

Read a paper!

당뇨병환자의 고지혈증 치료



Read a Paper는 월간당뇨를 구독하시는 개원의와 당뇨병 교육자들을 위해 당뇨병에 관해 발표된 논문을 게재합니다. 또한 당뇨병관리에 대한 관심과 교육이 깊은 당뇨병환자에게도 큰 도움이 되시리라 기대합니다. 이번달에는 지난달에 이어 2007년 제33차 추계학술대회에서 발표된 『당뇨병환자의 고지혈증 치료』에 대해 소개하겠습니다.

당뇨병환자의 고지혈증 치료



김효정 교수
을지대학교병원 내분비내과

LDL 콜레스테롤: 1차 치료목표

1. 당뇨병환자에서 스타틴의 이차예방 효과

스타틴을 이용한 이차예방 연구들 중 심혈관질환 병력이 없는 제 2형 당뇨병환자를 대상으로 LDL 콜레스테롤의 감소효과를 평가한 최초의 연구는 The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) 였다. (Fig.1). 이 연구에서 기저 LDL 콜레스테롤 수치의 평균값이 118mg/dL, HDL 콜레스테롤 수치의 평균값이 55mg/dL인 제 2형 당뇨병환자 2,838명을 대상으로 Atorvastatin 10mg과 위약의 효과를 4년간 비교한 결과 Atorvastatin군에서 주요 심혈관질환의 발생이 37% 감소하였고(P=0.001), 전체 사망진수가 27% 감소하였다(P=0.059). ASCOT-LLA 연구에서는 총 콜레스테롤이 250 mg/dL 미만인 10,305명의 고혈압 환자에서 Atorvastatin 10mg과 위약의 효과를 5년간 비교하였는데 연구 결과 Atorvastatin군에서 nonfatal MI 와 CAD로 인한 사망이 36%(P=0.0005)감소하였으나 2,532명의 제 2형 당뇨병환자를 세부 분석하였을 때는 이러한 감소 효과가 16% 정도로 약화되었다(P=NS). 전체 심혈관질환 발생과 이로 인한 시술은 Atorvastatin군에서 23% 감소하였다(P=0.036).

2. 당뇨병환자에서의 스타틴의 이차예방 효과

The Heart Protection Study (HPS), the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), The Cholesterol and Recurrent Events(CARE) trial, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA), TNT에서도 당뇨병환자에서 스타틴의 효과를 관찰하였다(Fig.2). HPS에서는 5,963명의 당뇨병환자와 14,573명의 당뇨병이 없는 환자에서 심혈관질환 발생에 관한 simvastatin 40mg의 5년간 투여 효과를 위약군과 비교하였고, 당뇨병환자를 세부분석한 결과 simvastatin 투여군의 관상동맥질환 발생이 8.7%로 위약군의 11.8%에 비해 27%의 유의한 감소를 보였다(HR, 0.73: P< 0.0001). 이 연구에서 저자들은 당뇨병환자를 포함한 모든 고위험군 환자들이 LDL 콜레스테롤의 기저치와 상관없이 스타틴 치료에 효과를 보인다고 결론지었다. 4S study는 202명의 당뇨병 환자와 4,242명의 당뇨병이 없는 환자에서 시행되었고, 당뇨병환자를 세부분석한 결과 simvastatin을 투여 받은 당뇨병환자에서 주요 심혈관질환 발생위험이 위약 투여군에 비해 유의하게 낮았다(relative risk, 0.45; P = 0.002).

그러나 simvastatin을 투여 받은 대상만을 비교하였을 때 당뇨병환자에서 당뇨병이 없는 환자에 비해 관상동맥질환으로 인한 사망이 많았다(11.4% vs. 4.7%). CARE trial에서는 586명의 당뇨병환자와 당뇨병이 없는 3,573명을 대상으로 하여 pravastatin의 효과를 분석하였다. 이 연구에서 당뇨병 유무에 따른 지질 수치 차이가 없음에도 nonfatal MI나 심혈관질환으로 인한 사망의 상대적인 위험은 당뇨병환자의 경우 13% (P=NS) 감소, 당뇨병이 없는 경우 26%(P=0.004) 감소로 차이가 있었다.

3. 고용량의 스타틴 치료

최근, 안전성 심혈관질환이 있는 환자에서 LDL 콜레스테롤을 더 낮추는 것이 추가적인 이득이 있는지를 살펴보기 위해 스타틴의 치료강도를 달리하는 연구들이 시행되었다. 그 중 하나인 The Treating to New Targets (TNT) 임상연구에서는 L이 콜레스테롤을 80mg/dL 미만을 목표로 낮추기 위해 LDL 콜레스테롤이 130mg/dL 미만인 10,001명의 환자들을 대상으로 Atorvastatin 10mg 또는 80mg을 4.9년간 투여하였고(Atorvastatin 10mg군, n=753 vs. Atorvastatin 80mg군, n=748), 10mg군의 경우 LDL 콜레스테롤 77mg/dL에 도달하였다(Hazard Ratio[HR], 0.78; P<0.001). 이 연구에 의하면 당뇨병환자에서는 Atorvastatin 80mg군에서 주요 심혈관질환 발생이 10mg군에 비해 25% 감소하였다(P=0.026). 이러한 효과는 뇌혈관질환 발생과(P=0.037) 심혈관질환 발생에서도 차이를 보였다(P=0.044). 또 다른 연구인 The Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) study에서는 심근경색증의 병력이 있는 8,888명의 환자에서 Atorvastatin 80mg의 LDL 콜레스테롤 강하효과를 simvastatin 20-40mg 과 비교 관찰했다. 4.8년 후 Atorvastatin군 과 simvastatin군의 평균 LDL 콜레스테롤 수치는 각각 81mg/dL과 104mg/dL였다. 두 군의 차이에도 불구하고 primary endpoint인 관상동맥질환으로 인한 사망, 급성 심근경색증, 심폐소생술이 필요한 심정지 등은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(10.4% in the simvastatin group vs. 9.3% in the atorvastatin group; HR, 0.89; P=0.07). 고용량의 스타틴 치료는 고위험군 환자에서 LDL 콜레스테롤을 낮출 수 있는 방법 중 한 가지이나 심혈관질환 보호효과 정도와 부작용을 충분히 고려한 후 사용되어야 할 것으로 보인다.

고용량의 스타틴 치료는 심혈관 질환 보호효과 정도와 부작용을 충분히 고려한 후 사용되어야 할 것으로 보인다.

스타틴 용량을 두 배로 증가시키더라도 LDL 콜레스테롤의 추가 감소효과는 6%에 불과하며, 용량 증가 시 간수치가 유의하게 증가하는 등 한계가 있어 타 약제와의 병합치료에 관한 고려도 필요하다.

4. 타 약제와의 병합 치료

위와 같은 연구결과들을 토대로 NCEP ATP III 권고안에서는 심혈관질환 초고위험군 환자의 경우 LDL 70mg/dL 미만까지 조절하고 기저 LDL 콜레스테롤 수치와 무관하게 치료를 시작할 근거를 마련하였다. 그러나 실제 임상에서 치료 첫 1년 이내에 LDL 콜레스테롤 치료목표에 도달하는 환자들은 30%정도로 보고되고 있다. 당뇨병환자에서 나타나는 이상지질혈증의 특성상 같은 LDL 콜레스테롤 목표수치에 도달한다고 하더라도 심혈관질환 보호효과가 당뇨병환자에서 약화될 수 있음을 고려 할 때, 고지혈증 치료의 1차 치료목표인 LDL 콜레스테롤 강하에 도달하기 위한 노력은 필수적이라 하겠다. 그러나 현재까지의 연구 결과 스타틴 용량을 두 배로 증가시키더라도 LDL 콜레스테롤의 추가 감소효과는 6%에 불과하며, 용량 증가 시 간수치가 유의하게 증가하는 등 한계가 있어 타 약제와의 병합치료에 관한 고려도 필요하다. 장에서 콜레스테롤의 흡수를 차단하는 약제인 Ezetimibe의 경우 콜레스테롤의 합성을 억제하는 스타틴 제제와 병용했을 때 추가로 LDL 콜레스테롤을 감소시키고 LDL 콜레스테롤의 치료목표에 도달하는 환자들을 유의하게 증가시켰다고 보고되고 있어 고용량의 스타틴 치료에도 효과가 없거나 부작용으로 이를 사용할 수 없는 고위험군 환자들에서 효용성이 기대되고 있다. 그러나 Ezetimibe과 스타틴의 병합 시 임상적인 효과를 확인하기 위해서는 심혈관질환 발생위험을 줄일 수 있는지를 검증하는 과정이 남아있다.

-다음호에 계속됩니다.

