

노 쇠

서울대학교 의과대학 내과학교실, 분당서울대학교병원 내과, 노인의료센터

김 광 일

Frailty: A Core Geriatric Concept

Kwang-Il Kim, MD

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

Frailty, a progressive physiologic decline in multiple body systems, is defined as a state of increased vulnerability to the stress that carries an increased risk of disability, hospitalization, functional decline, and mortality in older adults. Frailty is a new and emerging syndrome in the field of geriatrics. With the advance of population aging, frail elderly continue to increase and frail older adults are among the most challenging for medical management. Contrary to popular belief, frailty is not present in all elderly persons, which suggests that it is associated with aging but not an inevitable process of aging and may be prevented or treated. Common signs and symptoms of frailty are fatigue, weight loss, muscle weakness, slowness, and low activity. The purpose of this article is to review what is known about frailty, including the definition, epidemiology, pathophysiology, and to examine potential areas of future research.

Key Words: Frailty, Elderly, Geriatric syndrome

서 론

노쇠는 노화에 따른 전반적인 기능 저하로 생리적인 예비 능력이 감소하여 외부 자극에 대한 반응이 저하됨으로써 항상성을 유지할 수 있는 능력이 감퇴되어 개체가 여러 질환에 이환될 위험이 높아지며, 기능 의존이나 입원의 가능성이 증가된 상태를 의미한다. 노쇠는 연령이 증가함에 따라 그 유병률이 증가하는 것으로 알려져 있다. 따라서 향후 인구의 고령화로 노인 인구가 증가하고, 특히 80세 이상의 초고령자가 늘어나게 되면 노쇠 노인의 급격한 증가가 예상된다. 이전에는 노쇠는 연령의 증가에 따른 피할 수 없는 노화

현상이라고 간주되었지만, 장수인 연구에서 나타난 바와 같이 노쇠는 모든 고령의 노인에서 항상 동반되는 것은 아니기 때문에 노화에 필연적으로 수반되는 현상은 아니며, 독립적인 노인 증후군의 하나로 생각되고 있다.

노쇠한 노인 환자는 기능 저하와 낙상, 입원, 시설 거주 위험이 증가되어 있어 많은 임상적인 문제를 초래하는 것으로 알려져 있다. 특히 노인에서 노쇠에 의한 의존성 증가는 삶의 질을 악화시키며, 노인 환자와 가족 모두에게 부담이 된다. 따라서 외부 변화에 적절하게 반응하지 못하고 취약한 노쇠한 노인 환자는 병원 환경에 노출되었을 경우 급격한 기능 저하로 인한 의존성 증가의 위험이 높아 세심한 주의를 필요로 한다.

본 원고에서는 노쇠의 진단기준과 병태생리를 알아보고,

▶Received: Feb 25, 2010 ▶Revised: Mar 16, 2010 ▶Accepted: Mar 24, 2010

Address for correspondence: Kwang-Il Kim, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Goomi-ro 166, Bundang-gu, Seongnam-si, 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7032, Fax: +82-31-787-4052, E-mail: kikim907@snu.ac.kr

최근 시도되고 있는 노쇠의 예방과 치료에 대한 고찰을 통해 노쇠에 대한 이해를 돕고자 한다.

노쇠의 정의

노인 환자를 진료한 경험이 많은 의료진은 노쇠한 노인 환자의 특성에 대해 잘 알고 있을 것이다. 즉 기력이 떨어지고 움직임이 줄어들고 체중이 감소하면서 이전에 수행하던 기능의 소실이 차츰 진행되는 과정의 노인 환자를 흔히 관찰한 적이 있을 것이다. 이러한 노쇠를 의학적으로 정의하기는 쉽지 않으며, 노쇠가 독립된 병태생리에 의한 질환인지 아니면 여러 만성 질환 또는 장애에 의한 유사한 증상과 증후를 보이는 임상 증후군인지에 대해서도 논란이 있어 왔다.

Rockwood 등은 일상생활활동 가능 여부, 인지기능, 대소변 조절 능력 등을 기준으로 환자의 노쇠 여부를 평가하여 노쇠한 노인이 향후 시설 입소의 위험이 증가함을 보고 하였다¹⁾. 이후 노쇠에 대한 정의를 내리기 위해 많은 연구자들이 다양한 기준들을 제시하고 있으며, 대부분의 정의에는 이동능력 및 근력, 지구력, 균형능력, 영양상태, 신체활동량 감소를 비롯한 임상적 요소와 인지기능 감퇴나 우울 등의 정신적

요소가 포함되어 있다²⁾.

일반적으로 흔히 관찰되는 노쇠의 임상 양상으로는 제지방체중(lean body mass) 감소, 근력감소, 지구력 저하, 균형감각 저하, 보행속도의 저하, 활동량 감소 등이 있다. 또한 노쇠는 기능 장애(disability), 동반질환(comorbidity), 고령(advanced age) 등과 명확하게 구분되지 않는 경우가 많으나, 노쇠와 이들 상태가 반드시 동일하지는 않다는 것이 잘 알려져 있다. 따라서 노쇠에 대한 이해를 돕고 보다 활발한 연구를 도모하기 위해서는 진단 기준의 통일이 필수적이거나, 아직까지 모든 연구자들이 합의한 노쇠의 진단 기준은 없는 상태이다.

노쇠의 진단 기준에 대한 다양한 정의 중 Fried 등이 제시한 기준인 체중감소, 활력감소, 허약, 보행속도 감소, 신체활동 감소의 5가지 중 3가지 이상의 기준에 합당한 경우를 노쇠로 정의하는 것이 가장 널리 사용되고 있다³⁾.

그런데 노쇠는 질환과 독립적으로 관찰되기도 하지만 급/만성 질환의 결과로 발생할 수 있다. 즉 노쇠의 진단에 부합되는 경우라고 하더라도 심부전, 류마티스 관절염, 파킨슨병, 우울증, 악성 종양, 감염증 등의 질병이 동반된 경우에는 노쇠와 유사한 임상 양상을 보이며, 이들 질환은 원인에 대한 적절한 치료에 의해 증상이 호전될 수 있기 때문에

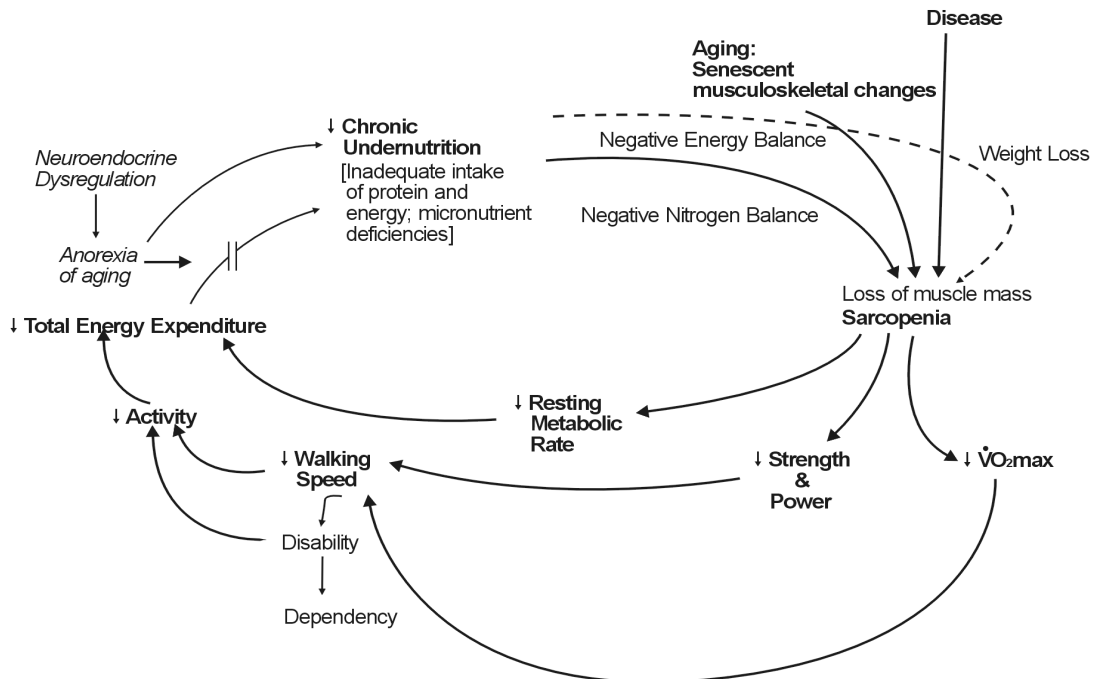


Fig. 1. Cycle of frailty³⁾.

반드시 노쇠의 진단에 앞서 감별해야 한다.

또한 노쇠는 여러 만성 질환, 무운동성(immobility), 영양 결핍, 우울증 등의 다양한 원인에 의해 발생할 수 있으며, 이러한 요소들이 악순환의 고리("cycle of frailty")로 연결되어 노쇠를 진행, 악화시킬 수 있다는 사실에 주목할 필요가 있다. 즉 노쇠가 개별적인 병태생리에 의해 발생한다기 보다는 여러 시스템의 전반적인 기능 저하 및 악순환의 고리를 몰고 계속적으로 진행된다는 것이 보다 적절한 설명이라고 할 수 있다. 실제로 만성 신질환, 우울증, 파킨슨병, 죽상동맥 경화 등의 질환은 노쇠의 발생에 영향을 미치며, 이들 질환은 영양결핍, 운동능력 저하, 무운동성 등을 초래하여 노쇠를 더욱 가속화한다는 사실에 주목할 필요가 있다(Fig. 1)

노쇠의 유병률

노쇠는 연령이 증가함에 따라 급격하게 증가 한다. Cardio-

vascular Health Study에 따르면 65세 이상 인구의 7%가 노쇠의 진단 기준에 부합하며, 80세 이상에서는 20%의 노인에서 노쇠가 관찰되었다³⁾. 그러나 모든 고령의 노인에서 반드시 노쇠가 관찰되지는 않는다. 노쇠 발생 위험을 증가시키는 위험 요소에 대해서는 잘 알려져 있다. 즉 노쇠는 남자보다는 여자에서 보다 흔한 것으로 알려져 있는데, Women's Health Initiative 연구에 따르면 16.3%가 노쇠인 것으로 보고 되었으며, Cardiovascular Health Study에서도 여성에서 남성보다 2배 정도 노쇠의 유병률이 높았다. 그 이외 고령, 낮은 교육 정도, 적은 수입, 기능 장애, 동반 질환이 많은 경우에서 노쇠의 유병률이 높았으며, 특히 심혈관계 질환, 호흡기질환, 관절염, 당뇨병이 동반된 환자에서 노쇠가 흔히 관찰되었다.

국내의 자료는 많지 않으나 지역사회 거주 283명을 대상으로 Cardiovascular Health Study의 진단기준에 따라 조사한 연구에 따르면 노쇠는 11.7%, 노쇠 전단계는 49.8%인 것으로

Table 1. Definition and prevalence of frailty

Population	Study-Specific Frailty Criteria	Prevalence of frailty
Cardiovascular Health Study (지역사회 거주노인, 65세 이상 5,317명)	Three or more of the following criteria: unintentional weight loss (10 lbs/past year) self-reported exhaustion weakness (grip strength) slow walking speed low physical activity	Overall, 7% White men, 4.6% White women, 6.8% Black men, 8.7% Black women, 15.0%
Canadian Study of Health and Aging (지역사회 거주노인, 65세 이상 9,008명)	Used "Frailty Scale, which considers: mobility, ADL, bladder and bowel continence, cognition	65-74 y; 7.0% 75-84 y; 17.5% ≥85 y; 36.6%
Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action (75-80세, 849명)	Low physical activity Weight loss of 5 kg/4 y	Low physical activity 24% Weight loss 6.3% Both 3.2%
Longitudinal Aging Study of Amsterdam (평균연령 72세, 2,257명)	Three or more of the following criteria: body weight, peak expiratory flow, cognition, vision and hearing problems, incontinence, sense of mastery, depressive symptoms, physical activity	Male 17% Female 18.3%
Women's Health Initiative (65-79세 지역사회 거주여성, 40,657명)	Three or more of the following criteria: unintentional weight loss (10 lbs in past year), self-reported exhaustion, weakness (grip strength), slow walking speed low physical activity	Baseline; 16.3% Incident; 14.8% (3 y)
Women's Health and Aging Study I/II (65-79세 지역사회 거주여성, 1,002명)	Three or more of the following criteria: unintentional weight loss (10 lbs in past year), self-reported exhaustion, weakness (grip strength), slow walking speed, low physical activity	Women 11.6%

보고된 바 있다⁴⁾. 대표적인 노쇠 연구를 위한 연구의 진단 기준과 제시된 노쇠의 유병률은 다음과 같다(Table 1).

노쇠의 기전

노쇠의 기전에 대해서는 아직까지 명확하게 규명된 바가 많지 않다. 그러나 기존 연구 결과 노쇠한 노인과 대조군 사이의 비교 연구를 통해 염증반응, 내분비계 변화, 혈액 응고계의 변화 등이 중요한 역할을 할 것으로 제시되고 있다.

1. 염증 이론

임상적으로 크게 의미 있지는 않는 정도의 경미한 염증성 질환이 노쇠의 원인이라는 가설이 계속적으로 제기되고 있다. 즉 치주질환, 만성 신질환, 계실 질환과 같은 염증성 질환이 면역체계의 변화를 초래하여 노쇠를 일으킨다는 이론이다. 특히 노쇠한 노인에서 IL-6, hsCRP 등의 혈중 농도가 상승되어 있다는 사실은 이를 뒷받침 하고 있다⁵⁾. 또한 지역 사회 거주 여성 노인을 대상으로 수행한 Women's Health and Aging Study에서 백혈구 수치의 상승이 노쇠와 관련되어 있다는 보고도 노쇠의 염증 이론을 뒷받침 한다고 할 수 있다⁶⁾. 이외에도 염증 지표와 노쇠의 상관관계는 많은 연구 결과를 통해 관찰되고 있다. 즉 Longitudinal Aging Study of Amsterdam 연구에 따르면 CRP 농도는 노쇠의 유병률과 밀접한 관련이 있으며, 향후 노쇠의 발생을 예측하는 데에도 유용함을 보여주었다. 또한 Cardiovascular Health Study에서도 CRP, 백혈구 숫자, IL-6 농도가 노쇠와 유의한 상관관계를 보였으나, 다른 변수의 영향을 보정하였을 경우에는 CRP만이 통계적으로 유의하였다⁷⁾. 한편, 대표적인 노쇠의 임상 양상인 근감소와 염증반응이 유의한 상관관계를 보인다고 알려져 있는데, Health Aging and Body Composition 연구에 따르면 혈중 IL-6 및 TNF- α 농도와 근육량 간에 반비례 관계가 성립함을 보고한 바 있다⁸⁾.

2. 내분비계 변화

노화에 따른 내분비계의 변화 중 anabolic hormone의 부족이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다⁹⁾. Insulin like growth factor-1 (IGF-1) 및 dehydroepiandrosterone (DHEA)의 혈중 농도가 노쇠한 노인에서 현저하게 감소되어 있으며¹⁰⁾,

인슐린 저항성이 항진되어 있어 식전과 식후 혈당과 인슐린 농도가 상승되어 있다. 또한 근감소증 및 노화에 따른 근육의 대사과정의 변화는 인슐린 저항성의 직접적인 원인으로 간주된다. 한편, 코티솔 농도의 일중변동이 저하되어 있는 현상이 노쇠한 노인 환자에서 흔히 관찰되는 것도 노쇠와 관련된 내분비계의 변화로 생각된다¹¹⁾. 그런데 IGF-1 농도는 IL-6의 혈중 농도와 반비례 관계에 있으며, DHEA가 nuclear factor kappa B에 의한 염증반응의 항진을 억제하는데, 이는 내분비계와 염증-면역계의 상호 밀접한 상호 작용에 의한 노쇠의 기전을 설명한다고 할 수 있다.

3. 혈액 응고계의 변화

노쇠한 노인에서 혈액 응고계의 활성화가 관찰된다는 보고가 있다. 특히 D-dimer의 증가는 노쇠한 노인에서 흔히 관찰되며, 연령, 성별, 체질량지수, 건강상태 및 기능 상태의 영향을 모두 보정한 이후에도 노쇠와 밀접한 관련이 있음이 잘 알려져 있다^{5,12)}. 연령의 증가에 따르는 혈액 응고계의 활성화 정도는 다른 노화 지표 보다도 조기에 변화가 나타나는 것으로 알려져 있으며, 우울증이나 스트레스에 의해 보다 빠르게 진행된다. 또한 염증 반응의 항진 상태는 혈액 응고계의 활성화를 초래하며, D-dimer가 염증 지표의 활성화에 관여하는 것으로 알려져 있어 상호 밀접한 관련을 가지는 것으로 알려져 있다¹³⁾.

노쇠의 치료적 접근

노쇠한 노인 환자의 예후를 호전시키기 위한 다양한 방법이 시도되고 있다. 그러나 아직까지 노쇠의 진단 기준에 부합되는 환자의 임상적 특성이 다양하고, 그 기전에 대해 명확하게 밝혀지지 않았기 때문에 한가지 접근법에 의해 환자의 예후를 극적으로 호전시키기에는 한계가 있을 것으로 생각된다. 임상적으로 유용성에 대해 연구가 수행된 바 있는 방법에 대해 알아보도록 한다.

1. 운동

근력 운동에 의해 노쇠한 노인에서 근력의 향상, 보행 속도의 증가와 함께 근육량을 증가시킨다는 사실은 널리 알려져 있으며, 현재까지 시도된 많은 치료적 접근방식 중

가장 효과적이며, 그 효능이 지속적으로 확인되고 있는 유용한 치료 방법이다¹⁴). 또한 지역사회 거주 노인에서도 노쇠의 정도와 무관하게 운동을 지속하는 것이 노쇠의 진행을 효과적으로 예방하며, 특히 보다 더 노쇠한 노인일수록 운동에 의한 효과가 두드러지는 것으로 알려져 있다¹⁵). 특히 근력을 향상시키기 위한 근력운동이 효과적인 것으로 알려져 있으나 태극권과 같은 균형운동도 낙상을 예방할 수 있어 노쇠한 노인에게 효과적인 치료적인 방법으로 추천된다¹⁶).

2. 호르몬 치료

노쇠한 노인에서 관찰되는 호르몬 결핍을 보충함으로써 노쇠의 증상을 호전시키려는 시도는 상당히 합리적인 접근 방법으로 생각된다. 즉 부족한 호르몬에 의해 발생했을 것으로 생각되는 임상 증상이 호르몬 대체요법에 의해 호전될 것이라는 것은 어쩌면 당연한 결과라고 생각되나 실제 많은 임상 연구 결과는 이와는 부합하지는 않는다. 즉 성장호르몬, 테스토스테론, DHEA 보충요법은 일부 근육량을 증가시키고 지방량의 감소를 초래하기는 하였으나, 운동요법과 병행하지 않는 경우에는 효과적인 근력의 향상 및 노쇠의 임상 증상의 호전을 초래하지는 못하는 것으로 알려져 있다^{17,18}). 또한 호르몬의 사용에 의해 인슐린 저항성 증가, 체액량 증가, 전립성 종양의 발생 위험, 심혈관계 질환 악화 등의 합병증의 발생 위험이 증가하는 것으로 알려져 있어 노인 환자에서 사용할 때에는 주의를 기울일 필요가 있다^{19,20}).

3. 기타 약제

안지오텐신 전환효소 억제제는 심부전 환자의 예후를 호전시키며, 심부전에 동반되는 근육량 감소 및 근력 저하를 효과적으로 예방하는 것으로 알려져 있으며, 인지 기능 저하를 억제하는 효과도 관찰된 바 있어 노쇠 노인에서 그 유용성에 대한 관심이 증가하고 있다^{21,22}). 한편, HMG-CoA 환원효소 억제제는 콜레스테롤 저하 작용 이외 항염증 기전을 통해 노쇠 환자의 임상 증상을 호전시킬 수 있는 특성을 가지고 있으며, 최근 연구 결과 낙상에 의한 골절 예방, 인지 기능 저하 예방 등의 효능이 보고된 바 있다²³⁻²⁵).

결 론

최근 많은 연구를 통해 이전까지는 경험적으로 파악되었던 노쇠가 노인 환자에서 흔히 관찰되는 중요한 노인 증후군의 하나로 환자의 예후에 밀접한 영향을 미치는 중요한 질환임이 밝혀졌다. 향후 노쇠의 병태생리를 명확하게 규명하는 것이 새로운 치료 방법을 개발하기 위해 반드시 필요하며, 국내 노인에서 노쇠의 현황과 특성에 대한 대규모의 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

노쇠는 노화에 따른 전반적인 기능 저하로 개체의 항상성을 유지할 수 있는 생리적인 예비능력이 감소하여 외부 자극에 대한 반응이 저하됨으로써 여러 질환에 이환될 가능성이 높아져 있는 상태이다. 따라서 노쇠한 노인 환자는 질병의 발생이나 입원의 가능성이 증가되며, 향후 기능 저하의 위험이 증가된다. 이전에는 연령의 증가에 따른 노쇠현상을 피할 수 없는 것으로 알고 있었으나, 노쇠는 노인의 일부에서만 관찰되는 현상으로 노화에 반드시 수반되는 필연적인 결과는 아닌 것으로 생각된다. 노쇠의 임상 양상에 대해서는 경험적으로 익히 알고 있으나, 의학적으로 노쇠를 정의하고, 그 기전을 규명하는 연구는 아직 초기 단계로서 현재까지는 체중감소, 활력감소, 허약, 보행속도 감소, 신체활동 감소의 5가지 증상 중 3가지 이상의 기준에 합당한 경우를 노쇠로 정의하는 것이 가장 널리 사용되고 있다. 노쇠의 병태 생리에 관해서도 아직까지는 많이 알려져 있지 않으나, 염증 반응의 항진과 내분비계의 변화가 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 향후 인구의 고령화가 급속하게 진행되어 초고령자의 기하급수적 증가가 예상되는 국내의 현실을 고려할 때 외국의 진단기준이 아닌 한국인에 적합한 노쇠의 진단 기준 개발 및 국내 현황에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999;353:205-6.
2. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB, Jr., Walston JD. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline

- and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:625-34.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146-56.
 4. Seung Hyun Ma KYJ, Sun Hyoung Hong, Eun Young Shim, Sang Ho Yoo, Mee Young Kim, Jong Lull Yoon. Correlation between Frailty Level and Disability of the Elderly and Frailty Related Factors. *Korean J Fam Med* 2009;30:588-97.
 5. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:2333-41.
 6. Leng SX, Xue QL, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:864-71.
 7. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007;167:635-41.
 8. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M326-32.
 9. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science*. 1997;278:419-24.
 10. Cappola AR, Xue QL, Fried LP. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:243-8.
 11. Varadhan R, Walston J, Cappola AR, Carlson MC, Wand GS, Fried LP. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:190-5.
 12. Kanapuru B, Ershler WB. Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. *Am J Med* 2009 ;122:605-13.
 13. Robson SC, Shephard EG, Kirsch RE. Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 beta, IL-6 and plasminogen activator inhibitors from monocytes in vitro. *Br J Haematol* 1994;86:322-6.
 14. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med*. 1994;330:1769-75.
 15. Hubbard RE, Fallah N, Searle SD, Mitnitski A, Rockwood K. Impact of exercise in community-dwelling older adults. *PLoS One* 2009;4:e6174.
 16. Wolf SL, Barnhart HX, Kutner NG, McNeely E, Coogler C, Xu T. Reducing frailty and falls in older persons: an investigation of Tai Chi and computerized balance training. Atlanta FICSIT Group. Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques. *J Am Geriatr Soc* 1996 ;44:489-97.
 17. Taaffe DR, Pruitt L, Reim J, Hintz RL, Butterfield G, Hoffman AR, et al. Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1361-6.
 18. Muller M, van den Beld AW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Lamberts SW. Effects of dehydroepiandrosterone and atamestane supplementation on frailty in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3988-91.
 19. Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2282-92.
 20. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.
 21. Sink KM, Leng X, Williamson J, Kritchevsky SB, Yaffe K, Kuller L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2009;169:1195-202.
 22. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077-83.
 23. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000;

356:1627-31.

24. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet*. 2000;355:2185-8.

25. Scranton RE, Young M, Lawler E, Solomon D, Gagnon D, Gaziano JM. Statin use and fracture risk: study of a US veterans population. *Arch Intern Med* 2005;165: 2007-12.