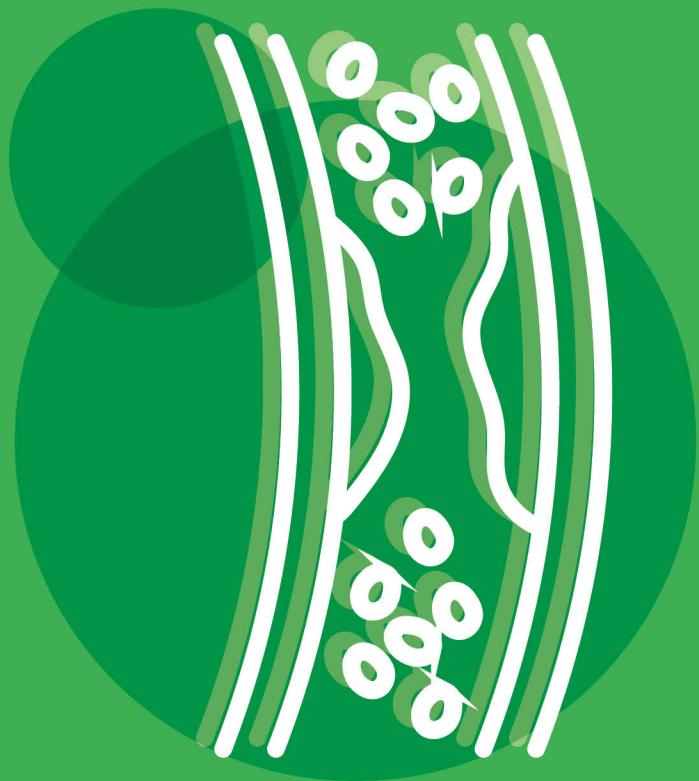




일차 의료용 근거기반

이상지질혈증 임상진료지침

발간등록번호 11-1352159-000562-14



Dyslipidemia

Evidence-based Guideline for Dyslipidemia in Primary Care



대한의학회
Korean Academy of Medical Sciences



질병관리청

발간의 말

대한민국의 열악한 의료 환경 속에서도 일차 진료를 담당하고 있는 의사선생님들의 희생으로 국민 건강 지표는 향상되고 있습니다.

대한의학회는 2013년 이후 질병관리청의 지속적 연구비 지원으로 임상진료지침을 개발해오고 있습니다. 그동안 고혈압(2014), 당뇨병(2014), 이상지질혈증(2015), 만성폐쇄성폐질환(2019) 진료지침을 발간했고, 일선에서 수고하시는 의사선생님들께 보급해서 좋은 호응을 받아왔습니다. 진료지침의 최신성을 확보하기 위한 노력으로 고혈압, 당뇨병 그리고 이상지질혈증은 5년 만에 전체 개정본도 발간을 하였습니다. 그리고 지난 2020년 초에 개발을 시작했던 소아청소년 천식, 성인 천식, 우울증, 만성콩팥병, 심방세동 진료지침들도 이번에 발간이 되었습니다.

연구 개발진은 지침이 일선 진료에 유용하게 쓰이기를 바라고 있습니다. 우리 연구진은 다학제로 구성되어 있고, 특히 현장의 경험을 중요시하여 개원가도 포함되어 있습니다. 또한 130여분의 전문가 참여로 9개 만성질환별 임상진료지침 제정위원회 및 개발위원회도 운영해오고 있습니다. 연구진은 진료 현장에서 믿고 사용할 수 있도록 국제적인 개발 방법 가이드를 따랐고, 최신 근거들도 다 검토해서 참고를 했습니다. 이 근거 기반 임상진료지침들이 적정한 진료를 유도하고, 심사 평가에도 반영되어 불합리한 진료비 삭감으로 인한 분쟁을 억제하는 기능도 하게 될 것을 소망합니다.

세계적으로 보면 30여 년 전부터 임상진료지침이 개발되어 진료현장에서 활용되고 있습니다. 우리가 개발 활용하고 있는 이 지침의 유용성은 활용하고 계신 분들에 대한 설문조사를 통해 좋은 호응을 얻고 있음을 확인하였습니다. 바람이 있다면 이 지침들이 영문 번역되어 지침 개발이 쉽지 않은 우리와 함께 하는 전세계의 이웃들에게도 활용되었으면 하는 것입니다.

지침 개발을 위해 수고하신 연구진과 그동안 꾸준히 일관성을 가지고 이 일에 임하고 있는 대한의학회 연구진에게 감사의 말씀을 드립니다.

2023. 12.

대한의학회 회장

정지태

발간의 말

안녕하십니까?

심장질환은 우리나라 국민들의 사망원인 2위이고, 뇌질환은 해마다 사망원인 3위 혹은 4위를 차지합니다. 이상지질혈증은 특히 죽상경화성 심뇌혈관질환 발생과 진행에 중요한 위험인자입니다.

대한의학회와 여러 유관학회가 힘을 합하여 심뇌혈관질환의 예방 및 치료에 기여하고자, 대한의학회 이상지질혈증 임상진료지침 제정위원회를 구성하였고, 2015년에 이상지질혈증 임상진료지침을 처음으로 발간하였습니다.

그동안 이상지질혈증 관리 및 치료 관련 많은 새로운 연구 결과들이 발표되었고, 이를 반영하여 2023년 개정판을 발표하게 되었습니다. 최신 이상지질혈증 진단, 치료를 소개하여 우리나라 상황에 적합한 임상진료지침을 만들고자 노력하였습니다. 향후 임상진료지침은 계속 보완 및 수정이 필요하며, 관련 학회들과 여러분들의 조언 및 참여가 계속 필요합니다. 이상지질혈증 임상진료지침이 일선에서 직접 환자를 담당하는 의료인, 국민건강관리 업무에 관련되는 모든 분들께 널리 활용되어 국민 건강증진에 도움이 되기를 기대합니다.

그동안 본 임상진료지침을 만드는데 수고해 주신 집필진들과 대한의학회 임상진료지침 연구사업단 여러분들께 감사드립니다.

2023. 12.

이상지질혈증 임상진료지침 제정위원회 위원장

김 상 현

일차 의료용 근거기반

이상지질혈증 임상진료지침

Evidence-based Guideline for Dyslipidemia in Primary Care

이상지질혈증 임상진료지침 개발 및 발행

대한의학회

이상지질혈증 임상진료지침 개발 주관학회(2014-2023)

한국지질·동맥경화학회

이상지질혈증 임상진료지침 개발 참여학회(2023)

대한가정의학회

대한개원의협의회

대한고혈압학회

대한내분비학회

대한뇌졸중학회

대한당뇨병학회

대한비만학회

대한신장학회

▼ 이상지질혈증 임상진료지침 제정위원회 2014

구분	추천 학회명	성명	소속	전문과목
위원장	대한내과학회	강석민	연세대 세브란스병원	심장내과
위원	대한고혈압학회	김영권	동국대 병원	심장혈관내과
위원	대한당뇨병학회	김대중	아주대 병원	내분비대사내과
위원	대한내분비학회	김재택	중앙대 병원	내분비내과
위원	대한가정의학회	김종우	인제대 상계 백병원	가정의학과
위원	대한비만학회	정인경	강동 경희대 병원	내분비내과
위원	대한개원의협의회	최세환	서울성모신경외과의원	개원의
간사	대한의학회	신인순	대한의학회 연구센터	보건학(방법론)

▼ 이상지질혈증 지침개발 실무위원회 2014

구분	추천 학회명	성명	소속	전문과목
위원장	한국지질·동맥경화학회	김민경	서울대 병원 강남센터	순화기내과
위원	한국지질·동맥경화학회	문민경	서울대 보라매 병원	내분비내과
위원	대한고혈압학회	김영권	동국대 병원	심장혈관내과
위원	대한고혈압학회	김용석	동국대 병원	심장혈관내과
위원	대한당뇨병학회	김대중	아주대 병원	내분비대사내과
위원	대한내과학회	이상학	연세대 세브란스 병원	심장내과
위원	대한내분비학회	정창희	서울 아산병원	내분비내과
위원	대한비만학회	이은정	강북 삼성병원	내분비내과
위원	대한당뇨병학회	임 수	분당 서울대 병원	내분비내과
위원	대한가정의학회	김종우	인제대 상계 백병원	가정의학과
위원	대한신장학회	이상호	강동 경희대 병원	신장내과

▶ 이상지질혈증 임상진료지침 제정위원회 2023

구분	추천 학회명	성명	소속	전문과목
위원장	한국지질·동맥경화학회	김상현	서울대 보라매 병원	순환기내과
위원	대한고혈압학회	조상호	한림대 성심병원	순환기내과
위원	대한당뇨병학회	전 숙	경희대 병원	내분비내과
위원	대한가정의학회	박현아	인제대 상계 백병원	가정의학과
위원	대한개원의협의회	경문배	삼성탑가정의학과의원	가정의학과
간사	대한의학회	신인순	대한의학회 연구센터	보건학(방법론)

▶ 이상지질혈증 임상진료지침 개정위원회 2023

구분	추천 학회명	성명	소속	전문과목
위원장	한국지질·동맥경화학회	김상현	서울대 보라매 병원	순환기내과
위원	한국지질·동맥경화학회	최성훈	한림대 강남성심병원	순환기내과
위원	한국지질·동맥경화학회	박재형	고려대 안암병원	순환기내과
위원	대한고혈압학회	조상호	한림대 성심병원	순환기내과
위원	대한고혈압학회	이찬주	연세대 세브란스병원	심장내과
위원	대한고혈압학회	원호연	중앙대 병원	순환기내과
위원	대한당뇨병학회	전 숙	경희대 병원	내분비내과
위원	대한내분비학회	정경연	노원 을지대 병원	내분비내과
위원	대한비만학회	강지현	건양대 병원	가정의학과
위원	대한뇌졸중학회	박광열	중앙대 병원	신경과
위원	대한가정의학회	박현아	인제대 상계 백병원	가정의학과
위원	대한가정의학회	김종우	인제대 상계 백병원	가정의학과
위원	대한신장학회	유태현	연세대 세브란스병원	신장내과

대한의학회 임상진료지침 연구사업단 2023

구분	성명	소속
회장	정지태	대한의학회 회장, 고려대 병원
사업단장	이진우	대한의학회 부회장, 연세대 병원
사업부단장	용환석	대한의학회 정책이사, 고려대 병원
연구위원	신인순	대한의학회 연구센터 실장
선임연구원	김다솔	대한의학회 연구센터
선임연구원	유경미	대한의학회 연구센터
연구원	전정진	대한의학회 연구센터
연구원	백중서	대한의학회 연구센터

▶ 근거수준

임상진료지침 개발위원회에서는 권고안 도출시 근거로 사용한 문헌을 다음의 기준을 적용하여 근거수준 등급을 A, B, C, D로 분류하여 제시하였음.

근거수준 [†]	정의
A	권고 도출의 근거가 명백한 경우 1개 이상의 무작위임상연구 혹은 체계적 문헌고찰 혹은 메타분석
B	권고 도출의 근거가 신뢰할 만한 경우 1개 이상의 잘 수행된 환자 대조군 연구 혹은 코호트 연구와 같은 비 무작위임상연구
C	권고 도출의 근거가 있으나 신뢰할 수는 없는 경우 단면연구, 증례보고와 같은 낮은 수준의 관련 근거
D	권고 도출의 근거가 전문가 위원회 합의인 경우

[†] Guideline: 권고 도출의 근거가 국·내외 양질의 임상진료지침인 경우에 'D'(위원회 합의) 혹은 'Guideline'으로 표기함.

▶ 권고등급

임상진료지침 개발위원회에서는 「RIGHT-Ad@pt 2020[†]」 가이드에서 제시하고 있는 권고강도 판정체계(GRADE-AD OLOPMENT 2017[‡])를 활용하였음. 즉, 권고등급 판정에 근거수준, 편익과 위해(이익과 불이익) 이외에도 일차 진료현장에서의 권고실행 가능성, 수용성, 활용도 수준과 같은 여러 가지 중요한 요소들을 종합적으로 반영하였고, 권고의 등급^{*}은 Class I, IIa, IIb로 분류하여 제시하였음.

권고등급	정의	권고의 표기
I	근거수준과 편익이 명백하고, 일차 진료현장에서의 권고 실행 가능성, 수용성 혹은 활용도가 높은 경우	권고한다.
IIa	근거수준이 높으면서, 편익 대비 위해가 명백한 경우	권고하지 않는다.
IIb	근거수준과 편익이 신뢰할만하고, 일차 진료현장에서의 권고 실행 가능성, 수용성 혹은 활용도가 높거나 보통인 경우	고려한다.
-	근거수준과 편익을 신뢰할 수 없으나, 일차 진료현장에서의 권고 실행 가능성, 수용성 혹은 활용도가 높거나 보통인 경우	고려할 수 있다.
-	근거수준을 신뢰할 수 없으면서 편익 대비 위해가 크고, 일차 진료현장에서의 권고 실행 가능성, 수용성 혹은 활용도가 낮은 경우	권고에서 제외한다.

[†] The user guide of the Right-Ad@pt. Right-Ad@pt Checklist. Version 04. Extending the RIGHT statement for reporting adapted practice guidelines in healthcare. 2020.

[‡] Schunemann HJ, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. Journal of Clinical Epidemiology 2017;81:101-110.

* 임상진료지침 개발위원회에서는 개정 시 합의하여 권고등급을 상향 혹은 하향 조정하는 것이 가능함.



목차



CONTENTS

단원 1. 이상지질혈증 진단	17
1. 이상지질혈증 선별대상	19
2. 이상지질혈증 진단 방법	22
3. 이상지질혈증 분류 기준	24
권고도출 자료원	25
단원 2. 이상지질혈증 치료	27
1. 이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C)	29
2. 이상지질혈증 치료 목표(2)-중성지방	41
3. 이상지질혈증 치료 목표(3)-HDL 콜레스테롤(HDL-C)	45
4. 이상지질혈증 치료 방법	48
5. 치료 후 추적관찰	52
권고도출 자료원	58
단원 3. 이상지질혈증 비약물요법	65
1. 이상지질혈증 관리를 위한 비약물요법	67
2. 이상지질혈증 관리를 위한 식사요법	69
3. 이상지질혈증 관리를 위한 운동요법	74
4. 기타 생활요법	77
권고도출 자료원	81
단원 4. 이상지질혈증 약물요법	85
1. 약제의 선택 기준	87
2. 약제의 병용요법	93
3. 약제의 투여 기간	98
권고도출 자료원	99



목차



CONTENTS

단원 5. 특수집단에서 이상지질혈증 103

1. 관상동맥질환에서 이상지질혈증 105
 2. 당뇨병에서 이상지질혈증 108
 3. 만성콩팥병에서 이상지질혈증 112
 4. 뇌혈관질환에서 이상지질혈증 117
 5. 노인과 이상지질혈증 122
 6. 임신부 및 수유부에서 이상지질혈증 126
 7. 가족성 고콜레스테롤혈증 128
- 권고도출 자료원 133

부록 1 143

1. 이상지질혈증 치료약제 145

부록 2 147

[개정 방법(2022)] 149

1. 진료지침 개정 범위와 목적 149
2. 이해당사자의 참여 150
3. 진료지침 개발의 엄격성(개발 방법) 152
4. 표현의 명확성 173
5. 진료지침의 적용성 173
6. 편집의 독립성 177
7. 수용개발에 사용된 진료지침 목록 178
8. 진료지침 개발 방법의 제한점 178
9. 보급 및 활용 179
10. 기타 179
11. 이상지질혈증 임상진료지침에 사용한 용어 181



목차



부록 3 183

- | | |
|--------------------------------------|-----|
| 1. 일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 권고안 요약 표 | 185 |
| 2. 이상지질혈증 알고리즘 | 193 |

CONTENTS



표목차



CONTENTS

표 1. 이상지질혈증 분류 기준	24
표 2. 심혈관 위험도에 따른 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤의 목표치	40
표 3. LDL 콜레스테롤을 제외한 심혈관질환의 주요 위험인자	40
표 4. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성과 약리학적 특징	90
표 5. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성에 대한 한국인 자료	90
표 6. 가족성 고콜레스테롤혈증(FH) 진단을 위한 Simon Broome 기준	131
표 7. 이상지질혈증에 사용되는 약물의 주요 효과 및 용량	132
표 8. 진료지침 개발의 단계별 개발 내용	155
표 9. 일차 의료용 이상지질혈증 가이드라인 세분류 영역별 PICOH 요약 표	157
표 10. 이상지질혈증 가이드라인 검색을 위한 Pubmed 검색 전략	162
표 11. 이상지질혈증 약물요법 영역의 신규문헌 검색을 위한 Pubmed 검색 전략	163
표 12. 근거(진료지침) 선정 포함 기준 및 배제 기준	164
표 13. 이상지질혈증 전체 개정을 위한 영역별 신규 문헌 검색 및 스크리닝 현황	165
표 14. 소분류(혹은 임상질문)별 이상지질혈증 권고안 매트릭스 작성 예시	168
표 15. 신규 추가 영역의 권고 초안 도출 방법	170
표 16. 이상지질혈증 권고 초안에 대한 델파이 조사 결과 예시	172
표 17. 권고 사용의 장애요인에 대한 사용자 인지 수준 조사 결과	174
표 18. 수용개발용 권고안 매트릭스 작성에 사용된 핵심 가이드라인 (Source Guidelines) 목록	178



그림목차



그림 1. 외국인과 한국인에서 각 스타틴에 의한 LDL 콜레스테롤 강하율 비교	91
그림 2. 대한의학회 가이드라인 개발 방법	154
그림 3. 문헌의 질 평가 도구(코크란)	166
그림 4. 디지털 가이드라인 사용법 안내 리플릿	180

CONTENTS

단원 1. 이상지질혈증 진단



1. 이상지질혈증 선별대상
2. 이상지질혈증 진단 방법
3. 이상지질혈증 분류 기준

01

단원 1. 이상지질혈증 진단

1. 이상지질혈증 선별대상 ①

권고 적용군	심뇌혈관질환 또는 고혈압 또는 당뇨병을 진단받은 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	지질검사 시행		
비교지표	지질검사 미시행		
결과물	심뇌혈관질환 예방		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
<ul style="list-style-type: none"> 다음과 같은 질환을 진단받은 경우 지질검사 시행을 권고한다.^{a),b),c)} <ul style="list-style-type: none"> - 심뇌혈관질환 - 고혈압 - 당뇨병 	I	D	1, 2

이익 및 불이익[†]

- 이익: 효과적인 심뇌혈관질환 이차 예방
- 불이익: 없음

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 제1형, 제2형 및 기타 모든 유형의 당뇨병에 적용된다.

▶ 근거 설명

- 심뇌혈관질환을 이미 진단받았거나 심뇌혈관질환이 의심되는 환자는 모두 지질검사를 시행해야 한다.¹
- 일반적으로 고령이거나 폐경이 된 여자에서 지질검사가 필요하다.¹
- 고혈압, 당뇨병, 중간-중증의 신장 기능 저하가 있는 환자와 가족성 고지혈증이 의심되는 환자의 경우 일반인 보다 이상지질혈증의 발생빈도가 매우 높고 심뇌혈관질환 발생 위험이 높기 때문에 나이와 상관없이 지질검사를 시행해야 한다.¹

▶ 참고문헌

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41(1):111-188.



1. 이상지질혈증 선별대상 ②

권고 적용군	모든 성인(만 19세 이상)	진료환경	의료기관
중재/실행지표	지질검사 시행		
비교지표	지질검사 미시행		
결과물	이상지질혈증 진단		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
<ul style="list-style-type: none">다음과 같은 심뇌혈관질환 위험인자를 가진 경우 지질검사 시행을 권고한다.^{a),b),c)}<ul style="list-style-type: none">- 흡연- 비만- 만성콩팥병- 류마티스관절염 등과 같은 자가면역 만성염증성질환- 가족성 고지혈증의 가족력- 조기 관상동맥질환의 가족력	I	D	2
<ul style="list-style-type: none">모든 성인은 심뇌혈관질환 위험인자가 없더라도 지질검사 시행을 고려한다.	IIa	D	2

이익 및 불이익[†]

- 이익: 이상지질혈증 조기 진단
- 불이익: 없음

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 소아 청소년의 경우에도 이상지질혈증의 동반 위험이 높은 경우 시행한다^{d)}

▶ 근거 설명

- a) 당뇨병이나 고혈압 외에도 심뇌혈관질환의 위험인자를 가진 경우 지질검사를 해야 한다. 복부비만(허리둘레 남자 90 cm 이상, 여자 85 cm 이상)이 있거나 체질량지수가 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 이상인 경우, 대사증후군을 동반하면서 심뇌혈관질환 위험이 커지기 때문에 지질검사를 해야 한다. 현재 흡연을 하고 있는 경우도 지질검사의 대상이 된다.¹
- b) 가족성 고지혈증이나 조기 심뇌혈관질환 발생의 가족력이 있는 경우도 지질검사를 해야 한다. 피부에 황색종(xanthoma)이나 황색판종(xanthelasma) 등이 있는 경우 가족성 고지혈증이 있을 가능성이 높기 때문에 지질검사의 대상이 된다.²
- c) 만성콩팥병(eGFR < $60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$), 류마티스관절염, 전신루프스(SLE), 건선 등과 같은 자가면역성 만성염증성 질환을 가지고 있는 경우 역시 지질검사의 대상이 된다.^{3,4}
- d) 소아 청소년의 경우도 이상지질혈증의 동반 위험이 높은 경우 지질검사를 시행해 볼 수 있다.⁵

▶ 참고문헌

1. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(14):1113–1132.
2. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, 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(12):943–949.
3. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, et al. 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(1):37–45.
4. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):325–331.
5. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, 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(14):1769–1818.



2. 이상지질혈증 진단 방법

권고 적용군	모든 이상지질혈증 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 검사 시행		
비교지표	총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 검사 미시행		
결과물	이상지질혈증 진단		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 심뇌혈관질환 발생 위험을 평가하기 위하여 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 측정을 권고한다. ^{a)}	I	D	1-4
• 중성지방이 400 mg/dL 이상인 경우 LDL 콜레스테롤 직접 측정을 권고한다. ^{a)}	I	D	2

이익 및 불이익[†]

- 이익: 정확한 심뇌혈관질환 위험도 평가
- 불이익: 심뇌혈관질환 위험도 평가 어려움

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- non-HDL 콜레스테롤*과 아포지단백B(ApoB)는 복합이상지질혈증, 당뇨병, 대사증후군, 만성콩팥병 등에서 심뇌혈관질환을 평가하기 위해 측정이 고려된다.^{b)}
(* 총콜레스테롤에서 HDL 콜레스테롤을 뺀 수치로서 모든 죽상경화반 형성 지질단백질(LDL+VLDL+IDL)을 반영하여 ApoB 수치와의 연관성이 좋다).
- LP(a)는 조기 심뇌혈관질환의 병력이 있거나 고위험군 상태에서 심뇌혈관질환 위험을 평가하기 위해 측정이 고려된다.^{c)}
- 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤은 식후에 현저히 변동하지 않으므로 혈액 채취 시 반드시 공복 상태일 필요는 없으나 중성지방은 최소 12시간의 공복이 필요하다.^{d)}
- 이상지질혈증의 진단 또는 치료 과정에서 LDL 콜레스테롤 또는 non-HDL 콜레스테롤 수치를 가장 중요하게 고려하는 경우에는 공복 상태가 아니라고 하여 혈액 채취를 다음 방문으로 미루어 시행할 필요는 없다.
- LDL 콜레스테롤을 직접 측정하지 않고 Friedewald equation 식(LDL 콜레스테롤=총콜레스테롤-HDL 콜레스테롤-중성지방/5)을 이용하여 계산하는 경우에는 공복 상태에서 검사한 수치를 이용해야 한다. 이 경우 TG 200 mg/dL 이상에서 TG 수치가 커질수록 계산으로 구한 LDL 콜레스테롤 수치와 직접 측정한 수치와의 차이가 증가하여 계산으로 구한 수치가 직접 측정한 수치를 반영하지 못하게 된다. 따라서 식후 상태에서는 LDL 콜레스테롤 계산 수치가 정확하지 않을 수 있으므로 치료 목표로 non-HDL 콜레스테롤 수치를 사용하는 것이 계산으로 구한 LDL 콜레스테롤 수치를 사용하는 것보다 더 적절하다.
- 이차성 이상지질혈증의 가능성이나 치료 중 안전성을 고려하여 다음 검사를 고려할 수 있다.^{e)}
 - 공복혈당, 갑상선기능검사, 혈청 크레아티닌(eGFR), 혈압, 약물력, 질병력 조사
- 심뇌혈관질환 위험이 증가되어 있는 경우 고감도 C-반응단백(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP), 경동맥 죽상경화반 (carotid atheromatous plaque) 또는 관상동맥석회화점수(coronary artery calcification score)를 고려할 수 있다.

▶ 근거 설명

- a) 지질 검사를 하기 위해서는 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤을 모두 측정해야 한다. LDL 콜레스테롤은 Friedewald 공식($\text{LDL 콜레스테롤} = \text{총콜레스테롤} - \text{HDL 콜레스테롤} - \text{중성지방}/5$)으로 계산할 수 있으나 계산값이 직접 측정한 값과 동일하지 않다. 특히 중성지방이 400 mg/dL 이상인 경우 LDL 콜레스테롤 계산값이 부정확할 가능성이 높기 때문에 LDL 콜레스테롤 직접측정법을 이용하는 것이 좋다.¹
- b) non-HDL 콜레스테롤은 혈중에 있는 전체 죽상경화반 혈성 지질단백의 콜레스테롤, 즉 VLDL 콜레스테롤, IDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤의 합으로 추정할 수 있으며 ApoB와 상관성이 높다. 실제 임상에서 non-HDL 콜레스테롤은 총콜레스테롤에서 HDL 콜레스테롤을 뺀 추치로 간단히 계산되며, 고중성지방혈증을 동반한 경우 당뇨병, 대사증후군, 만성콩팥병을 가지고 있는 경우 LDL 콜레스테롤보다 더 좋은 지표가 될 수 있다. 마찬가지로 ApoB는 VLDL, IDL, LDL 지질단백질에 특별히 붙어 있는 아포지단백이기 때문에 ApoB 농도의 측정은 전체 죽종형성 지질단백질을 알아볼 수 있는 방법이 된다.^{2,3}
 non-HDL 콜레스테롤*과 아포지단백B(ApoB)는 고중성지방혈증이 동반된 복합이상지질혈증, 당뇨병, 대사증후군, 만성콩팥병 등에서 심뇌혈관질환의 평가에 유용하다.²
 (*총콜레스테롤에서 HDL 콜레스테롤을 뺀 수치로서 모든 죽상경화반 형성 지질단백질(LDL+VLDL+IDL)을 반영하여 ApoB 추치와의 연관성이 좋다).
- c) LP(a)는 지질검사에 일반적으로 적용되긴 어렵지만 조기 심뇌혈관질환의 가족력이 있거나 고위험군 상태에서 심뇌혈관질환 위험을 평가하기 위해 고려할 수 있다.⁴
- d) 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 등을 금식하지 않아도 검사 결과를 신뢰할 수 있으나, 중성지방 검사를 위해서는 12시간 이상 금식이 필요하다. 또한 혈당검사를 통해 당뇨병 여부를 평가하기 위해서도 8시간 이상의 금식이 필요하다.¹
- e) 이차성 이상지질혈증의 가능성이나 치료 중 안전성을 고려하여 공복혈당, 갑상선기능검사, 혈청 크레아티닌(eGFR), 혈압, 약물력, 질병력 등의 조사가 필요하다. 흔한 이차성 고콜레스테롤혈증의 원인으로는 갑상선기능저하증, 신증후군, 임신, 쿠싱증후군, 신경성식욕부진, 면역억제제나 스테로이드 약제 사용 등이 있다.¹

▶ 참고문헌

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021;42(34):3227-3337.
2. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies -a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2021;42(47):4791-4806.
3. Wadström BN, Wulff AB, Pedersen KM, et al. Elevated remnant cholesterol increases the risk of peripheral artery disease, myocardial infarction, and ischaemic stroke: a cohort-based study. Eur Heart J 2022;43(34):3258-3269.
4. Balling M, Afzal S, Varbo A, et al. VLDL Cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins. J Am Coll Cardiol 2020;76(23):2725-2735.



3. 이상지질혈증 분류 기준

- 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤의 분류는 위험인자나 위험군을 고려하지 않았을 경우에 사용한다.

↙ 근거 설명

이상지질혈증 분류 기준은 국민건강영양조사의 결과에서 나타난 지질 농도의 분포를 감안하여 설정한다. 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤의 분류는 개인별 죽상경화성 심혈관질환 위험도를 감안하지 않은 것으로써 치료 근거나 목표로 사용하지 않는다.

표 1. 이상지질혈증 분류 기준

분류	단위(mg/dL)
총콜레스테롤	
높음	≥ 240
경계치	200-239
적정	< 200
중성지방	
매우 높음	≥ 500
높음	200-499
경계치	150-199
적정	< 150
HDL 콜레스테롤	
높음	≥ 60
낮음	< 40
LDL 콜레스테롤	
매우 높음	≥ 190
높음	160-189
경계치	130-159
정상	100-129
적정	< 100



권고도출 자료원

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34(38):2949-3003.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, 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(14):1769-1818.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, 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(13):1635-1701.
4. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. Circulation 2007;115(11):1481-1501.

단원 2. 이상지질혈증 치료



1. 이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C)
2. 이상지질혈증 치료 목표(2)-중성지방
3. 이상지질혈증 치료 목표(3)-HDL 콜레스테롤(HDL-C)
4. 이상지질혈증 치료 방법
5. 치료 후 추적관찰

02

단원 2. 이상지질혈증 치료

1. 이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C) ①

권고 적용군	관상동맥질환 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것으로 조절		
비교지표	LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 이상		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 관상동맥질환이 있는 환자는 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다. ^{a)}	I	A	1-4

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환 위험도 감소
- 불이익: 없음
- 관상동맥질환 환자에서 2차 예방 목적으로 LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 유지하면서 기저치보다 50% 이상으로 감소시키도록 조절하는 경우 심뇌혈관질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌경색증의 발생을 감소시킨다.

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 관상동맥질환은 침습적 또는 비침습적 검사로 확인된 경우 급성관상동맥증후군의 병력, 관상동맥 혈관재통술-중재술 또는 우회술의 병력을 포함한다.
- non-HDL 콜레스테롤을 치료 목표로 할 경우에는 LDL 콜레스테롤 목표치+30 mg/dL로 한다(이하의 다른 환자군에서도 동일하다. 표 2 참조).
- 내약 가능한 최대 용량의 약제를 사용함에도 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만으로 도달하기 어려운 경우에는 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다.
- LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만으로 도달한 후에도 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease)이 진행하는 경우에는 기존 수치보다 더 낮추는 것이 도움이 될 수 있다.



▼ 근거 설명

- a) 급성관상동맥증후군이 발생했던 17,706명 환자를 대상으로 진행되었던 Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)에서는 중등강도 스타틴과 에제티미브 병용요법이 중등강도 스타틴 단독요법에 비해 주요 심혈관계 사건의 상대위험도를 6.4%가량 낮추었다.¹ 연구기간 동안 LDL 콜레스테롤 수치는 스타틴 단독요법군이 69.9 mg/dL, 병용요법군이 53.2 mg/dL로 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮추었다 할지라도 추가적인 LDL 콜레스테롤의 감소가 주요 심혈관계 사건의 위험도를 낮춘다는 것을 보고하였다. 또한 스타틴 투여 중에도 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 이상인 동맥경화성 심혈관질환이 있던 27,564명을 대상으로 했던 Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) 연구에서는 evolocumab 투여군이 위약대조군에 비해 주요 심혈관계 사건의 위험도를 15% 의미 있게 감소시켜주었는데 evolocumab 투여군의 LDL 콜레스테롤의 중앙값은 30 mg/dL이었다.² 이런 최근의 전향적 임상연구들을 통하여 관상동맥질환이 있는 환자들에서 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만으로 감소시킬 것을 권고한다.

▼ 참고문헌

1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372(25):2387-2397.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376(18):1713-1722.

1. 이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C) ②

권고 적용군	관상동맥질환을 제외한 죽상경화성 심혈관질환 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만으로 조절		
비교지표	LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 이상		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소를 목표로 하는 것을 권고한다. ^{a)}	I	A	5-9

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환 위험도 감소
- 불이익: 없음

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 고위험군은 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성허혈발작, 유의한 경동맥질환, 말초동맥질환, 복부대동맥류 및 중등도 위험 당뇨병 환자로 정의한다.^{b)}

▶ 근거 설명

a) 심혈관계 질환이 없으면서 상승된 LDL 콜레스테롤이 높은(LDL 콜레스테롤 기저치 156 mg/dL) 사람과 경동맥 협착이 있는 40~79세의 무증상 환자를 대상으로 스타틴과 위약을 무작위 배정하여 3년간 추적관찰한 Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study (ACAPS)에서 스타틴 투여군에서 내막-중막 두께가 감소하였고, 주요 심혈관질환의 발생 및 사망률도 유의하게 감소하였다.¹ 당뇨병 환자에서 스타틴 치료로 심혈관질환의 위험을 낮출 수 있음을 증명한 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)에서는 심혈관질환의 병력이 없는 40~75세의 당뇨병 환자 중 고혈압, 단백뇨, 망막증 또는 흡연 중 적어도 하나의 위험인자를 가지고 있는 2,841명을 대상으로 스타틴과 위약을 무작위 배정하여 3년 동안 추적관찰하였다(LDL 콜레스테롤 기저치 117 mg/dL). 스타틴 투여군에서 주요 심혈관계 사건이 위약군에 비해 37% 감소하였고 급성관상동맥질환의 발생률은 36%, 그리고 뇌졸중의 발생률은 48% 감소하여 조기 종료되었다.²

심혈관질환의 위험도가 높은 20,536명(관상동맥질환, 동맥경화에 의한 다른 폐쇄성 동맥질환, 당뇨병)을 대상으로 스타틴과 위약의 효과를 비교한 Heart Protection Study (HPS)에서 스타틴 사용은 주요혈관질환 발생률 24%, 비치명적 심근경색과 관상동맥질환으로 인한 사망률을 27%, 그리고 뇌졸중을 25% 감소시켰다. 이 연구에서는 또한 초기 LDL 콜레스테롤 농도와 관계없이 LDL 콜레스테롤의 감소에 따라 동일한 절대 위험률을 감소를 보여 'the lower, the better'의 간접적인 증거를 제시하였다.³ 당뇨병이 없는 35~75세의 남녀 안정형 관상동맥질환자(stable coronary artery disease) 10,001명을 대상으로 고용량(80mg)과 저용량(10mg)의 스타틴(atorvastatin)을 투여하며 각 군을 5년간 추적관찰한 Treating to New Target (TNT) 연구에서는, LDL 콜레스테롤이 101 mg/dL로 유지되었던 저 용량군에 비해 LDL 콜레스테롤이 77 mg/dL로 유지된 고용량 군에서 모든 심혈관계 사건의 상대위험도가 22% 감소하였다.⁴ 17만여 명의 환자를 대상으로 스타틴 치료를 통한 적극적인 LDL 콜레스테롤 관리가 심혈관질환의 감소 효과를 보여준 26건의 임상 연구를 메타분석한 결과, 고용량 스타틴 제제를 사용하여 LDL 콜레스테롤을 더 낮은 수준으로 낮추었을 때 주요 심혈관질환 발생이 더욱 감소하고, 하위 분석에서 치료 시작 시점의 콜레스테롤 수치와



관계없이 효과가 있었는데, 치료 시작 시점의 LDL 콜레스테롤이 76 mg/dL 이하였던 환자 중에서도 심혈관질환 발생이 22% 감소하였다.⁵

다수의 전향적 임상 연구를 바탕으로³⁻⁶ 관상동맥질환은 제외하고 심혈관질환이 있는 환자군은 고위험군으로 따로 분류하였고, 이런 환자군에서는 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만으로 감소시킬 것을 권고한다. 고위험군의 일부 환자에게서는 스타틴 투여 전의 기저 LDL 콜레스테롤 농도가 70 mg/dL 미만인 경우도 있는데, 이 경우에도 스타틴을 투여하여 LDL 콜레스테롤을 더 떨어뜨리는 것이 허용된다.⁷

6개월 이내에 허혈성 뇌졸중 및 일과성허혈발작이 발생했던 4,700여 명의 환자를 대상으로 진행된 국외의 무작위 배정 연구에서 스타틴 투여군에서의 LDL 콜레스테롤 농도가 73 mg/dL, 위약군에서는 129 mg/dL로 확인되었으며, 스타틴을 투여한 경우 위약에 비해 뇌졸중의 위험 및 심혈관질환의 위험도가 각각 16%, 20%로 유의하게 감소함을 보고한 바 있어 허혈성 뇌졸중 환자 중에서도 스타틴의 투약을 통해 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL에 가깝게 낮추는 것이 도움이 될 것으로 판단된다.⁶ 3개월 이내에 허혈성 뇌졸중 및 15일 이내의 일과성허혈발작이 발생하였던 한국인과 프랑스인 2,860명을 분석한 최근의 연구에서도 LDL 콜레스테롤 목표치를 70 mg/dL로 하여 치료하였던 군에서 LDL 콜레스테롤 목표치를 90–110 mg/dL로 하여 치료를 한 군에 비해서 심뇌혈관 사건 발생이 유의하게 낮았다.⁸

2018 ACC/AHA 치료 지침에서는 경동맥질환을 고위험군으로 간주하여 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 70 mg/dL 미만으로 제시하였다.⁹

2018 ACC/AHA 치료 지침에서는 복부 대동맥류가 있는 군은 심혈관계 고위험군으로 분류하여 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 70 mg/dL 미만으로 제시하였다.⁹

2018 ACC/AHA 치료 지침에서는 다발성 심혈관 위험인자를 가진 당뇨병 환자의 경우 강력한 스타틴 요법으로 LDL 콜레스테롤을 기저치 대비 50% 이상 감소시킬 것을 권고하였다.⁹

18,686명의 당뇨병 환자를 메타분석한 결과에서 스타틴 사용으로 LDL 콜레스테롤이 1 mmol/L (=38.36 mg/dL) 감소 되었을 때 주요 심혈관 사건 발생률이 21% 감소되었다.¹⁰

이 결과를 바탕으로 2019 ESC/EAS 진료 지침에서도 표적 장기 손상이 동반되지 않았더라도 추가로 심혈관 위험인자를 동반한 당뇨병의 경우 LDL 콜레스테롤을 기저치 대비 50% 이상 감소시키고 < 70 mg/dL를 유지할 것을 권고하였다.¹¹ 건강보험공단 자료를 활용하여 248,002명의 제2형 당뇨병 환자를 분석한 국내의 연구 결과에서도 대부분의 당뇨병 환자에서 심혈관계 위험성은 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL부터 LDL 콜레스테롤 수치가 올라갈수록 증가하여 2018 ACC/AHA 및 2019 ESC/EAS 진료 지침 내용과 일맥상통함을 보였다.¹²

- b) 일과성허혈발작 환자의 상당수에서 향후 뇌졸중 및 심혈관질환 발생이 증가하기에 일과성허혈발작 환자를 뇌졸중 환자와 같은 위험도를 가진 것으로 평가해야 한다고 보고된 바 있었다.^{13,14} 이전 일과성허혈발작 및 뇌졸중 환자를 대상으로 퇴원 후 6개월 뒤 뇌졸중의 재발 여부를 확인한 연구에서 일과성허혈발작 환자에게서의 뇌졸중 발생률은 5%, 뇌졸중 환자에게서의 재발률은 6%로 두 군 간에 차이가 없음이 보고된 바 있었다.¹³ 또한 일과성허혈발작이 발생했던 2,400여 명의 환자를 대상으로 코호트 연구를 했던 DutchTIA Trial에서 10년간 환자들을 추적관찰한 결과 약 54%의 환자가 적어도 1개 이상의 심혈관질환(뇌졸중, 심근경색 및 심혈관질환으로 인한 사망)이 발생했다고 보고된 바 있었다.¹⁴ 따라서 현재까지 일과성허혈발작 환자에서 LDL 콜레스테롤의 목표를 어떻게 정하고 스타틴을 투약할지에 대해서는 정해진 바가 없으나 이전 뇌졸중과 일과성허혈발작이 발생한 환자를 대상으로 했던 연구들에서 고용량 스타틴 투약이 심혈관질환 위험도를 낮추었던 점^{6,8} 및 이와 같은 환자군에서 향후 심혈관질환 발생 위험이 높음을 고려하여 이번 지침에서는 일과성허혈발작을 뇌졸중과 같은 고위험군으로 분류하였다.

경동맥질환이 있는 경우 심혈관계 위험이 증가하는지에 대해 이전 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)에서 경동맥 협착 증세로 인해 경동맥 내막절제술(carotid endarterectomy)을 받았던 1,415명의 환자를 추적관찰한 결과 8년간 동측의 뇌졸중이 발생 위험이 17.1% 가량으로 높게 확인된 바 있으며¹⁵ 이와 비슷하게 European Carotid Surgery Trial (ECST)에서도 증상이 있는 경동맥 협착 환자는 경동맥 협착 정도와 상관없이 심혈관질환으로 인한 사망률이 높아 6년 사망률이 27%로 확인되었고¹⁶ 이를 토대로 계산된 10년간 심혈관계 사망률이 30%로 추정된 바 있다.¹⁷

또한 경동맥 잡음(carotid bruit)이 청진 되는 환자를 추적관찰한 연구에서 경동맥 협착 정도에 따른 심혈관질환 발생률을 알아본 결과, 협착이 50% 미만인 군, 50~75% 사이인 군, 75% 이상인 군에서 각각 2.7%/yr, 6.6%/yr, 8.3%/yr로 확인되어 50% 이상 협착이 있는 군에서 심혈관질환의 위험도가 크게 증가함을 확인할 수 있었다.¹⁸ 이 외에도 증세가 없는 경동맥 협착 환자를 대상으로 한 연구에서도 50% 이상 협착이 진행된 경우 심혈관질환이 증가하는 것으로 보고되어^{19,20} ATP III 치료 지침에서는 증세가 없더라도 50% 이상 협착이 진행된 경우 심혈관계 고위험군으로 분류하였다.²¹ 비록 심혈관질환이 없고 경동맥질환만 있는 환자들을 대상으로 진행된 지질강하 요법에 대한 무작위배정 연구는 없지만, 경동맥질환이 심뇌혈관질환 발생의 주요한 위험인자이고, 다양한 군에서 LDL 콜레스테롤을 강하요법을 통해서 뇌졸중 발생 위험성을 현격히 낮추었다는 점을 고려하였을 때²¹ 경동맥질환은 뇌졸중과 동일하게 고위험군에 포함되었다.

이전 말초동맥질환 및 관상동맥질환, 당뇨병이 있는 2만 명의 환자를 대상으로 한 무작위 배정 연구에서 (Heart Protection Study) 스타틴을 투여하는 경우 위약군에 비해 심혈관질환이 유의하게 감소하는 것이 확인되었으며 추가분석에서 기저 LDL 콜레스테롤 농도가 116 mg/dL 미만이며 스타틴 투약 뒤 LDL 콜레스테롤 농도가 70 mg/dL로 감소했던 군에서도 스타틴 투여 뒤 심혈관질환의 위험이 유의하게 감소하는 것이 확인되었기에 말초동맥질환군 또한 고위험군으로 분류하였다.²²

복부대동맥류가 있는 환자가 심혈관계 위험이 증가하는지에 대한 이전 결과를 보면, 복부대동맥류 수술을 받았던 343명의 환자를 약 11년간 추적관찰한 연구에서 수술 전 심혈관질환이 없던 환자 중에서도 매년 약 1.9%로 높은 심혈관계 사망률이 확인된 바 있다.²³ 이후에 진행된 연구에서도 스타틴의 투약이 복부대동맥류 환자에서 대동맥류의 크기와 수술 후 단기 및 장기 사망률을 개선시키는 데에 유의한 효과가 있음이 알려진 바 있기에^{24~26} 고위험군에 포함시켰다.

표적장기손상의 증거는 없고 주요 심혈관 위험인자 1개 또는 2개를 가지고 있는 당뇨병의 경우 고위험군으로 간주한다. 제1형 및 2형 당뇨병이 있는 환자에서 심혈관질환의 위험이 증가하는 것은 이전 연구에서 이미 잘 알려진 바 있다. 제2형 당뇨병 환자 2,500여 명을 7년간 추적관찰한 핀란드의 코호트 연구에서 당뇨병이 있으며 기존에 심혈관질환이 없던 환자의 심근경색 발생률은 20.2%로 당뇨병이 없으며 심혈관질환이 있는 환자의 18.8%와 유사하게 확인되었으며,²⁷ 이후에 진행된 Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) 연구에서도²⁸ 제2형 당뇨병이 있으면 심혈관질환의 과거력이 없더라도 심혈관질환의 과거력이 있던 환자와 비슷한 심혈관질환이 발생하는 것으로 확인되어 고위험군으로 분류되었다.

Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)에서 이전에 심혈관질환의 과거력이 없으면서 1가지 이상의 위험인자 (당뇨병성 망막병증, 알부민뇨, 흡연, 고혈압)가 동반된 2,800여 명의 환자에게 스타틴 투약에 관한 무작위 배정연구를 진행한 결과에서 스타틴 투약군에서 위약군에 비해 심혈관질환의 위험도가 37% 감소하는 것이 확인되었으며, 투약군에서의 평균 LDL 콜레스테롤 농도가 약 80 mg/dL, 위약군에서의 평균 농도는 120 mg/dL였던 점을 고려했을 때 당뇨병이 있으면서 다른 위험인자가 동반된 경우 LDL 콜레스테롤 목표를 하향 조정하는 것이 필요할 수 있음을 시사하였다.²⁹ 따라서 당뇨병 환자에서의 위험도는 표적장기손상 혹은 심혈관질환의 주요 위험인자를 가지고 있는 경우 환자에 따라 상향 조정되어야 한다.



참고문헌

1. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994;90(4):1679-1687.
2. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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(9435):685-696.
3. 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(9326):7-22.
4. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-1435.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-1681.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355(6):549-559.
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. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382(1):9-19.
9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1082-e1143.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, 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(9607):117-125.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-188.
12. Moon MK, Noh J, Rhee EJ, et al. Cardiovascular outcomes according to comorbidities and low-density lipoprotein cholesterol in Korean people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2023;47(1):45-58.
13. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, et al. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35(11):2453-2458.
14. van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet* 2005;365(9477):2098-2104.

15. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1,415 patients. *Stroke* 1999;30(9):1751-1758.
16. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351(9113):1379-1387.
17. 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(25):3143-3421.
18. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, et al. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22(12):1485-1490.
19. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The veterans affairs cooperative study group. *N Engl J Med* 1993;328(4):221-227.
20. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273(18):1421-1428.
21. 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(5):453-463.
22. 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(9326):7-22.
23. Hertzler NR. Fatal myocardial infarction following abdominal aortic aneurysm resection. Three hundred forty-three patients followed 6-11 years postoperatively. *Ann Surg* 1980;192(5):667-673.
24. Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, et al. 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(2):279-280.
25. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361(10):980-989.
26. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39(5):967-975.
27. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. 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(4):229-234.
28. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, 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(9):1014-1019.
29. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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(9435):685-696.



1. 이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C) ③

권고 적용군	당뇨병 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만으로 조절		
비교지표	LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 이상		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 유병 기간이 10년 미만이고 주요 심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 100 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다. ^{a)}	I	A	10-12
• 유병 기간이 10년 이상이거나 주요 심혈관질환 위험인자 또는 표적장기손상(알부민뇨, 만성콩팥병[추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m ² 미만], 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다. ^{b)}	I	B	2, 11, 13
• 표적장기손상이나 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 선택적으로 고려한다. ^{c)}	IIa	B	11, 14

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환 위험도 감소
- 불이익: 없음

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

근거 설명

- a) 당뇨병 환자에서 스타틴 치료로 심혈관질환의 위험을 낮출 수 있음을 증명한 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)¹에서는 심혈관질환의 병력이 없는 40~75세의 당뇨병 환자 중 고혈압, 단백뇨, 망막증 또는 흡연 중 적어도 하나의 위험인자를 가지고 있는 2,841명을 대상으로 스타틴과 위약을 무작위 배정하여 3년 동안 추적관찰하였다(LDL 콜레스테롤 기저치 117 mg/dL). 스타틴 투여군에서 주요 심혈관계 사건이 위약군에 비해 37% 감소하였고 급성관상동맥질환의 발생률은 36%, 그리고 뇌졸중의 발생률은 48% 감소하여 조기 종료되었다.²
- b) 국내 건강보험공단 자료를 이용한 코호트 연구에서 당뇨를 가진 환자에서 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 이상인 환자들에서 LDL 콜레스테롤 수치와 비례하여 심혈관질환의 위험이 증가하였으며, 당뇨 유병 기간이 짧거나 고혈압이 없는 환자들에서는 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 이상인 환자들에게서 LDL 콜레스테롤 수치와 비례하여 심혈관질환의 위험이 증가하는 결과를 보였다. 그리고 여러 위험인자를 가지고 있는 환자들에서는 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL보다 높은 LDL 콜레스테롤 수치에서는 심혈관계 복합 사건의 위험이 유의하게 증가하였다.³
- c) PCSK9 억제제인 Alirocumab에 대한 연구인 ODYSSEY OUTCOMES 연구에서도 급성관상동맥증후군이 발생한 지 1개월에서 12개월 사이 고강도 스타틴 치료를 받는 18,900여 명 환자들에서 alirocumab 투여군은 위약대조군에 비해 주요 심혈관계 사건의 위험도를 15% 가량 감소시켰고, alirocumab군에 서의 LDL 콜레스테롤 수치는 연구 시작 4개월째 37.6 mg/dL, 48개월째 53.3 mg/dL로 측정되었다.⁴



참고문헌

1. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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(9435):685-696.
2. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheets in Korea 2020.
3. Moon MK, Noh J, Rhee EJ, et al. Cardiovascular outcomes according to comorbidities and low-density lipoprotein cholesterol in Korean people with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab J 2023;47(1):45-58.
4. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379(22):2097-2107.



1. 이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C) ④

권고 적용군	중등도위험군 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 미만으로 조절		
비교지표	LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 이상		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 중등도위험군 환자의 경우 LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 미만으로 조절하도록 고려한다. ^{a)}	IIa	B	15-22

이익 및 불이익[†]

- 이 익: 심뇌혈관질환 위험도 감소
- 불이익: 없음

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 클 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 중등도 위험군 환자는 초고위험군 및 고위험군에 해당하지 않으면서 LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자를 2개 이상 동반하고 있는 경우로 정의된다.
- 주요 위험인자 및 각 위험군에 따른 목표치는 표 2, 3과 같다.

▶ 근거 설명

- a) 이 중등도 위험군은 미국 NCEP-ATP III의 중등도 위험군과 같다. 이 군에 속하는 환자들은 수주 혹은 수개월간 생활 습관 개선을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도가 130 mg/dL 이상인 경우 스타틴 투약을 권고한다(표 2).^{1,2}

▶ 참고문헌

1. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.
2. 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(25):3143-3421.

1. 이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C) ⑤

권고 적용군	저위험군 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	LDL 콜레스테롤 160 mg/dL 미만으로 조절		
비교지표	LDL 콜레스테롤 160 mg/dL 이상		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 저위험군 환자의 경우 LDL 콜레스테롤 160 mg/dL 미만으로 조절하도록 고려한다. ^{a)}	IIa	D	15

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환 위험도 감소
- 불이익: 심뇌혈관질환 위험도 증가

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 클 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 저위험군 환자는 초고위험군, 고위험군, 당뇨군에 해당하지 않으면서 LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 1개 이하인 경우로 정의된다.

▼ 근거 설명

- a) 이 저위험군은 미국 NCEP-ATP III의 저위험군과 같다. 수 주 혹은 수 개월간 생활 습관 개선을 시도한 뒤에도 LDL 콜레스테롤이 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴 투여를 고려할 수 있다.^{1,2} 또한 LDL 콜레스테롤이 190 mg/dL 이상인 경우, 갑상선저하증(hypothyroidism), 신증후군(nephrotic syndrome), cyclosporin 또는 glucocorticoid의 사용 및 임신 등의 이차성 원인이 없다면 위험 정도와 상관없이 스타틴 투여를 고려할 수 있다.^{2,3}

▼ 참고문헌

1. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.
2. 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(25):3143-3421.
3. 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. Circulation 2014;129(25):S1-S45.



표 2. 심혈관 위험도에 따른 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤의 목표치

위험도	LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	non-HDL 콜레스테롤 (mg/dL)
관상동맥질환 ^{1)*}	< 55	< 85
죽상경화성 혀혈뇌졸중 및 일과성허혈발작* 경동맥질환* 말초동맥질환* 복부대동맥류* 당뇨병(유병기간 10년 이상 또는 주요 심혈관질환 위험인자 [†] 또는 표적장기손상을 동반한 경우) ²⁾	< 70	< 100
당뇨병(유병기간 10년 미만, 주요 심혈관질환 위험인자 [†] 가 없는 경우)	< 100	< 130
중증도 위험군(주요 심혈관질환 위험인자 [†] 2개 이상)	< 130	< 160
저위험군(주요 심혈관질환 위험인자 [†] 1개 이하)	< 160	< 190

* LDL 콜레스테롤 기저치 대비 50% 이상 감소시키는 것을 동시에 권고

† 연령(남자 ≥ 45세, 여자 ≥ 55세), 조기 심혈관질환 발생 가족력, 고혈압, 흡연, 낮은 HDL 콜레스테롤 수치(< 40 mg/dL)

1) 급성심근경색증은 기저치 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 스타틴을 투약

2) 표적장기손상(일부민뇨, 만성콩팥병(추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만), 망막병증, 신경병증, 좌심실비대) 또는 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자[†]를 동반한 당뇨병의 경우: LDL 콜레스테롤 목표치 < 55 mg/dL 선택적 고려 가능

[출처. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.]

표 3. LDL 콜레스테롤을 제외한 심혈관질환의 주요 위험인자¹⁾

연령	남자 ≥ 45세, 여자 ≥ 55세
관상동맥질환 조기 발병의 가족력	부모, 형제자매 중 남자 55세 미만, 여자 65세 미만에서 관상동맥질환이 발병한 경우
고혈압	수축기혈압 140 mmHg 이상 또는 이완기혈압 90 mmHg 이상 또는 항고혈압제 복용
흡연	
저HDL 콜레스테롤	HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL

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

[출처. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.]

2. 이상지질혈증 치료 목표(2)-중성지방 ①

권고 적용군	중성지방 농도가 500 mg/dL 이상인 경우	진료환경	의료기관
중재/실행지표	중성지방 농도를 500 mg/dL 미만으로 조절		
비교지표	중성지방 농도를 500 mg/dL 이상		
결과물	췌장염 발생 예방		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
<ul style="list-style-type: none"> 혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상인 경우, 중성지방을 증가시킬 수 있는 이차적인 원인(체중증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성콩팥병, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로겐, tamoxifen, glucocorticoid 등의 투약력) 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적인 문제에 대한 확인을 권고한다.^{a)} 	I	D	9
<ul style="list-style-type: none"> 중성지방 농도가 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 급성췌장염을 예방하기 위해 피브린산 유도체나 오메가-3 지방산 등의 약물치료 시작을 고려한다.^{b)} 	IIa	D	23-26

이익 및 불이익[†]

- 이익: 췌장염 발생의 위험도 감소
- 불이익: 없음

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

근거 설명

- a) 혈중 중성지방 농도가 500mg/dL 이상 상승하는 경우 급성췌장염의 위험이 증가한다고 알려져 있으며¹ 이런 경우 중성지방 증가의 이차적인 원인(체중증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성콩팥병, 조절이 안 되는 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로겐, tamoxifen, glucocorticoid 등의 투약력) 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적 문제가 있는지 확인이 필요하다.²
- b) 췌장염을 예방하기 위해 저칼로리, 저지방 식사와 금주를 하고, 이차적 원인이 없거나 교정한 후에도 지속적으로 500 mg/dL 이상의 중성지방 농도가 확인되는 경우 급성췌장염을 예방하기 위해 피브린산 유도체, 니코틴산, 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 시작하는 것을 고려한다.³

참고문헌

- Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 1990;19:783-791.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/ AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. Circulation 2019;139:e1082-e1143.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.



2. 이상지질혈증 치료 목표(2)-중성지방 ②

권고 적용군	중성지방 농도가 200-499 mg/dL인 경우	진료환경	의료기관
중재/실행지표	피브린산 유도체 또는 오메가 3 지방산		
비교지표	위약		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 혈중 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상으로 상승되어 있는 경우 우선 체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취 등 생활 습관 요인들을 확인하고 교정하는 것을 권고한다. ^{a)}	I	D	9, 27
• 생활 습관 개선 후에도 중성지방 농도가 200-499 mg/dL이면서 LDL 콜레스테롤이 동반되어 상승되어 있는 경우, 일차적으로 LDL 콜레스테롤 농도를 목표치까지 낮추기 위해 스타틴을 투약하는 것을 권고한다. ^{b)}	I	A	9, 27, 28
• 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활 습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE (하루 4 g)를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B	29
• 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활 습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 피브린산 유도체를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다. ^{c)}	IIb	D	30-33
• 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활 습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 EPA와 DHA를 혼합한 오메가-3 지방산을 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다. ^{d)}	IIb	D	29, 34

이익 및 불이익[†]

- 이 익: 심뇌혈관질환 위험도 감소
- 불이익: 약물 관련 부작용 발생

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 클 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 최근 임상 연구에서 유의한 근거가 보고된 오메가-3 지방산은 eicosapentaenoic acid (EPA) 단독 제제이고 IPE는 고도로 정제된 EPA로서 현재 우리나라에서는 처방이 불가능한 상황이다.

▶ 근거 설명

- a) 혈중 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상으로 상승되어 있는 경우 체중 증가, 음주 및 탄수화물 섭취 증가 등 생활 습관 요인을 파악하고 식사조절, 운동 및 체중 조절을 통해 우선 이들을 교정하는 것이 중요하다.¹
 - b) 중성지방 농도가 200~499 mg/dL이면서 LDL 콜레스테롤이 상승된 경우에는 일차적으로 LDL 콜레스테롤을 목표치까지 낮추기 위해 스타틴을 투약하는 것을 권고한다. 이전 연구에서 중성지방 농도의 상승이 다른 위험인자와는 독립적인 심혈관질환의 위험인자로 알려져 있어^{2,3} 중성지방 농도가 200~499 mg/dL이면서 LDL 콜레스테롤 농도가 위험군 분류에 따른 목표치보다 낮은 경우에는 먼저 생활 습관 교정을 권고하고 이후에도 고중성지방혈증이 지속되는 경우 위험도를 고려하여 일차 약제로 스타틴을 투약할 것을 추천한다. 이 경우 치료의 목표는 non-HDL 콜레스테롤 농도(= 총콜레스테롤-HDL 콜레스테롤)를 계산하여 위험군의 분류 기준에 따라 조정한다. 목표 non-HDL 콜레스테롤의 농도는 기존의 LDL 콜레스테롤의 목표치에 30을 더한 값이다.
- 고중성지방혈증 환자에서 중성지방을 낮추는 데 효과적인 피브린산 유도체 등과 같은 약제 대신 스타틴을 일차 약제로 권고하는 이유는 기존의 연구 결과들에서 스타틴 투약이 심혈관질환의 예방에 도움이 될 것으로 여러 차례 확인되었던 것을 기반으로 한다.² 피브린산 유도체 투약이 심혈관질환의 예방에 도움이 되는지에 대해서는 아직 논란이 있는 상태이며 이전 무작위 배정연구들을 메타분석하여 고지혈증 치료약제의 투약이 사망률에 미치는 영향을 조사한 결과에서 스타틴은 심혈관계 사망률을 유의하게 감소시켰으나, 피브린산 유도체는 위약군에 비해 사망률을 유의하게 줄이지 못했다.³ 현재까지는 고중성지방혈증 환자에서 피브린산 유도체 투약이 스타틴 투약과 비교하여 심혈관계 예방 효과가 우월하다는 연구 및 보고가 없었던 점 등을 고려할 때 고중성지방혈증으로 인한 심혈관질환의 진행을 예방하기 위해서는 스타틴이 일차 약제로 투약되는 것이 바람직하다.
- c) 고중성지방혈증 환자에서 생활 습관 교정 및 스타틴을 투약한 후에도 고중성지방혈증이 호전되지 않는 경우 피브린산 유도체 및 오메가-3 지방산 등의 약제를 스타틴에 추가하여 투약하는 것이 심혈관질환의 위험을 낮추는지에 관해서도 아직까지 논란이 있는 상태이다. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서 기존에 스타틴을 투약하고 있는 5,500여 명의 2형 당뇨병 환자를 대상으로 피브린산 유도체 및 위약을 투약 후 4.7년간 관찰 결과 추가적인 피브린산 유도체 투약이 심혈관질환 및 사망률을 줄이지 못한 것으로 보고되었으나, 이 연구에서 전체 집단의 투약 전 중성지방 농도가 162 mg/dL로 낮았고, 추가 하위 분석에서 중성지방 농도가 초기에 204 mg/dL 이상이며 HDL 콜레스테롤 농도가 34 mg/dL 이하인 군에서는 심혈관질환 발생률이 유의하게 29% 감소하였다(12% vs. 17%).⁴

Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) 연구에서 고중성지방혈증이 있는 제2형 당뇨병 환자 10,497명(baseline TG 271 mg/dL, HDL 33 mg/dL, LDL 78 mg/dL)을 대상으로 피브린산 유도체 또는 위약 투여군으로 무작위배정 후 3.4년 동안 추적관찰하였다. Pemafibrate 투여군에서 4개월째 중성지방 수치가 위약군 대비 26.2% 감소했지만, 심혈관질환 발생률은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(HR [95% CI], 1.04 [0.98–1.11]). 안전성 평가결과, 위약군 대비 pemafibrate 투여군에서 비알코올성 지방간 발생률은 감소했지만 만성콩팥병과 정맥혈전색전증 발생률은 증가하였다.⁵

- d) 또한 18,000여 명의 이상지질혈증 환자에서 스타틴 또는 스타틴과 정제된 eicosapentaenoic acid (EPA) 1.8 g을 동시 투약 후 4.6년 후에 관상동맥질환의 발생을 연구한 The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) 연구에서는 동시 투약군에서 위험도가 19% 정도 감소하는 것이 확인되었으며, 두 연구군 간에 LDL 콜레스테롤 농도는 변화가 없었으나 중성지방 농도는 동시 투약군에서 유의하게 더 감소하여 스타틴에 EPA 추가 투약의 유용성을 보여준 바 있었다.⁶

최근 발표된 Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl-Intervention Trial (REDUCE-IT)에서 심혈관질환 및 당뇨병 등을 가진 고위험 환자 8,179명(기저 중성지방 수치 150~499 mg/dL)을 대상으로 고도로 정제된 EPA인 icosapent ethyl (IPE)을 하루 4 g 투여하였을 때 위약군 대비 심혈관질환 발생률을 26% 낮추었다.⁷ 그러나 비슷한 시기에 발표된 Long-Term



Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia (STRENGTH) 연구에서 하루 4 g의 EPA와 docosahexaenoic acid (DHA)를 혼합한 오메가-3 지방산을 투여하였을 때 고위험 환자에서 위약 대비 심혈관 위험성을 낮추지 못하였다.⁸

다양한 용량의 EPA와 DHA로 구성된 오메가-3 지방산을 사용하여 심혈관 사건 혹은 심혈관사망의 발생을 추적관찰한 무작위배정연구에서 다양한 결과가 보고되었으며, 해당 연구들의 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 결과에서 EPA와 DHA로 구성된 오메가-3 지방산의 심혈관 예후의 개선과 사망률 감소가 보고되었다.^{9,10}

향후 피브린산 유도체와 오메가-3 지방산의 심혈관 예방 효과에 대해서 추가적인 연구 결과가 필요하다.



참고문헌

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-e1143.
2. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Int Med* 2005;165:725-730.
3. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884.
4. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
5. PROMINENT Investigators; Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pomegranate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022;387(21):1923-1934.
6. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
7. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *The N Engl J Med* 2019;380:11-22.
8. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs. corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268-2280.
9. Khan SU, Lone AN, Khan MS, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021;38:100997.
10. Yan J, Liu M, Yang D, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of omega-3 fatty acids in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022;10:1007/s10557-022-07379-z.

3. 이상지질혈증 치료 목표(3)-HDL 콜레스테롤(HDL-C)

권고 적용군	HDL 콜레스테롤 농도가 낮은 경우 (남성 40 mg/dL, 여성 50 mg/dL 미만)	진료환경	의료기관
증재/실행지표	HDL 콜레스테롤 남성 40 mg/dL, 여성 50 mg/dL 이상으로 조절		
비교지표	HDL 콜레스테롤 남성 40 mg/dL, 여성 50 mg/dL 이상으로 조절하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소 ^{a),c),d)}		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• HDL 콜레스테롤은 이상지질혈증 치료 목표로 권고하지 않는다. ^{b)}	I	A	14, 35-46

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환 위험도 감소
- 불이익: 없음

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 클 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 심뇌혈관질환 위험도 감소를 위한 HDL 콜레스테롤 치료 목표에 대한 임상 근거는 부족하다.^{b)}
- HDL 콜레스테롤 수치가 낮은 경우 LDL 콜레스테롤을 심뇌혈관질환 위험도 분류에 따른 치료 목표로 하여 조절하도록 권고한다.^{e)}
- HDL 콜레스테롤은 40 mg/dL 이상이면 가급적 높게 유지하는 것이 바람직하며, 이를 위해서 체중감량, 운동, 금연 등의 생활 습관 교정 요법을 시행하도록 권고한다.^{f)}

▶ 근거 설명

a) ApoB-100을 가지고 있는 지질단백질은 간에서 생성된 중성지방과 콜레스테롤을 말초조직으로 운반하여 에너지와 호르몬의 전구물질을 공급한다. 반면에 말초조직에서 소비되고 남은 콜레스테롤을 제거할 장치도 필요한데, 그것이 바로 HDL 콜레스테롤 시스템이다. HDL 콜레스테롤은 이런 cholesterol efflux 이외에도 항염증, 항산화 작용이 있다. HDL 콜레스테롤 수치와 심뇌혈관질환과의 역상관 관계는 프레밍엄 심장 연구(Framingham Heart Study)에서 처음 보고되었으며, 이 관찰연구를 통해서 HDL 콜레스테롤의 소위 말하는 “좋은 콜레스테롤”이라는 개념이 제시되기 시작하였다.

b) 비록 HDL 콜레스테롤을 높이면 죽상동맥경화증이 감소하며, LDL 콜레스테롤이 70mg/dL 이하인 경우에도 낮은 HDL 콜레스테롤은 심뇌혈관질환의 발생과 사망률을 높이는 것으로 확인되었지만, 낮은 HDL 콜레스테롤이 직접적인 심뇌혈관질환발생의 위험인자인가에 대해서는 아직도 근거가 부족하다. 대표적인 임상연구 결과는 아래와 같다.^{1,2}

- ① 특히 낮은 HDL 콜레스테롤을 보이는 Apo-A-I, ABCA1 및 LCAT 변이 유전질환에서 조기 심뇌혈관질환이 발생하지 않았다.
- ② 낮은 HDL 콜레스테롤과 심뇌혈관질환 발생의 연관성이 일관적이지 않다.



- ③ 높은 HDL 콜레스테롤과 죽상동맥경화 진행 예방의 연관성이 일관적이지 않다.
- ④ HDL 콜레스테롤을 높이는 약물(CETP 억제제, 니코틴산 등)을 이용한 임상 연구에서 심뇌혈관질환 발생이 감소하지 않았다.

종합적으로 낮은 HDL 콜레스테롤은 죽상동맥경화 진행 및 심뇌혈관질환 발생에 있어 독립적인 위험인자로 작용한다고 하기보다는, 심뇌혈관질환 발생 위험을 예측하기 위한 중요한 생체표지자(biomarker)로서 또는 선택적인 이차적 치료 목표로 고려될 수 있다.³

- c) 스타틴 사용으로 심뇌혈관질환을 30% 가까이 감소시킬 수 있었지만, 여전히 남아있는 잔여 위험도(residual risk)의 관리에 대한 중요성이 강조되면서 HDL 콜레스테롤이 주목을 받았다.⁴ 낮은 HDL 콜레스테롤은 임상 진료에서 매우 흔하게 접하는 현상이며, 많은 역학연구에서 조기 동맥경화 발생과 심뇌혈관질환 발생의 독립적인 위험인자로 알려져 있다.⁵ 게다가 HDL 콜레스테롤이 25~45 mg/dL 이상인 경우, 상대적으로 심뇌혈관질환 위험이 감소한다.⁶ 따라서 낮은 HDL 콜레스테롤은 많은 표준화된 CVD risk calculator에 인자로 포함되었다. 프레밍햄 위험지수(Framingham risk score)와 가장 최근에 발표된 ACC/AHA의 ASCVD (Atherosclerotic cardiovascular disease) calculator에도 HDL 콜레스테롤이 심뇌혈관 위험인자로 포함되어 있다.^{7,8}
- d) 또한 낮은 HDL 콜레스테롤은 심뇌혈관질환의 위험인자인 대사증후군의 구성요소이기도 하다. 낮은 HDL 콜레스테롤은 2형 당뇨병, 자가면역질환 및 간기능/신장기능부전, 체지방, 복부둘레, 중성지방, 인슐린 저항성, 전신 염증반응, 혈연과 높은 상관관계를 보아는데 이로 인해서 HDL 콜레스테롤과 심뇌혈관질환과의 직접적인 연관성이 가려질 수 있다.¹ 이런 질환들에서는 낮은 HDL 콜레스테롤 이외에 고중성지방혈증도 관찰된다. 특히 HDL 대사는 Triglyceride-Rich Lipoprotein (TRL, 주로 VLDL), 인슐린 저항성과 염증반응에 큰 영향을 받기 때문이다. HDL 콜레스테롤 값은 여러 가지 심뇌혈관질환의 위험인자들을 종합한 결과로 심뇌혈관질환의 발생과 역상관 관계를 보인다.
- e) 결론적으로 HDL 콜레스테롤은 심뇌혈관질환 발생의 중요한 위험인자이지만, 아직까지 치료 목표로 권고하기 위한 임상 근거가 부족하다. 따라서 HDL 콜레스테롤이 낮은 경우 LDL 콜레스테롤을 심뇌혈관질환 위험도 분류에 따른 목표 수치 이하로 조절하도록 권고한다.
- f) 낮은 HDL 콜레스테롤은 심뇌혈관질환 발생의 위험인자이고 HDL 콜레스테롤 수치가 높은 것이 예후에 좋지만, HDL 콜레스테롤의 치료 목표 및 약물치료 효과에 대한 임상 근거가 부족하므로 HDL 콜레스테롤을 높게 유지하기 위하여 일차적으로 생활 습관 교정 요법을 권고한다.⁹



참고문헌

1. National Lipid Association; Bays HE, Jones PH, Brown WV, et al. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2015. *J Clin Lipidol* 2014;8(6):S1-S36.
2. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384(9943):618-625.
3. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, 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(14):1769-1818.
4. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007;298(7):786-798.
5. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206(2):611-616.
6. European Atherosclerosis Society Consensus Panel; Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32(11):1345-1361.
7. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-1847.
8. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; 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.
9. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Cardiology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23:479-497.



4. 이상지질혈증 치료 방법 ①

권고 적용군	약물을 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표에 도달하지 않을 경우	진료환경	의료기관
중재/실행지표	약물의 용량을 최대한 증량시켜서 치료 목표에 도달		
비교지표	치료 목표에 도달하기 위해 약물 용량을 증량시키지 않음		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 스타틴을 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표에 도달하지 않을 경우 스타틴의 용량을 최대한 증량시켜 치료 목표에 도달하도록 조절할 것을 권고한다. ^{a)}	I	A	5, 47-56

이익 및 불이익[†]

- 이 익: 심뇌혈관질환 발생의 위험도 감소
- 불이익: 약물의 용량 증량에 따른 부작용 증가
- 26개의 RCT의 메타분석에서 높은 용량의 스타틴 사용(more intensive) 시 낮은 용량의 스타틴(less intensive) 사용과 비교하여 심뇌혈관질환의 발생률을 15% 더 감소시켰다. LDL 콜레스테롤 농도가 아주 낮을 때에도 암이나 혈관질환 이외의 다른 원인으로 인한 사망, 암 발생률이 증가하지 않았다.¹

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 클 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 지질강하제로 인한 부작용이 우려되는 경우 용량을 감량하여 사용할 수 있다.

▶ 근거 설명

- a) 26개 RCT의 메타분석¹에서 높은 용량의 스타틴 사용(more intensive) 시 낮은 용량의 스타틴(less intensive) 사용과 비교하여 심뇌혈관질환의 발생률을 15% 더 감소시켰다(전체사망률, RR 0.90 (95% CI 0.87-0.93, p<0.0001), 관상동맥질환으로 인한 사망률, RR 0.80 (95% CI 0.74-0.87, p<0.0001)). LDL 콜레스테롤 농도가 아주 낮을 때에도 암이나 혈관질환 이외의 다른 원인으로 인한 사망, 암 발생률이 증가하지 않았다. 따라서 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표에 도달하지 않을 경우 사용 중인 약물의 용량을 최대한 증량시켜 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표에 도달하도록 한다.² 다만 약물의 증량 시 발생할 수 있는 부작용 등을 항상 같이 고려하도록 한다.

▶ 참고문헌

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376(9753):1670-1681.
2. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):438-445.

4. 이상지질혈증 치료 방법 ②

권고 적용군	약물을 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표에 도달하지 않을 경우	진료환경	의료기관
중재/실행지표	다른 약물을 병용하여 치료 목표에 도달		
비교지표	다른 약물을 병용하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 스타틴을 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표에 도달하지 않을 경우 다른 계열의 지질강하제를 병용할 것을 권고한다. ^{a)}	I	A	1, 13, 47-56

이익 및 불이익[†]

- 이 이익: 심뇌혈관질환 발생의 위험도 감소
- 불이익: 약물 병용요법 관련 부작용 증가
- 급성관상동맥증후군 환자를 대상으로 한 연구에서 스타틴 단독 치료에 비하여 스타틴+에제티미브 병용요법은 LDL 콜레스테롤을 24% 감소시켰고, 주요 심혈관계 사건 발생률을 유의하게 감소시켰다(HR 0.936, 95% CI [0.89–0.99] P=0.016). 반면 근육 관련 및 간 담도계의 부작용은 두 군 간에 차이가 없었다.¹

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 지질강하제 병용으로 인한 부작용이 우려되는 경우 용량을 감량하여 병용할 수 있다.
- 스타틴에 병용하는 지질강하제로서 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)를 우선적으로 권고한다.^{b)}
- 죽상경화성 혈관질환 및 가족성 고콜레스테롤혈증에서 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제가 추가로 고려될 수 있다.^{c)}
- 스타틴에 병용하는 지질강하제로서 고위험군으로 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 혈관질환이나 당뇨병 환자군에서 피브린산이 추가로 고려될 수 있다.^{d)}
- 스타틴에 병용하는 지질강하제로서 LDL 콜레스테롤과 중성지방을 동시에 감소시키기 위하여 오메가-3 지방산이 추가로 고려될 수 있다.^{e)}

진료 의뢰

- 약물을 병용하여도 1년 이상 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 않은 경우 전문가에게 자문 또는 진료 의뢰할 것을 권고한다.



▶ 근거 설명

- a) 스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택 약제이며, 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절한다. 스타틴 사용으로 인하여 부작용이 있거나, 스타틴을 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표에 도달하지 않을 경우, 다른 계열의 지질강하제를 병용 투여할 수 있다.² 초고위험군에서는 대규모 임상 연구에서 스타틴 단독 사용보다 그 우월성이 입증된 스타틴+에제티미브를 우선적으로 권고된다.³ 다만 약물의 병용 시 발생할 수 있는 부작용 등을 항상 같이 고려하도록 한다. 특히 스타틴과 캠피브로질(Gemfibrozil)의 병용투여는 근육 관련 부작용이 증가할 수 있어 권장되지 않는다.
- b) 심근경색증 후 환자를 대상으로 한 IMPROVE-IT 연구와 post-hoc 분석에서 심뇌혈관 2차 예방을 위하여 스타틴 단독 치료에 비하여 스타틴+에제티미브 병용요법은 임상 사고의 발생률을 줄였다.⁴ 스타틴 단독 치료(심바스타틴 40 mg)에 비하여 스타틴+에제티미브 병용요법(심바스타틴 40 mg/에제티미브 10 mg)은 LDL 콜레스테롤을 24% 더 감소시키면서 주요 심혈관계 사건 발생률을 유의하게 감소시켰다(HR 0.936, 95% CI [0.89–0.99] P=0.016).⁵ 다른 지질강하제인 BAS, nicotinic acid와 스타틴 병용 치료에서는 예후 개선 효과가 증명되지 않았기에 초고위험군에서 스타틴+에제티미브 병용요법을 우선적으로 권고한다.
- c) FOURIER 연구에서 임상적 심뇌혈관질환이 있으면서 고위험의 추가적인 위험도가 동반된 환자에서 스타틴(\pm 에제티미브) 치료와 비교하여 단클론 PCSK9 억제제 병용 치료는 추가적인 심혈관사고의 예방효과가 확인되어⁶ 임상적 심뇌혈관질환이 있으면서 고위험의 추가적인 위험도가 동반된 환자에서 추가적으로 고려 될 수 있다. 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 스타틴에 병용하여 PCSK9 억제제의 사용은 LDL 콜레스테롤을 추가적으로 감소시킬 수 있다.^{7,8,9}
- d) 당뇨병 환자들을 대상으로 스타틴과 피브린산을 병용한 FIELD, ACCORD 연구에서 심혈관계 위험도를 유의하게 낮추지는 못하였지만,^{10,11} 후향적 하위군 분석에서 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 이상지질혈증 환자군에서는 총 심혈관질환 발생이 27% 감소하였다.¹² 그러나 일부 피브린산 유도체와 스타틴의 병용 투여 시에 근육 관련 증상 및 질환의 증가가 있을 수 있으므로 부작용에 대한 고려가 필요하다.
- e) JELIS 연구에서는¹³ 저용량 스타틴과 EPA를 복합하였을 때에 스타틴 단독과 비교하여 주요 심혈관계 사건을 감소시켰다. 그러나 이후 메타분석결과에서는¹⁴ 치료군과 대조군의 유의한 예후 개선 효과를 보이지 못하여 오메가-3 지방산의 중성지방 강하 목적 이외의 사용에 대해서는 추가 연구가 필요하다.



참고문헌

1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-2397.
2. Francois M, Colin B, Alberico LC, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology(ESC) and the European Atherosclerosis Society(EAS). *Eur Heart J* 2020;41(1):111-188.
3. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J* 2014;168(2):205-212.
4. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(8):911-921.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-2397.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-1722.
7. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2017;38(29):2245-2255.
8. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385(9965):341-350.
9. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(4):280-290.
10. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9500):1849-1861.
11. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-1574.
12. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32(3):493-498.
13. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369(9567):1090-1098.
14. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308(10):1024-1033.



5. 치료 후 추적관찰 ①

권고 적용군	이상지질혈증 약물 치료 4-12주 후 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	혈중 지질 농도 측정		
비교지표	혈중 지질 농도 측정하지 않음		
결과물	치료 목표 도달 여부 평가		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증 약물 치료 전과 치료 4-12주 후 혈중 지질 농도 측정을 권고한다. ^{a)}	I	A	6, 7, 50, 57-72

이익 및 불이익[†]

- 이익: 치료 목표 도달 여부 평가 가능
- 불이익: 없음
- 대규모 메타분석에서 LDL 콜레스테롤 38.7 mg/dL를 낮추는 것은 ASCVD 위험을 21%까지 감소시킬 수 있음을 보여주었다. 약물 치료 후 임상적인 효과는 기저치와 비교하여 LDL 콜레스테롤 감소 정도를 측정함으로써 평가할 수 있으므로 약제 투약 4-12주 후 혈중 지질 농도를 측정하여 치료에 대한 반응을 평가하여야 한다.¹

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 이상지질혈증 약물치료로 혈중 지질 농도가 안정적으로 유지될 경우 3-12개월 간격으로 측정을 고려할 수 있다.^{b)}
- 약물치료 순응도가 나쁜 경우, 혈중 지질 농도에 영향을 미치는 다른 약물의 복용, 심뇌혈관질환의 진행, 심뇌혈관질환 위험인자의 악화, 기존에 가지고 있지 않았던 위험인자가 새로 나타난 경우에는 더 자주 혈중 지질 농도 측정을 고려할 수 있다.^{c)}

▶ 근거 설명

- a) 스타틴 투약에 대한 무작위 배정 연구들과^{2,3} 기준의 국내 지침⁴ 및 국외의 지침들을⁵ 고려하여 투약 전 지질검사를 시행하고 투여 4-12주 후에 다시 지질 검사를 시행하여 투약에 대한 반응 및 순응도를 평가하는 것을 권고한다.
- b) 지질농도는 치료 시작 후 4-12주 후에 재평가하며, 그 이후에는 심혈관계 위험도 및 목표 도달 여부에 따라 3-12개월 간격으로 평가할 수 있다. 특정 평가 간격은 환자의 약물 순응도와 지질농도의 안정성으로 결정한다.⁶
- c) 특정 평가 간격은 환자의 약물 순응도와 지질농도의 안정성으로 결정한다. 더 자주 지질농도를 측정해야 하는 임상적 상황은
 - 혈당조절이 악화되거나
 - 환자가 지질농도에 영향을 미치는 새로운 약제를 시작하거나
 - 동맥경화질환이 악화되거나
 - 체중증가가 있거나
 - 최근의 지질농도에서 예상치 않았던 변화가 보였거나
 - 새로운 심혈관위험인자가 새로 나타나거나
 - 새로운 확실한 임상 연구 증거나 가이드라인에서 더 엄격한 지질 목표치를 제시한 경우이다.

▶ 참고문헌

1. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(5):485-494.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-1435.
3. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(19):2437-2445.
4. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.
5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1082-e1143.
6. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease-executive summary. *Endocr Pract* 2017;23(4):479-497.



5. 치료 후 추적관찰 ②

권고 적용군	이상지질혈증 약물 치료 4-12주 후 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	혈중 간 효소 수치 측정		
비교지표	혈중 간 효소 수치 측정하지 않음		
결과물	간 관련 부작용 예방		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증 약물 치료 전과 치료 4-12주 후 혈중에서 간 효소 수치 측정을 고려할 수 있다. ^{a)}	IIb	B	12, 27, 70 73-76

이익 및 불이익[†]

- 이익: 간 관련 부작용 조기 파악
- 불이익: 없음
- 스타틴 사용 시 경미한 간수치 상승이 대조군과 비교하여 OR 1.51(95% CI [1.24-1.84])로 유의하게 높게 보고되었으며, 고용량 스타틴 사용 시 간수치 상승이 더 흔하게 보고되었다.¹

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 다른 원인의 간 효소 수치 상승 가능성을 고려해야 한다.
- 스타틴 복용 후 간 효소(AST/ALT) 수치가 정상 상한치의 3배 이상 증가하면 수일 내지 수 주 이내에 간 효소 수치를 다시 검사하고 계속 정상 상한치의 3배 이상 증가되어 있으면 투약을 중단한다.

진료 의뢰

- 이상지질혈증 약물 치료 도중 혈중 간 효소 수치가 급격히 상승하는 경우 대학/종합병원으로 진료 의뢰할 것을 고려한다.

▶ 근거 설명

- a) 약물 치료 후에 발생할 수 있는 간기능 이상을 발견하기 위해 약물 치료 전과 치료 시작 4-12주 후 혈중에서 간 효소 수치 측정을 고려할 수 있다. 그러나 간 효소 수치의 측정을 항상 해야 하는 것은 아니며 간기능 이상이 발생할 가능성이 높은 경우 측정을 고려할 수 있다.² 이전 국내지침³ 및 JUPITER,⁴ CARDS⁵와 같은 무작위 배정 연구들에서도 스타틴을 투약하기 전 간 효소 수치를 측정하고 투약을 시작했거나 증량한 경우 2달 뒤에 다시 측정할 것을 권고했으며 간 효소 수치가 2번 연속 검사에서 정상의 3배 이상 상승되었을 때 투약 중단을 권고하였다.



참고문헌

1. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246,955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6(4):390-399.
2. 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.
3. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-2207.
5. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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(9435):685-696.



5. 치료 후 추적관찰 ③

권고 적용군	이상지질혈증 약물 치료 후 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	혈중 근육효소(Creatine Kinase, CK)를 측정		
비교지표	혈중 근육효소를 측정하지 않음		
결과물	근육 관련 부작용 예방		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증 약물 치료 과정 중에 근육 관련 증상(근육통, 근 쇠약감)을 호소할 경우 혈중 근육효소(CK) 수치 측정을 고려한다. ^{a)}	IIa	C	56, 70, 73, 77-80

이익 및 불이익[†]

- 이 익: 근육 관련 부작용 조기 파악
- 불이익: 없음
- 근육통은 스타틴 사용 시 흔하게 보고되는 증상이며 횡문근융해증은 1-3명/100000 인년으로 드물지만 심각한 스타틴 관련 근육 손상으로 신부전 및 사망에까지 이르게 할 수 있고 CK가 10배 이상(종종 40배 이상) 상승한다. 따라서 근육 관련 증상이 있을 경우 혈중 근육효소를 측정하여 관련 부작용을 조기에 파악하는 것이 필요하다.^{1,2}

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 이상지질혈증 약물 치료 중 근육 관련 증상에 대한 문진을 고려해야 한다.
- 다른 원인^{*}으로 근육효소 수치가 상승할 수 있는 가능성을 고려해야 한다.
(* 운동, 갑상선기능저하증, 스테로이드제제를 포함한 일부 약물, 알코올 등)
- 스타틴 복용 후 근육통, 근 쇠약감은 스타틴 복용 중단의 가장 중요한 원인이다. CK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 증가되면 투약을 중단한다.
- 근육 관련 증상을 호소하거나 CK 수치가 정상 상한치의 4배 미만일 경우는 스타틴을 중단하고 2-4주 후 다시 투여해 볼 수 있다. 동일한 증상이 나오면 다른 스타틴, 저용량, 2일에 1번 또는 1주에 2번 복용 등의 방법을 사용할 수 있다. 특히 초고위험군 환자에게서는 스타틴을 중단하지 말고 이런 방법으로 적극적으로 투약할 것을 고려한다.
- 근육 관련 증상을 호소하고 CK 수치가 정상 상한치의 4-9배인 경우는 근육 관련 증상과 CK 수치가 정상화될 때까지 스타틴을 중단한다. 이후 저용량의 다른 스타틴, 동일한 스타틴의 감량, 2일에 1번 또는 1주에 2번 복용 등의 방법을 CK 수치를 추적하면서 사용할 수 있다.

진료 의뢰

- 이상지질혈증 약물 치료 도중 혈중 근육효소 수치가 급격히 상승하는 경우 대학/종합병원으로 진료 의뢰할 것을 고려한다.

▶ 근거 설명

- a) 비록 스타틴 사용군에서 근육통, 근 쇠약감이 흔하게 보고되었지만, 위약군과 비교하여 스타틴 투여군에서 근육통, 근육병, 횡문근융해증의 발생이 유의하게 증가하지 않았다.^{3,4,5} 근육효소 수치의 측정을 항상 해야 하는 것은 아니며 환자가 이상지질혈증 약물 치료 과정 중에 근육 관련 증상(근육통, 근 쇠약감)을 호소할 경우 근육효소 수치 측정을 고려한다.⁶ 그러나 환자의 안전을 위해 증상이 없더라도 의사의 판단에 의해 추적검사를 할 수 있다. 이는 이상지질혈증 약물 치료 후에 발생할 수 있는 근육효소 수치의 상승을 발견하고 횡문근융해증 발생을 미연에 방지하기 위함이다.

▶ 참고문헌

- European Atherosclerosis Society Consensus Panel; Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel statement on assessment, aetiology and management. Eur Heart J 2015;36(17):1012-1022.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006;97(8A):52C-60C.
- Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statin use for the prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the US Preventive Services Task Force: Evidence Synthesis No. 139. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016. AHRQ publication 14-05206-EF-2.
- Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. Eur J Prev Cardiol 2014;21(4):464-474.
- Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246,955 participants from 135 randomized, controlled trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6(4):390-399.
- 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.



권고도출 자료원

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-1722.
2. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(22):2097-2107.
3. Packard C, Chapman MJ, Sibartie M, et al. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. *Heart* 2021;107(17):1369-1375.
4. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(5):471-482.
5. 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(9326):7-22.
6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-1435.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-1681.
8. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382(1):9-19
9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1082-e1143.
10. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheets in Korea 2020. 2020.
11. Moon MK, Noh J, Rhee EJ, et al. Cardiovascular outcomes according to comorbidities and low-density lipoprotein cholesterol in Korean people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2023;47(1):45-58.
12. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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(9435):685-696.
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-2397.
14. ESC Scientific Document Group; Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-188.
15. 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(25):3143-3421.
16. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, 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(14):1769-1818.
 17. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012 version. *J Atheroscler Thromb* 2013;20(6):517-523.
 18. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, et al. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. American Heart Association. *Circulation* 1992;86(5):1664-1669.
 19. Selmer R. Blood pressure and twenty-year mortality in the city of Bergen, Norway. *Am J Epidemiol* 1992;136(4):428-440.
 20. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79(1):8-15.
 21. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-1847.
 22. 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(8):875-883.
 23. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
 24. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-791.
 25. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, et al. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology* 2012;12:317-324.
 26. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497-504.
 27. 한국지질·동맥경화학회. *이상지질혈증 진료지침 제5판*. 2022.
 28. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Int Med* 2005;165:725-730.
 29. REDUCE-IT Investigators: Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapecten ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11-22.
 30. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al. Atorvastatin versus four statin-fibrate combinations in patients with familial combined hyperlipidaemia. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:33-39.
 31. Kim NH, Han KH, Choi J, et al. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ* 2019;366:1-9.
 32. ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-1574.
 33. FIELD study investigators: Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.



34. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
35. European Society of Cardiology. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011;32:1769-1818.
36. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. *Korean J Intern Med* 2019;34(4):723-771.
37. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36(9):539-550.
38. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with highdensity lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA* 2008;299(21):2524-2532.
39. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380(9841):572-580.
40. Linco AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(20):1933-1942.
41. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group; Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377(13):1217-1227.
42. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367(22):2089-2099.
43. AIM-HIGH Investigators; Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365(24):2255-2267.
44. HPS2-THRIVE Collaborative Group; Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371(3):203-212.
45. Andrews J, Janssan A, Nguyen T, et al. Effect of serial infusions of reconstituted high-density lipoprotein (CER-001) on coronary atherosclerosis: rationale and design of the CARAT study. *Cardiovasc Diagn er* 2017;7(1):45-51.
46. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, et al. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis on patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J* 2014;35(46):3277-3286.
47. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
48. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):2969-2989.
49. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr pract* 2012;18:1-78.
50. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke:

- a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(2):517-584.
51. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *the care Investigators*. *Circulation* 1998;98(23):2513-2519.
 52. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-1158.
 53. International Food Information Council Foundation. Functional Foods Fact Sheet: Plant Stanols and Sterols. Available at: http://www.foodinsight.org/Resources/Detail.aspx?topic=Functional_Foods_Fact_Sheet_Plant_Stanols_and_Sterols. Accessed for verification February 1, 2012.
 54. American Diabetes Association. Data from the 2011 National Diabetes Fact Sheet (released January 26, 2011). Available at: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/>. Accessed for verification February 1, 2012.
 55. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305(24):2556-2564.
 56. Francois M, Colin B, Alberico LC, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Hear J* 2020;41(1):111-188.
 57. Perk J, De Backer G, Gohlke H, 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(13):1635-1701.
 58. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):720-732.
 59. ICSI. Lipid management in adults (updated). 2013.
 60. 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(19):2486-2497.
 61. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents full report. 2012.
 62. Elhadd TA, Khan F, Kirk G, et al. Influence of puberty on endothelial dysfunction and oxidative stress in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(11):1990-1996.
 63. Gungor N, Thompson T, Sutton-Tyrrell K, et al. Early signs of cardiovascular disease in youth



- with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(5):1219-1221.
64. Bonnet D, Aggoun Y, Szezpanski I, et al. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS* 2004;18(7):1037-1041.
 65. Charakida M, Donald AE, Green H, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation* 2005;112(1):103-109.
 66. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members; Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014;85(6):1303-1309.
 67. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(20):2292-2333.
 68. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics* 2004;22:13-23.
 69. 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;63:2889-2934.
 70. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep* 2013;15(9):1-10.
 71. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(19):2437-2445.
 72. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-1504.
 73. ICSI. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of hyperlipidemia. 2012.
 74. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-2207.
 75. de Denus S, Spinler SA, Miller K, et al. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004;24(5):584-591.
 76. Włodarczyk J, Sullivan D, Smith M. Comparison of benefits and risks of rosuvastatin versus atorvastatin from a meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2008;102(12):1654-1662.
 77. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C.
 78. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, et al. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006;28(1):26-35.

79. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, et al. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):32C-43C.
80. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(6):403-414.

단원 3. 이상지질혈증 비약물요법



1. 이상지질혈증 관리를 위한 비약물요법
2. 이상지질혈증 관리를 위한 식사요법
3. 이상지질혈증 관리를 위한 운동요법
4. 기타 생활요법

03

단원 3. 이상지질혈증 비약물요법

1. 이상지질혈증 관리를 위한 비약물요법

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	치료적 생활 습관 개선을 병행하는 포괄적인 방법 시행		
비교지표	치료적 생활 습관 개선을 병행하는 포괄적인 방법 시행하지 않음		
결과물	심혈관질환 예방		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증과 이와 관련된 대사이상 및 심혈관 위험인자를 조절하기 위해서는 약물치료와 더불어 식사요법, 운동요법, 체중조절, 금연 등의 치료적 생활 습관 개선을 병행하는 포괄적 접근을 권고한다. ^{a)}	I	D	1

이익 및 불이익[†]

- 이익: 이상지질혈증과 심혈관계 위험성 감소
- 불이익: 없음
- 치료적 생활 습관 개선은 이상지질혈증과 심혈관계 위험성을 낮춘다.^{1,2}

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

↳ 근거 설명

- a) 이상지질혈증 관리에 있어서 비약물요법, 즉 생활요법은 특히 이상지질혈증 및 그와 동반된 대사 이상 개선에서는 우선적으로 고려하여야 할 치료 수단이다. 그러나 이는 약물치료의 필요성을 배제하는 것이 결코 아니며, 상호 보완적인 관계에 있다고 보아야 한다. 운동은 중등도 강도로, 최소 30분 이상, 주 4~6회 할 것을 권장하며, 하루에 필요한 운동량을 한 번에 할 것인지 또는 여러 번에 나누어 달성할 것인지는 현실적으로 실천 가능한 방법을 모색하도록 한다. 적정 칼로리 섭취를 유지하고, 야채 및 과일, 통곡물, 생선, 지방이 많지 않은 육류를 칼로리가 과도하지 않도록 섭취하도록 한다. 특히 LDL 콜레스테롤의 조절을 위해서는 포화지방 및 트랜스 지방 섭취를 제한하고, 수용성 섬유소의 충분한 섭취를 권장한다.

건강한 식습관은 성인뿐 아니라 어린이에게도 권장된다. 금연은 강력히 권고되어야 하며, 금연 실천에 대한 도움이 제공되어야 한다.³



참고문헌

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;140(11):e596-e646.
2. ESC Scientific Document Group; Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-188.
3. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of cardiology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(4):479-497.

2. 이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ①

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	포화지방산 섭취 감량		
비교지표	포화지방산 섭취 유지		
결과물	LDL 콜레스테롤 수치의 개선		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 포화지방산 섭취를 제한하도록 권고한다. ^{a)}	I	A	2-7
• 트랜스지방산 섭취를 피하는 것을 권고한다. ^{a)}	I	A	7-9
• 포화지방산 섭취를 줄이기 위해 단일 또는 다기불포화지방산 섭취로 대체하는 것을 고려한다. ^{b)}	IIa	B	6, 10
• 알코올은 하루 1-2잔 이내로 제한하며, 가급적 금주할 것을 권고한다. ^{c)}	I	B	11
• 총탄수화물 섭취량을 에너지 섭취량의 65% 이내로 과다하지 않도록 하고, 총당류 섭취량을 10-20% 이내로 제한하는 것을 고려한다.	IIa	B	12, 13

이익 및 불이익[†]

- 이 익: LDL 콜레스테롤 감소, 이상지질혈증 개선
- 불이익: 없음
- 총에너지 섭취량 중 포화지방산의 비율을 낮추면 LDL 콜레스테롤 수치가 저하된다.¹ 메타분석 연구에서 총 에너지 섭취량 중 포화지방산이 차지하는 비율이 1% 증가 시 LDL 콜레스테롤 수치가 0.8-1.6 mg/dL 높아지며², 또 다른 메타분석 연구에서 총 에너지 섭취량의 1%를 포화지방산에서 단일불포화지방산, 다기불포화지방산, 탄수화물로 대체 시 LDL 콜레스테롤 수치가 각각 1.6 mg/dL, 2.1 mg/dL, 1.3 mg/dL 감소된다.³ 포화지방산 함량이 총 에너지의 7% 이하인 식사가 일반적인 서구 식사에 비해 LDL 콜레스테롤을 9-16% 정도 감소시킨다.

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 과도한 콜레스테롤 섭취는 줄이는 것이 좋다.^{d)}



▶ 근거 설명

- a) 이상지질혈증의 치료를 위해서는 포화지방산과 트랜스지방산 섭취를 제한할 필요가 있다. 포화지방산은 육류의 지방, 가금류의 껍질 부위, 버터, 야자유 등에 많이 포함되어 있다. 트랜스지방산은 마가린, 쇼트닝 등의 경화유가 주요 공급원이며, 높은 온도로 오랜 시간 처리된 기름에도 많다. 콜레스테롤 섭취는 포화지방과 트랜스지방에 비해 혈액 내 LDL 콜레스테롤 농도에 미치는 영향이 적고 개인차도 많지만, 과도한 콜레스테롤 섭취는 피하는 것이 좋다.⁴⁻⁹
- b) 포화지방산을 생선이나 견과류 등의 불포화지방산으로 대체 섭취할 경우 LDL 콜레스테롤을 낮출 수 있으며, 트랜스지방산을 불포화지방산으로 대체하면 중성지방 및 HDL 콜레스테롤 농도에 긍정적인 효과를 보인다. 포화지방산을 다가불포화지방산으로 대체 시 콜레스테롤과 중성지방 수치를 개선하는 데 효과적이다. 그러나 과잉 섭취는 지질단백질의 과도한 산화를 유발할 수 있으므로 총 에너지의 10% 이내로 섭취할 것을 권고한다.^{4,7,8,10-13}
- c) 과도한 알코올 섭취(10~30 g/일 이상)는 중성지방을 높이므로 주의가 필요하다. 알코올 섭취에 의한 고중성지방혈증은 지질단백질분해효소(lipoprotein lipase, LPL)의 활성 감소에 따른 암죽미립(chylomicron) 분해 억제와 관련이 있다. 남성의 경우 하루 20~30 g 미만, 여성의 경우 10~20 g 미만으로 알코올 섭취를 제한한다.
통상 술 종류와 관계없이 술을 제공하는 잔을 기준으로 1~2잔 이내로 음주량을 제한하도록 권고한다. 그러나 고중성지방혈증 환자의 경우는 금주할 것을 권고한다. 탄수화물의 과다 섭취, 특히 단순당의 과다 섭취는 중성지방 수치를 높인다. 수용성 식이섬유는 콜레스테롤과 중성지방 수치를 개선하는 데 효과적이다. 따라서 탄수화물은 총에너지 섭취량의 55~65%로 제한하고, 단순당 섭취는 총 에너지 섭취량의 10~20% 이내로 제한하도록 한다. 수용성 식이섬유가 풍부한 높은 잡곡, 해조류, 채소 등 섭취를 권장한다. 또한 알코올 및 탄수화물 섭취량을 줄여서 총 에너지를 줄이도록 권고한다.¹³
- d) 여러 임상 연구에서 콜레스테롤 섭취가 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 수치에 영향을 미치지만, 그 정도가 포화지방산과 트랜스지방산에 비해 약한 것으로 보고되었다.^{14,15}



참고문헌

1. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2012(5):CD002137.
2. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, et al. 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(5):1146-1155.
3. World Health Organization: Mensink RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. 2016.
4. Berglund L1, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(9):2969-2989.
5. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42(2):517-584.
6. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, et al. 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(5):1146-1155.
7. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. JAMA 2005;294(19):2455-2464.
8. de Souza RJ, Swain JF, Appel LJ, et al. Alternatives for macronutrient intake and chronic disease: a comparison of the OmniHeart diets with popular diets and with dietary recommendations. Am J Clin Nutr 2008;88(1):1-11.
9. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2001(3):CD002137.
10. European Society of Cardiology. 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(14):1769-1818.
11. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. Endocr Pract 2012;18(1):1-78.
12. National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012.
13. Cooper A, Nherera L, Calvert N, et al. Clinical guidelines and evidence review for lipid modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2008.
14. Clarke R, Frost C, Collins R, et al. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. BMJ 1997;314(7074):112-117.
15. Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, et al. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1997;65(6):1747-1764.



2. 이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ②

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	불포화지방산 적정량 섭취		
비교지표	포화지방산 위주 섭취		
결과물	심뇌혈관질환으로 인한 입원율 증가와 사망률의 개선		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 포화지방산 섭취를 제한하도록 고려한다. ^{a)}	IIa	A	7, 14-16
• 심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 포화지방산을 단일 또는 다가불포화지방산 섭취로 대체하는 것을 고려한다. ^{b)}	IIa	A	7, 10, 14, 15, 17

이익 및 불이익[†]

- 이 익: 심뇌혈관질환 합병증의 위험도와 사망률 감소
- 불이익: 없음
- 포화지방산 섭취를 줄이기 위하여 단일 또는 다가불포화지방산 섭취를 증가시켜 포화지방산 에너지 섭취율은 7% 이내로 줄이면 LDL 콜레스테롤 저하와 연관되어 있으며, 이는 심뇌혈관질환으로 인한 합병증(협심증, 심근경색, 심뇌혈관질환 악화로 인한 입원, 관상동맥 재관류 수술이나 관상동맥성형술, 뇌졸중) 입원을 감소시키며 사망률을 감소시킬 수 있다.

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 클 것으로 판단함.

근거 설명

- 포화지방산 섭취가 많으면 LDL 콜레스테롤 및 총콜레스테롤 농도가 증가하고 이는 심혈관질환 발생 위험을 증가시킨다. 또한 트랜스지방산 섭취가 많으면 LDL 콜레스테롤과 총콜레스테롤 농도가 증가하고, 결과적으로 죽상경화가 진행하여 심혈관질환 발생의 위험도가 상승한다. 따라서 심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 포화지방산 섭취량을 총에너지의 7% 이내로 제한하고 트랜스지방산 섭취를 제한한다.^{1,2,3}
- 포화지방산 섭취를 줄이고 불포화지방산 특히 다가불포화지방산을 대신 섭취하면 심혈관질환의 발생 위험을 유의하게 감소시킬 수 있다. 에너지 섭취율의 1%를 포화지방산에서 불포화지방산으로 바꾸면 관상동맥질환의 발생 위험은 2-3% 감소한다. 하지만 포화지방산 대신 탄수화물 섭취가 증가하면, 고중성지방혈증이 발생하고 HDL 콜레스테롤이 감소하여 심혈관질환 발생이 증가할 수 있다. 따라서 심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 포화지방산을 생선이나 견과류를 통한 불포화지방산으로 대체하여 섭취하는 것이 좋다.^{1,2,3,4}

참고문헌

- Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2001(3):CD002137.
- Cooper A, Nherera L, Calvert N, et al. Clinical guidelines and evidence review for lipid modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2008.
- SIGN. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. 2007.
- National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012.

2. 이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ③

권고 적용군	이상지질혈증 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	이상지질혈증 식사 교육 시행		
비교지표	이상지질혈증 식사 교육 시행하지 않음		
결과물	혈중 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 수치의 개선		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증 개선을 위해 식사 교육을 권고한다. ^{a)}	I	A	15, 17-21

이익 및 불이익[†]

- 이익: 이상지질혈증 개선, 이상지질혈증 합병증 발생 감소
- 불이익: 없음
- 이상지질혈증이 진단된 환자에서 생활 습관 교정은 의미가 있으며 식사 교육을 통하여 적정수준의 에너지 섭취, 지방 섭취량 감소, 포화지방산 제한 및 불포화지방산 섭취 격려와 탄수화물 섭취량의 적절한 조절은 이상지질혈증의 개선을 유도할 뿐만 아니라 자기관리 면에서 심혈관질환의 예방을 위하여 필수적이다.

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 효과적인 이상지질혈증 개선을 위해 충분한 기간 및 반복적인 이상지질혈증 식사 교육을 고려해야 한다.
- 효과적인 이상지질혈증 개선을 위해 이상지질혈증 식사 교육 외에 전반적인 생활 습관 개선을 고려해야 한다.

▼ 근거 설명

- a) 각각의 영양소도 중요하며, 또한 전반적인 식단과 질병과의 관련성도 매우 중요하기에 식사 교육이 필요하다.

잡곡이나 현미, 통밀 등의 통곡식품, 채소, 두류, 생선류, 과일류, 유제품 등의 식품이 적절하게 포함된 균형 잡힌 식사가 바람직하다. 채소와 과일을 충분히 섭취하는 것이 질병의 예방 및 치료에 도움이 되나, 한국인의 식사에서 탄수화물이 차지하는 비율이 비교적 높고, 과일이 정규 식사의 한 부분으로 포함되기보다는 후식, 간식 등으로 추가해서 먹는 식생활 양식을 가지고 있어, 과일의 충분한 섭취를 일률적으로 강조할 경우 단순당 섭취가 증가될 수 있으므로 주의가 필요하다.^{1,2,3,4}

▼ 참고문헌

1. National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012.
2. SIGN. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. 2007.
3. Brunner EJ, Rees K, Ward K, et al. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. Cochrane Database Syst Rev 2007(4):CD002128.
4. Vale MJ, Jelinek MV, Best JD, et al. Coaching patients with coronary heart disease to achieve the target cholesterol: a method to bridge the gap between evidence-based medicine and the "real world"-randomized controlled trial. J Clin Epidemiol 2002;55(3):245-252.



3. 이상지질혈증 관리를 위한 운동요법

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	주 3회 이상의 규칙적인 유산소 운동		
비교지표	주 3회 이상의 규칙적인 유산소 운동 안 함		
결과물	혈중 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 수치의 개선, 심뇌혈관질환 합병증* 빈도와 사망률의 개선 * 협심증, 심근경색, 심뇌혈관질환 악화로 인한 입원, 관상동맥 재관류 수술이나 관상동맥 성형술, 뇌졸중		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증 환자의 심혈관질환 위험도를 감소시키기 위하여 주 4-6회 이상, 가능하면 매일 최소 30분 이상의 중강도 운동을 권고한다. ^{a)}	I	D	2, 22-25
• 심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 주 3회 이상의 규칙적인 운동을 권고한다. ^{b)}	I	B	14, 17, 26-29
• 이상지질혈증 개선을 위해 체중 감량을 고려한다. ^{c)}	IIa	B	22, 30-32

이익 및 불이익[†]

- 이익: 이상지질혈증 개선, 이상지질혈증 합병증 발생 감소, 심뇌혈관질환 합병증의 위험도와 사망률 감소
- 불이익: 없음
- 규칙적인 운동은 전체 사망률과 심혈관 질환에 의한 사망률을 낮추고 위험인자를 개선하는 것으로 보고되었다.¹ 유산소 운동은 중성지방을 감소시키며, HDL 콜레스테롤을 증가시킨다고 보고되고 있다.²

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 운동의 종류, 횟수 및 강도는 성별 및 개인의 취향과 운동 능력을 고려하여 차별화해야 하며, 최대 심박수(=220-나이)의 55-75% 범위로 하는 것(중등도 강도)을 권고하거나 환자의 심혈관 상태를 고려하여 조절한다.
- 유산소 운동과 더불어 근력운동도 병행해야 한다. 근력 강화를 위해 주 2-3일 중강도(1RM의 50-69%)에서 고강도(1RM의 70-85%)의 저항성 운동을 시행한다(1RM은 개인의 최대 노력으로 1회 시행할 수 있는 무게를 말한다).^{d)}
- 신체 활동을 촉진시키기 위해서는 현재의 신체 활동량을 평가하는 것이 필요하다. 신체 활동을 평가할 수 있는 신뢰성이 있는 도구가 있다.^{e),3}

▶ 근거 설명

- a) 운동에 의한 지질의 변화에 대하여 유산소 운동은 중성지방을 감소시키며, HDL 콜레스테롤은 증가하는 경향이 있고, LDL 콜레스테롤은 큰 변화가 없다고^{4,5} 알려져 있는데, 근력 저항성 운동은 LDL 콜레스테롤을 약 6 mg/dL, 중성지방을 약 8 mg/dL 감소시킨다는 메타분석 결과가 있다. 그러나 매일 꾸준한 중강도 운동을 지속하는 경우 심폐기능의 향상과 더불어 당뇨 발생을 예방하고 대사 지표의 향상과 더불어 심혈관 위험도를 감소시키는 효과가 있다.⁶ 유산소 운동은 운동 중 신체의 산소 소비량을 증대시키는 운동이다. 주로 30분 이상 지속이 가능한 속보, 조깅, 수영, 자전거 타기와 같은 운동이 이에 속하며, 심폐지구력을 좋게 해주는 운동이다. 반면 무산소 운동은 10초 이내의 짧은 시간의 운동으로 단거리 달리기, 팔굽혀펴기, 던지기, 점프와 같은 형태의 운동을 말하며 순간적인 힘을 쓰는, 즉 근육을 강화하기에 좋은 운동 방법이다.
- b) 운동이 심혈관질환을 예방한다는 것에 대해서는 논란이 없다. 이상지질혈증 조절의 최종 목표가 심혈관질환의 예방이므로 이상지질혈증 환자에서 운동은 역시 중요하다. 심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 주 3회 이상의 규칙적인 운동을 고려하는 것이 좋다.
- 보통 건강한 성인이 중간 강도 이하의 유산소 운동을 시작할 때는 문제가 없다. 그러나 고령, 다수의 위험인자 또는 심혈관질환이 있는 경우에는 운동 시작 전에 의학적 판단이 필요할 수 있으며, 때에 따라 운동부하검사를 시행할 수 있다. 운동뿐만 아니라 일상생활에서 신체활동량도 심혈관질환 발생에 관여하므로 신체활동량이 적은 경우 이를 증가시키도록 권장하는 것이 필요하다.⁷⁻¹²
- c) 비만 및 과체중은 이상지질혈증의 발생과 관련이 있다. 비만 또는 과체중인 사람들을 대상으로 한 많은 연구에서 체중을 감량하면 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방 수치가 감소하였다. 따라서 적정 수준으로 체중을 유지할 수 있도록 운동과 식사를 조절하여야 한다.^{5,6,13-15}
- d) 메타분석에 의하면 저항성 운동은 LDL 콜레스테롤을 약 6 mg/dL, 중성지방을 약 8 mg/dL 감소시킨다.³ 근력 향상을 위해 개인의 최대 노력으로 1회 시행할 수 있는 강도의 50-69%의 중강도 또는 70-85%의 고강도로 각 주요 근육을 대상으로 8-10종류의 운동을 시행하는 것이 권장된다.¹⁶
- e) 유산소 신체 활동 평가 질문으로 다음이 있다. 1) 평균적으로 일주일에 며칠을 중고강도의 운동(빠르게 걷기, 달리기, 조깅, 춤추기, 수영, 자전거 타기 등의 땀이 나는 정도의 활동)에 참여하시나요? 2) 평균적으로 위의 운동을 몇 분정도 참여하시나요?



참고문헌

1. US Department of Health and Human Services. Physical activity guidelines advisory committee report. 2008.
2. Kraus WE, Housard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347(19):1483-1492.
3. Barone Gibbs B, Hivert MF, Jerome GJ, et al. Physical activity as a critical component of first-line treatment for elevated blood pressure or cholesterol: who, what, and how?: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2021;78(2):e26-e37.
4. Berglund L1, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):2969-2989.
5. ICSI. Lipid management in Adults (Updated). 2013.
6. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns—does diet matter if they exercise? responses in studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise I. *Am Heart J* 2012;164(1):117-124.
7. National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012.
8. Cooper A, Nherera L, Calvert N, et al. Clinical guidelines and evidence review for lipid modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2008.
9. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, et al. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2006;84(4):762-773.
10. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24(2):215-233.
11. Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004;8(21):iii-iv 1-182.
12. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, et al. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev* 2009;10(1):36-50.
13. European Society of Cardiology. 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(14):1769-1818.
14. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56(2):320-328.
15. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, et al. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006(4):CD003817.
16. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 2020.

4. 기타 생활요법 ①

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	음주 제한		
비교지표	음주 제한 없음		
결과물	혈중 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 수치의 개선		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 중성지방이 상승된 환자에서 알코올 섭취를 제한할 것을 권고한다. ^{a)}	I	A	11, 26
• 중성지방이 상승되어 있지 않은 경우 알코올 섭취는 남성 1일 20–30 g 미만, 여성은 1일 10–20 g 미만으로 제한할 것을 권고한다. ^{b)}	I	A	11, 14, 17, 22, 26, 33–39
• 심혈관 질환 예방을 위해 음주는 1주일에 100 g 이하로 제한하고 가급적 금주할 것을 권고한다. ^{c)}	I	B	40, 41

이익 및 불이익[†]

- 이 익: 혈중 중성지방 및 HDL 콜레스테롤 수치 개선, 심뇌혈관질환 위험도 감소
- 불이익: 없음
- AHA의 심혈관 건강 증진을 위한 식이 지침은 음주를 하지 않는 경우 음주를 시작하지 말라고 하였고, 음주를 하고 있다면 섭취량을 제한할 것을 권고하였다.¹⁾

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 과도한 알코올 섭취는 이차성 이상지질혈증, 특히 이차성 고중성지방혈증의 가장 흔한 원인 중 하나이다.
- 비음주자에게 혈중 지질농도의 개선이나 심뇌혈관질환의 예방을 위한 알코올 섭취를 권고하지는 않는다.

▶ 근거 설명

- 과도한 알코올 섭취는 중성지방을 상승시키는 가장 흔한 원인 중 하나이다. 알코올은 간의 지방산 합성을 증가시키고, 지방산의 산화를 감소시키며, 초저밀도지단백의 중성지방 함량을 증가시킨다. 중성지방에 대한 알코올의 효과는 용량-의존적이며, 기저 이상지질혈증이 있는 경우 과다하게 나타나는 경향이 있다. 따라서 중성지방이 상승된 환자에게서는 알코올 섭취를 제한하는 것이 바람직하다.²⁾
- 많은 역학연구에서 적정량의 알코올 섭취(light to moderate alcohol consumption)는 관상동맥질환 이환율 및 사망률을 감소시키는 것으로 보고되고 있고, 관찰연구들을 대상으로 시행된 다수의 체계적 문헌고찰 연구에서도 일관된 결과를 보인다. 적정량의 알코올 섭취란 남성에서 1일 20–30 g 미만, 여성에서 1일 10–20 g 미만으로 정의 된다. 알코올에 의한 관상동맥질환 예방효과는 주로 HDL 콜레스테롤 증가와 관련이 있을 것으로 추정된다. 그러나 적정량 이상의 알코올 섭취는 고중성지방혈증, 고혈압, 심근병증, 췌장염 등의 발생 위험을 증가시키므로 과도한 알코올 섭취는 피하도록 하여야 한다. 또한 비음주자에게 혈중 지질 농도의 개선이나 심뇌혈관질환의 예방을 위해 알코올의 섭취를 권고하지는 않는다.³⁾
- 2021년 ESC 심혈관질환 예방 가이드라인에 의하면 음주는 1주일에 100 g 이하로 제한할 것을 권고하고 있다.^{4,5,6)}



참고문헌

1. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, et al. 2021 Dietary guidance to improve cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;144(23):e472-e487.
2. Berglund L1, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):2969-2989.
3. ICSI. Lipid management in Adults (Updated). 2013.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227-3337.
5. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599,912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391(10129):1513-1523.
6. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500,000 men and women in China. *Lancet* 2019;393(10183):1831-1842.

4. 기타 생활요법 ②

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	금연		
비교지표	흡연		
결과물	심뇌혈관질환 합병증(협심증, 심근경색, 심뇌혈관질환 악화로 인한 입원, 관상동맥 재관류 수술이나 관상동맥성형술, 뇌졸중) 빈도와 사망률의 개선		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 직접 및 간접흡연을 포함한 흡연 노출은 심뇌혈관질환의 위험을 증가시키므로 모든 형태의 흡연 노출을 피하도록 권고한다. ^{a)}	I	A	14, 15, 17, 26 42-53

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환의 이환율 및 사망률 감소
- 불이익: 없음
- 금연은 전반적인 심혈관계 위험을 명백히 감소시킨다.^{1,2}

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 모든 성인은 진료 때마다 흡연 상태에 대해 기록하는 것을 권고한다.^{b)}

▼ 근거 설명

a) 흡연은 모든 종류의 심뇌혈관질환, 즉 관상동맥질환, 허혈성 뇌졸중, 말초혈관질환, 복부대동맥류 등의 발생 위험도를 증가시킨다. 이러한 위험도는 1일 흡연량 및 흡연의 기간과 연관이 있어 용량-반응 관계를 보이고, 흡연의 형태(저타르(low-tar), 파이프, 필터)와 관계없이 증가하는 것으로 알려져 있다. 간접흡연 역시 심뇌혈관질환의 위험도를 증가시킨다. 금연은 흡연에 의한 심뇌혈관질환 위험도를 뚜렷하게 감소시킨다.³

b) AHA 가이드라인(2019)에서 금연을 위해서 모든 성인은 의료기관에 방문할 때마다 활력징후처럼 흡연 상태에 대한 조사와 기록을 하는 것을 권고한다.⁴



참고문헌

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140(11):e596-e646.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-188.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, 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(13):1635-1701.
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;140(11):e596-e646.



권고도출 자료원

1. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of cardiology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(4):479-497.
2. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):2969-2989.
3. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(2):517-584.
4. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, et al. 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(5):1146-1155.
5. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005;294(19):2455-2464.
6. de Souza RJ, Swain JF, Appel LJ, et al. Alternatives for macronutrient intake and chronic disease: a comparison of the OmniHeart diets with popular diets and with dietary recommendations. *Am J Clin Nutr* 2008;88(1):1-11.
7. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(3):CD002137.
8. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S5-S21.
9. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:1060-1080.
10. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
11. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319(7224):1523-1528.
12. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs. low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-293.
13. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, et al. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012;13:1048-1066.
14. Cooper A, Nherera L, Calvert N, et al. Clinical guidelines and evidence review for lipid modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2008.



15. SIGN. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. 2007.
16. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299-1313.
17. National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012.
18. Brunner EJ, Rees K, Ward K, et al. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD002128.
19. Vale MJ, Jelinek MV, Best JD, et al. Coaching patients with coronary heart disease to achieve the target cholesterol: a method to bridge the gap between evidence-based medicine and the "real world"-randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol* 2002;55(3):245-252.
20. Maruyama C, Shijo Y, Kameyama N, et al. Effects of nutrition education program for the Japan diet on serum LDL-Cholesterol concentration in patients with dyslipidemia: a randomized controlled trial. *J Atheroscler Thromb* 2021;28(10):1035-1051.
21. Sialvera TE, Papadopoulou A, Efstathiou SP, et al. Structured advice provided by a dietitian increases adherence of consumers to diet and lifestyle changes and lowers blood low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol: the increasing adherence of consumers to diet & lifestyle changes to lower (LDL) cholesterol (ACT) randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet* 2018;31(2):197-208.
22. ICSI. Lipid management in adults (updated). 2013.
23. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;74(10):1376-1414.
24. Catapano AL, Graham I, Backer GD, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016;37(39):2999-3058.
25. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, et al. Physical activity, all-cause and cardiovascular mortality, and cardiovascular disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1270-1281.
26. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, et al. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2006;84(4):762-773.
27. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24(2):215-233.
28. Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004;8(21):iii-iv 1-182.
29. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, et al. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev* 2009;10(1):36-50.
30. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, 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(14):1769–1818.
31. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56(2):320–328.
 32. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, et al. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006(4):CD003817.
 33. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. 2008.
 34. Beulens JW, Rimm EB, Ascherio A, et al. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med* 2007;146(1):10–19.
 35. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;105(24):2836–2844.
 36. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, et al. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000;95(10):1505–1523.
 37. Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Biomed Pharmacother* 1999;53(9):417–423.
 38. McKee M, Britton A. The positive relationship between alcohol and heart disease in eastern Europe: potential physiological mechanisms. *J R Soc Med* 1998;91(8):402–407.
 39. Britton A, McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in eastern Europe: explaining the paradox. *J Epidemiol Community Health* 2000;54(5):328–332.
 40. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–2337.
 41. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599, 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513–1523.
 42. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(14):1249–1255.
 43. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949–3003.
 44. Perk J, De Backer G, Gohlke H, 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(13):1635–1701.
 45. Lam TH. IARC Handbooks of cancer prevention, tobacco control, vol. 11: reversal of risk after quitting smoking. IARC. 2007.
 46. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD003041.



47. Doll R, Peto R, Wheatley K, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309(6959):901-911.
48. Thun MJ, Myers DG, Day-Lally C, et al. Age and the exposure-response relationships between cigarette smoking and premature death in Cancer Prevention Study II. Changes in Cigarette Related Disease Risks and their Implications for Prevention and Control 1997;383-413.
49. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340(12):920-926.
50. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation* 2009;120(14):1373-1379.
51. VA Moyer. Behavioral counseling interventions to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157(5):367-371.
52. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142(4):233-239.
53. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth 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 J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:S1-S113.

단원 4. 이상지질혈증 약물요법



1. 약제의 선택 기준
2. 약제의 병용요법
3. 약제의 투여 기간

04

단원 4. 이상지질혈증 약물요법

1. 약제의 선택 기준 ①

권고 적용군	약물치료가 필요한 이상지질혈증 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	약제의 투약		
비교지표	약제를 투약하지 않은 경우		
결과물	심뇌혈관질환의 예방 및 재발 방지		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 급성심근경색증 환자에게서는 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 스타틴 사용을 권고 한다. ^{a)}	I	A	1-4
• 고위험군 환자의 경우 생활 습관의 교정과 동시에 스타틴 사용을 권고한다. ^{b)}	I	A	1, 2, 5-11
• 저위험군 또는 중등도위험군 환자의 경우 수 주 내지 수 개월간 생활 습관의 교정을 시도한 후에도 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 않으면 스타틴 사용을 권고한다. ^{c)}	I	A	1, 2, 12, 13
• 스타틴 외의 약제는 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브, Ezetimibe), Pro-protein convertase subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) 억제제, 피브레이트, 담즙산 제거제 (Bile acid sequestrants/Bile acid binding resin), 오메가-3 지방산 등의 약제 사용을 고려할 수 있다. ^{d)}	IIb	B	1, 2, 14, 15, 16-30

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환 예방
- 불이익: 약제 부작용
- 17개의 일차, 이차 예방을 위한 스타틴 효과를 분석한 메타분석 연구에서 스타틴은 전체 사망률을 24% 감소시켰고, 심근경색은 39%, 뇌경색은 31% 감소시켰다.¹⁾

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 청소년 및 소아의 경우에는 세부적인 논의가 필요하다.
- 신질환, 당뇨병 등 기저질환이 동반된 경우 특별히 고려해야 한다.^{e)}
- 출혈성 뇌졸중 환자에게 동맥경화가 있다면, 이익과 불이익을 따져서 투여해야 한다.^{f)}
- 스타틴 용량 및 유효성에 관련한 내용은 표 4, 5와 같다.^{g)}
- 외국과 한국의 스타틴에 의한 LDL 콜레스테롤 강하율을 비교한 내용은 그림 1과 같다.^{h)}



▶ 근거 설명

- a) 약 4,500여 명의 급성심근경색 환자를 대상으로 한 무작위 배정 연구에서 심근경색이 발생한 뒤 곧바로 스타틴을 투여한 경우 대조군에 비해 심혈관질환이 적게 발생하였으며,² 국내의 후향적 연구에서도 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 미만이었던 급성심근경색 환자 천여 명을 분석한 결과, 곧바로 스타틴을 투여한 군에서 1년 뒤 심혈관질환 발생이 적었다.³ 20,536명의 고위험군에서 simvastatin 치료가 심혈관질환 발생 위험에 미치는 영향을 살펴본 Heart Protection Study에서는 관상동맥질환의 병력이 있는 환자들 이외에 허혈성 뇌졸중, 일과성허혈발작, 하지동맥 협착증의 병력이 있는 환자들이 포함되었고, 이들을 대상으로 한 하위 분석에서 관상동맥질환의 병력이 있는 환자들과 동등한 심혈관질환 감소 효과가 관찰되었다.⁴ 또한, 혈관질환이 있거나 위험 인자가 있는 70~82세 고령자를 대상으로 pravastatin의 보호 효과를 입증한 Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) 연구의 결과도 관상동맥질환이 있는 환자뿐 아니라 뇌졸중 혹은 일과성허혈발작, 간헐적 파행, 말초혈관질환의 병력이 있는 환자들을 포함하여 도출된 것이다.⁵
- 이를 근거로 볼 때 급성심근경색 이외의 초고위험군의 경우에도 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 스타틴을 사용할 수 있다.
- b) 6개월 내에 허혈성 뇌졸중 및 일과성허혈발작이 발생했던 4,700여 명의 환자를 대상으로 진행된 국외의 무작위 배정 연구에서 스타틴 투여 군에서의 LDL 콜레스테롤 농도가 73 mg/dL, 위약군에서는 129 mg/dL로 유의한 차이가 있었으며, 스타틴을 투여한 경우 위약 대비 뇌졸중 및 심혈관질환의 위험도가 각각 16%, 20%로 유의하게 감소되었다.⁶ 3개월 이내에 허혈성 뇌졸중 및 15일 이내의 일과성허혈발작이 발생하였던 한국인과 프랑스인 2,860명을 분석한 연구에서도 LDL 콜레스테롤 목표치를 70 mg/dL로 하여 치료하였던 군에서 LDL 콜레스테롤 목표치를 90~110 mg/dL로 하여 치료를 한 군에 비해서 심뇌혈관 사건 발생이 유의하게 낮았다.⁷ 이전 말초동맥질환 및 관상동맥질환, 당뇨병이 있는 2만 명의 환자를 대상으로 한 무작위 배정 연구에서(Heart Protection Study) 스타틴을 투여하는 경우 위약군에 비해 심혈관질환이 유의하게 감소하는 것이 확인되었으며, 추가분석에서 기저 LDL 콜레스테롤 농도가 116 mg/dL 미만이며 스타틴 투약 뒤 LDL 콜레스테롤 농도가 70 mg/dL로 감소했던 군에서도 스타틴 투여 뒤 심혈관질환의 위험이 유의하게 감소하는 것이 확인되었다.⁴
- c) 주요 위험인자를 구성하는 각각의 항목은 흡연, 고혈압, 연령, 성별, 저HDL 콜레스테롤, 관상동맥질환 조기 발병의 가족력이다 LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 2개 이상인 경우에도 중증도 위험군으로 분류되며, 수주 혹은 수개월간 생활 습관 교정을 시행한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 130 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다. LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 1개 이하인 경우 저위험군으로 분류되며 이전 수주 혹은 수개월간 생활 습관 개선을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다.⁸
- d) 스타틴을 투여할 수 없거나 스타틴 내약성이 나쁜 경우에는 담즙산 결합수지, 에제티미브, 그리고 PCSK9 억제제를 고려할 수 있으며, 병용으로 사용할 수 있다.^{9,10,11} 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에제티미브를 병용하거나, 담즙산 결합수지를 병용할 수 있다. 죽상경화성 심혈관질환이 있는 환자와 가족성고콜레스테롤혈증 환자에서 최대 가능 용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제를 병용하여 사용할 수 있다.^{12,13}
- e) 신질환, 당뇨병 등 기저질환이 동반된 경우의 이상지질혈증의 치료에 대해서는 단원 5. 특수집단에서 이상지질혈증에 기술되어 있다.
- f) 국내의 Korea Medical Insurance Corporation (KMIC) 연구 및 일본의 NIPPON DATA80 코호트에서¹⁴ 고혈압이 고콜레스테롤 혈증보다 뇌혈관질환과의 관련성이 컸다. 6개월 이내에 허혈성 뇌졸중 및 일과성허혈발작이 발생했던 4,700여 명의 환자를 대상으로 진행된 국외의 무작위 배정 연구에서⁶ 고용량의 스타틴 투여 뒤 허혈성 뇌졸중은 감소하나 출혈성 뇌졸중은 증가하였다.
- g) 스타틴은 흡수, 혈증 단백질결합, 배설, 용해도가 약에 따라 다르며, 용량에 따른 LDL 콜레스테롤 강하효과도 다양하다(표 4). 스타틴 용량을 두 배로 올리면 일반적으로 LDL 콜레스테롤 수치는 6~7% 추가로 감소한다. 또한 고중성지방혈증 환자에서 스타틴을 사용하면 간에서 VLDL 분비를 억제하기 때문에 중성지방이 22~45% 낮아진다. HDL 콜레스테롤은 약 5~10% 상승한다.
- h) 한국인을 대상으로 한 스타틴 연구에서 보면 서양인 대상 연구에 비해 동일 스타틴 용량에서 LDL 콜레스테롤 강하율이 더 높은 경향이 있다(표 5, 그림 1).¹⁵



참고문헌

1. Ross SD, Allen IE, Connelly JE, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis, Arch Intern Med 1999;159:1793-1802.
2. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, 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(11):1307-1316.
3. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, 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(16):1664-1671.
4. 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(9326):7-22.
5. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360(9346):1623-1630.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355(6):549-559.
7. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. N Engl J Med 2020;382(1):9-19.
8. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.
9. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, et al. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol 2017;227:850-857.
10. Jones MR, Nwose OM. Role of colesevelam in combination lipid-lowering therapy. Am J Cardiovasc Drugs 2013;13(5):315-323.
11. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs. ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. JAMA 2016;315(15):1580-1590.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376(18):1713-1722.
13. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379(22):2097-2107.
14. NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. Circ J 2006;70(10):1249-1255.
15. Kwon JE, Kim Y, Kim CJ, et al. Cholesterol lowering effects of low-dose statins in Korean patients. J Lipid Atheroscler 2014;3(1):21-28.



표 4. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성과 약리학적 특징

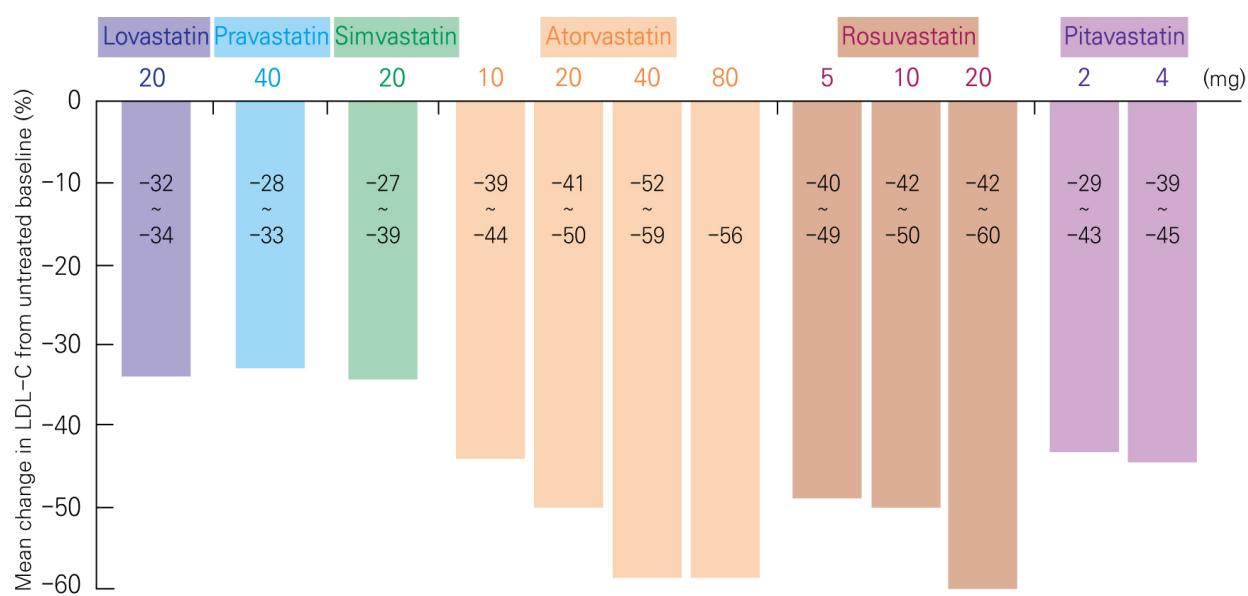
	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Fluvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin
하루 사용 용량 (mg)	20-40	10-40 ¹⁾	20-40	10-80	20-80	5-20 ²⁾	1-4
LDL-C 감소 (%)	24-28	20	20			40	
	30-36	40	40	20	10	80	
	39-45	80		40	20		5-10
	46-52				40-80		20
대사경로	CYP3A4	설포화	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9	Glucuronidation (일부CYP2C9)
단백질 결합 (%)	>95	43-67	95-98	98	98	88	>99
반감기 (시간)	2-4	2-3	1-3	13-30	0.5-3	19	12
친수성 (+,-)	-	+	-	-	-	+	-
제거경로	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계
흡수량중 신장배설 (%)	10	20	13	<2	<6	28	15

1) 외국의 하루 용량 40-80 mg

2) 외국의 하루 용량 5-40 mg

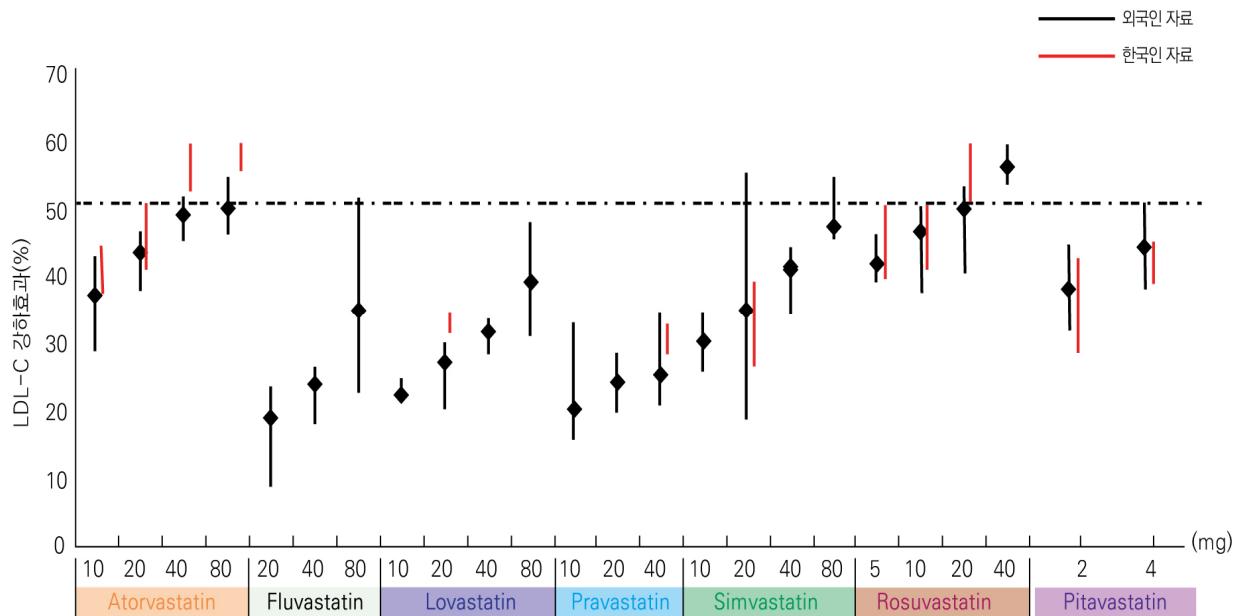
[출처. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.]

표 5. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성에 대한 한국인 자료



[출처. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.]

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



[출처. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.]



1. 약제의 선택 기준 ②

권고 적용군	치료 목표 미달성 또는 약제 부작용 경험 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	약제의 종류를 변경		
비교지표	약제의 종류를 변경하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환의 예방 및 재발 방지		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 콜레스테롤 흡수저해제(에제티미브)는 스타틴 불내성이 있는 경우 단독 투여를 고려할 수 있다. ^{a)}	IIb	B	2, 12, 17, 31-33

이익 및 불이익[†]

- 이 익: 약물 부작용 감소
- 불이익: 약물 부작용 가능성
- 스타틴 불내성인 75세 이상의 고령 환자에서, 에제티미브는 약물 순응도 5년째 82.3%였고, LDL 콜레스테롤을 25.9% 감소시켜 대조군의 18.5%에 비해 유의하게 감소시켰으며, 주요 심혈관계 사건을 44% 감소시켰다.¹

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 클 것으로 판단함.

2. 근거 설명

- a) 에제티미브 단독치료 시 총콜레스테롤 13%, LDL 콜레스테롤 19%, 중성지방 8%가 감소하고, HDL 콜레스테롤은 약 3% 증가한다.²

관상동맥질환이 없고 LDL 콜레스테롤이 상승되어있는 75세 이상 고령환자 3,796명을 대상으로 한 Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75) 연구에서 에제티미브 10 mg를 단독 사용 군과 대조군을 약 5년간 추적관찰하였다. 이 연구에서 에제티미브는 LDL 콜레스테롤을 25.9% 감소시켰으며, 주요 심혈관계 사건을 대조군에 비해 유의하게 44% 감소시켰다.¹

따라서 에제티미브는 스타틴과 병용요법 혹은 부작용으로 인하여 스타틴을 사용할 수 없는 경우 단독으로 지질 농도 조절을 위한 약제로 사용될 수 있다.

3. 참고문헌

1. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. Circulation 2019;140:992-1003.
2. Pandor A, Ara RM, Tumur I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Intern Med 2009;265(5):568-580.

2. 약제의 병용요법

권고 적용군	치료 목표 미달성 이상지질혈증 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	약제 병용요법		
비교지표	단일 약제 요법		
결과물	심뇌혈관질환 예방		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 내약 가능한 최대 용량의 스타틴 사용에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 못하는 경우에 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)를 병용할 것을 권고한다. ^{a)}	I	A	13, 34-39
• 고용량의 스타틴 치료에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 못하는 경우에 담즙산 제거제를 병용할 수 있다. ^{b)}	IIb	C	1, 2, 13, 40
• 죽상경화성 심혈관질환이 있었던 환자에게 최대 기용 용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 못하는 경우 PCSK9 억제제의 병용사용을 고려한다. ^{c)}	IIa	A	1, 2, 13-15 19, 25, 26, 47, 48
• 스타틴과 니코틴산(Nicotinic acid/Niacin)의 병용은 권고하지 않는다. ^{d)}	I	A	41, 42
• 스타틴 치료에 부작용이 있는 경우에는 스타틴 외의 약제(콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브), 담즙산 제거제)의 사용을 고려할 수 있다.	IIb	C	1, 2, 13, 43, 16, 17
• 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활 습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE (하루 4 g)를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B	29
• 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활 습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 피브린 산 유도체를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다. ^{e)}	IIb	D	49-52
• 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활 습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 EPA와 DHA를 혼합한 오메가-3 지방산을 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다. ^{e)}	IIb	D	29, 53
• 근병증의 부작용 발생 위험이 높으므로 스타틴과 젠피브로질을 병용하지 않는다. ^{f)}	I	C	2, 44-46, 54
• 심혈관질환 고위험군에서 LDL 콜레스테롤이 목표에 도달하였다고 하더라도 중성지방이 200 mg/dL 이상이라면 폐노피브레이트 또는 베자피브레이트를 스타틴과 병용하여 사용하는 것을 고려할 수 있다. ^{f)}	IIb	C	2, 44-46, 52, 55



이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환 발생 또는 악화를 억제
- 불이익: 약제 병용요법에 의한 부작용 증가
- 스타틴 단독 치료에 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 않으면, 스타틴에 에제티미브를 병용 사용하여 LDL 콜레스테롤을 더 강하게 낮출 수 있으며, LDL 콜레스테롤을 낮춤으로써 심혈관질환 환자에서 예후를 좋게 할 수 있었다.^{1,2}

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 만성콩팥병 환자에게서는 심혈관계 질환의 위험도를 낮추기 위해 스타틴 단독 또는 스타틴/콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용요법을 권고한다.⁹
- 피브레이트 투여 후 지속적으로 사구체여과율이 30 mL/min/1,73 m² 미만이면 투약을 중단한다.¹⁰
- 스타틴과 니코틴산(Nicotinic acid/Niacin)의 병용은 스타틴 단독 사용에 비해 추가적 이득이 없고, 스타틴의 심각한 부작용이 증가할 수 있다.¹¹
- 가족성 고콜레스테롤혈증에서 고용량의 스타틴 치료와 에제티미브 병용요법에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 못하는 경우에는 PCSK9 억제제가 추가로 고려될 수 있다.¹²

▶ 근거 설명

- a) 고용량 스타틴 치료에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못하는 경우가 있고, 일부에서는 LDL 콜레스테롤 목표치 도달을 위해 스타틴을 증량할 경우 근육통, 간기능 이상 등의 부작용이 나타나는 경우도 발생한다. 스타틴 치료에도 불구하고 심혈관질환 발생 위험도에 따른 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 못하는 경우에는 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)를 병용할 것을 권고한다.

에제티미브는 장에서의 콜레스테롤 흡수를 저해하여 LDL 콜레스테롤을 감소시키는 약제이다. 스타틴에 에제티미브를 병용하면 스타틴 단독에 비해 15~20% 정도 LDL 콜레스테롤을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 급성관동맥증후군 환자를 대상으로 스타틴 단독투여와 스타틴에 에제티미브를 추가로 투여하였을 경우를 비교한 IMPROVE-IT 연구에서¹ 스타틴에 에제티미브를 추가적으로 사용하였을 때 스타틴 단독 사용과 비교하여 LDL 콜레스테롤을 53.7 mg/dL로 69.5 mg/dL에 비해 유의하게 감소시켰으며, 사망률은 줄어들지 않았으나, 다른 통합적인 일차 지표(심혈관질환으로 인한 사망, 불안정 협심증으로 인한 입원, 관상동맥 재관류술, 뇌졸중)가 유의하게 감소하였다. 이러한 연구 결과에 근거하여 고용량의 스타틴 단독 치료에도 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 못하는 경우에는 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)를 병용할 것을 권고한다.

- b) 스타틴에 담즙산 제거제를 병용하면 LDL 콜레스테롤이 추가적으로 16.2% 감소한다는 메타분석 결과가 있다.³ 하지만 스타틴과 담즙산 제거제를 병용하는 것이 심혈관질환의 발생을 줄인다는 것을 보고한 연구는 아직 없다.
- c) PCSK9 억제제는 세포막의 LDL 수용체를 감소시키는 단백질인 PCSK9을 차단하는 약제이다. PCSK9이 차단되면 세포막의 LDL 수용체가 증가하여 이로 인해 혈중 LDL 콜레스테롤이 감소하게 하게 된다. 스타틴은 콜레스테롤 생합성을 억제하지만 반대로 PCSK9의 발현을 증가시키는 효과가 있는데, 스타틴과 PCSK9 억제제를 추가하면 세포막의 LDL 수용체도 증가하게 되어 더욱 혈중 콜레스테롤 강하 효과가 강해지므로 스타틴과 PCSK9 억제제를 병용하는 것이 가장 효과적이다.^{4,5} PCSK9에 대한 단일클론항체인 alirocumab과 evolocumab이 승인되어 사용되고 있으며 statin과 병용하였을 때 위약군에 비해서 LDL 콜레스테롤을 46~73% 감소시키는 효과가 있다. FOURIER 연구와 ODYSSEY Outcomes 연구를 통해서 초고위험군의 환자들에서 스타틴에 PCSK9 억제제를 추가하였을 때 두 연구 모두 주요 심혈관계 사건의 위험이 감소됨을 보였다.^{6,7} 따라서

죽상경화성 심혈관질환 환자들에서 내약 가능한 최대용량의 스타틴과 에제티미브를 사용하여도 목표 LDL콜레스테롤에 도달하지 못하는 경우 PCSK9 억제제를 추가하는 것이 권고되고 있다. 그러나 일차 예방에서 PCSK9 억제제의 효과는 아직 검증되지 않았다.

- d) 니코틴산은 과거 심근경색이 있던 환자들에게 투여 시 사망률을 감소시켰다는 보고가 있으며,⁸ 관상동맥질환이나 그에 상응하는 위험도를 가지고 있는 환자에게 스타틴에 추가하여 니아신을 투여하였을 때 경동맥 내중막 두께가 줄어들었다는 연구가 있었다(ARBITER6-HALT 연구).⁹ 하지만 이후에 진행되었던 AIMHIGH 연구¹⁰ 및 HPS2-THRIVE 연구¹¹ 등에서는 기존에 스타틴을 복용하고 있는 심혈관질환 환자에서 각각 “Extended-release Niacin”과 “Extended-release Niacin+Laropiprant” 군과 위약군을 비교하였으며 두 연구 모두에서 추가적으로 예후가 호전되는 효과는 없었다. HPS2-THRIVE 연구에서는 스타틴과 니아신 병용요법이 스타틴 단독요법에 비하여 근육병증과 당뇨병 발생을 증가시키는 부작용을 보였다. 이런 연구 결과들을 고려할 때 스타틴을 복용 중인 환자에게 니아신을 병용 투여하는 것은 권장하지 않는다.

다만 스타틴을 사용할 수 없는 일부 환자에서 대체약제로 니아신 투여를 고려하거나, 가족성 고콜레스테롤 환자에서의 병용투여는 환자 상황에 따라 부작용에 주의하면서 고려할 수 있다.

- e) 스타틴 치료 후에, 위험도에 따른 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하였으나 생활 습관 개선에도 불구하고 중성지방이 200 mg/dL 이상인 경우에 스타틴 이외의 약제를 추가로 투여하는 것이 심혈관질환의 위험을 낮추는가에 대해서는 아직까지 논란이 있다. ACCORD 연구에서 기존에 스타틴을 복용하고 있는 5,500여 명의 2형 당뇨병 환자를 대상으로 페노피브레이트 또는 위약을 추가하고 4, 7년간 관찰하였는데, 피브레이트 군에서 심혈관질환 및 사망률이 감소하지 않았다.¹² 이 연구에서 전체 집단의 투약 전 중성지방 농도가 162 mg/dL로 낮았는데, 추가 분석에서 중성지방 농도가 204 mg/dL 이상이면서 HDL 콜레스테롤 농도가 34 mg/dL 이하로 낮았던 군에서는 심혈관 질환의 발생이 피브레이트 군 12%, 위약군 17%로 유의하게 감소하였다.

일본에서 시행된 18,000여 명의 고지혈증 환자를 대상으로 스타틴 혹은 스타틴과 Eicosapentaenoic acid (EPA)를 동시 투약하고 4, 6년간 관상동맥질환의 발생을 조사한 JELIS 연구에서 동시 투약군에서 위험도가 19%가량 감소하였다. 이 연구에서 양군 간에 LDL 콜레스테롤 농도의 변화는 차이가 없었으나, 중성지방 농도는 동시 투약군에서 유의하게 더 감소되었다.¹³

- f) 스타틴과 피브레이트 제제를 병용하였을 경우 각각의 단독치료와 비교하여 LDL 콜레스테롤 및 중성지방의 감소가 더 크고, HDL 콜레스테롤의 상승효과도 더 크다.¹⁴ 하지만 스타틴과 피브레이트 제제 모두 근병증의 위험도와 관계가 있고, 병용 시 그 위험이 더 커지며, 특히 스타틴의 용량이 높을수록 이러한 위험이 증가한다. 피브레이트 제제는 약에 따라 근병증의 위험도는 다른데 캘피브로질(Gemfibrozil)을 스타틴과 병용 시 근병증의 위험이 가장 크다고 알려져 있어 이 두 제제의 병합은 권장되지 않는다.¹⁴

- g) 에제티미브는 장에서의 콜레스테롤 흡수를 저해하여 LDL 콜레스테롤을 감소시키는 약제이다. 만성콩팥병 환자를 대상으로 스타틴에 추가적으로 에제티미브를 사용하였을 경우 위약군에 비하여 주요 심혈관질환 발생이 줄었다는 연구(SHARP 연구)가 있었지만,¹⁵ 스타틴 제제 단독과 비교한 연구가 아니므로 에제티미브가 추가적인 이득이 있는지는 알 수 없는 제한점이 있었다. 이후 급성관동맥증후군 환자를 대상으로 스타틴 단독투여와 스타틴에 에제티미브를 추가적으로 투여하였을 경우를 비교한 IMPROVE-IT 연구에서¹ 스타틴에 에제티미브를 추가적으로 사용하였을 때 스타틴 단독 사용과 비교하여 사망률은 줄어들지 않았으나, 다른 통합적인 일차 지표(심혈관질환으로 인한 사망, 불안정 협심증으로 인한 입원, 관상동맥 재관류술, 뇌졸중)가 유의하게 감소하였다. 이러한 연구 결과에 근거하여 고용량의 스타틴 단독치료에도 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 못하는 경우에는 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)를 병용할 것을 권고한다.

- h) FIELD 연구에서 페노피브레이트 투약군의 평균 혈중 크레아티닌 수치는 1.03 mg/dL, 위약군은 0.90 mg/dL로 페노피브레이트 투약군에서 더 높았으며,¹⁶ ACCORD 연구에서도 페노피브레이트를 statin에 추가한 군에서 혈중 크레아티닌 수치가 0.93 mg/dL에서 1.10 mg/dL로 상승하였으나, 스타틴 단독 투약군에서는 0.93 mg/dL에서 1.04 mg/dL로 확인되어 동시 투약군에서 혈중 크레아티닌 수치가 유의하게 상승하였다.¹² 2013 ACC/AHA 치료 지침에서는 이전 연구 결과들을 고려해서



투약 전 혈중 크레아티닌 수치 및 사구체여과율(eGFR)로 콩팥 기능을 평가하고, 투약 시작 후 3개월 및 이후 6개월마다 콩팥 기능을 재평가할 것을 권고한다.¹⁷ 지속적으로 사구체여과율이 30 mL/min/1.73 m² 미만이면 투약 중단을 권고하며, 30~59 mL/min/1.73 m²일 경우 투약용량이 54 mg/day가 넘지 않도록 조절하도록 권고하고 있다.¹⁷

- i) 고용량의 스타틴 치료에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 못하는 경우에 스타틴 외의 약제(피브레이트, 담즙산 제거제)를 병용할 것을 추가로 고려한다. 스타틴과 피브레이트 제제를 병용하였을 경우 각각의 단독치료와 비교하여 LDL 콜레스테롤 및 중성지방의 감소가 더 크고, HDL 콜레스테롤의 상승효과도 더 크다.¹⁴ 하지만 스타틴과 피브레이트 제제 모두 근병증의 위험도와 관계가 있고, 병용 시 그 위험이 더 커지며, 특히 스타틴의 용량이 높을수록 이러한 위험이 증가한다. 피브레이트 제제는 약에 따라 근병증의 위험도는 다른데 겨미브로질(Gemfibrozil)을 스타틴과 병용 시 근병증의 위험이 가장 크다고 알려져 있어 이 두 제제의 병합은 권장되지 않는다.¹⁴
- j) 가족성 고콜레스테롤혈증에서 고용량의 스타틴 치료에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 못하는 경우 PCSK9 억제제가 추가적으로 고려될 수 있으며 전문가 진료가 필요할 수 있다. FOURIER 연구(evolocumab)⁶ ODYSSEY 연구 (alirocumab)⁷ 관상동맥질환자들에서 스타틴 최대내약용량을 투여함에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 못한 경우, 스타틴에 PCSK9 억제항체를 추가한 병용약물을 치료가 스타틴 단독치료에 비해 심혈관계 사건발생을 유의하게 감소시켜 예후를 개선시켰으며, 가족성 고콜레스테롤 환자에서도 PCSK9 억제제의 LDL 콜레스테롤 농도 감소 효과는 동일하다.



참고문헌

1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-2397.
2. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2022;400: 380-390.
3. Alder M, Bavishi A, Zumpf K, et al. A meta-analysis assessing additional LDL-C reduction from addition of a bile acid sequestrant to statin therapy. *Am J Med* 2020;133(11):1322-1327.
4. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273-293.
5. Nozue T. Lipid lowering therapy and circulating PCSK9 concentration. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24(9):895-907.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-1722.
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(22):2097-2107.
8. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8(6):1245-1255.
9. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009;361(22):2113-2122.

10. AIM-HIGH Investigators; Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365(24):2255-2267.
11. HPS2-THRIVE Collaborative Group; Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371(3):203-212.
12. ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-1574.
13. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369(9567):1090-1098.
14. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, 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(14):1769-1818.
15. Baigent C, Landray MJ, Reith 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(9784):2181-2192.
16. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9500):1849-1861.
17. 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.



3. 약제의 투여 기간

권고 적용군	이상지질혈증으로 약물요법 중인 모든 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	약물요법을 지속		
비교지표	일정 기간의 약물요법 후 중단		
결과물	심뇌혈관질환 발생 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증의 스타틴 치료는 평생 계속 하도록 권고한다. ^{a)}	I	D	56-62

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환 발생 감소, 심뇌혈관질환 재발 감소
- 불이익: 약물 부작용 가능성 증가

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

4. 근거 설명

a) 스타틴 복용을 중단할 경우, 2~3개월이 지나면 혈중 LDL 콜레스테롤 수치가 다시 상승하여 치료 전의 상태로 돌아간다.¹

또한 스타틴의 다면 보호 효과는 스타틴 복용 중단 후 1~2일부터 사라지므로, 약제를 중단하지 말고 계속 복용하는 것이 매우 중요하다. 특히 급성관동맥증후군이나 뇌경색 등 심뇌혈관질환의 급성기에 스타틴 복용을 중단하면 예후가 나쁘다는 연구들이 있다.² 또한 5년 이상 스타틴을 복용하던 일반 인구 집단의 고령 환자(75세 이상)가 스타틴을 중단 시에 심장 사건이 발생한다는 보고가 있다.^{3,4} 지속적인 심혈관질환 위험 감소를 위해서는 스타틴 복약 순응도를 높이는 것이 중요하며, 순응도 확인을 위해 3개월~1년마다 모니터링이 추천된다.



참고문헌

1. Kim MK, Kim HL, Kim SH, et al. Changes of the lipoprotein profiles with time after discontinuation of statin therapy. Korean Circ J 2008;38(1):36-42.
2. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. Neurology 2007;69(9):904-910.
3. Giral P, Neumann A, Weill A, et al. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. Eur Heart J 2019;40(43):3516-3525.
4. Thompson W, Morin L, Jarbøl DE, et al. Statin discontinuation and cardiovascular events among older people in denmark. JAMA Netw Open 2021;4(12):e2136802.



권고도출 자료원

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):3168-3209.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-188.
3. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, 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(11):1307-1316.
4. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, 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(6):1664-1671.
5. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382(1):9-19.
6. 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.
7. 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
8. Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, et al. Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at longterm follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins. *Am J Cardiol* 2006;97:279-280.
9. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *The N Engl J Med* 2009;361:980-989.
10. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967-976.
11. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355(6):549-559.
12. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia -full report. *J Clin Lipidol* 2014;8(1):29-60.
13. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.
14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-1722.
15. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(22):2097-2107.
16. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, et al. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and



- blood glucose concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017;227:850-857.
17. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs. ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(15):1580-1590.
 18. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:2373-2384.
 19. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-1499.
 20. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
 21. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-418.
 22. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-498.
 23. ACCORD Study Group: Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
 24. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs. corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268-2280.
 25. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273-293.
 26. Nozue T. Lipid lowering therapy and circulating PCSK9 concentration. *J Atheroscler Thromb* 2017;24(9):895-907.
 27. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
 28. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-1230.
 29. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
 30. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J* 2020;41:3925-3932.

31. Cooper A, Nherera L, Calvert N, et al. Clinical guidelines and evidence review for lipid modication: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2008.
32. ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators; Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs. ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:758-769.
33. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. *Circulation* 2019;140:992-1003.
34. Sekiguchi H, Suzuki K, Im J, et al. Effect of combination therapy with ezetimibe and pitavastatin on cardiovascular outcomes in patients with and without hypertension: findings of the HIJ-PROPER trial. *Circulation* 2018;138:A11346.
35. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358(14):1431-1443.
36. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359(13):1343-1456.
37. Baigent C, Landray MJ, Reith 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(9784):2181-2192.
38. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-2397.
39. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;156(5):826-832.
40. Alder M, Bavishi A, Zumpf K, et al. A meta-analysis assessing additional LDL-C reduction from addition of a bile acid sequestrant to statin therapy. *Am J Med* 2020;133(11):1322-1327.
41. AIM-HIGH Investigators; Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365(24):2255-2267.
42. HPS2-THRIVE Collaborative Group; Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-212.
43. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(9):960-993.
44. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, et al. Combination statin-brate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(2):89-94.
45. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;101(1):95-97.
46. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. Safety considerations with brate therapy. *Am J*



- Cardiol 2007;99(6A):3C-18C.
47. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, et al. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 GAUSS-2 Study. Cardiovasc Drugs Ther 2016;30:297-304.
 48. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1500-1509.
 49. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al. Atorvastatin versus four statin-fibrate combinations in patients with familial combined hyperlipidaemia. J Cardiovasc Risk 2002;9:33-39.
 50. Kim NH, Han KH, Choi J, et al. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. BMJ 2019;366:l5125.
 51. ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362(17):1563-1574.
 52. FIELD study investigators; Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849-1861.
 53. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;354:447-455.
 54. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil +any statin. Am J Cardiol 2005;95:120-122.
 55. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, et al. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now?. Atherosclerosis 2014;237:319-335.
 56. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, 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(14):1769-1818.
 57. Perk J, De Backer G, Gohlke H, 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(13):1635-1701.
 58. 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.
 59. ICSI. Lipid management in adults (updated). 2013.
 60. ICSI. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of hyperlipidemia. 2012.
 61. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. Endocr Pract 2012;18(1):1-78.
 62. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents full report. 2012.

단원 5. 특수집단에서 이상지질혈증



1. 관상동맥질환에서 이상지질혈증
2. 당뇨병에서 이상지질혈증
3. 만성콩팥병에서 이상지질혈증
4. 뇌혈관질환에서 이상지질혈증
5. 노인과 이상지질혈증
6. 임신부 및 수유부에서 이상지질혈증
7. 가족성 고콜레스테롤혈증

05

단원 5. 특수집단에서 이상지질혈증

1. 관상동맥질환에서 이상지질혈증

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 관상동맥질환 혹은 급성심근경색 발생 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	LDL 콜레스테롤 치료 목표로 감소시키기 위한 약물요법 시행		
비교지표	LDL 콜레스테롤 치료 목표로 감소시키기 위한 약물요법 시행하지 않음		
결과물	심혈관계 사건(심근경색, 뇌졸중 발생 및 심혈관계 사망 등) 위험도 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 관상동맥질환이 있는 환자는 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 할 것을 권고한다. ^{a)}	I	A	1-4
• 급성심근경색증이 발생한 경우 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약하는 것을 권고한다. ^{b)}	I	A	2, 3, 4

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심혈관계 사건(심근경색, 뇌졸중 발생 및 심혈관계 사망 등) 위험도 감소
- 불이익: (약물 치료 시) 부작용 가능성

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점^{c)1-4}

- 관상동맥질환은 초고위험군으로 분류되며, 이차 예방을 위해서 강력한 LDL 콜레스테롤 저하 치료가 필요하다.
 - 이를 위해서 첫 번째로 HMG-CoA reductase inhibitors인 스타틴을 투약하는 것이다.
 - 환자가 복용할 수 있는 최대 용량의 스타틴을 투약하였음에도 LDL 콜레스테롤 목표치까지 도달하지 못하는 경우에는 스타틴에 추가 병용요법으로 ezetimibe를 우선적으로 고려한다.
 - Statin ezetimibe 병용요법에도 LDL 콜레스테롤 목표치까지 도달하지 못하면 PCSK9 억제제를 추가 할 수 있다.
 - 병용약제 선택에 중요한 요인으로 LDL 콜레스테롤을 감소 정도인데 치료법에 상관없이 LDL 콜레스테롤이 39 mg/dL (1 mmol/L) 감소하면 관상동맥질환 사건 발생 위험이 22% 감소한다. 또한 약제에 따라 고강도 스타틴은 LDL 콜레스테롤의 50% 감소를, ezetimibe는 추가적인 15–20% 감소를, PCSK9 억제제는 60%의 감소를 기대할 수 있다.
 - 스타틴에 비스타틴 약물 병합요법의 효과는 Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk (FOURIER), ODYSEEY OUTCOME 연구에서 확인된 바가 있다.
- 최근의 전향적 임상연구들을 통하여 관상동맥질환이 있는 환자들에서 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시킬 것을 권고한다.



▼ 근거 설명

- a) 10일 이내 급성관동맥증후군이 발생했던 환자들을 대상으로 했던 Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)에서 중등강도 스타틴과 에제티미브 병용요법과 중등강도 스타틴 단독요법을 비교하였다. 이 연구 기간 중 평균 LDL 콜레스테롤 수치가 스타틴 단독요법군이 69.9 mg/dL, 병용요법군이 53.2 mg/dL였으며, 중등강도 스타틴과 에제티미브 병용요법이 중등강도 스타틴 단독요법에 비해 주요 심혈관계 사건의 상대위험도를 6.4%가량 낮춘 결과를 보여, 기준의 목표치인 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL보다 더욱 낮추게 되면 심혈관계 사건의 위험을 추가적으로 낮출 수 있음을 보여주었다. 그리고 Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk FOURIER) 연구나 Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome (ODYSSEY OUTCOMES) 연구에서도 PCSK9 억제제를 추가 투약하였을 때 LDL 콜레스테롤의 추가적인 감소가 주요 심혈관계 사건의 위험도를 의미 있게 감소시켜 주었기 때문에, ASCVD 환자에서 LDL 콜레스테롤의 목표 수치를 기저치 대비 50% 이상 그리고 55 mg/dL 미만으로 낮출 것을 권고한다.²⁻⁴
- b) 4,500여 명의 급성심근경색증 환자를 대상으로 한 무작위 배정 연구에서 심근경색증이 발생한 후 바로 스타틴을 투여한 군에서 그렇지 않은 군에 비해 심혈관질환이 적게 발생하는 것으로 보고되었다. 그리고 국내에서도 급성심근경색증 발생 시 LDL 콜레스테롤 농도가 70 mg/dL 미만이었던 환자 천여 명을 대상으로 바로 스타틴을 투여한 군과 그렇지 않은 군을 추적관찰한 결과, 스타틴을 바로 투여한 군에서 1년 뒤 심혈관질환이 적게 발생하는 것으로 보고된 바가 있다.⁵⁻⁶
- c) 심혈관질환에 동반된 이상지질혈증에서 예후 개선(이환율과 사망률 감소)과 관련된 주요 독립 인자는 LDL 콜레스테롤의 감소이다. 스타틴은 혈중 LDL 콜레스테롤을 감소시키는 데 가장 효과적이고 부작용이 적은 약제로서 일차, 이차 예방 연구 모두에서 심혈관질환의 이환율과 사망률을 감소시키는 효과를 입증했다. 따라서 스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택 약제이며 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절한다. 그러나 스타틴 사용에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 목표치까지 도달하지 못하면 비스타틴 계열 약물인 에제티미브를 추가할 수 있다. 에제티미브는 15~20% 정도의 추가적인 LDL 콜레스테롤 감소 효과를 나타내며, Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)에서 스타틴 단독요법 대비 스타틴 에제티미브 병용요법이 주요심혈관계 사건의 위험을 더 낮춰짐이 확인되었다. 뿐만 아니라 Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) 연구나 Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome (ODYSSEY OUTCOMES) 연구에서도 PCSK9 억제제를 추가 투약하였을 때 LDL 콜레스테롤은 55 mg/dL 미만까지 감소하였고, 주요 심혈관계 사건의 위험이 더욱 감소하는 결과를 보였다.^{2-4,7}



참고문헌

1. Kim S, Han S, Rane PP, et al. Achievement of the low-density lipoprotein cholesterol goal among patients with dyslipidemia in South Korea. *PLoS One* 2020;15(1):e0228472.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-2397.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-1722.
4. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(22):2097-2107.
5. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, 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.
6. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, 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.
7. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.



2. 당뇨병에서 이상지질혈증

권고 적용군	당뇨병 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	혈중 지질농도 검사 시행		
비교지표	혈중 지질농도 검사 미시행		
결과물	심뇌혈관질환 예방		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 유병 기간이 10년 미만이고 주요 심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 100 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다. ^{a)}	I	A	5-9
• 유병 기간이 10년 이상이거나 주요 심혈관질환 위험인자 또는 표적장기손상(알부민뇨, 만성콩팥병[추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m ² 미만], 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다. ^{a)}	I	B	5-9
• 표적장기손상이나 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 선택적으로 고려한다. ^{a)}	IIa	B	5-9
• 당뇨병 환자에서 이상지질혈증의 일차 약물로 스타틴을 권고한다. ^{a,b)}	I	A	6, 10-12
• 최대내약용량(maximum tolerated dose)의 스타틴으로 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브의 추가를 고려한다. ^{b)}	IIa	B	2, 13, 14
• 심혈관질환이 있는 당뇨병 환자에서 에제티미브를 추가한 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우 PCSK9 억제제의 추가를 고려한다. ^{b)}	IIa	B	15, 16

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환 예방
- 불이익: 없음
- 스타틴에 대한 14개 무작위 임상연구의 메타분석에서 당뇨병 환자의 스타틴 치료는 기저 LDL 콜레스테롤 수치나 환자의 특성과 관계없이 LDL 콜레스테롤 1 mmol/L (39 mg/dL) 감소할 때 5년간 심혈관질환 발생이 23%까지 감소한다고 보고하였다. 따라서 당뇨병 환자에서는 혈중 지질 농도를 평가하고 적극적으로 치료하여 심뇌혈관 질환을 예방하여야 한다.^{1,2}

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 모든 당뇨병 환자는 심혈관질환의 위험도를 평가하기 위해 매년 1회 이상³ 혈중 지질농도 검사를 시행한다.^{c)}
- 당뇨병 환자의 이상지질혈증 치료 시 non-HDL 콜레스테롤, 아포지단백B (ApoB)가 이차 치료 목표로 고려될 수 있다.^{d)}
- 중성지방이 높은 경우 생활 습관 교정과 혈당조절 등의 이차요인의 치료를 우선적으로 고려하며, 심한 고중성지방혈증(500 mg/dL 초과)의 경우 피브린산 유도체, 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 고려한다.^{3,d)}

▼ 근거 설명

- a) 이 지침에서는 심뇌혈관질환이 동반되지 않은 당뇨병의 경우를 고위험군으로 분류하여 일반적인 치료 목표인 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고한다. 하지만 앞서 언급한 다른 위험 요소의 동반 유무를 고려하여 보다 낮은 LDL 콜레스테롤 목표치(70 mg/dL 미만)를 설정하는 것이 필요할 수 있다.

40~75세이고 심혈관질환 위험인자를 1개 이상 동반한 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 한 CARDs 연구⁴에서 atorvastatin 10 mg을 투약한 결과 평균 LDL 콜레스테롤 72 mg/dL로 기저 대비 39% 감소하였으며, 심혈관질환 발생 위험은 37% 감소하였다. 또한 TNT, PROVE-IT 연구 결과^{5,6}에서 기존에 심혈관질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 atorvastatin 80 mg을 투약하여 LDL 콜레스테롤 55~77 mg/dL로 유지한 경우가 저용량 스타틴을 사용하여 81~99 mg/dL로 유지한 경우 보다 심혈관질환의 발생률을 의미 있게 감소시키는 결과를 보여 주었다. 또한 최근 하혈성 뇌졸중이 있었던 환자들에서 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만을 목표로 하였을 때 100 mg/dL 미만을 목표로 한 군에서 보다 이후 심뇌혈관질환의 발생률 HR 0.56으로 유의하게 감소시켰으며 특히 당뇨가 있었던 환자군에서는 감소 효과가 더 컸다.⁷ 따라서 주요 심혈관질환 위험인자(연령(남자 45세 이상, 여자 55세 이상), 고혈압, 흡연, 관상동맥질환의 조기 발병 가족력(남자 55세 미만, 여자 65세 미만), 저HDL 콜레스테롤(40 mg/dL 미만)³이나 표적장기손상(알부민뇨, 만성콩팥병, 망막병증, 신경병증, 좌심실비대))이 동반된 당뇨병 환자에서는 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만으로 적극적으로 조절하는 것이 필요하다. 또한, 심혈관질환이 있는 환자에서 스타틴과 에제티미브 혹은 PCSK9 억제제의 병용효과를 평가한 연구^{8~10}에서는 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮춘 경우에도 추가적인 LDL 콜레스테롤의 감소가 주요 심혈관계 사건의 위험도를 낮춘다는 것을 보여주어 관상동맥질환이 있거나, 초고위험군(표적장기손상이나, 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자 동반) 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만으로 조절하는 것을 선택적으로 고려하도록 권고하였다.

중성지방과 HDL 콜레스테롤의 조절 목표에 대한 무작위대조연구는 없으나 2001년 ATP III 진료 지침에서 대사증후군의 진단기준으로서 중성지방 150 mg/dL 이상, HDL 콜레스테롤 40 mg/dL 미만을 규정하였다. 따라서 비 무작위연구 및 국내외의 진료 지침을 기반으로 중성지방 150 mg/dL 미만, HDL 콜레스테롤 40 mg/dL(남), 50 mg/dL(여) 초과를 목표로 할 수 있다.

- b) 급성관상동맥증후군으로 입원한 지 10일 이내인 환자들을 대상으로 한 IMPROVE-IT 연구⁸에서 심바스타틴과 에제티미브 병합요법이 LDL 콜레스테롤을 24% 감소시키고, 심혈관질환 상대위험을 6.4% 감소시켰다. IMPROVE-IT 연구의 세부그룹 분석¹¹으로 당뇨병 환자들에서 심바스타틴과 에제티미브 병합요법 시 스타틴 단독치료에 비하여 심혈관질환에 대한 상대위험율 감소가 14%로 나타나 심혈관질환의 예방효과가 더 우수함을 보여주었다. 7개 무작위대조연구의 메타분석¹²에서도 당뇨병 환자군에서 스타틴과 에제티미브 병합요법 시 심혈관질환 위험이 11% 감소하여 비당뇨군에 비해 효과가 더 좋은 것으로 나타났다. 또한 심혈관질환 환자를 대상으로 한 FOURIER연구⁹에서 스타틴에 PCSK9 억제제인 evlucumab을 추가한 군에서 LDL 콜레스테롤이 59% 감소했으며, 심혈관질환 상대위험율이 15% 감소하였고, 당뇨병 환자를 대상으로 한 세부 분석에서도 유사한 결과를 보여주었다.¹³ 최근 급성관상동맥증후군이 있었던 환자를 대상으로 한 ODYSSEY OUTCOMES 연구¹⁰에서도 스타틴에 alirocumab을 추가한 군에서 심혈관질환의 위험이 15% 유의하게 감소하였고, 당뇨병 환자를 대상으로 한 세부 분석에서도 유의한 결과를 보여주었다.¹⁴ 따라서 스타틴으로 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브의 추가를 우선적으로 고려하며 심혈관질환이 있는 당뇨병 환자에서 에제티미브를 추가한 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우 스타틴과 PCSK9 억제제의 병용을 고려한다.
- c) UKPDS에서는 당뇨병 환자에서 LDL 콜레스테롤이 관상동맥질환 발생의 가장 강력한 예측 변수이고, LDL 콜레스테롤이 39 mg/dL 증가할 때마다 관상동맥질환의 발생 위험도가 약 60% 증가하는 것으로 보고하였다.¹⁵ 또한 전형적인 당뇨병성 이상지질혈증은 고중성지방혈증 및 저HDL 콜레스테롤을 보이며, LDL 콜레스테롤이 높지 않고 하더라도 작고 치밀한 LDL 입자(small dense LDL)가 많아지면서 죽상동맥경화증이 더 잘 발생하는 특징을 보인다. 따라서 당뇨병 환자에서 진단 시, 그리고 매년 혈중 지질 검사를 시행할 것을 권고한다.



d) 고중성지방혈증의 경우 이차적인 원인(체중증가, 음주, 탄수화물 섭취과다, 만성콩팥병, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로겐, 타목시펜 및 글루코코티코이드 등의 투약력)을 확인하여 해당 원인에 대한 치료를 우선적으로 고려한다.^{3,16} 심한 고중성지방혈증(500 mg/dL 초과)의 경우 급성췌장염을 예방하기 위해 피브린산 유도체, 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 고려해야 한다.¹⁷ 스타틴과 오메가-3 또는 페노피브레이트 병용치료 연구들은 명확한 이득을 보이지는 않았다. 당뇨병 환자들을 대상으로 스타틴과 페노피브레이트를 병용한 FIELD, ACCORD 연구에서는 심혈관계 위험도를 유의하게 낮추지 못하였지만, 후향적 하위군 분석에서 중성지방이 200 mg/dL 이상이면서 HDL 콜레스테롤이 34 mg/dL 미만인 군에서 심혈관질환을 27% 감소시켰다.¹⁸ 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 일부 당뇨병 환자에서 스타틴 치료에 중성지방을 낮추는 약제를 추가 시 임상적 이득을 얻을 수 있다.¹⁹



참고문헌

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, 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(9607):117-125.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376(9753):1670-1681.
3. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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(9435):685-696.
5. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352(14):1425-1435.
6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350(15):1495-1504.
7. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. Impact of lower versus higher LDL cholesterol targets on cardiovascular events after ischemic stroke in patients with diabetes. Diabetes 2021;70(8):1807-1815.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372(25):2387-2397.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376(18):1713-1722.
10. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators; Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379(22):2097-2107.
11. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Circulation 2018;137(15):1571-1582.

12. Hong N, Lee YH, Tsujita K, et al. Comparison of the effects of ezetimibe-statin combination therapy on major adverse cardiovascular events in patients with and without diabetes: a meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2018;33(2):219-227.
13. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(12):941-950.
14. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators; Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(8):618-628.
15. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101(6):671-679.
16. 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. *Circulation* 2014;129(25):S1-45.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Erratum. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(1):S144-S174.
18. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32(3):493-498.
19. Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, et al. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2016;10(4):905-914.



3. 만성콩팥병에서 이상지질혈증 ①

권고 적용군	이상지질혈증을 진단받은 만성콩팥병 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	스타틴을 이용하여 이상지질혈증 조절		
비교지표	스타틴을 이용하여 이상지질혈증 조절을 하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환으로 인한 사망률 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 사구체여과율 저하 또는 일부민뇨 정도가 심할수록 심뇌혈관질환의 위험도는 증가 하므로 만성콩팥병 환자는 심뇌혈관질환의 고위험군으로 간주할 것을 권고한다. ^{a)}	I	A	17-21
• 투석 전 만성콩팥병 3~5단계의 환자에서 심뇌혈관질환의 위험을 낮추기 위해 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 권고한다. ^{b)}	I	A	22-25
• 만성콩팥병 1~2단계의 환자에서 연령, 당뇨병, 관상동맥병과 허혈성 뇌졸중 기왕력 및 심혈관질환 위험도에 따라 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 고려한다. ^{c)}	IIa	B	26, 27
• 50세 미만 만성콩팥병 환자에서는 관상동맥질환의 기왕력, 당뇨병, 허혈성 뇌졸중의 기왕력, 또는 향후 10년간 관상동맥질환사망 또는 비치명적 심근경색증의 발생 위험도가 10%를 초과하는 경우에 스타틴 또는 스타틴/에제티미브 복합제 투여를 고려 한다. ^{d)}	IIa	A	25
• 고증성지방혈증을 가진 성인 만성콩팥병 환자의 경우 일차적으로 치료적 생활 습관의 변화를 고려한다. ^{e)}	IIa	C	28-30

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환으로 인한 사망률 감소
- 불이익: (약물 치료 시) 부작용 가능성

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 클 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 만성콩팥병을 가진 소아의 경우 혈중 지질농도 검사의 매년 추적검사를 고려할 수 있다.

▶ 근거 설명

a) 만성콩팥병 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구가 많지 않아 일반 인구집단을 대상으로 수행된 연구를 바탕으로 권고사항이 결정되는 경우가 많다. 심혈관질환 발생의 수가 1,000 patient-year 당 10건 이상으로 발생하는 경우에 고위험군으로 규정하게 되어, 만성콩팥병 환자는 심혈관질환의 고위험군에 해당한다.¹

특히, 사구체 여과율과 알부민뇨의 정도에 따라 사망률 및 심뇌혈관 위험도를 분석한 연구 결과에 의하면 사구체 여과율이 60 ml/min/1.73 m² 미만인 3단계부터 위험도가 증가하며, 일일 알부민뇨가 300 mg 이상으로 증가하는 경우에 심뇌혈관질환의 위험도가 증가한다.²

b) TNT 연구에서 추정 사구체 여과율 <60 ml/min/1.73 m²이면서 이전 관상동맥질환의 병력이 있는 환자에서 고용량 스타틴 치료로 심혈관질환의 발생률이 34% 감소하였으며,³ SHARP 연구에서도 추정 사구체 여과율 <60 ml/min/1.73 m²이며 투석을 시행하지 않는 만성콩팥병 3, 4단계 환자에서 스타틴과 에제티미브를 투여한 군에서 심혈관질환의 발생률이 17% 감소하여,⁴ 스타틴 투여 또는 스타틴과 콜레스테롤 흡수저해제의 병용투여가 권고된다.

무작위 대조군 연구에서 투석이 필요한 만성콩팥병 5단계 환자의 심뇌혈관질환의 위험을 낮추기 위한 스타틴 치료는 임상적인 증거가 부족한 반면, 만성콩팥병 3, 4단계의 환자나 투석 시작 전인 만성콩팥병 5단계 환자에게서는 심뇌혈관의 위험을 낮추기 위한 스타틴 치료가 효과적인 것으로 보고되었다.^{5,6,7}

c) CARDS와 CARE 연구 대상 환자 중에서 알부민뇨가 있으면서 콩팥기능의 저하가 심하지 않은 만성콩팥병 1, 2단계의 환자에서 스타틴 치료로 심혈관질환에 의한 사망과 심근경색증의 위험이 의미 있게 감소하여^{8,9} 스타틴 또는 스타틴과 에제티미브의 병용투여가 권고된다.

d) 50세 미만의 만성콩팥병 환자에서는 심혈관질환의 발생 위험이 비교적 높지 않지만, 당뇨병이나 이전 심혈관질환의 병력이 있는 환자의 경우 1000 patient-year 당 발생률이 12.2로 고위험군에 속하므로 이상지질혈증의 적극적인 치료가 요구되며, 심혈관질환의 병력이 있는 환자의 경우 스타틴 치료를 고려한다. 메타분석 결과에서 투석을 시행 받고 있지 않는 만성콩팥병 환자에서 스타틴의 치료가 사망과 심혈관 위험도를 20%까지 감소시키는 것으로 확인되어 심혈관 발생 위험도에 따른 스타틴 치료를 고려한다.¹²

e) 고중성지방혈증이 있는 만성콩팥병 환자에서 피브레이트와 같은 약물의 심혈관 위험 감소 효과는 아직까지는 임상적 근거가 부족하다. 일부 보고에서는 혈청 크레아티닌 농도를 높이고 입원율이 소폭 상승하여 고중성지방혈증의 약물 치료는 권고되지 않는다.^{10,11}



참고문헌

1. 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(19):2486-2497.
2. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073-2081.
3. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1448-1454.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-1681.
5. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353(3):238-248.
6. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395-1407.
7. Baigent C, Landray MJ, Reith 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(9784):2181-2192.
8. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009;54(5):810-819.
9. Tonelli M, Jose P, Curhan G, et al. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ* 2006;332(7555):1426.
10. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(3):259-305.
11. Zhao YY, Weir MA, Manno M, et al. New fibrate use and acute renal outcomes in elderly adults a population-based study. *Ann Intern Med* 2012;156(8):560-569.
12. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007784.

3. 만성콩팥병에서 이상지질혈증 ②

권고 적용군	이상지질혈증을 진단받은 만성콩팥병 5단계의 모든 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	스타틴을 이용하여 이상지질혈증 조절		
비교지표	스타틴을 이용하여 이상지질혈증 조절을 하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환으로 인한 사망률 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 투석이 필요한 만성콩팥병 5단계의 환자에서 기존 사용 중인 스타틴 치료를 계속 유지할 것을 고려한다. ^{a)}	IIa	C	25
• 투석 중인 만성콩팥병 5단계의 환자에서 심뇌혈관질환의 위험을 낮추기 위하여 스타틴 치료를 시작하는 것에 대한 임상적 효과는 근거가 부족하여 권고하지 않는다. ^{b)}	I	A	23, 31, 32
• 신장이식을 시행 받은 성인 만성콩팥병 환자의 경우 스타틴 치료를 고려한다. ^{c)}	IIa	B	33-35

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환으로 인한 사망률 감소
- 불이익: (약물 치료 시) 부작용 가능성

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 클 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 만성콩팥병을 가진 소아의 경우 혈중 지질농도 검사의 매년 추적검사를 고려할 수 있다.
- 만성콩팥병 환자에서 고용량 스타틴 사용에 대한 안정성이 확보되어 있지 않으므로 만성콩팥병 환자들을 대상으로 한 무작위대조군 연구에서 안정성이 확보된 제제와 용량을 근거로 한 투여가 고려되어야 한다.

▶ 근거 설명

- 투석을 받고 있는 만성콩팥병 환자에서 이상지질혈증의 약물치료가 심혈관질환으로 인한 사망률의 감소에 미치는 효과를 증명하기 위한 대규모 연구인 4D 연구, AURORA 연구, SHARP 연구 모두에서 심혈관질환으로 인한 사망의 위험이 의미 있게 감소하지 않았다.^{1,2,3} 따라서 이러한 연구들에 근거하여 투석 환자에서 심혈관질환의 위험성이 높음에도 불구하고 스타틴 단독 또는 스타틴과 에제티미브 병용투여는 권고되지 않는다.
- 그러나 이미 이상지질혈증에 대한 치료를 하고 있는 투석 환자의 경우에는 약제를 유지할 것을 고려해야 한다. SHARP 연구에서 연구 시작 시점에서 투석을 받지 않았던 2,141명의 환자가 연구 기간 동안 투석을 시작하였으며, 이 환자군의 경우 스타틴과 에제티미브의 병용치료가 심혈관질환으로 인한 사망률의 개선 효과가 있었으므로 이미 병용치료를 지속하고 있는 환자의 경우에는 약제를 중단하지 말고 지속적으로 치료할 것을 고려한다.^{1,4}
- 신장이식을 받은 환자군은 심혈관질환의 발생 위험이 높은 고위험군으로 ALERT 연구에서 스타틴 치료로 심혈관질환의 발생 위험이 의미 있게 감소하였다. 따라서 신장이식을 받은 환자는 스타틴 치료를 고려해야 한다.⁵



참고문헌

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-1681.
2. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353(3):238-248.
3. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395-1407.
4. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157(4):263-275.
5. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2024-2031.

4. 뇌혈관질환에서 이상지질혈증 ①

권고 적용군	허혈뇌졸중 및 일과성허혈발작 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	죽상경화증과 뇌졸중 발병 원인에 대한 평가		
비교지표	평가를 진행하지 않음		
결과물	발병 원인에 따른 허혈뇌졸중 치료		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 허혈뇌졸중 환자의 이상지질혈증 치료 방침을 결정하기 위해서 가능하다면 뇌졸중 발병 원인과 죽상경화증에 대한 평가를 권고한다. ^{a)}	I	D	-

이익 및 불이익[†]

- 이 익: 죽상경화증의 유무 및 뇌졸중 아형에 따른 치료 전략 수립 가능
- 불이익: 없음

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

▶ 근거 설명

a) 뇌혈관이 막혀서 발생하는 허혈뇌졸중은 혈관이 막히게 된 원인에 따라 아형으로 분류할 수 있는데, Trial of Org 10,172 in Acute Stroke (TOAST) 연구에서 쓰인 방법을 이용하여 5가지 아형으로 분류하는 것이 가장 널리 사용되고 있다.¹ 이 분류에 의하면, 허혈뇌졸중은 발병 원인에 따라 큰 뇌혈관의 죽상동맥경화증에 의한 큰동맥죽상경화증(large artery atherosclerosis), 소혈관폐색(small vessel occlusion), 심방세동 등 심장질환에 의한 심장성 색전증(cardioembolism)과 혈관박리, 혈관염, 모아모아병 등에 의한 다른 원인 뇌졸중(other determined causes), 두 가지 이상의 허혈뇌졸중 발생 원인이 있거나 원인이 확인되지 않은 경우 또는 원인 검사를 시행하지 못하여 정확한 원인 분류가 어려운 경우를 포함하는 원인불명 뇌졸중(undetermined causes)으로 나눌 수 있다. 허혈뇌졸중의 아형 중에서 큰동맥죽상경화증(뇌혈관의 죽상경화증)이나 심장의 관상동맥협착 및 심근경색에 의한 심장성 색전증이 발생하는 경우는 이상지질혈증과 가장 인과관계가 있다고 생각되며, 나머지 뇌졸중의 아형과 이상지질혈증의 관계는 아직 잘 알려져 있지 않다.²

허혈뇌졸중 아형 중에서 죽상경화성 허혈뇌졸중은 죽상경화증에 의한 뇌혈관의 협착 및 혈전으로 인해 혈관이 막혀서 발생한 허혈뇌졸중을 말한다. 이에 반해 죽상경화증을 동반한 허혈뇌졸중은 뇌졸중의 발생 원인과는 무관하게 죽상경화증이 있는 경우(예를 들면, 심방세동에 의해 허혈뇌졸중이 발생한 환자가 관상동맥질환이나 말초혈관질환을 가지고 있는 경우)를 말한다. 죽상경화성 허혈뇌졸중과 죽상경화증을 동반한 허혈뇌졸중(어떤 아형이라도)은 모두 이상지질혈증의 치료에 도움을 받을 수 있는 경우이기 때문에 치료 전략을 수립할 때 항상 염두에 두어야 한다. 따라서 모든 허혈뇌졸중 환자는 죽상경화증을 포함한 뇌졸중 발병 원인에 대한 평가를 가능하면 진행해야 하고 치료 계획은 죽상경화증의 유무 및 뇌졸중의 아형을 고려하여 수립해야 한다.

▶ 참고문헌

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24(1):35-41.
2. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019;290:140-205.



4. 뇌혈관질환에서 이상지질혈증 ②

권고 적용군	심장성 색전증을 유발할 수 있는 심장질환이 없는 허혈뇌졸중 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	고강도 스타틴 투여		
비교지표	스타틴 투여하지 않음		
결과물	뇌졸중 발생 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 허혈뇌졸중 환자가 심혈관질환 및 심장성 색전증을 일으킬 수 있는 질환이 없고, LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상일 경우에는 뇌졸중의 이차 예방을 위해 고강도 스타틴을 권고한다. ^{a)}	I	A	36

이익 및 불이익[†]

- 이익: 뇌졸중 발생 감소
- 불이익: 스타틴 사용과 관련한 부작용

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 클 것으로 판단함.

근거 설명

a) The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) 연구는 혈중 LDL 콜레스테롤이 100–190 mg/dL인 허혈뇌졸중, 출혈뇌졸중(허혈뇌졸중이나 관상동맥질환 발생 위험이 있다고 판단되는 경우) 및 죽상경화증에 의해 발생한 것으로 생각되는 일과성허혈발작 환자 4,731명을 대상으로 진행되었다.¹ 스타틴 치료의 분명한 적응증인 관상동맥질환 기왕력 또는 유의한 말초혈관질환, 심방세동, 임상적으로 의미 있는 승모판 협착 등이 있는 환자는 제외되었으며, 등록된 환자들은 무작위로 atorvastatin 80 mg 또는 위약을 투약받았다. 평균 4.9년의 추적관찰 기간 동안 일차결과변수인 뇌졸중은 투약군의 11.2%, 위약군의 13.1%에서 발생하여 atorvastatin 80 mg은 5년간 16%의 뇌졸중 재발 상대위험도가 감소되는 효과를 보였다(HR 0.84, 95% CI [0.71 to 0.99]). 또한, 전체 심혈관계사건의 발생도 atorvastatin 투약군에서 상대위험도가 26% 더 낮았다(HR 0.74, 95% CI [0.66 to 0.83]).

SPARCL 연구가 뇌졸중의 아형을 고려하지 않고 진행한 연구였기 때문에 사후에, 아형에 따른 atorvastatin의 치료 효과를 추가 분석하였다.² 이 사후분석(post-hoc analysis)에서는 큰혈관죽상경화증, 소혈관폐색, 원인불명뇌졸중 등 허혈뇌졸중 아형들과 죽상경화증에 의해 발생한 것으로 생각되는 일과성허혈발작에서 atorvastatin 사용군이 위약군에 비해 심뇌혈관질환 발생이 적었다.

참고문헌

1. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355(6):549-559.
2. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. Stroke 2009;40(4):1405-1409.

4. 뇌혈관질환에서 이상지질혈증 (3)

권고 적용군	죽상경화증을 동반한 허혈뇌졸중 또는 일과성허혈발작 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 저하		
비교지표	LDL 콜레스테롤을 90-110 mg/dL로 저하		
결과물	심뇌혈관질환 발생 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 뇌동맥, 목동맥, 대동맥에 죽상경화증이 있는 허혈뇌졸중 환자는 심뇌혈관질환의 위험을 낮추기 위해 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고하며, 스타틴을 우선적으로 사용하되 필요시 에제티미브 추가를 권고한다. ^{a)}	I	A	37, 38

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환 발생 감소
- 불이익: 없음

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

▶ 근거 설명

- a) Treat Stroke to Target (TST) 연구는 죽상경화증이 동반된 허혈뇌졸중 환자에서 특정 LDL 콜레스테롤 목표 수치 달성이 주요 심뇌혈관질환을 감소시킬 수 있는지를 조사하였다.¹ 선정 기준은 최근 3개월 이내 허혈뇌졸중이나 15일 이내 고위험 일과성 허혈발작이 있고, 뇌동맥, 목동맥, 대동맥, 또는 관상동맥에 죽상경화증이 있으며, 스타틴 치료의 분명한 적용증(미국, 프랑스, 또는 한국 가이드라인 기준)이 있는 경우였다. 주된 제외 기준은 죽상경화증이 없는 심장성색전증에 의한 뇌졸중/일과성허혈발작, 스타틴을 복용하지 않은 상태에서 LDL 콜레스테롤이 < 100 mg/dL인 경우, 증상성 출혈뇌졸중, 스타틴을 복용하지 못하거나 이미 최대 용량을 복용하는 경우 등이었다. 등록된 환자는 목표 LDL 콜레스테롤 < 70 mg/dL (낮은 목표군) 또는 90-110 mg/dL (높은 목표군)의 두 군중 하나에 무작위 배정되었다. LDL 콜레스테롤 목표 수치를 달성하기 위해 스타틴과 에제티미브가 사용되었다. 평균 3.5년의 추적 기간 동안 일차 결과변수인 주요 심뇌혈관질환은 낮은 목표군에서 8.5%, 높은 목표군에서 10.9% 발생하였다(HR 0.78, 95% CI [0.61 to 0.98]).

또한 1,589명의 아시아인을 대상으로 저강도 스타틴(pravastatin 10 mg)의 효과를 조사한 Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) 연구는 혈중 총콜레스테롤 180-240 mg/dL인 비심장색전성 허혈뇌졸중(non-cardioembolic stroke) 환자를 대상으로 저용량 스타틴 치료군과 비스타틴 치료의 대조군에서 뇌졸중 및 일과성허혈발작의 발생률을 비교 관찰하였다.² 평균 4.9년간의 추적관찰 기간 동안 저강도 스타틴은 대조군에 비해 전체 뇌졸중 및 일과성허혈발작의 발생 위험도를 줄이지 못하였으나, 죽상경화성 허혈뇌졸중 발생은 pravastatin 군에서 연간 0.21%, 대조군에서 0.65%로($p=0.0047$), 저강도 스타틴도 죽상경화성 허혈뇌졸중의 재발을 줄였다.

▶ 참고문헌

1. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. N Engl J Med 2020;382(1):9-19.
2. Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, et al. The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. EBioMedicine 2015;2(9):1071-1078.



4. 뇌혈관질환에서 이상지질혈증 (4)

권고 적용군	고위험 죽상경화성 허혈뇌졸중 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 저하		
비교지표	LDL 콜레스테롤을 55~70 mg/dL 미만으로 저하		
결과물	허혈뇌졸중 발생 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 재발 위험이 높은 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성허혈발작 환자는 LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 고려한다. ^{a)}	IIa	B	39, 40

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환 발생 감소
- 불이익: 없음

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.



근거 설명

a) 뇌졸중 환자에서 목표 LDL 콜레스테롤 수치 < 55 mg/dL를 달성하는 것이 추가적인 이득이 있는지를 일차 결과변수로 확인한 임상시험은 없다. 급성관상동맥증후군 환자를 대상으로 에제티미브 10 mg의 추가 이득을 평가한 IMPROVE-IT 연구에서 심바스타틴 40 mg 단독군에 비해 심바스타틴 40 mg 과 에제티미브 10 mg 병합군에서 허혈뇌졸중 발생이 유의하게 낮았는데 (HR 0.79, 95% CI [0.67 to 0.94]), 임상시험 참여 1년 후 LDL 콜레스테롤 수치가 심바스타틴 단독군에서는 69.9 mg/dL, 심바스타틴과 에제티미브 병합군에서는 53.2 mg/dL이었다. 따라서 고위험군에서 목표 LDL 콜레스테롤 수치 < 70 mg/dL 보다는 < 55 mg/dL가 허혈뇌졸중 발생을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.¹

FOURIER 연구는 심뇌혈관질환이 있는 환자에서 PCSK9 억제제(evolocumab)의 혈관질환 예방효과를 평가한 연구이다.^{2,3} 총 27,564명의 환자가 등록되었으며, 등록 기준은 죽상경화성 심뇌혈관질환(심근경색, 비출혈성 뇌졸중, 증상성 말초혈관질환)이 있으면서 스타틴을 사용하고 있으나 LDL 콜레스테롤이 70 mg/dL 이상인 경우 또는 non-HDL 콜레스테롤 100 mg/dL 이상 등 이었다. 일차 결과변수는 뇌졸중, 심혈관질환, 혈관질환에 의한 사망, 불안정협심증에 의한 입원, 관상동맥 재개통술의 합성결과변수였다. 연구 시작 시 평균 LDL 콜레스테롤은 92 mg/dL이었고, 연구 기간 동안 치료군은 위약군에 비해 LDL 콜레스테롤이 50~58 mg/dL 더 낮았다. 전체 환자에서 추적 기간(중간값 2.2년)동안 치료군의 뇌졸중 발생률은 1.5%, 위약군은 1.9%로 21%의 상대 위험도 감소가 있었다. 전체 환자 중 뇌졸중 병력이 있었던 환자 5,337명 환자 자료를 분석한 결과 치료 시작 4주 후 LDL 콜레스테롤 수치는 evolocumab군의 경우 30.9 mg/dL로 대조군에 비해 55.6% 낮았다. 뇌졸중 병력이 있는 환자에서 evolocumab의 뇌졸중 상대 위험도 감소는 10%로 뇌졸중 병력이 없는 환자에서와 유의한 차이가 없었다(p for interaction=0.22). 비록, 하위집단 분석에 의한 결과이지만 뇌졸중 환자에서도 LDL 콜레스테롤 수치를 집중적으로 낮추는 것이 주요 심뇌혈관질환과 뇌졸중의 위험을 더 낮출 수 있다는 것을 시사한 연구라고 생각된다.



참고문헌

1. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017;136(25):2440-2450.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-1722.
3. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, et al. Stroke prevention with the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke* 2020;51(5):1546-1554.



5. 노인과 이상지질혈증 ①

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 노인 환자(65세 이상 75세 이하)	진료환경	의료기관
중재/실행지표	이상지질혈증에 대해 스타틴 약물요법 시행		
비교지표	이상지질혈증에 대해 스타틴 약물요법 시행하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환의 이환율 및 사망률 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 심뇌혈관질환을 동반한 75세 이하 노인 환자에서 이차 예방을 위한 지질강하제의 사용은 젊은 환자와 동일한 방식으로 할 것을 권고한다. ^{a)}	I	A	41–52
• 심뇌혈관질환을 진단받지 않은 75세 이하 노인 환자에서 일차 예방을 위한 지질강하제의 사용은 젊은 환자와 동일한 방식으로 할 것을 권고한다. ^{b)}	I	B	2, 41–46, 48, 53
• 노인 환자에서는 다른 질환들이 동반되어 있을 수 있고 약동학적 특성의 변화가 있을 수 있으므로, 지질강하제를 사용하는 경우 소량부터 시작하여 증량할 것을 권고한다. ^{c)}	I	D	41, 46, 49, 51–64

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환의 이환율 및 사망률 감소
- 불이익: (약물 치료 시) 부작용 가능성
- 고령 환자 60,194명을 대상으로 한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서 일차 예방 목적으로 스타틴 치료는 관상동맥질환을 21% 감소시키며 심근경색증을 55% 감소시키나 심혈관 사망과 뇌경색증에 대한 효과는 통계적 유의성이 없었으며, 이차 예방으로 스타틴을 투여한 노인에서는 총 사망 20% 감소, 심혈관사망 32%, 관상동맥질환 32% 감소, 심근경색증 32% 감소 및 뇌경색증 22% 감소 소견을 보였다.¹

[†] 이익이 크고, 발생 가능한 불이익이 거의 없을 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 노인 환자는 심뇌혈관질환의 고위험군이 많으므로 스타틴 사용에 따른 비용 대비 효과는 젊은 환자에 비해 더 크다.

▶ 근거 설명

- a) 관상동맥질환을 가진 환자에서 스타틴의 이차 예방 효과를 평가한 연구인 4S 연구에서, 노인 환자에 대한 하위군 분석 결과 스타틴 치료로 총 사망률은 35%, 관상동맥질환 사망률은 42% 감소하였다.² 노인 환자를 대상으로 심근경색 후 스타틴의 이차 예방 효과를 평가한 연구인 Cholesterol and Recurrent Events (CARE) 연구에서는 스타틴 치료로 관상동맥 사망, 관상동맥 사망 및 뇌졸중이 각각 32%, 45%, 40% 감소하였다.³ 이러한 결과들에 근거하여 심뇌혈관질환을 동반한 75세 이하 노인 환자에서 이차 예방을 위한 스타틴의 사용은 젊은 환자와 동일한 방식으로 치료할 것을 권고한다.^{4,5}
- b) 심뇌혈관질환의 위험인자를 동반한 노인을 대상으로 스타틴의 일차 예방 효과를 전향적으로 평가한 Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) 연구에서, 스타틴 치료로 사망률이 감소하지는 않았으나, 관상동맥질환에 의한 사망, 심근경색증, 뇌졸중의 위험은 15% 감소하였다.⁶ Cholesterol Treatment Trialists (CTT) 메타분석에서 노인에게서는 스타틴 치료에 의한 심뇌혈관질환 상대위험도 감소는 젊은이에서와 동일하였다.⁷ 이러한 결과들에 근거하여 심뇌혈관질환을 진단받지 않은 75세 이하 노인에서 일차 예방을 위한 스타틴의 사용은 젊은이에서와 동일한 방식으로 할 것을 권고한다.^{4,5}
- c) 노인에서는 다른 여러 질환이 동반되어 있을 수 있고, 다수의 다른 약제들을 복용하고 있는 경우가 많으며, 약동학적 또는 약력학적 특성에 변화가 있을 수 있으므로 약제의 부작용 및 투약 안전성에 대한 고려가 필요하다. 특히 스타틴과 다른 약제와의 상호작용으로 근육통이나 근염, 드물기는 하지만 횡문근융해증과 같은 스타틴-관련 근육 독성의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 노인에서는 지질강하제를 사용하는 경우 소량부터 시작하여 증량하여야 한다.^{4,5} 그럼에도 높은 LDL 콜레스테롤 강하를 위한 스타틴과 비스타틴 병용요법(애제티마이브, PCSK9 억제제)의 경우 복합 임상 결과(관상동맥사망, 비치명적 심근경색, 뇌경색, 관상동맥 재관류술)에서 이익이 확인되어(OR 0.84 (95% CI [0.79–0.88] P<0.001) 고위험군에서는 임상적으로 수용 가능한 최대 LDL 콜레스테롤 강하를 고려한다.⁸

▶ 참고문헌

1. Oscar P, Laura LM, Bianca H, et al. Lipid-lowering agents in older individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1585–1594.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934):1383–1389.
3. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129(9):681–689.
4. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z, Catapano AL, 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(14):1769–1818.
5. 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. *Circulation* 2014;129 (25):S1–S45.
6. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623–1630.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670–1681.
8. Toyota T, Morimoto T, Yamashita Y, et al. More-versus less-intensive lipid-lowering therapy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12(8):e005460.



5. 노인과 이상지질혈증 ②

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 노인 환자(75세 초과)	진료환경	의료기관
중재/실행지표	이상지질혈증에 대해 스타틴 약물요법 시행		
비교지표	이상지질혈증에 대해 스타틴 약물요법 시행하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환의 이환율 및 사망률 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 심뇌혈관질환을 동반한 75세 초과 노인 환자에서 이차 예방을 위해 지질강하제의 사용을 고려한다. ^{a)}	IIa	B	14, 44, 46, 54, 63, 65-82
• 심뇌혈관질환을 동반하지 않은 75세 초과 노인 환자에서 당뇨병이 있는 경우 일차 예방을 위해 지질강하제의 사용을 고려한다. ^{b)}	IIa	C	54, 83-93
• 노인 환자에서는 다른 질환들이 동반되어 있을 수 있고, 약동학적 특성의 변화가 있을 수 있으므로, 지질강하제를 사용하는 경우 소량부터 시작하여 증량할 것을 권고한다. ^{c)}	I	D	41, 46, 49, 51-63

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환의 사망률 감소
- 불이익: (약물 치료 시) 부작용 가능성
- 75세 이상의 노인 환자에서 일차 예방으로 스타틴을 투여한 35개 무작위 전향적 연구의 메타분석(Bayesian analysis)에서 스타틴 투여는 낮은 사망률을 보였다($p=0.03$).¹

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 큼 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 심뇌혈관질환 및 당뇨병을 동반하지 않은 75세 초과 노인 환자에서 심뇌혈관질환의 일차 예방을 위한 스타틴의 사용은 충분한 근거가 부족하나 사망률을 감소시킬 가능성이 제시되어 고려할 수 있다.^{d)}
- 심뇌혈관질환 및 당뇨병을 동반하지 않은 75세 초과 노인 환자에서 심뇌혈관질환의 일차 예방을 위한 스타틴의 사용은 심뇌혈관질환 위험도 감소에 따른 이득, 이상약물반응, 약물상호작용, 환자의 선호도 등을 평가하여 고려할 수 있다.

▼ 근거 설명

- a) 다수의 전향적 임상연구에서 심뇌혈관질환을 동반한 75세 초과 노인에서 이차 예방을 위한 스타틴 치료로 심뇌혈관사건 발생이 감소하였다.² 또한 심근경색증이 있었던 초고령 노인을 대상으로 한 등록연구에서도 스타틴 치료는 심뇌혈관질환 사망률의 감소와 관련이 있었다.³ 따라서 심뇌혈관질환을 동반한 75세 초과 노인에서 이차 예방을 위해 스타틴 사용을 고려하여야 한다. 단, 임상연구에 참여하였던 노인들은 일반 인구집단의 노인들보다 건강하였을 가능성을 고려하여야 하며, 심뇌혈관질환을 동반한 75세 초과 노인에서 스타틴을 사용할 때는 죽상경화성 심뇌혈관질환 위험도 감소에 의한 잠재적 이득, 이상약물반응, 약물 상호작용, 환자의 선호도 등을 모두 평가하여 선택하도록 한다.²
- b) 심뇌혈관질환을 동반하지 않은 75세 초과 노인에서 당뇨병이 있는 경우 일차 예방을 위해 스타틴 사용을 고려할 때는 죽상경화성 심뇌혈관질환 위험도 감소에 의한 잠재적 이득, 이상약물반응, 약물 상호작용, 환자의 선호도 등을 모두 평가하여 선택하도록 한다.²
- c) 노인에서는 다른 여러 질환이 동반되어 있을 수 있고, 다수의 다른 약제들을 복용하고 있는 경우가 많으며, 약동학적 또는 약력학적 특성에 변화가 있을 수 있으므로 약제의 부작용 및 투약 안전성에 대한 고려가 필요하다. 특히 스타틴과 다른 약제와의 상호작용으로 인해 근육통이나 근염, 드물기는 하지만 횡문근융해증과 같은 스타틴-관련 근육 독성(statin-associated muscle toxicity)의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 노인에서는 지질강하제를 사용하는 경우 소량부터 시작하여 증량하여야 한다.^{2,4}
- d) 심뇌혈관질환자 또는 고위험 당뇨병을 동반하지 않은 75세 초과 노인에서 이상지질혈증이 동반된 경우 일차 예방 목적으로 스타틴을 투여하는 무작위 전향적 연구는 현재까지 시행되지 않았다. 다만 65세 이상의 노인에서 수행된 다수의 전향적 무작위 연구를 대상으로 시행된 메타분석에서 75세 초과 노인에서 일차 예방목적의 스타틴 사용이 사망률을 줄였다는 결과가 있으나 제한적이며 충분한 근거는 부족하다. 다만 심뇌혈관질환 및 고위험 당뇨병 환자에서는 스타틴 사용을 통한 심혈관 사고 감소 효과가 확인되므로 사용을 고려한다.

▼ 참고문헌

1. Kostis JB, Giakoumis M, Zinonos S, et al. Meta-analysis of usefulness of treatment of hypercholesterolemia with statins for primary prevention in patients older than 75 years. Am J Cardiol 2020;125(8):1154-1157.
2. 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. Circulation 2014;129(25):S1-S45.
3. Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. J Am Coll Cardiol 2010;55(13):1362-1369.
4. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z, Catapano AL, 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(14):1769-1818.



6. 임신부 및 수유부에서 이상지질혈증

권고 적용군	임신부 및 수유부	진료환경	의료기관
중재/실행지표	스타틴 중지		
비교지표	스타틴 지속		
결과물	산모 및 태아 건강 유지		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 임신 중 고혈압 질환-전자간증(preeclampsia)-의 합병증을 경험한 여성은 10~15년 뒤 심혈관질환 또는 뇌졸중의 위험이 증가하므로, 분만 후 산욕기에 혈중 지질 검사를 통한 주적 관찰을 권고한다.	I	A	94, 95
• 임신부의 고증성지방혈증은 신생아 체중 증가, 거대아 위험도 증가와 연관이 있으므로, 이에 대한 관리를 고려한다.	II a	A	96-101
• 임신 중 고콜레스테롤혈증을 치료하는 것이 임신부 건강에 유익하다는 확실한 증거가 없고, 콜레스테롤은 태아 발육 과정에도 필요한 성분이므로 임신, 수유 중 스타틴 사용은 권고하지 않는다. ^{a)}	I	A	54, 102-105

이익 및 불이익[†]

- 이 익: 약물 투여 중단으로 약물 부작용 위험 없음
- 불이익: 심뇌혈관질환 위험도 증가

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 클 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 임신 중 오메가-3 지방산(long-chain polyunsaturated fatty acids, LCPUFA) 투여는 조산과 저체중아(low birth weight, LBW) 발생 위험을 감소시킨다.¹⁻³

▼ 근거 설명

- a) 임신부 또는 수유부에게 스타틴, 피브레이트, 에제티미브를 투여한 무작위 환자-대조군 연구는 아직 없으므로, 스타틴이 태아 기형 발생위험을 증가시킨다는 뚜렷한 증거는 없다.^{4,5} 그러나 소수성 스타틴 투여가 태아 기형 발생과 연관되어 있을 가능성을 보고한 소수의 증례보고가 있고, 스타틴이 태아 유산 위험을 높일 수 있다는 보고 또한 있다.^{6,7}



참고문헌

1. Amirani E, Asemi Z, Asbaghi O, et al. The effects of omega-3 fatty acids supplementation on metabolic status in pregnant women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Metab Disord* 2020;19:1685-1699.
2. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11(11):CD003402.
3. Akintoye E, Sethi P, Harris WS, et al. Fish Oil and peri-operavite bleeding: insights from the Omega-3 fatty acids for prevention of postoperavite atrial fibrillation (OPERA) randomized trial. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004584.
4. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, 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(14):1769-1818.
5. 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. *Circulation* 2014;129(25):S1-S45.
6. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004;350(15):1579-1582.
7. Zarek J, Koren G. The fetal safety of statins: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(6):506-509.



7. 가족성 고콜레스테롤혈증 ①

권고 적용군	생활 습관을 교정한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 높은 가족성 고콜레스테롤혈증 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	약물을 투여하여 LDL 콜레스테롤 치료 목표로 감소시킴		
비교지표	LDL 콜레스테롤 치료 목표로 감소시키기 위한 약물을 투여하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추기 위해 스타틴을 투여하고 필요하면 최대용량으로 증량할 것을 권고한다. ^{a)}	I	B	41-43, 106-111
• 일반 환자에 비해서 목표치에 도달하기 어려울 수 있으므로 기저치에 비해서 50% 이상을 감소시키는 것을 치료 목표로 고려한다. ^{b)}	IIa	B	41-43, 106-109, 112

이익 및 불이익[†]

- 이익: 심뇌혈관질환 위험도 감소
- 불이익: (약물 치료 시) 부작용 가능성

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 클 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 가족성 고콜레스테롤혈증 진단기준(표 6 참고)

진료 의뢰

- 약물의 용량을 최대한 증량시키거나 병용하여도 LDL 콜레스테롤 수치가 기저치의 50% 이상 낮아지지 않는 경우 이상지질혈증 전문가에게 진료 의뢰를 권고한다.

▼ 근거 설명

- a) 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 LDL 콜레스테롤 수치가 매우 높으며, 일반적으로 통상의 환자에 비해서 LDL 콜레스테롤 농도의 목표치에 도달하기 어렵다. 그러나 적극적인 LDL 콜레스테롤 치료를 통해 심혈관질환 발생을 줄일 수 있다. 따라서 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추기 위해 진단 즉시 약물치료를 시작하도록 한다. 약물치료 시에는 최대용량 스타틴을 투여하게 되며 대부분 에제티미브 병용요법이 필요하다.
- b) 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 기저치에 대비 50% 이상을 감소시키는 것을 치료 목표로 한다. 기존의 심뇌혈관질환 병력이 있거나, 다른 주요 위험인자가 있는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 초고위험군으로 분류할 수 있고, 이 경우 LDL 콜레스테롤을 기저치 대비 50% 이상 낮추는 것 외에 LDL 콜레스테롤 < 55 mg/dL을 치료 목표로 고려할 수 있다. 심뇌혈관질환의 병력과 다른 주요 위험인자가 없는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 고위험군으로 분류할 수 있으며, LDL 콜레스테롤 < 70 mg/dL을 치료 목표로 고려할 수 있다.¹ 초고위험군에서는 치료 목표 달성이 어려운 경우 PCSK9 억제제를 추가하여야 한다. 두 가지 이상의 지질강하제 병용 시 부작용이 증가할 수 있으므로, 지질강하제에 복용에 따른 혼한 부작용, 예를 들면 근육 관련 증상, 간 기능 이상 등의 발생에 대해 주의 깊게 관찰한다.

▼ 참고문헌

1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41(1):111-188.



7. 가족성 고콜레스테롤혈증 ②

권고 적용군	약물을 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표로 조절되지 않는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자	진료환경	의료기관
중재/실행지표	약물의 용량을 최대한 증량시키거나 병용하여 기저치보다 50% 이상 감소시킴		
비교지표	기저치보다 50% 이상 감소시키기 위한 약물 증량 또는 병용하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고등급	근거수준	권고도출 자료원
• 스타틴을 최대용량으로 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표 이하로 조절되지 않을 경우, 에제티미브를 병용하여 기저치보다 50% 이상 낮출 것을 권고한다. ^{a)}	I	A	41-43, 106-111
• 스타틴을 최대용량으로 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표 미만으로 조절되지 않을 경우, 에제티미브 추가 이후에 다른 약제들(PCSK9 억제제, 담즙산 제거제 등)을 병용하여 기저치보다 50% 이상 낮출 것을 고려한다. ^{a)}	IIa	B	41-43, 106-110, 112-114
• 심뇌혈관질환이 있거나 심뇌혈관질환 발생위험이 높은 경우(추가적인 위험인자가 있거나, 조기 심혈관질환의 가족력, 높은 Lp(a) 수치), 또는 스타틴 불내성이 있는 경우의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서는 PCSK9 억제제 치료를 고려한다. ^{b)}	IIa	C	3, 4, 114-133

이익 및 불이익[†]

- 이 익: 심뇌혈관질환 발생 위험도 감소
- 불이익: (약물 치료 시) 부작용 가능성

[†] 이익이 발생 가능한 불이익보다 클 것으로 판단함.

진료 시 고려할 점

- 두 가지 지질강하제 병용 시 부작용이 증가할 수 있다.

진료 의뢰

- 약물의 용량을 최대한 증량시키거나 병용하여도 LDL 콜레스테롤 수치가 기저치의 50% 이상 낮아지지 않는 경우 이상지질혈증 전문가에게 진료 의뢰를 권고한다.

▶ 근거 설명

- a) 스타틴을 최대용량으로 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표 이하로 조절되지 않을 경우, 에제티미브를 병용하여 기저치보다 50% 이상 낮출 것을 권고한다. 스타틴에 에제티미브를 병용한 이후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표 이하로 조절되지 않고, 기저치보다 50% 이상으로 낮춰지지 않을 경우, 다른 약제들(PCSK9 억제제, 담즙산 제거제 등)을 병용하여 기저치보다 50% 이상 낮출 것을 고려한다.¹
- b) 기존의 심뇌혈관질환 병력이 있거나, 다른 주요 위험인자가 있는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 초고위험군으로 분류하며, 최대용량 스타틴, 에제티미브 병용투여 후에도 치료 목표 달성이 어려운 경우 PCSK9 억제제 추가를 고려할 수 있다.² 부작용 등의 사유로 최대용량 스타틴 투여가 어려운 경우에도 PCSK9 억제제 투여를 고려할 수 있다.

▶ 참고문헌

1. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. Eur Heart J 2017;38(29):2245-2255.
2. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. N Engl J Med 2017;376(16):1527-1539.

표 6. 가족성 고콜레스테롤혈증(FH) 진단을 위한 Simon Broome 기준

Definite FH	아래 언급된 콜레스테롤 수치이면서 건의 황색종, 혹은 1차나 2차 친척 ¹⁾ 중에 이런 소견이 있는 경우, 혹은 <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> 유전자 돌연변이가 있는 경우		
Possible FH	아래 언급된 콜레스테롤 수치이면서 다음 중 하나 이상에 해당될 경우 심근경색증 가족력: 2차 친척 ¹⁾ < 50세 혹은 1차 친척 ¹⁾ < 60세 고콜레스테롤혈증 가족력: 1, 2차 친척 ¹⁾ 중 성인 > 7.5 mmol/L (290 mg/dL) 혹은 16세 미만의 자녀, 형제 > 6.7 mmol/L (260 mg/dL)		
콜레스테롤 수치	TC	LDL-C	
	소아	> 6.7 mmol/L (260 mg/dL)	> 4.0 mmol/L (155 mg/dL)
	성인	> 7.5 mmol/L (290 mg/dL)	> 4.9 mmol/L (190 mg/dL)

FH, familial hypercholesterolemia; TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol

¹⁾ 1차 친척: 부모, 형제, 자녀; 2차 친척: 부모의 형제, 조카, 조부모, 손주, 이복형제

[출처. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.]



[별첨자료] 소아청소년의 이상지질혈증

소아청소년의 이상지질혈증의 치료					
1) 소아의 이상지질혈증 치료는 성인에서와 마찬가지로 적극적인 생활 습관 개선이 중요하다.					
2) 이상지질혈증이 있는 소아청소년에서 적어도 6개월 이상 생활 습관 개선을 시행하였으나 실패한 경우에 LDL-C 수치와 심혈관질환의 위험도를 평가하여 약물치료를 고려할 수 있다.					
3) 특수한 경우를 제외하고 일반적으로 10세 이상에서 약물치료를 시작할 수 있다.					
4) 소아청소년에서의 LDL-C 목표치는 130 mg/dL 이하이다.					
5) LDL-C 수치가 다음과 같을 때 약물 치료를 시작한다.					
① 6개월 이상 생활 습관 개선을 시행한 10세 이상의 소아에서 LDL-C 190 mg/dL 이상인 경우					
② 6개월 이상 생활 습관 개선을 시행한 10세 이상의 소아에서 LDL-C 160~189 mg/dL하면서 심혈관질환 발생의 고위험군인 경우(조기 관상동맥질환의 가족력이 있는 경우, 또는 적어도 2개 이상의 심혈관질환 중등도 위험인자가 있는 경우)					
③ 6개월 이상 생활 습관 개선을 시행한 10세 이상의 소아에서 LDL-C 130~159 mg/dL이면서, 당뇨병이 있거나, 심혈관질환의 과거력이 있는 경우					
6) LDL-C 130~189 mg/dL인 10세 이상의 소아에서 심혈관질환 발생의 고위험군이 아닌 경우에는 생활 습관 개선을 통해 체질량지수 85 percentile 이하로 조절한다.					
7) 약물치료 시 주기적인 부작용 평가를 시행한다.					
8) 소아청소년에서 스타틴의 장기적 사용에 대한 안정성은 아직 잘 확립되어 있지 않다.					

표 7. 이상지질혈증에 사용되는 약물의 주요 효과 및 용량

분류	약제	개시용량	최대 하루 용량 (10세 이상 소아 임상연구)	최대 일일 용량 (성인기준)	소아 FDA 승인
HMG-CoA 환원효소 억제제 (스타틴)	Atorvastatin	5~10 mg	20 mg	80 mg	승인
	Fluvastatin	20 mg	80 mg	80 mg	승인
	Lovastatin	10 mg	40 mg	80 mg	승인
	Pravastatin	10 mg	40 mg (14~18세) 20 mg (8~13세)	80 mg	승인
	Rosuvastatin	5 mg	20 mg	40 mg	승인
	Simvastatin	10 mg (10세 이상) 5 mg (10세)	40 mg	40 mg	승인
콜레스테롤 흡수 억제제	Ezetimibe	10 mg	10 mg	10 mg	승인
피브린산 유도체	Gemfibrozil	1,200 mg	데이터 부족	1,200 mg	비승인
	Fenofibrate	40 mg	데이터 부족	130~200 mg	비승인
담즙산 제거제	Cholestyramine	2~4 g 혹은 240 mg/kg/일	8 g 4 g (10세 미만)	16 g	승인
	Colestipol	2.5~5 g	12 g	20 g	비승인
	Colesevelam	1.25 g	3.75 g	3.75 g	제한적 승인
오메가-3 지방산	Omega-3-acid ethyl esters	1 g	데이터 부족	4 g	비승인

[출처. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.]



권고도출 자료원

1. Kim S, Han S, Rane PP, et al. Achievement of the low-density lipoprotein cholesterol goal among patients with dyslipidemia in South Korea. *PLoS One* 2020;15(1):e0228472.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-2397.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-1722.
4. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(22):2097-2107.
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(4):811-822.
6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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(9435):685-696.
7. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-1435.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-1504.
9. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. Impact of lower versus higher LDL cholesterol targets on cardiovascular events after ischemic stroke in patients with diabetes. *Diabetes* 2021;70(8):1807-1815.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, 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(9607):117-125.
11. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, et al. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur Heart J* 2006;27:2323-2329.
12. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-1226.
13. Hong N, Lee YH, Tsujita K, et al. Comparison of the Effects of ezetimibe-statin combination therapy on major adverse cardiovascular events in patients with and without diabetes: a meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2018;33:219-227.
14. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-1582.
15. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia



- and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941-950.
16. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618-628.
 17. Franczyk-Skora B, Gluba A, Banach M, et al. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:758-767.
 18. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339-352.
 19. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, et al. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013;45:1605-1612.
 20. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with allcause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-2081.
 21. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, et al. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:554-562.
 22. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:829-839.
 23. SHARP Investigators; Baigent C, Landray MJ, Reith 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.
 24. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group; Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy-a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;72:35-44.
 25. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007784.
 26. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009;54(5):810-819.
 27. Tonelli M, Jose P, Curhan G, et al. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ* 2006;332 (7555):1426.
 28. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(3):259-305.

29. Zhao YY, Weir MA, Manno M, et al. New fibrate use and acute renal outcomes in elderly adults a population-based study. *Ann Intern Med* 2012;156(8):560–569.
30. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.
31. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
32. AURORA Study Group; Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
33. Holdaas H, Fellstrom B, JardineAG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031.
34. Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B, et al. fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant* 2004;4:988–995.
35. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5:2929–2936.
36. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators; Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–559.
37. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382(1):9–19.
38. Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, et al. The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *EBioMedicine* 2015;2(9):1 071–1078.
39. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017;136(25):2440–2450.
40. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, et al. Stroke prevention with the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke* 2020;51(5):1546–1554.
41. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, 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(14):1769–1818.
42. Perk J, De Backer G, Gohlke H, 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(13):1635–1701.
43. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract* 2012;18:1–78.
44. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from



- 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376(9753):1670-1681.
45. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart study, 1950 to 2005. Circulation 2009;119(13):1728-1735.
 46. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360(9346):1623-1630.
 47. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344(8934):1383-1389.
 48. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366(9493):1267-1278.
 49. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. Ann Intern Med 1998;129(9):681-689.
 50. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b2376.
 51. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al. 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):1-9.
 52. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007;357(22):2248-2261.
 53. Neil HA, DeMicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS). Diabetes Care 2006;29(11):2378-2384.
 54. 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.
 55. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41(1):111-188.
 56. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. Circulation 2019;139(25):e1082-e1143.
 57. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. Korean J Intern Med 2019;34(4):723-771.
 58. Mortensen MB, Falk E. Primary prevention with statins in the elderly. J Am Coll Cardiol 2018;71(1):85-94.

59. Fleg JL, Forman DE, Berra K, et al. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128(22):2422-2446.
60. Gar nkel D, Ilhan B, Bahat G. Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy. *Ger Adv Drug Saf* 2015;6(6):212-233.
61. Qi K, Reeve E, Hilmer SN, et al. Older peoples' attitudes regarding polypharmacy, statin use and willingness to have statins deprescribed in Australia. *Int J Clin Pharm* 2015;37(5):949-957.
62. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG, et al. Long-term use of cardiovascular drugs: challenges for research and for patient care. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(11):1273-1285.
63. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152(8):488-496.
64. Sanchez A, Pijoan JI, Pablo S, et al. Addressing low-value pharmacological prescribing in primary prevention of CVD through a structured evidence-based and theory-informed process for the design and testing of de-implementation strategies: the DE-imFAR study. *Implement Sci* 2020;15(1):8.
65. Tikkanen MJ, Holme I, Cater NB, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (80 mg) to simvastatin (20 to 40 mg) in patients aged < 65 versus ≥ 65 years with coronary heart disease (from the Incremental DEcrease through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] study). *Am J Cardiol* 2009;103(5):577-582.
66. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, et al. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 2006;166(6):605-609.
67. Akushevich I, Kravchenko J, Ukrainetsva S, et al. Age patterns of incidence of geriatric disease in the U.S. elderly population: medicare-based analysis. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(2):323-327.
68. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002;162(20):2269-2276.
69. Fried TR, Tinetti ME, Towle V, et al. Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Arch Intern Med* 2011;171(20):923-928.
70. Robinson JG, Bakris G, Torner J, et al. Is it time for a cardiovascular primary prevention trial in the elderly?. *Stroke* 2007;38(2):441-450.
71. Porock D, Oliver DP, Zweig S, et al. Predicting death in the nursing home: development and validation of the 6-month minimum data set mortality risk index. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(4):491-498.
72. Stineman MG, Xie D, Pan Q, et al. All-cause 1-, 5-, and 10-year mortality in elderly people according to activities of daily living stage. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(3):485-492.
73. Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, et al. External validation of an index to predict up to 9-year mortality of community-dwelling adults aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(8):1444-1451.
74. Fried TR, Tinetti ME, Iannone L, et al. Health outcome prioritization as a tool for decision making



- among older persons with multiple chronic conditions. *Arch Intern Med* 2011;171(20):1854–1856.
75. Barry MJ, Edgman-Levitin S. Shared decision making—pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med* 2012;366(9):780–781.
 76. Man-Son-Hing M, Gage BF, Montgomery AA, et al. Preference-based antithrombotic therapy in atrial fibrillation: implications for clinical decision making. *Med Decis Making* 2005;25(5):548–559.
 77. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, et al. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med* 2002;346(14):1061–1066.
 78. Ditto PH, Druley JA, Moore KA, et al. Fates worse than death: the role of valued life activities in health-state evaluations. *Health Psychol* 1996;15(5):332–343.
 79. Rosenfeld KE, Wenger NS, et al. End-of-life decision making: a qualitative study of elderly individuals. *J Gen Intern Med* 2000;15(9):620–625.
 80. Nease RF Jr, Kneeland T, O'Connor GT, et al. Variation in patient utilities for outcomes of the management of chronic stable angina: Implications for clinical practice guidelines. *JAMA* 1995;273(15):1185–1190.
 81. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol* 2010;257(1):85–90.
 82. Gray SL, Boudreau RM, Newman AB, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and statin use and incident mobility limitation in community-dwelling older adults: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(12):2226–2232.
 83. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J* 2011;32(22):2748–2757.
 84. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643–2653.
 85. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, et al. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012;29(4):453–463.
 86. Paynter NP, Mazer NA, Pradhan AD, et al. Cardiovascular risk prediction in diabetic men and women using hemoglobin A1c vs. diabetes as a high-risk equivalent. *Arch Intern Med* 2011;171(19):1712–1718.
 87. Elley CR, Robinson E, Kenealy T, et al. Derivation and validation of a new cardiovascular risk score for people with type 2 diabetes: the New Zealand diabetes cohort study. *Diabetes Care* 2010;33(6):1347–1352.
 88. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, et al. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care* 2004;27(1):201–207.
 89. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, et al. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med* 2007;357(23):2371–2379.
 90. Daniels SR, Jacobson MS, McCrindle BW, et al. American Heart Association childhood obesity research summit report. *Circulation* 2009;119(15):e489–e517.
 91. Jacob M, Cho L. Asian Americans and cardiometabolic risk why and how to study them. *J Am*

- Coll Cardiol 2010;55(10):974-975.
92. Bainey KR, Jugdutt BI. Increased burden of coronary artery disease in South-Asians living in North America. Need for an aggressive management algorithm. Atherosclerosis 2009;204(1):1-10.
 93. Arai H, Sasaki J, Yokote K, et al. Ezetimibe in prevention of cerebro-and cardiovascular events in middle-to high-risk, elderly (75 Years Old or Over) patients with elevated LDL-cholesterol: a multicenter, randomized, controlled, open-label trial. Circulation 2018;138(26):e753.
 94. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, et al. 2021 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. Candian Journal of Cardiology 2021;37:1129-1150.
 95. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and stroke Statistics-2021 Update. A report from the American Heart Association. Circulation 2021;l143:e254-e743.
 96. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, et al. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. Diabet Med 2005;22:21-25.
 97. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, et al. Maternal serum triglyceride at 24--32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. Obstet Gynecol 2001;97:776 -780.
 98. Knopp RH, Magee MS, Walden CE, et al. Prediction of infant birth weight by GDM screening tests. Importance of plasma triglyceride. Diabetes care 1992;15:1605-1613.
 99. Nolan CJ, Riley SF, Sheedy MT, et al. Maternal serum triglyceride, glucose tolerance, and neonatal birth weight ratio in pregnancy. Diabetes care 1995;18:1550-1556.
 100. Wang J, Moore D, Subramanian A, et al. Gestational dyslipidaemia and adverse birthweight outcomes: a systematic review and meta-analysis. Obesity 2018;1256-1268.
 101. Nascimento IBD, Dienstmann G, Souza MLR, et al. Dyslipidemia and maternal obesity: prematurity and neonatal prognosis. Rev Assoc Med Bras (1992)2018;64(3):264-271.
 102. Zarek J, Koren G. The fetal safety of statins: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can 2014;36(6):506-509.
 103. Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, et al. Fetal toxicity associated with statins: a systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis 2021;327:59-67.
 104. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation: Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, 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(14):1769-1818.
 105. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. N Engl J Med 2004;350(15):1579-1582.
 106. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members; Wanner C, Tonelli M. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. Kidney international 2014;85(6):1303-1309.



107. Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29(21):2625–2633.
108. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, et al. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2002;22(2):274–282.
109. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association expert panel on population and prevention science; the councils on cardiovascular disease in the young, epidemiology and prevention, nutrition, physical activity and metabolism, high blood pressure research, cardiovascular nursing, and the kidney in heart disease; and the interdisciplinary working group on quality of care and outcomes research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006;114(24):2710–2738.
110. McCrindle BW. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol* 2012;23(6):525–531.
111. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(17):1421–1429.
112. Stein EA, Marais AD, Szamosi T, et al. Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2010;156(2):231–236.
113. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS); Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2017;38:2245–2255.
114. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators; Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1527–1539.
115. Dufour R, Bergeron J, Gaudet D, et al. Open-label therapy with alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: results from three years of treatment. *Int J Cardiol* 2017;228:754–760.
116. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or higher. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30(5):473–483.
117. Farnier M, Gaudet D, Valcheva V, et al. Efficacy of alirocumab in high cardiovascular risk populations with or without heterozygous familial hypercholesterolemia: Pooled analysis of eight ODYSSEY Phase 3 clinical program trials. *Int J Cardiol* 2016;223:750–757.
118. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J* 2016;37(48):3588–3595.
119. Teramoto T, Kobayashi M, Tasaki H, et al. Efficacy and safety of alirocumab in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or at high cardiovascular risk with hypercholesterolemia

- not adequately controlled with statins-ODYSSEY JAPAN randomized controlled trial. *Circ J* 2016;80(9):1980-1987.
120. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015;36(43):2996-3003.
 121. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014;28(3):281-289.
 122. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9836):29-36.
 123. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126(20):2408-2417.
 124. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385(9965):331-340.
 125. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, et al. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013;128(19):2113-2120.
 126. Langslet G, Emery M, Wasserman SM. Evolocumab (AMG 145) for primary hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13(5):477-488.
 127. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs. ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9(6):758-769.
 128. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial. *J Clin Lipidol* 2016;10(3):627-634.
 129. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015;13:123.
 130. Ge X, Zhu T, Zeng H, et al. A systematic review and meta-analysis of therapeutic efficacy and safety of alirocumab and evolocumab on familial hypercholesterolemia. *Biomed Res Int* 2021;202:18032978.
 131. Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP, et al. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1,578 patients with familial hypercholesterolemia: results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. *J Clin Lipidol* 2018;12(4):958-965.



132. Squizzato A, Suter MB, Nerone M, et al. PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017;12(7):1043-1053.
133. Pećin I, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. Prevention of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia: the role of PCSK9 inhibitors. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24(13):1383-1401.

부록 1



1. 이상지질혈증 치료약제

부록 1

1. 이상지질혈증 치료약제

출처. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.

스타틴: HMG-CoA 환원효소 억제제	
용법/용량	lovastatin: 20~80 mg/일, 저녁식사와 함께 복용
	pravastatin: 10~40 mg/일, 저녁시간 투여가 더 효과적임
	simvastatin: 20~40 mg/일, 저녁시간 투여가 더 효과적임
	fluvastatin: 20~80 mg/일, 저녁시간 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 필요함.

에제티미브	
용법/용량	10 mg 제제를 1일 1회 복용
추적 검사	지질지표
부작용	복통, 설사, 소화불량, 위식도 역류, 식욕 감소, 관절통, 근육 연축, 흉통, 피로감, transaminase의 상승, gamma-glutamyltransferase의 상승, creatine kinase 상승
금기증	약물에 대한 과민 반응 임신부와 수유부, 급성간질환이나 중등도 이상의 만성간기능 저하 환자



PCSK9 억제제	
용법/용량	alirocumab: 75 mg 또는 150 mg 피하주사 evolocumab: 140 mg/mL 2주 간격 또는 420 mg 1달 간격 피하주사
추적 검사	지질지표 기능 검사
부작용	주사부위 이상 반응
금기증	alirocumab 또는 evolocumab에 과민 반응

피브린산 유도체	
용법/용량	bezafibrate: 400~600 mg/일, 1일 1~3회, 식후 fenofibrate: 160~200 mg/일, 1일 1회, 식후 즉시
추적 검사	지질지표, 간기능 검사, 신기능 검사, 근육 효소(설명할 수 없는 근육통이나 근력 약화가 있는 경우)
부작용	소화장애, 근육병증
금기증	심한 간질환 및 담낭질환, 피브린산에 대한 약물 과민 반응이 있는 경우 절대 금기, 신장 기능이 저하되어 있는 경우 주의가 필요함.

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

부록 2



1. 진료지침 개정 범위와 목적
2. 이해당사자의 참여
3. 진료지침 개발의 엄격성(개발 방법)
4. 표현의 명확성
5. 진료지침의 적용성
6. 편집의 독립성
7. 수용개발에 사용된 진료지침 목록
8. 진료지침 개발 방법의 제한점
9. 보급 및 활용
10. 기타
11. 이상지질혈증 임상진료지침에 사용한 용어

부록 2

[개정 방법(2022)]

1. 진료지침 개정 범위와 목적

진료지침(권고) 적용 대상	이상지질혈증 환자
개정 범위	<p>1. 이상지질혈증 진단 - 선별대상, 진단 방법, 분류 기준</p> <p>2. 이상지질혈증 치료 - 치료 목표(LDL 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤), 치료 방법, 치료 후 추적관찰</p> <p>3. 이상지질혈증 비약물요법 - 비약물요법, 식사요법, 운동요법, 기타 생활요법</p> <p>4. 이상지질혈증 약물요법 - 약제의 선택 기준, 약제의 병용요법, 약제의 투여 기간</p> <p>5. 특수집단에서 이상지질혈증 - 관상동맥질환, 당뇨병, 만성콩팥병, 뇌혈관질환, 노인, 임신부 및 수유부, 가족성 고콜레스테롤혈증</p>
목적	<p>이상지질혈증 진료지침의 개정 목적은 주 사용자인 개원의뿐만 아니라 관련 의료진에게 근거수준과 이익이 명백하고 객관적인 근거기반 권고를 제공함으로써 보다 안전하고 효과적인 의사결정을 할 수 있도록 도움을 주기 위함이다.</p> <p>이상지질혈증 진료지침의 개정 및 활용을 통해서 구체적으로 달성하고자 하는 목적은 다음과 같다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 이상지질혈증 환자의 정확한 선별과 진단 • 비약물요법을 통한 이상지질혈증 관리 • 효과적인 약물치료를 통한 이상지질혈증 관리 • 적정 진료의뢰를 통한 이상지질혈증 악화 예방
예상 편익	이상지질혈증 개선, 심뇌혈관질환 발생 및 재발 감소, 합병증 발생지연 및 예방, 사망률 감소



2. 이해당사자의 참여

다학제 진료지침 개정위원회의 구성 및 역할	[구성]
	<ul style="list-style-type: none">• 이상지질혈증 진료지침의 개정 범위를 고려하여 적합한 전문가를 9개 학회 (한국지질·동맥경화학회, 대한고혈압학회, 대한당뇨병학회, 대한내분비학회, 대한비만학회, 대한뇌졸중학회, 대한가정의학회, 대한신장학회, 대한개원의협의회)로부터 추천받아 제정위원회(6명) 및 개정위원회(14명)를 구성하여 운영하였음.• 1명의 지침개발 방법론 전문가 및 근거지원팀이 지침개발에 참여하였으며, 1명의 의학전문 사서가 체계적 문헌검색 전략과 검색 식을 개발하여 적용하고, 체계적으로 가이드라인 검색을 수행함.

	<ul style="list-style-type: none"> - 약제의 선택 기준: 원호연 - 약제의 병용요법: 원호연 - 약제의 투여 기간: 조상호 - 관상동맥질환에서 이상지질혈증: 이찬주 - 당뇨병에서 이상지질혈증: 정경연 - 만성콩팥병에서 이상지질혈증: 유태현 - 뇌혈관질환에서 이상지질혈증: 박광열 - 노인과 이상지질혈증: 최성훈 - 임산부 및 수유부에서 이상지질혈증: 김종우 - 가족성 고콜레스테롤혈증: 김종우
진료지침 적용 집단의 관점과 선호도	<ul style="list-style-type: none"> • 진료지침 적용 대상인 이상지질혈증 환자를 대상으로 치료 및 관리 영역의 관점과 선호도에 대한 문헌 검토를 수행함. 이 일차 진료 의사용 진료지침에서는 환자의 관점과 선호도에 대한 조사를 직접 수행하지 않았음. 그러나 대한의학회에서는 의사용 진료지침의 근거 기반 권고와 연계하여 별도의 환자 정보 리플릿 및 일반인용 자료집을 개발하고 있으며, 이때 이상지질혈증 환자 및 일반인을 대상으로 이상지질혈증 치료 및 관리에 대한 의견 조사를 수행하여 이들의 관점과 선호도를 파악하고 일부 반영하고 있음. • ‘노인과 이상지질혈증’ 영역의 권고 활용을 위해 제시한 진료 시 고려할 점으로 스타틴 사용에 대한 환자의 선호도 평가가 제시되어 있음. <ul style="list-style-type: none"> - 심뇌혈관질환 및 당뇨병을 동반하지 않은 75세 초과 노인 환자에서 심뇌혈관질환의 일차 예방을 위한 스타틴의 사용은 심뇌혈관질환 위험도 감소에 따른 이득, 이상 약물 반응, 약제 상호작용, 환자의 선호도 등을 평가하여 고려할 수 있다. • 의사와 환자의 스타틴 치료 및 스타틴 연계 부작용(Statin-Associated Side Effects, 이하 SASEs)에 대한 관점에 영향을 미치는 요인을 파악하기 위하여 스타틴을 늘 처방하는 의사(20명)와 부작용 경험이 있는 심혈관질환 환자(17명)를 대상으로 인터뷰를 수행한 결과 SASEs에 대한 환자의 선입견이나 의사의 제한된 진료 시간으로 인한 소통의 문제로 SASEs에 대한 의사와 환자의 관점(중증도, 기간, 발생 시점)이 다양하고 다른 양상을 보였다는 연구 결과가 있음. 특히 환자들은 의사가 시행착오 접근 방법(trial and error approach)으로 SASEs를 관리·치료할 경우 이에 대한 선호도가 낮아 불만이 표출될 수 있음. 또한 의사와 환자 간에 SASEs에 대한 활발한 토의가 이루어지는 데에 인터넷, 사회관계망서비스가 중요한 역할을 하고 있고, 이러한 정보 공여 자원들이 환자의 관점 형성에 영향을 미친다고 보고함¹⁾.
진료지침 사용자	<ul style="list-style-type: none"> • 목표 사용자: 개원의(내과, 가정의학과, 일반과 등) • 진료환경: 일차 의료기관 • 지침사용 방법: 권고 적용군, 중재/실행지표, 비교지표, 결과물, 그리고 진료환경을 감안하여 진료 영역별 권고를 적용하되, 필요한 경우 진료 시 고려할 점을 참고

¹⁾ Ahmed ST, Akeroyd JM, Mahtta D, et al. Shared decisions: A qualitative study on clinician and patient perspectives on statin therapy and statin-associated side effects. J Am Heart Assoc 2020;9(22):e017915.



3. 진료지침 개발의 엄격성(개발 방법)

- 일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 임상진료지침 개정 기간: 2022년 1월~2023년 12월
- 개발 방법(수용개발과 신규개발 방법을 병행)(그림 2):
우리나라 일차 의료용 가이드라인 개발에는 수용개발을 위해 작성하는 ‘Recommendation Matrix(기 개발 권고 및 연계 근거의 발췌)’의 장점을 최대한 활용 하였으며(ADAPTE 2009, Version 2.0), 여기에 ‘Right-Adapt Checklist (Version 04: Extending the RIGHT statement for reporting adapted practice guidelines in healthcare. 2020)’ 가이드에 의한 최근 3년 이내의 신규 문헌 추가 및 근거 합성 과정을 수행하여 근거의 최신성을 확보하고, 완성도를 높인 개발 방법을 사용하였음.
 - 권고 및 근거 합성용 포맷(Recommendation Matrix) 작성을 통한 권고 및 근거 취합방법의 장점
 - ▶ 다수의 기 개발 가이드라인으로부터 같은 소주제 혹은 PICOH에 대하여 도출된 권고들을 발췌하여 이들 권고가 유사한지 다른지, 다르다면 어떻게 다른지를 한눈에 쉽게 비교하여 볼 수 있음.
 - ▶ 이 권고 및 근거 합성용 포맷(Recommendation Matrix)에서는 권고와 연계되어 있는 지지 근거(supporting evidence)를 문헌 유형별로 제시하고 있기 때문에 강한 근거(strong evidence)를 바탕으로 한 권고를 확인하는 것이 가능하고, 보다 중요하게 참고할 수 있도록 도움을 줌.
 - ▶ 이 권고 및 근거 합성용 포맷(Recommendation Matrix)에서는 기 개발 권고에 사용된 어휘나 문구를 비교해 볼 수 있으므로 권고 문안(recommendation statement)을 작성하는 데 도움을 줌.
 - ▶ 여러 기 개발 가이드라인의 권고 및 근거를 한눈에 볼 수 있도록 발췌·제시하고 있기 때문에 이 검증된 근거들을 총체적으로 검토하는 방법으로 새로 도출한 권고에 대해 심층 토의를 할 수 있는 기초 자료를 제공함.
 - 진료지침 수용개발은 같은 주제 혹은 질문에 대하여 양질의 근거중심 진료지침들이 이미 개발되어 있을 경우 이들 진료지침의 정보를 활용하고 요약하여 새로운 진료지침을 만드는 방법으로 기 개발된 진료지침의 검증된 정보를 최대한 활용할 수 있는 장점이 있음.
 - 개정 영역 도출 방법: 개정이 필요한 영역을 도출(국내외 최신 가이드라인 및 주제별 최신 근거 검토, 주 사용자인 개원의 의견조사 결과 반영, 주관학회 가이드라인 개정 내용 검토 및 반영 등) 후 개정 작업을 수행함.
 - 개발 영역의 추가: 이상지질혈증 제정 및 개발위원회에서 「관상동맥질환에서 이상지질혈증」 영역을 추가하기로 합의함. 이에 신규 영역에 대해서 권고 요약본과 임상진료지침(완본)을 동시에 추가 개발함. 권고 요약본에서 제시하고 있는 근거기반의 권고를 도출하고 진료 시 고려할 점을 집필하기 위한 근거 작업(Recommendation Matrix 작성)을 수행함.
 - 근거의 최신성 확보
 - ▶ 2014년도에 사용한 ‘Source Guidelines’ 개정본에 대한 개정 내용을 검토함. 추가로 권고 및 근거를 포함하고 있는 최신 가이드라인을 선별하여 활용함.
 - ▶ 22개 소분류 영역별(PICOH)로 최신 문헌(RCTs, SR/Meta-analysis)을 검색 후 스크리닝 작업을 수행, 문헌을 선별하여 사용함.

- 완본 집필 포맷의 개정 및 적용: 권고 별(필요 시 진료 시 고려할 점 별)로 근거 설명을 분리해서 집필 제시함. 개발위원회에서 이익과 불이익의 연계 근거를 검토하고, 전문가 의견을 취합, 논의 후 이익 대비 불이익의 크기를 판정함.
 - (체계적 문헌고찰이 필요할 경우) Cochrane SR (Meta-analysis) 매뉴얼에 따라 근거를 합성하고 효과 크기를 분석한 후 그 결과를 기반으로 새로운 권고를 추가하거나 기존 권고를 수정·보완함.
 - 보조 자료 추가 개발: 권고의 순응도 향상을 위해서 주 사용자의 요청에 의해 '의사용 약물 정보 리플릿(Practical tip)'을 진료지침 개정 과정 중에 추가로 개발함.
- 위원회 구성 및 운영: 대한의학회는 9개 유관 학회로부터 위원을 추천받아 이상지질혈증 제정위원회(6명)를 구성하였으며, 제정위원회 위원 추천으로 이상지질혈증 개정위원회(14명)를 구성하여, 권고 초안 도출 및 임상진료지침(완본) 내용 개정을 위해 총 12회의 제정위원회 및 개정위원회 회의를 공동 운영하였음.



대한의학회 가이드라인 개발 방법 (Adaptation + De Novo process)

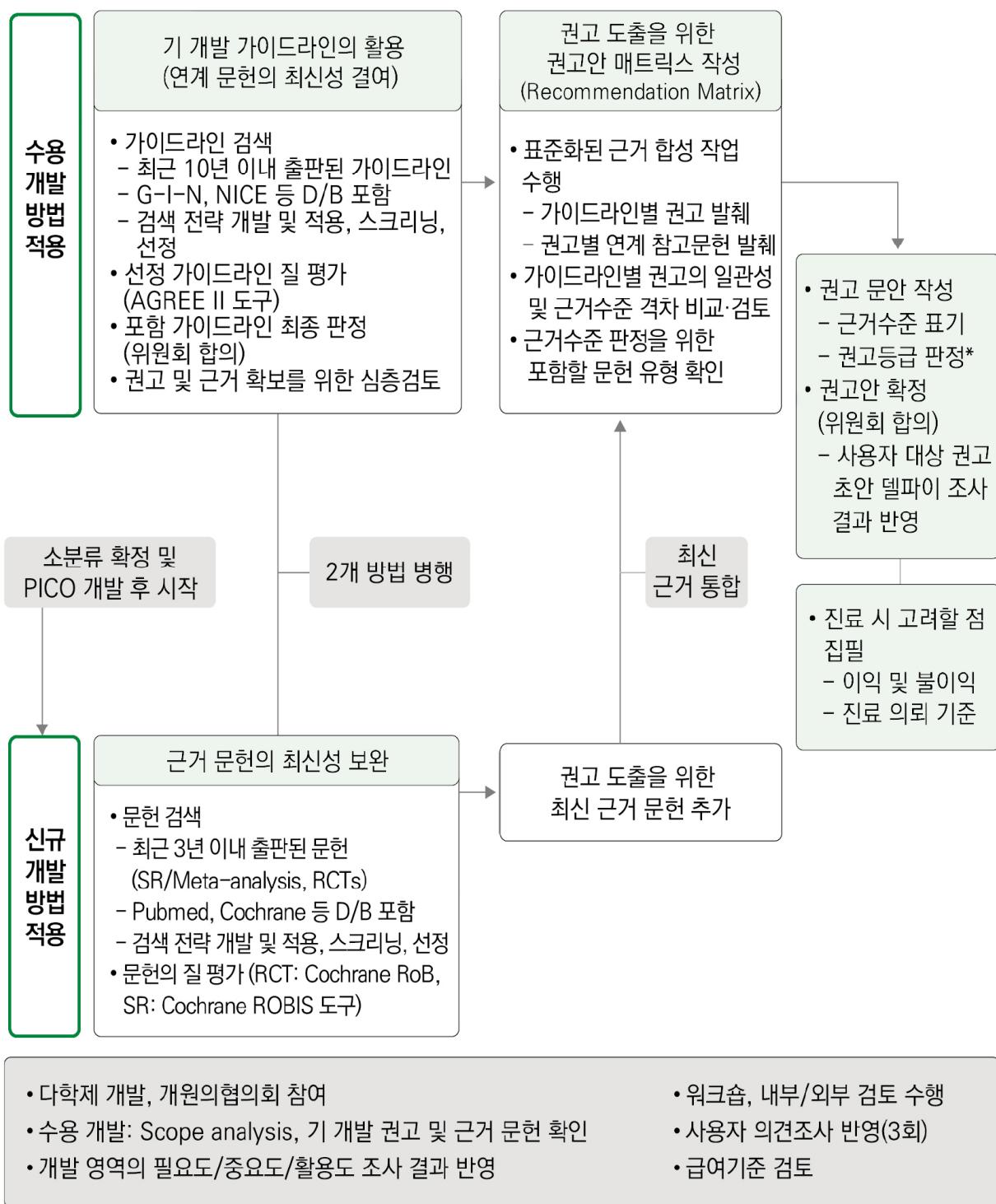


그림 2. 대한의학회 가이드라인 개발 방법

- 임상진료지침 개발지원 워크숍: 진료지침 개정위원회 위원들의 진료지침 개발 방법에 대한 지식과 경험 정도가 다양하기 때문에 대한의학회가 사용하고 있는 표준화된 진료지침 개발 방법론을 습득할 수 있도록 진료지침 개발지원 워크숍을 실시하였음.

일시	워크숍 내용
2022. 06. 14.	<ul style="list-style-type: none"> • 「Recommendation Matrix(기 개발 권고 및 연계 근거의 발췌)」 작성 및 활용 방법 • 기 개발 가이드라인에서 높은 수준의 근거를 기반으로 공통으로 권고하고 있는 내용 검토 • 권고 초안 도출 방법 및 예시를 소개

- 진료지침 개발의 단계별 개발 내용은 다음과 같음.

표 8. 진료지침 개발의 단계별 개발 내용^{1),2),3)}

단계	내용
지침개발 계획단계	<ul style="list-style-type: none"> • 진료지침 개발 관련 위원회 구성 • 개발 계획단계에서의 기획 및 합의
지침개발 준비단계	<ul style="list-style-type: none"> • 일차 의료기관에서 사용이 적합한 가이드라인을 개발하기 위한 목적으로 사용자(개원의) 의견조사 수행(대분류 및 소분류별 활용도, 필요도 수준의 평가) • 개발 영역별 건강 관련 임상 질문 초안 작성 및 질문 확정 • 국내 및 국외 진료지침의 체계적 검색(검색 D/B 선정, 검색전략 개발), 1차 및 2차 스크리닝(포함 및 배제 기준 적용) 수행 • 포함 기준을 만족하는 1차 선정된 진료지침의 질을 평가(AGREE II 도구 사용, 개발의 업격성 평가) • 수용개발에 사용될 양질의 진료지침 선정 • 근거의 최신성 확보(최근 3년 이내의 근거 검색 및 스크리닝, 자료원으로 추가할 문헌 선정, 문헌의 질 평가)
지침개발단계 I (권고 초안 도출 및 권고 요약본 집필단계)	<ul style="list-style-type: none"> • 권고 초안 도출을 위한 근거 합성 작업 및 최신 문헌 검토 (Recommendation Matrix with supporting evidence) • 권고 초안의 도출(근거수준 표기, 권고등급 판정) • 권고안 채택을 위한 사용자 델파이 조사(9점 척도, 권고별 합의 정도에 대한 응답 시 권고의 수용 정도, 적용 가능 정도, 활용 정도를 감안함) 결과를 반영하여 권고안 합의, 확정 • 권고 요약본 집필(권고문안, 진료 시 고려할 점, 권고 관련 이익 및 불이익, 진료 의뢰) • 권고 요약본 초안에 대한 사용자 만족도 조사 수행, 의견 반영
지침개발단계 II (진료지침 완본 집필단계)	<ul style="list-style-type: none"> • 진료지침 완본(Full version) 초안의 작성 <ol style="list-style-type: none"> 1. 확정된 권고 요약본의 콘텐츠 제시 2. 영역별 권고 및 진료 시 고려할 점에 대한 배경의 집필(benefit, harm, benefit-harm balance 포함), 배경 집필 근거 제시 3. (필요할 경우) 알고리즘, 진료 체크리스트 추가 개발·제시 4. 가이드라인 개발 과정 및 방법에 대한 집필



단계	내용
	<ul style="list-style-type: none">5. 권고 관련 정보를 추가로 제공하기 위한 부록 편집6. 완본 집필 초안에 대한 사용자 만족도 조사 수행, 의견 반영• 의사용 권고 요약 정보(Quick Reference Guide) 편집
검토 및 지침 확정단계	<ul style="list-style-type: none">• 위원회 교차/내부검토(3회)• 권고 초안에 대한 피드백을 수집하고(개방형 질문), 적용 가능성과 실행 가능성을 평가하기 위한 목적으로 권고 초안에 대한 주 사용자 외부 검토 수행• 현행 수가/급여기준과 권고 내용과의 격차(gap)에 대한 검토(대한개원의협의회)• 내·외부 검토 의견을 반영한 수정 및 보완• 권고 요약본 및 진료지침 완본의 콘텐츠 확정
인증 및 보급단계	<ul style="list-style-type: none">• 대한의학회 및 개발에 참여한 모든 학회의 인정 및 출판• 디지털 가이드라인에 콘텐츠 탑재 [www.digitalcpg.kr]• 임상진료지침 정보센터에 개발 가이드라인 탑재 [www.guideline.or.kr]• 보급 및 활용 관련 장애요인에 대한 주기적인 조사 수행, 가이드라인 보급 활성화에 반영• 핵심지표 개발, 권고 활용 수준에 대한 조사 및 모니터링• 지역의사회, 학술대회를 통한 진료지침의 현장보급 및 우편보급

¹⁾ The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. 2009. Available from: <http://www.g-i-n.net>.

²⁾ Song Y, et al. A Reporting Tool for Adapted Guidelines in Health Care: The RIGHT-Ad@pt Checklist. Ann Intern Med 2022 doi: 10.7326/M21-4352.

The user guide of the Right-Ad@pt. Right-Ad@pt Checklist. Version 04. Extending the RIGHT statement for reporting adapted practice guidelines in healthcare. 2020.

³⁾ 보건복지부·대한의학회. 한국형 진료지침 수용개발 방법의 이해와 활용. 2011.

1) 개발 범위 및 임상질문(PICOH)

- 이상지질혈증 진료지침 개정본의 개발 범위는 다음과 같이 5개 대분류, 22개 소분류, 42개 세분류로 구성됨.
- 소분류 영역 권고 적용군(Population), 중재/실행지표(Intervention), 비교지표(Comparator), 결과물 (Outcome), 진료환경(Healthcare Setting)은 표 9와 같음.
- 이 진료지침 개정 시 추가된 개발 영역에 대한 임상질문은 개정위원회에서 추가로 합의하여 제시함(표 9, 29번 참조)

표 9. 일차 의료용 이상지질혈증 가이드라인 세분류 영역별 PICOH 요약 표

	세분류 영역	권고 적용군(P)	중재/실행지표(I)	비교지표(C)	결과물(O)	진료환경(H)
1	이상지질혈증 선별대상 ①	심뇌혈관질환 또는 고혈압 또는 당뇨병을 진단받은 환자	지질검사 시행	지질검사 미시행	심뇌혈관질환 예방	의료기관
2	이상지질혈증 선별대상 ②	모든 성인(만 19세 이상)	지질검사 시행	지질검사 미시행	이상지질혈증 진단	의료기관
3	이상지질혈증 진단 방법	모든 이상지질혈증 환자	총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 검사 시행	총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 검사 미시행	이상지질혈증 진단	의료기관
4	이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C) ①	관상동맥질환 환자	LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것으로 조절	LDL 콜레스테롤 55 mg/dL 이상	심뇌혈관질환 위험도 감소	의료기관
5	이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C) ②	관상동맥질환을 제외한 죽상경화성 심혈관질환 환자	LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만으로 조절	LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 이상	심뇌혈관질환 위험도 감소	의료기관
6	이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C) ③	당뇨병 환자	LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만으로 조절	LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 이상	심뇌혈관질환 위험도 감소	의료기관
7	이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C) ④	중등도위험군 환자	LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 미만으로 조절	LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 이상	심뇌혈관질환 위험도 감소	의료기관
8	이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C) ⑤	저위험군 환자	LDL 콜레스테롤 160 mg/dL 미만으로 조절	LDL 콜레스테롤 160 mg/dL 이상	심뇌혈관질환 위험도 감소	의료기관
9	이상지질혈증 치료 목표(2)-중성지방 ①	중성지방 농도가 500 mg/dL 이상인 경우	중성지방 농도를 500 mg/dL 미만으로 조절	중성지방 농도를 500 mg/dL 이상	췌장염 발생 예방	의료기관
10	이상지질혈증 치료 목표(2)-중성지방 ②	중성지방 농도가 200~499 mg/dL인 경우	피브린산 유도체 또는 오메가 3 지방산	위약	심뇌혈관질환 위험도 감소	의료기관

	세분류 영역	권고 적용군(P)	중재/실행지표(I)	비교지표(C)	결과물(O)	진료환경(H)
11	이상지질혈증 치료 목표(3)-HDL 콜레스테롤(HDL-C)	HDL 콜레스테롤 농도가 낮은 경우 (남성 40 mg/dL, 여성 50 mg/dL 미만)	HDL 콜레스테롤을 남성 40 mg/dL, 여성 50 mg/dL 이상으로 조절	HDL 콜레스테롤을 남성 40 mg/dL, 여성 50 mg/dL 이상으로 조절하지 않음	심뇌혈관질환 위험도 감소	의료기관
12	이상지질혈증 치료 방법 ①	약물을 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표에 도달하지 않을 경우	약물의 용량을 최대한 증량시켜서 치료 목표에 도달	치료 목표에 도달하기 위해 약물 용량을 증량시키지 않음	심뇌혈관질환 위험도 감소	의료기관
13	이상지질혈증 치료 방법 ②	약물을 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표에 도달하지 않을 경우	다른 약물을 병용하여 치료 목표에 도달	다른 약물을 병용하지 않음	심뇌혈관질환 위험도 감소	의료기관
14	치료 후 추적관찰 ①	이상지질혈증 약물 치료 4-12주 후 환자	혈중 지질 농도 측정	혈중 지질 농도 측정하지 않음	치료 목표 도달 여부 평가	의료기관
15	치료 후 추적관찰 ②	이상지질혈증 약물 치료 4-12주 후 환자	혈중 간 효소 수치 측정	혈중 간 효소 수치 측정하지 않음	간 관련 부작용 예방	의료기관
16	치료 후 추적관찰 ③	이상지질혈증 약물 치료 후 환자	혈중 근육효소(Creatine Kinase, CK)를 측정	혈중 근육효소를 측정하지 않음	근육 관련 부작용 예방	의료기관
17	이상지질혈증 관리를 위한 비약물요법	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	치료적 생활 습관 개선을 병행하는 포괄적인 방법 시행	치료적 생활 습관 개선을 병행하는 포괄적인 방법 시행하지 않음	심혈관질환 예방	의료기관
18	이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ①	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	포화지방산 섭취 감량	포화지방산 섭취 유지	LDL 콜레스테롤 수치의 개선	의료기관
19	이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ②	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	불포화지방산 적정량 섭취	포화지방산 위주 섭취	심뇌혈관질환으로 인한 입원율 증가와 사망률의 개선	의료기관



| 일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 임상진료지침 |
Evidence-based Guideline for Dyslipidemia in Primary Care

	세분류 영역	권고 적용군(P)	중재/실행지표(I)	비교지표(C)	결과물(O)	진료환경(H)
20	이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ③	이상지질혈증 환자	이상지질혈증 식사 교육 시행	이상지질혈증 식사 교육 시행하지 않음	혈중 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 수치의 개선	의료기관
21	이상지질혈증 관리를 위한 운동요법	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	주 3회 이상의 규칙적인 유산소 운동	주 3회 이상의 규칙적인 유산소 운동 안 함	혈중 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 수치의 개선, 심뇌혈관질환 합병증 빈도와 사망률의 개선	의료기관
22	기타 생활요법 ①	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	음주 제한	음주 제한 없음	혈중 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 수치의 개선	의료기관
23	기타 생활요법 ②	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	금연	흡연	심뇌혈관질환 합병증(협심증, 심근경색, 심뇌혈관질환 악화로 인한 입원, 관상동맥 재관류 수술이나 관상동맥성형술, 뇌졸중) 빈도와 사망률의 개선	의료기관

	세분류 영역	권고 적용군(P)	중재/실행지표(I)	비교지표(C)	결과물(O)	진료환경(H)
24	약제의 선택 기준 ①	약물치료가 필요한 이상지질혈증 환자	약제의 투약	약제를 투약하지 않은 경우	심뇌혈관질환의 예방 및 재발 방지	의료기관
25	약제의 선택 기준 ②	치료 목표 미달성 또는 약제 부작용 경험 환자	약제의 종류를 변경	약제의 종류를 변경하지 않음	심뇌혈관질환의 예방 및 재발 방지	의료기관
26	약제의 병용요법	치료 목표 미달성 이상지질혈증 환자	약제 병용요법	단일 약제 요법	심뇌혈관질환 예방	의료기관
27	약제의 투여 기간	이상지질혈증으로 약물요법 중인 모든 환자	약물요법을 지속	일정 기간의 약물요법 후 중단	심뇌혈관질환 발생 감소	의료기관
28	관상동맥질환에서 이상지질혈증	이상지질혈증으로 진단된 관상동맥질환 혹은 급성심근경색 발생 환자	LDL 콜레스테롤 치료 목표로 감소시키기 위한 약물요법 시행	LDL 콜레스테롤 치료 목표로 감소시키기 위한 약물요법 시행하지 않음	심혈관계 사건(심근경색, 뇌졸중 발생 및 심혈관계 사망 등) 위험도 감소	의료기관
29	당뇨병에서 이상지질혈증	당뇨병 환자	혈중 지질농도 검사 시행	혈중 지질농도 검사 미시행	심뇌혈관질환 예방	의료기관
30	만성콩팥병에서 이상지질혈증 ①	이상지질혈증을 진단받은 만성콩팥병 환자	스타틴을 이용하여 이상지질혈증 조절	스타틴을 이용하여 이상지질혈증 조절을 하지 않음	심뇌혈관질환으로 인한 사망률 감소	의료기관
31	만성콩팥병에서 이상지질혈증 ②	이상지질혈증을 진단받은 만성콩팥병 5단계의 모든 환자	스타틴을 이용하여 이상지질혈증 조절	스타틴을 이용하여 이상지질혈증 조절을 하지 않음	심뇌혈관질환으로 인한 사망률 감소	의료기관
32	뇌혈관질환에서 이상지질혈증 ①	허혈뇌졸중 및 일과성허혈발작 환자	죽상경화증과 뇌졸중 발병 원인에 대한 평가	평가를 진행하지 않음	발병 원인에 따른 허혈뇌졸중 치료	의료기관
33	뇌혈관질환에서 이상지질혈증 ②	심장성 색전증을 유발할 수 있는 심장질환이 없는 허혈뇌졸중 환자	고강도 스타틴 투여	스타틴 투여하지 않음	뇌졸중 발생 감소	의료기관



	세분류 영역	권고 적용군(P)	중재/실행지표(I)	비교지표(C)	결과물(O)	진료환경(H)
34	노혈관질환에서 이상지질혈증 ③	죽상경화증을 동반한 허혈뇌졸중 또는 일과성허혈발작 환자	LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 저하	LDL 콜레스테롤을 90-110 mg/dL로 저하	심뇌혈관질환 발생 감소	의료기관
35	노혈관질환에서 이상지질혈증 ④	고위험 죽상경화성 허혈뇌졸중 환자	LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 저하	LDL 콜레스테롤을 55-70 mg/dL 미만으로 저하	허혈뇌졸중 발생 감소	의료기관
36	노인과 이상지질혈증 ①	이상지질혈증으로 진단된 노인 환자(65세 이상 75세 이하)	이상지질혈증에 대해 스타틴 약물요법 시행	이상지질혈증에 대해 스타틴 약물요법 시행하지 않음	심뇌혈관질환의 이환율 및 사망률 감소	의료기관
37	노인과 이상지질혈증 ②	이상지질혈증으로 진단된 노인 환자(75세 초과)	이상지질혈증에 대해 스타틴 약물요법 시행	이상지질혈증에 대해 스타틴 약물요법 시행하지 않음	심뇌혈관질환의 이환율 및 사망률 감소	의료기관
38	임신부 및 수유부에서 이상지질혈증	임신부 및 수유부	스타틴 중지	스타틴 지속	산모 및 태아 건강 유지	의료기관
39	가족성 고콜레스테롤혈증 ①	생활 습관을 교정한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 높은 가족성 고콜레스테롤혈증 환자	약물을 투여하여 LDL 콜레스테롤 치료 목표로 감소시키기 위한 약물을 투여하지 않음	LDL 콜레스테롤 치료 목표로 감소시키기 위한 약물을 투여하지 않음	심뇌혈관질환 위험도 감소	의료기관
40	가족성 고콜레스테롤혈증 ②	약물을 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표로 조절되지 않는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자	약물의 용량을 최대한 증량시키거나 병용하여 기저치보다 50% 이상 감소시킴	기저치보다 50% 이상 감소시키기 위한 약물 증량 또는 병용하지 않음	심뇌혈관질환 위험도 감소	의료기관



2-1) 근거(진료지침)의 검색

- 검색기간: 2014년 1월~2022년 3월
- 가이드라인 검색 자료원
 - 국외 가이드라인 탑재 기관(5개): G-I-N, NICE, SIGN, CMA_Infobase, NHMRC
 - 국외 검색 D/B(2개): Pubmed, Google
 - 국내 학회
- 체계적 가이드라인 검색은 근거 검색 경험이 많은 전문 사서가 수행함.
- 진료지침 관련 색인단어는 다음의 조합으로 검색하였으며 검색 식은 다음과 같음.
[(Guideline* or Practice guideline* or Clinical practice guideline* or Recommendation* or Consensus)]
- 검색 자료원별로 검색 전략(search strategy)을 개발하여 적용하였으며, PubMed 검색 전략 예시는 표 10과 같음.

표 10. 이상지질혈증 가이드라인 검색을 위한 Pubmed 검색 전략

검색일 : 2022년 3월 20일

Search	Query	Results
#1	("Dyslipidemias"[Mesh] OR Dyslipidemia*[Ti] OR Dyslipoproteinemia*[Ti] OR hyperlipidemia*[Ti] OR Lipidemia[Ti] OR Lipemia[Ti] OR Hypercholesterolemia*[Ti] OR "Elevated Cholesterol"[Ti] OR Hypercholesterolemia*[Ti] OR Hyperlipoproteinemia*[Ti] OR Hypoproteinemia*[Ti] OR Hypertriglyceridemia*[Ti] OR Hypoalphalipoproteinemias*[Ti] OR Hypobetalipoproteinemia*[Ti] OR "Smith-Lemli-Opitz Syndrome"[Ti]) NOT (animals[Mesh] NOT humans[Mesh]) AND ("Consensus Development Conference" [ptyp] OR "Consensus Development Conference, NIH" [ptyp] OR "Guideline" [ptyp] OR "Practice Guideline" [ptyp] OR Guideline*[Ti] OR Clinical-Practic*[Ti] OR Recommend*[Ti] OR CPG[Ti] OR CPGs[Ti] OR "consensus"[MeSH] OR consensus[Ti] OR Guide[Ti] OR Statement*[Ti] OR Best-Practic*[Ti]) AND (English[lang] OR Korean[lang]) AND ("2014/01/01"[pdat]: "2022/03/31"[pdat])	658

2-2) 최신 문헌의 검색

- 검색기간: 2017년 1월~2022년 3월
- 문헌 검색 자료원: Pubmed, Cochrane
- 포함문헌의 유형: SR/Meta-analysis, RCTs
- 체계적 문헌 검색은 근거 검색 경험이 많은 전문 사서가 수행함.
- 21개 소분류 영역별로 총 42건의 검색 자료원별 검색 전략(search strategy)을 개발하여 적용하였으며, 이상지질혈증 약물요법 영역의 문헌을 체계적으로 검색하기 위한 Pubmed 검색전략 예시는 표 11과 같음.

표 11. 이상지질혈증 약물요법 영역의 신규문헌 검색을 위한 Pubmed 검색 전략

검색일 : 2022년 3월 20일

Search	Query	Results
#1	"Dyslipidemias/drug therapy"[Mesh]	23,347
#2	Dyslipidemia*[TIAB] OR Dyslipoproteinemia*[TIAB] OR hyperlipidemia*[TIAB] OR Lipidemia[TIAB] OR Lipemia[TIAB] OR Hypercholesterolemia*[TIAB] OR "Elevated Cholesterol"[TIAB] OR Hypercholesterolemia*[TIAB] OR Hyperlipoproteinemia*[TIAB] OR Hypoprebetaipoproteinemia*[TIAB] OR Hypertriglyceridemia*[TIAB] OR Hypoalphalipoproteinemias*[TIAB] OR Hypobetalipoproteinemia*[TIAB] OR "Smith–Lemli–Opitz Syndrome"[TIAB]	97,984
#3	drug therapy[Mesh] OR drug thrap*[TIAB] OR "Anticholesteremic Agents"[Mesh] OR Anticholesteremic Agents[Pharmacological Action] OR Anticholesteremic Agent*[TIAB] OR Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitor*[TIAB] OR HMG reductase inhibitor*[TIAB] OR statins[TIAB]	1,539,969
#4	#2 AND #3	16,210
#5	#1 OR #4	31,978
#6	"therapeutic use" [Subheading] OR Patient Compliance[Mesh]	4,799,437
#7	selection[TIAB] OR standard*[TIAB] OR therapeutic use[TIAB] OR Contraindication*[TIAB] OR Compliance[TIAB]	2,091,215
#8	#6 OR #7	6,451,996
#9	#5 AND #8	26,352
#10	#9 NOT (animals[Mesh:noexp] NOT (animals[Mesh:noexp] AND humans[Mesh]))	23,656
#11	#10 AND (Meta-Analyses[ptyp] OR Meta-Analys*[TI] OR systematic[sb] OR systematic review*[TI] OR systematic Literature*[TI] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Randomized[TI] OR Randomised[TI] OR RCT[TI])	4,458
#12	#11 AND (English[lang] OR Korean[lang]) AND ("2017/06/30"[PDAT] : "2022/03/31"[PDAT])	649



3-1) 근거(진료지침) 선정의 기준

표 12. 근거(진료지침) 선정 포함 기준 및 배제 기준

	검색 조건 및 포함 기준	배제 기준
1	<ul style="list-style-type: none">적용 인구집단: 성인질환이 이상지질혈증인 경우가이드라인 영역: 전체(Etiology, Prevention, Diagnosis, Therapy/Treatment, Follow-up, Management)출판년도: 2014.01~2022.03.언어: 국문, 영문으로 출판된 경우	<ul style="list-style-type: none">적용 인구집단: 어린이, 청소년질환이 이상지질혈증이 아닌 경우출판년도: 2010년 12월 이전언어: 국문, 영문으로 출판되지 않은 경우
2	<ul style="list-style-type: none">진료 환경: 일차, 이차 및 삼차 의료기관보건소용 가이드라인	<ul style="list-style-type: none">진료 환경: 응급실, 중환자실제약회사, 보험회사 가이드라인
3	<ul style="list-style-type: none">외래 환자용 가이드라인Home care용 가이드라인	<ul style="list-style-type: none">입원 환자용 가이드라인
4	<ul style="list-style-type: none">지침 사용자: 의사	<ul style="list-style-type: none">지침 사용자: 간호사, 환자, 일반인 등
5	<ul style="list-style-type: none">근거기반 가이드라인인 경우<ul style="list-style-type: none">- 근거수준 및 권고등급 표기가 있는 경우- 권고가 근거와 연계되어 있는 경우신규개발(GRADE 방법 포함) 가이드라인개정본이 있는 경우 최신 version 가이드라인개발 영역에 포함된 단일 주제 가이드라인	<ul style="list-style-type: none">근거기반 가이드라인이 아닌 경우<ul style="list-style-type: none">- 근거수준 및 권고등급 표기가 없는 경우- 권고가 근거와 연계되어 있지 않은 경우수용개발 방법으로 개발된 가이드라인합의개발 방법으로 개발된 가이드라인가이드라인/진료지침이 아닌 경우<ul style="list-style-type: none">- 교육용 매뉴얼 및 교과서 형태번역본 가이드라인(최신) 개정 전 version의 가이드라인개발 영역에서 제외된 단일 주제 가이드라인(수술·시술 등)기후조건, 인종, 의료제도 등이 다른 이유로 활용이 불가능한 경우
6	<p>기타)</p> <ul style="list-style-type: none">근거 기반 지침이 아니지만 국내 가이드라인 및 국제적으로 통용되는 이상지질혈증 가이드라인오래된 근거(2010년 12월 이전)로 개발된 가이드라인 이지만 꼭 감안해야 할 근거를 포함하고 있는 가이드라인기후조건, 인종, 의료제도가 다름에도 불구하고 활용이 가능한 근거를 포함하고 있는 가이드라인	

3-2) 최신 근거(문헌)의 검색 및 스크리닝 현황

- 총 21개 영역별로 구별해서 25,898개(중복제거 후 16,032개) 문헌을 검색한 후 276개 문헌을 선별하였으며, 수기로 28개 문헌을 추가하여 총 304개 문헌을 선별(표 13), 검토한 후 권고 및 진료 시 고려할 점, 그리고 근거 설명의 참고문헌으로 일부 사용함.

표 13. 이상지질혈증 전체 개정을 위한 영역별 신규 문헌 검색 및 스크리닝 현황

no.	소분류 영역	문헌검색			중복 제거 후	1차 선별 문헌 수	최종 선정 문헌 수	
		Pub-med	Cochrane	계			추가 (수기)	계
1	1. 이상지질혈증 진단	1,088	589	1,677	1,472	25	-	25
2	2-1. 이상지질혈증 치료 목표(1) -LDL 콜레스테롤(LDL-C)	689	1,112	1,801	1,284	11	-	11
3	2-2. 이상지질혈증 치료 목표(2)-중성지방	463	910	1,373	1,034	21	-	21
4	2-3. 이상지질혈증 치료 목표(3) -고밀도지질단백질 콜레스테롤(HDL-C)	517	844	1,361	995	0	4	4
5	2-4. 이상지질혈증 치료 방법	459	718	1,177	857	18	-	18
6	2-5. 치료 후 추적관찰	331	998	1,329	1,040	0	-	0
7	3-1. 이상지질혈증 관리를 위한 비약물요법	877	1,172	2,049	1,312	6	-	6
8	3-2. 이상지질혈증 관리를 위한 식사요법	402	904	1,306	985	37	-	37
9	3-3. 이상지질혈증 관리를 위한 운동요법	127	269	396	289	17	-	17
10	3-4. 기타 생활요법	159	280	439	337	2	알코올 5 흡연 7	14
11	4-1. 약제의 선택 기준	649	1,056	1,705	1,368	47	9	56
12	4-2. 약제의 병용요법	119	71	490	390	35	-	35
13	4-3. 약제의 투여 기간	437	648	1,085	943	0	-	0
14	5-1. 관상동맥질환에서 이상지질혈증	567	1,150	1,717	-	-	-	-
15	5-2. 당뇨병에서 이상지질혈증	710	1,620	2,330	1,962	12	-	12
16	5-3. 만성콩팥병에서 이상지질혈증	58	198	256	226	6	-	6
17	5-4. 뇌혈관질환에서 이상지질혈증	157	258	415	353	14	-	14
18	5-5. 노인과 이상지질혈증	571	701	1,272	861	7	-	7
19	5-6. 임신부 및 수유부에서 이상지질혈증	27	49	76	63	3	-	3
20	5-7. 가족성 고콜레스테롤혈증	106	227	333	261	15	-	18
21	부록 1. 이상지질혈증 치료약제	990	2,321	3,311	-	-	3	-
계		9,503	16,395	25,898	16,032	276	28	304



4-1) 근거(진료지침)의 질 평가 및 선정

- 포함 및 배제 기준을 적용하여 총 10개 지침을 선별하였으며, 근거(진료지침)의 질 평가는 국제적으로 사용하고 있는 평가도구인 AGREE II 도구를 사용하여 10개 지침별로 각 2명(1명의 임상의사, 1명의 방법론 전문가)을 배정하여 평가를 수행함.
- 이 연구에서는 연구목적, 연구 기간, 연구의 편리성 등을 고려하여 AGREE II 도구의 6개 평가영역 중 평가영역 '3. 개발의 엄격성' 영역의 8개 세부항목에 대한 평가만을 수행함.
- 2명의 평가자 간 불일치는 유선 혹은 이메일로 상호 의견을 조율하여 점수 차이가 4점을 넘지 않도록 조정한 후 영역별 표준화 점수를 재산출하여 판정함.
- 평가 결과 표준화 점수가 60% 이상인 2개 진료지침과 국제적으로 통용되며, 활용도가 높은 6개 진료지침을 위원회에서 합의하여 총 8개 진료지침을 최종 선정함.

4-2) 근거(문헌)의 질 평가 방법

- 추가한 최신 근거 문헌이 RCT인 경우
 - 코크란 'Risk of Bias' 판정 도구를 사용하여 비뚤림, 연구방법의 제한점을 평가함.¹⁾

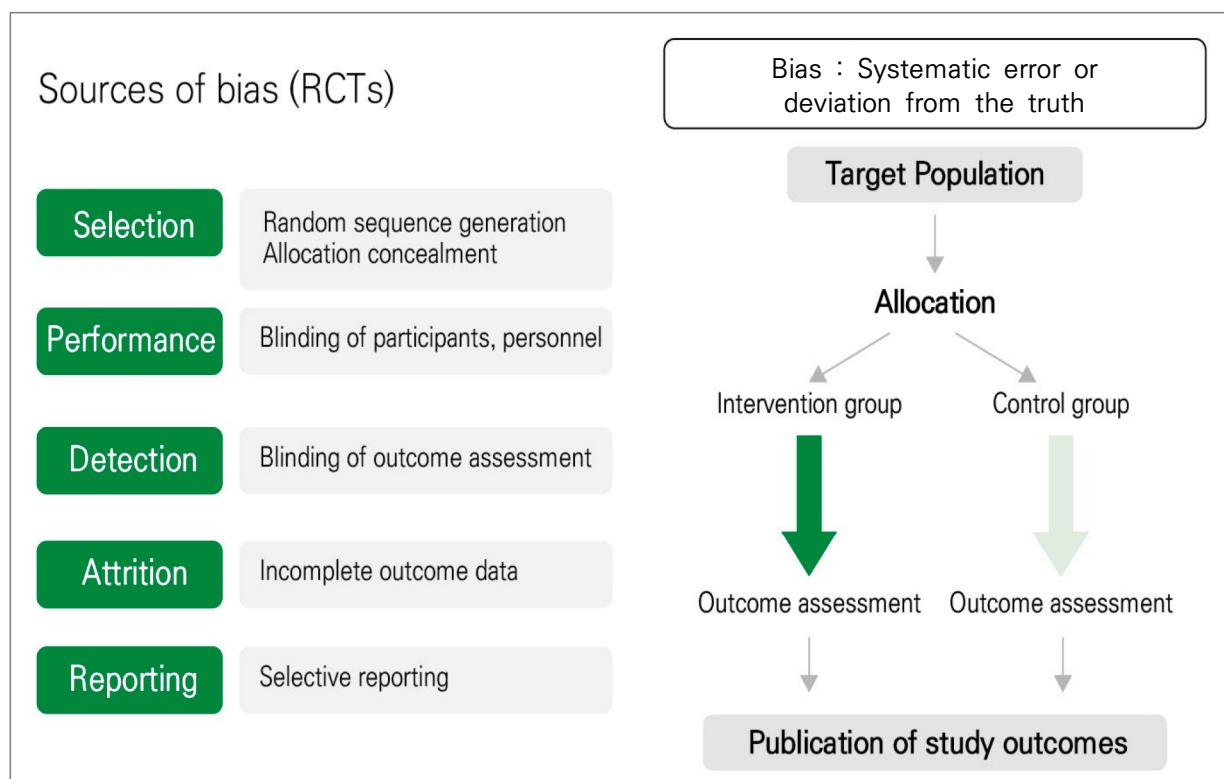


그림 3. 문헌의 질 평가 도구(코크란)

¹⁾ MONASH University. Introduction to systematic reviews of health interventions short course. 2016.

- 추가한 최신 근거 문헌이 SR인 경우

- 코크란 'ROBIS' 도구를 사용하여 연구방법의 제한점을 평가함.²⁾

	코크란 ROBIS domain	Judgement (예시)
1	Concerns regarding specification of study eligibility criteria	Low risk
2	Concerns regarding methods used to identify and/or select studies. Two authors screened citations for inclusion, but only one screened full text.	High risk
3	Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies. One author extracted data and assessed risk of bias.	High risk
4	Concerns regarding synthesis and findings	Low risk

²⁾ Whiting P, Savovic J, Higgins J, et al. ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews guidance on how to use ROBIS. University of Bristol. 2016.

- 근거자료의 강도와 한계에 대한 검토를 수행함.

- 연구 전반에 걸친 근거(참고문헌)와 권고의 일관성, 방향성을 권고 및 근거 합성용 포맷(Recommendation Matrix)으로 요약하여 한 눈에 쉽게 비교하고 검토함.
- 권고별로 이익 대비 불이익의 크기를 판정하여 권고 등급의 판정 시 반영함.
- 실제 상황에서의 적용 가능성을 파악하기 위해 사용자 의견조사를 수행하여 권고 조안에 대한 사용자 피드백을 취합하고 검토함. 권고별 수용 정도, 적용 가능 정도, 활용 정도에 대한 동의 수준을 조사하여 반영함.

5) 신규 추가 영역에 대한 권고 도출방법 및 조안의 작성

- 최종 선정된 8개 이상지질혈증 임상진료지침을 대상으로 소분류(혹은 임상질문)별 관련 권고 및 사용 근거를 발췌하기 위하여 근거자료 추출용 권고안 매트릭스(Recommendation Matrix)를 작성하였음(표 14).
- 신규 추가 영역의 권고 조안 도출 과정은 표 15와 같음.
- 추가된 신규 영역(혹은 임상질문)에 대하여 총 2개 권고를 도출하여 제시함.
- 권고 요약본 조안을 개발함에 있어서 권고 이외에 진료 시 고려할 점, 권고 관련 이익 및 불이익, 진료의뢰가 필요한 상황을 집필하여 별도의 글 상자에 제시함.

표 14. 소분류(혹은 임상질문)별 이상지질혈증 권고안 매트릭스 작성 예시

소분류: 관상동맥질환에서 이상지질혈증 권고 (Recommendations)		기존 근거수준/ 권고등급	권고 도출 근거자료(supporting evidence) - 사용된 근거별 총수 표기 -						
			A		B		C	D	G
			A-1	A-2	B-1	B-2	C	D	
G1(한국지질· 동맥경화학회 2022)	관상동맥질환이 있는 환자는, 이차 예방을 위해 LDL-C 농도 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다.	A/I	0	3	0	1	0	0	0
G7 (ESC/EAS 2019)	Lipid levels should be re-evaluated 4–6 weeks after ACS to determine whether a reduction of $\geq 50\%$ from baseline and goal levels of LDLC <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) have been achieved.	C/IIa	0	0	0	0	0	0	0
	In all ACS patients without any contraindication or definite history of intolerance, it is recommended that high-dose statin therapy is initiated or continued as early as possible, regardless of initial LDL-C values.	A/I	0	3	0	0	0	0	0
G4 (VA/DoD 2020)	For secondary prevention, we recommend using at least a moderate-dose statin.	-/Strong for	3	0	0	0	0	0	0
	For secondary prevention in higher risk patients who are willing to intensify treatment, we suggest offering high-dose statins for reducing non-fatal cardiovascular events after discussion of the risk of high-dose statins and an exploration of the patient's values and preferences.	-/weak for	7	2	0	0	0	0	0
G7 (ESC/EAS 2019)	If the LDL-C goal is not achieved after 4–6 weeks with the maximally tolerated statin dose, combination with ezetimibe is recommended.	B/I	0	1	0	0	0	0	0
	In patients with confirmed statin intolerance or in patients in whom a statin is contraindicated, ezetimibe should be considered.	C/IIa	0	0	0	0	0	0	0
G4 (VA/DoD 2020)	For secondary prevention in higher risk patients who are willing to intensify treatment, we suggest adding ezetimibe to either moderate- or high-dose statins for reducing non-fatal cardiovascular events following a discussion of the risks, additional benefits, and an exploration of the patient's values and preferences.	-/High	2	2	0	0	0	0	0
G7 (ESC/EAS 2019)	If the LDL-C goal is not achieved after 4–6 weeks despite maximal tolerated statin therapy and ezetimibe, the addition of a PCSK9 inhibitor is recommended.	B/I	0	2	0	0	0	0	0
	For patients who present with an ACS and whose LDL-C levels are not at goal, despite already taking a maximally tolerated statin dose and ezetimibe, the addition of a PCSK9	C/IIa	0	0	0	0	0	0	0

소분류: 관상동맥질환에서 이상지질혈증 권고 (Recommendations)		기준 근거수준/ 권고등급	권고 도출 근거자료(supporting evidence) - 사용된 근거별 총수 표기 -						
			A		B		C	D	G
			A-1	A-2	B-1	B-2	C	D	
	inhibitor early after the event (during hospitalization for the ACS event if possible) should be considered.								
G2 (NLA 2017)	PCSK9 inhibitor therapy should be considered for ASCVD risk reduction in patients with stable ASCVD, particularly in those with additional ASCVD risk factors, on maximally-tolerated statin therapy ± ezetimibe, with on-treatment LDL-C ≥70 mg/dL or non-HDL-C ≥100 mg/dL.	A/High	0	1	0	0	0	0	0
	PCSK9 inhibitor therapy may be considered to further reduce LDL-C in patients with progressive ASCVD on maximally-tolerated statin therapy ± ezetimibe, with on-treatment LDL-C ≥70 mg/dL or non-HDL-C ≥100 mg/dL.	B/Moderate	0	1	0	0	0	0	0
G4 (VA/DoD 2020)	For secondary prevention in higher risk patients who are willing to intensify treatment, we suggest offering a PCSK9 inhibitor in addition to a maximally tolerated statin dose with ezetimibe for reducing non-fatal cardiovascular events following a discussion of their uncertain long-term safety, additional benefits, and an exploration of the patient's values and preferences.	-/Weak for	7	0	0	0	0	0	0
G1(한국지질·동맥경화학회 2022)	급성심근경색증이 발생한 경우, 기저치의 LDL-C 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다.	A/I	0	3	0	0	0	0	0
G7 (ESC/EAS 2019)	Routine pre-treatment or loading (on a background of chronic therapy) with a high-dose statin should be considered in patients undergoing PCI for an ACS or elective PCI.	B/IIa	1	2	0	0	0	0	0

※ Recommendation Matrix 작성에서 권고 도출 근거자료(supporting evidence)의 구분 및 표기

A	A-1	SR/Meta-analysis
	A-2	RCTs, CTs with control
B	B-1	Clinical trials (no control)
	B-2	Non-RCTs, Observational study (Cohort, Case-control)
C	C	Cross-sectional study, Case report
D	D	Expert opinion, Consensus
Guideline		Guidelines



표 15. 신규 추가 영역의 권고 초안 도출 방법

신규 추가 영역의 권고 초안 도출 방법	
1	최종 선정된 국내외 기 개발 8개 이상지질혈증 진료지침의 권고내용을 검토함. 소분류별(PICOH 관련 혹은 일반적인)로 권고 및 관련 연계 근거(supporting evidence)를 발췌하여 취합한 권고안 매트릭스(Recommendation Matrix)를 작성하여 제시함.
2	작성한 권고안 매트릭스에서 근거수준이 높은 권고내용을 먼저 확인하고, 공통 권고와 상이한 권고를 분류한 후 여러 양질의 진료지침에서 공통으로 권고하고 있는 내용을 추출하여 요약함.
3	근거수준이 높은 권고내용, 공통 권고내용, 국내 진료 현황과 수가체계, 그리고 개발 분야의 전문가로서의 경험과 전문성을 종체적으로 고려하여 간단하고 명료한 1개 혹은 2개 이상의 권고 문안 초안을 작성하여 제시함.
4	기 개발 권고가 없지만 우리나라 일차 진료현장에 꼭 필요한 권고일 경우 근거수준이 높은 근거를 기반으로 권고를 도출하여 제시함(근거수준 및 권고등급 표기).
5	권고 도출의 근거자료는 기 개발 권고 연계 문헌을 중심으로 선별하여 연계 지지 근거(문헌)로 사용하고, 최신 문헌을 검토·추가한 후 대한의학회 근거수준 기준에 맞추어 근거수준을 부여함.
6	기 개발 가이드라인 연계 근거 이외에 최신 근거자료를 추가하여 최신성을 보완해야 할 경우 소분류별로 검색해 둔 최신문헌을 검토·선별하여 추가함. 권고안 매트릭스에 표기된 연계 근거가 없거나 명확하지 않지만, 강하게 혹은 약하게 권고해야 하는 임상시험이 불가능한 영역의 근거수준은 권고를 포함하고 있는 권위 있는 진료지침(Guideline) 혹은 위원회 합의(D)로 표기함.
7	권고등급은 임상진료지침 개정위원회에서 도출된 권고항목별 근거수준, 이익 및 불이익, 실행가능성 및 수용성 그리고 일차 진료현장에서의 활용도 수준과 같은 요소들을 종합적으로 반영한 후(GRADE-ADOLPMENT, 2017) 대한의학회 권고등급 기준에 맞추어 합의하여 제시함.
8	근거수준이 낮지만, 이익이 명백하거나 혹은 사용자 의견조사 결과에 따라 진료 현장에서의 필요도 혹은 활용도가 높은 것으로 평가된 권고의 경우 제정위원회 및 개정위원회에서 합의하여 권고등급을 일부 상향 조정함.

6) 근거수준 및 권고등급

- 2014년도 권고 확정용 개원의 델파이 조사 결과 예시(표 16)
- 신규 추가 권고(2개)에 대해서는 권고 등급을 위원회에서 합의·판정하여 제시함.
- 기존 권고에 대해서는 최신 근거 검토 결과 근거수준을 상향 조정하거나 혹은 필요 시 권고 수준에 대한 판정결과를 수정하여 제시함.
- 대한의학회 등급체계 기준을 참고하여 근거수준을 제시하고 위원회 합의하여 권고 등급을 판정하여 제시함.
- 임상진료지침 개정위원회에서 권고 초안 도출의 근거자료로 사용된 문헌의 근거수준 표기는 네 가지 등급으로 분류하여 제시함(A, B, C, D). [근거수준 표 참조]
- 권고안 매트릭스에 표기된 연계 근거가 없거나 명확하지 않을 경우, 임상시험의 불가능한 영역 혹은 국제적으로 통용되는 기준(도구)을 기반으로 도출된 권고의 근거수준은 권고를 포함하고 있는 권위 있는 진료지침(Guideline) 혹은 위원회 합의(D)로 표기함.
- 임상진료지침 개발위원회에서는 권고등급*을 Class I, IIa, IIb로 분류하여 제시하였음. 권고강도 판정에 사용된 요소는 「RIGHT-Ad@pt Checklist[†]」 가이드에 따라 제시하였음. 즉, 권고등급 판정에 근거수준, 편익과 위해(이익과 불이익) 이외에도 일차 진료현장에서의 권고실행 가능성, 수용성, 활용도 수준과 같은 여러 가지 중요한 요소들을 종합적으로 반영하였음 (GRADE-ADOLOPMENT 2017[‡]). [권고등급 표 참조]

* 임상진료지침 개정위원회에서 합의하여 권고등급을 상향 혹은 하향 조정하는 것이 가능함.

[†] Song Y, et al. A Reporting Tool for Adapted Guidelines in Health Care: The RIGHT-Ad@pt Checklist. Ann Intern Med 2022 doi: 10.7326/M21-4352.

The user guide of the Right-Ad@pt. Right-Ad@pt Checklist. Version 04. Extending the RIGHT statement for reporting adapted practice guidelines in healthcare. 2020.

[‡] Schunemann HJ et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. Journal of Clinical Epidemiology 2017;81:101-110.

- 권고등급은 ‘권고한다(권고하지 않는다)(I), 고려한다(IIa), 고려할 수 있다(IIb)’로 구분하여 표기함. [권고등급 표 참조]
- 권고등급 판정을 위해 감안한 요소
 1. 근거수준
 2. 이익과 불이익(benefits & harms)
 3. 진료현장에서의 활용도/필요도 수준
 4. 기타: 가치 및 선호도(value and preferences), 중요도(importance of outcomes), 수용성(acceptability), 실행가능성(feasibility), 비용 효과(cost-effective), 형평성(equity)



표 16. 이상지질혈증 권고 초안에 대한 텔파이 조사 결과 예시

대분류	소분류	no.	권고 내용	권고 등급	근거 수준	합의(7점~9점 응답률)	평균 점수(9점 만점)
II. 이상지질혈증 진단	2. 이상지질혈증 진단 방법	1	심뇌혈관질환 발생 위험을 평가하기 위하여 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-C 및 LDL-C 측정을 권고한다.	I	C	90%	8.0
		2	중성지방이 400 mg/dL 이상인 경우 LDL-C 직접측정을 권고한다.	I	C	85%	7.9

7) 진료지침 개선의 원칙과 방법

- 근거의 최신성을 확보하기 위하여 매년 체계적으로 문헌을 검색, 스크리닝 후 선정하여 이 근거를 기반으로 부분개정을 수행하기로 함. 특히 새로운 약제, 치료법 등에 대한 양질의 근거가 명백한 경우 권고를 수정, 보완 혹은 삭제하거나 근거수준과 권고등급을 조정하는 방법으로 부분 개정을 수행하며, 5년마다 전면 개정을 계획하고 있음.
- 이 진료지침의 개정 방법으로 첫째, 모든 개발 영역의 권고에 대하여 근거의 최신성을 확보(최근 3년 이내 출판 문헌의 체계적 문헌 검색, 스크리닝, 선별)하고, 둘째, 체계적 문헌 고찰이 필요한 권고 혹은 PICOH에 대하여 새로운 양질의 근거를 검색·선정하여 효과 크기를 분석(meta-analysis)하고, 그 결과를 기반으로 새로운 권고를 추가하거나 권고등급을 상향 혹은 하향 조정하는 방법을 계획하고 있으며, 셋째, 개정위원회에서 신규 영역의 추가를 합의할 경우 권고 요약본 및 임상진료지침(완본)에 해당 영역을 신규 개발하여 추가할 것을 계획하고 있음.

4. 표현의 명확성

- 권고내용은 쉽고 명확하게 기술하였으며, 권고사항의 주요 내용을 쉽게 알아 볼 수 있도록 글 상자 형태로 제시함. 필요한 경우 진료 혹은 관리 흐름도나 알고리즘을 추가로 개발하여 제시함.
- 진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법은 쉽고 명확하게 기술하여 별도의 글 상자 형태로 제시함.
- 적용 대상이나 임상 상태에 따라 선택할 수 있는 대안(비약물치료, 약물치료 등)이 있으면 이에 대한 방안을 명확히 제시함.

5. 진료지침의 적용성

- 진료지침에 대한 적용성을 높이고 권고 사용 현황을 파악하기 위하여 진료지침 사용자를 대상으로 지침사용(혹은 권고적용)의 장애요인과 촉진요인별 인지수준을 조사하여 파악함. 필요한 경우 개방형 온라인 설문 조사를 수행하여 의견을 취합하고 진료 시 고려할 점에 반영함.
 - 장애요인의 파악
 - 삭감에 대한 우려가 진료지침 사용의 장애요인으로 조사되어(응답자의 55.0%에서 '권고안대로 진료 시 심평원에서 삭감할 수 있다는 우려'가 '높음'에 응답) 대한개원의협의회에서 기존 급여기준 혹은 수가와의 상충되는 현안이 있는지를 점검하여 이를 반영함.
 - 사용자 조사 결과 권고 적용에 따른 진료 시간의 증가, 진료현장에서 권고 적용의 어려움(인력부족, 의료기기의 부재 등)도 중요한 장애요인으로 확인됨. 권고 사용의 장애요인에 대한 사용자 인지 수준 조사 결과는 다음과 같음(표 17).
 - 조사 기간: 2022. 10. 21. ~ 2022. 11. 02. (12일간)
 - 조사 대상: 일차의료패널 300명 중 222명 응답(응답률: 74.0%)



표 17. 권고 사용의 장애요인에 대한 사용자 인지 수준 조사 결과

no.	권고 사용의 장애요인 문항	연도	권고 사용의 장애정도(%)			
			장애요인 아님	낮음 ¹⁾	보통	높음 ²⁾
1.	권고에 대한 낮은 접근도(정보 및 홍보의 부족)	2019	12.5	39.0	29.3	19.2
		2020	11.8	26.7	45.1	16.5
		2021	15.5	28.6	40.8	15.1
		2022	14.0	27.9	41.0	17.1
2.	기존 진료 행태를 바꾸려는 의지의 결여	2019	10.1	43.8	30.0	16.1
		2020	7.8	30.2	44.7	17.3
		2021	15.1	27.7	34.9	22.3
		2022	10.8	28.8	40.1	20.3
3.	권고 적용에 따른 진료 시간의 증가	2019	6.7	29.0	27.9	36.3
		2020	3.1	15.7	26.7	54.5
		2021	7.1	13.9	21.8	57.1
		2022	6.8	15.8	29.3	48.2
4.	진료현장에서 권고 적용의 어려움 (인력부족, 의료기기의 부재 등)	2019	7.7	32.7	31.0	28.6
		2020	3.5	12.9	32.2	51.3
		2021	3.4	14.3	28.6	53.8
		2022	4.1	17.1	29.7	49.1
5.	권고안대로 진료 시 심평원에서 삭감할 수 있다는 우려	2019	5.1	18.8	22.6	53.5
		2020	2.0	14.5	30.6	52.9
		2021	3.8	13.9	26.9	55.5
		2022	5.9	14.9	24.3	55.0

1) 낮음: 매우 낮음 + 낮음

2) 높음: 높음 + 매우 높음

- 촉진요인의 실행

- 권고에 대한 접근도와 적용성을 향상시키기 위하여 디지털 가이드라인을 개발·보급함.
- 개원의 학술대회 프로그램과 지침에 대한 교육 프로그램을 연계하여 지침사용을 활성화하고, 보수교육 학점으로 인정하는 방안을 도입함.

- 권고 적용 시 잠재적인 자원(의료비용 발생 등)의 영향을 파악하기 위해서 문헌 검색을 수행하여 선별한 문헌들을 검토함. 이상지질혈증 환자 치료, 심혈관질환 일차 예방 및 이차 예방을 목적으로 투여하는 스타틴 혹은 이외의 약제에 대한 비용-효과 관련 연구 결과를 요약하면 다음과 같음.

- 스타틴에 대한 비용-효과(cost-effectiveness):

- 혈중 콜레스테롤 농도를 낮추기 위하여 저비용 스타틴을 사용하는 것이 비용-효과적이라는 근거 보고됨(McConnachie 등, 2014¹⁾; Peura 등, 2008²⁾; Heller 등, 2017³⁾; Pandya 등 2015⁴⁾; Mihaylova 등, 2006⁵⁾).
- 한국에서 심혈관질환 일차 예방을 위한 스타틴 요법은 치료하지 않는 것과 비교해서 비용-효과적이라는 분석 결과를 보고함(Kang 등, 2009⁶⁾).
- 심혈관질환 이차 예방을 목적으로 수행하는 스타틴 치료는 매우 비용-효과적이라는 근거 보고됨(McConnachie 등, 2014¹⁾; Mihaylova 등, 2006⁵⁾; Ward 등, 2007⁷⁾).
- Suh 등(2018)⁸⁾은 체계적 문헌 고찰 결과(29개 문헌 포함) atrovastatin이 simvastatin보다 비용-효과적이라고 보고하였고, rosuvastatin이 atrovastatin, simvastatin에 비하여 보다 더 비용-효과적이었다고 보고함.
- 독일에서 심혈관질환 일차 예방을 목적으로 병용요법(icosapent ethyl+statin) 치료가 스타틴 단일 요법보다 비용-효과적이라고 보고함(Michaeli 등, 2022⁹⁾).
- 고용량 스타틴 요법에 저 비용 ezetimibe를 병용하여 치료 시 비용-효과적으로 LDL-C 농도와 심혈관질환 위험도를 감소시킨다는 보고가 있음(Davies 등, 2017¹⁰⁾).
- 중·저소득 국가에서 복합 제제(polypill) 치료가 스타틴 단일 요법보다 비용-효과적이라고 보고함(Husain 등, 2022¹¹⁾).

- 스타틴 이외의 약제에 대한 비용-효과(cost-effectiveness):

- PCSK9 inhibitor 약제는 비용-효과적이지 않다는 보고들이 있음(Bonow 등 2017¹²⁾; Arrieta 등 2017¹³⁾; Fonarow 등 2017¹⁴⁾; Korman 등 2018¹⁵⁾). 그러나 고위험군(심혈관질환 혹은 가족성 고콜레스테롤혈증, 기타 동반질환, 높은 LDL-C 농도 등)에서는 비용-효과가 향상된다고 보고함(Annemans 등, 2018¹⁶⁾; Robinson 등 2016¹⁷⁾).
- 사우디아라비아에서 죽상경화증 심혈관질환 및 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 이상지질혈증 치료에 Evolocumab 사용이 비용-효과적이라고 보고함(Alghamdi 등, 2022¹⁸⁾).

¹⁾ McConnachie A, Walker A, Robertson M, et al. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. Eur Heart J 2014;35:290–298.

²⁾ Peura P, Martikainen J, Soini E, et al. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. Curr Med Res Opin 2008;24:1823–1832.

³⁾ Heller DJ, Coxson PG, Penko J, et al. Evaluating the impact and cost-effectiveness of statin use guidelines for primary prevention of coronary heart disease and stroke. Circulation 2017;136:1087–1098.

⁴⁾ Pandya A, Sy S, Cho S, et al. Cost-effectiveness of 10-year risk thresholds for initiation of statin therapy for primary



prevention of cardiovascular disease. JAMA 2015;314:142–150.

- 5) Heart Protection Study Collaborative; Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, et al. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. BMJ 2006;333:1145.
- 6) Kang HY, Ko SK, Liew D. Results of a Markov model analysis to assess the cost-effectiveness of statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease in Korea: the Korean Individual-Microsimulation Model for Cardiovascular Health Interventions. Clin Ther 2009;31(12):2919–2930.
- 7) Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. Health Technol Assess 2007;11:1–160, iii–iv.
- 8) Suh DC, Griggs SK, Henderson ER, et al. Comparative effectiveness of lipid-lowering treatments to reduce cardiovascular disease. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2018;18(1):51–69.
- 9) Michaeli DT, Michaeli JC, Boch T, et al. Cost-Effectiveness of lipid-lowering therapies for cardiovascular prevention in Germany. Cardiovasc Drugs Ther 2023;37(4):683–694.
- 10) Davies GM, Vyas A, Baxter CA. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin therapy in the United States. J Med Econ 2017;20:723–731.
- 11) Husain MJ, Spencer G, Nugent R, et al. The Cost-Effectiveness of Hyperlipidemia Medication in Low-and Middle-Income Countries: a Review. Glob Heart 2022;17(1):18.
- 12) Bonow RO, Harrington RA, Yancy CW. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors: proof in the modeling. JAMA Cardiol 2017;2:1298–1299.
- 13) Arrieta A, Hong JC, Khera R, et al. Updated cost effectiveness assessments of PCSK9 inhibitors from the perspectives of the health system and private payers: insights derived from the FOURIER trial. JAMA Cardiol 2017;2:1369–1374.
- 14) Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. JAMA Cardiol 2017;2:1069–1078.
- 15) Korman M, Wisloff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2018;4:15–22.
- 16) Annemans L, Packard CJ, Briggs A, et al. ‘Highest risk-highest benefit’ strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. Eur Heart J 2018;39:2546–2550.
- 17) Robinson JG, Huijgen R, Ray K, et al. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. J Am Coll Cardiol 2016;68:2412–2421.
- 18) Alghamdi A, Balkhi B, Altowaijri A, et al. Cost-effectiveness analysis of evolocumab for the treatment of dyslipidemia in the Kingdom of Saudi Arabia. Pharmacoecon Open 2022;6(2):277–291.

- 국외에서 개발된 일부 권고를 국내의 다른 인구집단, 다른 진료환경에 적용하고 개별화하는 과정에서 발생하는 격차를 최소화하고 최적화시키기 위하여 권고 초안 도출과정에서 국내 이상지질혈증 임상의들의 진료 경험과 전문성이 반영되었고, 주 사용자들의 의견을 조사하여 최대한 수렴함.
- 일차 진료현장에서 현행 급여기준을 적용함에 있어 상충하는 내용이 있는지에 대해서도 제도적인 측면을 대한개원의협의회를 통해 검토하고 고려함.
- 핵심지표를 개발한 후 권고 항목별 활용도 평가를 수행하고 모니터링하기 위한 목적으로 구조화된 조사표를 개발하여 매 1~2년마다 주기적인 설문 조사를 수행할 예정임.

- 진료현장에서 쉽고 간편하게 사용할 수 있는 실용적인 지침으로 요약형 글상자 형태의 권고 요약본을 개발함. 또한 알고리즘과 핵심 권고만을 요약한 권고 요약 정보(Quick Reference Guide)를 편집하여 보급함.
- 주 사용자인 개원의 요청에 의해 의사용 약물정보(Practical Tip) 리플릿을 편집하여 보급함.
- 사용자 대상 권고 초안에 대한 텔파이 조사 수행 시 ‘권고의 수용 정도, 적용 가능 정도, 활용 정도’를 감안하여 권고별 동의 정도를 판정함.
- 권고의 적용성을 높이기 위하여 연령층별, 동반질환별 개별화가 필요한 경우에는 진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법을 별도의 글 상자에 요약하여 제시함.
- 해당 전문의에게 진료의뢰 혹은 상급병원이나 응급의료센터로 후송이 필요한 상황과 위기관리에 대한 정보를 별도로 제시함.

6. 편집의 독립성

- 재정지원: 질병관리청 만성질환예방과 「일차 의료용 만성질환 임상진료지침 정보센터 운영 지원」 사업의 일환으로 국민건강증진기금 민간경상보조사업비를 지원받았으며, 재정지원자가 이 진료지침의 내용이나 지침개발 과정에 직접적인 혹은 잠재적인 영향을 주지 않았음.
- 진료지침 개발에 참여한 모든 구성원의 잠재적인 이해 상충 관계 유무를 확인하기 위하여 지난 2년 동안 지침개발 내용과 관련된 주제로 1,000만 원 이상의 후원을 받거나, 사례금을 받고 자문을 한 경우, 특정 기관 혹은 제약회사의 지분이익이나 스톡옵션과 같이 경제적 이익에 대한 권리를 받은 경우, 그리고 특정 기관 혹은 제약회사에서 공식/비공식적인 직함을 가졌는지의 여부를 자기기입식 조사표를 개발하여 조사한 결과 상충하는 혹은 잠재적인 이해관계가 없었음.



7. 수용개발에 사용된 진료지침 목록

표 18. 수용개발용 권고안 매트릭스 작성에 사용된 핵심 가이드라인(Source Guidelines) 목록

1	한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.
2	Orringer CE, Jacobson TA, Saseen JJ, et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: recommendations from an expert panel of the National Lipid Association. <i>J Clin Lipidol</i> 2017;11(4):880–890.
3	USPSTF. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. 2016.
4	VA/DoD. Clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction. 2020.
5	Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: Update 2018. <i>Can J Cardiol</i> 2018;34(12):1553–1563.
6	Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017. <i>J Atheroscler Thromb</i> 2018;25(8):751–770.
7	ESC/EAS. Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. 2019.
8	Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/ AGS/APhA/ ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. <i>Circulation</i> 2019; 139(25): e1082–e1143.

8. 진료지침 개발 방법의 제한점

- 이 일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 임상진료지침은 수용개발 방법과 신규개발 방법을 병행하여 개발함.
- 기 개발된 양질의 진료지침에서 권고와 연계된 근거를 발췌하고 취합한 후 이를 기반으로 권고 초안을 도출하는 진료지침 수용개발 방법은 진료지침 개발 기간을 고려해 볼 때 최근 2~3년 동안의 근거들을 반영하지 못한 권고 초안을 도출할 수밖에 없기 때문에 이와 같은 제한점을 극복하고 근거의 최신성을 확보하기 위하여 소분류별로 최신 근거를 검색한 후 검토, 선별하여 반영함. 최신 근거에 의한 권고의 등급 상향조정은 없었음.

9. 보급 및 활용

- 개발된 진료지침의 보급 활성화 및 접근도 향상을 위한 목적으로 디지털 가이드라인(PC version, Mobile version)을 개발하고(이상지질혈증 가이드라인 콘텐츠 탑재) 지속해서 수정 및 보완을 수행함.
[www.digitalcpg.kr]
 - 포털 사이트에 검색어 ‘디지털 가이드라인’ 등록
 - 디지털 가이드라인 웹 활용실적(방문자 수 등) 모니터링
 - 디지털 가이드라인 홈페이지 홍보를 위한 리플릿 제작 및 배포
 - 디지털 가이드라인 홍보용 배너를 제작하여 개원의협의회(내과, 일반과, 가정의학과 등) 홈페이지에 연동
- 임상진료지침 정보센터에 개발 가이드라인을 탑재함. [www.guideline.or.kr]
 - 임상진료지침 정보센터 내 온라인 보급 및 다운로드 현황 모니터링
- 일차의료패널을 대상으로 진료현장에서 권고별 활용 정도를 파악하기 위해 핵심지표를 개발하여 주기적으로 활용 정도를 조사하고, 모니터링을 수행함.
- 임상진료지침 정보센터 웹진, 대한의학회 E-newsletter를 통한 보급을 수행함.
- 주 사용자인 개원의협의회(내과, 일반과, 가정의학과 등) 학술대회 연계 가이드라인 현장보급 및 강의 지원을 수행함.
- 전국 지역의사회 중심의 학술대회 연계 가이드라인 현장보급 혹은 우편보급을 수행함.
- 진료지침 사용자를 대상으로 초점 집단면접 및 온라인 설문 조사와 같은 방법으로 지침사용(혹은 권고적용)의 장애요인(시간 부족, 근거 및 권고의 질에 대한 불신, 지침에 대한 부정적인 인식, 인센티브 부재 등)을 파악하여 지침개발 및 보건의료 정책 수립에 반영함.

10. 기타

- 「일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 임상진료지침」 PDF 다운로드 방법
 - 임상진료지침 정보센터(www.guideline.or.kr) 웹 사이트에 접속
 - 메인 메뉴 「임상진료지침」 선택 클릭
 - 하위 메뉴 「만성질환 가이드라인 → 이상지질혈증」 선택 클릭



● 디지털 가이드라인 안내

- 일차 의료용 근거기반 디지털 가이드라인(www.digitalcpg.kr) 웹 사이트에 직접 접속하거나 QR코드를 사용한 접속 방법 등이 있음(그림 4).



그림 4. 디지털 가이드라인 사용법 안내 리플릿

11. 이상지질혈증 임상진료지침에 사용한 용어

약어	영문	한글
Apo	Apolipoprotein	아포지질단백질
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease	죽상경화성심혈관질환
CETP	Cholesteryl ester transfer protein	콜레스테롤 에스터 수송 단백질
CI	Confidence interval	신뢰구간
CK	Creatine Kinase	근육효소
CVD	Cardiovascular disease	심혈관계질환
DHA	Docosahexaenoic acid	도코사헥사엔산
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	추정 사구체 여과율
EPA	Eicosapentaenoic acid	에이코사펜타엔산
HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholesterol	고밀도지질단백질 콜레스테롤
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A	환원 효소 억제제
HR	Hazard ratio	위험률
hs-CRP	High sensitive C-reactive protein	고감도 C-반응단백
IDL	Intermediate-density lipoproteins	중간밀도지질단백질
LCAT	Lecithin cholesterol acyltransferase	레시틴-콜레스테롤 아실트랜스페레이스
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterol	LDL 콜레스테롤
Lp(a)	Lipoprotein(a)	지질단백질(a)
PCI	Percutaneous coronary intervention	경피적 관상동맥 중재술
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	-
PUFA	Polyunsaturated fatty acid	고도 불포화지방산
RR	Relative risk	상대위험도
TC	Total cholesterol	총콜레스테롤
TIA	Transient ischaemic attack	일과성허혈발작
TRL	Triglyceride-rich lipoprotein	중성지방 풍부 지질단백질
VLDL	Very low-density lipoprotein	초저밀도지질단백질
	Carotid atheromatous plaque	경동맥죽상경화반
	Coronary artery calcification score	관상동맥석회화점수
	Fibrate	피브레이트
	Nicotinic acid/Niacin	니코틴산
	Omega-3 fatty acid	오메가-3 지방산
	Statin	스타틴
	Bile acid sequestrants/Bile acid binding resin	담즙산 제거제
	Ezetimibe	콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)
	Gemfibrozil	겜피브로질

부록 3



1. 일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 권고안 요약 표
2. 이상지질혈증 알고리즘

부록 3

1. 일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 권고안 요약 표

권고 내용	권고 등급	근거 수준
단원 1. 이상지질혈증 진단		
이상지질혈증 선별대상 ①		
<ul style="list-style-type: none"> • 다음과 같은 질환을 진단받은 경우 지질검사 시행을 권고한다. <ul style="list-style-type: none"> - 심뇌혈관질환 - 고혈압 - 당뇨병 	I	D
이상지질혈증 선별대상 ②		
<ul style="list-style-type: none"> • 다음과 같은 심뇌혈관질환 위험인자를 가진 경우 지질검사 시행을 권고한다. <ul style="list-style-type: none"> - 흡연 - 비만 - 만성콩팥병 - 류마티스관절염 등과 같은 자가면역 만성염증성질환 - 가족성 고지혈증의 가족력 - 조기 관상동맥질환의 가족력 • 모든 성인은 심뇌혈관질환 위험인자가 없더라도 지질검사 시행을 고려한다. 	IIa	D
이상지질혈증 진단 방법		
<ul style="list-style-type: none"> • 심뇌혈관질환 발생 위험을 평가하기 위하여 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 측정을 권고한다. • 중성지방이 400 mg/dL 이상인 경우 LDL 콜레스테롤 직접 측정을 권고한다. 	I	D
단원 2. 이상지질혈증 치료		
이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C) ①		
<ul style="list-style-type: none"> • 관상동맥질환이 있는 환자는 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다. 	I	A
이상지질혈증 치료 목표(1)-LDL 콜레스테롤(LDL-C) ②		
<ul style="list-style-type: none"> • LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소를 목표로 하는 것을 권고한다. 	I	A



권고 내용	권고 등급	근거 수준
이상지질혈증 치료 목표(1)–LDL 콜레스테롤(LDL-C) ③		
• 유병 기간이 10년 미만이고 주요 심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 100 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
• 유병 기간이 10년 이상이거나 주요 심혈관질환 위험인자 또는 표적장기손상(알부민뇨, 만성콩팥병 [추정사구체 여과율 60 mL/min/1.73 m ² 미만], 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다.	I	B
• 표적장기손상이나 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 선택적으로 고려한다.	IIa	B
이상지질혈증 치료 목표(1)–LDL 콜레스테롤(LDL-C) ④		
• 중등도위험군 환자의 경우 LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 미만으로 조절하도록 고려한다.	IIa	B
이상지질혈증 치료 목표(1)–LDL 콜레스테롤(LDL-C) ⑤		
• 저위험군 환자의 경우 LDL 콜레스테롤 160 mg/dL 미만으로 조절하도록 고려한다.	IIa	D
이상지질혈증 치료 목표(2)–중성지방 ①		
• 혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상인 경우, 중성지방을 증가시킬 수 있는 이차적인 원인(체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성콩팥병, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로겐, tamoxifen, glucocorticoid 등의 투약력) 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적인 문제에 대한 확인을 권고한다.	I	D
• 중성지방 농도가 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 급성췌장염을 예방하기 위해 피브린산 유도체나 오메가-3 지방산 등의 약물치료 시작을 고려한다.	IIa	D
이상지질혈증 치료 목표(2)–중성지방 ②		
• 혈중 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상으로 상승되어 있는 경우 우선 체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취 등 생활 습관 요인들을 확인하고 교정하는 것을 권고한다.	I	D
• 생활 습관 개선 후에도 중성지방 농도가 200–499 mg/dL이면서 LDL 콜레스테롤이 동반되어 상승되어 있는 경우, 일차적으로 LDL 콜레스테롤 농도를 목표치까지 낮추기 위해 스타틴을 투약하는 것을 권고한다.	I	A
• 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활 습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE (하루 4 g)를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
• 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활 습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 피브린산 유도체를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	D
• 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활 습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 EPA와 DHA를 혼합한 오메가-3 지방산을 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	D

권고 내용	권고 등급	근거 수준
이상지질혈증 치료 목표(3)-HDL 콜레스테롤(HDL-C)		
• HDL 콜레스테롤은 이상지질혈증 치료 목표로 권고하지 않는다.	I	A
이상지질혈증 치료 방법 ①		
• 스타틴을 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표에 도달하지 않을 경우 스타틴의 용량을 최대한 증량시켜 치료 목표에 도달하도록 조절할 것을 권고한다.	I	A
이상지질혈증 치료 방법 ②		
• 스타틴을 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표에 도달하지 않을 경우 다른 계열의 지질강하제를 병용할 것을 권고한다.	I	A
치료 후 추적관찰 ①		
• 이상지질혈증 약물 치료 전과 치료 4-12주 후 혈중 지질 농도 측정을 권고한다.	I	A
치료 후 추적관찰 ②		
• 이상지질혈증 약물 치료 전과 치료 4-12주 후 혈중에서 간 효소 수치 측정을 고려할 수 있다.	IIb	B
치료 후 추적관찰 ③		
• 이상지질혈증 약물 치료 과정 중에 근육 관련 증상(근육통, 근 쇠약감)을 호소할 경우 혈중 근육효소(CK) 수치 측정을 고려한다.	IIa	C
단원 3. 이상지질혈증 비약물요법		
이상지질혈증 관리를 위한 비약물요법		
• 이상지질혈증과 이와 관련된 대사이상 및 심혈관 위험인자를 조절하기 위해서는 약물치료와 더불어 식사요법, 운동요법, 체중조절, 금연 등의 치료적 생활 습관 개선을 명행하는 포괄적 접근을 권고한다.	I	D
이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ①		
• 포화지방산 섭취를 제한하도록 권고한다.	I	A
• 트랜스지방산 섭취를 피하는 것을 권고한다.	I	A
• 포화지방산 섭취를 줄이기 위해 단일 또는 다가불포화지방산 섭취로 대체하는 것을 고려한다.	IIa	B
• 알코올은 하루 1-2잔 이내로 제한하며, 가급적 금주할 것을 권고한다.	I	B
• 총탄수화물 섭취량을 에너지 섭취량의 65% 이내로 과다하지 않도록 하고, 총당류 섭취량을 10-20% 이내로 제한하는 것을 고려한다.	IIa	B
이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ②		
• 심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 포화지방산 섭취를 제한하도록 고려한다.	IIa	A
• 심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 포화지방산을 단일 또는 다가불포화지방산 섭취로 대체하는 것을 고려한다.	IIa	A



권고 내용	권고 등급	근거 수준
이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ③		
• 이상지질혈증 개선을 위해 식사 교육을 권고한다.	I	A
이상지질혈증 관리를 위한 운동요법		
• 이상지질혈증 환자의 심혈관질환 위험도를 감소시키기 위하여 주 4-6회 이상, 가능하면 매일 최소 30분 이상의 중강도 운동을 권고한다.	I	D
• 심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 주 3회 이상의 규칙적인 운동을 권고한다.	I	B
• 이상지질혈증 개선을 위해 체중 감량을 고려한다.	IIa	B
기타 생활요법 ①		
• 중성지방이 상승된 환자에서 알코올 섭취를 제한할 것을 권고한다.	I	A
• 중성지방이 상승되어 있지 않은 경우 알코올 섭취는 남성 1일 20-30 g 미만, 여성은 1일 10-20 g 미만으로 제한할 것을 권고한다.	I	A
• 심혈관계 질환 예방을 위해 음주는 1주일에 100 g 이하로 제한하고 가급적 금주할 것을 권고한다.	I	B
기타 생활요법 ②		
• 직접 및 간접흡연을 포함한 흡연 노출은 심뇌혈관질환의 위험을 증가시키므로 모든 형태의 흡연 노출을 피하도록 권고한다.	I	A
단원 4. 이상지질혈증 약물요법		
약제의 선택 기준 ①		
• 급성심근경색증 환자에게서는 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 스타틴 사용을 권고한다.	I	A
• 고위험군 환자의 경우 생활 습관의 교정과 동시에 스타틴 사용을 권고한다.	I	A
• 저위험군 또는 중등도위험군 환자의 경우 수 주 내지 수 개월간 생활 습관의 교정을 시도한 후에도 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 않으면 스타틴 사용을 권고한다.	I	A
• 스타틴 외의 약제는 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브, Ezetimibe), Pro-protein convertase subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) 억제제, 피브레이트, 담즙산 제거제 (Bile acid sequestrants/Bile acid binding resin), 오메가-3 지방산 등의 약제 사용을 고려할 수 있다.	IIb	B
약제의 선택 기준 ②		
• 콜레스테롤 흡수저해제(에제티미브)는 스타틴 불내성이 있는 경우 단독 투여를 고려할 수 있다.	IIb	B
약제의 병용요법		
• 내약 가능한 최대 용량의 스타틴 사용에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 못하는 경우에 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)를 병용할 것을 권고한다.	I	A

권고 내용	권고 등급	근거 수준
• 고용량의 스타틴 치료에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 못하는 경우에 담즙산 제거제를 병용할 수 있다.	IIb	C
• 죽상경화성 심혈관질환이 있었던 환자에게 최대 가용 용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 치료 목표에 도달하지 못하는 경우 PCSK9 억제제의 병용사용을 고려한다.	IIa	A
• 스타틴과 니코틴산(Nicotinic acid/Niacin)의 병용은 권고하지 않는다.	I	A
• 스타틴 치료에 부작용이 있는 경우에는 스타틴 외의 약제(콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브), 담즙산 제거제)의 사용을 고려할 수 있다.	IIb	C
• 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활 습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE (하루 4 g)를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
• 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활 습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 피브린산 유도체를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	D
• 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활 습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 EPA와 DHA를 혼합한 오메가-3 지방산을 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	D
• 근병증의 부작용 발생 위험이 높으므로 스타틴과 젠피브로질을 병용하지 않는다.	I	C
• 심혈관질환 고위험군에서 LDL 콜레스테롤이 목표에 도달하였다고 하더라도 중성지방이 200 mg/dL 이상이라면 페노피브레이트 또는 베자피브레이트를 스타틴과 병용하여 사용하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	C

약제의 투여 기간

• 이상지질혈증의 스타틴 치료는 평생 계속 하도록 권고한다.	I	D
-----------------------------------	---	---

단원 5. 특수상황에서 이상지질혈증

관상동맥질환에서 이상지질혈증

• 관상동맥질환이 있는 환자는 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 할 것을 권고한다.	I	A
• 급성심근경색증이 발생한 경우 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약하는 것을 권고한다.	I	A

당뇨병에서 이상지질혈증

• 유병 기간이 10년 미만이고 주요 심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 100 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
• 유병 기간이 10년 이상이거나 주요 심혈관질환 위험인자 또는 표적장기손상(알부민뇨, 만성콩팥병[추정사구체 여과율 60 mL/min/1.73 m ² 미만], 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다.	I	B



권고 내용	권고 등급	근거 수준
• 표적장기순상이나 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 선택적으로 고려한다.	IIa	B
• 당뇨병 환자에서 이상지질혈증의 일차 약물로 스타틴을 권고한다.	I	A
• 최대내약용량(maximum tolerated dose)의 스타틴으로 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브의 추가를 고려한다.	IIa	B
• 심혈관질환이 있는 당뇨병 환자에서 에제티미브를 추가한 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우 PCSK9 억제제의 추가를 고려한다.	IIa	B

만성콩팥병에서 이상지질혈증 ①

• 사구체여과율 저하 또는 알부민뇨 정도가 심할수록 심뇌혈관질환의 위험도는 증가 하므로 만성콩팥병 환자는 심뇌혈관질환의 고위험군으로 간주할 것을 권고한다.	I	A
• 투석 전 만성콩팥병 3~5단계의 환자에서 심뇌혈관질환의 위험을 낮추기 위해 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 권고한다.	I	A
• 만성콩팥병 1~2단계의 환자에서 연령, 당뇨병, 관상동맥병과 허혈성 뇌졸중 기왕력 및 심혈관질환 위험도에 따라 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 고려한다.	IIa	B
• 50세 미만 만성콩팥병 환자에서는 관상동맥질환의 기왕력, 당뇨병, 허혈성 뇌졸중의 기왕력, 또는 향후 10년간 관상동맥질환사망 또는 비치명적 심근경색증의 발생 위험도가 10%를 초과하는 경우에 스타틴 또는 스타틴/에제티미브 복합제 투여를 고려 한다.	IIa	A
• 고증성지방혈증을 가진 성인 만성콩팥병 환자의 경우 일차적으로 치료적 생활 습관의 변화를 고려한다.	IIa	C

만성콩팥병에서 이상지질혈증 ②

• 투석이 필요한 만성콩팥병 5단계의 환자에서 기존 사용 중인 스타틴 치료를 계속 유지할 것을 고려한다.	IIa	C
• 투석 중인 만성콩팥병 5단계의 환자에서 심뇌혈관질환의 위험을 낮추기 위하여 스타틴 치료를 시작하는 것에 대한 임상적 효과는 근거가 부족하여 권고하지 않는다.	I	A
• 신장이식을 시행 받은 성인 만성콩팥병 환자의 경우 스타틴 치료를 고려한다.	IIa	B

뇌혈관질환에서 이상지질혈증 ①

• 허혈뇌졸중 환자의 이상지질혈증 치료 방침을 결정하기 위해서 가능하다면 뇌졸중 발병 원인과 죽상경화증에 대한 평가를 권고한다.	I	D
---	---	---

뇌혈관질환에서 이상지질혈증 ②

• 허혈뇌졸중 환자가 심혈관질환 및 심장성 색전증을 일으킬 수 있는 질환이 없고, LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상일 경우에는 뇌졸중의 이차 예방을 위해 고강도 스타틴을 권고한다.	I	A
---	---	---

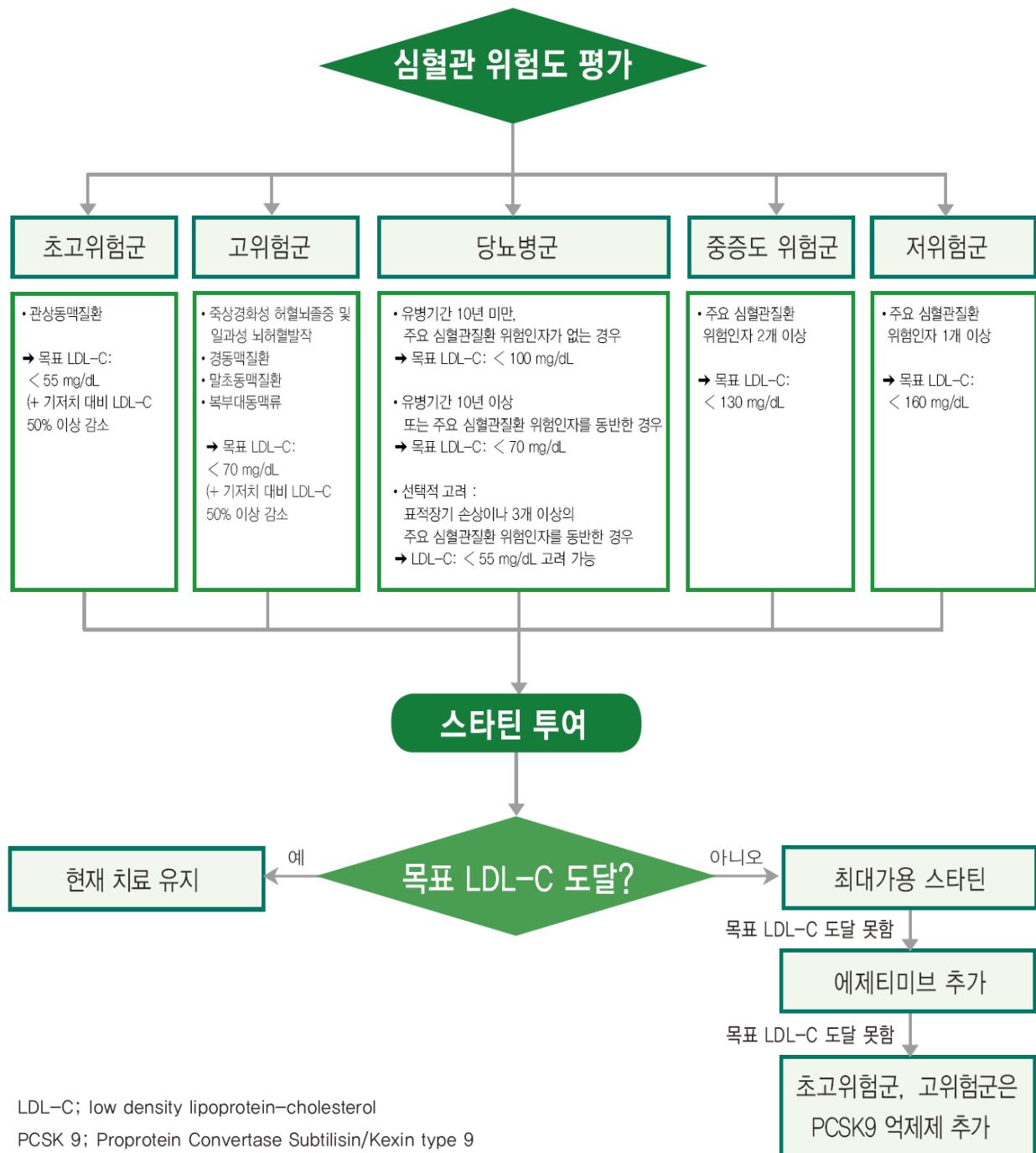
권고 내용	권고 등급	근거 수준
뇌혈관질환에서 이상지질혈증 ③		
<ul style="list-style-type: none"> 뇌동맥, 목동맥, 대동맥에 죽상경화증이 있는 혀혈뇌졸중 환자는 심뇌혈관질환의 위험을 낮추기 위해 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고하며, 스타틴을 우선적으로 사용하되 필요시 에제티미브 추가를 권고한다. 	I	A
뇌혈관질환에서 이상지질혈증 ④		
<ul style="list-style-type: none"> 재발 위험이 높은 죽상경화성 혀혈뇌졸중 및 일과성허혈발작 환자는 LDL 콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 고려한다. 	IIa	B
노인과 이상지질혈증 ①		
<ul style="list-style-type: none"> 심뇌혈관질환을 동반한 75세 이하 노인 환자에서 이차 예방을 위한 지질강하제의 사용은 젊은 환자와 동일한 방식으로 할 것을 권고한다. 	I	A
<ul style="list-style-type: none"> 심뇌혈관질환을 진단받지 않은 75세 이하 노인 환자에서 일차 예방을 위한 지질강하제의 사용은 젊은 환자와 동일한 방식으로 할 것을 권고한다. 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> 노인 환자에서는 다른 질환들이 동반되어 있을 수 있고 약동학적 특성의 변화가 있을 수 있으므로, 지질강하제를 사용하는 경우 소량부터 시작하여 증량할 것을 권고한다. 	I	D
노인과 이상지질혈증 ②		
<ul style="list-style-type: none"> 심뇌혈관질환을 동반한 75세 초과 노인 환자에서 이차 예방을 위해 지질강하제의 사용을 고려한다. 	IIa	B
<ul style="list-style-type: none"> 심뇌혈관질환을 동반하지 않은 75세 초과 노인 환자에서 당뇨병이 있는 경우 일차 예방을 위해 지질강하제의 사용을 고려한다. 	IIa	C
<ul style="list-style-type: none"> 노인 환자에서는 다른 질환들이 동반되어 있을 수 있고, 약동학적 특성의 변화가 있을 수 있으므로, 지질강하제를 사용하는 경우 소량부터 시작하여 증량할 것을 권고한다. 	I	D
임신부 및 수유부에서 이상지질혈증		
<ul style="list-style-type: none"> 임신 중 고혈압 질환-전자간증(preeclampsia)-의 합병증을 경험한 여성은 10~15년 뒤 심혈관질환 또는 뇌졸중의 위험이 증가하므로, 분만 후 산욕기에 혈중 지질 검사를 통한 추적 관찰을 권고한다. 	I	A
<ul style="list-style-type: none"> 임신부의 고중성지방혈증은 신생아 체중 증가, 거대아 위험도 증가와 연관이 있으므로, 이에 대한 관리를 고려한다. 	IIa	A
<ul style="list-style-type: none"> 임신 중 고콜레스테롤혈증을 치료하는 것이 임신부 건강에 유익하다는 확실한 증거가 없고, 콜레스테롤은 태아 발육 과정에도 필요한 성분이므로 임신, 수유 중 스타틴 사용은 권고하지 않는다. 	I	A
가족성 고콜레스테롤혈증 ①		
<ul style="list-style-type: none"> 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추기 위해 스타틴을 투여하고 필요하면 최대용량으로 증량할 것을 권고한다. 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> 일반 환자에 비해서 목표치에 도달하기 어려울 수 있으므로 기저치에 비해서 50% 이상을 감소시키는 것을 치료 목표로 고려한다. 	IIa	B



권고 내용	권고 등급	근거 수준
가족성 고콜레스테롤혈증 ②		
<ul style="list-style-type: none">스타틴을 최대용량으로 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표 이하로 조절되지 않을 경우, 에제티미브를 병용하여 기저치보다 50% 이상 낮출 것을 권고한다.	I	A
<ul style="list-style-type: none">스타틴을 최대용량으로 투여한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 치료 목표 미만으로 조절되지 않을 경우, 에제티미브 추가 이후에 다른 약제들(PCSK9 억제제, 담즙산 제거제 등)을 병용하여 기저치보다 50% 이상 낮출 것을 고려한다.	IIa	B
<ul style="list-style-type: none">심뇌혈관질환이 있거나 심뇌혈관질환 발생위험이 높은 경우(추가적인 위험인자가 있거나, 조기 심혈관질환의 가족력, 높은 Lp(a) 수치), 또는 스타틴 불내성이 있는 경우의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서는 PCSK9 억제제 치료를 고려한다.	IIa	C

2. 이상지질혈증 알고리즘

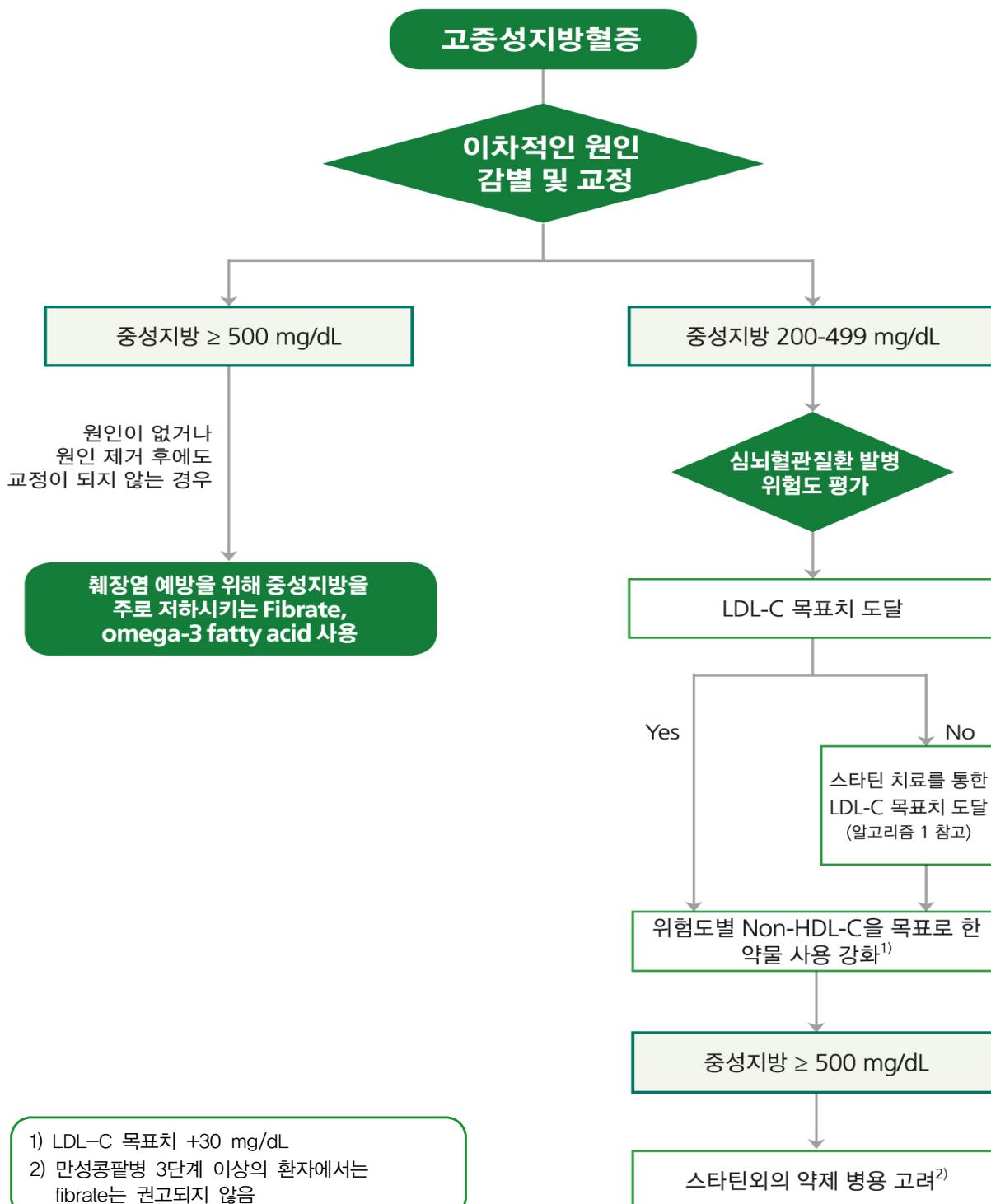
알고리즘 1. 이상지질혈증 치료 전략



[출처. 한국지질동맥경화학회. 이상지질혈증 진료지침 제5판. 2022.]



알고리즘 2. 고중성지방혈증 치료



일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 임상진료지침

- 발 행 일 : 2016년 1월 1일
- 개 정 일 : 2023년 12월 31일(전체 개정)
- 펴 낸 곳 : 대한의학회·질병관리청
- 개발·집필 : 대한의학회 이상지질혈증 임상진료지침 제정위원회 및 개발위원회
- 기획·편집 : 대한의학회 임상진료지침 연구사업단
서울특별시 반포대로 14길 42, 6층
Tel: 02-6952-9602/ E-mail: guidelines@kams.or.kr
- 디 자 인 : (주) 이문기업 Tel: 02-504-1600

이 책은 저작권법에 의해 보호를 받는 저작물이므로 무단 복제와 전재는 금지되어 있다. 단, 교육적 목적이나 진료지침 개발을 목적으로 복사하거나 사용할 수 있으며, 상업적 목적이나 제품판매의 목적으로는 사용할 수 없다(비매품).
이 진료지침은 규제 및 처벌 기준의 근거로 쓰일 수 없으며, 어떠한 법적 효력도 없다.

「일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 임상진료지침」은 질병관리청 만성질환예방과의 「일차 의료용 만성질환 임상진료지침 정보센터 운영 지원」 사업의 일환으로 국민건강증진기금 민간경상보조사업비를 지원받아 제작되었음.

KAMS 연구센터 / 임상진료지침 연구사업단
www.guideline.or.kr, www.digitalcpg.kr

일차 의료용 근거기반

이상지질혈증 임상진료지침

Evidence-based Guideline for Dyslipidemia in Primary Care

비매품/무료

95510



ISBN 979-11-6860-358-5 (PDF)

