

Dyslipidemia in Older Adults and Management of Dyslipidemia in Older Patients

Kwang-il Kim

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

노인과 이상지질혈증

김광일

분당 서울대학교병원 내과

In Korea, the number of older adults, particularly of the very elderly people, is expected to be increasing for the upcoming years. This demographic change has profound implication for medical and health care systems. As more people live a longer life, it is important to understand the chronic diseases or health problems which affect the health status or quality of life among the older adults. It has been well established that cardio-cerebrovascular diseases have important roles and impacts on functional capacity and health status of older adults. Recently, many risk factors which increase the risk of cardio-cerebrovascular diseases have been identified. Among them, dyslipidemia is one of the most important risk factor for cardio-cerebrovascular disease. However, there remain several questions regarding the clinical importance of dyslipidemia in older adults, safety and efficacy issue in treating dyslipidemia with statin in older adults, and the relationship between genetic factors associated with lipid profile and longevity. In this review, I will discuss current evidence and data on the topic of dyslipidemia in older adults.

Key Words: Dyslipidemia, Older adults, Cardiovascular disease, Statin

서론

우리나라는 이미 지난 2000년 65세 이상의 인구가 7.2%를 차지하여 고령화 사회(aging society)에 진입하였고 2026년에는 20%를 넘어 초고령 사회(super-aged society)가 될 것으로 전망된다. 특히 80세 이상의 초고령자의 증가 속도가 두드러져서 2005년 80세 이상의 인구가 전체 인구 중 1.4%에 불과하였지만 2050년에는 전체 인구의 14%를 차지할 것으로 예상된다.¹

우리나라의 고령화는 세계에서 유래를 찾아볼 수 없을 정도로 빠른 속도로 진행되고 있기 때문에 노인에서 흔한 질환 및 노인의

삶의 질과 건강수준에 영향을 미치는 질환에 대한 관심과 적절한 대비책이 마련되어야 할 것이다. 이러한 측면에서 향후 우리나라에서는 심뇌혈관계 질환의 임상적 중요성이 더욱 부각될 것으로 예상된다. 즉, 심뇌혈관계 질환으로 인한 사망의 대다수가 노인에서 발생하며, 신생물 질환에 의한 사망은 초고령자에서 감소하는 추세를 보이는 것에 비해 심뇌혈관 질환에 의한 사망률은 지속적으로 증가하고, 심뇌혈관 질환으로 인해 일상생활 수행능력의 장애를 초래함으로써 기능의존의 위험성이 증가된다는 점을 고려할 때 노인에서 심뇌혈관계 질환의 중요성은 앞으로 더욱 더 강조될 것이다.

Received: May 19, 2015

Revised: May 29, 2015

Accepted: June 1, 2015

Corresponding Author: Kwang-il Kim Kim, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Gumi-ro 166, Bundang-gu, Seongnam-si, Kyeonggi-do 463-707, Korea

Tel: +82-31-787-7032, Fax: +82-31-787-4052, E-mail: kikum907@snu.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

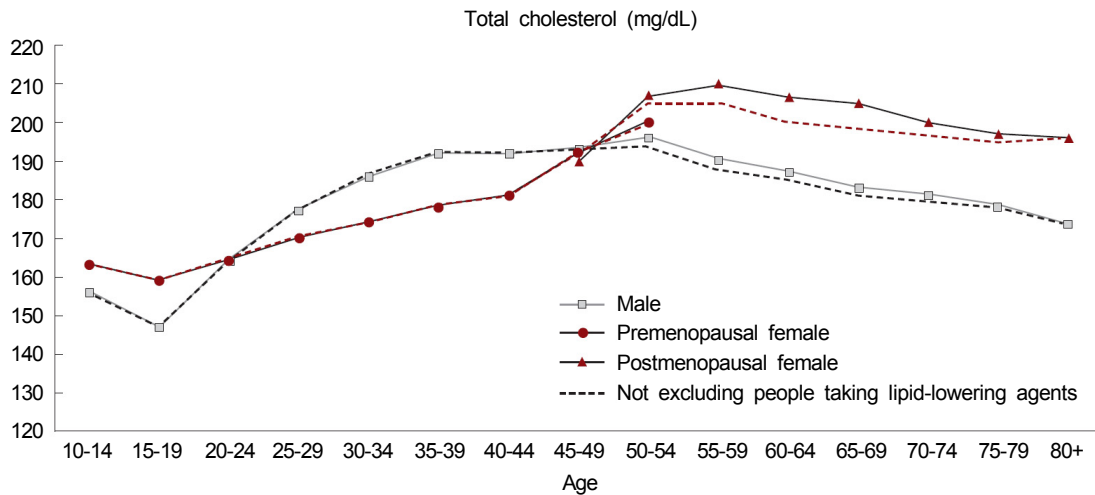


Fig. 1. Distribution of total cholesterol in Korean adults for age, sex, and menopausal status

본 원고에서는 향후 더욱 더 중요한 임상 문제가 될 심뇌혈관 질환의 위험요인인 이상지질혈증에 대해 노화에 따른 변화, 스타틴 치료에 있어서 젊은 성인과 차이, 그리고 건강장수의 지표로서 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤의 의의에 대해 알아보도록 하겠다.

1. 연령 증가에 따른 콜레스테롤 수치의 변화와 임상적 의의

연령이 증가함에 따라 혈중 콜레스테롤 수치의 변화가 관찰된다.² 특히 여성의 경우에는 폐경이라고 하는 특정 시기를 전후로 하여, 혈중 콜레스테롤과 중성지방의 수치가 급격하게 변화하게 되고, 이러한 변화가 폐경이후 여성에서 심혈관질환의 위험도가 증가하는 현상과 관련되어 있는 것으로 알려져 있다(Fig. 1).³ 따라서 노인 연령층에서는 남자보다 여자의 혈중 총콜레스테롤, 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤, 중성지방 수치가 높고, 여성에서 폐경이후 HDL 콜레스테롤 수치가 급격하게 감소하기 때문에 총콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 수치도 노인에서는 여성이 더 높다는 점을 주목해야 할 것으로 생각된다.

일반적으로 노인에서는 연령이 증가할수록 총콜레스테롤 수치와 LDL 콜레스테롤 수치가 감소하게 되며, 일부 코호트 연구 결과에서는 혈중 콜레스테롤 수치와 사망률은 역의 상관관계를 보여, 너무 낮은 혈중 콜레스테롤 수치가 오히려 노인에서는 나쁜 예후와 관련될 수 있다는 우려가 제시된 적이 있었다. 즉, 2001년 발표된 Honolulu Heart Program 코호트 연구 결과에 따르면

3,572명을 총콜레스테롤 수치에 따라 4 그룹으로 나누어 추적 관찰한 결과 예상과는 달리 혈중 총콜레스테롤 수치가 낮을수록 사망률이 높은 결과를 보였다.⁴ 이러한 결과를 토대로 노인에서 콜레스테롤의 과도한 저하는 감염증, 암 발생 등의 증가로 인해 사망률이 증가될 수 있다는 우려가 제시되었다. 그러나 콜레스테롤이 낮았던 그룹이 보다 고령이었고 체중감소가 동반된 환자가 많았다는 점을 고려할 때 콜레스테롤에 의한 차이보다 다른 요소(고령, 전신상태 불량)가 환자의 예후와 관련되었다는 분석이 보다 적합하다고 생각된다. 특히 고령의 환자에서 관찰되는 낮은 콜레스테롤 수치는 동반질환, 노쇠, 콜레스테롤 대사의 변화, 영양 불량 등이 원인으로 생각되며, 일부에서는 콜레스테롤이 낮은 사람들이 오래 생존하기 때문에 관찰되는 현상으로 설명하기도 한다. 그러나 Rancho Bernardo Study 등의 종적관찰연구(Longitudinal study)에서도 연령이 증가할수록 콜레스테롤 수치가 낮아진다는 사실이 밝혀지면서, 단순히 생존이 증가함에 따라 나타나는 현상은 아닌 것으로 생각된다.⁵

결론적으로 노인에서는 연령이 증가할수록 혈중 콜레스테롤 수치는 감소하는 경향을 관찰할 수 있으나, 노인 환자는 젊은 성인에 비해 심뇌혈관 질환의 발생 위험이 증가되어 있기 때문에 노인에서 관찰되는 이상지질혈증도 절대적인 수치로 비교하면 중요한 위험인자이며, 오히려 치료를 통해 콜레스테롤 수치를 낮추었을 때 기대되는 이득은 더 크다고 할 수 있겠다(Fig. 2).⁶

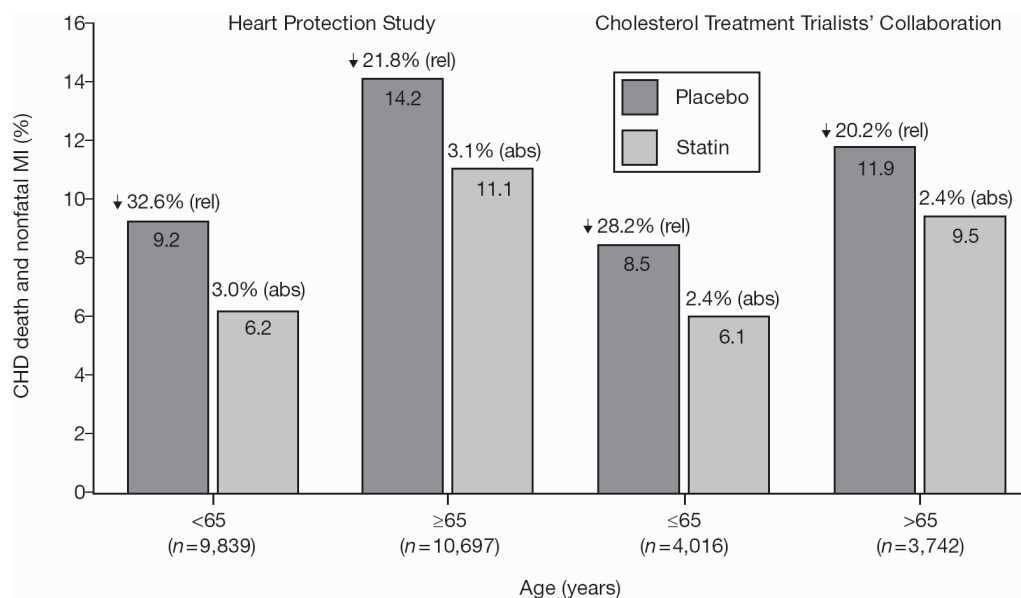


Fig. 2. Comparison of relative (rel) and absolute (abs) risk reduction with statin therapy between patients aged < 65 years and patients aged ≥ 65 years

Table 1. Genetic variation modulate HDL metabolism and longevity

Genes	Polymorphisms	Population	Results
APOA1	<i>Msp</i> 1	Italian cohort	P allele was dominant in the oldest elderly
CETP	Intron 14 G to A	Japanese cohort	Intron 14 splicing defect was less frequent in subjects >80 years old
CETP	Intron 14 G to A	Japanese centenarians	No association with longevity
CETP	G445A	Japanese centenarians	No association with longevity
CETP	<i>Taq</i> IB	Japanese centenarians	No association with longevity
CETP	1405V	Ashkenazi	VV genotype was dominant in probands with longevity
LPL	<i>Pvu</i> II	Japanese centenarians	No association with longevity
LPL	<i>Hind</i> III	Japanese centenarians	No association with longevity
HL	- 514 C/T	Japanese centenarians	No association with longevity
ABCA1	219 R/K	Japanese centenarians	No association with longevity
PON1	Codon 192	Italian centenarians	B allele was more frequent in centenarians

2. HDL 콜레스테롤과 장수

HDL 콜레스테롤은 콜레스테롤 대사에 관여하여 여분의 콜레스테롤을 간으로 수송하여 담도를 통해 배설시킴으로써 죽상동맥경화의 위험성을 감소시키지만, 그 자체가 항염증, 항산화, 항혈전 기전을 통해 심혈관 질환의 발생위험을 낮추는 데에도 기여한다. 한가지 흥미로운 사실은 백세인과 같이 장수를 하는 대상자들이 보여주는 유전적 특성 중에 HDL 대사에 관련된 유전적 변이가 흔히 관찰되며, 장수인 가계에는 HDL 콜레스테롤 수치가 낮은 사람이 드물다는 점이다(Table 1).⁷

또한 장수인 및 그 직계가족의 경우 단순히 HDL 콜레스테롤

수치뿐 아니라 입자의 크기도 보다 크다는 사실이 밝혀짐으로써 양적인 변화뿐 아니라, 질적으로도 차이를 보인다는 사실이 보고된 바 있다. 따라서 일반적으로는 연령이 증가함에 따라 HDL 콜레스테롤 수치가 감소하지만, 장수가계에서는 HDL 대사에 관여하는 유전적인 변이를 동반함으로써 연령 증가에 따른 HDL 콜레스테롤 수치가 감소되지 않는 것이 보다 긴 수명을 유지할 수 있는 원인으로 생각된다. 하지만 아직까지 HDL 콜레스테롤과 수명의 상관관계에 대해서는 직접적인 인과관계가 검증된 단계가 아니며, 추후 HDL 콜레스테롤 수치를 높여줄 수 있는 약제를 임상에서 사용할 수 있게 되면 보다 확실하게 규명될 수 있을 것으로 생각된다.⁸

3. 노인 환자에서 고콜레스테롤혈증의 치료

노인에서는 이상지질혈증의 유병률이 증가하며, 관동맥질환의 고위험군에 해당되는 경우가 많아 지질강화요법에 의해 많은 이득을 볼 수 있을 것으로 기대된다. 그러나 최근까지도 고령인구에서 콜레스테롤과 심혈관 질환의 상관관계, 특히 사망률과의 관계에 대해서는 논란이 있어왔다. 또한 노인에서 스타틴을 사용하였을 때 안전성과 부작용 발생위험에 대한 우려에 대한 의문이 끊임없이 제기되었다. 이러한 논란은 노인에서 심혈관 질환의 예방을 위한 스타틴의 유용성을 검증하기 위한 연구 결과가 발표되면서 많은 부분 해결되었지만, 아직까지도 80세 이상의 초고령자, 노쇠한 노인 등 임상연구의 대상에서 제외된 환자군에서 콜레스테롤 수치와 심혈관 질환 및 사망률의 상관관계, 그리고 스타틴 치료의 효용성에 대해서는 근거가 부족한 상태이다.

노인 환자에서 심혈관 질환의 발생 위험이 젊은 성인에 비해 높은 점을 고려하면 비록 스타틴 사용에 따른 상대적인 위험도 감소가 노인 환자에서 낮다고 하여도, 절대적인 이득은 오히려 클 수 있고, 따라서 노인 환자에서 스타틴의 사용은 비용-대비 효과 측면에서도 효과적일 것으로 생각된다. 실제로 Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) 연구는 70세 이상의 환자를 대상으로 pravastatin의 유용성과 안전성을 알아보고자 수행된 연구로 노인 환자에서도 스타틴 사용은 심혈관 질환의 발생 및 심혈관 질환에 의한 사망률을 통계적으로 유의하게 감소시킴을 보고하였다.⁹ 또한 최근 JUPITER 연구의 하위 분석에서 LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 미만이고 hsCRP 2.0 mg/L인 70세 이상에서도 rosuvastatin 사용이 심혈관 질환의 발생을 감소시키는 것으로 관찰되어 노인에서도 스타틴이 일차예방에 유용할 수 있음을 보여주었다.¹⁰ 하지만 60세-75세 연령의 전체 미국인 중 2013년 ACC/AHA 치료 지침에서 제시하는 스타틴을 사용해야 하는 대상자에 해당하는 경우가 77%에 해당하고, 특히 10년 심뇌혈관질환 위험도 7.5%이상인 경우가 절반정도이기 때문에 과연 이러한 권고가 비용-대비 효과 측면에서 유용한지, 그리고 약제 사용에 의한 이상반응의 위험성은 무시할만한 정도인가에 대한 우려가 제시되고 있다.¹¹

한편, 심뇌혈관 질환 환자에서 스타틴을 사용한 이차예방 연구에서도 젊은 성인과 비슷한 유용성이 있음이 보고된 바 있다. 즉, TNT 연구와 CARDS 연구에서 65세 이상의 노인만을 분석한 하위 연구에서도 스타틴의 사용이 노인에서 유의하게 심혈관 질환

의 발생을 줄였으며 안전성 측면에서도 문제가 없는 것으로 나타났다.^{12,13} 심근경색 후 관동맥질환 발생에 미치는 pravastatin의 효과를 알아보기 위해 수행된 Cholesterol and Recurrent Events (CARE) 연구에서 주요 관동맥질환, 관동맥 질환에 의한 사망, 그리고 뇌졸중 등의 주요 심뇌혈관 사건이 유의하게 감소함을 관찰하였다.¹⁴ 이와 같이 심혈관 질환을 동반한 노인 환자에서 스타틴의 사용은 젊은 성인과 비교하여도 큰 문제점 없이 유용한 것으로 알려져 있다. 하지만 노인 수축기 심부전 환자를 대상으로 한 Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) 연구에서는 rosuvastatin 사용이 심혈관 질환의 발생 및 이로 인한 사망률을 감소시키지는 못하였다.¹⁵

이러한 연구 결과들을 종합하여 미국의 2013 ACC/AHA 치료 지침에서는 75세가 넘는 경우에 이미 스타틴을 사용하고 있고 부작용이 없는 경우에는 지속적으로 사용할 것을 권장하였다. 이차예방에서는 젊은이에게 사용되는 고강도 스타틴은 고령에서는 근거가 부족하므로 사용하지 말고, 중간강도의 스타틴을 사용할 것을 권장하였다. 일차예방에서는 동반질환, 안전성 검토, 치료의 순위를 감안하여 스타틴 투여 여부를 결정할 것을 권고하였다. 반면에 2011년 ESC/EAS¹⁶ 치료 지침에서는 노인도 일차 및 이차 예방 모두에서 젊은이와 그 효과 면에서 차이가 없으므로 같이 치료하되, 동반질환이나 다수의 타 약제를 복용하는 경우가 많으므로 약물 상호작용과 스타틴의 부작용에 주의할 것을 권장하였다. 하지만 아직까지 75세 이상, 특히 동반질환이 많고 신체적으로 건강하지 못한 노인들의 경우 임상연구에서 제외되었기 때문에 실제 이들 환자를 어떻게 치료할 것인가에 대해서는 근거가 불충분하다고 생각된다.

4. 노인 환자에서 스타틴 치료와 관련된 논란들

노인 환자에서는 스타틴 사용에 따른 약물 이상반응의 위험성을 고려해야 한다. 특히 노인 환자는 여러 가지 질병에 동시에 이환되어 있으며, 장기 기능저하로 인해 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 등 약동학적 변화가 예상되며, 약물 상호작용의 위험성이 증가하게 된다. 특히 스타틴 사용 후 횡문근 용해증이나 간효소 수치 상승 등의 약물 이상반응에 대한 우려가 제시되었다. 하지만 현재까지 결과로는 노인 환자에서 스타틴 사용에 따른 이득은 젊은 성인 환자와 비교하여 큰 차이가 없으며 횡문근 용해증이나 간효소 수치의 상승과 같은 약물 이상반응도 유의하게 증가하지는 않아 노인 환자에서도 스타틴을 안전하게 사용할 수 있을 것으로 보인다.

최근에는 노인 환자에서 흔한 문제인 보행장애가 스타틴을 사용하는 그룹에서 보다 더 빈번하게 발생하고, 이러한 부작용이 노인의 전반적인 일상생활 수행능력을 감퇴시킬 수 있다는 우려가 제시되고 있다.¹⁷ 따라서 이상지질혈증이 동반되어 있거나, 심혈관 질환의 고위험군인 노인 환자에서 일차예방 목적으로 스타틴을 사용하는 것에 대한 근거는 있으나, 스타틴의 사용에 따른 비용-대비효과 및 장기간 사용하였을 때 안전성에 대해서는 아직까지 계속적으로 논란이 제기되고 있으며, 젊은 성인에서는 문제되지 않는 사소한 이상반응의 경우에도 노인 환자의 삶의 질과 건강수준에는 영향을 미칠 수 있다는 점을 고려해야 할 것으로 생각된다.

결론

연령이 증가함에 따라 혈중 콜레스테롤 수치는 변화하며, 이는 콜레스테롤 대사 변화 및 동반질환, 영양상태 등 여러 가지 원인에 의해 나타나는 현상으로 생각된다. 하지만 노인에서도 이상지질혈증은 심뇌혈관질환의 중요한 위험인자이며, 스타틴 등의 약제를 사용하여 치료하는 것은 비록 젊은 성인에 비해 상대적 이득은 적다고 하여도, 절대적인 이득은 비슷하거나 오히려 더 클 수 있다는 점을 주목할 필요가 있다. 하지만, 젊은 성인에서는 크게 문제되지 않는 근골격계 이상반응이 노인 환자에서는 임상적으로 의의가 있을 수도 있기 때문에 보다 많은 노인 환자를 대상으로 한 임상연구가 필요하겠다.

참고문헌

1. Statistics Korea. Population projections per Korea: 2010-2060. Daejeon: Statistics Korea; 2011.
2. Kannel WB, Vokonas PS. Demographics of the prevalence, incidence, and management of coronary heart disease in the elderly and in women. *Ann Epidemiol* 1992;2:5-14.
3. Park JH, Lee MH, Shim JS, Choi DP, Song BM, Lee SW, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on blood cholesterol profile in the Korean population. *Korean Circ J* 2015;45:141-148.
4. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001;358:351-355.
5. Ferrara A, Barrett-Connor E, Shan J. Total, LDL, and HDL cholesterol decrease with age in older men and women. The Rancho Bernardo Study 1984-1994. *Circulation* 1997;96:37-43.
6. Raffel OC, White HD. Drug insight: statin use in the elderly. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:318-328.
7. Arai Y, Hirose N. Aging and HDL metabolism in elderly people more than 100 years old. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:246-252.
8. Walter M. Interrelationships among HDL metabolism, aging, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1244-1250.
9. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
10. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488-496, W174.
11. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med* 2014;370:1422-1431.
12. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK; Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007;147:1-9.
13. Neil HA, DeMicco DA, Luo D, Betteridge DJ, Colhoun HM, Durrington PN, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care* 2006;29:2378-2384.
14. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-689.
15. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG,

- Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.
16. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
17. Lee DS, Markwardt S, Goeres L, Lee CG, Eckstrom E, Williams C, et al. Statins and physical activity in older men: the osteoporotic fractures in men study. *JAMA Intern Med* 2014;174:1263-1270.