



## 국내 성인환자에서 이상지질혈증 약물치료와 골다공증 상관성

이한솔<sup>1</sup> · 김종윤<sup>1</sup> · 유기연<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>동덕여자대학교 약학대학

(2021년 9월 13일 접수 · 2021년 10월 1일 수정 · 2021년 10월 11일 승인)

## The Association between Medication Use for Dyslipidemia and Osteoporosis

Hansol Lee<sup>1</sup>, Jongyoon Kim<sup>1</sup>, and Kiyon Rhew<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul, South Korea

(Received September 13, 2021 · Revised October 1, 2021 · Accepted October 11, 2021)

### ABSTRACT

**Background:** Osteoporosis is a disease that affects the quality of life and imposes a high socioeconomic burden. Studies have reported that statins, a HMG CoA reductase inhibitor, have a positive or negative effect on osteoporosis. The purpose of this study was to analyze the correlation between statins and osteoporosis risk. **Methods:** We used the total patient sample data of the Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA-NPS-2018). We analyzed the prevalence of osteoporosis in adult patients of Korea who were diagnosed with dyslipidemia and were prescribed statins at the same time. The odds ratio (OR) according to the intensity and type of statin was used to confirming the prevalence. **Results:** Among the 1,138,899 patients included in the study, 143,895 patients used statins and 27,524 patients (19.13%) were diagnosed with osteoporosis in the statin group. The OR value of statin group was 0.96 (95% CI 0.94-0.98), confirming that the prevalence of osteoporosis decreased, and a significant decrease was seen in all statin intensity. Some of the moderate-intensity statins rather increased the prevalence of osteoporosis, but atorvastatin and rosuvastatin obtained positive results at both medium- and high-intensity doses, and lovastatin, a low-intensity statin, showed the greatest reduction in the prevalence of osteoporosis. **Conclusion:** We found that the prevalence of osteoporosis was reduced in the statin group, and there was a constant correlation regardless of gender or age. However, a large, prospective, double-blind and randomized study is needed for a long period of time to demonstrate the effectiveness of statins.

**KEYWORDS:** Statin, intensity, ezetimibe, dyslipidemia, osteoporosis

골다공증은 골밀도(bone mineral density, BMD)의 감소와 뼈의 미세구조 이상을 특징으로 하는 전신적인 골질환이다.<sup>1)</sup> 최근 전세계적으로 고령화 사회가 되면서 골다공증 유병률과 골다공증으로 인한 의료서비스 이용이 빠르게 증가하고 있고, 이로 인한 사회경제적 부담도 커지고 있다.<sup>2,3)</sup> 골다공증 환자는 골강도가 약화되어 골절의 위험이 높아지고, 특히 고령층에서는 골절로 인한 입원이나 사망 위험 증가, 삶의 질의 저하가 나타나기도 한다.<sup>4,5)</sup> 또한 골다공증은 연령이 주요한 위험 지표이지만, 이외에도 호르몬, 복용 약물, 유병 질환 등 다양한 요인과 밀접한 상관성을 갖는다.<sup>6-10)</sup> 그러므로 골다공증의 위험을 증가시키는 요인에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다.

스타틴(statin)은 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 환원효소 억제제로 콜레스테롤의 합성을 억제하여 혈중 콜레스테롤을 낮추고, 심혈관질환(cardiovascular disease, CVD) 예방을 위해 사용된다.<sup>11)</sup> 그러나 Jadhav 등의 연구에서 스타틴의 콜레스테롤 저하 효과 및 잠재적인 이상반응 외에도 스타틴의 다면발현 효과(pleiotropic effect)를 발표하면서, 골대사와 관련한 효과와 가능성 있는 기전을 제시하였다.<sup>12)</sup> 이 연구는, 동물실험에서 스타틴에 의한 골생성과 관련한 연구가 처음 발표된 이후,<sup>13)</sup> 전임상/임상연구를 바탕으로 스타틴의 항골다공증 약물로의 가능성을 언급한 리뷰 연구였다.<sup>12)</sup> 이 후 실제 임상에서 스타틴의 골다공증 위험도에 대

\*Correspondence to: Kiyon Rhew, College of Pharmacy, Dongduk Women's University, 60 Hwarang-ro 13-gil, Seongbuk-gu, Seoul, South Korea, 02748

Tel: +82-2-940-4519, Fax: +82-2-940-4159, E-mail: kiyon@dongduk.ac.kr

한 영향을 평가하기 위해 추가적인 연구가 진행되었다.<sup>14-18)</sup>

현재까지 발표된 연구 결과에서는 스타틴이 골다공증 위험을 감소한다는 결과만을 보여주고 있지는 않다. 대만의 13년간의 장기 코호트 연구에서는 스타틴 사용이 골다공증 위험을 48% 정도 감소시켰다고 발표하였지만,<sup>14)</sup> 스타틴 사용 군에서 골다공증의 위험이 증가한 결과가 도출되기도 했다.<sup>15)</sup> 기존 연구에서는 스타틴이 골형성단백질(bone morphogenic protein-2, BMP-2)의 발현을 증가시켜 골다공증 위험을 감소시키는 효과를 제시하기도 하지만, 스타틴이 콜레스테롤 뿐만 아니라 성호르몬 합성에도 영향을 주기 때문에 오히려 골밀도가 낮아지고, 골다공증의 위험이 높아진 것으로 제시하기도 한다. 특히 기존의 Leutner 등의 연구에서는 스타틴의 용량에 따른 골다공증 위험도의 상관성을 평가한 결과, 높은 용량의 스타틴 사용이 골다공증의 위험을 더 많이 증가시키는 것으로 발표하였다.<sup>15)</sup>

그러나 이런 연구에서는 골다공증과 관련한 질병관련 위험요인(예: 과거 골절력, 난소기능저하증 등)에 대한 보정이나 이상지질혈증(질병요인)에 대한 활성 대조군 설정은 이루어지지 않았거나, 스타틴의 강도에 따른 영향이 분석되지 않았다. 그러므로 국내 이상지질혈증 환자에서 스타틴 사용과 골다공증의 위험에 대해 교란요인과 이상지질혈증의 질병요인을 배제한 연구결과는 중요한 의미를 가질 수 있다. 본 연구에서는 이상지질혈증환자에서 스타틴 사용이 골다공증의 유병률과 어떤 상관관계를 가지는 지 확인하고자 하며, 이를 위해 활성 대조군을 추가 설정하고 골다공증의 위험요인을 보정하여 그 결과를 제시하고자 한다.

## 연구 방법

### 분석 자료 및 대상 환자

본 연구는 2018년 한 해 동안 1회 이상 의료기관을 이용한 환자의 처방 데이터인 건강보험심사평가원의 전체환자 표본자료(HIRA-NPS-2018)를 활용하였다. 만 20세 이상의 성인을 대상으로 하였고, 처방받은 스타틴 계열 약물(atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin) 1일용량이 스타틴 강도를 분류하는 구간에 포함되지 않았거나 스타틴과 에제티미브(ezetimibe)를 동시에 처방받거나 스타틴/에제티미브 복합제를 처방받은 환자, 스타틴이나 에제티미브를 연속 30일 미만으로 처방받은 환자, fibrate 유도체, omega-3 지방산, PCSK9 억제제 등 스타틴 또는 에제티미브 이외의 이상지질혈증 약물을 처방받은 환자, 이상지질혈증 치료제를 처방받지 않은 환자는 제외하였다. 본 연구는 동덕여자대학교 기관윤리심의위원회의 심의(DDWU210801)를 받아 진행되었다.

환자군은 다음과 같이 분류하였다; 1) 대조군으로 이상지질혈증을 진단받지 않고 스타틴 또는 에제티미브를 처방받지 않

은 환자 2) 에제티미브 사용군은 이상지질혈증을 진단받고 에제티미브를 연속 30일 이상 처방받은 환자 3) 스타틴 사용군은 이상지질혈증을 진단받고 스타틴 약물을 연속 30일 이상 처방받은 환자.

### 스타틴 강도 분류 기준

처방된 스타틴의 강도는 1일 용량에 따라 다음과 같이 분류하였다; 1) 저강도 스타틴: fluvastatin 20-40 mg, lovastatin 20 mg, pitavastatin 1 mg, pravastatin 10-20 mg, simvastatin 10 mg, 2) 중강도 스타틴: atorvastatin 10-20 mg, fluvastatin 80 mg, lovastatin 40 mg, pitavastatin 2-4 mg, pravastatin 40-80 mg, rosuvastatin 5-10 mg, simvastatin 20-40 mg, 3) 고강도 스타틴: atorvastatin 40-80 mg, rosuvastatin 20 mg. 스타틴 강도는 환자에게 처방된 1일 용량을 기준으로 하였고, 한 환자에서 두 가지 다른 강도의 스타틴을 처방받은 경우에는 높은 강도를 사용한 군으로 분류하였다. 만일 동일한 강도에서 스타틴의 종류가 변경된 경우에는 보다 장기간 처방받은 스타틴 사용군으로 구분하였다.

### 공변량(covariates)

환자의 연령(5세단위), 성별, 건강보험자격구분을 환자 인적 특성으로 포함하였고, 골다공증 위험에 영향을 미칠 수 있는 질환과 약물 사용을 공변량에 추가하였다. 골다공증 위험에 대한 질환 공변량은 대한골대사학회의 2018 골다공증 진료지침을 참고하여,<sup>19)</sup> 골절(S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92), 난소 기능 저하(N83.3, E89.4, Q50.0, E28.3), 갑상선기능항진증(E05), 부갑상선기능항진증(E21), 고프로락틴혈증(E22.1), 쿠싱증후군(E10), 당뇨병(E10, E11), 류마티스관절염(M06)으로 설정하였다. 약물로는 호르몬대체요법(hormone replacement therapy, HRT) 처방을 공변량으로 설정하였다. HRT 사용군은 estradiol 단일제 및 복합제, conjugated estrogens, tibolone을 연속 28일 이상 처방받은 경우로 정의하였다. 모든 질환 정의는 한국표준질병·사인 분류 7차개정(KCD-7) 코드를 활용하였다.

### 골다공증 진단기준

대상 환자에서 병적 골절을 동반한 골다공증(M80), 병적 골절이 없는 골다공증(M81), 또는 달리 분류된 질환에서의 골다공증(M82)을 1회 이상 진단 받은 경우 골다공증 환자로 하였다. 골다공증 역시 KCD-7를 활용하여 진단하였다.

### 통계분석

본 연구에 포함된 환자의 특성(성별, 연령, 건강보장자격구분(의료보험, 의료보호, 의료보훈)을 인적정보로 제시하고, 인적정보와 공변량의 군별 차이는 카이제곱분석을 시행하여 확

인하였다. 스타틴사용과 골다공증 상관성은 로지스틱회귀분석을 통해 오즈비(odds ratio, OR), 공변량으로 보정한 오즈비(adjusted OR, OR<sub>adj</sub>)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 함께 제시하였다. 통계적 유의성은 유의수준 0.05로 판단하였다( $p < 0.05$ ). 모든 통계 분석은 SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA)를 활용하여 시행되었다.

## 연구 결과

### 대상 환자 특성

분석대상 자료에서 20세 이상 성인 환자는 1,197,129명이었으며, 처방된 1일용량이 스타틴 강도 기준에 포함되지 않았거나 스타틴 또는 에제티미브를 연속 30일 이상 처방받지 않은 경우(41,032명), 스타틴과 에제티미브를 동시에 처방받거나 스타틴/에제티미브 복합제 또는 다른 이상지질혈증 약물을 처방받은 경우(17,198명)를 제외하였다. 그러므로 본 연구에 포함된 환자는 총 1,138,899명이며, 대조군 994,736명, 에제티미브 사용군 268명, 스타틴 사용군 143,895명으로 구분되었다.

대조군, 에제티미브 사용군, 스타틴 사용군에서 각 군별 여성의 비율은 51.36%, 51.12%, 55.87%로 모든 군에서 남성보다 여성이 많았고, 65세 이상 고령환자는 각 군별로 134,022명(13.47%), 91명(33.96%), 64,821명(45.05%)이었다. 골다공증 동반질환의 유병률을 분석한 결과 당뇨병을 진단받은 환자가 가장 많았고, 골절, 류마티스관절염 순으로 높게 나타났다. 고프로락틴혈증과 쿠싱증후군을 진단받은 환자는 모든 군에서 관찰되지 않아 공변량에서 제외하였다. HRT를 받는 환자는

대조군(1.42%)보다 에제티미브 사용군, 스타틴 사용군에서 각각 5.22, 2.16%로 높게 나타났다(Table 1).

### 스타틴사용과 골다공증의 상관성

골다공증을 진단받은 환자는 대조군에서 50,429명(5.07%), 에제티미브 사용군에서 47명(17.54%), 스타틴 사용군에서 27,524명(19.13%)이었다. 대조군을 기준으로 하여 에제티미브 사용군과 스타틴 사용군에서의 골다공증 상관성을 분석한 결과, 에제티미브 사용군에서는 통계적으로 유의미한 상관성이 나타나지 않았고(OR<sub>adj</sub>=1.17, 95% CI; 0.82-1.68), 스타틴 사용군에서 골다공증의 유병률이 감소하였다(OR<sub>adj</sub>=0.96, 95% CI; 0.94-0.98). 스타틴 강도에 따른 골다공증 유병률(OR<sub>adj</sub>)은 모든 강도에서 통계적으로 유의미하게 감소된 것을 확인하였으며, 저강도 스타틴 0.89 (95% CI; 0.79-0.99), 중강도 스타틴 0.96 (95% CI; 0.94-0.98), 고강도 스타틴 0.88 (95% CI; 0.82-0.95)으로 각각 분석되었다(Table 2).

성별에 따른 스타틴과 골다공증의 상관성은 스타틴의 강도에 따라 차이가 나타났다. 남자환자에서는 중강도, 고강도 스타틴을 처방받은 환자에서 OR<sub>adj</sub>값이 통계적으로 유의미하게 감소하였으나 여자환자에서는 고강도 스타틴 사용군에서만 골다공증 유병률이 감소(OR<sub>adj</sub>=0.89, 95% CI; 0.82-0.96)하였다. 또한 65세 미만 성인 환자에서는 중강도 스타틴사용군과 고강도 스타틴사용군에서 골다공증 유병률이 감소한 반면, 65세 이상 고령환자에서는 고강도 스타틴 사용환자에서만 골다공증 유병률이 감소(OR<sub>adj</sub>=0.92, 95% CI; 0.84-0.99)한 것으로 분석되었다(Table 3).

**Table 1.** Basic characteristics of adult patients prescribed statins, ezetimibe, and control

Characteristics of Patients		n (%)			p value
		Control (n=994,736)	Ezetimibe (n=268)	Statin (n=143,895)	
Gender	Man	483,830 (48.64)	131 (48.88)	63,496 (44.13)	<.0001
	Woman	510,906 (51.36)	137 (51.12)	80,399 (55.87)	
Age Group	≥20, and <65	860,714 (86.53)	177 (66.04)	79,074 (54.95)	<.0001
	≥65	134,022 (13.47)	91 (33.96)	64,821 (45.05)	
Insurance Type	Health insurance	968,295 (97.34)	253 (94.40)	135,942 (94.48)	<.0001
	Medical aid	25,945 (2.61)	15 (5.60)	7625 (5.30)	
	Veterans	496 (0.05)	0 (0.00)	328 (0.23)	
Risk factors of osteoporosis	Diabetes mellitus	67,394 (6.78)	121 (45.15)	60,008 (41.70)	<.0001
	Fracture	56,097 (5.64)	24 (8.96)	13,012 (9.04)	<.0001
	Rheumatoid arthritis	16,337 (1.64)	10 (3.73)	5,345 (3.71)	<.0001
	Thyroid disease	12,311 (1.24)	8 (2.99)	4,071 (2.83)	<.0001
	Ovarian hypofunction	649 (0.06)	0 (0.00)	52 (0.04)	0.0002
Hormone replacement treatment	14,127 (1.42)	14 (5.22)	3,103 (2.16)	<.0001	

**Table 2.** The association between medication use for dyslipidemia and osteoporosis

		Number of patients (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Non dyslipidemia (n=994,736)	non-osteoporosis	994,307 (94.93)	Reference	Reference
	osteoporosis	50,429 (5.07)		
Ezetimibe users (n=268)	non-osteoporosis	221 (82.46)	3.98 (2.91-5.46)	1.17 (0.82-1.68)
	osteoporosis	47 (17.54)		
All statin users (n=143,895)	non-osteoporosis	116,371 (80.87)	4.43 (4.36-4.50)	0.96 (0.94-0.98)
	osteoporosis	27,524 (19.13)		
Statin intensity	Low intensity	2,434 (1.69)	4.31 (3.89-4.77)	0.89 (0.79-0.99)
	Moderate intensity	133,077 (92.48)	4.50 (4.43-4.57)	0.96 (0.94-0.98)
	High intensity	8,384 (5.83)	3.43 (3.23-3.64)	0.88 (0.82-0.95)

Adjusted OR; odds ratio adjusted by patients' age, gender, insurance type, diabetes mellitus, fracture, rheumatoid arthritis, thyroid disease, ovarian hypofunction, and hormone replacement therapy

**스타틴 종류에 따른 골다공증 유병률**

국내에서 사용 중인 7종류 스타틴의 OR<sub>adj</sub>값을 분석한 결과, fluvastatin, pravastatin, simvastatin 사용군에서 골다공증 위험은 통계적으로 유의미한 차이가 나타나지 않았고, 강도에 따른 하위 그룹 분석에서 pravastatin 중강도 사용군에서 골다공증 위험이 증가(OR<sub>adj</sub>=1.20, 95% CI; 1.01-1.42)한 것으로 나타났다. Pitavastatin 사용군에서 골다공증 유병률이 증가(OR<sub>adj</sub>=1.06; 95% CI 1.01-1.12)하였고, pitavastatin 저강도 사용군에서는 통계적인 유의미한 차이가 나타나지 않았지만 중강도 스타틴 사용군에서 높게 나타났다(Table 4).

Lovastatin (OR<sub>adj</sub>=0.44, 95% CI; 0.23-0.84), atorvastatin (OR<sub>adj</sub>=0.93, 95% CI; 0.90-0.95), rosuvastatin (OR<sub>adj</sub>=0.95, 95% CI; 0.93-0.98)을 처방받은 환자는 골다공증 유병률이 감소하였고, 특히 atorvastatin, rosuvastatin 사용군에서는 강도와 상관없이 골다공증 유병률이 감소한 것을 확인하였다.

**고찰 및 결론**

이상지질혈증을 진단받아 스타틴을 사용하는 국내 환자에서 골다공증 유병률이 감소하였고(OR<sub>adj</sub>=0.96; 95% CI 0.94-0.98), 이러한 차이는 에제티미브 사용군에서는 분석되지 않았다. 스타틴사용과 골다공증 유병률의 상관성은 모든 강도의 스타틴 사용군에서 유의미한 감소를 보였으며, 특히 고강도 스타틴 사용군은 성별이나 연령과 상관없이 낮은 골다공증 유병률을 보였다. 특히 에제티미브와 스타틴 사용군에서 OR값과 OR<sub>adj</sub>값의 차이가 크게 나타난 것은 본 연구에서 보정한 모든 공변량이 골다공증의 유병률에 영향을 미친 것으로 분석되었기 때문으로 생각된다.

이상지질혈증 치료제 중 스타틴은 콜레스테롤의 합성을 억제하지만, 에제티미브는 소장 NPC1L1 (Niemann-Pick C1-

Like 1) 단백질에 작용하여 내인성 콜레스테롤이 소장세포로 재흡수 되는 것을 방해함으로 혈중 LDL-C를 감소시킨다.<sup>16)</sup> 즉, 스타틴과 에제티미브의 콜레스테롤을 감소시키는 작용기전은 다르다. 에제티미브는 콜레스테롤 흡수에 영향을 미치고 조골작용에는 크게 영향을 주지 않기 때문에 골다공증 유병률에는 상관성이 나타나지 않은 것으로 생각된다. 다시 말하면 이상지질혈증 자체의 질병요인이나 치료여부 자체가 골다공증 유병률에 영향을 미치지 않았음을 의미한다.

골대사와 관련된 스타틴의 작용기전은 파골세포의 억제보다는 주로 BMP-2의 발현을 증가시켜 조골세포(osteoblast)의 분화 및 골형성을 촉진하는 것으로 연구되었다.<sup>20)</sup> 기존 연구에서도 여자환자에서 골 손실은 대부분 혈중 에스트로겐 농도가 감소한 것이지만 남자에서는 주로 조골세포의 기능 감소에 의해 골밀도가 감소하는 것으로 제시하고 있다.<sup>21,22)</sup> 본 연구 결과에서 여자환자에서는 고강도 스타틴 사용군에서만 골다공증 위험이 낮게 나타났으나 남자에서는 중강도 및 고강도 스타틴 사용군에서 모두 골다공증 위험이 낮게 나타났다. 에스트로겐 저하로 인해 골다공증이 유발된 경우에는 스타틴의 골다공증 감소효과는 제한적일 수 있고, 조골세포기능의 문제로 인한 골다공증에서는 스타틴의 골다공증 위험 감소효과가 더 크게 나타날 수 있다. 이러한 작용으로 인해 성별에 따른 스타틴 강도별 골다공증 유병위험이 차이가 나타났을 것으로 사료된다. 나이가 증가할수록 골다공증의 유병률이 높다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다.<sup>23)</sup> 본 연구에서도 모든 연령군에서 스타틴에 의해 골다공증 위험이 감소했지만, 65세 이상에서는 상대적으로 그 효과가 적게 나타났다. 이는 스타틴의 약물요인보다는 환자의 연령요인이 크게 작용하여 고연령군에서 골다공증의 위험이 높아진 것이라고 생각된다.

스타틴은 각 구조의 극성에 따라 친유성(atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, simvastatin, pitavastatin)과 친수성(rosuvastatin,

**Table 3.** The association between medication use for dyslipidemia and osteoporosis by subgroups

Patients characteristics		OR (95% CI)	OR <sub>adj</sub> (95% CI)
Gender	Man	Non dyslipidemia	Reference
		Ezetimibe users	3.58 (1.58-8.12)
		All statin users	3.80 (3.64-3.97)
		Low intensity	4.92 (3.85-6.30)
		Moderate intensity	3.75 (3.58-3.93)
	Woman	High intensity	4.20 (3.70-4.77)
		Non dyslipidemia	Reference
		Ezetimibe users	4.53 (3.14-6.53)
		All statin users	4.63 (4.55-4.72)
		Low intensity	4.34 (3.85-4.88)
Age group	< 65 years	Moderate intensity	4.65 (4.57-4.74)
		High intensity	4.40 (4.09-4.74)
		Non dyslipidemia	Reference
		Ezetimibe users	4.17 (2.56-6.80)
		All statin users	4.35 (4.24-4.47)
	≥ 65 years	Low intensity	4.32 (3.60-5.20)
		Moderate intensity	4.41 (4.30-4.53)
		High intensity	3.37 (3.03-3.74)
		Non dyslipidemia	Reference
		Ezetimibe users	1.80 (1.16-2.79)
	All statin users	1.61 (1.58-1.65)	
	Low intensity	1.41 (1.24-1.60)	
	Moderate intensity	1.65 (1.61-1.68)	
	High intensity	1.20 (1.11-1.30)	
		0.84 (0.74-0.94) <sup>b</sup>	

OR<sub>adj</sub><sup>a</sup>; odds ratio adjusted by patients' age, insurance type, diabetes mellitus, fracture, rheumatoid arthritis, thyroid disease, ovarian hypofunction, and hormone replacement therapy

OR<sub>adj</sub><sup>b</sup>; odds ratio adjusted by gender, insurance type, diabetes mellitus, fracture, rheumatoid arthritis, thyroid disease, ovarian hypofunction, and hormone replacement therapy

pravastatin)으로 나뉜다.<sup>24)</sup> 모든 스타틴은 HMG-CoA 환원효소를 억제하지만, 친유성 스타틴만 BMP-2의 전사를 자극하여 골세포에서 BMP-2 발현을 증가시키는 것으로 밝혀졌다.<sup>25,26)</sup> 그러나 본 연구 결과에서는 친수성 스타틴인 rosuvastatin도 골다공증 위험을 감소시켰으며, 친수성/친유성의 차이보다는 강도에 따른 골다공증 위험 감소효과가 뚜렷하게 나타났다. 이런 결과는 13년간의 대만 국민건강보험연구 데이터베이스를 분석한 연구결과와도 일치하며, 이는 스타틴 약물이 친수성과 친유성을 일정 부분 복합적으로 가지고 있기 때문으로 해석할 수 있다. 예를 들면 rosuvastatin 역시 약한 친수성을 가지는 동시에 친유성을 나타내는 약물이기,<sup>14,27)</sup> 개별 약물의 화학적 특성보다 약물의 효과를 발현하는 기전과 그 강도에

따른 결과를 차이가 더 크게 나타난 것으로 보여진다.

현재까지 스타틴과 골다공증의 상관성에 관한 연구에서 일부는 스타틴의 긍정적인 영향을 보여준 반면, 일부는 그렇지 않았다.<sup>14,15,17,18,28)</sup> 콜레스테롤 합성을 조절하는 주요 장기는 간이고, 스타틴이 골다공증과 관련한 영향은 간기능이나 스타틴의 강도 또는 농도에 따라 제한적일 수 있다. 약물의 강도나 농도에 따라 제한적일 수 있다. 즉, 스타틴의 경우, 초회통과효과(first-pass effect)로 인해 경구 생체이용률이 낮으며, 골조직으로 분포되는 정도가 적어 골에서 골형성에 필요한 농도에 도달하기에는 한계가 있다.<sup>29)</sup> 또한, 골다공증은 다양한 질병이나 약물의 사용, 식이습관, 운동 여부, 가족력, 인종, 나이 등이 복잡하게 작용하여 발생한다. 이러한 다양한 요인으로 인



**Table 4.** The association between types of statin and osteoporosis

	Pitavastatin (n=1,008,368)	Fluvastatin (n=995,718)	Pravastatin (n=997,468)	Lovastatin (n=995,127)	Simvastatin (n=995,224)	Atorvastatin (n=1,062,899)	Rosuvastatin (n=1,054,119)
Control	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
All statin users	1.06 (1.01-1.12)	0.99 (0.80-1.22)	0.99 (0.89-1.12)	0.44 (0.23-0.84)	0.88 (0.61-1.27)	0.93 (0.90-0.95)	0.95 (0.93-0.98)
<b>Intensity</b>							
Low	0.94 (0.77-1.13)	<0.01 (<0.01,>99.99)	0.88 (0.75-1.12)	0.47 (0.23-0.85)	No case	N/A	N/A
Moderate	1.07 (1.02-1.13)	0.99 (0.81-1.23)	1.20 (1.01-1.42)	<0.01 (<0.01,>99.99)	0.88 (0.61-1.27)	0.93 (0.90-0.96)	0.96 (0.93-0.99)
High	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.86 (0.76-0.97)	0.88 (0.81-0.96)

Adjusted OR; odds ratio adjusted by patients' age, gender, insurance type, diabetes mellitus, fracture, rheumatoid arthritis, thyroid disease, ovarian hypofunction, and hormone replacement therapy

해 기존의 스타틴 사용과 골다공증의 상관성에 대한 연구들이 일치된 결과를 제시하지 못했다고 생각된다.

스타틴은 오랜 기간 다수의 환자에게 사용되면서 상대적으로 안전한 약물로 여겨지고, 이상반응에 대한 정보도 어느 정도 충분히 알려진 약물이다.<sup>30)</sup> 따라서 스타틴 사용이 골다공증의 위험을 감소시키는 효과가 입증된다면 이상지질혈증을 가지고 골다공증의 위험이 있는 환자에서 보다 좋은 약물 선택이 될 수 있을 것이다. 또한 스타틴 종류나 강도에 따라 골다공증 예방효과가 달라진다면 약물선택에서 추가적인 고려사항이 될 수도 있을 것이다. 그러나 현재로서는 여러가지 기전이나 효과가 가설일 뿐이며 명확하게 입증되지는 않았다. 그러므로 스타틴의 효과를 입증하기 위해서는 골대사에 유익한 영향을 줄 수 있는 최소용량에 대한 연구와 골조직에서의 혈중농도를 유지하기 위한 골조직 특이적 투여경로 및 적절한 약물수송시스템에 대한 연구가 추가로 필요하다. 더 나아가 HRT 등 골다공증에 효과적인 약물과의 병용에 대한 연구를 통해 스타틴의 효과를 다각도로 분석하는 노력이 필요하다고 판단된다.

본 연구는 1년간의 처방 데이터를 사용한 단면연구이므로 한계점을 가진다. 스타틴의 장기복용에 따른 영향을 분석하지 않았으며, 골밀도에 대한 임상정보 없이 골다공증의 진단만으로 결과를 제시하였으므로 스타틴과 골다공증의 인과성을 파악하기에 제한적이다. 또한 골다공증은 환자의 체중이나 운동 등 비약물학적 요인에도 영향을 많이 받으나 본 연구에서는 체중 및 체질량지수, 운동 등을 고려하지 않았다. 그럼에도 불구하고, 본 연구에서는 심평원의 표본자료 내의 처방 데이터를 사용하였으므로 대상 환자수가 많아 스타틴 사용과 골다공증 유병률의 상관성을 보여주는데 충분한 크기의 데이터베이스로 분석되었다. 또한 스타틴의 종류와 강도를 구분하여 골

다공증 유병률의 효과를 확인하여 연구결과를 해석하였다. 마지막으로 활성대조군으로 에제티미브 사용군을 포함시켜 이상지질혈증의 질병요인이나 약물치료에 대한 영향을 배제했다는 강점을 가진다.

결론적으로, 스타틴 사용군에서 골다공증 유병률이 감소된 것을 확인하였으며 성별이나 나이에 무관하게 일정한 상관성을 보였다. 따라서 스타틴사용이 골다공증의 유병률 감소와 연관이 있음을 보여주었다. 이런 연구결과와 관련하여 국내외에서 진행된 연구는 관찰연구가 대부분으로, 향 후 대규모의 무작위비교임상시험이나 다양한 요인을 제어한 연구로 장기적인 연구결과를 도출해 볼 수 있을 것이며, 명확한 기전에 대한 규명이 필요할 것이다.

## 이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

## 참고문헌

1. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;338(11):736-46.
2. Xu Y, Wu Q. Decreasing trend of bone mineral density in US multiethnic population: analysis of continuous NHANES 2005-2014. *Osteoporos Int* 2018;29(11):2437-46.
3. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2 Suppl):S3-11.
4. Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *J Intern Med* 2019;285(4):381-94.
5. Zethraeus N, Borgström F, Ström O, Jönsson B. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis—a review of the

- literature and a reference model. *Osteoporos Int* 2007;18(1):9-23.
6. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet* 2019;393(10169):364-76.
  7. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014;6(5):185-202.
  8. Miller PD. Unrecognized and unappreciated secondary causes of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(3):613-28.
  9. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(6):e2903.
  10. Carlson BC, Robinson WA, Wanderman NR, *et al.* The American Orthopaedic Association's Own the Bone<sup>®</sup> database: a national quality improvement project for the treatment of bone health in fragility fracture patients. *Osteoporos Int* 2018;29(9):2101-9.
  11. Lin SM, Wang JH, Liang CC, Huang HK. Statin use is associated with decreased osteoporosis and fracture risks in stroke patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(9):3439-48.
  12. Horodinschi RN, Stanescu AMA, Bratu OG, Pantea Stoian A, Radavoi DG, Diaconu CC. Treatment with statins in elderly patients. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(11):721.
  13. Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58(1):3-18.
  14. Mundy G, Garrett R, Harris S, *et al.* Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286(5446):1946-9.
  15. Lin TK, Chou P, Lin CH, Hung YJ, Jong GP. Long-term effect of statins on the risk of new-onset osteoporosis: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2018;13(5):e0196713.
  16. Leutner M, Matzhold C, Bellach L, *et al.* Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent. *Ann Rheum Dis* 2019;78(12):1706-11.
  17. Strilchuk L, Tocci G, Fogacci F, Cicero AFG. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21(5):531-9.
  18. Peña JM, Aspberg S, MacFadyen J, Glynn RJ, Solomon DH, Ridker PM. Statin therapy and risk of fracture: results from the JUPITER randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175(2):171-7.
  19. Yilmaz A, Arikian O, Dokmetas S. Effects of statins on bone mineral density. *Saudi Med J* 2006;27(9):1433-5.
  20. Committee of Clinical Practice Guideline of the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis (KSoLA). Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia, 4th ed. Available from <https://www.lipid.or.kr/bbs/index.html?code=care&category=&gubun=&page=1&number=957&mode=view&keyfield=&key=>. Accessed September 07, 2021.
  21. An T, Hao J, Sun S, *et al.* Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2017;28(1):47-57.
  22. Kim HJ, Koo HS, Kim YS, *et al.* The association of testosterone, sex hormone-binding globulin, and insulin-like growth factor-1 with bone parameters in Korean men aged 50 years or older. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2017;35(6):659-65.
  23. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, *et al.* Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012;23(12):2735-48.
  24. Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in older adults. *Med Clin North Am* 2020;104(5):873-84.
  25. Hamelin BA, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trend Pharmacol Sci* 1998;19(1):26-37.
  26. Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2005;16(8):990-8.
  27. Jadhav SB, Narayana Murthy PS, Singh MM, Jain GK. Distribution of lovastatin to bone and its effect on bone turnover in rats. *J Pharm Pharmacol* 2006;58(11):1451-58.
  28. Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral Dis* 2006;12(2):85-101.
  29. Reid IR, Hague W, Emberson J, *et al.* Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondly analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2001;357(9255):509-12.
  30. Kazi DS, Penko JM, Bibbins-Domingo K. Statins for primary prevention of cardiovascular disease: review of evidence and recommendations for clinical practice. *Med Clin North Am* 2017;101(4):689-99.

---

Author's information

Hansol Lee: Undergraduate

Kiyon Rhew and Jongvoon Kim: Professors