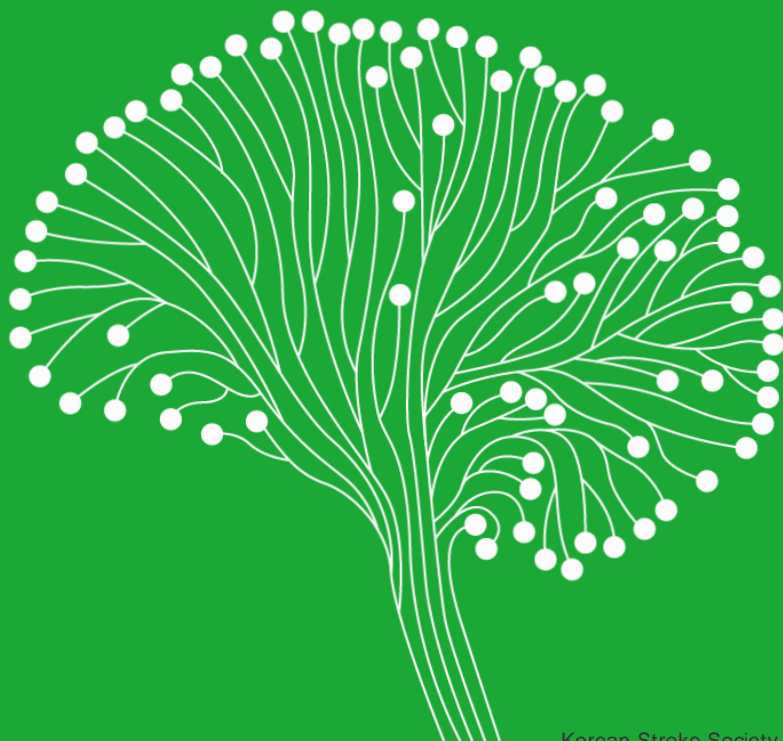


1 뇌졸중 일차예방 Primary prevention of stroke

1.2. 입증된 조절 가능한 위험인자 Well-documented and modifiable risk factors

1.2.6. 이상지질혈증 Dyslipidemia



1.2. 입증된 조절 가능한 위험인자

Well-documented and modifiable risk factors

1.2.6. 이상지질혈증 Dyslipidemia

서론

초기 역학조사에서 혈중 콜레스테롤 수치와 뇌졸중 발생과는 일관된 관련성을 보이지 않았으나, 이는 허혈성 뇌졸중뿐 아니라 출혈성 뇌졸중까지 연구에 포함시킨 결과로 생각된다.¹² 일반적으로 남녀 모두에서 혈중 총 콜레스테롤 및 저밀도 콜레스테롤(LDL-cholesterol) 증가와 허혈성 뇌졸중 발생과 관련이 있다. 또한 혈중 고밀도 콜레스테롤(HDL-cholesterol) 저하는 남자에서만 허혈성 뇌졸중 발생과 관련성이 관찰되었다. 최근 10여 년간 진행된 연구 및 메타분석에 따르면, 스타틴(statin)으로 혈중 콜레스테롤을 저하시킬 경우 심뇌혈관질환의 일차 및 이차예방 효과가 있다는 것이 밝혀졌다.³ 또한 허혈성 뇌졸중의 일차 및 이차예방에도 스타틴이 효과가 있다는 결과들이 밝혀졌다.^{4,5}

외국의 권고 사항

1. National Cholesterol Education Program III guidelines for the management of patients who have not had a cerebrovascular event and who have elevated total cholesterol or elevated non-HDL cholesterol in the presence of hypertriglyceridemia are endorsed (Table).
2. It is recommended that patients with known coronary artery disease (CAD) and high-risk hypertensive patients even with normal LDL cholesterol levels be treated with lifestyle measures and a statin (ASA: Class I, Level of Evidence A).
3. Treatment of adults with diabetes, especially those with additional risk factors, with a statin to lower the risk of a first stroke is recommended (ASA: Class I, Level of Evidence A).
4. Suggested treatments for patients with known CAD and low HDL cholesterol include weight loss, increased physical activity, smoking cessation, and possibly niacin or gemfibrozil (ASA: Class IIa, Level of Evidence B).
5. Cholesterol-lowering therapy (simvastatin) is recommended for high-risk patients (EUSI: Level I).

II. Dyslipidemia: Guideline Management Recommendations (NCEP III)

Factor	Goal	Recommendations
LDL-C		Diet, weight management, physical activity. Drug therapy recommended if LDL-C remains ≥ 190 mg/dL. Drug therapy optional for LDL-C 160-189 mg/dL.
0-1 CHD risk factor*	LDL-C <160 mg/dL	
≥ 2 CHD risk factors and 10-y CHD risk <10%	LDL-C <130 mg/dL	Diet, weight management, physical activity. Drug therapy recommended if LDL-C remains ≥ 160 mg/dL.
≥ 2 CHD risk factors and 10-y CHD risk 10% to 20%	LDL-C <130 mg/dL, or optionally LDL-C <100 mg/dL	Diet, weight management, physical activity. Drug therapy recommended if LDL-C remains ≥ 130 mg/dL (optionally ≥ 100 mg/dL).
CHD or CHD risk equivalent † (10-y risk >20%)	LDL-C <100 mg/dL, or optionally LDL-C <70 mg/dL	Diet, weight management, physical activity. Drug therapy recommended if LDL-C is ≥ 130 mg/dL. Drug therapy optional for LDL-C 70-129 mg/dL.
Non-HDL-C in persons with triglycerides ≥ 200 mg/dL	Goals are 30 mg/dL higher than LDL-C goal.	Same as LDL-C with goals 30 mg/dL higher.
Low HDL-C	No consensus goal	Weight management, physical activity. Consider niacin (nicotinic acid) or a fibrate in high-risk individuals with HDL-C <40 mg/dL.
Lp(a)	No consensus goal	Treat other atherosclerotic risk factors in subjects with high Lp(a). Consider niacin (immediate- or extended-release formulation) up to 2000 mg/d ⁶ for reduction of Lp(a) levels, optimally in conjunction with glycemic control ⁹ and LDL control.

CHD indicates coronary heart disease; HDL-C, HDL cholesterol; LDL-C, LDL cholesterol; and Lp(a), lipoprotein a.

*To screen for dyslipidemia, a fasting lipoprotein profile (cholesterol, triglycerides, HDL-C, and LDL-C) should be obtained every 5 y in adults. It should be obtained more often if ≥ 2 CHD risk factors are present (risk factors include cigarette smoking, hypertension, HDL-C <40 mg/dL, CHD in a male first-degree relative <55y of age or in a female first-degree relative <65 y of age, or age ≥ 45 y for men or ≥ 55 y for women) or if LDL-C levels are borderline or high. Screening for Lp(a) is not recommended for primary prevention unless (1) unexplained early cardiovascular events have occurred in first-degree relatives or (2) high Lp(a) is known to be present in first-degree relatives.

† CHD risk equivalents include diabetes or other forms of atherosclerotic disease (peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, symptomatic carotid artery disease).

근거

초기 역학조사 이후 남성을 대상으로 시행한 3개의 전향적인 연구에서 총 콜레스테롤 수치(특히 240-270mg/dL 이상에서)가 올라감에 따라 허혈성 뇌졸중 발생 빈도가 증가됨이 알려졌으며, 이후 남녀 모두에서 총 콜레스테롤 및 저밀도 콜레스테롤 수치 증가와 허혈성 뇌졸중 발생간에는 명확한 관계가 있음이 밝혀졌다.⁵ 그러나 중성지방(triglyceride), 여성에서 고밀도 콜레스테롤 및 지질단백질(a)[lipoprotein(a)]와 허혈성 뇌졸중과의 관련성은 아직 불분명하며 향후 더 많은 연구가 필요하다.⁵

최근 9개의 스타틴 임상시험을 종합하여 분석한 결과, 관상동맥 질환이 있거나 고위험군 환자 1,000 명을 5년간 스타틴으로 치료하면 약 9건의 뇌졸중을 예방할 수 있는 것으로 밝혀졌다.¹¹

비스타틴 지질 저하 약제도 뇌졸중 예방 효과가 있을 가능성이 있으나 아직까지는 근거자료가 충분하지 않다. 나이아신(Niacin)을 투여한 경우 일과성 허혈발작을 포함한 뇌혈관질환의 발생은 24% 감소시켰으나, 일과성 허혈발작을 제외한 뇌졸중만 포함하면 예방 효과가 분명하지 않았다.¹² 관상동맥 질환이 있으면서 고밀도 콜레스테롤이 낮은 경우 젬피브로질(gemfibrozil)을 투여하면 뇌졸중 상대위험도가 31%(95% CI, 2-52%; p=0.036) 감소하였다.¹³ 나이아신 섭취를 비롯하여 운동, 체중감소 등의 복합적인 요법이 혈중 고밀도 지단백질 콜레스테롤을 25-40% 증가시킬 수 있다.⁷

국내의 권고사항

1. 저밀도 콜레스테롤 치료 목표 수치는 일반적인 권고사항에 따른다.

1) 관상동맥 질환이 있거나 이에 상당하는 위험요인(경동맥 질환, 말초혈관 질환, 복부동맥류, 당뇨병 등)이 있는 경우, 저밀도 콜레스테롤을 100mg/dL 보다 낮게 유지한다.

2) 위험인자 2개 이상인 경우, 저밀도 콜레스테롤을 130mg/dL 보다 낮게 유지한다.

3) 위험인자 1개 이하인 경우, 저밀도 콜레스테롤을 160mg/dL 보다 낮게 유지한다.

[위험인자의 정의: 흡연, 고혈압, 고밀도 콜레스테롤 <40mg/dL, 직계 가족 중 남자는 55세 미만에서, 여자는 65세 미만에서 관상동맥 질환의 병력이 있는 경우, 위험 연령 [남자는 45세 이상, 여자는 55세 이상]] (근거수준 la, 권고수준 A)

2. 관상동맥 질환이 있거나 관상동맥 질환의 위험성이 높은 고혈압 환자의 경우, 저밀도 콜레스테롤 수치가 정상이라도 생활습관의 변화와 함께 스타틴 치료가 추천된다. (근거수준 la, 권고수준 A).

3. 성인 당뇨병 환자의 경우 저밀도 콜레스테롤 치료 목표는 100mg/dL 미만을 권장한다. (근거수준 la,

권고수준 A) 특히 다른 위험인자를 동반한 제 2형 당뇨병 환자의 경우 뇌졸중 1차 예방을 위해 스타틴을 이용한 혈중 지질 강하 치료가 추천된다 (근거수준 Ib, 권고수준 A).

4. 관상동맥질환이 있으면서 고밀도 지단백질 콜레스테롤 수치가 낮은 환자는 체중을 줄이고, 신체활동을 늘리며, 금연 등과 함께, 나이아신이나 쥘피브로질 투여가 추천될 수 있다. (근거수준 Ib, 권고수준 A).

참고문헌

1. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet*. 1995;346:1647-1653.
2. Iso H, Jacobs D, Wentworth D, Neaton J, Cohen J. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989;320:904-910.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278.
4. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363:757-767.
5. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P-J. Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis: Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis. *Stroke*. 2004;35:2902-2909.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:e149-e161.
7. National Institutes of Health. Adult Treatment Panel III: Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2002.
8. Guyton JR, Goldberg AC, Kreisberg RA, Sprecher DL, Superko HR, O'Connor CM. Effectiveness of once-nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1998;82:737-743.

9. Arenillas JF, Molina CA, Chacon P, Rovira A, Montaner J, Coscojuela P, Sanchez E, Quintana M, Alvarez-Sabin J. High lipoprotein (a), diabetes, and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurology*. 2004;63:27-32.
10. Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJL, Stampfer MJ, Marcovina SM. Apolipoprotein(a) Size and Lipoprotein(a) Concentration and Future Risk of Angina Pectoris with Evidence of Severe Coronary Atherosclerosis in Men: The Physicians' Health Study. *Clin Chem*. 2004;50:1364-1371.
11. Amarenco P, Tonkin AM. Statins for stroke prevention: disappointment and hope. *Circulation*. 2004;109:III44-49.
12. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 1975;231:360-381.
13. Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V, Brass LM, Collins D, Wexler L, Wagner S, Papademetriou V, Rutan G, Robins SJ. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation*. 2001;103:2828-2833.