

연구보고서 2017-20-031

www.nhimc.or.kr

혈청 지질 상태와 심혈관질환 및 당뇨병 상관관계

송선옥 · 서성환 · 강민진 · 남주영 · 박경혜 · 이수진
김소라 · 이성실 · 김미정 · 이용호 · 이병완

NHIS

2017 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital

연구보고서

2017-20-031

혈청 지질 상태와 심혈관질환 및 당뇨병 상관관계

송선옥 · 서성환 · 강민진 · 남주영 · 박경혜 · 이수진
김소라 · 이성실 · 김미정 · 이용호 · 이병완



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 내분비내과	송선옥
공동 연구원:	동아대학교 병원 내분비내과	서성환
	국민건강보험 일산병원 연구분석팀	강민진
	국민건강보험 일산병원 내분비내과	남주영
		박경혜
		이수진
		김소라
		이성실
		김미정
	세브란스병원 내분비내과	이용호
		이병완

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀드립니다.

머리말

오랜 기간 동안 사용해온 고지혈증 치료제 및 치료 방침이 2013년 크게 변화가 있었다. ACC/AHA (미국심장학회(America. College of Cardiology, ACC)와 미국심장협회(America Heart. Association, AHA)) 가이드라인에서 발표된 심혈관질환의 예방을 위한 이상지질혈증의 치료지침에서는 LDL 콜레스테롤의 목표 기준을 정하지 않고 환자의 위험도에 따라 투약 강도를 결정하였다. 하지만 2013 ACC/AHA 치료지침이 아시아인을 대상으로 한 연구를 포함시키지 않았다는 점을 고려했을 때 우리나라를 비롯한 아시아에서 이와 같은 고강도 투약의 이점 및 부작용에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

우리나라는 다른 나라들과는 달리 전 국민이 의료보험에 가입되어 있어 2014년 국민건강보험공단에서 연구자들에게 국민건강보험공단 자료를 쉽게 활용할 수 있는 연구용 데이터를 배부하였다.

본 연구는 연구용 자료를 이용하여 스타틴 치료 후 다른 LDL 콜레스테롤 수치를 보이는 개개인의 경우에서의 심혈관예방 효과뿐만 아니라 지질 강하 정도에 따른 심혈관질환 발생 위험도 및 당뇨병 발병 위험도를 비교 분석하여 한국인을 위한 최적의 치료목표를 도출하여 제시하고자 하였다. 특히 스타틴의 치료가 장기적으로 필요한 고위험군 환자에서 스타틴의 적절한 용량 및 강도에 대한 한국인 자료로 근거를 제시하여 한국인을 위한 효과적인 치료지침개발에 참고가 될 수 있을 것으로 기대한다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝힌다.

2018년 7월

국민건강보험공단 일산병원장

김성우

일산병원 연구소 소장

최문정

목 차

요약	1
제 1 장 서 론	6
제1절 연구 배경 및 필요성	7
제2절 연구 목적	8
제 2 장 이론적 고찰	9
제1절 심뇌혈관질환과 이상지질혈증	10
제2절 콜레스테롤 저하제 스타틴	12
제3절 이상지질혈증 치료지침의 국내 적용	13
제 3 장 연구 자료 및 분석 방법	19
제1절 건강보험공단 건강검진 코호트 자료	20
제2절 연구대상	21
제3절 조작적 정의 (Operational Definition)	21
제4절 연구 설계	23
제5절 통계 분석	24
제 4 장 분석 결과	25
제1절 연구등록 인원 및 기초정보	26
제2절 LDL 콜레스테롤 값에 따른 질병 이환 위험도	32
제3절 스타틴 강도에 따른 질병 이환 위험도	38
제 5 장 결 론	44
참고문헌	52
부록	61

표목차

<표 2-1> 한국인의 이상지질혈증 진단 기준	14
<표 2-2> 한국인의 위험도 및 LDL 콜레스테롤 농도에 따른 치료 기준	15
<표 2-3> 위험도 분류에 따른 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL콜레스테롤의 농도에 따른 목표치 (2015 이상지질혈증 치료지침 참조)	15
<표 3-1> 각 질환의 조작적 정의	22
<표 3-2> 소득분위수 비율	22
<표 3-3> 검진 변수의 이상치 제외 기준	23
<표 4-1> Baseline Characteristics for Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Groups	29
<표 4-2> Baseline Characteristics according to disease or mortality	30
<표 4-3> Hazard Ratio of Death according to Achieved level of LDL cholesterol	32
<표 4-4> Hazard Ratio of DM occurrence according to Achieved level of LDL cholesterol	33
<표 4-5> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Achieved level of LDL cholesterol among All Diabetes Patients	35
<표 4-6> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Achieved level of LDL cholesterol among Diabetes Patients less than 65 years old	36
<표 4-7> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Achieved level of LDL cholesterol among Diabetes Patients over than 65 years old	36

<표 4-8> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Achieved level of LDL cholesterol among Diabetes Patients less than 75 years old	37
<표 4-9> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Achieved level of LDL cholesterol among Diabetes Patients over than 75 years old	37
<표 4-10> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) and Diabetes according to Intensity of Statins among All Patients	38
<표 4-11> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) and Diabetes according to Intensity of Statins less than 65 years	39
<표 4-12> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) and Diabetes according to Intensity of Statins more than 65 years	39
<표 4-13> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) and Diabetes according to Intensity of Statins less than 75 years	40
<표 4-14> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) and Diabetes according to Intensity of Statins more than 75 years	40
<표 4-15> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Intensity of Statins among All Diabetes Patients	41
<표 4-16> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Intensity of Statins among Diabetes Patients less than 65 years old	42
<표 4-17> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Intensity of Statins among Diabetes Patients more than 65 years old	42
<표 4-18> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Intensity of Statins among Diabetes Patients less than 75 years old	43
<표 4-19> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Intensity of Statins among Diabetes Patients more than 75 years old	43
<부록 표 1> 건강검진 DB (2009~2010) : 41개 변수	62

그림목차

[그림 2-1] 연령에 따른 이상지질혈증 유병률 현황	10
[그림 2-2] 연령과 성별에 따른 이상지질혈증 유병률 현황	11
[그림 2-3] 외국인과 한국인에서 각 스타틴에 의한 LDL콜레스테롤 강하율	16
[그림 3-1] 연구 기간과 분석대상자의 정의	24
[그림 3-2] 하위 분석 방법 Figure Subgroup analysis design	24
[그림 4-1] 조사의 연구 대상 - Figure Study Flowgram	26
[그림 4-2] Risk of All case Mortality : Kaplan–Meier curves during study period stratified by Achieved level of LDL cholesterol among All Diabetes Patients at baseline	37

요약

요약

1. 연구 배경 및 목적

심혈관질환은 전 세계적으로 중요한 사망원인이며, 한국에서의 심혈관질환의 유병률과 이로 인한 사망률도 급격하게 증가하고 있다.(참고문헌 1,2,3) 이상지질혈증은 흡연, 고혈압, 당뇨병, 비만과 더불어 심혈관질환의 주요 위험인자이며 혈중 지질농도의 개선을 통해 심혈관 질환을 예방할 수 있다는 것이 스타틴을 중심으로 한 연구들에서 이미 확인되었다. 연구결과들을 바탕으로 최근 ACC/AHA에서 발표된 심혈관질환의 예방을 위한 이상지질혈증의 치료지침에서는 여러가지 치료약물중에서 중등도 이상 강도의 스타틴을 일차 치료약제로 권고하고 있다.

그러나 최근 심혈관질환을 가지고 있는 환자들에서 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 이하로 낮추는 것이 추가적인 이득이 없음을 보여준 연구도 있었다. 이와 같은 투약 강도에 따른 지질 강하 정도는 환자에 따라 차이가 크므로 기존의 치료 목표를 없애고 일괄적인 중등도 이상의 용량으로 스타틴을 투약하는 것은 근거가 부족하며, 2013 ACC/AHA 치료지침이 아시아인을 대상으로 한 연구를 포함시키지 않았다는 점을 고려했을 때 우리나라를 비롯한 아시아에서 고강도 투약의 이점 및 부작용에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 현재까지는 한국인의 대규모 코호트를 통한 심혈관계 위험도 평가와 같은 자료가 부족하다.

당뇨병 또한 심혈관 질환의 중대한 위험인자로, 당뇨병이 있는 경우에는 고지혈증 치료 목표를 더욱 낮게 보고 당뇨병이 있다고 하면 스타틴 투약을 하도록 되어 있다. 스타틴을 투약하는 경우, 당뇨병 발생을 일부 증가시킨다는 보고도 있어서, 적극적인 스타틴 치료와 심혈관 질환의 발생 위험인자 감소에 논란이 되는 경우도 있다.

본 연구의 목적은 한국 건강보험 코호트 (건강검진 코호트 자료)를 이용하여 스타틴을 복용중인 이상지혈증 환자들의 LDL 콜레스테롤 값에 따른 심혈관질환의 위험도의 분석과 스타틴 사용자의 당뇨병 발병 위험도를 확인하여 보고자 하였다.

2. 연구 결과

2009년과 2010년 기준 LDL 콜레스테롤 값 측정 이전 1년간 동일한 종류와 용량의 스타틴을 복용한 자를 기준환자 (Index Patient)로 설정하고 LDL 콜레스테롤 값을 기준으로 대상자들의 기본 성향과 특징들을 분석하였다. 기존에 심혈관질환, 뇌혈관질환, 암 병력이 있던 자들은 제외하여서 일차 예방 목적의 스타틴 사용에 대한 강도와 위험도를 평가하고자 하였다. 최종 분석을 시행한 인원들의 평균 연령은 59.2 세이고 남성비율이 45.9% 이었다. 이상지질혈증 환자 중 당뇨병 환자의 비율은 13.5% 로 3,181명 이었다. 90% 이상에서 중간 강도의 스타틴을 복용하고 있었다.

• 전체 대상자에서

LDL 콜레스테롤 도달 정도에 따라, 전체 사망 및 당뇨병 발생의 위험도가 달라지는 지 확인해 보았다. LDL콜레스테롤 70mg/dL 초과~ 100mg/dL이하를 기준으로 하였다. 전체 대상자에서 LDL 콜레스테롤 70-100mg/dL 구간에 도달한 사람에 비하여 그 이외에 LDL 콜레스테롤 값 구간을 가진 경우에 사망에 대한 위험도에 차이가 없었다. LDL 콜레스테롤 70-100mg/dL 구간에 도달한 사람에 비하여 그 이외의 LDL 콜레스테롤 값 구간에 도달한 경우에 당뇨병 발생의 위험도에 유의한 차이를 찾아볼 수 없었다. 이는 연령 구간을 65세 미만, 초과로 나누었을 때에도, 75세 미만, 초과로 나누었을 때에도, 남성과 여성으로 나누어 보았을 때에도 당뇨병 발생에 대한 위험도에는 차이가 없었다.

• 당뇨병 환자에서

LDL 콜레스테롤 70mg/dL초과~ 100mg/dL이하를 기준으로 하여 LDL 콜레스테롤이 130mg/dL 초과인 경우 모든 사망에서 위험도가 유의하게 높았다. 연령구간에 따른 위험도를 확인하기 위하여 65세와 75세를 기준으로 하여 구분하여 확인하였다. 65세 미만에서 전체 당뇨병 환자 군에서와 마찬가지로 LDL 콜레스테롤이 130mg/dL 초과인 경우 모든 사망에서 위험도가 유의하게 높았고 (Hazard Ratio 2.23, 95% CI 1.07-4.65, p=0.033), 75세 미만 군에서도 모든 사망에 대한 위험도가 높았다. (Hazard Ratio 1.93, 95% CI 1.10-3.38, p=0.022) 뇌혈관질환의 발생에서 LDL 콜레스테롤이 100mg/dL 초과~130mg/dL 이하인 군에서 위험도가 유의하게 낮았다. Hazard Ratio 0.20, 0.04-0.97, p=0.045) 65세 이상에서는 모든 사망에 대해서 LDL 콜레스테롤 도달 수치에 따른 위험도 차이를 보이지 않았고, 심뇌혈관질환 전체에 대한 위험도 및 심혈관 질환과 뇌혈관질환 각각에 대한 위험도에서도 차이를 보이지 않았다.

- 스타틴 강도에 따른 하위 분석에서

저강도 스타틴 사용을 기준으로 하여, 연령, 성별, 체질량 지수, 수축기혈압, 사회경제적 수준을 보정한 이후, 스타틴의 강도에 따라 질병 발생 위험도를 확인하였다. 모든 사망에 대하여서 중등도, 고강도 스타틴에서 의미있는 위험도 감소를 보여주지 못했다. 당뇨병 발생의 경우에도 어느 강도 스타틴을 사용하던지 위험도 비에 유의한 차이를 보이지 않았다.

- 기존 당뇨병을 가진 대상자에서 스타틴 강도에 따른 각 질병 발생 위험도

당뇨병 환자의 경우에는 LDL 콜레스테롤이 도달해야 하는 목표치가 더욱 낮고, 권장되는 스타틴의 강도는 높다. 이에 당뇨병 환자만을 별도로 추출하여 스타틴의 강도에 따라, 사망 및 각 질병 발생의 위험도가 달라지는 지 확인해 보았다. 저강도 스타틴에 비하여 중등도 혹은 고강도 스타틴의 사용이 모든 사망, 심뇌혈관질환 원인 사망, 심혈관질환 발생, 뇌혈관질환 발생 등에 차이가 있는지 보았을 때 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 결론

본 연구의 분석결과, 한국인에서 심혈관질환 발생에서 LDL 콜레스테롤값이 낮으면 낮을수록 위험도가 감소하는 직선 형태의 비례관계를 보이지 않았다. 사망 및 당뇨병 발생 위험도에 있어서 스타틴 강도의 차이는 보이지 않았고, 당뇨병 환자에서 LDL 콜레스테롤 70mg/dL초과~ 100mg/dL이하를 기준으로 하여 LDL 콜레스테롤이 130mg/dL 초과인 경우 모든 사망에서 위험도가 유의하게 높았다.

과거의 대규모 임상연구들에서는 심혈관질환의 이차발생을 예방하기 위해서는 LDL 콜레스테롤 값이 낮으면 낮을수록 좋다는 이론 (the Lower the Better)과는 불합치하는 결과이다. 기존의 임상연구들에서 심혈관질환 위험도가 높은 환자들을 대상으로 진행되었으나, 본 연구는 심혈관질환의 과거력이 없는 일차예방 목적의 인원들을 대상으로 진행한데 기원한 차이점으로 생각된다. 그리고 심혈관질환을 가지고 있는 환자들에서 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 이하로 낮추는 것이 추가적인 이득이 없음을 보여준 최근의 연구결과와 일치하는 결과를 보여주었다. 스타틴의 강도가 높아질수록 사망에 대하여 더 큰 위험도 감소를 보여주지 않음을 확인할 수 있었고, 당뇨병이 있는 환자에서 시행한 세부분석 결과에서도 동일한 경향을 보여주었다. 본 연구에서는 대규모 임상연구와는 달리 실제 임상환경에서 도달된 LDL 콜레스테롤 값과 스타틴 강도에 따른 심혈관질환

발생을 비교분석하였다. 특히 본 연구 분석에 이용한 건강검진 코호트 자료는 한국인의 일반적인 특성을 가지는 자료로서 분석에 포함된 연구 대상자의 3/4 이상이 65세 미만으로 일차적인 심뇌혈관 질환의 위험도 감소가 필요한 중장년층을 51~71개월 가량을 경과 관찰하며 얻은 결과이다.

각각의 스타틴은 약리학적 기전과 효과적인 측면에서 서로 다른 특징을 가지고 있으며, 한국인에서는 동일한 종류와 용량을 사용해도 서양인에 비해서 더 많은 LDL 콜레스테롤 감소효과를 보인다. 스타틴은 새로운 당뇨병 발생을 포함한 다양한 부작용을 가지고 있으며, 대부분의 부작용이 스타틴의 강도와 용량에 비례한다. 본 연구결과에 따르면 스타틴 강도는 심혈관질환 발생에 차이가 없었으므로 스타틴 강도에 따라서 뇌혈관발생은 차이가 있으며 저강도 스타틴을 사용할 때보다 중등도 및 고강도 스타틴의 사용시 그 위험도가 줄어든다. 또한 이러한 차이는 65세 미만의 대상자들에서 두드러진다. 하지만 스타틴 강도에 따른 사망률의 차이는 보이지 않았다. 한국인에서 심혈관질환의 일차 예방을 위해서 고용량의 스타틴을 일괄적으로 권고하기 보다는 비용과 부작용 등을 고려하여 스타틴을 강도를 조정할 수 있겠다.

본 연구는 대규모 코호트 자료분석을 통해서 스타틴 치료 후 다른 LDL 콜레스테롤 수치를 보이는 개개인의 경우에서의 심혈관질환 예방 효과뿐만 아니라 지질 강하 정도에 따른 심혈관질환 발생 위험도를 비교분석하여 한국인을 위한 최적의 치료목표를 도출하여 제시한 첫 번째 시도였다. 특히 스타틴의 치료가 장기적으로 시행되어야 하는 일차 예방 목적의 스타틴 강도에 대한 근거를 제시하여 한국인을 위한 효과적인 치료지침개발에 참고가 될 수 있을 것이다. 뿐만 아니라, 이후 사회경제적인 측면에서의 유용성을 분석하기 위한 기초 근거로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

제 1 장

서 론

제 1 절 연구의 배경 및 필요성	7
제 2 절 연구의 목적	8

제1장 서론

제1절 연구 배경 및 필요성

심혈관질환은 전세계적으로 중요한 사망원인이며, 한국에서의 심혈관질환의 유병률과 이로 인한 사망률도 급격하게 증가하고 있다.(참고문헌 1-3) 이상지질혈증은 흡연, 고혈압, 당뇨병, 비만과 더불어 심혈관질환의 주요 위험인자이며 혈중 지질농도의 개선을 통해 심혈관 질환을 예방할 수 있다는 것이 스타틴을 중심으로 한 많은 연구들에서 밝혀지고, 이를 통해서 스타틴이 심혈관질환을 예방하는데 가장 비용대비 효과적인 약물임이 밝혀져 있다. (참고문헌 4-12) 이런 연구결과들을 바탕으로 최근 ACC/AHA에서 발표된 심혈관질환의 예방을 위한 이상지질혈증의 치료지침에서는 여러가지 치료약물중에서 스타틴을 일차 치료약제로 권고하고 있다. 가장 최근 2013 ACC/AHA 치료지침에서는 LDL 콜레스테롤의 목표 기준을 정하지 않고 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 농도를 약 50% 이상 강하시킬 것으로 예상되는 고강도의 스타틴, 혹은 30~50% 가량 강하시킬 것으로 예상되는 중간강도의 스타틴을 투약할 것을 추천하였다. (참고문헌 13) 그러나 최근 심혈관질환을 가지고 있는 환자들에서 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 이하로 낮추는 것이 추가적인 이득이 없음을 보여준 연구도 있었다. (참고문헌 14) 이와 같은 투약 강도에 따른 지질 강하 정도는 환자에 따라 차이가 크기 때문에(참고문헌 15) 기존의 치료 목표를 없애고 일괄적으로 중등도 이상 용량의 스타틴을 투약하는 것은 근거가 부족할 것으로 생각되며, 2013 ACC/AHA 치료지침이 아시아인을 대상으로 한 연구를 포함시키지 않았다는 점을 고려했을 때 우리나라를 비롯한 아시아에서 이와 같은 고강도 투약의 이점 및 부작용에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 현재까지는 한국인의 대규모 코호트를 통한 심혈관계 위험도 평가와 같은 자료가 부족하다.

당뇨병 또한 심혈관 질환의 중대한 위험인자로, 당뇨병이 있는 경우에는 고지혈증 치료 목표를 더욱 낮게 보고 당뇨병이 있다고 하면 스타틴 투약을 하도록 되어 있다. 스타틴을 투약하는 경우, 당뇨병 발생을 일부 증가시키며 용량이나 강도에 따라 위험도

가 다르다는 보고도 있어서,(참고문헌 16-21) 적극적인 스타틴 치료와 심혈관 질환의 발생 위험인자 감소에 논란이 되는 경우도 있다.

제2절 연구 목적

최근 ACC/AHA 권고안에서 제시한 스타틴 사용 후에 LDL 콜레스테롤 도달 목표치 없이, LDL 콜레스테롤의 절대값보다는 스타틴의 강도와 LDL 콜레스테롤의 강하율(reduction rate)을 더 중요하게 강조하고 있다. 따라서, 스타틴을 복용 중인 이상지혈증 환자들의 LDL 콜레스테롤 값에 따른 심뇌혈관 질환의 위험도 분석과 당뇨병 발병 위험도를 확인하고 따라서, 본 연구의 목적은 한국 건강보험 코호트(건강검진 코호트 자료)를 이용하여 스타틴을 복용중인 이상지혈증 환자들의 LDL 콜레스테롤 값에 따른 심뇌혈관 질환의 위험도의 분석과 스타틴 사용자의 당뇨병 발병 위험도를 확인하고, 스타틴 강도 별 질병 이환 위험도를 알아보려고 한다.

제2장

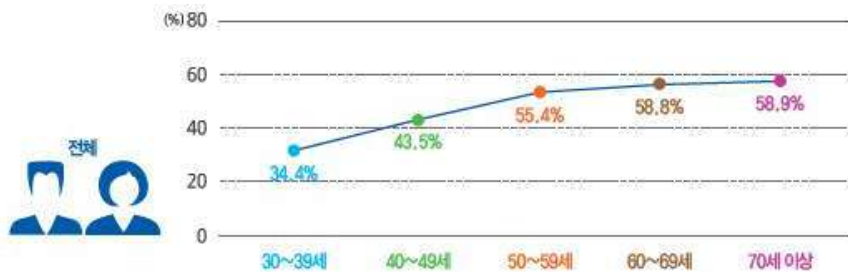
서론

제 1 절 심뇌혈관질환과 이상지질혈증	10
제 2 절 콜레스테롤 저하제 스타틴	12
제 3 절 이상지질혈증 치료지침의 국내 적용	13

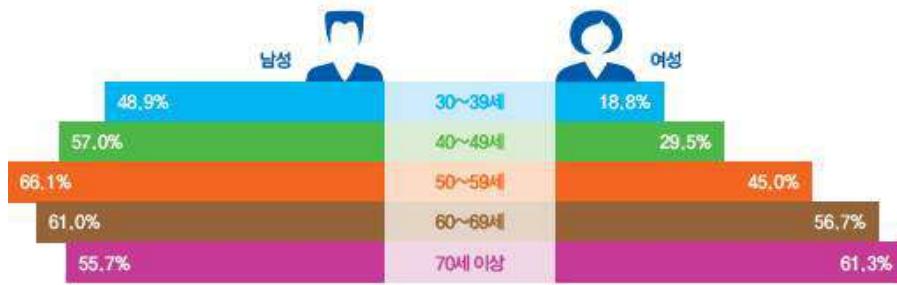
제2장 이론적 고찰

제1절 심뇌혈관질환과 이상지질혈증

심혈관 질환은 전 세계적으로 흔한 질병이며 주요 사망원인으로 질병에 의해 삶의 질이 감소하고, 개인과 국가에게 많은 경제적인 부담이 발생한다. 전 세계적으로 연간 1,700만 명이 심혈관계 질환으로 사망하는데, 이는 전체 사망 원인의 30% 정도에 달한다. 우리나라에서도 심혈관계 질환은 주요 사망원인으로 2012년 관상동맥질환 사망률은 남자는 10만 명당 31명, 여자는 10만 명당 27명 주요 사망 원인 2~3 위로 압도적으로 상위권을 차지하고 있다.(참고문헌 1-3) 국내에서 진행되었던 Korea Heart Study (KHS) 연구에서 이상지질혈증은 심뇌혈관계 질환에 가장 영향을 많이 미치는 위험인자 중 하나로 제시하고 있다. (참고문헌 22) 우리나라 성인인구에서 전체 이상지질혈증 유병률은 낮게는 30% 전후부터 높게는 60%를 넘는 수준까지 다양하게 보고되었고(참고문헌 23-25), 2015년 발표된 자료에 따르면, 이상지질혈증 유병률은 우리나라 30세 이상의 성인 중 약 절반이 가지고 있으며, 연령이 증가할수록 유병률이 증가한다고 알려져 있다. 연령별 유병률을 성별에 따라 확인해 보면, 남성의 경우 전 연령대에서 두 명 중 한 명에서 이상지질혈증을 나타낸다. 젊은 여성에서는 비율이 20% 미만으로 상대적으로 낮으나 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가하여서 폐경 이후 50대 이상에서는 남성과 같이 약 두 명 중 한 명 비율로 이상지질혈증을 가지고 있다.(참고문헌 26-28)



[그림 2-1] 연령에 따른 이상지질혈증 유병률 현황



[그림 2-2] 연령과 성별에 따른 이상지질혈증 유병률 현황
(출처: 한국지질·동맥경화학회. Dyslipidemia Fact Sheet in Korea, 2015.) (참고문헌 29)

각각의 위험 인자에 대한 평가 방법에 대해서는 국가별 치료지침마다 차이가 있다. (참고 문헌 12, 29-31) 이상지질혈증은 심뇌혈관질환의 대표적인 위험 요인으로, 생활 습관 개선이나 약물 치료로 조절할 수 있는 것으로 알려져 있다. 관상동맥질환과 뇌졸중, 말초혈관질환을 예방하기 위하여 기존에 심혈관계 질환이 없는 환자에게서 심혈관계 질환의 위험 인자를 조절하거나 제거해서 심혈관계 질환을 예방하는 1차 예방(primary prevention), 기존 심혈관계 질환이 있던 환자에게서 질병의 진행을 억제하고 질병으로 인한 사망을 포함한 합병증을 예방하는 2차 예방(secondary prevention)이 있다. 심혈관계 질환의 1차 예방은 주로 위험인자에 관한 것으로 조절 가능한 인자(modifiable factor) - 식이, 운동, 흡연, 음주, 비만, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등과 조절할 수 없는 인자(nonmodifiable risk factor)- 나이, 인종, 성별, 가족력 등으로 기존에 Framingham Heart study에 기반한 Framingham risk score 로 위험도를 평가할 수 있으며 최근까지도 임상에서 사용되고 있다. (참고 문헌 13, 30-36)

2002년에 발행된 Adult Treatment Panel(ATP) III guideline 이후 2004년도 수정 보완된 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) 치료지침에 따라 심혈관계 위험인자(흡연, 고혈압, 낮은 HDL 콜레스테롤, 연령, 관상동맥질환 조기발병의 가족력) 항목의 개수에 따라 위험인자가 2개 이상인 군을 중등도 위험군으로, 위험인자가 없거나 1개인 경우를 저위험군으로 분류하여 저밀도 (low dense lipoprotein, LDL) 콜레스테롤의 목표치를 나누어 치료하는 방법이 오랜 기간동안 사용되어 왔다.(참고 문헌 37)

기존 ATP III 지침을 업데이트하여 2013년도에 미국 심장학회(American College of Cardiology, ACC)와 미국 심장협회(American Heart Associate, AHA)는 ACC/AHA 치료

지침을 발표하였다. 대규모의 무작위 대조군 임상연구들의 결과를 기반으로 하여 LDL 콜레스테롤의 목표 기준을 정하지 않고 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 농도를 약 50% 이상 강하시킬 것으로 예상되는 고강도 스타틴, 혹은 30~50% 가량 강하시킬 것으로 예상되는 중간강도 스타틴을 투약할 것을 추천하였다. (참고 문헌 13)

제2절 콜레스테롤 저하제 스타틴

1986년 The Multiple Risk of CHD Factor Intervention Trial에서 혈중 총콜레스테롤이 관상동맥질환 관련 사망위험과 강한 연관성이 있음을 보고한 이래 (참고문헌 38) 1994년 Lancet에 발표된 Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)에서 기존 심혈관질환이 있는 환자에게 스타틴을 처방하여 LDL콜레스테롤을 낮추어 심혈관질환에 의한 사망과 전체 사망률까지 감소함을 보여 주었다.(참고문헌 39-42) 이후에 WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study), CARE(Cholesterol and Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), AFTEX/CAPS (The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) 등의 여러 연구에서 LDL콜레스테롤을 낮추는 것이 심혈관질환의 예방과 치료에 큰 역할을 하는 것이 알려졌고, 최근의 TNT (Treating to New Targets Study) 와 PROVE-IT(Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Trial) 연구까지 고위험군 환자에게 최대한 LDL콜레스테롤을 많이 낮추어 주는 것이 효과적인 것이 확인되었다. 현재는 심혈관질환의 치료와 예방에 있어 LDL콜레스테롤 감소가 가장 중요한 치료법이며 고위험군에서는 가능한 많이 낮추는 것이 좋다는 점을 받아들이고 있다. (참고문헌 43-58)

스타틴의 사용은 일반인 뿐만 아니라, 일반인에 비해 절대위험이 3~5배 이상 높은 2형 당뇨병 환자에서도 심혈관질환에 대한 일차예방 효과 및 이차 예방 효과를 확인하였다. The Heart Protection Study에서는 뇌졸중이나 말초혈관 질환이 있었던 환자에서 스타틴 치료 시 재발 위험을 감소시키고, 치료 시작 전 환자의 LDL콜레스테롤의 혈중 농도나 혈관 질환의 병력 유무, 전반 적인 위험 요인 등과 무관하게 이로온 효과가 보여주었다. 그리고, 혈청 콜레스테롤치와 뇌졸중 사이에 관련성이 없음에도 스타틴 치료를 하는 경우 심혈관질환과, 뇌혈관질환도 감소하였다. The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) 연구에서는 70~82세의 노인에게 3년간 스타틴을 투여함으로써 심혈관 질환이 현저하게 감소하여서 고령에서도 스타틴 사용에

제한이 없음을 보여주었다. (참고문헌 8, 9, 59,60)

스타틴이 오랜 기간 동안 사용되고, 비만 및 대사성 질환, 이상지질혈증 환자가 점차 늘어나고 있어 그 부작용에 대해서도 고려하고 있다. 2008년 발표된 5 개의 기존 무작위 비교연구 (Randomized Controlled Trials, RCT) 대상의 메타 분석 연구에서 pravastatin을 제외한 statin 의 사용은 당뇨병의 발생 위험을 높이는 것으로 보고하였다(상대위험도 :1.14, 95% CI:1.02-1.28). 13개의 무작위 비교연구에 대하여 메타분석을 시행하여 스타틴 치료가 당뇨병 발생을 9% 높이고(오즈비 =1.09, 95 % 신뢰 구간:1.02-1.17), 각각의 스타틴 종류에 따른 하위 분석에서도 동일한 결과를 보였다는 보고도 있었다. 이후에도 스타틴 사용시에 심혈관 질환의 발생 위험은 낮아지지만, 당뇨병의 발생 위험도는 높아진다는 메타 연구가 보고되기도 하였다. 스타틴의 효과를 가장 대표적으로 알려 주었던 무작위 비교연구 중 하나인 JUPITER 연구(2008) 에서 총 17,802명이 참여하여 rosuvastatin 20mg 투여군과 위약군으로 나누어 평균 1.9년간 추적 관찰한 결과, 투여군에서 270명(3.0%)이 새로이 당뇨병으로 진단된 반면, 위약군에서는 216명이(2.4%) 발생하여 대조군 대비하여 로슈바스타틴군의 당뇨병 발생률이 26% 높다고 보고하였다. 양 군간의 인원 차이는 54명이었으나 많은 사람들이 당뇨병 발생 위험에 대하여 관심을 갖게 되었고, 이후 2012년에 JUPITER 연구에서 스타틴으로 인한 당뇨병 발생은 당뇨병 고위험군에서만 28% 증가하고, 저위험군의 당뇨병 발생위험은 증가하지 않았다고 보고하였다. 이 후 8개의 multicentre, observational study 로 40세 이상의 환자 136,966명을 대상으로 하여 확인한 결과 고강도의 스타틴이 저강도의 스타틴에 비하여 스타틴을 일상적으로 사용한 첫 2 년 동안 당뇨병의 발생 위험을 15% 증가시키며 (상대위험도 1.15, 95 % 신뢰 구간 1.05 ~ 1.26), 위험도 증가는 사용 첫 4 개월 동안 가장 높다고 보고하였다 (상대위험도 1.26, 95 % 신뢰 구간 1.07-1.47). (참고문헌 16-21)

당뇨병과 이상지질혈증은 심혈관 질환의 대표적인 위험인자로, 이상지질혈증 치료를 위하여 스타틴을 사용할 경우에 당뇨병 발생의 위험이 높아진다면 이는 스타틴의 효과를 상쇄할 수 있을 수도 있어, 위험도 대비 효과를 고민해야 하는 중요한 부분이다.

제3절 이상지질혈증 치료지침의 국내 적용

국내에서는 한국지질동맥경화학회 중심으로 유관학회에서 고지혈증 치료지침 위원회를 구성하여 1996년 치료지침 1판 이후, 2015년 제3판 이상지질혈증 치료지침을 발표하

였다. (참고문헌 28) 한국인에 있어 심장혈관질환의 위험도를 평가할 수 있는 연구가 마련되어 있지 않아서, 최근 해외의 경향을 따르지 못하고, 과거의 접근법을 사용하면서, 개개인의 특성을 감안하여 환자와의 의견을 조율하고 치료자의 임상적 판단에 근거하여 치료 여부를 결정하도록 하고 있다.

〈표 2-1〉 한국인의 이상지질혈증 진단 기준

LDL 콜레스테롤^a	(mg/dL)
매우높음	≥ 190
높음	160~189
경계	130~159
정상	100~129
적정	< 100
총 콜레스테롤	(mg/dL)
높음	≥ 240
경계	200~239
적정	< 200
HDL 콜레스테롤	(mg/dL)
낮음	≤ 40
높음	≥ 60
중성지방	(mg/dL)
매우높음	≥ 500
높음	200~499
경계	150~199
적정	< 150

^a이상지질혈증 진단의 LDL 콜레스테롤 '높음' 기준의 경우 치료지침의 저위험군(주요 심혈관계 위험요인 1개 이하) 환자에서 약물치료 시작 권장기준으로 사용할 수 있음. 중등도 위험군의 경우 LDL 콜레스테롤 '경계' 기준을 약물치료 시작 권장기준으로 사용할 수 있음. 고위험군 환자의 경우 LDL 콜레스테롤 '정상' 기준을 약물치료 시작 권장기준으로 사용할 수 있음. 초고위험군의 경우 LDL 콜레스테롤 값에 관계없이 약물치료 시작을 권장함. *2015 이상지질혈증 치료지침 참조

〈표 2-2〉 한국인의 위험도 및 LDL 콜레스테롤 농도에 따른 치료 기준

위험도	LDL 콜레스테롤 농도				
	70~99	100~129	130~159	160~189	≥190
초고위험군* 관상동맥질환 허혈성 뇌졸중 일과성 뇌허혈발작 말초혈관질환	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작
고위험군 경동맥질환† 복부동맥류 당뇨병	생활습관 개선 및 투약고려	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작
중등도 위험군§ 주요위험인자 2개 이상	생활습관 개선	생활습관 개선 및 투약고려	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작
저위험군§ 주요위험인자 1개 이하	생활습관 개선	생활습관 개선	생활습관 개선 및 투약고려	생활습관 개선 및 투약시작	생활습관 개선 및 투약시작

*급성심근경색 발생 시 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관 없이 바로 스타틴을 투약한다. 급성심근경색 이외의 초고위험군의 경우 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만에서도 스타틴 투약을 고려할 수 있다.

† +50%가 넘는 경동맥 협착이 확인된 경우

§ 중등도 위험군과 저위험군의 경우는 수주 혹은 수개월간 생활습관 개선을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도가 높을 시 스타틴 투약을 고려한다.

*2015 이상지질혈증 치료지침 참조

〈표 2-3〉 위험도 분류에 따른 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤의 농도에 따른 목표치
(2015 이상지질혈증 치료지침 참조)

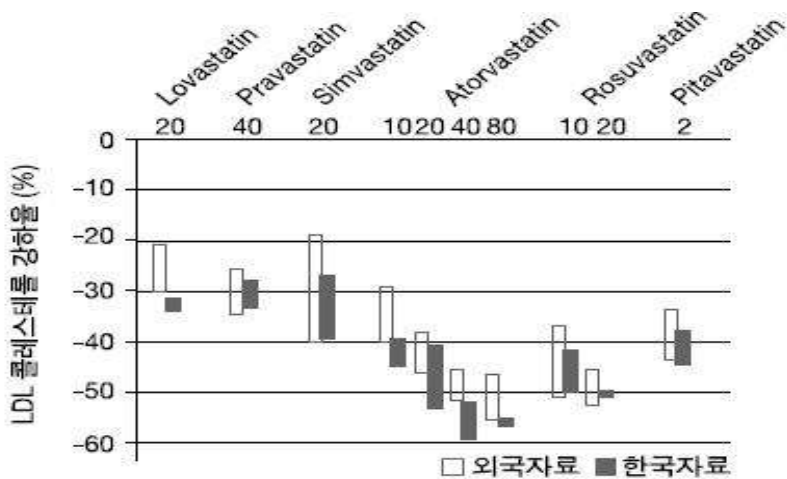
위험도	LDL 콜레스테롤 목표 (mg/dL)	non-HDL 콜레스테롤 목표 (mg/dL)
초고위험군 관상동맥질환 허혈성 뇌졸중 일과성 뇌허혈발작 말초혈관질환	<70	<100
고위험군 경동맥질환* 복부동맥류 당뇨병	<100	<130
중등도 위험군 주요위험인자 2개 이상	<130	<160
저위험군 주요위험인자 1개 이하	<160	<190

*50%가 넘는 경동맥 협착이 확인된 경우

2013 ACC/AHA 권고안을 우리나라 및 아시아에서 바로 적용하기에는 무리가 있다. 단순히 LDL 콜레스테롤의 수치를 낮추는 것이 심뇌혈관계 질환을 비례하여 감소시키지는 않으며, 주요 위험인자들로 위험도 평가하는 것은 실제 심혈관계질환의 위험도의 약 절반 정도만 예측할 수 있어, 여기에 포함되지 않은 여러 가지 다른 위험인자들을

고려해야 한다. 또한 그 반응도 다양해서 최근 연구에서 LDL 콜레스테롤 레벨을 낮추는 것이 성별, 연령, 당뇨병 유무에 따라 이익의 정도가 달랐던 보고도 있고, 최근 심혈관질환을 가지고 있는 환자들에서 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 이하로 낮추는 것이 추가적인 이익이 없음을 보여준 연구도 있었다. (참고문헌 14, 28)

뿐만 아니라, 2013 ACC/AHA 치료지침은 아시아인에 대한 연구가 포함되지 않았다. 현재 우리나라의 허혈성 심장질환에 의한 사망률은 서구에 비하여 낮아서 서구의 위험도 기준을 그대로 사용하는 것이 위험도를 과대 산정할 수 있어서, 고강도 스타틴 투약에 대한 이익과 부작용에 대한 평가가 필요하다. 동양인은 서양인에 비해 상대적으로 적은 용량의 스타틴에서도 LDL 콜레스테롤의 강하효과를 보여서 일본의 경우에는 스타틴의 권장 용량이 낮게 설정되어 있고, 실제 같은 용량을 투여한 경우 서양인 보다 동양인의 혈중 스타틴 농도가 높다는 보고도 있다. 한국인을 포함한 동양인에서 동일 용량의 스타틴을 투여 시 서양인에 비해 LDL 콜레스테롤이 감소하는 효과가 더 우수하여 적은 스타틴 용량으로 LDL 콜레스테롤 목표수치에 도달할 수 있다는 근거에서 낮은 용량으로 시작해 증량할 수 있다고 권고하기도 하였다. (참고문헌 61)



[그림 2-3] 외국인과 한국인에서 각 스타틴에 의한 LDL콜레스테롤 강하율

스타틴의 효과에 대한 연구는 여러 연구에서 증명되어 있지만 주로 백인 남성에서 이루어진 경우가 많고, 여성이나 고령 혹은 다른 인종, 특수 인구 집단에서 수행된 연구는 상대적으로 드물다. 스타틴에 대한 연구들에서 여성은 전체 대상자 중 소수인 경우가 많고, 성별에 따른 결과를 나타내지 않은 경우도 있다. 심혈관 질환자에게 simvastatin을 사용한 4S연구에서 여성은 19% 였는데, 남성의 경우 사망 및 심혈관 질환에서 모두

효용성을 보인 반면 여성에서는 사망에 있어서 위험도를 감소시키지 못했다. 심근 경색의 과거력이 있는 자를 대상으로 pravastatin의 효과를 확인한 Cholesterol and Recurrence Event (CARE) Trial에서 14%의 여성이 포함되었는데 심혈관질환, 사망 및 뇌졸중에 대한 위험도가 모두 감소함을 보여주기도 하였다. (참고문헌 39-42, 45-47)

심혈관계 질환은 고령, 특히 65세 이상의 연령에서 총 사망 및 심혈관계 질환이 흔히 발생한다. 60~70세의 환자가 과반수 이상을 차지하였던 4S 연구에서 simvastatin 사용군에서 심혈관 사건과 전체 사망률 모두 30% 가까이 감소하였다. (참고문헌 39,40) 65세 이상이 과반수 이상, 70세 이상이 25% 이상이 참여한 Heart Protection Study (HPS)에서도 simvastatin 군에서 심혈관 질환 사건이 감소되었다. (참고문헌 59) Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) 연구에서는 혈관질환이 있거나 위험도가 높은 70~82세의 고령 환자를 대상으로 pravastatin을 사용하였는데 심혈관질환이 유의하게 감소하였다. (참고문헌 8,9) 이 연구에서 여성이 52%를 차지하여 다른 연구에 비해 여성의 비율이 높았다. Study Assessing Goal in the Elderly (SAGE) 연구에서는 심전도 상 허혈성 변화가 있는 65세 이상 환자 893명에게 고용량 atorvastatin 80mg과 통상 사용 용량인 pravastatin 40mg의 효과를 평가하고자 하였는데 두 군에서 모두 심혈관질환은 감소하였다. (참고문헌 62) 고용량 atorvastatin 사용군에서 전체 사망률이 감소하는 경향은 보였으나 유의하지 않았다. Treating to New Target (TNT) 연구에서는 안정형 협심증을 가진 1만여명을 대상으로 atorvastatin 80mg과 10mg의 효용을 비교하였는데 38%가 65~75세의 고령자였다. (참고문헌 6, 56) 고용량에서 저용량 보다 상대위험도가 더욱 감소하였고, 이후 시행된 메타 분석에서도 65세에서 82세에 이르는 심혈관질환이 있는 사람에서 스타틴의 효능은 지속되었다.

우리나라는 전 세계적으로 유래 없는 빠른 속도로 고령화 사회로 진행되어 2026년에 초고령화사회에 도달하고, 우리나라 인구 전체의 지질 분포와 이에 따른 질병분포에 변화가 올 것으로 예상된다. 나이가 증가함에 따라 심혈관계 위험이 비례하여 증가하지만, 여성의 심혈관질환 위험도는 남성보다 약 10~15년 가량 후에 비슷해지는 것으로 보고된 바가 있어, 빠른 속도로 고령화가 이루어지고 있는 우리나라에서 한국인의 특성과, 고령에서는 여성 인구가 비율이 높아지는 점을 고려한 위험도 평가가 이루어져야 하겠다. 초고위험군과 위험군에서 우선적으로 스타틴을 사용하는 것에는 큰 이견이 없지만 한국인을 대상으로 하여 확인된 치료 범위 혹은 용량에 대한 국내 연구가 필요한 상태이다.

그리고, 부작용을 고려하지 않을 수 없는데, 드물지만 치명적일 수 있는 간 독성과 근육 독성 등이 있어서 75세 이상에서, 다양한 약제를 복용하는 경우, 스타틴과 대사 경로가 같은 약제를 복용하는 경우, 복합 요법이 필요한 동반 질환이 있을 경우에는 소량부터 서서히 증량하도록 하고 있다. 최근 스타틴 사용이 당뇨병 발생을 증가시킨다는 연구 결과가 있는데 대부분 당뇨병 전단계 혹은 경계에 있던 사람에서, 고용량의 스타틴을 사용한 군에서 더 많이 발생하였다. (참고문헌 16-21)

따라서, 외국 이상지질혈증 치료지침을 국내에 바로 적용하기보다는, 한국인 특성에 알맞은 치료를 위하여 우리나라 인구에서 고강도 투약의 장단점을 확인하고, 스타틴이 실제로 질병을 예방하는 농도와 안전하게 사용할 수 있는 약제 농도를 확인하여 과학적 근거를 충분히 확보하는 것이 필요하겠다.

제3장

연구 자료 및 분석 방법

제 1 절 건강보험공단 건강검진 코호트 자료	20
제 2 절 연구대상	21
제 3 절 조작적 정의	21
제 4 절 연구 설계	23
제 5 절 통계 분석	24

제3장

연구 자료 및 분석 방법

제1절 건강보험공단 건강검진 코호트 자료

우리나라는 전 국민 의료보험 체계로, 2000년대 이후 전 국민의 건강 보험 자료에 대한 체계적인 관리를 도모하고 있다. (참고문헌 63) 국민건강보험공단은 2014년 연구용 Data Base (DB)인 건강검진 코호트(Cohort) DB를 발표하였다. 진료행위별로 청구한 명세서를 DB화하고 이로부터 DB를 구축하여 연구에 활용하는데, 그 중 건강 검진 데이터 코호트는 건강검진 수검자 중심의 의료이용 및 건강결과 분석을 위해 2002~2003년 일반건강검진 수검자 중 2002.12월말 기준 40세 ~ 79세의 건강보험 자격유지자 515만명의 10%인 약 51만명에 대한 2002~2015(14년간)의 정보를 코호트형식으로 구축한 개인식별이 불가능한 연구용 자료이다. 검진 DB는 2002년~2015년 국민건강보험공단에서 국민들을 대상으로 실시한 일반검진 1차 및 2차 생애전환기 건강진단 1차 및 2차, 암 검진 및 영유아 검진 자료 등으로 구성되어 있다. 자격정보(사회경제적 정보 및 장애, 사망 정보 포함), 의료이용정보(진료, 건강검진 정보) 및 요양기관 현황 정보가 포함되어 있다.

해마다 건강보험공단에서 발표하는 『건강검진통계연보』에 의하면 일반검진 수검률은: (2003년) 48%, (2007년) 60.0%, (2008년) 65.3%, (2009년) 66.0%, (2010년) 68.2%, (2011년) 72.6%, (2012년) 72.9%, (2013년) 72.1%, (2014년) 74.8%, (2015년) 76.1% 일반검진 : (2003년) 48%, (2007년) 60.0%, (2008년) 65.3%, (2009년) 66.0%, (2010년) 68.2%, (2011년) 72.6%, (2012년) 72.9%, (2013년) 72.1%, (2014년) 74.8%, (2015년) 76.1% 으로 해마다 증가하고 있다. 본 연구에서 기준으로 사용하는 2009년~ 2010년도에는 국민 건강보험대상자의 약 70% 정도가 건강검진을 받았다.

2002년 검진 코호트 등록 인원은 514,866명, 2003년 514,515명, 2009년 494,192명, 2010년 490,255명, 2015년 467,132명이다.

제2절 연구대상

대상자

건강보험에서 LDL 콜레스테롤 검사를 시행한 것은 2009년부터이므로 본 연구의 대상은 2009년 이후 LDL 콜레스테롤 검사를 포함한 건강검진을 시행한 사람으로 하였다. 2009년과 2010년 LDL 콜레스테롤 값을 가진 인원 중에서 2009년과 2010년 기준 LDL 콜레스테롤 값 측정 이전 최근 1년동안 180일 이상 동일한 종류와 용량의 스타틴을 복용한 인원들만 선별하여 기준환자(Index Patient)으로 설정하고 기준 환자들의 심혈관 질환 발생과 사망 및 당뇨병 발생에 대해서 분석하였다. 코호트 인원자료는 모두 익명화 되어 있어서 개인정보 노출의 우려가 없으며, 코드화된 자료만을 분석에 이용하였다.

제3절 조작적 정의 (Operational Definition)

고지혈증 치료제 스타틴 (statin) 복용력

대상자의 스타틴 사용 여부에 대한 조사는 과거에 판매되거나 현재 판매중인 모든 스타틴 (복합제 포함)의 코드를 찾아서 대입하여 사용여부를 확인한다. 기준 LDL 콜레스테롤 값 기준으로 180일 이상 동일한 용량과 종류의 스타틴을 처방받은 인원들을 대상으로 분석을 시행하였다.

기준 LDL 콜레스테롤값 측정 이전 1년간 스타틴 종류 및 용량의 변경이 있었던 인원들은 분석에서 제외하였다. 또한 악성종양 (C code) 환자들도 분석에서 제외하였다.

스타틴 강도 분류

스타틴의 강도 분류는 2013 ACC/AHA 권고안에서 표기된 대로 분류하였으며 그 내용은 다음과 같다. (참고문헌 13)

Table 1: Statin Therapy

High Intensity	Moderate Intensity	Low Intensity
Atorvastatin (40†)-80 mg	Atorvastatin 10 (20) mg	Simvastatin 10 mg
Rosuvastatin 20 (40) mg	Rosuvastatin (5) 10 mg	Pravastatin 10-20 mg
	Simvastatin 20-40 mg	Lovastatin 20 mg
	Pravastatin 40 (80) mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Lovastatin 40 mg	Pitavastatin 1 mg
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Fluvastatin 40 mg bid	
	Pitavastatin 2-4 mg	

Evidence from one randomized controlled trial (RCT) only; down-titration if unable to tolerate atorvastatin 80 mg in the IDEAL. Boldface indicates statins/tozest studied in RCTs. Italics indicates statins that are FDA approved but not studied in RCTs. Adapted from Stone, et al., 2013.⁶

임상지표

심혈관질환발생과 사망을 임상지표로 비교분석을 시행하였다. 심혈관질환의 판별기준은 건강보험 검진코호트 자료를 이용하기 위해서 다음과 같이 진단명코드 (ICD-10), 시술 혹은 검사명, 검사 기간을 이용하여 정의하였다. <표 3-1> 말초혈관질환을 주진단명으로 확인된 환자가 없어서 임상지표에서 제외하였다. 당뇨병의 발병을 확인하는 방법으로는 당뇨병 약제를 1회이상 처방한 기왕력 혹은, 검진 결과 상 glucose 126mg/dL 이상으로 정의하였다. (참고문헌 64,65)

<표 3-1> 각 질환의 조작적 정의

진단명	진단명코드	구분	시술명
심혈관 질환	I21, I20, I22-I25	입원	관상동맥조영술 (HA670) 경피적관상동맥확장술(M6551,M6552) 경피적관상동맥스텐트삽입술(M6561,M6552,M6553, M6554,M6571,M6572) 동맥간우회로조성술(O1641,OA641,O1642,OA642, O1647,OA647)
뇌혈관 질환	G46, I63, I64	입원	입원전후 7일 이내 MRI/CT시행
사망			원인과 무관한 사망 (all-cause mortality) 사망원인 (CVD mortality)

사회 경제적 요인

소득 분위를 이용하였고, 1분위당 건강보험 가입자의 10%로 구성되고, 1분위에서 10분위로 갈수록 건강보험료가 높은 것을 의미한다.

<표 3-2> 소득분위수 비율

소득분위수	해당 %
1분위	10%이하
2분위	11%이상 20%이하
3분위	21%이상 30%이하
4분위	31%이상 40%이하
5분위	41%이상 50%이하
6분위	51%이상 60%이하
7분위	61%이상 70%이하
8분위	71%이상 80%이하
9분위	81%이상 90%이하
10분위	91%이상

제4절 연구 설계

연구설계

본 연구에서는 공단 건강보험 건강검진 코호트 자료를 이용해서 스타틴을 복용한 환자들의 LDL 콜레스테롤 값 및 스타틴 강도에 따른 심혈관질환 발생(Major Cardiac Events; MACEs)과 당뇨병 발생을 후향적으로 비교분석하였다. 2009년, 2010년에 검진 결과가 있는 대상자 중에 2009년 이전의 심뇌혈관 질환을 가진 환자와 검사 결과치 이상자 혹은 결측치가 있는 자는 제외하고, 2015년 12월 31일까지 관찰하였다.

제외기준

관찰기간 시작인 2009년 이전 심혈관 질환 제외는 임상 지표 중 질환의 조작적 정의를 이용하였고, 이전 암 상병명 (C코드) 으로 산정특례 (V193코드)를 받은 자를 제외하였다. 검진 변수의 특성 상 결과의 이상치를 가진 자도 제외하였는데 건강보험 코호트 대상자들의 변수들의 분포에서 1~99 percentile 을 초과하는 구간에 분포한 값으로 아래와 같다.

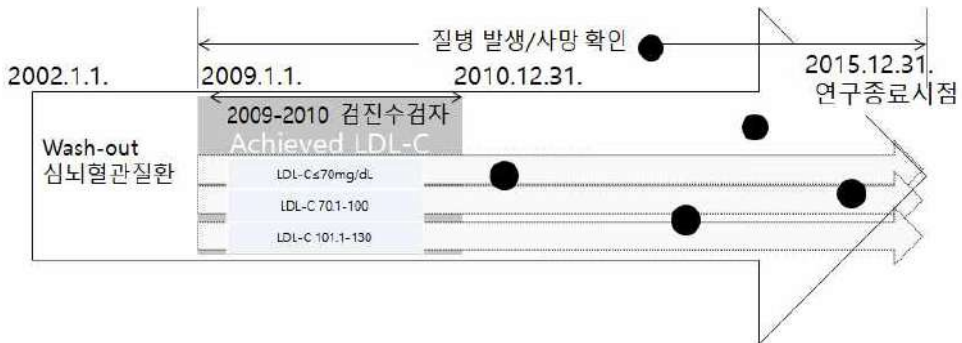
〈표 3-3〉 검진 변수의 이상치 제외 기준

변수명 (단위)	최저 (=)	최고 (>)
체질량 지수 (Kg/m ²)	10	40
허리둘레 (cm)	35	125
수축기혈압 (mmHg)	60	240
이완기혈압 (mmHg)	40	160
체질량 지수 (Kg/m ²)	10	40
혈색소 (g/dL)	6	20
공복혈당 (mg/dL)	40	30
총콜레스테롤 (Total, mg/dL)	40	400
중성지방(Triglyceride, TG, mg/dL)	10	600
고밀도(HDL)콜레스테롤 (mg/dL)	10	200
저밀도(LDL)콜레스테롤 (mg/dL)	29	300
AST(SGOT, U/L)		200
ALT(SGPT, U/L)		200
Creatinine (mg/dL)		2.0

제5절 통계 분석

통계분석

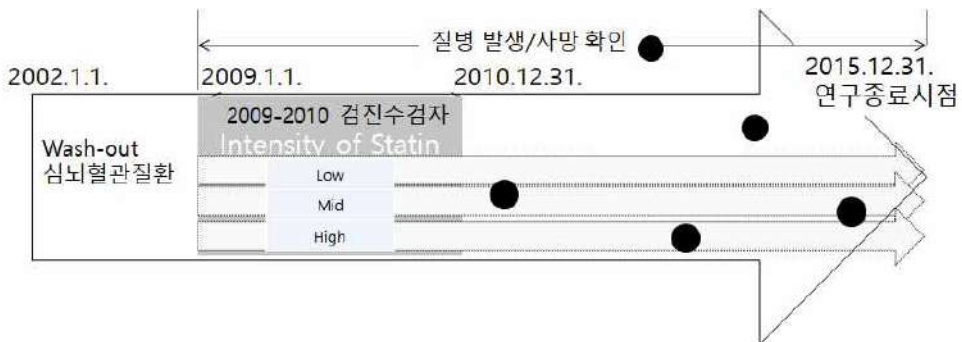
스타틴 치료후 1년이 경과한 환자의 LDL 콜레스테롤 값($\leq 70\text{mg/dL}$, $70.1\sim 100\text{mg/dL}$, $100.1\sim 130.0\text{mg/dL}$, $> 130\text{mg/dL}$)과 스타틴 강도에 따른 심혈관질환 발생과 사망률 및 당뇨병 발생을 비교분석한다. 본 연구의 통계분석방법은 2016년에 발표된 JAMA의 연구방법을 참조하여 수행한다. 기본적인 빈도와 차이에 대한 분석은 t-test와 Mann-Whitney test를 이용하며, 생존율에 대한 분석은 Kaplan-Meier survival analysis와 log rank test를 이용한다.



[그림 3-1] 연구 기간과 분석대상자의 정의

Subgroup Analysis

환자의 기저 LDL 콜레스테롤 값, 연령 (65세 기준), 당뇨병 유무, 스타틴 강도 (low, medium, high: ACC/AHA 권고안 기준), 스타틴 종류(동일 계열은 Original과 Generic 모두 같은 statin으로 분류)에 따른 심혈관질환, 당뇨병 발생위험도를 추가로 분석하였다.



[그림 3-2] 하위 분석 방법 Figure Subgroup analysis design

제4장

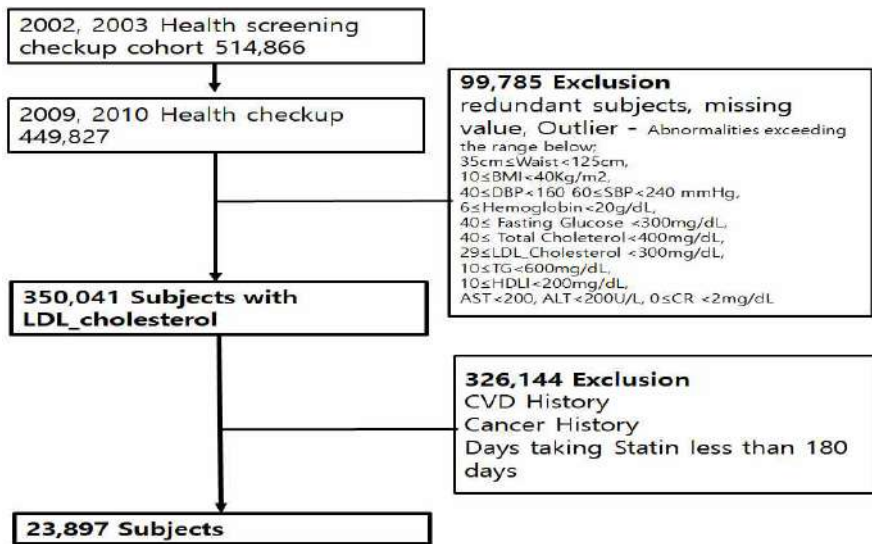
분석 결과

제 1 절 연구등록 인원 및 기초정보	26
제 2 절 LDL 콜레스테롤값에 따른 질병 이환위험도	32
제 3 절 스타틴 강도에 따른 질병 이환위험도	38

제4장 분석 결과

제1절 연구등록 인원 및 기초정보

본 연구는 2002년부터 2015년까지 구성된 검진코호트 DB를 이용하여 혈청지질 상태에 따라서 심혈관 질환과 당뇨병의 발병 현황을 알아보고자 여러 종류의 조작적 정의를 이용하였다. 총콜레스테롤 (Total cholesterol; Tchol), 중성지방 (Triglyceride; TG), 고밀도콜레스테롤 (HDL cholesterol; HDL), 저밀도 콜레스테롤 (LDL cholesterol; LDL)의 검사결과가 있는 2009년 이후 자료를 사용하였고, 중복인원, 기존에 심뇌혈관 질환이 있는 경우 및 검진 결과상 이상치를 보인 경우를 제외하였다. 검진코호트에 등록된 514,866 명 중에 2009년과 2010년에 건강검진을 받은 449,827 명에서 중복 검진한 경우, 결측치가 있는 경우, 검사 결과 상 이상치를 가진 경우를 제외하여 350,041 명이었고, 이전 암이나 심혈관계 질환의 병력이 있는 자와 동일한 스타틴 복용력이 180일이 되지 않는 자 등을 제외하여 최종 23,486명이 분석 대상에 포함되었다.



[그림 4-1] 조사의 연구 대상 - Figure Study Flowgram

대상자의 기초특성

분석 대상에 포함된 총 인원은 23,486 명이었다. LDL 콜레스테롤 수준에 따라 구분하여 보면 70mg/dL 이하인 경우 1,465명으로 6.2%, 70초과 100mg/dL 이하 인 경우 3,852 명으로 16.4%, 100초과 130mg/dL 이하인 경우 6,777명으로 28.9%, 130mg/dL 초과인 경우 11,392명으로 절반 정도인 48.5%의 인원이 130mg/dL 초과 구간에 분포하였다. 이는 이전 심뇌혈관 질환 기왕력이 있던 자를 제외하였기에 저위험도 혹은 중등도 위험 군에서 스타틴을 복용하고 있는 점을 고려하여 해석하여야 했다. 전체에서 남성이 10,778명 (45.9%), 여성 12,708명 (54.1%) 로 LDL 콜레스테롤 수치가 70mg/dL 이하인 군에서는 남성의 비율 (61.6%) 이 높던 것이 LDL콜레스테롤의 수치가 높아질 수 록 여성의 비율이 높아져서 130mg/dL를 초과하는 군에서는 여성의 비율이 59.5%를 차지한다. 중등도 강도의 스타틴을 90% 이상 모든 군에서 사용하고 있었으며 LDL콜레스테롤 수치에 따른 사용하는 스타틴 강도의 차이는 보이지 않았다.

당뇨병 환자가 3,181명으로 13.5% 였으며 LDL콜레스테롤 70mg/dL 이하 군에서 457명 (31.2%), 70초과 100mg/dL 이하 군에 826명 (21.4%), 100초과 130mg/dL 이하 군에 997명 (14.7%), 130mg/dL 초과 군에는 901명 (7.9%) 으로 분포하였다. 반면 당뇨병이 없는 경우, 각각 1,008명 (68.8%), 3,026명 (78.6%), 5,780명 (85.3%), 10,491명 (92.1%) 이었다. 당뇨병 환자의 경우 130mg/dL 이하에 2,280명, 71.7%의 인원이 분포되어 있었고, 당뇨병 없는 경우는 9,814명, 48.3% 의 인원 분포를 보였다. 이는 심혈관계 질환의 고위험군으로 분류되어 있어서 LDL 목표치를 낮게 설정하였던 기존 치료지침을 따르기 위한 노력으로 이어진다고 볼 수 있겠다. 전체 대상자의 평균 연령 59.4세, 평균 스타틴 복용일수 338.4일, 체질량 지수 24.5Kg/m², 허리둘레 82.7cm, 혈압 127.7/78.8mmHg, 공복혈당 104.6mg/dL, 혈색소 13.7g/dL, 총콜레스테롤 211.1mg/dL, LDL 콜레스테롤 128.5mg/dL 이었다. LDL콜레스테롤을 측정하기 전까지 복용한 평균 스타틴 복용일은 전체 인원의 338.4일, 70mg/dL 이하 군에서 351.7일, 70초과 100mg/dL 이하 군에서 344.7일, 100초과 130mg/dL 이하 군에서 335.7일, 130mg/dL 이상 군에서 336.1일로 그룹 간에 통계학적으로 의미있는 차이를 보였다. 그룹 간에 평균 추적기간은 70mg/dL 이하 군에서 70개월, 70초과 100mg/dL 이하 군에서 58.9개월, 100초과 130mg/dL 이하 군에서 46.5개월, 130mg/dL 이상 군에서 50 개월로 그룹간의 의미있는 차이는 없었고, 소득분위 분포는 유사하였다. <표 4-1>

사용하였던 스타틴의 강도에 따라 분류하여 보면 고강도 스타틴 사용 군에 225명

(1.0%), 중등도 강도 스타틴 사용군에 22,117명 (94.2%), 저강도 스타틴 사용군에 1,144명(4.9%) 로 분포하였다. 고강도 스타틴 사용 군에 남성이 54.2% 분포, 저강도 스타틴 사용군에 여성이 52.5% 분포하였고, 당뇨병 환자는 고강도 스타틴 사용 군 225명 중에 41명으로 18.2%, 중등도 강도 스타틴 사용군 22,117명 중 2,941명으로 13.3%, 저강도 스타틴 사용군 1,144명 중 199명으로 17.4% 였으며 소득 분위의 분포 차이는 없었다. 각 사용군에서 LDL콜레스테롤 측정전 까지의 평균 스타틴 복용기간은 각각 313.3일, 338.5일, 342.0일이고, 평균 추적 관찰 기간은 각각 48.7개월, 51.8개월, 56.1개월로 그룹 간의 차이가 있었다.

총 관찰기간 동안 사망자는 539명으로 전체 인원 중 2.3%를 차지하였고, 남성이 341명, 여성이 198명이었다. 심뇌혈관 질환 발생 총인원은 594명, 뇌졸중 306명, 심혈관질환 288명이고, 질병 발생자의 평균 연령은 59 세였고 발생하지 않은 군에서는 60~68세였다. 체질량지수 24~25kg/m², 수축기 혈압 127~133mmHg, 이완기혈압 78~79mmHg, 허리둘레 82~86cm, 공복혈당 100~110mg/dL, LDL콜레스테롤 113~129mg/dL, 스타틴 복용일은 332~344일이었다. 소득분위의 분포와 사용하는 스타틴 강도의 분포가 유사하였다. <표 4-2>

〈표 4-1〉 Baseline Characteristics for Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Groups

	Total		LDLcholesterol (mg/dL)								
			≤ 70		71-100		101-130		> 130		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Total	23,897	100,0%	1,451	6.1%	3,904	16,3%	6,951	29,1%	11,591	48,5%	
AGE(mean,SD)	59.4	8.5	60.9	8.9	60.3	8.8	59.4	8.5	58.8	8.2	
Age_group	~ 49	2,371	9,9%	112	7,7%	360	9,2%	716	10,3%	1,183	10,2%
	50~59	10,885	45,5%	606	41,8%	1,608	41,2%	3,106	44,7%	5,565	48,0%
	60~69	6,820	28,5%	425	29,3%	1,185	30,4%	1,995	28,7%	3,215	27,7%
	70~	3,821	16,0%	308	21,2%	751	19,2%	1,134	16,3%	1,628	14,0%
Sex	male	11,011	46,1%	892	61,5%	2,027	51,9%	3,369	48,5%	4,723	40,7%
	female	12,886	53,9%	559	38,5%	1,877	48,1%	3,582	51,5%	6,868	59,3%
	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
Mean FU(days)	2527,0	220,9	2511,2	263,5	2522,7	232,4	2530,0	211,1	2528,6	216,8	
BMI (kg/m2)	24,5	2,9	24,7	3,0	24,6	3,0	24,5	2,9	24,4	2,9	
Waist (cm)	82,7	8,2	84,2	8,1	83,4	8,3	82,8	8,3	82,3	8,2	
SBP (mg/Hg)	127,7	15,3	127,5	14,9	128,1	14,9	127,9	15,1	127,5	15,7	
DBP (mg.Hg)	78,8	10,1	77,9	9,6	78,5	9,8	79,1	10,1	78,8	10,2	
Fasting glucose (mg/dL)	104,6	27,0	110,0	30,9	106,6	28,8	104,9	27,8	103,1	25,1	
Hb (g/dL)	13,7	1,5	13,7	1,5	13,7	1,5	13,7	1,5	13,8	1,4	
Total cholesterol (mg/dL)	211,0	39,2	143,9	22,8	170,7	20,5	199,3	18,2	240,0	27,1	
TG (mg/dL)	138,8	72,9	154,3	100,7	145,0	84,8	141,5	74,6	133,2	62,1	
HDL (mg/dL)	54,5	13,4	54,8	15,9	54,2	14,6	54,3	13,3	54,7	12,7	
LDL_CHOLE (mg/dL) (mean,SD)	128,6	36,6	57,9	9,9	87,3	8,5	116,5	8,5	158,5	22,4	
Time taking statins (days)	338,3	51,7	351,3	38,6	344,5	46,5	335,5	53,5	336,2	53,2	
Statin Potency, No (%)	Low	303	1,3%	17	1,2%	47	1,2%	109	1,6%	130	1,1%
	Mid	22,397	93,7%	1,356	93,5%	3,620	92,7%	6,428	92,5%	10,993	94,8%
	High	1,197	5,0%	78	5,4%	237	6,1%	414	6,0%	468	4,0%
Diabetes	No	19,104	79,9%	883	60,9%	2,820	72,2%	5,454	78,5%	9,947	85,8%
	Yes	4,793	20,1%	568	39,1%	1,084	27,8%	1,497	21,5%	1,644	14,2%
SocioEconomic State	~2	3,471	14,5%	203	14,0%	549	14,1%	996	14,3%	1,723	14,9%
	3~5	4,940	20,7%	311	21,4%	801	20,5%	1,455	20,9%	2,373	20,5%
	6~8	6,862	28,7%	414	28,5%	1,146	29,4%	2,011	28,9%	3,291	28,4%
	9~	8,624	36,1%	523	36,0%	1,408	36,1%	2,489	35,8%	4,204	36,3%

〈표 4-2〉 Baseline Characteristics according to disease or mortality

	사망 여부				CVD 사망 여부				CVD 여부				
	o		X		o		X		o		X		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Total	543		23,354		41		23,856		598		23,299		
AGE(mean,SD)	67.9	9.8	59.2	8.3	68.7	8.7	59.3	8.4	62.7	9.6	59.3	8.4	
SEX	male	344	57.5%	10667	45.8%	29	4.8%	10982	47.1%	374	62.5%	10637	45.7%
	female	199	33.3%	12687	54.5%	12	2.0%	12874	55.3%	224	37.5%	12662	54.3%
Age_group	~ 49	19	3.5%	2352	10.1%	0	0.0%	2371	9.9%	45	7.5%	2326	10.0%
	50~59	102	18.8%	10783	46.2%	10	24.4%	10875	45.6%	206	34.4%	10679	45.8%
	60~69	152	28.0%	6668	28.6%	10	24.4%	6810	28.5%	165	27.6%	6655	28.6%
	70~	270	49.7%	3551	15.2%	21	51.2%	3800	15.9%	182	30.4%	3639	15.6%
Statin Potency, No (%)	Low	16	2.9%	287	1.2%	1	2.4%	302	1.3%	30	5.0%	273	1.2%
	Mid	498	91.7%	21899	93.8%	37	90.2%	22360	93.7%	541	90.5%	21856	93.8%
	High	29	5.3%	1168	5.0%	3	7.3%	1194	5.0%	27	4.5%	1170	5.0%
Time taking statins (days)	332.0	56.1	338.4	51.6	332.8	48.8	338.3	51.7	343.5	47.1	338.2	51.8	
Diabetes	N	354	65.2%	18,750	80.5%	25	61.0%	19079	81.9%	477	79.8%	18627	79.9%
	Y	189	34.8%	4,604	19.8%	16	39.0%	4777	20.5%	121	20.2%	4672	20.1%
SocioEconomic State	~2	92	16.9%	3379	14.5%	8	19.5%	3463	14.5%	76	12.7%	3395	14.6%
	3~5	135	24.9%	4805	20.6%	4	9.8%	4936	20.7%	115	19.2%	4825	20.7%
	6~8	157	28.9%	6705	28.7%	14	34.1%	6848	28.7%	177	29.6%	6685	28.7%
	9~	159	29.3%	8465	36.2%	15	36.6%	8609	36.1%	230	38.5%	8394	36.0%
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
Mean FU(days)	1,321.8	814.3	2,555.0	-	1,244.5	910.3	2,529.1	211.6	1,968.7	929.4	2,528.2	215.7	
BMI (kg/m ²)	23.8	3.0	24.5	2.9	24.8	2.8	24.5	2.9	24.2	2.8	24.5	2.9	
Waist Circumference (cm)	84.1	8.5	82.7	8.2	86.6	7.5	82.7	8.2	83.3	7.7	82.7	8.2	
SBP (mg/Hg)	130.4	17.3	127.7	15.3	133.7	20.3	127.7	15.3	128.7	15.6	127.7	15.3	
DBP (mg,Hg)	78.6	10.6	78.8	10.1	78.3	12.3	78.8	10.1	79.0	10.2	78.8	10.1	
Fasting glucose (mg/dL)	110.1	33.0	104.5	26.8	110.4	31.8	104.6	27.0	102.9	23.8	104.7	27.1	
Hb (g/dL)	13.6	1.5	13.8	1.5	14.1	1.7	13.7	1.5	14.0	1.5	13.7	1.5	
Total cholesterol (mg/dL)	202.9	45.5	211.2	39.0	204.7	51.9	211.0	39.2	196.8	38.2	211.4	39.2	
TG (mg/dL)	143.8	85.1	138.7	72.6	152.9	89.7	138.8	72.9	136.2	72.3	138.9	72.9	
HDL (mg/dL)	53.1	15.5	54.5	13.3	47.7	13.1	54.5	13.4	52.2	13.1	54.6	13.4	
LDL_CHOLE (mg/dL) (mean,SD)	120.7	40.8	128.8	36.5	126.0	46.2	128.6	36.6	117.1	36.0	128.9	36.6	

〈표 4-2 계속〉 Baseline Characteristics according to disease or mortality

	Brain				Heart				DM				
	o		X		o		X		o		X		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Total	315		23,582		283		23,614		1,658		17,446		
AGE(mean,SD)	60,75	8,81	59,34	8,45	64,5	9,9	59,3	8,4	59,4	8,5	59,1	8,4	
SEX	male	181	30,3%	10,830	46,5%	193	32,3%	10,818	46,4%	852	142,5%	7,251	31,1%
	female	152	25,4%	5,621	24,1%	82	13,7%	5,691	24,4%	430	71,9%	3,988	17,1%
Age_group	~ 49	21	6,7%	2350	10,0%	24	8,5%	2347	9,9%	177	10,7%	2194	12,6%
	50~59	94	29,8%	10791	45,8%	112	39,6%	10773	45,6%	751	45,3%	10134	58,1%
	60~69	79	25,1%	6741	28,6%	86	30,4%	6734	28,5%	453	27,3%	6367	36,5%
	70~	121	38,4%	3700	15,7%	61	21,6%	3760	15,9%	277	16,7%	3544	20,3%
Statin Potency, No (%)	Low	18	5,7%	285	1,2%	12	4,2%	291	1,2%	13	0,8%	232	1,3%
	Mid	286	90,8%	22,111	93,8%	255	90,1%	22,142	93,8%	1,563	94,3%	16386	93,9%
	High	11	3,5%	1,186	5,0%	16	5,7%	1,181	5,0%	82	4,9%	828	4,7%
Time taking statins (days)	344,97	46,29	338,21	51,75	342,1	47,8	338,2	51,7	341,8	49,0	336,3	53,1	
Diabetes	N	243	77,1%	18861	80,0%	234	82,7%	18870	79,9%				
	Y	72	22,9%	4721	20,0%	49	17,3%	4744	20,1%				
SocioEconomic State	~2	44	14,0%	3,427	14,5%	32	11,3%	3,439	14,6%	236	14,2%	2,536	14,5%
	3~5	55	17,5%	4,885	20,7%	60	21,2%	4,880	20,7%	349	21,0%	3,628	20,8%
	6~8	91	28,9%	6,771	28,7%	86	30,4%	6,776	28,7%	496	29,9%	4,969	28,5%
	9~	125	39,7%	8,499	36,0%	105	37,1%	8,519	36,1%	577	34,8%	6313	36,2%
	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
Mean FU(days)	1,933,6	956,5	2,527,1	220,4	2,000,4	904,6	2,528,1	216,3	2,513,2	283,2	2,533,4	193,9	
BMI (kg/m2)	24,5	2,64	24,47	2,91	23,9	2,9	24,5	2,9	25,4	3,1	24,3	2,8	
Waist Circumference (cm)	84,0	7,1	82,73	8,23	82,7	8,2	82,7	8,2	85,6	8,1	81,8	8,1	
SBP (mg/Hg)	127,02	14,2	127,7	15,35	130,2	16,7	127,7	15,3	129,5	15,7	127,4	15,5	
DBP (mg.Hg)	78,80	9,1	78,8	10,08	79,1	11,0	78,8	10,1	79,7	10,3	78,8	10,2	
Fasting glucose (mg/dL)	100,45	19,4	104,7	27,06	105,0	27,0	104,6	27,0	107,1	15,9	94,8	11,1	
Hb (g/dL)	14,09	1,5	13,7	1,47	13,9	1,5	13,7	1,5	14,1	1,5	13,7	1,4	
Total cholesterol (mg/dL)	193,04	40,8	211,2	39,14	200,1	35,4	211,2	39,2	213,3	35,5	214,5	38,2	
TG (mg/dL)	131,21	64,2	138,9	72,99	140,7	78,7	138,8	72,8	157,7	81,1	134,3	68,5	
HDL (mg/dL)	52,75	14,2	54,5	13,4	51,7	12,0	54,5	13,4	52,0	12,0	55,5	13,6	
LDL_CHOLE (mg/dL) (mean,SD)	113,79	38,9	128,8	36,6	120,0	32,9	128,7	36,7	129,6	33,7	131,9	36,0	

제2절 LDL 콜레스테롤 값에 따른 질병 이환 위험도

1. 전체 대상자에서 LDL 콜레스테롤 값에 따른 질병 이환 위험도

전체 대상자에서 LDL 콜레스테롤 도달 정도에 따라, 전체 사망 및 당뇨병 발생의 위험도가 달라지는 지 확인해 보았다. LDL콜레스테롤 70mg/dL 초과~ 100mg/dL이하를 기준으로 하였다. 전체 대상자에서 LDL 콜레스테롤 70-100mg/dL 구간에 도달한 사람에 비하여 그 이외에 LDL 콜레스테롤 값 구간을 가진 경우에 사망에 대한 위험도에 차이가 없었다. 이는 연령 구간을 65세 미만, 초과로 나누었을 때에도, 75세 미만, 초과로 나누었을 때에도, 남성과 여성으로 나누어 보았을 때에도 사망에 대한 위험도 차이는 확인할 수 없었다. 남<표4-3>

LDL 콜레스테롤의 도달 정도가 달라짐에 따라 당뇨병 발생의 위험도가 다른지 확인하였다. LDL 콜레스테롤 70-100mg/dL 구간에 도달한 사람에 비하여 그 이외의 LDL 콜레스테롤 값 구간에 도달한 경우에 당뇨병 발생의 위험도에 유의한 차이를 찾아볼 수 없었다. 이는 연령 구간을 65세 미만, 초과로 나누었을 때에도, 75세 미만, 초과로 나누었을 때에도, 남성과 여성으로 나누어 보았을 때에도 당뇨병 발생에 대한 위험도에는 차이가 없었다. <표4-4>

심혈관 질환 발생에 대한 위험도를 확인하였을 때에, LDL 콜레스테롤 도달 70-100mg/dL를 기준으로 70mg/dL 이하인 경우가 위험도가 높고, 100-130 mg/dL 군과 130mg/dL 초과 군에서 발생위험도가 낮았다 (HR 0.64(0.46-0.90), p 값 0.01), (HR 0.55(0.40-0.90), p 값 0.01). <표4-7>

<표 4-3> Hazard Ratio of Death according to Achieved level of LDL cholesterol

Achieved LDL-C	전체				남				여			
	HR	LL	HL	p	HR	LL	HL	p	HR	LL	HL	p
LDL-C≤70mg/dL	1.14	0.84	1.53	0.401	1.03	0.72	1.48	0.871	1.38	0.81	2.34	0.241
LDL-C 70,1-100	1.00				1.00				1.00			
LDL-C 101,1-130	1.05	0.81	1.35	0.723	1.05	0.77	1.43	0.760	1.03	0.66	1.60	0.910
LDL-C) 130	1.15	0.91	1.45	0.233	1.11	0.83	1.48	0.493	1.22	0.83	1.80	0.316

〈표 4-3 계속〉 Hazard Ratio of Death according to Achieved level of LDL cholesterol

Achieved LDL-C	65세 미만				65세 이상			
	HR	LL	HL	p	HR	LL	HL	p
LDL-C ≤ 70mg/dL	1,50	0,90	2,49	0,122	0,97	0,67	1,41	0,879
LDL-C 70,1-100	1,00				1,00			
LDL-C 101,1-130	1,16	0,75	1,79	0,506	0,99	0,72	1,35	0,935
LDL-C > 130	1,30	0,88	1,92	0,195	1,10	0,82	1,46	0,539

〈표 4-3 계속〉 Hazard Ratio of Death according to Achieved level of LDL cholesterol

Achieved LDL-C	75세 미만				75세 이상			
	HR	LL	HL	p	HR	LL	HL	p
LDL-C ≤ 70mg/dL	1,33	0,93	1,90	0,117	0,80	0,46	1,40	0,428
LDL-C 70,1-100	1,00				1,00			
LDL-C 101,1-130	1,17	0,86	1,58	0,312	0,81	0,51	1,30	0,384
LDL-C > 130	1,18	0,89	1,56	0,245	1,18	0,77	1,80	0,442

〈표 4-4〉 Hazard Ratio of DM occurrence according to Achieved level of LDL cholesterol

Achieved LDL-C	전체				남				여			
	HR	LL	HL	p	HR	LL	HL	p	HR	LL	HL	p
LDL-C ≤ 70mg/dL	0,77	0,57	1,04	0,085	0,67	0,45	1,01	0,056	0,93	0,60	1,43	0,727
LDL-C 70,1-100	1,00				1,00				1,00			
LDL-C 101,1-130	1,11	0,92	1,33	0,274	1,05	0,82	1,35	0,692	1,17	0,90	1,52	0,249
LDL-C > 130	1,11	0,94	1,31	0,237	1,16	0,92	1,47	0,200	1,05	0,83	1,34	0,668

〈표 4-4 계속〉 Hazard Ratio of DM occurrence according to Achieved level of LDL cholesterol

Achieved LDL-C	65세 미만				65세 이상			
	HR	LL	HL	p	HR	LL	HL	p
LDL-C ≤ 70mg/dL	0,74	0,52	1,06	0,102	0,84	0,50	1,43	0,525
LDL-C 70,1-100	1,00				1,00			
LDL-C 101,1-130	1,01	0,81	1,25	0,930	1,36	0,98	1,90	0,069
LDL-C > 130	1,09	0,90	1,33	0,377	1,12	0,81	1,54	0,494

〈표 4-4 계속〉 Hazard Ratio of DM occurrence according to Achieved level of LDL cholesterol

Achieved LDL-C	75세 미만				75세 이상			
	HR	LL	HL	p	HR	LL	HL	p
LDL-C ≤ 70mg/dL	0,75	0,55	1,02	0,063	1,11	0,38	3,22	0,847
LDL-C 70,1-100	1,00				1,00			
LDL-C 101,1-130	1,10	0,91	1,33	0,311	1,24	0,57	2,67	0,592
LDL-C > 130	1,12	0,94	1,33	0,206	0,83	0,38	1,82	0,646

2. 당뇨병 환자에서 하위 분석

기존 당뇨병을 가진 대상자에서 LDL 콜레스테롤 도달 수치에 따른 각 질병 발생 위험도

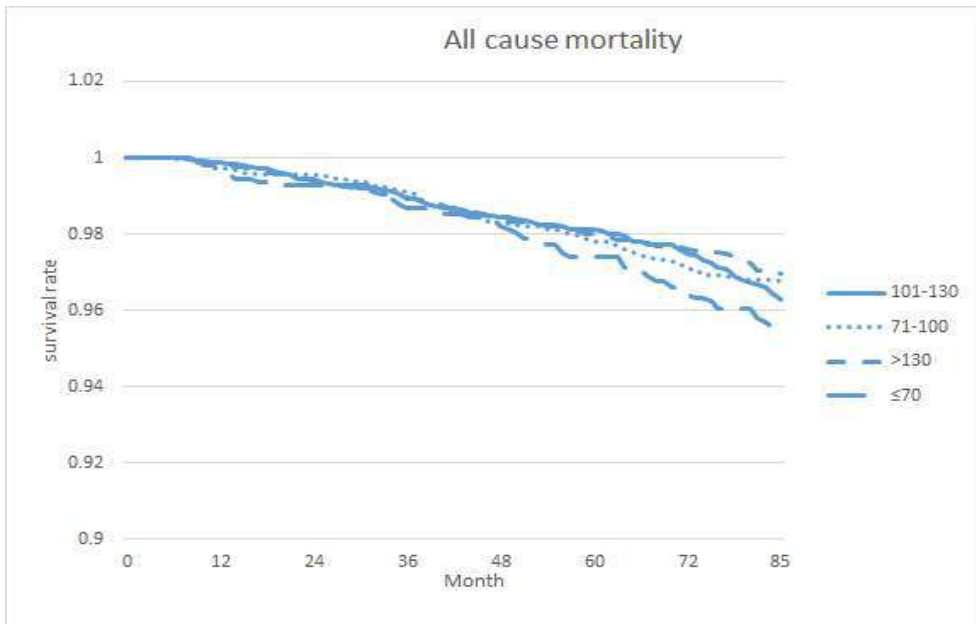
당뇨병 환자에서 LDL 콜레스테롤 도달 정도에 따라, 사망 및 각 질병 발생의 위험도가 달라지는 지 확인해 보았다. LDL 콜레스테롤 70mg/dL초과~ 100mg/dL이하를 기준으로 하였다. 이에 비하여 LDL 콜레스테롤이 130mg/dL 초과인 경우 모든 사망에서 위험도가 유의하게 높았다. (Hazard Ratio 2,01, 1,25-3,23, $p=0,004$) 심혈관질환이 원인이 되는 사망의 경우에는 발생 건수가 적어 확인을 할 수 가 없었다. 심뇌혈관 질환 발생 및 뇌혈관 질환 발생, 심혈관 질환 발생에 대하여서도 LDL 콜레스테롤 70mg/dL초과~ 100mg/dL이하를 기준으로 하여, 그 이외의 혈청 LDL콜레스테롤 수치에 도달한 경우에 위험도에 대하여 나이, 성별, 체질량 지수, 스타틴 강도, 수축기 혈압, 사회 경제적 수준을 보정한 이후에 확인하여 보았을 때에 의미있는 차이를 확인할 수 없었다. 〈표4-5〉 〈그림 4-2〉

연령구간에 따른 위험도를 확인하기 위하여 65세와 75세를 기준으로 하여 구분하여 확인하였다. 65세 미만에서 전체 당뇨병 환자 군에서와 마찬가지로 LDL 콜레스테롤이 130mg/dL 초과인 경우 모든 사망에서 위험도가 유의하게 높았고 (Hazard Ratio 2,23, 95% CI 1,07-4,65, $p=0,033$), 75세 미만 군에서도 모든 사망에 대한 위험도가 높았다. (Hazard Ratio 1,93, 95% CI 1,10-3,38, $p=0,022$) 〈표4-6, 표4-7, 표 4-8, 표4-9〉 뇌혈관질환의 발생에서 LDL 콜레스테롤이 100mg/dL 초과~130mg/dL 이하인 군에서 위험도가 유의하게 낮았다. Hazard Ratio 0,20, 0,04-0,97, $p=0,045$) 〈표4-10〉 65세 이상에서는 모든 사망에 대해서 LDL 콜레스테롤 도달 수치에 따른 위험도 차이를 보이지 않았고, 심뇌혈관질환 전체에 대한 위험도 및 심혈관질환과 뇌혈관질환 각각에 대한 위험도에서도 차이를 보이지 않았다. 〈표4-11〉

〈표 4-5〉 Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Achieved level of LDL cholesterol among All Diabetes Patients

	Achieved LDL-C	Number of events	FY	HR	LL	HL	p
All cause death	LDL-C ≤70mg/dL	32	2,745	1.41	0.85	2.34	0.184
	LDL-C 70.1-100	29	4,286	1.00			
	LDL-C 101.1-130	33	3,993	1.29	0.78	2.13	0.325
	LDL-C >130	44	3,945	2.01	1.25	3.23	0.004
CVD death	LDL-C ≤70mg/dL	4	2,745				
	LDL-C 70.1-100	0	4,286				
	LDL-C 101.1-130	4	3,993				
	LDL-C >130	3	3,945				
CVD total	LDL-C ≤70mg/dL	7	2,745	0.75	0.31	1.86	0.540
	LDL-C 70.1-100	15	4,286	1.00			
	LDL-C 101.1-130	21	3,993	1.40	0.72	2.73	0.325
	LDL-C >130	18	3,945	1.41	0.70	2.82	0.334
Stroke	LDL-C ≤70mg/dL	5	2,745	1.48	0.42	5.14	0.542
	LDL-C 70.1-100	5	4,286	1.00			
	LDL-C 101.1-130	5	3,993	1.04	0.30	3.60	0.956
	LDL-C >130	5	3,945	1.16	0.33	4.04	0.819
CHD	LDL-C ≤70mg/dL	2	2,745	0.33	0.07	1.51	0.153
	LDL-C 70.1-100	10	4,286	1.00			
	LDL-C 101.1-130	16	3,993	1.56	0.70	3.47	0.272
	LDL-C >130	13	3,945	1.54	0.67	3.54	0.315

Adj. Age, Sex, BMI, SBP, SES, Statin Potency



〈그림 4-2〉 Risk of All case Mortality : Kaplan-Meier curves during study period stratified by Achieved level of LDL cholesterol among All Diabetes Patients at baseline

〈표 4-6〉 Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Achieved level of LDL cholesterol among Diabetes Patients less than 65 years old

	Achieved LDL-C	Number of events	FY	HR	LL	HL	p
All cause death	LDL-C ≤ 70mg/dL	32	2,745	1.41	0.85	2.34	0.184
	LDL-C 70.1-100	29	4,286	1.00			
	LDL-C 101.1-130	33	3,993	1.29	0.78	2.13	0.325
	LDL-C > 130	44	3,945	2.01	1.25	3.23	0.004
CVD death	LDL-C ≤ 70mg/dL	4	2,745				
	LDL-C 70.1-100	0	4,286				
	LDL-C 101.1-130	4	3,993				
	LDL-C > 130	3	3,945				
CVD total	LDL-C ≤ 70mg/dL	7	2,745	0.75	0.31	1.86	0.540
	LDL-C 70.1-100	15	4,286	1.00			
	LDL-C 101.1-130	21	3,993	1.40	0.72	2.73	0.325
	LDL-C > 130	18	3,945	1.41	0.70	2.82	0.334
Stroke	LDL-C ≤ 70mg/dL	5	2,745	1.48	0.42	5.14	0.542
	LDL-C 70.1-100	5	4,286	1.00			
	LDL-C 101.1-130	5	3,993	1.04	0.30	3.60	0.956
	LDL-C > 130	5	3,945	1.16	0.33	4.04	0.819
CHD	LDL-C ≤ 70mg/dL	2	2,745	0.33	0.07	1.51	0.153
	LDL-C 70.1-100	10	4,286	1.00			
	LDL-C 101.1-130	16	3,993	1.56	0.70	3.47	0.272
	LDL-C > 130	13	3,945	1.54	0.67	3.54	0.315

Adj. Age, Sex, BMI, SBP, SES, Statin Potency

〈표 4-7〉 Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Achieved level of LDL cholesterol among Diabetes Patients over than 65 years old

	Achieved LDL-C	Number of events	FY	HR	LL	HL	p
All cause death	LDL-C ≤ 70mg/dL	18	890	1.05	0.53	2.07	0.895
	LDL-C 70.1-100	17	1,310	1.00			
	LDL-C 101.1-130	22	1,290	1.35	0.71	2.56	0.358
	LDL-C > 130	25	1,294	1.85	0.98	3.49	0.057
CVD death	LDL-C ≤ 70mg/dL	2	890				
	LDL-C 70.1-100	0	1,310				
	LDL-C 101.1-130	3	1,290				
	LDL-C > 130	1	1,294				
CVD total	LDL-C ≤ 70mg/dL	3	890	0.93	0.22	3.92	0.919
	LDL-C 70.1-100	5	1,310	1.00			
	LDL-C 101.1-130	12	1,290	2.31	0.81	6.59	0.118
	LDL-C > 130	10	1,294	2.07	0.70	6.15	0.189
Stroke	LDL-C ≤ 70mg/dL	2	890	1.80	0.24	13.50	0.565
	LDL-C 70.1-100	2	1,310	1.00			
	LDL-C 101.1-130	3	1,290	1.41	0.23	8.53	0.707
	LDL-C > 130	2	1,294	0.88	0.12	6.31	0.894
CHD	LDL-C ≤ 70mg/dL	1	890	0.51	0.05	4.91	0.556
	LDL-C 70.1-100	3	1,310	1.00			
	LDL-C 101.1-130	9	1,290	2.93	0.79	10.89	0.108
	LDL-C > 130	8	1,294	2.99	0.78	11.46	0.110

Adj. Age, Sex, BMI, SBP, SES, Statin Potency

〈표 4-8〉 Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Achieved level of LDL cholesterol among Diabetes Patients less than 75 years old

	Achieved LDL-C	Number of events	FY	HR	LL	HL	p
All cause death	LDL-C ≤ 70mg/dL	25	2,527	1.70	0.95	3.04	0.076
	LDL-C 70.1-100	21	4,021	1.00			
	LDL-C 101.1-130	22	3,717	1.23	0.67	2.25	0.502
	LDL-C > 130	31	3,692	1.93	1.10	3.38	0.022
CVD death	LDL-C ≤ 70mg/dL	2	2,527				
	LDL-C 70.1-100	0	4,021				
	LDL-C 101.1-130	3	3,717				
	LDL-C > 130	2	3,692				
CVD total	LDL-C ≤ 70mg/dL	6	2,527	0.71	0.27	1.85	0.479
	LDL-C 70.1-100	14	4,021	1.00			
	LDL-C 101.1-130	17	3,717	1.22	0.60	2.49	0.589
	LDL-C > 130	44,301	3,692	1.18	0.56	2.50	0.659
Stroke	LDL-C ≤ 70mg/dL	30,325	2,527	1.84	0.49	6.92	0.364
	LDL-C 70.1-100	48,249	4,021	1.00			
	LDL-C 101.1-130	44,598	3,717	1.27	0.34	4.78	0.720
	LDL-C > 130	44,301	3,692	1.16	0.29	4.67	0.838
CHD	LDL-C ≤ 70mg/dL	30,325	2,527	0.17	0.02	1.34	0.092
	LDL-C 70.1-100	48,249	4,021	1.00			
	LDL-C 101.1-130	44,598	3,717	1.16	0.50	2.72	0.728
	LDL-C > 130	44,301	3,692	1.18	0.48	2.87	0.718

Adj. Age, Sex, BMI, SBP, SES, Statin Potency

〈표 4-9〉 Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Achieved level of LDL cholesterol among Diabetes Patients over than 75 years old

	Achieved LDL-C	Number of events	FY	HR	LL	HL	p
All cause death	LDL-C ≤ 70mg/dL	7	218	0.80	0.28	2.29	0.678
	LDL-C 70.1-100	8	265	1.00			
	LDL-C 101.1-130	11	276	1.36	0.51	3.58	0.540
	LDL-C > 130	13	254	2.37	0.93	6.09	0.072
CVD death	LDL-C ≤ 70mg/dL	2	218				
	LDL-C 70.1-100	0	265				
	LDL-C 101.1-130	1	276				
	LDL-C > 130	1	254				
CVD total	LDL-C ≤ 70mg/dL	1	218	1.00	0.06	16.37	0.999
	LDL-C 70.1-100	1	265	1.00			
	LDL-C 101.1-130	4	276	3.42	0.37	32.01	0.281
	LDL-C > 130	4	254	3.00	0.33	27.44	0.330
Stroke	LDL-C ≤ 70mg/dL	0	218				
	LDL-C 70.1-100	1	265				
	LDL-C 101.1-130	0	276				
	LDL-C > 130	1	254				
CHD	LDL-C ≤ 70mg/dL	1	218				
	LDL-C 70.1-100	0	265				
	LDL-C 101.1-130	4	276				
	LDL-C > 130	3	254				

Adj. Age, Sex, BMI, SBP, SES, Statin Potency

제3절 스타틴 강도에 따른 질병 이환 위험도

1. 전체 대상자에서 스타틴 강도에 따른 각 질병 발생 위험도

저강도 스타틴 사용을 기준으로 하여, 연령, 성별, 체질량 지수, 수축기혈압, 사회경제적 수준을 보정한 이후, 스타틴의 강도에 따라 질병 발생 위험도를 확인하였다. 모든 사망에 대하여서 중등도, 고강도 스타틴에서 의미있는 위험도 감소를 보여주지 못했다. 당뇨병 발생의 경우에도 어느 강도 스타틴을 사용하던지 위험도 비에 유의한 차이를 보이지 않았다. <표4-10 모델A> 심뇌혈관질환 및 사망의 위험인자인 당뇨병 유무를 추가로 보정하여 모든 사망과 심뇌혈관이 원인인 사망에 대하여 위험도를 확인하였을 때에도 스타틴 강도에 따른 차이는 확인할 수 없었다. <표4-10 모델B> 이는 연령을 65세 혹은 75세 기준으로 나누어 분석한 경우에도 같은 결과를 나타내었다. <표4-11, 4-12, 4-13, 4-14>

<표 4-10> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) and Diabetes according to Intensity of Statins among All Patients

Model A

	Intensity of Statins	Number of events	Follow up year	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	27	4,599	1,00			
	Mid	500	94,229	1,14	0,58	2,26	0,705
	High	12	992	0,98	0,66	1,44	0,906
CVD death	Low	2	4,599	1,00			
	Mid	37	94,229	0,99	0,24	4,11	0,990
	High	1	992	1,25	0,11	13,87	0,855
Diabetes	Low	46	3,745	1,00			
	Mid	1,076	80,345	1,09	0,81	1,46	0,583
	High	9	761	0,81	0,40	1,65	0,561

Model A Adjust. Age, Sex, BMI, SBP, SES

Model B

	Intensity of Statins	Number of events	Follow up year	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	27	4,599	1,00			
	Mid	500	94,229	0,99	0,67	1,46	0,953
	High	12	992	1,11	0,56	2,20	0,760
CVD death	Low	2	4,599	1,00			
	Mid	37	94,229	1,00	0,24	4,16	0,999
	High	1	992	1,26	0,11	14,01	0,849

Model B Adjust. Age, Sex, BMI, SBP, SES, DM

*CVD = Cerebrovascular and Cardiovascular disease

CHD = Coronary Heart disease

BMI = Body Mass Index

SBP = systolic blood pressure

SES = social economic state

〈표 4-11〉 Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) and Diabetes according to Intensity of Statins less than 65 years

Model A

	Intensity of Statins	Number of events	Follow up year	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	9	3,336	1,00			
	Mid	193	70,508	1,07	0,55	2,09	0,838
	High	4	547	1,93	0,59	6,28	0,274
CVD death	Low	1	3,336				
	Mid	15	70,508				
	High	0	547				
Diabetes	Low	32	2,734	1,00			
	Mid	789	61,066	1,10	0,77	1,57	0,597
	High	5	406	0,82	0,32	2,10	0,677

Model A Adjust. Age, Sex, BMI, SBP, SES

Model B

	Intensity of Statins	Number of events	Follow up year	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	9	3,336	1,00			
	Mid	193	70,508	1,11	0,57	2,16	0,770
	High	4	547	1,90	0,58	6,16	0,288
CVD death	Low	1	3,336	1,00			
	Mid	15	70,508	0,84	0,11	6,44	0,867
	High	0	547	0,00	0,00	.	0,990

Model B Adjust. Age, Sex, BMI, SBP, SES, DM

〈표 4-12〉 Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) and Diabetes according to Intensity of Statins more than 65 years

Model A

	Intensity of Statins	Number of events	Follow up year	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	18	1,263	1,00			
	Mid	307	23,722	0,93	0,58	1,49	0,749
	High	8	445	0,90	0,39	2,07	0,804
CVD death	Low	1	1,263	1,00			
	Mid	22	23,722	1,22	0,17	9,07	0,845
	High	1	445	2,37	0,15	38,20	0,543
Diabetes	Low	14	1,010	1,00			
	Mid	287	19,279	1,03	0,60	1,76	0,916
	High	4	355	0,73	0,24	2,20	0,570

Model A Adjust. Age, Sex, BMI, SBP, SES

Model B

	Intensity of Statins	Number of events	Follow up year	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	18	1,263	1,00			
	Mid	307	23,722	0,93	0,58	1,50	0,774
	High	8	445	0,89	0,38	2,04	0,774
CVD death	Low	1	1,263	1,00			
	Mid	22	23,722	1,23	0,17	9,10	0,842
	High	1	445	2,36	0,15	38,19	0,544

Model B Adjust. Age, Sex, BMI, SBP, SES, DM

〈표 4-13〉 Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) and Diabetes according to Intensity of Statins less than 75 years

Model A

	Intensity of Statins	Number of events	Follow up year	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	19	4,315	1,00			
	Mid	361	89,145	0,96	0,61	1,53	0,877
	High	9	876	1,45	0,65	3,20	0,362
CVD death	Low	1	4,315	1,00			
	Mid	26	89,145	1,31	0,18	9,68	0,790
	High	1	876	2,58	0,16	41,55	0,504
Diabetes	Low	45	3,526	1,00			
	Mid	1,030	76,173	1,06	0,79	1,43	0,713
	High	7	682	0,66	0,30	1,47	0,312

Model A Adjust. Age, Sex, BMI, SBP, SES

Model B

	Intensity of Statins	Number of events	Follow up year	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	19	4,315	1,00			
	Mid	361	89,145	0,98	0,62	1,55	0,920
	High	9	876	1,47	0,66	3,22	0,354
CVD death	Low	1	4,315	1,00			
	Mid	26	89,145	1,33	0,18	9,81	0,780
	High	1	876	2,66	0,17	42,92	0,491

Model B Adjust. Age, Sex, BMI, SBP, SES, DM

〈표 4-14〉 Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) and Diabetes according to Intensity of Statins more than 75 years

Model A

	Intensity of Statins	Number of events	Follow up year	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	8	283	1,00			
	Mid	139	5,084	0,98	0,48	2,00	0,953
	High	3	116	0,69	0,18	2,61	0,582
CVD death	Low	1	283	1,00			
	Mid	11	5,084	0,62	0,08	4,82	0,646
	High	0	116	0,00	0,00	.	0,996
Diabetes	Low	1	219	1,00			
	Mid	46	4,172	2,20	0,30	16,01	0,436
	High	2	79	4,44	0,40	49,24	0,225

Model A Adjust. Age, Sex, BMI, SBP, SES

Model B

	Intensity of Statins	Number of events	Follow up year	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	8	283	1,00			
	Mid	139	5,084	0,63	0,16	2,40	0,498
	High	3	116	1,00	0,49	2,04	0,992
CVD death	Low	1	283				
	Mid	11	5,084				
	High	0	116				

Model B Adjust. Age, Sex, BMI, SBP, SES, DM

2. 기존 당뇨병을 가진 대상자에서 스타틴 강도에 따른 각 질병 발생 위험도

당뇨병 환자의 경우에는 LDL 콜레스테롤이 도달해야 하는 목표치가 더욱 낮고, 권장되는 스타틴의 강도는 높다. 이에 당뇨병 환자만을 별도로 추출하여 스타틴의 강도에 따라, 사망 및 각 질병 발생의 위험도가 달라지는 지 확인해 보았다. 저강도 스타틴에 비하여 중등도 혹은 고강도 스타틴의 사용이 모든 사망, 심뇌혈관질환 원인 사망, 심혈관질환 발생, 뇌혈관질환 발생 등에 차이가 있는지 보았을 때 유의한 차이를 보이지 않았다. <표 4-15>

65세 및 75세를 기준으로 하여 연령별 차이가 있는지 확인하였을 때에도 사용하는 스타틴 강도에 따른 각 질병 발생에 대한 위험도 차이를 확인할 수 없었다. <표4-16, 4-17, 4-18, 4-19>

<표 4-15> Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Intensity of Statins among All Diabetes Patients

	Intensity of Statins	Number of events	Follow up Year	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	8	854	1.00			
	Mid	126	13,885	0.96	0.47	1.97	0.916
	High	4	231	0.97	0.29	3.28	0.962
CVD death	Low	1	854	1.00			
	Mid	10	13,885	0.59	0.08	4.61	0.614
	High	0	231	0.00	0.00	.	0.992
CVD total	Low	3	854	1.00			
	Mid	57	13,885	1.24	0.39	3.95	0.722
	High	1	231	1.22	0.13	11.83	0.866
Stroke	Low	0	854				
	Mid	20	13,885				
	High	0	231				
CHD	Low	3	854	1.00			
	Mid	37	13,885	0.79	0.24	2.57	0.695
	High	1	231	1.15	0.12	11.34	0.906

Adjust. Age, Sex, BMI, SBP, SES

*CVD = Cerebrovascular and Cardiovascular disease

CHD = Coronary Heart disease

BMI = Body Mass Index

SBP = systolic blood pressure

SES = social economic state

〈표 4-16〉 Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Intensity of Statins among Diabetes Patients less than 65 years old

	Intensity of Statins	Number of events	FY	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	1	601	1.00			
	Mid	53	9,442	3.47	0.48	25.09	0.219
	High	2	141	7.37	0.67	81.70	0.104
CVD death	Low	0	601	1.00			
	Mid	5	9,442				
	High	0	141				
CVD total	Low	3	601	1.00			
	Mid	27	9,442	0.64	0.19	2.12	0.463
	High	1	141	1.56	0.16	15.18	0.700
Stroke	Low	0	601				
	Mid	11	9,442				
	High	0	141				
CHD	Low	3	601	1.00			
	Mid	16	9,442	0.38	0.11	1.32	0.127
	High	1	141	1.73	0.18	16.84	0.639

Adjust. Age, Sex, BMI, SBP, SES

〈표 4-17〉 Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Intensity of Statins among Diabetes Patients more than 65 years old

	Intensity of Statins	Number of events	FY	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	7	253	1.00			
	Mid	73	4,443	0.67	0.31	1.47	0.323
	High	2	89	0.55	0.11	2.78	0.469
CVD death	Low	1	253	1.00			
	Mid	5	4,443	0.44	0.05	3.99	0.468
	High	0	89	0.00	0.00	.	0.998
CVD total	Low	0	253				
	Mid	30	4,443				
	High	0	89				
Stroke	Low	0	253				
	Mid	9	4,443				
	High	0	89				
CHD	Low	0	253				
	Mid	21	4,443				
	High	0	89				

Adj. Age, Sex, BMI, SBP, SES

〈표 4-18〉 Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Intensity of Statins among Diabetes Patients less than 75 years old

	Intensity of Statins	Number of events	FY	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	5	789	1,00			
	Mid	92	12,973	1,09	0,44	2,69	0,847
	High	2	194	1,21	0,23	6,29	0,822
CVD death	Low	0	789	1,00			
	Mid	7	12,973				
	High	0	194				
CVD total	Low	3	789	1,00			
	Mid	47	12,973	1,04	0,32	3,34	0,948
	High	1	194	1,59	0,16	15,42	0,688
Stroke	Low	0	789				
	Mid	18	12,973				
	High	0	194				
CHD	Low	3	789	1,00			
	Mid	29	12,973	0,64	0,20	2,11	0,465
	High	1	194	1,74	0,18	16,90	0,632

Adjust. Age, Sex, BMI, SBP, SES

〈표 4-19〉 Hazard Ratio of Major Cardiac Events (MACEs) according to Intensity of Statins among Diabetes Patients more than 75 years old

	Intensity of Statins	Number of events	FY	HR	LL	HL	p
All cause death	Low	3	65	1,00			
	Mid	34	912	0,87	0,26	2,88	0,819
	High	2	37	0,84	0,13	5,60	0,859
CVD death	Low	1	65	1,00			
	Mid	3	912	0,28	0,02	3,40	0,318
	High	0	37	0,00	0,00	.	0,999
CVD total	Low	0	65	1,00			
	Mid	10	912				
	High	0	37				
Stroke	Low	0	65				
	Mid	2	912				
	High	0	37				
CHD	Low	0	65				
	Mid	8	912				
	High	0	37				

Adj. Age, Sex, BMI, SBP, SES

제 5 장

결 론

제5장 결론

본 연구의 분석결과, 한국인에서 전체 사망 및 당뇨병 발생의 위험도는 LDL 콜레스테롤 값에 직선 형태로 비례하지 않았다. 또한 스타틴 강도별로 사망률 당뇨병 발생의 위험도에 유의한 차이가 없었다. 과거의 대규모 임상연구들에서는 심혈관질환의 이차발생을 예방하기 위해서는 LDL 콜레스테롤 값이 낮으면 낮을수록 좋다는 이론 (the Lower the Better)와 다른 결과이다. 1990년 대 초부터 수행된 많은 연구들에서 저밀도(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤이 낮으면 낮을수록 심뇌혈관질환에 좋은 영향을 주는 것으로 보고되었고, 여러 권고안 및 교과서에 기재되어 있다. 저밀도 콜레스테롤이 낮았을 때 오히려 좋지 않은 결과를 보여주는 연구들의 경우에는 이차적인 원인에 의하여 LDL 콜레스테롤이 낮아졌을 것을 원인으로 추정하였다(참고문헌 66-68). 암환자나, 만성 간경화, 만성 신장질환자 등 동반질환 (comorbidity)이 있는 경우가 그 예이다. 분석에 사용한 자료는 건강검진 코호트 자료로, 통상적으로 검진을 받는 건강한 사람들이 등록이 되어 있을 것으로 추정하지만, 2002~2003년에 등록된 대상자를 그대로 유지하며 추가적인 검진 자료 및 의료기관의 이용 등의 경과를 보는 것으로, 그들 또한 관찰 중도에 질병 이환의 위험을 가지고 있다. 이러한 제한 점을 최소한으로 하기 위하여, 연구 등록자는 2009, 2010년 등록 당시로부터 그 이전 암과 심뇌혈관 기왕력이 있는 경우와 모든 검진항목에 대하여 1~99 percentile 을 초과하는 범위에 존재하는 값을 가진 경우를 모두 제외하였다. 그럼에도 불구하고 모든 건강한 스타틴 사용자만이 등록 되었을 것을 기대할 수 없다. 본 연구는 심혈관질환의 과거력이 없는 일차예방 목적의 인원들을 대상으로 진행한 연구로 기존에 심혈관질환 위험도가 높은 환자들을 대상으로 진행된 과거의 임상연구들과 차이가 있다. 그렇지만, 최근에 발표된 심혈관질환을 가지고 있는 환자들에서 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 이하로 낮추는 것이 추가적인 이득이 없음을 보여주었던 연구결과와 일치한다. 본 연구에서 65세 및 75세 기준 하위 분석과, 당뇨병 유무에 따른 세부분석 결과에서도 동일한 경향을 보여주었다. "The lower is the better." 로 대별되는 LDL 수치와 정도가 낮으면 낮을수록 좋다는 선형적인 비례 관계를 보여주었던 기존 연구 결과들에 반하는 최근 대규모 연구에서 비선형적

(non-linear) 관계를 보여준 것에 대하여서, LDL 수치를 지속적으로 낮추는 것에 대하여서 일부 특정 그룹에서 추가적인 이득이 없을 가능성으로 파악하는 것이 타당할 수 있다. 금번 연구에서의 결과에서, 암이나 심혈관 기왕력이 없는, 건강검진을 하는 인구에서 일차 예방을 목적으로 하는 경우로 한정하여 일정 수치 이하로 낮추는 것이 추가적인 이득을 얻지 못할 수도 있다고 추론하는 것이 합리적일 것이다. 추후 이 부분에 대하여 장기간 대규모 전향적인 무작위 연구에서 확인이 필요하겠다.

사회경제적인 측면에서, 심혈관질환의 일차예방은 합병증과 후유증 예방 및 사회경제적인 비용절감 측면에서 매우 중요하다. 따라서 본 연구에서는 대규모 임상연구와는 달리 실제 임상환경에서 LDL 콜레스테롤 값과 스타틴 강도에 따른 심혈관질환 발생을 비교분석하였다. 특히 본 연구분석에 이용한 건강검진 코호트 자료는 한국인의 특성이 반영된 자료로서 사회경제적인 측면에서의 유용성을 분석하기 위한 최고의 자료라고 할 수 있겠다.

서양인에 비하여 동양인은 상대적으로 심혈관질환의 빈도는 낮고 뇌혈관질환의 빈도는 높다고 알려져 있다. 국내에서 고령화, 비만 인구 증가와 더불어 이상지질혈증이 꾸준히 증가하고 있으나, 우리나라 이상지질혈증 환자의 특성과 다른 심혈관계질환 위험요인의 분포, 호발하는 심혈관계질환의 종류, 의료환경 등을 고려한 대규모 코호트를 통한 심혈관계 위험도 평가와 같은 자료는 매우 부족한 상황이었다. 연령에 따른, 성별에 따른, 인종에 따른, 또 개별 환자의 특성에 따른 스타틴 치료 효과가 달라짐을 인정하기에 한국인의 특성을 고려한 이상지질혈증 진단 및 치료지침 개발에 대한 요구는 지속되었으나, 국내 연구 자료의 부족으로 외국의 자료에 기초한 권고안을 선택하여야만 했다.

저강도 스타틴을 이용한 과거 연구들로 기존 Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) 연구에서는 혈관질환이 있거나 위험도가 높은 70~82세의 고령 환자를 대상으로 pravastatin 을 사용하여 심혈관질환을 유의하게 감소하였고, Heart Protection Study (HPS) 에서 simvastatin을 투여하여 혈관질환의 발생 및 사망률을 감소하는 효과를 보여 주어서 본 연구 결과에서 보여준 스타틴 강도에 따른 위험도 감소가 유의한 차이가 없음을 일부 뒷받침 할 수 있겠다. 특히 PROSPER연구는 여성이 52%를 차지하여서 본 연구의 인구 구성과 유사하다.

국내 자료에 따르면 젊은 성인들과 달리 노인에서는 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방 수치가 모두 남자보다 여자가 더 높고, 심혈관계 질환 및 사망의 위험을 낮추는 HDL 콜레스테롤 수치의 성별 차이는 줄어들기 때문에 고령자 특히 여성 고령자의 이상

지질혈증의 예방과 관리가 더욱 중요해질 것으로 보고하였다. 본 연구 대상자에서 여성의 분포가 높고, 65세 이상인 경우가 1/4을 차지하며 일차 예방을 위하여 8년간량 추적관찰을 하였다는 점에서 변화하는 우리나라 인구 분포의 특성을 반영한 자료 분석이 될 수 있겠다. 전 세계적인 고령화 추세뿐만 아니라, 빠른 속도로 고령화가 진행되는 국내 실정을 고려한다면 본 연구에 적용한 65세 및 75세 기준으로 구분하여 사망률과 당뇨병 발병에 대한 분석시 차이를 보이지 않은 점을 고려할 때, 고령 환자에서 스타틴 강도 선택 및 LDL콜레스테롤 목표 수치를 선정하는데 있어서 근거 자료가 될 수 있을 것이다.

기존에 한국인의 심혈관계질환의 위험인자는 고혈압, 흡연, 이상지질혈증 및 당뇨병 등으로 한국인에서의 10년 동안 관상동맥질환 발생 위험도를 추정하는 방법이 연구된 적이 있다. 예측된 위험도에 따른 스타틴 투약의 임상적인 효용성에 대해서 확인이 요구되던 필요한 시점에서 금번 연구가 일괄적인 강도의 치료 보다는 나이별, 위험도별, 개인의 특성을 고려한 개별화를 할 수 있는 기초자료로 이용되어, 한국인에게 적합한 치료가 이루어질 수 있을 것으로 기대된다.

각각의 스타틴은 약리학적 기전과 효과적인 측면에서 서로 다른 특징을 가지고 있으며, 한국인에서는 동일한 종류와 용량을 사용해도 서양인에 비해서 더 많은 LDL 콜레스테롤 감소효과를 보인다. 스타틴은 새로운 당뇨병 발생을 포함한 다양한 부작용을 가지고 있으며, 대부분의 부작용이 스타틴의 강도와 용량에 비례한다. 2013년 심혈관 질환 예방을 위한 치료지침에 대한 새로운 "ACC/AHA Guideline" 이 미국에서 발표되었다. 기존의 권고안의 내용과 많은 변화가 있었고 스타틴 치료가 필요한 환자에게 LDL 콜레스테롤의 목표 target 일괄적으로 moderate 강도 이상의 스타틴을 사용하도록 하였다. Guideline 이 발표된 American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) 는 전세계 임상 의사들에 대한 영향력이 매우 큰 기관으로 이번 권고안의 영향력 또한 매우 크다. 하지만 이번 치료 지침은 전 세계 일차 진료의가 실제 적용하는데 있어 논란과 어려움이 있다. 그동안 LDL 콜레스테롤의 도달 목표치를 고려하여 스타틴을 사용하던 방식에서 LDL 콜레스테롤의 도달 목표치를 고려하지 않는 방향으로 급격히 바뀌면서 혼란이 발생하였다. 실제로 미국임상내분비학회 (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) 에서는 현재까지도 ACC/AHA guideline과 다르게 LDL콜레스테롤의 목표 도달치를 제시하고 이를 기준으로 스타틴을 선택하도록 한다. 또한 심혈관질환에 대한 저위험군 대상자들에서 일차예방을 위한 지침

은 자료 기반 근거가 (data evidence) 가 부족하다고 (weak) 표현되어 있다. 우리나라에서 적용하는데 따른 문제점 중의 하나는 이번 치료 지침이 아시아 포함한 자료를 고려하지 않았다는 것이다. 2013 ACC/AHA 치료지침이 아시아인을 대상으로 한 연구를 포함시키지 않았다는 점을 고려했을 때 일괄적으로 중등도 이상 용량의 스타틴을 투약하는 것은 근거가 부족할 것으로 생각된다. 이러한 시점에서 시행된 이번 연구의 시도는 장점이 될 수 있을 것이다. 본 연구결과에 따르면 일차예방 목적으로 고용량의 스타틴을 일괄적인 처방을 하기 보다는 약제 처방을 개별화 할 수 있는 근거를 제시하였다고 할 수 있다.하

이번 연구는 한국 건강보험 코호트 (건강검진 코호트 자료)를 이용하여 스타틴을 복용 중인 이상지혈증 환자들을 대상으로 심혈관질환 위험도를 LDL 콜레스테롤 값 및 스타틴 강도에 따라 비교 분석하였다. 최근 세계 여러 학술단체에서 제시하는 이상지질혈증의 치료지침이 서로 일치하지 않아 논란이 되고 있는 상황에서 실제 스타틴을 사용하는 한국인을 대상으로 심뇌혈관질환 위험도를 분석한 최초의 실제 기반 자료 (real world data) 였다. 특히 심혈관질환의 저위험군 대상자들에서 일차예방을 위한 지침은 증거 자료가 충분하지 않은 상황에서 이번연구의 상당수 대상자들이 일차 예방을 목적으로 스타틴을 사용하는 저위험군임을 감안하면 이번 자료가 새로운 증거의 바탕이 될 수 있을 것으로 예상된다. 기존 LDL 콜레스테롤 수치가 높을수록 심혈관 질환 위험도가 높고 수치가 낮을수록 심혈관 질환의 위험도가 낮았으나, 본 연구 결과의 일부 균이기는 하지만, LDL 콜레스테롤 값과 심혈관 위험도 사이에 지속적인 직선형 비례관계를 보이지는 못했다. 현재 ACC/AHA에서 발표한 이상지질혈증 치료 가이드라인에서는 스타틴 치료를 함에 있어서 LDL 콜레스테롤의 목표 도달치를 제시하지 않는다. 스타틴 사용 후 LDL 콜레스테롤 절대값보다는 스타틴의 강도와 그에 따른 LDL 콜레스테롤의 감소 비율 (reduction rate) 이 연구 근거를 고려할 때 더 중요하다고 보고 있다. 특히 심혈관 위험도가 있는 환자는 중등도 강도 이상의 스타틴 사용을 하도록 가이드하고 있으며 이때 LDL 콜레스테롤의 감소 비율을 30-50% 정도로 제시하고 있다. 이번 연구에서 93%의 대상군이 중등도 강도 이상의 스타틴을 사용하고 있었고 고강도 스타틴 사용을 포함하면 전체 대상군의 95%가 된다. 또한 전체 환자군의 상당수가 심혈관발생 위험도는 낮으며 스타틴의 사용은 일차예방 (primary prevention) 을 위한 사용이었다. 따라서 스타틴 사용후의 단순 LDL 콜레스테롤 값과 심혈관질환 발생의 위험도가 비례하지 않았다는 이번 연구의 결론은 ACC/AHA 가이드라인에서 제시하는 방향과 일치하며 현실적으

로 유사하다.

이번 연구에서 저강도 스타틴을 사용할 때보다 중등도 및 고강도 스타틴을 사용할 때 스타틴 강도에 따른 사망률은 차이가 없었다. 추가적으로 당뇨병을 동반하고 있는 환자들을 대상으로 하였을 때 스타틴 강도에 따른 심혈관 질환 발생, 뇌혈관 질환 발생, 사망의 발생에 유의한 차이가 없었다.

이러한 결과를 종합하면 스타틴 강도에 따른 사망률 및 당뇨병 발생의 위험도의 차이는 보이지 않았다. 실제적으로 스타틴의 강도를 3 그룹으로 나눌 수 있는데 한국인 대상이며, 실제에 기반한 자료인 금번 연구를 보면 우리나라 이상지혈증 환자들의 93%가 중등도 강도의 스타틴을 사용하고 있었고, 이는 2013년 ACC/AHA 가이드라인에서 제시하는 치료지침과 일치하는 결과를 보였다.

하지만 본 연구는 연구분석결과를 가지고 결론을 도출하기에 방법론적으로 몇가지 제한점 (limitation) 이 있다. 입원 환자의 진단명 코드를 분석한 후향적인 분석연구결과로 진단명 분류에 대한 오류가능성이 남아있다. 뿐만 아니라, 가족력이나, 흡연, 음주 등의 생활 습관 등이 고려되지 못한 부분이 있다. 하지만 본 연구분석에 이용한 건강검진 코호트 자료는 정기적으로 건강 검진을 받는 대상자들이 등록된 자료로서 주변에서 흔히 접할 수 있는 평균적인 일반인을 대상으로 하여 위험도를 평가할 수 있다는 장점으로 그들 중에 10%를 추출하여 대표성을 가지고 있다. 입원진단명 전체를 분석하면서 뇌혈관 질환의 경우에는 컴퓨터 단층 촬영 및 자기공명 촬영 등의 검사 부분을 일정 기한 내로 한정하여 추가 분석함으로써 급성기의 질병 발생에 접근하였다. 심혈관질환 발생에 흔히 동반되는 시술코드도 추가하여 심혈관질환 판단의 정확도를 높이고자 하였다. 그러나 뇌졸중의 경우 허혈성과 출혈성이 혼재되어 사용된 부분은 다소 아쉬우며, 스타틴이 두 뇌졸중에 미치는 효과사 상충되므로 이 점이 연구 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 완전히 배제할 수는 없다.

또한 연구 대상자들이 사용하는 스타틴의 강도에 따라 심뇌혈관질환과 이와 관련한 사망 위험도를 이번 연구에서 분석하였는데 가장 큰 제한점은 전체 대상자 23,486명중 중등도 강도의 스타틴을 사용하는 비율이 94.2% (22,117명)로 압도적으로 높다는 것이다. 비교할 고강도 및 저강도 스타틴을 사용하는 비율은 각각 1.0% (225명), 4.9% (1,144명)로 매우 낮다. 따라서, 강도/중등도/저강도 스타틴 사용에 따른 심혈관질환 감소 효과의 차이를 확인하고자 하였으나, 90% 이상의 환자들이 중등도 스타틴을 사용하였고, 저강도 스타틴을 사용한 비율이 5% 밖에 되지 않는 점은 제한점으로, 결과 해석에 주의해

야 하겠다. 관찰기간 동안 전체 대상자들의 LDL 콜레스테롤을 측정하기 이전까지 평균 스타틴을 복용한 기간은 338일이다. 연구대상자들은 LDL 콜레스테롤 측정 시점 이후 관찰기간 5년간 스타틴 종류와 조합 및 용량 등에 대한 자료를 추출하는데에 한계가 있어서 LDL콜레스테롤 측정 이후 스타틴의 복용력에 대한 부분을 추가하지 못 하였다. 관찰기간중 4년정도에 대하여 스타틴을 복용력에 대한 정보가 반영되지 못하여, 도출된 연구 결과 값으로 underestimation 되었을 가능성이 있다. 마지막으로 관찰기간이 5년으로 짧다. 어떤 만성질병에 의하여 심혈관질환의 발생을 하는 데에는 상당한 시간이 걸린다. 따라서 당뇨병 환자에서 심혈관질환을 관찰하는 대부분의 RCT 들은 이러한 이유로 기존에 대상자 들을 선정할 때 심혈관 질환이 동반되어 있거나 심혈관 질환발생위험이 매우 높은 환자들을 선택한다. 그렇게 하였을 때 대부분의 연구들의 관찰 기간은 2-3년 정도이다. 이 연구의 대상자들은 당뇨병을 제외하면 상당수가 10 year ASCVD risk 가 7.5% 미만인 저위험군으로 예상되며 당뇨병 환자와 고령환자들 정도만 중등도일 것으로 예상된다. (평균값으로 계산할 때 여자는 3.2%의 위험도, 남자는 9.2 % 의 10 year ASCVD 위험도를 가진다고 예상되며 남자대상자들 또한 평균 나이를 55세로 낮춘다면 7.2% 로 낮아진다. 남성 대상자 평균나이가 59세이기에 상당수는 7.5% 미만의 위험도를 가질 것으로 생각된다). 이러한 이유에서인지 전체 23,486 명중 단 2.0% (474명) 만이 관찰기간 중 심뇌혈관질환이 발생하였다. 이러한 경우 통계적인 검증력 (power)이 저하 되었을 수 있다. 따라서 이들 대상자들을 10년으로 추후 연장해서 관찰한다면 더 좋은 결과를 확인할 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구는 대규모 코호트 자료분석을 통해서 스타틴 치료후 다른 LDL 콜레스테롤 수치를 보이는 개개인의 경우에서의 심혈관질환 예방 효과뿐만 아니라 지질 강하 정도에 따른 심혈관질환 발생 위험도를 비교분석하여 한국인을 위한 최적의 치료목표를 도출하여 제시한 첫 번째 시도였다. 실제 스타틴을 사용하는 한국인을 대상으로 심뇌혈관질환 위험도를 분석한 real world data로서 최초의 국내 분석 자료로, 스타틴을 사용하면서 LDL 콜레스테롤 도달치에 따른 심혈관 질환의 위험도 분석을 하였다. 일차 예방 (Primary prevention)을 목적으로 스타틴을 사용하는 환자들을 대상으로 하여 당뇨병 환자들을(약 20%) 제외하면 대상자들 상당수에서 10년 심혈관 질환 위험도 (10 year ASCVD risk) 는 7.5% 미만으로 저위험군으로 예상되는 대상자를 포함하였다. 최근 권고안이 보다 적극적인 지질 수치 조절을 강조하는 방향으로 변화하고 있으나, 한국인을 비롯한 아시아인에게서 스타틴의 LDL 콜레스테롤 감소효과가 보다 강한 것으로 알려

저 있는 상태에서, 고강도의 치료와 고식적인 치료 (혹은 중등도/저강도 치료) 의 심혈관 질환 감소효과에 의미있는 차이가 있을지를 확인하는 것은 중요한 부분이며, 특히 스타틴의 치료를, 약제 자체의 특성인 고강도/중등도/저강도로 구분한 것 뿐 아니라, LDL 콜레스테롤의 수치로 확인하였다. 특히 스타틴의 치료가 장기적으로 시행되어야 하는 일차 예방 목적의 스타틴 강도에 대한 근거를 제시하여 본 연구 결과를 바탕으로 한국인을 대상으로 한 전향적인 무작위 대조 연구를 계획하여 시행한다면, 우리나라에 적합한 이상지질혈증의 효과적인 치료지침개발에 참고가 될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

참고문헌

1. Korean Statistical Information Services. Cause of mortality [in Korean]. Accessed Dec 31, 2017. Available from <http://www.kosis.kr>
2. 신상훈 · 전동운 · 오성진 · 윤세정 · 박종관 · 신동교 연구보고서 2015-20-026 한국인에 대한 새로운 콜레스테롤 치료지침(ACCAHA) 적용 연구
3. Oscar H.F., et al. Cost effectiveness of statins in coronary heart disease. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:927-933.
4. Wilhelmsen, L., Pyörälä, K., Wedel, H., Cook, T., Pedersen, T., & Kjekshus, for the 4S Study Group, J. (2001). Risk factors for a major coronary event after myocardial infarction in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Impact of predicted risk on the benefit of cholesterol-lowering treatment. *European heart journal*, 22(13), 1119-1127.
5. Goldberg, R. B., Mellies, M. J., Sacks, F. M., Moyé, L. A., Howard, B. V., Howard, W. J., ... & Braunwald, E. (1998). Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation*, 98(23), 2513-2519.
6. Shepherd, J., Barter, P., Carmena, R., Deedwania, P., Fruchart, J. C., Haffner, S., ... & Waters, D. (2006). Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes care*, 29(6), 1220-1226.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. (2003). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 361(9374), 2005-2016.
8. Shepherd, J., Blauw, G. J., Murphy, M. B., Cobbe, S. M., Bollen, E. L., Buckley, B. M., ... & Lagaay, A. M. (1999). The design of a prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER). *American Journal of Cardiology*, 84(10), 1192-1197.

9. Shepherd, J., Blauw, G. J., Murphy, M. B., Bollen, E. L., Buckley, B. M., Cobbe, S. M., ... & Kamper, A. M. (2002). Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 360(9346), 1623-1630.
10. Deedwania, P., Stone, P. H., Merz, C. N. B., Cosin-Aguilar, J., Koylan, N., Luo, D., ... & Stein, J. H. (2007). Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*, 115(6), 700-707.
11. Silverman, M. G., Ference, B. A., Im, K., Wiviott, S. D., Giugliano, R. P., Grundy, S. M., ... & Sabatine, M. S. (2016). Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 316(12), 1289-1297.
12. Trialists, C. T. (2015). Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet*, 385(9976), 1397-1405.
13. Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Merz, C. N. B., Blum, C. B., Eckel, R. H., ... & McBride, P. (2014). 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Part B), 2889-2934.
14. Leibowitz M., et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Levels and Major Adverse Cardiac Events in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Taking Statin Treatment. *JAMA Intern Med.* 2016 Aug 1;176(8):1105-13.
15. Taitel, M., Jiang, J., Rudkin, K., Ewing, S., & Duncan, I. (2012). The impact of pharmacist face-to-face counseling to improve medication adherence among patients initiating statin therapy. *Patient preference and adherence*, 6, 323
16. Coleman CI, Reinhart K, Kluger J, Michael White C. The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;24(5):1359-62.
17. Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto Jr, A. M., Kastelein, J. J., ... & Nordestgaard, B. G. (2008). Rosuvastatin to prevent vascular events in

- men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine*, 359(21), 2195.
18. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *The Lancet*. 2012 Aug;380(9841):565-71.
 19. Dormuth, C. R., Filion, K. B., Paterson, J. M., James, M. T., Teare, G. F., Raymond, C. B., ... & Lipscombe, L. (2014). Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *Bmj*, 348, g3244.
 20. Sattar, N., Preiss, D., Murray, H. M., Welsh, P., Buckley, B. M., de Craen, A. J., ... & Macfarlane, P. W. (2010). Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*, 375(9716), 735-742.
 21. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009 Oct;32(10):1924-9.
 22. Jee, S. H., Jang, Y., Oh, D. J., Oh, B. H., Lee, S. H., Park, S. W., ... & Yun, Y. D. (2014). A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. *BMJ open*, 4(5), e005025.
 23. Ha, K. H., Kwon, H. S., & Kim, D. J. (2015). Epidemiologic characteristics of dyslipidemia in Korea. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, 4(2), 93-99.
 24. Lee, M. H., Kim, H. C., Ahn, S. V., Hur, N. W., Choi, D. P., Park, C. G., & Suh, I. (2012). Prevalence of dyslipidemia among Korean adults: Korea national health and nutrition survey 1998-2005. *Diabetes & metabolism journal*, 36(1), 43-55..
 25. Roh, E., Ko, S. H., Kwon, H. S., Kim, N. H., Kim, J. H., Kim, C. S., ... & Lim, S. (2013). Prevalence and management of dyslipidemia in Korea: Korea National Health and Nutrition Examination Survey during 1998 to 2010. *Diabetes & metabolism journal*, 37(6), 433-449.
 26. Park, J. H., Lee, M. H., Shim, J. S., Choi, D. P., Song, B. M., Lee, S. W., ... & Kim, H. C. (2015). Effects of age, sex, and menopausal status on blood cholesterol profile in the Korean population. *Korean circulation journal*, 45(2), 141-148.

27. Jeong, J. S., & Kwon, H. S. (2017). Prevalence and Clinical Characteristics of Dyslipidemia in Koreans. *Endocrinology and Metabolism*, 32(1), 30-35.
28. Committee for Guidelines for Management of Dyslipidemia. (2015). 2015 Korean guidelines for management of dyslipidemia. *J Lipid Atheroscler*, 4, 61-92.
29. Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis Dyslipidemia. Dyslipidemia fact sheet in Korea 2015 [Internet]. Seoul: Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis Dyslipidemia; 2017 Available from: <http://www.lipid.or.kr>. Accessed Dec 31, 2017
30. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification (update): draft full guideline. England: National Institute for Health and Care Excellence, 2014 Last updated: September 2016 Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG181/history>. Accessed Dec 31, 2017
31. Jellinger, P. S., Handelsman, Y., Rosenblit, P. D., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V. A., Garber, A. J., ... & Pessah-Pollack, R. (2017). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice*, 23(s2), 1-87.
32. Anderson, T. J., Grégoire, J., Hegele, R. A., Couture, P., Mancini, G. J., McPherson, R., ... & Genest, J. (2013). 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Canadian Journal of Cardiology*, 29(2), 151-167.
33. Wang, T. J., Massaro, J. M., Levy, D., Vasan, R. S., Wolf, P. A., D'agostino, R. B., ... & Benjamin, E. J. (2003). A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Jama*, 290(8), 1049-1056.
34. Wannamethee, S. G., Shaper, A. G., Lennon, L., & Morris, R. W. (2005). Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*, 165(22), 2644-2650.
35. Anderson, T. J., Grégoire, J., Hegele, R. A., Couture, P., Mancini, G. J., McPherson, R., ... & Genest, J. (2013). 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Canadian Journal of Cardiology*, 29(2), 151-167.

36. Artigao-Rodenas, L. M., Carbayo-Herencia, J. A., Divisón-Garrote, J. A., Gil-Guillén, V. F., Massó-Orozco, J., Simarro-Rueda, M., ... & Caldevilla, D. (2013). Framingham risk score for prediction of cardiovascular diseases: a population-based study from southern Europe. *PLoS One*, 8(9), e73529.
37. Garcia, M. H., Nussbaum, H., Grant, R., & Dimartino-nardi, J. (2004). National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel Iii (ncep-atp Iii) Criteria for the Metabolic Syndrome (ms) Are Unreliable in Children. *Diabetes*, 53, A68.
38. Stamler, J., Wentworth, D., & Neaton, J. D. (1986). Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?: findings in 356 222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (mrfit). *Jama*, 256(20), 2823-2828.
39. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. (1994). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*, 344(8934), 1383-1389.
40. Pedersen, T. R., Kjekshus, J., Pyörälä, K., Olsson, A. G., Cook, T. J., Musliner, T. A., ... & Haghfelt, T. (1998). Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The American journal of cardiology*, 81(3), 333-335.
41. Haffner, S. M., Alexander, C. M., Cook, T. J., Boccuzzi, S. J., Musliner, T. A., Pedersen, T. R., ... & Pyörälä, K. (1999). Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Archives of Internal Medicine*, 159(22), 2661-2667.
42. Pedersen, T. R., Wilhelmsen, L., Færgeman, O., Strandberg, T. E., Thorgeirsson, G., Troedsson, L., ... & Kjekshus, J. (2000). Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. *American journal of cardiology*, 86(3), 257-262.
43. Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I., Isles, C. G., Lorimer, A. R., Macfarlane, P. W., ... & Packard, C. J. (1995). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*, 333(20), 1301-1308.

44. Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A., Rouleau, J. L., Rutherford, J. D., Cole, T. G., ... & Davis, B. R. (1996). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New England Journal of Medicine*, 335(14), 1001-1009.
45. Lewis, S. J., Moye, L. A., Sacks, F. M., Johnstone, D. E., Timmis, G., Mitchell, J., ... & Davis, B. R. (1998). 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. *Annals of internal medicine*, 129(9), 681-689.
46. Goldberg, R. B., Mellies, M. J., Sacks, F. M., Moyé, L. A., Howard, B. V., Howard, W. J., ... & Braunwald, E. (1998). Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation*, 98(23), 2513-2519.
47. Plehn, J. F., Davis, B. R., Sacks, F. M., Rouleau, J. L., Pfeffer, M. A., Bernstein, V., ... & Simpson, L. M. (1999). Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation*, 99(2), 216-223.
48. Ridker, P. M., Rifai, N., Pfeffer, M. A., Sacks, F. M., Moye, L. A., Goldman, S., ... & Braunwald, E. (1998). Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*, 98(9), 839-844.
49. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. (1998). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New England Journal of Medicine*, 339(19), 1349-1357.
50. MacMahon, S., Sharpe, N., Gamble, G., Hart, H., Scott, J., Simes, J., & White, H. (1998). Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID atherosclerosis substudy. *Circulation*, 97(18), 1784-1790.

51. White, H. D., Simes, R. J., Anderson, N. E., Hankey, G. J., Watson, J. D., Hunt, D., ... & West, M. J. (2000). Pravastatin therapy and the risk of stroke. *New England journal of medicine*, 343(5), 317-326.
52. Tonkin, A. M., Colquhoun, D., Emberson, J., Hague, W., Keech, A., Lane, G., ... & Hunt, D. (2000). Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the LIPID study. *The Lancet*, 356(9245), 1871-1875.
53. Ridker, Paul M., Nader Rifai, Marc A. Pfeffer, Frank Sacks, and Eugene Braunwald. "Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein." *Circulation* 100, no. 3 (1999): 230-235.
54. Packard, C. J., O'Reilly, D. S., Caslake, M. J., McMahon, A. D., Ford, I., Cooney, J., ... & Rumley, A. (2000). Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group New England Journal of Medicine*, 343(16), 1148-1155.
55. Lowe, G., Rumley, A., Norrie, J., Ford, I., Shepherd, J., Cobbe, S., ... & Packard, C. (2000). Blood rheology, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease: the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Thrombosis and haemostasis*, 84(4), 553-558.
56. Waters, D. D., Guyton, J. R., Herrington, D. M., McGowan, M. P., Wenger, N. K., & Shear, C. (2004). Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit?. *American Journal of Cardiology*, 93(2), 154-158.
57. Cannon, C. P., Braunwald, E., McCabe, C. H., Rader, D. J., Rouleau, J. L., Belder, R., ... & Skene, A. M. (2004). Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *New England journal of medicine*, 350(15), 1495-1504.
58. Benner, J. S., Glynn, R. J., Mogun, H., Neumann, P. J., Weinstein, M. C., & Avorn, J. (2002). Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *Jama*, 288(4), 455-461.
59. Heart Protection Study Collaborative Group. (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*, 360(9326), 7-22.

60. Trompet, S., van Vliet, P., de Craen, A. J., Jolles, J., Buckley, B. M., Murphy, M. B., ... & Stott, D. J. (2010). Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *Journal of neurology*, 257(1), 85.
61. Kwon, J. E., Kim, Y., Hyun, S., Won, H., Shin, S. Y., Lee, K. J., ... & Kim, C. J. (2014). Cholesterol lowering effects of low-dose statins in Korean patients. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, 3(1), 21-28.
62. Deedwania, P., Stone, P. H., Merz, C. N. B., Cosin-Aguilar, J., Koylan, N., Luo, D., ... & Stein, J. H. (2007). Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*, 115(6), 700-707.
63. Song, S. O., Jung, C. H., Song, Y. D., Park, C. Y., Kwon, H. S., Cha, B. S., ... & Lee, B. W. (2014). Background and data configuration process of a nationwide population-based study using the Korean National Health Insurance System. *Diabetes & metabolism journal*, 38(5), 395-403.
64. Lee, Y. H., Han, K., Ko, S. H., Ko, K. S., & Lee, K. U. (2016). Data analytic process of a nationwide population-based study using national health information database established by National Health Insurance Service. *Diabetes & metabolism journal*, 40(1), 79-82.
65. Ko, S. H., Kim, D. J., Park, J. H., Park, C. Y., Jung, C. H., Kwon, H. S., ... & Ko, K. S. (2016). Trends of antidiabetic drug use in adult type 2 diabetes in Korea in 2002-2013: Nationwide population-based cohort study. *Medicine*, 95(27).
66. Bandyopadhyay, D., Qureshi, A., Ghosh, S., Ashish, K., Heise, L. R., Hajra, A., & Ghosh, R. K. (2018). Safety and Efficacy of Extremely Low LDL-Cholesterol Levels and Its Prospects in Hyperlipidemia Management. *Journal of lipids*, 2018.
67. Olsson, A. G., Angelin, B., Assmann, G., Binder, C. J., Björkhem, I., Cedazo-Minguez, A., ... & Parhofer, K. G. (2017). Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *Journal of internal medicine*, 281(6), 534-553.
68. McCormack, T., Dent, R., & Blagden, M. (2016). Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical cardiovascular benefit: the evidence to date. *International journal of clinical practice*, 70(11), 886-897.

부 록

부 록

〈부록 표 1〉 건강검진 DB (2009~2010) : 41개 변수

연번	변수명	영문명	변수유형	비고
1	검진년도	HCHK_YEAR	char(4)	2002~2010년
2	개인일련번호	PERSON_ID	num(8)	주민등록번호의 대체식별번호 조인키
3	검진기관종별코드	YKIHO_GUBUN_CD	char(2)	종합병원, 병원, 의원, 보건기관, 약국 등 코드표 참고
4	신장	HEIGHT	num(3)	
5	체중	WEIGHT	num(3)	
6	허리둘레	WAIST	num(3)	
7	수축기혈압	BP_HIGH	num(3)	
8	이완기혈압	BP_LWST	num(3)	
9	식전혈당(공복혈당)	BLDS	num(3)	
10	총콜레스테롤	TOT_CHOLE	num(3)	
11	트리글리세라이드	TRIGLYCERIDE	num(3)	
12	HDL콜레스테롤	HDL_CHOLE	num(3)	
13	LDL콜레스테롤	LDL_CHOLE	num(3)	
14	혈색소	HMG	num(3)	
15	요단백	OLIG_PROTE_CD	char(1)	1 : 음성(-) 2 : 약약성(±) 3 : 양성(+1) 4 : 양성(+2) 5 : 양성(+3) 6 : 양성(+4)
16	혈청크레아티닌	CREATININE	num(3)	
17	(혈청지오티)AST	SGOT_AST	num(3)	
18	(혈청지피티)ALT	SGPT_ALT	num(3)	
19	감마지티피	GAMMA_GTP	num(3)	
20	(본인)뇌졸중과거병력유무	HCHK_APOP_PMH_YN	char(1)	
21	(본인)심장병과거병력유무	HCHK_HDISE_PMH_YN	char(1)	0 : 미해당
22	(본인)고혈압과거병력유무	HCHK_HPRTS_PMH_YN	char(1)	1 : 해당
23	(본인)당뇨병과거병력유무	HCHK_DIABML_PMH_YN	char(1)	
24	(본인)고지혈증(이상지질혈증) 과거병력유무	HCHK_HPLPDM_PMH_YN	char(1)	

연번	변수명	영문명	변수유형	비고
25	(본인)폐결핵과거병력유무	HCHK_PHSS_PMH_YN	char(1)	
26	(본인)기타(암포함)질환 과거병력유무	HCHK_ETCDSE_PMH_YN	char(1)	
27	(가족력)뇌졸중환자유무	FMLY_APOP_PATIEN_YN	char(1)	0 : 미해당
28	(가족력)심장질환자유무	FMLY_HDISE_PATIEN_YN	char(1)	1 : 해당
29	(가족력)고혈압환자유무	FMLY_HPRTS_PATIEN_YN	char(1)	
30	(가족력)당뇨병환자유무	FMLY_DIABML_PATIEN_YN	char(1)	※(본인)폐결핵과거병력유무 : 2010년~
31	(가족력)기타(암포함)환자유무	FMLY_CANCER_PATIEN_YN	char(1)	
32	흡연상태	SMK_STAT_TYPE_RSPS_CD	char(1)	1 : 피우지 않는다. 2 : 과거에 피웠으나 지금은 끊었다 3 : 현재도 피운다
33	(과거)흡연기간	PAST_SMK_TERM_RSPS_CD	num(3)	_년
34	(과거)하루흡연량	PAST_DSQTY_RSPS_CD	num(3)	_개피
35	(현재)흡연기간	CUR_SMK_TERM_RSPS_CD	num(3)	_년
36	(현재)하루흡연량	CUR_DSQTY_RSPS_CD	num(3)	_개피
37	음주습관	DRNK_HABIT_RSPS_CD	char(1)	1 : 0일 2 : 1일 3 : 2일 4 : 3일 5 : 4일 6 : 5일 7 : 6일 8 : 7일
38	1회 음주량	TM1_DRKQTY_RSPS_CD	num(3)	_잔
39	1주_20분이상 격렬한 운동	MOV20_WEK_FREQ_ID	char(1)	1 : 0일 2 : 1일 3 : 2일 4 : 3일 5 : 4일 6 : 5일
40	1주_30분이상 중간정도 운동	MOV30_WEK_FREQ_ID	char(1)	7 : 6일
41	1주_총30분이상 걷기 운동	WLK30_WEK_FREQ_ID	char(1)	8 : 7일

연구보고서 2017-20-031

혈청 지질 상태와 심혈관질환 및 당뇨병 상관관계

발행일	2018년 7월 31일
발행인	김성우
편집인	최윤정
발행처	국민건강보험공단 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전화	031) 900-6982~6987
팩스	031) 900-6999
인쇄처	백석기획(031-903-9979)



국민건강보험 일산병원 연구소



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100 (백석1동 1232번지)
대표전화 031-900-0114 / 팩스 031-900-6999
www.nhimc.or.kr

2017 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l