당뇨병 환자에서 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline의 문제점

성균관대학교 삼성서울병원 내분비-대사내과
이문규

2013 ACC/AHA Guidelines

Moon-Kyu Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

The new 2013 ACC/AHA Guideline is quite different from the previous NCEP-ATP III or ESC/EAS guidelines. Although the guideline is simplified and aimed at prevention of ASCVD rather than control of lipid levels, it also raises many questions and debates. If Korea adopts the new guideline, the number of people to be treated with statins will increase dramatically, which would pose a large cost burden on the medical system. Young people with high lifetime ASCVD risk according to the Pooled Cohort Equation would be administered high- or moderate-intensity statins at an earlier stage, and the older generations would likely be overtreated. The equation should be validated in populations other than non-Hispanic whites and African-Americans before final approval as a valid tool for risk calculation. Studies of Korean populations, including several observational epidemiologic studies and RCTs, are required to validate the new guideline in Korea. (J Korean Diabetes 2014;15:57-60)

Keywords: 2013 ACC/AHA Guideline, Statin, Cholesterol, Diabetes mellitus

서론

최근 ACC/AHA에서 '2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults'의 제목으로 이전과는 접근방법이 상당히 다른 이상지혈증 치료 가이드라인을 발표한 바 있다. NCEP-ATP III나 ESC/EAS guideline과 같은 이전의 권고안들이 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤의 목표값을 atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk에 따라 달리 정하는 것을 기본으로 하였다면, 이번 가이드라인에서는 LDL 콜레스테롤의 목표값에 대한 내용을 없앴 것이 특징이며, RCT 연구에만 근거하여 세 가지 statin benefit group을 제시하여 이 환자군에는 high or moderate-intensity statin을

투여하고, 세그룹에 해당하지 않을 경우 ASCVD의 10년 또는 lifetime risk를 Pooled Cohort Equation을 이용해 계산하여 7.5%를 초과할 경우 스타틴을 투여할 것을 권하고 있다[1,2]. 발표 후 일부에서는 바람직한 방향으로 개선된 지침이라고 인정을 한 경우도 있으나[3], 수용하기 어려운 내용이라고 비판을 받는 등 다양한 논란이 진행되고 있다[4-6]. ACC/AHA guideline은 전 세계적으로 그 영향력이 매우 크므로 우리나라에서, 특히 당뇨병 환자들에게 그대로 적용하는 것이 타당할지, 문제점은 없는지 검토해 보고자 한다.

본론

2008년 ATP IV guideline을 준비하기 위하여 발족된 steering committee에서는, 최근의 clinical trial

data들이 LDL 콜레스테롤 목표치를 제시한 바가 없고, 콜레스테롤 목표치에 도달하였을 때 얻을 수 있는 ASCVD risk 감소에 대한 정도를 정확히 알 수 없으며, 목표를 이루기 위한 multidrug treatment 시의 잠재적인 adverse effect를 알 수 없다는 점 등에 근거하여, 2011년까지 발표된 RCT만을 대상으로 검토하였고, 코호트 연구 등 역학 자료나 유전학적 연구 등은 검토에서 제외하였다. 그 결과 수준 높은 RCT 연구를 통해 치료 근거가 입증된 네 그룹을 치료군으로 정하였으며 (Clinical ASCVD, LDL-C ≥ 190 mg/dL, Diabetes [type 1 or 2] age 40~75y, $\geq 7.5\%$ estimated 10-y ASCVD risk with Pooled Cohort Equations and age 40~75y), 정해진 콜레스테롤 목표치를 설정하지 않고 개별화 및 임상사의 판단을 통한 high, moderate, low-intensity statin therapy로 스타틴의 치료용량만을 제시하였다. 새로운 권고안의 장점은 무엇보다도 임상사가 이해하기 쉽도록 단순, 명료화시킨 점이라고 할 수 있다. 알고리즘도 과거의 권고안보다 분명하게 정리되었으며, 스타틴 투여 후 특별히 혈액 검사를 통한 LDL 콜레스테롤의 추적검사를 권하지 않는 등 소위 'fire and forget' 방식의 지침이라고 할 수 있다. 그리고, Clinical ASCVD의 이차예방에 대해 LDL 콜레스테롤 농도에 무관하게 스타틴 치료를 권한 것은 매우 전향적인 것으로 생각된다. 그러나, 새로운 지침은 전향적 RCT에서 증명된 연구 결과에 근거하여 고용량 스타틴의 투여를 통한 ASCVD의 예방을 강조하고 있어 다음과 같은 논란이 제기되고 있다.

첫째, 가장 먼저 제기할 수 있는 것은 10-y ASCVD risk assessment model (Pooled Cohort Equation)을 특히 우리나라에서 그대로 적용할 수 있는지의 문제이다. 각 나라별로 인종 및 사회문화적 환경이 다르기 때문에 이 모델을 국내에 바로 적용하기 위해서는 국내의 역학 연구 결과와의 연관성이 먼저 확인되어야 한다. 특히 새로운 Pooled Cohort Equation은 40~79세의 non-Hispanic white and African-American population을 주 대상으로 시행된 RCT에서 도출된 score이기 때문에 우리나라를 포함한 아시아인의 경우 그 위험도가 과다하게 측정될 위험이 있으며, 연령에 큰 비중을 둔 평가 모델이기 때문에 더욱 검증이 필요하다. 그리고, 60세 이상 연령군의 경우 실제로 lifetime risk를 정확히 측정하는 것이 불가능하고, 유럽의 경우 이미 사용하고 있는 SCORE 시스템에 비하여 ACC/AHA risk score가 우수하지 않은 것으로 보고되는 등 실제 적용에는 문제가 많다고 할 수 있고, 향후 추가적인 연구를 통해 더욱 개선된 위험지수를 만들어 가야 할 것이다[7,8]. 문제는 우리나라와 같이 아직

독자적인 ASCVD risk scoring system을 갖고 있지 않은 국가 또는 인종의 경우 대부분 현재까지는 NCEP-ATP III 기준을 따랐지만 새로운 권고안의 적용을 확실하게 추진하기가 어렵게 되었다. 우리나라에서도 조속한 시일 내에 국내의 역학 연구를 바탕으로 한 독자적인 위험지수를 개발하여 그에 맞춰 적절한 치료 방법을 결정할 수 있도록 대안을 마련해야 하며, 이 문제를 당장 해결하지 못하더라도 최소한 연관성을 비교하는 노력이 추진되어야 할 것이다.

둘째, 치료 대상에서 큰 변화가 있는데, 우선 ASCVD의 개념이 새로운 권고안에서는 ACS, previous MI, stable angina, prior coronary or other vascularization, ischemic stroke or TIA, 그리고 PAD를 포함하고 있는데, ESC/EAS guideline에서는 preclinical evidence for ASCVD가 추가되고, CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²)를 very high risk group으로 분류하고 있으며, high TG, social deprivation, central obesity, elevated Lp(a), subclinical atherosclerosis 등을 중요한 위험인자로, 그리고 very high HDL-C이나 family history of longevity 등을 protective factor로 고려할 것을 권하고 있다. ACC/AHA 10-year threshold 7.5%는 유럽의 SCORE model에서 CVD death 위험 2.5%에 해당하는 것으로 알려져 있는데, 유럽의 경우 SCORE $> 2.5\%$ 의 경우 LDL-C < 3 mmol/L를 목표로 생활습관 교정 후 약물 치료를 권하고 있으나, ACC/AHA guideline을 적용할 경우 바로 moderate or high-intensity statin의 처방이 권고되어 약제비의 상승이 예상된다. 특히, 당뇨병 환자의 경우 진단 시 거의 대부분에서 moderate 또는 high-intensity statin의 적응이 될 것이므로, polypharmacy에 따른 약물 상호작용과 부작용의 증가가 예상되며 스타틴 투여 초기의 부작용과 잦은 병원 방문에 따른 사회적 비용의 증가를 피할 수 없을 것이다. 일본에서는 일본인을 대상으로 한 연구 결과들을 재검토하여 ACC/AHA guideline의 분류와 달리 상당수의 low-intensity statin을 moderate-intensity로 독자적으로 재분류하여 일본인 환자들을 대상으로 사용하고 있다. 또한 많은 스타틴 연구에서 나타난 현상인 residual risk를 고려 사항에서 제외한 점은 우려스럽다. LDL 콜레스테롤은 낮게 유지되지만 non-HDL 콜레스테롤을 계산하여 측정된 위험이 높은 환자들의 경우 비스타틴 계열의 약물을 처방하고 있는데, ACC/AHA guideline에서는 이에 대한 근거가 미약한 것으로 판단하여 제외시켰다. 이러한 residual risk는 대부분 대사증후군이나 당뇨병 환자군에서 높게 나타나므로 지속적으로 증가하고 있는 이들 환자군에서 비스타틴

제열의 약물 처방이 중단될 가능성이 있어 주의를 요한다. FIELD study나 ACCORD-LIPID 연구에서도 TG > 204, HDL-C < 34 mg/dL인 환자군의 경우 fibrate 병용투여 후 ASCVD의 위험이 유의하게 감소한 바가 있어 향후 비스타틴계 약물의 경우 추가적인 임상 연구를 통해 좀더 구체적인 효과를 증명할 필요가 있다[9].

셋째, 네 가지 statin benefit group 이외의 경우 명확한 지침이 없다. 예를 들어 group 3과 4에 속하지 않는 40세 미만이거나 75세를 초과한 당뇨병 환자군의 경우, 전적으로 의사의 판단에 의해서 스타틴 치료를 고려해야 한다. 새로운 지침에서는 Pooled Cohort Equation으로 측정한 위험도가 분명하지 않을 경우 family history of premature ASCVD, LDL-C > 160 mg/dL, hsCRP ≥ 2 mg/dL, CACS ≥ 300, ABI < 0.9, elevated lifetime risk of ASCVD 등을 고려하여 판단하라고 제시하였으나, apoB, CKD, 미세단백뇨, cardiorespiratory fitness 등은 불확실한 것으로, 그리고 CIMT는 개별 환자에 대한 평가에 사용하지 못하도록 기술하여 진료현장에서 혼란이 야기될 수 있다. 그러나, 이와 같은 항목들을 검증하기 위한 RCT는 시행된 적이 없어 근거가 약하다고 할 수밖에 없다. 또한 우수한 RCT 결과를 근거로 한 점을 강조하고 있지만 코호트 연구를 포함한 역학 연구 및 유전학 연구 등 중요한 자료들을 의도적으로 제외시킨 점은 RCT가 보여줄 수 없는 중요한 자료를 검토하지 못한 제한점이라고 할 수 있다.

넷째, risk threshold를 7.5%로 낮춤으로 인한 스타틴 치료 대상군의 증가이다. 이번 가이드라인에 따르면 미국에서 심혈관 질환이 없는 40~79세 인구 1억 백만명 중 10-y cardiovascular risk 7.5% 이상의 인구가 3천 3백만명, 5%에서 7.5% 사이의 인구가 천백만명으로 약 43% 이상이 스타틴 치료를 해야 하거나 고려해야 하며, 전세계적으로 약 9억 2천만명이 여기에 해당된다고 알려져 있다. 이러한 점을 그대로 받아들이기에는 새로운 risk model의 검증이 아직 덜 된 것으로 보이며, 현재 NCEP-ATP III 가이드라인을 기본으로 한 국내 보험 인정기준과도 상충되어 즉각적인 적용은 어려울 것으로 예상할 수 있고, 약물 용량 및 high-intensity statin의 사용 증가에 따른 부작용인 'statin intolerance'가 급증할 것이다. 특히 일본과 중국의 경우 스타틴의 부작용 발현율이 높아 대부분 낮은 용량을 권하고 있는데, ACC/AHA guideline을 적용할 경우 부작용을 호소할 환자가 매우 증가할 수 있다[10].

다섯째, 새 가이드라인에서는 high-intensity 및 moderate-intensity의 스타틴을 적극 권장하고 있다. High-intensity statin은 LDL 콜레스테롤의 기저 농

도를 50% 이상, moderate-intensity statin은 30~50% 감소시키는 약물과 용량을 의미하는 것으로 정의하고 있는데, 이 감소율에 대한 RCT 결과에 근거한 증거는 제시된 바 없다. 그리고, 새로운 기준을 충족하기 위하여는 스타틴 투여 전 LDL 콜레스테롤을 측정해야 하지만 새 가이드라인에서는 기저 LDL 콜레스테롤 측정을 요구하고 있지 않아 혼란스러우며, 스타틴의 용량 및 high-intensity statin의 처방 증가에 따라 당뇨병 발생 위험이나 근육통 등의 부작용이 유의하게 증가할 가능성이 매우 높다고 할 수 있다.

맺음말

새로운 ACC/AHA 가이드라인은 기존의 NCEP-ATP III 또는 ESC/EAS guideline과 매우 큰 차이를 보이고 있다. 이를 그대로 적용할 경우 국내의 스타틴 치료 대상자의 수는 매우 증가할 것으로 예상되며 특히 당뇨병 환자들은 거의 대부분 moderate 또는 high-intensity statin의 투여 대상이 될 것이다. 비교적 젊고 lifetime ASCVD risk가 높은 환자들의 경우 일차 예방 목적으로 초기에 스타틴을 투여하게 되는 장점이 있지만, 고령의 환자들에게는 과도한 치료를 제공할 가능성이 있다. 10-y ASCVD risk model의 검증 자체가 아직 덜 되어 있는 점, 국내 scoring system이 없어 비교가 힘들다는 점, 네 그룹 이외의 대상자들은 스타틴 치료에 대한 명확한 제시가 없다는 점, 그리고 스타틴의 강도를 우리나라에 그대로 적용하기 어려운 점 등으로 새로운 이상지질증 치료 가이드라인의 즉각적인 국내 임상 적용은 다소 어려울 것으로 보인다. 그러나, 2013 ACC/AHA 가이드라인에 대하여는 옳고/그름, 적용/비적용 등 과격한 논란을 제기하는 것보다는 이를 계기로 부족한 관련 분야의 국내 연구를 활성화하는 계기로 삼고, 그러한 연구 결과에 근거하여 새 가이드라인의 장단점과 국내 적용 여부를 검토하는 것이 합리적일 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013 Nov 12 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000000000.00000.00>

- org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
2. Wenger NK. Prevention of cardiovascular disease: highlights for the clinician of the 2013 american college of cardiology/american heart association guidelines. *Clin Cardiol* 2014;37:239-51.
 3. Tripolt NJ, Sourij H. New American College of Cardiology and American Heart Association cholesterol treatment guidelines: subjects with Type 2 diabetes are under treated with high-intensity statins. *Diabet Med* 2014 Feb 25 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12420>.
 4. Ray KK, Kastelein JJ, Matthijs Boekholdt S, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, Catapano AL, Reiner Z, Lüscher TF. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J* 2014;35:960-8.
 5. The National Lipid Association Statement on the 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults [Internet]. Jacksonville: National Lipid Association; c2014 [cited 2014 Jan 25]. Available from: <http://www.lipid.org/nla/2013-accaha-guideline-treatment-blood-cholesterol-reduce-atherosclerotic-cardiovascular-risk>.
 6. The American Association of Clinical Endocrinologists. Press statement on 2013 ACC/AHA guidelines [Internet]. Jacksonville: American Association of Clinical Endocrinologists; c2014 [cited 2014 Jan 25]. Available from: <http://media.aace.com/press-release/press-statement>.
 7. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013;382:1762-5.
 8. Kolata G. Risk calculator for cholesterol appears flawed [Internet]. New York: The New York Times Company; c2013 [cited 2014 Jan 25]. Available from: http://www.nytimes.com/2013/11/18/health/risk-calculator-for-cholesterol-appears-flawed.html?_r=0.
 9. Myerson M, Rosenson RS. 2013 ACC/AHA Guideline: A Guideline for the Population-Without Evidence from the Population. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014 Mar 8 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-014-6513-1>.
 10. Robinson JG. 2013 ACC/AHA cholesterol guideline for reducing cardiovascular risk: what is so controversial? *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:413.