

노년기 사망률과 콜레스테롤 수준의 관계에 대한 소견*

A Perspective on Association between Cholesterol Levels and Mortality in Old Age

오 봉 석**

순천대학교 사회체육학과

Bong-Seok Oh

Social Physical Education, Suncheon National University

(초록)

노년기 사망의 위험을 설명하는 생리학적 지표 중 하나가 바로 콜레스테롤 수준이다. 일반적으로 총 콜레스테롤(TC) 또는 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 수준이 낮고, 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C) 수준이 높은 상태의 유지가 건강에 이롭다고 알려져 있다. 그러나 그와 같은 관점이 모든 연령층에 해당하지 않을 수 있다는 연구 결과가 1990년대부터 발표되고 있다. 즉 노년기, 특히 노년기 후기에는 총콜레스테롤 및 저밀도 지단백 콜레스테롤 수준이 낮은 것은 간(肝)의 콜레스테롤 생합성 기능 저하, 미상의 동반 질환, 급속한 기능 저하 및 건강 악화의 위험 신호일 수 있다는 것이다. 이에 따라 본 고에서는 노년기에 콜레스테롤 수준을 낮추려는 중재가 적절한지에 대한 의문을 제기했으며, 혈중 지질의 수준과 사망의 관계 이해에 참고가 되는 고령자 대상 지침에 대한 기여를 기대한다.

주제어 : 노년기, 사망률, 콜레스테롤 수준

(Abstract)

One of the physiological indicators explaining mortality risk in older adults is cholesterol level. Generally, it is considered beneficial for health to maintain lower levels of total cholesterol (TC) or low-density lipoprotein

* 순천대학교 교연비 사업에 의하여 연구되었음.

** Correspondence to: (우) 57922 전라남도 순천시 중앙로 255 순천대학교 사회체육학과 오봉석 교수
(e-mail: loveobs@scnu.ac.kr)

cholesterol (LDL-C) as well as higher levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). However, since the 1990s, studies have indicated that this perspective may not apply to all age groups. In other words, in older adults, especially in advanced old age, low levels of TC and LDL-C could signal decreased liver cholesterol synthesis, unknown comorbidities, rapid functional decline, and/or worsened health. Therefore, this study raises the question of whether interventions to lower cholesterol levels are appropriate for older adults and anticipates guidelines for older populations on the relationship between blood lipid levels and mortality.

Key words : Old age, Mortality, Cholesterol levels

I. 서론

인간의 노화 과정은 복잡적이고 다양한 변화를 수반하는데, 물질대사(metabolism)에 속하는 지질대사(lipid metabolism)는 노화 과정의 조절에 중요한 역할을 한다(Johnson & Stolzing, 2019). 지질은 생물체 안에서 여러 기능을 수행하는 유기화합물을 총칭하는데, 특히 세포막 구성을 비롯하여 신호전달, 에너지 운반 및 저장, 호르몬 형성 등 세포의 생리 및 병태생리 모두에서 중요한 역할을 하는 생물 분자이다(Monson, Trenerry, Laws, Mackenzie, & Helbig, 2021). 지질대사는 세포에서 지질을 합성 및 분해하는 생물학적 과정으로 노화 및 노화 관련 질환에 영향을 준다(Chung, 2021).

음식물의 섭취로 인체에서 발견된 지질의 대부분은 중성지방(triglyceride, TG)과 콜레스테롤이다. 그중 콜레스테롤은 포유류의 세포에 필수적인 지질 분자로 세포막 구성에 관여할 뿐만 아니라 담즙산, 비타민 D, 스테로이드 호르몬을 합성하는 원료로 쓰인다. 콜레스테롤은 음식물 섭취를 통해 얻는 것보다 체내에서 합성되는 양이 훨씬 더 많고, 전신에 분포되어 있는 콜레스테롤은 뇌(20-25%)를 비롯

하여 간이나 신장, 피부에도 상당량 존재한다(Zhang, Shi, Liang, & Li, 2024). 이는 역시 신호 수용체와 상호작용하면서 세포막의 유동성(fluidity) 및 투과성을 조절하는 역할을 하는데(Mutlu, Duffy, & Wang, 2021), 총콜레스테롤(total cholesterol, TC) 수치란 저밀도지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C), 초저밀도지단백 콜레스테롤(very low-density lipoprotein-cholesterol, VLDL-C), 고밀도지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C), 그리고 중성지방 수준을 합한 수치를 의미한다. 콜레스테롤 수준을 측정하는 혈중 단위는 주로 mg/dL가 사용되며, 정상 성인의 경우 TC는 200mg/dL 이하, LDL-C는 100mg/dL 이하, HDL-C는 40mg/dL 이상, 그리고 TG는 150mg/dL 이하가 건강에 이로운 것으로 알려져 있다(Maihofer, Shadyab, Wild, & LaCroix, 2020).

TC 측정은 간의 합성 분비 상태(간기능), 담도 폐색, 장관의 흡수 상태나 영양상태, 지질대사 이상, 동맥경화의 위험 예측 및 원발성(일차성)이나 속발성(이차성) 고콜레스테롤 혈증의 검사 등에 이용되고 있다. TC에서 TG는 지방과 단백질로 구성되어 혈류와 림프를 통해 지질 등을 운반하는 지단백질(lipoprotein,

지방단백질)의 주요성분으로서 존재하며, HDL-C는 말초혈관에 쌓인 콜레스테롤을 제거하고 심혈관계 질환(cardiovascular disease, CVD)의 예방적 역할을 하는 지단백질이다(Barter, 2011). 한편 LDL-C는 저밀도지단백(low-density lipoprotein)에 의해 운반되는 콜레스테롤인데, 이는 동맥경화증 진행의 주요 위험인자로 간주한다(Aggarwal, Kathariya, & Verma, 2021).

II. 인체와 콜레스테롤

콜레스테롤이나 지방은 혈액 속에 필요 이상 존재할 시 고지혈증(hyperlipidemia)이나 이상지질혈증(dyslipidemia)으로 이어져 여러 질환을 유발하므로 건강에 해로운 것으로만 여겨졌다. 그러나 1990년대 이래 지속적인 연구를 통해 특수한 지질 성분 및 신호(signals)는 노화를 늦추는 작용을 하는 것으로 밝혀지고 있다(Diego, Peleg, & Fuchs, 2019). 지질은 세포핵 전사(nuclear transcription) 및 세포 교신(cellular communication) 조절에 중요한 신호분자로 특수한 지질 신호(lipid signals) 인자들은 노화를 늦추는 역할을 하면서 장수(longevity)에 적극 관여한다는 것이다(Mutlu et al., 2021). 역시 콜레스테롤은 뇌의 기능에 필수적인 역할을 하는데, 인체에서 흑여 지질 항상성(lipid homeostasis)에 이상이 있을 때 뇌의 노화나 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease)과 같은 퇴행성 질환을 초래한다는 것이다(Kao, Ho, Tu, Jou, & Tsai, 2020; Li, Zhang, & Liu, 2022). 요약하면, 과거에는 지질 항상성 이상

이 고령자의 사망 위험인자로 작용하는지를 밝히지 못했지만(Fried, Kronmal, Newman, Bild, Mittelmark, Polak et al., 1998; Kronmal, Cain, Ye, & Omenn, 1993), 근래 지질은 건강 및 장수 등 건강 노화를 좌우하는 신호분자로 작용함이 밝혀지고 있다(Bustos & Partridge, 2017; Nhan & Curran, 2020; Papsdorf & Brunet, 2019).

총콜레스테롤(TC) 수준이 낮다는 것은 일반적으로 심혈관질환의 위험성을 줄이고 건강 유지 및 개선에 도움이 된다는 것으로만 알려져 있다(van Oort, Beulens, van Ballegooijen, Burgess, & Larsson, 2021). 그러나 노년기 혈청콜레스테롤 수준과 전체 사망률의 관계를 다른 각도에서 접근하는 연구도 적지 않다. 예를 들면, 노년기 TC는 일반 성인에게 적절한 수준으로 알려진 200mg/dL 이하보다 오히려 230~240mg/dL 범위가 건강이나 장수에 더 유리하다는 관점도 존재한다(Bresciani, Maggi, Farchi, Mariotti, Carlo, Baldereschi et al., 2003; Schatz, Masaki, Yano, Chen, Rodriguez, & Curb, 2001; Tuikkala, Hartikainen, Korhonen, Lavikainen, Kettunen, Sulkava, & Enlund, 2010). 이에 따라 본 고에서는 고령자의 TC나 LDL-C, HDL-C, TG 수준과 사망률 관련 2000년대 이후 발표된 여러 문화권의 주요 연구로만 국한하여 그 개요를 대상이나 시기별로 다음과 같이 제시했다.

먼저 하와이에 거주하는 71세에서 93세까지의 남성 노인 3,572명을 대상으로 20년 동안 콜레스테롤 수준 및 사망 여부를 관찰한 결과, 나이가 들수록 TC 수준이 더 낮아졌던 것으로 드러났다. TC 수준과 사망 위험성의

관련성을 분석한 바에 의하면, TC 수준 1분위 (148.86mg/dL) 집단의 사망 위험성을 1로 설정했을 때 2분위(178.25mg/dL) 0.72, 3분위 (199.13mg/dL) 0.60, 그리고 4분위(231.61mg/dL) 0.65로 1분위에 비해 상대적으로 더 낮은 편이었다(Schatz et al., 2001). 지역사회에 거주하는 65세에서 84세 사이의 이탈리아 고령자 4,521명을 3년 동안 추적한 연구도 고령자의 낮은 TC 수준이 높은 사망 위험성과 관련됨을 밝혔다. 여기에서도 TC 수준 1분위 (166mg/dL)의 사망 위험성에 비해 2분위 (203mg/dL)는 0.57, 3분위(230mg/dL)는 0.56, 그리고 4분위(275mg/dL)는 0.53으로 훨씬 더 낮은 편이었다. 그 관련성은 ‘지질 강하제’ 사용과 같은 간접 요인을 조정한 상태의 분석에서도 일관성 있게 드러났다(Brescianini et al., 2003). 이탈리아에서의 또 다른 연구도 비슷한 결과를 나타냈는데, 65세에서 95세 사이인 3,257명 고령자의 낮은 수준의 TC(남 150mg/dL, 여 166mg/dL)는 남녀를 불문하고 심혈관질환이 아닌 다른 질환(간경변증, 위장 및 신경 질환, 감염성 질환 등), 여성의 경우 종양성 질환에 의한 사망 위험성과 관련이 더 높았다(Casiglia, Mazza, Tikhonoff, Scarpa, Schiavon, & Pessina, 2003).

네덜란드에서 1990년대 말 85세 이상의 환자 599명을 2001년 9월까지 4년에 걸쳐 추적한 결과, 152명이 사망했다. 사망 원인은 대부분 심혈관계 질환이었는데, 이를 LDL-C 및 HDL-C와의 관련성으로 설명할 수 있었다. HDL-C가 낮은 것이 사망의 위험이 컸지만, 의외로 LDL-C가 낮은 경우도 그 위험이 크게 나타났다. 아울러 관상동맥질환이나 뇌졸중은

HDL-C가 낮거나 LDL-C가 높은 수준에 관계되었지만, LDL-C 수준이 높은 사례보다 HDL-C 수준이 낮은 사례의 위험성이 더 높았던 것으로 드러났다(Weverling-Rijnsburger, Jonkers, van Exel, Gussekloo, & Westendorp, 2003). 또 다른 연구로 이탈리아 시칠리아섬 농촌 지역 거주자로 비교적 건강한 상태의 84세 이상 고령자 23명을 2년 동안 추적한 도중에 30%가 사망했다. 사망의 원인을 분석한 결과, TC 수준이 낮은 것($\leq 160\text{mg/dL}$)과의 관련성이 매우 높게 나타났다(Spada, Toscano, Cosentino, Iero, Lanuzza, Tripodi, & Ferri, 2007).

지역사회에 거주하는 핀란드의 75세 이상 고령자로 지질을 조절하는 약물을 사용하지 않은 490명을 1998년부터 6년 동안 추적한 결과 38%가 사망했는데, 사망 위험성은 TC 수준이 낮은 것과 관련성이 더 높았던 것으로 드러났다. 구체적으로 동반 질환이나 건강 상태와 무관하게 TC 수준이 낮은($<193\text{mg/dL}$) 고령자들은 높은($\geq 231\text{mg/dL}$) 고령자들보다 생존 확률이 더 낮은 편이었다(Tuikkala et al., 2010). 브라질의 노인 전문병원에서 치료받고 있는 60세에서 85세 사이의 환자 800명을 1990년대 후반부터 2010년까지 12년 동안 추적한 결과, 339명이 사망했다. 사망률을 콜레스테롤 수치로 설명한 바에 따르면, 낮은 TC($<170\text{mg/dL}$)는 사망률과의 관련성이 컸는데 비해 높은 TC($>200\text{mg/dL}$) 또는 높은 LDL-C($>130\text{mg/dL}$)에서는 그 관련성이 낮게 나타났다(Cabrera, Andrade, & Dip, 2012).

대만 타이베이에 거주하는 65세 이상 고령자 7만 여명의 건강 검진 자료를 토대로 평균

3.6년을 추적한 결과에서도 지질 수준과 사망률의 관계는 일반적인 기대와는 다르게 나타났다. TC나 HDL-C가 낮으면 심혈관이나 뇌혈관 질환으로 인한 사망률이 높은 것으로 나타났다지만, LDL-C가 낮은 것은 질환 종류에 상관없이 사망 위험성이 높은 것으로 드러났다. 이에 연구자들은 지질 수준의 건강 관련 지표가 65세 이상 고령자의 경우 달라질 필요가 있다고 주장했다(Wang, Hu, Lin, & Chuang, 2019). 중국의 장수 관련 종단 연구에 참여한 자 중에서 2009년 80세 이상인 고령자 930명(평균 94세)을 2014년까지 추적한 결과에서도 TG 수준과 사망 위험성의 관련이 일반적인 기대와 다르게 나타났다. 즉 TG나 LDL-C 수준이 높더라도 초고령자의 경우 사망 위험성이 그렇게 높지 않았던 것으로 드러났다(Lv, Mao, Gao, Yin, Kraus, Yuan et al., 2019).

우리나라의 국민건강보험공단 자료를 분석한 결과도 유사했다. 공단의 2002년과 2003년도 자료를 기준으로 65세에서 79세 사이의 고령 환자 중에서 과거 고지혈증이나 심혈관계 질환의 이력이 없었던 남녀 62,604명을 평균 3.3년 정도 추적한 결과, LDL-C 또는 HDL-C가 높은 것은 심혈관계 질환으로 인한 사망의 예측인자와는 무관했고 또 특히 높은 LDL-C는 심혈관계 질환의 위험인자로 볼 수 없음이 밝혀졌다(S. Kim & Son, 2021). 지금까지 살펴본 바에 의하면, 고령의 상태에서 지질 수준과 사망 위험성의 관계는 노년기 이전의 연령대에서의와 다를 수 있음을 보여주고 있다. 심지어 10대 후반부터 고령자까지 모두 포함한 자료를 20년 이상 추적하면서 분석한 결과도

LDL-C 수준이 아주 낮은 것이 질환 종류에 상관없이 사망 위험성이 높은 것과 관계가 있음을 보여주었다(Rong, Li, Chen, Sun, Du, Liu et al., 2022).

III. 노년기의 낮은 콜레스테롤 수준의 진실

세포막 형성과 유지에 필수적인 콜레스테롤은 혈액을 통해서 인체의 다양한 부위로 전달되어 여러 가지 기능을 한다(Monson et al., 2021). 콜레스테롤 수치란 혈액 속에 들어있는 콜레스테롤의 양을 말하는데, 혈액검사를 토대로 개인의 수치를 확인하는 것이 가능하다. 그러나 대다수 일반인은 검사를 통해 자신의 수치가 어떠한지는 일시적으로 인식하더라도 콜레스테롤의 제반 기능이나 그 수치가 지닌 의미에 대해서는 정확하게 이해하지 못한다(Marzetti, Calvani, Picca, Sisto, Tosato, Martone et al., 2018). 그 대신 일반인은 콜레스테롤 수치가 높을수록 건강에 더 해로우므로 수치를 낮추려고 노력해야 한다고 인식하고 있다. 그러나 전장에서 언급했던 대로 노년기에는 TC나 LDL-C 수준이 낮은 것이 질환에 상관없이 사망률을 높이는 것과 밀접한 관계가 있다(Brescianini et al., 2003; Cabrera et al., 2012; Rong et al., 2022).

사실 생의 후반기에 접어든 자들을 대상으로 혈청 TC 수준이 높은 것을 심혈관계 질환 위험인자로 인식하여 그 수준을 낮추려는 중재가 적절한지에 대한 의문은 이미 1990년대부터 제기되었다(Cabrera et al., 2012; Kronmal et

al., 1993; Spada et al., 2007). 전술했던 바처럼, 고령자, 특히 85세 이상 고령자에게서 TC 수준이 높다는 것은 심혈관질환 사망 위험성을 유발하지도 않았으며, 오히려 전체 사망률을 낮추는 것과 관련성이 있었다(Schatz et al., 2001; Weverling-Rijnsburger et al., 2003). 물론 그와 같은 관련성도 연령대에 따라 다를 수 있다는 연구 결과에도 주목할 필요가 있다.

먼저 61개 연구(90%는 구미지역 연구, 10%는 일본과 중국 연구) 결과를 종합적으로 분석한 바에 따르면, TC 수준과 사망률의 관계는 나이에 따라 다르게 나타났다. 즉 그 관계는 40대에서는 미미했다가 50대와 60대에서는 어느 정도 의미를 보이기 시작했으며, 60대와 70대에서는 매우 크게 나타났다(Lewington, Whitlock, Clarke, Sherliker, Emberson, Halsey et al., 2007). 그러나 이는 종단 연구의 자료 분석 결과와 조금 다른 것이었다. 예를 들면, 28세에서 62세에 해당하는 5,209명을 대상으로 1948년 개시된 미국의 Framingham Heart Study 자료를 분석한 바에 따르면, 콜레스테롤 수준과 사망률의 관계는 연령대에 따라 차이가 있었다. 구체적으로 1980년까지 30년 동안의 자료를 40대부터 80대까지 구분하여 분석한 결과, 40대의 전체 사망률은 TC 수준이 높은 것 그리고 80대에서는 낮은 것과 상관이 높았으나 50대부터 70대에서는 별다른 관련성이 없었다. 특히 80대에서는 LDL-C 수준이 낮은 것이 심혈관계 질환을 비롯한 전체 사망률과 관련성이 높았다. 그와 같은 분석 결과를 토대로 노년기에 콜레스테롤 수치를 낮추는 중재에 의문을 제기했던 것이다(Kronmal et al., 1993).

물론 근래에도 고령자를 대상으로 그 수치를 낮추려는 중재가 시도되고 있다. 예를 들면, 75세 이상 고령자의 심혈관계 질환 예방을 위한 지질 강하제(statin) 치료 효과가 있었는데, 특히 그 효과는 85세 이상 고령자에게서도 안정성 있게 나타나기도 했다(Xu, Lee, Lam, Danaei, & Wan, 2024). 이에 여러 연구자는 고령자의 심혈관질환 발생 위험성을 줄일 목적으로 지질 강하제 치료를 제시하고 있다(Allen Maycock, Muhlestein, Home, Carlquist, Bair, Pearson et al., 2002; Andersson, Corn, Dohlmann, Melbye, Wohlfahrt, & Lund, 2023). 그러나 지질 수준이 높더라도 심혈관계 질환을 보이지 않는 75세 이상 고령의 환자에게는 지질 강하제 중재의 효과나 안정성 증거는 충분하지 않아서 지질을 낮추는 전략은 개개인의 나이나 질환 특성 등을 고려해서 세울 것을 제안하고 있다(Kim & Kim, 2022).

요약하건대, 그동안 건강 유지를 위해서 TC와 LDL-C 수준이 낮고 HDL-C 수준이 높은 것이 바람직하다고 여겨 왔다. 그러나 콜레스테롤 수준과 사망의 관계를 살핀 수많은 연구는 그와 같은 관점이 모든 고령자에게 적용되는 것이 아님을 보여주고 있다(Maihofer et al., 2020; Rong et al., 2022). 오히려 노년기에 외형적으로 건강하게 보이더라도 TC나 LDL-C 수준이 낮다는 것은 암이나 치매 등 새로운 질환이 발견될 수 있거나 심혈관계 및 뇌혈관계 질환이나 감염성 질환 등으로 사망하는 등 건강 상태가 급속히 악화할 수 있는 위험 신호로 받아들여지고 있다(Brescianini et al., 2003; Cabrera et al., 2012; Gong, Xie, Bi, & Yu, 2021; Leiherer, Muendlein, Saely,

Laaksonen, Fraunberger, & Drexel, 2024; Lv et al., 2019; Spada et al., 2007; Traissac, Salzmann, Rainfray, Emeriau, & Bourdel-Marchasson, 2005; Tuikkala et al., 2010). 지금까지 혈중 지질의 수준과 사망의 관계 등을 밝힌 수많은 연구를 토대로 노년기 혈중 지질 상태에 대한 보다 체계적인 접근의 필요성을 제기했다. 본 고가 노년기와 혈중 지질에 대한 치료적 가이드라인 제시를 위한 자료가 될 수 있기를 기대한다.

Conflicts of Interest

The author declares no conflicts of interest.

References

- Aggarwal, J., Kathariya, G., & Verma, P. (2021). LDL-C, NON-HDL-C and APO-B for cardiovascular risk assessment: Looking for the ideal marker. *Indian Heart Journal*, 73 (5), 544-548.
- Allen Maycock, C., Muhlestein, J., Horne, B., Carlquist, J., Bair, T., Pearson, R., et al., (2002). Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 40 (10), 1777-1785.
- Andersson, N., Corn, G., Dohlmann, T., Melbye, M., Wohlfahrt, J., & Lund, M. (2023). LDL-C reduction with lipid-lowering therapy for primary prevention of major vascular events among older individuals. *Journal of the American College of Cardiology*, 82 (14), 1381-1391.
- Barter, P. (2011). HDL-C: Role as a risk modifier. *Atherosclerosis Supplements*, 12 (3), 267-270.
- Brescianini, S., Maggi, S., Farchi, G., Mariotti, S., Carlo, A., Baldereschi, M., et al., (2003). Low total cholesterol and increased risk of dying: Are low levels clinical warning signs in the elderly? Results from the Italian Longitudinal Study Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51 (7), 991-996.
- Bustos, V., & Partridge, L. (2017). Good ol' fat: Links between lipid signaling and longevity. *Trends in Biochemical Sciences*, 42 (10), 812-823.
- Cabrera, M., Andrade, S., & Dip, R. (2012). Lipids and all-cause mortality among older adults: A 12-year follow-up study. *The Scientific World Journal*, 2012 [doi: 10.1100/2012/930139].
- Casiglia, E., Mazza, A., Tikhonoff, V., Scarpa, R., Schiavon, L., & Pessina, A. C. (2003). Total cholesterol and mortality in the elderly. *Journal of Internal Medicine*, 254 (4), 353-362.
- Chung, K. (2021). Advances in understanding of the role of lipid metabolism in aging.

- Cells*, 10 (4) [doi:10.3390/cells/10040880].
- Diego, I., Peleg, S., & Fuchs, B. (2019). The role of lipids in aging-related metabolic changes. *Chemistry and Physics of Lipids*, 222, 59-69.
- Fried, L., Kronmal, R., Newman, A., Bild, D., Mittelmark, M., Polak, J., et al. (1998). Risk factors for 5-year mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *JAMA*, 279 (8), 585-592.
- Gong, Q., Xie, L., Bi, M., & Yu, L. (2021). A probability formula derived from serum indicators, age, and comorbidities as an early predictor of dementia in elderly Chinese people. *Brain and Behavior*, 11 (8) [doi: 10.1002/brb3.2236].
- Johnson, A., & Stolzing, A. (2019). The role of lipid metabolism in aging, lifespan regulation, and age-related disease. *Aging Cell*, 18 (6) [doi: 10.1111/ace1.13048].
- Kao, Y., Ho, P., Tu, Y., Jou, I., & Tsai, K. (2020). Lipids and Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (4) [doi: 10.3390/ijms21041505].
- Kim, H., & Kim C. (2022). Medical treatment of dyslipidemia in the elderly. *Journal of Geriatric Neurology*, 1 (2), 65-72.
- Kim, S., & Son, K. (2021). Association between lipoprotein cholesterol and future cardiovascular disease and mortality in older adults: A Korean nationwide longitudinal study. *Lipids in Health and Disease*, 20 (1) [doi: 10.1186/s12944-020-01426-0].
- Kronmal, R., Cain, K., Ye, Z., & Omenn, G. (1993). Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age: A report based on the Framingham data. *Archives of Internal Medicine*, 153 (9), 1065-1073.
- Leiherer, A., Muendlein, A., Saelly, C., Laaksonen, R., Fraunberger, P., & Drexel, H. (2024). Ceramides improve cardiovascular risk prediction beyond low-density lipoprotein cholesterol. *European Heart Journal Open*, 4 (1) [doi: 10.1093/ehjopen/oeae001].
- Lewington, S., Whitlock, G., Clarke, R., Sherliker, P., Emberson, J., Halsey, J., et al. (2007). Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *The Lancet*, 370 (9602), 1829-1839.
- Li, D., Zhang, J., & Liu, Q. (2022). Brain cell type-specific cholesterol metabolism and implications for learning and memory. *Trends in Neurosciences*, 45 (5), 401-414.
- Lv, Y., Mao, C., Gao, X., Yin, Z., Kraus, V., Yuan, J., et al. (2019). Triglycerides paradox among the oldest old: "The lower the better?" *Journal of the American Geriatrics Society*, 67 (4), 741-748.
- Maihofer, A., Shadyab, A., Wild, R., & LaCroix, A. (2020). Associations between serum levels of cholesterol and survival to age 90 in postmenopausal women. *Journal*

- of the American Geriatrics Society*, 68 (2), 288-296.
- Marzetti, E., Calvani, R., Picca, A., Sisto, A., Tosato, M., Martone, A., et al. (2018). Prevalence of dyslipidaemia and awareness of blood cholesterol levels among community-living people: Results from the Longevity check-up 7+ (Lookup 7+) cross-sectional survey. *BMJ Open*, 8 (6) [doi: 10.1136/bmjopen-2018-021627].
- Monson, E., Trenerry, A., Laws, J., Mackenzie, J., & Helbig, K. (2021). Lipid droplets and lipid mediators in viral infection and immunity. *FEMS Microbiology Reviews*, 45 (4) [doi: 10.1093/femsre/fuaa066].
- Mutlu, A., Duffy, J., & Wang, M. (2021). Lipid metabolism and lipid signals in aging and longevity. *Developmental Cell*, 56 (10), 1394-1407.
- Nhan, J., & Curran, S. (2020). Metabolic assessment of lipid abundance and distribution. In S. Curran (Ed.), *Aging: Methods and protocols* (pp. 103-110). New York: Humana Press.
- Papsdorf, K., & Brunet, A. (2019). Linking lipid metabolism to chromatin regulation in aging. *Trends in Cell Biology*, 29 (2), 97-116.
- Rong, S., Li, B., Chen, L., Sun, Y., Du, Y., Liu, B., et al. (2022). Association of low-density lipoprotein cholesterol levels with more than 20-year risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population. *Journal of the American Heart Association*, 11 (15) [doi: 10.1161/JAHA.121.023690].
- Schatz, I., Masaki, K., Yano, K., Chen, R., Rodriguez, B., & Curb, J. (2001). Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: A cohort study. *The Lancet*, 358 (9279), 351-355.
- Spada, R., Toscano, G., Cosentino, F., Iero, I., Lanuzza, B., Tripodi, M., & Ferri, R. (2007). Low total cholesterol predicts mortality in the nondemented oldest old. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 44 (Suppl.), 381-384.
- Traissac, T., Salzmann, M., Rainfray, M., Emeriau, J., & Bourdel-Marchasson, I. (2005). Significance of cholesterol levels in patients 75 years or older. *Presse Medicale*, 34 (20), 1525-1532.
- Tuikkala, P., Hartikainen, S., Korhonen, M., Lavikainen, P., Kettunen, R., Sulkava, R., & Enlund, H. (2010). Serum total cholesterol levels and all-cause mortality in a home-dwelling elderly population: A six-year follow-up. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 28 (2), 121-127.
- van Oort, S., Beulens, J., van Ballegooijen, J., Burgess, S., & Larsson, S. (2021). Cardiovascular risk factors and lifestyle behaviours in relation to longevity: A Mendelian randomization study. *Journal of Internal Medicine*, 289 (2), 232-243.

- Wang, M., Hu, H., Lin, I., & Chuang, J. (2019). Plasma lipid concentrations and survival in geriatric population: A retrospective cohort study. *Medicine*[®], 98 (49) [doi: 10.1097/MD. 000000000018154].
- Weverling-Rijnsburger, A., Jonkers, I., van Exel, E., Gussekloo, J., & Westendorp, R. (2003). High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Archives of Internal Medicine*, 163 (13), 1549-1554.
- Xu, W., Lee, A., Lam, C., Danaei, G., & Wan, E. (2024). Benefits and risks associated with statin therapy for primary prevention in old and very old adults: Real-world evidence from a target trial emulation study. *Annals of Internal Medicine*, 177 (6), 701-710.
- Zhang, L., Shi, Y., Liang, B., & Li, X. (2024). An overview of the cholesterol metabolism and its proinflammatory role in the development of MASLD. *Hepatology Communications*, 8 (5) [doi: 1097/HC9. 000000000000434].

Received: October 25, 2024

Revised (first form): November 18, 2024

Revised (final form): November 23, 2024

Accepted: November 27, 2024