

당뇨병 환자에서 이상지질혈증의 치료

가톨릭대학교 의과대학 내분비대사내과

김 성 래

Dyslipidemia Treatment in Diabetes Mellitus Patients

Sung Rae Kim

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Cardiovascular disease (CVD) is the major cause of mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes mellitus. The increased risk of CVD in subjects with type 2 diabetes mellitus involves multiple factors, including hypertension, smoking, albuminuria, and hypercholesterolemia. Of these, hypercholesterolemia is amenable to intervention. A large body of research ranging from molecular to population studies indicates that elevated low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-C) is a major predictor of CVD, including in the population with diabetes. Despite available therapies and increased attention to hypercholesterolemia, many patients fail to achieve the LDL-C goals. A patient-tailored approach to dyslipidemia therapy, as determined by baseline LDL-C levels, is an effective strategy for achieving target LDL-C levels. (Korean J Med 2014;87:686-689)

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Cardiovascular disease; Hypercholesterolemia; LDL cholesterol

서 론

제2형 당뇨병 환자에서 심혈관 질환은 주요한 사망 원인이다[1]. 제2형 당뇨병 환자에서는 고혈압, 흡연, 알부민뇨, 이상지질혈증 등의 위험 인자들이 심혈관 질환의 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 있다[2].

이상지질혈증 치료의 궁극적인 목적은 뇌졸중이나 관상동맥 질환과 같은 심혈관계 합병증을 예방하는 데 있다. 치료의 목표는 이상지질혈증의 교정으로써 중성지방의 정상화, high-density-lipoprotein (HDL) 콜레스테롤의 정상화 및

low-density-lipoprotein (LDL) 콜레스테롤의 저하이다. 그러나 잊지 말아야 할 중요한 점은 치료의 목적이 단순히 이상지질혈증의 교정이 아니라, 이상지질혈증의 교정을 통한 심혈관 질환의 예방이라는 것이다. 따라서 약물을 선택할 때 1) 그 약물이 기전적으로 이상지질혈증을 교정할 수 있을 것인가? 2) 선택하고자 하는 약물이 심혈관 질환을 예방한다는 충분한 증거가 있는가를 심각하게 고려해야 한다.

이상지질혈증의 치료 방법은 전통적으로 생활 습관 변경과 발병하는 원인과 증가하는 지질 분획에 따라 statin (HMG-Co Reductase inhibitor), fibrate, niacin, bile acid binding resins

Correspondence to Sung Rae Kim, M.D., Ph.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Bucheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 327 Sosa-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-717, Korea

Tel: +82-32-340-7013, Fax: +82-32-340-2039, E-mail: kimsungrae@catholic.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

등을 전통적으로 사용해오고 있다. 최근에는 statin이 이상지혈증의 일차 치료 약제로 흔히 사용하게 되었으나 현재까지도 언제부터 치료를 시작해야 할지, 얼마까지 혈중 콜레스테롤 농도를 낮춰야 할지에 대한 논란이 많은 상태이다.

치료 지침

2002년 12월 미국 National Cholesterol Education Program (NCEP)에서는 성인에서의 고콜레스테롤혈증의 치료 기준에 관한 세 번째 판인 Adult Treatment Panel III (ATP III)를 발표하였다[3].

ATP III 기준은 LDL-C를 치료의 일차적 목표로 사용하고 있다. LDL-C의 목표치는 환자의 관상동맥 질환의 위험도에 기초를 두고 있다. 이 위험도는 Framingham Risk Score를 사용하였다. 가장 높은 위험도를 갖고 있는 경우는 관상동맥 질환 또는 관상동맥 질환의 위험도와 대등한(당뇨병, 증상이 있는 경동맥 질환, 말초동맥 질환 또는 복부 대동맥류) 또는 Framingham Risk Score에 의해 계산된 10년 위험도가 20%를 초과하는 경우이며, 중등도 위험도는 두 가지 혹은 그 이상의 위험 인자를 가지며 10년 위험도가 10-20%인 경우이다. 가장 낮은 위험도는 위험 인자가 없거나 하나이며 10년 위험도가 10% 미만인 경우이다. ATP III 기준은 고위험도 환자(관상동맥 질환 혹은 관상동맥 질환과 대등한 질환)인 경우 LDL-C의 목표를 100 mg/dL 미만으로 유지시키는 것을 권유하였다. 2004년에는 기존의 2001년 5월에 발표된 NCEP ATP III의 치료 지침이 변경되었는데, 이는 Heart Protection study, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm 연구 결과를 참고하면서, 2004년 새로 발표된 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy, Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering therapy 등 몇 가지 대규모 임상연구 결과에 근거하여 지질 치료 기준의 추가적인 변화를 제시하였다. 2004년에 개정된 ATP III 치료 지침은 기존 ATP III의 저위험군은 별다른 변화가 없으나 그 이상에 해당하는 경우에는 보다 엄격한 기준을 적용하는데 심혈관 질환이 있으면서 ① 다수의 위험인자가 있는 경우(예: 당뇨병), ② 심한, 조절되지 않은 위험인자(예: 흡연을 계속하는 경우), ③ 대사증후군의 여러 위험인자가 있는 경우(예: 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증과 함께 non-HDL 콜레스테롤 130 mg/dL 이

상, 40 mg/dL 이하의 낮은 고밀도 지단백 콜레스테롤인 경우), ④ 급성 관동맥증후군인 경우의 초고위험군에서는 기저 저밀도 지단백 콜레스테롤 수치가 70-100 mg/dL 사이의 환자에서도 약물 요법을 선택할 수 있다고 권고하였다(Table 1) [4].

2008년 미국당뇨병학회와 심장학회 공동의 치료 가이드라인에서는 당뇨병 환자 중 흡연, 고혈압, 심장 질환으로 인한 조기 사망의 가족력 중 하나라도 있는 환자는 최고위험(highest risk) 환자로 구분하여 LDL-C 70 mg/dL 미만, non-HDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만, Apolipoprotein B 80 mg/dL 미만을 치료 목표로 제시하고 있다(Table 2) [5].

2011년 유럽심장학회(ESC)와 유럽동맥경화학회(ESA)는 이상지혈증 가이드라인을 새롭게 발표하였다[6]. 이 가이드라인에서는 보다 적극적인 LDL-C 저하 전략을 주문했고, 핵심은 심혈관 질환 초고위험군 환자에서 LDL-C 목표치를 70 mg/dL 미만으로 권고를 한 것이다. 지난 2004년 개정된 미국 국립심장-폐-혈액연구원(NHLBI)의 지질 가이드라인이 해당 목표치를 선택사항으로 권고한 것과는 차이를 보인다.

2011 European Society of Cardiology (ESC) - European Atherosclerosis Society (EAS) 가이드라인에서는 심혈관 질환, 당뇨병, 표적장기 손상, 중등도-중증 만성신장 질환 등의 병력이 명확하거나 Systematic COronary Risk Evaluation 수치상 10년 내 동맥경화성 사건 발생 위험도가 10% 이상인 초고위험군(very high risk) 환자에서 LDL-C 목표치는 70 mg/dL 미만이고 목표치에 도달하지 못할 경우, LDL-C를 50% 이상 감소시킨다(Class I, Level A).

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[7]. ASCVD의 1, 2차 예방을 위한 콜레스테롤 치료에 있어 강력한 근거 중심의 권고안을 제공하고자 한다는 설명이다. 동맥경화성 심혈관 질환 위험도 감소를 위한 치료에 초점을 맞춘 스타틴 치료가 필요한 4환자군은 다음과 같다.

- ① 동맥경화성 심혈 질환이 있는 환자(급성관동맥증후군, 심근경색 병력, 협심증, 혈관 재개통술, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈, 말초혈관 질환 등)

Table 1. Modified NCEP ATP III treatment guideline

Risk category	LDL-C goal	Initiate TLC	Consider drug therapy
High risk: CHD or CHD risk equivalents (10-yr risk > 20%)	< 100 mg/dL (optional goal: < 70 mg/dL)	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL (< 100 mg/dL: consider drug options)
Moderately high risk: 2+ risk factors (10-yr risk 10% to 20%)	< 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL (100-129 mg/dL: consider drug options)
Moderately risk: 2+ risk factors (10-yr risk < 10%)	< 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL	≥ 160 mg/dL
Lower risk: 0-1 risk factor	< 160 mg/dL	≥ 160 mg/dL	≥ 190 mg/dL (160-189 mg/dL: LDL-lowering drug optional)

Major ATP III risk factor

- Age : Male ≥ 45 years, Female ≥ 55 years

- Family History

Male first degree relative < 55 years

Female first degree relative < 65 years

- HDL-C < 40 mg/dL

- Hypertension

- Current Smoking

NCEP, national cholesterol education program; ATP, adult treatment panel; LDL-C, low-density-lipoprotein cholesterol; TLC, therapeutic lifestyle change; CHD : Coronary Heart Disease.

Table 2. Lipid goals in patients with diabetes - 2008 ADA & ACC statement (Consensus statement from the ADA and the ACC foundation)

	Goals		
	LDL cholesterol (mg/dL)	Non-HDL cholesterol (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
Highest-risk patients, including those with 1) known CVD or 2) diabetes plus one or more additional major CVD risk factor	< 70	< 100	< 80
High-risk patients, including those with 1) no diabetes or known clinical CVD but two or more additional major CVD risk factors or 2) diabetes but no other major CVD risk factors	< 100	< 130	< 90

Other major risk factors (beyond dyslipoproteinemia) include smoking, hypertension, and family history of premature CAD.

ADA, American Diabetes Association; ACC, American College of Cardiology; LDL, low-density-lipoprotein cholesterol; HDL, high-density-lipoprotein cholesterol; Apo B, Apolipoprotein B; CVD, cardiovascular disease.

② 저밀도 지단백 콜레스테롤 ≥ 190 mg/dL인 일차예방의 경우

③ 40-75세 당뇨병이 있으면서 저밀도 지단백 콜레스테롤 70-189 mg/dL

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

미국심장학회(ACC)와 미국심장협회(AHA)의 2013년 지질 가이드라인은 기존의 가이드라인에 비해 파격적인 만큼 이에 대한 반론도 만만치 않다. 미국 임상내분비학회(AACE)는 LDL-cholesterol 목표치를 누락시킨 것과 모든 위험 환자군이

스타틴만으로 충분하다는 데 동의할 수 없다며 다중 위험인자, 당뇨병, 관상동맥 질환이 있는 고위험군 환자의 상당수가 스타틴에 추가적인 요법 없이는 LDL-cholesterol과 여타 지질 이상의 개선을 달성할 수 없다고 밝혔다[8].

현재 당뇨병학회의 이상지질혈증 진료 지침은 2004년 개정된 NCEP ATP III 지침과 흡사하다. 2013년 대한당뇨병학회의 진료 지침 주요 내용은 다음과 같다.

1. 당뇨병환자의 혈중 지질 이상은 적극적으로 교정해야 하며 다음과 같은 목표로 조절해야 한다.

A. 저밀도 지단백콜레스테롤 < 100 mg/dL

B. 중성지방 < 150 mg/dL

C. 고밀도 지단백콜레스테롤 > 40 mg/dL (남자), > 50 mg/dL (여자)

2. 심혈관 질환이 있거나 심혈관 질환 고위험 당뇨병 환자의 경우 저밀도 지단백콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 조절한다.

한편 기존에 Total cholesterol 기준으로 되어있던 고지혈증 치료제 보험급여기준이 2014년부터 LDL-cholesterol 기준으로 바뀐 것은 늦은 감이 있지만 다행스런 변화이고 당뇨병의 경우 LDL cholesterol이 100 mg/dL 이상이면 약물 투여가 가능하게 되었다.

스타틴은 환자의 LDL cholesterol 수치에 따라 용량을 다르게 하는 것이 중요한데, 임상에서 사용되고 있는 스타틴 계열 약물 중 LDL-cholesterol을 떨어뜨리는 효과는 로슈바스타틴 10 mg = 아토바스타틴 20 mg = 피타바스타틴 20 mg = 심바스타틴 40 mg = 프라바스타틴 80 mg으로 LDL-C를 약 30-35% 감소시킬 수 있고, 용량이 두 배, 네 배 될 때 LDL-cholesterol은 각각 6% 정도씩 더 감소된다고 생각하면 된다. 한편 바이토린 10/10 mg = 로슈바스타틴 20 mg = 아토바스타틴 40 mg으로 생각하면 된다.

중심 단어: 제2형 당뇨병; 심혈관 질환; 고콜레스테롤혈증; LDL 콜레스테롤

REFERENCES

1. Bloomgarden ZT. Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2011;34:e24-30.
2. Webb DR, Khunti K, Gray LJ, et al. Intensive multifactorial intervention improves modelled coronary heart disease risk in screen-detected Type 2 diabetes mellitus: a cluster randomized controlled trial. *Diabet Med* 2012;29:531-540.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
5. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American diabetes association and the American college of cardiology foundation. *Diabetes Care* 2008;31:811-822.
6. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology (ESC) and the European atherosclerosis society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
7. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-2934.
8. American Association of Clinical Endocrinologists. Press statement [Internet]. Jacksonville (FL): American Association of Clinical Endocrinologists, c2013 [cited 2013 Dec 23]. Available from: <http://media.aace.com/press-release/press-statement>.