는 것을 권고하며, 이후에 이상이 없다면 정기적으로 추적관찰 하는 것이 추천된다.	II	B

제 3 장. 이상지질혈증의 생활요법

생활습관 개선은 이상지질혈증 예방 및 치료에 있어 중요한 위치를 차지한다. 이상지질혈증 위험도를 낮추기 위해 금연이 중요하며, 이외에도 식사습관 및 운동습관의 개선이 이상지질혈증 위험도 감소 및 치료에 중요하다.

1. 식사요법

1) 에너지

비만 및 과체중은 이상지질혈증의 발생과 관련이 있다. 비만 또는 과체중인 사람들을 대상으로 한 많은 연구들에서 체중감량 시 혈액 내 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤과 중성지방 수치가 감소하는 것으로 보고되었다.³⁸ 따라서 적정수준으로 체중을 유지할 수 있도록 에너지 섭취를 조절하여야 한다.³⁴ 일반적으로 체질량 지수 30 kg/m² 이상을 비만으로 분류하나 우리나라에서는 체질량 지수 25 kg/m² 이상을 비만으로 분류하자는 의견이 있다. 그러나

비만한 사람들의 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 건강 상 특별한 해가 없고 따르기도 무리가 없는 것으로 알려져 있다.

2) 지방

전통적으로 이상지질혈증의 치료를 위해서 지방섭취제한을 권고해 왔다. 지방제한 시 혈액 내 LDL 콜레스테롤 수치가 개선된다는 보고들이 있으나, 대부분 체중감량, 포화지방, 트랜스지방의 감소효과가 복합적으로 나타나는 경우가 많아, 총 지방섭취량 감소효과라고 하기 어렵다. 더욱이 지방제한 시 상대적으로 탄수화물 섭취가 증가하게 되는데, 탄수화물 섭취증가는 혈액 내 중성지방 수치를 상승시키는 것으로 확인되었다.³⁹ 그러나 지나친 고지방식의 경우 포화지방과 에너지 섭취를 증가시켜 혈액 내 지질 수치에 부정적인 영향을 미칠 수 있으므로, 지방섭취량을 적정 수준으로 유지하도록 하여야 한다.

ESC/EAS guideline에서는 지방섭취량이 총 에너지의 35%를 초과하지 않도록 권고하고 있다.³ 우리나라 사람들의 에너지섭취량 중 지방비율은 20% 정도로, 현재 한국인 영양섭취기준에서는 지방의 적정섭취비율을 15-25%로 권고하고 있다. 우리나라 사람들의 지방섭취비율은 서구에 비해 낮은 편이지만⁴⁰ 개인에 따라 차이가 많고, 최근 지방섭취가 증가하는 상황이다. 총지방량 보다는 지방의 종류가 혈액 내 지질 수치에 더 많은 영향을 미침이 잘 알려져 있고, 지방섭취가 증가되는 현실을 종합적으로 고려할 때 지방섭취비율이 30%를 초과하지 않도록 주의할 필요가 있다.

총 지방섭취량 제한보다는 섭취하는 지방산의 종류가 혈액 내 지질 수치에 영향을 미친다. 포화지방산을 불포화지방산으로 대체할 경우 혈액 내 LDL 콜레스테롤 수치를 낮출 수 있으며, 트랜스지방산을 불포화지방으로 대체 시 혈액 내 중성지방 및 HDL 콜레스테롤 수치에 긍정적인 영향이 있는 것으로 확인되었다.⁴¹ 따라서 이상지질혈증의 치료를 위해서는 포화지방산과 트랜스지방산 섭취를 제한할 필요가 있다. ATP III와 ESC/EAS guideline에서는 포화지방산을 총 에너지의 7% 미만으로 제한할 것을 권고하고 있으며,^{3,11} ATP III와 ACC/AHA guideline에서는 트랜스지방산 섭취를 최소화할 것을 권고하고 있다.^{4,11} 포화지방산은 육류의 지방, 가금류의 껍질부위, 버터, 야자유 등에 많이 포함되어 있다. 트랜스지방산은 마가린, 쇼트닝 등의 경화유

표 3-1. 식품선택 요령

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	- 간 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 샐러드 드레싱 - 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)
기타		- 당류 - 초콜릿/단 음식 - 코코넛기름, 야자유를 사용한 제품 - 튀긴 간식류

가 주요 공급원이며, 높은 온도로 오랜 시간 처리된 기름에도 많다.

오메가-3 지방산은 혈액 내 콜레스테롤 수치에는 긍정적인 효과가 없으나, 고중성지방혈증의 경우는 2-4 g 섭취하는 것이 중성지방을 낮추는데 도움이 될 수 있다.⁴²

포화지방을 다가불포화지방산으로 대체 시 혈액 내 콜레스테롤과 중성지방 수치를 개선하는데 효과적이기는 하지만, 혈장 지단백의 지질 과산화를 방지하기 위해 총 에너지의 10% 이내로 섭취할 것을 권고한다.

콜레스테롤 섭취는 포화지방과 트랜스지방에 비해 혈액 내 LDL 콜레스테롤 수치에 미치는 영향이 적고 개인차도 많지만 과도한 콜레스테롤 섭취는 피하는 것이 바람직하다. ESC/EAS guideline에서는 1일 300 mg 이내로 섭취할 것을 권고하고 있다.³

3) 탄수화물

탄수화물의 과다섭취, 특히 단순당의 과다섭취는 혈액 내 중성지방 수치를 높인다. 수용성 식이섬유는 혈액 내 콜레스테롤과 중성지방 수치를 개선하는데 효과적이다.⁴³ 따라서 단순당 섭취를

줄이고 수용성 식이섬유가 풍부한 높은 잡곡, 해조류, 채소 등 섭취를 권장한다.

ATP III에서는 1일 10-25 g의 수용성 식이섬유 섭취를 권고하였으며, ESC/EAS guideline에서는 5-15 g의 수용성 식이섬유(총 식이섬유 25-40 g)를 섭취할 것을 권고하고 있다.¹¹

식이섬유 섭취량이 25 g 이상 될 수 있도록 식이섬유가 풍부한 식품을 충분히 섭취해야 한다.

4) 알코올

과도한 알코올 섭취는(10-30 g/일 이상) 혈액 내 중성지방 수치를 높이므로 주의가 필요하다.⁴⁴ 알코올 섭취에 의한 고중성지방혈증은 지단백분해효소(lipoprotein lipase, LPL)의 활성 감소에 따른 chylomicron 분해 억제와 관련이 있다. ESC/EAS guideline에서는 과음을 하지 말고(남성의 경우 20-30 g 미만, 여성의 경우 10-20 g 미만), 고중성지방혈증 환자의 경우 금주할 것을 권고하고 있다.³ 술 종류에 관계없이 해당하는 술을 제공하는 잔을 기준으로 1-2잔 정도 이내로 음주량을 제한할 필요가 있다.

5) 식사패턴

근래에는 각각의 영양소가 아니라 전반적인 식사패턴과 질병과의 관련성에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다. 식사패턴은 식품들의 섭취 양상 또는 조합에 따라 분류된다. 서구의 경우 DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 식사, 지중해식 등의 식사패턴이 혈액 내 지질 수치에 미치는 영향에 대한 연구들이 이루어지고 있다. 이러한 내용들을 근거로 ACC/AHA guideline에서는 DASH 식사패턴, USDA food pattern, AHA diet 등의 식사계획을 이용할 것을 권고하고 있다.⁴ 우리나라의 경우 이상지질혈증과 식사패턴과의 관련성에 대한 연구가 많지는 않으나, 잡곡이나 현미, 통밀 등의 통곡식품의 섭취 비중이 높고, 그 외 채소, 두류, 생선류, 과일류, 유제품 등의 식품이 포함된 식사가 도움이 될 수 있다.⁴⁵ 여러 연구 결과들을 근거로 채소와 과일을 충분히 섭취하는 것이 질병의 예방 및 치료에 도움이 된다. 그러나 우리나라 사람들의 식사에서 탄수화물이 차지하는 비율이 비교적 높은 편이며, 과일이 정규 식사의 한 부분으로 포함되기 보다는 후식, 간식 등으로 추가해서 먹는 식생활 양식을 가지고 있어, 과일의 충분한 섭취를 강조할 경우 단순당 섭취가 증가될 수 있어 주의가 필요하다. ESC/EAS guideline에서는 1일 200 g 정도의 과일섭취를 권고하고 있다.³

< 200 g에 해당하는 과일 종류별 어림치 예시 >

사과 작은 것 1개, 귤 2개, 오렌지 1개, 참외 작은 것 1개, 토마토 1개, 키위 2개, 감 1개

- * 1. 과일크기에 대한 인식은 주관적이어서, 실제량에는 차이가 있을 수 있으므로 대략적인 참고자료로 사용할 것
- 2. 크기 명시가 안 된 과일은 중간크기임.

6) 요약

내용	권고 수준	근거 수준
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, N6계 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, 두류, 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

2. 운동요법

1) 운동과 지질대사 이상

운동이 혈중 지질에 어떤 변화를 나타내는가에 대해서는 논란이 있다. 이는 대상자의 성별, 나이, 인종 및 지질 농도뿐만 아니라 운동의 종류, 양, 강도, 기간, 횟수 그리고 운동과 함께 생활습관의 변화 여부와 체중의 변화에 따라 다양한 결과를 나타내기 때문이다.⁴⁶ 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.^{47,48} 비록 그 효과가 뚜렷하지 않지만 운동요법이 심혈관계질환을 예방한다는 것에 대해서는 논란이 없고, 지질대사이상의 조절이 추구하는 목표가 심혈관계질환의 예방이므로 지질대사이상 환자에서 운동요법은 역시 중요하다.^{46,49}

무산소 운동의 지질에 대한 효과는 더욱 더 논란이 있다.^{50,51} 다른 심혈관계질환의 위험인자 조절 효과도 유산소 운동에 비해 떨어진다. 하지만 근육량을 늘리고 힘을 강하게 함으로써 활동량을 늘릴 수 있고 노인에서 일상생활의 수행 능력이 개선될 수 있으므로 유용할 수 있다.⁴⁶

건강한 성인이 중간강도 이하의 유산소 운동을 시작할 때에는 문제가 없으나, 고령이거나 다수의 위험인자를 가지고 있거나 심혈관계질환이 있는 경우에는 운동 시작 전에 의학적 판단이 필요할 수 있으며, 경우에 따라 운동부하검사를 시행할 수 있다.⁴⁶

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 • 본 운동: 속보, 파워워킹, 고정식자전거, 스텝퍼, 사이클론, 가벼운 등산 • 정리운동: 가볍게 걷기 이후 스트레칭 	<ul style="list-style-type: none"> • 최대 최대심박수의 55-75% • 운동자각도: (보통이다-약간 힘들다) 	<ul style="list-style-type: none"> • 준비운동: 5-10분 • 본 운동: 30-60분 • 정리운동: 5-10분 	<ul style="list-style-type: none"> • 주당 4-6일 	<ul style="list-style-type: none"> • 운동강도 설정시 베타차단제나 nondihydropyridines 계통의 칼슘채널차단제를 복용중인 환자는 예상 최대심박수 계산법 적용할 수 없음

무산소 운동을 시작하는 환자에서는 의학적 평가가 필요하다.

운동뿐만 아니라 일상생활에서 신체 활동의 여부도 심혈관질환의 발생에 관여하므로 신체 활동이 적은 경우 이를 증가시킬 것을 권장하는 것이 필요하다.⁵²

2) 운동처방

이상지질혈증의 조절을 위한 특별한 운동처방은 없으며, 일반적으로 심혈관계질환을 예방하기 위한 방법과 같다.^{46,53}

운동의 종류는 속보, 조깅, 수영, 자전거 타기와 같은 유산소 운동이 권장된다. 운동의 빈도는 주당 4-6일, 운동의 강도는 나이에 따른 최대 심박수(=220-나이)의 55-75%로 중간강도가 적당하다. 그러나 심박수를 현저히 낮추는 베타차단제나 nondihydropyridines 계통의 칼슘채널차단제를 복용하는 심혈관질환 환자에서는 목표심박수를 적용하는 것은 금물이다. 이때는 “보통이다”라는 느낌으로 시작하여 “약간 힘들다”라는 느낌을 유지하며 운동하는 것이 좋다.

운동시간은 준비운동으로 5-10분간 가벼운 스트레칭과 가볍게 걷기를 하며, 본 운동으로 유산소 운동을 30-60분 동안 한다. 운동을 지속적으로 할 수도 있으나, 개인의 능력에 따라 10분씩 나누어 시행하여도 된다. 운동 후 역시 5-10분간 가볍게 걷기와 스트레칭으로 마무리 한다.

다음은 이상지질혈증 환자에서 운동요법을 정리한 표이다(표 3-2).

3) 요약

내용	권고 수준	근거 수준
중간강도의 유산소 운동을 주기적으로 시행한다	I	A
신체활동량을 증가시킨다.	I	A
무산소 운동을 주기적으로 시행한다.	II	B
다수의 위험인자를 가지고 있거나 심혈관계질환이 있는 경우에는 운동 시작 전에 의학적 판단을 한다.	I	A

제 4 장. 이상지질혈증의 약물요법

1. 약제의 선택

약물치료와 더불어 식사요법이나 운동요법, 금연 등의 치료적 생활습관 개선을 병행하는 것이 중요하다. 약물치료는 심혈관질환 위험도와 LDL 콜레스테롤의 지질 수치를 종합적으로 판단하여 시행 여부를 결정한다. 심혈관질환 위험도는 저위험군, 중등도 위험군, 고위험군, 초고위험군으로 분류한다. 관상동맥질환, 말초 동맥질환 및 허혈성 뇌경색의 병력이 있는 경우와 죽상경화성 동맥질환(대동맥류, 일과성 뇌허혈발작, 중증 경동맥 폐쇄) 또는 당뇨병 유무, 그리고 관상동맥질환의 위험인자(흡연, 고혈압, 저 HDL 콜레스테롤혈증, 조기 관상동맥질환의 가족력, 연령)의 수와 LDL 콜레스테롤 수치에 의하여 약제를 시작하며 치료 목표 수치에 도달할 수 있도록 약제를 조절한다.

스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택약제이며, 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절한다(권고수준 I, 근거수준 A).^{3,4}

약물치료의 일차 목표는 LDL 콜레스테롤을 목표 수치 이하로 조절하는 것이며(I, A), 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 목표 수치 이하로 조절할 수 있다(IIa, B).¹¹

약물치료 전 먼저 LDL 콜레스테롤이나 중성지방을 높일 수 있는 이차성 원인을 점검하여 교정하는 것이 중요하다(표 4-1).

1) LDL 콜레스테롤

초고위험군(Very high risk group): 관상동맥질환 또는 말초 동맥질환 및 허혈성뇌졸중의 병력자; LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 미만 혹은 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 하며(I, A), 기저 LDL 콜레스테롤 수치와 상관없이 스타틴 치료를 고려할 수 있다.^{3,4} 급성관동맥증후군 환자의 경우 이보다 낮게 LDL 콜레스테롤 농도를 54 mg/dL까지 낮추었을 때 추가적

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

이차적 원인	LDL 콜레스테롤 상승	중성지방 상승
식이	포화지방, 트랜스지방 섭취 체중 증가, 신경성 식욕부진	체중 증가, 고탄수화물 식사, 음주
약물	이노제, glucocorticoid, amiodarone, cyclosporine	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

으로 임상적인 예후 개선을 보였다는 연구 결과도 있어 참고할 만하다.

급성심근경색이 발생한 경우에는 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다(I, A).^{20,21}

고위험군(High risk group): 죽상경화성동맥질환(대동맥류, 일과성 뇌허혈발작, 50% 이상의 경동맥 협착), 당뇨병; LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작하며(I, A), 100 mg/dL 미만인 경우에도 선택적으로 고려할 수 있다.²⁸⁻³⁰

중등도 위험군(Moderate risk group): 관상동맥질환의 위험 인자(흡연, 고혈압, 저HDL 콜레스테롤, 조기 관상동맥질환의 가족력) 2가지 이상; LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작하며(IIa, B), 위험인자가 많은 위험군인 경우 100-129 mg/dL에서도 스타틴 치료를 고려할 수 있다.

저위험군(Low risk group): 관상동맥질환의 위험인자(흡연, 고혈압, 저HDL 콜레스테롤, 조기 관상동맥질환의 가족력) 1개 이하; LDL 콜레스테롤이 160 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작할 수 있다(IIa, B).

2) 중성지방

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

급성체장염의 약 10%는 고중성지방혈증으로 인해 발생한다고 알려져 있으므로, 중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성체장염의 예방을 위한 즉각적인 약물치료와 생활습관 개선이 중요하다(I, A). 먼저 저지방 식사(지방을 전체 섭취 열량의 10-15% 이하로 감소)와 완전히 금주하는 치료적 생활습관 개선이 필요하다. 이와 함께 약물치료를 병행하며, 중성지방을 주로 저하시키는 피브린산 유도체(fibrin acid)(I, B)나 니코틴산(nicotinic acid)(IIa, B) 혹은

오메가3 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.⁵⁴

중성지방이 200-499 mg/dL인 경우, 일차적인 치료목표는 계산된 심혈관 위험도에 기반하여 LDL 콜레스테롤을 목표치까지 낮추는 것이다(I, A). 이를 위해서는 치료적 생활습관 개선과 스타틴 약물치료를 고려할 수 있다. LDL 콜레스테롤 목표를 달성한 후에, 생활습관 개선 노력에도 불구하고 중성지방이 200 mg/dL 이상이면, 특히 고위험군 이상에서 중성지방을 저하시키기 위한 약물치료를 고려할 수 있다(IIa, B). 이 때 중성지방 조절을 위한 약제는, 피브린산 유도체(I, B), 니코틴산(IIa, B), 오메가3 지방산(IIa, B)을 사용한다.⁵⁵⁻⁵⁷ 단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수도 있다(IIa, C).

3) 요약

(1) 치료목표

	내용	권고 수준	근거 수준
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	권고 수준	근거 수준
1	고위험군, 초고위험군에서는 치료 기준에 따라 LDL 콜레스테롤의 목표 수치에 도달할 수 있도록 스타틴 용량을 적절하게 조절하여 투여한다.	I	A

2	저위험군 또는 중등도 위험군에서는 수주 또는 수개월간 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	권고 수준	근거 수준
1	중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성췌장염의 예방을 위한 즉각적인 중성지방을 낮추는 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, LDL 콜레스테롤 목표를 달성한 후에 중성지방이 200 mg/dL 이상이면 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 조절한다.	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 약물 치료를 고려할 수 있다.	IIa	B
5	적응증에 해당하는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 피브린산 유도체를 사용한다.	I	B
6	적응증에 해당하는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 니코틴산을 사용한다.	IIa	B
7	적응증에 해당하는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 오메가3 지방산을 사용한다.	IIa	B
8	단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수도 있다.	IIa	C

(4) 저HDL 콜레스테롤혈증

	내용	권고 수준	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

2. 약제의 특성

1) 스타틴(statin: HMG-CoA 환원효소 억제제)

스타틴은 현재 쓰이는 지질치료제 중 일차적으로 추천되는데, 이것은 비교적 부작용이 적고 LDL 콜레스테롤을 낮춤으로써 생기는 심혈관질환 감소 효과가 뚜렷하기 때문이다.⁵⁸

(1) 작용기전

모든 스타틴은 콜레스테롤 전구체인 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA)의 환원효소를 경쟁적으로 억제하여 간의 콜레스테롤 합성을 줄인다.⁵⁹ 세포의 콜레스테롤 항상성을 유지하기 위해 LDL 수용체가 늘어나고 콜레스테릴 에스테르 형성은 줄어든다. 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. Geranylgeranyl pyrophosphate와 farnesyl pyrophosphate 같은 중간대사물은 단백질을 prenylation 시키는데, 이 과정을 통하면 세포막에 부착될 수 있고 이 분자들의 생물학적 활성을 증진한다. 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.

(2) 스타틴의 종류

lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin의 7개 스타틴이 현재 사용되고 있다.

(3) 지질지표에 대한 효과

스타틴은 흡수, 혈중 단백질결합, 배설, 용해도가 각기 다르며, 용량에 따른 LDL 콜레스테롤 강화효과도 다양하다(표 4-2).⁶⁰⁻⁶³ 스타틴 용량을 두 배로 올리면 일반적으로 혈중 LDL 콜레스테롤 수치는 6-7% 추가로 내려간다. 또한 고중성지방혈증 환자에서 스타틴을 사용하면 간에서 VLDL 콜레스테롤 분비를 억제하기 때문에 중성지방이 22-45% 낮아진다. HDL 콜레스테롤은 약간(5-10%) 상승된다. 한국인에서 이루어진 여러 연구에서 각 스타틴이 지질지표에 미치는 영향이 발표되었으며, 일부 연구 결과를 보면 외국자료에 비해 한국인의 경우, 동일 스타틴 용량에서

표 4-2. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성

	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	20	20		40			1
-8							
4							
-30~-36	40	40	20	80	10		2
-13~-20							
6							
-39~-45	80		40		20	5~10	4
-13~-23							
5~8							
-46~-52					40~80	20	
-20~-28							
2~10							

*: 외국의 하루 용량은 40~80 mg; **: 외국의 하루 용량은 5~40 mg

표 4-3. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성에 대한 한국인 자료

	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin
하루 용량 (mg)	20					
용량별 유효성 (%)						
LDL-C	-32~-34					
TG	-3~-29					
HDL-C	-2~15					
하루 용량 (mg)		40	20	10	5	2
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	10	
용량별 유효성 (%)						
LDL-C				-41~-50	-42~-50	
TG				-4~-33	-12~-32	
HDL-C				-1~-19	-10~-20	
하루 용량 (mg)				40	20	
용량별 유효성 (%)						
LDL-C				-52~-59	-50~-60	
TG				-21~-22	-25	
HDL-C				-5	-1	
하루 용량 (mg)				80		
용량별 유효성 (%)						
LDL-C				-56		
TG				-17		
HDL-C				자료없음		

LDL 콜레스테롤 강하율이 더 높은 경향이 있었다(표 4-3, 그림 4-1).⁶⁴

(4) 심혈관질환 예방 연구와 적응증

① 심혈관질환의 이차 예방 효과

심혈관질환(협심증, 급성관상동맥증후군, 심근경색증, 뇌졸중,

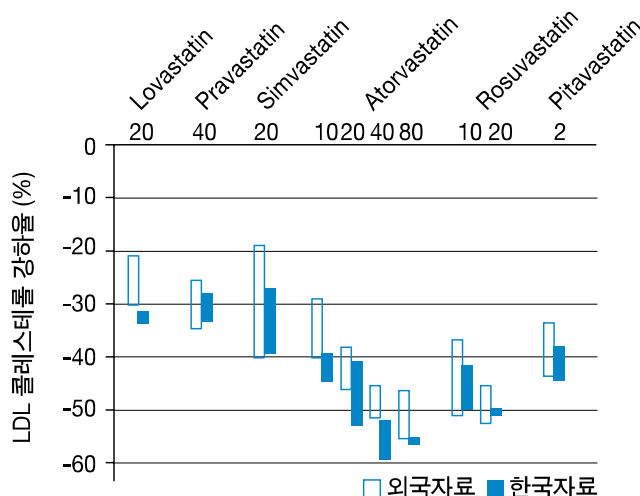


그림 4-1. 외국인과 한국인에서 각 스타틴에 의한 LDL 콜레스테롤 강하율 비교

일과성 뇌허혈발작)의 기왕력이 있는 경우 심혈관 사건 재발이나 사망이 증가되는 것이 알려져 있다.¹⁷⁻¹⁹ 이들 환자에서 스타틴의 사용은 심혈관 사건 재발 방지에 도움이 되므로 사용하는 것이 좋다(I, A). 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).^{20,21}

비록 동양인 대상의 대규모 연구 결과가 많지는 않으나⁶⁵ 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).

75세 이상의 심혈관질환 환자의 경우 동반 질환이나 병용하는 약제간의 상호 작용 가능성을 확인한 후 스타틴을 사용하는 것을 추천한다(IIa, B).⁶⁶

② 일반 인구에서 심혈관질환의 일차 예방 효과

혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 성인이 일생 동안 심혈관질환이 발생한 가능성은 높아 적절한 생활습관 개선에도 혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 사용해야 한다(I, A).^{3,4}

혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 160-190 mg/dL인 성인의 경우

4-8주 이상의 적절한 생활습관 개선을 시행한 후에도 혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 사용하는 것을 추천한다(IIa, B).

혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 130-160 mg/dL인 성인의 경우 적절한 생활습관 개선을 시행하며, 심혈관질환 발생 위험도를 고려하여 스타틴 사용 여부를 결정한다(IIb, C).

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).^{28,29}

④ 심부전증과 투석 환자에서의 스타틴 복용 효과

심부전증과 투석 환자에서는 스타틴의 예방효과가 없으므로 추천되지 않는다(III, B).⁶⁷⁻⁶⁹

(5) 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.

(6) 스타틴 치료 전후 추적 검사

① 스타틴 치료 전 검사: 스타틴 치료 전 transaminase (AST,

ALT) 혈중 농도를 측정해야 한다(I, B). 치료 전 ALT 농도가 정상 범위의 3배 이상이면 스타틴 치료를 시작하지 말고 간질환에 대한 평가와 치료를 먼저 시행하여 간기능이 호전된 후 스타틴 치료를 진행하기를 권유한다(IIa, C). 근육 효소(CK, creatine kinase)를 같이 측정하여 기저치가 정상 수준의 3배 이상일 경우 원인을 규명하고 스타틴 치료 여부를 결정한다(IIa, C).

② 스타틴 치료 후 추적 검사: 스타틴 약제 치료 후 4-12주 후 콜레스테롤, 중성지방, HDL 조절 효과를 평가한다(I, B). 만약 2회 연속 측정된 LDL 콜레스테롤 농도가 40 mg/dL 이하라면 스타틴 감량을 고려한다(IIb, C). 투약 후 4-12주에 간기능 검사를 시행하고 그 이후에는 3-12개월마다 반복하여 스타틴 효과 및 간 독성 여부를 확인한다(IIa, C). 근육 효소의 정기적 검사는 추천하지 않는다(III, A).

(7) 부작용

가장 흔한 부작용은 소화장애, 속쓰림, 복통 등으로 4% 정도에서 나타나며, 간 독성과 근육 독성은 드물지만 치명적일 수 있다.⁵⁸ 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, C).

① 간 독성: 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(IIb, C). 스타틴 치료 중 이유 없는 피로감, 식욕 감소, 복통, 짙은색 오줌, 황달 등 간손상을 의심하게 하는 증상이 있으면 AST/ALT를 포함한 간기능 검사를 지체 없이 시행하는 것을 추천한다(IIa, C).

② 근육 독성: 스타틴 사용 중 가장 흔한 부작용은 근육통이다. 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. 스타틴에 의한 근육 손상의 빈도는 대조군에 비해 0.01% 높은 것으로 보고되고 있다.

극소수의 환자에서 근육 효소의 상승, 횡문근 용해증, 혈색소뇨, 급성신부전으로 정의되는 근육 손상이 발생하는 것이 알려져 있다. 스타틴에 의한 근육 손상은 여러 질환이 복합되어 있거나, 사이클로스포린, 피브린산 유도체, macrolide 항생제, 몇몇 항진균제와 병용하는 경우 위험성이 높아진다. 피브린산 유도체 약제 중에서

는 gemfibrozil과 스타틴을 복용하는 것은 근육 손상의 위험성을 높이나, fenofibrate의 경우 위험성이 낮은 것으로 알려져 있다. 근육 효소를 무증상 환자에서 정기적으로 측정하는 것은 도움이 되지 않아 추천하지 않는다(III, A). 그러나, 근육에 통증, 뻣뻣한 느낌, 뭉침, 위약감, 전신 피로감 등이 발생할 경우 근육 효소를 측정하여 근육 손상 유무를 확인하는 것을 추천한다(IIa, C).

③ 당뇨병: 최근 스타틴이 당뇨병 신규 발생을 증가시킨다는 연구 결과가 있다.⁷⁰ 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). 스타틴 복용 후 당뇨병이 발생한 경우라도 스타틴 복용을 중단하는 것보다, 운동, 체중 조절, 금연 등 당뇨병에 대한 생활습관 개선을 진행하며 스타틴 복용을 계속하는 것이 심혈관질환 예방에 도움이 된다(I, B).

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(IIb, C).^{71,72}

(8) 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 필요하다.

(9) 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

2) 피브린산 유도체(Fibric acid derivatives)

(1) 적응증

고중성지방혈증에서 투여할 수 있으며(I, B), LDL 콜레스테롤과 중성지방이 동시에 증가되어 있는 혼합형 이상지질혈증에서 스타틴과 병용하여 투여할 수 있다(IIa, A).^{73,74} 또한 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자에서 사용하면 심혈관 위험도를 낮출 가능성이 있다. 그러나 LDL 콜레스테롤만 증가되어 있는 경우에 일차 치료로는 추천하지 않는다.

(2) 용법-용량

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

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

Gemfibrozil: 600-1,200 mg/일, 1일 2회, 식전 30분

(3) 치료 전후 추적 검사

지질지표, 간기능 검사, 신장기능 검사, 일반 혈액 검사, 근육효소(설명할 수 없는 근육통이나 근력 약화가 있는 경우)^{3,75}

(4) 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 투여시에도 근육병증의 위험이 높지 않아 병용 투여 시 선호된다. 알부민과 결합하므로 warfarin의 농도를 증가시켜 출혈성 경향이 증가할 수 있으므로 주의가 필요하며, 혈당강화제의 효과를 증가시킬 수 있다. 비록 신부전을 유발하지는 않지만 혈중 creatinine 농도를 증가시킨다.

(5) 금기증

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

(6) 요약표

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

3) 니코틴산(Nicotinic acid, niacin)

(1) 적응증

모든 이상지질혈증에 사용할 수 있다. 고중성지방혈증에서는 일차 치료제로 사용 가능하고(IIa, B), 저HDL 콜레스테롤혈증인 경우 니코틴산이 효과적이다(IIa, A).⁷⁶ 고LDL 콜레스테롤혈증이나 복합형 고지혈증의 경우 스타틴 단독요법으로 치료되지 않을 경우 니코틴산을 병용할 수 있으나 간기능 이상, 근육병증, 당뇨 발생 증가의 부작용이 증가하는 위험성이 있으므로 주의할 필요가 있다(IIb, A).

(2) 용법-용량

일반형 니코틴산(Regular release nicotinic acid): 1.5-3 g을 1일 3회에 나누어 식사와 함께 혹은 식후에 복용

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

(3) 추적 검사

지질지표, 혈당, 간기능 검사, 요산

(4) 부작용

피부의 홍조는 흔한 부작용이며 일부에서는 매우 심하다. 장기적으로 사용하면 피부의 홍조는 감소하며, 식사와 같이 복용하거나 아스피린 투여로 부작용을 줄일 수 있다. 소화장에도 흔히 관찰된다. 중요한 부작용으로는 간 독성, 통풍, 혈당 상승이 있으며 용량과 투여기간에 비례하여 발생한다. 간 독성은 지속형에서 위험도가 높아지며 전격성 간염의 예도 보고되었다. 최근 개발된 약은 안면홍조의 빈도를 많이 감소시켰다고 보고되었다.

(5) 금기증

만성간질환, 심한 통풍이 있는 경우는 절대 금기이며, 당뇨병, 고요산혈증 및 소화성 궤양질환은 상대적 금기로 특별한 주의가 필요하다.

(6) 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 사용시), 통풍, 혈당 상승
금기증	만성간질환, 심한 통풍이 있는 경우 절대 금기, 당뇨병, 고요산혈증 및 소화성궤양질환이 있는 경우는 상대적 금기로 투여시 특별한 주의가 필요

4) 에제티미브(Ezetimibe)

(1) 적응증

스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 ezetimibe를 병용할 수 있다(IIa, B).^{68,77}

(2) 용법-용량

10 mg 제제를 한 번 복용한다.

(3) 추적 검사

혈중 콜레스테롤, 중성지방 검사를 3-6개월마다 시행한다.

(4) 부작용

흔한 부작용은 복통, 설사, 고창(속이 부글거림)의 위장관계 증상, 피로감이 있고, 비교적 흔하지 않은 부작용은 소화불량, 위식도 역류, 식욕 감소, 관절통, 근육 연축, 흉통 등이 있다. 혈액검사상에서 Transaminase의 상승, gamma-glutamyl-transferase의 상승, 근육 효소 상승 등이 보고되고 있다.

(5) 금기증

이 약물에 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).

(6) 요약표

에제티미브	
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)

5) 오메가-3 지방산(Omega-3 fatty acids)

(1) 적응증

오메가-3 지방산은 고중성지방혈증에 단독으로 투여하거나(IIa, B), 복합형 고지혈증에 스타틴과 병용 투여할 수 있다(IIa, C).^{57,78,79}

(2) 용법-용량

1일 2-4 g을 한 번에 혹은 두 번에 나누어 복용한다.

(3) 추적 검사

혈중 콜레스테롤, 중성지방, 간기능 검사를 3-6개월마다 시행

한다.

(4) 부작용

출혈성 뇌졸중, 혈당 상승, 면역 억제 효과 증가의 보고가 있다. 소화기 계통의 구역, 구토, 트림, 생선 냄새가 나는 트림이나 생선 맛을 느낀다는 보고가 있고, 간수치 상승, 두통이나 가려움증, 관절통이 보고되기도 하였다.

(5) 금기증

이 약물에 대한 과민 반응 외에는 특별한 금기는 없다. Pregnancy category는 C로, 약물사용의 이득이 큰 경우에만 조심해서 사용해야 한다(II, C). 동물 실험에서는 과량 투여 시 태아 사망을 일으켰다는 보고가 있다. 인간에 대해서는 임신 중에 사용하는 것에 대한 안전성은 아직 잘 확립되어 있지 않다. 이 약물이 모유로 분비되는지에 대해서도 알려지지 않았다.

(6) 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

제 5 장. 특수집단에서의 이상지질혈증

1. 뇌졸중(뇌혈관질환)에서 이상지질혈증

이상지질혈증은 심혈관질환의 중요한 위험요인이나, 일반적으로 뇌졸중과의 연관성은 뚜렷하지 않다. 뇌졸중이 심혈관질환과 병리 기전의 상당 부분을 공유하면서도 이상지질혈증과의 연관성이 뚜렷하지 않은 이유는, 뇌졸중의 다양한 아형 때문인 것으로 생각된다. 많은 코호트 연구에서 낮은 콜레스테롤 농도가 뇌출혈의 발생률 및 사망률과 연관된다는 결과가 있다. 따라서 서양에 비해 뇌출혈 환자가 많은 국내 상황을 고려하여 조심스런 접근이 필요하다. 그러나 뇌경색, 특히 죽상경화성 뇌경색의 경우에는 이상지질혈증이 중요한 위험요인이며, 스타틴 치료를 통해 뇌졸중 발생을 줄일 수 있다는 것이 여러 임상연구를 통해 밝혀졌다.

1) 일차 예방

심혈관질환을 가지고 있거나 심혈관질환의 고위험군인 경우

스타틴 사용은 뇌경색의 일차 예방에 도움이 된다.⁸⁰ 다른 지질 강하제의 뇌졸중 일차 예방 효과는 아직 불분명하다.

2) 이차 예방

뇌졸중 환자는 뇌졸중의 재발 위험과 함께 심근 경색 등의 심혈관계질환 발병 위험도 높아진다. 뇌졸중의 이차 예방을 위한 스타틴의 사용에 있어서는 뇌졸중의 아형이 중요한 역할을 한다. 죽상경화 동반한 뇌경색의 경우 가장 효과가 크며, 뇌출혈이 동반된 경우 해가 될 수도 있다.

심혈관계질환이 있거나 이에 상응하는 위험요인(경동맥질환, 말초혈관계질환, 복부동맥류, 당뇨병 등)이 있는 경우, 뇌졸중 일차 예방을 위하여 스타틴을 사용한다. LDL 콜레스테롤 목표 수치는 일반적인 권고사항에 따른다.

죽상동맥경화에 의한 뇌경색과 일과성 뇌허혈발작 환자로 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상인 경우 뇌졸중 재발 방지를 위하여 강력한 스타틴 치료가 권고된다.^{18,81}

LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 미만이고, 죽상동맥경화성 심뇌혈관계질환이 없더라도, 죽상동맥경화에 의한 뇌경색 또는 일과성 뇌허혈발작 환자는 강력한 지질개선 효과를 위한 스타틴 치료가 권고된다.

스타틴 이외의 지질저하 약제의 뇌졸중 예방효과는 근거자료가 충분하지 않다.

2. 만성신질환에서 이상지질혈증

1) 만성신질환자의 혈중 지질 이상에 대한 접근방법

신기능의 손상 정도와 무관하게 모든 만성신질환자에서 심혈관계질환의 위험도가 증가하는 것은 분명하나⁸² 이들에서 지질농도 측정의 유용성, 치료 대상의 선택 및 그 효과에 대해서는 아직 연구가 많이 부족한 상태이다.

지질 농도의 측정은 만성신질환자에서 심혈관계질환의 위험도 판정에 덜 유용하다. 만성신질환자에서도 일반적으로 LDL 콜레스테롤 농도가 높을수록 위험도가 증가하지만, 신기능이 아주 악화된 경우에 위험도는 매우 높은 반면에 염증이나 영양불량 등으로 LDL 콜레스테롤 농도가 아주 낮을 수 있다. 따라서 LDL 콜레스테롤 농도를 치료 여부의 결정에 사용하는 것은 한계가 있다.

새로 진단받은 만성신질환을 가진 성인(투석 환자 및 이식 환자 포함)은 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방 및 LDL 콜레스테롤을 포함하는 혈중 지질 검사를 시행하며, 추적검사의 시기,

간격 및 방법은 환자의 상태에 따라 결정한다.

2) 만성신질환자에서 콜레스테롤 강하 약물치료

- (1) 만성신질환자는 관상동맥질환에 준하는 위험도로 간주하고 LDL 콜레스테롤을 낮추는 것을 우선적 치료목표로 한다.^{3,82}
- (2) 지속적인 투석치료를 받고 있지 않거나 신이식을 시행받지 않은 만성신장질환을 가지고 있는 경우에는 대단위 연구의 소그룹분석에서 예방효과가 보고되었으므로⁸³⁻⁸⁵ 스타틴 또는 스타틴+ezetimibe 복합제 치료를 권장한다.
- (3) 지속적인 투석치료를 요하는 만성신질환자에게는 예방효과가 없으므로⁸⁵⁻⁸⁷ 스타틴이나 스타틴+ezetimibe 복합제 치료를 새로 시작하지 않는다.
- (4) 지속적인 투석치료를 요하는 만성신질환자가 투석시작 시점에 스타틴 혹은 스타틴+ezetimibe 복합제를 이미 투여 받고 있었다면 중단하지 말고 치료를 지속할 수 있다. 이는 대단위 연구의 소그룹분석에서 연구 시작 시점에서는 투석 치료를 받고 있지 않았으나 연구 진행 중에 투석치료를 시작하였고 이들에게서도 유의한 효과가 관찰되었기 때문이다.⁸⁵
- (5) 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만 만성신질환자에서는 고용량의 스타틴 사용 시 안전성에 대한 명확한 자료가 없으며 잠재적인 부작용의 고위험군으로 기존 대규모 연구에서 사용하였던 동일 용량으로의 투여가 권장된다. 단, 일부 아시아인에서는 보다 적은 용량에서도 LDL 콜레스테롤의 감소 및 임상지표의 호전이 관찰 되었으므로, 저용량으로 치료할 것을 고려하여야 한다.

3) 만성신질환자의 중성지방 강하 약물치료

지속적인 투석치료를 요하는 만성신질환자 및 신이식을 시행 받은 환자를 포함하는 고중성지방혈증을 가진 성인 만성신질환자의 경우, 치료적 생활습관 개선을 권유한다. 피브린산을 사용하였을 경우 혈청 크레아티닌 수치의 상승 및 이와 관련된 입원 및 신장내과에의 협진의 증가와 관련이 있다는 보고⁸⁸ 등을 근거로 현재로서는 만성신질환자들에 있어서 심혈관계 위험을 낮추기 위한 목적의 피브린산의 사용은 권장되지 않는다.

4) 요약

만성신질환자에서 스타틴의 치료 효과에 대해서는 아직은 일관성 있는 정답이 없는 실정이다. 이러한 논란의 직접적인 원인으로 만성신질환자들을 대상으로 한 양질의 대규모 임상연구의 부족을 들 수 있겠다. 2000년대 중반 이후부터는 몇 차례의 대규모 연구 결과가 발표된 바 있으며, 이를 바탕으로 2013년에 The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)에서는 만성신질환자들에 있어서의 이상지질혈증의 관리에 대한 지침을 발표하였다.⁸⁹

3. 당뇨병에서의 이상지질혈증

당뇨병 환자의 경우 비당뇨인에 비해 심혈관질환으로 인한 사망이 2-4배 정도 높다. 따라서 당뇨병 환자의 이상지질혈증은 적극적으로 치료해야 한다.^{90,91}

전형적인 당뇨병성 이상지질혈증은 고중성지방혈증 및 저HDL 콜레스테롤혈증을 보인다. 또한 LDL 콜레스테롤이 높지 않다 하더라도 small dense LDL 입자가 많아지면서 죽상동맥경화증이 더 잘 발생하는 특징이 있다. 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 apo B를 측정하여 당뇨병성 이상지질혈증을 평가할 수 있다.

제2형 당뇨병 환자에서 일차 예방 목적으로 스타틴을 사용할 것인가에 관한 연구는 CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) 연구가 대표적이다.⁹² 40-75세이고 심혈관질환 위험인자를 1개 이상 동반한 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 atorvastatin 10 mg을 투약한 결과 평균 LDL 콜레스테롤이 72 mg/dL로, 기저 대비 39% 감소하였으며, 심혈관질환 발생 위험은 37% 감소하였다. 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.³⁰

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. 본 이상지질혈증 치료지침에서는 당뇨병 동반 유무와 관계없이 심혈관질환이 동반된 경우 초고위험군으로 분류하고 있으며 보다 적극적인

로 LDL 콜레스테롤을 조절할 것을 권고한다, 심혈관질환이 동반되지 않은 당뇨병의 경우 일반적인 치료목표인 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고한다.

당뇨병 환자에서 이상지질혈증이 있는 경우 적극적인 생활습관 개선을 교육해야 한다.

제2형 당뇨병 환자에서 이차 예방뿐 아니라 일차 예방 목적으로도 스타틴을 우선 사용할 것을 권고한다.

스타틴 이외의 이상지질혈증 치료약제(오메가3 지방산, 나이아신)의 효과에 대해서는 근거가 부족하며, 특히 국내에서의 연구가 많이 부족한 실정이다.

4. 노인과 이상지질혈증

노인 인구의 증가, 특히 초고령자의 증가로 인해 심혈관계질환의 유병률과 사망률도 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 특히 노인에서는 이상지질혈증의 유병률이 증가하며, 관동맥질환의 고위험군에 해당되는 경우가 많아 지질강화요법에 의해 많은 이득을 볼 수 있을 것으로 기대된다.

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.⁴ 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.³

1) 일차 예방

노인 환자에서도 스타틴 사용은 심혈관질환의 발생 및 심혈관질환에 의한 사망률을 통계적으로 유의하게 감소함을 보고하여 노인에서도 스타틴이 일차 예방에 유용할 수 있다.⁶⁶

2) 이차 예방

심혈관질환을 동반한 노인 환자에서 스타틴의 사용은 젊은 성인과 비교하여도 큰 문제점 없이 유용한 것으로 알려져 있다.⁹³

노인 환자에서 스타틴의 사용은 비용-대비 효능 측면에서도 효과적일 것이다.

3) 안정성과 약물상호작용

노인환자에서는 스타틴 사용에 따른 약물 이상반응의 위험성을 고려해야 하며, 황문근 용해증이나 간효소 수치의 상승과 같은 약물 이상반응도 노인 환자에서 유의하게 증가하지는 않아 노인 환자에서도 안전하게 사용할 수 있다.

1. 스타틴의 안전성 및 유용성에 대한 우려로 인해 스타틴이 사용되어야 할 노인 환자에서 적게 사용되는 경향이 관찰된다.
2. 노인에서도 스타틴의 심혈관질환 일차 예방 및 이차 예방 효과를 보여주는 근거가 많다.
3. 특히 노인 환자는 심혈관질환의 고위험군이 많기 때문에 스타틴 사용에 따른 비용-대비 효과는 젊은 성인에 비해 더 크다.
4. 아직까지 80세 이상의 초고령 환자, 노쇠한 노인에서의 유용성과 안전성에 대한 자료가 충분하지 않고, 노인에서 고용량의 스타틴을 사용한 적극적인 지질강화요법이 도움이 되는가에 대해서는 근거가 부족하다.

5. 소아청소년기 이상지질혈증

1) 소아청소년에서의 이상지질혈증 정의(II, B)⁹⁴

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) 소아청소년에서의 혈중 지질 선별 검사

1. 소아에서 혈중 지질 선별검사의 결정 인자로서 조기 심혈관 질환이나 콜레스테롤 질환의 가족력을 이용하면 이상지질혈증 소아의 30-60%를 놓치게 된다. 따라서 임상적, 가족력 병력의 이상이 없는 경우에도, 보편적 혈중 지질 선별 검사를 한다.
2. 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤은 사춘기 동안 10-20% 감소하므로 소아는 만 10세(9-11세)에 보편적 혈중 지질

선별 검사를 한다.

3. 소아청소년의 보편적 혈중 지질 검진 방법으로 non-HDL 콜레스테롤을 이용한다.
4. 소아청소년에서 조기 관상 동맥질환 가족력이나 심혈관질환의 위험인자를 동반한 경우 이상지질혈증 발생의 고위험군으로 간주하며 5번과 같이 혈중 지질 선별 검사를 시행한다.
5. 연령별 혈중 지질 선별 검사의 권고안은 다음과 같다.

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

3) 소아청소년에서의 이상지질혈증의 치료

1. 이상지질혈증 치료는 비약물요법과 약물요법이 있으며 비약물요법인 적극적 생활습관 개선이 우선한다.
2. 생활습관 개선에는 식사요법 교정과 금연, 운동습관 교정이 있으며 소아와 가족을 대상으로 적극적으로 교육해야 한다.
3. 식사요법⁹⁵
 - (1) 1단계 식사요법은 정상적 성장발달을 위해 지방을 총 열량의 30% 정도로 유지하고 포화지방 섭취를 10% 미만, 하루 총콜레스테롤 섭취를 300 mg 미만으로 제한한다(CHILD1 diet).
 - (2) 목표에 도달하지 못하면 2단계 식사요법(포화지방섭취 7% 미만, 하루 총콜레스테롤 섭취 200 mg 미만, 트랜스지방섭취 <1%, 불포화지방 섭취 10% 내외)을 시행한다(CHILD2-LDL diet).
 - (3) 중성지방이 높으면 단순당 섭취를 줄이고 체중을 감소시킨다. CHILD2-TG 식사요법을 시행한다.

4. 생활습관 개선

- (1) 적절한 체질량지수를 유지하며 적절한 강도의 운동을 규칙적으로 시행한다.
- (2) 흡연이 없는 주변 환경을 만들고 금연하도록 한다.

5. 약물요법⁹⁶

- (1) 이상지질혈증이 있는 소아청소년에서 적어도 6개월 이상 생활습관 개선을 시행하였으나 실패한 경우에 LDL-콜레

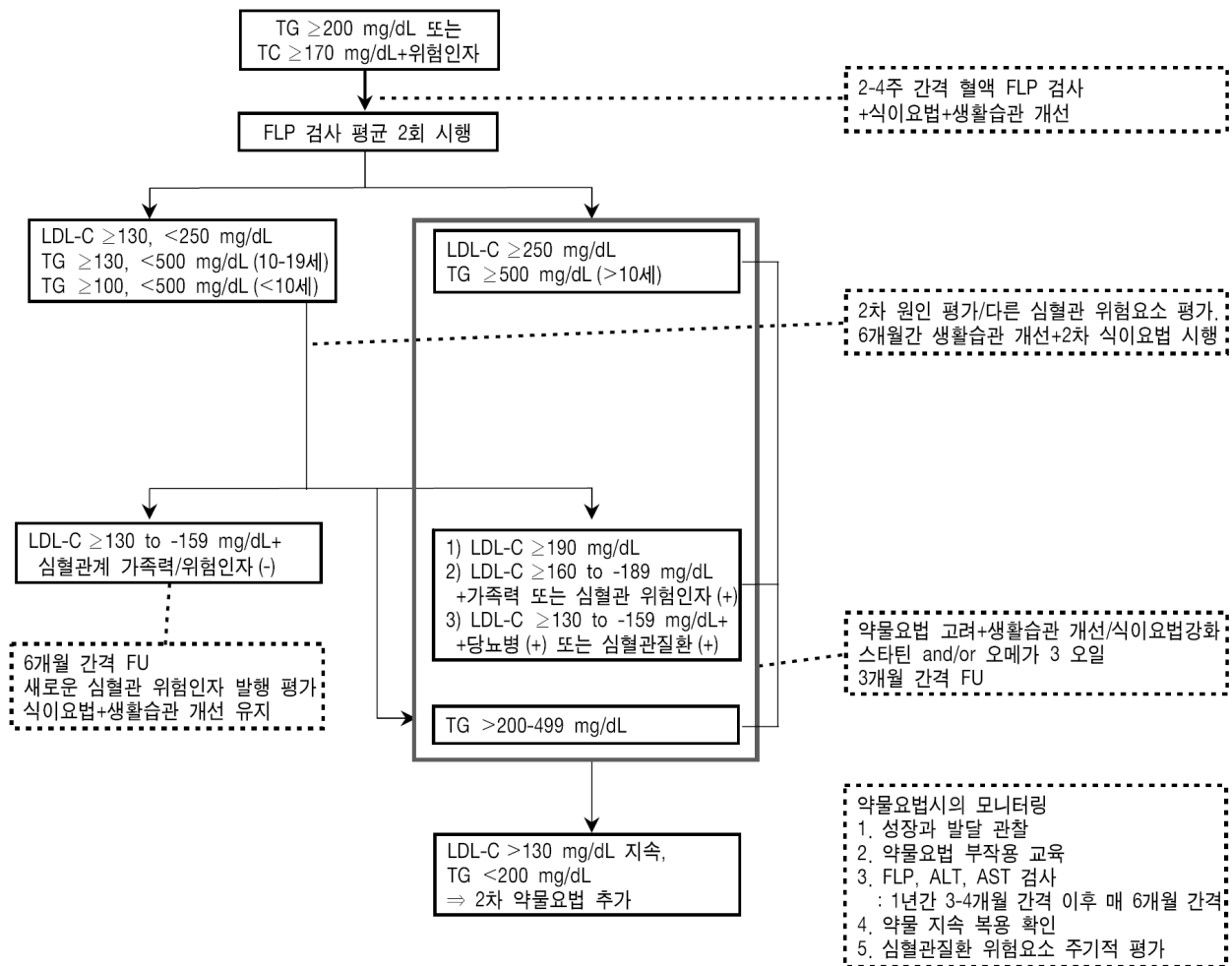


그림 5-1. 고LDL 콜레스테롤혈증과 고중성지방혈증 소아청소년에서 진단과 치료 알고리즘

TG; Triglyceride, LDL-C; LDL-cholesterol, FU; follow up, ALT; alanine transaminase, AST; aspartatetransaminase

스테롤 수치와 심혈관질환의 위험도를 평가하여 약물치료를 고려할 수 있다.

- (2) 적어도 2회 이상의 공복 혈중 지질 검사를 2주-3개월 간격으로 측정 후 약물 치료에 대한 필요성을 평가한다.
- (3) 특수한 경우를 제외하고 일반적으로 10세 이상에서 약물 치료를 시작할 수 있다.
- (4) 소아청소년에서의 LDL 콜레스테롤의 목표치는 최소 130 mg/dL 이하이다.
- (5) 혈중 지질의 한계 수치가 다음과 같을 때 약물치료를 시작한다.
 - ① 6개월 이상 생활습관 개선을 시행한 10세 이상의 소아에서 LDL 콜레스테롤 190 mg/dL 이상인 경우
 - ② 6개월 이상 생활습관 개선을 시행한 10세 이상의 소아에

서 LDL 콜레스테롤 160-189 mg/dL이면서 심혈관질환 발생의 위험 상태인 경우(조기 심혈관질환 가족력이 있는 경우, 또는 적어도 2개 이상의 심혈관질환 중등도 위험인자가 있는 경우)

- (6) LDL 콜레스테롤 130-190 mg/dL인 10세 이상의 소아에서 심혈관질환 위험상태가 아닌 경우는 생활습관 개선과 체질량지수 85 백분위수(percentile) 이하로 조절한다.
- (7) 약물 치료 시 주기적인 부작용 평가를 시행한다.
- (8) 소아청소년에서 스타틴 약물의 장기적 사용에 대한 안전성은 아직 잘 확립되어 있지 않다.

표 5-1. 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 apo B-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

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 apo B나 PCSK9 유전자 돌연변이에 의해 생긴다. 성인이 되면 LDL 콜레스테롤은 200-400 mg/dL 정도이며, 중성지방은 정상이지만 올라가는 경우도 있다. 치료하지 않으면 60세경에 남자의 반, 여자의 15%에서 사망할 수 있지만, 조기에 치료를 시작하면 여명에 차이는 없다.^{3,97}

1) 진단

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 진단기준으로는 Simon Broome 기준,⁹⁸ Dutch 기준,⁹⁹ MED/PED 기준¹⁰⁰ 등이 있으며 여기서는 Simon Broome 기준을 소개한다(표 5-1). 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) 치료

일반사항: 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 관리는 생활습관 개선, 지질강하제 처방, 동맥경화성질환에 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. 일차적으로는 스타틴을 사용하며, 스타틴만으로 목표치에 도달하지 못하거나 부작용이 생기면 ezetimibe를 사용할 수 있다.

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 강하시키도록 한다. 기저치에 대비하여 LDL 콜레스테롤을 50% 이상 떨어뜨리는 것을 목표로 하는 것이 적절하다.^{3,4}

7. 임신 중 이상지질혈증

1) 임신 중 지질대사

(1) 임신 중 지질대사의 변화

임신 중 혈장 내 지질은 처음에는 감소하지만 임신 8주 이후 증가하기 시작한다. 임신 1-, 2-삼분기에는 식욕 증가와 지방합성의 증가로 지방이 축적되나, 3-삼분기에는 지방분해가 증가하고 지단백 리파제 활성이 감소하여 지방축적이 감소한다.¹⁰¹

임신 후반기에 인슐린저항성은 공복 시의 산모에서 지방분해, 당신생, 케톤생성을 증가시킨다. 인슐린은 지방조직의 지단백 리파제 활성을 증가시키고 지방분해효소인 호르몬연관 리파제 활성을 감소시킨다. 또한 간의 당신생과 케톤생성을 억제한다. 임신성 당뇨를 가진 여성은 말초 인슐린저항성을 가지게 되고 이는 혈중 비필수지방산과 케톤체 농도를 증가시키는 역할을 한다.¹⁰²

(2) 임신 중 고지혈증

임신 후반기 중성지방, 인지질, 콜레스테롤이 상승한다. 특히 중성지방의 증가가 뚜렷한 특징을 가진다. 에스트로겐의 증가로 임신 12주에 HDL 콜레스테롤이 증가하기 시작하는 반면, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤은 임신 2-, 3-삼분기에 증가한다. 중성지방은 VLDL 내에서 증가한다. 임신 중 간 리파제의 영향으로 중성지

방이 풍부한 LDL 콜레스테롤의 크기가 감소하면서 밀도가 더 커진다. 이러한 변화는 혈관 내피세포를 손상시키고 죽상종 생성을 야기한다.

2) 임신중 이상지질혈증의 치료

(1) 생활습관 개선

신체적 활동은 임신성 당뇨, 임신성 고혈압을 예방하는데 효과적이다. 어떠한 종류라도 신체적 활동을 한 여성에서 평균 중성지방수치가 더 낮다. 식사요법에 대하여는 아직 뚜렷한 결론을 내리기 어려울 것으로 보이며 잘 계획된 연구가 추가적으로 필요하다.

(2) 오메가-3 지방산요법

오메가-3 지방산은 식사의 정상 구성 요소에 해당하고, 임신 중 오메가-3 복용이 임신 부작용을 증가시키지는 않는 것으로 생각되고 있다. 일반 임산부를 대상으로 생선 섭취 대신, 오메가-3 지방산 보충제를 권장할 만한 합리성은 부족하나, 평소 전혀 생선 섭취를 하지 않는 임산부에게는 DHA 사용이 권장된다.

(3) 스타틴 계열 약물

임신 중 스타틴 계열 약물의 사용은 금기이다. 스타틴 계열 약물이 임신 중 태아 기형을 증가시키지 않는 것으로 생각되나, 임신 중 고지혈증의 치료가 임산부에 유익하다는 증거가 없고, 콜레스테롤은 태아발육에 필요한 성분이므로 임신 중 스타틴 사용은 권장되지 않는다. 임신을 계획 중이거나, 임신이 확인된 여성의 경우 스타틴 사용을 중지하는 것이 권장된다.

참고문헌

- Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2012: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-3). Cheongwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-e292.
- 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 JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-S45.
- 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.
- World Health Organization (CH). Global Health Observatory (GHO) data. Deaths from NCDs [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2015 May 19]. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/ncd_total/en/index.html.
- 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.
- Kim HC, Oh SM. Noncommunicable diseases: current status of major modifiable risk factors in Korea. *J Prev Med Public Health* 2013;46:165-172.
- 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.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S49-S73.
- 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.
- 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.
13. 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.
 14. Bachorik PS, Ross JW; The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. *Clin Chem* 1995;41: 1414-1420.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22: 1485-1490.
 23. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994;90:1679-1687.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967-975.
 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. 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.
 30. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
 31. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH; American Heart Association. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation* 1992;86:1664-1669.

32. Selmer R. Blood pressure and twenty-year mortality in the city of Bergen, Norway. *Am J Epidemiol* 1992;136: 428-440.
33. 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.
34. Rissanen AM, Nikkilä EA. Coronary artery disease and its risk factors in families of young men with angina pectoris and in controls. *Br Heart J* 1977;39:875-883.
35. 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.
36. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-791.
37. 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.
38. Poobalan A, Aucott L, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes--a systematic review. *Obes Rev* 2004;5:43-50.
39. Rees K, Dyakova M, Wilson N, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD002128.
40. Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2011: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-2). Cheongwon; Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2012.
41. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-1155.
42. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1645S-1654S.
43. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
44. Chrysoshoou 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.
45. 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.
46. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873-934.
47. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116:682-692.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Blair SN, Haskell WL. Objectively measured physical activity and mortality in older adults. *JAMA* 2006;296: 216-218.
53. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. 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.
54. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497-504.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
 59. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:517-526.
 60. Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004;110:886-892.
 61. Gotto AM Jr, Opie LH. Lipid-modifying and antiatherosclerotic drugs. In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drugs for the heart*. 8th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2013. p.398-435.
 62. 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.
 63. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010;105:69-76.
 64. 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.
 65. 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.
 66. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
 67. Gissi-HF Investigators; 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.
 68. 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.
 69. 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.
 70. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742.
 71. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Rockville (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2012.
 72. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010;74:956-964.
 73. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002;18:269-276.
 74. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969-2989.

75. Broeders N, Knoop C, Antoine M, Tielemans C, Abramowicz D. Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1993-1999.
76. 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.
77. Christopher P Cannon on behalf of the IMPROVE IT Investigators. IMPROVE-IT trial: a comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Circulation* 2014;130:2109.
78. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;112:298-304.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am J Kidney Dis* 2007;49:37-45.
83. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748-3754.
84. 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.
85. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785-794.e10.
86. Holdaas H, Fellström 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.
87. 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.
88. 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.
89. Tonelli M, Wanner C. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160:182-189.
90. 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.
91. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
92. 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.
93. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK; Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. 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.

94. 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 Suppl 5:S213-S256.
95. 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.
96. 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.
97. 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: 3478-3490a.
98. 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.
99. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4:59-65.
100. World Health Organization, Human Genetics Programme (CH). WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Familial hypercholesterolemia (FH): report of a second WHO consultation. Geneva, 4 September 1998. Geneva: World Health Organization; 1999.
101. Herrera E, Lasunción MA, Gomez-Coronado D, Aranda P, López-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.
102. Montelongo A, Lasunción MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992;41:1651-1659.

이상지질혈증 치료지침 제정위원회

고문단: 김영설, 신현호, 이문규, 정현택, 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, 한 진, 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:** 박윤경, **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, 최성훈, 홍순준

편집 분과위원회

위원장: 김명아, **간사:** 문민경, **위원:** 박윤경, 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