Statement
http://dx.doi.org/10.4093/jkd.2014.15.2.61

당뇨병 환자에서의 고지혈증의 치료 가이드라인

가톨릭대학교 의과대학 내분비내과
김성래

Treatment Guideline for Dyslipidemia in Diabetes Mellitus

Sung Rae Kim
Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Bucheon, Korea

Abstract

The recently published 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults published by the American Heart Association (AHA) and American College of Cardiology (ACC) changes the treatment paradigm for high cholesterol. Based on a systematic review of randomized controlled clinical trials (RCTs), the new guideline no longer targets LDL cholesterol (LDL-C) level but focuses on treating cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk. Only data from RCTs of cholesterol-lowering drug therapies with cardiovascular outcomes or meta-analyses of these RCTs were considered. In Type 2 diabetes in those 40~75 years of age with risk factors, the potential benefits of LDL-C reduction with a high-intensity statin are substantial. Because those with diabetes often have a lower LDL-C level than those without diabetes, "goal"-directed therapy often encourages use of a lower statin dose than is supported by the RCTs, and non-statin drugs may be included to address low HDL-C or high triglycerides, for which there is little RCT evidence of an ASCVD event reduction. (J Korean Diabetes 2014;15:61-64)

Keywords: Cholesterol, Guideline, Type 2 diabetes mellitus

2013 ACC/AHA 가이드라인

미국심장학회(ACC)와 미국심장협회(AHA)의 이름으로 2013년 새롭게 발표된 콜레스테롤 가이드라인은 "무작위 대조군 임상연구(RCT)와 이에 대한 메타분석에 근거해 동맥경화성 심혈관 질환(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD)위험 감소를 위한 혈중 콜레스테롤 치료에 대해 임상 권고안을 업데이트 했다"며 목적을 분명히 하고 있다[1]. ASCVD의 1,2차 예방을 위한 콜레스테롤 치료에 있어 강력한 근거 중심의 권고안을 제공하고자 한다는 설명이다. 가이드라인은 더 나아가 권고안의 목적을 보다 세부적으로 밝히고 있는데 ASCVD 예방효과를 본 양질의 RCT에 대한 종합 분석을 통해 누구에게 어떤 요법을 어느 정도의 강도로 적용해야 하는지의 강력한 근거를 찾고자 했다는 말에서 이 가이드라인이 무엇을 이야기 하고자 했는지가 함축적으로 담겨 있다. 2008년 미국 NHLBI는 새로운 치료지침을 만드는 작업을 시작했으며, 2011년에 자문위원회의 권고를 받아들여 기반이 되는 연구 결과들의 범위를 정하고 3단계의 중요 질문 방식을 채용하여 학회와 합동작업을 하기로 결정하였다. 2013년 6월에 미국심장학회와 협력을 시작하여 2013년 11월에 치료지침을 발표하였다. 따라서 ATP III와 다른 점으로, 치료지침 내용의 권장 수준을 미국심장학회의 권고형식(class I, IIa, IIb, C와 level of evidence A, B, C)과 NHLBI의 권고형식(Grade A, B, C, D, E, N)의 2가지에 따라 모두 서술하고 있다. 또한 이번 치료지침은 표준화된 무작위배정연구, 메타분석 연구들의 결과들

교신저자: 김성래, 경기도 부천시 원미구 소사로 327 가톨릭대학교 부천성모병원 내분비내과, E-mail : dream4hope@naver.com

만을 인용하였으며, 증거가 불명확한 각 부분이나 주제에 대해서는 별다른 언급을 하지 않았다. 중요한 점은 이상지질혈증 자체, 즉 혈중 콜레스테롤 수치에 대한 치료보다는 동맥경화성 심혈관 질환 발생 위험도를 낮추기 위한 치료에 초점을 맞추었다는 것을 강조하였다는 점이다. 각 부분의 주요 내용은 다음과 같다.

1. 동맥경화성 심혈관 질환 위험도 감소를 위한 치료에 초점

1) 스타틴 치료가 필요한 4 환자군

① 동맥경화성 심혈질환이 있는 환자(급성관동맥증후군, 심근경색 병력, 협심증, 혈관 재개통술, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈, 말초혈관질환 등)

② 저밀도 지단백 콜레스테롤 ≥ 190 mg/dL인 일차예방의 경우

③ 40~75세 당뇨병이 있으면서 저밀도지단백 콜레스테롤 70~189 mg/dL

④ 40~75세 동맥경화성 심혈관 질환 발생 10년 위험도가 7.5% 이상이면서 저밀도지단백 콜레스테롤 70~189 mg/dL

2) 스타틴 치료의 강도에 따라, high-intensity 스타틴

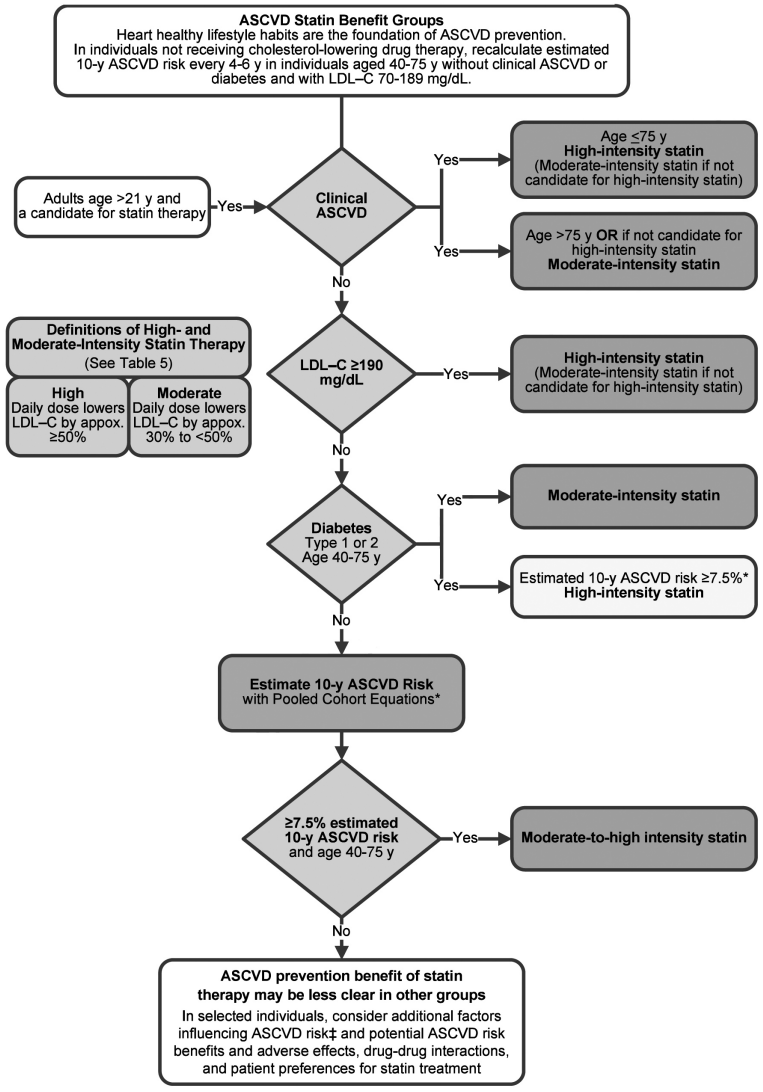

Fig. 1.

Major recommendations for statin therapy for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) prevention. Adapted from Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol 2013[1].

Table 1. High-, moderate- and low-intensity statin therapy (used in the RCTs reviewed by the Expert Panel). Adapted from Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol 2013[1].

High-intensity statin therapy	Moderate-intensity statin therapy	Low-intensity statin therapy
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately ≥ 50%	Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to < 50%	Daily dose lowers LDL-C on average, by < 30%
Atorvastain (40) ~80mg Rosuvastatin 20 *(40)* mg	Atorvastatin 10 *(20)* mg Rosuvastatin *(5)* 10 mg Simvastatin 20~40 mg Pravastatin 40 *(80)* mg Lovastatin 40 mg *Fluvastatin XL 80mg* Fluvastatin 40 mg bid *Pitavastatin 2~4 mg*	*Simvastatin 10 mg* Pravastatin 10~20 mg Lovastatin 20 mg *Fluvastatin 20~40 mg* *Pitavastatin 1 mg*

치료, moderate-intensity 스타틴 치료, low-intensity 스타틴 치료 등을 구분하였다.

3) 동맥경화성 심혈질환이 있는 환자 : high intensity 스타틴 치료를 권하며, 75세를 초과하거나 스타틴 안전성에 영향을 주는 약물 상호작용이 있거나 스타틴 부적응의 과거력이 있는 경우에는 moderate-intensity 스타틴 치료로 시작할 것을 권하였다.
4) 당뇨병의 경우: 10년 심혈관 질환 발생 위험도가 7.5% 이상이면 high-intensity 스타틴 치료로 시작하고 7.5% 미만이면 moderate-intensity 스타틴 치료를 권하였다.
5) 저밀도지단백 콜레스테롤 치료 목표치 설정을 권하지 않았다: 과거 15년 동안 치료지침에서 저밀도지단백 치료 목표치를 설정하였으나 이번 치료지침에서는 권유하지 않음. 스타틴 임상 연구들이 치료 목표치를 설정하고 용량을 조절한 디자인이 아니라 고정 용량을 투여하여 예후를 비교했기 때문이며, 저밀도 지단백 콜레스테롤 목표치를 기준으로 치료하는 것보다는 궁극적인 목표인 동맥경화성 심혈관 질환 위험도를 낮추는 것에 초점을 맞추어야한다고 설명하고 있다.

2. 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL cholesterol)과 비고밀도지단백 콜레스테롤(Non HDL cholesterol) 목표치

저밀도지단백 콜레스테롤이나 비 고밀도지단백 콜레스테롤을 치료 목표치로 설정하지 않을 것을 권하였다. 그 근거로서 그 동안의 대규모 스타틴 임상연구는 고정 용량을 투여하여 동맥경화성 심혈관 질환의 위험도를 낮추었던 것이며, 특별한 LDL-cholesterol 목표치를 달성하기 위하여 스타틴 용량을 조절한 형식이 아니었다는 것을 강조하였다.

3. 새로운 동맥경화성 심혈관 질환 발생 위험도 평가 시스템

여러 역학 연구의 자료를 이용하여 새로운 형태의 위험도 산정 모델 수식을 개발하였다(Pooled Cohort Equations for predicting 10-year ASCVD risk). 주로 백인과 흑인 남녀의 위험도를 기준으로 개발되었으며 연령, 인종, 성별, 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 수축기 혈압, 고혈압 치료 유무, 당뇨병 유무, 흡연 여부의 9가지가 포함되었다.

4. 안정성

약물 치료에 따른 안전성을 강조하고 있다. 무작위배정 연구뿐만 아니라 메타분석 연구 결과에 근거하여, 약물 치료 안전성에 대한 치료지침을 제시하고 있다. 특히 스타틴 치료에 따른 간 효소 수치 상승, 근육병증, 장기 치료에 따른 당뇨병 발생의 증가 등에 대해서 언급하고 있다.

2013 ACC/AHA 가이드라인 반론

미국 심장학회(ACC)와 심장협회(AHA)의 2013년 지질 가이드라인은 기존의 가이드라인에 비해 파격적인만큼 이에 대한 반론도 만만치 않다. 미국 임상내분비학회(AACE)는 LDL-cholesterol 목표치를 누락시킨 것과 모든 위험 환자군이 스타틴 만으로 충분하다는데 동의할 수 없다며 다중 위험인자, 당뇨병, 관상동맥질환이 있는 고위험군 환자의 상당수가 스타틴에 추가적인 요법 없이는 LDL-cholesterol과 여타 지질이상의 개선을 달성할 수 없다고 밝혔다[2]. 더불어 초고위험군 환자에서 충분한 LDL-cholesterol 감소를 통한 관상동맥 심장질환 위험을 더 감소시키기 위해서는 스타틴

에 더해 비 스타틴계 지질 치료제를 병용 투여하는 것이 필요할 수도 있다고 밝혔다. AACE는 최종적으로 새로운 가이드라인 개발에 있어 ACC · AHA의 의도는 환영하나 전체 내용에 동의할 수 없고 따라서 지지할 수 없다고 밝혔다. 이와 관련해 AACE는 지난 2012년에 발표한 이상지질혈증 가이드라인을 통해 LDL-cholesterol 이외에 고중성지방혈증과 저HDL콜레스테롤혈증 관리의 중요성을 언급하며 중성지방 200 mg/dL 이상, HDL-cholesterol 40 mg/dL 미만인 환자에서 피브레이트 요법을 통해 심근 경색증의 재발과 심혈관 원인의 사망을 감소시킬 수 있다고 밝혔다[3]. 또한 높은 LDL-콜레스테롤과 중성지방, 낮은 HDL-콜레스테롤 등 복합적 이상지질혈증이 발현될 경우 병합요법이 고려돼야한다며 고중성지방혈증과 저HDL 콜레스테롤혈증을 동반한 환자에서 스타틴과 나이아신 또는 피브레이트의 병용이 고려될 수 있다고 권고했다.

2012년 AACE 가이드라인 중 중성지방과 HDL 콜레스테롤의 조절전략을 보면, 중증 고중성지방혈증(500 mg/dL 초과)의 치료에 피브레이트를 권고하고 보다 만족스러운 중성지방 감소를 위해 2~4 g의 오메가-3 지방산이 부가적으로 사용될 수 있고, 중성지방과 LDL-콜레스테롤을 줄이고 HDL-콜레스테롤을 증가시키기 위한 전략으로 나이아신을 권고했다[3].

이번 ACC/AHA의 지질 가이드라인과 대비되는 또 다른 지침은 2011년 발표된 유럽심장학회(ESC)와 유럽동맥경화학회(EAS)의 지질 가이드라인이다[4]. 이 두 학회는 가이드라인을 통해 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 저HDL 콜레스테롤혈증을 별도로 구분해 치료전략을 제시하고 있다. 지질이상이 더 이상 고지혈증으로 국한되지 않으며, HDL-cholesterol과 중성지방의 이상까지 포괄하는 종합적 병태라는 점을 인정하고 이에 대한 공략법을 제시하고 있는 것이다. ESC는 ACC/AHA 가이드라인이 심혈관질환 예방을 위한 스타틴 치료에만 초점을 맞추고 있는 반면 ESC/EAS 가이드라인은 이상지질혈증 전반에 있어 보다 광범위한 접근법을 제시하고 있다고 주장하고 가족성 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증과 당뇨병 동반 환자, 뇌졸중 환자 등 보다 특수한 그룹에 대한 보다 구체적인 치료전략이 ESC/EAS 가이드라인에 반영되어있다고 밝히고 있다[5].

참고문헌

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, McBride P, Eckel RH, Schwartz JS, Goldberg AC, Shero ST, Gordon D, Smith SC Jr, Levy D, Watson K, Wilson PW. 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. J Am Coll Cardiol 2013 Nov 7 [Epub]. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002.
2. American Association of Clinical Endocrinologists. Press Statement [Internet]. Jacksonville: American Association of Clinical Endocrinologists; c2013 [cited 2013 Dec 23]. Available from: http://media.aace.com/press-release/press-statement.
3. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, Shepherd MD, Seibel JA; AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. Endocr Pract 2012;18 Suppl 1:1-78.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvänne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 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). Atherosclerosis 2012;223:1-68.
5. Ray KK, Kastelein JJ, Matthijs Boekholdt S, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, Catapano AL, Reiner Z, Lüscher TF. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. Eur Heart J 2014;35:960-8.