



노정현  
(일산백병원 내분비대사내과 교수)

## 당뇨병 환자의 이상지질혈증 관리

당뇨병이 있을 때 심혈관질환의 발생 위험이 크게 증가하며, 심혈관질환은 당뇨병 환자의 가장 중요한 사망원인 중 하나이다. 최근 국내 코호트 연구에서는 43만 명의 데이터를 바탕으로 심혈관질환 위험인자를 분석한 결과 고혈압이 가장 큰 위험요인이었으며 체질량지수, 당뇨병 등이 그 뒤를 이었다. 당뇨병은 1.7배 정도의 위험비(hazard ratio)를 갖고 있어서 당뇨병 유병 자체만으로도 심혈관질환 발병에 상당한 영향을 미친다는 것을 알 수 있다.

UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)에서는 심혈관질환의 여러 위험 인자 중 LDL 콜레스테롤이 제2형 당뇨병 환자에게서 관상동맥질환 발생의 가장 강력한 예측변수로 분석되었는데, LDL 콜레스테롤이 39mg/dL씩 증가할 때마다 관상동맥질환의 발생위험은 약 60% 증가하는 것으로 나타났다. 최근 대한당뇨병학회에서 당뇨병 진료지침을 개정하여 발표하였으며, 여기서는 이 중 당뇨병 환자의 이상지질혈증 관리에 대해 살펴보고자 하겠다.

### 1. 치료기준

당뇨병 환자는 심혈관질환 위험군 분류에서 고위험군에 해당하며, 심혈관질환을 동반하는 경우 초고위험군으로 분류된다. 2019년 개정된 대한당뇨병학회 진료지침에 따르면, 심혈관질환이 동반되지 않은 당뇨병 환자에게는 LDL 콜레스테롤을 100mg/dL 미만으로 낮추도록 권고된다. 그러나 심혈관질환 고위험 대상자들에서 LDL 콜레스테롤 수치가 낮을수록 예후가 좋다는 메타분석들이 있으므로, 당뇨병 환자중 알부민뇨, 만성 신질환(사구체 여과율 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만) 등의 표적 장기손상이나 고혈압, 흡연, 조기 발병 관상동맥질환 가족력 등의 위험인자를 가지고 있는 경우 LDL 콜레스테롤 목표치를 70mg/dL 미만으로 하향조절할 수 있다. 심혈관질환을 동반하는 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤을 70mg/dL 미만으로 조절할 것을 권고한다(표 1).

혈청 지질 검사(총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤)는 당뇨병 진단 시 그리고 매년 1회 이상 시행한다. 약제 시작 전과 4~12주 후 검사를 하여 투약에 대한 반응 및 순응도를 평가한다. [E, I]
심혈관질환이 없는 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤을 100mg/dL 미만으로 조절한다. [A, I]
심혈관질환이 있는 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤을 70mg/dL 미만으로 조절한다. [A, I]
알부민뇨, 만성 신질환(사구체 여과율 60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 미만) 등의 표적 장기손상이나 고혈압, 흡연, 관상동맥질환 조기 발병 가족력 등의 위험인자를 가지고 있는 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤을 70mg/dL 미만으로 조절한다. [B, IIa]
중성지방의 조절목표는 150mg/dL 미만, HDL 콜레스테롤은 남자에게서 40mg/dL, 여자에게서 50mg/dL 초과이며, 이를 위해 생활습관을 적극적으로 교정하고 혈당조절을 엄격히 한다. [C, I]
이상지질혈증이 있는 경우 적극적인 생활습관 교정을 하도록 교육한다. [A, I]
당뇨병 환자의 이상지질혈증에서는 스타틴을 일차치료약제로 사용한다. [A, I]
심혈관질환이 있는 당뇨병 환자에게서 최대 내약용량(maximal tolerable dose)의 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브나 proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 억제제의 추가를 고려한다. 단, 비용을 고려하여 에제티미브를 선호한다. [B, IIa]
심혈관질환이 없는 당뇨병 환자에게서 최대 내약용량의 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표치에도달하지 못한 경우 에제티미브의 추가를 고려할 수 있다. [C, IIb]

▲ 표1. 2019 대한당뇨병학회 진료지침 - 당뇨병 환자의 이상지질혈증 관리

최근에는 심혈관질환의 위험이 매우 높은 군에서 LDL 콜레스테롤 목표치를 더욱 엄격히 제안하기도 하는데, 2018 미국임상내분비학회(AACE)에서는 죽상동맥경화성 심혈관질환을 가지고 있는 당뇨병 환자를 극초고위험군(extreme risk)으로 분류하여 LDL 콜레스테롤의 목표 수치를 55mg/dL 미만으로 낮출 것을 권고하고 있다. 미국 당뇨병학회에서는 LDL 콜레스테롤의 목표 기준을 정하지 않고, 40세 이상 당뇨병 환자에서 심혈관질환이 없을 경우 중등도 강도의 스타틴 치료를 시작할 것을 권고하고, 심혈관질환의 위험이 매우 높은 경우(10년 심혈관질환 위험률이 20% 이상인 경우) 모든 연령에서 고강도 스타틴 치료를 권

고하고 있다. 그러나 스타틴 강도에 따른 지질 강하 정도는 환자에 따라 차이가 크고, 근거에 아인을 대상으로 한 연구가 포함되지 않았다는 점을 고려한다면, 그대로 국내에 적용하기에는 무리가 있다.

Non-HDL 콜레스테롤이나 apoB를 이차적인 목표로 사용할 수 있으며, 일반적으로 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자는 non-HDL 콜레스테롤 130mg/dL 미만이나 apoB 100mg/dL 미만을 목표로 한다. 또한, 중성지방은 150mg/dL 미만, HDL 콜레스테롤은 남자에서 40mg/dL 초과, 여자에서 50mg/dL 초과로 조절하는 것이 바람직하다.

## 2. 치료 방법

### 1) 생활습관교정

식사요법과 신체 활동량 증가를 비롯한 생활습관 교정, 금연, 비만한 환자에게서 체중감량 등이 지질농도를 개선시킬 수 있다. 식사요법은 환자의 나이, 당뇨병의 종류, 복용 약제, 지질농도, 동반 질환을 고려하여 개별화해야 한다. 포화지방산, 콜레스테롤, 트랜스지방의 섭취를 줄이고, 오메가-3 지방산과 섬유소의 섭취를 늘리도록 한다. 엄격한 혈당조절이 지질농도를 개선시킬 수 있는데, 특히 혈당조절이 안 되면서 중성지방이 매우 높은 경우 효과가 크다. 또한, 고중성지방혈증에는 금주와 체중 감량이 효과적이다.

### 2) 약물치료

당뇨병 환자에게서 이상지질혈증의 일차치료는 스타틴을 사용하도록 권고한다. 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 스타틴 치료는 심혈관질환의 일차예방과 이차예방 모두에 유의한 효과가 있다는 것이 증명되었다. 스타틴은 흡수, 혈중 단백질 결합, 배설, 용해도가 각기 다르며, 용량에 따른 LDL 콜레스테롤 강하효과도 다양하다. Lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin의 7개 스타틴이 현재 사용되고 있으며, 미국심장학회에서 제시한 스타틴의 강도는 표2과 같다.

	고강도	중등강도	낮은강도
LDL 콜레스테롤 감소 정도	≥ 50%	30-49%	< 30%
Statin 종류	Atorvastatin 40-80mg Rosuvastatin 20-40mg	Atorvastatin 10-20mg Rosuvastatin 5-10mg Simvastatin 20-40mg Pravastatin 40-80mg Lovastatin 40-80mg Fluvastatin XL 80mg Fluvastatin 40mg BID Pitavastatin 1-4mg	Simvastatin 10mg Pravastatin 10-20mg Lovastatin 20mg Fluvastatin 20-40mg

▲ 표 2. 스타틴의 강도

스타틴은 개별 환자의 위험도와 LDL 콜레스테롤 수치에 따라 강도를 선택한다.

스타틴과 에제티미브 병합은 스타틴 단독에 비해 LDL 콜레스테롤을 15 - 20% 추가로 낮출 수 있다. 대한당뇨병학회 진료지침에서는 최대 내약용량의 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못할 경우 에제티미브의 추가를 고려하도록 권고한다(그림1).

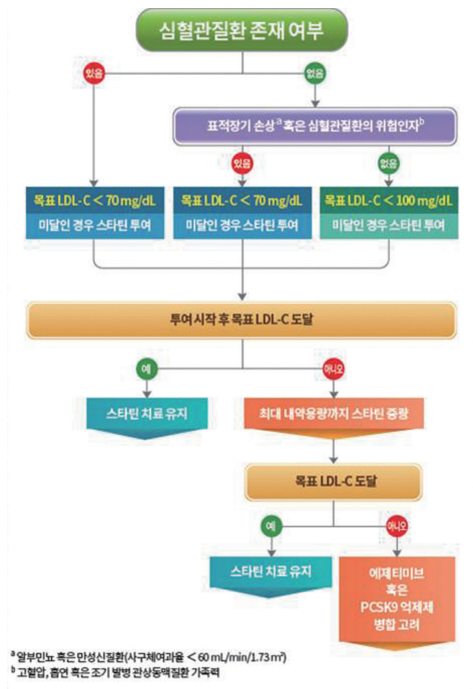


그림 1. 당뇨병환자에서 이상지질혈증 약물치료 전략, 대한당뇨병학회 진료지침, 2019

스타틴과 에제티미브 병합치료로 심혈관질환의 발생 감소 효과를 본 대표적인 연구는 IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)이다.

이 연구는 급성 관상동맥증후군으로 입원한 지 10일 이내인 환자 18,144명을 대상으로 하였으며, 스타틴과 에제티미브 병합치료 군에서 스타틴 단독 군에 비해 LDL 콜레스테롤이 15.8mg/dL 더 낮았고, 심혈관질환 상대위험이 6.4% 감소하였다.

세부 그룹 분석에서는 당뇨병이 있는 경우 심혈관질환에 대한 상대위험도 감소가 14%로 나타나, 당뇨병 환자에게서 심혈관질환의 예방 효과가 더 잘 나타났다.

PCSK9의 단클론항체형인 PCSK9 억제제는 혈액 내 PCSK9이 LDL 수용체에 결합하는 것을 억제하여 LDL 수용체의 발현을 증가시켜 더 많은 LDL 콜레스테롤이 제거되도록 한다.

스타틴을 최대 내약용량으로 사용하고 있는 심혈관질환 위험이 높은 환자에게 PCSK9 억제제인 에볼로쿠맙(evolocumab) 또는 알리로쿠맙(alirocumab)을 추가한 경우 LDL 콜레스테롤이 36-59% 더 감소하였다.

27,564명의 심혈관질환 환자를 대상으로 한 Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) 연구에서는 스타틴에 에볼로쿠맙을 추가한 군에서 LDL 콜레스테롤이 59% 감소했으며, 2.2년의 연구 기간 동안 심혈관질환의 상대위험도가 15% 감소하였다.

이 연구에서 11,031명의 당뇨병 환자를 대상으로 한 세부분석에서도 유사한 결과를 보였다.

그러므로 심혈관질환이 있는 당뇨병 환자에게서

최대 내약용량의 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못할 경우 PCSK9 억제제의 추가를 고려할 수 있으나, 비용을 고려해 에제티미브를 더 선호한다.

오메가-3 지방산의 심혈관질환 예방 효과를 보고자 한 연구들의 결과는 일관적이지 않았으나 최근 발표된 Reduction of Cardiovascular Events With EPA - Intervention Trial (REDUCE-IT) 연구에서 스타틴과 오메가-3 지방산 중의 하나인 eicosapentaenoic acid (EPA)의 병합치료가 심혈관질환 예방효과를 보였다.

이 연구에서는 스타틴을 복용 중인 고중성지방혈증 환자에게 4g의 icosapent ethyl을 추가한 결과, 스타틴 단독투여군에 비해 심혈관질환의 위험이 25% 감소하였다. 당뇨병 환자만 따로 분석한 결과에서는 심혈관질

환의 일차예방에는 차이가 없었으나 이차예방에는 효과가 있었다.

이 연구에서는 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자 중 스타틴 치료로 LDL 콜레스테롤 목표에는 도달했으나 고중성지방혈증이 지속되는 경우에서, 스타틴과 EPA 병합치료가 심혈관질환을 감소시킬 수 있을 것이라는 가능성을 제시하였다.

### 3. 경과 모니터링

투약 전 지질 검사를 시행하고 투약 시작 4~12주 후에 다시 지질 검사를 시행해서 투약에 대한 반응 및 순응도를 평가하는 것을 추천하며 이후에는 환자의 심혈관계 위험도 및 투약 후 지질 강하 정도에 따라 3~12개월 간격으로 지질 검사를 시행하는 것을 권고한다.

## ■ 참고문헌

1. 대한당뇨병학회; 2019 당뇨병 진료지침. 제6판. 서울:서울메드쿠스; 2019. P00
2. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;56:1113-32.
3. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheets in Korea 2018. Seoul: Korean Diabetes Association; 2018.
4. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, 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.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 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;376:1670-81.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2019. *DiabetesCare* 2019; 42(Suppl 1):S1-187.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
10. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.