creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

의학박사 학위논문

스타틴 단독요법과 스타틴/에제티미브 병용요법의 심뇌혈관계질환 발생위험 감소효과 비교 연구

Comparison of statin monotherapy and statin plus ezetimibe combination therapy for reduction of cardio-cerebrovascular disease risk

2015년 2월

서울대학교 대학원

의학과 예방의학전공

양 보 람

스타틴 단독요법과 스타틴/에제티미브 병용요법의 심뇌혈관계질환 발생위험 감소효과 비교 연구

지도교수 박병주

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함

2014년 10월

서울대학교 대학원

의학과 예방의학전공

양 보 람

양보람의 의학박사 학위논문을 인준함

2015년 1월

위 원 장 손 대 원 (인)

부위원장 박 병 주 (인)

위 원 홍 윤 철 (인)

위 원 조 영 민 (인)

위 원 송 홍 지 (인)

Comparison of statin monotherapy and statin plus ezetimibe combination therapy for reduction of cardio-cerebrovascular disease risk

By

Bo Ram Yang

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of doctor of philosophy in medicine (Preventive Medicine) at the Seoul National University College of Medicine

January 2015

Doctoral Committee

Professor _____

Chairman

Professor _____

Vice Chairman

Professor _____

Professor _____

Professor _____

초 록

배경 및 목적: 고콜레스테롤혈증은 심뇌혈관계질환 발생의 중요한 위험인자이며 이를 치료하기 위해 스타틴계열 약물이 널리 사용되고 있다. 고강도 스타틴을 사용하는 경우 당뇨병 발생 등 유해사례의 발생 위험성이 제기되고 있어, 효과적인 지질강하를 위해 스타틴과 에제티미브 병용요법이 도입되었다. 하지만, 심혈관계질환 및 당뇨병 발생위험을 비교하는 연구가 부족한 상황이다. 이에 본 연구에서는 건강보험심사평가원 청구자료를 이용하여 고강도 스타틴 단독요법과 스타틴과 에제티미브 병용요법의 심뇌혈관계질환과 당뇨병 발생위험을 비교하고자 한다.

연구방법: 건강보험심사평가원 청구자료를 이용하여 2009년 동안 스타틴계열 약물을 처방 받은 사람을 확인하고, 2008년에 스타틴계열 약물의 처방이 있는 환자, 과거력이 있는 환자, 저강도 스타틴 약물 처방환자, 20세 미만, 100세 이상의 환자를 제외하여 후향적 코호트를 구축하였다. 심뇌혈관계질환의 발생은 급성심근경색증, 허혈성 뇌졸중 등으로 인한 입원, 관상동맥우회술, 경피적관상동맥중재술, 혈전제거술, 혈관성형술의 시술코드로 정의하였다. 당뇨병의 발생은 혈당강하제 사용과 당뇨병 진단명이 동시에 있는 경우로 정의하였다. 진단명 및 약물처방자료를 이용하여 성향점수를 산출하여 고강도 스타틴 단독요법군과 스타틴, 에제티미브 병용요법군을 1:1로 짝지은 코호트를 구축하였다. 고강도 스타틴군과 스타틴, 에제티미브 병용요법군에서

심뇌혈관계질환, 당뇨병의 발생률을 산출하고, 콕스비례위험모델을 이용하여 심뇌혈관계질환, 당뇨병 발생의 상대위험도와 95% 신뢰구간을 추정하였다. 심뇌혈관계질환의 경우 급성심근경색과 허혈성 뇌졸중에 대해 발생률 및 상대위험도를 각각 제시하였다. 성별, 연령, 당뇨병 등으로 층화분석을 시행하였다.

연구결과: 고강도 스타틴 사용군 196,769명과 스타틴과 에제티미브 병용군 17,040명이 포함되는 최초 코호트를 구축하였다. 성향점수로 짝지은 코호트에는 각 군당 17,040명이 포함되었다. 성향점수로 짝지은 코호트에서 고강도 스타틴 사용군에 비해, 스타틴과 에제티미브 병용군의 심뇌혈관계질환 발생의 보정된 상대위험도는 0.65 (95% CI: 0.47-0.91)로 통계적으로 유의한 감소효과를 확인하였다. 당뇨병의 경우 고강도 스타틴 사용군 169,162명과 스타틴과 에제티미브 병용군 14,557명이 포함되는 최초 코호트를 구축하였고, 성향점수로 짝지은 코호트에는 각 군당 14,557명이 포함되었다. 성향점수로 짝지은 코호트에서 고강도 스타틴 사용군에 비해, 스타틴과 에제티미브 병용군의 당뇨병 발생의 보정된 상대위험도는 0.96 (95% CI: 0.78-1.18)로 이었다.

결론: 본 연구결과, 스타틴과 에제티미브 병용이 고강도 스타틴군에 비해 심뇌혈관계질환 발생을 상대적으로 감소시키는 것으로 나타났고, 당뇨병 발생의 경우 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 이를 통해, 우리나라에서 고콜레스테롤혈증 치료 및 심뇌혈관계질환 예방을

위해 스타틴 계열 약물을 선택할 때 근거자료를 제공할 수 있을 것이다.

주요어: 스타틴, 고콜레스테롤혈증, 에제티미브, 스타틴, 에제티미브 복합제, 심혈관 질환, 뇌졸중, 심근경색, 당뇨병

학 번 : 2011-30606

목 차

초 록 i
목 차 iv
표목차 (list of tables) v
그림목차 (list of figures) vii
1. 서론 1
가. 연구의 배경 1
나. 연구목적 9
2. 연구방법 1 0
가. 연구 자료 1 0
나. 연구설계 및 연구대상 1 2
다. 연구대상약물 정의 1 6
라. 결과변수의 정의 1 8
마. 공변량 정보 수집 2 0
바. 추적관찰 기간 2 5
사. 연구 데이터베이스의 구축 2 7
아. 통계 분석 29
3. 연구결과 37
3-1. 심뇌혈관계질환 37
3-2. 당뇨병 52
4. 고찰 62
5. 결론 75
6. 참고 문헌 76

표목차 (list of tables)

Table 1. Contents of raw data from Korean Health Insurance Review and Assessment Service and list of variables 11

Table 2. List of generic name, ATC codes, and dose of study drugs 17

Table 3. List of diagnostic codes and procedure codes for ischemic cardiovascular-cerebrovascular disease..... 19

Table 4. Disease, their weights, and ICD-10 codes to calculate the Charlson comorbidity index 21

Table 5. Diagnostic codes for death in ICD-10 classification..... 26

Table 6. Baseline characteristics of patients starting treatment with high potency statin and statin-ezetimibe before and after propensity score matching.....38

Table 7. Incidence rate and hazard ratios for ischemic cardiovascular disease and cerebrovascular disease among patients starting treatment with high potency statin and statin-ezetimibe in propensity score matched cohort..43

Table 8. Incidence rate and hazard ratios for cardiovascular disease and cerebrovascular disease among patients taking statin mono-therapy and statin-ezetimibe therapy in propensity score matched cohort stratified by age group, gender, presence of diabetes. 45

Table 9. Sensitivity analysis for considering protopathic bias in propensity score matched cohort.....47

Table 10. Intention-to-treat analysis in propensity score matched cohort. 49

Table 11. Sub-group analysis in propensity score matched cohort. 51

Table 12. Baseline characteristics of patients starting treatment with high potency statin and statin-ezetimibe before and after propensity score matching..... 53
Table 13. Incidence rate and hazard ratio for diabetes mellitus among patients starting treatment with high potency statin and statin-ezetimibe in propensity score matched cohort. 58
Table 14. Incidence rate and hazard ratio for diabetes among patients starting treatment with high potency statin and statin-ezetimibe in propensity score matched cohort stratified by age group and gender..... 60
Table 15. Statistical power based on the observed values using Cox proportional hazard model..... 61

그림목차 (list of figures)

Figure 1. Selection of the study participants for statin-ezetimibe and cardiovascular disease study..... 1 4

Figure 2. Selection of the study participants for statin-ezetimibe and diabetes study..... 1 5

Figure 3. Schematic description of the study period..... 28

Figure 4. Propensity score distributions, before and after matching in statin-ezetimibe and cardiovascular disease study..... 30

Figure 5. Propensity score distributions, before and after matching in statin-ezetimibe and diabetes study..... 32

Figure 6. Survival curve for the risk of cardio-cerebrovascular disease in propensity score matched cohort 41

Figure 7. Survival curve for the risk of diabetes in matched cohort 56

1. 서론

가. 연구의 배경

고콜레스테롤혈증은 지속적인 관리가 필요한 만성질환으로 우리나라 국민건강영양조사에 따르면 고콜레스테롤혈증의 유병률이 1998년 10.0%에서 2011년 13.8%로 증가하는 양상을 보이고 있다. 고콜레스테롤혈증은 그 자체의 위험보다는 우리나라의 사망원인 2, 3위인 심혈관계질환 및 뇌혈관계질환의 주요 위험요인이기 때문에 치료 및 관리가 필요하다.

스타틴은 대표적인 지질저하제로 체내 콜레스테롤 합성단계 중 HMG-CoA 환원효소(HMG-CoA reductase)의 작용을 경쟁적으로 억제하여 혈중 콜레스테롤 수치를 강하시킨다. 스타틴은 다른 지질저하제에 비해 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 수치를 강력하게 강하시키는 특성이 있고 고밀도 지단백 콜레스테롤 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 수치 상승 및 중성지방 수치 강하효과도 있다. 현재까지 수행된 다양한 임상연구 결과, 스타틴으로 인한 심혈관계질환의 1차, 2차 예방효과와 심혈관계질환으로 인한 사망률의 감소가 입증되어왔고(Lewis, 1998;Brugts, 2009;Mills, 2008;LaRosa, 1999), 이를 바탕으로 국외 임상진료지침에서 심혈관계 위험이 높은 고위험군에서 생활요법과 더불어 스타틴 등 약물치료를 권고하고 있으며(2001;Genest,

2009;Teramoto, 2007), 전세계적으로 사용량이 증가하고 있다(Raymond, 2007;Li, 2010). 우리나라의 65세 노인환자에서 스타틴 사용양상을 분석한 연구에 따르면, 2005년 7월부터 2006년 6월까지 1년 동안 스타틴 사용량은 27% 증가하였다(Yang, 2012).

스타틴은 시작용량에서 LDL-C 감소에 큰 효과가 있지만, 용량을 2배 증가시키는 경우 처음의 LDL-C의 6% 정도만 추가적인 감소시키는 것으로 알려져 있고, 고용량 스타틴을 시작한 경우 10-15%의 환자에서 근육관련 증상을 경험하는 것으로 알려져 있기 때문에 고용량 스타틴 사용시 주의가 필요하다(Harper, 2007;Jones, 1998).

에제티미브는 소장 상피세포의 꼭지면 세포막(apical membrane)에 존재하는 Niemann-Pick C1 Lke1 (NPC1L1) 단백에 작용하여, 음식물이나 담즙내에 존재하는 콜레스테롤의 흡수를 차단하는 지질저하제로, 미국 Food and Drug Administration (FDA) 에 의해 2002년 승인되었으며 우리나라에서는 2005년 1월 1일부터 단일제제에 대한 요양급여가 시작되었으며 2005년 7월 1일부터 심바스타틴과 에제티미브의 복합제에 대한 요양급여가 시작되었다.

심뇌혈관계질환에 대한 선행연구

에제티미브를 스타틴 단독요법에 추가하여 같이 사용하는 경우 단독요법에 비해 LDL 콜레스테롤을 12-19% 더 감소시키는 것으로

알려져 있으며(Ballantyne, 2003;Davidson, 2002), 스타틴에 에제티미브를 추가한 것이 스타틴의 용량을 2배로 증가시킨 것 보다 LDL-C를 통계적으로 유의하게 감소시켰으며, 더 효과적으로 LDL-C목표를 달성한다는 체계적 문헌고찰 연구도 발표되었다(Mikhailidis, 2011). 하지만, 이러한 지질강하 효과가 심뇌혈관계질환의 예방효과로 이어지는지에 대해서는 논란이 존재하고 있다.

스타틴과 에제티미브 병용요법의 심뇌혈관계질환의 발생과 관련하여 현재까지 수행된 대표적인 임상시험들은 ENHANCE (2008), SEAS (2008), VYCTOR (2009), SHARP (2011), IMPROVE-IT (2014) 등이다. Kasterlein 등이 수행한 ENHANCE (2008) 연구는 무작위배정, 눈가림 비교 임상시험으로, 연구 대상자는 가족성 고콜레스테롤혈증이 있는 총 720명이었다. 에제티미브 10mg과 심바스타틴 80mg 군과 위약과 심바스타틴 80mg 군을 비교하였다. 두 군간 평균 경동맥 내중막 두께 (carotid intima media thickness, CIMT)의 변화는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 병용군에서 단독사용군에 비해 LDL, Total cholesterol, 중성지방, Apolipoprotien B, C-reactive protein이 유의하게 감소하였다(Kastelein, 2008). Rossebo 등이 수행한 SEAS (2008) 연구는 무작위배정, 눈가림, 임상시험이었고 asymtomatic aortic stenosis 환자 1,873명을 대상으로 심바스타틴 40mg과 에제티미브 10mg 군과 심바스타틴 40mg과 위약 군을 비교하였다. 1차 평가변수는 심혈관계질환의 발생이었다. 총 심혈관계질환발생은 두 군간 통계적으로

유의한 차이는 없었으나 허혈성 심혈관계질환이나 CABG 의 경우 유의한 차이가 있었다(Rossebo, 2008). Meaney 등이 수행한 VYCTOR (2009) 연구는 멕시코의 심혈관계질환 고위험군 90명에서 프라바스타틴 40mg, 심바스타틴 40mg, 심바스타틴 20mg과 에제티미브 10mg으로 배정하였다. 지질 목표를 달성하지 못하는 경우, 1군은 에제티미브 10mg울 추가하였고, 2군은 심바스타틴의 용량을 80mg로 증가시켰고, 3군은 심바스타틴의 용량을 40mg으로 증가시켰다. 1차 평가변수는 1년간 CIMT 변화이었다. 세 군 모두 baseline 대비 통계적으로 유의하게 CIMT를 감소시켰다(Meaney, 2009). Barigent 등이 수행한 SHARP 연구는 무작위배정, 이중 눈가림 임상시험이었고, 만성신질환 환자 9,070명을 대상으로 심바스타틴 20mg과 에제티미브 10mg 병용군과 위약군의 주요 죽상경화성 사건의 발생을 비교하였다. 심바스티틴과 에제티미브를 병용한 군에서 위약군에 비해 주요 죽상경화성 사건의 발생이 17% 감소하였다(Baigent, 2011). 급성관동맥증후군 환자를 대상으로 주요 심혈관 질환의 발생을 비교한 IMPROVE-IT 연구에 따르면 스타틴 단독군에 비해 스타틴과 에제티미브 병용군에서 1차 결과변수의 발생위험이 6.4% 감소하는 것 (p=0.016)을 확인할 수 있었다(American Heart Association, 2014).

위의 임상시험은 1차 평가변수가 직접적인 심혈관계질환의 발생이 아닌 CIMT 등 대리결과변수인 연구가 대부분이었고, SEAS, SHARP 연구의 경우, 스타틴 단독요법군이 아닌 위약군과 비교하였기 때문에

에제티미브와 스타틴 병용군과 스타틴 단독요법군의 위험도 수준을 직접적으로 비교할 수 없었다. 또한, 가족성 고콜레스테롤혈증, asymptomatic aortic stenosis, 급성관동맥증후군, 심혈관계질환 고위험군, 만성신장질환 등 기왕력이 있는 환자를 대상으로 진행하였기 때문에 스타틴과 에제티미브 병용이 심혈관계질환의 1차예방에 미치는 영향을 알기 어렵다.

Patel 등이 미국의 1개 기관의 전자의무기록을 이용하여 스타틴 단독요법을 받은 2,909명과 스타틴-에제티미브 병용요법을 받은 918명을 대상으로 후향적 코호트연구를 수행하였다. 1차 평가변수는 총사망이었으며 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 못하였다(Patel, 2013). Lin 등이 대만의 보험청구자료를 이용하여 급성관동맥증후군이 있었던 환자를 대상으로 성향점수로 짝지은 코호트 분석을 수행한 연구에서는 스타틴 단독요법과 스타틴, 에제티미브 병용요법을 받은 환자 각각 1,001명에서 심혈관계질환의 발생을 비교하였다. 두 군을 비교하였을 때 에제티미브를 병용한 군에서 급성관동맥증후군으로 인한 입원이 유의하게 감소하였다(Lin, 2011). 기존에 수행된 관찰연구들은 단일기관에서 수행되어 전체 인구의 특성을 반영하는 대표성이 부족하고, 사건 발생까지의 기간을 반영하지 않은 분석을 수행하였다는 단점이 있다. 또한, 대만연구의 경우는 기존에 심혈관계질환이 있었던 환자를 대상으로 한 연구이므로 심혈관계질환이 발생하지 않은 일반인구 집단에 적용하기 어려움이 있다.

당뇨병에 대한 선행 연구

스타틴은 횡문근융해증 등 근육관련 부작용을 제외하면 비교적 유해사례가 적은 약으로 알려져 있지만, 당뇨병 발생위험과 관련된 이슈들이 제기되고 있다. 스타틴과 당뇨병에 대한 기존 연구들은 다음과 같다. 2001년에 Pravastatin에 대한 임상시험이었던 West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) 연구의 post-hoc 분석에서 프라바스타틴이 당뇨병의 발생을 감소시킨다는 결과가 발표되었다 (Freeman, 2001). 하지만 로수바스타틴에 대한 임상시험인 JUPITER 연구에서 스타틴 사용이 위약군에 비해 당뇨병 발생을 25% 증가시킨다는 연구결과가 발표되면서 스타틴 사용과 당뇨병 발생에 대한 이슈가 제기되기 시작하였다(Ridker, 2008). 2008년에 Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA), Heart Protection Study (HPS), Long-term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID), WOSCOPS 등 다섯 개의 무작위배정 임상시험 에 대해 메타분석하였을 때 당뇨병의 발생위험이 1.03 (95% CI: 0.89-1.19)로 통계적으로 유의하지 않았으나, WOSCOPS를 제외한 분석에서는 1.14 (95% CI: 1.02-1.28)배 증가시키는 것으로 나타났다. 2010년에 13개의 임상시험을 포함한 메타분석에서는 스타틴 사용이 당뇨병 발생을 1.09배 (95% CI: 1.02-1.17) 증가시키는 것으로 나타났고(Sattar, 2010), 고용량 스타틴에서 저용량 스타틴 사용에 비해

당뇨병 발생 위험을 증가시키는 결과가 발표되어 용량-반응관계가 있음을 확인할 수 있었다(Preiss, 2011). 위 연구들에 기반하여 2012년 미국 FDA 에서는 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 환자들에서 당뇨병 치료를 요하는 고혈당증이 발생할 수 있다는 내용을 스타틴제제 허가사항에 추가하였다(Food and Drug Administration, 2012).

동물실험에서 에제티미브가 혈당내성 개선, 인슐린 민감도 증가, 베타셀 기능을 보호한다는 결과가 제시되었고(Zhong, 2012), 실제 수행된 소규모 임상시험에서 에제티미브를 단독 혹은 스타틴과 병용요법으로 사용할 때 인슐린 저항성을 감소시키고, 당화혈색소(Hemoglobin A1c, HgbA1c)를 감소시키는 것으로 나타났다(Dagli, 2007;Yagi, 2010). 하지만, 에제티미브 단독사용과 스타틴과 병용요법 모두 사용 전후 인슐린 저항성, HgbA1c 등 혈당대사 지표들을 비교하였을 때 차이가 없었고, 위약군과 비교하였을 때도 차이가 없다는 무작위배정 임상시험 연구결과도 있었다(Kishimoto, 2011;Kikuchi, 2012). 스타틴 단독요법과 스타틴-에제티미브의 당뇨병 발생을 대규모 인구집단에서 직접적으로 비교한 연구는 수행되지 않았기 때문에 이에 대한 근거를 생성하는 것이 필요하다.

무작위배정 임상시험은 치료의 효과 및 안전성을 평가할 때 설득력의 크기가 크고 결과의 신뢰도가 높기 때문에 gold standard로 여겨지는 연구설계지만, 엄격한 선정, 제외기준을 적용하기 때문에 노인환자 등

취약한 대상자들이 제외되고, 동반상병, 병용약제 등의 제한이 있으며, 많은 연구 대상자를 확보하기 어렵고, 연구수행에 시간 및 비용의 부담이 크다는 단점이 있다. 또한, 임상시험은 엄격한 프로토콜에 의해 수행되고 상대적으로 의료기관 방문이 빈번하며 연구진의 추가적인 노력 등으로 인하여 연구 결과를 실제 임상 상황에서 일반화하여 적용하기 어렵다(Silverman, 2009). 실제 임상 상황에서 스타틴을 처음으로 투여하는 환자에게 무작위배정 임상시험의 선정, 제외기준 적용한 연구에 따르면 절반 정도만 이를 만족하였고(Ruokoniemi, 2014), 스타틴의 무작위배정 임상시험들의 연령, 성별 분포를 분석하였을 때 특히 노인 인구 및 여성에 대한 대표성이 부족하다는 것이 알려져 있다(Bandyopadhyay, 2001;Konrat, 2012). 그렇기 때문에 실제 임상 상황을 반영하여 스타틴과 에제티미브의 병용요법이 심뇌혈관계질환 및 당뇨병의 발생에 미치는 영향에 대해 대표성 있는 관찰 연구의 수행이 필요하다.

심바스타틴과 에제티미브 복합제 외에 2013년 5월 아토바스타틴과 에제티미브의 복합제가 미국 FDA의 허가를 받았고, 로수바스타틴과 에제티미브의 복합제에 대한 임상시험도 시행되고 있는 것으로 알려져 있어(Goldenberg, 2013) 스타틴과 에제티미브의 병용요법에 대한 체계적인 연구의 필요성이 더욱 커지고 있다. 또한, 스타틴은 성분 및 용량에 따라 지질강하 정도가 잘 알려져 있으며 이에 따른 equivalent 용량도 잘 구축되어 있다. 스타틴과 에제티미브를 병용할 경우, 가장

저용량의 스타틴과 병용하더라도 LDL-C의 강하효과는 40% 이상이 된다. 환자의 혈중 지질 농도, 심혈관계 위험 등 임상 상황이 약물 선택에 영향을 줄 수 있으므로 비교성 높은 연구를 위해서는 스타틴 단독요법 중 스타틴과 에제티미브 병용 시 지질 강하 정도가 비슷한 약물로 제한할 필요가 있다.

우리나라 인구집단을 대상으로 고강도 스타틴 단독요법과 스타틴과 에제티미브 병용요법이 심혈관계질환의 1차 예방 및 당뇨병 발생에 미치는 영향을 직접적으로 비교하는 연구의 수행이 필요하다.

나. 연구목적

본 연구의 목표는 후향적 코호트연구를 통해 고강도 스타틴 단독요법과 스타틴과 에제티미브 병용요법의 심뇌혈관계질환 및 당뇨병 발생위험을 비교하는 것이다.

세부 연구목적은 고강도 스타틴 단독요법과 스타틴과 에제티미브 병용요법의 심뇌혈관계질환 발생률, 당뇨병 발생률을 파악하고, 고강도 스타틴 단독요법군에 비해 스타틴과 에제티미브 병용요법의 심뇌혈관계질환 발생, 당뇨병 발생의 상대위험도를 평가하는 것이다. 또한 심뇌혈관계질환 중, 급성심근경색과 허혈성 뇌졸중 각각에 대해 발생률을 제시하고 상대위험도를 평가한다.

2. 연구방법

가. 연구 자료

본 연구는 전국 의료기관에 내원하여 2009년 1월 1일부터 2009년 12월 31일 동안 1번이라도 스타틴계열 약물을 처방받은 모든 환자에 대한 2008년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 심평원 자료를 이용하였다. 심평원 청구자료는 명세서, 원내진료내역, 상병내역, 원외처방내역으로 구성되어 있으며 주요 변수 항목은 다음과 같다(Table 1).

명세서는 청구명세서일련번호, 난수화한 개인식별번호, 요양개시일, 주상병코드, 부상병코드, 입원·외래 여부, 의료기관종별구분, 진료과목코드, 지역, 환자의 연령 및 성별 등의 항목을 포함하고 있다. 주, 부상병코드는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 제정한 국제질병분류체계 제 10차 개정판(International Classification of Disease 10th Revision Version, ICD-10)을 골격으로 한 한국표준질병분류코드로 입력되어 있다(Korea National Statistical Office, 2010). 상병내역에는 청구명세서일련번호, 상병코드, 상병분류구분 등이 포함되어 있다. 원내진료내역과 원외처방내역에는 청구명세서일련번호, 처방약물의 보험코드, 총투여일수 등의 정보가 공통적으로 포함되어 있고 원내처방내역에는 분류코드가 포함되어 있고, 원외처방내역에는 처방전교부번호가 포함되어 있다.

Table 1. Contents of raw data from Korean Health Insurance Review and Assessment Service and list of variables

Tables	List of variables	Identifiers
Administration(t20)	De-identified patient number, sex, age, hospital identifier, region, etc.	claims identifier
Treatment(t30)	Item code, classification code, dose, frequency, days supply, general name code	
Diagnosis(t40)	Diagnosis (ICD-10), procedure, medical specialty code	
Prescription (t53)	Dose, frequency, days supply, general name code	

나. 연구설계 및 연구대상

고강도 스타틴 단독요법과 스타틴과 에제티미브 병용요법에 따른 심뇌혈관계질환, 당뇨병 발생을 비교하기 위하여 후향적 코호트연구를 시행하였다.

연구대상자의 선정기준은 다음과 같이 정의하였다.

2009년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지 최소 1번 이상 스타틴 제제, 스타틴과 에제티미브 복합제, 같은 명세서 내 스타틴과 에제티미브를 처방받은 사람을 확인하였다.

연구대상자 제외기준은 다음과 같이 정의하였다.

①2008년 1월 1일부터 2008년 12월 31일 동안 모든 종류의 스타틴, 스타틴과 에제티미브 복합제, 에제티미브를 처방받은 환자, ②코호트 입적일(Index date)에 20세 미만 또는 100세 이상인 환자, ③코호트 입적일 이전에 결과변수 관련 과거력이 있었던 환자, ④코호트 입적일에 저강도 스타틴을 처방받은 환자, ⑤코호트 입적일에 2가지 이상 성분의 스타틴을 처방받은 환자를 제외하였다.

심뇌혈관계질환의 과거력은 허혈성 심질환 (ICD-10: I20-25), 뇌혈관질환 (ICD-10: I60-69)으로 인한 모든 입원 및 의료기관 방문, 관상동맥 중재술 (coronary artery bypass graft, O1641, O1642, O1647, OA641, OA642, OA647), 경피적 관동맥 성형술 (Percutaneous Coronary Intervention, M6551, M6552, M6561-4, M6571, M6572), 혈전 용해술 (thrombolytic treatment, M6631, M6634)을 받은 환자로

정의하였다.

당뇨병질환의 과거력은 당뇨병 (ICD-10: E10-E14) 진단명이 있거나, 경구용 혈당강하제, 인슐린을 처방받은 환자로 정의하였다.

2009년 1년동안 스타틴계열 약물을 1번이상 처방받은 환자는 총 2,687,209명이었다. 이중 신환을 파악하기 위하여 2008년 1년간 스타틴 계열약물 처방이 있었던 환자 1,696,316명을 제외하였다. 20세 미만이거나 100세이상인 환자 736명이 제외되었고, 저강도 스타틴으로 스타틴 치료를 시작한 환자 691,057명, 입적일에 2가지 종류 이상의 스타틴을 처방받은 7,883명을 제외하였다. 결과변수에 따라 심뇌혈관계질환의 경우 심뇌혈관계질환의 과거력이 있었던 환자 77,108명을 제외한 후 213,809명을 대상으로 최초 코호트를 구축하였고, 성향점수에 따라 1:1 짝지은 코호트 (34,080명)를 구축하였다(Figure 1), 당뇨병의 경우 당뇨병의 과거력이 있었던 환자 106,968명을 제외한 후 184,249명을 대상으로 최초 코호트를 구축하였고, 성향점수에 따라 1:1로 짝지은 코호트 (29,114명)를 구축하였다 (Figure 2).

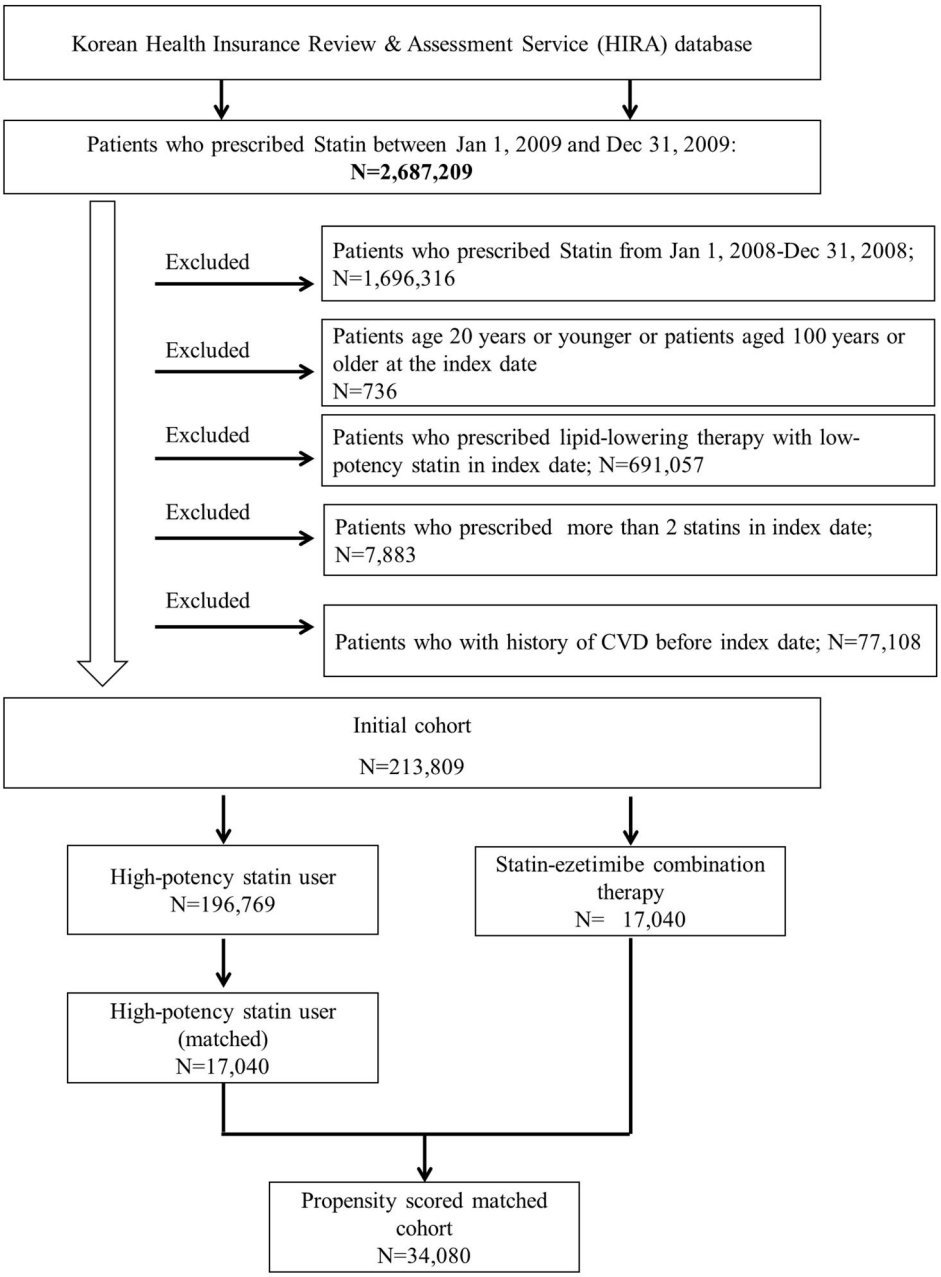


Figure 1. Selection of the study participants for statin-ezetimibe and cardiovascular disease study.

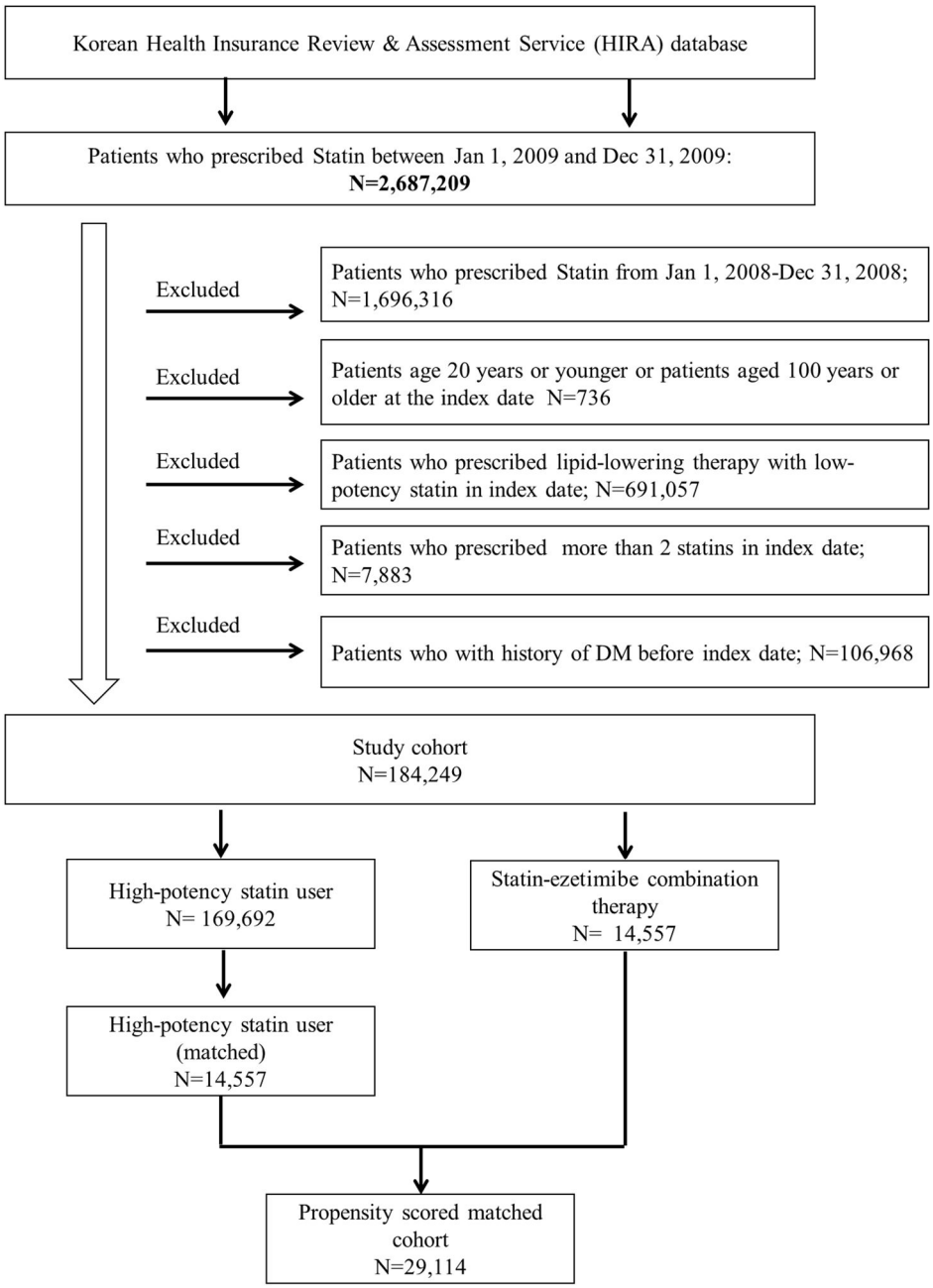


Figure 2. Selection of the study participants for statin-ezetimibe and diabetes study.

다. 연구대상약물 정의

World Health Organization (WHO)의 Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) 분류체계에 따라 연구기간 동안 심평원에서 급여된 스타틴 중 고강도 스타틴 단독제제, 심바스타틴과 에제티미브 복합제제, 에제티미브 단독제제를 연구대상으로 한다. 연구대상 약물인 스타틴과 에제티미브는 반드시 의사처방이 필요한 전문의약품이므로 심평원 자료를 이용하여 약물의 노출을 평가하는 것이 가능하다.

고강도 스타틴은 스타틴과 에제티미브 병용요법과 LDL-C 강하효과가 유사한 스타틴 성분명 및 용량으로 정의하였다. FDA의 Relative LDL-lowering Efficacy of Statin and Statin-based Therapies의 표를 이용하여 LDL-C 강하효과가 41% 이상인 스타틴 성분명과 해당 용량을 확인하였다. 2009년에 우리나라에서 보험급여가 되었던 스타틴 단독제제 중에 고강도 스타틴으로 정의된 성분명 및 용량은 아토바스타틴 20mg, 40mg, 80mg, 로슈바스타틴 5mg, 10mg, 20mg, 심바스타틴 40mg, 80mg 이었다. 스타틴-에제티미브 복합제를 처방받거나, 스타틴과 에제티미브의 처방이 한 명세서에 있는 경우로 정의한다(Table 2).

Table 2. List of generic name, ATC codes, and dose of study drugs

Generic name	ATC	Dose
Simvastatin	C10AA01	40mg, 80mg
Atorvastatin	C10AA05	20mg, 40mg, 80mg
Rosuvastatin	C10AA07	5mg., 10mg, 20mg
Simvastatin and ezetimibe	C10BA02	10/10mg, 10/20mg
Ezetimibe	C10AX09	10mg

라. 결과변수의 정의

심뇌혈관계질환의 발생은 심평원 청구자료의 진단명과 시술코드를 이용하여 정의한다. 심뇌혈관계질환의 발생은 급성심근경색증(acute myocardial infarction, ICD-10: I21), 허혈성 뇌졸중 (ischemic stroke, ICD-10: I63) 등으로 인한 입원, 관상동맥우회술(coronary artery bypass graft, O1641, O1642, O1647, OA641, OA642, OA647), 경피적관상동맥중재술 (Percutaneous Coronary Intervention, M6551, M6552, M6561-4, M6571, M6572), 혈전제거술(Thrombolytic treatment, M6631, M6634), 혈관성형술(Percutaneous transluminal angioplasty, M6593, M6599, M6601, M6593-7)의 시술코드로 정의한다(Table 3).

당뇨병의 발생은 심평원 청구자료의 진단명과 약물코드를 이용하여 당뇨병 진단명과 당뇨병 약제를 처방받은 경우로 정의한다. 당뇨병에 대한 진단명은 ICD-10코드 E10-E14로 정의하고, 당뇨병 약제는 심평원 성분명 코드를 이용하여 설포닐우레아(sulphonylureas), 바이구아니드(biguanides), 메트포르민(metformin), 다이펩티딜 펩티데이즈-4억제제(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor), 티아졸리딘디온계 혈당강하제(thiazolidinediones), 알파-글루코시데이즈억제제(alpha glucosidase inhibitors), 메글리티나이드계 혈당강하제(meglitinides), 인슐린(insulin) 등의 처방을 확인한다.

Table 3. List of diagnostic codes and procedure codes for ischemic cardiovascular-cerebrovascular disease

Diagnosis/Procedure	ICD-10	Procedure code
Acute myocardial infarction	I21	
Ischemic stroke	I63	
Coronary artery bypass graft		O1641, O1642, O1647, OA641, OA642, OA647
Percutaneous Coronary Intervention		M6551, M6552, M6561-4, M6571, M6572
Thrombolytic treatment		M6631, M6634
Percutaneous transluminal angioplasty		M6593, M6599, M6601, M6593-7

마. 공변량 정보 수집

잠재적 교란변수는 코호트 입적일 이전 1년 동안의 진단 및 약물처방정보를 이용하여 파악하였다. 코호트 입적 당시의 성별, 연령, 지역, 입적일 이전 1년 동안의 의료기관 방문횟수, 입원횟수, 관련 질병, 약물사용 등을 파악하였다. 또한, 환자의 중증도를 보정하기 위하여 코호트 입적일 이전 1년 동안의 진단정보를 이용하여 찰슨동반질환지표점수(Charlson Comorbidity Index, CCI)를 산출하였다. CCI는 사망에 영향을 미치는 동반질환에 가중치를 부여하여 지표화한 것으로 각 환자에서 CCI 점수를 산출하였다(Quan, 2005) (Table 4).

Table 4. Disease, their weights, and ICD-10 codes to calculate the Charlson comorbidity index

Disease	ICD-10 code	Weights
Myocardial infarction	I21.x, I22.x, I25.2	1
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	1
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	1
Cerebrovascular disease	G45.x, G46.x, H34.0, I60.x–I69.x	1
Dementia	F00.x–F03.x, F05.1, G30.x, G31.1	1
Chronic pulmonary disease	I27.8, I27.9, J40.x–J47.x, J60.x–J67.x, J68.4, J70.1, J70.3	1
Rheumatic disease	M05.x, M06.x, M31.5, M32.x–M34.x, M35.1, M35.3, M36.0	1
Peptic ulcer disease	K25.x–K28.x	1
Mild liver disease	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	1
Diabetes without chronic complication	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	1
Diabetes with chronic complication	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	1
Hemiplegia or paraplegia	G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0–G83.4, G83.9	2
Renal disease	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	2
Any malignancy, including lymphoma and leukemia, except malignant	C00.x–C26.x, C30.x–C34.x, C37.x–C41.x, C43.x, C45.x–C58.x, C60.x–C76.x, C81.x–C85.x, C88.x, C90.x–C97.x	2

Disease	ICD-10 code	Weights
neoplasm of skin		
Moderate or severe liver disease	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7	3
Metastatic solid tumor	C77.x–C80.x	6
AIDS/HIV	B20.x–B22.x, B24.x	6

마.1. 심뇌혈관계질환

코호트 입적 당시의 성별, 연령, 지역, 입적일 이전 1년 동안의 의료기관 방문횟수, 입원횟수, CCI, 고혈압, 당뇨병, 말초동맥질환, 만성간질환, 만성폐쇄성폐질환, 암, 심부전, 만성신장질환 유무를 파악하였다. 또한, 코호트 입적일 이전 1년동안의 약물처방 과거력을 파악하였다. 대상약물은 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin-converting-enzyme inhibitor), 안지오텐신수용체차단제(Angiotensin II Receptor Blocker), 베타차단제 (betablocker), 칼슘채널차단제(Calcium channel blocker), 이뇨제(diuretics), 경구용 혈당강하제(oral antidiabetic agents), 인슐린(insulin), 와파린(warfarin), 헤파린(heparin), 혈소판응집억제제(platelet aggregation inhibitors), 기타 지질저하제(other lipid lowering drug)이었다.

마.2. 당뇨병

코호트 입적 당시의 성별, 연령, 지역, 입적일 이전 1년 동안의 의료기관 방문횟수, 입원횟수, CCI, 고혈압, 허혈성심혈관질환, 허혈성뇌졸중, 말초동맥질환, 만성폐쇄성폐질환, 암, 심부전, 만성신장질환 유무를 파악하였다. 또한, 코호트 입적일 이전 1년동안의 약물처방 과거력을 파악하였다. 대상약물은 항우울제 (anti-depressant), 항정신병약제(anti-psychotics), 글루코코르티코이드(glucocorticoid), 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin-converting-enzyme inhibitor), 안지오텐신수용체차단제(Angiotensin II Receptor Blocker), 베타차단제(betablocker), 칼슘채널차단제(Calcium channel blocker), 이뇨제(diuretics), 와파린(warfarin), 헤파린(heparin), 혈소판응집억제제(platelet aggregation inhibitors), 기타 지질저하제(other lipid lowering drug)이었다.

바. 추적관찰 기간

본 연구에서 추적관찰의 기준시점은 코호트 입적일로 고강도 스타틴 단독요법 또는 스타틴, 에제티미브 병용요법의 첫 시작일이다. 추적관찰 종료시점은 결과변수 발생일, 연구대상 약물 사용 중단일, 심평원 자료에서 확인 가능한 사망일 (ICD-10: I46.1, I46.9, R96, R98, R99), 다른 연구대상 약물 처방일, 연구기간종료일 중 먼저 도달하는 시점으로 한다(Table 5).

처방일 이후 permissible gap (이전 처방기간의 1/2이 되는 시점이나 7일 중 긴 기간) 이내에 다음 처방이 이어지는 경우를 연속되는 약물복용으로 정의하였고, 연구대상 약물의 사용 중단은 permissible gap 이내에 다음 처방이 이어지지 않은 경우로 정의하였다(Catalan, 2000).

추적관찰 종료시점이 결과변수 발생일인 경우 사건발생으로 분류하고, 그 외의 경우 중도절단으로 분류하였다. 연구대상자 개인별 관찰기간의 총합인 인-년(person-years)을 계산한다.

Table 5. Diagnostic codes for death in ICD-10 classification

ICD-10	Diagnosis
I461	Sudden cardiac death, so described
R96	Other sudden death, cause unknown
R960	Instantaneous death
R961	Death occurring less than 24 hours from onset of symptoms, not otherwise explained
R98	Unattended death
R99	Other ill-defined and unspecified causes of mortality

사. 연구 데이터베이스의 구축

연구대상자 선정, 잠재적 교란변수 파악 및 결과변수에 대한 추적관찰을 위한 데이터베이스를 구축하였다. 심평원 자료에서 약물처방정보, 질병진단정보 및 시술정보를 이용하여 환자개인단위(person-based)의 자료로 구축하였다 (Figure 3).

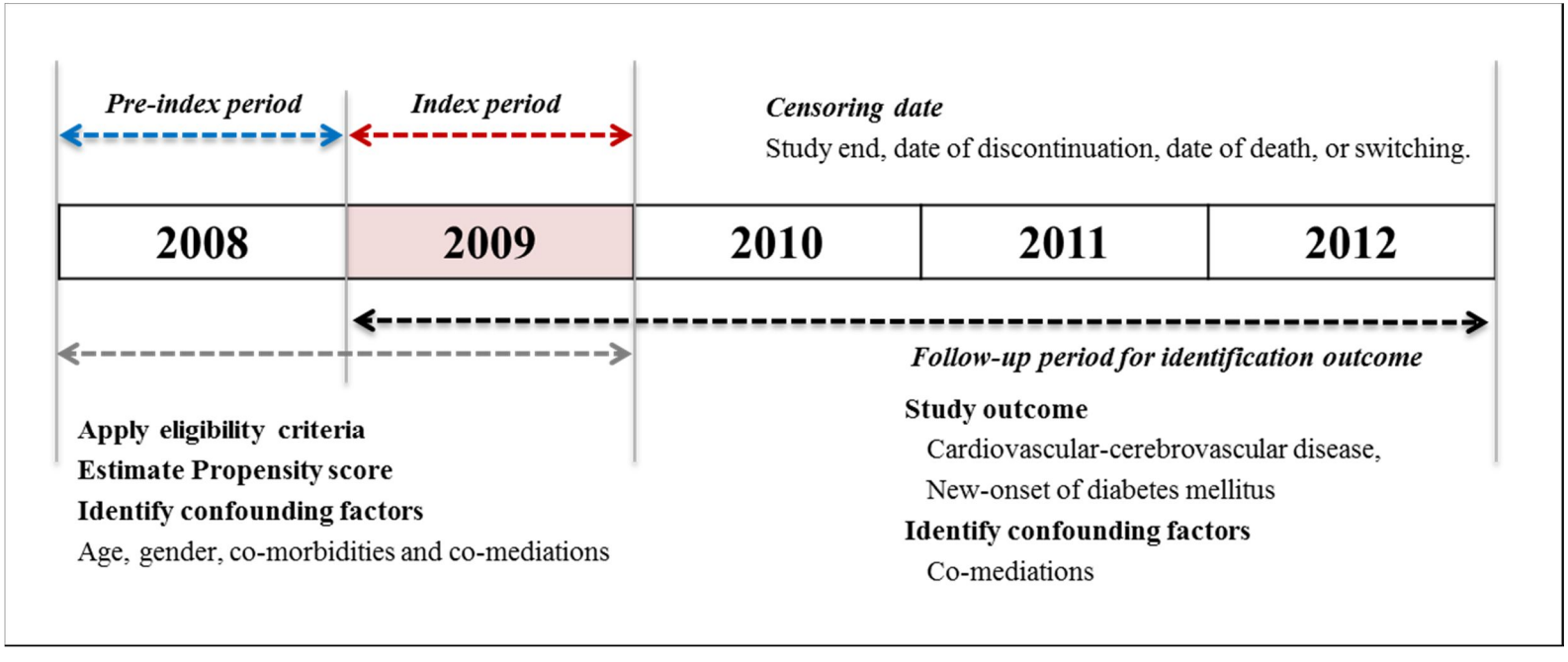


Figure 3. Schematic description of the study period.

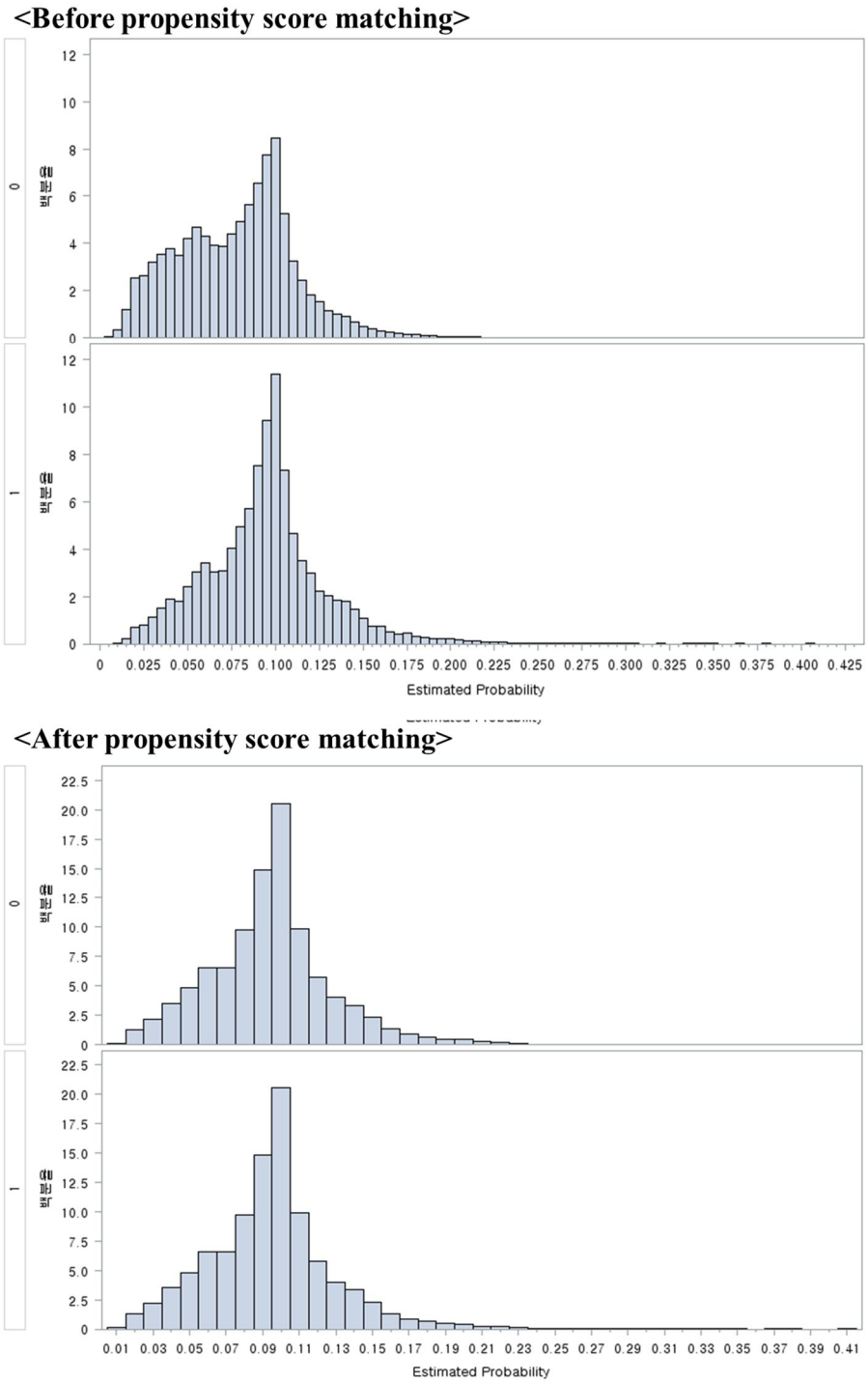
아. 통계 분석

A. 성향점수 산출 및 짝짓기

본 연구에서는 두 군간 비교성을 확보하기 위하여 성향점수(propensity score)를 이용한 짝짓기방법을 적용하였다. 성향점수는 1983년에 Rosenbaum과 Rubin등이 무작위배정을 하지 않은 연구에서 치료군간 공변량의 불균형을 보정하기 위해 제안하였다(Rosenbaum, 1983). 성향점수는 주어진 인구학적 변수 및 공변량 하에서 각 환자가 치료를 받을 조건부 확률로 정의된다. 성향점수는 각 치료군을 종속변수로 하는 로지스틱 회귀모형을 통해 산출되며 0~1 사이의 확률값으로 산출된다. 본 연구에서는 잠재적 교란요인으로 정의한 공변량을 모두 포함하여 로지스틱 회귀모형을 구축하였고 이차항(quadratic term) 및 상호작용항(interaction term)을 추가하여 모델적합도를 검정하여 성향점수를 추정하였다. 성향점수의 분포를 군에 따라 히스토그램으로 나타내어 확인하였고, greedy 방법으로 1:1 짝짓기를 시행하였다.

A.1. 심뇌혈관계질환

성향점수 산출을 위한 로지스틱 회귀모형의 C-통계량 (C-statistics)은 0.632이었고, 호즈머와 램쇼 검정 (Hosmer-Lemeshow test)의 p-value가 0.55이었다. 성향점수로 짝지은 이후 두 군간 성향점수의 분포가 동일함을 확인하였다(Figure 4).

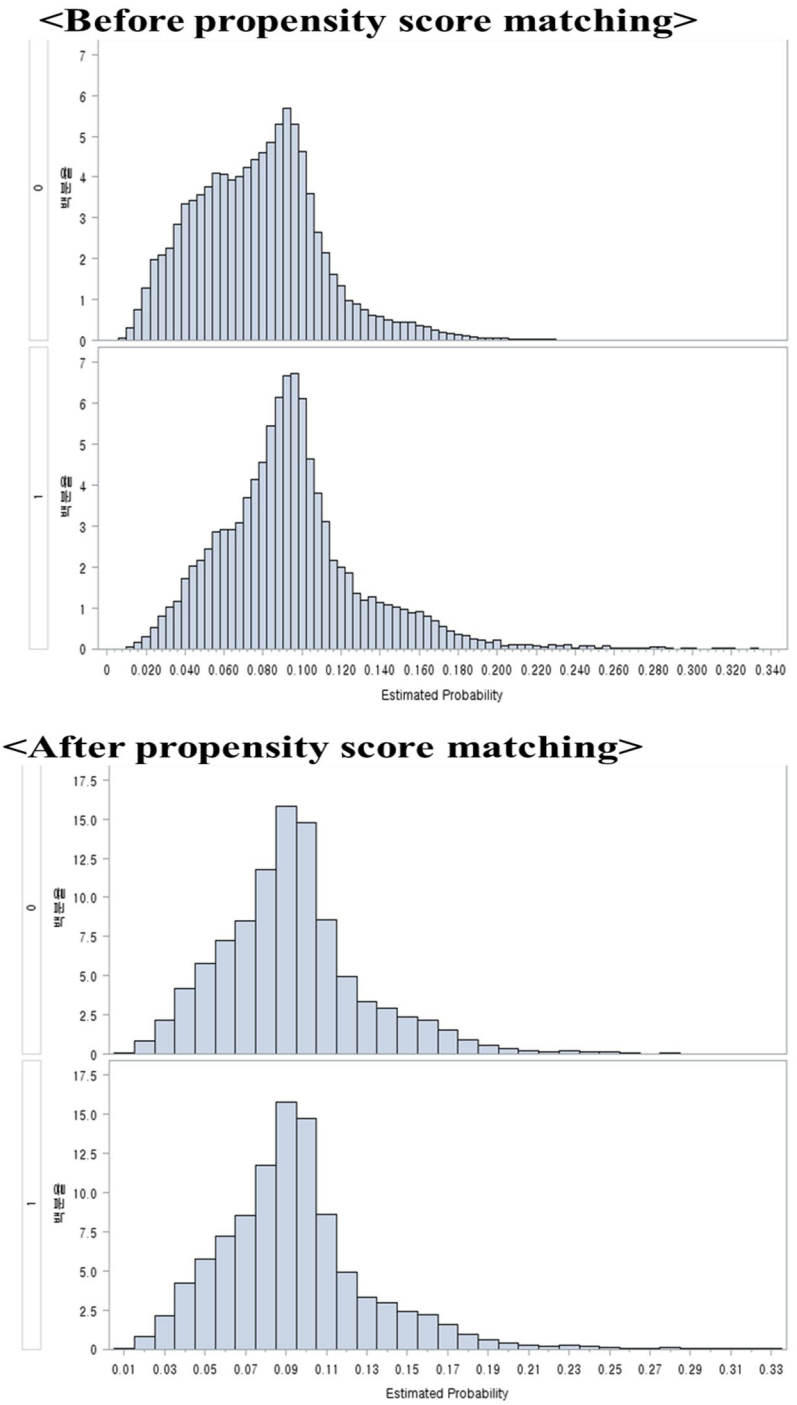


(0: High-potency statin user; 1: Statin-ezetimibe user)

Figure 4. Propensity score distributions, before and after matching in statin-ezetimibe and cardiovascular disease study.

A.2. 당뇨병

성향점수 산출을 위한 로지스틱 회귀모형의 C-통계량 (C-statistics)은 0.628이었고, 호즈머와 램쇼 검정 (Hosmer-Lemeshow test)의 p-value가 0.07이었다. 성향점수로 짝지은 이후 두 군간 성향점수의 분포가 동일함을 확인하였다(Figure 5).



(0: High-potency statin user; 1: Statin-ezetimibe user)

Figure 5. Propensity score distributions, before and after matching in statin-ezetimibe and diabetes study.

B. 코호트의 군별 특성 파악

최초 코호트와 성향점수로 짝지은 코호트의 연구대상자 군별 특성을 파악하였다. 짝짓기 전후 두 군 사이의 공변량의 균형이 맞는지 확인하기 위하여 범주형 변수의 경우 분율을 이용하고, 연속형 변수의 경우 평균을 이용하여 표준화된 차이 (standardized difference, *d*)를 산출하였다. 표준화된 차이의 경우 대상수의 영향을 받지 않아 짝짓기 전 후의 균형을 비교하는 데 사용된다. 짝지은 이후 표준화된 평균차이 및 분율차이가 0.1보다 작은 경우 군간 균형을 이루는 것으로 판단하였다(Austin, 2009).

연속형 변수의 표준화된 차이

$$d = \frac{(\bar{x}_{\text{treatment}} - \bar{x}_{\text{control}})}{\sqrt{\frac{s^2_{\text{treatment}} + s^2_{\text{control}}}{2}}}$$

범주형 변수의 표준화된 차이

$$d = \frac{(\hat{p}_{\text{treatment}} - \hat{p}_{\text{control}})}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{\text{treatment}}(1 - \hat{p}_{\text{treatment}}) + \hat{p}_{\text{control}}(1 - \hat{p}_{\text{control}})}{2}}}$$

C. 심뇌혈관계질환, 당뇨병 발생률 및 95% 신뢰구간 산출

고강도 스타틴군과 스타틴-에제티미브 병용군에서 심뇌혈관계질환, 당뇨병 발생률(incidence rate, IR) 및 95% 신뢰구간을 산출하였다. 각 군에서 각 사건 수와 관찰기간의 총합을 인-년(person year)단위로 산출하였다. 95% 신뢰구간은 Wald' method에 따라 산출하였다.

$$\text{Incidence rate} = \frac{number\ of\ events}{person\ time}$$

$$95\%\ \text{Confidence interval: } \left(\text{IR} - 1.96\sqrt{\frac{IR}{person\ time}}, \text{IR} + 1.96\sqrt{\frac{IR}{person\ time}}\right)$$

콕스비례위험모델을 적용하여 고강도 스타틴군과 스타틴-에제티미브 병용군에서 심뇌혈관계질환과 당뇨병 발생에 대한 상대위험도와 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였다. 비례위험 가정의 충족여부를 확인하기 위하여 생존함수의 log-log plot과 시간의존공변량(time-dependent covariates)을 모델에 넣어 유의하지 않음을 확인하였다.

교란요인을 보정한 상대위험도를 구하기 위하여 두 군간 유의한 차이가 있고 ($p<0.1$), 콕스비례위험모델을 적용한 단변수 분석에서 p 값이 0.1 이하로 결과변수와 인과성을 보이는 변수를 포함하여 다변수 모델을 구축하였다. 추적관찰기간에 따라 병용약물의 노출이 변화하는 것을 고려하기 위하여 병용약물의 노출을 시간의존(time-dependent) 변수로 구축하여 콕스비례위험모델에 포함하였다.

D. 층화분석

성향점수로 짝지은 코호트에서 성별 (남자, 여자), 연령군 (20-64, 65세 이상), 당뇨병 동반여부에 따라 층화하여 허혈성 심뇌혈관계질환 발생에 대한 상대위험도와 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였다. 고강도 스타틴군과 스타틴-에제티미브 병용군 중 지질강하 정도가 유사한 약제에 따라 성분별로 심뇌혈관계질환 발생에 대한 상대위험도와 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였다. 교호작용에 의한 p 값 (p for interaction)을 산출하여 층화분석 결과에 따른 상대위험도 값이 통계적으로 유의한 차이가 있는지 확인하였다.

E. 민감도 분석

전구증상비뚤림 (protopathic bias)을 고려하기 위하여 코호트 입적일 이후 30일, 90일, 180일, 360일이내 결과변수가 발생한 경우, 해당 환자와 짝지은 환자를 제외하고 심뇌혈관계질환 발생에 대한 상대위험도와 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였다. 또한, 처방지속성에 따라 중도 절단하지 않은 Intention-to-treat (ITT) 분석을 통해 심뇌혈관계질환 발생에 대한 상대위험도와 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였다.

모든 데이터베이스 구축 및 통계분석은 SAS Enterprise Guide version 5.1을 이용하여 실시되었다 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

F. 연구대상 규모의 적절성 평가

본 연구에서 관찰된 고강도 스타틴군과 스타틴과 에제티미브 병용군의 비와 심뇌혈관계질환 및 당뇨병의 상대위험도, 사건 수 등을 이용하여 콕스비례위험모델에서 제1종 오류를 5%로 하였을 때 통계적 검정력을 산출하였다 (Schoenfeld, 1983).

$$N = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}\right)^2}{P\left(1-R^2\right)\sigma^2 B^2}$$

D: The number of events

σ2: The variance of X1

R2: The proportion of variance explained by the multiple regression of on the remaining covariate

B: Log hazard ratio

통계적 검정력 산출에는 PASS trial version 13.0.8 (NCSS PASS, Kaysville, Utah, USA)을 이용하였다.

3. 연구결과

3-1. 심뇌혈관계질환

가. 연구대상자의 일반적 특성

선정/제외기준에 의해 후향적 코호트 연구대상으로 정의된 환자는 총 213,809명으로 고강도 스타틴 군은 196,769 명, 스타틴-에제티미브 병용군은 17,040명이었다. 성향점수로 짝짓기 이전 코호트에서 고강도 스타틴 군의 평균 연령은 55.0 (±11.9), 스타틴-에제티미브 병용군은 53.4 (±11.6)세이었다. 고강도 스타틴 군의 44.5%가 남성이었고, 스타틴-에제티미브 병용군의 45.6%가 남성이었다. 성향점수로 짝지은 이후 두 군은 각각 17,040명으로 짝지은 코호트 연구대상은 총 34,080명이었다. 대상은 평균연령은 고강도 스타틴 군의 평균 연령은 53.6 (±11.7)세이었으며, 스타틴-에제티미브 병용군은 53.4 (±11.6)세이었으며, 고강도 스타틴 군의 45.5%가 남성이었고, 스타틴-에제티미브 병용군의 45.6%가 남성이었다.

성향점수로 짝짓기 이전 코호트에서 유의한 차이가 있었던 연령, 칼슘채널차단제 변수가 짝짓기 이후 두 군간 차이가 없어진 것을 확인하였다(Table 6).

Table 6. Baseline characteristics of patients starting treatment with high potency statin and statin-ezetimibe before and after propensity score matching.

Characteristics		Initial cohort					1:1 propensity matched cohort				
		High-potency statin		Statin-ezetimibe combination		*d*	High-potency statin		Statin-ezetimibe combination		*d*
		N	(%)	N	(%)		N	(%)	N	(%)	
Total		196,769		17,040			17,040		17,040		
Gender	Male	87,476	44.5	7,769	45.6	0.02	7,832	46.0	7,769	45.6	0.01
	Female	109,293	55.5	9,271	54.4	0.02	9,208	54.0	9,271	54.4	0.01
Hospital visit	Mean, SD	21	21.3	19	18.8	0.06	19.74	19.15	19.26	18.82	0.02
Admission	Mean, SD	0.25	0.87	0	0.67	0.05	0.20	0.73	0.20	0.67	0.00
Age group	Mean, SD	55	11.93	53	11.56	0.10	53.59	11.66	53.39	11.56	0.01
	20-29	3,378	1.7	331	1.9	0.02	335	2.0	331	1.9	0.00
	30-39	16,229	8.2	1,700	10.0	0.06	1,724	10.1	1,700	10.0	0.00
	40-49	43,381	22.0	4,110	24.1	0.05	3,969	23.3	4,110	24.1	0.02
	50-59	64,979	33.0	5,852	34.3	0.03	5,844	34.3	5,852	34.3	0.00
	60-69	45,174	23.0	3,600	21.1	0.04	3,662	21.5	3,600	21.1	0.01
	70-79	20,112	10.2	1,246	7.3	0.10	1,283	7.5	1,246	7.3	0.01
	80+	3,516	1.8	201	1.2	0.05	223	1.3	201	1.2	0.01
CCI	mean, SD	2	1.62	2	1.6	0.01	2	1.6	2	1.6	0.03
	0	48,676	24.7	4,148	24.3	0.01	3,798	22.3	4,148	24.3	0.05
	1	60,626	30.8	5,270	30.9	0.00	5,234	30.7	5,270	30.9	0.00
	2	38,994	19.8	3,229	18.9	0.02	3,427	20.1	3,229	18.9	0.03
	3	22,306	11.3	1,999	11.7	0.01	2,074	12.2	1,999	11.7	0.01
	4	13,602	6.9	1,302	7.6	0.03	1,361	8.0	1,302	7.6	0.01
	5+	12,565	6.4	1,092	6.4	0.00	1,146	6.7	1,092	6.4	0.01
Co-	Hypertension	98,867	50.2	8,148	47.8	0.05	8,431	49.5	8,148	47.8	0.03

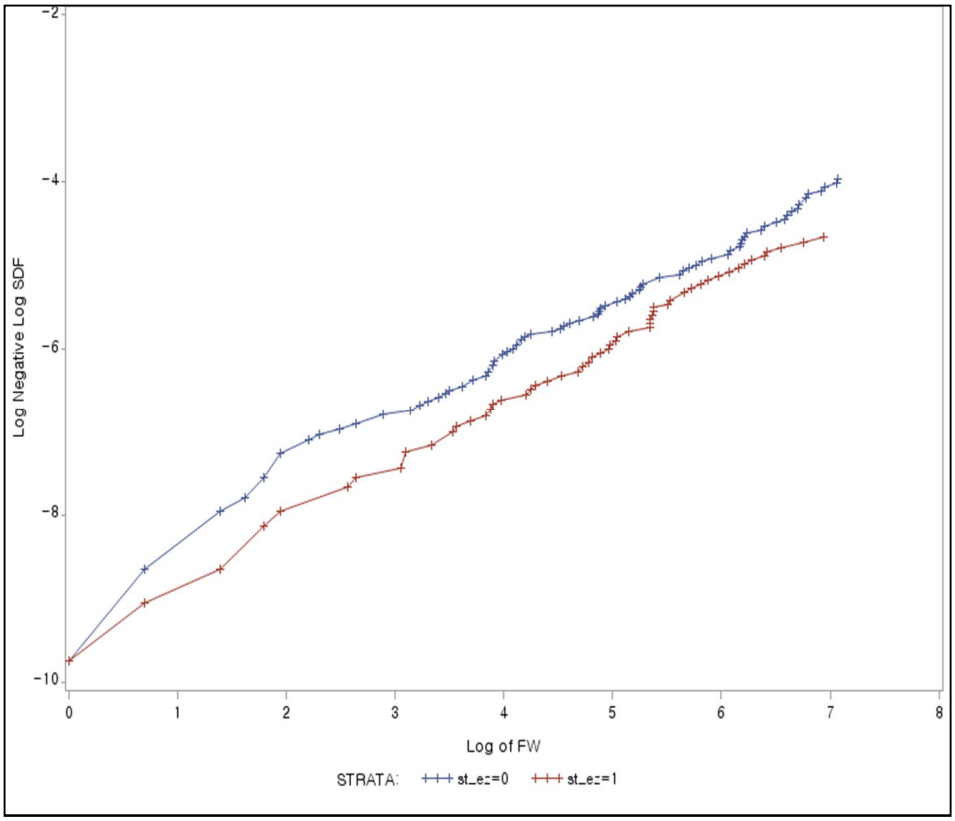
Characteristics		Initial cohort					1:1 propensity matched cohort				
		High-potency statin		Statin-ezetimibe combination		*d*	High-potency statin		Statin-ezetimibe combination		*d*
		N	(%)	N	(%)		N	(%)	N	(%)	
morbidities	DM	62,271	31.6	5,986	35.1	0.07	6,245	36.6	5,986	35.1	0.03
	COPD	30,828	15.7	2,593	15.2	0.01	2,667	15.7	2,593	15.2	0.01
	PAD	26,709	13.6	1,792	10.5	0.09	1,790	10.5	1,792	10.5	0.00
	CLD	24,216	12.3	1,959	11.5	0.03	2,023	11.9	1,959	11.5	0.01
	Cancer	6,077	3.1	569	3.3	0.01	607	3.6	569	3.3	0.01
	Heart failure	2,956	1.5	298	1.7	0.02	303	1.8	298	1.7	0.00
	CKD	1,694	0.9	157	0.9	0.01	174	1.0	157	0.9	0.01
Co-medication	ACE inhibitor	10,482	5.3	811	4.8	0.03	860	5.0	811	4.8	0.01
	ARB	55,510	28.2	5,030	29.5	0.03	5,289	31.0	5,030	29.5	0.03
	Beta blocker	29,566	15.0	2,445	14.3	0.02	2,540	14.9	2,445	14.3	0.02
	CCB	61,570	31.3	4,441	26.1	0.12	4,571	26.8	4,441	26.1	0.02
	Diuretics	53,493	27.2	4,104	24.1	0.07	4,332	25.4	4,104	24.1	0.03
	ODA	42,076	21.4	4,011	23.5	0.05	4,071	23.9	4,011	23.5	0.01
	Insulin	8,051	4.1	809	4.7	0.03	830	4.9	809	4.7	0.01
	Warfarin	988	0.5	126	0.7	0.03	127	0.7	126	0.7	0.00
	Heparin	3,556	1.8	235	1.4	0.03	227	1.3	235	1.4	0.00
	PAI	54,675	27.8	4,150	24.4	0.08	4,262	25.0	4,150	24.4	0.02
	OLD	9,956	5.1	1,177	6.9	0.08	1,155	6.8	1,177	6.9	0.01

SD, standard deviation; CCI, Charlson comorbidity index; DM, diabetes mellitus; PAD, peripheral artery disease ; CLD, Chronic liver disease; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; CKD, Chronic kidney disease ;ACE, angiotensin-converting-enzyme; ARB, Angiotensin II Receptor Blocker; ODA, Oral antidiabetic agents; CCB, Calcium channel blocker; PAI, Platelet aggregation inhibitors; OLD, Other lipid lowering drug.

나. 고강도 스타틴군과 스타틴-에제티미브 병용군의 심뇌혈관계질환 발생 위험 비교

A. 짝지은 코호트

짝지은 코호트에서 심뇌혈관계질환 발생을 시간에 따라 나타냈을 때, 고강도 스타틴군에서 발생률이 더 높았으며, 시간에 따라 위험이 변화하지 않음을 확인할 수 있었으며, 시간의존공변량(time-dependent covariates)을 모형에 포함하여 통계적으로 유의하지 않음을 확인하였다 (p=0.90) (Figure 6).



Red: High-potency statin user, Blue: Statin-ezetimibe combination user

Figure 6. Survival curve for the risk of cardio-cerebrovascular disease in propensity score matched cohort

짝지은 코호트를 분석하였을 때, 스타틴-에제티미브 병용군에서 심뇌혈관계질환 발생률은 1,000인년당 4.43건 (95% CI: 3.30-5.56)이었고, 고강도 스타틴군에서는 1,000인년당 7.40건 (95% CI: 5.86-8.94)의 사건이 발생하였다. 고강도 스타틴군에 대한 스타틴-에제티미브 병용군의 심뇌혈관계질환 발생의 상대위험도는 0.62 (95% CI: 0.40-0.97)이었고, 보정한 상대위험도는 0.65 (95% CI: 0.47-0.91)이었다. 급성심근경색의 발생에 대한 상대위험도는 0.26 (95% CI: 0.11-0.65)이었고, 보정한 상대위험도는 0.29 (95% CI: 0.12-0.72)이었다. 허혈성 뇌졸중의 발생에 대한 상대위험도는 0.60 (95% CI: 0.36-1.02)이었고, 보정한 상대위험도는 0.62 (95% CI: 0.36-1.05)이었다(Table 7).

Table 7. Incidence rate and hazard ratios for ischemic cardiovascular disease and cerebrovascular disease among patients starting treatment with high potency statin and statin-ezetimibe in propensity score matched cohort

Outcome	No. of Events	Incidence rate per 1000 person-years(95%CI)	Crude HR(95%CI)	Adjusted HR(95%CI)*	Adjusted HR (95%CI)†
Ischemic cardiovascular-cerebrovascular disease					
High-potency statin	89	7.40 (5.86-8.94)	1	1	
Statin-ezetimibe therapy	59	4.43 (3.30-5.56)	0.62 (0.40-0.97)	0.63 (0.46-0.88)	0.65 (0.47-0.91)
Acute myocardial infarction					
High-potency statin	21	1.75 (1.00-2.49)	1	1	
Statin-ezetimibe therapy	6	0.45 (0.09-0.81)	0.26 (0.11-0.65)	0.32 (0.13-0.80)	0.29 (0.12-0.72)
Ischemic stroke					
High-potency statin	35	2.91 (2.95-3.87)	1	1	
Statin-ezetimibe therapy	23	1.73 (1.02-2.43)	0.60 (0.36-1.02)	0.62 (0.37-1.06)	0.62 (0.36-1.05)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.
* Adjusted for age, gender, charlson comorbidity index, hypertension in baseline, beta blocker, calcium channel blocker use in follow up periods.
†Adjusted for age, gender, charlson comorbidity index, hypertension in baseline, and time-dependent variables included angiotensin-converting-enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker, beta-blocker, calcium channel blocker, diuretics, oral antidiabetic agents, insulin, warfarin, heparin, platelet aggregation inhibitors during follow-up periods.

연령군에 따라 층화하였을 때 고강도 스타틴군에 비하여 스타틴-에제티미브 병용군의 심뇌혈관계질환 발생의 보정한 상대위험도가 20-64세군에서 0.53 (95% CI: 0.33-0.85), 65세 이상군에서 0.97 (0.59-1.60)이었다. 성별에 따라 층화하였을 때 스타틴-에제티미브 병용군의 보정한 상대위험도가 남성에서 0.60 (95% CI: 0.38-0.95)이었고, 여성에서 0.75 (95% CI: 0.46-1.24)이었다. 당뇨병 유무에 따라 층화하여 분석하였을 때, 당뇨병을 동반한 군에서 보정한 상대위험도가 0.71 (95% CI: 0.44-1.13)이었고, 당뇨병이 없는 군에서 0.63 (95% CI: 0.38-1.02)이었다. 연령군, 성별, 당뇨병 유무에 따른 상대위험도 값이 통계적으로 다르지 않았다(Table 8).

Table 8. Incidence rate and hazard ratios for cardiovascular disease and cerebrovascular disease among patients taking statin mono-therapy and statin-ezetimibe therapy in propensity score matched cohort stratified by age group, gender, presence of diabetes.

		Incidence rate per 1000 person-years (95%CI)		Crude HR(95%CI)	Adjusted HR(95%CI)*	*p* for interaction
		High-potency statin	Statin-ezetimibe therapy			
Age						0.182
	20-64	5.62 (4.10-7.13)	2.76 (1.75-3.76)	0.50 (0.32-0.79)	0.53 (0.33-0.85)	
	65+	13.90 (9.36-18.43)	10.73 (6.89-14.57)	0.79 (0.49-1.28)	0.97 (0.59-1.60)	
Gender						0.125
	Male	10.22 (7.54-12.89)	4.92 (3.13-6.71)	0.48 (0.31-0.76)	0.60 (0.38-0.95)	
	Female	5.04 (3.32-6.76)	4.45 (2.93-5.97)	0.82 (0.50-1.34)	0.75 (0.46-1.24)	
Diabetes mellitus						0.824
	Yes	8.61 (6.20-11.03)	5.08 (3.26-6.90)	0.59 (0.40-0.94)	0.71 (0.44-1.13)	
	No	6.77 (4.67-8.87)	3.91 (2.49-5.34)	0.62 (0.44-0.86)	0.63 (0.38-1.02)	

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.
* Adjusted for age, gender, charlson comorbidity index, hypertension in baseline, beta blocker, calcium channel blocker use in follow up periods.

전구증상비뚤림을 고려하기 위하여 코호트 입적일로부터 30일 이내에 심뇌혈관계질환에 발생한 환자와 성향점수로 짝지은 환자를 제외하고 분석하였을 때, 스타틴-에제티미브 병용군의 보정한 상대위험도가 0.70 (95% CI: 0.48-1.04)이었다. 90일 이내, 180일 이내 심뇌혈관 발생환자 및 성향점수로 짝지은 환자를 제외하였을 때의 보정한 상대위험도는 각각 0.67 (95% CI: 0.43-1.05), 0.63 (95% CI: 0.37-1.07) 이었다(Table 9).

Table 9. Sensitivity analysis for considering protopathic bias in propensity score matched cohort.

Exclusion criteria	Crude HR(95%CI)	Adjusted HR (95%CI)*	Adjusted HR (95%CI)†
Patients with incident case within 30 days and it's propensity score matched patients were excluded	0.62 (0.42-0.91)	0.70 (0.48-1.04)	0.65(0.45-0.95)
Patients with incident case within 90 days and it's propensity score matched patients were excluded	0.65 (0.42-1.02)	0.69 (0.44-1.09)	0.67 (0.43-1.05)
Patients with incident case within 180 days and it's propensity score matched patients were excluded	0.61 (0.36-1.05)	0.66 (0.38-1.15)	0.63 (0.37-1.07)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.
* Adjusted for age, gender, charlson comorbidity index, hypertension in baseline, beta blocker, calcium channel blocker use in follow up periods
†Adjusted for age, gender, charlson comorbidity index, hypertension in baseline, and time-dependent variables included angiotensin-converting-enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker, beta-blocker, calcium channel blocker, diuretics, oral antidiabetic agents, insulin, warfarin, heparin, platelet aggregation inhibitors during follow-up periods.

처방지속성에 따라 중도 절단하지 않은 ITT 분석을 수행하였을 때, 성향점수로 짝지은 코호트에서 1,000인년당 발생률은 고강도 스타틴군에서 6.19 (5.56-6.83)이었고, 스타틴-에제티미브 병용군에서의 5.16 (4.58-5.74) 이었다. 스타틴-에제티미브 병용군의 상대위험도는 0.84 (95% CI: 0.72-0.98)이었다(Table 10).

Table 10. Intention-to-treat analysis in propensity score matched cohort.

	High-potency statin	Statin-ezetimibe combination
No. of patients	17,040	17,040
Person-years	59095.5	58352.2
No. of events	366	301
Incidence rate per 1,000 person-years (95% CI)	6.19 (5.56-6.83)	5.16 (4.58-5.74)
Crude HR (95% CI)	1 [Reference]	0.83 (0.71-0.97)
Adjusted HR (95%CI)*	1 [Reference]	0.84 (0.72-0.98)

* Adjusted for age, gender, charlson comorbidity index, hypertension in baseline, and time-dependent variables included angiotensin-converting-enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker, beta-blocker, calcium channel blocker, diuretics, oral antidiabetic agents, insulin, warfarin, heparin, platelet aggregation inhibitors during follow-up periods.

고강도 스타틴군에 다빈도로 포함된 약제는 아토바스타틴 20mg (66.7%), 로수바스타틴 10mg (23.0%)이었고, 스타틴-에제티미브 병용군의 경우 심바스타틴 10mg/에제티미브 10mg(56.0%), 심바스타틴 20mg/에제티미브 10mg(43.8.0%)이었다. 지질저하 정도가 유사한 아토바스타틴 20mg군과 심바스타틴 10mg/에제티미브 10mg군을 비교하였을 때 심바스타틴 10mg/에제티미브 10mg군의 보정한 상대위험도가 0.76 (0.48-1.20)이었고, 로수바스타틴 10mg군과 심바스타틴 20mg/에제티미브 10mg군을 비교하였을 때 심바스타틴 20mg/에제티미브 10mg군의 보정한 상대위험도가 0.68 (0.38-1.22)이었다 (Table 11).

Table 11. Sub-group analysis in propensity score matched cohort.

	No. of patients	Incidence rate per 1,000 PY (95%CI)	Crude HR (95%CI)	Adjusted HR (95%CI) *	Adjusted HR (95%CI) †
Atorvastatin 20mg	11,363	6.84 (4.89-8.80)	1	1	1
Simvastain 10mg /Ezetimibe 10mg	9,534	4.40 (2.85-5.95)	0.67 (0.43-1.06)	0.72 (0.46-1.13)	0.76 (0.48-1.20)
Rosuvastatin 10mg	3,916	7.90 (4.92-10.88)	1	1	1
Simvastain 20mg /Ezetimibe 10mg	7,460	4.70 (2.86-6.55)	0.56 (0.32-0.96)	0.56 (0.33-0.98)	0.68 (0.38-1.22)

PY, person-years; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

* Adjusted for age, gender, charlson comorbidity index, hypertension in baseline, beta blocker, calcium channel blocker use in follow up periods

† Adjusted for age, gender, charlson comorbidity index, and time-dependent variables (ACE inhibitor, ARB, Beta-blocker, calcium channel blocker, diuretics, oral antidiabetic agents, insulin, warfarin, heparin, platelet aggregation inhibitors)

3-2. 당뇨병

가. 연구대상자의 일반적 특성

선정/제외기준에 의해 후향적 코호트 연구대상으로 정의된 환자는 총 213,809명으로 고강도 스타틴 군은 169,692명, 스타틴-에제티미브 병용군은 14,557명이었다. 성향점수로 짝짓기 이전 코호트에서 고강도 스타틴 군의 평균 연령은 55.7 (±12.2), 스타틴-에제티미브 병용군은 54.5(±11.9)세이었다. 고강도 스타틴 군의 44.1%가 남성이었고, 스타틴-에제티미브 병용군의 45.0%가 남성이었다. 성향점수로 짝지은 이후 두 군은 각각 14,557명으로 짝지은 코호트 연구대상은 총 29,114명이었다. 대상은 평균연령은 고강도 스타틴 군의 평균 연령은 54.5 (±12.1)세이었으며, 스타틴-에제티미브 병용군은 54.5 (±11.9)세이었으며, 고강도 스타틴 군의 44.4%가 남성이었고, 스타틴-에제티미브 병용군의 45.0%가 남성이었다.

성향점수로 짝짓기 이전 코호트에서 유의한 차이가 있었던 허혈성 심질환 (ischemic heart disease), 말초동맥질환 (peripheral artery disease) 변수가 짝짓기 이후 두 군간 차이가 없어진 것을 확인하였다(Table 12).

Table 12. Baseline characteristics of patients starting treatment with high potency statin and statin-ezetimibe before and after propensity score matching.

Characteristics		Initial cohort					1:1 propensity matched cohort				
		High-potency statin		Statin-ezetimibe combination		*d*	High-potency statin		Statin-ezetimibe combination		*d*
		N	(%)	N	(%)		N	(%)	N	(%)	
Total		169,692		14,557			14,557		14,557		
Gender	Male	74,878	44.1	6,550	45.0	0.017	6,470	44.4	6,550	45.0	0.011
	Female	94,814	55.9	8,007	55.0	0.017	8,087	55.6	8,007	55.0	0.011
Hospital visit	Mean, SD	20.5	21.1	19.6	19.6	0.031	19.9	20.2	19.4	19.6	0.018
Admission	Mean, SD	0.3	0.9	0.2	0.7	0.088	0.2	0.7	0.2	0.7	0.000
Age group	Mean, SD	55.7	12.2	54.5	11.9	0.070	54.5	12.1	54.5	11.9	0.000
	20-29	2,753	1.6	254	1.7	0.010	291	2.0	254	1.7	0.019
	30-39	13,106	7.7	1,317	9.0	0.048	1,290	8.9	1,317	9.0	0.006
	40-49	35,487	20.9	3,241	22.3	0.033	3,355	23.0	3,241	22.3	0.019
	50-59	55,090	32.5	4,929	33.9	0.030	4,762	32.7	4,929	33.9	0.024
	60-69	39,253	23.1	3,261	22.4	0.017	3,173	21.8	3,261	22.4	0.015
	70-79	19,658	11.6	1,304	9.0	0.087	1,397	9.6	1,304	9.0	0.022
	80+	4,345	2.6	251	1.7	0.058	289	2.0	251	1.7	0.019
CCI	mean, SD	1.3	1.3	1.3	1.3	0.032	1.3	1.3	1.3	1.3	0.011
	0	50,304	29.6	4,468	30.7	0.023	4,356	29.9	4,468	30.7	0.017
	1	58,031	34.2	5,057	34.7	0.011	4,988	34.3	5,057	34.7	0.010
	2	34,607	20.4	2,941	20.2	0.005	3,024	20.8	2,941	20.2	0.014
	3	16,117	9.5	1,287	8.8	0.023	1,336	9.2	1,287	8.8	0.012
	4	6,553	3.9	495	3.4	0.025	537	3.7	495	3.4	0.016
	5+	4,080	2.4	309	2.1	0.019	316	2.2	309	2.1	0.003
Co-	Hypertension	87,236	51.4	7,144	49.1	0.047	7,255	49.8	7,144	49.1	0.015
	IHD	24,831	14.6	2,744	18.9	0.113	2,770	19.0	2,744	18.9	0.005

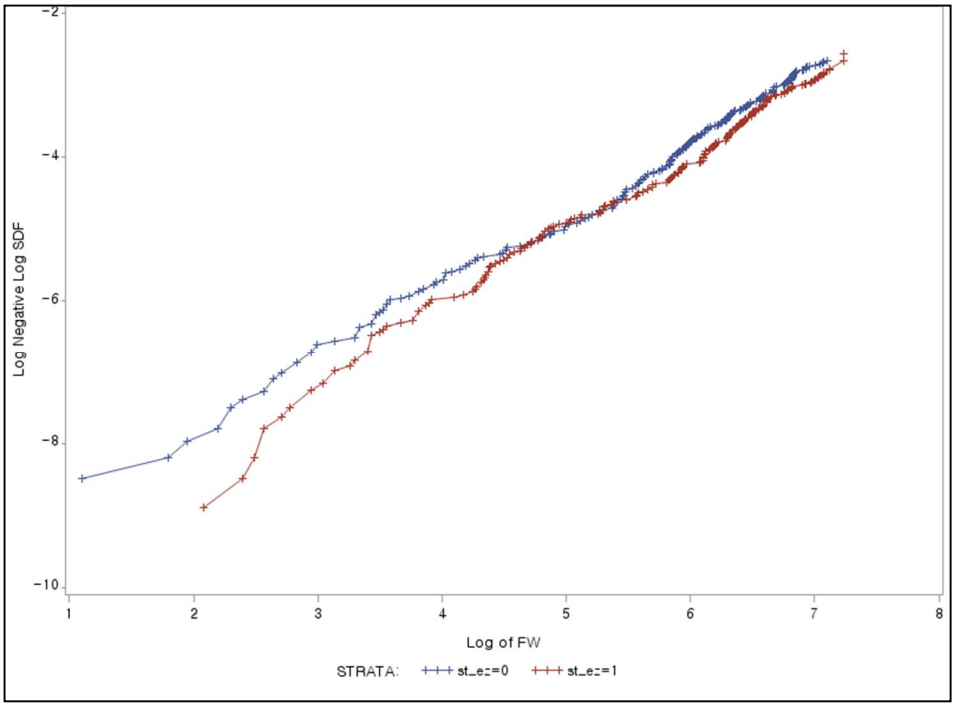
Characteristics		Initial cohort					1:1 propensity matched cohort				
		High-potency statin		Statin-ezetimibe combination		*d*	High-potency statin		Statin-ezetimibe combination		*d*
		N	(%)	N	(%)		N	(%)	N	(%)	
morbidities	IS	10,335	6.1	739	5.1	0.044	727	5.0	739	5.1	0.004
	COPD	26,315	15.5	2,277	15.6	0.004	2,397	16.5	2,277	15.6	0.022
	PAD	21,836	12.9	1,385	9.5	0.107	1,454	10.0	1,385	9.5	0.016
	Cancer	4,765	2.8	468	3.2	0.024	472	3.2	468	3.2	0.002
	Heart failure	3,310	2.0	320	2.2	0.017	336	2.3	320	2.2	0.007
	CKD	921	0.5	107	0.7	0.024	104	0.7	107	0.7	0.002
Co-medication	ACE inhibitor	10,634	6.3	812	5.6	0.029	850	5.8	812	5.6	0.011
	ARB	45,834	27.0	4,137	28.4	0.031	4,244	29.2	4,137	28.4	0.016
	Beta blocker	34,519	20.3	2,988	20.5	0.005	3,100	21.3	2,988	20.5	0.019
	CCB	58,263	34.3	4,400	30.2	0.088	4,356	29.9	4,400	30.2	0.019
	Diuretics	46,576	27.4	3,514	24.1	0.076	3,592	24.7	3,514	24.1	0.007
	Anti-depressants	13,691	8.1	1,227	8.4	0.013	1,249	8.6	1,227	8.4	0.005
	Anti-psychotics	2,895	1.7	261	1.8	0.007	289	2.0	261	1.8	0.014
	Glucocorticoids	79,108	46.6	6,638	45.6	0.020	6,826	46.9	6,638	45.6	0.026
	Warfarin	1,529	0.9	178	1.2	0.031	170	1.2	178	1.2	0.005
	Heparin	10,080	5.9	780	5.4	0.025	826	5.7	780	5.4	0.014
	PAI	59,850	35.3	4,784	32.9	0.051	4,822	33.1	4,784	32.9	0.006
	OLD	6,425	3.8	705	4.8	0.052	705	4.8	705	4.8	0.000

SD, standard deviation; CCI, Charlson comorbidity index; DM, diabetes mellitus; PAD, peripheral artery disease ; CLD, Chronic liver disease; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; CKD, Chronic kidney disease ; IHD, Ischemic heart disease; IS, Ischemic stroke; ACE, angiotensin-converting-enzyme; ARB, Angiotensin II Receptor Blocker; ODA, Oral antidiabetic agents; CCB, Calcium channel blocker, PAI, Platelet aggregation inhibitors, OLD, Other lipid lowering drug.

나. 고강도 스타틴군과 스타틴-에제티미브 병용군의 당뇨병 발생 위험 비교

A. 짝지은 코호트

성향점수로 짝지은 코호트에서도 시간에 따라 위험이 변화하지 않음을 확인할 수 있었으며, 시간의존공변량(time-dependent covariates)을 모형에 포함하여 통계적으로 유의하지 않음을 확인하였다 (p=0.52) (Figure 7).



Red: High-potency statin user, Blue: Statin-ezetimibe combination user

Figure 7. Survival curve for the risk of diabetes in propensity score matched cohort

성향점수로 짝지은 코호트에서 고강도 스타틴군에서는 1,000인년당 18.71건 (95% CI: 18.6-18.8)의 사건이 발생하였다. 고강도 스타틴군에 대한 스타틴-에제티미브 병용군의 당뇨병 발생의 상대위험도는 0.93 (95% CI: 0.76-1.15)이었고, 보정한 상대위험도는 0.96 (95% CI: 0.78-1.18)이었다(Table 13).

Table 13. Incidence rate and hazard ratio for diabetes mellitus among patients starting treatment with high potency statin and statin-ezetimibe in propensity score matched cohort.

	High-potency statin	Statin-ezetimibe combination
No. of patients	14,557	14,557
Person-years	10752.5	11360.6
No. of events	178	198
Incidence rate per 1000 person-years (95% CI)	18.71 (18.62-18.80)	17.43 (17.35-17.51)
Crude HR (95% CI)	1 (Reference)	0.94 (0.76-1.15)
Adjusted HR (95% CI)*	1 (Reference)	0.94 (0.77-1.15)
Adjusted HR (95% CI)†	1 (Reference)	0.96 (0.78-1.18)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.
*Adjusted for age, gender in baseline, anti-depressant, platelet aggregation inhibitors use in follow up periods.
†Adjusted for age, gender in baseline, time-dependent variables included angiotensin-converting-enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker, calcium channel blocker, diuretics, anti-depressants, anti-psychotics, glucocorticoids, warfarin, heparin, platelet aggregation inhibitors in follow up periods.

연령군에 따라 층화하였을 때 고강도 스타틴군에 비하여 스타틴-에제티미브 병용군의 당뇨병 발생의 보정한 상대위험도가 20-64세군에서 1.10 (95% CI: 0.86-1.40), 65세 이상군에서 0.67 (95% CI: 0.46-0.96)이었다. 65세 이상의 연령군에서 당뇨병 발생의 위험이 통계적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났다 (p for interaction= 0.032).

성별에 따라 층화하였을 때 스타틴-에제티미브 병용군의 보정한 상대위험도가 남성에서 1.03 (95% CI: 0.76-1.39)이었고, 여성에서 0.96 (95% CI: 0.77-1.15)이었다 (Table 14).

Table 14. Incidence rate and hazard ratio for diabetes among patients starting treatment with high potency statin and statin-ezetimibe in propensity score matched cohort stratified by age group and gender.

		Incidence rate per 1000 person-years (95%CI)		Crude HR(95%CI)	Adjusted HR(95%CI)	*p* for interaction
		High-potency statin	Statin-ezetimibe therapy			
Age						0.032
	20-64	16.4 (13.4-19.4)	17.7 (14.9-20.6)	1.09 (0.85-1.39)	1.10 (0.86-1.40)	
	65+	25.0 (18.9-31.1)	16.6 (12.1-21.2)	0.66 (0.49-0.96)	0.67 (0.46-0.96)	
Gender						0.445
	Male	18.4 (14.3-22.5)	19.2 (15.4-23.1)	1.02 (0.76-1.38)	1.03 (0.76-1.39)	
	Female	19.0 (15.3-22.7)	16.5 (13.3-19.6)	0.87 (0.66-1.14)	0.97 (0.77-1.15)	

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.
* Adjusted for age, gender in baseline, anti-depressant, platelet aggregation inhibitors use in follow up periods.

본 연구의 관찰 값을 이용하여 통계적 검정력을 산출하였다. 두 군의 비는 1:1이었고, 심뇌혈관계질환의 사건수는 148건이었고, 고강도 스타틴 단독군에 대한 스타틴과 에제티미브 병용군의 상대위험도는 0.60 이었다. 당뇨병 발생의 사건수는 376건이었고, 고강도 스타틴 단독군에 대한 스타틴과 에제티미브 병용군의 상대위험도는 0.84 이었다. 콕스비례위험모델에서 제1종 오류를 5%로 하였을 때 산출된 통계적 검정력은 심뇌혈관계질환의 경우 82.84%이었고, 당뇨병의 경우 39.38% 이었다.

Table 15. Statistical power based on the observed values using Cox proportional hazard model

Outcome	HR	Exposure ratio	Observed number of events	Statistical Power
Cardiovascular-cerebrovascular disease	0.60	1:1	148	82.84%
Diabetes mellitus	0.84	1:1	376	39.38%

4. 고찰

본 연구는 건강보험심사평가원의 청구자료를 이용하여 우리나라 환자에서 고강도 스타틴군와 스타틴-에제티미브 병용군의 심뇌혈관계질환 발생 및 당뇨병의 관련성을 평가하였다.

성향점수로 짝지은 코호트에서 고강도 스타틴군에 비하여 스타틴-에제티미브 병용군의 심뇌혈관계질환 발생의 보정한 상대위험도는 0.63이었고 통계적으로 유의하게 발생위험을 감소시키는 것으로 나타났다. 적응증에 의한 교란을 고려하기 위해 코호트 입적일로부터 30일 이내, 90일 이내, 180일 이내 사건을 제외하고 분석하였을 때도 경향성이 일관되게 유지되었다. 현재까지 심뇌혈관계질환이 발생하지 않았던 환자를 대상으로 고강도 스타틴과 스타틴-에제티미브 병용군의 심뇌혈관계질환의 발생을 직접적으로 비교한 연구는 이루어진 바는 없으나, 심뇌혈관계 과거력이 있었던 환자를 대상으로 스타틴 단독요법과 병용요법을 비교하는 관찰연구가 수행되었다. 대만의 보험청구자료를 이용하여 급성 관상동맥증후군 환자를 대상으로 스타틴 단독요법과 스타틴-에제티미브 병용요법의 급성 관상동맥증후군 재발위험을 비교한 연구에 따르면, 스타틴-에제티미브를 병용한 군에서 보정한 상대위험도는 0.62 (95% CI: 0.53-0.73) 으로 스타틴 단독요법에 비해 유의하게 감소하였다(Lin, 2011). 하지만, 영국의 일차진료연구데이터베이스 (General Practice Research Database, GPRD)를 이용하여 급성심근경색증 환자를 대상으로 심바스타틴 단독군,

심바스타틴 사용 후 고강도 스타틴으로 변경한 군, 심바스타틴 사용 후 에제티미브 병용군으로 변경한 군의 사망률을 비교한 연구에 따르면 심바스타틴 단독군에 비해 고강도 스타틴 사용군의 경우 사망률이 유의하게 감소하였으나 ($p<0.001$), 에제티미브를 병용한 군의 경우 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.85$)(Pauriah, 2014). 두 연구 모두 심혈관계 과거력이 있는 환자를 대상으로 하여 본 연구의 결과와 직접적으로 비교하기에는 무리가 있고, GPRD 연구의 경우 결과변수가 사망이었고, 기존에 심바스타틴을 처방 받던 환자 중 에제티미브 병용한 환자와 심바스타틴 처방을 유지한 환자를 비교하였기 때문에 적응증에 의한 교란이 발생하였을 가능성이 있다. 또한, 스타틴 사용 과거력이 없는 에제티미브 단독군를 스타틴 단독군과 1:4 짝짓기하여 비교한 Hayek 등의 연구에서 스타틴 단독군에 비해 에제티미브 군에서 주요 죽상경화성 질환의 오즈비가 0.88 (95% CI: 0.59-1.33)으로 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았으나, 각 군의 약물노출을 연속적으로 평가하였을 때 에제티미브, 스타틴 각 군에서 약물사용이 주요 죽상경화성 질환의 발생을 통계적으로 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다 (Hayek, 2013).

스타틴과 에제티미브의 병용의 심뇌혈관계질환 예방 효과를 1차 평가변수로 수행된 임상시험은 SHARP (Study of Heart and Renal Protection)와 IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 연구가 있다. SHARP 연구는 만성신질환 환자 9,070명을 대상으로 심바스타틴 20mg과 에제티미브

10mg 병용군과 위약군의 주요 죽상경화성 사건의 발생을 비교한 무작위배정 임상시험으로 병용군에서 주요 죽상경화성 사건의 발생이 17% 감소한 것으로 나타났다 (Baigent, 2011). 급성 관상동맥증후군 환자에서 심바스타틴 단독군에 비해 에제티미브를 추가한 심바스타틴과 에제티미브 병용군의 심혈관계질환의 위험이 감소하는지 평가하기 위해 계획된 무작위배정 임상시험인 IMPROVE-IT 연구 결과가 2014년 11월 미국 심장학회에서 발표되었다. 2005년 10월부터 2010년 7월까지 18,144명을 모집하였고, 이 중 대부분 (78%)이 서유럽, 북미 지역 환자였으며 아시아지역 환자는 3%였다 (Blazing, 2014). 1차 평가변수는 심혈관계질환으로 인한 사망, MI, 불안정형 협심증 (unstable angina)으로 인한 입원, 무작위배정 후 1달 이후 관상동맥 재형성 (revascularization), 뇌졸중 등의 합이었고, 1차 평가변수는 스타틴 단독군의 34.7%에서 발생하였고, 스타틴과 에제티미브 병용군의 32.7%에서 발생하였다. 심바스타틴 단독군에 비해 병용군에서 1차 평가변수의 HR은 0.94 (95% CI: 0.89-0.99)로 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 각각의 결과변수에 대해 분석하였을 때, MI (HR: 0.87, p-value: 0.002), 허혈성 뇌졸중 (HR: 0.79, p-value: 0.008) 등 본 연구의 심뇌혈관계질환 정의에 포함된 결과변수에서 유의하게 감소하는 것을 확인할 수 있었다 (American Heart Association, 2014). 또한, 스타틴 계열 약제의 심뇌혈관계질환 감소효과가 지질저하에 따른 효과 (cholesterol hypothesis) 인지 스타틴의 기전에 따른 효과 (mevalonate hypothesis) 인지에 대한 논란이 존재하였으나 (Keizer, 2012),

IMPROVE-IT 연구결과를 통해 스타틴 외 약물을 통한 지질저하효과에 의해서도 심뇌혈관계질환 발생 감소의 효과가 있다는 것을 확인할 수 있었다.

하지만 IMPROVE-IT 연구의 경우 심바스타틴 40mg군과 심바스타틴 40mg와 에제티미브 10mg의 병용군을 비교하여 에제티미브의 추가적인 효과를 확인하고자 한 연구이고, 본 연구는 지질강하 정도가 유사한 스타틴 단독군과 스타틴과 에제티미브의 병용군을 비교하고자 한 연구로 차이가 있고, 병용군은 주로 심바스타틴 10mg, 20mg와 에제티미브 10mg의 병용으로 IMPROVE-IT 연구에 비해 전체 지질강하에 에제티미브가 미치는 영향이 더 크고, 스타틴 단독군의 경우 주로 아토바스타틴과 로수바스타틴이었기 때문에 연구결과를 직접적으로 비교하기에 어려움이 있다.

에제티미브는 기전적으로 NPC1L1 단백을 억제하는 데, NPC1L1 단백의 비활성화 돌연변이 (inactivating mutation)가 관상동맥질환 (coronary artery disease) 예방과 LDL-C 감소와 관련이 있다는 연구가 2014년에 발표되었다. Myocardial infarction genetics consortium investigators 등이 수행한 연구에 따르면 관상동맥질환 환자 29,954명과 대조군 83,140명을 대상으로 분석 하였을 때, NPC1L1 단백의 비활성화 돌연변이의 첫 관상동맥질환 발생의 오즈비가 0.47 (95% CI: 0.25-0.87)로 통계적으로 유의하게 감소되는 것을 확인하였다. 또한 비활성화 돌연변이 보인자가 아닌 군에 비해 보인자군에서 평균 LDL-C 이 12mg/dl 낮은 것을 확인할 수 있었다

(Myocardial Infarction Genetics Consortium, 2014). 이 연구결과에서 NPC1L1 단백의 비활성화 돌연변이가 LDL-C에 미치는 영향이 에제티미브와 유사한 것을 확인할 수 있었고, 에제티미브를 통해 관상동맥질환의 위험이 감소할 수 있음을 시사하였다 (Geach, 2014).

하지만, 본 연구는 스타틴과 에제티미브 병용군이 심뇌혈관계질환 발생에 미치는 영향을 파악하고자 한 연구로 NPC1L1 단백 비활성화 돌연변이 보인자의 영향을 확인하고자 한 위 연구와 차이가 있으며, 유전자 변이는 일생 동안 NPC1L1 단백을 억제하므로 약물사용으로 인한 효과와 다를 수 있으나, NPC1L1 단백을 억제하는 에제티미브를 병용한 군에서 심뇌혈관계질환 예방에 긍정적인 효과를 보였던 본 연구결과를 일부 설명할 수 있을 것으로 생각된다.

한편, NPC1L1 유전자의 단일염기다형성 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 에 따라 에제티미브에 대한 반응에 차이가 있고, SNP의 빈도가 아시아 인구집단에서 차이가 있을 수 있다는 연구들이 제시되고 있다. Hegele 등의 연구에 따르면 101명의 이상지질혈증 환자에서 12주 간의 에제티미브 치료 후 LDL-C에 대한 반응이 NPC1L1의 haplotype에 따라 통계적으로 유의한 차이가 있었고 (Hegele, 2005), 아시안, 히스패닉, 코카시안, 아프리카계 미국인을 포함한 Simon 등의 연구에서도 NPC1L1 유전자 SNP에 따른 에제티미브에 대한 반응의 차이가 관찰되었다 (Simon, 2005). Maeda 등의 연구에 따르면 일본의 건강한 자원자를 대상으로 NPC1L1을 유전자형을 분석하였을 때 에제티미브 치료에 반응이 더 큰

haplotype의 빈도가 일본에서 20%로 캐나다 (12.8%)에 비해 높게 나타났고 (Maeda, 2009), 일본의 이상지질혈증 환자를 대상으로 분석하였을 때, SNP의 빈도가 일본의 건강한 자원자, 캐나다의 이상지질혈증 환자와 차이가 있는 것을 확인할 수 있었다 (Kashiwabara, 2014). 또한, Chen 등이 중국인에서 NPC1L1의 유전형질을 분석하였을 때 코카시안에서 1% 미만으로 매우 드물게 나타났던 -765 T>C SNP이 34.1%로 흔하게 나타났고, C/C로 발현된 경우 전체 콜레스테롤 및 LDL-C이 그 외 경우에 비해 통계적으로 유의하게 높은 것을 확인할 수 있었다 (Chen, 2009). 우리나라 인구집단을 대상으로 한 본 연구와 대만연구 (Lin, 2011) 에서 스타틴과 에제티미브의 병용군에서 통계적으로 유의하게 심혈관계질환의 발생을 감소시켰고, HR가 서구인을 대상으로 한 연구보다 작게 나타난 것을 NPC1L1 유전자 변이의 인종적 차이로 일부 설명할 수 있을 것으로 생각된다. 하지만, 아시아인에서도 중국의 한족과 소수민족인 무라오족의 NPC1L1 SNP의 빈도에 차이가 있었고 (Miao, 2012), 중국과 일본에서 -762 T>C 빈도 및 혈중지질농도에 미치는 영향에 차이가 있었던 것을 고려할 때 (Maeda, 2009), 본 연구에서 확인한 스타틴과 에제티미브 병용군에서 심뇌혈관계질환이 감소한 것에 대해 NPC1L1 유전자 변이가 미치는 영향을 파악하기 위해서는 우리나라 인구집단에서 NPC1L1 SNP 의 빈도, 에제티미브에 대한 반응성, 이후 심뇌혈관계 질환 발생을 파악하는 연구수행이 필요할 것으로 보인다.

Mikhailidis등의 체계적 문헌고찰에 따르면 스타틴에 에제티미브를

추가한 것이 스타틴의 용량을 2배로 증가시킨 것 보다 LDL-C를 통계적으로 유의하게 감소시켰고 (Mikhailidis, 2011), 미국의 managed care 자료를 이용한 연구에 따르면 스타틴 단독요법에서 용량 증가한 사람에 비해 에제티미브를 병용하였을 때 2.6-3.2배 가량 더 효과적으로 LDL-C 목표를 달성하였다 (Foody, 2013). 또한 에제티미브와 스타틴 병용군과 스타틴 용량을 2배로 증가시킨 군의 장기간 LDL-C 감소효과를 비교한 연구에서는 병용군에서 LDL-C의 감소가 52주 후에도 지속되는 것을 관찰한 것에 비해 스타틴 단독군에서는 12주 후 LDL-C가 다시 상승하는 것을 확인할 수 있었다. 에제티미브를 통한 콜레스테롤 흡수 억제와 스타틴을 통한 합성 억제가 동시적으로 이루어질 때 LDL-C를 안정적이고 효과적으로 감소시킬 수 있다는 것을 확인하였다 (Okada, 2012). 또한, Zhang 등의 연구에서 스타틴 단독군과 스타틴과 에제티미브 병용군을 비교하였을 때 스타틴 단독군에서 투여 후 4주 때보다 12주에서 LDL-C와 TC가 상승한 것으로 나타났다 (Zhang, 2013). LDL-C는 주요혈관계질환의 발생의 감소와 연관되어 있으므로 (Cholesterol Treatment Trialists, 2010), 본 연구에서 스타틴-에제티미브 병용군에서 심뇌혈관계질환 발생위험이 낮게 나타난 것은 효과적인 LDL-C 강하 및 LDL-C 목표 달성의 영향일 가능성이 있다.

스타틴과 에제티미브 모두 LDL-C 외 중성지방의 감소에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 중성지방은 죽상동맥경화증으로 발전할 가능성이 있는 잔여 지단백 (remnant lipoproteins)을 반영한 값으로 일반

인구집단에 대한 코호트 연구에서 식후 중성지방의 상승은 관상동맥질환의 위험과 관련이 있는 것을 확인할 수 있었다(Nordestgaard, 2007). 에제티미브의 중성지방 감소 효과는 baseline의 중성지방 수치가 높을수록 큰 것이 알려져 있으며(Migdalis, 2009), 우리나라의 고중성지방혈증의 유병률이 서구에 비해 높은 것을 고려할 때 에제티미브을 병용할 경우 중성지방감소의 효과가 더 클 것으로 예상할 수 있다. 우리나라에서 복합형 고지질혈증 (combined hyperlipedemia) 환자 60명을 대상으로 수행한 임상시험에 따르면 아토바스타틴 5mg와 에제티미브 5mg를 병용한 군에서 아토바스타틴 20mg를 단독으로 복용한군에 비해 8주 후의 공복 및 식후 중성지방이 통계적으로 유의하게 감소한 것을 확인할 수 있었다 (Lee, 2012). 스타틴-에제티미브 병용군과 고강도 스타틴군의 심뇌혈관계질환 발생의 차이가 LDL-C, 중성지방 등 지질수치 변화에 기인한 것인지 확인할 수 있는 추가적인 연구가 필요하다.

스타틴의 지질저하효과 외 다면적 효과들이 알려져 있는 것과 같이 에제티미브도 염증표지자, 인슐린 저항성, 간기능 등을 개선시키는 다면적인 특성이 알려져 있다 (Tamaki, 2012). 에제티미브 단독 사용군에 비해 스타틴 단독 사용군에서 다면적 효과가 더 큰 것으로 알려져 있으나 (Landmesser, 2005), 심바스타틴 80mg군과 심바스타틴 20mg과 에제티미브 10mg 병용군을 비교한 무작위배정연구에 따르면 스타틴과 에제티미브 병용군에서 유의하게 항혈소판 기능을 개선시키는 것으로 나타났다 (Pesaro, 2012). 또한, 고강도 스타틴군과 스타틴과

에제티미브 병용군의 체중변화에 대해 비교한 연구는 없으나 무작위배정 임상시험을 대상으로 메타분석한 결과 스타틴의 사용이 위약군과 비교하였을 때 유의하게 체중을 증가시켰고 (Swerdlow, 2014), 에제티미브에 대한 소규모 임상시험에서 체중, BMI, abdominal circumference를 감소시킨다는 것이 알려져 있다(Kurobe, 2011). 고강도 스타틴과 스타틴과 에제티미브 병용이 항혈소판 기능 및 체중에 미치는 영향의 차이가 심뇌혈관계질환발생의 차이에 영향을 주었을 가능성이 있다.

심혈관계질환의 매개 변수인 경동맥 내중막 두께에 대해 스타틴과 에제티미브 병용요법이 스타틴 단독요법과 통계적으로 유의한 차이가 없다는 무작위배정 임상시험 연구가 발표되었으나 연구대상 환자들이 과거 스타틴 사용으로 인해 기저상태의 CIMT가 감소된 상태였기 때문에 CIMT의 변화를 확인하기 어려웠다는 한계점이 있다. 또한 이 연구에서 CIMT 외 LDL-C와 high sensitivity C-reactive protein level은 스타틴과 에제티미브 병용군에서 통계적으로 유의하게 감소되었다(Kastelein, 2008).

성향점수로 짝지은 코호트에서 당뇨병 발생률은 고강도 스타틴군에서 20.6 (95% CI: 19.78-21.49)이었고, 스타틴-에제티미브 병용군에 비하여 17.43 (95% CI: 15.00-19.86)이었다. 고강도 스타틴군에 비해 스타틴-에제티미브 병용군의 당뇨병 발생의 보정한 상대위험도는 0.96 (95% CI: 0.78-1.18)으로 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 스타틴-에제티미브 병용요법과 스타틴 단독요법의 당뇨병 발생을

비교한 임상연구는 수행되지 않았으나, 인슐린 저항성, HbA1c를 비교하는 임상시험들이 수행되었다. Moutzouri 등에 따르면 LDL 목표를 도달하지 못한 153명의 환자에서 심바스타틴 40mg, 로수바스타틴 10mg, 심바스타틴/에제테미브 10/10mg을 12주 복용 후 인슐린 저항성 변화를 비교하였을 때 3군에서 모두 HOMA-IR가 통계적으로 유의하게 증가하였으며 세 군간 차이는 없는 것으로 나타났다 (Moutzouri, 2011). 우리나라의 고콜레스테롤혈증 환자 90명을 대상으로 아토바스타틴 20mg, 로수바스타틴 10mg, 아토바스타틴/에제티미브 5mg/5mg 등 세 군으로 무작위배정하여 8주간 복용 후 지질변화와 혈당 조절 관련 지표 변화를 비교한 연구에 따르면 HOMA-IR가 세 군간 차이가 없는 것으로 나타났다(Her, 2010). 본 연구의 고강도 스타틴군과 스타틴-에제티미브 병용군의 개별 스타틴 분포를 파악해 볼 때 고강도 스타틴 군의 경우 아토바스타틴 (71.6%), 로수바스타틴(22.6%), 심바스타틴(6.9%) 순이었고, 스타틴-에제티미브 병용군의 주로 에제티미브와 심바스타틴의 복합제였기 때문에 로수바스타틴, 아토바스타틴, 심바스타틴의 equivalent dose에서 인슐린 저항성의 차이가 없었다는 위 연구를 통해 본 연구결과의 해석이 일부 가능할 것으로 생각된다. 또한, 스타틴 종류에 따른 당뇨병 발생위험을 비교한 RCT연구와 코호트 연구에서 모두 본 연구에 포함된 심바스타틴, 로수바스타틴, 아토바스타틴간 차이를 밝히지 못하였다 (Pedersen, 2005;Carter, 2013;Cho, 2014;Danaei, 2013).

연령에 따라 층화하였을 때 65세 이상 노인인구에서 스타틴-

에제티미브 병용요법이 스타틴 단독요법에 비해 당뇨병 발생을 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 13개의 임상시험을 메타분석한 연구에서 메타-회귀 분석한 결과 스타틴 사용으로 인한 당뇨병 발생에서 연령이 통계적으로 유의한 위험요인 (p=0.019)이었고, 스타틴을 처방받는 노인환자에 대해서 이상혈당증(dysglycemia)에 대한 검사가 유용할 것으로 권고하고 있다(Sattar, 2010). 노인환자에서 당뇨병의 위험이 더 큰 것은 연령 관련 β-cell 감소의 영향일 가능성이 있으며 (Sampson, 2011), 스타틴의 당뇨병 발생위험이 용량-반응관계 있는 것을 고려해볼 때 노인환자에서 두 군간 차이가 크게 나타났을 가능성이 있으며 노인환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구는 전국민을 포함하는 보험청구자료를 이용하여 우리나라의 스타틴 처방받은 전 환자를 포함하였으므로 연구결과를 우리나라 인구집단을 대표할 수 있다는 장점이 있다. 또한 연구대상자를 LDL-C의 강하 정도가 유사한 약제를 선택한 환자군으로 제한하고, 성향점수를 이용한 짝짓기를 수행하여 약물선택에 영향을 미칠 수 있는 질환, 동반약제 사용 등의 요인을 충분히 고려하고자 하였으며 이를 통해 두 군간 비교성을 확보하기 하여 노력하였다. 그리고 실제 의료현장의 진단 및 처방에 대한 자료를 이용하였기 때문에 임상시험에 비해 실제 임상 상황을 반영한 결과라고 해석할 수 있다. 스타틴 단독제제, 스타틴/에제티미브 복합제 및 에제티미브는 처방의약품이므로 노출변수에 대한 정보를 정확히 수집할 수 있었다. 기존의 스타틴과 에제티미브 병용군에 대한 연구가 작은 연구대상수를 포함한 것과 달리

본 연구에서는 충분한 연구대상자를 확보하여 심뇌혈관계질환위험을 일차변수로 평가하였다는 장점이 있다.

하지만 본 연구의 자료원은 의료보험 청구목적으로 구축되었기 때문에 지질 수치 등 임상검사 결과, 중증도, 생활습관 등에 대한 정보를 파악할 수 없는 제한점이 있다. 또한, 진단명 타당도 등에 대해 추가적인 확보가 필요하다. 심평원 청구자료에 대해 본 연구의 결과변수에 포함된 허혈성 뇌졸중, 급성심근경색, 당뇨병에 대해 진단명 타당도 연구가 수행되어 각각 일치율이 70% 이상, 83.4%로 조사된 바 있으나 (Kimm, 2012) 본 연구가 수행된 자료와 기간에 차이가 있다.

기존에 스타틴과 에제티미브 병용이 당뇨병 발생에 미치는 영향을 파악한 연구가 수행되지 않았고, 대리변수인 인슐린 저항성을 평가변수로 수행된 연구(Moutzouri, 2011;Her, 2010)에 비해 본 연구는 우리나라 전체 인구집단에 대한 스타틴과 에제티미브의 병용을 파악하여 더 큰 연구대상수와 관찰기간을 확보하였으나, 통계적 검정력은 약 40%로 산출되었다. 본 연구에서는 당뇨병 발생은 진단명과 당뇨병 약제를 처방 받은 경우로 정의하였기 때문에 진단명으로 당뇨병을 정의한 경우보다 당뇨병 발생률을 과소추정 하였을 가능성이 있다. 추후 스타틴과 에제티미브 병용과 당뇨병 발생에 대한 연구를 수행할 때 본 연구 결과에 기반하여 통계적 검정력을 갖춘 연구를 계획할 수 있을 것이다. 과거력이 없는 환자를 대상으로 고강도 스타틴군과 스타틴-에제티미브 병용군의 심뇌혈관계질환의 발생을 비교하기 위해서는 충분히 긴 추적관찰기간 필요할 것으로 보인다. 본 연구에서 최소 3년,

최대 4년 동안 추적관찰기간을 확보할 수 있었고, 14개의 무작위배정 임상시험을 메타분석한 결과 스타틴의 심혈관계질환 감소효과는 1년 이후 통계적으로 유의하게 확인되는 것으로 고려할 때 본 연구의 결과가 의미 있을 것으로 생각된다.

5. 결론

본 연구는 우리나라 건강보험심사평가자료를 이용하여 스타틴과 에제티미브 병용요법과 고강도 스타틴 단독 요법이 심뇌혈관계질환 및 당뇨병 발생에 미치는 영향을 비교하기 위한 후향적 코호트 연구이다.

본 연구결과, 스타틴과 에제티미브 병용이 고강도 스타틴군에 비해 심뇌혈관계질환 발생을 상대적으로 감소시키는 것으로 나타났고, 당뇨병 발생의 경우 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 이를 통해, 우리나라에서 고콜레스테롤혈증 치료 및 심뇌혈관계질환 예방을 위해 스타틴 계열 약물을 선택할 때 근거자료를 제공할 수 있을 것이다.

6. 참고 문헌

1. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, East C, Glasser S, Kell S, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. J Am Coll Cardiol. 1998;32(1):140-146.
2. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;338:b2376.
3. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P and Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. J Am Coll Cardiol. 2008;52(22):1769-1781.
4. LaRosa JC, He J and Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 1999;282(24):2340-2346.
5. Executive Summary of The 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). JAMA. 2001;285(19):2486-2497.
6. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular

disease in the adult - 2009 recommendations. Can J Cardiol. 2009;25(10):567-579.

7. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, et al. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. J Atheroscler Thromb. 2007;14(2):45-50.
8. Raymond CB, Morgan SG, Katz A and Kozyrskyj AL. A population-based analysis of statin utilization in British Columbia. Clin Ther. 2007;29(9):2107-2119.
9. Li M, Ong KL, Tse HF and Cheung BM. Utilization of lipid lowering medications among adults in the United States 1999-2006. Atherosclerosis. 2010;208(2):456-460.
10. Yang BR, Kim YJ, Seong JM, Choi NK, Shin JY, Ahn SH, et al. Prescription Patterns of Statins for Elderly Patients in Korea. Journal of Pharmcoepidemiology and risk management. 2012;5:15-24.
11. Harper CR and Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. Curr Opin Lipidol. 2007;18(4):401-408.
12. Jones P, Kafonek S, Laurora I and Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 1998;81(5):582-587.
13. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with

primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation. 2003;107(19):2409-2415.

14. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2002;40(12):2125-2134.
15. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, Sibbring GC, Tershakovec AM, Davies GM, et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2011;27(6):1191-1210.
16. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008;358(14):1431-1443.
17. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008;359(13):1343-1356.
18. Meaney A, Ceballos G, Asbun J, Solache G, Mendoza E, Vela A, et al. The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. J Clin Pharmacol. 2009;49(7):838-847.
19. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. 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(9784):2181-2192.

20. American Heart Association. Cholesterol-lowering drug with different action adds to statin's reduction of cardiovascular risk American Heart Association Meeting Report Abstract LBCT.02 2014 [cited 2014 Dec 17]. Available from: http://newsroom.heart.org/news/cholesterol-lowering-drug-with-different-action-adds-to-statins-reduction-of-cardiovascular-risk.
21. Patel AY, Pillarisetti J, Marr J and Vacek JL. Ezetimibe in combination with a statin does not reduce all-cause mortality. J Clin Med Res. 2013;5(4):275-280.
22. Lin CF, Gau CS, Wu FL, Hsiao FY, Bai CH and Shen LJ. Impact of ezetimibe coadministered with statins on cardiovascular events following acute coronary syndrome: a 3-year population-based retrospective cohort study in Taiwan. Clin Ther. 2011;33(9):1120-1131.
23. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2001;103(3):357-362.
24. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., 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):2195-2207.
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. Lancet. 2010;375(9716):735-742.

26. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA. 2011;305(24):2556-2564.
27. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs 2012 [cited 2014 Dec 17]. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm.
28. Zhong Y, Wang J, Gu P, Shao J, Lu B and Jiang S. Effect of ezetimibe on insulin secretion in db/db diabetic mice. Exp Diabetes Res. 2012;2012:420854.
29. Dagli N, Yavuzkir M and Karaca I. The effects of high dose pravastatin and low dose pravastatin and ezetimibe combination therapy on lipid, glucose metabolism and inflammation. Inflammation. 2007;30(6):230-235.
30. Yagi S, Akaike M, Aihara K, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S, et al. Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and microalbuminuria in patients with hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2010;17(2):173-180.
31. Kishimoto M, Sugiyama T, Osame K, Takarabe D, Okamoto M and Noda M. Efficacy of ezetimibe as monotherapy or combination therapy in hypercholesterolemic patients with and without diabetes. J Med Invest. 2011;58(1-2):86-94.
32. Kikuchi K, Nezu U, Inazumi K, Miyazaki T, Ono K, Orime K, et al. Double-blind randomized clinical trial of the effects of ezetimibe on postprandial

hyperlipidaemia and hyperglycaemia. J Atheroscler Thromb. 2012;19(12):1093-1101.

33. Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies. Am J Med. 2009;122(2):114-120.

34. Ruokoniemi P, Sund R, Arffman M, Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Keskimaki I, et al. Are statin trials in diabetes representative of real-world diabetes care: a population-based study on statin initiators in Finland. BMJ Open. 2014;4(6):e005402.

35. Bandyopadhyay S, Bayer AJ and O'Mahony MS. Age and gender bias in statin trials. QJM. 2001;94(3):127-132.

36. Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley GR, Ricordeau P and Ravaud P. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. PLoS One. 2012;7(3):e33559.

37. Goldenberg MM. Pharmaceutical approval update. P T. 2013;38(7):389-403.

38. Korea National Statistical Office. Korean Standard Classification of Diseases (KCD). 2010; [cited 2014 Dec 17]. Available from: http://www.nso.go.kr/std2006/k07c__0000/k07cb_0000/k07cb_0000.html.

39. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. Med Care. 2005;43(11):1130-1139.

40. Catalan VS and LeLorier J. Predictors of long-term persistence on statins in a subsidized clinical population. Value Health. 2000;3(6):417-426.

41. Rosenbaum PR and Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. Biometrika. 1983;70(1):41-55.
42. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. Biometrics. 1983;39(2):499-503.
43. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. Stat Med. 2009;28(25):3083-3107.
44. Pauriah M, Elder DH, Ogston S, Noman AY, Majeed A, Wyatt JC, et al. High-potency statin and ezetimibe use and mortality in survivors of an acute myocardial infarction: a population-based study. Heart. 2014;100(11):867-872.
45. Hayek S, Canepa Escaro F, Sattar A, Gamalski S, Wells KE, Divine G, et al. Effect of ezetimibe on major atherosclerotic disease events and all-cause mortality. Am J Cardiol. 2013;111(4):532-539.
46. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, Musliner TA, Tershakovec AM, White JA, et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. Am Heart J. 2014;168(2):205-212 e201.
47. Keizer HG. The "Mevalonate hypothesis": a cholesterol-independent alternative for the etiology of atherosclerosis. Lipids Health Dis. 2012;11:149.
48. Myocardial Infarction Genetics Consortium I, Stitziel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, et al. Inactivating mutations in NPC1L1

and protection from coronary heart disease. N Engl J Med. 2014;371(22):2072-2082.

49. Geach T. Coronary heart disease: NPC1L1 mutations lower CHD risk. Nat Rev Cardiol. 2014.

50. Hegele RA, Guy J, Ban MR, Wang J. NPC1L1 haplotype is associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. Lipids Health Dis. 2005;4:16.

51. Simon JS, Karnoub MC, Devlin DJ, Arreaza MG, Qiu P, Monks SA, et al. Sequence variation in NPC1L1 and association with improved LDL-cholesterol lowering in responseto ezetimibe treatment. Genomics. 2005;86(6):648-56.

52. Maeda T, Honda A, Ishikawa T, Kinoshita M, Mashimo Y, Takeoka Y, et al. A SNP of NPC1L1 affects cholesterol absorption in Japanese. J Atheroscler Thromb. 2010 Apr 30;17(4):356-60.

53. Kashiwabara Y, Kobayashi Y, Koba S, Kohyama N, Ohbayashi M, Murayama J, et al. Gene polymorphism and frequencies of the NPC1L1 Gene (rs2072183, rs217434 and rs217428) in Japanese patients with dyslipidemia. J Clin Pharm Ther. 2014;39:551-4.

54. Chen CW, Hwang JJ, Tsai CT, Su YN, Hsueh CH, Shen MJ, et al. The g.-762T>C polymorphism of the NPC1L1 gene is common in Chinese and contributes to a higher promoter activity and higher serum cholesterol levels. J Hum Genet. 2009;54(4):242-7.

55. Miao L, Yin RX, Hu XJ, Wu DF, Cao XL, Li Q, et al. Association of rs2072183 SNP and serum lipid levels in the Mulao and Han populations. Lipids Health Dis. 2012;11:61
56. Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Sajjan S, Ramey DR, Neff D, et al. Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:719-727.
57. Okada K, Iwahashi N, Endo T, Himeno H, Fukui K, Kobayashi S, et al. Long-term effects of ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis. 2012;224(2):454-456.
58. Zhang T, Wu WF, Liu Y, Wang QH, Wang LY and Mi SH. Change in cholesterol absorption and synthesis markers in patients with coronary heart disease after combination therapy with simvastatin plus ezetimibe. Chin Med J (Engl). 2013;126(9):1618-1623.
59. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. 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(9753):1670-1681.
60. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P and Tybjaerg-Hansen A. Non-fasting triglycerides and risk of for myocardial infarction and death among women and men. Ugeskr Laeger. 2007;169(45):3865-3868.

61. Migdalis I, Efthimiadis A, Pappas S, Alexopoulos D, Vlasserou F and Mikhailidis DP. Clinical experience with ezetimibe/simvastatin in a Mediterranean population. Curr Med Res Opin. 2009;25(10):2571-2576.
62. Lee SH, Park S, Kang SM, Jang Y, Chung N and Choi D. Effect of atorvastatin monotherapy and low-dose atorvastatin/ezetimibe combination on fasting and postprandial triglycerides in combined hyperlipedemia. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2012;17(1):65-71.
63. Tamaki N, Ueno H, Morinaga Y, Shiiya T and Nakazato M. Ezetimibe ameliorates atherosclerotic and inflammatory markers, atherogenic lipid profiles, insulin sensitivity, and liver dysfunction in Japanese patients with hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2012;19(6):532-538.
64. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. Circulation. 2005;111(18):2356-2363.
65. Pesaro AE, Serrano CV, Jr., Fernandes JL, Cavalcanti AB, Campos AH, Martins HS, et al. Pleiotropic effects of ezetimibe/simvastatin vs. high dose simvastatin. Int J Cardiol. 2012;158(3):400-404.
66. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. Lancet. 2014.
67. Kurobe H, Aihara K, Higashida M, Hirata Y, Nishiya M, Matsuoka Y, et al. Ezetimibe monotherapy ameliorates vascular function in patients with

hypercholesterolemia through decreasing oxidative stress. J Atheroscler Thromb. 2011;18(12):1080-1089.

68. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine. 2008;358(14):1431-1443.

69. Moutzouri E, Liberopoulos E, Mikhailidis DP, Kostapanos MS, Kei AA, Milionis H, et al. Comparison of the effects of simvastatin vs. rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on parameters of insulin resistance. Int J Clin Pract. 2011;65(11):1141-1148.

70. Her AY, Kim JY, Kang SM, Choi D, Jang Y, Chung N, et al. Effects of atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, and atorvastatin/ezetimibe 5 mg/5 mg on lipoproteins and glucose metabolism. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2010;15(2):167-174.

71. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294(19):2437-2445.

72. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR and Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. BMJ. 2013;346:f2610.

73. Cho Y, Lee MJ, Choe EY, Jung CH, Joo DJ, Kim MS, et al. Statin therapy is associated with the development of new-onset diabetes after

transplantation in liver recipients with high fasting plasma glucose levels. Liver Transpl. 2014;20(5):557-563.

74. Danaei G, Garcia Rodriguez LA, Fernandez Cantero O and Hernan MA. Statins and risk of diabetes: an analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. Diabetes Care. 2013;36(5):1236-1240.

75. Sampson UK, Linton MF and Fazio S. Are statins diabetogenic? Curr Opin Cardiol. 2011;26(4):342-347.

76. Kimm H, Yun JE, Lee SH, Jang Y and Jee SH. Validity of the diagnosis of acute myocardial infarction in korean national medical health insurance claims data: the korean heart study (1). Korean Circ J. 2012;42(1):10-15.

Abstract

Background: Hypercholesterolemia is a risk factor of cardiovascular disease, and statin is the first-line therapy of treatment. As high-potency statin was known to be associated with muscular adverse events and diabetes, statin and ezetimibe combination therapy was introduced for effective lipid lowering therapy. It is important to evaluate the risk of clinical outcome related to statin and ezetimibe combination therapy such as cardio-cerebrovascular disease (CVD) and diabetes mellitus (DM) compared with statin monotherapy.

Objective: To compare the risk of incident CVD and diabetes mellitus investigate in patient who statin-ezetimibe combination therapy versus those who began high-potency statin monotherapy.

Methods: We conducted a retrospective cohort study using Korean Health Insurance Review & Assessment Service database between 2008 and 2012. Patients aged 20 to 99 patient who prescribed statin, or statin and ezetimibe in 2009 were included, and patients began therapy with low-potency statin, patients with history of either study drug prescription were excluded. Databases for analysis of each outcome, CVD and DM, were constructed respectively after

excluding patients with history of primary outcome. Incident CVD was identified as admission due to acute myocardial infarction (I21), ischemic stroke (I63), or procedure included coronary artery bypass graft, percutaneous coronary intervention, thrombolytic treatment, or percutaneous transluminal angioplasty. Incident DM was defined as diabetes code (E10-14) and antidiabetic prescription. We matched patients with statin-ezetimibe combination therapy to statin monotherapy using a propensity score (PS). Hazard ratio (HRs) associated with statin-ezetimibe combination therapy versus statin monotherapy was estimated by Cox proportional hazards model.

Results: We identified 17,040 patients with statin-ezetimibe combination therapy and 196,769 patients with statin monotherapy for CVD study and 14,557 patients with statin-ezetimibe combination therapy and 169,162 patients with statin monotherapy for DM study. Compared to statin monotherapy, the adjusted HRs (95% confidence interval) of statin-ezetimibe combination therapy for incident CVD was 0.65 (95% CI: 0.47-0.91) in PS-matched cohort, and adjusted hazard ratio for incident DM was 0.96 (95% CI: 0.78-1.18) in PS-matched cohort.

Conclusion: Statin-ezetimibe significantly decreased risk of incident CVD compared with statin monotherapy, however the risk of incident of DM was not different between two groups.

Keywords: statin, hypercholesterolemia, ezetimibe, cardiovascular diseases, cerebrovascular disorders, myocardial infarction, diabetes mellitus

Student number: 2011 -30606