OPEN 공공누리
출처표시 상업용금지 변경금지
공공저작물 자유이용허락

발간등록번호 : 11-1352159-000562-14

일차 의료용 근거기반

이상지질혈증 임상진료지침

Evidence-based Guideline for Dyslipidemia in Primary Care

대한의학회
Korean Academy of Medical Sciences

질병관리청

발간의 말

우리나라에서 심뇌혈관계질환은 지속적으로 증가하는 추세를 보이고 있을 뿐만 아니라 의료비 증가의 주요 원인으로 일차의료기관에서의 만성질환(고혈압·당뇨병·이상지질혈증 등) 환자에 대한 적절한 치료 및 관리에 대한 중요성이 부각되고 있다.

이에 사용자 의견을 최대한 수렴하고 반영하여 국내 진료현장에서 쉽게 적용할 수 있는 일차 의료용 예방관리 가이드라인을 개발하고 실행을 활성화 하는 일은 근거를 기반으로 하는 표준화된 양질의 진료문화 정착에 실질적인 도움을 줄 수 있다. 또한 과다진료 및 진료과오를 줄이고, 적정치료율 및 관리율을 향상시킴과 동시에 합병증 발생 시기 지연 및 합병증 발생률을 감소시키는 데에 중요한 역할을 할 수 있다.

향후 만성질환 예방관리 임상진료지침의 보급 및 확산체계를 구축하고, 활용도 평가 및 성과 모니터링을 수행하여 권고안 사용의 장애요인과 부족한 점을 지속적으로 보완해 나가야 할 것이다. 특히 본 권고안이 국내 의료제도의 틀 안에서 긍정적이고 발전적인 방향으로 활용될 수 있다면 바람직하겠다.

2018. 01.

대한의학회 회장

장 성 구

이상지질혈증은 심뇌혈관질환의 발생 및 악화에 기여하는 주요 위험인자들 중의 하나이다. 우리나라에서 심뇌혈관질환은 지속적으로 증가하고 있으며, 그 원인 중에는 국민들의 평균 혈청 콜레스테롤 수치가 꾸준히 상승하고 있는 것과 이상지질혈증의 유병률이 증가하고 있는 것을 들 수 있다. 이상지질혈증 중 특히 치료가 필요한 고 LDL 콜레스테롤혈증은 고혈압이나 당뇨병과는 달리 일률적인 수치가 아닌 동반된 심뇌혈관질환의 위험인자의 개수를 고려하여 정하며, 이러한 기준에 따르면 한국인 성인에서의 유병률은 고혈압과 비슷하게 30% 내외에 달할 것으로 추산되고 있으며 향후 더 증가할 것으로 예상된다.

심뇌혈관질환의 병태생리가 알려짐에 따라 예방 및 치료에 있어 이상지질혈증 관리의 중요성이 강조되어 왔다. 특히 최근 수십 년 간 고 LDL 콜레스테롤혈증의 치료에 있어 매우 효과적인 약제가 개발되었고, 약제를 사용한 많은 임상시험의 결과로 이상지질혈증 관리에 있어 생활습관의 조절뿐만 아니라 적절한 대상자에게 효과적인 약제를 잘 사용하는 것이 매우 중요한 사항임을 알게 되었다.

심뇌혈관질환의 일차 및 이차 예방에 기여하고자 본 이상지질혈증 진료지침을 대한의학회와 여러 유관학회가 힘을 합하여 준비하였다. 이미 외국의 여러 진료지침이 있지만 본 진료지침은 우리나라의 진료현장에서 적용할 수 있도록 국내외 증거들을 엄격한 기준으로 재평가하여 권고안을 마련하였다. 그 동안 본 진료지침을 만드는데 수고해주신 집필진들과 편집진들께 감사를 드린다.

2018. 01.

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 참여학회(2014)	대한고혈압학회
	대한내과학회
	대한당뇨병학회
	대한내분비학회
	대한가정의학회
	대한비만학회
	대한신장학회
	한국지질·동맥경화학회
	대한개원의협의회
○ 이상지질혈증 임상진료지침 개발 참여학회(2018)	대한고혈압학회
	대한내과학회
	대한당뇨병학회
	한국지질·동맥경화학회
	대한가정의학회
	대한신장학회
	대한개원의협의회

이상지질혈증 임상진료지침 제정위원회 2014

구 분	추천 학회명	성 명	소 속	전문과목
위원장	대한내과학회	강석민	연세의대 세브란스병원	심장내과
위원	대한고혈압학회	김영권	동국대학교병원	심장혈관내과
위원	대한당뇨병학회	김대중	아주대학교병원	내분비대사내과
위원	대한내분비학회	김재택	중앙대학교병원	내분비내과
위원	대한가정의학회	김종우	인제대학교 상계백병원	가정의학과
위원	대한비만학회	정인경	강동경희대학교병원	내분비내과
위원	대한개원의협의회	최세환	서울성모신경외과의원	개원의
간사	대한의학회	신인순	KAMS 연구센터	보건학(방법론)

이상지질혈증 지침개발 실무위원회 2014

추천 학회명	성 명	소 속	전문과목
한국지질·동맥경화학회	김민경	서울대병원 강남센터	순환기내과
한국지질·동맥경화학회	문민경	서울대학교 보라매병원	내분비내과
대한고혈압학회	김영권	동국대학교병원	심장혈관내과
대한고혈압학회	김용석	동국대학교병원	심장혈관내과
대한당뇨병학회	김대중	아주대학교병원	내분비대사내과
대한내과학회	이상학	연세의대 세브란스병원	심장내과
대한내분비학회	정창희	서울아산병원	내분비내과
대한비만학회	이은정	강북삼성병원	내분비내과
대한당뇨병학회	임 수	분당서울대병원	내분비내과
대한가정의학회	김종우	인제대학교 상계백병원	가정의학과
대한신장학회	이상호	강동경희대학교병원	신장내과

이상지질혈증 임상진료지침 제정위원회 2018

구 분	추천 학회명	성 명	소 속	전문과목
위원장	대한내과학회	김상현	서울대학교 보라매병원	순환기내과
위원	대한고혈압학회	성지동	삼성서울병원	순환기내과
위원	대한당뇨병학회	이은정	성균관의대 강북삼성병원	내분비내과
위원	대한가정의학회	박현아	인제의대 서울백병원	가정의학과
위원	대한개원의협의회	최세환	서울성모신경외과의원	개원의
간사	대한의학회	신인순	KAMS 연구센터	보건학(방법론)

이상지질혈증 지침개발 개정위원회 2018

추천 학회명	성 명	소 속	전문과목
대한내과학회	김상현	서울대학교 보라매병원	순환기내과
한국지질·동맥경화학회	최성훈	한림대학교 강남성심병원	순환기내과
대한고혈압학회	성지동	삼성서울병원	순환기내과
대한고혈압학회	김용석	동국대학교병원	심장혈관내과
대한당뇨병학회	이은정	성균관의대 강북삼성병원	내분비내과
대한가정의학회	박현아	인제의대 서울백병원	가정의학과
대한신장학회	유태현	연세의대 세브란스병원	신장내과

대한의학회 임상진료지침 연구사업단 2018

구분	성명	소속
회장	장성구	대한의학회 회장, 경희의대
단장	배상철	대한의학회 부회장, 한양의대
부단장	김재규	대한의학회 정책이사, 중앙의대
연구위원	신인순	대한의학회
연구원	김다솔	대한의학회
연구원	유경미	대한의학회

근거수준의 등급화

권고초안 도출의 근거자료로 사용된 문헌(혹은 지침)은 다음의 기준을 적용하여 진료지침개발그룹에서 근거수준 등급을 네 가지로 분류하여 제시하였음.

근거수준†	정의
A	권고도출의 근거가 명백한 경우
	1개 이상의 무작위임상연구(RCT) 혹은 메타분석(Meta-analysis) 혹은 체계적 문헌고찰(SR)
B	권고도출의 근거가 신뢰할 만한 경우
	1개 이상의 잘 수행된 환자 대조군 연구 혹은 코호트 연구와 같은 비 무작위임상연구(Non-CRT)
C	권고도출의 근거가 있으나 신뢰할 수는 없는 경우
	관찰연구, 증례보고와 같은 낮은 수준의 관련근거
D	권고도출의 근거가 임상경험과 전문성을 기반으로 한 전문가의견(expert opinion)인 경우

† 근거수준 G: 권고도출의 근거가 양질의 임상진료지침인 경우

권고의 등급화 및 표기

권고의 등급화 기준은 modified GRADE (Grading of Recommendations Assessments, Development and Evaluation) 방법을 사용하였으며, 진료지침개발그룹에서 근거수준, 편익과 위해, 진료현장에서의 활용도와 같은 요소들을 종합적으로 반영하는 방법으로 권고등급을 분류하여 제시하였음. 근거수준은 낮지만 편익이 명백하거나 혹은 사용자 의견조사 결과 진료현장에서의 활용도가 높은 것으로 평가된 권고에 대해서는 제정위원회 및 집필위원회에서 합의하여 권고등급을 일부 상향조정하여 제시하였음.

권고등급	정의	권고의 표기
Class I	근거수준(A)과 편익이 명백하고, 진료현장에서 활용도가 높은 권고의 경우	권고함 (Is recommended)
Class IIa	근거수준(B)과 편익이 신뢰할만하고, 진료현장에서 활용도가 높거나 보통인 권고의 경우	고려함 (Should be considered)
Class IIb	근거수준(C 혹은 D)과 편익을 신뢰할 수 없으나, 진료현장에서 활용도가 높거나 보통인 권고의 경우	고려할 수 있음 (May be considered)
Class III	근거수준(C 혹은 D)을 신뢰할 수 없고, 위해한 결과를 초래할 수 있으면서, 진료현장에서 활용도가 낮은 권고의 경우	권고되지 않음 (Is not recommended)

목차

CONTENTS

Ⅰ. 서론 13

1. 한국인 심혈관계질환의 위험 인자 및 현황 15
2. 한국인의 혈청 지질 평균 농도 및 이상지질혈증 유병률 17

Ⅱ. 이상지질혈증 진단 21

1. 이상지질혈증 선별대상 23
2. 이상지질혈증 진단방법 27
3. 이상지질혈증 진단기준 30

Ⅲ. 이상지질혈증 치료 31

1. 이상지질혈증 치료목표(1)-저밀도지질단백질 콜레스테롤(LDL-C) 33
2. 이상지질혈증 치료목표(2)-중성지방 43
3. 이상지질혈증 치료목표(3)-고밀도지질단백질 콜레스테롤(HDL-C) 47
4. 이상지질혈증 치료방법 50
5. 치료 후 추적관찰 55

Ⅳ. 이상지질혈증 비약물요법 61

1. 이상지질혈증 관리를 위한 비약물요법 63
2. 이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 65
3. 이상지질혈증 관리를 위한 운동요법 72
4. 기타 생활요법 76

목차

CONTENTS

V. 이상지질혈증 약물요법 79

1. 약제의 선택기준 81
2. 약제의 병용요법 91
3. 약제의 투여기간 96

VI. 특수상황에서 이상지질혈증 97

1. 당뇨병에서 이상지질혈증 99
2. 만성콩팥병에서 이상지질혈증 102
3. 뇌혈관질환에서 이상지질혈증 109
4. 노인과 이상지질혈증 112
5. 임신부 및 수유부에서 이상지질혈증 118
6. 가족성 고콜레스테롤혈증 119

VII. 권고도출 자료원 125

VIII. 부록 1 143

1. 이상지질혈증 치료약제 145

목차

CONTENTS

Ⅸ. 부록 2 147

1. 진료지침 개발범위와 목적 149
2. 이해당사자의 참여 150
3. 진료지침 개발의 엄격성(개발방법) 152
4. 표현의 명확성 165
5. 적용성 165
6. 편집의 독립성 166
7. 수용개발에 사용된 진료지침 목록 167
8. 수용개발 방법의 제한점 168
9. 보급 및 활용 168
10. 기타 169
11. 기존 이상지질혈증 진료지침과의 차이점 169
12. 약어 170

권고 요약 171

일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 권고안 요약 표 173

목차

CONTENTS

표 1. 혈청 지질 평균 농도의 추이 17

표 2. 이상지질혈증의 진단기준 30

표 3. 위험도 분류에 따른 LDL-C 및 Non-HDL-C의 목표치 42

표 4. LDL-C 제외한 주요 위험인자 42

표 5. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성 84

표 6. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성에 대한 한국인 자료 85

표 7. 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 진단을 위한 Simon Broome 기준 123

표 8. 소아청소년에서 사용가능한 치료약제 및 용량 124

그림목차

그림 1. 고콜레스테롤혈증 유병률 추이 18

그림 2. 고중성지방혈증 유병률 추이 19

그림 3. 연령별 고콜레스테롤혈증 유병률 20

그림 4. 외국인과 한국인에서 각 스타틴에 의한 LDL-C 강하율 비교 86

Ⅰ. 서 론

1. 한국인 심혈관계질환의 위험인자 및 현황
2. 한국인의 혈청 지질 평균 농도 및 이상지질혈증 유병률

01

Ⅰ. 서 론

1. 한국인 심혈관계질환의 위험인자 및 현황

- 관상동맥질환과 뇌졸중 유병률은 증가하고 있다. 뇌졸중 중 출혈성 뇌졸중은 감소하고 있으나 허혈성 뇌졸중은 증가하고 있다.[1]

> 국민건강통계에 의하면 의사로부터 진단받은 협심증 또는 심근경색증의 유병률은 30세 이상에서 1998년에는 1% 미만이었으나, 2013년에는 2.4%였다. 뇌졸중의 유병률은 50세 이상(표준화)에서 1998년 2.9%, 2013년 4.7% 였다.[1] 건강보험심사평가원 청구자료를 이용하여 뇌졸중 입원을 분석한 결과, 2000년 허혈성 뇌졸중 64.7%, 출혈성 뇌졸중 35.3%였고, 2009년 허혈성 뇌졸중 76.1%, 출혈성 뇌졸중 23.9%였다.[2,3]

- 심뇌혈관질환 위험인자 중 고혈압의 유병률은 크게 변화가 없고, 흡연율 감소도 정체되어 있다. 그러나 당뇨병, 이상지질혈증, 비만은 증가하고 있다.[2]

> 국민건강통계에 의하면 고혈압의 유병률(30세 이상, 표준화)은 1998년 32.5%, 2012년 32.2%, 2013년 32.4%였다. 현재흡연율(19세 이상, 표준화)은 남성에서 1998년 66.3%에서 2008년 48.8%로 감소하였으나 이후 답보상태를 유지하다가, 3년간 다소 감소 경향을 보여 2013년 42.1%였다. 여성에서의 현재흡연율은 큰 변화가 없이 2013년 기준 6.2%였다.
>
> 당뇨병의 유병률(공복혈당 126 mg/dL 이상이거나 의사진단 또는 혈당강하제나 인슐린 치료 분율, 30세 이상, 표준화)은 2001년 8.6%였으며, 최근 10년간 약 9% 수준을 유지하다가 2013년 11.0%로 2.0%p 증가하였다.

고콜레스테롤혈증 유병률(총 콜레스테롤 240 mg/dL 이상이거나 콜레스테롤강하제 복용 분율, 30세 이상, 표준화)은 2005년 8.0%에서 2007년~2009년 약 11%, 2010년~2012년 약 14%, 2013년 14.9%로 최근 10년간 약 6.9%p 증가하였다.

고중성지방혈증 유병률(중성지방 200 mg/dL 이상 분율, 30세 이상, 표준화)은 1998년 10.2%였고 2011년까지 약 16% 수준을 유지하다가, 2012년 16.8%, 2013년 17.1%로 증가하였다. 비만(체질량지수 25 kg/m2 이상) 유병률(19세 이상, 표준화)은 1998년 26.0%에서 2001년 29.2%, 2005년 31.3%로 증가하였고, 최근 7년간 31~32% 수준을 유지하고 있다.

- 심뇌혈관질환의 위험인자는 다른 나라에서 밝혀진 위험인자와 비슷한 양상을 보인다. 국내의 대규모 전향적 코호트 연구에 의하면 심뇌혈관질환 발생에 미치는 주요 위험인자는 남성에서 고혈압, 흡연, 이상지질혈증, 당뇨병이고, 여성에서는 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨병, 흡연이다. 흡연과 이상지질혈증의 비교위험도는 뇌혈관질환보다는 관상동맥질환에서 더 높고, 고혈압은 뇌혈관질환에서 비교위험도가 더 높다.[4,5]

참고문헌

1. 질병관리청 . 보건사회연구원. 국민건강영양조사 제3기 조사결과심층분석연구.
2. 보건복지부 . 질병관리청. 2013 국민건강통계.
3. 뇌졸중임상연구센터. 뇌졸중 진료지침 2013.
4. Jee SH, Batty GD, Jang YS, et al. The Korean Heart Study: rationale, objectives, protocol, and preliminary results for a new prospective cohort study of 430,920 men and women. Eur J Prev Cardiolo 2014;21(12):1484-92.
5. Jee SH, Jang YS, Oh DJ, et al. A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. BMJ Open 2014;4:e0050252.

2. 한국인의 혈청 지질 평균 농도 및 이상지질혈증 유병률

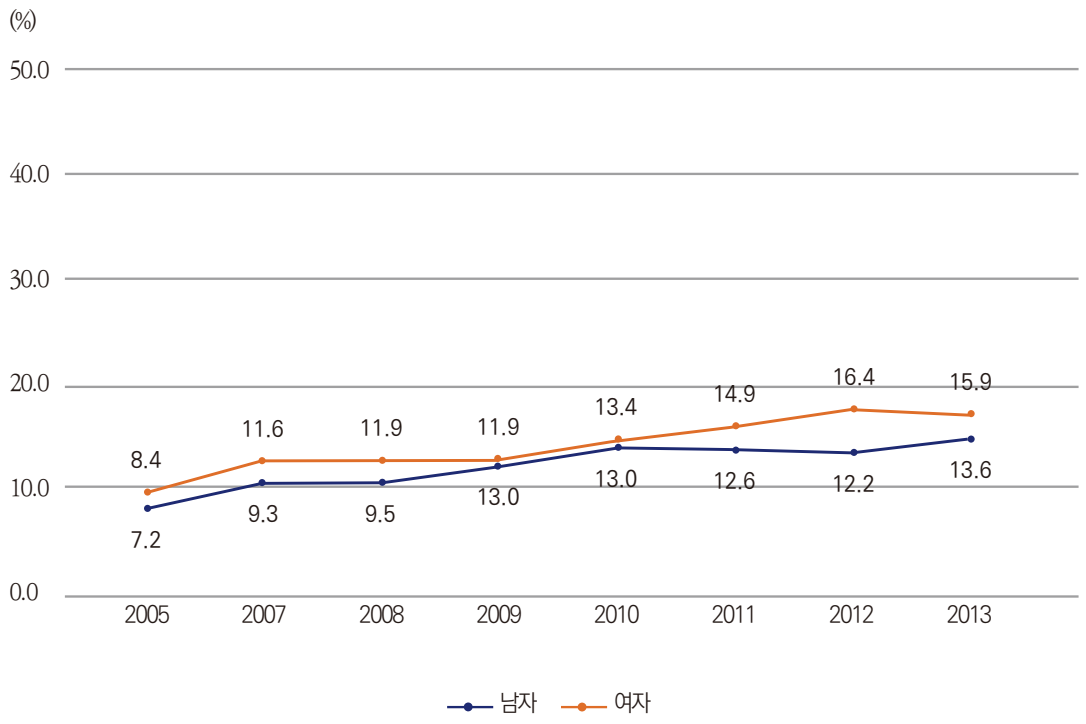
- 2005년 이후 혈청 지질 평균 농도의 추이(19세 이상)는 표 1과 같다.[1] 총콜레스테롤은 최근 7년간(2005년~2012년) 남성에서 약 4 mg/dL, 여성에서 약 6 mg/dL 정도 증가하였다. LDL-C 및 HDL-C는 최근 5년간(2007년~2012년) 남성과 여성에서 약 1 mg/dL 증가하였다. 한편, 중성지방은 총콜레스테롤과는 달리 최근 7년간(2005년~2012년) 증가하지 않았다.

표 1. 혈청 지질 평균 농도의 추이[1]

구분		n	평균	표준오차	백분위수						
					5	10	25	50	75	90	95
	총콜레스테롤										
남자	2005	2,279	183.3	(0.9)	131	142	159	181	205	227	242
	2007-2009	6,836	185.4	(0.6)	133	143	161	183	207	232	246
	2010-2012	7,296	187.7	(0.6)	133	143	163	186	210	233	249
여자	2005	3,096	182.7	(0.8)	133	142	158	179	204	228	242
	2007-2009	9,254	186.7	(0.5)	135	144	161	183	208	234	251
	2010-2012	9,765	188.6	(0.5)	136	145	163	185	210	236	254
	LDL-C										
남자	2007-2009	6,596	111.0	(0.5)	63.6	74.0	89.8	109.5	130.3	150.8	163.3
	2010-2012	7,056	112.2	(0.5)	63.0	73.0	90.0	110.7	132.2	152.9	165.6
여자	2007-2009	9,155	113.8	(0.4)	68.6	77.0	91.4	110.6	132.7	155.3	169.6
	2010-2012	9,680	114.5	(0.4)	68.3	77.1	92.1	111.6	133.7	156.0	170.4
	HDL-C										
남자	2007-2009	6,836	45.5	(0.2)	32.1	33.9	38.2	44.3	51.3	59.1	63.8
	2010-2012	7,296	46.5	(0.2)	32.1	34.7	39.1	45.2	52.2	60.1	65.2
여자	2007-2009	9,254	50.7	(0.2)	34.7	37.3	42.8	49.5	57.4	65.2	70.5
	2010-2012	9,765	51.9	(0.2)	35.4	38.2	43.9	51.3	58.3	67.0	72.2
	중성지방										
남자	2005	2,280	155.7	(3.7)	52	61	84	121	181	269	353
	2007-2009	5,030	150.6	(1.9)	52	61	83	120	179	265	346
	2010-2012	5,866	153.3	(2.1)	49	59	83	122	183	268	343
여자	2005	3,096	110.9	(1.6)	45	53	66	91	129	192	241
	2007-2009	7,382	113.4	(1.2)	40	48	64	92	138	200	255
	2010-2012	8,402	112.0	(1.0)	40	47	64	92	137	198	250

- 고콜레스테롤혈증 유병률(30세 이상, 표준화)은 2005년 8.0%에서 2007-2009년 약 11%, 2010-2012년 약 14%, 2013년 14.9%로 최근 10년간 약 6.9%p 증가하였다. 이 기간 동안 남성은 7.2%에서 13.6%로 6.4%p, 여성은 8.4%에서 15.9%로 7.5%p 증가하였다(그림 1).[2]

- 고 LDL-콜레스테롤혈증(LDL-C 160 mg/dL 이상이거나 콜레스테롤 강하제 복용 분율)의 유병률은 고콜레스테롤혈증 유병률을 약간 상회하며 역시 지속적으로 증가하고 있다.[3] 그러나 각 개인별 심뇌혈관질환 위험인자를 고려하여 2008년~2010년 국민건강영양조사 자료를 분석한 결과에서는 고 LDL-콜레스테롤혈증의 유병률이 23.2%에 달하는 것으로 보고되어 있어,[4] 실제 고 LDL-콜레스테롤혈증의 유병률은 보고된 고콜레스테롤혈증의 유병률을 훨씬 상회하는 것으로 보인다.

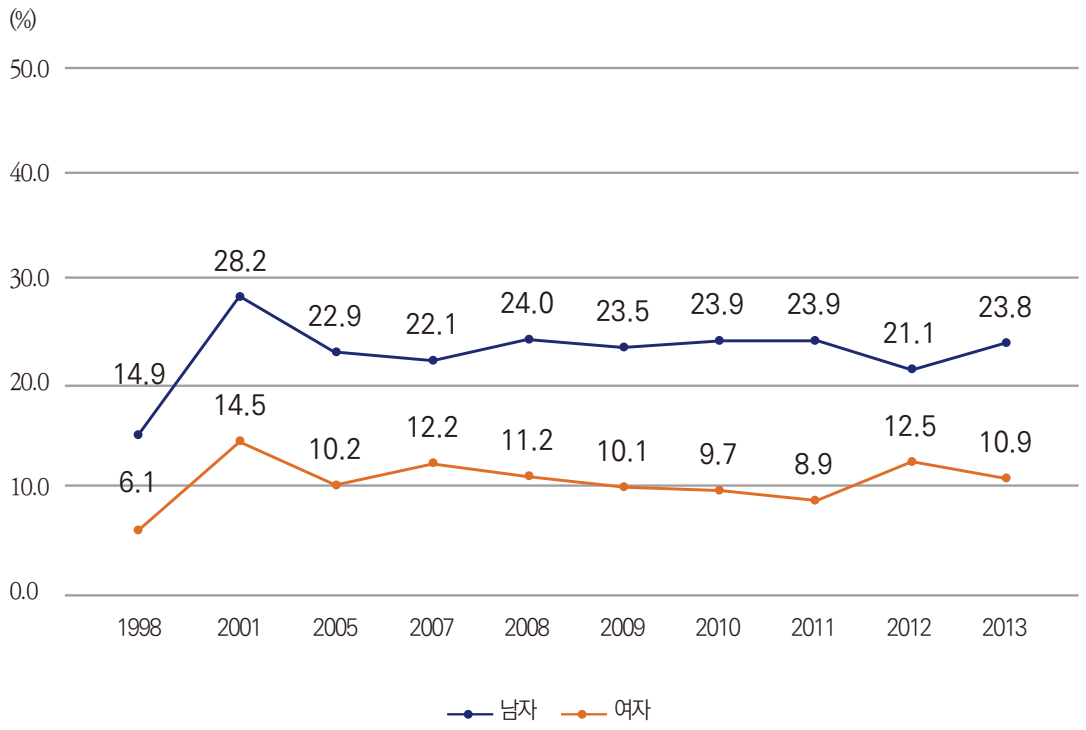


※ 고콜레스테롤혈증 유병률 : 총콜레스테롤이 240 mg/dL 이상이거나 콜레스테롤강하제를 복용한 분율, 만 30세 이상
※ 2005년 추계인구로 연령표준화

그림 1. 고콜레스테롤혈증 유병률 추이

[출처. 보건복지부·질병관리청. 2013 국민건강통계]

- 고중성지방혈증 유병률(30세 이상, 표준화)은 1998년 10.2%에서 2011년까지 16% 수준을 유지했다가 2012년 16.8%, 2013년 17.1%로 증가하였다. 2005년 이후 남성은 약 23% 수준, 여성은 약 10% 수준을 유지하고 있다(그림 2).[2]



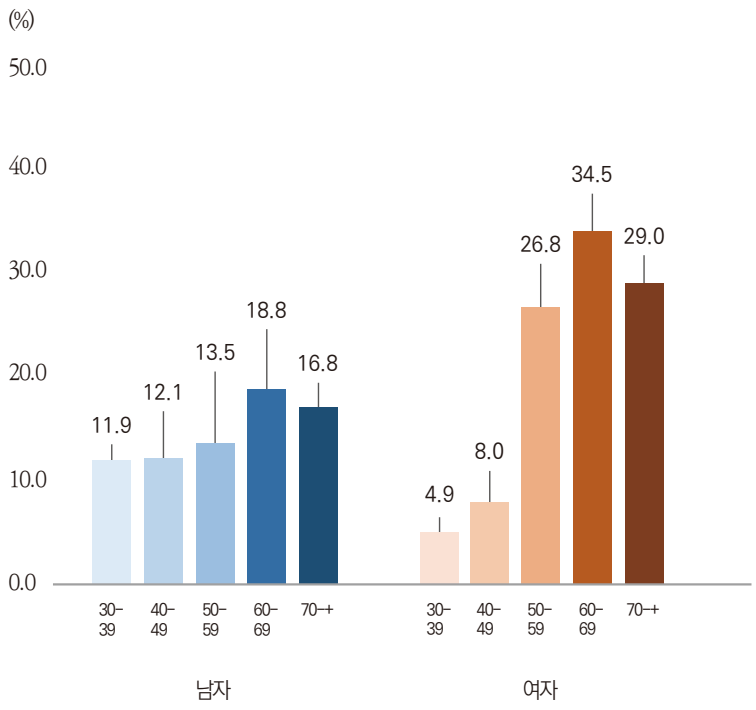
※ 고중성지방혈증 유병률 : 중성지방이 200 mg/dL 이상인 분율, 만 30세 이상

※ 2005년 추계인구로 연령표준화

그림 2. 고중성지방혈증 유병률 추이

[출처. 보건복지부·질병관리청. 2013 국민건강통계]

- 2013년 30세 이상 성인에서 고콜레스테롤혈증 유병률은 남성에서는 40대부터 계속 증가하여 60대에서 18.8%로 가장 높았다. 여성에서는 30대부터 증가하고 50대에 급격히 증가하여 60대에 34.5%로 가장 높았다.[2]



※ 고콜레스테롤혈증 유병률 : 총콜레스테롤이 240 mg/dL 이상이거나 콜레스테롤강하제를 복용한 분율, 만 30세 이상

※ 2005년 추계인구로 연령표준화

그림 3. 연령별 고콜레스테롤혈증 유병률

[출처. 보건복지부·질병관리청. 2013 국민건강통계]

참고문헌

1. Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2012: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-3). Cheongwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
2. 보건복지부 . 질병관리청. 2013 국민건강통계.
3. Roh E, Ko SH, Kwon HS, et al. Prevalence and management of dyslipidemia in Korea: Korea Nutritional Health and Nutrition Examination Survey during 1998 to 2010. Diabetes Metab J 2013:37:433-449.
4. Lee YH, Lee SG, Lee MH, et al. Serum cholesterol concentration and prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys 2008-1010: beyond the tip of the iceberg. J Am Heart Assoc 2014;3:e00650.

Ⅱ. 이상지질혈증 진단

1. 이상지질혈증 선별대상
2. 이상지질혈증 진단방법
3. 이상지질혈증 진단기준

02

Ⅱ. 이상지질혈증 진단

1. 이상지질혈증 선별대상 ①

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

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 다음과 같은 질환을 진단받은 경우 지질검사 시행을 권고한다.[1),2),3)] – 심뇌혈관질환 – 고혈압 – 당뇨병	I	C	7, 8, 9

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 효과적인 심뇌혈관질환 이차예방	• 심뇌혈관질환 이차예방 부족

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 제1형, 제2형 및 기타 모든 유형의 당뇨병에 적용된다.

1) 심뇌혈관질환을 이미 진단받았거나 심뇌혈관질환이 의심되는 환자는 모두 지질검사를 시행해야 한다.[1]

2) 일반적으로 40세 이상 남자나 50세 이상 여자, 특히 폐경이 된 여자에서 지질검사가 필요하다.[1]

3) 고혈압 또는 당뇨병이 있는 환자의 경우 일반인에서보다 이상지질혈증의 발생빈도가 매우 높고 심뇌혈관질환 발생위험이 높기 때문에 나이와 상관없이 지질검사를 해야 한다.[1]

참고문헌

1. European Society of Cardiology. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011;32:1769-1818.

1. 이상지질혈증의 선별대상 ②

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

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 다음과 같은 심뇌혈관질환 위험인자를 가진 경우 지질검사 시행을 권고한다.[1),2),3)] – 흡연 – 비만 – 만성콩팥병 – 류마티스관절염 등과 같은 자가면역 만성염증성질환 – 가족성 고지혈증의 가족력 – 조기 관상동맥질환의 가족력	Ⅰ	C	9
• 모든 성인은 심뇌혈관질환 위험인자가 없더라도 지질검사 시행을 고려한다.	Ⅱa	C	9

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 이상지질혈증의 조기 진단	• 이상지질혈증의 조기 진단 실패

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 소아, 청소년의 경우에도 이상지질혈증의 동반 위험이 높은 경우 시행한다.[4)]

1) 당뇨병이나 고혈압 외에도 심뇌혈관질환의 위험인자를 가진 경우 지질검사를 해야 한다. 복부비만(허리둘레 남자 90cm 이상, 여자 85cm 또는 80cm 이상)이 있거나 체질량지수가 25 kg/m^2 이상인 경우 대사증후군을 동반하면서 심뇌혈관질환 위험이 높아지기 때문에 지질검사를 해야 한다. 현재 흡연을 하고 있는 경우도 지질검사의 대상이 된다.[1]

2) 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]

3) 만성콩팥병(eGFR 〈60mL/min/1.73m^2), 류마티스관절염, 전신루프스(SLE), 건선 등과 같은 자가면역성 만성염증성 질환을 가지고 있는 경우 역시 지질검사의 대상이 된다.[3,4]

4) 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;56:1113–1132.
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: 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;49:37–45.
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;69:325–331.
5. European Society of Cardiology. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011;32:1769-1818.

2. 이상지질혈증 진단방법

권고 적용군	모든 이상지질혈증 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	총콜레스테롤, 중성지방, HDL-C, LDL-C 검사		
비교지표	총콜레스테롤, 중성지방, HDL-C, LDL-C 검사 미시행		
결과물	이상지질혈증 진단		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 심뇌혈관질환 발생위험을 평가하기 위하여 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-C 및 LDL-C 측정을 권고한다.[1]	I	C	7, 9, 10, 11
• 중성지방이 400 mg/dL 이상인 경우 LDL-C 직접측정을 권고한다.[1]	I	C	9

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 정확한 심뇌혈관질환 위험도 평가	• 심뇌혈관질환 위험도 평가 어려움

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• Non-HDL-C* 와 아포B (apo B)는 복합이상지질혈증, 당뇨병, 대사증후군, 만성콩팥병 등에서 심뇌혈관질환을 평가하기 위해 측정이 고려된다.[2] (*총콜레스테롤에서 HDL-C를 뺀 수치로 모든 죽종형성 지질단백질(LDL+VLDL+IDL)을 반영하며 apo B와 관련성이 좋다.)
• LP(a)는 조기 심뇌혈관질환의 병력이 있거나 고위험군 상태에서 심뇌혈관질환 위험을 평가하기 위해 측정이 고려된다.[3]
• 총콜레스테롤, LDL-C, HDL-C는 식후에 현저히 변동하지 않으므로 혈액 채취 시 반드시 공복 상태일 필요는 없으나, 중성지방은 최소 12시간의 공복이 필요하다.[4]
• 이상지질혈증의 진단 또는 치료과정에서 LDL-C 또는 Non-HDL-C 수치를 가장 중요하게 고려하는 경우 공복 상태가 아니라고 혈액 채취를 다음 방문으로 미루어 시행할 필요는 없다.
• LDL-C를 직접 측정하지 않고 Friedewald equation 식(LDC-C = TC – HDL-C – TG/5)을 이용하여 계산하는 경우는 공복 상태에서 검사한 수치를 이용해야 한다. 이 경우 TG 200 mg/dL 이상에서 TG 수치가 커질수록 계산으로 구한 LDL-C 수치와 직접 측정한 수치와의 차이가 증가하여, 계산으로 구한 수치가 직접 측정한 수치를 점점 더 반영하지 못하게 된다. 따라서 공복 상태이거나 식후 상태에서 LDL-C를 직접 측정하지 않았다면 치료목표로 Non-HDL-C 수치를 사용하는 것이 계산으로 구한 LDL-C 수치를 사용하는 것보다 더 적절하다.[5]

- 이차성 이상지질혈증의 가능성이나 치료 중 안전성을 고려하여 다음 검사를 고려할 수 있다.[6)]
  - 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 내중막두께(carotid intima-media thickness) 또는 관상동맥석회화점수(coronary artery calcification score)를 고려할 수 있다.[7)]

1) 지질검사를 하기 위해서는 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-C, LDL-C를 모두 측정해야 한다. LDL-C는 Friedewald 공식(LDL-C = 총콜레스테롤 -HDL-C - 중성지방/5)으로 계산할 수 있으나 계산값이 직접측정한 값과 동일하지는 않다. 특히 중성지방이 400 mg/dL 이상인 경우 LDL-C 계산값이 부정확할 가능성이 높기 때문에 LDL-C 직접측정법을 이용하는 것이 좋다.[1]

2) Non-HDL-C는 혈중에 있는 전체 죽종형성 지질단백질, 즉 VLDL, IDL, LDL의 합을 추정할 수 있으며 apo B와 상관성이 높다. 실제 임상에서 Non-HDL-C는 총콜레스테롤에서 HDL-C를 뺀 수치로 간단히 계산되며, 고중성지방혈증을 동반한 경우, 당뇨병, 대사증후군, 만성콩팥병을 가지고 있는 경우 LDL-C보다 더 좋은 지표가 될 수 있다. 마찬가지로 apo B는 VLDL, IDL, LDL 지질단백질에 특별히 붙어 있는 아포지단백이기 때문에 apo B 농도의 측정은 전체 죽종형성 지질단백질을 알아볼 수 있는 방법이 된다.[2,3]

   Non-HDL-C* 와 아포B (apo B)는 고중성지방혈증이 동반된 복합이상지질혈증, 당뇨병, 대사증후군, 만성콩팥병 등에서 심뇌혈관질환을 평가하기 위해 측정이 위험도 평가에 유용하다.[2]
   (*총콜레스테롤에서 HDL-C를 뺀 수치로 모든 죽종형성 지질단백질(LDL+VLDL+IDL)을 반영하며 apo B와 관련성이 좋다.)

3) LP(a)는 지질검사에 일반적으로 적용되긴 어렵지만, 조기 심뇌혈관질환의 가족력이 있거나 고위험군 상태에서 심뇌혈관질환 위험을 평가하기 위해 고려할 수 있다.[4]

4) 총콜레스테롤, HDL-C, LDL-C 등은 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]

5) LDL-C를 직접 측정하지 않고 Friedewald식 (LDC-C = TC - HDL-C - TG/5)을 이용하여 계산하는 경우는 공복 상태에서 검사한 수치를 이용해야 한다. 이 경우 TG 200 mg/dL 이상에서 TG 수치가 커질수록 계산으로 구한 LDL-C 수치와 직접 측정한 수치와의 차이가 증가하여, 계산으로 구한 수치가 직접 측정한 수치를 점점 더 반영하지 못하게 된다. 중성지방이 400 mg/dl 이하의 경우 Friedewald식에 의한 LDL-C 값은 직접 측정한 LDL-C 값보다 낮게 측정되어 실제 심혈관 위험도를 저평가 할 수 있어 TG가 400mg/dl 이하인 경우에도

가급적 LDL-C를 직접 측정하는 것이 적절하다. 따라서 공복 상태이거나 식후 상태에서 LDL-C를 직접 측정하지 않은 경우라면 치료목표로 Non-HDL-C 수치를 사용하는 것이 계산으로 구한 LDL-C 수치를 사용하는 것보다 더 적절하다.[5]

6) 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 등이다.[1]

7) 심뇌혈관질환 위험이 증가되어 있는 경우 고감도 C-반응단백(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP), 경동맥 내중막두께(carotid intima-media thickness) 또는 관동맥석회화점수(coronary artery calcification score)를 고려할 수 있다.[1]

참고문헌

1. European Society of Cardiology. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011;32:1769-1818.
2. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol 2009;53:316–322.
3. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011 May;4(3):337-45.
4. Nordestgaard BG, Chapman J, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J 2010;31:2844–2853.
5. Jun KR, Park HI, Chun S, Park H, Min WK. Effects of total cholesterol and triglyceride on the percentage difference between the low-density lipoprotein cholesterol concentration measured directly and calculated using the Friedewald formula. Clin Chem Lab Med 2008;46:371-375.

3. 이상지질혈증 진단기준

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

표 2. 이상지질혈증 진단기준

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-C	
높음	≥ 60
낮음	〈 40
LDL-C	
매우 높음	≥ 190
높음	160-189
경계치	130-159
정상	100-129
적정	〈 100

Ⅲ. 이상지질혈증 치료

1. 이상지질혈증 치료목표(1)
   저밀도지질단백질 콜레스테롤(LDL-C)
2. 이상지질혈증 치료목표(2)
   중성지방
3. 이상지질혈증 치료목표(3)
   고밀도지질단백질 콜레스테롤(HDL-C)
4. 이상지질혈증 치료방법
5. 치료 후 추적관찰

03

Ⅲ. 이상지질혈증 치료

1. 이상지질혈증 치료목표(1)-저밀도지질단백질 콜레스테롤(LDL-C) ①

권고 적용군	초고위험군 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	LDL-C 70 mg/dL 미만으로 조절		
비교지표	LDL-C 70 mg/dL 이상		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 초고위험군 환자의 경우 LDL-C 70 mg/dL 미만으로 조절하도록 권고한다.[1)]	I	A	12, 13, 14

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 위험도 감소	• 심뇌혈관질환 위험도 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 초고위험군 환자는 관상동맥질환, 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈 발작, 말초혈관질환 등이 있는 경우로 정의된다. – 관상동맥질환은 침습적 또는 비침습적 검사로 확인된 경우, 급성관동맥증후군의 병력, 관상동맥 혈관재통술-중재술 또는 우회수술의 병력을 포함한다. – 말초혈관질환은 동맥경화성 협착의 증상 또는 징후가 있는 경우, 증상이 없더라도 발목-위팔 혈압지수(ankle-brachial index, ABI) 0.9 미만인 경우, 혈관재통술의 병력이 있는 경우를 포함한다. • 초고위험군의 경우 LDL-C 70 mg/dL 미만에서도 스타틴(Statin) 투약을 고려할 수 있다.
• Non-HDL-C를 치료목표로 할 경우에는 LDL-C 목표치+30 mg/dL로 한다(이하의 다른 환자군에서도 동일하다. 표3 참조).
• 내약 가능한 최대 용량의 약제를 사용함에도 LDL-C 70 mg/dL 미만으로 도달하기 어려운 경우에는, 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다.
• LDL-C 70 mg/dL 미만으로 도달한 후에도 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease)이 진행하는 경우에는 기존 수치보다 더 낮추는 것이 도움이 될 수 있다.[2)]

1) 심혈관질환의 위험도가 높은 20,536명(관상동맥질환, 동맥경화에 의한 다른 폐쇄성 동맥질환, 당뇨병)을 대상으로 스타틴과 위약의 효과를 비교한 HPS(Heart Protection Study)에서 스타틴 사용은 주요혈관질환 발생을 24%, 비치명적 심근경색과 관상동맥질환으로 인한 사망률을 27%, 그리고 뇌졸중을 25% 감소시켰다. 이 연구에서는 또한 초기 LDL-C 농도와 관계없이 LDL-C의 감소에 따라 동일한 절대 위험율 감소를 보여 'the lower, the better'의 간접적인 증거를 제시하였다.[1] 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 추적 관찰한 TNT(Treating to New Target) 연구에서는, LDL-C가 101 mg/dL로 유지되었던 저용량군에 비해 LDL-C가 77 mg/dL로 유지된 고용량군에서 모든 심혈관사건의 상대위험도가 22% 감소하였다.[2] 17만 여명의 환자를 대상으로 스타틴 치료를 통한 적극적인 LDL-C 관리가 심혈관질환의 감소 효과를 보여준 26건의 임상 연구를 메타 분석한 결과, 고용량 스타틴 제제를 사용하여 LDL-C를 더 낮은 수준으로 낮추었을 때 주요 심혈관질환 발생이 더욱 감소하고, 하위분석에서 치료 시작 시점의 콜레스테롤 수치와 관계없이 효과가 있었는데, 치료 시작 시점의 LDL-C가 76 mg/dL 이하였던 환자에서도 심혈관질환 발생이 22% 감소하였다.[3]

다수의 전향적 임상연구들을 바탕으로,[1-4] 이전에 고위험군에 포함되었던 심혈관질환이 있는 환자군은 초고험군으로 따로 분류하였고, 이런 환자군에서는 이차예방을 위해 LDL-C 농도를 70 mg/dL미만으로 감소시킬 것을 권고한다. 초고위험군의 일부 환자에서는 스타틴 투여 전의 기저 LDL-C 70 mg/dL 미만인 경우도 있는데, 이 경우에도 스타틴을 투여하여 LDL-C를 더 떨어뜨리는 것이 허용된다.[5]

2) 급성 관동맥 증후군이 있었던 환자에서 스타틴/에제티미브 병합요법의 효과를 평가한 IMPROVE-IT 연구와 죽상경화성 심혈관질환을 가진 환자에서 PCSK-9억제제/스타틴 병합요법의 효과를 평가한 FOURIER 연구 결과, 각 연구의 병합용법군에서 LDL-C가 70 mg/dL 이하의 목표보다 더욱 낮게 조절되었으며, 대조군인 스타틴 단독요법에 비해 복합 심혈관사건 발생이 유의하게 감소하였다.[6,7] 또한, 몇몇 메타분석에서 LDL-C를 70 mg/dL 이하의 목표보다 더욱 낮게 조절하면 주요 심혈관질환을 추가적으로 감소시키는 것으로 보고되었다.[8,9] 이러한 결과들에 근거하여 LDL-C가 70 mg/dL 미만으로 도달한 후에도 심혈관질환의 위험도가 극단적으로 높은 경우(예, 죽상경화성 심혈관질환이 진행하는 경우)에는 기존 수치보다 더 낮추는 것을 고려해 볼 수 있다.[10]

참고문헌

1. 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.
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;352:1425-1435.
3. 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.
4. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-559.
5. Stone NJ, Robinson J, 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):2889-934.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22.
8. 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;376:1670-81.
9. 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;64:485-494.

10 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;23:479-97.

1. 이상지질혈증 치료목표(1)-저밀도지질단백질 콜레스테롤(LDL-C) ②

권고 적용군	고위험군 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	LDL-C 100 mg/dL 미만으로 조절		
비교지표	LDL-C 100 mg/dL 이상		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 고위험군 환자의 경우 LDL-C 100 mg/dL 미만으로 조절하도록 권고한다.[1)]	I	A	14, 15

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 위험도 감소	• 심뇌혈관질환 위험도 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 고위험군 환자는 당뇨병, 경동맥질환(50% 이상의 협착), 복부동맥류 등이 동반된 경우로 정의된다.
• 내약 가능한 최대 용량의 약제를 사용함에도 LDL-C 100 mg/dL 미만으로 도달하기 어려운 경우에는, 기저치보다 30-40% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다.

1) 심혈관계질환이 없으면서 상승된 LDL-C가 높은(LDL-C 기저치 156 mg/dL) 사람과 경동맥 협착이 있는 40~79세의 무증상 환자를 대상으로 스타틴과 위약을 무작위 배정하여 3년간 추적 관찰한 ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study)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 CARDS(Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)에서는 심혈관질환의 병력이 없는 40~75세의 당뇨병 환자 중 고혈압, 단백뇨, 망막증 또는 흡연중 적어도 하나의 위험인자를 가지고 있는 2,841명을 대상으로 스타틴과 위약을 무작위 배정하여 3년 동안 추적 관찰하였다(LDL-C 기저치 117 mg/dL). 스타틴 투여군에서 주요 심혈관사건이 위약군에 비해 37% 감소하였고, 급성관상동맥질환의 발생률은 36%, 그리고 뇌졸중의 발생률은 48% 감소하여 조기 종료되었다.[2]

이 고위험군은 이전의 고위험군 중에서 초고위험군을 제외하고 남은 환자군에 해당하며 생활습관개선과 함께 LDL-C 농도가 100 mg/dL 이상인 경우 적극적인 스타틴 투약을 권고한다.[3,4]

참고문헌

1. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Circulation 1994;90:1679-1687.
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 Aug 21-27;364(9435):685-96.
3. 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;44:720-732.
4. 한국지질·동맥경화학회. 2015 이상지질혈증 치료지침.

1. 이상지질혈증 치료목표(1)-저밀도지질단백질 콜레스테롤(LDL-C) ③

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

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 중등도위험군 환자의 경우 LDL-C 130 mg/dL 미만으로 조절하도록 고려한다.[1)]	IIa	B	16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 위험도 감소	• 심뇌혈관질환 위험도 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 중등도위험군 환자는 초고위험군 및 고위험군에 해당하지 않으면서 LDL-C를 제외한 주요 위험인자를 2개 이상 동반하고 있는 경우로 정의된다.
• 주요 위험인자 및 각 위험군에 따른 목표치는 표 3, 4와 같다.

1) 이 중등도 위험군은 미국 NCEP-ATP III의 중등도 위험군과 같다. 이 군에 속하는 환자들은 수주 혹은 수개월간 생활습관개선을 시행한 뒤에도 LDL-C 농도가 130 mg/dL 이상인 경우 스타틴 투약을 권고한다(표 3).[1,2]

참고문헌

1. 한국지질·동맥경화학회. 2015 이상지질혈증 치료지침.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-3421.

1. 이상지질혈증 치료목표(1)-저밀도지질단백질 콜레스테롤(LDL-C) ④

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

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 저위험군 환자의 경우 LDL-C 160 mg/dL 미만으로 조절하도록 고려한다.[1)]	IIa	B	16

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 위험도 감소	• 심뇌혈관질환 위험도 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 저위험군 환자는 초고위험군 및 고위험군에 해당하지 않으면서 LDL-C를 제외한 주요 위험인자가 1개 이하인 경우로 정의된다.

1) 이 저위험군은 미국 NCEP-ATP III의 저위험군과 같다. 수 주 혹은 수 개월간 생활습관개선을 시도한 뒤에도 LDL-C가 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴 투여를 고려할 수 있다.[1,2] 또한 LDL-C가 190 mg/dL 이상인 경우, 갑상선저하증(hypothyroidism), 신증후군(nephrotic syndrome), cyclosporin 또는 glucocorticoid 의 사용 및 임신 등의 이차성 원인이 없다면 위험 정도와 상관없이 스타틴 투여를 고려할 수 있다.[2,3]

참고문헌

1. 한국지질·동맥경화학회. 2009 이상지질혈증 치료지침.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-3421.
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:S1-S45.

표 3. 위험도 분류에 따른 LDL-C 및 Non-HDL-C의 목표치

위험도 분류	LDL-C 목표 (mg/dL)	Non-HDL-C 목표 (mg/dL)
초고위험군 관상동맥질환 허혈성 뇌졸중 일과성 허혈 발작 말초혈관질환	〈 70	〈 100
고위험군 경동맥질환 복부대동맥류 당뇨병	〈 100	〈 130
중등도위험군 주요 위험인자 2개 이상	〈 130	〈 160
저위험군 주요 위험인자 1개 이하	〈 160	〈 190

[출처. 한국지질·동맥경화학회. 2015 이상지질혈증 치료지침.]

표 4. LDL-C 제외한 주요 위험인자*

위험인자	내용
흡연	• 흡연하는 경우
고혈압	• 수축기혈압 140 mmHg 이상 또는 확장기혈압 90 mmHg 이상 또는 항고혈압제 복용
낮은 HDL-C	• HDL-C 40 mg/dL 미만인 경우
연령	• 남성의 경우 45세 이상 • 여성의 경우 55세 이상
조기 관상동맥질환의 가족력	• 부모, 형제자매 중 남성의 경우 55세 미만, 여성의 경우 65세 미만에서 관상동맥질환이 발병한 경우

***당뇨병은 하나만 있어도 고위험군이어서 이 표에서 위험인자 개수 산정 시 당뇨병은 제외한다.**
***높은 HDL-C (60 mg/dL 이상)은 보호인자로 간주하여 총 위험인자 수에서 하나를 감한다(총 위험인자 수 -1).**

[출처. 한국지질·동맥경화학회. 2015 이상지질혈증 치료지침.]

2. 이상지질혈증 치료목표(2)-중성지방 ①

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

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상인 경우 다음의 이차적인 원인 및 지질대사 이상 등 유전적인 원인을 확인하고 교정하기를 권고한다.[1)] - 체중증가 - 당뇨병 - 음주 - 갑상선 기능저하 - 탄수화물 섭취 - 임신 - 만성콩팥병 - 에스트로겐 등의 투약력	I	A	26
• 공복 시 중성지방 수치가 500 mg/dL 이상인 경우에는 췌장염의 예방을 위해서 적절한 식사요법 및 금주와 함께 약제 사용을 권고한다.[2)]	I	B	27, 28, 29
• 위의 수치에 해당하는 고중성지방혈증의 치료를 위해서는 중성지방을 주로 저하시키는 피브레이트(Fibrate), 오메가-3 지방산(Omega-3 fatty acid) 등을 1차 선택 약제로 선택할 것을 권고한다.[2)]	I	B	24, 30

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 췌장염 발생의 위험도 감소	• 췌장염 발생의 위험도 증가

1) 심한 고중성지방혈증은 급성 췌장염의 발생 위험을 높인다. 고중성지방혈증은 모든 급성 췌장염의 원인 중 약 10% 정도를 차지하는 것으로 보고되고 있으며,[1] 문헌마다 차이는 있지만 500 mg/dL 이상에서 그 위험도가 증가하는 것으로 알려져 있다.[2] 심한 고중성지방혈증이 있는 경우 우선적으로 이차적인 원인을 배제하여야 하고 유전적인 문제가 있는지 확인한다.

2) 약물치료는 고중성지방혈증을 일으킬 만한 이차적인 원인이 없거나 교정된 이후에도 지속적으로 500 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 확인되는 경우에 시작하도록 한다.

참고문헌

1. 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;32:1769–1818.
2. Stone NJ, Robinson J, 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):2889-934.

2. 이상지질혈증 치료목표(2)-중성지방 ②

권고 적용군	중성지방 농도가 200-500 mg/dL인 경우	진료환경	외래
중재/실행지표	없음		
비교지표	없음		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 중성지방 농도가 200-500 mg/dL이면서 LDL-C가 함께 상승되어 있는 경우에는 일차적으로 LDL-C 농도를 위험군에 따른 목표치까지 낮출 것을 권고한다.[1),2)]	I	A	16, 24, 25

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 위험도 감소	• 심뇌혈관질환 위험도 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 중성지방 농도가 200-500 mg/dL이면서 LDL-C는 이미 위험군에 따른 목표치 이하로 조절되고 있는 경우에는 우선 생활습관교정을 권고하고 이후에도 중성지방 농도가 200-500 mg/dL로 상승되어 있는 경우에는 각 위험군에 따른 Non-HDL-C 치료목표를 이용하여 치료할 수 있다.

1) 고중성지방혈증이 심뇌혈관질환 발생의 위험인자로 작용하는지에 대해서는 많은 논란이 있으나, 중성지방 상승은 LDL-C 이외의 다른 동맥경화증 촉진 요소인 remnant particle의 수를 반영하며, small dense LDL particle의 증가와도 연관되어 있으므로, 심뇌혈관질환의 위험인자 중 하나라는 의견이 우세하다.[1,2]

2) 급성췌장염을 유발할 정도의 심한 고중성지방혈증이 아닌 경우 (200~500 mg/dL)에는 중성지방이 아닌 LDL-C를 치료목표로 하도록 권고한다. 그 이유는 현재까지 고중성지방혈증 환자에서 피브레이트(Fibrate) 등의 약제가 스타틴과 비교하여 심혈관질환 예방 효과가 우월하다는 연구가 없기 때문이다.[3] 무작위 환자-대조군 연구들을 메타 분석하여 이상지질혈증 치료 약제 투약이 사망률에 미치는 영향을 조사한 결과에서 스타틴은 심혈관계 사망률을 유의하게 감소시켰으나, 피브레이트(Fibrate) 와 니코틴산(Nicotinic acid/Niacin)은 위약군에 비해 사망률을 유의하게 줄이지 못하였다.[4] 따라서 고중성지방혈증으로 인한 심뇌혈관질환 진행을 예방하기 위해서는 중성지방보다는 LDL-C를 낮추는 치료가 우선시 된다.

참고문헌

1. 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;32:1769–1818.
2. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet 2010;375:1634-1639.
3. Studer M1, Briel M, Leimenstoll B, et al. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. Arch Intern Med 2005;165:725-730.
4. Jun M1, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010;375:1875-1884.

3. 이상지질혈증 치료목표(3)-고밀도지질단백질 콜레스테롤(HDL-C)

권고 적용군	HDL-C 농도가 낮은 경우 (남성 40 mg/dL, 여성 50 mg/dL 미만)	진료환경	외래
중재/실행지표	HDL-C 남성 40 mg/dL, 여성 50 mg/dL 이상으로 조절		
비교지표	HDL-C 남성 40 mg/dL, 여성 50 mg/dL 이상으로 조절하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소[1),3),4)]		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• HDL-C는 이상지질혈증 치료목표로 권고하지 않는다.[2)]	Ⅲ	A	9, 182-193

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 위험도 감소	• 심뇌혈관질환 위험도 증가[5)]

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 심뇌혈관질환 위험도 감소를 위한 HDL-C 치료목표에 대한 임상근거는 부족하다.[2)]
• HDL-C 수치가 낮은 경우 LDL-C를 심뇌혈관질환 위험도 분류에 따른 치료목표로 하여 조절하도록 권고한다.[6)]
• HDL-C는 40 mg/dL 이상이면서 가급적 높게 유지하는 것이 바람직하며, 이를 위해서 체중감량, 운동, 금연 등의 생활습관교정 요법을 시행하도록 권고한다.[7)]

1) Apo B-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-C 시스템이다. HDL-C는 이런 cholesterol efflux 이외에도 항염증, 항산화작용이 있다. HLD-C 수치와 심뇌혈관질환과의 역상관관계는 프래밍험 심장연구(Framingham Heart Study)에서 처음 보고되었으며, 이 관찰연구를 통해서 HDL-C의 소위 말하는 "좋은 콜레스테롤"이라는 개념이 제시되기 시작하였다.

2) 비록 HDL-C를 높이면 죽상동맥경화반이 감소하며, LDL-C가 70mg/dL 이하인 경우에도 낮은 HDL-C는 심뇌혈관질환의 발생과 사망률을 높이는 것으로 확인되었지만, 낮은 HDL-C가 직접적인 심뇌혈관질환발생의 위험인자인가에 대해서는 아직도 근거가 부족하다. 대표적인 임상연구 결과는 아래와 같다.[1,2]

① 특히 낮은 HDL-C를 보이는 apo-A-I, ABCA1 및 LCAT 변이 유전질환에서 조기 심뇌혈관질환이 발생하지 않았다.
② 낮은 HDL-C와 심뇌혈관질환 발생의 연관성이 일관적이지 않다.
③ 높은 HDL-C와 죽상동맥경화 진행 예방의 연관성이 일관적이지 않다.
④ HDL-C를 높이는 약물(CETP 억제제, 니코틴산 등)을 이용한 임상연구에서 심뇌혈관질환 발생이 감소하지 않았다.

종합적으로 낮은 HDL-C는 죽상동맥경화 진행 및 심뇌혈관질환 발생에 있어 독립적인 위험인자로 작용한다고 하기 보다는, 심뇌혈관질환 발생 위험을 예측하기 위한 중요한 생체표지자(biomarker)로서 또는 선택적인 이차적 치료목표로 고려될 수 있다.[3]

3) 스타틴 사용으로 심뇌혈관질환을 30% 가까이 감소시킬 수 있었지만, 여전히 남아있는 residual risk(잔여위험도)의 관리에 대한 중요성이 강조되면서 HDL-C가 주목을 받았다.[4] 낮은 HDL-C는 임상진료에서 매우 흔하게 접하는 현상이며, 많은 역학연구에서 조기 동맥경화 발생과 심뇌혈관질환발생의 독립적인 위험인자로 알려져 있다.[5] 게다가 HDL-C가 25-45 mg/dL 이상인 경우, 상대적으로 심뇌혈관질환 위험이 감소한다.[6] 따라서 낮은 HDL-C는 많은 표준화된 CVD risk calculator에 인자로 포함되었다. 프래밍험 위험지수(Framingham risk score)와 가장 최근에 발표된 ACC/AHA의 ASCVD (Atherosclerotic cardiovascular disease) calculator에도 HDL-C가 심뇌혈관위험인자로 포함되어 있다.[7,8]

4) 또한 낮은 HDL-C는 심뇌혈관질환의 위험인자인 대사증후군의 구성요소이기도 하다. 낮은 HDL-C는 2형 당뇨병, 자가면역질환 및 간기능/신장기능부전, 체지방, 복부둘레, 중성지방, 인슐린저항성, 전신염증반응, 흡연과 높은 상관관계를 보이는데 이로 인해서 HDL-C와 심뇌혈관질환과의 직접적인 연관성이 가려질 수 있다.[1] 이런 질환들에서는 낮은 HDL-C 이외에 고중성지방혈증도 관찰된다. 특히 HDL 대사는 Triglyceride-Rich Lipoprotein (TRL, 주로 VLDL), 인슐린저항성과 염증반응에 큰 영향을 받기 때문이다. HDL-C 값은 여러 가지 심뇌혈관질환의 위험인자들을 종합한 결과로 심뇌혈관질환의 발생과 역상관관계를 보인다.

5) 아직까지는 낮은 HDL-C를 호전시킬 수 있는 치료방법은 많지 않다. 하지만 체중감량, 운동, 금연 및 적정음주와 같은 생활습관교정으로 10% 까지 증가시킬 수 있다. HDL-C 목표수치가 주어진다면 대부분의 환자에서 약물치료가 필요하겠지만 아직까지 HDL-C를 증가시켜서 실제로 심뇌혈관질환발생을 예방할 수 있는지에 대한 임상연구가 부족하다.[1,2,3]

6) 결론적으로 HDL-C는 심뇌혈관질환발생의 중요한 위험인자인지만, 아직까지 치료목표로 권고하기 위한 임상근거가 부족하다. 따라서 HDL-C가 낮은 경우 LDL-C를 심뇌혈관질환 위험도 분류에 따른 목표수치 이하로 조절하도록 권고한다.

7) 낮은 HDL-C는 심뇌혈관질환 발생의 위험인자이고 HDL-C 수치가 높은 것이 예후에 좋지만, HDL-C의 치료목표 및 약물치료효과에 대한 임상근거가 부족하므로 HDL-C를 높게 유지하기 위하여 일차적으로 생활습관교정 요법을 권고한다.[9]

참고문헌

1. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2015. Journal of Clinical Lipidology. 2014;8:S1-S36.
2. HDL and cardiovascular disease. Lancet. 2014;384(9943):618-25.
3. European Society of Cardiology. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal. 2011;32:1769-1818.
4. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. JAMA. 2007;298(7):786-98.
5. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. Atherosclerosis. 2009;206:611–616.
6. Triglyceride-richlipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J. 2011 Jun;32(11):1345-61.
7. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. Circulation. 1998;97(18):1837-1847.
8. 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 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.
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 치료방법 ①

권고 적용군	약물을 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표에 도달하지 않을 경우	진료환경	외래
중재/실행지표	약물의 용량을 최대한 증량시켜서 치료목표에 도달		
비교지표	치료목표에 도달하기 위해 약물 용량을 증량시키지 않음		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 스타틴을 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표에 도달하지 않을 경우 스타틴의 용량을 최대한 증량시켜 치료목표에 도달하도록 조절할 것을 권고한다.[1)]	I	A	7, 8, 14, 24, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• LDL-C를 치료목표로 조절시 심뇌혈관질환 발생의 위험도 감소	• LDL-C를 치료목표로 조절 실패시 심뇌혈관질환 발생의 위험도 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 지질강하제로 인한 부작용이 우려되는 경우 용량을 감량하여 사용할 수 있다.

1) LDL-C 농도가 치료 목표에 도달하지 않을 경우 사용 중인 약물의 용량을 최대한 증량시키면 LDL-C 농도가 치료 목표에 도달하도록 할 수도 있다.[1] 다만 약물의 증량 시 발생할 수 있는 부작용 등을 항상 같이 고려하도록 한다.

참고문헌

1. C.P. Cannon, B.A. Steinberg, S.A. Murphy, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol, 48 (2006), p. 435–445.

4. 이상지질혈증 치료방법 ②

권고 적용군	약물을 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표에 도달하지 않을 경우	진료환경	외래
중재/실행지표	다른 약물을 병용하여 치료목표에 도달		
비교지표	다른 약물을 병용하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 스타틴을 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표에 도달하지 않을 경우 다른 계열의 지질강하제를 병용할 것을 권고한다.[1]	I	A	7, 8, 14, 24, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 176, 177

권고 관련 편익(Benefits)	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증 (Harms and/or Adverse effects)
• 심뇌혈관질환 발생 위험도 감소	• 심뇌혈관질환 발생 위험도 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 지질강하제 병용으로 인한 부작용이 우려되는 경우 용량을 감량하여 병용할 수 있다.
• 스타틴에 병용하는 지질강하제로서 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)를 우선적으로 권고한다.[2]
• 스타틴에 병용하는 지질강하제로서 가족성 고콜레스테롤혈증 등에서는 PCSK9 억제제가 추가적으로 고려될 수 있다.[3]

진료 의뢰 혹은 응급의료센터로 후송이 필요한 상황 및 위기관리
• 약물을 병용하여도 1년 이상 LDL-C 치료목표에 도달하지 않은 경우 전문가에게 자문 또는 진료 의뢰할 것을 권고한다.

1) 스타틴을 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표에 도달하지 않을 경우, 다른 계열의 지질강하제를 병용투여할 수 있다. 초고위험군에서는 대규모 임상 연구에서 스타틴 단독 사용보다 그 우월성이 입증된 스타틴 + 에제티미브를 우선적으로 권고된다.[2] LDL-C 목표에 도달하지 않는 경우 스타틴 + 피브레이트, 스타틴 + 오메가-3 지방산 등의 병용 투여를 고려할 수 있다.[1] 다만 약물의 병용시 발생할 수 있는 부작용 등을 항상 같이 고려하도록 한다. 특히 스타틴과 겜피브로질(Gemfibrozil)의 병용투여는 근육 관련 부작용이 증가할 수 있어 권장되지 않는다.

2) 심근경색증 후 환자를 대상으로 한 IMPROVE-IT 연구와 post-hoc 분석에서 심뇌혈관 2차 예방을 위하여 스타틴 단독 치료에 비하여 스타틴+에제티미브 병용요법은 임상사고의 발생을 줄였다.[3] 다른 지질강하제인 BAS, nicotinic acid과 스타틴 병용치료에서는 예후개선 효과가 증명되지 않았기에 초고위험군에서 스타틴+에제티미브 병용요법을 우선적으로 권고한다.

3) FOURIER 연구에서 임상적 심뇌혈관질환이 있으면서 고위험의 추가적인 위험도가 동반된 환자에서 스타틴(±에제티미브) 치료와 비교하여 단클론 PCSK9 억제제 병용치료는 추가적인 심혈관사고의 예방효과가 확인되어[4] 임상적 심뇌혈관질환이 있으면서 고위험의 추가적인 위험도가 동반된 환자에서 추가적으로 고려될 수 있다. 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 스타틴에 병용하여 PCSK9 억제제의 사용은 LDL-C를 추가적으로 감소시킬 수 있다.[5,6,7]

참고문헌

1. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010 Apr 29;362(17):1563-74.
2. 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 Aug;168(2):205-12.
3. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. J Am Coll Cardiol. 2017;69:911–21.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713–1722.
5. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). 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.
6. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;385:341–350.
7. 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;5:280–290.

5. 치료 후 추적관찰 ①

권고 적용군	이상지질혈증 약물 치료 4-12주 후 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	혈중 지질 농도를 측정		
비교지표	혈중 지질 농도를 측정하지 않음		
결과물	치료 부족 및 과잉 치료의 위험도 증가		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증 약물 치료 4-12주 후 혈중 지질 농도 측정을 권고한다.[1)]	I	A	10, 13, 15, 27, 31, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 182, 194, 195

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 치료 부족 및 과잉 치료의 평가 가능	• 치료 부족 및 과잉 치료의 평가 불가능

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 이상지질혈증 약물치료로 혈중 지질 농도가 안정적으로 유지될 경우 6-12개월 간격으로 측정을 고려할 수 있다.[2)]
• 약물치료 순응도가 나쁜 경우, 혈중 지질 농도에 영향을 미치는 다른 약물의 복용, 심뇌혈관질환의 진행, 심뇌혈관질환 위험인자의 악화, 기존에는 가지고 있지 않았던 위험인자가 새로 나타난 경우에는 더 자주 혈중 지질 농도 측정을 고려할 수 있다.[3)]

1) 약물 치료 시작 4-12주 혈중 지질 농도 측정을 고려할 수 있다. 이는 LDL-C 농도가 목표치에 도달하지 못했을 경우, 또는 과도하게 저하되는 경우 추가적인 조치를 취하기 위해서이다. 일반적으로 LDL-C 농도가 40 mg/dL 이하로 두 번 연속 측정되는 경우 약물 투여 중단 또는 감량을 고려한다.[1]

2) 지질농도는 치료 시작 후 6주 후에 재평가하며 치료목표에 도달할 때까지 6주 간격으로 평가한다. 그 이후에는 6-12개월 간격으로 평가한다. 특정 평가 간격은 환자의 약물 순응도와 지질농도의 안정성으로 결정한다.[2]

3) 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 임상연구 증거나 가이드라인에서 더 엄격한 지질 목표치를 제시하거나

참고문헌

1. 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 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.
2. 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.

5. 치료 후 추적관찰 ②

권고 적용군	이상지질혈증 약물 치료 4-12주 후 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	혈중 간효소 수치를 측정		
비교지표	혈중 간효소 수치를 측정하지 않음		
결과물	부작용 위험도 증가		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증 약물 치료 4-12주 후 혈중에서 간효소 수치 측정을 고려할 수 있다.[1)]	IIb	B	28

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 간 관련 부작용 조기 파악	• 간 관련 부작용 조기 파악 못함

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 다른 원인의 간효소 수치 상승 가능성을 고려해야 한다.
• 스타틴 복용 후 간효소(AST/ALT) 수치가 정상 상한치의 3배 이상 증가하면 수 일 내지 수 주 이내에 간효소 수치를 다시 검사하고 계속 정상 상한치의 3배 이상 증가되어 있으면 투약을 중단한다.

진료 의뢰 혹은 응급의료센터로 후송이 필요한 상황 및 위기관리
• 이상지질혈증 약물 치료 도중 혈중 간효소 수치가 급격히 상승하는 경우 대학/종합병원으로 진료 의뢰할 것을 고려한다.

1) 약물 치료 시작 4-12주 후 혈중 간효소 수치 측정을 고려할 수 있다. 이는 약물 치료 후에 발생할 수 있는 간기능 이상을 발견하고, 간부전 발생을 미연에 방지하기 위함이다. 그러나 간효소 수치의 측정을 항상 해야 하는 것은 아니며, 간기능 이상이 발생할 가능성이 높은 경우 측정을 고려할 수 있다.[1]

참고문헌

1. 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 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.

5. 치료 후 추적관찰 ③

권고 적용군	이상지질혈증 약물 치료 후 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	혈중 근육효소(Creatine Kinase, CK)를 측정		
비교지표	혈중 근육효소를 측정하지 않음		
결과물	부작용 위험도 증가		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증 약물 치료 과정 중에 근육 관련 증상(근육통, 근쇠약감)을 호소할 경우 근육효소(CK) 수치 측정을 고려한다.[1)]	IIa	C	28

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 근육 관련 부작용 조기 파악	• 근육 관련 부작용 조기 파악 못함

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법[2] (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 이상지혈증 약물 치료 중 근육 관련 증상에 대한 문진을 고려해야 한다.
• 다른 원인*으로 근육 효소 수치가 상승할 수 있는 가능성을 고려해야 한다. (*운동, 갑상선기능저하증, 스테로이드제제를 포함한 일부 약물, 알콜 등)
• 스타틴 복용 후 근육통, 근쇠약감은 스타틴 복용 중단의 가장 중요한 원인이다. CK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 증가되면 투약을 중단한다.
• 근육 관련 증상을 호소하나 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 환자에서는 스타틴을 중단하지 말고 이런 방법으로 적극적으로 투약할 것을 고려한다.
• 근육 관련 증상을 호소하고 CK 수치가 정상 상한치의 4~10배인 경우는 근육 관련 증상과 CK 수치가 정상화 될 때까지 스타틴을 중단한다. 이후 저용량의 다른 스타틴, 2일에 1번 또는 1주에 2번 복용 등의 방법을 CK 수치를 추적하면서 사용할 수 있다.

진료 의뢰 혹은 응급의료센터로 후송이 필요한 상황 및 위기관리
• 이상지질혈증 약물 치료 도중 혈중 근육효소 수치가 급격히 상승하는 경우 대학/종합병원으로 진료 의뢰할 것을 고려한다.

1) 근육효소 수치의 측정을 항상 해야 하는 것은 아니며, 환자가 이상지질혈증 약물 치료 과정 중에 근육 관련 증상(근육통, 근쇠약감)을 호소할 경우 근육효소 수치 측정을 고려한다.[1] 이는 이상지질혈증 약물 치료 후에 발생할 수 있는 근육효소 수치의 상승을 발견하고, 횡문근융해증 발생을 미연에 방지하기 위함이다.

참고문헌

1. 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 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.
2. European Society of Cardiology. Statin-associasted muscle symptoms: impact on therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetilogy and Management. European Heart J 2015;36:1011-22.

Ⅳ. 이상지질혈증 비약물요법

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

04

Ⅳ. 이상지질혈증 비약물요법

1. 이상지질혈증 관리를 위한 비약물요법

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

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증과 이와 관련된 대사이상 및 심혈관 위험인자를 조절하기 위해서는 약물치료와 더불어 식사요법, 운동요법, 체중조절, 금연 등의 치료적 생활습관 개선을 병행하는 포괄적인 방법이 필요하다.[1)]	I	A	172

1) 이상지질혈증 관리에 있어서 비약물요법, 즉 생활요법은 특히 이상지혈증 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 강도의 운동으로써, 최소 30분 이상, 주 4~6회의 규칙적인 운동을 권장하며, 이 목표를 달성하기 위해 하루에 필요한 운동량을 한 번에 할 것인지 또는 여러 번에 나누어 달성할 것인지는 현실적으로 실천 가능한 방법을 모색하도록 한다. 적정 칼로리의 유지, 야채 및 과일, 통곡물, 생선, 지방이 많지 않은 육류를 칼로리가 과도하지 않도록 섭취하는 건강한 식사 패턴을 유지하도록 하며, 특히 LDL-C 의 조절을 위해서는 포화지방 및 트랜스 지방 섭취 제한, 수용성 섬유소의 충분한 섭취를 권장한다. 건강한 식습관은 성인뿐 아니라 어린이에게 있어서 권장된다. 금연은 강력히 권고되어야 하며, 금연 시도 및 노력에 대한 도움이 제공되어야 한다.[1]

참고문헌

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;23:479-497.

2. 이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ①

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	생선이나 견과류를 통한 불포화 지방산의 섭취		
비교지표	생선이나 견과류를 통한 불포화 지방산의 섭취 안함		
결과물	혈중 총콜레스테롤, 중성지방, LDL-C, HDL-C 수치의 개선		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 포화지방산 및 트랜스 지방산 섭취를 제한하도록 권고한다.[1]	I	A	24, 31, 52, 53, 54, 55
• 포화지방산 섭취를 줄이고 생선, 견과류 등의 불포화지방산 섭취로 대체하는 것을 권고한다.[2]	I	A	9, 24, 29, 30, 53, 54, 56
• 알코올 및 탄수화물 섭취량을 줄여서 총 에너지를 줄이기를 권고한다.[3]	I	A	56
• 식이 총 칼로리 중 탄수화물의 섭취량은 55-65%로 제한하고, 단순당 섭취는 총 에너지섭취량의 10-20% 이내로 섭취하는 것을 고려할 수 있다.[3]	IIb	B	25, 196, 197, 198, 199

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 이상지질혈증 개선	• 이상지질혈증 악화
• 이상지질혈증의 합병증 발생 감소	• 이상지질혈증의 합병증 발생 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 과도한 콜레스테롤 섭취는 혈액 내 콜레스테롤 수치에 미치는 영향이 작고 개인차도 많지만, 가급적 1일 300 mg 이내로 섭취하도록 한다.

1) 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-C 농도에 미치는 영향이 적고 개인차도 많지만, 과도한 콜레스테롤 섭취는 피하는 것이 바람직하므로, 가급적 1일 300 mg 이내로 섭취할 것을 권고한다.[1,2,3,4,5,6]

2) 포화지방산을 생선이나 견과류 등의 불포화지방산으로 대체 섭취할 경우 LDL-C를 낮출 수 있으며, 트랜스지방산을 불포화지방산으로 대체하면 중성지방 및 HDL-C 농도에 긍정적인 효과를 보인다. 포화지방산을 다가불포화지방산으로 대체 시 콜레스테롤과 중성지방 수치를 개선하는데 효과적이다. 그러나 과잉 섭취는 지질단백질의 과도한 산화를 유발할 수 있으므로 총 에너지의 10% 이내로 섭취할 것을 권고한다.[1,4,5,7,8,9,10]

3) 과도한 알코올 섭취는(10~30 g/일 이상) 중성지방을 높이므로 주의가 필요하다. 알코올 섭취에 의한 고중성지방혈증은 지질단백질분해효소(lipo-pro-tein lipase, LPL)의 활성 감소에 따른 암죽미립(chylomicron) 분해 억제와 관련이 있다. 남성의 경우 하루 20~30g 미만, 여성의 경우 10~20g 미만으로 알코올 섭취를 제한한다. 통상 술 종류에 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 개선하는데 효과적이다. 따라서 탄수화물은 총 에너지 섭취량의 55-65%로 제한하고, 단순당 섭취는 총 에너지 섭취량의 10-20% 이내로 섭취하도록 한다. 수용성 식이섬유가 풍부한 높은 잡곡, 해조류, 채소 등 섭취를 권장한다. 또한 알코올 및 탄수화물 섭취량을 줄여서 총 에너지를 줄이도록 권고한다.[10]

참고문헌

1. 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):2969-89.
2. American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for the primary prevention of stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:517-584.
3. 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 metaanalysis of 60 controlled trials. Am J Clin Nutr 2003;77(5):1146–1155.
4. 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.
5. 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.
6. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2001(3):CD002137.

7. European Society of Cardiology. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011;32:1769-1818.
8. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. Endocrine practice 2012;18(1):1-78.
9. National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012.
10. 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.

2. 이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ②

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	생선이나 견과류를 통한 불포화 지방산의 섭취		
비교지표	생선이나 견과류를 통한 불포화 지방산의 섭취 안함		
결과물	심뇌혈관질환 합병증(협심증, 심근경색, 심뇌혈관질환 악화로 인한 입원, 관상동맥 재관류 수술이나 관상동맥성형술, 뇌졸중) 빈도와 사망률		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 포화지방산 섭취를 제한하도록 고려한다.[1)]	IIa	A	55, 56, 57
• 심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 포화지방산을 생선이나 견과류를 통한 불포화지방산 섭취로 대체하는 것을 고려한다.[2)]	IIa	A	30, 55, 56, 57

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 합병증의 위험도와 사망률 감소	• 심뇌혈관질환 합병증의 위험도와 사망률 증가

1) 포화지방산 섭취가 많으면 LDL-C 및 총콜레스테롤 농도가 증가하고 이는 심혈관질환 발생위험을 증가시킨다. 또한 트랜스지방산 섭취가 많으면 LDL-C와 총콜레스테롤 농도가 증가하고, 결과적으로 죽상경화가 진행하여 심혈관질환 발생의 위험도가 상승한다. 따라서 심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 포화지방산 섭취량을 총 에너지의 7% 이내로 제한하고 트랜스지방산 섭취를 제한한다.[1,2,3]

2) 포화지방산 섭취를 줄이고 불포화지방산 특히 다가 불포화지방산을 대신 섭취하면 심혈관질환의 발생 위험을 유의하게 감소시킬 수 있다. 에너지 섭취원의 1%를 포화지방산에서 불포화지방산으로 바꾸면 관상동맥질환의 발생위험은 2-3% 감소된다. 하지만, 포화지방산 대신 탄수화물 섭취가 증가하면, 고중성지방혈증이 발생하고 HDL-C가 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

1. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2001(3):CD002137.
2. 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.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline, 2007.
4. National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012.

2. 이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ③

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	이상지질혈증 식사 교육		
비교지표	이상지질혈증 식사 교육 안함		
결과물	혈중 총콜레스테롤, 중성지방, LDL-C, HDL-C 수치의 개선		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증 개선을 위해 식사 교육을 권고한다.[1)]	I	A	30, 57, 58, 59

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 이상지질혈증 개선	• 이상지질혈증 악화
• 이상지질혈증 합병증 발생 감소	• 이상지질혈증 합병증 발생 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 효과적인 이상지질혈증 개선을 위해 충분한 기간 및 반복적인 이상지질혈증 식사 교육을 고려해야 한다.
• 효과적인 이상지질혈증 개선을 위해 이상지질혈증 식사 교육 외에 전반적인 생활습관개선을 고려해야 한다.

1) 각각의 영양소도 중요하며, 또한 전반적인 식단과 질병과의 관련성도 매우 중요하기에 식사교육이 필요하다. 잡곡이나 현미, 통밀 등의 통곡식품의 비중이 높고, 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 포함되기 보다는 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. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline, 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):245-52.

3. 이상지질혈증 관리를 위한 운동요법 ①

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	주 3회 이상의 규칙적인 유산소 운동		
비교지표	주 3회 이상의 규칙적인 유산소 운동 안함		
결과물	혈중 총콜레스테롤, 중성지방, LDL-C, HDL-C 수치의 개선		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증 환자의 심혈관질환 위험도를 감소시키기 위하여 주 4-6회 이상, 가능하면 매일 최소 30분 이상의 중강도 운동을 권고한다.[1)]	I	A	24, 27, 200, 201
• 이상지질혈증 개선을 위해 체중 감량을 고려한다.[2)]	IIa	B	9, 27, 60, 61

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 이상지질혈증 개선	• 이상지질혈증 악화
• 이상지질혈증의 합병증 발생 감소	• 이상지질혈증의 합병증 발생 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 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.

1) 운동에 의한 지질의 변화에 대하여 유산소 운동은 중성지방을 감소시키며, HDL-C는 증가하는 경향이 있고, LDL-C는 큰 변화가 없다.[1,2] 그러나 매일 꾸준한 중강도 운동을 지속하는 경우 심폐기능의 향상과 더불어 당뇨 발생을 예방하고 대사지표의 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 강화시키기에 좋은 운동방법이다.

2) 비만 및 과체중은 이상지질혈증의 발생과 관련이 있다. 비만 또는 과체중인 사람들을 대상으로 한 많은 연구들에서 체중을 감량하면 총콜레스테롤, LDL-C, 중성지방 수치가 감소하였다. 따라서 적정 수준으로 체중을 유지할 수 있도록 운동과 식사를 조절하여야 한다.[2,3,4,5]

참고문헌

1. 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):2969-89.
2. Woolley T, Canoniero M, Conroy W, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Lipid Management in Adults. Updated November 2013.
3. European Society of Cardiology. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011;32:1769-1818.
4. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1992;56:320–328.
5. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, et al. Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD003817.
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.

3. 이상지질혈증 관리를 위한 운동요법 ②

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	주 3회 이상의 규칙적인 유산소 운동		
비교지표	주 3회 이상의 규칙적인 유산소 운동 안함		
결과물	심뇌혈관질환 합병증(협심증, 심근경색, 심뇌혈관질환 악화로 인한 입원, 관상동맥 재관류 수술이나 관상동맥성형술, 뇌졸중) 빈도와 사망률		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 주 3회 이상의 규칙적인 운동을 권고한다.[1)]	I	B	30, 56, 62, 63, 64, 65

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 합병증의 위험도와 사망률 감소	• 심뇌혈관질환 합병증의 위험도와 사망률 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 운동의 종류, 횟수 및 강도는 성별 및 개인의 취향과 운동 능력을 고려하여 차별화해야 한다.

1) 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, 경우에 따라 운동부하검사를 시행할 수 있다. 운동뿐만 아니라 일상생활에서 신체활동량도 심혈관질환의 발생에 관여하므로 신체활동량이 적은 경우 이를 증가시키도록 권장하는 것이 필요하다.[1,2,3,4,5,6]

참고문헌

1. National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012.
2. 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.
3. 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):762-73.
4. 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):215-33.
5. 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.
6. 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.

4. 기타 생활요법 ①

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

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 중성지방이 상승된 환자에서 알코올 섭취를 제한한다.[1)]	I	A	9, 66
• 중성지방이 상승되어 있지 않은 경우 알코올 섭취는 남성 1일 20-30g 미만, 여성은 1일 10-20g 미만으로 제한할 것을 권고한다.[2)]	I	A	9, 27, 30, 51, 56, 57, 58, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 혈중 중성지방 및 HDL-C 수치 개선	• 혈중 중성지방 수치의 상승
• 심뇌혈관질환 위험도 감소	• 심뇌혈관질환 위험도 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 과다한 알코올 섭취는 이차성 이상지질혈증, 특히 이차성 고중성지방혈증의 가장 흔한 원인 중 하나이다.
• 비음주자에게 혈중 지질농도의 개선이나 심뇌혈관질환의 예방을 위한 알코올의 섭취를 권고하지는 않는다.

1) 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 환자에서는 알코올 섭취를 제한하는 것이 바람직하다.[1]
2) 많은 역학연구에서 적정량의 알코올 섭취(light to moderate alcohol consumption)는 관상동맥질환 이환률 및 사망률을 감소시키는 것으로 보고되고 있고, 관찰연구들을 대상으로 시행된 다수의 체계적 문헌고찰 연구에서도 일관된 결과를 보이고 있다. 적정량의 알코올 섭취라 함은 남성에서 1일 20-30g 미만, 여성에서 1일 10-20g 미만으로 정의 된다. 알코올에 의한 관상동맥질환 예방효과는 주로 HDL-C 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.[2]

참고문헌

1. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2969-89.
2. Woolley T, Canoniero M, Conroy W, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Lipid Management in Adults. Updated November 2013.https://www.icsi.org/_asset/qz5ydq/LipidMgmt.pdf. Accessed November 30, 2015.

4. 기타 생활요법 ②

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

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 직접 및 간접흡연을 포함한 흡연 노출은 심뇌혈관질환의 위험을 증가시키므로, 모든 형태의 흡연 노출을 피하도록 권고한다.[1)]	I	A	7, 9, 10, 30, 56, 57, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환의 이환률 및 사망률 감소	• 심뇌혈관질환의 이환률 및 사망률 증가

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

참고문헌

1. 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;33:1635-701.

V. 이상지질혈증 약물요법

1. 약제의 선택기준
2. 약제의 병용요법
3. 약제의 투여기간

05

Ⅴ. 이상지질혈증 약물요법

1. 약제의 선택기준 ①

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	약제의 선택		
비교지표	약제를 선택하지 않은 경우		
결과물	심뇌혈관질환의 예방 및 재발 방지		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 초고위험군 환자 중 급성심근경색증 환자에서는 LDL-C 농도와 상관없이 스타틴 사용을 권고한다.[1)]	I	A	26, 27
• 고위험군 환자의 경우 생활습관의 교정과 동시에 스타틴 사용을 권고한다.	I	A	26, 27
• 저위험군 또는 중등도위험군 환자의 경우 수 주 내지 수 개월간 생활습관의 교정을 시도한 후에도 LDL-C 치료목표에 도달하지 않으면 스타틴 사용을 권고한다.	I	A	26, 27, 83
• 스타틴외의 약제는 피브레이트, 담즙산 제거제(Bile acid sequestrants/ Bile acid binding resin), 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브, Ezetimibe), 오메가-3 지방산 등의 약제 사용을 고려할 수 있다.	IIb	B	26, 29, 30, 84, 85, 86, 87, 88

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 예방	• 심뇌혈관질환 발생 위험도 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 청소년 및 소아의 경우에는 세부적인 논의가 필요하다. (별첨자료)
• 신질환, 당뇨병 등 기저질환이 동반된 경우 특별히 고려해야 한다.[2)]
• 초고위험군 환자는 반드시 스타틴을 사용하여야 하며 이는 LDL-C 농도와 상관없이 시행해야 한다.
• 출혈성 뇌졸중 환자에게 스타틴을 일괄적으로 투여해서는 안된다.[3)]
• 스타틴 용량 및 유효성에 관련한 내용은 표 5, 6과 같다.[4)]
• 외국과 한국의 스타틴에 의한 LDL-C 강하율을 비교한 내용은 그림 4와 같다.[5)]

1) 약 4,500여 명의 급성심근경색 환자를 대상으로 한 무작위 배정 연구에서 심근경색이 발생한 뒤 곧바로 스타틴을 투여한 경우 대조군에 비해 심혈관질환이 적게 발생하였으며,[1] 국내의 후향적 연구에서도 LDL-C가 70 mg/dL 미만이었던 급성심근경색환자 약 천 여명을 분석한 결과, 곧바로 스타틴을 투여한 군에서 1년 뒤 심혈관질환 발생이 적었다.[2] 20,536명의 고위험군에서 simvastatin 치료가 심혈관질환 발생 위험에 미치는 영향을 살펴 본 Heart Protection Study 에서는 관상동맥질환의 병력이 있는 환자들 이외에 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 하지동맥 협착증의 병력이 있는 환자들이 포함되었고, 이들을 대상으로 한 하위 분석에서 관상동맥질환의 병력이 있는 환자들과 동등한 심혈관질환 감소 효과가 관찰되었다.[3] 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 일과성 허혈발작, 간헐적 파행, 말초혈관질환의 병력이 있는 환자들을 포함하여 도출된 것이다.[4] 이를 근거로 볼 때 급성심근경색 이외의 초고위험군의 경우에도 LDL-C 농도와 상관없이 스타틴을 사용할 수 있다.

2) 콩팥질환, 당뇨병 등 기저질환이 동반된 경우의 이상지질혈증의 치료에 대해서는 VI. 특수상황에서의 이상지질혈증에 기술되어 있다.

3) 국내의 Korea Medical Insurance Corporation (KMIC) 연구 및 일본의 NIPPON DATA80 코호트에서[5] 고혈압이 고콜레스테롤혈증보다 뇌혈관질환과의 관련성이 컸다. 6개월 내에 허혈성 뇌졸중 및 일과성 허혈 발작이 발생했던 4,700여 명의 환자를 대상으로 진행된 국외의 무작위 배정 연구에서[6] 고용량의 스타틴 투여 뒤 허혈성 뇌졸중은 감소하나 출혈성 뇌졸중은 증가하였다.

4) 스타틴은 흡수, 혈중 단백질결합, 배설, 용해도가 약에 따라 다르며, 용량에 따른 LDL-C 강하효과도 다양하다(표 5). 스타틴 용량을 두 배로 올리면 일반적으로 LDL-C 수치는 6~7% 추가로 감소한다. 또한 고중성지방혈증 환자에서 스타틴을 사용하면 간에서 VLDL 분비를 억제하기 때문에 중성지방이 22~45% 낮아진다. HDL-C는 약 5~10% 상승한다.

5) 한국인을 대상으로 한 스타틴 연구에서 보면 서양인 대상 연구에 비해 동일 스타틴 용량에서 LDL-C 강하율이 더 높은 경향이 있다(표6, 그림 4).[7]

참고문헌

1. 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.
2. 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.
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 Jul 6;360(9326):7-22.
4. Shepherd J1, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
5. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. Circ J 2006;70:1249-1255.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels(SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-559.
7. 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 5. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성

		Lova-statin	Prava-statin	Simva-statin	Fluva-statin	Atorva-statin	Rosuva-statin	Pitava-statin
하루용량, mg		20~80	10~40*	20~40	20~80	10~80	5~20**	1~4
용량별 유효성, %								
LDL-C 중성지방 HDL-C	-24~-28 -8 4	20	20		40			1
LDL-C 중성지방 HDL-C	-30~-36 -13~-20 6	40	40	20	80	10		2
LDL-C 중성지방 HDL-C	-39~-45 -13~-23 5~8	80		40		20	5~10	4
LDL-C 중성지방 HDL-C	-46~-52 -20~-28 2~10					40~80	20	

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

[출처. 한국지질·동맥경화학회. 2015 이상지질혈증 치료지침.]

표 6. 현재 쓰이는 스타틴의 지질조절 유효성에 대한 한국인 자료

	Lova-statin	Prava-statin	Simva-statin	Atorva-statin	Rosuva-statin	Pitava-statin
하루용량, mg	20					
용량별 유효성, % LDL-C 중성지방 HDL-C	 -32~-34 -3~-29 -2~15					
하루용량, mg		40	20	10	5	2
용량별 유효성, % LDL-C 중성지방 HDL-C		 -28~-33 -13~-15 0	 -27~-39 -7~-14 6~12	 -39~-44 -2~-19 3~6	 -40~-49 -7~-23 4~7	 -38~-44 -13~-14 5~16
하루용량, mg				20	10	
용량별 유효성, % LDL-C 중성지방 HDL-C				 -41~-50 -4~-33 -1~-19	 -42~-50 -12~-32 -10~20	
하루용량, mg				40	20	
용량별 유효성, % LDL-C 중성지방 HDL-C				 -52~-59 -21~-22 -5	 -50~-60 -25 -1	
하루용량, mg				80		
용량별 유효성, % LDL-C 중성지방 HDL-C				 -56 -17 자료없음		

[출처. 한국지질·동맥경화학회. 2015 이상지질혈증 치료지침.]

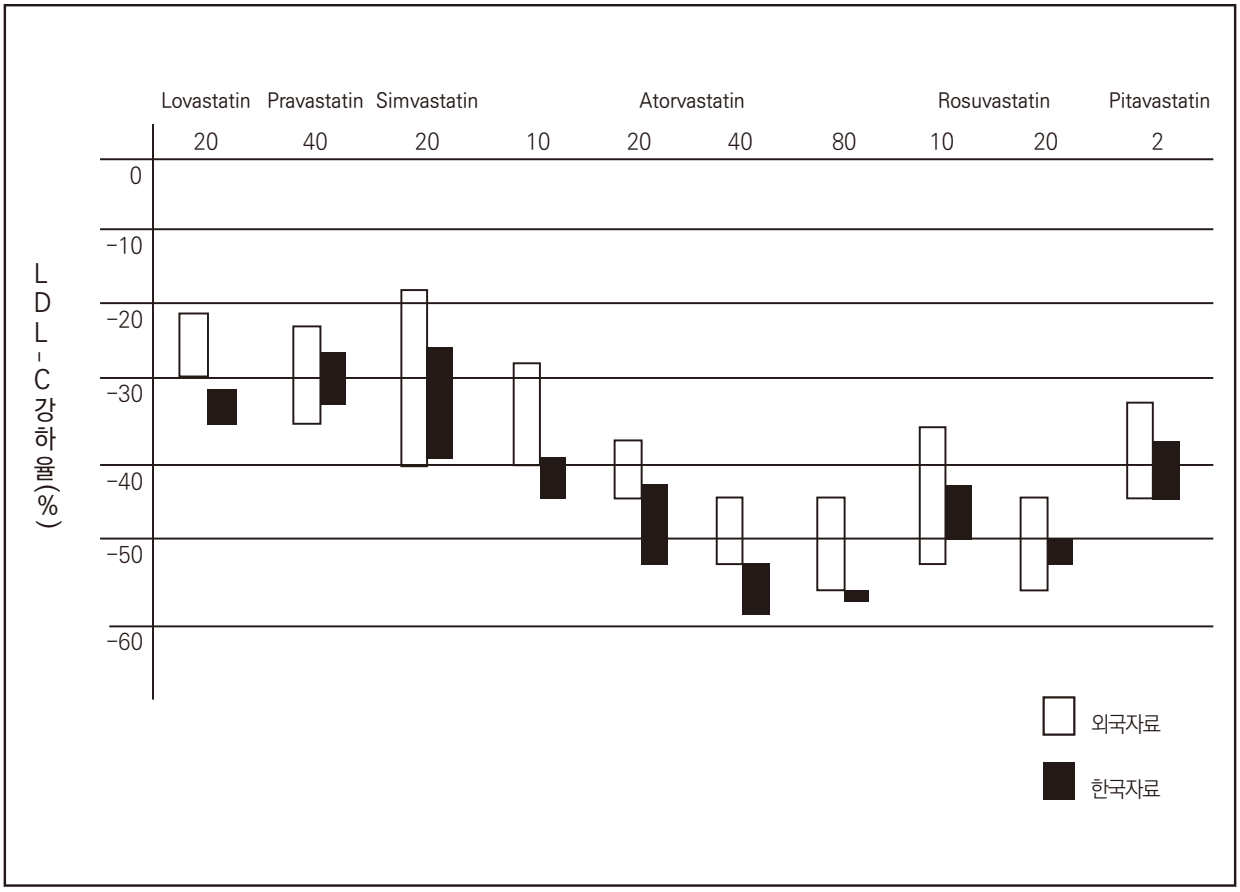


그림 4. 외국인과 한국인에서 각 스타틴에 의한 LDL-C 강하율 비교

[출처. 한국지질·동맥경화학회. 2015 이상지질혈증 치료지침.]

1. 약제의 선택기준 ②

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	약제의 종류를 변경함		
비교지표	약제의 종류를 변경하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환의 예방 및 재발 방지		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 콜레스테롤 흡수저해제(에제티미브)는 스타틴 불내성이 있는 경우 단독 투여를 고려할 수 있다.[1)]	IIb	B	27, 56, 83

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 약물로 부작용 감소	• 약물 부작용 가능성
• 난치성 이상지질혈증의 치료 가능성 증가	• 난치성 이상지질혈증의 치료 어려움

1) 에제티미브 단독치료 시 총콜레스테롤 13%, LDL-C 19%, 중성지방 8%가 감소하고 HDL-C는 약 3% 증가한다.[1] 9,270명의 만성신부전 환자를 대상으로 했던 SHARP(Study of Heart and Renal Protection) 연구와 급성관동맥증후군 환자들을 대상으로 한 IMPROVE-IT(IMProved Reduction of Outcomes: VYTORIN Efficacy International Trial) 연구에서 simvastatin과 에제티미브의 병용요법이 simvastatin 단독요법에 비해 심혈관사건 발생을 유의하게 감소시켰다.[2,3] 이는 에제티미브 병용으로 LDL-C가 더 낮아지면서 예후 개선을 보인 것이다.[3] 따라서, 에제티미브는 스타틴과 병용요법 혹은 부작용으로 인하여 스타틴을 사용할 수 없는 경우 단독으로 지질 농도 조절을 위한 약제로 사용될 수 있다.

참고문헌

1. 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. Baigent C1, Landray MJ, Reith C, et al. SHARP Investigators: 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.
3. IMProved Reduction of Outcomes: VYTORIN Efficacy International Trial(IMPROVE-IT) study. AHA 2014.

1. 약제의 선택기준 ③

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 모든 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	약제 투여를 중단 또는 감량		
비교지표	일정기간 투여 후 약제를 중단 또는 감량하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환의 예방 및 재발 방지		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 2회 연속 측정한 LDL-C 농도가 30 mg/dL 이하이면 스타틴 감량을 고려할 수 있다.[1)]	IIb	C	26

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 생활습관의 개선을 통한 이상지질혈증의 관리가 용이	• 지속적인 투약의 문제

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 스타틴 투여 중 새롭게 당뇨병이 진단된 경우 투여를 중단하는 것보다 심뇌혈관질환의 예방을 위해 당뇨병에 대한 생활습관의 변화(체중 감량, 금연, 규칙적인 운동 등)를 유도하면서 스타틴 투여를 지속하도록 해야 한다.[2)]
• 스타틴 투여는 이미 당뇨병 발생 위험인자들이 있는 고위험군에서 새로운 당뇨병 발생을 증가시킬 수 있다. 그러나, 스타틴으로 인한 심혈관질환 예방효과의 이득이 당뇨병 발생의 위험보다 훨씬 크므로 계속 복용을 권고한다.
• 스타틴 투여 후 인지 능력의 장애가 관찰되면 스타틴 약제에 의한 가능성보다, 병용하는 신경정신과적인 약물의 부작용 여부를 먼저 확인하는 것이 필요하다.[3)]

1) 스타틴 감량에 대한 권고는 Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) study[1]와 HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS) 2개의 무작위대조군연구의 방법론에 근거한 것이며 LDL-C가 40 mg/dL 이하라 하더라도 부작용이 증가한다는 근거는 없다.

2) 최근 스타틴이 당뇨병 신규 발생을 증가시킨다는 연구 결과가 있다.[3,4] 대부분의 당뇨병 신규 발생은 스타틴 복용 전 당뇨병 경계선에 있던 사람들에서 일어나며, 고용량의 스타틴을 사용한 군에서 더 많이 발생할 가능성이 있다. 메타분석에서 저용량/중간 강도의 스타틴 투여군의 당뇨병 신규 발생률은 대조군에 비해 연간 0.1% 더 높은 반면, 고용량/고강도 스타틴 복용군에서는 대조군에 비해 연간 0.3% 더 높다.[5] 이러한 당뇨병의 신규 발생이 가지는 장기적 위험도는 아직 확실하지 않은 반면에 심혈관질환 발생의 고위험군에서 스타틴의 예방 효과는 확실하다. 따라서 스타틴 복용 후 당뇨병이 발생한 경우라도 스타틴 복용을 중단하는 것보다는 운동, 체중 조절, 금연 등 당뇨병에 대한 생활습관개선을 진행하면서, 스타틴 복용을 계속하는 것이 심혈관질환 예방에 도움이 된다.

3) 스타틴을 복용하는 환자들에서 인지기능 저하가 관찰되었다는 보고가 있다.[6] 그러나 현재까지는 스타틴에 의한 가능성 보다는 병용하는 신경-정신계 약물의 부작용 여부를 먼저 확인하는 것이 도움이 된다.

참고문헌

1. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:2437–45.
2. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001;345:1583–92.
3. 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;359:2195-2207.
4. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;27;375:735-742.
5. Preiss D1, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011 ;305:2556-2564.
6. Stone NJ, Robinson J, 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(Suppl 2):S1-S45.

2. 약제의 병용요법

권고 적용군	이상지질혈증 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	약제 병용 요법		
비교지표	단일 약제 요법		
결과물	심뇌혈관질환 예방		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 스타틴 치료에도 불구하고 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우에 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)를 병용할 것을 권고한다.[1),2)]	Ⅰ	A	89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 176
• 고용량의 스타틴 치료에도 불구하고 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우에 스타틴 외의 약제(피브레이트, 담즙산 제거제)를 병용할 것을 고려한다.[3)]	Ⅱa	B	89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101
• 스타틴과 니코틴산(Nicotinic acid/Niacin)의 병용은 권고하지 않는다.[4)]	Ⅲ	A	84, 173
• 스타틴 치료에 부작용이 있는 경우에는 스타틴외의 약제(피브레이트, 니코틴산, 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브), 담즙산 제거제)의 사용을 고려한다.	Ⅱa	B	89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101
• 스타틴 사용과 생활습관 교정 후에 LDL-C 치료목표에 도달하였으나 중성지방이 200 mg/dL 이상인 경우 초고위험군 및 고위험군에서는 심혈관질환의 예방을 위해 스타틴외의 약제(피브레이트, 오메가-3 지방산)의 사용을 고려한다.[5)]	Ⅱa	B	25, 84, 102, 103, 173
• 근병증의 부작용 발생 위험이 높으므로 스타틴과 젬피브로질을 병용하지 않는다.[6)]	Ⅲ	C	182, 202, 203, 204
• 심혈관질환 고위험군에서 LDL-C가 목표에 도달하였다고 하더라도 중성지방이 200 mg/dL 이상이라면 페노피브레이트 또는 베자피브레이트를 스타틴과 병용하여 사용하는 것을 고려할 수 있다.[6)]	Ⅱb	C	182, 202, 203, 204

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 발생 또는 악화를 억제	• 심뇌혈관질환 발생 또는 악화

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 투석이나 신이식을 받지 않은 사구체 여과율 60 mL/min/1.73m^2 미만의 만성콩팥병 환자에서는 스타틴 단독 혹은 스타틴/콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용요법을 권고한다.[2)]
• 스타틴과 피브레이트 제제 중 겜피브로질(Gemfibrozil)의 병용요법은 근병증의 위험으로 권고되지 않는다.[6)]
• 피브레이트 투여 후 지속적으로 사구체여과율이 30 mL/min/1.73m^2 미만이면 투약을 중단한다.[7)]
• 스타틴과 니코틴산(Nicotinic acid/Niacin)의 병용은 스타틴 단독 사용에 비해 추가적 이득이 없고, 스타틴의 심각한 부작용이 증가할 수 있다.[3)]
• 고용량의 스타틴 치료에도 불구하고 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우 가족성 고콜레스테롤혈증 등에서는 PCSK9 억제제가 추가적으로 고려될 수 있다.[8)]

1) 대부분의 경우 스타틴 단독치료로 위험군에 따른 LDL-C 목표치까지 도달할 수 있다. 그러나 일부 환자들에서는 고용량 스타틴 치료에도 불구하고 LDL-C 목표치에 도달하지 못하는 경우가 있고, 일부에서는 LDL-C 목표치 도달을 위해 스타틴을 증량할 경우 근육통, 간기능 이상 등의 부작용이 나타나는 경우도 발생한다. 스타틴 치료에도 불구하고 심혈관질환 발생위험도에 따른 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우에는 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)를 병용할 것을 권고한다.

2) 에제티미브는 장에서의 콜레스테롤 흡수를 저해하여 LDL-C를 감소시키는 약제이다. 만성콩팥병 환자를 대상으로 스타틴에 추가적으로 에제티미브를 사용하였을 경우 위약군에 비하여 주요 심혈관질환 발생이 줄었다는 연구(SHARP 연구)가 있었지만,[1] 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 연구에서[2] 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 연구결과에 근거하여 고용량의 스타틴 단독치료에도 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우에는 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)를 병용할 것을 권고한다.

3) 고용량의 스타틴 치료에도 불구하고 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우에 스타틴 외의 약제(피브레이트, 담즙산 제거제)를 병용할 것을 추가로 고려한다. 스타틴과 피브레이트 제제를 병용하였을 경우 각각의 단독치료와 비교하여 LDL-C 및 중성지방의 감소가 더 크고, HDL-C의 상승 효과도 더 크다.[3] 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 겜피브로질(Gemfibrozil)을 스타틴과 병용 시 근병증의 위험이 가장 크다고 알려져 있어 이 두 제제의 병합은 권장되지 않는다.[3]

4) 니코틴산은 과거 심근경색이 있던 환자들에게 투여 시 사망률을 감소시켰다는 보고가 있으며,[4] 관상동맥질환이나 그에 상응하는 위험도를 가지고 있는 환자에게 스타틴에 추가하여 니아신을 투여하였을 때 경동맥 내중막 두께가 줄어들었다는 연구가 있었다(ARBITER6-HALTS 연구).[5] 하지만 이후에 진행되었던 AIM-HIGH 연구[6] 및 HPS2-THRIVE 연구[7] 등에서는 기존에 스타틴을 복용하고 있는 심혈관질환 환자에서 각각 "Extended-release Niacin"과 "Extended-release Niacin + Laropitrant" 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 연구결과들을 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.

5) 스타틴 치료 후에 위험도에 따른 LDL-C 치료목표에 도달하였으나 생활습관개선에도 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 약 5,500여 명의 2형 당뇨병 환자를 대상으로 Fenofibrate 또는 위약을 추가하고 4, 7년간 관찰하였는데, Fibrate 군에서 심혈관질환 및 사망률이 감소하지 않았다.[8] 이 연구에서 전체 집단의 투약 전 중성지방 농도가 162 mg/dL로 낮았는데, 추가 분석에서 중성지방 농도가 204 mg/dL 이상이면서 HDL-C 농도가 34 mg/dL 이하로 낮았던 군에서는 심혈관계질환의 발생이 fibrate 군 12%, 위약군 17%로 유의하게 감소하였다. 일본에서 시행된 약 18,000여 명의 고지혈증 환자를 대상으로 스타틴 혹은 스타틴과 Eicosapentaenoic acid(EPA)를 동시 투약하고 4, 6년간 관상동맥질환의 발생을 조사한 JELIS 연구에서 동시 투약 군에서 위험도가 19% 가량 감소하였다. 이 연구에서 양군 간에 LDL-C 농도의 변화는 차이가 없었으나, 중성지방 농도는 동시 투약 군에서 유의하게 더 감소되었다.[9] 따라서 생활습관개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때 초고위험군 혹은 고위험군에서는 심혈관질환의 예방을 위하여 피브레이트, 니코틴산, 오메가-3 지방산 등의 중성지방 농도를 낮추는 약물을 스타틴에 추가로 투약하는 것을 고려할 수 있다.

6) 스타틴과 피브레이트 제제를 병용하였을 경우 각각의 단독치료와 비교하여 LDL-C 및 중성지방의 감소가 더 크고, HDL-C의 상승 효과도 더 크다.[3] 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 겜피브로질(Gemfibrozil)을 스타틴과 병용 시 근병증의 위험이 가장 크다고 알려져 있어 이 두 제제의 병합은 권장되지 않는다.[3]

7) FIELD 연구에서 Fenofibrate 투약군의 평균 혈중 크레아티닌 수치는 1.03 mg/dL, 위약군은 0.90 mg/dL로 fenofibrate 투약군에서 더 높았으며,[10] ACCORD 연구에서도 fenofibrate를 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.[8] 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 이전 연구 결과들을 고려해서 투약 전 혈중 크레아티닌 수치 및 사구체여과율 (eGFR)로 콩팥기능을 평가하고 투약 시작 후 3개월 및 이후 6개월 마다 콩팥기능을 재평가할 것을 권고한다.[11] 지속적으로 사구체여과율이 30 mL/min/1.73 m^2 미만이면 투약 중단을 권고하며, 30~59 mL/min/1.73 m^2 일 경우 투약용량이 54 mg/day 가 넘지 않도록 조절하도록 권고하고 있다.[11]

8) 고용량의 스타틴 치료에도 불구하고 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우 또는 가족성 고콜레스테롤혈증 등에서는 PCSK9 억제제가 추가적으로 고려될 수 있으며 전문가 진료가 필요할 수 있다. FOURIER 연구(evolocumab)와[10] ODYSSEY 연구(alirocumab)에서[11] 관상동맥질환자들에서 스타틴 최대내약용량을 투여에도 불구하고 LDL-C 치료목표에 도달하지 못한 경우에, 스타틴에 PCSK9 억제항체를 추가한 병용약물 치료가 스타틴 단독치료에 비해 심혈관사건발생을 유의하게 감소시켜 예후를 개선시켰다.

참고문헌

1. 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):2181-92.
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):2387-97.
3. 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;32:1769–1818.
4. 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):1245-55.
5. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. N Engl J Med. 2009 Nov 26;361(22):2113-22.
6. 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):2255-67.
7. 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 Jul 17;371(3):203-12.
8. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-74.
9. 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;369:1090-98.
10. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849-61.
11. Stone NJ, Robinson J, 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):2889-934.

3. 약제의 투여기간

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

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 이상지질혈증의 스타틴 치료는 평생 지속적으로 하도록 권고한다.[1)]	I	A	9, 10, 26, 27, 28, 29, 45

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 발생 감소	• 심뇌혈관질환 발생 증가
• 심뇌혈관질환 재발 감소	• 심뇌혈관질환 재발 증가

1) 스타틴 복용을 중단할 경우, 2~3개월이 지나면 혈중 LDL-C 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. 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. Changes of the Lipoprotein Profiles with Time after Discontinuation of Statin Therapy. Korean Circ J 2008;38:36-42.

Ⅵ. 특수상황에서 이상지질혈증

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

06

Ⅵ. 특수상황에서 이상지질혈증

1. 당뇨병에서 이상지질혈증

권고 적용군	제2형 당뇨병 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	혈중 지질농도 검사		
비교지표	혈중 지질농도 검사 미시행		
결과물	심뇌혈관질환 예방		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 당뇨병 환자의 이상지질혈증은 적극적으로 교정하도록 권고하며, 다음과 같은 목표로 조절해야 한다.[1)] 1) LDL-C 〈 100 mg/dL 2) 중성지방 〈 150 mg/dL 3) HDL-C 〉 40 mg/dL (남성) 〉 50 mg/dL (여성)	I	A	104, 105
• 심뇌혈관질환의 고위험 당뇨병 환자의 경우 LDL-C 70 mg/dL 미만으로 조절할 것을 고려한다.[1)]	IIa	B	104, 105
• 스타틴을 당뇨병 환자의 이상지질혈증 일차 치료약제로 사용하며, 스타틴만으로 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우 추가로 다른 약제의 사용을 고려한다.[2)]	IIa	B	104, 105
• LDL-C 치료목표에 도달하였으나 중성지방이 치료목표에 도달하지 못한 경우 다른 기전의 지질강하제(피브레이트, 오메가-3 지방산) 병용 투여를 고려할 수 있다.	IIb	C	104

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 예방	• 심뇌혈관질환 발생 및 진행

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 모든 당뇨병 환자는 이상지질혈증 유무를 확인하기 위해 매년 혈중 지질농도 검사를 시행한다.[1)]
• 당뇨병 환자의 이상지질혈증의 치료 시 Non-HDL-C, 아포 B (apo B) 등도 치료목표로 사용할 수 있다.[3)]
• 복용 가능한 최대 스타틴 용량에서도 치료목표에 도달하지 못할 경우 LDL-C 농도를 기저치보다 30-40% 이상 감소를 또 다른 치료목표로 사용할 수 있다.[3)]

1) 당뇨병 환자는 심뇌혈관질환의 발생 고위험군으로 인정되고 있으나, 심뇌혈관질환이 이미 발생한 환자군의 위험도와 같은 수준으로 간주할 것인가에 대해서는 논란이 있다. 또한 당뇨병 환자라고 하더라도 흡연, 고혈압, 심장질환으로 인한 조기 사망의 가족력 등의 다른 위험요소의 동반 유무에 따라 심뇌혈관질환의 발생 위험도는 다를 것이다. 본 지침에서는 심뇌혈관질환이 동반되지 않은 당뇨병의 경우를 고위험군으로 분류하여 일반적인 치료 목표인 LDL-C 100 mg/dL미만으로 낮추는 것을 권고한다. 하지만 앞서 언급한 다른 위험요소의 동반 유무를 고려하여 보다 낮은 LDL-C 목표치(70 mg/dL 미만)를 설정하는 것이 필요할 수 있다. 이는 급성 관상동맥증후군 및 심혈관질환이 있는 초고위험군에서 보다 적극적으로 고용량의 스타틴을 투여하여 LDL-C 70 mg/dL 미만으로 낮출 경우 더 좋은 예방효과를 보인 연구에 근거한다.[1]

2) 최근 스타틴의 사용이 당뇨병의 발생을 증가시킨다는 보고가 있으며, 특히 당뇨병의 위험인자가 많은 환자에서 당뇨병 발생의 위험도가 증가하였다. 메타분석 결과 스타틴의 사용으로 인한 당뇨병의 발생위험도는 9% 증가하였으나 심뇌혈관질환 발생 위험도의 감소는 훨씬 큰 것으로 보고되었다.[2]

3) Non-HDL-C, 아포 B를 치료목표로 사용하는 경우, 그 목표치는 각각 130 mg/dL 미만, 80 mg/dL 미만으로 한다.[1]

참고문헌

1. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation: Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Diabetes Care 2008;31:811-22.
2. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735–42.

2. 만성콩팥병에서 이상지질혈증 ①

권고 적용군	이상지질혈증을 진단받은 만성콩팥병 3, 4기의 모든 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	스타틴을 이용하여 이상지질혈증 조절		
비교지표	스타틴을 이용하여 이상지질혈증 조절을 하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환으로 인한 사망률 감소		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 만성콩팥병 환자는 심뇌혈관질환 고위험군으로 간주하고 LDL-C를 낮추는 것을 기본 치료목표로 권고한다.[1]	I	A	9, 50
• 50세 이상이며 만성콩팥병 3, 4기 환자의 경우 스타틴 또는 스타틴 + 콜레스테롤 흡수저해제(에제티미브) 병용치료를 권고한다.[2]	I	A	50, 106
• 50세 이상이며 만성콩팥병 1, 2기 환자의 경우 스타틴 또는 스타틴 + 콜레스테롤 흡수저해제(에제티미브) 병용치료를 고려한다.[3]	IIa	B	50, 106
• 50세 이하의 성인 만성콩팥병 1-4기 환자에서는 다음 중 하나를 만족하면 스타틴 치료를 고려한다.[4] - 관상동맥질환의 기왕력 - 당뇨병 - 허혈성 뇌졸중의 기왕력	IIa	A	50
• 고중성지방혈증을 가진 성인 만성콩팥병 환자의 경우 일차적으로 치료적 생활습관의 변화를 고려한다.[5]	IIa	C	50

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환으로 인한 사망률 감소	• 심뇌혈관질환으로 인한 합병증 및 사망률 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 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 무작위-대조군 연구에서 안정성이 확보된 제제와 용량을 근거로 한 투여가 고려되어야 한다.

1) 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] 이에 따라 일반적으로 적극적인 이상지질혈증의 관리가 권고된다. 일반 인구집단 뿐 아니라 만성콩팥병 환자에서도 LDL-C의 농도에 따라 심혈관질환의 위험도가 증가하게 되므로, LDL-C를 목표치로 치료방침을 결정하게 된다.[2] 만성 콩팥병 환자에서 콩팥기능 저하에 따른 약물 대사의 지연, 다양한 동반질환 및 여러 가지 약제의 병합 치료가 흔하므로 일반적으로 스타틴의 용량을 감량하여 사용하도록 권고된다.[2]

2) TNT 연구에서 추정 사구체 여과율 <60 ml/min/1.73m^{2}이면서 이전 관상동맥질환의 병력이 있는 환자에서 고용량 스타틴 치료로 심혈관질환의 발생률이 34% 감소하였으며,[3] SHARP 연구에서도 추정 사구체 여과율 <60 ml/min/1.73m^{2}이며 투석을 시행하지 않는 만성 콩팥병 3, 4기 환자에서 스타틴과 에제티미브를 투여한 군에서 심혈관질환의 발생률이 17% 감소하여,[4] 스타틴 투여 또는 스타틴과 콜레스테롤 흡수저해제의 병용투여가 권고된다.

3) CARDS와 CARE 연구 대상 환자 중에서 알부민뇨가 있으면서 콩팥기능의 저하가 심하지 않은 만성콩팥병 1, 2기의 환자에서 스타틴 치료로 심혈관질환에 의한 사망과 심근경색증의 위험이 의미 있게 감소하여[5,6] 스타틴 또는 스타틴과 에제티미브의 병용투여가 권고된다.

4) 50세 미만의 만성 콩팥병 환자에서는 심혈관질환의 발생위험이 비교적 높지 않지만, 당뇨병이나 이전 심혈관질환의 병력이 있는 환자의 경우 1000 patient-year당 발생률이 12.2로 고위험군에 속하므로 이상지질혈증의 적극적인 치료가 요구되며, 심혈관질환의 병력이 있는 환자의 경우 스타틴 치료가 권고된다.[2]

5) 고중성지방혈증이 있는 만성콩팥병 환자에서 피브레이트와 같은 약물의 심혈관 위험 감소 효과는 아직까지는 임상적 근거가 부족하다. 일부 보고에서는 혈청 크레아티닌 농도를 높이고 입원률이 소폭 상승하여 고중성지방혈증의 약물 치료는 권고되지 않는다.[2,7]

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;285:2486-2497.
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney international supplements 2013;3(3):259-305.
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: 1448--1454.
4. 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.
5. 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: 810–819.
6. 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: 1426.
7. 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: 560–569.

2. 만성콩팥병에서 이상지질혈증 ②

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

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 투석치료를 시작하는 5기 만성콩팥병 환자의 경우 기존에 스타틴 또는 스타틴 + 콜레스테롤 흡수저해제(에제티미브) 병용치료를 이미 투여 받고 있었다면 중단없이 지속적 치료를 고려한다.[1),2)]	IIa	C	50
• 투석치료를 받는 5기 만성콩팥병 환자에게는 스타틴 또는 스타틴 + 콜레스테롤 흡수저해제(에제티미브) 병용치료는 특별한 이유가 없는 한 권고되지 않는다.[2)]	III	A	9, 27, 50
• 신장이식을 시행 받은 성인 만성콩팥병 환자의 경우 스타틴 치료를 고려한다.[3)]	IIa	B	9, 45

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환으로 인한 사망률 감소	• 심뇌혈관질환으로 인한 합병증 및 사망률 증가

1) 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.

2) 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]

3) 신장이식을 받은 환자군은 심혈관질환의 발생 위험이 높은 고위험군으로 ALERT 연구에서 스타틴 치료로 심혈관질환의 발생 위험이 의미있게 감소하였다. 따라서 신장이식을 받은 환자는 스타틴 치료를 고려해야 한다.[5]

참고문헌

1. 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. 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.
3. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009; 360: 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: 263-275.
5. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 2024-2031.

2. 만성콩팥병에서 이상지질혈증 ③

권고 적용군	이상지질혈증을 진단받은 만성콩팥병 3, 4기의 모든 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	스타틴을 사용하여 이상지질혈증 조절		
비교지표	스타틴을 사용하여 이상지질혈증 조절을 하지 않음		
결과물	만성콩팥병의 진행		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 만성콩팥병 환자에서 이상지질혈증은 콩팥기능 악화의 주요 원인으로인식하고 LDL-C를 낮추는 것을 고려할 수 있다.[1)]	IIb	C	9, 50, 106
• 50세 이상이며 만성콩팥병 3, 4기 환자의 경우 스타틴 또는 스타틴 + 콜레스테롤 흡수저해제(에제티미브) 병용치료를 권고한다.[1)]	I	A	50, 106
• 50세 이상이며 만성콩팥병 1, 2기 환자의 경우 스타틴 또는 스타틴 + 콜레스테롤 흡수저해제(에제티미브) 병용치료를 고려한다.[1)]	IIa	B	50, 106

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 만성콩팥병 진행의 지연	• 말기신부전증 진행

1) 이상지질혈증이 만성콩팥병 환자에서 콩팥기능 악화에 영향을 미칠 수 있으며, 스타틴의 콩팥 보호효과는 지질의 감소에 의한 것이기 보다는 스타틴 자체가 가지고 있는 항염증 반응에 기인할 것으로 예상하고 있다. 여러 관찰 연구와 무작위 연구를 합하여 수행된 메타분석에서 스타틴 치료는 만성콩팥병 환자에서 콩팥기능의 감소를 지연시켰으며, 단백뇨의 정도가 심할수록 효과가 더 의미 있는 것으로 나타났다. 그러나, 무작위 대조군 연구로 국한하여 분석할 경우에는 그 효과가 미미해진다. 이러한 이유로 아직까지는 논란의 여지가 있으나 투석 전 만성콩팥병 환자에서 심혈관질환의 위험도 감소뿐 아니라 만성콩팥병의 진행을 억제하기 위해서 스타틴 치료가 권고된다.[1,2,3]

참고문헌

1. 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. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney international supplements 2013;3(3):259-305.
3. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2006-2016.

3. 뇌혈관질환에서 이상지질혈증

권고 적용군	허혈성 뇌졸중 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	스타틴 투여		
비교지표	스타틴 투여하지 않음		
결과물	뇌경색 재발		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 모든 허혈성 뇌졸중 및 일과성 허혈 발작 환자에서 이차예방을 위해 스타틴 사용을 권고한다.[1]	I	A	10, 56, 107, 108, 109, 110

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 허혈성 뇌졸중의 재발 감소	• 허혈성 뇌졸중의 재발 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 출혈성 뇌졸중 환자에서의 일괄적인 스타틴 사용은 권고하지 않는다.[2]
• 출혈성 뇌졸중의 병력이 있는 환자에서의 스타틴 사용은 재발위험을 증가시킬 가능성이 있으므로, 용량선택에 주의가 필요하다.[3]
• 스타틴 투여로 치매 예방 효과는 증명되지 않았다.[4]

1) 심뇌혈관질환의 발생 위험이 증가해 있는 환자에서의 스타틴 치료는 뇌졸중(심장성 혈전색전증 및 출혈성 뇌졸중을 제외한 허혈성 뇌졸중 및 일과성 허혈 발작)의 발생 위험을 낮춘다. 현재까지 발표된 대부분의 권고안에서는 허혈성 뇌졸중 및 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 경우, 심뇌혈관질환 발생의 초고위험군으로 분류하여 적극적으로 LDL-C를 낮추도록 권고하고 있다. 또한 스타틴의 사용은 뇌졸중 재발 방지에 효과적인 것으로 입증되어 있으며, 뇌졸중 환자는 뇌졸중의 재발 가능성 이외에도 급성심근경색증과 같은 관상동맥질환의 발생 위험 및 관련 사망률도 증가되어 있으므로, 이의 발생을 예방하기 위하여 스타틴 치료는 필수적이다.[1] 따라서 혈중 LDL-C가 70 mg/dL 이상인 모든 뇌졸중 환자에서 그 재발 방지를 위한 스타틴 사용은 권고된다.[2,3] 약물치료 없이 LDL-C가 70 mg/dL 미만인 뇌졸중 환자에게 스타틴을 투여하는 것이 효과적인지에 대해서는 근거가 아직 부족하다.

2) 일부 연구에서 스타틴 투여가 뇌출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 우려가 있어 출혈성 뇌졸중 환자에서 일괄적인 스타틴 사용은 권고되지 않는다.[4,5,6]

3) SPARCL연구에서 뇌경색 병력이 있는 환자에서 고용량 스타틴 투여 환자에서 전체 뇌졸중 재발을 감소시켰으나, 뇌출혈이 증가하는 경향을 보고하여, 출혈성 뇌졸중 환자에서 고용량 스타틴 사용에 주의가 필요하다.[7]

4) 무작위 연구와 관찰연구를 포함한 메타 분석에서 노인에서 스타틴 사용에 의한 인지 기능 감소를 예방하는 효과나 치매를 예방하는 효과는 증명되지 않았다. 인지 기능 개선과 치매 치료를 위한 스타틴 사용은 증거가 충분하지 않아 권고하지 않는다.[8,9,10]

참고문헌

1. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.Stroke 2014;45:2160-2236.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, st al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-1818.
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;24:S1-45.
4. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. Neurology 2008;70:2364–2370.
5. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004;363:757–767.
6. Coull BM. Statin therapy after acute ischemic stroke in the Heart Protection Study. Stroke 2004;35:2233-2234.
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-559.
8. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. Ann Intern Med 2013;159:688-97.
9. McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia. Cochrane Database of Systemic Reviews 2016 DOI:10.1002/14651858.CD003160.pub3.
10. Power MC, Weuve J, Sharrett R, et al. Statins, cognition, and dementia-systematic review and methodological commentary. Nat Rev Neurol 2015;220-9.

4. 노인과 이상지질혈증 ①

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 노인 환자 (75세 이하)	진료환경	외래 및 입원
중재/실행지표	이상지질혈증에 대해 약물요법 시행		
비교지표	이상지질혈증에 대해 약물요법 시행하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환의 이환률 및 사망률		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 심뇌혈관질환을 동반한 75세 이하 노인 환자에서 이차예방을 위한 지질강하제의 사용은 젊은 환자와 동일한 방식으로 할 것을 권고한다.[1)]	I	A	9, 10, 29, 101, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117
• 심뇌혈관질환을 진단받지 않은 75세 이하 노인 환자에서 일차예방을 위한 지질강하제의 사용은 젊은 환자와 동일한 방식으로 할 것을 권고한다.[2)]	I	B	9, 10, 29, 101, 111, 114, 117
• 노인 환자에서는 다른 질환들이 동반되어 있을 수 있고 약동학적 특성의 변화가 있을 수 있으므로, 지질강하제를 사용하는 경우 소량부터 시작하여 증량할 것을 권고한다.[3)]	I	D	9, 26, 182, 205-217

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환의 이환률 및 사망률 감소	• 심뇌혈관질환의 이환률 및 사망률 증가
	• 이상약물반응, 약제상호작용 발생

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 노인 환자는 심뇌혈관질환의 고위험군이 많으므로 스타틴 사용에 따른 비용 대비 효과는 젊은 환자에 비해 더 크다.

1) 관상동맥질환을 가진 환자에서 스타틴의 이차예방 효과를 평가한 연구인 4S 연구에서, 노인 환자에 대한 하위군 분석 결과 스타틴 치료로 총 사망률은 35%, 관상동맥질환 사망률은 42% 감소하였다.[1] 노인 환자를 대상으로 심근경색 후 스타틴의 이차예방 효과를 평가한 연구인 CARE 연구에서는 스타틴 치료로 관상동맥 사건, 관상동맥 사망 및 뇌졸중이 각각 32%, 45%, 40% 감소하였다.[2] 이러한 결과들에 근거하여 심뇌혈관질환을 동반한 75세 이하 노인 환자에서 이차예방을 위한 스타틴의 사용은 젊은 환자와 동일한 방식으로 치료할 것을 권고한다.[3,4]

2) 심뇌혈관질환의 위험인자를 동반한 노인을 대상으로 스타틴의 일차예방 효과를 전향적으로 평가한 PROSPER 연구에서, 스타틴 치료로 사망률이 감소하지는 않았으나, 관상동맥질환에 의한 사망, 심근경색증, 뇌졸중의 위험은 15% 감소하였다.[5] Cholesterol Treatment Trialists 메타분석에서 노인에서 스타틴 치료에 의한 심뇌혈관질환 상대위험도 감소는 젊은이에서와 동일하였다.[6] 이러한 결과들에 근거하여 심뇌혈관질환을 진단받지 않은 75세 이하 노인에서 일차예방을 위한 스타틴의 사용은 젊은이에서와 동일한 방식으로 할 것을 권고한다.[3,4]

3) 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 독성(statin-associated muscle toxicity)의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 노인에서는 지질강하제를 사용하는 경우 소량부터 시작하여 증량하여야 한다.[3,4]

참고문헌

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383–1389.
2. 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):681-9.
3. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 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):1769-818.
4. 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 Suppl 2):S1-45.
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):1623-30.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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):1670-81.

4. 노인과 이상지질혈증 ②

권고 적용군	이상지질혈증으로 진단된 초고령 노인 환자 (75세 초과)	진료환경	외래 및 입원
중재/실행지표	이상지질혈증에 대해 약물요법 시행		
비교지표	이상지질혈증에 대해 약물요법 시행하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환의 이환률 및 사망률		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 심뇌혈관질환을 동반한 75세 초과 노인 환자에서 이차예방을 위해 지질강하제의 사용을 고려한다.[1]	IIa	B	26, 101, 112, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 179
• 심뇌혈관질환을 동반하지 않은 75세 초과 노인 환자에서 당뇨병이 있는 경우 일차예방을 위해 지질강하제의 사용을 고려한다.[2]	IIa	C	26, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 180
• 노인 환자에서는 다른 질환들이 동반되어 있을 수 있고, 약동학적 특성의 변화가 있을 수 있으므로, 지질강하제를 사용하는 경우 소량부터 시작하여 증량할 것을 권고한다.[3]	I	D	9, 26, 182, 205-217

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환의 이환률 및 사망률 감소	• 심뇌혈관질환의 이환률 및 사망률 증가
	• 이상약물반응, 약제상호작용 발생

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 심뇌혈관질환 및 당뇨병을 동반하지 않은 75세 초과 노인 환자에서 심뇌혈관질환의 일차예방을 위한 스타틴의 효과에 대한 근거는 부족하다.[181]
• 심뇌혈관질환 및 당뇨병을 동반하지 않은 75세 초과 노인 환자에서 심뇌혈관질환의 일차예방을 위한 스타틴의 사용은 심뇌혈관질환 위험도 감소에 따른 이득, 이상약물반응, 약제상호작용, 환자의 선호도 등을 평가하여 고려할 수 있다.

1) 다수의 전향적 임상연구에서 심뇌혈관질환을 동반한 75세 초과 노인에서 이차예방을 위한 스타틴 치료로 심뇌혈관사건 발생이 감소하였다.[1] 또한 심근경색증이 있었던 초고령 노인을 대상으로 한 등록연구에서도 스타틴 치료는 심뇌혈관질환 사망률의 감소와 관련이 있었다.[2] 따라서 심뇌혈관질환을 동반한 75세 초과 노인에서 이차예방을 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.[1]

2) 심뇌혈관질환을 동반하지 않은 75세 초과 노인에서 당뇨병이 있는 경우 일차예방을 위해 스타틴 사용을 고려할 때는 죽상경화성 심뇌혈관질환 위험도 감소에 의한 잠재적 이득, 이상약물반응, 약물 상호작용, 환자의 선호도 등을 모두 평가하여 선택하도록 한다.[1]

3) 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.[1,3]

참고문헌

1. 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 Suppl 2):S1-45.
2. 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):1362-9.
3. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 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):1769-818.

5. 임신부 및 수유부에서 이상지질혈증

권고 적용군	임신부 및 수유부	진료환경	외래
중재/실행지표	스타틴 지속 투여		
비교지표	임신 전 스타틴 투여중지		
결과물	태아기형 발생률		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 임신부 또는 수유중인 여성의 이상지질혈증 치료를 위해 스타틴을 투여하지 않도록 권고한다.[1)]	I	D	26, 29, 50, 57, 147, 182, 218, 219, 220
• 임신을 계획 중이거나 임신이 확인된 여성에서 스타틴 사용을 중지할 것을 권고한다.	I	C	182, 221, 222

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 스타틴의 태아기형 발생 방지	• 스타틴의 태아기형 발생 증가

1) 스타틴은 태아기형 발생위험을 증가시킨다(pregnancy category X). 임신부 또는 수유부를 대상으로 한 스타틴, 피브레이트, 니아신 및 에제티미브를 이용한 무작위 환자-대조군연구는 없다.[1,2]

참고문헌

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, st al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-1818.
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;24:S1-45.

6. 가족성 고콜레스테롤혈증 ①

권고 적용군	생활습관을 교정한 후에도 LDL-C 농도가 높은 가족성 고콜레스테롤혈증 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	약물을 투여하여 LDL-C 치료목표로 감소시킴		
비교지표	LDL-C 치료목표로 감소시키기 위한 약물을 투여하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 LDL-C 수치를 낮추기 위해 스타틴을 투여하고 필요하면 최대용량으로 증량할 것을 권고한다.[1]	I	B	9, 10, 29, 50, 148, 149, 150, 153, 154
• 일반 환자에 비해서 목표치에 도달하기 어려울 수 있으므로 기저치에 비해서 50% 이상을 감소시키는 것을 치료목표로 고려한다.[2]	IIa	B	9, 10, 29, 50, 148, 149, 150, 155

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 위험도 감소	• 심뇌혈관질환 위험도 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 가족성 고콜레스테롤혈증 진단기준(표 7 참고)

진료 의뢰 혹은 응급의료센터로 후송이 필요한 상황 및 위기관리
• 약물의 용량을 최대한 증량시키거나 병용하여도 LDL-C 수치가 기저치의 50% 이상 낮아지지 않는 경우 대학/종합병원으로의 진료 의뢰를 권고한다.

1) 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 LDL-C 수치가 매우 높으며, 일반적으로 통상의 환자에 비해서 LDL-C 농도의 목표치에 도달하기 어려우나, 적극적인 LDL-C 치료를 통해 심혈관질환발생을 줄일 수 있다. 따라서 LDL-C 수치를 낮추기 위해 스타틴을 투여하고 필요하면 최대용량으로 증량할 것을 권고한다.

2) 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 LDL-C 수치가 매우 높아 치료목표치에 도달하기 어려울 수 있으므로, 기저치에 비해서 50% 이상을 감소시키는 것을 치료목표로 고려한다. 스타틴을 투여한 후에도 LDL-C 수치가 조절되지 않을 경우 용량을 최대한 증량시키거나 다른 약들을 병용하여 기저치보다 50% 이상 감소시키도록 노력한다. 두 가지 지질강하제 병용시 부작용이 증가할 수 있으므로, 지질강하제에 복용에 따른 흔한 부작용, 예를 들면 근육관련 증상, 간 기능 이상 등의 발생에 대해 주의 깊게 관찰한다.

6. 가족성 고콜레스테롤혈증 ②

권고 적용군	약물을 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표로 조절되지 않는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자	진료환경	외래
중재/실행지표	약물의 용량을 최대한 증량시키거나 병용하여 기저치보다 50% 이상 감소시킴		
비교지표	기저치보다 50%이상 감소시키기 위한 약물 증량 또는 병용을 하지 않음		
결과물	심뇌혈관질환 위험도 감소		

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 스타틴을 최대용량으로 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표 이하로 조절되지 않을 경우 에제티미브를 병용하여 기저치보다 50% 이상 낮출 것을 권고한다.[1)]	I	A	9, 10, 29, 50, 148, 149, 150, 153, 154
• 스타틴을 최대용량으로 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표 미만으로 조절되지 않을 경우, 에제티미브 추가 이후에 다른 약제들(PCSK9 억제제, 담즙산 제거제 등)을 병용하여 기저치보다 50% 이상 낮출 것을 고려한다.[1)]	IIa	B	9, 10, 29, 50, 148, 149, 150, 153, 155
• 심혈관질환이 있거나 심혈관질환 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	156-170

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• 심뇌혈관질환 발생 위험도 감소	• 심뇌혈관질환 발생 위험도 증가

진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 (연령별 적용, 동반이환 환자인 경우, 근거가 불충분한 권고의 적용 등)
• 두 가지 지질강하제 병용시 부작용이 증가할 수 있다.

진료 의뢰 혹은 응급의료센터로 후송이 필요한 상황 및 위기관리
• 약물의 용량을 최대한 증량시키거나 병용하여도 LDL-C 수치가 기저치보다 50% 이상 낮아지지 않는 경우 대학/종합병원으로의 진료 의뢰를 권고한다.

1) 스타틴을 최대용량으로 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표 이하로 조절되지 않을 경우 에제티미브를 병용하여 기저치보다 50% 이상 낮출 것을 권고한다. 이후에도 LDL-C 농도가 치료목표 이하로 조절되지 않을 경우, 에제티미브외의 다른 약제들 (PCSK9 억제제, 답즙산 제거제 등)를 병용하여 기저치보다 50% 이상 낮출 것을 고려한다.

표 7. 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 진단을 위한 Simon Broome 기준

■ Definite 가족성 고콜레스테롤혈증

아래 기준 중 최소 한 가지를 만족할 때
1) *콜레스테롤 기준에 맞으면서 본인이나 **일·이차 친척에게 건의 황색종이 있는 경우
2) LDL 수용체 돌연변이, familial defective apo B-100, PCSK9에 대한 DNA 기반 증거가 있는 경우

■ Possible 가족성 고콜레스테롤혈증

*콜레스테롤 기준을 만족하고 아래 기준 중 최소 한 가지를 만족할 때
1) 심근경색의 가족력 : 이차적 친척 중 50세 미만에서, 일차적 친척 중 60세 미만인 경우
2) 고콜레스테롤혈증 가족력 : 일·이차 16세 이상 친척 중 총콜레스테롤 〉 290 mg/dL 혹은 16세 미만의 자녀, 형제, 자매 중 총콜레스테롤 〉 260 mg/dL

*콜레스테롤 기준 : (16세 미만) 총콜레스테롤 〉 260 mg/dL, 혹은 LDL-C 〉 155 mg/dL
(16세 이상) 총콜레스테롤 〉 290 mg/dL 혹은 LDL-C 〉190 mg/dL
** 일차 친척 : 부모, 형제, 자녀/ 이차 친척 : 조부모, 부모의 형제

[출처. 한국지질·동맥경화학회. 2015 이상지질혈증 치료지침.]

[별첨자료] 소아청소년의 이상지질혈증

소아청소년에서의 이상지질혈증의 치료

1) 소아의 이상지질혈증 치료는 성인에서와 마찬가지로 적극적인 생활습관개선이 중요하다.
2) 이상지질혈증이 있는 소아청소년에서 적어도 6개월 이상 생활습관개선을 시행하였으나 실패한 경우에 LDL-C 수치와 심혈관질환의 위험도를 평가하여 약물치료를 고려할 수 있다.
3) 특수한 경우를 제외하고 일반적으로 10세 이상에서 약물 치료를 시작할 수 있다.
4) 소아청소년에서의 LDL-C 목표치는 130 mg/dL 이하이다.
5) LDL-C 수치가 다음과 같을 때 약물 치료를 시작한다.
   ① 6 개월 이상 생활습관 개선을 시행한 10세 이상의 소아에서 LDL-C 190 mg/dL 이상인 경우
   ② 6 개월 이상 생활습관 개선을 시행한 10세 이상의 소아에서 LDL-C 160~189 mg/dL 이면서 심혈관 질환 발생의 고위험군인 경우 (조기 관상동맥질환의 가족력이 있는 경우, 또는 적어도 2개 이상의 심혈관질환 중등도 위험인자가 있는 경우)
   ③ 6 개월 이상 생활습관개선을 시행한 10세 이상의 소아에서 LDL-C 130~159 mg/dL 이면서, 당뇨병이 있거나, 심혈관질환의 과거력이 있는 경우
6) LDL-C 130~189 mg/dL인 10세 이상의 소아에서 심혈관질환 발생의 고위험군이 아닌 경우에는 생활습관개선을 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.

[출처. 한국지질·동맥경화학회. 2015 이상지질혈증 치료지침.]

표 8. 소아청소년에서 사용가능한 치료약제 및 용량

분류	약제	초기용량	일일 최대용량 (≥10 years)	일일 최대용량 (성인)
스타틴	Atorvastatin	5-10 mg	20 mg	80 mg
	Fluvastatin	20 mg	80 mg	80 mg
	Lovastatin	10 mg	40 mg	80 mg
	Pravastatin	10 mg	40 mg (14-18 yrs) 20 mg (8-13 yrs)	80 mg
	Rosuvastatin	5 mg	20 mg	40 mg
	Simvastatin	5-10 mg	40 mg	40 mg
콜레스테롤 흡수억제제	Ezetimibe	10 mg	10 mg	10 mg
피브린산유도체	Gemfibrozil	1,200 mg	No data	1,200 mg
	Fenofibrate	40 mg	No data	130-200 mg
담즙산 제거제	Cholestyramine	2-4 g		16 g
	Cholestipol	2.5-5 g		20 g

[출처. 한국지질·동맥경화학회. 2014 이상지질혈증 치료지침 공청회 자료.]

Ⅶ. 권고도출 자료원

권고도출 자료원 1~222

07

Ⅶ. 권고도출 자료원

1. 국민건강영양조사 2012년.
2. 뇌졸중임상연구센터. 뇌졸중 진료지침. 2013.
3. Kim HC, Oh SM. Noncommunicable diseases; current status of major modifiable risk factors in Korea. J Prev Med Public Health 2013; 46:165-172.
4. Jee SH, Jang YS, Oh DJ et al. The Korean Heart Study : preliminary results for a new prospective cohort study of 430,920 men and women. Eur J Prev Cardiol 2014;21(12):1484-92.
5. Roh E, Ko SH, Kwon HS, et al. Prevalence and management of dyslipidemia in Korea: Korea National Health and Nutrition Examination Survey during 1998 to 2010. Diabetes Metab J 2013;37:433-449.
6. Lee YH, Lee SG, Lee MH, et al. Serum cholesterol concentration and prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys 2008-2010:beyond the tip of the iceberg. J Am Heart Assoc 2014;3:e000650.
7. European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal 2013;34:2949-3003.
8. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769–1818.

9. European Society of Cardiology. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011;32:1769-1818.
10. European Society of Cardiology. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice(version 2012). European Heart Journal 2012;33:1635-1701.
11. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR, Kee nan N, Kelepouris E, Michos ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Petitti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women:2007 update. Circulation 2007;115:1481–1501.
12. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-1435.
13. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. 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.
14. 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.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol 2004;44:720-732.
16. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-3421.
17. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-1818.
18. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K. 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;20:517-523.
19. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. American Heart Association. Circulation 1992;86:1664-1669.
20. Selmer R. Blood pressure and twenty-year mortality in the city of Bergen, Norway. Am J Epidemiol 1992;136:428-440.
21. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation 1989;79:8-15.

22. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-1847.
23. Rissanen AM, Nikkila EA. Coronary artery disease and its risk factors in families of young men with angina pectoris and in controls. Br Heart J 1977;39:875-883.
24. Berglund L1, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(9):2969-89.
25. 한국지질동맥경화학회. 이상지질혈증 치료지침. 2015.
26. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25):2889-934.
27. Woolley T, Canoniero M, Conroy W, Fareed M, Groen S, Helmrick K, Kofron P, Kottke T, Leslie S, Myers C, Needham R, O'Connor P, Peters J, Reddan J, Sorge L, Zerr B. Institute for Clinical Systems Improvement. Lipid Management in Adults. Updated November 2013.
28. Institute for Clinical Systems Improvement. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Hyperlipidemia. 2012.
29. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. Endocrine practice 2012;18(1):1-78.
30. National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012.
31. American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for the primary prevention of stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:517-584.
32. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucoseintolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels:subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. Circulation 1998;98:2513–2519.
33. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. 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;361:1149–1158.
34. 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.
35. Mevacor [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ: Merck &Co; 2010. Available at: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/m/mevacor/mevacor_pi.pdf. Accessed on August 4, 2011.

36. Zocor (simvastatin) [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc; 2011.
37. Lescol (fluvastatin sodium) [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals; 2011.
38. Crestor (rosuvastatin calcium) [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals; 2011.
39. Lipitor (atorvastatin calcium) [prescribing information]. New York, NY: Pfizer; 2009. Available at: http://www.pfizer.com/files/products/uspi_lipitor.pdf. Accessed on August 4, 2011.
40. 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.
41. 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;305:2556-2564.
42. Lopid (gemfibrozil) [prescribing information]. New York, NY: Parke-Davis (Pfizer); 2008.
43. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. J Am Coll Cardiol 2008;52:1769–1781.
44. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.
45. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents Full Report. 2012.
46. Elhadd TA, Khan F, Kirk G, McLaren M, Newton RW, Greene SA, Belch JJ. Influence of puberty on endothelial dysfunction and oxidative stress in young patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 1998;21:1990-1996.
47. Gungor N, Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Janosky J, Arslanian S. Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28(5):1219-1221.
48. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. AIDS 2004;18(7):1037-1041.
49. Charakida M, Donald AE, Green H, Storry C, Clapson M, Caslake M, Dunn DT, Halcox JP, Gibb DM, Klein NJ, Deanfield JE. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. Circulation 2005;112:103-109.
50. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney international supplements 2013;3(3):259-305.
51. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. 2008.
52. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a metaanalysis of 60 controlled trials. Am J Clin Nutr 2003;77(5):1146–1155.

53. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller 3rd ER, Conlin PR, Erlinger TP, Rosner BA, Laranjo NM, Charleston J, McCarron P, Bishop LM. 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.
54. de Souza RJ, Swain JF, Appel LJ, Sacks FM. 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.
55. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, Thompson RL, Clements G, Capps N, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2001(3):CD002137.
56. Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J, Camosso-Stefinovic J, Rule C, Browne N, Ritchie G, Stokes T, Mannan R, Brindle P, Gill P, Gujral R, Hogg M, Marshall T, Minhas R, Pavitt L, Reckless J, Rutherford A, Thorogood M, Wood D. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2008.
57. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline, 2007.
58. Brunner EJ, Rees K, Ward K, Burke M, Thorogood M. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. Cochrane Database Syst Rev 2007(4):CD002128.
59. Vale MJ, Jelinek MV, Best JD, Santamaria JD. 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):245-52.
60. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1992;56:320–328.
61. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD003817.
62. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 2006;84(4):762-73.
63. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. J Hypertens 2006;24(2):215-33.
64. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, 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.
65. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. 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.
66. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. BMJ 1999;319:1523–1528.
67. Beulens JW, Rimm E, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HFJ, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. Ann Intern Med 2007;146:10–19.

68. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. Circulation. 2002;105(24):2836-44.
69. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. Addiction. 2000;95(10):1505-23.
70. Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. Biomed Pharmacother 1999;53(9):417-23.
71. 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):402-7.
72. Britton A, McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in eastern Europe: explaining the paradox. J Epidemiol Commun Health 2000;54(5):328-32.
73. MeyersDG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic reviewand meta-analysis. JAmColl Cardiol 2009;54:1249–1255.
74. Lam TH. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol. 11: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC, World Health Organization, 2007.
75. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2004(1):CD003041.
76. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years'' observations on male British doctors. BMJ 1994;309:901-911.
77. Thun MJ, Myers DG, Day-Lally C, Namboodin MM, Calle EE, Flanders WD, Adams SL, Heath CW. 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. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute. 1997;383-413.
78. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease-a meta-analysis of epidemiologic studies. N Engl J Med 1999;340:920-926.
79. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smokefree laws and individual risk attributable to secondhand smoke. Circulation 2009;120:1373-1379.
80. 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;157:367-372.
81. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005;142(4):233-9.

82. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyo¨ra¨la¨ K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgo¨zoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14(Suppl 2):S1-S113.
83. International Atherosclerosis Society. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia. 2014.
84. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;365:2255–2267.
85. Coronary Drug Project. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975;231:360–81.
86. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. Am J Cardiol 2007;99:22C–31C.
87. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. Am J Cardiol 2008;101:58B–62B.
88. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: Results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. Arch Intern Med 2002;162:1568–76.
89. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. Fundam Clin Pharmacol 2010;24(1):19-28.
90. Shepherd J. Ezetimibe. In: Webb DJ, Paterson KR, Flockhard DA eds. The year in therapeutics. Oxford; Clinical Publishing: 2005. pp269-91.
91. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002;90(10):1092-7.
92. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. Eur Heart J 2003;24(8):729-41.
93. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidaemia. J AM Coll Cardiol 2005;45(10):1649-53.
94. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia(the SAFARI trial). Am J Cardiol 2005;95(4):462-8.
95. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. Ann Intern Med 2009;151:622-30.

96. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. Curr Med Res Opin 2007;23(8):2009-26.
97. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. Arch Intern Med 2005;165(7):725-30.
98. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984;251(3):351-64.
99. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol 2009;53(4):316-22.
100. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2005;45(2):185-97.
101. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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.
102. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-1574.
103. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet 2007;369:1090-1098.
104. 대한당뇨병학회. 2013 당뇨병 진료지침. 2013.
105. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. Diabetes Care 2013;36(1):S11-S66.
106. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and managemnet of chronic kidney disease. A national clinical guideline, 2008.
107. 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.
108. National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. 2010.
109. Manktelow BN, Potter JF. Intervention in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. Cochrane Database Syst Rev 2009, Issue 3, CD002091.
110. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, Goldstein LB et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355(6):549-559.
111. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, Fox CS. 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;119:1728–1735.
112. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al; PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1623-1630.

113. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-1389.
114. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 ran\-domised trials of statins. (Errata in: Lancet. 2008;371:2084 and Lancet. 2005;366:1358). Lancet 2005;366:1267-1278.
115. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383–1389.
116. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. 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;129:681–689.
117. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de CraenA J, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. 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.
118. 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 >or=65 years with coronary heart disease (from the Incremental DEcrease through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] study). Am J Cardiol 2009;103:577–82.
119. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. Arch Intern Med 2006;166:605–609.
120. Akushevich I, Kravchenko J, Ukraintseva S, Arbeev K, Yashin AI. Age patterns of incidence of geriatric disease in the U.S. elderly population: Medicare-based analysis. J Am Geriatr Soc 2012;60:323–327.
121. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. Arch Intern Med 2002;162:2269–76.
122. Fried TR, Tinetti ME, Towle V, O'Leary JR, Iannone L. Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. Arch Intern Med 2011;171:923–8.
123. Robinson JG, Bakris G, Torner J, Stone NJ, Wallace R. Is it time for a cardiovascular primary prevention trial in the elderly? Stroke 2007;38:441–50.
124. Porock D, Oliver D, 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.
125. 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;60:485–492.
126. Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, Marcantonio ER. 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;59:1444–1451.
127. Fried TR, Tinetti ME, Iannone L, O'Leary JR, Towle V, Van Ness PH. Health outcome prioritization as a tool for decision making among older persons with multiple chronic conditions. Arch Intern Med 2011;171:1854–1856.

128. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared decision making—The pinnacle of patient-centered care. N Engl J Med 2012;366:780–781.
129. Man-Son-Hing M, Gage B, Montgomery A et al. Preference-based antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Implications for clinical decision making. Med Decis Making 2005;25:548–559.
130. Fried T, Bradley E, Towle V, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. N Engl J Med 2002;346:1061–1066.
131. Ditto P, Druley J, Moore K, Danks J, Smucker W. Fates worse than death: The role of valued life activities in health-state evaluations. Health Psychol 1996;15:332–343.
132. Rosenfeld K, Wenger N, Kagawa-Singer M. End-of-life decision making: A qualitative study of elderly individuals. J Gen Intern Med 2000;15:620–625.
133. Nease RJ, Kneeland T, O'Connor GT et al. Ischemic Heart Disease Patient Outcomes Research Team. Variation in patient utilities for outcomes of the management of chronic stable angina: Implications for clinical practice guidelines. JAMA 1995;273:1185–1190.
134. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. 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;152:488–96.
135. Trompet S, van Vliet P, de Craen A et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. J Neurol 2010;257:85–90.
136. 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;59:2226–2232.
137. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. Eur Heart J 2011;32:2748–57.
138. 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;353:2643–53.
139. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 2012;29:453–63.
140. Paynter NP, Mazer NA, Pradhan AD, Gaziano JM, Ridker PM, Cook NR. Cardiovascular risk prediction in diabetic men and women using hemoglobin A1c vs diabetes as a high-risk equivalent. Arch Intern Med 2011;171:1712–8.
141. Elley CR, Robinson E, Kenealy T, Bramley D, Drury PL. Derivation and validation of a new cardiovascular risk score for people with type 2 diabetes: The New Zealand Diabetes Cohort study. Diabetes Care 2010;33:1347–52.
142. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. Diabetes Care 2004;27:201–7.

143. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. N Engl J Med 2007;357:2371–9.
144. Daniels SR, Jacobson MS, McCrindle BW, Eckel RH, Sanner BM. American Heart Association Childhood Obesity Research Summit Report. Circulation 2009;119:e489–517.
145. Jacob M, Cho L. Asian Americans and cardiometabolic risk: why and how to study them. J Am Coll Cardiol 2010;55:974–975.
146. 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;204:1–10.
147. Joint Formulary Committee. British National Formulary. 52nd ed. London; BMJ Publishing and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2006.
148. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statintreated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. Eur Heart J 2008;29:2625–2633.
149. Veenkamp MS, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:274–282.
150. 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.
151. European Society of Cardiology. Statin-associasted muscle symptoms: impact on therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetilogy and Management. European Heart J 2015;36:1011-22.
152. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guideline for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. Canadian J Cardiol 2016;32:1263-82.
153. McCrindle BW. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Curr Opin Lipidol 2012;23:525–531.
154. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C,Shi G,Veltri E, Avis HJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2008;52:1421–1429.
155. Stein EA, Marais AD, Szamosi T, Raal FJ, Schurr D, Urbina EM, Hopkins PN, Karki S, Xu J, Misir S, Melino M. Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Pediatr 2010;156:231–236.
156. Dufour R, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Hovingh GK, Qing Z, Yang F, Andisik M, Torri A, Pordy R, Gipe DA. Open-label therapy with alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Results from three years of treatment. Int J Cardiol 2016;228:754-760.

157. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, Pordy R, Stroes E. 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.
158. Farnier M, Gaudet D, Valcheva V, Minini P, Miller K, Cariou B. 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.
159. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, Leebmann J, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, von Stritzky B, Du Y, Manvelian G. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J 2016:1-8.
160. Teramoto T, Kobayashi M, Tasaki H, Yagyu H, Higashikata T, Takagi Y, Uno K, Baccara-Dinet MT, Nohara A. 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;25;80(9):1980-7.
161. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, Farnier M. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2015;36:2996-3003.
162. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, Gipe DA, Baccara-Dinet MT. 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):281-9.
163. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, Wu R, Pordy R. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2012;380(9836):29-36.
164. Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, Smith BP, Gao B, Stolman DS, Crispino CP, Smirnakis KV, Emery MG, Colbert A, Gibbs JP, Retter MW, Cooke BP, Uy ST, Matson M, Stein EA. 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):2408-17.
165. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D, RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;385(9965):331-40.
166. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 2013;5;128(19):2113-20.

167. Langslet G, Emery M, Wasserman SM. Evolocumab (AMG 145) for primary hypercholesterolemia. Expert Rev Cardiovasc Ther 2015;13(5):477-88.
168. 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. Journal of clinical lipidology 2015;9(6):758-769.
169. 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. Journal of clinical lipidology 2016;10(3):627-634.
170. 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.
171. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora A, et al. Fasting is not required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J 2016;37:1944-58.
172. 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.
173. HPS-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high risk patients. N Engl J Med 2014;371:203-12.
174. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. Ann Intern Med 2013;159:688-97.
175. McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2016 4;(1):CD003160.
176. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-2397.
177. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;376:1713-1722.
178. 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;64:485-494.
179. 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.
180. 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. Criculation 2018;138(26):e753.
181. Han BH, Sutin D, Williamson JD, et al. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2017;177(7):955-965.

182. François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano, 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.
183. Eun-Jung Rhee, Hyeon Chang Kim, Jae Hyeon Kim, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. Korean J Intern Med 2019;34(4):723-771.
184. 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.
185. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein choloesterol levels and risk of ischemic heart disease. JAMA 2008;299(21):2524-2532.
186. 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.
187. Lincoff 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.
188. HPS/TIMI/REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. N Engl J Med 2017;377(13):1217-1227.
189. 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.
190. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statine therapy. N Engl J Med 2011;365(24):2255-2267.
191. 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.
192. 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 Ther 2017;7(1):45-51.
193. 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.
194. 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.
195. 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 suppl 3:13–23.
196. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. Journal of the American College of Cardiology 2019;74(10):e177-232.
197. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. Lancet Public Health 2018;3:e419–428.
198. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. Korean J Intern Med 2019;34:723-771.
199. 한국영양학회. 한국인 영양소 섭취기준. 2015.

200. 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.

201. 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.

202. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, et al. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. Diabetes Obes Metab 2009;11(2):89-94.

203. 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.

204. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. Safety considerations with fibrate therapy. Am J Cardiol 2007;99(6A):3C-18C.

205. 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.

206. Eun-Jung Rhee, Hyeon Chang Kim, Jae Hyeon Kim, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. Korean J Intern Med 2019;34(4):723-771.

207. Mortensen MB, Falk E. Primary prevention with statins in the elderly. J Am Coll Cardiol 2018;71(1):85-94.

208. Fleg JL, Forman DE, Berra K, et al. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in order adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2013;128(22):2422-2446.

209. Garfinkel D, Ilhan B, Bahat G. Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy. Ther Adv Drug Saf 2015;6(6):212-233.

210. Qi K, Reeve E, Hilmer SN, et al. Older peoples' attitudes regarding polypharmacy, statin use and sillingness to have statines deprescribed in Australia. Int J Clin Pharm 2015;37(5):949-957.

211. 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.

212. 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.

213. 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.

214. Neil HA, DeMicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at tandomization: collaborative atorvastatin diabetes study(CARDS). Diabetes Care 2006;29(11):2378-2384.

215. 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.

216. 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.

217. 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.

218. SM Grundy, NJ Stone, AL Bailey, 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. J Am Coll Cardiol 2019;73(24):e285-e350.

219. PS Jellinger. American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease clinical practice guidelines. Diabetes Spectrum 2018;31(3):234-245.

220. SIGN. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. 2017.

221. NICE. Family hypercholesterolaemia: identification and management. 2019.

222. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2019;39(2):e38-e81.

Ⅷ. 부록 1

1. 이상지질혈증 치료약제

08

Ⅷ. 부록 1

1. 이상지질혈증 치료약제

자료출처: 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 치료지침 제4판. 2018.

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, 근육 효소 상승
금기증	약물에 대한 과민 반응 임신부와 수유부 급성간질환이나 중등도 이상의 만성간기능 저하 환자

피브린산	
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, 콜레스테롤 담석, 근육병증
금기증	심한 간질환 및 담낭질환, 피브리산에 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

IX. 부록 2

1. 진료지침 개발범위와 목적
2. 이해당사자의 참여
3. 진료지침 개발의 엄격성(개발방법)
4. 표현의 명확성
5. 적용성
6. 편집의 독립성
7. 수용개발에 사용된 진료지침 목록
8. 수용개발 방법의 제한점
9. 보급 및 활용
10. 기타
11. 기존 이상지질혈증 진료지침과의 차이점
12. 약어

09

IX. 부록 2

1. 진료지침 개발범위와 목적

• 권고적용 대상	이상지질혈증 환자
• 개발범위	서론, 진단, 치료, 비약물요법, 약물요법, 특수상황(당뇨병, 만성콩팥병, 뇌혈관질환, 노인, 임신부 및 수유부, 가족성 고콜레스테롤혈증)
• 목적	첫째, 지침의 주사용자인 개원의들을 대상으로 근거수준과 편익이 명백한 근거기반 권고를 제공함으로써 보다 안전하고 효과적인 의사결정을 할 수 있도록 도움을 주고, 둘째, 양질의 근거기반 정보를 제공함으로써 효과가 입증되지 않은, 위험한, 그리고 불필요한 낭비적인 치료에 대해서 대안을 갖고 신중한 접근을 할 수 있도록 도움을 주기 위함임.
• 예상 편익	이상지질혈증 개선, 심뇌혈관질환 발생 및 재발 감소, 합병증 발생지연 및 예방, 사망률 감소

2. 이해당사자의 참여

	이상지질혈증 진료지침의 개발범위를 감안하여 적합한 전문가(내과, 내분비내과, 신장내과, 순환기내과, 가정의학과, 개원의)들을 7개 학회(대한내과학회, 대한고혈압학회, 대한당뇨병학회, 대한내분비학회, 대한가정의학회, 대한비만학회, 대한개원의협의회)로부터 추천받아서 제정위원회(7명) 및 실무위원회(11명)를 구성하여 운영하였고, 1명의 지침개발 방법론 전문가(신인순)가 지침개발에 참여하였음. 1명의 의학전문 사서가 PICO를 적용하여 18개 국내외 자료원별로 체계적 문헌검색 전략과 검색식을 도출하고 문헌검색을 수행함.
• 다학제 진료지침 개발그룹의 구성 및 역할	효율적으로 진료지침을 개발하기 위하여 문헌(지침) 스크리닝, 선정 지침에 대한 AGREE II 평가, 권고 도출용 근거자료 추출업무는 지침개발 실무위원회 위원들의 전문 영역에 상관없이 적절히 배분하여 수행하였고, 추출된 근거자료를 토대로 권고도출 및 초안의 작성은 다음과 같이 전문영역별로 역할을 구분하여 수행함(2014년도). ▶ 서론 : 김영권 ▶ 이상지질혈증의 진단 : 김대중 ▶ 이상지질혈증의 치료 : 이은정, 정창희, 임수 ▶ 이상지질혈증의 비약물요법 : 김민경, 강석민, 정인경, 김용석 ▶ 이상지질혈증의 약물요법 : 최세환, 정창희, 문민경 ▶ 특수상황에서의 이상지질혈증 : 정창희, 이상호, 김종우, 김용석, 이은정, 임수 2015년도에 구성된 집필위원회에서는 조사된 사용자 의견을 반영하여 권고안을 수정 및 보완하였으며 집필영역은 다음과 같음. ▶ 서론 : 김영권 ▶ 이상지질혈증의 진단 : 김대중 ▶ 이상지질혈증의 치료 : 강준구, 정창희, 서성환, 임수 ▶ 이상지질혈증의 비약물요법 : 김상현, 김용석 ▶ 이상지질혈증의 약물요법 : 문민경, 정창희 ▶ 특수상황에서의 이상지질혈증 : 정창희, 이상호, 김종우, 김용석, 임수 2017년도에 구성된 개정위원회에서는 최신 근거를 검색하여 기존 권고안을 수정· 보완 및 신규 추가하였으며 개정영역은 다음과 같음. ▶ 서론, 이상지질혈증의 진단: 김영권 ▶ 이상지질혈증의 치료: 김용석, 김태년 ▶ 이상지질혈증의 비약물요법: 김용석 ▶ 이상지질혈증의 약물요법: 김상현 ▶ 특수상황에서의 이상지질혈증: 박현아, 유태현, 김용석, 김상현 2018년도에 구성된 개정위원회에서는 권고의 개정(2015-2017)에 따른 Background 내용 수정 및 보완하였으며 집필 영역은 다음과 같음. ▶ 서론, 이상지질혈증의 진단: 박현아 ▶ 이상지질혈증의 치료: 김용석, 최성훈, 이은정 ▶ 이상지질혈증의 비약물요법: 성지동 ▶ 이상지질혈증의 약물요법: 김상현 ▶ 특수상황에서의 이상지질혈증: 유태현, 김상현

• 진료지침 적용 집단의 관점과 선호도	진료지침 적용대상인 이상지질혈증 환자를 대상으로 이상지질혈증의 치료 및 관리에 대한 관점과 선호도를 직접적으로 조사한 바는 없으나 이와 관련된 간접자료로 2013년도 우리나라 지역사회건강조사를 통해서 현재 치료를 받고 있는지, 이상지질혈증을 관리하기 위해서 받고 있는 치료는 약 복용인지 혹은 비약물요법(운동, 식사요법)인지를 조사하여 통계치를 제시하고 있음.
• 진료지침 사용자	▶ 목표 사용자 : 개원의(일반과, 내과, 가정의학과 등) ▶ 진료환경 : 일차 의료기관, 외래 ▶ 지침사용 방법 : (필요한 경우) 진료 시 고려할 점 혹은 특수상황에서의 권고 사용법 참조

3. 진료지침 개발의 엄격성(개발방법)

- 이상지질혈증 임상진료지침 개발기간 : 2014년 1월~2015년 6월(18개월)

- 개발방법 : 본 권고 요약본을 개발하기 위하여 수용개발 방법을 적용하였음. 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 정보를 최대한 활용할 수 있기 때문에 노력과 비용을 일부 절감하는 효과를 기대할 수 있음.

- 위원회 구성 및 운영 : 대한의학회에서 7개 학회로부터 위원을 추천받아 7명으로 이상지질혈증 제정위원회를 구성하였으며, 2014년도에는 제1차 제정위원회에서 11명으로 구성된 이상지질혈증 진료지침개발 실무위원회를 구성하였고, 14회의 제정 및 12회의 실무 공동 위원회를 운영하였음. 2015년도에는 11명의 집필위원회를 구성하여 운영함.

- 임상진료지침 개발지원 워크숍 : 진료지침개발 실무위원회 위원들의 진료지침 개발방법에 대한 지식과 경험의 정도가 다양하였기 때문에 진료지침 개발방법론을 습득할 수 있도록 진료지침 개발지원 워크숍을 실시하였음.

일시	내용
2014. 5. 29.	진료지침 개발지원 워크숍 : ▶ 진료지침 개발 개요 ▶ 근거 검색방법(PICO의 적용 및 검색전략) ▶ 문헌의 질 평가 및 평가표 작성 방법 ▶ 임상진료지침 질 평가 ▶ 근거합성방법 ▶ 근거표 작정 방법(GRADEpro_SoF table) ▶ 수용개발 방법에서 권고의 도출 및 권고안 확정을 위한 합의 방법

● 진료지침 수용개발 과정(Adaptation process) : 진료지침 수용개발 과정은 「한국형 진료지침 수용개발 방법의 이해와 활용」(보건복지부·대한의학회, 2011) 매뉴얼을 참고하였음.

진료지침 수용개발의 단계별 개발내용	
지침개발 계획단계	• 진료지침 개발 관련 위원회의 구성 • 개발계획단계에서의 기획 및 합의
지침개발 준비단계	• 건강관련 임상질문 초안의 작성 및 질문확정 • 진료지침의 검색 • 진료지침의 평가 • 수용개작에 사용될 양질의 진료지침을 선정
지침개발단계 I (권고안 개발단계)	• 권고안 초안의 작성 • 사용자 의견의 조사(활용도, 필요도, 수용 가능성, 사용의 용이성 등) 및 권고안에 결과를 반영 • 권고안 채택을 위한 합의
지침개발단계 II (진료지침 집필단계)	진료지침 초안의 작성 1. 확정된 권고안의 요약(표) 제시 2. 개발 과정 및 방법에 대한 서술 3. 근거 혹은 배경(background)에 대한 서술 4. 근거의 제시 5. 요약 및 별첨자료의 제시
검토 및 지침 확정단계	• 내·외부 검토 • 진료지침 감수위원회 감수 • 진료지침 최종안의 확정
인증 및 보급단계	• 의학회 및 개발 관련학회의 인증 및 출판 • 보급 및 활용과 관련된 장애요인의 고려 • 개발된 진료지침의 보급 및 실행의 모니터

1) 개발범위 및 임상질문의 도출

- 일차 개원의를 주 사용자로 하는 이상지질혈증 임상진료지침의 개발범위는 제정위원회 및 실무위원회에서 합의하여 6개 대분류(서론, 이상지질혈증의 진단, 이상지질혈증의 치료, 이상지질혈증의 비약물요법, 이상지질혈증의 약물요법, 특수상황에서의 이상지질혈증) 하에 총 22개 소제목으로 구성하였음.
- 구조화된 조사표를 설계하여 합의된 소제목별로 임상질문을 PICOH 구성요소에 따라 도출하였으며, 도출된 임상질문들은 제정위원회 및 실무위원회에서 검토하고 합의하여 최종 37개 임상질문을 확정하였음.

2) 근거(진료지침)의 검색

- 검색기간 : 2000.1 ~ 2013.1
- 검색 자료원 : 국내 검색 자료원 4개(KoreaMed, Kmbase, RISS, Google 학술검색), 국외 검색 자료원 6개(Cochrane, Embase, Pubmed(Medline), Scopus, Dynamed, UpTodate), 국내 가이드라인 탑재 자료원 3개(한국지질·동맥경화학회, 식품의약품안전처, 대한당뇨병학회), 국외 가이드라인 탑재 자료원 5개(NGC, NICE, SIGN, CAM_Infobase, Google 일반검색)를 포함해서 총 18개 검색 자료원을 사용하였음.
- 검색은 근거(진료지침) 검색 경험이 있는 전문사서에 의해 체계적으로 수행함.
- 진료지침관련 색인단어는 다음의 조합으로 검색하였음.
  : (Guideline* or Practice guideline* or Clinical practice guideline* or Recommendation* or Consensus)
- 소제목별로 최근(2012~2014)에 출판된 문헌(RCT, SR, Meta-analysis)에 대한 추가 검색을 PICOH를 사용하여 Embase와 Pubmed(Medline) 자료원에 대해 수행하였으며, 검색전략 및 검색식 사례를 제시하면 다음과 같음.

1. 이상지질혈증의 진단		
Pubmed 검색 전략		검색일 : 2014년 8월 8일
Search	Query	Results
#1	"Dyslipidemias"[Mesh] OR Dyslipidemia*[TIAB] OR Dyslipoproteinemia*[TIAB]	73,318
#2	hyperlipidemia*[TIAB] OR Lipidemia[TIAB] OR Lipemia[TIAB] OR Hypercholesterolemia*[TIAB] OR "Elevated Cholesterol"[TIAB] OR Hypercholesteremia*[TIAB] OR Hyperlipoproteinemia*[TIAB] OR Hypoprebetalipoproteinemia*[TIAB] OR Hypertriglyceridemia*[TIAB] OR Hypoalphalipoproteinemias*[TIAB] OR Hypobetalipoproteinemia*[TIAB] OR "Smith-Lemli-Opitz Syndrome"[TIAB]	45,501
#3	#1 OR #2	93,757
#4	Diagnosis/Broad[filter]	3,979,725
#5	"Diagnosis/methods"[Mesh] OR "Diagnosis/standards"[Mesh] OR screening[TIAB]	1,104,518
#6	#4 OR #5	4,584,168
#7	#3 AND #6	21,493
#8	#7 NOT (animals[Mesh] NOT humans[Mesh])	20,356
#9	#8 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])	1,367
#10	#9 AND (English[lang] OR Korean[lang]) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2014/07/31"[PDAT])	230
완성 검색식	("Dyslipidemias"[Mesh] OR Dyslipidemia*[TIAB] OR Dyslipoproteinemia*[TIAB] OR hyperlipidemia*[TIAB] OR Lipidemia[TIAB] OR Lipemia[TIAB] OR Hypercholesterolemia*[TIAB] OR "Elevated Cholesterol"[TIAB] OR Hypercholesteremia*[TIAB] OR Hyperlipoproteinemia*[TIAB] OR Hypoprebetalipoproteinemia*[TIAB] OR Hypertriglyceridemia*[TIAB] OR Hypoalphalipoproteinemias*[TIAB] OR Hypobetalipoproteinemi a*[TIAB] OR "Smith-Lemli-Opitz Syndrome"[TIAB]) AND (Diagnosis/Broad[filter] OR "Diagnosis/methods"[Mesh] OR "Diagnosis/standards"[Mesh] OR screening[TIAB]) NOT (animals[Mesh] NOT humans[Mesh]) AND (Meta- Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND (English[lang] OR Korean[lang]) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2014/07/31"[PDAT])	230

● 검색 자료원별 검색 결과 근거자료의 수는 중복을 제거한 후 총 1,565개였으며, 실무위원회 위원들이 모두 참여하여 근거의 선택 및 배제기준을 적용하여 2차 및 3차 스크리닝 작업을 수행하였음.

구분	검색 자료원	1차 검색	중복제거 (Endnote)	1st(사업단)	2st(위원) – 온라인	3st(위원) – 회의합의
국내 검색 D/B(4)	KoreaMed	23		1	1	–
	Kmbase	96		–	–	–
	RISS	34		–	–	–
	Google 학술검색	32		–	–	–
	소계	185	185	1	1	–
국외 검색 D/B(6)	Cochrane	214	–250	–	–	–
	Embase	152		4	3	2
	Pubmed(Medline)	602		18	13	6
	Scopus	474		4	4	3
	Dynamed	8		1	1	1
	UpTodate	15		–	–	–
	소계	1,465	1,215	27	21	12
국내 가이드라인 관련 기관(3)	한국지질·동맥경화학회	1		1	1	1
	식품의약품안전처 (고지혈증치료제에 대한 임상시험평가지침)	1		–	–	–
	대한당뇨병학회 (제 2부 이상지혈증)	1		–	–	–
	소계	3	3	1	1	1
국외 가이드라인 관련 기관(5)	NGC	31		4	3	2
	NICE	98		4	2	2
	SIGN	8		2	2	2
	CAM_Infobase	3		2	1	1
	Google 일반검색	22		12	11	9
	소계	162	162	24	19	16
계(18)		1,815	1,565	53	42	29

3) 부분개정을 위한 최신 문헌의 검색

① 1차 부분개정 검색기간: 2015. 1. ~ 2016. 8.

- 소제목별로 최근(2015~2016)에 출판된 RCT 문헌에 대한 검색을 국외 검색 자료원 3개(PubMed, Embase, Cochrane)를 사용하여 실시하였음.
- 검색은 근거(진료지침) 검색 경험이 있는 전문사서에 의해 체계적으로 수행하였으며 914개의 검색결과를 2016 이상지질혈증 제정위원회에서 검토하고 합의하여 부분개정을 수행하였음.

② 2차 부분개정 검색기간: 2016. 9. ~ 2017. 6.

- 소제목별로 최근(2016~2017)에 출판된 문헌(RCT, SR, Meta-analysis)에 대한 검색을 국외 검색 자료원 3개(Pubmed, Embase, Cochrane)를 이용하여 실시하였음.
- 검색은 근거(진료지침) 검색 경험이 있는 전문사서에 의해 체계적으로 수행하였으며, 6,003개의 검색결과를 2017 이상지질혈증 제정 및 개정위원회에서 검토하고 합의하여 부분개정을 수행하였음.

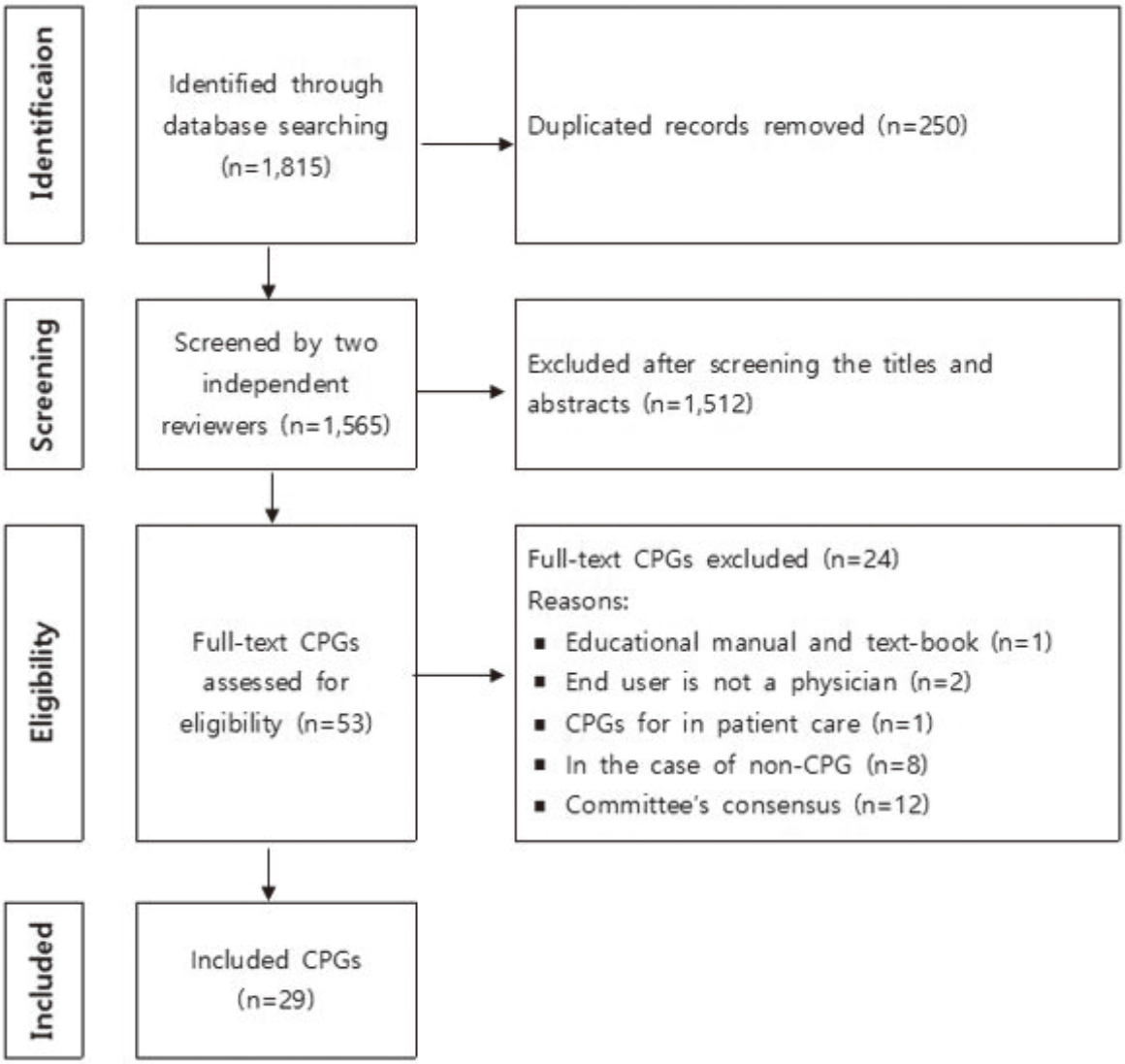
4) 근거(진료지침) 선택의 기준 및 PRISMA Flowchart

- 근거(진료지침) 선택의 기준 : 근거의 포함기준 및 배제기준은 아래와 같음.

	검색조건 및 포함기준		배제기준
1	1) Human only 2) Adult & Aged, child(2 to 12 years) & Adolescent(13 to 18 years) 3) Clinical speciality: Cardiology 4) Guideline category: All (Etiology, Prevention, Diagnosis, Therapy/Treatment, Follow-up, Evaluation, Management, Counseling, Prognosis) 5) Publication year: 2001.1. ~ 2013.1. 6) Language: Korean, English only	1	근거기반 지침이 아닌 경우
		2	교육용 매뉴얼 및 교과서 형태의 지침
		3	연구와 관련이 부족한 지침
		4	지침사용자가 의사가 아닌 경우
2	근거기반 진료지침은 포함	5	입원환자용 지침
3	공식적 합의개발 방법으로 개발된 Consensus-based guideline은 포함	6	수용개발방법으로 개발한 지침

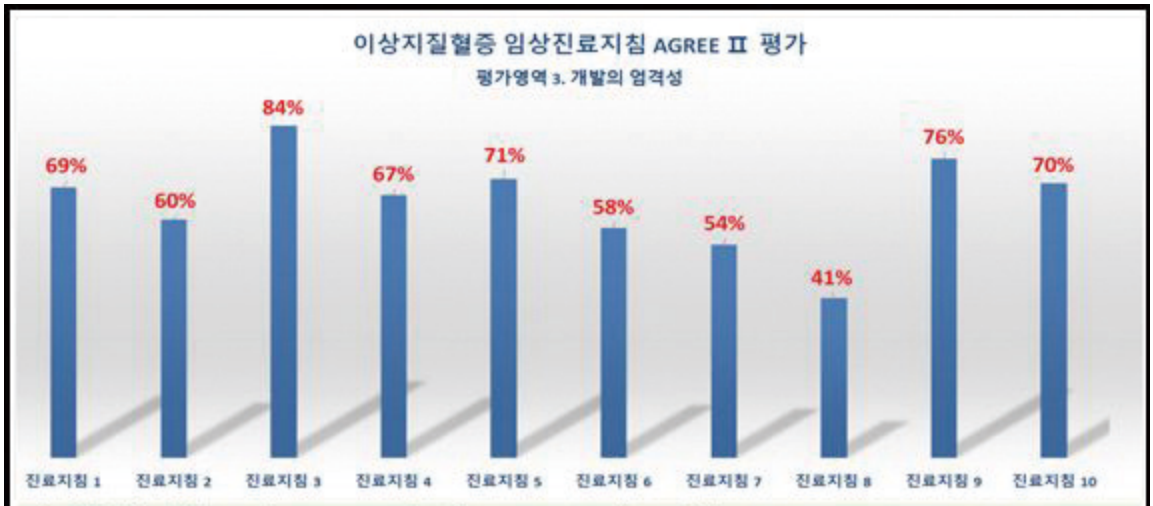
4	소제목별 혹은 임상질문별 권고사항 (Recommendation statements)을 명백히 제시하고 있는 권고안 혹은 지침은 포함	7	국문 혹은 영문판이 아닌 경우
5	1차 진료용 지침은 포함	8	진료지침이 아닌 경우
6	지침 사용자가 의사인 경우 포함	9	번역본
7	개정판이 있는 경우 최신판만 포함	10	위원회 합의 배제

● 지침의 질 평가 대상인 진료지침의 선정과정 흐름도(PRISMA Flowchart)

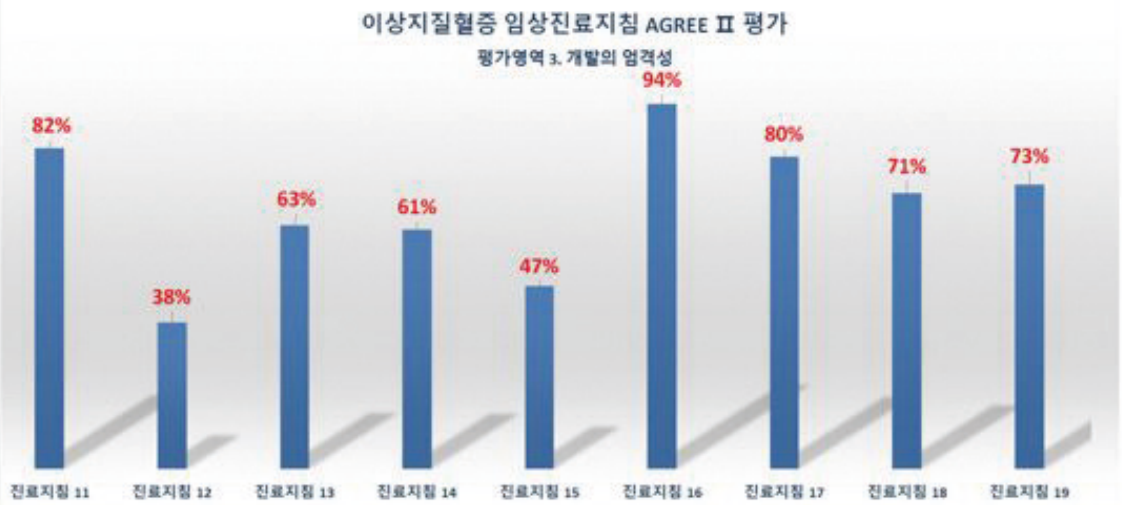


5) 근거(진료지침)의 질 평가 및 선정

- 포함 및 배제기준을 적용하여 총 29개 지침을 발굴하였으며, 근거(진료지침)의 질 평가는 국제적으로 사용하고 있는 평가도구인 AGREE II 도구를 사용하여 29개 지침별로 각 2명(1명의 임상의사, 1명의 방법론전문가)을 배정하여 평가를 수행하였음.
- 2명 평가자 간 불일치는 유선 혹은 이메일로 상호 의견을 조율하여 점수 차이가 4점을 넘지 않도록 조정한 후 영역별 표준화 점수를 산출하여 비교하였음.
- 본 연구에서는 연구목적, 연구기간, 연구의 편리성 등을 감안하여 AGREE II 6개 평가 영역 중에서 평가영역 3 개발의 엄격성 영역의 8개 세부항목에 대한 평가만을 수행하였고, 평가결과 표준화 점수가 60% 이상인 14개 지침과 국내 현황을 감안하기 위한 목적으로 이상지질혈증 진료지침 6개를 포함하여 총 20개 지침을 최종 선정하였음.



1 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. 2013.
2 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). 2012.
3 Clinical Guidelines for Stroke Management. 2010.
4 Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. 2012.
5 Lipid management in adults. 2013.
6 Guidelines for the primary prevention of stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2011.
7 ACC/AHA 2013 guideline on treatment of blood cholesterol. 2013.
8 Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. 2012.
9 Lipids and lipoproteins. In: Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. 2012.
10 Identification and management of familial hypercholesterolaemia(CG71). 2008.



11 Lipid modification. 2008.

12 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. 2012.

13 Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. 2007.

14 Diagnosis and management of chronic kidney disease. 2008.

15 Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Hyperlipidemia. 2012.

16 Guidelines for the management of Absolute cardiovascular disease risk. 2012.

17 American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and prevention of arherosclerosis. 2012.

18 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. 2011.

19 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. 2013.

6) 권고안 도출방법 및 초안의 작성

- 임상질문별로 권고를 도출하기 위하여 최종 선정된 20개 지침으로부터 관련 권고를 발췌하기 위하여 근거자료 추출용 권고안 메트릭스(Recommendation Matrix)를 작성하였으며, 임상진료지침 정보센터에 탑재함(http://guideline.or.kr/).

- 소제목(혹은 임상질문)별 이상지질혈증 권고안 메트릭스(Recommendation Matrix) 작성 사례

Recommendations	Supporting Evidence				
	SR	RCT	NRS	Consensus (Expert opinion)	Guidelines
High-intensity statin therapy should be initiated or continued as first-line therapy in women and men ≤75 years of age who have clinical ASCVD, unless contraindicated.		O			Level A /Class Ⅰ
Optimization of renal failure management with dialysis/transplantation per nephrology.			O		Grade C
In patients already receiving statins or statin/ezetimibe combination at the time of dialysis initiation, we suggest that these agents be continued.				O	2C (Suggest)
Patients classified as low-risk(e.g. ABCD2 score 〈4 without AF or carotid territory symptoms or who present more than one week after last symptoms should have brain and carotid imaging (where indicated) as soon as possible(I.e within 48 hours).	O				B
In subjects at MODERATE risk(SCORE level >1 to ≤ 5%) an LDL -C goal <3.0 mmol/L(less than ~115mg/dL) should be considered.				O	Level C /Class IIa

● 권고초안 도출과정은 아래와 같음.

	권고초안 도출방법
1	수용개발 방법으로 최종 선전된 기 개발된 20개 이상지질혈증 진료지침의 권고내용들을 검토함. 소제목별(PICO관련 혹은 일반적인)로 권고 및 관련 지지근거를 발췌하여 취합한 권고안 메트릭스(Recommendation Matrix)를 작성하고 제시함.
2	작성한 권고안 메트릭스에서 근거수준이 가장 높은 권고내용을 먼저 확인하고, 대부분의 진료지침에서 공통적으로 권고하고 있는 내용을 추출하여 요약함.
3	권고안 메트릭스에 표기되어 있는 연계 지지근거가 명확하지 않은 경우 근거수준은 권고를 포함하고 있는 진료지침(G)으로 표기함.
4	권고도출의 근거자료로 꼭 필요하고 가장 중요한 문헌만을 선별하여, 연계 지지근거(문헌)로 사용함. 최신 근거자료를 추가해야 할 경우 소제목별로 검색해 둔 자료들을 검토하여 일부 추가함.
5	근거수준이 높은 권고내용, 공통 권고내용, 국내 진료현황과 수가체계, 그리고 개발 분야의 전문가로써의 경험과 전문성을 총체적으로 감안하여 가능하면 간단, 명료한 1개 혹은 2개 이상의 권고 초안을 도출하여 제시함.

● 6개 대분류, 22개 소제목 그리고 37개 임상질문(PICOH)에 대하여 총 69개 권고를 도출하여 제시함.

● 권고안 도출에 건강상의 편익, 부작용, 위해요인 등을 고려하여 별도의 글 상자에 표기하였으며, 사례를 제시하면 다음과 같음.

권고 관련 편익	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증
• LDL-C를 치료목표로 조절시 심뇌혈관질환 발생의 위험도 감소	• LDL-C를 치료목표로 조절 실패시 심뇌혈관질환 발생의 위험도 증가

7) 근거수준 및 권고의 등급과 기준에 대한 합의

● [근거수준 및 권고의 등급화 기준 및 표기방법] 참조

● 임상진료지침 개발위원회에서 도출된 권고항목별 근거수준, 편익과 위해, 진료현장에서의 활용도와 같은 요소들을 반영하여 권고등급을 합의하여 제시함.

● 근거수준이 낮지만 편익이 명백하거나 혹은 사용자 의견조사 결과에 따라 진료현장에서의 활용도가 높은 것으로 평가된 권고의 경우 제정위원회 및 집필위원회에서 합의하여 권고등급을 일부 상향조정하였음.

● 권고등급은 권고함(Is recommended), 고려함(Should be considered), 고려할 수 있음(May be considered), 권고되지 않음(Is not recommended)으로 구분하여 표기함.

8) 권고 확정용 사용자(개원의) 델파이 조사

- 개발된 권고 초안을 확정하기 위하여 2015. 03. 04~11(7일) 기간 동안 대한개원의협의회(내과, 가정의학과, 일반과)로부터 추천받은 30명 개원의 패널을 대상으로 함. 69개 권고에 대하여 공식적 합의 방법인 온라인 델파이 조사를 수행하여 69개 권고(100%)에 대해 합의하였음.
- 권고에 대한 합의 기준 : 9점 척도로 조사하여 7점~9점 수준의 동의가 응답자의 50% 이상인 경우(1점: 전혀 동의하지 않음, 9점: 매우 동의함)

9) 사용자 의견조사 및 결과의 반영

- 본 지침의 주 사용자인 개원의 패널 30명을 대상으로 일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 권고 요약본의 개발방법에 대한 설명회(2014.12.14)를 개최하여, 권고항목별로 진료현장에서의 필요도와 활용도에 대한 조사를 수행함.
- 주 사용자의 권고항목별 활용도 평가 결과를 임상진료지침 개발위원회에서 검토하여 일부 의견을 권고내용에 반영하였으며, 필요한 경우 완성본을 집필하는 과정에서 반영함.

10) 내·외부 검토방법

- 근거기반 권고안 메트릭스(Recommendation Matrix)를 기반으로 전문 영역별로 실무 위원에 의해 도출된 권고 초안은 임상진료지침 개발위원회에서 근거수준, 권고등급, 권고내용, 편익과 위해 등 모든 내용에 대해서 내부검토를 수행하였으며, 검토 결과 일부 권고내용과 권고등급을 합의 하에 수정함.
- 개원의 설명회, 개원의 패널 조사 등을 통하여 의견을 수렴하는 방법으로 외부검토를 수행하고, 임상진료지침 개발위원회에서 최종적으로 외부검토 결과를 수렴하고 논의하여 권고내용에 반영함.

11) 진료지침 갱신의 원칙과 방법

- 새로운 약제, 치료법 등에 대한 양질의 근거가 명백한 경우에만 부분적으로 권고를 수정, 보완 혹은 삭제하는 방법으로 매 3~5년마다 개정을 계획하고 있음.
- 수용개발방법으로 작성한 진료지침의 개정 방법은 새로운 양질의 근거(RCT, SR, Meta-analysis)를 검색하여, 효과크기를 분석(Meta-analysis)하고 그 결과를 기반으로 새로운 권고를 추가하거나 권고등급을 상향 혹은 하향 조정하는 방법으로 개정을 계획하고 있음.

4. 표현의 명확성

- 권고내용은 쉽고 명확하게 기술하였으며, 권고사항의 주요 내용을 쉽게 알아볼 수 있도록 글상자 형태로 제시함.
- 연령별 적용이나 동반이환 환자인 경우의 개별화 혹은 근거가 불충분한 권고의 적용과 같은 상황에서의 구체적인 권고 사용방법을 별도의 글상자 형태로 제시함.
- 적용 대상이나 임상상태에 따라 선택할 수 있는 대안을 명확히 제시함.

5. 적용성

- 지침사용자를 대상으로 지침사용(혹은 권고적용)의 장애요인과 촉진요인을 파악하기 위하여 구조화된 조사표를 개발하여 설문조사 하였으며, 근거 및 권고의 질에 대한 불신을 해소하기 위하여 권고와 근거의 연계를 명확히 제시하였음.
- 진료현장에서 쉽고 간편하게 사용할 수 있는 실용적인 지침으로써 요약형 글상자 형태의 권고 요약본을 개발하였고, 사용자 패널 조사 결과 선호도 높음 혹은 매우 높음 응답자가 80%였으며, '진료현장에서 권고적용의 용이성'을 높거나 매우 높다고 평가한 경우는 응답자의 75%였음.
- 진료지침의 실행정도나 권고에 대한 순응도를 파악하기 위하여 개원의 Panels(약 600명)을 대상으로 온라인 설문조사 방법으로 전반적인 혹은 권고항목별로 활용도 평가를 수행하고 지속적으로 모니터링 할 예정임. 지침을 확정해서 보급하기 전 개발단계에서는 지침사용자를 대상으로 권고 초안에 대한 항목별 필요도 및 활용도 설문조사를 수행하였으며, 응답자의 85%가 본 권고 요약본이 매우 필요한 것으로 평가하였음. 권고에 대한 순응도와 적용성을 향상시키기 위하여 활용도 평가 결과를 권고의 등급화 과정에 일부 반영하였음.
- 권고의 적용성을 향상시키기 위하여 진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법을 별도의 글 상자에 요약하여 제시함.
- 전문의에게 진료의뢰 혹은 상급병원이나 응급의료센터로 후송이 필요한 상황 및 위기관리에 대한 정보를 별도의 글 상자에 요약하여 제시함.

6. 편집의 독립성

- 재정지원 : 보건복지부 질병관리청 만성질환관리과의 「만성질환 예방관리 가이드라인 개발 기술지원」 사업의 일환으로 2013~2015년도 국민건강증진기금 민간경상보조사업비를 지원받았으며, 재정지원자가 본 진료지침의 내용이나 지침 개발 과정에 직접적인 혹은 잠재적인 영향을 주지 않았음.

- 진료지침 개발에 참여한 모든 구성원들의 잠재적인 이해상충 관계유무를 확인하기 위하여 지난 2년 동안 지침개발 내용과 관련된 주제로 1,000만원 이상의 후원을 받거나, 사례금을 받고 자문을 한 경우, 특정기관 혹은 제약회사의 지분이익이나 스톡옵션과 같이 경제적 이익에 대한 권리를 제공받는 경우, 그리고 특정기관 혹은 제약회사에서 공식/비공식적인 직함을 가지고 있는지의 여부까지 자기기입식 조사표를 개발하여 조사한 결과 상충되는 혹은 잠재적인 이해관계가 없었음.

7. 수용개발에 사용된 진료지침 목록

1	2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. 2013.
2	European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). 2012.
3	Clinical Guidelines for Stroke Management. 2010.
4	Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. 2012.
5	Lipid management in adults. 2013.
6	Guidelines for the primary prevention of stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2011.
7	ACC/AHA 2013 guideline on treatment of blood cholesterol. 2013.
8	Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. 2012.
9	Lipids and lipoproteins. In: Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. 2012.
10	Identification and management of familial hypercholesterolaemia(CG71). 2008.
11	Lipid modification. 2008.
12	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. 2012.
13	Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. 2007.
14	Diagnosis and management of chronic kidney disease. 2008.
15	Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Hyperlipidemia. 2012.
16	Guidelines for the management of Absolute cardiovascular disease risk. 2012.
17	American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and prevention of arherosclerosis. 2012.
18	ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. 2011.
19	KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. 2013.
20	An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia. 2014.

8. 수용개발 방법의 제한점

- 기 개발된 양질의 진료지침에서 권고와 연계된 근거를 발췌하고 취합한 후 이를 기반으로 권고 초안을 도출하는 진료지침 수용개발 방법은 진료지침 개발기간을 감안해 볼 때 최근 2~3년 동안의 근거들을 반영하지 못한 권고 초안을 도출할 수 밖에 없기 때문에 이와 같은 제한점을 극복하기 위하여 22개 소제목별로 2012년부터 2014년까지 6,234개의 최신 근거를 검색하였고, 최신 근거에 의한 권고의 등급 상향조정은 없었음.

- 국외에서 개발된 권고를 국내 다른 인구집단, 다른 진료환경에 적용하고 개별화하는 과정에서 발생되는 격차를 최소화하고 최적화시키기 위하여 권고 초안 도출과정에서 국내 지침개발자의 전문성을 반영하였고, 급여기준의 적용여부와 같은 국내의 제도적인 측면도 검토하고 감안하였음. 또한 진료지침의 주 사용자들의 가치와 선호도, 권고항목별 필요도와 활용도를 조사하여 권고를 등급화 하는데 중요한 요소로 반영하였으며, 이와 같은 방법으로 국내 진료현장에서의 활용도와 수용성을 향상시키고자 하였음.

9. 보급 및 활용

보급 및 확산	▶ 개원의 대상 학술대회 교육·훈련 프로그램을 통한 보급 ▶ 개원의 대상 계속교육 프로그램을 활용하여 진료지침에 대한 반복, 심화교육을 통한 보급 ▶ 임상진료지침 정보센터에 개발지침을 탑재하여 웹을 통해 보급
활용도 향상	▶ 진료지침 사용의 효과를 다양한 매체를 통해서 지속적으로 홍보 ▶ 진료지침에 대한 접근도를 향상시키기 위해서 지침의 주 사용자와 관련 있는 학회 홈페이지에 임상진료지침 정보센터 배너를 설치 ▶ 지침의 주 사용자를 대상으로 모니터링 패널을 구축하여 진료현장에서의 활용도 평가 결과 활용도가 낮은 권고에 대한 재검토 및 지침개발 과정에서 권고의 등급화 판정에 반영 ▶ 지침사용자를 대상으로 초첨집단면접 및 온라인 설문조사와 같은 방법으로 지침사용(혹은 권고적용)의 장애요인(시간 부족, 근거 및 권고의 질에 대한 불신, 지침에 대한 부정적인 인식, 인센티브의 부재 등)을 파악하여 지침개발 및 보건의료 정책수립에 반영 ▶ 지침활용 위원회를 조직하여 운영

10. 기타

- 「일차 의료용 이상지질혈증 권고 요약본」 PDF 다운로드 방법
  : 임상진료지침 정보센터(http://www.guideline.or.kr/) → 임상진료지침 → 만성질환 가이드라인 → 이상지질혈증

- 이상지질혈증 급여기준 및 Q&A 정보
  : 임상진료지침 정보센터(http://www.guideline.or.kr/) → 임상진료지침 → 만성질환 가이드라인 → 이상지질혈증 → Evidence & Information → 이상지질혈증 급여기준

11. 기존 이상지질혈증 진료지침과의 차이점

	2009년 「한국지질·동맥경화학회」		2015년 「대한의학회」	
위험도 분류	LDL-C 목표 (mg/dL)	Non-HDL-C 목표 (mg/dL)	LDL-C 목표 (mg/dL)	Non-HDL-C 목표 (mg/dL)
초고위험군 • 관상동맥질환 • 허혈성 뇌졸중 • 일과성 허혈 발작 • 말초혈관질환			〈 70	〈 100
고위험군 • 경동맥질환 • 복부동맥류 • 당뇨병	〈 100 (* 관상동맥질환, 말초혈관질환 포함)	〈 130	〈 100	〈 130
중등도위험군 주요 위험인자 2개 이상	〈 130	〈 160	〈 130	〈 160
저위험군 주요 위험인자 1개 이하	〈 160	〈 190	〈 160	〈 190

12. 약어

HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholesterol
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterol
고감도 C-반응단백 (hs-CRP)	high sensitive C-reactive protein
경동맥내중막두께	Carotid intima -media thickness
관상동맥석회화지수	Coronary artery calcification score
피브레이트	Fibrate
니코틴산	Nicotinic acid/ Niacin

오메가-3 지방산	Omega-3 fatty acid
스타틴	Statin
담즙산 제거제	Bile acid sequestrants/ Bile acid binding resin
콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)	Ezetimibe
겜피브로질	Gemfibrozil
발목-위팔 혈압지수(ABI)	Ankle-Brachial Index
근육효소(CK)	Creatine Kinase

권고 요약

일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 권고안 요약 표

10

일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 권고안 요약 표

권고사항	권고등급	근거수준
Ⅱ. 이상지질혈증 진단		
1. 이상지질혈증 선별대상 ①		
다음과 같은 질환을 진단받은 경우 지질검사 시행을 권고한다. - 심뇌혈관질환 - 고혈압 - 당뇨병	I	C
1. 이상지질혈증 선별대상 ②		
다음과 같은 심뇌혈관질환 위험인자를 가진 경우 지질검사 시행을 권고한다. - 흡연 - 비만 - 만성콩팥병 - 류마티스관절염 등과 같은 자가면역 만성염증성질환 - 가족성 고지혈증의 가족력 - 조기 관상동맥질환의 가족력	I	C
모든 성인은 심뇌혈관질환 위험인자가 없더라도 지질검사 시행을 고려한다.	IIa	C
2. 이상지질혈증 진단방법		
심뇌혈관질환 발생위험을 평가하기 위하여 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-C 및 LDL-C 측정을 권고한다.	I	C
중성지방이 400 mg/dL 이상인 경우 LDL-C 직접측정을 권고한다.	I	C

권고사항	권고등급	근거수준
Ⅲ. 이상지질혈증 치료		
1. 이상지질혈증 치료목표-저밀도지질단백질콜레스테롤(LDL-C) ①		
초고위험군 환자의 경우 LDL-C 70 mg/dL 미만으로 조절하도록 권고한다.	I	A
1. 이상지질혈증 치료목표-저밀도지질단백질 콜레스테롤(LDL-C) ②		
고위험군 환자의 경우 LDL-C 100 mg/dL 미만으로 조절하도록 권고한다.	I	A
1. 이상지질혈증 치료목표-저밀도지질단백질 콜레스테롤(LDL-C) ③		
중등도위험군 환자의 경우 LDL-C 130 mg/dL 미만으로 조절하도록 고려한다.	IIa	B
1. 이상지질혈증 치료목표-저밀도지질단백질 콜레스테롤(LDL-C) ④		
저위험군 환자의 경우 LDL-C 160 mg/dL 미만으로 조절하도록 고려한다.	IIa	B
2. 이상지질혈증 치료목표-중성지방 ①		
중성지방 농도가 500 mg/dL 이상인 경우 다음의 이차적인 원인 및 지질대사 이상 등 유전적인 원인을 확인하고 교정하기를 권고한다. - 체중증가 - 음주 - 탄수화물 섭취 - 만성콩팥병 - 당뇨병 - 갑상선 기능저하 - 임신 - 에스트로겐 등의 투약력	I	A
공복 시 중성지방 수치가 500 mg/dL 이상인 경우에는 췌장염의 예방을 위해서 적절한 식사요법 및 금주와 함께 약제 사용을 권고한다.	I	B
위의 수치에 해당하는 고중성지방혈증의 치료를 위해서는 중성지방을 주로 저하시키는 피브레이트(Fibrate), 오메가-3 지방산(Omega-3 fatty acid) 등을 1차 선택 약제로 선택할 것을 권고한다.	I	B
2. 이상지질혈증 치료목표-중성지방 ②		
중성지방 농도가 200-500 mg/dL이면서 LDL-C가 함께 상승되어 있는 경우에는 일차적으로 LDL-C 농도를 위험군에 따른 목표치까지 낮출 것을 권고한다.	I	A
3. 이상지질혈증 치료목표-고밀도지질단백질콜레스테롤(HDL-C)		
HDL-C는 이상지질혈증 치료목표로 권고하지 않는다.	III	A

권고사항	권고등급	근거수준
4. 이상지질혈증 치료방법 ①		
스타틴을 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표에 도달하지 않을 경우 스타틴의 용량을 최대한 증량시켜 치료목표에 도달하도록 조절할 것을 권고한다.	I	A
4. 이상지질혈증 치료방법 ②		
스타틴을 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표에 도달하지 않을 경우 다른 계열의 지질강하제를 병용할 것을 권고한다.	I	A
5. 치료 후 추적관찰 ①		
이상지질혈증 약물 치료 4-12주 후 혈중 지질 농도 측정을 권고한다.	I	A
5. 치료 후 추적관찰 ②		
이상지질혈증 약물 치료 4-12주 후 혈중에서 간효소 수치 측정을 고려할 수 있다.	IIb	B
5. 치료 후 추적관찰 ③		
이상지질혈증 약물 치료 과정 중에 근육 관련 증상(근육통, 근쇠약감)을 호소할 경우 근육효소(CK) 수치 측정을 고려한다.	IIa	C
Ⅳ. 이상지질혈증 비약물요법		
1. 이상지질혈증 관리를 위한 비약물요법		
이상지질혈증과 이와 관련된 대사이상 및 심혈관 위험인자를 조절하기 위해서는 약물치료와 더불어 식사요법, 운동요법, 체중조절, 금연 등의 치료적 생활습관 개선을 병행하는 포괄적인 방법이 필요하다.	I	A
2. 이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ①		
포화지방산 및 트랜스 지방산 섭취를 제한하도록 권고한다.	I	A
포화지방산 섭취를 줄이고 생선, 견과류 등의 불포화지방산 섭취로 대체하는 것을 권고한다.	I	A
알코올 및 탄수화물 섭취량을 줄여서 총 에너지를 줄이기를 권고한다.	I	A
식이 총 칼로리 중 탄수화물의 섭취량은 55-65%로 제한하고, 단순당 섭취는 총 에너지섭취량의 10-20% 이내로 섭취하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
2. 이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ②		
심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 포화지방산 섭취를 제한하도록 고려한다.	IIa	A
심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 포화지방산을 생선이나 견과류를 통한 불포화지방산 섭취로 대체하는 것을 고려한다.	IIa	A
2. 이상지질혈증 관리를 위한 식사요법 ③		
이상지질혈증 개선을 위해 식사 교육을 권고한다.	I	A

권고사항	권고등급	근거수준
3. 이상지질혈증 관리를 위한 운동요법 ①		
이상지질혈증 환자의 심혈관질환 위험도를 감소시키기 위하여 주 4-6회 이상, 가능하면 매일 최소 30분 이상의 중강도 운동을 권고한다.	I	A
이상지질혈증 개선을 위해 체중 감량을 고려한다.	IIa	B
3. 이상지질혈증 관리를 위한 운동요법 ②		
심뇌혈관질환 합병증 예방을 위해 주 3회 이상의 규칙적인 운동을 권고한다.	I	B
4. 기타 생활요법 ①		
중성지방이 상승된 환자에서 알코올 섭취를 제한한다.	I	A
중성지방이 상승되어 있지 않은 경우 알코올 섭취는 남성 1일 20-30g 미만, 여성은 1일 10-20g 미만으로 제한할 것을 권고한다.	I	A
4. 기타 생활요법 ②		
직접 및 간접흡연을 포함한 흡연 노출은 심뇌혈관질환의 위험을 증가시키므로, 모든 형태의 흡연 노출을 피하도록 권고한다.	I	A
V. 이상지질혈증 약물요법		
1. 약제의 선택기준 ①		
초고위험군 환자 중 급성심근경색증 환자에서는 LDL-C 농도와 상관없이 스타틴 사용을 권고한다.	I	A
고위험군 환자의 경우 생활습관의 교정과 동시에 스타틴 사용을 권고한다.	I	A
저위험군 또는 중등도위험군 환자의 경우 수 주 내지 수 개월간 생활습관의 교정을 시도한 후에도 LDL-C 치료목표에 도달하지 않으면 스타틴 사용을 권고한다.	I	A
스타틴외의 약제는 피브레이트, 담즙산 제거제(Bile acid sequestrants/Bile acid binding resin), 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브, Ezetimibe), 오메가-3 지방산 등의 약제 사용을 고려할 수 있다.	IIb	B
1. 약제의 선택기준 ②		
콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)는 스타틴 불내성이 있는 경우 단독 투여를 고려할 수 있다.	IIb	B
1. 약제의 선택기준 ③		
2회 연속 측정한 LDL-C 농도가 30 mg/dL 이하이면 스타틴 감량을 고려할 수 있다.	IIb	C
2. 약제의 병용요법		
스타틴 치료에도 불구하고 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우에 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)를 병용할 것을 권고한다.	I	A

권고사항	권고등급	근거수준
고용량의 스타틴 치료에도 불구하고 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우에 스타틴 외의 약제(피브레이트, 담즙산 제거제)를 병용할 것을 고려한다.	IIa	B
스타틴과 니코틴산(Nicotinic acid/Niacin)의 병용은 권고하지 않는다.	III	A
스타틴 치료에 부작용이 있는 경우에는 스타틴외의 약제(피브레이트, 니코틴산, 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브), 담즙산 제거제)의 사용을 고려한다.	IIa	B
스타틴 사용과 생활습관 교정 후에 LDL-C 치료목표에 도달하였으나 중성지방이 200 mg/dL 이상인 경우 초고위험군 및 고위험군에서는 심혈관질환의 예방을 위해 스타틴외의 약제(피브레이트, 오메가-3 지방산)의 사용을 고려한다.	IIa	B
근병증의 부작용 발생 위험이 높으므로 스타틴과 젬피브로질을 병용하지 않는다.	III	C
심혈관질환 고위험군에서 LDL-C가 목표에 도달하였다고 하더라도 중성지방이 200mg/dL 이상이라면 페노피브레이트 또는 베자피브레이트를 스타틴과 병용하여 사용하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	C
3. 약제의 투여기간		
이상지질혈증의 스타틴 치료는 평생 지속적으로 하도록 권고한다.	I	A
Ⅵ. 특수상황에서 이상지질혈증		
1. 당뇨병에서 이상지질혈증		
당뇨병 환자의 이상지질혈증은 적극적으로 교정하도록 권고하며, 다음과 같은 목표로 조절해야 한다. 1) LDL-C 〈100 mg/dL 2) 중성지방 〈150 mg/dL 3) HDL-C 〉40 mg/dL (남성) 〉50 mg/dL (여성)	I	A
심뇌혈관질환의 고위험 당뇨병 환자의 경우 LDL-C 70 mg/dL 미만으로 조절할 것을 고려한다.	IIa	B
스타틴을 당뇨병 환자의 이상지질혈증 일차 치료약제로 사용하며, 스타틴만으로 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우 추가로 다른 약제의 사용을 고려한다.	IIa	B
LDL-C 치료목표에 도달하였으나 중성지방이 치료목표에 도달하지 못한 경우 다른 기전의 지질강하제(피브레이트, 오메가-3 지방산) 병용 투여를 고려할 수 있다.	IIb	C
2. 만성콩팥병에서 이상지질혈증 ①		
만성콩팥병 환자는 심뇌혈관질환 고위험군으로 간주하고 LDL-C를 낮추는 것을 기본 치료목표로 권고한다.	I	A
50세 이상이며 만성콩팥병 3, 4기 환자의 경우 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 권고한다.	I	A

권고사항	권고등급	근거수준
50세 이상이며 만성콩팥병 1, 2기 환자의 경우 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 고려한다.	IIa	B
50세 이하의 성인 만성콩팥병 1-4기 환자에서는 다음 중 하나를 만족하면 스타틴 치료를 고려한다. - 관상동맥질환의 기왕력 - 당뇨병 - 허혈성 뇌졸중의 기왕력	IIa	A
고중성지방혈증을 가진 성인 만성콩팥병 환자의 경우 일차적으로 치료적 생활습관의 변화를 고려한다.	IIa	C
2. 만성콩팥병에서 이상지질혈증 ②		
투석치료를 시작하는 5기 만성콩팥병 환자의 경우 기존에 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 이미 투여 받고 있었다면 중단 없이 지속적 치료를 고려한다.	IIa	C
투석치료를 받는 5기 만성콩팥병 환자에게는 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료는 특별한 이유가 없는 한 권고되지 않는다.	III	A
신장이식을 시행 받은 성인 만성콩팥병 환자의 경우 스타틴 치료를 고려한다.	IIa	B
2. 만성콩팥병에서의 이상지질혈증 ③		
만성콩팥병 환자에서 이상지질혈증은 신장 기능 악화의 주요 원인으로 인식하고 LDL-C를 낮추는 것을 고려할 수 있다.	IIb	C
50세 이상이며 만성콩팥병 3, 4기 환자의 경우 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 권고한다.	I	A
50세 이상이며 만성콩팥병 1, 2기 환자의 경우 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 고려한다.	IIa	B
3. 뇌혈관질환에서 이상지질혈증		
모든 허혈성 뇌졸중 및 일과성 허혈 발작 환자에서 이차예방을 위해 스타틴 사용을 권고한다.	I	A
4. 노인과 이상지질혈증 ①		
심뇌혈관질환을 동반한 75세 이하 노인 환자에서 이차예방을 위한 지질강하제의 사용은 젊은 환자와 동일한 방식으로 할 것을 권고한다.	I	A
심뇌혈관질환을 진단받지 않은 75세 이하 노인 환자에서 일차예방을 위한 지질강하제 사용은 젊은 환자와 동일한 방식으로 할 것을 권고한다.	I	B
노인 환자에서는 다른 질환들이 동반되어 있을 수 있고 약동학적 특성의 변화가 있을 수 있으므로, 지질강하제를 사용하는 경우 소량부터 시작하여 증량할 것을 권고한다.	I	D

권고사항	권고등급	근거수준
4. 노인과 이상지질혈증 ②		
심뇌혈관질환을 동반한 75세 초과 노인 환자에서 이차예방을 위해 지질강하제의 사용을 고려한다.	IIa	B
심뇌혈관질환을 동반하지 않은 75세 초과 노인 환자에서 당뇨병이 있는 경우 일차예방을 위해 지질강하제의 사용을 고려한다.	IIa	C
노인 환자에서는 다른 질환들이 동반되어 있을 수 있고, 약동학적 특성의 변화가 있을 수 있으므로, 지질강하제를 사용하는 경우 소량부터 시작하여 증량할 것을 권고한다.	I	D
5. 임신부 및 수유부에서 이상지질혈증		
임신부 또는 수유중인 여성의 이상지질혈증 치료를 위해 스타틴을 투여하지 않도록 권고한다.	I	D
임산을 계획 중이거나 임신이 확인된 여성에서 스타틴 사용을 중지할 것을 권고한다.	I	C
6. 가족성 고콜레스테롤혈증 ①		
가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 LDL-C 수치를 낮추기 위해 스타틴을 투여하고 필요하면 최대용량으로 증량할 것을 권고한다.	I	B
일반 환자에 비해서 목표치에 도달하기 어려울 수 있으므로 기저치에 비해서 50% 이상을 감소시키는 것을 치료목표로 고려한다.	IIa	B
6. 가족성 고콜레스테롤혈증 ②		
스타틴을 최대용량으로 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표 이하로 조절되지 않을 경우 에제티미브를 병용하여 기저치보다 50% 이상 낮출 것을 권고한다.	I	A
스타틴을 최대용량으로 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표 미만으로 조절되지 않을 경우, 에제티미브 추가 이후에 다른 약제들(PCSK9 억제제, 담즙산 제거제 등)을 병용하여 기저치보다 50% 이상 낮출 것을 고려한다.	IIa	B
심혈관질환이 있거나 심혈관질환 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

일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 임상진료지침

◦ 발 행 일 : 2016년 1월
◦ 개 정 일 : 2022년 2월 28일(4차 부분개정)
◦ 펴 낸 곳 : 대한의학회·질병관리청
◦ 개발·집필 : 대한의학회 이상지질혈증 임상진료지침 제정위원회 및 개정위원회
◦ 기획·편집 : 대한의학회 임상진료지침 연구사업단
서울특별시 서초구 바우뫼로 7길 18, 5층 (우.06762)
Tel: 070-7770-3981/ E-mail: guidelines@kams.or.kr
◦ 디 자 인 : ㈜이문기업 Tel: 02-504-1600

이 책은 저작권법에 의해 보호를 받는 저작물이므로 무단 복제와 전제는 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.

일차 의료용 근거기반

이상지질혈증 임상진료지침

Evidence-based Guideline for Dyslipidemia in Primary Care

대한의학회
Korean Academy of Medical Sciences

질병관리청

KoMGi 임상진료지침 정보센터
Korean Medical Guideline Information Center

비매품/무료
95510
9 791168 600836
ISBN 979-11-6860-083-6 (PDF)