

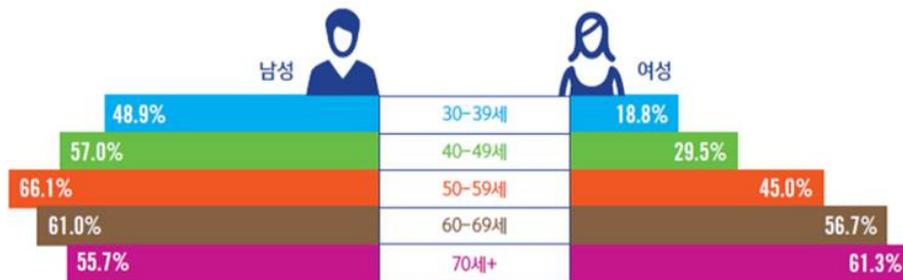


오 태 정

서울의대/분당서울대학교병원 내분비내과

Prevalence of Dyslipidemia in Korea

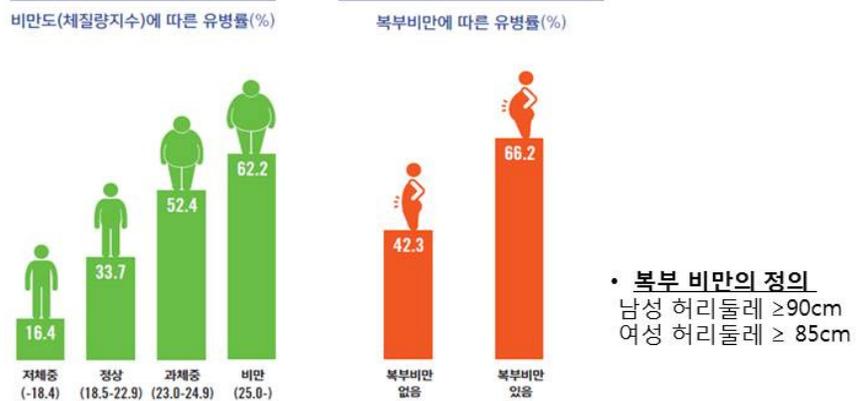
- 30세 이상 성인의 절반이 이상지질혈증을 가지고 있음.
 - * 이상지질혈증의 정의: LDL \geq 160 mg/dL, TG \geq 200 mg/dL, HDL $<$ 40 mg/dL
- 남성은 10명 중 6명, 여성은 10명 중 4명이 이상지질혈증을 가지고 있음.



* Dyslipidemia Fact Sheet in Korea 2015, 한국 지질동맥경화학회

Dyslipidemia and Obesity

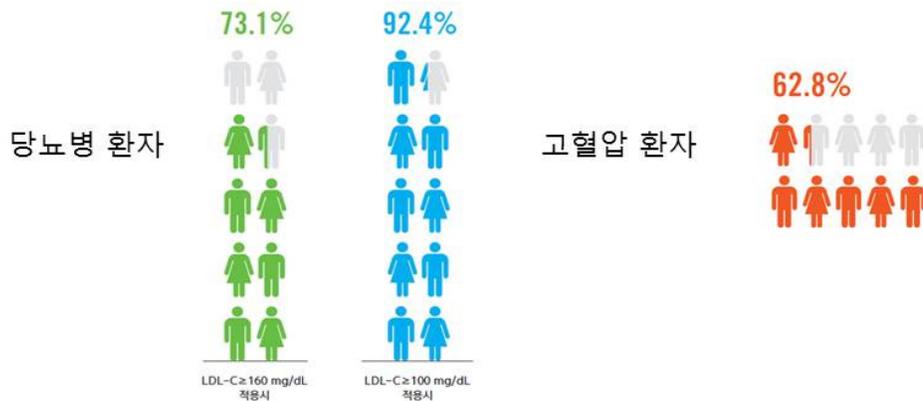
- 과체중 이상, 복부 비만이 있는 경우 절반 이상이 이상지질혈증을 가지고 있음.
- 복부 비만이 있는 경우 3명 중 2명이 이상지질혈증을 동반하고 있음.



* Dyslipidemia Fact Sheet in Korea 2015, 한국 지질동맥경화학회

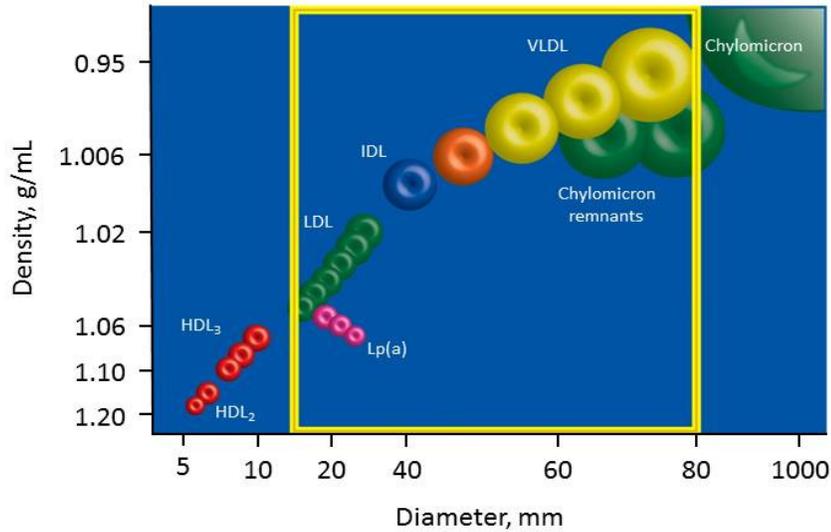
Dyslipidemia and Diabetes/Hypertension

- 당뇨병 환자 4명 중 3명이 이상지질혈증을 동반하고 있음. LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 이상을 적용할 경우 10명 중 9명으로 혼함
- 고혈압 환자 3명 중 2명이 이상지질혈증을 동반하고 있음.



* Dyslipidemia Fact Sheet in Korea 2015, 한국 지질동맥경화학회

Atherogenic Lipoprotein Particles



Adapted from Rader DJ, Hobbs HH. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005:2286-2298.

혈청 지질의 정상범위와 이상의 정도에 따른 분류

LDL Cholesterol	
<100	Optimal
100-129	Near optimal/above optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
≥190	Very high
Total Cholesterol	
<200	Desirable
200-239	Borderline high
≥ 240	High
HDL Cholesterol	
<40	Low
≥ 60	High
Triglyceride	
< 150	Normal
150-199	Borderline high
200-499	High
≥500	Very high

심혈관질환 위험도에 따른 분류

(1) 초고위험군

기존 심혈관질환 (관상동맥질환, 허혈성 뇌졸중, 일과성 뇌허혈 발작, 말초혈관질환) 이환

(2) 고위험군

대동맥류, 경동맥 협착 (50% 이상협착), 당뇨병

(3) 중등도위험군

위험인자 2개 이상*

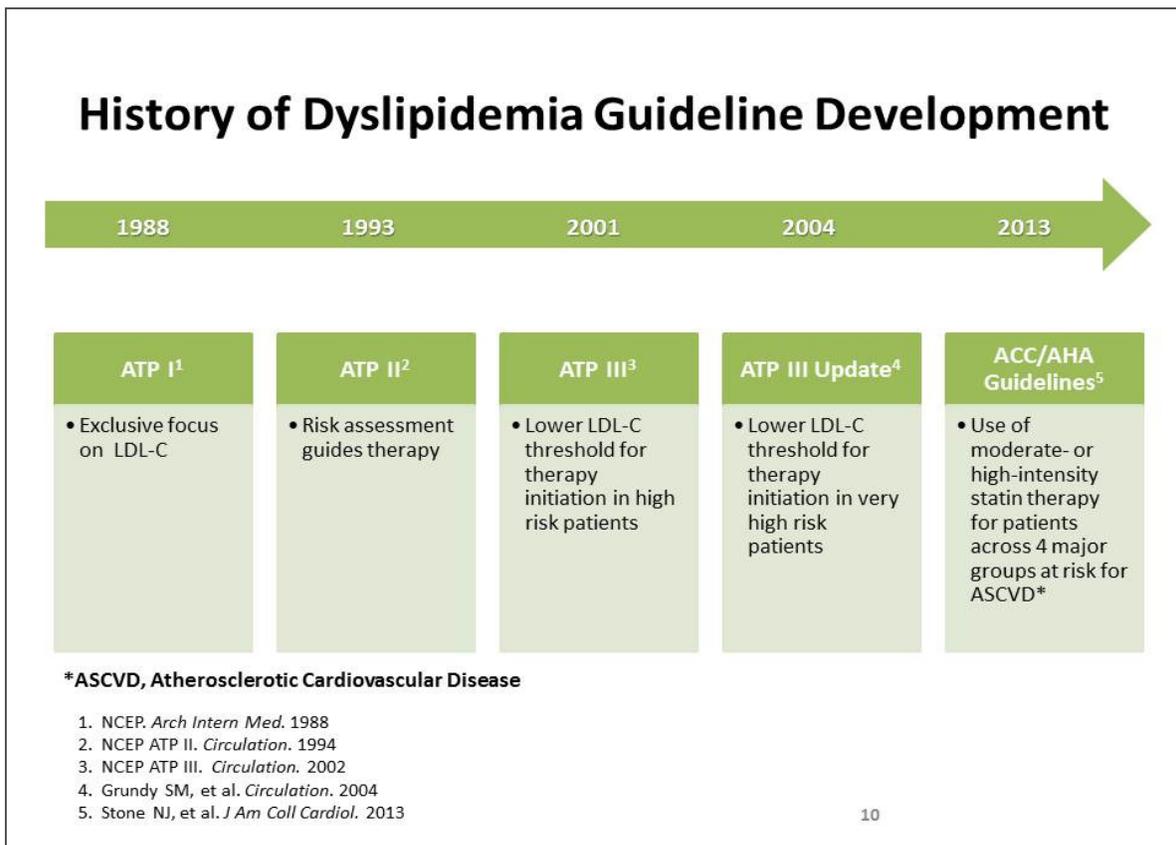
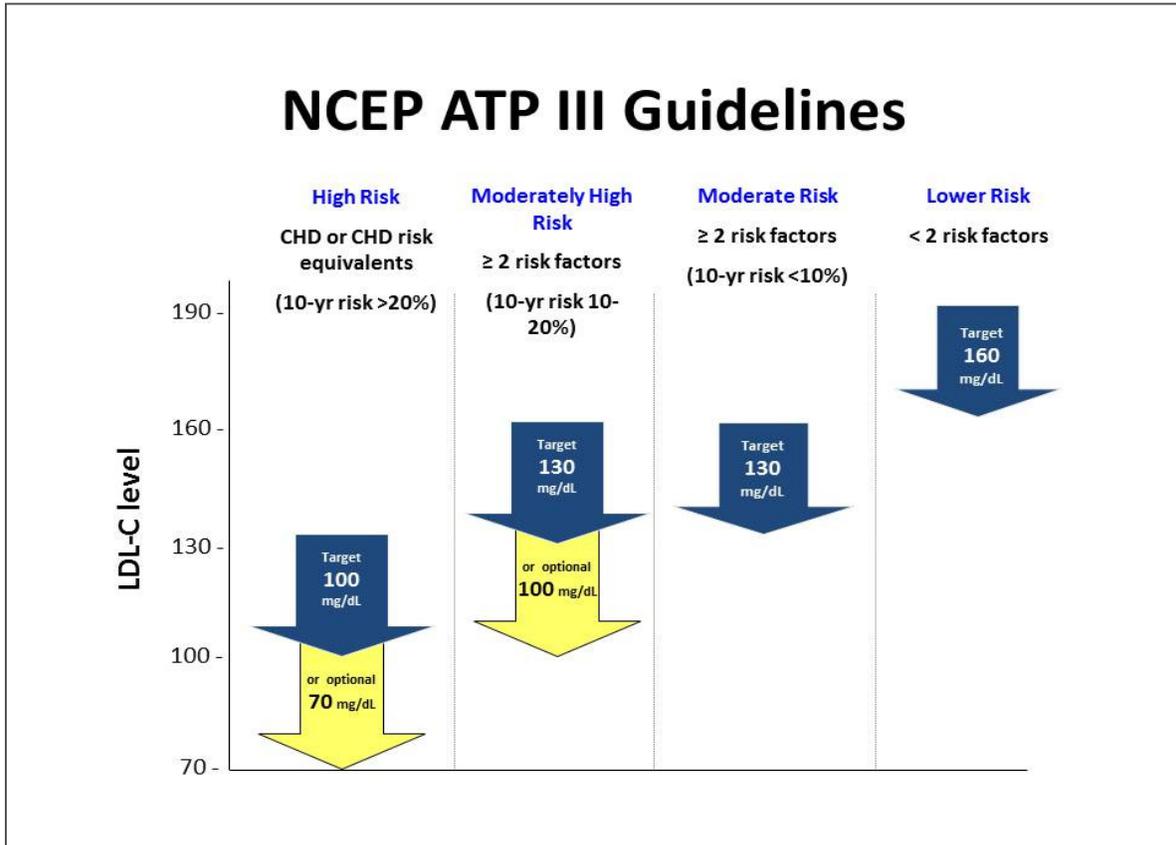
(4) 저위험군

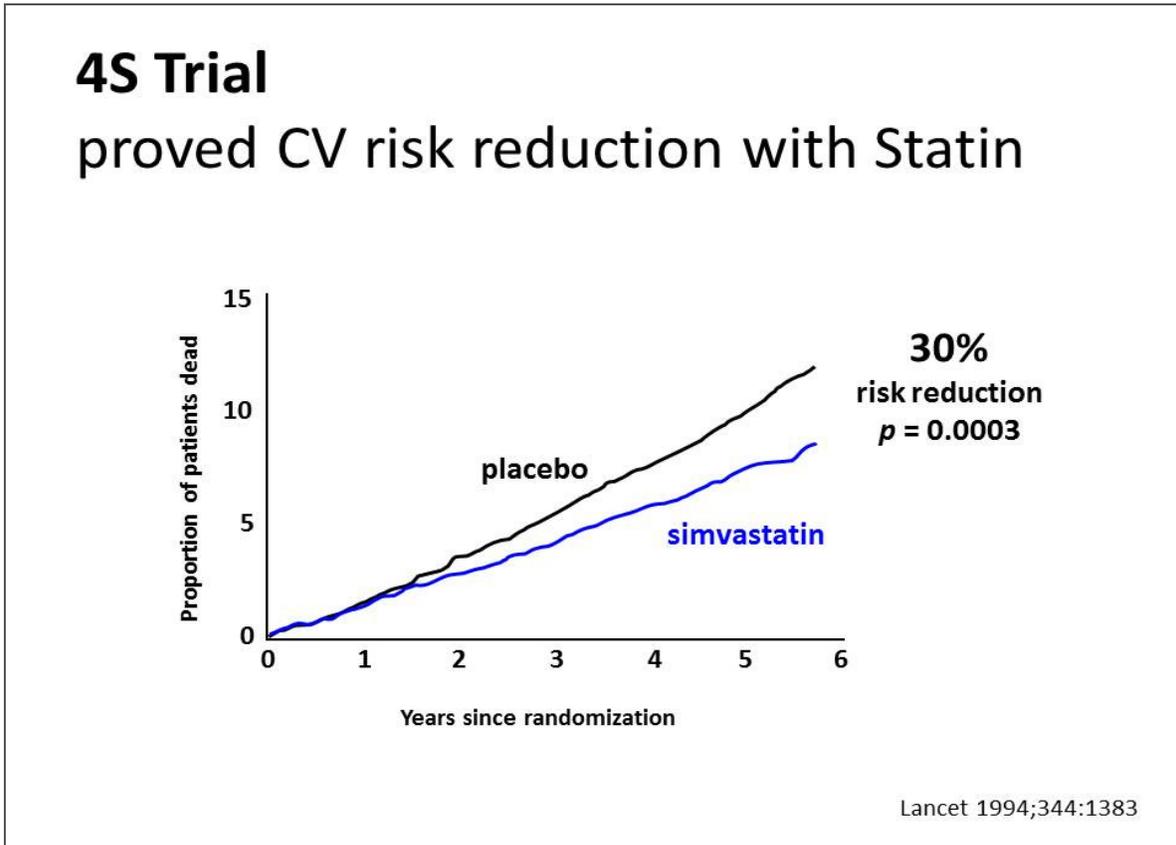
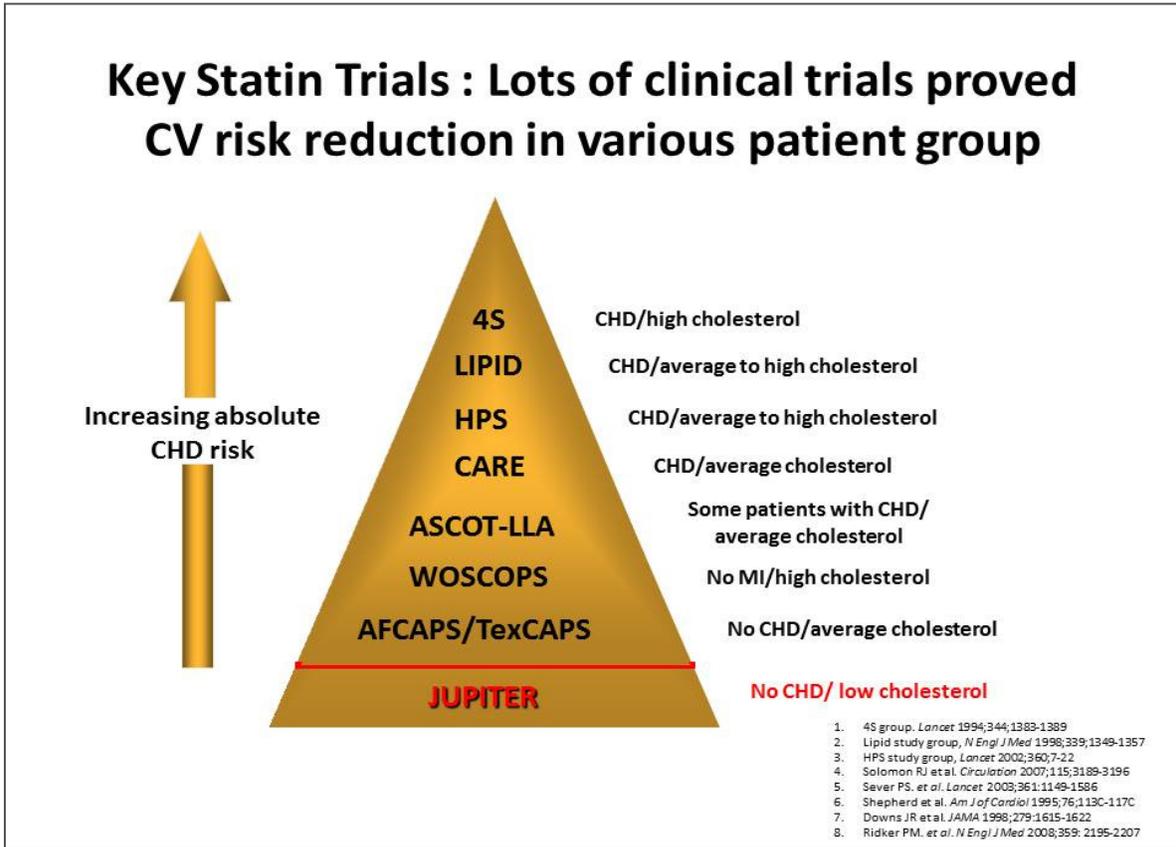
위험인자 1개 이하*

* LDL 콜레스테롤을 제외한 심혈관 질환의 위험인자

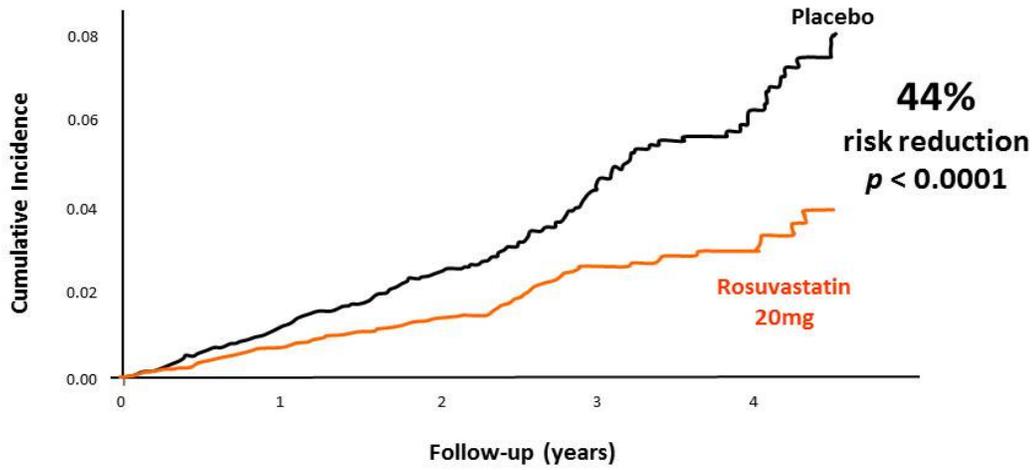
심혈관 질환의 위험인자

- 흡연
- 고혈압
 - 140/90 mmHg 이상 또는 항고혈압약제 투여 중
- 낮은 HDL cholesterol (< 40 mg/dl),
- 젊은 나이에 발병한 심혈관 질환의 가족력
 - 부모 형제 중에서 남성의 경우 55세 이전, 여성의 경우 65세 이전에 발병한 심혈관질환
- 연령 (남성 > 45 세, 여성 > 55 세)





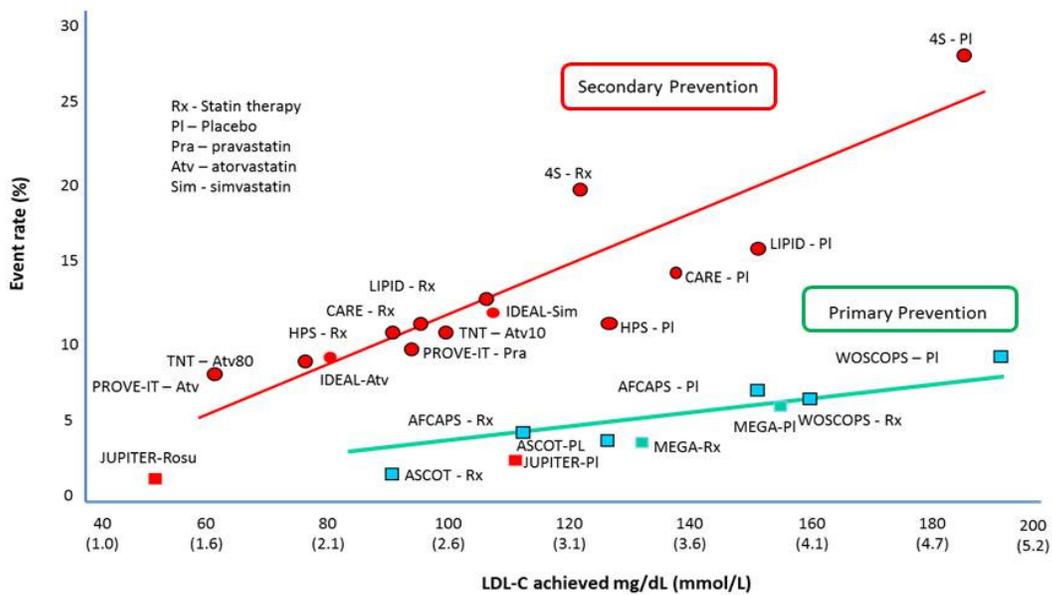
JUPITER Trial primary prevention with Statin



Primary Endpoint : MI, Stroke, UA/Revascularization, CV Death

N Engl J Med 2008;359:2195-2207

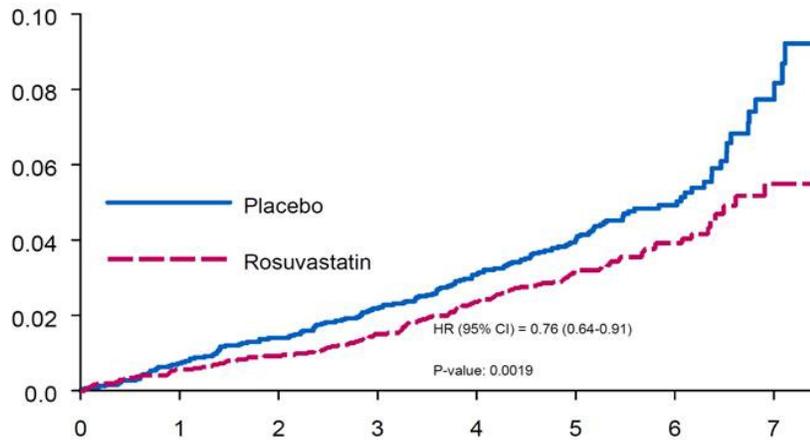
Primary and secondary prevention with statin



HOPE-3 Trial

Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk without CVD

- 12,705 participants, with CVD risk factor → Rosuvastatin 10 mg
- CV death, MI, Stroke



N Engl J Med 2016;374:2021-2031

Clinical Implication of New ACC/AHA guideline

Ultimate goals: prevent ASCVD and improve the management of patients with ASCVD

Stone NJ, et al.
2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults

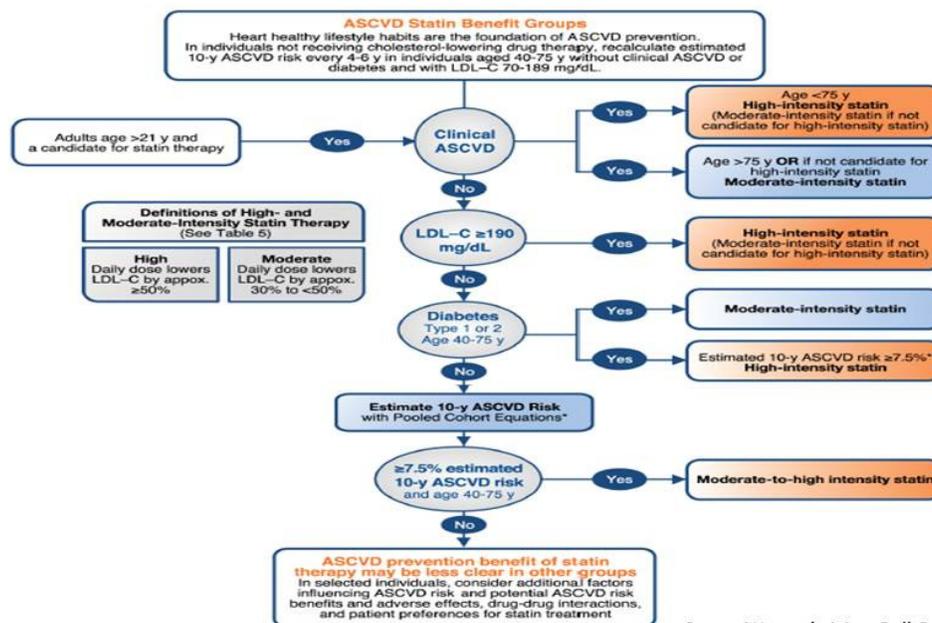
A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Pharmacists Association, American Society for Preventive Cardiology, Association of Black Cardiologists, Preventive Cardiovascular Nurses Association, and WomenHeart: The National Coalition for Women with Heart Disease

EXPERT PANEL MEMBERS

Neil J. Stone, MD, MACP, FAHA, FACC, *Chair*
 Jennifer Robinson, MD, MPH, FAHA, *Vice Chair*
 Alice H. Lichtenstein, DSc, FAHA, *Vice Chair*
 C. Noel Bairey Merz, MD, FAHA, FACC
 Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM, FACC, FAHA
 Conrad B. Blum, MD, FAHA
 Patrick McBride, MD, MPH, FAHA

Overview of ACC/AHA guideline



Five Points Emphasized in 2013 Guidelines

- 1) Focus on ASCVD Risk Reduction: 4 statin benefit groups
- 2) A New Perspective on LDL-C and/or Non-HDL-C Treatment Goals
- 3) Global Risk Assessment for Primary Prevention
- 4) Safety Recommendations
- 5) Role of Biomarkers and Noninvasive Tests
- 6) Future Update to the Blood Cholesterol Guideline

Stone NJ, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2013

A New Perspective on LDL-C and/or Non-HDL-C Treatment Goals

- Lack of RCT evidence to support continued use of specific treatment targets



- No recommendations for or against specific LDL- and HDL-cholesterol goals for primary/secondary prevention

Four statin benefit groups

- Clinical ASCVD (acute coronary syndromes, history of MI, stable or unstable angina, coronary or arterial revascularization, stroke, transient ischemic attacks, or peripheral artery disease)
- LDL cholesterol ≥ 190 mg/dL
- Diabetes, aged 40-75 years with LDL-C 70-189 mg/dL
- Estimated 10-year risk of ASCVD of $\geq 7.5\%$, 40-75 years of age, and with LDL-C 70-189 mg/dL

Intensity of Statin Therapy

High-Intensity	Moderate-Intensity	Low-Intensity
LDL-C $\downarrow \geq 50\%$	LDL-C $\downarrow 30\%$ to $< 50\%$	LDL-C $\downarrow < 30\%$
Atorvastatin (40[†])–80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20–40 mg[†] Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg <i>Fluvastatin XL 80 mg</i> Fluvastatin 40 mg bid <i>Pitavastatin 2–4 mg</i>	<i>Simvastatin 10 mg</i> Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg <i>Fluvastatin 20–40 mg</i> <i>Pitavastatin 1 mg</i>

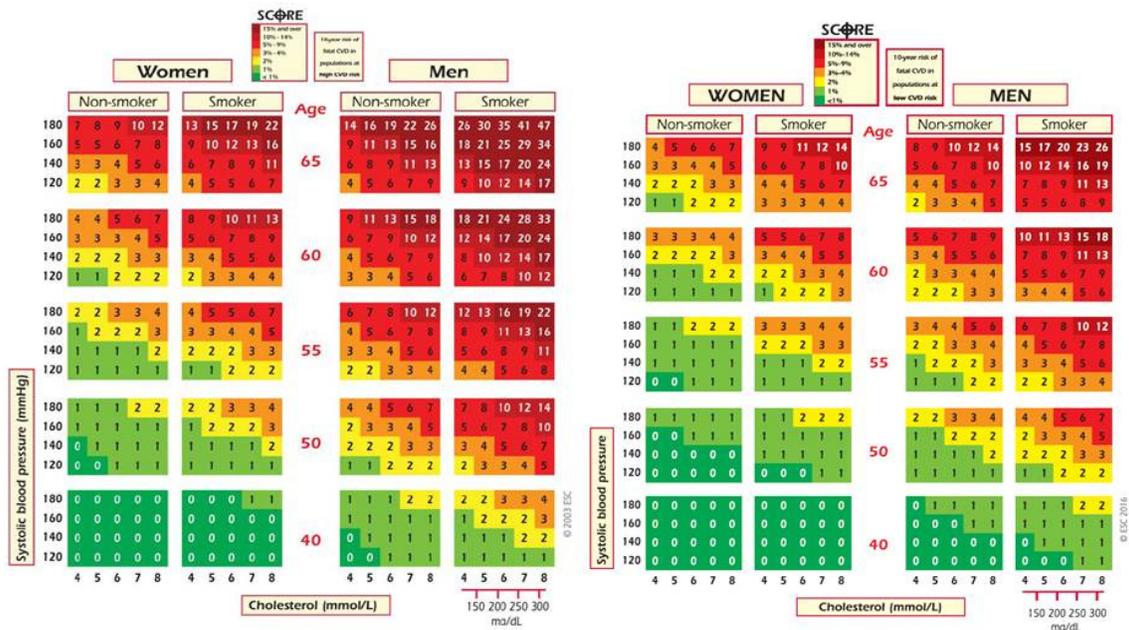
Risk assessment in primary prevention

- ❖ New Pooled Cohort Risk Assessment Equations developed by the Risk Assessment Work Group to estimate the 10-year ASCVD risk (defined as first occurrence nonfatal/fatal MI or stroke)

Risk Factor	Units	Enter patient values in this column
Sex	M (for males) or F (for females)	Value
Age	years	
Race	AA (for African Americans) or WH (for whites or others)	
Total Cholesterol	mg/dL	
HDL-Cholesterol	mg/dL	
Systolic Blood Pressure	mm Hg	
Treatment for High Blood Pressure	Y (for yes) or N (for no)	
Diabetes	Y (for yes) or N (for no)	
Smoker	Y (for yes) or N (for no)	

<http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>

2016 ESC/EAS Guidelines SCORE chart: 10-year risk of fatal cardiovascular disease

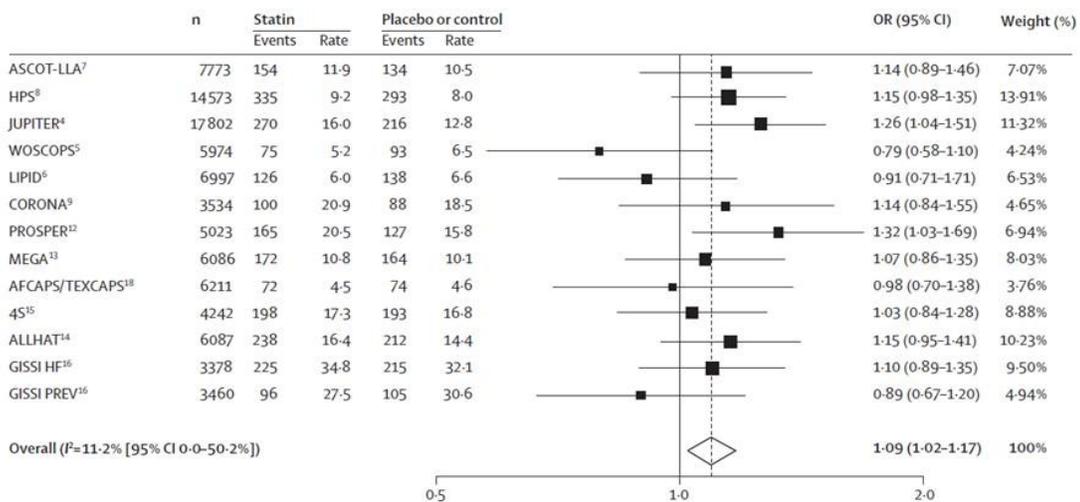


Alberico LC, et al. *European Heart Journal*. 2016

Characteristics Predisposing Individuals to Statin Adverse Effects

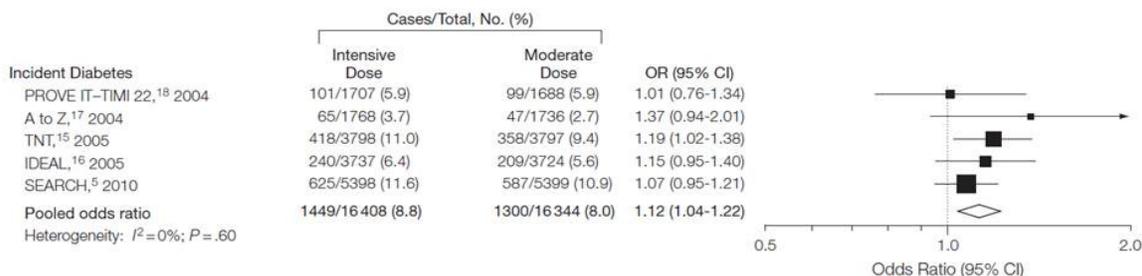
- Multiple or serious comorbidities, including impaired renal or hepatic function
- History of previous statin intolerance or muscle disorders
- Unexplained ALT elevations >3 times ULN
- Patient characteristics or concomitant use of drugs affecting statin metabolism
- >75 years of age

Statins and risk of incident diabetes



Lancet 2010; 375: 735-742

Intensive dose vs. Moderate dose of Statins



JAMA 2011; 305: 2556-2564

Recommendations for Statin Treatment in People with Diabetes

Age	Risk factors	Recommended statin intensity*
< 40 years	None	None
	ASCVD risk factor(s)**	Moderate or high
	ASCVD	High
40–75 years	None	Moderate
	ASCVD risk factors	High
	ASCVD	High
	ACS and LDL cholesterol >50 mg/dL (1.3 mmol/L) in patients who cannot tolerate high-dose statins	Moderate plus ezetimibe
> 75 years	None	Moderate
	ASCVD risk factors	Moderate or high
	ASCVD	High
	ACS and LDL cholesterol >50 mg/dL (1.3 mmol/L) in patients who cannot tolerate high-dose statins	Moderate plus ezetimibe

*In addition to lifestyle therapy.

**ASCVD risk factors include LDL cholesterol ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L), high blood pressure, smoking, overweight and obesity, and family history of premature ASCVD.

Diabetes Care 2016

Non-statin based Therapies

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 18, 2015

VOL. 372 NO. 25

Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes

Christopher P. Cannon, M.D., Michael A. Blazing, M.D., Robert P. Giugliano, M.D., Amy McCagg, B.S.,
Jennifer A. White, M.S., Pierre Theroux, M.D., Harald Darius, M.D., Basil S. Lewis, M.D.,
Ton Oude Ophuis, M.D., Ph.D., J. Wouter Jukema, M.D., Ph.D., Gaetano M. De Ferrari, M.D., Witold Ruzyllo, M.D.,
Paul De Lucca, Ph.D., KyungAh Im, Ph.D., Erin A. Bohula, M.D., D.Phil., Craig Reist, Ph.D.,
Stephen D. Wiviott, M.D., Andrew M. Tershakovec, M.D., M.P.H., Thomas A. Musliner, M.D.,
Eugene Braunwald, M.D., and Robert M. Califf, M.D., for the IMPROVE-IT Investigators*

N Engl J Med 2015;372:2387-2397

IMPROVE-IT

Patients stabilized post ACS ≤10 days:
LDL-C 50-125 mg/dL (or 50-100 mg/dL if prior lipid-lowering Rx)

**Simvastatin
40mg**

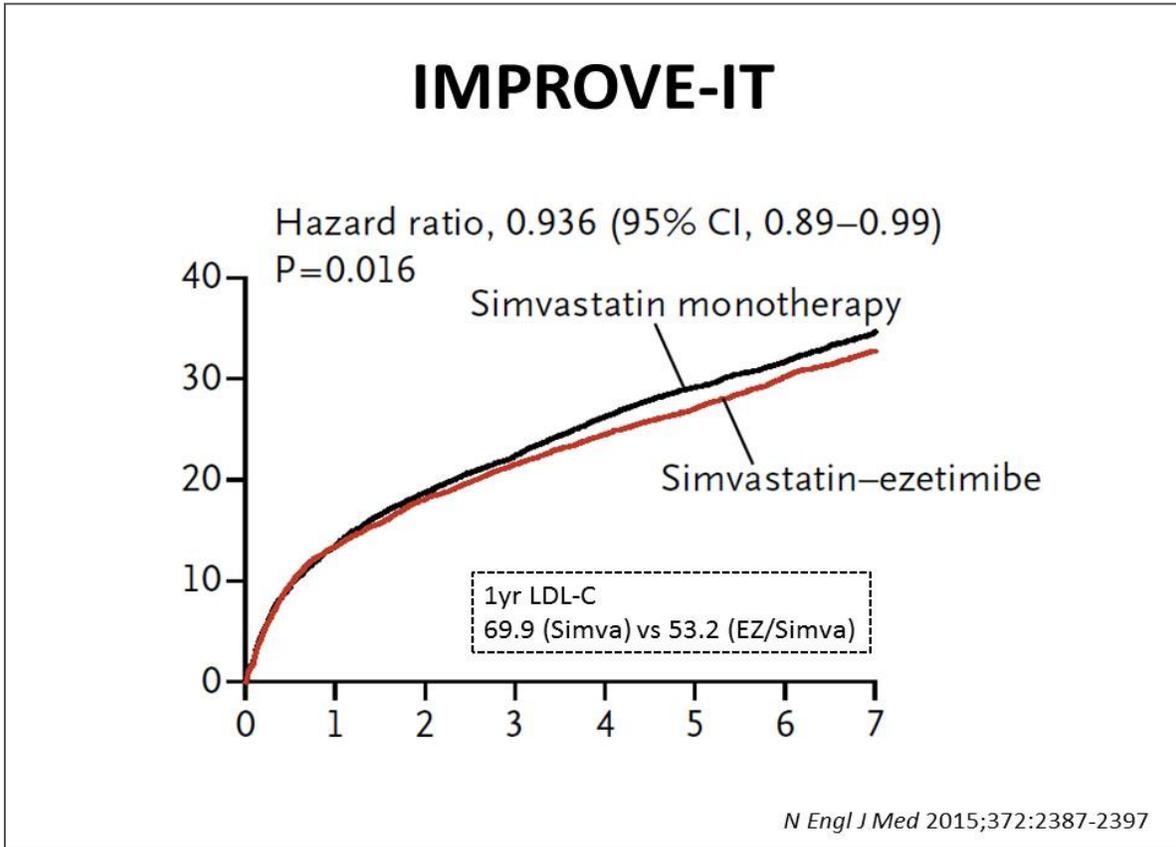
(n = 9077)

**Ezetimibe/Simvastatin
10/40mg**

(n = 9067)

: mean age 63.6 yrs, DM 27%, previous MI 20-21%, Statin user 34%

✓ Primary Endpoint: CV death, MI, hospital admission
for UA, coronary revascularization or stroke



Review of Updated Korean Cholesterol Treatment Guidelines

이상지질혈증 치료

- 이상지질혈증은 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 저 HDL 콜레스테롤혈증 및 복합형 이상지질혈증으로 분류하며, 이 범주에 따라 치료 계획을 설정한다.
- 심혈관질환 위험도는 초고위험군, 고위험군, 중등위험군, 저위험군으로 분류한다.
- 초고위험군 ; 관상동맥질환, 말초동맥질환 및 허혈성 뇌경색의 병력이 있는 경우
- 고위험군; 대동맥류, 경동맥 협착, 당뇨병
- 관상동맥질환의 위험인자(흡연, 고혈압, 저 HDL 콜레스테롤혈증, 조기 관상동맥질환의 가족력, 연령)의 개수

이상지질혈증 치료

- 약물 치료와 더불어 식사 요법이나 운동요법, 금연, 치료적 생활 습관 개선을 병행하는 것이 중요하다.
- 심혈관질환 위험도에 따라 LDL-C 목표수치를 달성하기 위해 약물치료 여부, 약제 종류 및 용량을 결정한다.

치료 목표

- 1차 치료목표는 LDL 콜레스테롤이다. (Class I A)
- 2차 목표로 non-HDL-콜레스테롤을 목표 수치 이하로 조절할 있다. (Class IIa B)
- 스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 1차 선택약제이며, 심혈관 질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절한다. (Class I A)
- 그리고 지질 목표치를 기준으로 약물을 증량하거나 병용하며 부작용이나 약제로 인한 위험도를 고려하여 감량 혹은 다른 약제로 대체한다.

표 1-1. 이상지질혈증의 약물 치료기준					
LDL-C level (mg/dl)					
CVD risk	<100 mg/dl	100 to <129	130 to <160	160 to <190	≥190
Very high risk ⁴	생활습관교정	생활습관교정	생활습관교정	생활습관교정	생활습관교정
	권장				
High risk ²	생활습관교정	생활습관교정	생활습관교정	생활습관교정	생활습관교정
	고려	권장			
Moderate risk ³ (≥2 risk factors)	생활습관교정	생활습관교정	생활습관교정	생활습관교정	생활습관교정
	고려		권장		
Low risk ⁴ (≤1 risk factors)	생활습관교정		생활습관교정	생활습관교정	생활습관교정
			고려	권장	

¹초고위험군(Very high risk group): 관상동맥질환 또는 말초동맥질환 및 허혈성 뇌경색의 병력자
²고위험군(High risk group): 죽상경화성 동맥질환(대동맥류, 일과성 뇌허혈증, 50% 이상의 경동맥 협착), 당뇨병
³중등위험군(Moderate risk group): 관상동맥질환의 위험인자(흡연, 고혈압, 저 HDL 콜레스테롤, 조기 관상동맥질환의 가족력) 2가지 이상
⁴저위험군(Low risk group): 관상동맥질환의 위험인자(흡연, 고혈압, 저 HDL 콜레스테롤, 조기 관상동맥질환의 가족력) 1개 미만.

LDL-C and non-HDL-C goal

표 1-2. 위험도 분류에 따른 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤의 목표치

위험도	LDL 콜레스테롤 목표 (mg/dL)	Non-HDL 콜레스테롤 목표 (mg/dL)
초고위험군 관상동맥질환 허혈성 뇌졸중 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

약물 치료 전 먼저 LDL 콜레스테롤이나 중성지방을 높일 수 있는 이차성 원인을 점검하여 교정하는 것이 중요하다

표 1-2. 이차성 고콜레스테롤혈증이나 고중성지방혈증을 일으킬 수 있는 원인들

이차적 원인	LDL 콜레스테롤 상승	중성 지방 상승
식사	포화지방, 트랜스지방 섭취 체중 증가, 신경성 식욕부진	체중 증가, 고탄수화물 식사, 음주
약물	이노제, glucocorticoid, amiodarone, cyclosporine	경구 estrogen, glucocorticoid, 담즙산결합수지, 단백질분해효소 억제제, 레티노산, anabolic steroid sirolimus, raloxifene, tamoxifene 베타차단제 thiazide 이노제
질병	폐쇄성 간질환, 신증후군	만성 콩팥병, 신증후군
대사이상	갑상선 저하증, 비만, 임신	조절되지 않은 당뇨병, 갑상선저하증, 비만, 임신

보험급여기준 변경 (2014년 1월)

위험요인에 따른 LDL-C 급여기준		* 위험요인
위험요인 0~1개인 경우	LDL-C \geq 160 mg/dL	흡연, 고혈압 (140/90 mmHg), 또는 항고혈압제 복용, 낮은 HDL-C (<40 mg/dL), 관상동맥 질환 조기발병의 가족력, 나이 (남자 \geq 45세, 여자 \geq 55세)
위험요인이 2개 이상인 경우	LDL-C \geq 130 mg/dL	
관상동맥질환이나 이에 준하는 위험인 경우 (말초동맥질환, 복부대동맥류, 증상이 동반된 경동맥질환, 당뇨병)	LDL-C \geq 100 mg/dL	HDL-C \geq 60 mg/dL 은 보호인자로 간주하여 총 위험요인 수에서 하나를 감한다.
급성관상동맥증후군 (ACS)	LDL-C \geq 70 mg/dL	