LDL 콜레스테롤을 낮추면 낮출수록 좋다는 학설에의 이의 제기

최하늘 · 고광곤

가천의과학대학교 길병원 심장내과

Challenge to the Hypothesis of "the Lower the Better"

Hanul Choi, Kwang Kon Koh

Division of Cardiology, Gachon University, Gil Hospital, Incheon, Korea

Abstract

Recent clinical trials demonstrate that intensive-dose statin therapy to lower low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) significantly reduces cardiovascular risk but it also increases the risks such as cancer, type 2 diabetes, myopathy, liver toxicity, and the rate of discontinuation due to adverse events. Further, residual risk factors such as low high-density lipoprotein cholesterol, high triglycerides, small dense LDL, insulin resistance, or obesity are associated with likelihood of disease progression in patients who achieve very low LDL-C levels. Combining low dose statin treatment with other therapies to achieve the same target LDL-C level may allow for beneficial cardiovascular effects of low LDL-C while minimizing adverse outcomes from high dose statin treatment and resolving residual cardiovascular risk. Thus, it may be prudent to reduce LDL-C levels to ~70 mg/dL with statins alone only in patients with very high cardiovascular risk. In light of pleiotropic effects of statins, combination therapy may be an important consideration for a majority of patients. Overall mortality rates are determined by more than a single biomarker. In addition, the mechanisms by which a biomarker is altered may contribute importantly to the clinical outcome. Thus, combination therapy with statins and ezetimibe, renin-angiotensin-aldosterone system blockers or peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) may be more beneficial than monotherapy. These superior benefits of combination therapy are likely mediated by both distinct and interrelated mechanisms that simultaneously target blood pressure, atherosclerosis, and coronary heart disease.

Key Words: Statins; Cancer; Diabetes; Residual risk; Combination therapy

서 론

스타틴 치료로 low-density lipoprotein (LDL) 콜레스테롤을 적극적으로 낮춤으로써 심혈관계 질환 발생을 현저히 줄일 수 있다.[1] 심혈관 질환 고위험군에서 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 50~70 mg/dL로 하거나 심지어 더 낮추면 낮출수록 심

논문접수일: 2011. 9. 16, 수정 논문 접수일: 2011. 10. 7, 심사완료일: 2011. 10. 12
책임저자: 고광곤
인천광역시 남동구 구월동 1198번지 가천의과학대학교 길병원 심장내과
Tel: 82-32-460-3683, Fax: 82-32-460-3117, E-mail: kwangk@gilhospital.com

혈관계 질환 발생을 줄일 수 있다는 학설이 제기되어왔다.[2] 여러 임상 연구에서 LDL 콜레스테롤을 낮추는 것에 대한 심혈관계 질환 발생 감소 효과가 입증되어왔지만 LDL 콜레스테롤 수치가 어느 선에서 최적화될 수 있는지는 현재까지 불확실한 실정이다. 게다가 스타틴 단독 요법으로 LDL 콜레스테롤 수치를 낮출 시 발생할 수 있는 암, 2형 당뇨병, 근육병, 간독성 같은 심혈관계 이외의 부작용에 대한 위험도를 임상의와 환자가 득과 실의 관점에서 이해하는 것은 매우 중요하다. 최근 무작위 임상 시험들은 LDL 콜레스테롤을 낮추면 낮출수록 좋다는 학설에 대해 경고하는 결과들을 보여주고 있다.

본 론

1. 암발생

고용량의 스타틴 사용 시 암 발생에 대한 안정성은 아직 논란의 여지가 많다.[3] 최근 무작위 연구 결과들에 대한 메타 분석에서 낮은 LDL 콜레스테롤 수치에서 암 또는 다른 혈관 외적 원인에 따른 사망과 암의 발생률에 의미 있는 영향이 없는 것으로 나타났다.[1] 하지만, 'Treating to New Targets' 연구에서 고용량의 atorvastatin (80 mg vs. 10 mg)을 투여하였을 때 암에 의한 사망률(85 cases vs. 75 casese, 통계적으로 유의하지 않음)이 상승하는 경향을 보였다.[4] 그러나 이 연구에서는 전체적인 암의 발생률에 대한 언급이 없었다. 'Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) 연구에서는 simvastatin 40 mg/ ezetimibe 10 mg 치료군(평균연령 67.7, 5년 후 평균 혈청 LDL 콜레스테롤 수치가 140 mg/dL에서 53 mg/dL로 감소됨)에서 허혈성 심혈관계 질환의 발생은 적었으나 암의 발생은 높은 것으로 나타났다.[5] 'Study of Heart and Renal Protection' (SHARP)에서는 만성 신부전증 환자에서 simvastatin 20 mg/ ezetimibe 10 mg 치료를 통해 콜레스테롤 수치를 낮춤으로써 주요 죽상동맥경화 질환 발생이 17% 감소하였으나 암 발생은 전혀 증가하지 않았다. 이 연구에서 4.9년 이후 평균 혈청 LDL 콜레스테롤 수치가 107 mg/dL에서 74 mg/dL로 감소한 것은 SEAS 연구 경우 평균 혈청 LDL 콜레스테롤 수치가 140 mg/dL에서 53 mg/dL로 현저히 감소함과 비교할 때 주목할 소견이다.[6]

이들 최근 연구들은 낮은 콜레스테롤 수치와 암 발생 증가 사이의 관련성을 발견한 이전의 역학적 연구 결과들을 강하게 뒷받침 한다.[7] 역학적 연구에서 암 사망률 증가는 낮은 콜레스테롤 수치에 의한 심혈관계 사망률 감소 효과를 상쇄하는 영향을 나타낼 수 있다. 따라서, 고용량의 스타틴 치료는 앞서 언급한 가감효과에 의해 어느 콜레스테롤 수치에서든지 전체적인 사망률에 대한 차이가 없어지는 경향이 있다.[8,9] 메타 분석 연구에서 치료 후 LDL 콜레스테롤 수치와 암 발생은 역비례 관계이지만 스타틴이 LDL 콜레스테롤을 낮추는 효과는 암 발생 위험 증가와 관련이 없다고 보고하였다. 하지만, 스타틴 치료 시 암의 발생과 나이, 고혈압 사이에 유의한 관련성이 있다는 것을 발표했다.[10] Pravastatin을 이용한 여러 무작위 임상 연구에서 암의 발생률과 LDL 콜레스테롤 수치, 나이, 고혈압과의 관계를 연구한 결과 치료 후의 LDL 콜레스테롤 수치와 나이가 암 발생에 중요한 인자가 됨을 보고하였다.[11] 이러한 관찰 결과는 똑같은 스타틴으로 다른 용량을 사용한 결과 치료 후의 LDL 콜레스테롤 수치에 따라 암 발생에 상이한 결과를 보인 최근 무작위 임상 시험들에 의해 강하게 뒷받침 받고 있다.[5,6]

2. 2형 당뇨병

고용량의 스타틴을 사용하여 LDL 콜레스테롤 수치를 낮춤으로써 심혈관계 질환의 위험성과 사망률을 줄일 수 있다. 그러나 이제까지 임상 연구에서 대사 질환 위험 인자나 당뇨를 가지고 있는 환자에게서 고용량 스타틴 치료의 득과 실에 대한 전체적인 결과는 잘 다뤄지지 않았다.[12]

최근 5개의 무작위 임상연구에서 얻은 자료를 분석한 결과 고용량 스타틴 치료가 중간 용량의 스타틴 치료보다 심혈관계 질환의 위험을 16% 감소시켰지만 당뇨가 새로 발생할 위험도를 12% 증가 시킨 것으로 나타났다.[13] 이 메타 분석에서는 rosuvastatin을 사용한 3개의 대규모 임상 시험은 포함되지 않았다. 하지만 rosuvastatin 또한 투여 용량에 따라 당뇨가 새로 발생할 확률을 높이는 것으로 나타났다.[14]

Simvastatin은 특히 고용량을 사용하였을 경우 인슐린 분비를 억제하고 인슐린 저항성을 증가시킴으로 인해 당대사의 항상성에 악영향을 미친다. 영향이 없는 Pravastatin과 달리 simvastatin은 사용 용량에 따라 포도당이 췌장 베타 세포에서 세포 내의 칼슘이온 수치를 올리는 것을 억제하는 효과가 달랐다. 포도당 자극에 따른 인슐린 분비에 대한 스타틴의 영향을 직접 측정해 보면 simvastatin이 상당한 부작용을 보인다는 것을 알 수 있다.[15] 지단백질 수치와 내피 의존적 확장에 동등한 효과가 있음에도 불구하고 simvastatin 20 mg 치료는 고지혈증 환자에게서 공복 시 인슐린, adiponectin 수치를 악화시키고 인슐린 감수성을 악화시킨 반면, pravastatin 40 mg은 반대의 효과를 보였다.[16] 고지혈증이 있는 환자에게서 고용량의 atorvastatin은 저용량의 atorvastatin 또는 위약에서 보다 인슐린 저항성, 공복 시 인슐린, Hb A1c의 상승을 가져온다(Fig. 1).[17] 이러한 결과는 atorvastatin의 용량에 따른 내당능 장애나 인슐린 저항성 부작용을 나타낸다. 다른 연구에서도 simvastatin이 저용량에서부터 고용량까지 고지혈증 환자에서 내피 의존적 혈관 확장을 개선시켰으나 adiponectin 수치와 인슐린 감수성은 저하시켰다. 이것은 simvastatin의 사용 의도를 벗어난 다면화적이고 비특이적인 부작용을 나타낸다(off-target, pleiotropic, non-specific adverse effects of simvastatin).[18-20]

3. 근육병증과 간독성

스타틴의 다양한 효과 때문에 스타틴을 단독으로(특히 고용량으로) 사용하여 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달하는 것은 병합요법을 포함한 다른 방법으로 LDL 콜레스테롤 수치에 도달

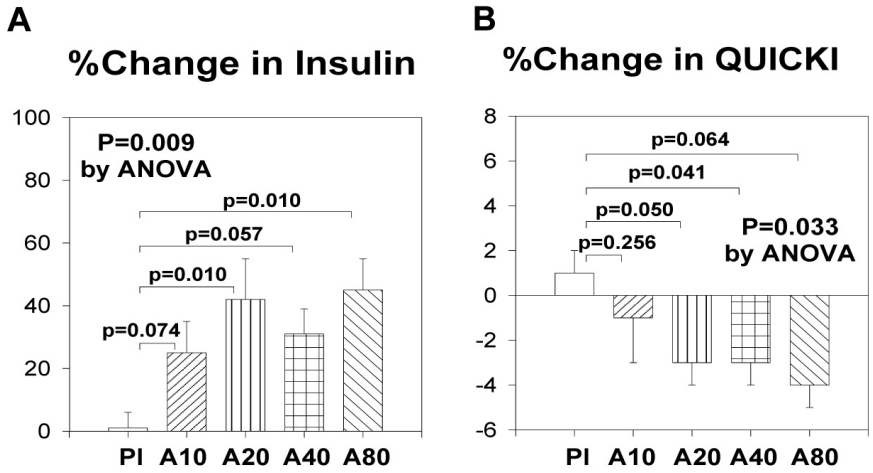

Fig. 1. %Change in insulin and %Change in QUICK. Hypercholesterolemic patients receiving the highest dose of atorvastatin developed higher fasting insulin levels and greater insulin resistance when compared with patients receiving the lowest dose or placebo. Pl, placebo; A10, atorvastatin 10 mg; A20, atorvastatin 20 mg; A40, atorvastatin 40 mg; A80, atorvastatin 80 mg. Standard error of the mean is identified by the bars. Reproduced with permission from Koh et al.[17]

하는 것보다 이롭지 않을 수 있다.[21] 우리는 이 주제를 이전에 상세히 논의하였다.[11,22] 이것과 관련하여 한 연구는 사람에서 초기 죽상경화 병변을 연속적으로 비침습적인 자기 공명 영상을 이용하여 관찰함으로써 고용량(simvastatin 80 mg)과 일반적인 용량(simvastatin 20 mg)의 스타틴을 이용한 지질 감소 효과를 비교하였다. 이 분석에서 LDL 콜레스테롤 수치를 100 mg/dL 이하로 낮춘 환자에게서 죽상경화반 크기가 매우 줄어들었음을 알 수 있었다.[23] 혈관벽의 매개 변수 변화는 주로 스타틴 용량이 아닌 LDL 콜레스테롤 수치 저하에 의해 결정되었다. TNT 연구에서 atorvastatin 80 mg이 atorvastatin 10 mg보다 심혈관계 질환의 발생을 유의하게 줄였지만, atrovastatin 80 mg은 atorvastatin 10 mg보다 6배나 더 간독성을 유발시켰으며 부작용에 의한 약물 투여 중단율을 증가시켰다.[4] Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) 연구에서도 6.7년의 연구 기간 동안 simvastatin 80 mg이 simvastatin 20 mg 보다 주요 혈관 질환 발생을 6% 감소시켰으나 무려 30배나 근육병증을 증가시켰다.[24] 그래서 FDA는 최근 Zocor (simvastatin)에 대해 안전성 표기를 바꾸도록 했다.[25] 이들 연구는 LDL 콜레스테롤을 안전하고 효율적으로 낮추기 위해 저용량의 스타틴과 ezetimibe를 병합하여 사용할 것을 제안하고 있다.[26]

4. 잔여 심혈관계 질환의 위험성

권장되고 있는 LDL 콜레스테롤 수치 이하로 도달한 환자들도 여전히 심혈관계 질병을 겪고 있다.[27] 실제 스타틴 치료를 받고 있는 환자들 중 3분의 2는 잔여 위험성에 있다(Fig. 2).[28] 최근 한 연구는 7개의 임상 시험에 참여한 관상동맥질환을 가지고 있으면서 아주 낮은 LDL 콜레스테롤 수치에 도달하였고 혈관 내 초음파 검사를 연속

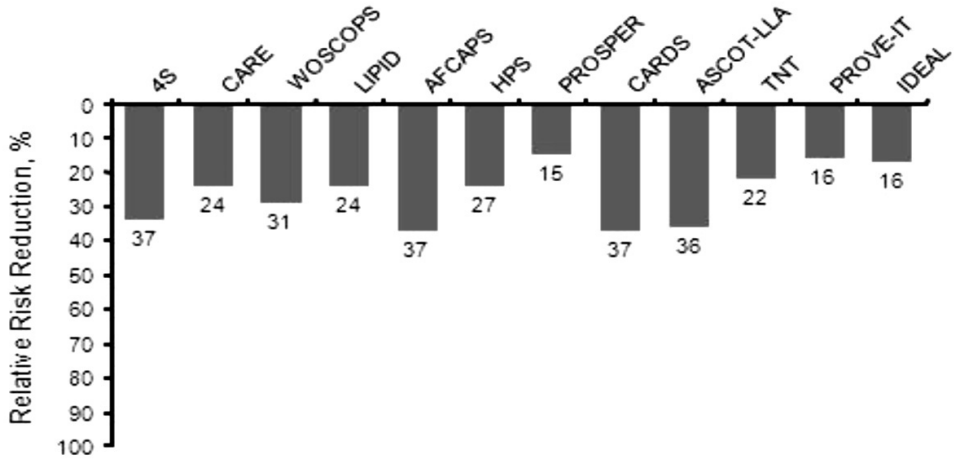

Fig. 2. Residual cardiovascular risk remains despite statin treatment. 4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE, Cholesterol And Recurrent Events; WOSCOPS, West of Scotland Coronary Prevention Study; LIPID, Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; AFCAPS, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; HPS, Heart Protection Study; PROSPER, Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk; CARDS, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; ASCOT-LLA, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm; TNT, Treating to New Targets; PROVE-IT, PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy; IDEAL, Incremental Decrease in End points through Aggressive Lipid lowering. Adapted from Champman.[28]

적으로 받은 3,427명의 환자들을 대상으로 하여 죽상경화반이 진행하는 데 관련이 있는 위험인자들을 연구하였다.[29] LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 유지함에도 불구하고 20% 이상의 환자들에게서 죽상경화반이 진행하였다. 다변수 분석을 한 결과, 죽상경화반 진행과 관련 있는 독립적인 위험 인자는 기저의 죽종 부피 차지 비율, 당뇨 유무, 수축기 혈압 상승, HDL 콜레스테롤의 적은 상승, 아포지단백 B 수치의 적은 감소임이 밝혀졌고 CRP 수치와 LDL 콜레스테롤 수치 자체는 관련이 없었다.

LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달한 환자들에게서 치료 후에도 여전히 남아있는 위험 인자들은 질병 진행과 밀접한 관련성이 있을 수 있다. 특히 인슐린 저항성과 이상대사 조절의 특징들(other features of dysmetabolic regulation)이 죽상경화화, 혈소판 기능장애, 염증 촉진을 통해 중요한 역할을 할지 모른다.[30] 권장되는 LDL 콜레스테롤 목표치로 조절하고 있는 환자에게서 아포지단백 B와 죽종 진행과의 관계는 LDL 입자 농도의 중요성을 강조한다. The Emerging Risk Factors Collaboration 대규모 임상 시험은 아포지단백 B와 비 HDL 콜레스테롤에 따른 혈관 질환의 위험을 보여주며, 혈당, 당뇨와 심혈관계 질환과의 관련성을 보여주고 있다.[31]

TNT 연구에서 HDL 콜레스테롤 수치를 연속적으로 보았을 때나 5분위수로 나누어 보았을 때 모두 스타틴으로 치료 받고 있는 환자들의 HDL 콜레스테롤 수치를 통해 주요 심혈관계 질환 발생을 예측할 수 있었다. LDL 콜레스테롤 수치가 70 mg/dL 보다 낮은 군에서도 HDL 콜레스테롤 수치가 가장 높은 군이 HDL 콜레스테롤 수치가 가장 낮은 군보다 주요 심혈관계 질환의 위험도가 낮았다.[32] 또한 PROVE-it 연구에서는 일변량 분석과 LDL 콜레스테롤 수치와 다른 것들을 보정한 분석에서 중성지방을 150 mg/dL 미만으로 낮춘 군이 관상동맥 질환 위험성이 유의하게 감소하였다.[33] 최근 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서는 중성지방이 204 mg/dL 이상이며 HDL 콜레스테롤이 34 mg/dL 이하인 환자군에서 fenofibrate을 simvastatin에 추가하는 것이 simvastatin 단일 요법에 비해 심혈관계 질환 발생률을 17.3%에서 12.4%로 낮춰 비교 위험도를 31% 감소시켰다.[34] 또한 simvastatin과 fenofibrate의 병합요법은 부작용에서도 안전하였고 fenofibrate로 인해 약간의 크레아티닌 상승이 있기는 했지만 말기 신부전증으로 진행하지는 않았다. 게다가 ACCORD-eye 연구에서 fenofibrate와의 병합요법이 simvastatin 단독 용법보다 당뇨망막 병증 진행의 비교위험도를 40% 감소시켰다.[35] 종합하면 이들 연구는 각각의 환자들에서 특히 대사장애가 있는 경우 이상지혈증 치료 방법 선택 시 고용량의 스타틴 사용에 따르는 위험들을 염두에 둘 필요가 있다는 것을 말해준다.

임상적 고찰

다른 위험 인자와 달리 당뇨는 관상동맥 질환과 허혈성 뇌졸중의 위험성을 두 배로 증가시키는 것으로 알려져 있다. 당뇨는 공복 혈당과 심혈관계 질환 위험도 사이에 단계적 관련성을 가지며 뇌출혈의 위험도를 56%까지 상승시킨다. 그러므로 여러 종류의 스타틴으로 대사장애가 함께 있는 환자들을 대상으로 대규모의 전향적인 임상 연구를 시행하여 심혈관계 질환과 대사질환의 유병률과 사망률뿐만 아니라 전체적인 사망률에 대한 영향을 조사해야 할 필요가 있다. 이러한 정보 없이 스타틴의 대사적인 부작용의 위험과 심혈관계 질환에서의 효과 사이에서 균형을 맞추기 위한 확증적인 결론을 도출하기는 어렵다. 왜냐하면 당뇨와 다른 대사 질환은 심혈관계 합병증에 중요한 위험인자이기 때문이다. 관상동맥 질환(특히 대사적인 문제가 있는 경우)을 가지고 있는 환자들에게서 전반적인 위험 인자를 집중적으로 개선시키기 위한 합리적인 접

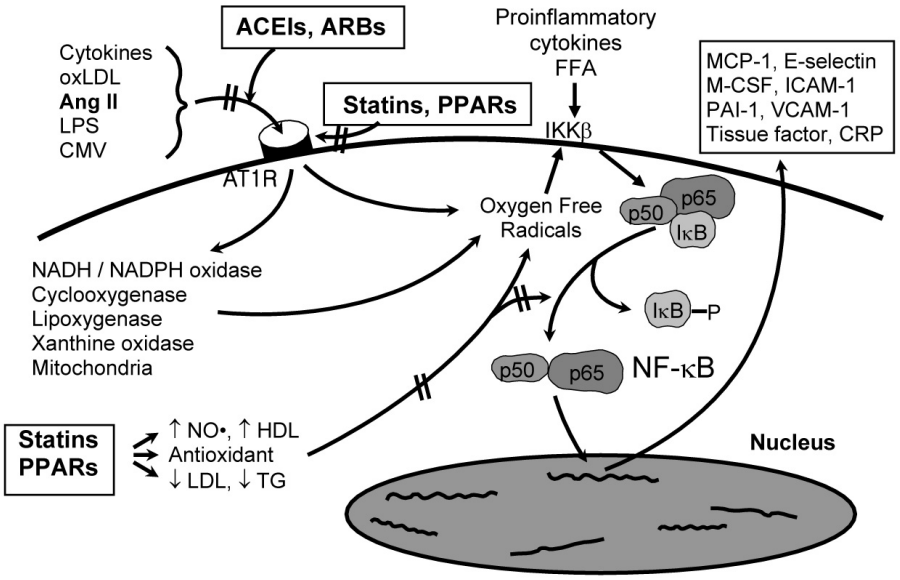

Fig. 3. Many stimuli initiate transcription of genes in endothelium that encode protein mediators of inflammation and hemostasis. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is the most important in the pathogenesis of atherosclerosis. Angiotensin II (Ang II) binds to angiotensin II type I receptor (AT1R) and produce oxygen free radicals by using enzymes. Oxygen free radicals dissociate inhibitory factor, IkB and thus activate NF-κB. Activated NF-κB stimulates the expression of proinflammatory genes in the nucleus and the production of proinflammatory proteins such as chemokines and cytokines. Recent experimental studies have shown the reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction. Experimental studies have shown a cross-talk between hyperlipidemia and RAAS at multiple steps. Combined therapy with statins, peroxisome proliferators-activated receptors (PPARs), and RAAS blockades show additive beneficial effects on endothelial dysfunction and insulin resistance when compared with monotherapies in patients with cardiovascular risk factors by both distinct and interrelated mechanisms. Adapted from Dr. Koh.[11]

근이 시급하다.

저용량의 스타틴과 다른 치료를 병합하는 방법은 고용량의 스타틴 치료로부터 오는 부작용을 최소화하면서 심혈관계에서의 효과를 위한 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있게 하며 낮은 HDL 콜레스테롤, 높은 중성지방, 낮은 밀도의 LDL, 인슐린 저항성 등과 같은 심혈관계 질환의 잔여 위험인자를 감소시킨다. 그러므로 심혈관계질환 위험이 매우 높은 환자에서 스타틴 단독 요법만으로 LDL 콜레스테롤 수치를 70 mg/dL 이하로 낮추는 것은 신중하게 고려해야 한다. 스타틴은 다양한 효과가 있기 때문에 병합요법이 다수의 환자들을 위해 중요한 고려 사항이 될 수 있다.[11,22,36-42]

전체적인 사망률은 단일 생물 지표 이상의 것들로 결정되는데 생물 지표를 바꾼 기전이 임상적인 결과에 중요하게 기여할 수도 있다. 죽상동맥경화 질환에서 인슐린 저항성과 내피 기능장애는 상호적 관계를 가진다.[29,43-45] 또한 이상지혈증과 레닌 안지오텐신 알도스테론 시스템 사이는 여러 단계에서 교차대화(cross-talk)가 있다.[41,42] 그러므로 statin과 ezetimibe, 레닌 안지오텐신 알도스테론 시스템 차단제 또는 peroxisome proliferators -activated receptors (PPARs)을 병합하여 사용하는 것이 단일요법보다 훨씬 더 이로울 수 있다. 이들 병합요법의 우월한 효과는 혈압, 동맥경화,

관상동맥질환을 동시에 목표로 하는 별개이거나 서로 관련이 있는 기전들에 의해 영향을 받기 때문이다(Fig. 3).

참 고 문 헌

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-1681.
2. Steinberg D. Glass CK, Witztum JL. Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia. Circulation 2008;118: 672-677.
3. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. J Am Coll Cardiol 2007;50:409 -418.
4. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-1435.
5. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerdts E, Gohlke -Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008;359:1343-1356.
6. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al, for the SHARP investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377:2181-2192.
7. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, Neaton J, Nelson J, Potter J, Rifkind B. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. Circulation 1992;86:1046-1060.
8. Wannamethee G, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Low serum total cholesterol concentrations and mortality in middle aged British men. BMJ 1995;311:409-413.
9. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. JAMA 2006;295:74-80.
10. Alsheikh-Ali AA, Trikalinos TA, Kent DM, Karas RH. Statins, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cancer. J Am Coll Cardiol 2008;52:1141-1147.
11. Koh KK, Quon MJ. The importance of considering alternative or combination strategies for lowering LDL-C. Int J Cardiol 2009;136: 115-119.
12. Koh KK, Sakuma I, Quon MJ. Differential metabolic effects of distinct statins. Atherosclerosis 2011;215:1-8.
13. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011;305:2556-2564.
14. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative metaanalysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-742.
15. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M.

Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca2+ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca2+ channels in rat islet beta-cells. Br J Pharmacol 1999;126:1205-1213.

16. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Park JB, Shin EK. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. Atherosclerosis 2009;204:483-490.
17. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Shin EK. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. J Am Coll Cardiol 2010;55:1209-1216.
18. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Ahn JY, Kim SJ, Koh Y, Shin EK. Simvastatin improves flow-mediated dilation, but reduces adiponectin levels and insulin sensitivity in hypercholesterolemic patients. Diabetes Care 2008;31:776-782.
19. 고광곤. 수용성 스타틴 약물과 지용성 스타틴 약물간의 상이한 대사성 효과. 한국지질동맥경화학회지 2009;19:223-231.
20. Koh KK, Quon MJ, Sakuma I, Lee Y, Lim S, Han SH, Shin EK. Effects of simvastatin therapy on circulating adipocytokines in patients with hypercholesterolemia. Int J Cardiol 2011;146:434-437.
21. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. Cardiovasc Re. 2000;47:648-657.
22. Koh KK. Quon MJ. Targeting converging therapeutic pathways to overcome hypertension. Int J Cardiol 2009;132:297-299.
23. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Chaplin WF, Muntwyler J, Viles-Gonzalez JF, Weinberger J, Smith DA, Mizsei G, Badimon JJ. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2005;46:106-112.
24. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 2010;376:1658-1669.
25. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. N Engl J Med 2011;365:285-287.
26. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Edwards P, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. Mayo Clin Proc 2006;81:1579-1588.
27. 박예민, 고광곤. 스타틴 치료 후에도 남아있는 심혈관계 질환의 위험성; HDL-C의 중요성. 내과학회잡지 2011;80:397-401.
28. Chapman J. Beyond LDL-cholesterol reduction: the way ahead in managing dyslipidaemia. Eur Heart J 2005;7(Suppl): F56-F62.
29. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, Shreevatsa A, Lavoie AJ, Wolski K, Schoenhagen P, Nissen SE. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. J Am Coll Cardiol 2010;55:2736-2742.
30. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. Endocr Rev 2007;28:463-491.
31. Di AE, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG,

Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009;302:1993-2000.
32. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. N Engl J Med 2007;357:1301-1310.
33. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. J Am Coll Cardiol 2008; 51:724-730.
34. Tonkin AM, Chen L. Effects of combination lipid therapy in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Circulation 2010;122:850-852.
35. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC, Jr., Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363: 233-244.
36. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung W-J, Ahn JY, Seo Y-H, Kang MH, Ahn TH, Choi IS, Shin EK. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. Circulation 2004;110:3687-3692.
37. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung W-J, Ahn JY, Seo Y-H, Choi IS, Shin EK. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of patients with combined hyperlipidemia. J Am Coll Cardiol 2005;45:1649-1653.
38. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. J Am Coll Cardiol 2005;46:1978-1985.
39. Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: Response to therapeutic interventions. J Am Coll Cardiol 2007;49:531-538.
40. Koh KK, Quon MJ, Rosenson RS, Chung W-J, Han SH. Vascular and metabolic effects of treatment of combined hyperlipidemia: Focus on statins and fibrates. Int J Cardiol 2008; 124:149-159.
41. Koh KK, Oh PC, Quon MJ. Does reversal of oxidative stress and inflammation provide vascular protection? Cardiovasc Res 2009;81: 649-659.
42. Koh KK, Han SH, Oh PC, Shin EK, Quon MJ. Combination therapy for treatment or prevention of atherosclerosis: Focus on the lipid-RAAS interaction. Atherosclerosis 2010;209:307-313.
43. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation 2006;113:1888-1904.
44. Han SH, Quon MJ, Koh KK. Reciprocal relationships between abnormal metabolic parameters and endothelial dysfunction. Curr Op Lipidol 2007;18:58-65.
45. Koh KK. Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. Circulation 2008;117:3238-3249.