

스타틴 사용과 당뇨병 위험도에 대한 비교효과연구

스타틴 사용과 당뇨병 위험도에 대한 비교효과연구

2015. 12. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB 15-001)을 받은 연구사업 입니다.
2. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과 보고서로 한국보건의료연구원 연구심의위원회의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연구진

연구책임자

박덕우 서울아산병원 심장내과

고민정 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 연구위원

참여연구원

이우제 서울아산병원 내분비내과

조상호 한림대성심병원 순환기내과

박철영 강북삼성병원 내분비내과

윤성철 울산의과대학 의학통계학교실

조애정 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 연구원

김윤정 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 부연구위원

강신희 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 주임연구원

조송희 한국보건의료연구원 연구기획실 주임연구원

차 례

요약문	i
Executive Summary	iv
I. 서론	1
1. 연구 배경	1
2. 연구 목적	2
II. 선행연구 및 현황	3
1. 스타틴	3
1.1 개요	3
1.2 종류	5
1.3 가이드라인	7
2. 스타틴 사용과 당뇨병 발생	7
2.1 스타틴 사용과 당뇨병	8
2.2 스타틴 사용과 당뇨병 합병증 발생	14
III. 연구 방법	17
1. 자료원	17
2. 연구설계	18
2.1 대상자	18
2.2 스타틴 사용 정의	20
2.3 결과지표 정의	20
2.4 공변량 정의	21
3. 통계분석	21
IV. 연구 결과	23
1. 대상자 선정	23
2. 대상자 기저 특성	24
3. 스타틴 사용과 당뇨병 발생	28
3.1 스타틴 사용과 당뇨병 발생 위험	29
3.2 당뇨병 위험요인별 스타틴 사용과 당뇨병 발생	30
3.3 스타틴 종류와 당뇨병 발생 위험	30

4. 스타틴 사용과 심혈관계 질환 발생	31
4.1 스타틴 사용과 심혈관계 질환 발생 위험	31
4.2 당뇨병 위험요인별 스타틴 사용과 심혈관계 질환 발생	33
4.3 스타틴 종류와 심혈관계 질환 발생 위험	34
V. 고찰 및 결론	35
1. 요약	35
2. 고찰	36
3. 연구 의의 및 한계점	39
4. 결론 및 제언	40
VI. 참고문헌	42
VII. 부록	45

표 차례

표 2-1. 스타틴 종류별 특성 및 효과	6
표 2-2. 스타틴 제제의 동일 용량별 지질개선 효과	6
표 2-3. 스타틴 사용과 당뇨병 발생의 연관성에 대한 무작위 대조 군연구 문헌	13
표 3-1. 연구 자료원 및 활용 내용	17
표 3-2. 스타틴 사용에 따른 당뇨병 위험도의 비교효과 연구 대상 자 선정/제외기준	19
표 4-1. 대상자의 일반적 특성: 스타틴 사용여부별	25
표 4-2. 스타틴 사용과 제2형 당뇨병 발생 위험도	30
표 4-3. 스타틴 사용과 제2형 당뇨병 발생 위험도: 당뇨병의 위험 요인별	30
표 4-4. 스타틴 종류와 당뇨병 발생과의 관련성	31
표 4-5. 스타틴 사용과 심혈관계 질환 발생 위험도	32
표 4-6. 스타틴 사용과 심혈관계질환 발생 위험도: 당뇨병의 위험 요인별	33
표 4-7. 스타틴 종류와 심혈관계 질환 발생과의 관련성	35

그림 차례

그림 1-1 연구개요	2
그림 2-1 스타틴 작용기전	4
그림 2-2 간세포내 SREBP의 콜레스테롤 대사조절	5
그림 2-3 스타틴 계열 약물이 당뇨병 발병에 미치는 영향	8
그림 2-4 스타틴 치료와 당뇨병 발생	9
그림 2-5 당뇨병 발생 위험에 미치는 스타틴의 효과	10
그림 2-6 고용량 스타틴 요법과 중간용량 스타틴 요법의 당뇨병 발병과 심혈관계 질환 비교	11
그림 2-7 아토바스타틴 사용과 대혈관 합병증과의 관련성	15
그림 2-8 스타틴 사용과 미세혈관 합병증 발생과의 연관성	16
그림 3-1 연구 설계	20
그림 4-1 연구대상자 선정흐름도	23
그림 4-2 스타틴 사용별 당뇨병 발생률	29
그림 4-3 스타틴 사용별 심혈관계 질환 발생률	32

요 약 문

□ 연구배경 및 목적

스타틴은 심혈관계 질환의 일차 및 이차 예방약제로 아스피린과 더불어 임상에서 가장 많이 사용되고 있으며, 2013년 변경된 고지혈증 치료 가이드라인으로 스타틴의 사용이 증가할 것으로 예상된다. 따라서 스타틴의 장기 안전성 평가가 중요하나 임상현장에서 대규모 환자를 대상으로 이를 파악한 연구는 매우 부족한 실정이다. 또한 스타틴의 장기 간 사용이 제 2형 당뇨병 발생 및 이에 따른 이차적 심혈관계 합병증 발생에 미치는 영향에 관한 연구 역시 부족한 상황이다. 이에 본 연구는 건강보험청구자료 및 국가건강검진자료를 이용하여 스타틴 사용과 당뇨병 및 심혈관계 질환 발생의 상관관계를 파악하고, 스타틴 사용기간, 누적용량 및 당뇨병의 위험인자에 따른 당뇨병 및 심혈관계 질환 발생률을 비교하고자 수행되었다.

□ 연구방법

스타틴 사용 권고군(eligible)에서 스타틴 사용에 따른 당뇨병 발생 및 심혈관계 질환 발생 위험을 파악하기 위하여 국민건강보험공단의 건강보험청구자료, 자격자료, 국가건강검진자료 및 통계청 사망원인자료를 이용하여 후향적 코호트 연구를 실시하였다.

연구 대상자는 연구기간(2005.1.1.~2012.12.31.)동안 국가건강검진을 받은 40세 이상 수검자 중 1) 총콜레스테롤이 240mg/dL 이상이면서, 2) 심혈관계 질환 관련 입원 기록이 없는 경우를 포함 하였다. 대상자 중 연구 입적일 이전 3년 동안 암, 당뇨병, 심혈관계 질환이 있거나 지질저하제를 처방 받은 대상자는 제외하였다. 그 외에 연구 입적일 1년 이내 사망자, 입적일 6개월 이내 당뇨병 및 심혈관계 질환 발생 대상자, 스타틴 1회 사용자 등은 제외하였다.

연구기간 중 스타틴을 6개월 이내 최소 2회 이상 처방받은 경우 스타틴군으로 정의하였으며, 두 번째 스타틴 약물을 처방받은 명세서의 최초 요양개시일을 약물시작일(Index date)로 정의하였다. 연구기간 동안 스타틴을 한 번도 처방받지 않은 경우 비스타틴군으로 정의하였으며, 총콜레스테롤 240mg/dL 이상이 파악된 최초 검진 일을 연구 입적일로 정의하였다.

결과지표 중 1차 결과(primary outcome)는 제2형 당뇨병 발생(당뇨병 상병코드가 있으면서 경구혈당강하제 또는 인슐린을 처방받은 경우)이며, 2차 결과(secondary outcome)는 당뇨병 합병증 중 주요 심혈관계 질환 발생(심혈관계 질환 관련 사망, 심근 경색입원, 뇌졸중입원)이었다.

스타틴 사용여부별 당뇨병 및 심혈관계 질환 위험도는 성, 연령, 공복혈당, 체질량지수, 흡연, 운동, 고혈압, 찰스 동반상병지수(Charlson Comorbidity Index, CCI) 및 심혈관계 병용약물 등을 고려한 성향점수(Propensity Score, PS) 매칭 후 콕스비례위험모형을 사용하여 제시하였다. 또한 스타틴의 사용기간, 누적용량¹⁾, 당뇨병의 위험요인 및 스타틴의 종류별 하위그룹으로 분석하여 비스타틴군 대비 스타틴군의 하위그룹별 위험도를 파악하였다.

□ 연구결과

연구대상자는 2,162,119명이었으며 이 중 스타틴군은 638,625명(29.5%), 비스타틴군은 1,523,494명(70.5%)이었다. 성향점수 매칭 이후 최종 분석에 포함된 대상자는 스타틴군과 비스타틴군 각 518,491명이었다. 매칭 이전 스타틴군의 평균연령은 56세로 스타틴군(52세) 보다 높았으며, 고혈압 및 심혈관계 병용약물 복용비율이 높았으나 성향점수 매칭을 통해 일반적 특성 간 불균형은 보정하였다.

스타틴군 및 비스타틴군에서 당뇨병 발생률은 1,000 person-year 당 각각 13.36 및 6.85로 스타틴군에서 높았다. 매칭 이후 콕스비례위험모형으로 분석한 결과 비스타틴군 대비 스타틴군의 당뇨병 발생위험도는 1.88(95% CI:1.85-1.93)이었다. 스타틴의 누적용량이 많은 군의 당뇨병 발생위험이 높았으며(HR:2.52, 95% CI:2.47-2.57), 사용기간이 2년이 넘는 경우 발생위험이 가장 높았다(HR:2.62, 95% CI:2.56-2.67). 당뇨병 위험요인별로(공복혈당장애, 체질량지수, 운동실천, 당뇨병의 위험인자 개수) 층화하였을 때도 위험요인여부와 무관하게 일관적으로 비스타틴군 대비 스타틴군에서 당뇨병 발생위험이 높았다.

한편 스타틴군은 비스타틴군에 비해 심혈관계 질환 발생위험도가 33% 낮았으며(HR:0.67, 95% CI:0.61-0.74), 복용기간이 2년을 넘는 경우(HR:0.72, 95% CI: 0.62-0.82) 및 누적용량이 많은 경우에서 발생위험도가 유의하게 낮았다(HR:0.77, 95% CI: 0.68-0.87). 당뇨병의 위험요인별로 층화하였을 때 위험요인여부와 무관하게 일관적으로 스타틴군의 심혈관계 질환 발생위험도가 비스타틴군보다 낮았다.

1) (일일상용량(Defined Daily Dose, DDD))×(사용일수)로 산출. 일일상용량이란 WHO에서 정의된 해당약품의 주성분별로 주요 적응증에 대해 70kg의 성인이 1일 동안 복용해야 하는 평균 유지용량임.

□ 결론 및 정책적 제언

현재까지 스타틴 사용과 당뇨병 발생을 다룬 대부분의 연구는 무작위 임상시험의 메타 분석이나 제한된 인구를 대상으로 한 관찰 연구였다. 스타틴이 심혈관계 질환의 일차 및 이차예방의 주요약제로 광범위하게 사용되고 있는 현 시점에서 다양한 특성을 갖는 대규모 환자를 대상으로 스타틴과 당뇨병 발생의 연관성을 심도 있게 검토한 연구는 극히 부족한 실정이었다. 이에 비해 본 연구는 공공자료를 이용한 실제 임상현장에서 대규모 인구를 대상으로 스타틴 사용에 따른 당뇨병 및 심혈관계 질환 발생의 위험도를 파악하였다. 그 결과 스타틴 권고군 중 스타틴을 사용하였고, 특히 사용기간이 길며 누적용량이 많은 군에서 제2형 당뇨병 발생위험은 비스타틴군보다 유의하게 높았으며, 심혈관계 질환 위험도는 비스타틴군보다 유의하게 낮았다.

최근에 발표된 미국의 스타틴 사용지침(2013 ACC/AHA guideline)은 10년 전의 사용지침(ATP-III guideline)에 비하여 스타틴 권고 대상자를 1.5배 이상 폭 넓게 포함하였기에 향후 스타틴 사용의 빈도는 더욱 증가될 것으로 보인다. 또한 국내에서도 식생활의 변화, 비만 인구의 급격한 증가로 인하여 심혈관계 질환 위험인자가 증가하면서 해당 질환에 대한 일차예방이 매우 중요시되는 상황이다. 따라서 본 연구는 심혈관계 질환 일차 예방을 위한 스타틴 사용이 권고되는 상황에서 대규모 스타틴 권고 대상자를 바탕으로 스타틴이 당뇨병 발생에 미치는 영향을 평가함으로써 스타틴 사용의 이득과 위험도(benefit-risk ratio)를 재평가하는 중요한 근거가 될 수 있을 것으로 판단된다. 또한 기존의 서양인을 대상으로 진행된 임상연구가 아닌 국내 환자를 대상으로 당뇨병 발생의 위험성을 평가하였기에 향후 보건의료 정책 반영이나 한국형 스타틴 사용지침을 정하는데 매우 유용한 자료로 활용될 것으로 사료된다.

다만 당뇨병 발생 부작용에 대한 우려로 스타틴 권고 대상자에게 스타틴 사용을 중단하거나 주저하는 경우 심혈관계 질환 예방 등 치료기회를 놓칠 수 있으므로 적절한 임상적 판단이 필요하다. 특히 동맥경화성 심혈관계 질환자 및 심혈관계 고위험군 환자에서는 부작용에 비하여 스타틴의 심혈관계 보호효과가 매우 크므로 이러한 환자군에서는 반드시 해석에 주의를 기울이는 것이 필요하다. 또한 본 연구는 임상변수가 제한적인 공공자료를 이용한 후향적 코호트 연구이므로 이러한 제한점에 대한 충분히 해석상의 이해가 필요하며 향후 대규모 전향적 연구를 이용한 추가적인 결과 검토가 필요할 것이다.

주요어 작성:

스타틴, 당뇨병, 당뇨병 합병증, 심혈관계 질환

Executive Summary

☐ Background and purpose

Statins are primary and secondary preventive drugs for cardiovascular diseases. It is the most widely used agent along with aspirin and its use is expected to increase due to recent updates of guideline on the treatment of hyperlipidemia. Despite the fact that long term safety evaluation of Statin is crucial, only few studies are available with large patient cohorts in the clinical setting. Moreover, studies investigating the association between long term usage of Statins and the onset of type II diabetes as well as subsequent secondary cardiovascular complications are very limited. Therefore, this study was conducted to understand the relationship between the Statin use and the occurrence of diabetes and its complications as well as to compare the incident rate of diabetes and its complications in terms of duration of use, types, and doses of Statin based on the National Health Insurance claims data and the National Periodic Health Examinations data.

☐ Methods

A retrospective cohort study was performed using claims data, eligibility data, and the National Periodic Health Examinations data from the National Health Insurance Service, and cause of death data from the Statistics Korea to evaluate the risk of diabetes and cardiovascular complications related to Statin use in the Statin eligible group.

Subjects with more than 240mg/dl in total cholesterol and no history of medical use related to cardiovascular diseases were eligible among persons aged over 40 who received a health examination between 1/1/2005 and 12/31/2012.

Subjects who had cancer, diabetes, or cardiovascular diseases, or who were prescribed for lipid lowering agent in last 3 years before enrolling the study were excluded. Additionally, subjects who died within a year, who took Statin one time, or who have diabetes or cardiovascular diseases within 6 months after enrolling the study were excluded.

Statin group was defined as who were prescribed for Statin more than two times within 6 months during the study period. Index date was set to be the initial date of the first treatment in prescriptions with more than two treatments. Non-Statin group was defined as who were never prescribed for Statin during the course of study and the enrollment date was determined by when the total cholesterol level was reported as more than 240mg/dl for the first time.

Primary outcome was the incidence of type II diabetes (cases with disease code and prescribed with oral hypoglycemic agents or insulin) and secondary outcome was the incidence of major cardiovascular diseases among diabetes complications (death due to cardiovascular diseases, or hospitalization due to myocardial infarction or stroke).

Risks of diabetes and cardiovascular diseases based on Statin use was presented using the Cox's proportional hazards model after matching to the propensity score taking into account sex, age, fasting blood sugar, body mass index, smoking, exercise, hypertension, Charlson Comorbidity Index (CCI), and concomitant cardiovascular medications. Also, subgroup analyses were conducted based on the defined daily dose (DDD) of Statin, (DDD is defined as the average dose that an adult with 70kg needs to take for one day for the major indication with each principal component of the agent), duration of Statin use, and types of Statin and the metabolic risk in order to understand the degree of risk compared to the non-Statin group.

□ Results

Among the 2,162,119 of enrolled patients, the number of subjects in Statin group and non-Statin group was 638,625 (29.5%) and 1,523,494 (70.5%), respectively. The number of subjects included in the final analysis after propensity score matching was 518,491 each in Statin and non-Statin group. Before the matching, the mean age of Statin group was 56 year, higher than the non-Statin group (52 year), and the Statin group had higher rate of taking concomitant medications for hypertension and cardiovascular diseases. The differences in general characteristics were adjusted by the propensity score matching.

The incident rates of diabetes in Statin group and non-Statin group were 13.36 and 6.85 out of 1,000 person-year, respectively, indicating the Statin group had higher risk of diabetes. Analysis with the Cox's proportional hazards model after propensity score matching showed that the degree of incident risk for diabetes in Statin group compared to non-Statin group was 1.88 (95% CI: 1.85-1.93). Risk for diabetes increased in accordance with higher dose (HR: 2.52, 95% CI: 2.47-2.57) and the highest risk was observed in a group with Statin use longer than 2 years (HR: 2.62, 95% CI: 2.56-2.67). When stratified with diabetes risk factors (defects in fasting blood sugar, BMI, exercise, and number of diabetes risk factors), the Statin group had consistently higher incidence of diabetes regardless of the factors.

On the other hand, the Statin group appeared to have lower incident risk of cardiovascular diseases compared to the non-Statin group (HR: 0.67, 95% CI: 0.61-0.74). Subjects with high dose (HR: 0.77, 95% CI: 0.68-0.87) and subjects with longer than 2 years of administration (HR: 0.72, 95% CI: 0.62-0.82) presented significantly low degree of incident risk. Based on the subject characteristics regarding diabetes risk, the incidence of cardiovascular diseases was lower in the Statin group than the non-Statin group.

□ Conclusions and Recommendations

Most studies so far on Statins and its role in diabetes onset have been conducted as meta-analysis of randomized clinical trials or observational studies with limited subject number. Currently, Statins are widely used as major primary and secondary preventive agents in cardiovascular diseases. Nonetheless, with our best knowledge, no study has been undertaken thoughtfully on Statins and its relationship with diabetes onset based on a large size of patient cohorts with various characteristics in daily clinical settings. In this study, by utilizing public resources, a large population was analyzed on the association between Statin use and incident risk of diabetes as well as cardiovascular diseases. In the patients recommended to use Statins, use of Statins, higher DDD, and longer period of administration were related to be significantly higher risk for type II diabetes compared to the non-Statin group, whereas risk for cardiovascular diseases was lower in the Statin group compared to the non-Statin group.

According to the recently published guideline on Statins in the United States (2013 ACC/AHA guideline), the number of patients with the indications of Statin use has been increased by more than 1.5 fold compared to the past guideline published over 10 years ago (ATP-III guideline), and the frequency of Statin use is expected to increase further. Moreover, primary prevention of cardiovascular diseases becomes crucial in Korea as the risk factors for those diseases increase due to changes in dietary life and rapid increase of obese people. Therefore, in today's medical environment where Statin use is recommended for primary prevention of cardiovascular diseases, this study will provide fundamental information to reevaluate the benefit-risk ratio of Statin use from a large scale cohort with Statin use. In addition, this study was conducted to investigate the risk of diabetes onset in Korean population in contrast to previous clinical studies targeting Western population, suggesting this study can be highly informative when applying health policies or

establishing a Korean guideline for Statin use.

As this study is a retrospective cohort study using public data with limited parameter, careful interpretation of the results with sufficient understanding of limitations is required, and further confirmation of the results is needed in the future through conducting a large scale prospective study.

Keywords:

Statin, diabetes, diabetes complications, cardiovascular diseases



서론

1. 연구 배경

스타틴은 심혈관계 질환의 1, 2차 예방약제로 아스피린과 더불어 임상에서 가장 많이 사용되고 있으며 최근 변경된 고지혈증 치료 가이드라인(2013 ACC/AHA guideline)으로 인하여 스타틴 치료의 적응증이 50% 이상 증가될 것으로 예상되기에 스타틴의 장기 안전성에 대한 평가는 매우 중요하다. 스타틴의 심혈관계 질환에 대한 치료효과는 다수의 임상연구로 증명이 되었으나 임상현장에서 대규모 환자를 대상으로 스타틴의 장기 안전성을 파악한 연구는 매우 부족한 실정이다²⁾. 특히 스타틴의 장기 사용이 제 2형 당뇨병 발생 및 이차적 심혈관계 합병증 발생에 미치는 영향에 관하여 대규모 코호트를 통한 실제 임상에서의 연구가 매우 부족한 상황이다³⁾.

또한 최근까지 수행된 대부분의 연구는 서양인을 대상으로 하였기에 서양과 비교하여 스타틴의 부작용 및 당뇨병 발생 기전이 다소 상이한 동양인을 대상으로 한 연구는 극히 부족한 실정이다. 따라서 동양인을 대상으로 스타틴 사용과 당뇨병 발생의 관련성을 빅 데이터 비교효과연구를 통하여 분석할 경우 임상에 미치는 파급효과가 매우 클 것으로 파악된다.

2) Iglehart JK. Prioritizing Comparative Effectiveness Research — IOM Recommendations. N Engl J Med 2009;361:325-328.

3) Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 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. 2014;129:S1-45.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 국민건강보험공단에서 수집한 이차자료인 건강보험청구자료, 자격자료, 국가건강검진자료 및 통계청 사망원인자료를 활용하여 스타틴 사용과 당뇨병 및 당뇨병 합병증인 심혈관계 질환 발생의 상관관계를 파악하고, 스타틴의 사용기간, 누적용량, 종류 및 당뇨병의 위험인자에 따른 당뇨병 및 당뇨병 합병증 발생률을 비교하는데 있다(그림 1-1).

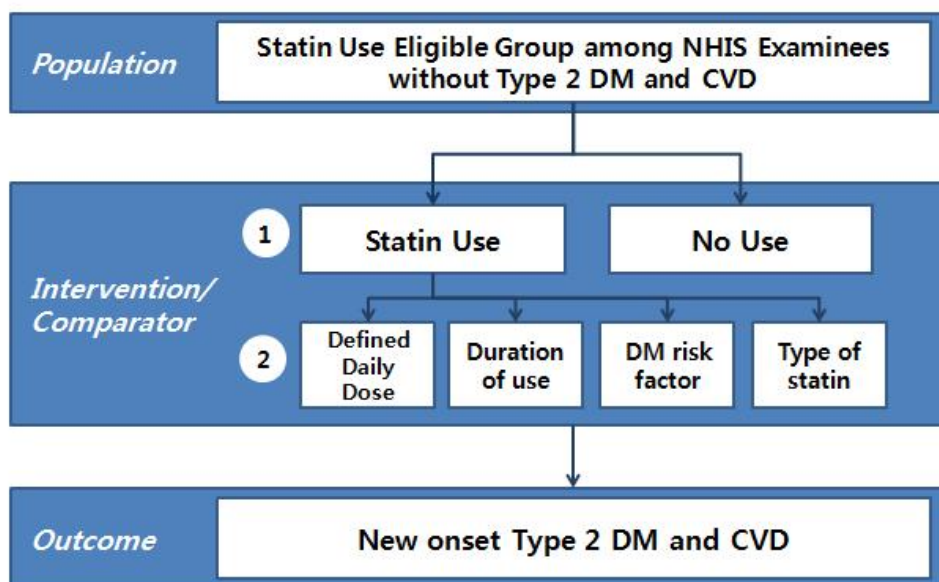


그림 1-1 연구개요

* NHIS : National Health Insurance Service, T2DM : Type 2 Diabetes Mellitus,
DM : Diabetes mellitus, CVD : cardiovascular disease

II

선행연구 및 현황

1. 스타틴

1.1. 개요

스타틴은 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C) 및 중성지방을 낮추어 심혈관계 질환의 발생 및 재발을 예방하는 매우 효과적인 약물로, 비교적 부작용이 적어 이상지질혈증 및 심혈관계 질환 치료에 폭넓게 사용되고 있다. 스타틴의 LDL-C 강하효과는 용량에 비례하여 두 배이며, 투여 시 기본 용량에 비해 추가적으로 6~7%의 LDL-C가 감소된다. 1971년 일본 Akira Endo 박사가 최초로 개발하였으며 1987년 로바스타틴(Lovastatin)이 콜레스테롤 강하제로는 최초로 미국 FDA에 등록된 이래, 프라바스타틴(Pravastatin), 심바스타틴(Simvastatin), 플루바스타틴(Fluvastatin), 아토바스타틴(Atorvastatin), 세리바스타틴(Cerivastatin), 로슈바스타틴(Rosuvastatin) 등의 약물이 개발되어 임상에서 사용되고 있다.

스타틴은 간에서 콜레스테롤 합성 시 속도조절 역할을 담당하는 HMG-CoA 환원효소(3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A reductase)⁴⁾를 억제한다고 알려져 있으며, 스타틴의 작용기전은 <그림 2-1>과 같다⁵⁾.

4) 간세포에서 콜레스테롤을 합성하는 과정인 mevalonate pathway 중 가장 중요한 속도 조절 단계인 HMG-CoA의 Mevalonic acid로의 전환과정을 촉진하는 효소임

5) 스타틴 임상연구의 근거. 한국지질·동맥경화학회 치료지침위원회. 2010.

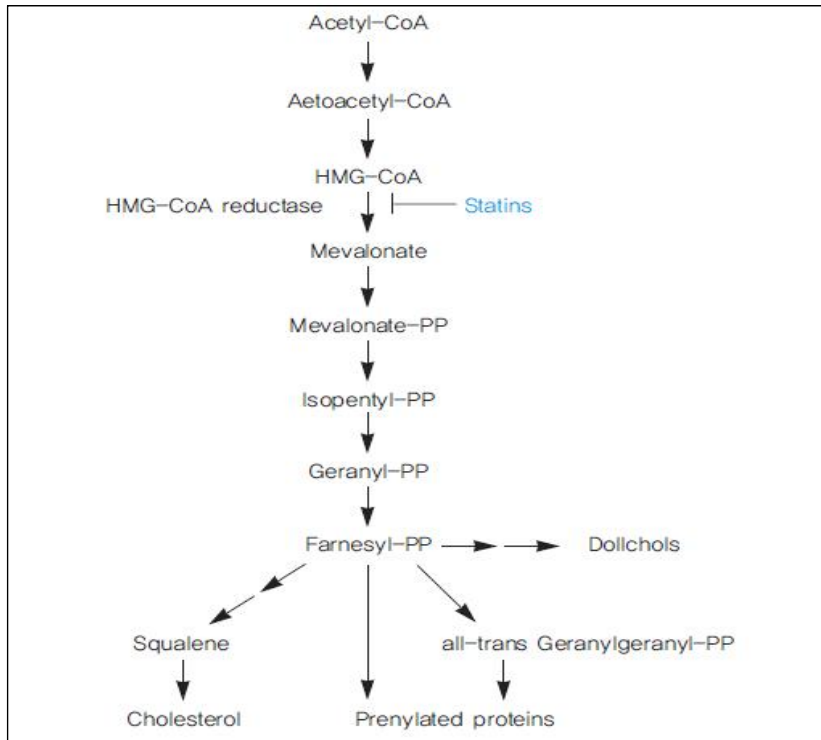


그림 2-1 스타틴 작용기전

(자료원: 한국지질동맥경화학회 치료지침위원회. 스타틴 임상연구의 근거, 2010)

스타틴은 HMG-CoA 환원효소의 억제를 통해 세포내 콜레스테롤의 합성을 감소시키고, SREBP(Sterol regulatory element binding protein)⁶⁾의 역할을 촉진시킨다. 이를 통해 간세포 표면의 LDL 수용체의 발현이 증가하여 혈액 내 콜레스테롤이 적극적으로 제거된다(그림 2-2). 스타틴의 기본 구조는 디하이드록시헵탄산(dihydroxyheptanoic acid)과 지방친화성의 치환체를 지닌 고리 구조의 결합으로 이루어지며, HMG-CoA와 구조적으로 유사하여 HMG-CoA 환원효소에 스타틴이 경쟁적으로 결합할 수 있도록 작용한다. 이를 통하여 환원효소의 형태적인 구조가 변화되고 효소의 활성이 억제된다.

6) SREBP(Sterol regulatory element binding protein): 콜레스테롤의 합성량을 조절하는 역할을 담당하며 세포내 콜레스테롤 함량이 낮을 경우 SREBP는 HMG-CoA 전환효소와 LDL 수용체 단백질의 전사와 합성을 자극함

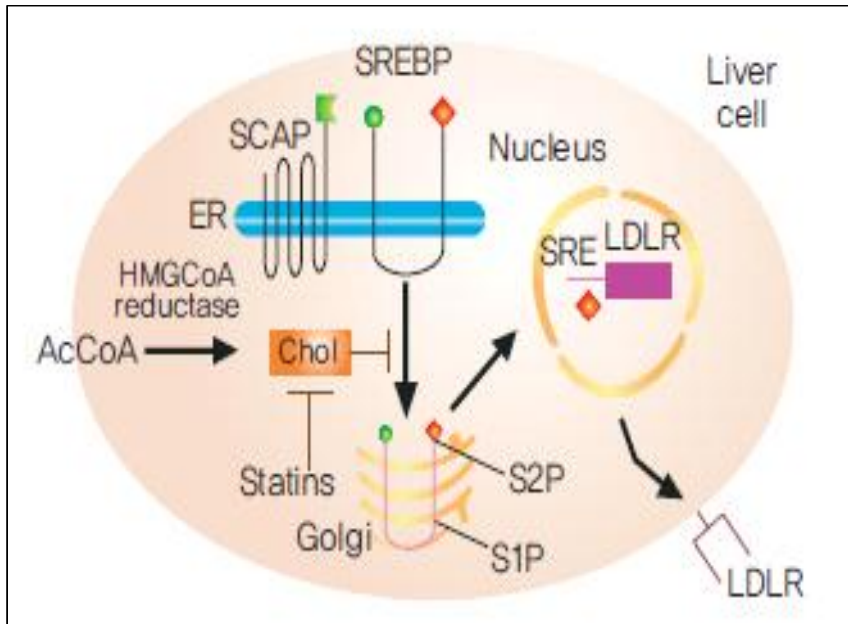


그림 2-2 간세포내 SREBP의 콜레스테롤 대사조절

(자료원: 한국지질동맥경화학회 치료지침위원회. 스타틴 임상연구의 근거, 2010)

* SREBP : Sterol regulatory element-binding protein, LDLR : lowdensity lipoprotein receptor

1.2. 종류

스타틴에는 단일성분의 로바스타틴, 심바스타틴, 세리바스타틴, 아토바스타틴, 플루바스타틴, 메바스타틴(Mevastatin), 피타바스타틴(Pitavastatin), 프라바스타틴, 로슈바스타틴과 에제티미브(Ezetimibe)와 심바스타틴(Simvastatin)의 복합제 등이 있다⁷⁾.

스타틴의 효능과 관련해서는 혈관내피세포 기능개선, 항산화, 항염증 기능 등 다양하게 보고되고 있으며 종류별 특성 및 효과는 <표 2-1>과 같다.

7) Farooqui AA, Ong WY, Horrocks LA, Chen P, Farooqui T. Comparison of biochemical effects of statins and fish oil in brain: The battle of the titans. Brain Res Rev. 2007 Dec;56(2):443-71.

표 2-1 스타틴 종류별 특성 및 효과

성분명	지용성	다면적 효과
아토바스타틴	높음	항산화, 항염증, 항혈전 작용
로바스타틴	높음	항산화, 항염증, 항혈전 작용
세리바스타틴	높음	항산화, 항염증, 항혈전 작용
플루바스타틴	높음	항산화, 항염증 작용
메바스타틴	낮음	항산화, 항염증, 항혈전 작용
피타바스타틴	높음	항산화, 항염증, 항혈전 작용
프라바스타틴	낮음	항산화, 항염증, 항혈전 작용
로슈바스타틴	낮음	항산화, 항염증, 항혈전 작용
심바스타틴	높음	항산화, 항염증, 항혈전 작용
에제티미브+심바스타틴	높음	항산화, 항염증, 항혈전 작용

스타틴은 LDL-C를 20~60% 감소시키며, 동일한 LDL-C 감소를 위해 필요한 스타틴 용량은 1) 로슈바스타틴 5mg, 2) 아토바스타틴 10mg, 3) 심바스타틴 20mg, 4) 프라바스타틴/로바스타틴 40mg 이다. 종류별 중성지방 감소 및 HDL-C 증가 효과는 로슈바스타틴이 가장 높고, 그 뒤를 이어 아토바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴/로바스타틴 순으로 나타난다. 스타틴 종류별 지질개선 효과는 <표 2-2>와 같다.

표 2-2 스타틴 제제의 동일 용량별 지질개선 효과

(단위: mg/일)

PTVS	RSVS	AVS	SVS	LVS	PVS	FVS	CVS	Total	LDL	HDL	TG
1			10	20	20	40	0.2	-22%	-27%	4-8%	-10-15%
2	5	10	20	40	40	80	0.4	-27%	-34	4-8%	-10-20%
4	10	20	40	80	80			-32%	-41	4-8%	-15-20%
	20	40	80					-37%	-48	4-8%	-20-30%
	40	80						-42%	-55	4-8%	-25-35%

(자료원: 한국지질동맥경화학회 치료지침위원회, 2010)

* PTVS: pitavastatin, RSVS: rosuvastatin, AVS : atorvastatin, SVS : simvastatin, LVS : lovastatin, PVS : pravastatin, FVS : fluvastatin, CVS : cerivastatin, LDL: low-density lipoprotein , HDL: high-density lipoprotein, TG: total cholesterol

1.3. 가이드라인

NCEP-ATP III 가이드라인(2002)⁸⁾은 지난 10여 년 동안 국내외에서 가장 널리 사용된 가이드라인으로 심혈관계 질환 유무, 당뇨병 유무 및 기저 동반 위험인자와 LDL-C를 평가하여 스타틴 사용 기준치와 목표 수치를 제시하고 심혈관계 질환 위험도 평가를 위해 프레밍햄 위험도지수(Framingham risk score)를 사용하였다. 이에 비해 2013년에 새로 발간된 ACC/AHA 가이드라인의 경우⁹⁾, 4가지 기준(심혈관계 질환 유무, 당뇨병 유무, LDL-C >190mg/dL, 10-year cardiovascular risk >7.5%)에 따라 고용량 혹은 중등도 용량의 스타틴 사용을 권고하고 있으며 심혈관계 질환 위험도 평가를 위하여 새로운 Pooled cohort equations를 제시하고 있다. 그러나 한국인을 대상으로 한 적용 가능성 평가 및 임상에 미치는 영향에 관해서는 향후 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

2. 스타틴 사용과 당뇨병 발생

장기간의 스타틴 치료, 특히 고용량의 스타틴 요법은 제 2형 당뇨병¹⁰⁾ 발생위험을 높인다는 여러 연구 결과들이 보고되었으나 아직 논란의 여지가 매우 큰 상황이다.

8) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421.

9) Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 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. 2014;129:S1-45.

10) 제 2형 당뇨병은 심혈관계 질환 발생의 독립된 인자로 동맥경화의 진행을 빠르게 하며 심혈관계 질환으로 인한 사망률을 높이는 것으로 알려졌다.

2.1. 스타틴 사용과 당뇨병

가) 무작위 비교연구(Randomized Controlled Trials, RCT) 대상 메타분석 연구

① 스타틴 사용에 따른 당뇨병 발생 위험

5개의 RCT 연구를 바탕으로 한 Coleman 등(2008)¹¹⁾에서는 스타틴 복용이 당뇨병 발생 위험도를 유의하게 증가시키지는 않았으나, 대상 스타틴 중 프라바스타틴을 제외할 경우 당뇨병 발생 위험이 높아지는 것으로 보고하였다(RR:1.14, 95% CI:1.02-1.28)(그림 2-3).

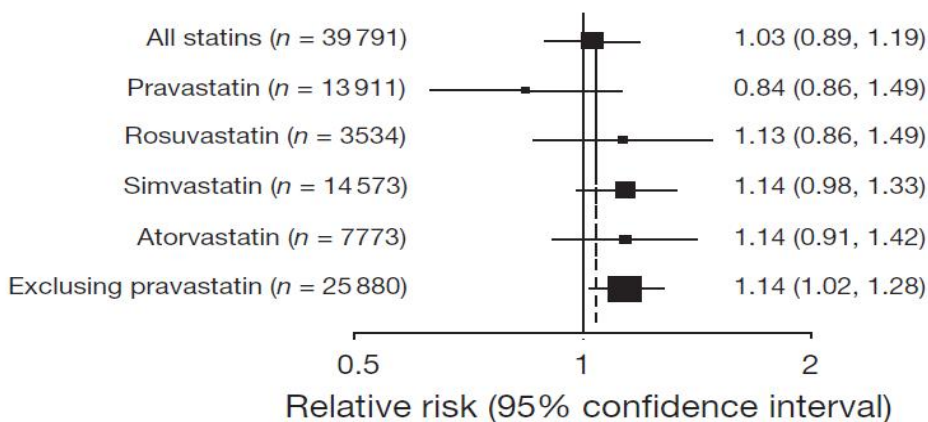


그림 2-3 스타틴 계열 약물이 당뇨병 발병에 미치는 영향

(자료원: Coleman CI 등. Current Medical Research and Opinion, 2008)

11) 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.

Satter 등(2010)¹²⁾은 13개의 무작위임상시험연구를 메타분석하여 스타틴 치료가 당뇨병 발생을 9% 높인 것으로 보고하였다(OR=1.09, 95% CI:1.02-1.17)(그림 2-4). 또한 아토바스타틴, 심바스타틴, 로슈바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴과 같이 스타틴의 종류에 따른 하위그룹의 메타분석 결과에서 역시 일관되게 나타났다. 메타분석에 적용된 전체 13개 문헌의 이질성 측정 결과 I^2 통계량 11.2%로 이질성이 높지 않게 나타났다.

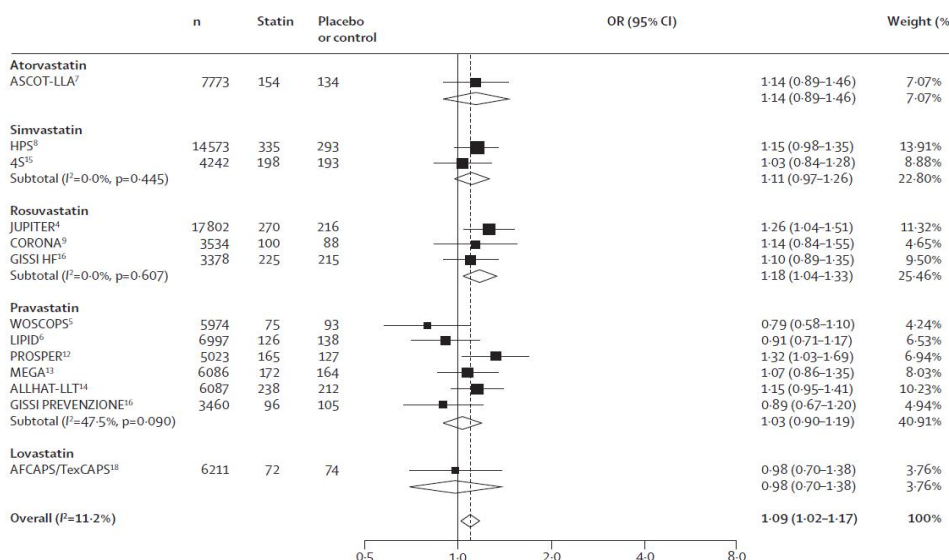


그림 2-4 스타틴 치료와 당뇨병 발생
(자료원: Sattar N 등. The Lancet, 2010)

12) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. The Lancet. 2010 Feb;375(9716):735-42.

Rajpathak 등(2009)¹³⁾은 5개 연구를 대상으로 스타틴을 복용하지 않은 군에 비해 스타틴 복용군의 심혈관계 질환 발생 위험은 낮고, 당뇨병 발생의 위험은 높다는 결과를 보고하였다(그림 2-5).

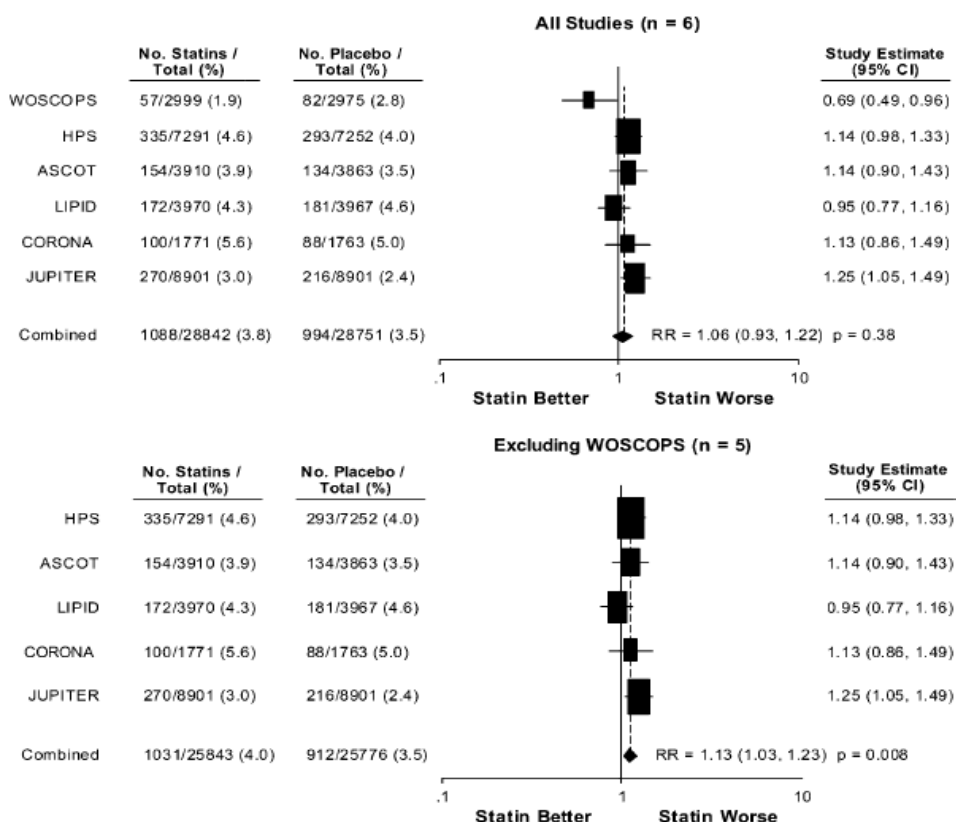


그림 2-5 당뇨병 발생 위험에 미치는 스타틴의 효과

(자료원: Rajpathak SN 등. Diabetes Care, 2009)

13) 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.

② 스타틴 사용량에 따른 당뇨병 발생 위험

5개의 무작위대조연구를 메타분석한 Preiss 등(2011)¹⁴⁾의 연구에서는 고용량(intensive-dose)의 스타틴 요법이 중간용량(moderate-dose)에 비해 심혈관계 질환의 발생 위험을 16% 감소시키는 반면 당뇨병 발생 위험은 12% 증가시키는 것으로 보고하였다(그림 2-6). 다만 Preiss 등(2011)에서 당뇨병의 경우 메타분석의 이질성($I^2=0\%$, $P\text{-value}=0.6$)은 없었지만, 심혈관계 질환에서는 문헌간 이질성($I^2=74\%$, $P\text{-value}=0.0004$)이 존재할 가능성이 있으므로 이를 고려한 해석이 필요하다.

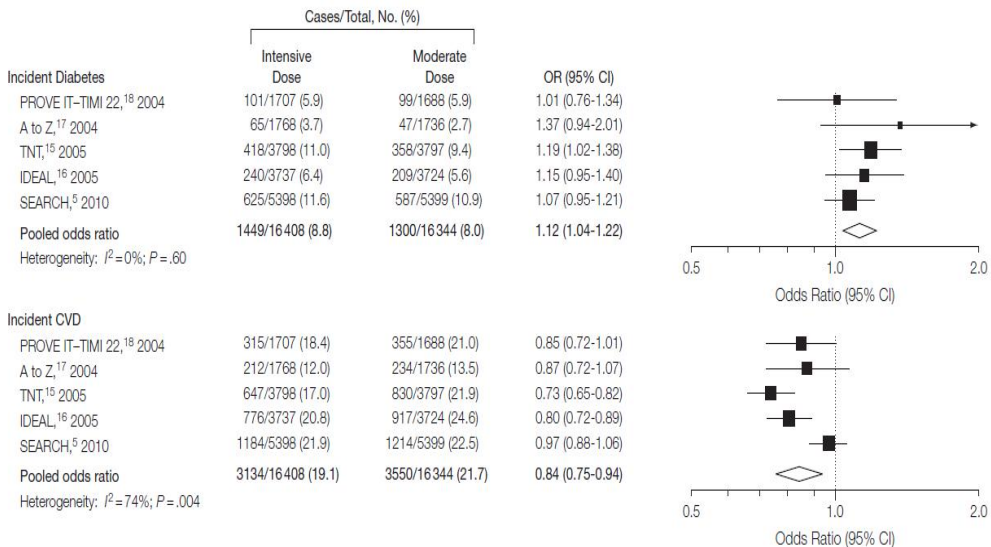


그림 2-6 고용량 스타틴 요법과 중간용량 스타틴 요법의 당뇨병 발병과 심혈관계 질환 비교

(자료원: Preiss D 등. JAMA, 2011)

14) Preiss D, Seshasai S, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis. JAMA. 2011;305(24):2556-64.

나) 무작위 비교연구(Randomized Controlled Trials, RCT) 및 관찰 연구

JUPITER 연구(2008)¹⁵⁾에서 로슈바스타틴 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 대비 로슈바스타틴군의 당뇨병 발생률이 26% 높은 것으로 나타났다.

Ridker 등(2012)¹⁶⁾은 JUPITER 연구에서 스타틴으로 인한 당뇨병 발생이 당뇨병 고위험군에서만 28% 증가하였으며, 저위험군의 당뇨병 발생위험은 증가하지 않은 것으로 보고하였다.

한편 최근 40세 이상의 환자를 대상으로 8개의 코호트를 통합 분석한(대상자:136,966명) 대규모 연구에서는 저용량의 스타틴과 비교하여 고용량의 스타틴이 당뇨병 발생위험도를 15% 증가시키는 것으로 보고되었다(RR:1.15, 95% CI:1.05-1.26)¹⁷⁾.

15) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207.

16) 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.

17) Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. BMJ. 2014;348:g3244.

표 2-3 스타틴 사용과 당뇨병 발병의 연관성에 대한 무작위 대조군연구 문헌

저자 (연도)	중재군/비교군	결과	연구 디자인	환자수	결과 (HR, 95% CI)	결론
Ridker 등 (2008)	로슈바스타틴 20mg/day vs. 위약	1차 결과	RCT	1차 결과	0.56 (0.46-0.69)	CRP가 상승된 사람에서 로슈바스타틴은 심혈관계질환의 발생률을 감소시키며, 로슈바스타틴 사용군에서 더 높은 당뇨병 발생율을 보임
		총 심혈관계질환 발생 (임원 및 사망)		2차 결과	심근경색증: 0.46 (0.30-0.70) 뇌졸중: 0.52 (0.34-0.79) 합시증: 0.53 (0.40-0.70)	
		개별 심혈관계질환		2차 결과	심혈관 질환 사망: 0.53 (0.40-0.69)	
		부작용		기타	전체 사망: 0.80 (0.67-0.97)	
		(제 2형 당뇨병 발생)		(제 2형 당뇨병발생)	로슈바스타틴 (N=8,901): 270명 발생 (3.0%) 위약 (N=8,901): 216명 발생 (2.4%)	
Ridker 등 (2012)	로슈바스타틴 20mg/day vs. 위약	1차 결과	RCT	1차 결과	당뇨병 고위험군 (N=11,508): 0.61 (0.47-0.79)	스타틴의 심혈관계사건 및 사망 예방효과가 당뇨병 위험을 상회하는 것으로 나타남 당뇨병 저위험군에서는 당뇨병 발생 위험증가가 관찰되지 않았음 스타틴의 당뇨병 위험은 고위험군에 한정하는 것으로 해석됨
		안정형 협심증으로 인 한 임원, 관상동맥재형 성술 및 심혈관사망		2차 결과	당뇨병 저위험군 VTE: 0.64 (0.39-1.06)	
		정맥혈전색전증, 사망, 당뇨병 발생		2차 결과	전체 사망: 0.83 (0.64-1.07) 당뇨병: 1.28 (1.07-1.54) 당뇨병 저위험군 VTE: 0.47 (0.21-1.03)	
					전체 사망: 0.78 (0.59-1.03) 당뇨병: 0.99 (0.45-2.21)	

* HR: hazard ratio, RCT: randomized controlled trials, VTE: venous thromboembolism

2.2. 스타틴 사용과 당뇨병 합병증 발생

당뇨병 합병증은 급성과 만성 합병증으로 구분할 수 있다. 급성 합병증은 저혈당, 당뇨병성 케톤산증, 고혈당성 고삼투압 증후군 등으로 발생빈도가 매우 높으나 적극적인 초기 치료를 통하여 후유증 없이 회복될 수 있다. 만성 합병증은 대혈관 합병증(Macrovascular complication)과 미세혈관 합병증(Microvascular complication)으로 구분되는데, 대혈관 합병증으로는 협심증, 심근경색, 심부전, 뇌졸중 등 심뇌혈관계 질환이 있고, 미세혈관 합병증으로는 망막병증, 신병증, 신경병증, 족부질환이 있다.

스타틴과 당뇨병 합병증 발생의 상관관계를 분석한 대부분의 연구는 대혈관 합병증 발생을 대상으로 하였다. 이 중 Knopp RH 등(2006)¹⁸⁾에서는 당뇨병 환자를 대상으로 4년간 진행된 무작위임상시험을 통해 아토바스타틴 복용군의 대혈관 합병증 발생위험이 위약군의 발생률과 유의한 차이가 없음을 확인하였다(그림 2-7).

Collins R 등(2003)¹⁹⁾은 당뇨병 환자와 폐쇄성혈관질환이 있는 비당뇨병 환자를 대상으로 심바스타틴 또는 위약을 5년간 제공하고 대혈관 합병증의 발생을 파악하였다. 연구 결과 당뇨병 이환 여부와 관계없이 스타틴 복용군에서 심혈관계 질환 발생 및 혈관재생술을 받은 비율이 위약군에 비해 25% 낮았으며, 당뇨병 환자 중 심바스타틴 복용군의 심혈관질환 발생률이 위약군보다 22% 낮았다. 특히 심혈관계 질환 발생위험이 낮은 당뇨병 환자군에서 스타틴 보호효과는 더 뚜렷한 것으로 확인되었다.

18) Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29(7):1478-85.

19) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R: MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005-16.

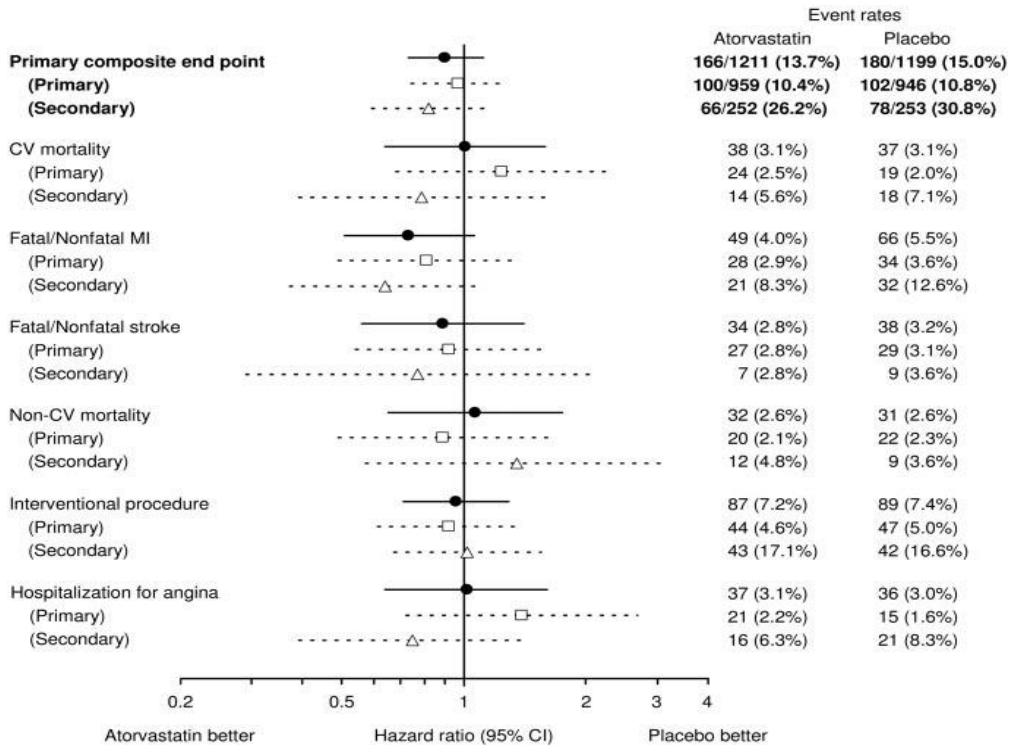


그림 2-7 아토바스타틴 사용과 대혈관 합병증과의 관련성
(자료원: Knopp RH 등. Diabetes Care, 2006)

스타틴 사용과 미세혈관 합병증 발생위험의 경우 대부분의 연구에서 스타틴 복용이 미세혈관 합병증 발생증가와 관련이 없다는 결과를 제시하였다. Nielsen 등(2014)²⁰⁾은 덴마크 환자등록 자료를 이용하여 스타틴군은 비스타틴군에 비해 당뇨병성 망막증 발생률이 40%, 당뇨병성 신경병증 위험은 34%, 족부궤양 위험은 12% 낮았다는 결과를 보고하였으나 당뇨병성 신증 발생률은 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(그림 2-8).

이러한 경향은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하는 무작위임상시험 결과와도 유사하며²¹⁾, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 신경증 발생위험은 스타틴 복용군에서

20) Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(11):894-900

21) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358(6):580-91.

각각 0.57(95% CI: 0.37-0.88), 0.53(95% CI: 0.34-0.81), 0.44(95% CI: 0.25-0.77)로 확인되었다. 그러나 스타틴은 작용기전 상 혈당을 높일 수 있으므로 당뇨병 진단 이후 스타틴을 복용한 경우는 미세혈관 발병위험이 증가하게 될 것이라는 의견이 제기되었다²²⁾.

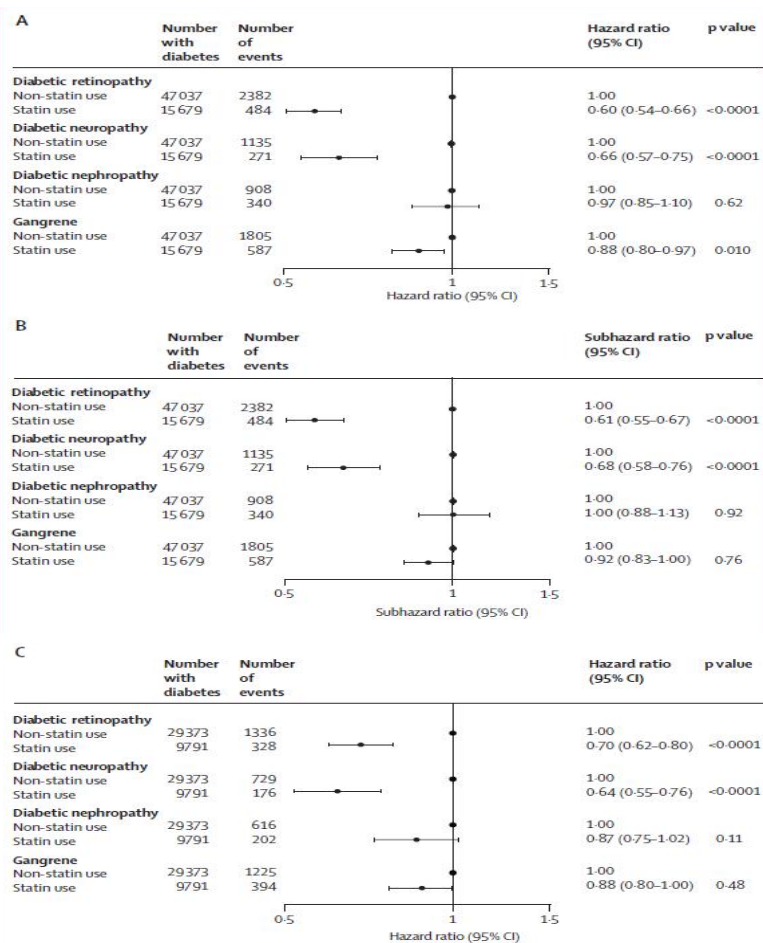


그림 2-8 스타틴 사용과 미세혈관 합병증 발생과의 연관성
(자료원: Nielsen. The Lancet, 2014)

22) Goldfine AB. Statins: is it really time to reassess benefits and risks? N Engl J Med. 2012;366(19):1752-5.

III

연구방법

1. 자료원

국민건강보험공단의 2005년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 국가 일반건강검진 수검자 중 건강검진 결과 총콜레스테롤 수치가 240mg/dL 이상이면서, 건강보험 청구자료의 진료일을 기준으로 동 기간 심혈관계 질환 관련 입원을 하지 않은 40세 이상 성인 환자의 2002년부터 2013년까지의 전체 의료 이용 자료를 이용하였다(부록표 3-1). 이 때, 서면청구 및 포괄수가제로 청구되거나 추가로 청구된 명세서는 제외 하였다.

대상자 중 2005년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 사망한 자에 대하여 통계청의 사망원인 자료를 이용하여 사망일자 및 사망 상세원인을 파악하였다. 자료원별 상세 활용 변수는 <표 3-1>과 같다.

표 3-1 연구 자료원 및 활용 내용

연구자료원	내용
연구 대상자 선정	
건강보험 청구자료, 국가 일반 건강검진 자료	2005년~2012년 국가 일반 건강검진 수검자 중 건강검진 결과 총 콜레스테롤 수치가 240mg/dL이거나 동일 기간 심혈관계 질환 관련 상병에 대한 입원 진단을 한번도 처방 받지 않은 40세 이상의 성인 환자
연구자료원별 변수	
건강보험 청구자료	- 진료기간: 산출대상자의 2002년~2013년 (12개년도) 의료이용내역 - 상세 테이블

연구자료원	내용
국가 일반건강검진 자료	- 검진기간: 산출 대상자의 2002년~2013년 검진/문진자료 - 상세변수: 검진일자, 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레, 혈압(수축기/이완기), 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL, LDL 등 검진자료와 과거 병력(진단여부), 과거병력(약물치료여부), 가족력(당뇨병), 음주횟수, 음주량, 흡연상태 등의 문진자료
건강보험 자격자료	- 자격기간: 산출 대상자의 2002년~2013년 자격자료 - 상세변수: 자격기준년월, 사망일자, 연령, 성별, 보험료등급(보험료 20분위수)
사망원인 자료	- 자료기간: 산출 대상자의 2005년~2013년 사망원인 상세내역자료 - 상세변수: 사망여부, 사망일자, 사망원인(ICD-10)

2. 연구설계

2.1. 대상자

스타틴 권고 대상자의 스타틴 사용에 따른 당뇨병 발생 위험도를 분석하기 위해 국민 건강보험공단의 건강보험 청구자료를 활용하여 후향적 코호트 연구(Retrospective cohort study)를 수행하였다.

연구대상자는 2005년 1월 1일~ 2012년 12월 31일 까지 40세 이상의 국가건강검진 수검자 중 스타틴 사용 권고 대상자(ATP-III 기준)²³⁾로 정의하였다. 연구 대상자의 선정 및 제외기준은 <표 3-2>와 같다.

23) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421

표 3-2 스타틴 사용에 따른 당뇨병 위험도의 비교효과 연구 대상자 선정/제외기준

• 선정기준

- 2005년 1월 1일~2012년 12월 31일 40세 이상의 건강검진 수검자 중
 - 1) 총콜레스테롤 240mg/dL 이상인 기록이 있으며
 - 2) 심혈관계 질환 관련 상병(ICD-10 CODE)으로 입원한 기록이 없는 환자

• 제외기준

- 연구 입적일 이전 3년 동안 당뇨병 진단(E11-E14) 및 경구혈당강하제 또는 인슐린을 처방받은 환자
- 연구 입적일 이전 3년 동안 심혈관계 질환 진단 및 시술 처방을 받은 환자
- 연구 입적일 이전 3년 동안 지질 강하 치료를 처방 받은 환자
- 연구 입적일로부터 연구 종료일 까지 스타틴 약물 사용을 1회 이상 하였으며, 6개월 이내 2회 미만 스타틴 약물 처방을 받은 환자
- 연구 입적일 이전 3년 동안 암(C00-C97)으로 입원한 환자
- 연구 입적일 1년 이내 사망한 환자
- 연령 40세 미만인 환자

연구 대상자 중 6개월 이내 스타틴 약물 처방기록이 2회 이상인 환자를 스타틴 복용군(이하 스타틴군)으로 정의 하였으며, 두 번째 스타틴 약물을 시작하는 시점의 명세서 요양개시일을 스타틴군의 연구 입적일(Index date)로 정의 하였다. 스타틴 비복용군(이하 비스타틴군)의 경우 연구 기간 동안 한 번도 스타틴 약물을 처방 받지 않은 대상자로, 총콜레스테롤 240mg/dL 이상이 관찰되는 최초 검진일을 연구 대상 입적일로 정의 하였다.

연구 입적일 이전 3년까지 자료를 이용하여 대상자의 질환력 및 기타 약물사용력 등의 특성을 파악하였다. 연구 입적일 이후 최대 2013년 12월 31일까지를 추적관찰 기간으로 정의하여 대상자의 사망, 당뇨병 및 심혈관계 질환 발생을 파악하였다(그림 3-1).

대상자의 추적 관찰은 1) 결과지표(당뇨병 및 심혈관계 관련 질환)가 발생 하거나 2) 심혈관계 질환 외 사망이 발생 하는 경우 종료하였으며, 이에 해당되지 않는 경우는 3) 마지막 의료 이용일(최대 2013년 12월 31일)까지 이루어졌다.

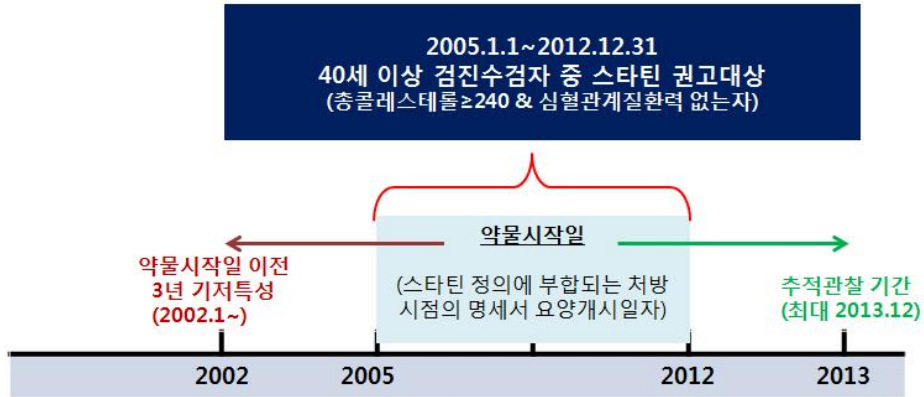


그림 3-1 연구 설계

2.2. 스타틴 사용 정의

연구 기간 중 스타틴 종류에 불문하고 6개월 이내에 2회 이상 스타틴을 처방 받은 경우 스타틴군으로 정의하였으며, 연구기간 중 한 번도 스타틴을 처방받지 않은 경우 비스타틴군으로 구분하였다. 한편, 연구 기간 중 1회 이상의 스타틴 약물을 처방 받았지만 6개월 이내에 2회 이상의 처방 기록이 없는 경우는 대상에서 제외하였다. 스타틴 약물 처방 기록은 대상 스타틴 약물 별 주성분 코드를 활용하여 파악하였다(부록표 3-2).

2.3. 결과지표 정의

가) 당뇨병

1차 결과는 제2형 당뇨병 발생으로 입원 및 외래에서 인슐린 비의존 당뇨병(E11) 및 상세불명의 당뇨병 코드(E14)를 진단 받고, 동시에 경구혈당강하제 및 인슐린 약물 처방 기록이 있는 경우로 정의 하였다. 경구혈당강하제는 메트포르민(Metformin), 설폰닐유레아(Sulphonylureas), 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones), DPP-4 억제제(DPP IV inhibitors) 및 기타 경구혈당강하제를 모두 포함 하여 정의 하였다(부록표 3-2).

나) 심혈관계 질환

2차 결과 지표인 심혈관계 질환 발생은 심혈관계 질환 관련 사망, 심근경색이나 뇌졸중으로 입원한 경우로 정의 하였다. 심혈관계 관련 사망은 통계청 사망원인을 기준으로 기존 문헌 및 임상 전문가의 자문을 토대로 심혈관질환 계통으로 사망이 추정되는 경우 및 명확한 심혈관계통 혹은 비심혈관계통의 원인을 알 수 없는 경우(death due to unknown origin)도 포함하여 정의하였다. 심근경색 입원은 건강보험 청구자료에서 I21, I22, I23으로 입원한 경우로 정의하였으며, 뇌졸중 입원은 I63으로 정의 하였다.

만약 동일 환자에서 2차 결과가 중복으로 발생 할 경우 심혈관계 질환 관련 사망으로 분류하였으며, 심근경색 및 뇌졸중 입원이 중복으로 발생한 경우 먼저 발생한 질환으로 분류하였다.

2.4. 공변량 정의

스타틴 사용에 따른 당뇨병 발생과 관련된 공변량은 성, 연령, 건강보험 자격 소득분위(소득수준), 체질량지수, 기저공복혈당, 운동실천횟수, 현재 흡연 및 동반질환 또는 위험요인(고혈압, 신장 질환)을 포함하였다. 그 외 공변량으로 고려된 변수는 찰슨동반상병지수(Charlson comorbidity index, CCI) 및 병용약물(아스피린, β 차단제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ACE inhibitors or ARB), 이노제) 등 이었다(부록표 3-4).

또한 연구 대상자의 기저 공변량 정의를 위하여, 연구 입적일 이전 3년의 건강 보험 청구자료를 검색하였으며, 국가 일반건강검진 및 자격 자료도 동일 기간의 자료를 파악하여 공변량 유무를 확인 하였다. 일반건강검진 자료의 경우 항목별 결측값이 0.1% 내외로 관측되었고, 전체 대상자의 평균값으로 대체 하였다.

3. 통계분석

연구 대상자의 인구사회학적특성, 동반질환, 당뇨병 위험요인, 병용약물의 유무와 같이 범주형 형태의 임상 및 기저 요인의 경우 스타틴군과 비스타틴군에 따라 빈도와 백분율로 제시 하였다. 연령, 찰슨동반상병지수, 검진수치(총콜레스테롤, 체질량지수 등)등 연속

형 변수에 대해서는 정의된 세부 범주형 기준에 따른 빈도와 백분율 외 평균 및 표준편차를 함께 제시하였다. 기저특성의 차이에 따른 결과변수의 편향을 제거하기 위해 대상자 매칭을 수행하였으며, 매칭기준으로 성향점수를 이용하였다. 성향점수 매칭방법에서 매칭 조건으로 로그성향점수의($0.2 \times$ 표준편차)를 캘리퍼로 계산하여 적용하였다.

스타틴 사용에 따른 당뇨병 발생위험 분석을 위해 공변량 보정 없는 Kaplan-Meier plot을 제시하여 전반적인 당뇨병 발생 위험을 요약하였으며, 스타틴 사용 우무별로 전체 추적관찰 기간에 대해 인년법(person-year)을 단위로 제시하였다. 당뇨병 및 심혈관계 질환의 발생 위험을 분석하기 위해 성별 보정 후 연령 표준화 한 발생 위험 빈도를 1,000 인년법(1,000 person-year)으로 추정 하였다.

주요 분석 결과는 성향점수로 매칭하여 제시하였으며, 콕스비례위험모형을 적용하여 위험비(Hazard ratio, HR)를 추정하였고, 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 및 유의확률(P value)을 함께 제시하였다. 또한, 당뇨병 위험요인(공복혈당장애, 체질량지수, 신체활동, 위험요인 개수) 수준별로 층화하여 위험비를 산출하였다. 스타틴 사용 특성에 따른 위험도를 파악하기 위해 스타틴 약물 사용기간, 누적용량, 종류에 따라 하위 그룹으로 분류 하였으며, 비스타틴군을 기준으로 콕스비례위험모형을 적용하였다.

한편, 스타틴 사용에 따른 이득(benefit)을 파악하기 위해 동일한 공변량을 이용하여 2차 결과 지표인 심혈관계 질환 발생에 대한 콕스비례위험모형 및 하위그룹분석을 수행 하였다.

IV

연구결과

1. 대상자 선정

2005년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 스타틴 권고 기준에 따른 연구 대상자는 5,633,756명이었다(그림 4-1).

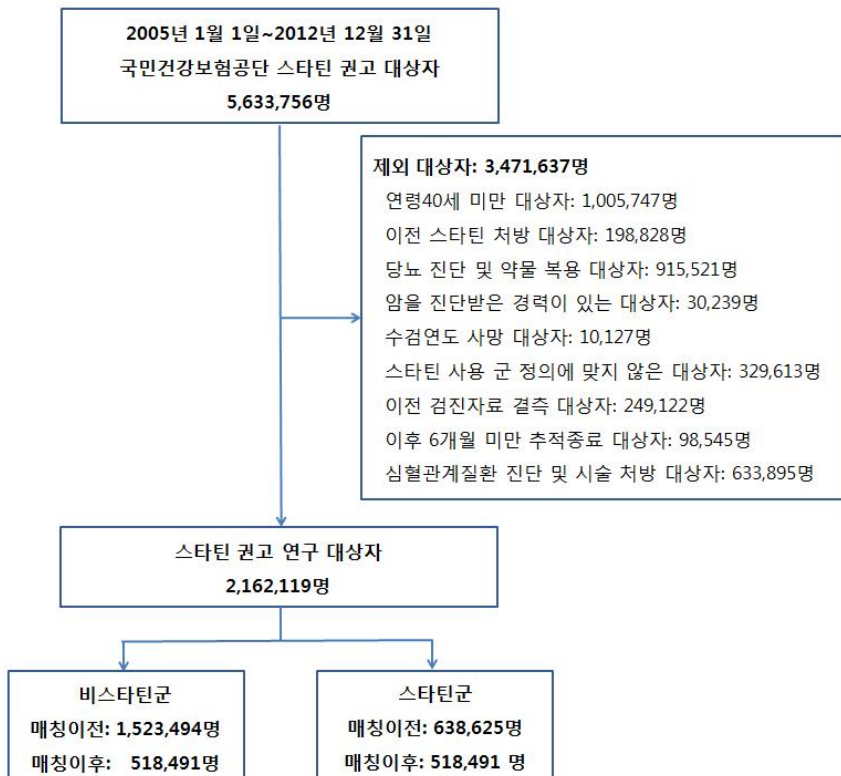


그림 4-1 연구대상자 선정흐름도

이 중 연령이 40세 미만이거나, 이전 스타틴 약물 처방을 받은 경우, 당뇨병 진단 혹은 당뇨병 약물을 복용한 경우, 암으로 입원하거나 검진 수검 연도에 사망한 경우, 스타틴 사용군 정의에 맞지 않는 대상자(6개월 기준 스타틴 1회 처방 대상자), 검진자료 결측인 경우, 심혈관계 질환 진단 및 시술 처방 대상자 및 6개월 미만 추적 종료 대상자를 제외한 연구 대상자는 2,162,119명이었다. 이 중 스타틴을 한 번도 처방 받지 않은 비스타틴군은 1,523,494명(70.5%)이었으며, 6개월 이내에 2회 이상 스타틴을 처방받은 스타틴군은 638,625명(29.5%)이었다. 최종 스타틴 권고 연구 대상자들에 대해 스타틴 사용여부에 따른 기저특성을 유사하게 만들어 주기 위해 성향점수를 기준으로 1:1 개별 매칭을 시행한 결과 최종 분석에 포함된 대상자는 스타틴군 및 비스타틴군 각 518,491명이었다. 성향점수를 산정하기 위한 로지스틱 모형의 공변량으로는 <표 4-1>의 기저특성을 모두 적용하였으며, 입적연도에 따른 층화 후 성향점수 매칭방법을 적용하였다.

2. 대상자 기저 특성

스타틴군의 평균연령은 56세로 비스타틴군(52세)보다 높았으며, 여성의 구성 비율이 63.08%로 비스타틴군(50.02%)보다 높았다. 스타틴 사용여부별 체질량지수, 공복혈당, 총 콜레스테롤 등의 평균은 유사하였으며, 현재흡연률은 스타틴군(26.74%)이 비스타틴군(35.99%)보다 낮았다. 질환력의 경우 스타틴군은 고혈압(39.6%), 찰스동반상병지수(≥ 3)의 비율이 비스타틴군보다 2배 이상 높았다. 심혈관계 질환 관련 병용약물은 모든 종류에서 스타틴군의 복용비율이 비스타틴군보다 높았다.

매칭 이전 대상자에서는 거의 대부분의 특성에서 표준화차이(Standard mean difference, SMD)가 0.1보다 컸다. 성향점수 매칭 이후 연구대상자의 표준화 차이는 총 콜레스테롤 수치를 제외한 모든 공변량에서 0.1보다 작았다. 총콜레스테롤 수치를 포함한 검진 변수들의 연속형 공변량은 성향점수 산출을 위한 로지스틱 모형에 적용되지 않았으며, 정의된 구간에 따른 이산형 공변량을 모형에 적용하였기 때문에, 분석 결과를 제시할 때 추가적으로 보정하였다. 매칭 이후 연구대상자의 표준화 차이는 모든 공변량에서 0.1보다 작아서 기저특성의 차이가 없는 것으로 나타났다(표 4-1).

표 4-1 대상자의 일반적 특성: 스타틴 사용여부별

변수	성형점수 매칭 이전				성형점수 매칭 이후					
	비스타틴군 (N=1,523,494)		스타틴군 (N=638,625)		비스타틴군 (N=518,491)		스타틴군 (N=518,491)			
	명	(%)	명	(%)	명	(%)	명	(%)		
연령(세)										
40~49	684,364	(44.92)	157,925	(24.73)	0.43	138,212	(26.66)	144,384	(27.85)	-0.03
50~59	549,988	(36.10)	288,332	(45.15)	-0.19	231,153	(44.58)	230,547	(44.46)	0.00
60~69	202,934	(13.32)	147,114	(23.04)	-0.25	109,754	(21.17)	107,389	(20.71)	0.01
≥70	86,208	(5.66)	45,254	(7.09)	-0.06	39,372	(7.59)	36,171	(6.98)	0.02
평균(표준편차)	52	(9.05)	56	(8.57)	0.02	55	(9.14)	55	(8.62)	0.02
성별										
여성	762,052	(50.02)	402,839	(63.08)	-0.27	321,818	(62.07)	317,757	(61.28)	0.02
소득수준(보월보)										
상위 25백분위 (high)	368,378	(24.18)	159,680	(25.00)	-0.02	125,845	(24.27)	127,122	(24.52)	-0.01
25~75백분위 (middle)	445,153	(29.22)	172,458	(27.00)	0.05	141,645	(27.32)	140,289	(27.06)	0.01
하위 25백분위 (low)	709,963	(46.60)	306,487	(47.99)	-0.03	251,001	(48.41)	251,080	(48.43)	0.00
체질량지수 (Body Mass Index, kg/m ²)										
〈20	89,326	(5.86)	28,183	(4.41)	0.07	26,447	(5.10)	25,114	(4.84)	0.01
20~22.4	324,421	(21.29)	124,109	(19.43)	0.05	107,029	(20.64)	105,195	(20.29)	0.01
22.5~24.9	525,346	(34.48)	223,186	(34.95)	-0.01	181,859	(35.07)	181,618	(35.03)	0.00
≥25	584,401	(38.36)	263,147	(41.21)	-0.06	203,156	(39.18)	206,564	(39.84)	-0.01
평균(표준편차)	24	(2.94)	25	(2.93)	-0.09	24	(2.96)	24	(2.92)	0.00

변수	성향점수 매칭 이전				성향점수 매칭 이후						
	비스타틴군 (N=1,523,494)		스타틴군 (N=638,625)		비스타틴군 (N=1,518,491)		스타틴군 (N=518,491)				
	명	(%)	명	(%)	명	(%)	명	(%)			
공복혈당 (mg/dL)											
	〈80	131,063	(8.60)	56,126	(8.79)	-0.01	45,752	(8.82)	45,468	(8.77)	0.00
	80~99	832,116	(54.62)	362,556	(56.77)	-0.04	292,869	(56.48)	293,870	(56.68)	-0.23
	100~119	445,167	(29.22)	184,791	(28.94)	0.01	149,852	(28.90)	149,430	(28.82)	0.00
	≥120	115,148	(7.56)	35,152	(5.50)	0.08	30,018	(5.79)	29,723	(5.73)	0.00
평균(표준편차)	98	(20.56)	96	(15.29)	0.10	97	(17.99)	96	(15.48)	0.05	
콜레스테롤 (mg/dL)											
	240~259	1,058,950	(69.51)	3,37,904	(52.9)	0.35	334,652	(64.54)	198,337	(38.25)	0.55
	260~279	319,367	(20.96)	162,955	(25.5)	-0.11	99,637	(19.22)	151,657	(29.25)	-0.24
	280~299	97,431	(6.40)	80,818	(12.7)	-0.21	30,269	(5.84)	75,586	(14.58)	-0.29
	≥300	47,746	(3.13)	56,948	(8.9)	-0.24	14,464	(2.79)	53,442	(10.31)	-0.31
평균(표준편차)	256.7	(19.43)	259.8	(32.5)	-0.12	262.5	(24.58)	257.6	(30.87)	0.18	
운동실현횟수(주)											
	0	842,689	(55.31)	351,013	(54.96)	0.01	290,340	(56.00)	286,583	(55.27)	0.01
	1~2	389,288	(25.55)	146,511	(22.94)	0.06	117,928	(22.74)	120,546	(23.25)	-0.01
	3~4	174,391	(11.45)	81,069	(12.69)	-0.04	63,529	(12.25)	64,539	(12.45)	-0.01
	≥5	117,126	(7.69)	60,032	(9.40)	-0.06	46,694	(9.01)	46,823	(9.03)	0.00
현재 흡연 (%)	548,281	(35.99)	170,745	(26.74)	0.20	142,817	(27.54)	145,778	(28.12)	-0.01	
고혈압병력	180,423	(11.84)	252,885	(39.60)	-0.67	151,887	(29.29)	157,713	(30.42)	-0.02	
신기능 장애 (Renal failure)	865	(0.06)	1,688	(0.26)	-0.05	749	(0.14)	886	(0.17)	-0.01	

변수	성형점수 매칭 이전				성형점수 매칭 이후			
	비스타틴군 (N=1,523,494)		스타틴군 (N=638,625)		비스타틴군 (N=518,491)		스타틴군 (N=518,491)	
	명 (%)	명 (%)	명 (%)	SMD*	명 (%)	명 (%)	명 (%)	SMD*
찰슨동반성병지수 (Charlson comorbidity index)								
0	918,135 (60.27)	211,078 (33.05)	0.57		188,107 (36.28)	195,541 (37.71)	-0.03	
1	430,019 (28.23)	243,153 (38.07)	-0.21		200,287 (38.63)	196,122 (37.83)	0.02	
2	129,577 (8.51)	129,550 (20.29)	-0.34		94,185 (18.17)	90,576 (17.47)	0.02	
≥3	45,763 (3.00)	54,844 (8.59)	-0.24		35,912 (6.93)	36,252 (6.99)	0.00	
평균(표준편차)	1 (0.84)	1 (1.07)	-0.55		1 (1.02)	1 (1.02)	0.02	
심혈관계 병용약물								
Aspirin	22,857 (1.50)	44,644 (6.99)	-0.27		20,494 (3.95)	23,958 (4.62)	-0.03	
β-blocker	80,420 (5.28)	83,858 (13.13)	-0.27		55,362 (10.68)	55,936 (10.79)	0.00	
Calcium channel blocker	75,425 (4.95)	104,720 (16.40)	-0.38		62,778 (12.11)	65,630 (12.66)	-0.02	
ACE inhibitors or ARB	67,855 (4.45)	124,120 (19.44)	-0.47		62,533 (12.06)	69,869 (13.48)	-0.04	
Diuretics	107,100 (7.03)	129,032 (20.20)	-0.39		79,884 (15.41)	82,261 (15.87)	-0.01	

* SMD: Standard Mean Difference, ACE: Angiotensin Converting Enzyme, ARB: Angiotensin Receptor Blocker

3. 스타틴 사용과 당뇨병 발생

3.1. 스타틴 사용과 당뇨병 발생 위험

연구기간 동안 스타틴군과 비스타틴군 각 518,491명 중 당뇨병 신환자는 비스타틴군에서 15,682명, 스타틴군에서 31,143명이 발생하였다(표 4-2, 그림 4-2). 발생률은 스타틴군이 1,000 person-year 당 13.36명 으로 비스타틴군(6.85) 보다 높았다. 성향점수로 매칭한 이후 BMI, 총콜레스테롤, 공복혈당, CCI로 추가 보정하였을 때 콕스비례위험모형 분석결과 스타틴군은 비스타틴군 대비 당뇨병 발생위험비가 1.88배(95% CI: 1.85-1.93)로 통계적으로 유의하게 높았다.

스타틴 사용 기간에 따른 당뇨병 발생위험도를 파악하기 위하여 스타틴 사용기간을 1년 미만, 1~2년, 2년 초과로 구분하여 분석한 결과, 모든 군에서 비스타틴군에 비해 당뇨병 발생위험이 유의하게 높았다(1년 미만 HR: 1.25, 95% CI:1.21-1.28; 1-2년 HR:2.22, 95% CI:2.16-2.29; 2년 초과 HR:2.62, 95% CI:2.56-2.67).

스타틴 약물 사용 누적량에 따른 당뇨병 발생위험도를 파악하기 위하여 WHO에서 정의한 일일용량(Defined Daily Dose, DDD)과 사용일수를 적용한 후 3분위수를 기준으로 구분하였다. 비스타틴군 대비 스타틴군의 경우 약물사용량 분위수가 높아질수록 당뇨병 발생 위험도는 높았고, 통계적으로 유의하였다(1st tertile HR:1.06, 95% CI:1.02-1.10; 2nd tertile HR:1.74, 95% CI:1.70-1.79; 3rd tertile HR: 2.52, 95% CI: 2.47-2.57).

표 4-2 스타틴 사용과 제2형 당뇨병 발생 위험도

	비스타틴군 (N=518,491)	스타틴군 (N=518,491)	사용기간(년)		누적용량*			
			< 1	1~2	> 2	1 st tertile	2 nd tertile	3 rd tertile
당뇨병 신환자 발생-명	15,682	31,143	8,777	6,575	15,791	4,047	8,086	19,010
총 관찰 기간-Person years	2,006,261	2,074,998	940,003	402,667	732,328	522,036	618,248	934,713
당뇨병 발생 -per 1,000 person years	6.85	13.36	8.18	14.56	19.84	6.74	11.54	18.61
Hazard ratios (95% CI)**	[Reference]	1.88 (1.85-1.93)	1.25 (1.21, 1.28)	2.22 (2.16, 2.29)	2.62 (2.56, 2.67)	1.06 (1.02, 1.10)	1.74 (1.70, 1.79)	2.52 (2.47, 2.57)

* 일일상용량 (Defined Daily Dose, DDD)×사용일수

** 보정 변수: 체질량지수(Body Mass Index), 공복혈당, 총콜레스테롤, 찰스동반상병지수 (Charlson Comorbidity Index, CCI)

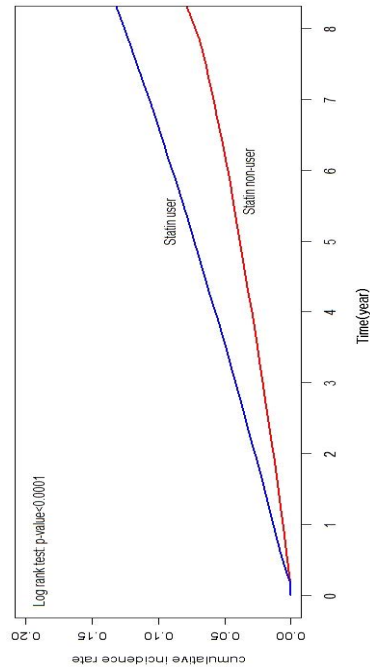


그림 4-2 스타틴 사용별 당뇨병 발생률

3.2. 당뇨병 위험요인별 스타틴 사용과 당뇨병 발생

당뇨병 위험요인별로 층화하여 스타틴 사용여부에 따른 당뇨병 발생위험도를 분석한 결과는 <표 4-3>과 같다. 공복혈당장애, 과체중, 운동실천 및 당뇨병 위험요인 개수와 무관하게 비스타틴군에 비해 스타틴군에서의 당뇨병 발생위험도는 1.87~2.25배 높았다.

표 4-3 스타틴 사용과 제2형 당뇨병 발생 위험도: 당뇨병의 위험요인별

당뇨병 위험요인	Hazard Ratio (95% CI)	
	비스타틴군 (N=518,491)	스타틴군 (N=518,491)
① 공복혈당장애 (100≤공복혈당 <126mg/dL)		
있음	[Reference]	1.87(1.83, 1.91)
없음	[Reference]	2.25(2.17, 2.34)
② 체질량지수 (BMI)		
과체중(≥25kg/m ²)	[Reference]	1.96(1.91, 2.01)
정상(<25kg/m ²)	[Reference]	1.91(1.85, 1.97)
③ 운동실천 (1회 이상/주)		
아니오	[Reference]	1.90(1.85, 1.95)
예	[Reference]	2.03(1.97, 2.09)
당뇨병 위험요인 개수 (①~③개)		
≥ 1개	[Reference]	1.94(1.90, 1.98)
0개	[Reference]	2.21(2.03, 2.41)

3.3. 스타틴 종류와 당뇨병 발생

6개월 이내 연속하여 2회 이상 동일한 스타틴으로 처방받은 경우 해당 스타틴 종류에 따른 당뇨병 발생위험도를 제시한 결과는 <표 4-4>와 같다.

스타틴 종류에 불문하고 비스타틴군에 비해 스타틴군에서의 당뇨병 발생위험도는 약 2배 높았다. 종류별로는 아토바스타틴군의 당뇨병 발생 위험도가 비스타틴군에 비해 2.17배 (95% CI: 2.12-2.22) 높았으며, 로슈바스타틴 2.15배, 기타스타틴 2.02배의 순으로 높았다.

표 4-4 스타틴 종류와 당뇨병 발생과의 관련성

변수	비스타틴군 (N=518,491)	스타틴 종류				
		아토바스타틴	로슈바스타틴	심바스타틴	프라바스타틴	기타 스타틴
당뇨병 신환자 발생 (명)	15,682	12,989	1,678	10,216	846	3,661
총 관찰 기간-Person years	2,006,261	804,895	105,919	619,385	51,143	223,740
당뇨병 발생 -per 1,000 person years	6.85	14.15	14.16	15.07	15.07	14.79
Hazard Ratio (95% CI)*	[Reference]	2.17 (2.12, 2.22)	2.15 (2.04, 2.26)	1.99 (1.94, 2.04)	1.94 (1.80, 2.07)	2.02 (1.95, 2.09)

* 조정 변수: 체질량지수 (Body Mass Index), 공복혈당, 총콜레스테롤, 찰스동반상병지수 (Charlson Comorbidity Index, CCI)

4. 스타틴 사용과 심혈관계 질환 발생

4.1. 스타틴 사용과 심혈관계 질환 발생 위험

연구기간 동안 스타틴군과 비스타틴군 각 518,491명 중 심혈관계 질환 신환자는 비스타틴군에서 1,061명, 스타틴군에서 696명이 발생하였다(표 4-5, 그림 4-3). 발생률은 스타틴군이 1,000 person-year 당 0.29로 비스타틴군(0.45) 보다 낮았다. 콕스비례위험모형 분석 결과 스타틴군은 비스타틴군 대비 심혈관계 질환 발생위험도가 0.67배(95% CI: 0.61-0.74)로 통계적으로 유의하게 낮았다.

스타틴 사용기간에 따른 심혈관계 질환 발생위험도의 경우 사용기간 2년 초과군의 심혈관계 질환 발생위험이 비스타틴군에 비해 유의하게 낮았다(HR: 0.72, 95% CI: 0.62-0.82).

스타틴 약물 사용 누적량과 심혈관계 질환 발생위험도를 파악한 결과, 누적량이 세 번째 삼분위에서 심혈관계질환 발생위험도가 유의하게 낮았다(HR: 0.77, 95% CI: 0.68-0.87).

표 4-5 스타틴 사용과 심혈관계 질환 발생 위험도

	비스타틴군 (N=518,491)	스타틴군 (N=518,491)	사용기간(년)			누적용량*		
			< 1	1~2	> 2	1 st tertile	2 nd tertile	3 rd tertile
심혈관계 질환 신환자 발생-명	1,061	696	325	164	259	194	212	342
총 관찰 기간-Person years	2,038,092	2,153,406	957,709	416,036	779,365	530,082	634,453	988,576
심혈관계 질환 발생 - per 1,000 person years	0.45	0.29	0.30	0.36	0.30	0.33	0.31	0.32
Hazard ratios (95% CI)**	[Reference]	0.67 (0.61, 0.74)	0.89 (0.79, 1.02)	1.03 (0.87, 1.22)	0.72 (0.62, 0.82)	0.97 (0.83, 1.13)	0.89 (0.77, 1.03)	0.77 (0.68, 0.87)

* 일일상용량 (Defined Daily Dose, DDD)×사용일수

** 보정 변수: 체질량지수 (Body Mass Index), 공복혈당, 총콜레스테롤, 찰스온반상병지수 (Charlson Comorbidity Index, CCI)

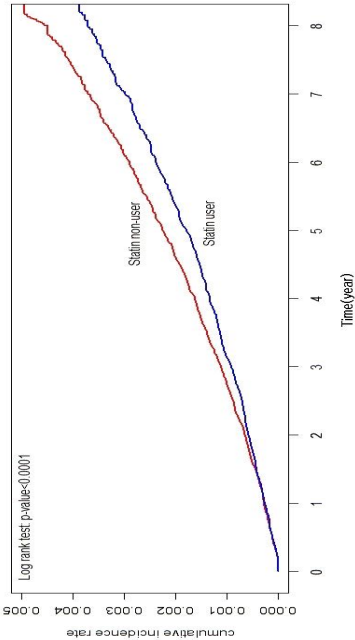


그림 4-3 스타틴 사용별 심혈관계 질환 발생률

4.2. 당뇨병 위험요인별 스타틴사용과 심혈관계 질환 발생

공복혈당장애, 과체중, 운동미실천, 당뇨병 위험요인개수의 당뇨병 위험요인별로 층화하여 비스타틴군 대비 스타틴군의 심혈관계 질환 발생 위험도를 파악한 결과는 <표 4-6>과 같다. 전반적으로 당뇨병 위험요인 상태와 무관하게 스타틴군의 심혈관계 질환 발생위험도는 비스타틴군에 비해 낮았다. 공복혈당장애가 있는 경우 스타틴군은 비스타틴군보다 심혈관계 질환 발생위험도가 30% 낮았으며(HR:0.70, 95% CI: 0.61-0.81), 과체중은 0.72배(95% CI: 0.62-0.84), 정상은 0.65배(95% CI: 0.57-0.74) 낮았다. 운동실천을 하는 경우 스타틴군의 심혈관계 질환 발생위험도는 0.73배(95% CI: 0.62-0.86) 비스타틴군보다 낮았으며, 당뇨병 위험요인을 한 개 이상 가지고 있는 경우 심혈관계 질환 발생위험이 비스타틴군에 비해 사용군에서 32%가 감소되었다(HR:0.68, 95% CI: 0.61-0.75).

표 4-6 스타틴 사용과 심혈관계 질환 발생 위험도: 당뇨병의 위험요인별

당뇨병 위험요인	Hazard Ratio (95% CI)	
	비스타틴군 (N=518,491)	스타틴군 (N=518,491)
① 공복혈당장애 (100≤공복혈당 <126mg/dL)		
있음	[Reference]	0.70(0.61, 0.81)
없음	[Reference]	0.66(0.58, 0.75)
② 체질량지수 (BMI)		
과체중(≥25kg/m ²)	[Reference]	0.72(0.62, 0.84)
정상 (<25kg/m ²)	[Reference]	0.65(0.57, 0.74)
③ 운동실천 (1회 이상/주)		
아니오	[Reference]	0.66(0.58, 0.74)
예	[Reference]	0.73(0.62, 0.86)
당뇨병 위험요인 개수 (①~③개)		
≥ 1개	[Reference]	0.68(0.61, 0.75)
0개	[Reference]	0.64(0.48, 0.84)

4.3. 스타틴 종류와 심혈관계 질환 발생 위험

스타틴 종류에 따른 심혈관계 질환 발생위험을 분석하였을 때, 대부분 비스타틴군에 비해 심혈관계 질환 위험도가 낮게 나왔다. 종류별로 심바스타틴(HR: 0.61, 95% CI: 0.53-0.71), 기타스타틴(HR: 0.66, 95% CI: 0.52-0.83) 및 아토바스타틴(HR: 0.69, 95% CI: 0.60-0.79)이 비스타틴군에 비해 통계적으로 유의하게 심혈관계 질환 발생위험도를 낮추는 것으로 나타났다. 그러나 스타틴 종류에 따라 대상자 및 심혈관계 질환 발생자가 적은 경우가 있었기에 해석상 주의가 필요하다(표 4-7).

표 4-7 스타틴 종류와 심혈관계 질환 발생과의 관련성

	비스타틴군 (N=518,491)	스타틴 종류				
		아토바스타틴	로슈바스타틴	심바스타틴	포다바스타틴	기타스타틴
심혈관계질환 신환자 발생 (명)	1,061	251	39	214	19	75
총 관찰 기간-Person years	2,038,092	832,804	110,236	649,310	53,594	234,006
심혈관계질환 발생 -per 1,000 person years	0.45	0.27	0.33	0.30	0.33	0.30
Hazard ratio (95%CI)*	1 [Reference]	0.69 (0.60, 0.79)	0.81 (0.58, 1.11)	0.61 (0.53, 0.71)	0.70 (0.45, 1.11)	0.66 (0.52, 0.83)

* 조정 변수: 체질량지수 (Body Mass Index), 공복혈당, 총콜레스테롤, 질환동반상병지수 (Charlson Comorbidity Index, CCI)



고찰 및 결론

1. 요약

스타틴사용 권고군(eligible)에서 스타틴 사용에 따른 당뇨병 발생 및 심혈관계 질환 발생 위험을 파악하기 위하여 국민건강보험공단의 건강보험 청구자료, 자격자료, 국가건강검진자료 및 통계청 사망원인자료를 이용하여 후향적 코호트 연구를 실시하였다. 연구 대상자는 2,162,119명이었으며 이 중 스타틴 사용군은 638,625명(29.5%), 비 사용군은 1,523,494명(70.5%)이었다. 대상자의 기저특성을 이용한 성향점수 매칭 이후 최종 분석에 포함된 대상자는 스타틴군과 비스타틴군 각 518,491명이었다. 매칭 이전 스타틴군의 평균연령은 56세로 비스타틴군(52세) 보다 높았으며, 고혈압 및 심혈관 병용약물 복용비율이 높았으나 성향점수 매칭을 통해 일반적 특성 간 불균형은 보정하였다.

스타틴군 및 비스타틴군에서 당뇨병 발생률은 1,000 person-year당 각각 13.36 및 6.85로 스타틴군에서 높았으며, 매칭 이후 콕스비례위험모형으로 분석한 결과 비스타틴군 대비 스타틴군의 당뇨병 발생위험도는 1.88(95% CI:1.85-1.93)였다. 사용기간이 2년이 넘는 경우 발생위험이 가장 높으며, 약물 누적사용량이 많은 군에서 당뇨병 발생위험이 높았다. 대상자의 당뇨병의 위험요인별(공복혈당장애, 과체중, 운동실천, 당뇨병 위험요인 개수)로 층화하였을 때도 위험상태와 무관하게 비스타틴군에 비해 스타틴군에서 일관적으로 당뇨병 발생위험이 높았다.

한편 스타틴군은 비스타틴군에 비해 심혈관계 질환 발생위험도가 33% 낮았으며(HR: 0.67, 95% CI: 0.61-0.70), 스타틴 사용기간이 2년을 넘는 경우 및 약물사용량이 많은 군에서 발생위험도가 유의하게 낮았다. 당뇨병 위험요인별로는 당뇨병 위험상태와 무관하게 스타틴군의 심혈관계 질환 발생위험도가 비스타틴군보다 낮았다.

2. 고찰

스타틴을 이용하여 진행된 대규모 임상연구는 대상자의 질환력 이환여부에 따라 일차 예방 연구(primary prevention trial)와 이차예방 연구(secondary prevention trial)로 구분된다. 일차예방 연구는 관상동맥질환 및 뇌혈관질환 과거력이 없는 환자에서 스타틴 치료가 심혈관계 질환의 발생을 예방하고 사망률을 개선시키는 효과가 있는가를 평가한 것이며, 이차예방 연구는 관상동맥질환 및 뇌혈관질환에 이환된 환자에서 심혈관계 질환의 재발 예방, 심혈관계 질환에 의한 사망률이나 총 사망률 감소 효과에 대해 알아보는 것이다. 본 연구는 기존 심혈관계 질환이 없는 일차 예방대상 환자를 대상으로 스타틴이 당뇨병 발생 및 심혈관계 질환 발생에 미치는 영향을 보고자 한 것으로 기존의 여러 무작위 및 관찰연구에서도 이번 논문과 유사한 결과를 보였으며 내용은 다음과 같다.

Coleman 등(2008)²⁴⁾은 5개의 RCT 연구를 바탕으로 한 메타분석을 통하여 스타틴 복용이 당뇨병 발생 위험도를 임상적으로 유의하게 증가시키지는 않았으나, 여러 스타틴 중 프라바스타틴을 제외할 경우 당뇨병 발생 위험이 높아지는 것으로 보고하였다. 이후, Satter 등(2010)²⁵⁾은 13개의 RCT를 메타분석하여 스타틴 치료가 당뇨병 발생을 9% 높인 것으로 보고하였다 (OR=1.09, 95% CI:1.02-1.17). 또한 아토바스타틴, 심바스타틴, 로슈바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴과 같이 스타틴의 종류에 따른 하위그룹의 메타 분석 결과에서 역시 일관성 있는 결과를 보였다. Rajpathak 등(2009)²⁶⁾은 다른 저자들의 연구와 유사하게 5개 연구를 대상으로 스타틴을 복용하지 않은 군에 비해 스타틴 복용군의 심혈관계 질환 발생 위험은 낮고, 당뇨병 발생의 위험은 높다는 결과를 보고하였다. Preiss 등(2011)²⁷⁾등은 5개의 RCT를 메타분석하여 고용량(intensive-dose)의 스타틴 요법이 중간용량(moderate-dose)에 비해 심혈관계 질환의 발생 위험을 16% 감소시

24) 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.

25) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*. 2010 Feb;375(9716):735-42.

26) 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.

27) Preiss D, Seshasai S, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64.

키는 반면 당뇨병 발생 위험은 12% 증가시키는 것으로 보고하였다.

최근 가장 이슈가 된 연구는 JUPITER 연구(2008)²⁸⁾로 기존에 당뇨병, 고지혈증이 없고 C-reactive protein만 증가되어 있는 무증상 정상대상군을 바탕으로 로슈바스타틴 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 대비 로슈바스타틴군의 당뇨병 발생률이 26% 높은 것으로 나타났다. 또한 JUPITOR 연구의 하위분석에서 스타틴으로 인한 당뇨병 발생이 당뇨병 고위험군에서만 28% 증가하였으며, 저위험군의 당뇨병 발생위험은 증가하지 않은 것으로 보고하였다.²⁹⁾

또한 대표적인 관찰연구로 최근 40세 이상의 환자를 대상으로 8개의 코호트를 통합 분석한(대상자:136,966명) 대규모 연구에서는 저용량의 스타틴과 비교하여 고용량의 스타틴이 당뇨병 발생위험도를 15% 증가시키는 것으로 보고하였다³⁰⁾.

이러한 스타틴의 당뇨병 발생 위험과 관련한 연구 외에 스타틴의 이득 효과로서 일차 예방 연구에서 심혈관사건 예방에 미치는 효과를 보고한 내용은 다음과 같다. WOSCOPS(West of Scotland Coronary Prevention Study) 연구는 관상동맥 심질환이 없는 6,595명의 고콜레스테롤혈증을 보인 40세 이상 성인남자를 대상으로, 프라바스타틴(40mg/day) 투여군과 대조군으로 무작위 배정하여 4.9년 동안 경과 관찰하였다. 대조군에 비하여 스타틴군에서 총콜레스테롤은 20% 감소, LDL-C는 26% 감소하였으며 관상동맥질환 사건 발생은 31% 감소, 비치명적 심근경색 발생도 31% 감소, 관상동맥질환에 의한 사망률은 28% 감소, 총 심혈관계 질환 사망률은 32%감소, 그리고 총 사망률은 22% 감소되는 효과가 확인되었다³¹⁾.

또 다른 일차예방 연구인 AFCAPS/TexCAPS(Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) 연구에서는 총콜레스테롤이나 LDL-C가 높지 않으

28) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207.

29) 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.

30) Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014;348:g3244.

31) Shepherd J et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.

면서 HDL-C가 낮은 환자를 대상으로 로바스타틴이 관상동맥질환의 발생을 감소시키는지를 평가하였다. 전체 6,605명을 대상으로 로바스타틴 20-40 mg/day를 약 5.2년 간 사용하였을 때 LDL-C는 115 mg/dL로 25% 감소되었고, HDL-C는 39 mg/dL로 6% 증가하였다. 또한, 대조군에 비해 스타틴군에서는 급성 주요 관상동맥질환 37% 감소, 심근경색 발생 40% 감소, 불안정 협심증 32% 감소, 관동맥 재개통술 필요성 33% 감소, 관상동맥질환 발생 25% 감소 및 총 심혈관계 질환 발생이 25% 감소되었다³²⁾.

동양인을 대상으로 진행된 일차예방 연구로는 MEGA Study(Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan)가 있다. 이 연구는 40-70세의 남성과 80세 미만의 여성 중에서 총콜레스테롤 수치가 240-270 mg/dL인 일본인을 대상으로 하였다. 대상자들은 식이요법만 시행하는 대조군(3,966명)과 식이요법과 함께 프라바스타틴(10-20mg) 저용량을 투여하는 군(3,866명)으로 무작위 배정되었고 평균 5.3년 간 추적 관찰되었다. 연구결과 프라바스타틴 투여군은 대조군에 비하여 총콜레스테롤 11.5% 감소, LDL-C 18.0% 감소, HDL-C 5.2% 상승, 중성지방은 8.1% 감소하여 대조군에 비하여 우수한 지질 개선 효과가 보고되었다. 또한 프라바스타틴 투여군은 대조군에 비해 일차 연구목표인 관상동맥질환 발생이 33% 감소, 모든 심혈관계 질환 발생이 26% 감소하였고, 관상동맥질환과 뇌경색의 발생률 합은 30% 유의하게 감소하였다³³⁾.

JUPITER(Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) 연구는 LDL-C가 낮거나 정상이면서 hsCRP가 높은 환자들에서 스타틴 치료 효과를 전향적으로 연구한 최초의 대규모 연구이다. 남자 50세 이상, 여자 60세 이상이면서, 심혈관계 질환 병력이 없고, LDL-C 130 mg/dL(3.4 mmol/L) 이하, hsCRP 2.0 mg/L 이상, 중성지방 500mg/dL(5.7 mmol/L) 이하인 환자들을 대상으로 하였다. 로슈바스타틴 20 mg 투여군과 위약군을 비교하여 5년간 추적, 관찰할 예정으로 연구가 시작되었으나 1.9년 만에 양 군간에 유의한 차이가 생겨 연구는 조기 종결되었다. 전체 17,802명의 환자가 무작위 배정되었고 환자들의 hsCRP는 로슈바스타틴군에서는 평균 4.2 mg/L, 위약군은 평균 4.3 mg/L이었다. 연구의 일차목표인 주요 심혈관계 질환 발생은 로슈바스타틴 20 mg 투여군이 위

32) Downs JR et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279(20):1615-22.

33) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al. for the MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1155-63.

약군에 비해 44%의 위험 감소효과를 보였다. 또한, 심근경색 발생은 54% 감소, 뇌졸중은 48% 감소하였으며, 혈관재형성이나 불안정형 협심증 등의 발생은 47% 감소되었다³⁴⁾.

이상의 연구들과 같이 혈관질환 및 이상지질혈증 상태가 다른 여러 환자군을 대상으로 많은 임상연구가 이루어졌으며, 이를 통해 스타틴이 지질대사 이상의 개선, 심혈관계 질환의 예방 및 관상동맥질환 발생 및 관련 사망률 감소에 매우 효과적인 약물임이 보고되었다. 이러한 효과는 일차적으로 스타틴에 의한 LDL-C 저하에 기인하는 것이며, 추가적으로 HDL-C 및 중성지방 수치의 개선과 다른 비지질 효과 등도 관여될 것으로 사료된다. 기존연구에서 LDL-C를 40 mg/dL 낮추면 관상동맥질환 발생이나 심혈관계 질환 발생을 대략 20-30% 낮추는 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

3. 연구 의의 및 한계점

지난 수십 년 동안 식습관변화 및 신체활동 부족 등으로 심혈관계 질환 발생이 급증하여 예방약제에 대한 관심이 높아지고 있다. 스타틴은 가장 중요한 심혈관계 질환 일차 및 이차 예방 약제로 사용량은 지속적으로 증가하고 있으며, 최근에 발표된 미국의 스타틴 사용지침(2013 ACC/AHA guideline)으로 더욱 증가될 것으로 예견된다. 따라서 국내환자를 대상으로 새로운 스타틴 권고 가이드라인 수립이 강력히 요구되는 상황이다. 스타틴의 심혈관계 질환 예방에 대한 효과는 기존 수많은 연구를 통하여 정립되었다. 그러나 최근 몇몇 임상연구에서 스타틴 사용에 따른 당뇨병 발생 증가가 보고되고 있기에, 광범위한 스타틴 사용에 따른 부작용의 고려사항으로 연구가 매우 시급한 상황이었다. 최근까지 보고된 스타틴과 당뇨병 발생위험 연구는 대부분 서양인을 대상으로 한 무작위임상시험의 메타분석이나 제한된 인구를 대상으로 한 관찰 연구였다. 현재까지 대규모의 동양인을 대상으로 스타틴의 당뇨병 발생과 같은 안전성을 평가한 연구는 전무한 상황이었다. 본 연구를 통하여 고지혈증 환자 중 스타틴을 사용한 경우 그렇지 않은 군에 비해, 특히 일일사용량이 많으며 사용기간이 길수록 제2형 당뇨병 발생위험이 유의

34) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207.

하게 높았으며, 심혈관계 질환 발생 위험도는 낮았다. 국내환자를 대상으로 한 이러한 관찰 연구결과는 향후 심혈관계 일차 및 이차 보건의료 정책을 수립하는데 있어서 스타틴 권고지침마련의 매우 유용한 근거 자료로 활용될 것으로 판단된다.

본 연구는 건강보험자료, 건강검진자료, 자격자료, 사망자료 등 변수가 제한적인 공공자료원을 이용하여 후향적 코호트를 구축하여 수행하였다. 결과를 해석할 때 고려해야 할 한계점은 다음과 같다.

첫째, 기존 자료원을 활용한 연구였기에 당뇨병 발생 및 심혈관계 질환 발생에 영향을 주는 건강행태, 임상적 요인 중 일부의 정보만 활용이 가능하였다. 건강검진자료에 포함된 체질량지수, 흡연, 운동실천, 공복혈당 및 총콜레스테롤 등을 기저특성으로 활용하고자 건강검진을 수검 받은 대상자로 한정하여 연구를 수행하였지만, 건강검진자료 또한 변수가 제한적이기에 결과 해석에 한계가 있다.

둘째, 스타틴 사용에 관한 선택비뚤림(selection bias)을 줄이고자 성향점수를 이용한 매칭법 등을 적용하였다. 그러나 제한적 변수로 인해 측정되지 못한 교란변수(unmeasured confounder)가 있으며 이로 인해 결과에 미칠 영향력에 대한 검토가 필요하다.

셋째, 여러 보정변수의 활용에 공공자료를 활용함으로써 해당변수의 진단오류(misclassification bias)에 의하여 연구결과 해석에 오류를 유발할 수 있으므로 이에 대한 숙고가 필요할 것이다. 또한 향후 대규모 전향적 연구를 이용한 추가적인 결과 검토가 필요할 것이다.

4. 결론 및 제언

본 연구는 국내 공공자료원을 이용한 대규모 인구를 대상으로 임상현장에서 스타틴 사용에 따른 당뇨병 및 심혈관계 질환 발생의 위험도를 파악하였다. 스타틴 권고군 중 스타틴을 사용하였고, 일일사용량이 많으며 사용기간이 길수록 제2형 당뇨병 발생위험은 비스타틴군보다 유의하게 높았으며, 심혈관계 질환 위험도는 비스타틴군보다 유의하게 낮았다. 본 연구는 전 국민을 포괄하는 자료원을 연계하여 대규모 환자를 대상으로 임상에서 흔히 사용되는 스타틴이 당뇨병 발생에 미치는 영향을 평가함으로써 스타틴 사용의 이득과 위험도(benefit-risk ratio)를 평가하였기에 중요한 의학적 활용근거가 될 수 있

을 것으로 판단된다. 향후 이를 바탕으로 국내의 일차 및 이차 심혈관계 질환 예방에 대한 보건의료 정책 반영이나 한국형 스타틴 사용지침을 마련하는데 유용한 자료로 활용될 것으로 판단된다. 다만 당뇨병 발생 부작용에 대한 우려로 스타틴 권고 대상자에게 스타틴 사용을 중단하거나 주저하는 경우 심혈관계 질환 예방 등 치료기회를 놓칠 수 있으므로 적절한 임상적 판단이 필요하다. 특히 동맥경화성 심혈관계질환자 및 심혈관계 고위험군 환자에서는 부작용에 비하여 스타틴의 심혈관계 보호효과가 매우 크므로 이러한 환자군에서는 반드시 해석에 주의를 기울이는 것이 필요하다. 또한 본 연구는 변수가 제한적인 공공자료를 이용한 후향적 코호트 연구이므로 관측되지 않은 오류에 대한 고찰이 필요하며 향후 대규모 전향적 연구를 이용한 결과 검토가 필요할 것이다.

VI

참고문헌

스타틴 임상연구의 근거. 한국지질동맥경화학회 치료지침위원회. 2010.

Austin PC, Mamdani MM. A comparison of propensity score methods: A case-study estimating the effectiveness of post-AMI statin use. *Stat Med.* 2006;25(12):2084-106.

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.

Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2005-16.

Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ.* 2014 348:g3244.

Downs JR et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279(20):1615-22.

Farooqui AA, Ong WY, Horrocks LA, Chen P, Farooqui T. Comparison of biochemical effects of statins and fish oil in brain: The battle of the titans. *Brain Res Rev.* 2007;56(2):443-71.

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(6):580-91.

- Goldfine AB. Statins: is it really time to reassess benefits and risks? N Engl J Med. 2012;366(19):1752-5.
- Iglehart JK. Prioritizing Comparative-Effectiveness Research — IOM Recommendations. N Engl J Med 2009;361(4):325-328.
- Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care. 2006;29(7):1478-85.
- Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al. for the MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet 2006;368(9542):1155-63.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106(25):3143-421.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(11):894-900.
- Preiss D, Seshasai S, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA. 2011;305(24):2556-64.
- 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;32(10):1924-9.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207.
- 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;380(9841):565-71.

Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*. 2010;375(9716):735-42.

Shepherd J et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 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*. 2014;129(25Suppl2):S46-8.

VII

부록

부록표 3-1. 심혈관계 질환 상병코드

변수	코드 정의
Hypertension	I13.X, I15.X
Hypercholesterolemia	E78.X
Cerebrovascular Disease	I60.X, I61.X, I62, I62.1, I62.9, I63.X, I64, I65, I65.2, I65.1-I65.3, I65.8, I65.9, I66.0-I66.4, I66.8, I66.9, I67.0-I67.2, I67.7-I67.9, I68.8, I72.0, G451
Peripheral Vascular Disease	I70.0, I70.00, I70.01, I71.X, I74.0, I74.1, I77.6, I79.0, I73, I73.9
Acute Myocardial Infarction	I21.0-I21.3, I21.40, I21.41, I21.48, I21.49, I21.9, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I23.0-I23.6, I23.8
Stroke	I60.X, I61.0-I61.6, I61.8, I61.9, I62.0, I61.1, I62.9, I63.0, I63.00, I63.01, I63.02, I63.08, I63.09, I63.10, I63.11, I63.12, I63.18, I63.19, I63.2-I63.6, I64-I68
Congestive Heart Failure	I11.0, I13.0, I13.2, I50.0, I50.00, I50.01, I50.02, I50.1, I50.9

- 상병코드는 : ICD-10 코드 사용

부록표 3-2. 스타틴 약물 성분 및 주성분코드

성분명	ATC코드	청구자료 주성분 코드
Simvastatin	C10AA01	227801ATB, 227802ATB, 227803ATB
Lovastatin	C10AA02	185801ATB
Pravastatin	C10AA03	216601ATB, 216602ATB, 216603ATB, 216604ATB
Fluvastatin	C10AA04	162401ACH, 162402ACH, 162403ATR
Atorvastatin	C10AA05	111501ATB, 111502ATB, 502201ATB, 502202ATB, 502203ATB, 502204ATB, 111503ATB, 111504ATB
Rosuvastatin	C10AA07	454002ATB, 454001ATB
Pitavastatin	C10AA08	470901ATB, 470902ATB, 470903ATB
Ezetamibe/simvastatin	C10BA02	471000ATB, 471100ATB

부록표 3-3. 경구용 혈당강하제 성분 및 주성분코드

성분명	ATC코드	청구자료 주성분 코드
metformin		
Biguanides	A10BA02	191501ATB, 191502AGR, 191502ATB, 191502ATR, 191503ATB, 191504ATB, 191504ATR, 191505ATR
Sulphonylureas		
glibenclamide	A10BB01	165401ATB, 165402ATB, 165501ATB
chlorpropamide	A10BB02	132001ATB
tolazamide	A10BB05	417401ATB, 417402ATB
tolazamide	A10BB05	417401ATB, 417402ATB
glipizide	A10BB07	165801ATB, A0096901
gliquidone	A10BB08	165901ATB
gliclazide	A10BB09	165601ACS, 165602ACS, 165602ATB, 165603ATR, 165604ATR
glimepiride	A10BB12	165701ATB, 165702ATB, 165703ATB, 165704ATB
Thiazolidinediones		
rosiglitazone maleate	A10BG02	348001ATB, 348002ATB, 348003ATB
pioglitazone HCl	A10BG03	431901ATB, 431902ATB
DPP IV-inhibitors		
sitagliptin phosphate	A10BH01	501101ATB, 501102ATB, 501103ATB
vildagliptin	A10BH02	417403ATB
Saxagliptin	A10BH03	613301ATB, 613302ATB
Alogliptin	A10BH04	624202ATB, 624203ATB, 624201ATB
Linagliptin	A10BH05	616401ATB
Gemigliptin	A10BH06	619101ATB

성분명	ATC코드	청구자료 주성분 코드
Combination (복합제는 각 성분단위로 분류)		
Gemigliptin+Metformin	A10BD	523800ATR
glibenclamide, metformin HCl	A10BD02	421100ATB, 443400ATB, 443500ATB, 471900ATB
gliclazide, metformin HCl	A10BD02	497200ATB
glimepiride, metformin HCl	A10BD02	474200ATB, 474300ATB, 474300ATR, 498600ATB
metformin HCl, rosiglitazone maleate	A10BD03	452700ATB, 452900ATB
metformin HCl, rosiglitazone maleate	A10BD03	461200ATB, 469100ATB, 471800ATB
glimepiride, rosiglitazone maleate	A10BD04	488800ATB, 488900ATB, 489000ATB
metformin HCl, pioglitazone HCl	A10BD05	498100ATB
metformin HCl, sitagliptin phosphate	A10BD07	524700ATR, 502300ATB, 502300ATR, 502900ATB, 513700ATB, 513700ATR
metformin HCl, vildagliptin	A10BD08	507000ATB, 507100ATB, 519600ATB
Metformin and saxagliptin	A10BD10	518600ATR, 518500ATR
Metformin and linagliptin	A10BD11	520500ATB, 520700ATB, 520600ATB
Others		
acarbose	A10BF01	100601ATB, 100602ATB
miglitol	A10BF02	406201ATB, 406202ATB
voglibose	A10BF03	417404ATB, 417405ATB
repaglinide	A10BX02	379501ATB, 379502ATB, 379503ATB
nateglinide	A10BX03	430201ATB, 430202ATB, 430203ATB
Mitiglinide Calcium hydrate	A10BX08	486101ATB

부록표 3-4. 공변량 상병코드 및 약물성분 정의

변수	코드 정의
동반질환 및 처치코드 정의	
암	C00.X-C99.X
고혈압	I10.X-I13.X, I15.X
신장질환	N00, N01, N02, N03, N04, N05, N06, N07, N08, N10, N11, N12, N13, N14, N15, N16, N17, N18, N19, N25, N26, E102, E112, E122, E132, E142, Z940, Z992
Charlson comorbidity index	
1. Myocardial infarction	I21.x, I22.x, I25.2
2. Congestive heart failure	I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5-I42.9, I43.x, I50.x, P29.0
3. Peripheral vascular disease	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9
4. Cerebrovascular disease	G45.x, G46.x, H34.0, I60.x-I69.x
5. Dementia	F00.x-F03.x, F05.1, G30.x, G31.1
6. COPD	I27.8, I27.9, J40.x-J47.x, J60.x-J67.x, J68.4, J70.1, J70.3
7. Rheumatic disease (connective tissue disease)	M05.x, M06.x, M31.5, M32.x-M34.x, M35.1, M35.3, M36.0
8. Peptic ulcer disease	K25.x-K28.x
9. Diabetes mellitus (1 point if uncomplicated, 2 points if end organ damage)	(1 point) E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9 (2 point) E10.2-E10.5, E10.7, E11.2, E11.5, E11.7, E12.2-E12.5, E12.7, E13.2-E13.5, E13.7, E14.2-E14.5, E14.7
10. Moderate to severe chronic kidney disease (2 points)	I12.0, I13.1, N03.2-N03.7, N05.2-N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0-Z49.2, Z94.0, Z99.2
11. Hemiplegia (2 points)	ICD-10 diagnosis codes: G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0-G83.4, G83.9

변수	코드 정의
12. Leukemia	
13. Malignant lymphoma	C00.x-C26.x, C30.x-C34.x, C37.x-C41.x, C43.x, C45.x-C58.x,
14. Solid tumor (2 points)	C60.x-C76.x, C81.x-C85.x, C88.x, C90.x-C97.x
14. Metastatic solid tumor (6 points if metastatic)	(6 point) C77.x-C80.x
15. Liver disease (1 point if mild, 3 points if moderate to severe)	(1 point) B18.x, K70.0-K70.3, K70.9, K71.3-K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2-K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4 (3 point) I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7
Concomitant cardioactive medications	
Aspirin	acetylsalicylic acid
β -blockers	atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, labetalol, propranolol, sotalol, metoprolol combinations, bisoprolol combinations, s-atenolol, nebivolol
Calcium-channel blocker	amlodipine, barnidipine, benidipine, cilnidipine, diltiazem, felodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, manidipine, nicardipine, nifedipine, nilvadipine, nimodipine, nitrendipine, verapamil, nisoldipine
ACE inhibitors or ARBs	benazepril, candesartan, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, irbesartan, isinopril, losartan, moexipril, perindopril, zofenopril, quinapril, ramipril, temocapril, valsartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan medoxomil,
Diuretics	furosemide, hydrochlorothiazide, amiloride, indapamide, spironolactone, torasemide, xipamide, metolazone

- 상병코드는 : ICD-10 코드 사용

* 처치코드는 청구코드 사용



발행일 2016. 5. 31.

발행인 임태환

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-243-1

