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

신체활동이 심혈관 대사질환 예방에 미치는 영향: 시스템 역학적 접근

Systems epidemiological approach for the effect of physical activity on prevention of cardiometabolic diseases

2022년 2월

서울대학교 대학원

의과학과 의과학 전공

박 주 용

신체활동이 심혈관 대사질환 예방에 미치는 영향: 시스템 역학적 접근

지도 교수 최 지 엽

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함
2021년 10월

서울대학교 대학원
의과학과 의과학 전공
박 주 용

박주용의 의학박사 학위논문을 인준함
2022년 1월

위 원 장 강 대 희 (인)

부위원장 최 지 엽 (인)

위 원 조 주 연 (인)

위 원 박 상 민 (인)

위 원 이 미 영 (인)

Systems epidemiological approach for the effect of physical activity on prevention of cardiometabolic diseases

by
JooYong Park

Thesis advisor: Ji-Yeob Choi, Ph.D.

**A thesis submitted to the Department of Biomedical Science
in partial fulfillment of the requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy in Medical Science
at Seoul National University College of Medicine**

January 2022

Approved by Thesis Committee:

Professor _____ Chairman

Professor_____ Vise Chairman

Professor_____

Professor_____

Professor_____

초 록

연구 배경:

신체활동이 심혈관 대사질환(cardiometabolic diseases)의 발생위험을 감소시킨다는 것은 수많은 역학연구를 통해 알려져 왔다. 그러나 통상적인 역학연구로는 질병 예방 기전에 관여된 생물학적 요인들의 복합적인 관계를 이해하기 어렵다는 한계가 있다. 최근 역학연구에서도 유전체(genome)를 포함한 대사체(metabolome) 또는 장내미생물군의 유전정보인 마이크로바이옴(microbiome) 등의 대용량 오믹스(omics) 데이터들이 이용 가능하게 됨에 따라, 다수준의 여러 생체지표 데이터들을 이용하여, 이들간의 통합적인 관계를 파악하고 시간의 흐름에 따른 변화를 확인하는 시스템 역학적 접근의 필요성이 제기되고 있다. 본 연구에서는 신체활동의 심혈관 대사질환 예방 효과와 관련하여 기존 역학연구의 한계점을 극복하고 복잡한 생물학적 기전을 이해하기 위해 시스템 역학적 접근 방법으로 다음과 같이 연구를 수행하였다. 첫 번째로, 신체활동과 심혈관 대사질환 발생 위험 사이에 매개요인으로 작용하는 임상지표들의 간접효과를 확인하고, 그들 사이의 복합적인 관계를 네트워크로 보여주고자 하였다. 두 번째로는 시간의 흐름에 따른 임상지표들의 변화가 신체활동의 행태 변화 양상에 따라 차이가 있는지를 살펴보고자 하였다. 마지막으로, 운동 중재연구를 통해 임상지표뿐 아니라, 대사체와 마이크로바이옴의 변화를 확인하고 multi-omics 수준에서 통합적인 관계를 네트워크를 통해 보여주고자 하였다.

연구 방법:

첫 번째 연구는 한국 도시기반 코호트(HEXA-G)의 40-69세 성인 17,053명을 포함하였으며 모든 분석은 남녀 각각에서 수행하였다. 기반조사에서 규칙적인 운동 여부는 설문으로 조사하였고, 신체계측과 혈액검사로 얻어진 임상지표 42개를 분석에 이용하였다. 심혈관 대사질환 발생 여부를 정의하기 위해 추적조사에서 설문으로 조사된 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증의 진단 여부와 진단 연도를 사용하였다. 규칙적인 운동과 임상지표간의 연관성은 일반 선형 모델을 통해 평가하였고, 규칙적 운동과 대사질환 발생위험 간의 연관성 및 임상지표들과 대사질환 발생위험 간의 연관성은 콕스비례위험모델을 통해 확인하였다. 매개분석을 통해 규칙적인 운동과 대사질환 발생위험 사이의 연관성 추정치 중 임상지표들이 갖는 간접효과를 추정하였다. 운동그룹과 비운동그룹 사이에서 유의한 차이를 보이는 차별적 상관관계(differential correlation)를 기반으로 임상지표 네트워크를 구축하였다.

두 번째 연구는 한국 지역사회기반(안산 안성) 코호트 3기부터 5기까지의 자료를 이용하였다. 40-69세 성인 3,962명을 포함하였으며 분석은 남녀 각각에서 수행하였다. 도시기반 코호트에서와 마찬가지로 설문으로 규칙적인 운동 여부를 조사하였고, 3기, 4기, 5기 각각에서의 규칙적인 운동 여부 조합에 따라(3기/4기/5기) 운동 행태 변화가 없는 2개 그룹(N/N/N, Y/Y/Y)과 운동 행태 변화를 보인 4개의 그룹(N/N/Y,

N/Y/Y, Y/Y/N, Y/N/N)을 정의 하였다. 본 연구에서는 신체계측과 혈액검사로 얻어진 23개의 임상지표를 사용하였고 각 임상지표들에 대하여 3기 대비 5기에서의 상대변화량(%)을 계산하였다. 나이를 보정한 평균(LSmeans)과 일반 선형 모델을 통해 규칙적 운동 참여 행태 양상에 따른 임상지표 변화량의 차이를 확인하였다.

세 번째 연구는 신체활동 중재연구를 완료한 40-69세 성인 여성 14명을 포함하였다. 중재연구는 3개월의 운동기간과 3개월의 일상생활기간으로 진행하였으며, 운동기간과 일상생활기간 각각에서 2주씩 가속도계로 객관적 신체활동량을 측정하였다. 연구 등록 시점, 운동기간 종료 시점, 일상생활기간 종료 시점 총 3회에 걸쳐 채혈, 채변, 혈압 측정 및 운동 능력 평가가 이루어졌다. 혈액으로부터 혈당 지표, 지질 지표를 평가했고, 표적 대사체 분석(targeted metabolomics)을 통해 208가지 혈중 대사체의 농도를 측정하였다. 16s rRNA sequencing 방법을 통해 대변시료의 microbiome 데이터를 확보하였다. 윌콕슨 순위 합 검정을 통해 중재 전후의 생체지표 차이를 검정하였고, 스피어만 상관계수로 생체지표 변화들간의 관계를 확인하였다.

연구 결과:

도시기반 코호트의 임상지표 간접효과를 평가한 연구에서는 42개의 임상지표들 중 남자에서 14개, 여자에서 16개의 임상지표가 규칙적 운동과 심혈관 대사질환 발생 위험간의 연관성에서 유의미한 간접효과를 갖는다는 것을 확인하였다. 그 중에서도 중성지방(triglyceride (TG))이

남녀 모두에서 가장 큰 분율로 매개효과를 설명하였다(남자: 23.79%, 여자: 58.20%). 남녀 각각에서 구축된 임상지표 네트워크로부터 triglyceride가 low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol과 연결된 군집이 공통적으로 관찰되었다. 반면, 남자에서는 근육을 중심으로한 체성분관련 지표들이 군집을 이루었고, 여자에서는 복부지방량을 중심으로한 비만관련 지표들이 주요 군집을 이루었다.

지역사회 코호트에서 진행된 연구에서는 시간에 따른 운동 행태 변화에 따른 임상지표의 변화를 평가하였다. 운동을 지속적으로 하지 않았던 그룹과 운동을 지속적으로 했던 그룹을 비교하였을 때, 남성에서는 허리둘레, 엉덩이둘레, 공복혈당 변화량이 차이를 보였고, 여성에서는 체성분관련 지표 6개와 지질관련 지표 2개가 차이를 보였다. 기반조사 시점에서 규칙적인 운동을 했으나 추적조사에서 운동을 안 하는 행태로 변화한 경우, 남성에서는 공복혈당의 증가 정도가 더 커짐을 확인하였고, 여성에서는 지질관련 지표의 증가량이 더욱 커지는 것으로 나타났다. 기반조사 시점에서 규칙적인운동을 하지 않았으나 추적조사에서 규칙적인 운동에 참여하는 행태로 변화하는 경우, 남성에서는 체지방 지표들과 공복 인슐린 수치, 지질 지표들이 덜 증가하거나 오히려 감소하였고, 여성에서는 체성분 지표들이 덜 감소하였다. 남녀 공통적으로 운동에 참여하는 행태로 변화하였을 때 중성지방이 덜 증가하는 것을 확인하였다.

중재연구에서는 객관적으로 측정된 신체활동량이 운동기간보다

일상생활기간에서 유의하게 감소하였다. 연구 등록 시점과 비교하여 운동기간 후에 혈압과 혈당 지표인 HbA1c, 지질 지표 중에서는 LDL 콜레스테롤이 감소하였고, 이들은 일상생활 이후에 다시 증가하는 것으로 보였다. 운동기간 동안 40개의 대사체가 유의한 변화를 보였으며 이중 6개는 임상지표인 혈압, HbA1c, LDL 콜레스테롤의 변화와 상관관계가 있음을 네트워크를 통해 확인하였다.

결론:

본 연구는 신체활동이 심혈관 대사질환 예방에 미치는 영향에 관한 기전을 이해하고자, 시스템 역학적 접근으로서 다양한 생체지표들을 활용하여 신체활동과의 연관성뿐 아니라 신체활동의 변화에 따른 생체지표의 변화 및 생체지표들 사이의 복합적인 관계를 확인하였다. 매개분석을 통해 신체활동으로 인한 심혈관 대사질환 예방에 있어 남녀 모두 triglyceride가 가장 큰 매개효과를 갖는다는 것을 확인할 수 있었고, 네트워크 시각화를 통해 지질지표들 사이의 기전적 관계를 보여줄 수 있었다. 운동 행태 변화에 따른 임상지표의 변화에서도 남녀 공통적으로 triglyceride이 변화가 확인되었으며, 중재연구를 통해서는 혈압, 당뇨, 지질 관련 임상지표와 대사체들 사이의 잠재적인 관계를 제안할 수 있었다. 시스템 역학적 접근 방법은 많은 생체지표들과 관련 요인 사이의 관계를 통합적으로 분석하고 시각화 함으로써 복잡한 관계에 대한 해석을 할 수 있게 해주며, 관련된 기전에 대해 더 나은 이해를 할 수 있도록 해준다. 또한 본 연구에서 제안된 기전들을 실험연구에서

집중적으로 다룸으로써 신체활동이 건강에 미치는 이로운 효과에 대한 기전을 밝히고 설명하는데 한걸음 더 나아갈 수 있을 것으로 기대한다.

주요어 : 시스템 역학, 신체활동, 생체지표, 네트워크

학 번 : 2015-22035

약어 목록

Ac-Orn, Acetyl-ornithine

ALP, Alkaline phosphatase

ALT, Alanine aminotransferase

Asp, Aspartate

AST, Aspartate aminotransferase

BMI, Body mass index

BUN, Blood urea nitrogen

CA, Cholic acid

CDCA, Chenodeoxycholic acid

CMD, Cardiometabolic diseases

CRP, C-reactive protein

DBP, Diastolic blood pressure

DMA, Dimethylarginine

FDR, False discovery rate

FIA, Flow injection analysis

GDCA, Glycodeoxycholic acid

Gln, Glutamine

Glu, Glutamate

GUDCA, Glycoursodeoxycholic acid

HbA1c, Hemoglobin A1c

HDL, High-density lipoprotein

HEXA, Health Examinees study

HEXA-G, Health Examinees-Gem study

HPLC, High-performance liquid chromatography

HR, Hazard ratios

KCHS, Korea Community Health Survey

KNHANES, Korea National Health and Nutrition Examination Survey

KoGES, Korean Genome and Epidemiology Study

LC, Liquid chromatography

LDL, Low-density lipoprotein

LOD, Limit of detection

lysoPC , lyso-phosphatidylcholine

MCH, Mean corpuscular hemoglobin

MCHC, Mean corpuscular hemoglobin concentration

MCV, Mean corpuscular volume

MET , Metabolic equivalent of task

MVPA, Moderate to vigorous physical activity

OR, Odds ratios

OUT, Operational taxonomic unit

PC aa, Diacyl phosphatidylcholine

PC ae, Acyl-alkyl phosphatidylcholine

PCoA, Principal coordinate ordination analysis

PCs, Phosphatidylcholines

PERMANOVA, Permutational multivariate analysis of variance

Phe, Phenylalanine

SBP, Systolic blood pressure

SM, Sphingomyelin

TG, Triglyceride

TMCA_ab, Tauromuricholic acid

Trp, Tryptophan

TUDCA, Tauroursodeoxycholic acid

WHO, World Health Organization

WHR, Waist-hip ratio

γ -GTP, γ-glutamyl transpeptidase

목 차

초록 i

약어 목록 vii

목차 x

표 목록 xii

그림 목록 xiv

부록 목록 xvi

1. 서 론 1

1.1 연구 배경 1

1.2 연구 목적 20

2. 연구 방법 및 결과 22

2.1. 신체활동과 심혈관 대사질환 발생 위험에서의 임상지표를 통한 매개효과 및 통합적 관계 평가 22

2.1.1 연구 방법 22

2.1.2 연구 결과 34

2.2. 신체활동 행태 변화 양상에 따른 임상지표 변화 평가 45

2.1.1 연구 방법 45

2.1.2 연구 결과 54

2.3. 운동 중재에 따른 다중 오믹스 생체지표 변화 및 통합적 관계 평가 67

2.1.1 연구 방법 67

2.1.2 연구 결과 76

3. 고찰 90

4. 결론 102

참고문헌 104

부록 118

Abstract 176

표 목록

Table 1. Summary of previous systematic review and meta-analysis studies regarding to association between physical activity and risk of cardiometabolic diseases..... 6

Table 2. Summary of review articles regarding to association between physical activity and metabolome 10

Table 3. Summary of previous studies regarding to association between physical activity and microbiome 14

Table 4. List of clinical parameters used in the HEXA study 27

Table 5. Characteristics of the study population at baseline according to participation in regular exercise (HEXA study)..... 35

Table 6. Direct and indirect effects of regular exercise on the risk of cardiometabolic diseases (HEXA study) 39

Table 7. List of clinical parameters used in the Ansan Ansung cohort study 51

Table 8. Characteristics of study population at baseline (3rd wave) by participation in regular exercise (Ansan Ansung cohort study).. 55

Table 9. Distribution of clinical parameters at baseline (3rd wave) by participation in regular exercise in men (Ansan Ansung cohort study) 59

Table 10. Distribution of clinical parameters at baseline (3rd wave) by participation in regular exercise in women (Ansan Ansung cohort

study) 61

Table 11. Basic characteristics of subjects in the intervention study..... 77

Table 12. Changes in physical activity and clinical parameters during the intervention study 79

Table 13. Changes in metabolites that were statistically significant during the intervention 81

Table 14. Changes of α-diversity of microbiome during the intervention study..... 86

그림 목록

Figure 1. Age-standardized prevalence trends for men and women participating in recommended level of physical activity in Korea 4

Figure 2. Scheme of systems epidemiological approach for the effect of physical activity on the prevention of cardiometabolic diseases 21

Figure 3. Inclusion and exclusion criteria of study population in the HEXA study..... 24

Figure 4. The conceptual diagram of mediation analysis..... 32

Figure 5. Networks of clinical parameters showing their associations with regular exercise and risk of cardiometabolic diseases (HEXA study) 43

Figure 6. Inclusion and exclusion criteria of the study population in community based cohort study (Ansan Ansung cohort study) 46

Figure 7. Study scheme, and categorization of change patterns in regular exercise (Ansan Ansung cohort study) 48

Figure 8. Relative changes in clinical parameters from the baseline to the 2nd follow-up according to patterns and changes in regular exercise behavior in men ($p<0.05$) (Ansan Ansung cohort study) 65

Figure 9. Relative changes in clinical parameters from the baseline to the 2nd follow-up according to patterns and changes in regular exercise behavior in women ($p<0.05$) (Ansan Ansung cohort study) 66

Figure 10. Study design of exercise intervention 69

Figure 11. Principal coordinate ordination (PCoA) using Bray–Curtis dissimilarity between “Baseline”, “After exercise”, and “After daily life” (Intervention study) 87

Figure 12. Network based on the Spearman correlation between changes in biomarkers during exercise period (Intervention study)..... 89

부록 목록

Appendix 1. Comparisons between the included and excluded datasets (HEXA study) 118

Appendix 2. Characteristics of the study population at baseline by sex (HEXA study)..... 120

Appendix 3. Distributions of clinical parameters at baseline by sex (HEXA study) 122

Appendix 4. Associations between participation in regular exercise and clinical parameters at baseline (HEXA study) 125

Appendix 5. Associations between participation in regular exercise and risk of each cardiovascular & metabolic disease (HEXA study) 128

Appendix 6. Associations between clinical parameters and the risk of each cardiovascular & metabolic disease (HEXA study) 129

Appendix 7. Networks of clinical parameters showing the associations with regular exercise and the risk of diabetes (HEXA study)..... 135

Appendix 8. Networks of clinical parameters showing associations between regular exercise and risk of dyslipidemia (HEXA study) ... 137

Appendix 9. Networks of clinical parameters showing the associations with regular exercise and risk of hypertension (HEXA study) ... 139

Appendix 10. Characteristics of study population in the Ansan Ansung cohort study at baseline (3rd wave) by sex 141

Appendix 11. Distribution of clinical parameters by sex in the Ansan Ansung cohort study at baseline (3rd wave) 143

Appendix 12. Relative changes in clinical parameters between at baseline (3rd wave) and at 2nd follow-up (5th wave) in men by patterns of participation in regular exercise (Ansan Ansung cohort study)..... 145

Appendix 13. Relative changes in clinical parameters between at baseline (3rd wave) and at 2nd follow-up (5th wave) in women by patterns of participation in regular exercise (Ansan Ansung cohort study)..... 147

Appendix 14. Relative changes in clinical parameters between at baseline (3rd wave) and at 2nd follow-up (5th wave) by changes in regular exercise behavior in men who did not participate in regular exercise at baseline (Ansan Ansung cohort study) 149

Appendix 15. Relative changes in clinical parameters between at baseline (3rd wave) and at 2nd follow-up (5th wave) by changes in regular exercise behavior in women who did not participate in regular exercise at baseline (Ansan Ansung cohort study) 151

Appendix 16. Relative changes in clinical parameters between at baseline (3rd wave) and at 2nd follow-up (5th wave) by changes in regular exercise behavior in men who participated in regular exercise at baseline (Ansan Ansung cohort study) 153

Appendix 17. Relative changes in clinical parameters between at baseline (3rd wave) and at 2nd follow-up (5th wave) by changes in regular exercise behavior in women who participated in regular exercise at baseline (Ansan Ansung cohort study) 155

Appendix 18. Characteristics of study population at baseline by patterns of participation in regular exercise (Ansan Ansung cohort study) 157

Appendix 19. Characteristics of study population at baseline by changes in regular exercise behavior among who did not participate in regular exercise at baseline (Ansan Ansung cohort study) 161

Appendix 20. Characteristics of study population at baseline by changes in regular exercise behavior among who participated in regular exercise at baseline (Ansan Ansung cohort study) 165

Appendix 21. Relative changes in clinical parameters between at baseline and at 2nd follow-up by changes in patterns of participation in regular exercise in men (Ansan Ansung cohort study) 169

Appendix 22. Relative changes in clinical parameters between at baseline and at 2nd follow-up by changes in patterns of participation in regular exercise in women (Ansan Ansung cohort study) 171

Appendix 23. Consent form for participation in the exercise intervention study..... 173

Appendix 24. Difference of relative abundance between 'baseline (time 1)' and 'after exercise (time 2)' in genus level (Intervention study) 174

Appendix 25. Difference of relative abundance between 'baseline (time 1)' and 'after exercise (time 2)' in genus level (Intervention study) 175

1. 서 론

1.1. 연구 배경

1.1.1. 심혈관 대사질환의 기술역학

심혈관 대사질환(cardiometabolic diseases)은 복부비만, 고혈압, 이상지질혈증, 고인슐린혈증 및 당불내성 장애를 포함하며, 심혈관 질환과 제 2형 당뇨로 이어질 수 있는 질환으로 여겨진다 [1-3]. 이들의 주요 위험 인자(risk factors)로 알려진 비만, 높은 혈압, 높은 혈당, 높은 혈중 콜레스테롤 또는 낮은 고밀도 지단백질(high-density lipoprotein (HDL)) 콜레스테롤은 대사증후군의 지표이기도 하다 [4].

미국 국민건강영양조사 자료를 통해 분석한 연구에 따르면, 2011-2016 대사증후군 유병률은 2011년 남자에서 33.3%, 여자에서 31.7% 였는데 비해 2016년에는 남자에서 37.2%, 여자에서 36.6%로 증가하는 경향을 보였다 [5]. 아시아 지역의 대사증후군 유병률은 나라마다 차이가 존재하였지만, 적게는 11.9%(필리핀)부터 많게는 37.1%(말레이시아)까지 보고되었다 [6]. 한국의 대사증후군 유병률에 관한 연구는 국민건강영양조사 2008년부터 2017년 자료를 이용하여 수행된 바 있으며, 여성의 경우 2008년에 20.5%에서 2017년에 18.7% 수준으로 안정된 경향을 보였지만, 남자의 경우 2008년 24.5% 이던 유병률이 2017년에 28.1%까지 증가하였음이 보고되었다 [7]. 국민건강영양조사에서 2020년에 발간한 2019 국민건강통계에서는 고혈압, 당뇨, 비만, 고콜레스테롤혈증의 10년간 유병률

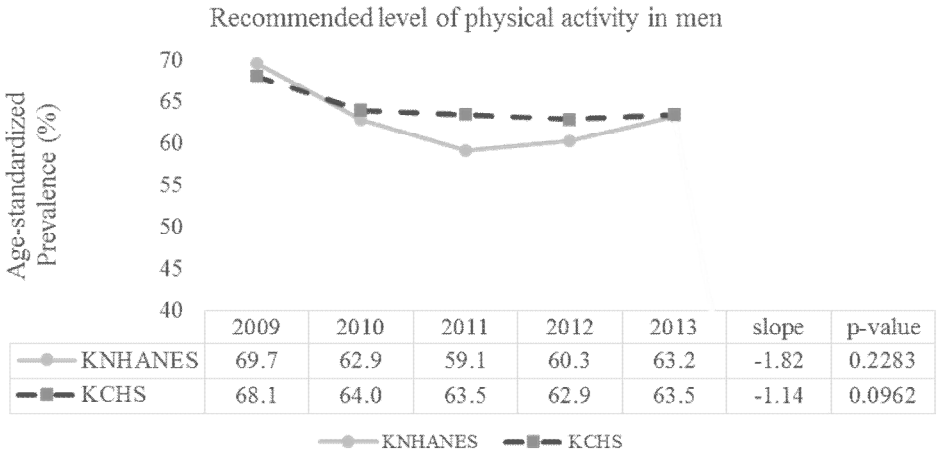
을 보고하였다. 2019년 기준 남성의 고혈압 유병률은 31.1%, 당뇨병은 14.0%로 약 10년간 증감 없이 유지되는 것으로 나타났고, 비만은 43.1%로, 2009년 37.8% 대비 증가 하였으며, 고콜레스테롤혈증 또한 21.0%로, 10년 전 10.8% 보다 크게 증가하였다. 여성의 경우 2019년 비만 유병률은 27.4%, 고혈압은 23.1%, 당뇨는 9.5%로 약 10년간 증감이 거의 없었지만, 고콜레스테롤혈증은 23.1%로 2009년 11.8% 대비 증가하여 남녀 모두에서 고콜레스테롤혈증은 꾸준히 증가함이 확인되었다 [8]. 한국의 심혈관 대사질환의 유병률은 감소하지 않고 꾸준히 유지 또는 증가하고 있는 상황이며, 따라서 심혈관 대사질환의 예방 및 유병률 감소를 위한 방안이 필요할 것으로 보인다.

1.1.2. 신체활동의 기술역학

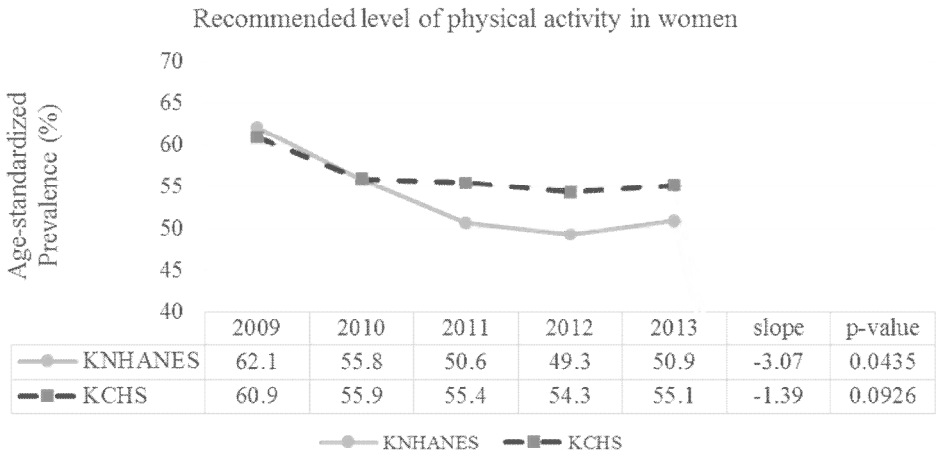
심혈관 대사질환을 포함한 여러 만성질환의 예방을 위한 공중보건학적 관점에서 신체활동의 중요성이 강조되고 있다 [9-12]. 신체활동은 근·골격계 움직임으로 인하여 에너지를 소모하는 모든 활동으로 정의되고 있으며 [13], 국제보건기구(WHO)에서는 최소 10분이상의 신체활동을 수행하되 중등도 신체활동은 주당 150분 이상, 격렬한 신체활동은 주당 75분 이상을 권장하고 있다 [14]. 하지만 전 세계적으로 약 27.5%의 인구가 충분한 신체활동을 하지 않는 것으로 보고되었고, 특히 고소득 국가에서는 WHO 권장 수준의 충분한 신체활동 참여율이 감소하는 추세를 보였다 [15].

본 연구에 앞서 한국의 대표적인 건강 행태 자료원이라고 할 수

있는 국민건강영양조사와 지역사회건강조사를 이용하여 성인의 WHO 권장 기준 신체활동 실천율을 연령표준화한 연구를 수행하였다. 한국 성인의 약 60% 정도만이 WHO가 권장하는 수준의 신체활동을 하고 있으며, 충분한 수준의 신체활동 참여율은 감소하는 경향을 보이고 있음을 보고한 바 있다(Figure 1) [16]. WHO는 2025년까지 전세계적으로 불충분한 수준의 신체활동 참여율을 10% 감소시키는 목표를 설정하였으나, 현재의 경향으로 보았을 때 목표를 달성하지 못할 것으로 예상되고 있는 상황에서 신체활동이 갖는 건강에 관한 이점과 중요성을 더욱 강조할 필요가 있을 것이다 [15].



	2009	2010	2011	2012	2013	slope	p-value
KNHANES	69.7	62.9	59.1	60.3	63.2	-1.82	0.2283
KCHS	68.1	64.0	63.5	62.9	63.5	-1.14	0.0962



	2009	2010	2011	2012	2013	slope	p-value
KNHANES	62.1	55.8	50.6	49.3	50.9	-3.07	0.0435
KCHS	60.9	55.9	55.4	54.3	55.1	-1.39	0.0926

Figure 1. Age-standardized prevalence trends for men and women participating in recommended level of physical activity in Korea

KNHANES: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, KCHS: Korea Community Health Survey

(Adopted from [Park J, Shin A, Lee M, et al. Prevalence of Participating in Physical Activity From 2 Korean Surveillance Systems: KNHANES and KCHS. J Phys Act Health. 2018;15(10):763-773. doi:10.1123/jpah.2017-0428]) [14]

1.1.2. 신체활동과 심혈관 대사질환

최근 수행된 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 연구들을 살펴보면, 여가시간 신체활동이 주당 10 MET (metabolic equivalent of task) 시간 증가할 때 고혈압 발생 위험은 6% 감소 [17], 당뇨 발생 위험은 13% 감소하였으며 [18], 대사증후군 발생 위험은 8%정도 감소하는 것으로 나타났다 [19] (Table 1). 대사증후군과 심혈관 대사질환의 대표적인 임상지표인 공복혈당(fasting glucose), HDL 콜레스테롤, 중성지방(triglyceride (TG)), 수축기 혈압(systolic blood pressure (SBP)), 이완기 혈압(diastolic blood pressure (DBP))에 신체활동이 미치는 영향에 관한 연구도 진행되었으며, 여러 메타분석 연구들을 통해서도 신체활동이 공복혈당, 혈압, 허리둘레, 중성지방들은 감소시키고 HDL 콜레스테롤은 증가시키는 것으로 확인되었다[20-24] (Table 1). 하지만 이런 기존의 전통적인 역학연구들은 노출요인과 결과요인 사이의 연관성을 일대일 대응에 기반한 회귀분석 방법에 의존하기 때문에 그 결과로서는 복잡한 생물학적인 기전을 이해하기 어렵다는 한계가 있다 [25, 26].

Table 1. Summary of previous systematic review and meta-analysis studies regarding to association between physical activity and risk of cardiometabolic diseases

Exposure	Outcome	Number of Including Study	Sample size (cases)	Findings	Reference
10 MET hour/week increment of LTPA	Incident hypertension	29 studies	330,222 (67,98)	Pooled relative risk 0.94 (0.92 – 0.96)	Liu et al., Hypertension, 2017 [17]
10 MET hour/week increment of LTPA	Incident type 2 diabetes mellitus	28 studies	1,261,991 (675,496)	Pooled relative risk 0.87 (0.84 – 0.89)	Smith et al., Diabetologia, 2016 [18]
10 MET hour/week increment of LTPA	Incident metabolic syndrome	18 studies	76,699 (13,871)	Pooled relative risk 0.92 (0.89 – 0.96)	Zhang et al., Metabolism, 2017 [19]
Aerobic exercise vs non exercise	Metabolic syndrome criteria	11 studies (RCT >4weeks)	588 adults with MetS without T2D	Waist circumference -3.4 cm ($p < 0.01$) Fasting glucose -0.15 mmol/L ($p = 0.03$) HDL cholesterol 0.05 mmol/L ($p = 0.02$) Triglycerides -0.29 mmol/L ($p < 0.01$) Diastolic blood pressure -1.6 mmHg ($p = 0.01$)	Wewege et al., Atherosclerosis. 2018 [20]

Exposure	Outcome	Number of Including Study	Sample size (cases)	Findings	Reference
regular aquatic exercise vs control group not exercising	serum lipid profile	10 RCT	327	HDL cholesterol 4.6 mg/dL (0.8 – 8.3) LDL cholesterol -10.1 mg/dL (-20.2 – -0.03) Total cholesterol -8.5 mg/dL (-16.5 – -0.5)	Igarashi & Nogami, J Atheroscler Thromb. 2019 [21]
Objectively measured MVPA time	Clustering of cardiometabolic risk factors	30 studies	37,800	–0.014 (-0.024 – -0.004)	Skrede et al., Obes Rev. 2019 [22]
Mid-term resistance exercise training vs non-exercising control	Cardiometabolic risk factors	173 RCT	6,169	Systolic blood pressure -4.02 mm Hg (-5.92 – -2.11) Diastolic blood pressure -1.73 mm Hg (-2.88 – -0.57) Fasted insulin -0.59 µU/mL (-0.97 – -0.21) Insulin resistance -1.22 µU/mL (-2.29 – -0.15)	Ashton et al., Br J Sports Med. 2020 [23]

Exposure	Outcome	Number of Including Study	Sample size (cases)	Findings	Reference
High intensity interval training vs non-exercising control	Metabolic syndrome clinical biomarkers	10 RCT	529	Fasting blood glucose - 0.11 mmol/L (-1.67 – -0.33) Systolic blood pressure - 4.44 mmHg (-6.82 – -2.06) Diastolic blood pressure - 3.60 mmHg (-5.43 – -1.78) Waist circumference - 2.26 cm (-3.12 – 1.40) HDL cholesterol 0.02 mmol/L (0.00 – 0.05)	Serrablo-Torrejon et al., BMC Endocr Disord. 2020 [24]

MET; metabolic equivalent of task LTPA; leisure time physical activity, RCT: randomized controlled trial, ,MetS: metabolic syndrome, T2D: type 2 diabetes mellitus, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, MVPA: moderate to vigorous physical activity,

1.1.3. 신체활동과 Omcis 연구

최근 대용량 데이터 분석 기법들의 발달로, 유전체(genome), 대사체(metabolome), 단백체(proteome) 데이터들 뿐만 아니라 인체와 공생하는 미생물의 유전정보를 뜻하는 마이크로바이옴(microbiome)을 포함한 여러 오믹스(omics) 데이터들이 이용 가능하게 되었다 [27]. 대사체학(metabolomics) 분석으로 신체활동이 대사체에 미치는 영향을 확인한 연구들에 대하여 몇몇 체계적 문헌 고찰연구들이 수행되었고, 신체활동이 lactate, pyruvate를 포함한 일부 TCA cycle 매개 대사체들과 medium to long-chain fatty acids 계열, ketone 계열, acylcarnitines 계열의 대사체들과는 양의 연관성이 있거나 이들 대사체를 증가시키는 경향이 있음이 보고되었다 [28-30] (Table 2). 반면에 lipid관련 대사체인 glycerophopholipids와 sphingolipids 계열의 대사체들, 그리고 담즙산관련 대사체인 bile acids 계열의 대사체들은 신체활동과 음의 연관성을 보이거나 신체활동에 의해 감소되는 경향이 있는 것으로 나타났다 [28-30] (Table 2).

Table 2. Summary of review articles regarding to association between physical activity and metabolome

Exposure type (No. of study)	Specimen	Number of Including studies	Summary	Reference
High-Intensity and Long-Duration (15)	Plasma, Serum, Saliva	24	Plasma medium- and long-chain fatty acids ↑ Fatty acid oxidation products↑ Ketone bodies↑ Triacylglycerol esters↓	Sakaguchi et al., Metabolites, 2019 [28]
High-intensity, short-duration (2)	Plasma		TCA cycle↑ Bioenergetics pathways↑	
Moderate-intensity, short-duration (1)	Plasma		Energy metabolism ↑ (lipolysis, glycolysis, TCA cycle intermediates, and catecholamines)	
Moderate-intensity, long-duration (2)	Plasma		Free fatty acids↑ Acylcarnitines↑ Branched chain amino acids↑ Mono- and diacylglycerols↓ TCA intermediates↑	
High- and Moderate-Intensity, Long-Duration (2)	Plasma		Glycolytic-related metabolites ↑, Lipid related metabolites. ↓	
Cross-Section Elite Athletes (1)	Serum		Higher metabolites related to oxidative stress, fatty acid metabolism, steroid biosynthesis, and energy metabolism	

Exposure type (No. of study)	Specimen	Number of Including studies	Summary	Reference
Chronic Training, Low-, Moderate-, and High-Intensity (1)	Urine		Hippuric acid↓ Hypoxanthine↓ Creatinine↑ Dimethylamine↑ 3-methylxanthine↑	
Chronic Training, High-Intensity (1)	Serum		Lactate↓ Pyruvate ↑ Methylguanidine ↑ Citrate↑ Glucose↑ Valine↑, Taurine↑ Trimethylamine N-oxide↑ Choline-containing compounds ↑ Histidines ↑ Acetoacetate/acetone ↑ Hlycoprotein acetyls ↓ Lipids ↓	

Exposure type (No. of study)	Specimen	Number of Including studies	Summary	Reference
Within 24 h after endurance or resistance exercise	Blood, Urine, Sweat	27	Carbohydrate and TCA cycle intermediate Lactate ↑ Glycerol (blood)↑ Pyruvate ↑ Formate (urine)↓ Malate (blood)↑ Fumarate (urine)↑ Succinate(blood) ↑ Free fatty acid ↑ Acycarnitine ↑ Lipids, steroid, bile acid ↓ Ketone bodies↑ Amino acids Alanine↑ Glycine↓ Histidine↓ Methionine↓ Proline↓ Valine↓ Isoleucine↓ Phenylalanine↓ Threonine↓ Tryptophan↓ Tyrosine↓ Leucine↓ Lysine↓	Schranner et al., Sports Medicine, 2020 [29]

신체활동에 의한 microbiome의 영향을 평가하기 위한 연구들도 다양한 디자인으로 수행되어왔다(Table 3). Microbiome의 풍요도와 균등도의 지표인 알파 다양성(α-diversity)은 그 값이 클수록 건강에 좋은 것으로 알려져 있는데, 그 동안의 연구들을 통하여 α-diversity가 신체활동과 양의 연관성을 보인다는 것이 보고되었으며, microbiome의 여러 생태학적 수준 중 *Actinobacteria* 문(phylum) *Verrucomicrobia* 문, *Akkermensia* 속(genera) 등 일부 microbiome 분류군(taxa)과 양의 연관성이 있음이 보고되었다 [31, 32]. 또한 최근에는 신체활동과 연관성이 있는 microbiome과 대사체들 사이의 상관관계 등을 통해 두 omics 수준의 생체지표들간 관련성을 보고자 하는 시도들도 진행되고 있다 [31]. 하지만 대사체의 범위가 대부분 대변시료로부터 얻은 short chain fatty acids 계열 대사체에 한정되어 있고, microbiome과 대사체 사이의 관계는 단순히 상관관계로만 보여주고 있기 때문에 multi-omics 수준에서 생체지표들의 관계를 통합적으로 보여주고자 하는 연구는 부족한 것으로 파악되었다.

Table 3. Summary of previous studies regarding to association between physical activity and microbiome

Study design	Sample size	Bio-specimen type	Groups	Summary of results	Reference
Cross sectional	86 male (mean age: 29)	Feces	Rugby players Health male BMI≤25 Healthy male BMI>28	[In Athletes] α diversity ↑ Unweighted UniFrac distance in PCoA Bacteroidetes ↓ Akkemansiaceae/ Akkemansia ↑	Clarke et al., 2014, Gur microbiota [33]
Cross sectional	1493 men and women	Feces	Exercise frequency - Never - Rare (a few time a month) - Occasion (2-3 times a week) - Regularly (3-5 times a week) - Daily	[Exercise regularly] α diversity ↑ Firmicutes ↑	McFadzean, 2014, Med Sci Sports Exerc [34]
Cross sectional	40 premenopausal women (age 18-40)	Feces	Active - (≥3 hour/week) Sedentary - (< 3 days/ week for 30minutes exercise)	[Active vs Sedentary] α,β diversity - (n.s) Bacteroidetes ↓(n.s) Firmicutes ↑(n.s) Significant difference of composition in 11 genus and 4 species	Bressa et al., 2017, PloS one [35]

Study design	Sample size	Bio-specimen type	Groups	Summary of results	Reference
Cross sectional	86 male (mean age: 29)	Feces-microbiome Feces-metabolites Urine - metabolites	Rugby players Health male BMI≤25 Healthy male BMI>28	[Metabolites] amino acid↑ antibiotic biosynthesis↑ carbohydrate metabolism↑ SCFA levels in faeces↑ [Correlations] *Roseburia* – acetate &butyrate (+) *Family XIII Incertae Sedis* – isobutyrate, isovaleric acid, and valeric acid (+)	Barton et al., 2017, Gut microbiota [36]
Cross over intervention (6 weeks – 6 weeks)	20 females 12 males (age 20-45)	Feces-Microbiome Feces - Metabolites (SCFA target)	Lean Obese	[Microbiome in the lean group] *Bacteroidetes* ↓ *Firmicutes* ↑ [Microbiome in the obese group] *Bacteroidetes* ↑ *Firmicutes* ↓ [Metabolites] SCFA in lean ↑ [Correlations] *Bacteroidetes* – SCFA(-) in the lean group *Firmicutes* – SCFA(+) in the lean group	Allen et al., 2018, Med Sci Sports Exerc [37]

Study design	Sample size	Bio-specimen type	Groups	Summary of results	Reference
Longitudinal	16 males, 4 females (mean age: 31.3)	Feces	Before the half marathon After the half marathon	[After the half marathon] 40 fecal metabolites were significantly changed. organic acids components ↑ nucleic acids components ↓ No change in α diversity	Zhao et al, 2018, Front Microbiol [38]
12-week Intervention	19 overweight women (mean age: 36.8)	Feces	6 week control period 6 week exercise intervention	[During exercise intervention] Akkermansia ↑ Proteobacteria ↓ Jaccard distance of genus level b-diversity ↑	Munukka et al, 2018, Front Microbiol [39]
Randomized cross-over trial	33 males (age 62-76)	Feces	Randomly allocated to 5 week exercise program or 5 week control period Cross over	[During exercise program] Clostridium difficile ↓ Oscillospira ↑ No difference in △ α diversity b/w exercise & control period Negative correlation b/w △ α diversity and △ SBP,DBP	Taniguchi et al, 2018, Physiological Reports [40]
12-week Intervention	32 women ≥ 65 years old (mean age: 70)	Feces	Trunk muscle training - (TM) Aerobic exercise training - (AE)	Bacteroides ↑ in AE	Morita et al., 2019, Nutrients [41]

Study design	Sample size	Bio-specimen type	Groups	Summary of results	Reference
Cross sectional	373 men ≥ 65 years old (mean age: 84)	Feces	≥ 5days wearing Armband with 90% wearing time	[Higher step count] Cetobacterium ↑ Coprobacillus ↓ Adlercreutzia ↓ Erysipelotrichaceae CC-115 ↓	Langsetmo et al, 2019, J Nutr Health Aging [42]
Cross sectional	45 men (20-29 years old)	Feces	Body builders -(high protein, high fat, low carbohydrate and low dietary fiber diet) Elite distance runners -(low carbohydrate and low dietary fiber diet) Health men without regular exercise	No difference of α,β diversity [Regarding athlete type Body builders] Faecalibacterium ↑, Sutterella↑ Clostridium ↑ Haemophilus ↑, Eisenbergiella ↑ Bifidobacterium ↓, Parasutterella ↓	Jang et al, 2019, J Int Soc Sports Nutr [43]
6-month randomized controlled trial	88 men and women (20-45 years) overweight/obese (25-35 kg/m2)	Feces	Habitual living (CON) Active commuting by bike (BIKE) Leisure-time exercise - Moderate intensity (MOD) - Vigorous intensity (VIG)	[VIG vs CON in 3month] α diversity ↑ β diversity changed in all exercise group	Kern et al, 2019, Int J obes [44]

1.1.4. 시스템 역학의 정의와 필요성

이렇게 omics 수준의 폭넓은 생체지표들을 활용함으로써 기존 역학연구의 블랙박스에 가려진 생물학적인 기전을 조금 더 깊이 이해하고자 하는 노력들은 시스템 역학적 접근 방법이라는 새로운 개념의 제안으로 이어져왔다 [25-27, 45]. 2008년 Lund 와 Dumeaux는 시스템 역학을 인체의 생물학적 이해를 향상시키기 위하여 역학의 관찰 연구 다자인에 pathway 분석을 통합하고자 하려는 새로운 연구 분야로 정의하였고 [26], 2011년 Hu 등은 기존의 역학적 방법에 현대의 대용량 자료 분석 기술을 결합하여 인체의 metabolic pathway를 생물학적으로 이해하기 위한 방법으로 시스템 역학을 정의하였다 [25]. 최근 Dammann등에 의해 시스템 역학은 다양한 수준의 포괄적인 개념이 더해지면서 "환경 요인, 사회인구학적 요인, 임상지표 및 multi-omics 생체지표들을 포함한 다양한 영역(multi-level)으로부터 측정된 요인들을 통합적으로 이용하여 여러 요인간의 복합적인 상호관계 및 시간의 흐름에 따른 변화를 확인하는 역학적 접근 방법"으로 정의 되었다 [46, 47]. 즉 시스템 역학은 기존 역학연구의 한계점인 블랙박스 패러다임을 극복하고 생물학적인 이해를 하고자 시스템 생물학의 개념과 융합한 새로운 접근 방법으로 제안된 것이다 [46]. 이를 위해서는 대용량의 자료를 활용한 통합적인 관계를 시각적으로 보여줄 필요가 있다.

네트워크는 여러 변수들의 관계를 시각화 하기 위한 구조적인 형태로 정의되며, 변수들은 노드(node)로, 변수들 사이의 관계는 선(edge)으로 표현된다 [48]. 네트워크 분석 방법은 multi-omics자료와

같이 방대한 변수를 통합하여 그들 사이의 관계를 시각적으로 보여줌으로써 시스템 역학에서 추구하는 복잡한 생물학적 기전을 추론하는데 효과적인 방법이 될 수 있다 [49].

따라서 신체활동의 심혈관 대사질환 예방 효과를 기전적으로 보다 더 심층적으로 이해하기 위해서는 시스템 역학적 접근으로 심혈관 대사질환의 폭넓은 임상지표들의 매개효과와 더불어 그들 안에서의 복합적인 관계들을 확인할 필요가 있으며, omics 수준으로 확장하여 multi-omics 생체지표들 사이의 관계들까지도 통합적으로 확인할 필요가 있다.

1.2. 연구 목적

본 연구에서는 신체활동의 심혈관 대사질환 예방 효과와 관련하여 기존 역학연구의 한계점을 극복하고 복잡한 생물학적 기전을 이해하기 위하여 시스템 역학적 접근 방법을 적용하고자 한다. 이를 위한 세부 연구는 다음과 같다(Figure 2).

1) 신체활동과 심혈관 대사질환 발생 위험 사이에 매개요인으로 작용하는 임상지표들의 간접효과를 확인하고, 네트워크분석을 통해 그들 사이의 복합적인 관계를 보여주고자 하였다.

2) 시간의 흐름에 따른 임상지표들의 변화가 신체활동의 행태 변화 양상에 따라 차이가 있는지를 살펴보고자 하였다.

3) 운동 중재연구를 통해 임상지표의 변화와 더불어, 대사체와 microbiome의 변화를 함께 확인하고 다중 오믹스 사이의 통합적인 관계를 네트워크를 통해 구조화하여 보여주고자 하였다.

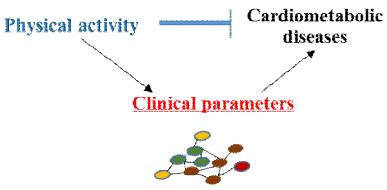
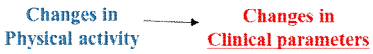
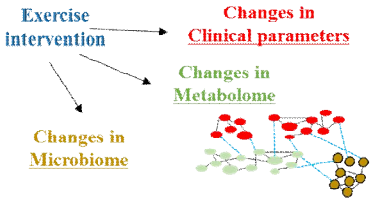
Systems epidemiology	Key questions	Scheme
Inter-relationships	임상지표들이 신체활동과 심혈관 대사질환 사이에서 매개요인으로 작용하는가? 임상지표들 사이의 상호관계가 운동 여부에 따라 다르게 나타나는가?	
Changes over time	주요 임상지표들의 변화가 신체활동 행태 변화에 따라 달라지는가?	
Integration multi-omics	운동 중재로 인한 임상지표들의 변화가 대사체 또는 장내 미생물의 변화와 함께 관련이 있는가?	

Figure 2. Scheme of systems epidemiological approach for the effect of physical activity on the prevention of cardiometabolic diseases

2. 연구 방법 및 결과

2.1. 신체활동과 심혈관 대사질환 발생 위험에서의 임상지표를 통한 매개효과 및 통합적 관계 평가

본 연구의 내용은 [Park, J.; Choi, J.; Kim, J.E.; Lee, M.; Shin, A.; Lee, J.K.; Kang, D.; Choi, J.Y. Network of biomarkers and their mediation effects on the associations between regular exercise and the incidence of cardiovascular & metabolic diseases. Scientific reports 2021, 11, 12802, doi:10.1038/s41598-021-92312-x]에 출판 되었다.

2.1.1. 연구 방법

2.1.1.1. 연구대상자

본 연구에는 한국인 유전체 역학연구(Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES))에 구성된 코호트 연구 중 하나 인 도시기반 코호트(Health Examinees study (HEXA))가 이용되었다. 도시기반 코호트는 40세에서 69세 사이의 성인 남녀를 2004년부터 2013년사이 국내 38개 병원 및 건강검진센터를 통해 모집하여 구축되었다(N=173,345). 기반조사 자료는 대상자들이 연구 참여 동의 및 등록 후에 조사되었으며, 추적조사는 2012년과 2017년 사이에 이루어졌다 [50, 51]. 모든

대상자들로부터 연구 참여 동의서에 서명을 받았으며, 서울대학교 병원 의학 연구 윤리 심의 위원회로부터 연구 승인을 받았다.(Institutional Review Board, IRB No. 0608-018-179).

도시기반 코호트는 자료 품질 관리 과정에서 2년 미만 코호트 참여자 등을 제외 하면서 HEXA-G (Health Examinees-Gem) 연구로 갱신되었다(N=139,348). 이들 중 규칙적인 운동 여부 자료에 결측이 있는 대상자와 추적조사가 이루어지지 않은 대상자들을 제외하였고(N=77,197), 기반조사 당시 악성 종양, 심혈관 질환, 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증 중 하나라도 진단받은 적이 있는 대상자들과 진단 여부를 알지 못하는 대상자들, 그리고 임상지표 변수에 결측이 있는 대상자들을 제외한 후(N=45,098), 총 17,053 명의 대상자를 분석에 포함하였다(Figure 3).

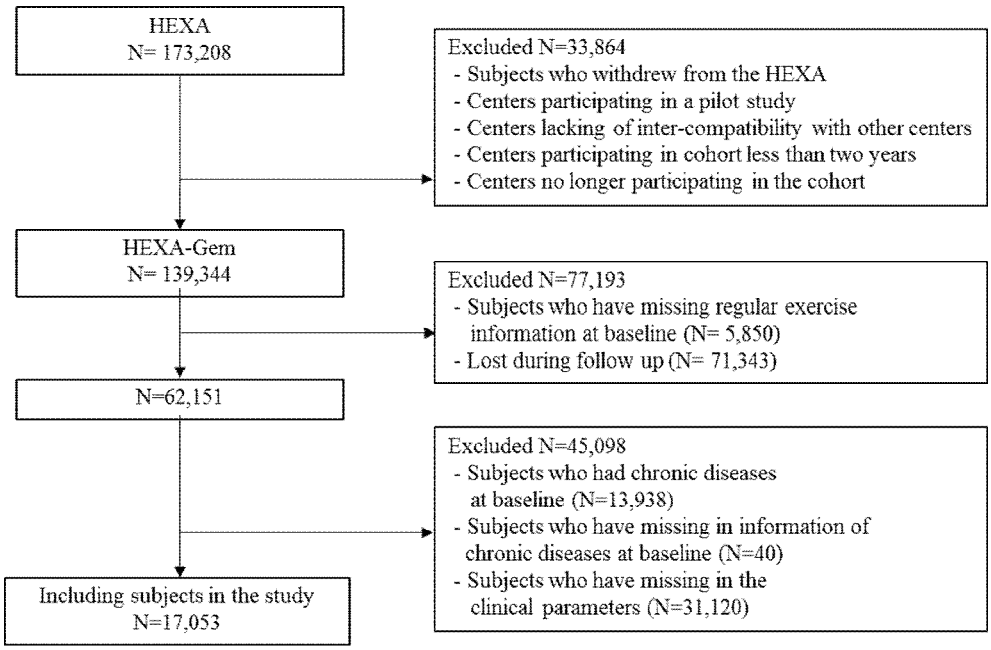


Figure 3. Inclusion and exclusion criteria of study population in the HEXA study

2.1.1.2. 기반조사 시점에서의 규칙적인 운동 참여 여부 및 생체지표

규칙적인 운동 참여 여부는 기반조사 시점에서 자가보고식 설문지를 통해 조사하였다. 대상자들은 “몸에 땀이 날 정도의 운동을 규칙적으로 하십니까?” 라는 물음에 “한다” 또는 “안한다”로 대답하였다. 기반조사에서 실시된 신체계측과 혈액검사로부터 얻어진 이용 가능한 모든 임상지표들을 본 연구에 포함하였다. 심박수는 30초 또는 1분 동안 측정하여 분당 심박수를 구하였다. 혈압은 안정을 취한 후 혈압계를 이용하여 2회 측정하였으며, 수축기 혈압(mmHg), 이완기 혈압(mmHg) 각각 2회 측정값의 평균을 사용하였다. 허리둘레는 장골능선과 가장 아래 위치한 갈비뼈 중간 부위의 둘레를 수평으로 재어 0.1cm 단위까지 측정하였다. 엉덩이둘레는 엉덩이 뒤쪽을 가장 넓은 부위로 지나는 지점에서 둘레를 수평으로 재어 0.1cm 단위까지 측정하였다. 허리와 엉덩이둘레 비(Waist-hip ratio, WHR)는 측정된 허리둘레와 엉덩이둘레를 이용하여 계산하였다. 악력(Grip strength)은 팔의 각도를 90도로 유지한 상태에서 kg 단위로 측정하였으며, 양속 측정치의 평균값을 이용하였다. 체지방량(Body fat mass (kg)), 체지방률(Percent of body fat (%)), 근육량(Muscle mass (kg)), 세포량(Cell mass (kg)), 무기질량(Mineral mass (kg)), 제지방량(Lean body mass (kg)), 단백질량(Protein mass (kg)), 복부지방량(Visceral fat mass (kg))들은 인바디 측정 기기를 이용하여 얻어졌다. 8시간 이상의 공복 상태에서 채혈이 이루어졌으며, 혈액 샘플로부터 신기능과 관련된 임상지표인 혈중 요소 질소(Blood urea nitrogen (BUN)(mg/dl)), 크레아티닌(Creatinine (mg/dl)), 요산 (Uric acid

(mg/dl)), 지질관련 지표인 총 콜레스테롤(Total cholesterol (mg/dl)), 고밀도 지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (mg/dl)), 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (mg/dl)), 중성지방(triglyceride (mg/dl)), 당뇨관련 지표인 혈당 수치(fasting blood sugar (mg/dl)), 헤모글로빈(hemoglobin A1c (HbA1c) (%)), 간기능관련 수치인 알부민(albumin (g/dl)), 아스파트산 아미노기전달효소 (aspartate aminotransferase (AST) (IU/L)), 알라닌 아미노 전이 효소(alanine aminotransferase (ALT) (IU/L)), 알칼리 인산분해효소(alkaline phosphatase (ALP) (IU/L)), 감마글루타밀 트랜스펩티다아제(γ-glutamyl transpeptidase (γ-GTP) (IU/L)), 총 빌리루빈(total bilirubin (mg/dl)), 직접 빌리루빈(direct bilirubin (mg/dl)), 간접 빌리루빈(indirect bilirubin (mg/dl)), 혈액학적관련 지표인 적혈구 수(red blood cell (million/μl)), 헤모글로빈(hemoglobin (g/dl)), 헤마토크릿(hematocrit (%)), 평균 적혈구 용적(mean corpuscular volume (MCV) (fL)), 평균 적혈구 혈색소(mean corpuscular hemoglobin (MCH) (pg)), 평균 적혈구 혈색소 농도(mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) (g/dl)), 혈소판 수(platelet count (thousand/μl)), 염증관련 지표인 C-reactive protein (CRP) (mg/dl) 과 백혈구 수(white blood cell count (thousand/μl)), 그리고 혈중 칼슘 농도(mg/dl) 들이 얻어졌다. 총 42개의 임상지표를 본 연구 분석에 포함하였다(Table 4).

Table 4. List of clinical parameters used in the HEXA study

분류	임상지표 (단위)
고혈압 지표	Pulse (beats/minute)
	Systolic blood pressure (mmHg)
	Diastolic blood pressure (mmHg)
비만도 지표	Waist circumference (cm)
	Hip circumference (cm)
	Waist hip ratio; WHR
	Body fat mass (kg)
	Percent of body fat (%)
	Visceral fat mass (kg)
체성분 지표	Lean body mass (kg)
	Muscle mass (kg)
	Cell mass (kg)
	Protein mass (kg)
	Mineral mass (kg)
신기능 지표	Blood urea nitrogen; Bun (mg/dL)
	Creatinine (mg/dL)
	Uric acid (mg/dL)
지질혈증 지표	Total Cholesterol (mg/dL)
	High density lipoprotein (mg/dL)
	Low density lipoprotein (mg/dL)
	Triglyceride (mg/dL)
당뇨 지표	Fasting glucose (mg/dL)
	HbA1c (%)
간기능 지표	Albumin (g/dL)
	Aspartate aminotransferase; AST (IU/L)
	Alanine aminotransferase; ALT (IU/L)

분류	임상지표 (단위)
간기능 지표	Alkaline phosphatase; ALP (IU/L)
	γ-glutamyl transpeptidase; γ_GTP (IU/L)
	Total bilirubin (mg/dL)
	Direct bilirubin (mg/dL)
	Indirect bilirubin (mg/dL)
혈액학 지표	Red blood cell count (Millions/uL)
	Hemoglobin (g/dL)
	Hematocrit (%)
	Mean corpuscular volume; MCV (fL)
	Mean corpuscular hemoglobin; MCH (pg)
	Mean corpuscular hemoglobin concentration; MCHC (g/dL)
	Platelet (Thousands/uL)
염증 지표	C-reactive protein; CRP (mg/dL)
	White blood cell count (Thousands/uL)
기타	Grip strength (Kg)
	Calcium level in blood (mg/dL)

2.1.1.3. 추적조사 시점의 심혈관 대사질환 발생

대상자들은 추적조사 시점에서 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증 각 질환에 대하여 기반조사 이후 신규 진단 여부를 설문지로 응답 하였다. 진단받은 질환에 대해서는 진단받은 시기를 연/월로 추가 조사하였다. 대상자들의 기반조사와 추적조사 사이의 기간은 대부분 4년 (median=4, Q1 - Q3: 4 - 4) 이었다. 각 질환의 발생 여부를 결과 변수로 사용하였으며, 세 가지 질환 중 발생한 질환이 하나라도 있는 대상자에 대하여 통합적으로 "심혈관 대사질환 발생" 이라는 변수를 정의 하였다. 세 가지 질환 중 발생한 질환이 두 가지 이상인 대상자에 대하여 심혈관 대사질환 2개 이상 발생 위험을 위한 추가적인 분석을 수행하였다.

2.1.1.4. 교란변수

설문을 통해 조사된 교육 수준, 소득 수준, 혼인 여부, 직업, 흡연 여부, 음주 여부, 체질량지수(body mass index, (BMI)), 폐경 여부를 교란변수로 사용하였다. 교육 수준은 중학교 졸업 이하, 고등학교 졸업 이상으로 그룹화 하여 변수를 생성하였고, 소득 수준은 월 200만원 미만, 월 200만원 이상 월 400만원 미만, 월 400만원 이상으로 변수를 구성하였다. 직업은 직종에 따라 사무직(office worker), 육체노동직(manual worker), 무직/주부(unemployed or housewife), 군인/기타 4개 그룹으로 분류하여 변수를 구성하였다. 흡연 여부는 피지 않음, 금연, 현재 흡연으로 조사되었고, 음주 여부는 마시지 않음, 과거 음주, 현재 음주로 조사되었다. 체질량지수는 신체계측을 통해 측정된 키와 몸무게를

이용하여 계산 하였다(kg/m^2).

2.1.1.5. 통계분석

모든 통계분석은 SAS 9.4 (SAS Inc., Cary, North Carolina, United States)와 R소프트웨어(ver.4.0.0)를 통해 수행하였다. 본 연구에서 사용된 임상지표들의 범위를 통일함과 동시에 정규분포를 만족시키기 위해 R 소프트웨어의 “gstat”package를 이용하여 임상지표들을 normal score transformation 시켰다. 본 연구에 포함된 대상자인 17,053명과 기반조사 시점에서 질병 과거력이 있어 제외된 45,098명 데이터 사이의 불균형을 확인하기 위해 R 소프트웨어의 “stddiff”package를 통해 standardized differences를 구하였고, standardized differences 값이 0.2 이상인 경우 두 데이터 사이에 불균형이 있는 것으로 고려하였다 [52].

Wilcox rank-sum 검정과 chi-square 검정을 통하여 남녀 사이의 기본특성 차이와 임상지표의 차이를 검정 하였다. 회귀분석 모델에는 나이, 교육 수준, 소득 수준, 혼인 여부, 직업, 흡연 여부 및 음주 여부를 포함하였으며, 여성에 대한 분석 모델에는 폐경 여부를 추가적으로 포함하였다. 남녀 각각에서 운동 참여 여부에 따른 기본특성의 차이를 확인하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 수행하였고, odds ratios (OR)와 95% 신뢰구간으로 나타내었다. 기반조사 시점에서의 규칙적인 운동 참여 여부와 기반조사 시점의 임상지표들 사이의 연관성은 일반 선형 회귀 모델로 분석하였으며 다중검정을 보정한 false discovery rate (FDR) p-value를 산출하였다. 콕스 비례 위험 회귀분석을 통하여 다음 두 가지의

연관성을 확인 하였다. 1) 기반조사 시점에서의 규칙적인 운동 참여 여부와 추적조사 시점에서의 심혈관 대사질환 발생 위험 사이의 연관성. 2) 기반조사 시점에서의 임상지표들과 추적조사 시점에서의 심혈관 대사질환 발생 위험 사이의 연관성. Hazard ratios (HR) 와 95% 신뢰구간은 R 소프트웨어의 "survival" package를 통해 산출하였다.

매개분석(mediation analysis)은 콕스 비례 위험 회귀분석을 기반으로 하여 수행하였으며, 기반조사 시점에서의 규칙적인 운동 참여 여부가 추적조사 시점에서의 심혈관 대사질환 발생 위험에 직접적인 영향이 있는지 임상지표를 통한 간접영향이 있는지를 확인하기 위하여 수행하였다(Figure 4). 매개분석으로 통해 산출된 간접효과의 95% 신뢰구간이 0을 포함하지 않을 때 간접효과가 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다. 규칙적인 운동 여부가 심혈관 대사질환 발생 위험에 미치는 영향에 있어 각 임상지표가 갖는 간접효과의 분율은 간접효과를 직접효과와 간접효과의 합으로 나누어 구하였다. 매개분석을 위한 R 코드는 이전 문헌을 참고하였다 [53].

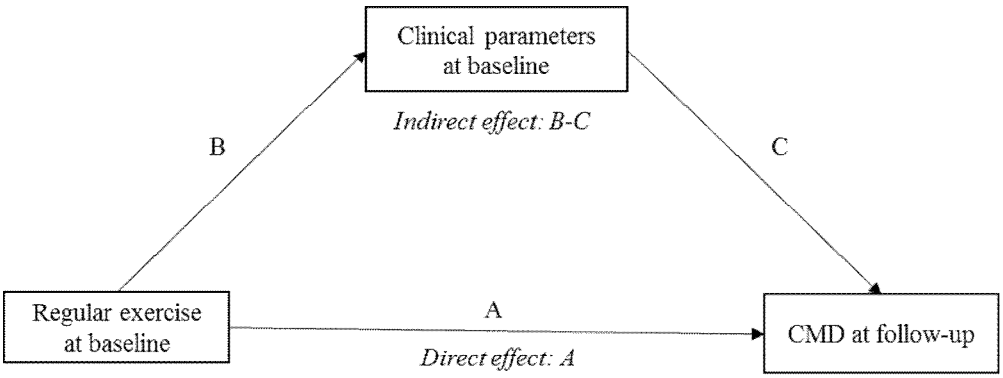


Figure 4. The conceptual diagram of mediation analysis

Direct effect of regular exercise on the risk of cardiometabolic diseases (CMD) is path A. Indirect effect of regular exercise on the risk of CMD mediated by each clinical parameters is path B and C

임상지표 네트워크 분석은 남녀 대상자 각각에서 수행하였으며, 규칙적인 운동 참여 여부와 임상지표 사이의 연관성, 임상지표들 사이의 관계, 임상지표와 심혈관 대사질환 발생 위험 사이의 연관성 모두를 네트워크를 통해 포괄적으로 시작화 하였다. Partial correlation 매트릭스는 R 소프트웨어의 "pcor" package를 이용하여 규칙적인 운동 참여 그룹과 비참여 그룹 각각에서 나이를 추가로 보정한 후 산출하였다. R 소프트웨어의 "DiffCorr" package는 운동 참여 그룹과 비참여 그룹 각각에서 산출된 partial correlations 사이에 통계적으로 유의미한 differential correlation을 구하기 위하여 이용되었다. Differential correlations의 p-value가 0.05 미만으로 유의하면서 partial correlation coefficients의 절대값이 0.1 이상일 때 네트워크를 통해 시각화 되었으며 네트워크 시각화 및 분석은 Cytoscape 소프트웨어(ver. 3.7.2)를 사용하였다. 임상지표들 사이의 correlations은 선(edges)으로 표현되었는데, 규칙적인 운동 참여 그룹에서 partial correlation coefficients가 더 큰 경우 실선으로, 규칙적인 운동 비참여 그룹에서 partial correlation coefficients가 더 큰 경우 점선으로 표현하였다. 규칙적인 운동 참여 여부와 각 임상지표들 사이의 연관성은 노드(nodes)의 모양으로 표현하였고(△: 양의 연관성, ∀: 음의 연관성) 각 임상지표들과 심혈관 대사질환 발생 위험 사이의 연관성은 노드(nodes)의 색깔로 표현하였다(빨강: 양의 연관성, 파랑: 음의 연관성).

2.1.2. 연구 결과

본 연구에 포함된 대상자 45,098명의 기본 특성과 기반조사 시점에서 질병 과거력으로 인하여 제외된 대상자들의 기본 특성 사이에는 유의미한 불균형이 확인되지 않았다(Appendix 1). 남녀 사이에 기본 특성과 임상지표 분포에서 유의미한 차이가 확인되어 모든 분석은 남녀 각각에서 따로 수행하였다(Appendix 2-Appendix 3). 남성과 여성에서 규칙적인 운동 참여 여부에 따른 기본 특성의 패턴은 비슷하게 나타났다. 나이가 많을수록, 교육 수준이 높을수록, 소득이 많을수록 운동에 참여하는 경향이 보였으며, 무직 또는 주부 직업 그룹, 금연 그룹, 현재 음주 그룹에서 규칙적인 운동을 참여하는 경향을 확인하였다(Table 5).

Table 5. Characteristics of the study population at baseline according to participation in regular exercise (HEXA study)

	Men				Women				
	Participation in regular exercise				Participation in regular exercise				
	No (reference)	Yes			No (reference)	Yes			
	N= 2,154 (40.0%)	N=3,236 (60.0%)			N= 5,431 (46.6%)	N=6,232 (53.4%)			
	%	%	OR[a]	(95% CI)	%	%	OR[a]	(95% CI)	p for heterogeneity
Age, Mean ± SD (years)	52.9 ± 8.40	54.8 ± 8.01			51.4 ± 7.72	52.4 ± 7.15			
40–44	22.6	13.9	1.00	(Reference)	23.8	15.8	1.00	(Reference)	
45–49	13.7	12.1	1.40	(1.14–1.72)	17.4	19.3	1.78	(1.57–2.02)	0.0514
50–54	19.2	20.5	1.82	(1.51–2.19)	24.6	27.2	1.83	(1.63–2.06)	0.9610
55–59	18.8	21.8	2.00	(1.65–2.43)	17.0	20.1	2.07	(1.81–2.36)	0.7740
60–64	16.6	18.9	1.90	(1.54–2.33)	11.7	12.3	1.87	(1.60–2.17)	0.9017
65–69	9.2	12.9	2.23	(1.74–2.85)	5.5	5.3	1.80	(1.48–2.19)	0.1813
Education									
≤Middle school	23.7	16.5	1.00	(Reference)	32.7	30.6	1.00	(Reference)	
High school	42.3	38.3	1.40	(1.19–1.64)	44.6	47.8	1.17	(1.07–1.29)	0.0585
≥College	33.4	45.1	1.74	(1.44–2.10)	22.3	21.3	1.15	(1.01–1.31)	0.0004
Unknown	0.3	0.2			0.3	0.3			
Income (₩10,000)									
<200	25.3	18.7	1.00	(Reference)	27.9	22.6	1.00	(Reference)	
200–400	45.2	43.3	1.38	(1.18–1.62)	43.0	44.4	1.32	(1.19–1.47)	0.6519
≥400	27.1	36.2	1.71	(1.42–2.06)	26.3	31.3	1.62	(1.44–1.83)	0.6340
Unknown	2.5	1.9			2.8	1.7			

	Men				Women				
	Participation in regular exercise				Participation in regular exercise				
	No (reference)	Yes			No (reference)	Yes			
	N= 2,154 (40.0%)	N=3,236 (60.0%)			N= 5,431 (46.6%)	N=6,232 (53.4%)			
	%	%	OR[a]	(95% CI)	%	%	OR[a]	(95% CI)	p for heterogeneity
Marital status									
Living with spouse	92.6	94.8	1.00	(Reference)	87.3	90.1	1.00	(Reference)	
Living alone	7.2	5.2	1.03	(0.80–1.31)	12.6	9.9	1.02	(0.90–1.16)	0.9441
Unknown	0.2	0.1			0.1	0.1			
Current occupation									
Office	31.9	39.2	1.00	(Reference)	18.6	14.4	1.00	(Reference)	
Manual	54.7	38.4	0.76	(0.66–0.87)	33.2	21.2	0.84	(0.74–0.96)	0.3019
Unemployed/House wives	11.9	20.9	1.64	(1.34–2.01)	47.5	63.8	1.82	(1.62–2.05)	0.3865
Soldier/etc.	1.2	1.3	0.97	(0.58–1.63)	0.4	0.4	1.04	(0.57–1.89)	0.8630
Unknown	0.3	0.2			0.3	0.3			
BMI, kg/m^2									
<18.5	1.5	1.0	0.73	(0.43–1.22)	3.0	2.0	0.66	(0.52–0.85)	0.7300
18.5–23	31.4	28.8	1.00	(Reference)	44.5	46.6	1.00	(Reference)	
23–25	30.8	31.2	1.05	(0.91–1.22)	24.8	27.1	1.02	(0.93–1.12)	0.7480
25–30	33.4	36.9	1.17	(1.01–1.35)	24.8	22.6	0.87	(0.79–0.96)	0.0008
≥30	2.8	2.1	0.87	(0.60–1.26)	2.9	1.8	0.61	(0.47–0.79)	0.1234

	Men				Women				
	Participation in regular exercise				Participation in regular exercise				
	No (reference)	Yes			No (reference)	Yes			
	N= 2,154 (40.0%)	N=3,236 (60.0%)			N= 5,431 (46.6%)	N=6,232 (53.4%)			
	%	%	OR[a]	(95% CI)	%	%	OR[a]	(95% CI)	p for heterogeneity
Smoking									
Never	26.7	33.6		(Reference)	96.9	97.9	1.00	(Reference)	
Former	36.3	43.7	0.95	(0.82–1.09)	0.9	0.8	0.93	(0.62–1.42)	0.9253
Current	36.9	22.7	0.55	(0.47–0.64)	2.1	1.2	0.62	(0.46–0.83)	0.4750
Unknown	0.1	0.1			0.1	0.1			
Drinking									
Never	20.4	18.2		(Reference)	67.3	63.8	1.00	(Reference)	
Former	6.2	6.5	1.15	(0.89–1.50)	1.5	1.4	1.19	(0.87–1.62)	0.8693
Current	73.4	75.2	1.31	(1.13–1.52)	31.0	34.6	1.38	(1.27–1.50)	0.5495
Unknown	0.0	0.2			0.1	0.2			

[a] Adjusted for age, education, income, marital status, job, BMI, smoking status, and drinking status

규칙적인 운동 참여 여부와 임상지표들 사이의 연관성(Appendix 4), 규칙적인 운동 참여 여부와 심혈관 대사질환 발생 위험 사이의 연관성(Appendix 5), 임상지표들과 심혈관 대사질환 발생 위험 사이의 연관성은(Appendix 6) 남녀에서 대부분 일관된 경향으로 나타났다. 규칙적인 운동 참여가 심혈관 대사질환 발생 위험에 미치는 영향에 대하여 인과성을 확인하고 임상지표들을 통한 간접효과를 확인하기 위하여 매개분석을 수행하였으며, 남자에서는 14개의 임상지표, 여자에서는 16개의 임상지표가 통계적으로 유의한 간접효과를 갖는 것으로 나타났다(Table 6). 특히 이들 중 triglyceride가 규칙적인 운동과 심혈관 대사질환 발생 위험 사이에서 간접효과로서 차지하는 분율이 남자에서는 23.79%, 여자에서는 58.20%로, 남녀 모두에서 임상지표들 중 가장 큰 간접효과를 보였다(Table 6). WHR, γ-GTP, CRP, 백혈구 수는 남녀 모두에서 공통적으로 간접효과가 통계적으로 유의한 임상지표들이었으며, 체성분관련 임상지표들인 제지방량, 근육량, 세포량, 단백질량, 무기질량과, HbA1c, 알부민, ALP, 적혈구 수 들은 남성에서만 통계적으로 유의한 간접효과를 보였고, 비만관련 지표인 허리둘레와, 심박수, HDL 콜레스테롤, 직접 빌리루빈, 간접 빌리루빈, 헤마토크릿, 혈소판 수는 여성에서만 유의한 간접효과를 갖는 임상지표들이었다(Table 6).

Table 6. Direct and indirect effects of regular exercise on the risk of cardiometabolic diseases (HEXA study)

(A) Men

		Direct effect			Indirect effect		
Class	Mediators	HR	(95% CI)	Proportion (%)	HR	(95% CI)	Proportion (%)
Obesity-related	Waist hip ratio	0.8949	(0.7636–1.0484)	80.53	0.9735	(0.9563–0.9883)	19.47
Body composition	Lean body mass	0.8806	(0.7518–1.0312)	92.28	0.9894	(0.9784–0.9976)	7.72
	Muscle mass	0.8812	(0.7523–1.0319)	92.40	0.9897	(0.9785–0.9980)	7.60
	Cell mass	0.8814	(0.7524–1.0321)	92.46	0.9898	(0.9785–0.9984)	7.54
	Protein mass	0.8816	(0.7526–1.0323)	92.18	0.9894	(0.9781–0.9979)	7.82
	Mineral mass	0.8772	(0.7490–1.0272)	95.27	0.9935	(0.9845–0.9997)	4.73
Lipid	Triglyceride	0.9025	(0.7706–1.0567)	76.21	0.9685	(0.9495–0.9852)	23.79
Glucose level	HbA1c	0.8922	(0.7616–1.0449)	83.91	0.9784	(0.9579–0.9977)	16.09
Liver function	Albumin	0.8642	(0.7378–1.0119)	93.64	1.0100	(1.0005–1.0221)	6.36
	ALP	0.8695	(0.7424–1.0181)	95.25	1.0070	(1.0001–1.0171)	4.75
	γ-GTP	0.8879	(0.7582–1.0395)	87.49	0.9832	(0.9676–0.9967)	12.51
Hematology	Red blood cell count	0.8839	(0.7546–1.0351)	92.94	0.9907	(0.9796–0.9993)	7.06
Inflammation	CRP	0.8889	(0.7588–1.0409)	87.78	0.9837	(0.9698–0.9950)	12.22
	White blood cell count	0.8853	(0.7554–1.0372)	90.55	0.9899	(0.9785–0.9987)	7.44

Age as time scale and adjusted for education level, income, marital status, occupation, smoking status, drinking status, and BMI

ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, CRP: C-reactive protein

(B) Women

Class	Mediators	Direct effect			Indirect effect		
		HR	(95% CI)	Proportion (%)	HR	(95% CI)	Proportion (%)
Blood pressure	Pulse	0.9511	(0.8599–1.0517)	88.91	0.9938	(0.9874–0.9992)	11.09
Obesity-related	Waist circumference	0.9539	(0.8623–1.0549)	86.21	0.9925	(0.9854–0.9986)	13.79
	Hip circumference	0.9362	(0.8463–1.0353)	89.65	1.0076	(1.0029–1.0138)	10.35
	Waist hip ratio	0.9535	(0.8621–1.0544)	83.63	0.9907	(0.9840–0.9961)	16.37
Renal function	Uric acid	0.9427	(0.8524–1.0423)	92.27	1.0050	(1.0010–1.0102)	7.73
Lipid	HDL cholesterol	0.9554	(0.8638–1.0565)	80.12	0.9887	(0.9816–0.9946)	19.88
	Triglyceride	0.9750	(0.8816–1.0780)	41.80	0.9654	(0.9525–0.9774)*	58.20
Liver function	γ-GTP	0.9576	(0.8658–1.0589)	81.80	0.9904	(0.9829–0.9969)	18.20
	Direct bilirubin	0.9531	(0.8618–1.0540)	88.95	0.9941	(0.9881–0.9991)	11.05
	Indirect bilirubin	0.9421	(0.8518–1.0419)	91.93	1.0052	(1.0005–1.0110)	8.07
Hematology	Hemoglobin	0.9396	(0.8496–1.0391)	89.24	1.0075	(1.0022–1.0140)	10.76
	Hematocrit	0.9392	(0.8492–1.0386)	88.08	1.0085	(1.0032–1.0151)	11.92
	MCV	0.9504	(0.8593–1.0509)	92.58	0.9959	(0.9912–0.9993)	7.42
	Platelet count	0.9552	(0.8636–1.0564)	84.03	0.9913	(0.9847–0.9969)	15.97
Inflammation	CRP	0.9547	(0.8632–1.0556)	80.31	0.9887	(0.9814–0.9946)	19.69
	White blood cell count	0.9506	(0.8595–1.0512)	90.47	0.9947	(0.9893–0.9989)	9.53

Age as time scale and adjusted for education level, income, marital status, occupation, smoking status, drinking status, BMI, and menopause status

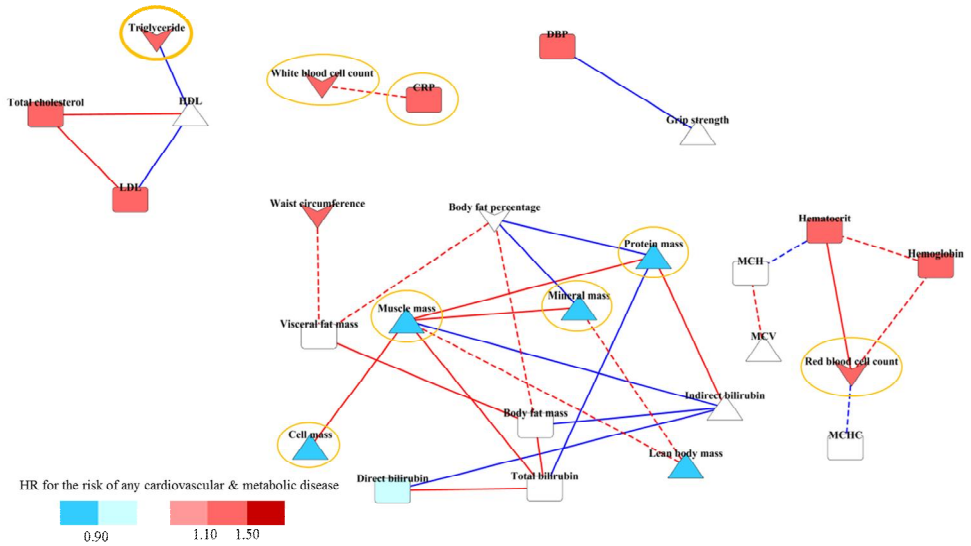
*: FDR p-value <0.05; HDL: high density lipoprotein, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, MCV: mean corpuscular volume, CRP: C-reactive protein

Figure 5는 남녀 각각에서 만들어진 differential correlation 네트워크를 보여주고 있다. 노드(node)들은 각각 임상지표를 나타내며, 임상지표와 심혈관 대사질환 발생 위험 사이의 연관성을 노드(node)에 색으로 표시하였다. 전반적인 네트워크 구조와 군집형태는 남녀가 비슷하게 보여지는데, 지질관련 임상지표들인 triglyceride와 HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 총 콜레스테롤이 실선으로 연결되어 군집을 이루고 있으므로 이들의 관계는 규칙적 운동 비참여 그룹보다 참여 그룹에서 더욱 강한 correlation이 있음을 시사한다. 체성분관련 임상지표들과 빌리루빈들은 또 하나의 군집을 이루고 있다. 남자의 네트워크에서는 근육량이 가장 많은 선(edges)으로 연결되어 있고 대부분이 실선인데, 이는 근육량 임상지표를 중심으로 체성분 임상지표들이 연결되어 있으며 이들의 관계가 운동 비참여 그룹보다 참여 그룹에서 더 강함을 의미한다. 여성의 네트워크에서는 복부지방량이 가장 많은 선(edges)으로 연결되어 있으며 대부분의 선(edges)들은 실선이므로 여성에서는 복부지방량 임상지표를 중심으로 비만관련 임상지표들이 연결되어 있으며 이들의 관계 역시 운동 비참여 그룹보다 참여 그룹에서 더욱 강하다는 것을 의미한다. 한편, 남녀 모두에서 유의미한 간접효과를 보였던 염증관련 지표인 CRP와 백혈구 수는 남성의 네트워크에만 포함되어 있으며 이들의 관계는 점선이므로 운동 참여 그룹보다 운동 비참여 그룹에서 correlation이 더 강함을 나타내고 있다. WHR과 허리둘레는 여성의 네트워크에서만 나타나있으며 역시 점선으로 연결되어 운동 참여 그룹보다 운동 비참여 그룹에서

correlation이 더 강함을 나타내고 있다.

네트워크 상에서 노드(node)들의 색으로 각 임상지표들과 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증 각각의 질환 사이의 연관성을 시각화하였다. 비만관련 임상지표인 허리둘레, 복부지방량, 체지방량, 체지방률 변수들은 당뇨 발생 위험과 상대적으로 더 큰 연관성을 보이고 있고(Appendix 7), 체성분관련 임상지표인 근육량, 단백질량, 세포량, 제지방량 변수들은 이상지질혈증 발생 위험과 더 큰 연관성을 보였으며(Appendix 8), 고혈압 발생 위험과 연관성을 갖는 임상지표의 경우 여성의 네트워크에서는 뚜렷하게 보이지 않았으나 남성의 네트워크에서 체성분관련 임상지표들 중 근육량, 단백질량, 세포량, 제지방량들이 발생 위험을 낮추는 방향으로, 이완기 혈압 변수가 발생 위험을 높이는 방향으로 연관성을 나타내었다(Appendix 9).

A



B

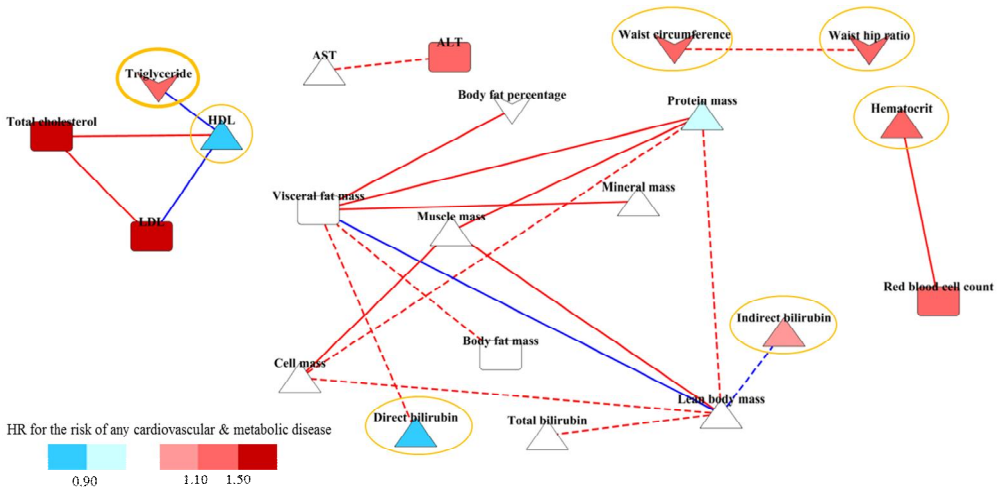


Figure 5. Networks of clinical parameters showing their associations with regular exercise and risk of cardiometabolic diseases (HEXA study)

Networks were constructed based on the differential correlations between partial correlation coefficients of the exercise and non-exercise groups adjusted for age. Twenty-six nodes and 31 edges in men (A) and 21 nodes and 21 edges in women (B). △: positive associations with regular exercise, ∀: negative associations with regular exercise, red nodes: positive associations with the risks of one or more chronic diseases, blue nodes: negative associations with the risks of one or more chronic diseases. Yellow circle: significant mediators. Solid edges: higher

correlations in the exercise group, dotted edges: higher correlations in the non-exercise group, red edges: positive correlations, blue edges: negative correlations
DBP: diastolic blood pressure, HDL: high density lipoprotein-cholesterol, LDL: low density lipoprotein-cholesterol, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, CRP: C-reactive protein

2.2. 신체활동 행태 변화 양상에 따른 임상지표 변화 평가

2.2.1. 연구 방법

2.2.1.1. 연구대상자

본 연구는 한국인 유전체 역학연구(Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES)에 구성된 코호트 연구 중 하나 인 지역사회기반 코호트(안산 안성 코호트)를 이용하여 수행되었다. 2001년부터 2002년 사이에 안산 및 안성 지역에 거주하는 40-69세 남녀를 모집하여 구축되었으며(N=10,030) 2년 마다 추적조사가 이루어지고 있다. 본 연구는 2차 추적조사에 수집된(2005년-2006년) 3기 데이터를 기점(baseline)으로 고려하여 수행하였다. 3기 시점에서 악성 종양, 심혈관 질환, 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증 중 하나라도 진단받은 적이 있는 대상자들과(N=4,142), 진단 여부를 알지 못하는 대상자들(N=127), 규칙적인 운동 참여 여부에 결측이 있는 대상자들 (N=1,765), 임상지표 변수에 결측이 있는 대상자들(N=34)을 제외한 후 3,962명의 대상자를 본 연구에 포함하였다. 이어서 4기 데이터(1차 추적조사)에서 규칙적인 운동 참여 여부와 임상지표에 결측이 있는 대상자 634명을 제외하였으며 5기 데이터(2차 추적 조사)에서 규칙적인 운동 참여 여부와 임상지표에 결측이 있는 대상자 660명을 제외하여 총 2,668명을 연구에 포함하였다(Figure 6). 본 연구는 서울대학교 연구 윤리 심의 위원회로부터 승인을 받았다(Institutional Review Board, IRB No. E-2009-008-1153).

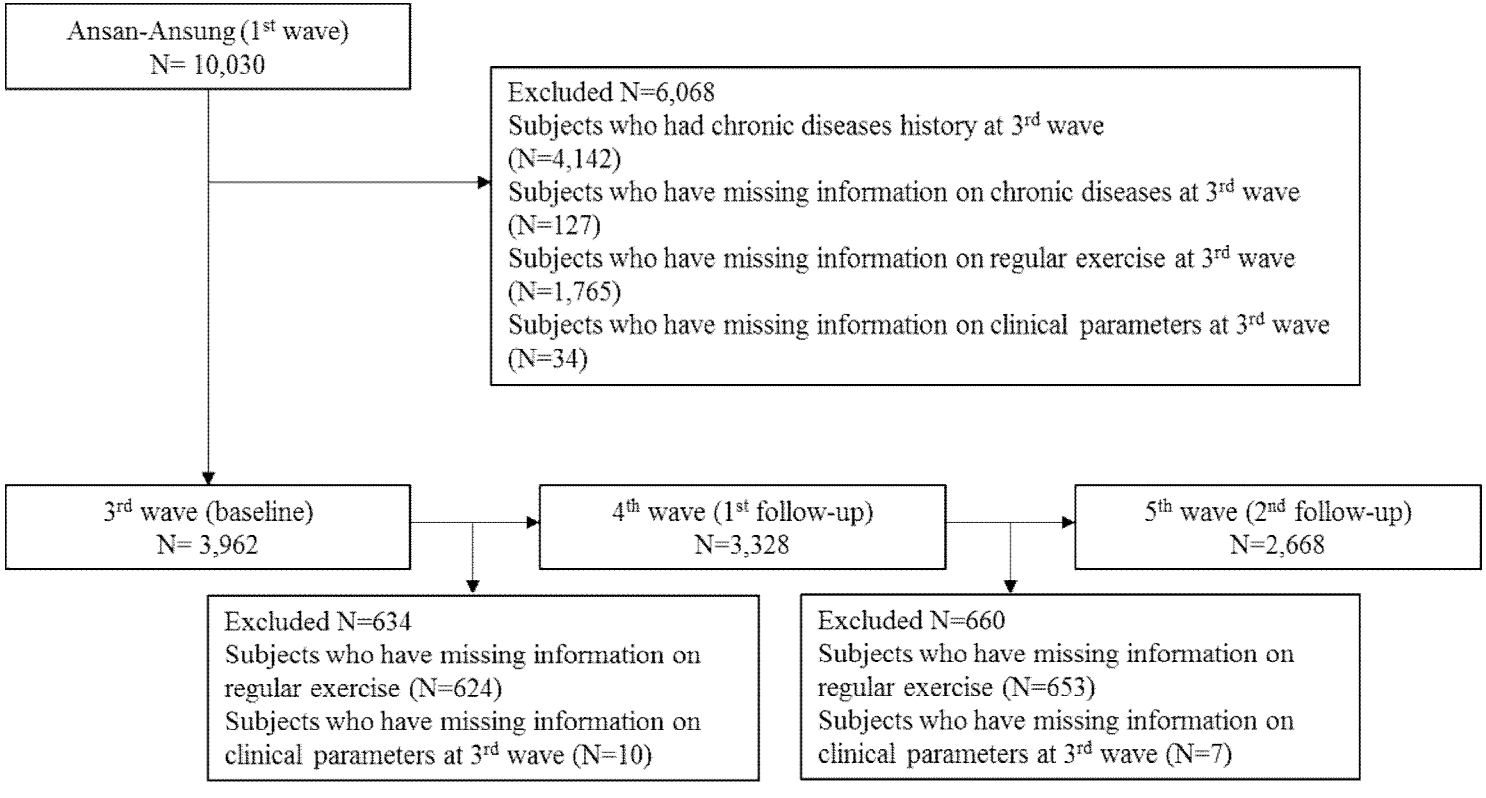


Figure 6. Inclusion and exclusion criteria of the study population in community based cohort study (Ansan Ansung cohort study)

2.2.1.2. 규칙적인 운동 참여 여부 및 참여 행태 변화

규칙적인 운동 참여 여부는 지역사회기반 코호트 3기(baseline)부터 통일된 질문으로 수집되었으며 “몸에 땀이 날 정도의 운동을 규칙적으로 하십니까?” 라는 물음에 대상자들은 “한다” 또는 “안한다”로 대답하였다. 4기(1차 추적조사)와 5기(2차 추적조사)에 같은 방식으로 수집된 규칙적인 운동 참여 여부를 조합하여 3기 시점(baseline)에서 규칙적인 운동을 참여 하지 않았던 대상자로부터 지속적으로 규칙적인 운동을 하지 않은 그룹(N/N/N), 지속적으로 규칙적인 운동을 하지 않다가 5기(2차 추적조사)에 규칙적인 운동 참여로 전환한 그룹(N/N/Y), 4기(1차 추적조사)부터 규칙적인 운동을 지속적으로 수행한 그룹(N/Y/Y)을 정의 하였다. 비슷한 방식으로 3기 시점(baseline)에서 규칙적으로 운동을 했던 대상자로부터 지속적으로 규칙적인 운동을 수행하는 그룹(Y/Y/Y), 지속적으로 규칙적인 운동을 하다가 5기(2차 추적조사)에 운동을 그만둔 그룹(Y/Y/N), 4기(1차 추적조사)부터 운동을 지속적으로 하지 않은 그룹(Y/N/N)을 정의 하였다(Figure 7).

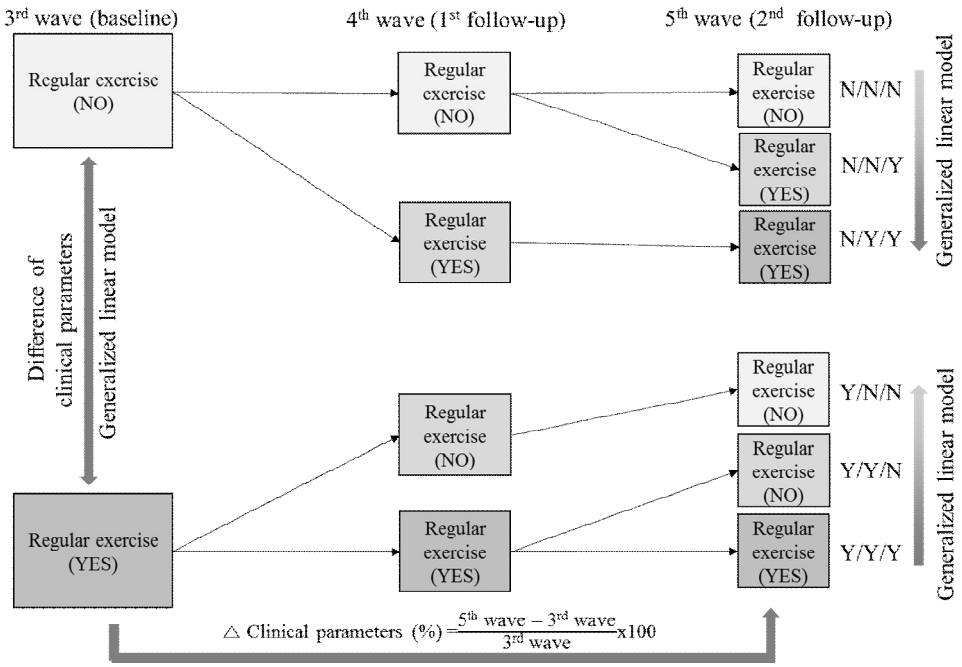


Figure 7. Study scheme, and categorization of change patterns in regular exercise (Ansan Ansung cohort study)

2.2.1.3. 임상지표 변화

본 연구에는 3기(baseline)부터 5기(2차 추적조사)까지 수집된 신체계측 자료와 혈액검사로부터 얻어진 임상지표들를 사용하였다. 분당 심박수와 혈압은 대상자들이 5분 이상의 안정을 취한 뒤 측정되었다. 혈압은 앉은 자세에서 양팔의 혈압을 측정하였으며, 수축기 혈압(mmHg) 과 이완기 혈압(mmHg) 모두 양팔의 평균 값을 사용하였다. 허리둘레는 장골능선과 가장 아래 위치한 갈비뼈 사이 중간 부위에서 수평으로 둘레를 측정하였으며 엉덩이둘레는 엉덩이의 가장 넓은 부위에서 수평으로 둘레를 측정하였다. 허리둘레와 엉덩이둘레는 cm 단위로 소수점 첫째 자리까지 측정되었다. 허리와 엉덩이둘레 비인 Waist-hip ratio(WHR)는 측정된 허리둘레와 엉덩이둘레로부터 구해졌다. 인바디 측정 기기로부터 체성분 지표들인 체지방률(Body fat percentage (%)), 복부지방률(Visceral fat percentage (%)), 비만 정도(Obesity degree (%)), 세포내액 측정치(Intracellular fluid (L)), 세포외액 측정치(Extracellular fluid (L)), 단백질량(Protein mass (kg)), 무기질량(Mineral mass (kg)), 체지방량(Body fat mass (kg)), 체수분량(Body water (L)), 근육량(Muscle mass (kg)), 제지방량(Lean body mass (kg))들이 측정되었다. 8시간 이상의 공복 상태에서 채혈된 혈액시료로부터 당뇨관련 지표들인 공복혈당(Fasting blood sugar (mg/dl)), 헤모글로빈A1c (Hemoglobin A1c (HbA1c) (%)), 공복인슐린(μIU/ml), 지질혈증 지표들인 총 콜레스테롤(Total cholesterol (mg/dl)), 고밀도 지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (mg/dl)), 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein (LDL)

cholesterol (mg/dl)), 중성지방(triglyceride (mg/dl))이 측정되었다. 총 23개의 임상지표들을 분석에 포함하였다(Table 7). 임상지표의 상대변화량은 5기 시점의 임상지표와 3기 시점의 임상지표의 차이를 3기 시점의 임상지표로 나눈 뒤 100을 곱하여 계산 하였다(△clinical parameters (%) = (5th wave − 3rd wave) x 100 / 3rd wave).

Table 7. List of clinical parameters used in the Ansan Ansung cohort study

분류	임상지표 (단위)
고혈압 지표	Systolic blood pressure (mmHg)
	Diastolic blood pressure (mmHg)
비만도 지표	Waist circumference (cm)
	Hip circumference (cm)
	Waist hip ratio;WHR
	Body fat mass (kg)
	Body fat percentage (%)
	Visceral fat percentage (%)
	Obesity degree (%)
체성분 지표	Intracellular fluid (L)
	Extracellular fluid (L)
	Protein mass (kg)
	Mineral mass (kg)
	Total body water (L)
	Muscle mass (kg)
	Lean body mass (kg)
당뇨 지표	Fasting Glucose (mg/dL)
	HbA1c (%)
	Fasting Insulin (μIU/ml)
고지혈증 지표	Total cholesterol (mg/dL)
	High-density lipoprotein cholesterol; HDL (mg/dL)
	Low-density lipoprotein cholesterol; LDL (mg/dL)
	Triglyceride (mg/dL)

2.2.1.4. 대상자 기본 특성 파악 변수

대상자들의 기본 특성을 파악하기 위하여 3기(baseline) 설문 데이터가 사용되었다. 교육 수준, 소득 수준, 혼인 여부, 직업, 흡연 여부, 음주 여부를 설문으로 조사하였다. 교육 수준은 중학교 졸업 이하, 고등학교 졸업 이상으로 그룹화 하여 변수를 생성하였고, 소득 수준은 월 200만원 미만, 월 200만원 이상 월 400만원 미만, 월 400만원 이상으로 변수를 구성하였다. 직업은 직종에 따라 사무직(office worker), 육체노동직(manual worker), 무직/주부(unemployed or housewife), 군인/기타 4개 그룹으로 분류하여 변수를 구성하였다. 흡연 여부는 피지 않음, 금연, 현재 흡연으로 조사되었고, 음주 여부는 마시지 않음, 과거 음주, 현재 음주로 조사되었다. 체질량지수는 신체계측으로 측정된 키와 몸무게를 활용하여 계산하였다(kg/m^2).

2.2.1.5. 통계분석

남녀 사이의 기본 특성과 임상지표 분포의 차이를 검정하기 위하여 Wilcox rank-sum 검정과 chi-square 검정을 사용하였다. 3기 시점(baseline)에서 규칙적인 운동 참여 여부와 임상지표 사이의 연관성을 확인하기 위하여 일반 선형 회귀 모델을 사용하였으며 나이, 교육 수준, 수득 수준, 혼인 여부, 직업, BMI, 흡연 여부, 음주 여부를 보정변수로 포함하였다. 규칙적인 운동 참여 행태에 따라 정의된 6개 그룹 각각에서 임상지표의 변화의 평균은 3기 시점(baseline)의 나이를 보정한 보정평균(LSmeans)를 통해 확인하였고, 운동 참여 행태 변화와 임상지표 변화 사이의 연관성

을 확인하기 위하여 3기 시점(baseline)의 나이를 보정한 일반 선형 회귀 모델로 분석 하였다. 다중검정을 보정한 false discovery rate (FDR) p-value를 산출하여 FDR p-value <0.05일 때 통계적으로 유의한 연관성이 있다고 보았다.

2.2.3. 연구 결과

본 연구에 포함된 대상자는 연령과 규칙적인 운동 참여를 제외한 기본 특성에서 남녀 사이에 유의미한 차이가 확인되었으며(Appendix 10), 대부분의 임상지표의 분포 또한 남녀 사이에 차이를 보여(Appendix 11) 모든 분석은 남녀 각각에서 수행하였다.

본 연구의 기점(baseline)으로 고려된 3기 시점에서 규칙적인 운동 참여 여부에 따른 기본 특성의 패턴은 남녀에서 비슷하게 나타났는데, 나이가 많을수록, 교육 수준이 높을수록, 소득이 많을수록 규칙적 운동에 참여하는 경향을 보였으며, 혼자 사는 그룹보다는 동거인이 있는 경우, 노동직 보다는 사무직이나 무직인 경우, 저체중 또는 정상체중보다는 과체중인 경우에 규칙적인 운동을 참여하는 것으로 나타났다(Table 8). 추가적으로 남성에서는 흡연자인 경우, 여성에서는 음주자인 경우 규칙적인 운동에 참여하는 경향을 확인하였다.

Table 8. Characteristics of study population at baseline (3rd wave) by participation in regular exercise (Ansan Ansung cohort study)

	Men						Women					
	Participation in regular exercise						Participation in regular exercise					
	No (N=1,169)		Yes (N=716)				No (N=1,344)		Yes (N=733)			
	N	(%)	N	(%)	p-value		N	(%)	N	(%)	p-value	
Age, Mean ± SD	55.3 ± 8.61		52.4 ± 7.55		<0.0001 [a]		54.9 ± 8.67		52.0 ± 7.34		<0.0001 [a]	
40-44	71	(6.1)	57	(8.0)	<0.0001 [b]		93	(6.9)	66	(9.0)	<0.0001 [b]	
45-49	322	(27.5)	282	(39.4)			402	(29.9)	296	(40.4)		
50-54	244	(20.9)	152	(21.2)			250	(18.6)	155	(21.2)		
55-59	164	(14.0)	95	(13.3)			174	(13.0)	91	(12.4)		
60-64	125	(10.7)	56	(7.8)			163	(12.1)	58	(7.9)		
65-69	153	(13.1)	48	(6.7)			172	(12.8)	46	(6.3)		
70-74	90	(7.7)	26	(3.6)			90	(6.7)	21	(2.9)		
Education												
≤Middle school	546	(46.7)	182	(25.4)	<0.0001 [b]		811	(60.3)	345	(47.1)	<0.0001 [b]	
High school	425	(36.4)	318	(44.4)			345	(25.7)	297	(40.5)		
≥College	160	(13.7)	213	(29.8)			74	(5.5)	68	(9.3)		
Unknown	38	(3.3)	3	(0.4)			114	(8.5)	23	(3.1)		

	Men					Women				
	Participation in regular exercise					Participation in regular exercise				
	No (N=1,169)		Yes (N=716)			No (N=1,344)		Yes (N=733)		
	N	(%)	N	(%)	p-value	N	(%)	N	(%)	p-value
Income(₩10,000)										
<200	629	(53.8)	213	(29.8)	<0.0001 [b]	865	(64.4)	313	(42.7)	<0.0001 [b]
200-400	387	(33.1)	310	(43.3)		342	(25.5)	276	(37.7)	
≥400	145	(12.4)	191	(26.7)		123	(9.2)	135	(18.4)	
Unknown	8	(0.7)	2	(0.3)		14	(1.0)	9	(1.2)	
Marital status										
Living with spouse	1,119	(95.7)	700	(97.8)	0.0499[b]	1,125	(83.7)	650	(88.7)	0.0057[b]
Living alone	48	(4.1)	16	(2.2)		217	(16.2)	81	(11.1)	
Unknown	2	(0.2)	0	(0.0)		2	(0.2)	2	(0.3)	
Current occupation										
Office	238	(20.4)	302	(42.2)	<0.0001[b]	97	(7.2)	66	(9.0)	<0.0001[b]
Manual	842	(72.0)	347	(48.5)		774	(57.6)	218	(29.7)	
Unemployed/House wives	80	(6.8)	65	(9.1)		432	(32.1)	437	(59.6)	
Soldier/etc.	9	(0.8)	1	(0.1)		41	(3.1)	12	(1.6)	
Unknown	0	(0.0)	1	(0.1)						

	Men					Women				
	Participation in regular exercise					Participation in regular exercise				
	No (N=1,169)		Yes (N=716)			No (N=1,344)		Yes (N=733)		
	N	(%)	N	(%)	p-value	N	(%)	N	(%)	p-value
BMI										
<18.5	42	(3.6)	8	(1.1)	<0.0001[b]	26	(1.9)	6	(0.8)	0.0360[b]
18.5-23	443	(37.9)	206	(28.8)		479	(35.6)	235	(32.1)	
23-25	341	(29.2)	229	(32.0)		349	(26.0)	221	(30.2)	
25-30	326	(27.9)	261	(36.5)		432	(32.1)	247	(33.7)	
≥30	17	(1.5)	12	(1.7)		58	(4.3)	24	(3.3)	
Smoking										
Never	288	(24.6)	210	(29.3)	<0.0001[b]	1,300	(96.7)	715	(97.5)	0.4727[b]
Former	355	(30.4)	293	(40.9)		11	(0.8)	6	(0.8)	
Current	525	(44.9)	213	(29.8)		33	(2.5)	12	(1.6)	
Unknown	1	(0.1)	0	(0.0)						
Drinking										
Never	250	(21.4)	138	(19.3)	0.5252[b]	977	(72.7)	464	(63.3)	<0.0001[b]
Former	82	(7.0)	54	(7.5)		21	(1.6)	11	(1.5)	
Current	837	(71.6)	524	(73.2)		346	(25.7)	258	(35.2)	

[a] Wilcoxon test

[b] Chi-square test

3기 시점(baseline)에서 규칙적인 운동 참여는 남녀 모두에서 허리둘레, 엉덩이와 허리둘레 비(WHR), 복부지방률과 음의 연관성을 보였으며, HDL 콜레스테롤과는 양의 연관성을 보였다(Table 9-Table 10). 여성의 경우 추가적으로 세포내액 측정치, 단백질량, 무기질량, 체수분량, 근육량, 제지방량, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤이 규칙적인 운동 참여와 양의 연관성을 보였고, 공복 인슐린 수치는 음의 상관성을 보였다(Table 10)

Table 9. Distribution of clinical parameters at baseline (3rd wave) by participation in regular exercise in men (Ansan Ansung cohort study)

	Participation in regular exercise							
	No		Yes					
	N=1,169		N=716					
	LSMean	(95%CL)	LSMean	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
SBP	106.91	(98.56-115.26)	105.92	(97.54-114.30)	-0.9894	0.5306	0.0624	0.1664
DBP	70.82	(65.07-76.58)	70.16	(64.38-75.94)	-0.6638	0.3656	0.0696	0.1671
Waist circumference	82.89	(79.72-86.05)	82.02	(78.84-85.19)	-0.8702	0.2010	<0.0001	0.0003
Hip circumference	89.46	(87.22-91.69)	89.66	(87.42-91.91)	0.2082	0.1419	0.1426	0.2139
Waist hip ratio	0.93	(0.89-0.96)	0.91	(0.88-0.95)	-0.0115	0.0023	<0.0001	<0.0001
Intracellular fluid	22.95	(21.35-24.55)	23.18	(21.58-24.79)	0.2327	0.1015	0.0220	0.0878
Extracellular fluid	11.20	(10.29-12.11)	11.22	(10.30-12.13)	0.0125	0.0578	0.8293	0.8530
Protein mass	12.44	(11.55-13.33)	12.53	(11.63-13.42)	0.0877	0.0566	0.1216	0.1989
Mineral mass	2.73	(2.57-2.88)	2.74	(2.59-2.90)	0.0167	0.0098	0.0865	0.1831
Body fat mass	13.17	(11.53-14.81)	13.04	(11.40-14.69)	-0.1317	0.1041	0.2063	0.2970
Total body water	34.17	(31.72-36.61)	34.41	(31.96-36.87)	0.2430	0.1554	0.1181	0.1989
Muscle mass	46.64	(43.30-49.98)	46.97	(43.62-50.33)	0.3316	0.2124	0.1186	0.1989
Lean body mass	49.32	(45.82-52.82)	49.69	(46.18-53.20)	0.3742	0.2224	0.0926	0.1853
Body fat percentage	20.54	(18.15-22.93)	20.31	(17.91-22.71)	-0.2281	0.1520	0.1335	0.2090
Visceral fat percentage	0.91	(0.89-0.92)	0.90	(0.89-0.92)	-0.0028	0.0010	0.0040	0.0223
Obesity degree	113.58	(111.55-115.60)	113.46	(111.43-115.49)	-0.1208	0.1285	0.3473	0.4534

	Participation in regular exercise							
	No		Yes					
	N=1,169		N=716					
	LSMean	(95%CL)	LSMean	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
Fasting blood sugar	94.01	(87.10-100.91)	93.55	(86.62-100.48)	-0.4567	0.4387	0.2980	0.4126
HbA1c	5.22	(4.93-5.51)	5.23	(4.94-5.53)	0.0112	0.0187	0.5495	0.6381
Fasting Insulin	6.97	(4.36-9.57)	6.68	(4.06-9.30)	-0.2848	0.1658	0.0860	0.1831
Total cholesterol	180.72	(155.57-205.86)	180.68	(155.44-205.92)	-0.0379	1.5979	0.9811	0.9811
HDL cholesterol	34.73	(26.87-42.59)	36.15	(28.26-44.05)	1.4270	0.4996	0.0043	0.0223
LDL cholesterol	120.77	(96.78-144.76)	121.37	(97.28-145.45)	0.5989	1.5245	0.6945	0.7576
Triglyceride	126.12	(50.76-201.49)	115.80	(40.15-191.46)	-10.3188	4.7894	0.0313	0.1128

Adjusting for age, education, income, marital status, job, BMI, smoking, and drinking

Table 10. Distribution of clinical parameters at baseline (3rd wave) by participation in regular exercise in women (Ansan Ansung cohort study)

	Participation in regular exercise							
	No		Yes					
	N=1,169		N=716					
	LSMean	(95%CL)	LSMean	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
SBP	110.10	(104.81-115.40)	110.11	(104.80-115.42)	0.0084	0.5513	0.9879	0.9879
DBP	73.34	(69.78-76.90)	73.09	(69.52-76.66)	-0.2501	0.3708	0.5002	0.5899
Waist circumference	78.53	(76.13-80.92)	77.34	(74.94-79.75)	-1.1842	0.2494	<0.0001	<0.0001
Hip circumference	91.40	(89.85-92.95)	91.65	(90.09-93.20)	0.2452	0.1617	0.1296	0.2029
Waist hip ratio	0.86	(0.83-0.89)	0.84	(0.81-0.87)	-0.0157	0.0030	<0.0001	<0.0001
Intracellular fluid	18.49	(17.73-19.26)	18.73	(17.96-19.49)	0.2324	0.0794	0.0035	0.0283
Extracellular fluid	9.20	(8.77-9.62)	9.26	(8.83-9.68)	0.0636	0.0440	0.1489	0.2233
Protein mass	10.09	(9.67-10.51)	10.20	(9.77-10.62)	0.1061	0.0441	0.0163	0.0369
Mineral mass	2.32	(2.25-2.39)	2.34	(2.27-2.41)	0.0186	0.0075	0.0139	0.0369
Body fat mass	17.76	(16.93-18.60)	17.69	(16.85-18.52)	-0.0787	0.0866	0.3636	0.4675
Total body water	27.69	(26.53-28.85)	27.98	(26.82-29.15)	0.2930	0.1212	0.0157	0.0369
Muscle mass	37.76	(36.18-39.35)	38.17	(36.58-39.76)	0.4067	0.1651	0.0139	0.0369
Lean body mass	40.06	(38.40-41.73)	40.51	(38.84-42.17)	0.4414	0.1732	0.0109	0.0369
Body fat percentage	29.90	(28.51-31.28)	29.67	(28.28-31.06)	-0.2286	0.1440	0.1127	0.1845
Visceral fat percentage	0.90	(0.89-0.91)	0.90	(0.88-0.91)	-0.0050	0.0011	<0.0001	0.0001
Obesity degree	119.74	(118.37-121.12)	119.47	(118.09-120.85)	-0.2701	0.1432	0.0595	0.1071

	Participation in regular exercise							
	No		Yes					
	N=1,169		N=716					
	LSMean	(95%CL)	LSMean	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
Fasting blood sugar	87.06	(83.37-90.75)	86.88	(83.18-90.58)	-0.1794	0.3840	0.6404	0.6987
HbA1c	5.44	(5.28-5.61)	5.42	(5.25-5.59)	-0.0200	0.0173	0.2467	0.3416
Fasting Insulin	9.19	(7.67-10.72)	8.80	(7.28-10.33)	-0.3885	0.1586	0.0144	0.0369
Total cholesterol	201.63	(186.79-216.46)	205.86	(190.98-220.73)	4.2265	1.5446	0.0063	0.0322
HDL cholesterol	47.35	(42.76-51.93)	48.70	(44.10-53.29)	1.3505	0.4774	0.0047	0.0283
LDL cholesterol	134.99	(121.71-148.28)	138.38	(125.06-151.70)	3.3893	1.3835	0.0144	0.0369
Triglyceride	96.45	(65.61-127.28)	93.88	(62.96-124.80)	-2.5659	3.2106	0.4243	0.5267

Adjusting for age, education, income, marital status, job, BMI, smoking, drinking and menopause status

남성에서 규칙적 운동 참여 행태(운동 지속 vs 비운동 지속) 및 참여 행태의 변화 양상(운동을 하는 행태로 변화 또는 운동을 안하는 행태로 변화)에 따른 임상지표(Figure 8-Figure 9, Appendix 12-Appendix 17)는, 지속적으로 운동을 하지 않은 그룹(N/N/N)에 비해 지속적으로 규칙적인 운동을 한 그룹(Y/Y/Y)에서 허리둘레와 공복혈당 수치가 덜 증가하였고, 엉덩이둘레는 오히려 감소한 것으로 나타났다. 이들 중 3기(baseline)에서 규칙적으로 운동했던 남성이 운동을 안 하는 행태로 변화한 경우(Y/Y/N or Y/N/N), 공복혈당 수치의 증가량이 더욱 커짐을 확인할 수 있었다. 추가적으로 3기(baseline)에서 규칙적인 운동을 하지 않았더라도 운동에 참여하는 행태로 변화한 남성의 경우(N/N/Y or N/Y/Y) 지방량 지표(체지방량, 체지방률, 복부지방률)과 공복 인슐린 수치, LDL 콜레스테롤, 중성지방들이 덜 증가하거나 오히려 감소하는 변화를 보였다(Figure 8).

여성에서는 지속적으로 운동을 하지 않은 그룹(N/N/N)에 비해 지속적으로 규칙적인 운동을 한 그룹(Y/Y/Y)에서 체성분관련 지표(세포내액 수치, 단백질량, 무기질량, 체수분량, 근육량, 제지방량)는 덜 감소하였고, 콜레스테롤 지표(총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤)는 덜 증가하였다(Figure 9). 이들 중에서 3기(baseline)에서 규칙적으로 운동했던 여성이 운동을 안 하는 행태로 변화한 경우(Y/Y/N or Y/N/N), 콜레스테롤 지표(총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤)의 증가량이 더욱 커짐을 확인할 수 있었고, 3기(baseline)에서 규칙적인 운동을 하지 않았더라도 운동에 참여하는 행태로 변화한 여성의 경우(N/N/Y or N/Y/Y) 세포내액 수치,

단백질량, 체수분량이 덜 감소하는 것으로 나타났다. 추가적으로 남성에서와 공통적으로 여성에서도 중성지방이 규칙적인 운동에 참여하는 행태로 변화한 경우에 덜 증가하는 것을 확인하였다(Figure 9).

규칙적인 운동 행태(지속적으로 운동 참여 하는 그룹(Y/Y/Y)과 지속적으로 운동에 참여하지 않는 그룹(N/N/N))에 따른 대상자의 기본 특성 또한 3기 시점(baseline)에서의 규칙적인 운동 참여 여부에 따른 차이와 비슷한 경향을 보였는데(Appendix 18), 3기 시점(baseline) 기준으로부터 파생되는 규칙적인 운동 행태의 변화 양상(N/N/N vs N/N/Y vs N/Y.Y, 또는 Y/Y/Y vs Y/Y/N vs Y/N/N)에서는 대상자의 기본 특성의 차이가 크게 나타나지 않았다(Appendix 19-Appendix 20). 이러한 결과로 인하여 전체 행태 변화 여섯 개 그룹에서 선형적인 양적 변화가 나타나지 않는다는 것을 확인하였다(Appendix 21-Appendix 22)

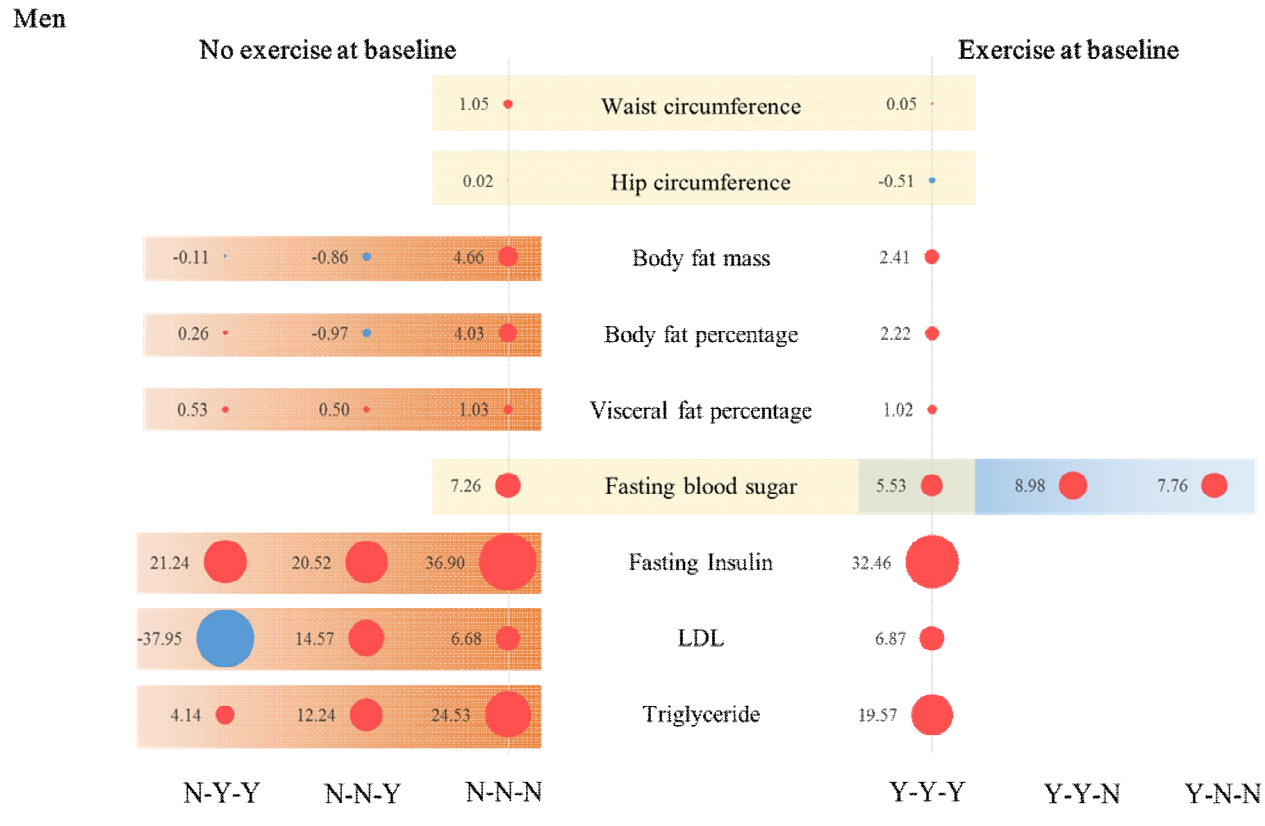


Figure 8. Relative changes in clinical parameters from the baseline to the 2nd follow-up according to patterns and changes in regular exercise behavior in men ($p<0.05$) (Ansan Ansung cohort study)

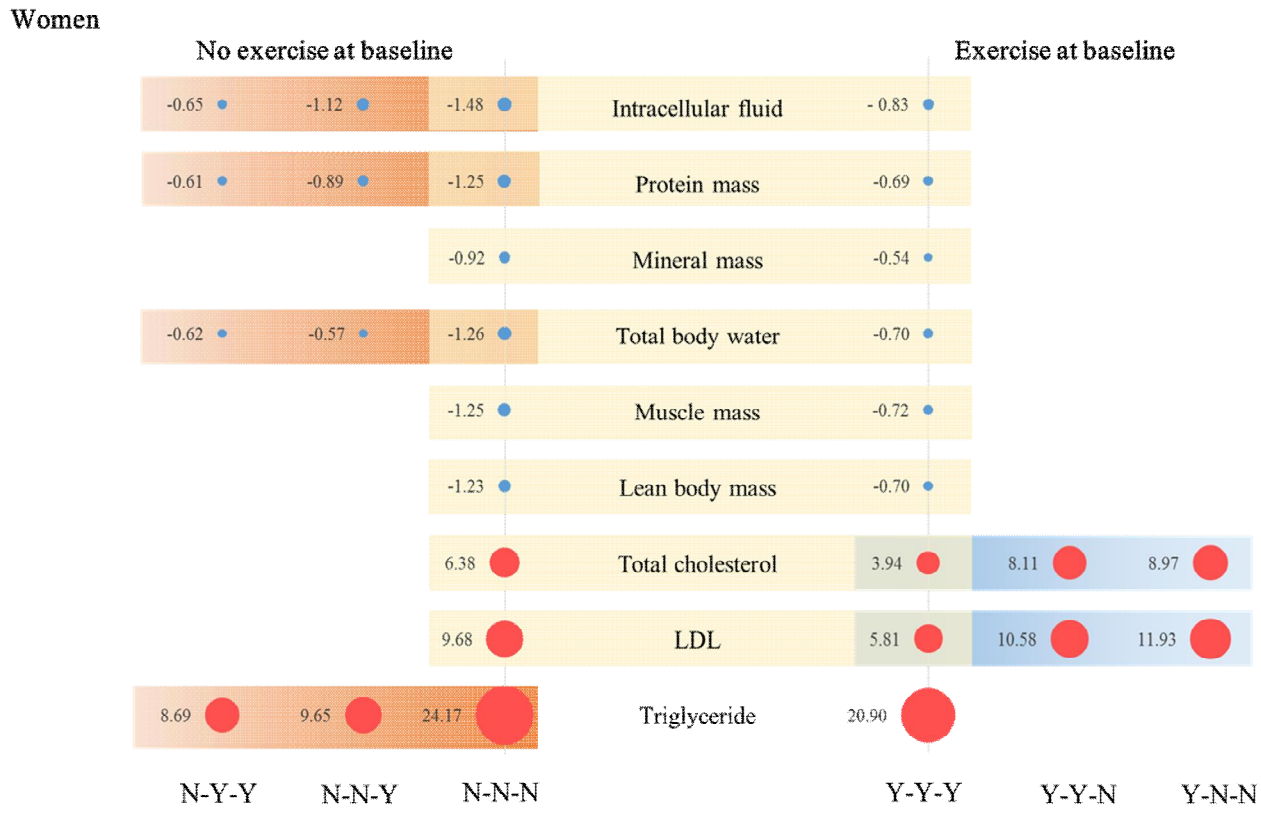


Figure 9. Relative changes in clinical parameters from the baseline to the 2nd follow-up according to patterns and changes in regular exercise behavior in women ($p<0.05$) (Ansan Ansung cohort study)

2.3. 운동 중재에 따른 다중 오믹스 생체지표 변화 및 통합적 관계 평가

2.3.1. 연구 방법

2.3.1.1. 연구 대상자 및 연구 설계

경기도에 위치한 여성 전용 피트니스 센터를 통해 40세 이상의 중년 여성이면서 체질량지수가 18.5 이상이며 운동에 참여할 의지가 있는 40세부터 59세 사이의 건강한 여성을 대상으로 연구 참여자를 모집하였다. 참여 의사가 있는 대상자들에게 연구에 진행 전반에 대한 설명 후 6개월간의 연속적인 연구 참여 의사가 있는지, 운동 참여에 신체적인 제약은 없는지 확인하였으며 참여 의사를 밝힌 대상자들로부터 동의서에 서명을 받았다(Appendix 23). 2019년 9월 26일 까지 동의서 서명 및 연구 참여 등록을 마친 대상자는 총 27명이었다. 본 연구는 서울대학교 연구 윤리 심의 위원회로부터 승인을 받았다(Institutional Review Board, IRB No. 1812-129-997).

본 연구는 3개월의 운동기간 후 3개월의 일상생활기간으로 이어지는 총 6개월의 중재연구로 진행되었다. 첫 3개월은 운동기간으로, 대상자들은 여성 전용 피트니스 센터에서 진행되는 유산소운동 프로그램에 참여하여 표준화된 운동을 실시하였다. 트레이너의 가이드에 따라 세계보건기구에서 권장하는 운동량인 주당 최소 150분 이상의 중고강도 운동을 수행하도록 하였다. 후반기 3개월은 일상생활기간으로,

대상자들에게 중강도 이상의 운동을 가급적 제한하도록 권장 하였으며, 여성 전용 피트니스 센터에서는 스트레칭 위주의 운동 프로그램이 진행되었다. 연구에 참가한 대상자들로부터 등록 시점, 운동기간 종료 후, 일상생활기간 종료 후 총 3회의 혈압, 악력, 유연성이 측정되었으며, 설문지 작성과 채혈, 채변도 각 시점에서 이루어졌다(Figure 10).

연구 참여에 동의한 27명에 대해 운동 중재 프로그램이 진행되는 동안 대상자 추가 모집을 동시에 진행하였다. 2020년 2월까지 연구 참여를 희망하는 대상자 20명이 추가로 모집되어 운동 중재가 시작되었으나, 코로나 바이러스 확산으로 인하여 2020년 2월 29일부터 사회적 거리두기가 시행됨에 따라 운동 시설의 이용이 제한되기 시작하였고, 추가 모집된 20명의 대상자들에 대한 연구는 중단되었다. 또한, 처음 모집된 27명의 대상자들 중에서는 첫 3개월간 진행된 운동기간 도중에 10명의 대상자가 연구 참여 철회 의사를 밝혔고, 후반기 3개월간 진행된 일상생활기간 중 가속도계 착용 기준을 만족하지 못한 3명의 대상자는 추가로 제외하였다. 최종적으로 총 14명의 대상자가 분석에 포함될 수 있었다. 이들 중 1명은 연구 종료 후 마지막 채혈에 불참하여 혈액으로부터 측정한 임상지표와 대사체 분석에는 13명이 포함되었다.

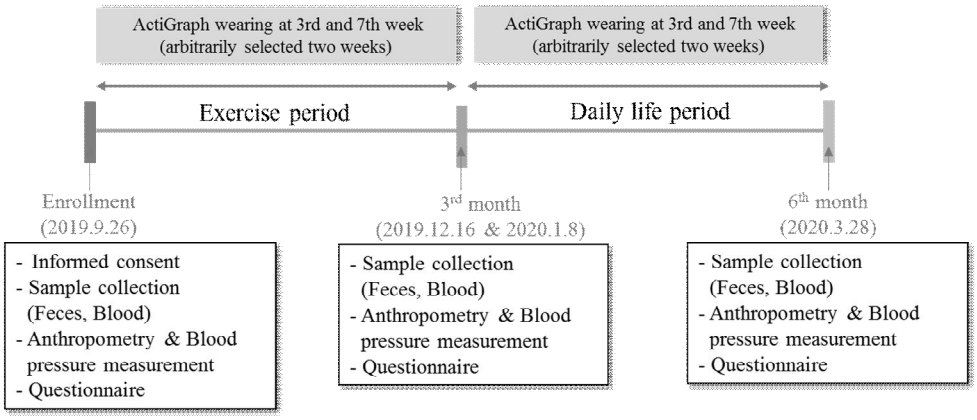


Figure 10. Study design of exercise intervention

2.3.1.2. 신체활동 측정

국제신체활동설문지(Global physical activity questionnaire)를 통하여 대상자들의 평소 일주일 동안 참여하고 있는 신체활동 시간 대한 조사가 이루어졌다. 고강도(vigorous) 여가활동과 중강도(moderate) 여가활동 각각에서 주당 빈도와 평균 시간을 곱한 주당 평균 참여시간을 계산하였고, 두 값을 합하여 중고강도 여가활동의 주당 평균 참여시간을 구하였다.

이와 더불어 객관적인 신체활동량을 측정하기 위하여 중재연구에 참여한 대상자들은 운동기간과 일생생활기간 각각에서 3주차와 7주차에 1주일씩 가속도계를 착용하였다(ActiGraph GT3X+; ActiGraph LLC, Pensacola, FL). 가속도계는 오른쪽 허리에 고무밴드를 이용하여 착용하였으며, 대상자들에게 샤워 또는 수영 등 물에 닿는 활동을 제외하고 하루에 최소 10시간 이상 착용하도록 권고하였다. 가속도 데이터는 30Hz로 수집되었고, ActiLife 소프트웨어(ver. 6.12.1; ActiGraph LLC)를 사용하여 60초 epoch (자료요약주기) 단위로 활동 카운트에 통합되었다. Troiano 등이 2008년에 제안한 알고리즘을 기반으로 하여 60분이상 activity count가 0으로 기록된 경우 미착용 시간으로 정의하였고, 다음의 activity count 기준에 따라 활동 강도를 정의하였다: 좌식활동(0-99 counts/minute), 저강도 활동(100-2,019 counts/minute), 중강도 활동 (2,020-5,998 counts/minute), 고강도 활동(≥5,999 counts/minute) [54]. 객관적으로 측정한 중고강도 활동의 주당 평균 참여 시간은 분당 2,020 counts 이상의 activity counts로부터 계산

하였다. 운동기간의 주당 평균 중고강도 활동(moderate to vigorous physical activity (MVPA)) 시간은 운동기간 3주차와 7주차 주당 중고강도 활동 시간의 평균으로 계산하였고, 마찬가지로 일상생활기간의 주당 평균 중고강도 활동 시간(MVPA)은 일상생활기간 3주차와 7주차 주당 중고강도 활동 시간의 평균으로 계산하였다(minutes/week).

2.3.1.3. 채혈

대상자들의 혈액 샘플은 SST tube, EDTA tube, heparin tube에 채혈되었다. 혈청(serum)과 혈장(plasma) 샘플은 원심분리를 통해 얻었으며, 분석이 수행될 때까지 -80 ℃ 에 냉동 보관하였다. SST tube와 EDTA tube를 통해 채혈된 샘플은 임상지표 분석에 사용하였고, heparin tube를 통해 채혈된 샘플은 targeted metabolomics 분석에 사용하였다.

2.3.1.4. 임상지표

대상자들의 수축기 혈압과 이완기 혈압은 약 5분의 안정을 취한 뒤 혈압계를 이용하여 측정하였다(mmHg). 악력은 악력기를 이용하여 양손에서 측정되었으며 양손 측정값의 평균을 사용하였다(kg). 무릎을 펴고 앉은 자세에서 윗몸을 앞으로 굽히는 좌전굴을 통해 유연성을 측정하였다(cm). EDTA tube의 전혈 샘플로부터 당뇨관련 지표 중 하나인 hemoglobinA1c(HbA1c) (mg/dl) 농도를 측정하였고, SST tube에서 얻어진 혈청 샘플로부터, 혈당(glucose) (mg/dl), HDL 콜레스테롤 (mg/dl), LDL 콜레스테롤(mg/dl), 총 콜레스테롤(mg/dl), 중성지방(mg/dl)의 농도를

측정하였다.

2.3.1.5. Targeted metabolomics 분석

서울대학교 약리대사체학 연구실에서 AbsoluteIDQ p 180 kit와 Bile acids kit (BIOCRATES Life Sciences AG, Innsbruck, Austria)를 이용하여 혈장으로부터 targeted metabolomics의 정량 분석을 수행하였다. Agilent 1200 series high-performance liquid chromatography (HPLC) 시스템(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)이 장착된 API 4000 QTRAP (Applied Biosystems/MDS Sciex, Foster City, CA, USA)를 이용하여 Mass spectrometric analysis를 수행하였다. 혈장시료는 샘플당 10 μl씩 사용하였다. AbsoluteIDQ p180 kit는 flow injection analysis (FIA)를 통해 amino acids, biogenic amines, 계열의 대사체들을 정량화하고, liquid chromatography (LC)를 통해 glycerophospholipids (phosphatidylcholines), sphingolipids (sphingomyelins), acylcarnitines, hoxose 계열의 대사체를 정량화 하여 총 188개의 대사체를 정량화할 수 있으며, bile acids kit는 답즙산 계열(cholic acids)의 20가지 대사체를 정량할 수 있는 targeted metabolomics kit이다. MetIDQ 소프트웨어(Biocrates)를 이용하여 대사체 정량과 질평가를 진행하였다. 샘플 준비와 분석은 제조업체의 안내지침에 따라 수행하였다. 연구기간 동안 총 3회 채혈이 이루어졌으므로 각 대사체마다 총 3회의 농도 값들을 갖게 되며, 2회 이상 limit of detection (LOD) 미만의 값을 갖는 대사체가 전체 대상자의 30% 이상에서 확인된 경우, 해당 대사체는 분석에서 제외하였다. 최종적으로 21개의 amino acids, 12개의

acylcarnitines, 70개의 phosphatidylcholines (PCs), 9개의 biogenic amines, 14개의 sphingomyelins, 1개의 hexose, 15개의 cholic acids를 포함하여, 총 142개의 대사체를 본 연구에 사용하였다. 포함된 대사체들 중 LOD 미만 값을 갖는 경우, LDO/2 값으로 치환하였다.

2.3.1.6. 채변 및 16sRNA gene sequencing

장내미생물군(microbiome)을 분석하기 위하여 대상자들로부터 채변이 이루어졌다. 여성 전용 피트니스 센터에서 채혈을 마친 대상자들은 채변을 할 수 있는 키트(Norgen BioTek Corp, Cat. 45660) [55]를 수령한 뒤 귀가하여 72시간 이내로 채변을 수행하였다. 대변 샘플은 채변이 이루어진 즉시 전용 용기에 담아 연구실로 배송되었으며, 분석이 수행되기 까지 -80 ℃ 에서 냉동 보관하였다. 16sRNA gene sequencing 분석은 마크로젠에서 수행되었고, 절차는 다음과 같다. DNA 추출에는 DNeasyPowerSoil Kit (Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하였다. 추출된 DNA는 Quant-IT PicoGreen (Invitrogen)을 사용하여 정량화하였다. Sequencing library는 Illumina 16S Metagenomic Sequencing Library의 프로토콜에 따라 제작되었고, V3와 V4 영역을 증폭시키는데 사용하였다. Polymerase chain reaction (PCR) 증폭은 gDNA (2 ng)에 5x reaction buffer와, 1 mM의 dNTP mix, 500 nM의 universal F/R PCR primer와 Herculase II fusion DNA polymerase를 사용하여 진행하였다(Agilent Technologies, Santa Clara, CA). 1차 PCR의 cycle은 95℃에서 3분간 예열한 뒤 95℃에서 30초, 55℃에서 30초, 72℃에서 30초씩 25 cycle이 진행되었으며, final extension 단계는 72 ℃에서 약 5분간 진

행되었다. 증폭에 사용된 Illumina adapter overhang sequences와 universal primer pair는 다음과 같다: V3-F: 5'-TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG-3', V4-R: 5'-GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC-3'.

첫 번째 PCR 결과물은 AMPure beads (Agencourt Bioscience, Beverly, MA)로 정제하였고, 정제된 2 μl가 Indexed Primer를 이용하여 최종 라이브러리 구축을 위해 PCR 증폭되었다. 2차 PCR 증폭의 조건은 1차 PCR 증폭의 조건과 동일한 상태에서 10 cycle이 진행되었다. 마찬가지로 PCR 결과물은 AMPure beads를 통해 정제하였다. 최종 정제된 결과물은 qPCR Quantification Protocol Guide (KAPA Library Quantification kits for Illumina Sequecing platforms)예 따라 qPCR을 통해 정량화하였고, TapeStation D1000 ScreenTape (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany)를 통해 평가되었다. Paired-end (2×300 bp) sequencing은 MiSeq™ platform (Illumina, San Diego, USA)을 통해 진행되었다. 400 bp 미만 또는 500 bp 이상의 서열 길이는 필터링 하였고, CD-HIT-OTU을 사용하여 low-quality reads와 chimeric reads를 제거한 후 97% 이상의 서열 유사도로 clustering 하여 종 수준의 operational taxonomic unit (OUT)을 할당(assignment)하였다. 분류학적 할당(Taxonomic assignment)은 reference DB (NCBI 16S Microbial)의 BLAST + (v2.9 0)로부터 유사도가 가장 높은 유기체 정보를 참고하여 이루어졌다.

2.3.1.7. 통계분석

주당 평균 신체활동 시간(minutes/week), 임상지표, microbiome의 알파 다양성(α-diversity) 변수들은 평균 ± 표준편차로 기술하였다. Microbiome의 α-diversity 지표들(number of species, Chao1 index, Shannon index, Simpson index)과 상대 풍요도(relative abundance)는 R 소프트웨어의 vegan package를 통해 계산하였다. 연구 등록 시점과 운동기간 후, 그리고 일상생활기간 후 세 시점 사이의 차이를 검정하기 위하여 임상지표들에 대해서는 paired t-test를, microbiome의 α-diversity 지표들에 대해서는 Welch's t-test를 사용하였다. Microbiome의 relative abundance와 대사체에 대한 세 시점 사이의 차이 검정에는 Wilcoxon signed rank test를 사용하였으며, 다중검정을 보정한 false discovery rate p-value를 확인하였다. 세 시점 사이에서 microbiome의 β-diversity를 확인하고자 R 소프트웨어의 vegan package를 통해 Bray-Curtis dissimilarity를 산출하였고, 주좌표분석(principal coordinate ordination analysis (PCoA))과 순열 다변량 분산 분석(permutational multivariate analysis of variance (PERMANOVA))을 수행하였다. 중재기간 동안 통계적으로 유의하게 변화한 임상지표와 대사체, 그리고 microbiome들의 변화값 사이에 Spearman correlation coefficients를 계산 하였고, 상관관계가 통계적으로 유의한($p<0.05$) correlation들은 Cytoscape (ver.3.7.2) 소프트웨어를 통해 네트워크로 표현하였다.

2.3.2. 연구 결과

6개월 간의 중재연구 참여를 완료한 대상자 14명의 평균 나이는 46.3(±5.33)세였고, 평균 BMI는 24.9(±3.88)였다. 연구 등록 시점에서 국제신체활동설문지(GPAQ)으로 조사한 대상자들의 중고강도 여가활동 시간은 주당 평균 345분(±298.0)으로, 대부분의 대상자들이 충분한 신체활동을 하고 있는 것으로 나타났다(Table 11). 첫 3개월간의 운동기간 동안, 가속도계로부터 객관적으로 측정된 중고강도 신체활동량은 주당 평균 185.9분(±168.7)이었으나, 후반기 3개월간의 일상생활기간 동안 측정된 중고강도 신체활동량은 주당 평균 약 102.5분(±82.3)으로 유의하게 감소하였다. 임상지표들의 경우 혈압(SBP, DBP)과 HbA1c, LDL 콜레스테롤이 연구 등록 시점에 비해 운동기간 후에 유의하게 감소하였으며, 이들 임상지표들은 일상생활기간 이후에 다시 증가하는 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 HbA1c에서만 관찰되었다(Table 12).

Table 11. Basic characteristics of subjects in the intervention study

Variables	N (%)
Age, Mean ± SD (years)	46.3 ± 5.33
40–44	5 (35.7)
45–49	6 (42.9)
50–54	1 (7.1)
55–59	2 (14.3)
Body mass index, Mean ± SD (years)	24.9 ± 3.88
<25	6 (42.9)
≥25	6 (42.9)
Missing	2 (14.3)
Education	
≤Middle school	2 (14.3)
High school	6 (42.9)
≥College	6 (42.9)
Income (₩10,000)	
<200	1 (7.1)
200–400	4 (28.6)
≥400	9 (64.3)
Marital status	
Living with spouse	12 (85.7)
Living alone	2 (14.3)
Current occupation	
Office	8 (57.1)
Unemployed/House wives	6 (42.9)
Smoking	
Never	10 (71.4)
Former	2 (14.3)
Current	1 (7.1)
Unknown	1 (7.1)

Variables	N (%)
Drinking	
Never	1 (7.1)
Former	4 (28.6)
Current	7 (50.0)
Unknown	2 (14.3)
Disease history	
No	12 (85.7)
Yes	2 (14.3)
Physical activity questionnaire Mean ± SD (minutes/week)	345.0 ± 298.01
<150mn/wk	2 (14.3)
150–300mn/wk	6 (42.9)
≥300	6 (42.9)

Table 12. Changes in physical activity and clinical parameters during the intervention study

	Baseline	Exercise period	After exercise	Daily life period	After daily life
MVPA, Mean ± SD (minutes/week)		185.9 ± 168.73[a]		102.5 ± 82.30	
Median (Q1 – Q3)		122.0 (74.0 – 178.0) [b]		79.25 (59.0 – 122.5)	
Clinical parameters					
SBP (mmHg)	135.9 ± 15.49[b]		127.6 ± 11.40		129.7 ± 15.62
DBP (mmHg)	89.9 ± 8.92[b]		82.0 ± 9.53		84.6 ± 8.80
Grip strength (kg)	28.0 ± 2.36		27.5 ± 2.38		27.4 ± 2.75
Flexibility (cm)	14.6 ± 11.48		13.9 ± 10.20		12.5 ± 9.93
Glucose level (mg/dL)	100.6 ± 13.60		104.0 ± 8.96		100.1 ± 15.33
HbA1c (mg/dL)	111.9 ± 8.28[b]		105.6 ± 9.51[c]		108.2 ± 8.26
Total cholesterol (mg/dL)	211.6 ± 31.77		207.1 ± 39.56		209.8 ± 39.01
Triglyceride (mg/dL)	168.2 ± 136.67		191.4 ± 233.12		111.1 ± 48.78
LDL cholesterol (mg/dL)	134.0 ± 37.34[b]		118.5 ± 38.84		125.0 ± 36.14
HDL cholesterol (mg/dL)	65.4 ± 20.14		62.9 ± 19.56		65.2 ± 18.69

a: Significant difference between “Exercise period” and “Daily life period” by paired t-test ($p<0.05$)

b: Significant difference between “Exercise period” and “Daily life period” by Wilcoxon signed rank sum test ($p<0.05$)

c: Significant difference between “Baseline” and “After exercise” by paired t-test ($p<0.05$)

d: Significant difference between “After exercise” and “After daily life” by paired t-test ($p<0.05$)

Targeted metabolomics 분석을 통해 측정된 142개의 대사체들 중에서 71개 대사체가 운동기간 동안 유의하게 변화하였으며 일상생활기간 동안 유의하게 변화한 대사체는 37개였다. 다중검정을 보정한 후에는 운동기간 중 40개의 대사체, 그리고 일생생활기간 중 2개의 대사체가 통계적으로 유의한 변화를 보였다. 지질관련 대사체인 phosphatidylcholines과 sphingomyelins 계열의 대사체들과, 그리고 담즙산 계열 대사체인 bile acids 대사체들 대부분이 운동기간 동안 감소하였으며, 일상생활기간 후에는 다시 증가하는 경향을 보였지만 다중검정을 보정했을 때에는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 13).

Table 13. Changes in metabolites that were statistically significant during the intervention study

Class	Exercise period	p-vale*	FDR-p	Daily life period	p-vale*	FDR-p
Biogenic amines	**Acetyl-ornithine ↓**	**0.0081**	**0.0381**			
	Creatinine ↓	0.0215	0.0663	Creatinine ↑	0.0046	0.0732
	Putrescine ↑	0.0398	0.0991			
	Serotonin ↑	**0.0005**	**0.0058**	**Serotonin ↓**	**0.0005**	**0.0347**
	Taurine ↑	**0.0105**	**0.0436**	Taurine ↓	0.0024	0.0693
	Total dimethyl-arginine ↓	**0.0105**	**0.0436**	Total dimethyl-arginine ↑	0.0061	0.0788
Amino acids				Arginine ↑	0.0479	0.1836
	Aspartate ↑	**0.0025**	**0.0209**	**Aspartate ↓**	**0.0005**	**0.0347**
	Glutamine ↓	**0.0005**	**0.0058**	Glutamine ↑	0.0134	0.1059
	Glutamate ↑	**0.0118**	**0.0467**	Glutamate ↓	0.0105	0.0877
	Glycine ↓	0.0479	0.1152			
	Histidine ↓	0.0398	0.0991	Histidine ↑	0.0061	0.0788
	Ornithine ↓	**0.0002**	**0.0058**		0.0024	0.0693
	Phenylalanine ↓	**0.0061**	**0.0319**	Phenylalanine ↑	0.0266	0.1571
				Proline ↑	0.0175	0.1240
	Tryptophan ↓	**0.0046**	**0.0286**	Tryptophan ↑	0.0024	0.0693
Monosaccharides	Hexose ↓	0.0327	0.0893			
Acylcarnitines				C0 ↑	0.0012	0.0578
	C16 ↓	**0.0012**	**0.0133**			

Class	Exercise period	p-vale*	FDR-p	Daily life period	p-vale*	FDR-p
	C18:2 ↓	0.0215	0.0663			
Glycerophospholipids	**lysoPC a C16:0 ↓**	**0.0017**	**0.0173**			
(Phophatidylcholines)	lysoPC a C16:1 ↓	0.0215	0.0663			
	lysoPC a C18:0 ↓	0.0266	0.0771			
	lysoPC a C18:1 ↓	**0.0034**	**0.0221**			
	lysoPC a C18:2 ↓	**0.0134**	**0.0489**			
	lysoPC a C20:4 ↓	**0.0002**	**0.0058**	lysoPC a C20:4 ↑	0.0327	0.1682
				PC aa C28:1 ↑	0.0046	0.0732
	PC aa C32:0 ↓	**0.0079**	**0.0381**			
				PC aa C32:3 ↑	0.0266	0.1571
	PC aa C34:2 ↓	**0.0024**	**0.0209**			
	PC aa C36:2 ↓	0.0266	0.0771			
	PC aa C36:4 ↓	**0.0005**	**0.0058**	PC aa C36:4 ↑	0.0191	0.1295
				PC aa C38:3 ↑	0.0171	0.1240
	PC aa C38:4 ↓	**0.0034**	**0.0221**	PC aa C38:4 ↑	0.0081	0.0817
	PC aa C38:6 ↓	**0.0097**	**0.0430**			
				PC aa C40:4 ↑	0.0360	0.1682
				PC aa C40:5 ↑	0.0426	0.1682
	PC ae C32:1 ↓	**0.0134**	**0.0489**			
	PC ae C34:1 ↓	0.0392	0.0991			

Class	Exercise period	p-vale*	FDR-p	Daily life period	p-vale*	FDR-p
	PC ae C36:2 ↓	0.0327	0.0893			
				PC ae C38:3 ↑	0.0330	0.1682
	PC ae C38:4 ↓	**0.0005**	**0.0058**	PC ae C38:4 ↑	0.0398	0.1682
	PC ae C40:3 ↓	0.0398	0.0991	PC ae C40:3 ↑	0.0046	0.0732
	PC ae C40:4 ↓	**0.0134**	**0.0489**	PC ae C40:4 ↑	0.0398	0.1682
	PC ae C40:6 ↓	0.0398	0.0991			
	PC ae C42:3 ↓	0.0277	0.0786			
	PC ae C44:6 ↓	0.0211	0.0663			
Sphingolipids	**SM (OH) C14:1 ↓**	**0.0026**	**0.0209**	SM (OH) C14:1 ↑	0.0277	0.1571
(Sphingomyelins)	**SM (OH) C16:1 ↓**	**0.0061**	**0.0319**			
	SM (OH) C22:1 ↓	**0.0033**	**0.0221**	SM (OH) C22:1 ↑	0.0215	0.1387
	SM (OH) C22:2 ↓	**0.0005**	**0.0058**	SM (OH) C22:2 ↑	0.0081	0.0817
				SM (OH) C24:1 ↑	0.0398	0.1682
	SM C 16:0 ↓	**0.0002**	**0.0058**	SM C 16:0 ↑	0.0359	0.1682
	SM C 16:1 ↓	**0.0002**	**0.0058**	SM C 16:1 ↑	0.0081	0.0817
	SM C 18:0 ↓	**0.0026**	**0.0209**	SM C 18:0 ↑	0.0360	0.1682
	SM C 18:1 ↓	**0.0005**	**0.0058**			
	SM C 20:2 ↓	0.0171	0.0607			
	SM C 24:0 ↓	**0.0030**	**0.0221**	SM C 24:0 ↑	0.0424	0.1682
	SM C 24:1 ↓	**0.0002**	**0.0058**			

Class	Exercise period	p-vale*	FDR-p	Daily life period	p-vale*	FDR-p
Bile acids	**Cholic acid ↓**	**0.0108**	**0.0436**			
	Chenodeoxycholic acid ↓	**0.0061**	**0.0319**			
	Glycocholic acid ↓	0.0215	0.0663			
	Glycochenodeoxycholic acid ↓	0.0215	0.0663			
	Glycodeoxycholic acid ↓	**0.0086**	**0.0393**			
	Glycolithocholic acid ↓	0.0440	0.1078			
	Glycoursodeoxycholic acid ↓	**0.0005**	**0.0058**	Glycoursodeoxycholic acid ↑	0.0105	0.0877
	Tauromuricholic acid ↓	**0.0051**	**0.0300**	Tauromuricholic acid ↑	0.0408	0.1682
	Tauroursodeoxycholic acid ↓	**0.0063**	**0.0319**	Tauroursodeoxycholic acid ↑	0.0037	0.0732
	Ursodeoxycholic acid↓	0.0254	0.0766	Ursodeoxycholic acid ↑	0.0105	0.0877

*Wilcoxon signed rank test ($p<0.05$)

Bold: FDR-$p<0.05$

Abbreviations: lysoPC = lyso-phosphatidylcholine; PC aa= diacyl phosphatidylcholine; PC ae = acyl-alkyl phosphatidylcholine; SM = sphingomyelin

장내미생물의 풍요도(richness)와 균등도(evenness)를 나타내는 지표인 α-diversity 변수들은 운동기간 전후와 일상생활기간 전후에서 유의한 차이를 보이지 않았고(Table 14), 세 개 시점 사이의 β-diversity도 통계적으로 유의하지 않았다(Figure 11). 중재기간 동안 microbiome 의 relative abundance 변화를 속(genus) 수준에서 관찰하였을 때, 운동기간 전후에는 6개 genus, 일상생활기간 전후에는 4개의 genus가 차이를 보였지만, 다중검정을 보정하였을 때에는 통계적으로 유의하지 않았다(Appendix 24- Appendix 25).

Table 14. Changes of α-diversity of microbiome during the intervention study

	Baseline	After exercise	After daily life	p-value[1]	p-value[2]
Number of species	108.3 ± 26.43	101.3 ± 22.91	95.2 ± 26.38	0.2065	0.2737
Chao1	113.6 ± 29.08	107.6 ± 25.81	102.2 ± 28.59	0.3839	0.3899
Shannon	2.70 ± 0.43	2.57 ± 0.42	2.47 ± 0.45	0.3501	0.2405
1/Simpson	8.41 ± 3.72	6.87 ± 2.93	6.99 ± 3.40	0.0818	0.7922

p1: Paired Welch's t-test between "Baseline" and "After exercise"

p2: Paired Welch's t-test between "After exercise" and "After daily life"

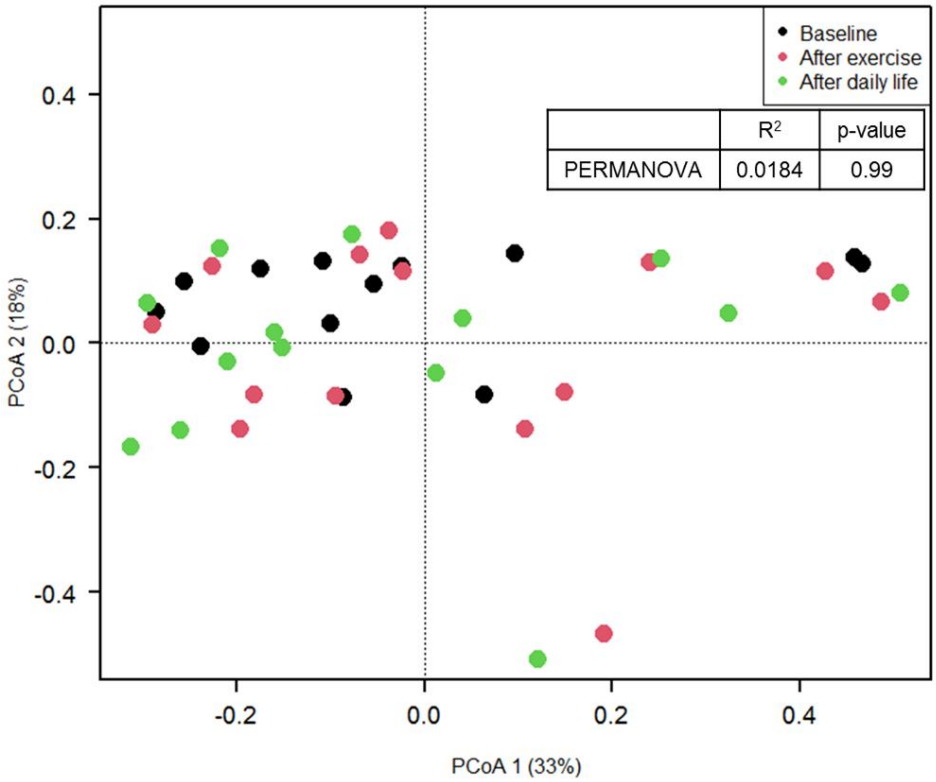


Figure 11. Principal coordinate ordination (PCoA) using Bray–Curtis dissimilarity between “Baseline”, “After exercise”, and “After daily life” (Intervention study) Permutational multivariate analysis of variance (PERMANOVA) was performed to analyze beta diversity

운동기간 전후에서 통계적으로 유의한 변화를 보인 임상지표(혈압, HbA1c, LDL 콜레스테롤)의 변화값과 다중검정을 보정하고도 유의성을 갖는 40개의 대사체 농도 변화값 사이의 상관관계 확인하였고, 통계적으로 유의한 상관관계($p<0.05$)를 기반으로 네트워크를 확인하였다(Figure 12). 운동기간 중 수축기 혈압(SBP)의 변화는 cholic acids 계열인 glycoursodeoxycholic acid (GUDCA)의 변화와 양의 상관관계를 보였으며, 이완기 혈압(DBP)의 변화의 경우 total dimethylarginine (DMA)의 변화와는 양의 상관관계, SM (OH) C22:1의 변화와는 음의 상관관계를 보였다. HbA1c의 변화는 cholic acid (CA)의 변화와 양의 상관관계가 확인되었다. LDL 콜레스테롤의 경우, sphingomyelins계열의 대사체 3개와 함께 변화하는 것으로 나타났다(Figure 12).

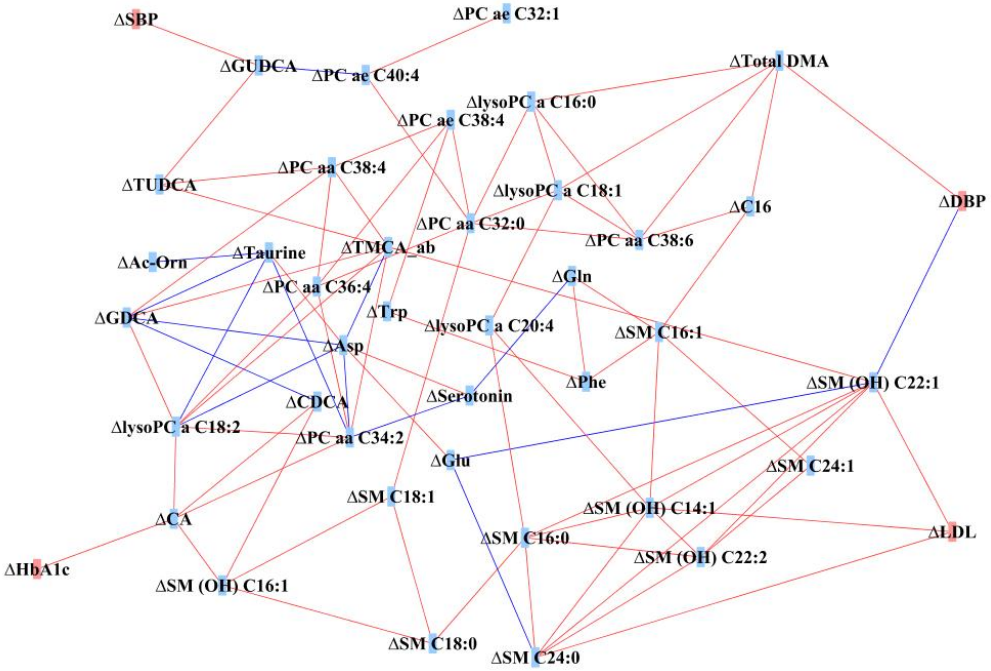


Figure 12. Network based on the Spearman correlation between changes in biomarkers during exercise period (Intervention study)

Blue edges represents negative correlation, red edges represents positive correlation. Threshold: Spearman correlation coefficient $p<0.05$ (42 nodes, 87 edges). SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HbA1c: hemoglobin A1c, LDL: low-density lipoprotein-cholesterol, Ac-Orn: acetyl-ornithine, Total DMA: total dimethyl-arginine, Asp: aspartate, Gln: glutamine, Glu: glutamate, Phe: phenylalanine, Trp: tryptophan, lysoPC: lyso-phosphatidylcholine, PC aa= diacyl phosphatidylcholine, PC ae: acyl-alkyl phosphatidylcholine, SM: sphingomyelin, CA: cholic acid, CDCA: chenodeoxycholic acid, GDCA: glycodeoxycholic acid, GUDCA: glycoursodeoxycholic acid, TUDCA: tauroursodeoxycholic acid, TMCA_ab: tauromuricholic acid (sum of alpha and beta)

3. 고　　찰

3.1. 주요 연구 결과 요약

신체활동을 통한 심혈관 대사질환 예방 효과와 관련하여 기존의 통상적인 역학연구의 한계를 극복하고 생물학적인 기전을 이해하고자 다양한 범위의 생체지표를 활용하여 시스템 역학적 접근 방법으로 본 연구를 수행하였다.

첫 번째로, 도시기반 코호트 자료에서 매개분석을 통하여 신체활동이 심혈관 대사질환을 예방하는 과정에서 매개요인으로 작용하는 임상지표들을 확인하였고, 중성지방이 매개요인으로서 갖는 간접효과의 비중이 가장 크다는 것을 확인할 수 있었다. 남녀 각각에서 운동 여부에 따른 임상지표의 복합적인 관계를 네트워크로 구축하여 규칙적인 운동 참여 여부와 임상 지표 사이의 연관성과, 임상지표와 심혈관 대사질환 발생 위험 사이의 연관성, 그리고 임상지표들 사이의 통합적인 관계를 함께 보여주었다. 남성에서는 근육량이, 여성에서는 복부지방량이 네트워크 상에서 중심적인 역할을 하는 것으로 나타났으며, 이들을 중심으로 다른 임상지표들의 관계가 운동하는 그룹에서 더욱 강하게 나타남을 확인하였다.

두 번째 연구는 반복 측정이 이루어진 지역사회기반 코호트의 3개 시점 데이터를 활용하여, 시간의 흐름에 따라 규칙적인 운동 참여의 행태 변화 및 그로 인한 임상지표 변화량의 차이를 평가해보았다.

운동을 지속적으로 하지 않는 그룹보다 도중에 규칙적인 운동을 하는 행태로 변화한 경우 남성에서는 체지방 지표들과, 인슐린, LDL 콜레스테롤, 중성지방이, 여성에서는 체성분 지표들과 중성지방이 건강에 좋은 방향으로 변화함을 확인하였고, 지속적으로 운동을 참여하는 그룹보다 도중에 운동을 그만 두는 행태로 변화한 경우 남성에서는 혈당, 여성에서는 지질관련 지표들이 건강에 안 좋은 방향으로 더 크게 변화하는 것을 볼 수 있었다. 특히 운동 행태 변화 그룹에 따른 임상지표의 변화량이 선형적으로 유의미한 결과를 보인 것들 중에 중성지방이 남녀 모두에서 확인된 것이 주목할 만 하다.

마지막으로, 운동 중재연구를 통해 임상지표와 더불어 대사체와 microbiome의 변화를 평가하였다. 운동기간 동안 임상지표들 중 혈압과 LDL 콜레스테롤, HbA1c가 유의미하게 감소하는 것으로 확인되었고, 일상생활기간으로 돌아갔을 때 다시 증가하는 경향이 확인되었다. 혈압의 감소는 biogenic amines 계열의 대사체인 total dimethylarginine 농도의 감소와 담즙산 계열의 대사체인 glycoursodeoxycholic acid, 농도의 감소와 상관관계를 보였고, HbA1c의 감소는 담즙산 계열의 대사체인 cholic acid 농도의 감소와 상관관계를 보였으며, LDL 콜레스테롤의 감소는 sphingomyelins 계열의 대사체인 SM (OH) C22:1, SM (OH) C14:1, SM C 24:0 농도의 감소와 상관관계가 확인되어 네트워크로 구축됨에 따라 운동으로 인한 혈압, LDL 콜레스테롤, HbA1c의 감소가 이들 대사체들의 변화와 함께 잠재적인 기전적 관계를 갖는다는 점을 제안할 수 있었다.

3.2. 신체활동의 심혈관 질환 예방 효과에서 중성지방의 역할

중성지방은 첫 번째 연구에서 매개분석을 통해 신체활동과 심혈관 대사질환 발생 위험 사이에 가장 큰 매개효과를 보였다. 운동 여부에 따른 임상지표들 간의 관계도 유의미한 차이를 보임으로써 네트워크를 통해 표현되었고, HDL 콜레스테롤을 거쳐 LDL 콜레스테롤과 총 콜레스테롤까지 연결되는 군집을 이루었다. 이 군집은 네트워크에서 실선으로 연결되어 있는데, 이들 사이의 상관관계가 규칙적인 운동을 하지 않는 그룹보다 규칙적인 운동을 하는 그룹에서 통계적으로 유의하게 크다는 것을 의미하며, 즉 운동으로 인한 중성지방의 감소로 인해 심혈관 대사질환이 예방되는 과정에서 중성지방과, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 사이의 관계가 운동에 의해 더욱 강하게 작용한다는 잠재적 기전을 시사하기도 한다. 운동에 의한 중성지방 감소는 post-heparin plasma lipoprotein lipase 활성의 증가로 인해 이루어지며 lipoprotein lipase는 lipoprotein 을 매개로 하는 가수분해를 촉진하는 역할을 한다고 알려져 있다 [56]. 첫 번째 연구에서 기반조사 시점의 규칙적인 운동 참여가 HDL 콜레스테롤과 양의 연관성을 보였는데(Appendix 4), 운동에 의한 HDL 콜레스테롤 증가 역시 lipoprotein lipase가 관여하는 것으로 여겨지며 [56] 따라서 이런 기전들이 네트워크 상에서 중성지방과 HDL 콜레스테롤 사이에 음의 상관관계를 통해 표현되었을 것이다. 운동으로 인한 HDL 콜레스테롤의 증가는 liver X receptor 와 ATP-binding cassette transporter A-1에 의한 기전도 제안되어

있으며, reverse cholesterol transport pathway를 통해 LDL 콜레스테롤을 간으로 이동시켜 결국은 혈중 LDL 콜레스테롤과 총 콜레스테롤을 감소시키는 잠재적인 기전으로 이해할 수 있을 것이다 [57-60].

3.3 대사체와 임상지표 사이의 잠재적 기전

중재연구에서 3개월의 운동기간 동안 phosphatidylcholines, sphingomyelins, bile acids 계열의 대사체들이 일관적으로 감소함을 확인할 수 있었다. 이 대사체들은 일상생활 3개월 동안 다시 증가하는 경향을 보였는데, 이러한 결과는 이전 연구들과 일관됨을 확인할 수 있었다 [29, 61, 62]. Phosphatidylcholines, sphingomyelins 계열의 대사체들은 심혈관 질환 발생 위험과 양의 연관성을 보이며, bile acids 계열의 대사체들은 대사증후군 발생 위험과 양의 연관성이 있음을 보여준 이전 연구들로부터 [63, 64], 운동으로 인한 phosphatidylcholines, sphingomyelins, bile acids 계열 대사체들의 감소가 심혈관 대사질환 발생 위험을 줄여주는 것으로 추론해볼 수 있다.

한편, 여러 아미노산들 중에서 운동기간 동안 glutamine은 유의하게 감소하였지만, glutamate는 반대로 증가함이 확인되었다. 이전 연구에서도 60분의 고강도 운동 전후를 비교하였을 때, 운동으로 인하여 혈중 glutamate가 증가한다는 것을 보여주었으며, 이러한 현상은 근골격의 손상으로 인한 일시적인 현상일 것으로 제시하였다 [65]. 뿐만 아니라, 마라톤 전 후를 비교하였을 때 glutamine의 감소했다는 결과를 보여준 연구 사례도 있었으며 [66], 이와 관련된 기전으로는 운동하는

동안 근육부터 glutamine의 합성이 감소하거나, 또는 다른 조직으로부터 glutamine의 흡수가 증가하기 때문으로 제안된 바 있다 [67]. 그러나, 스페인의 PREDIMED randomized trial에서 case-cohort 디자인으로 진행된 연구들에서는 glutamate가 심혈관 질환 발생 위험을 43% 증가시키고, 당뇨 발생 위험은 2.78배 높이는 것으로 나타났고, 반대로 신체활동량과 양의 연관성을 갖는 glutamine-to-glutamate는 심혈관 질환 및 당뇨 발생 위험을 감소시키는 것으로 보고되었다 [68-70]. 운동에 의한 glutamate의 증가와 glutamine의 감소는 일시적인 현상일 것으로 볼 수 있으나, 운동과 이들 아미노산, 그리고 심혈관 대사질환과의 연관성에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

운동기간 동안 임상지표들 중에서는 혈압과 HbA1c 그리고 LDL 콜레스테롤이 감소하였음이 확인되었는데, 같은 기간 동안 유의미한 변화를 보인 40개의 대사체들 중 혈압과 HbA1c는 담즙산 계열(bile acids)의 대사체와, LDL 콜레스테롤은 sphingolipids 계열의 대사체와 통계적으로 유의한 상관관계를 갖는다는 것을 네트워크를 통하여 알 수 있었다.

이전 연구에서 bile acids 합성의 생체지표로 알려진 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4)과 대사증후군 발생 위험 사이의 연관성을 보고한 적이 있으며 [64], bile acids 농도가 당뇨 환자에서 더 높다는 것을 보여준 연구들도 있었다 [71-73]. 또한, bile acids와 혈압, 그리고 공복혈당 사이의 연관성을 보여주는 연구 결과와 [74] bile acids 높을수록 관상 동맥 협착(coronary artery stenosis)이나 플라크(plaque) 발생 위험이 증가한다는

결과들을 통해 [75], bile acids 대사체들과 혈압, 그리고 혈당 수치 사이에 긴밀한 관계가 있음을 유추해 볼 수 있다. Bile acids의 합성은 간에서 콜레스테롤 이화작용(catabolism)에 의해 이루어지며 이렇게 합성된 bile acids는 nuclear receptor인 farnesoid X receptor (FXR)와 membrane receptor인 G protein-coupled membrane receptor 5 (TGR5)를 활성화 하여 포도당과 지질 대사에 중심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다 [76-78]. 운동으로 인한 담즙산 및 담즙산 계열의 대사체들의 감소 기전에 대해서는 자세히 알려진 바가 없으나, 운동을 통한 bile acids 대사체들의 감소가 FXR과 TGR5과 같은 잠재적인 기전들을 통하여 혈당과 혈압을 낮추는 작용을 하는 것으로 추론해 볼 수 있을 것이다.

3개월의 운동기간 동안 감소한 LDL 콜레스테롤의 경우, sphingomyelins 계열의 대사체인 SM (OH) C22:1, SM (OH) C14:1, SM C 24:0 농도 감소와 함께 움직인다는 것이 중재연구를 통해 확인되었다. Palau-Rodriguez 등은 에너지 섭취량 제한과 신체활동을 함께 진행하는 체중 감량 중재연구를 수행하였고, 체중 감량이 많았던 그룹에서 더 낮은 sphingomyelins을 확인하였으며, 이 연구에서도 sphingomyelins와 LDL 콜레스테롤 사이의 유의미한 상관관계를 보여주었다 [79]. 운동에 의한 sphingomyelins 계열 대사체 변화의 자세한 기전은 알려져 있지 않지만, sphingomyelins 계열의 대사체 합성에 중요한 전구체(precursor)로 알려진 ceramide가 운동에 의해 감소됨을 보여준 연구가 있었다 [80]. Sphingomyelins의 합성에는 endoplasmic reticulum에서 Golgi까지 ceramide transfer protein을 통한 ceramide의 전달이 필요한 것으로 알려져 있으며,

microsomal triglyceride transfer protein에 의해 lipoprotein이 조립되는 동안 ceramides와 sphingomyelins들은 초저밀도 지단백(very low density lipoproteins (VLDLs))에 결합된다 [81]. 이러한 생물학적 과정들은 운동으로 인한 ceramides 및 sphingomyelins의 감소가 LDL 콜레스테롤 감소를 야기할 수 있음을 시사한다.

3.4 연구의 한계점

본 연구는 두 개의 코호트 연구와 한 개의 중재연구를 통해서 시스템 역학적 접근 방법으로 신체활동이 심혈관 대사질환 예방에 미치는 영향을 기전적으로 이해하고자 하였다. 그러나 다음과 같은 한계점이 존재한다.

첫 번째로, 코호트 연구에서 주요 노출 요인으로 사용된 규칙적인 운동 참여 여부에 관한 정보가 설문으로 수집되었다. 규칙적인 운동에 참여한다고 응답한 대상자로부터는 추가적으로 주당 빈도 수와 평균 참여 시간이 조사되었지만 도시기반 코호트 연구의 네트워크 분석에서 규칙적인 운동 참여 여부에 따른 임상지표들의 관계의 차이를 확인하기 위해 이분형 변수만을 사용하였고, 이와 일관된 변수 형태를 사용함으로써 연구 전체에서 해석의 용의함을 추구하였다. 또한 지역사회기반 코호트에서도 규칙적인 운동의 참여 여부라는 이분형 변수 형태를 사용함으로써 신체활동 참여 행태의 변화를 가장 직관적으로 표현할 수 있었다.

도시기반 코호트에서 사용된 당뇨, 고혈압, 지질혈증 진단

여부와 진단 연도도 설문으로 조사되어 회상 비뚤림(recall bias)의 영향이 있을 수 있다. 하지만 2013년 질병관리본부에서 수행된 '건강보험청구자료의 코호트 조사 활용 가능성 연구'로부터 질병 진단 설문에 대한 타당도 평가가 수행된바 있으며 청구자료와 비교해보았을 때 당뇨, 고혈압, 고지혈증 설문 자료와 높은 수준의 일치도를 확인하였다 [82]. 다만, 첫 번째 연구에서 규칙적인 운동 참여와 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증의 발생 위험, 그리고 이들로부터 만들어진 심혈관 대사질환 발생 위험 사이에 통계적으로 유의한 연관성이 확인 되지 않았다는 한계점도 있다. 연구에 포함된 대상자들의 기반조사 시점에서부터 추적조사 시점 사이 기간이 평균 3.7년(중앙값 4년) 정도로 짧았고, 그에 따라 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증을 새롭게 진단받은 대상자 수가 적기 때문으로 생각된다. 그러나, 매개분석을 통하여 규칙적인 운동 참여가 몇몇 임상지표들을 통해 심혈관 대사질환 발생 위험을 감소시키는 것으로 보여주는 통계적으로 유의미한 간접효과를 확인할 수 있었다(Table 6). 또한, 이전 문헌들로부터 매개분석에서 총 효과(total effect)가 통계적으로 유의미하지 않더라도, 총 효과와 간접효과를 확인하는 통계 검정력(statistical power)의 차이로 인하여 통계적으로 유의한 간접효과가 확인 될 수 있음이 언급된 바 있다 [83-86].

세 번째 연구인 중재연구에서는 최종 분석에 포함된 대상자수가 이전의 기존 연구들보다 상대적으로 적다는 한계점이 있다. 연구 설계 과정에서 높은 통계 검정력 확보를 위하여 이전 연구들보다 더 많은

대상자를 모집하고자 하였고 목표대상자수를 60명으로 설정하였다. 2019년 9월 시점에 모집된 대상자가 27명이었고, 우선적으로 27명에 대한 운동 중재를 시작하면서 대상자 추가 모집을 지속하였다. 2020년 2월 초에 추가로 연구 참여를 희망하는 대상자 20여명이 모집되었으나, 코로나 바이러스 확산으로 인하여 2020년 2월 29일부터 사회적 거리두기가 시행됨에 따라 운동 시설의 이용이 제한되기 시작하였고, 결국 추가 모집된 대상자들에 대한 운동 중재는 중단되었다. 또한 처음 모집된 27명의 대상자들 중에서도 연구 도중 철회 의사를 밝힌 대상자 10명과 가속도계 착용 기준을 만족하지 못한 3명이 탈락하게 되면서 예상보다 탈락률이 매우 높았다. 하지만, 이전 연구 중 신체활동과 microbiome genus 수준의 taxa 중 하나인 *Akkermansia* 사이의 유의미한 결과를 보고한 값을 이용하여 [39] 대상자 산출식에 대입해 보았을 때, 최소 필요 대상자 수는 12명으로 계산되었으며, 본 연구에서는 대사체 분석의 결과에서도 유의미한 결과를 얻을 수 있었고, 임상지표와 대사체 사이의 유의미한 상관관계도 보여줄 수 있었다. 비록 microbiome에 대한 결과에서 다중검정을 보정하였을 때 운동 중재에 의해 통계적으로 유의미한 변화를 보이는 taxa를 얻지 못하였고, 장내미생물의 풍요도와 균등도를 나타내는 α-diversity 지표들에서도 유의미한 변화를 확인하지 못하였지만, 이전 연구들을 보았을 때 α-diversity의 유의미한 결과는 대부분 단면연구에서만 확인할 수 있었고 [34, 36, 87], 전향적인 연구 디자인으로 수행된 연구들 중에서는 최근 Kern등이 수행한 6개월 간의 운동 무작위 대조 시험에서 고강도의 운동을 3개월 진행했을 때에만

통계적으로 유의미한 α-diversity 변화를 확인 할 수 있었다 [88]. 따라서, 운동으로 인한 임상지표의 변화나 대사체의 변화는 상대적으로 짧은 기간에도 확인이 될 수 있지만, 장내미생물의 변화를 확인하기 위해서는 고강도로 지속적인 운동이 3개월 이상은 수반되어야 한다는 것을 고려해야 할 것이다.

세 번째 연구에서 운동 중재를 통해 통계적으로 유의미하게 변화한 생체지표들의 네트워크로부터, 혈압, HbA1c와 bile acids 계열 대사체들 사이의 관계, 그리고 LDL 콜레스테롤과 sphingolipids 계열 대사체들 사이의 관계를 기전적으로 제안할 수 있었으나 이들의 관계는 상관관계로부터 나온 결과로 명확한 선후 관계를 정의하기는 어렵다. Pathway로의 규명을 위해서는 제안된 기전들에 대한 실험연구가 받침 되어야 한다. 또한 다수준 오믹스의 측면에서 서로 다른 특성을 갖는 임상지표, 대사체, 그리고 장내미생물군에 대한 통합적인 관계를 네트워크로 표현하는 과정도 상관관계를 기반으로 이루어지기 때문에 각각의 특성을 반영한 분석이 이루지지 못했다는 한계가 있다. 다수준 오믹스의 통합적인 관계를 네트워크로 보여준 이전 연구들에서도 상관관계를 기반으로 이루어졌음을 확인할 수 있었다 [38, 89-93]. 시료의 종류(혈액, 대변 등)와 각 오믹스의 특성(대사체, 단백체, 전사체, 장내미생물 등)을 고려하면서 통합적으로 분석할 수 있는 분석 방법이 요구된다.

3.4 연구의 의의와 제언

본 연구는. 시스템 역학의 정의에 따라 3가지 주요 키워드인 '요인들간의 관계와 상호작용', '시간의 흐름에 따른 요인들의 변화', 그리고 '다수준 오믹스'에 맞추어 연구를 수행함으로써, 신체활동의 심혈관 대사질환 예방 효과에 대한 기전적 이해를 추구하고자 하였다.

신체활동과 임상지표와의 연관성을 하나의 시점에서 본 연구에서 시작하여, 세 시점 동안 신체활동 행태 변화가 어떻게 변하느냐에 따라 임상지표의 변화량이 어떻게 다른지를 확인하였고, 최종적으로는 중재연구를 통하여 운동이 생체지표에 미치는 영향을 시간의 흐름에 따라 평가함으로써 역학에서 궁극적으로 추구하는 인과성에 보다 더 가깝게 다가갈 수 있었다. 뿐만 아니라 다양한 영역의 여러 요인들을 통합적으로 이용하여 그들의 복잡한 관계를 확인함과 동시에 시간에 흐름에 따른 변화를 연구한다는 시스템 역학적 정의에 부합한 연구라고 할 수 있겠다. 또한, 네트워크 분석 방법을 적용하여 다수의 생체지표들 사이의 관계를 시각적으로 표현하여 임상지표들 사이의 관계들뿐만 아니라 대사체들과의 관계까지 확대하여 보여줌으로써 잠재적인 기전을 제안 할 수 있었다.

시스템 역학의 세 가지 키워드 중 '요인들간의 통합적 관계와 상호작용' 은 기전적 이해를 위한 통계적 방법과 시각화에 해당하고, '시간의 흐름에 따른 요인들의 변화' 는 역학에서 인과적 추론을 위해 지향하는 전향적 연구 디자인에 해당하며 '다수준 오믹스' 는 보다 더 폭넓은 기전적 이해를 위한 대용량 데이터로서 재료의 의미를 갖는다.

‘요인들과의 통합적인 관계’를 확인하기 위해서는 데이터 특성에 맞는 통계적 방법이 요구되며, 시각화를 위한 네트워크 분석이 수행되어야 한다. 시간의 흐름에 따른 변화를 파악하기 위해서는 장기간의 추적기간이 필요하고 이와 함께 다수의 반복 측정 자료가 필요하다. 다수준의 오믹스의 경우 대용량의 정보를 이용하게 됨에 따라 뒤따르는 다중검정 이슈로 인하여 자연스럽게 더 많은 대상자들이 필요하게 되며. 그와 함께 비용도 늘어나게 된다. 하지만, 오믹스 자료의 층이 다양해 질수록, 대상자수가 커질수록, 추적기간이 길어지고, 반복 측정의 횟수가 많아질수록 시스템 역학적 연구 실현에 가까워질 수 있을 것이다.

시스템 역학적 접근 방법은 보다 더 많은 생체지표들과 관련 요인들을 통합적으로 분석하고 시각화 함으로써 결과를 보다 더 잘 해석할 수 있게 해주며, 관련된 기전에 대해 더 나은 이해를 할 수 있게 해준다. 또한 관련 기전에 관한 보다 더 나은 이해는 건강 증진 및 유지에 중요한 역할을 하는 새로운 기전적 요인을 발굴할 수 있고, 질병 예방 및 치료를 위한 잠재적인 표적 인자를 찾아 낼 수 있으며, 개개인에 맞는 운동 처방 및 운동 치료가 이루어 질 수 있는 기틀을 마련할 수 있을 것이다 [94, 95].

4. 결　　론

본 연구는 신체활동의 심혈관 대사질환 예방 효과와 관련하여 기존 역학연구의 한계점을 극복하고 복잡한 생물학적 기전을 이해하기 위해 시스템 역학의 정의에 맞추어 연구를 수행하였다. 매개분석을 통해 신체활동으로 인한 심혈관 대사질환 예방에 있어 남녀 모두 triglyceride가 가장 큰 매개효과를 갖는다는 것을 확인할 수 있었고, 네트워크 시각화를 통해 지질지표들 사이의 기전적 관계를 보여줄 수 있었다. 운동 행태 변화에 따른 임상지표의 변화에서도 남녀 공통적으로 triglyceride이 변화가 확인되었으며, 중재연구를 통해서는 혈압, 당뇨, 지질 관련 임상지표들의 변화가 bile acids, sphingolipids 대사체들과 함께 변한다는 것을 네트워크로 보여줌으로써 multi-omics 수준에서 생체지표들 사이의 잠재적인 관계를 제안할 수 있었다.

본 연구에서 수행된 시스템 역학적 접근 방법은 많은 생체지표들과 관련 요인들을 통합적으로 분석하고 시각화 함으로써 복잡한 관계에 대한 해석을 할 수 있게 해주며, 관련된 기전에 대해 더 나은 이해를 할 수 있도록 해준다. 더 많은 생체지표들을 다룰 수 있는 비표적 대사체 분석과 미생물의 전장유전체 분석으로부터 얻어진 자료에서도 적용될 수 있겠으며, 새로운 생체지표를 발굴하고 더 세밀한 기전을 이해하는데 기여할 수 있을 것이다. 또한 본 연구에서 제안된 기전들을 실험연구에서 집중적으로 다룸으로써 신체활동이 건강에

미치는 이로운 효과에 대한 복잡한 기전을 밝히고 설명하는데 한걸음 더 나아갈 수 있을 것으로 기대한다.

참고 문헌

1. Fisher M. Cardiometabolic disease: the new challenge? : Wiley Online Library; 2006.
2. Hertle E., Stehouwer C.D.A., van Greevenbroek M.M.J. The complement system in human cardiometabolic disease. Molecular Immunology. 2014;61(2):135-48.
3. Pescatello L.S., VanHeest J.L. Physical activity mediates a healthier body weight in the presence of obesity. British journal of sports medicine. 2000;34(2):86-93.
4. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-5.
5. Hirode G., Wong R.J. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. JAMA. 2020;323(24):2526-8.
6. Ranasinghe P., Mathangasinghe Y., Jayawardena R., Hills A.P., Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. BMC Public Health. 2017;17(1):101.
7. Kim M.-h., Lee S.-h., Shin K.-S., Son D.-Y., Kim S.-H., Joe H., et al. The change of metabolic syndrome prevalence and its risk factors in Korean adults for decade: Korea National Health and Nutrition Examination

Survey for 2008–2017. Korean Journal of Family Practice. 2020;10(1):44-52.

8. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2019: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VIII-1). 2020.

9. Lee I.M., Shiroma E.J., Lobelo F., Puska P., Blair S.N., Katzmarzyk P.T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet (London, England). 2012;380(9838):219-29.

10. Warburton D.E.R., Bredin S.S.D. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. Current Opinion in Cardiology. 2017;32(5):541-56.

11. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. 2015;25(S3):1-72.

12. Bauman A., Craig C.L. The place of physical activity in the WHO Global Strategy on Diet and Physical Activity. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2005;2(1):10.

13. Caspersen C.J., Powell K.E., Christenson G.M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep. 1985;100(2):126-31.

14. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva: World Health Organization; 2010. 1, EXECUTIVE SUMMARY. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305060/.

15. Guthold R., Stevens G.A., Riley L.M., Bull F.C. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1· 9 million participants. The lancet global health. 2018;6(10):e1077-e86.

16. Park J., Shin A., Lee M., Choi J., Song M., Kim Y., et al. Prevalence of participating in physical activity from 2 Korean surveillance systems: KNHANES and KCHS. Journal of Physical Activity and Health. 2018;15(10):763-73.

17. Liu X., Zhang D., Liu Y., Sun X., Han C., Wang B., et al. Dose–response association between physical activity and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Hypertension. 2017;69(5):813-20.

18. Smith A.D., Crippa A., Woodcock J., Brage S. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. Diabetologia. 2016;59(12):2527-45.

19. Zhang D., Liu X., Liu Y., Sun X., Wang B., Ren Y., et al. Leisure-time physical activity and incident metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. Metabolism: clinical and experimental. 2017;75:36-44.

20. Wewege M.A., Thom J.M., Rye K.A., Parmenter B.J. Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. Atherosclerosis. 2018;274:162-71.

21. Igarashi Y., Nogami Y. Response of Lipids and Lipoproteins to Regular

Aquatic Endurance Exercise: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2019;26(1):14-30.

22. Skrede T., Steene-Johannessen J., Anderssen S.A., Resaland G.K., Ekelund U. The prospective association between objectively measured sedentary time, moderate-to-vigorous physical activity and cardiometabolic risk factors in youth: a systematic review and meta-analysis. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2019;20(1):55-74.

23. Ashton R.E., Tew G.A., Aning J.J., Gilbert S.E., Lewis L., Saxton J.M. Effects of short-term, medium-term and long-term resistance exercise training on cardiometabolic health outcomes in adults: systematic review with meta-analysis. British journal of sports medicine. 2020;54(6):341-8.

24. Serrablo-Torrejon I., Lopez-Valenciano A., Ayuso M., Horton E., Mayo X., Medina-Gomez G., et al. High intensity interval training exercise-induced physiological changes and their potential influence on metabolic syndrome clinical biomarkers: a meta-analysis. BMC endocrine disorders. 2020;20(1):167.

25. Hu F.B. Metabolic Profiling of Diabetes: From Black-Box Epidemiology to Systems Epidemiology. Clinical Chemistry. 2011;57(9):1224-6.

26. Lund E., Dumeaux V. Systems epidemiology in cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2008;17(11):2954-7.

27. Haring R., Wallaschofski H. Diving through the "-omics": the case for deep phenotyping and systems epidemiology. Omics : a journal of integrative

biology. 2012;16(5):231-4.

28. Sakaguchi C.A., Nieman D.C., Signini E.F., Abreu R.M., Catai A.M. Metabolomics-Based Studies Assessing Exercise-Induced Alterations of the Human Metabolome: A Systematic Review. Metabolites. 2019;9(8):164.

29. Schranner D., Kastenmüller G., Schönfelder M., Römisch-Margl W., Wackerhage H. Metabolite Concentration Changes in Humans After a Bout of Exercise: a Systematic Review of Exercise Metabolomics Studies. Sports Medicine - Open. 2020;6(1):11.

30. Kelly R.S., Kelly M.P., Kelly P. Metabolomics, physical activity, exercise and health: A review of the current evidence. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2020;1866(12):165936.

31. Aya V., Flórez A., Perez L., Ramírez J.D. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. PloS one. 2021;16(2):e0247039.

32. Ortiz-Alvarez L., Xu H., Martinez-Tellez B. Influence of Exercise on the Human Gut Microbiota of Healthy Adults: A Systematic Review. Clinical and translational gastroenterology. 2020;11(2):e00126.

33. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A., et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. Gut. 2014;63(12):1913-20.

34. McFadzean R. Exercise can help modulate human gut microbiota. Undergraduate Honors Theses. 2014;155.

35. Bressa C., Bailén-Andrino M., Pérez-Santiago J., González-Soltero R., Pérez M., Montalvo-Lominchar M.G., et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. PloS

one. 2017;12(2):e0171352.

36. Barton W., Penney N.C., Cronin O., Garcia-Perez I., Molloy M.G., Holmes E., et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. Gut. 2018;67(4):625-33.

37. Allen J.M., Mailing L.J., Niemiro G.M., Moore R., Cook M.D., White B.A., et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. Medicine and science in sports and exercise. 2018;50(4):747-57.

38. Zhao X., Zhang Z., Hu B., Huang W., Yuan C., Zou L. Response of Gut Microbiota to Metabolite Changes Induced by Endurance Exercise. Frontiers in Microbiology. 2018;9(765).

39. Munukka E., Ahtiainen J.P., Puigbó P., Jalkanen S., Pahkala K., Keskitalo A., et al. Six-Week Endurance Exercise Alters Gut Metagenome That Is not Reflected in Systemic Metabolism in Over-weight Women. Frontiers in Microbiology. 2018;9(2323).

40. Taniguchi H., Tanisawa K., Sun X., Kubo T., Hoshino Y., Hosokawa M., et al. Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men. Physiological reports. 2018;6(23):e13935.

41. Morita E., Yokoyama H., Imai D., Takeda R., Ota A., Kawai E., et al. Aerobic Exercise Training with Brisk Walking Increases Intestinal Bacteroides in Healthy Elderly Women. Nutrients. 2019;11(4).

42. Langsetmo L., Johnson A., Demmer R.T., Fino N., Orwoll E.S., Ensrud K.E., et al. The Association between Objectively Measured Physical Activity and the Gut Microbiome among Older Community Dwelling Men.

The journal of nutrition, health & aging. 2019;23(6):538-46.

43. Jang L.-G., Choi G., Kim S.-W., Kim B.-Y., Lee S., Park H. The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study. Journal of the International Society of Sports Nutrition. 2019;16(1):1-10.

44. Kern T., Blond M.B., Hansen T.H., Rosenkilde M., Quist J.S., Gram A.S., et al. Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity-A randomized controlled trial. International journal of obesity (2005). 2020;44(1):125-35.

45. Cornelis M.C., Hu F.B. Systems Epidemiology: A New Direction in Nutrition and Metabolic Disease Research. Current Nutrition Reports. 2013;2(4):225-35.

46. Dammann O., Gray P., Gressens P., Wolkenhauer O., Leviton A. Systems Epidemiology: What's in a Name? Online J Public Health Inform. 2014;6(3):e198-e.

47. Shams-White M.M., Barajas R., Jensen R.E., Rotunno M., Dueck H., Ginexi E.M., et al. Systems epidemiology and cancer: A review of the National Institutes of Health extramural grant portfolio 2013-2018. PloS one. 2021;16(4):e0250061.

48. Hevey D. Network analysis: a brief overview and tutorial. Health Psychology and Behavioral Medicine. 2018;6(1):301-28.

49. Park J., Choi J., Choi J.-Y. Network Analysis in Systems Epidemiology. Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2021;54(4):259.

50. Health Examinees Study G. The Health Examinees (HEXA) study: rationale, study design and baseline characteristics. Asian Pacific journal of

cancer prevention : APJCP. 2015;16(4):1591-7.

51. Kim Y., Han B.G. Cohort Profile: The Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) Consortium. International journal of epidemiology. 2017;46(4):1350.

52. Yang D., Dalton J.E. A unified approach to measuring the effect size between two groups using SAS®. SAS global forum. 2012;335:1-6.

53. Huang Y.T., Yang H.I. Causal Mediation Analysis of Survival Outcome with Multiple Mediators. Epidemiology (Cambridge, Mass). 2017;28(3):370-8.

54. Troiano R.P., Berrigan D., Dodd K.W., Mâsse L.C., Tilert T., McDowell M. Physical activity in the United States measured by accelerometer. Medicine and science in sports and exercise. 2008;40(1):181-8.

55. Kit S.D.I. Detection of Viral, Bacterial and Human Genomic DNA from Preserved Stool Samples. 2016.

56. Ferguson M.A., Alderson N.L., Trost S.G., Essig D.A., Burke J.R., Durstine J.L. Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985). 1998;85(3):1169-74.

57. Tall A.R. An overview of reverse cholesterol transport. European heart journal. 1998;19 Suppl A:A31-5.

58. Zhang J.Q., Smith B., Langdon M.M., Messimer H.L., Sun G.Y., Cox R.H., et al. Changes in LPLa and reverse cholesterol transport variables during 24-h postexercise period. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2002;283(2):E267-74.

59. Ghanbari-Niaki A., Khabazian B.M., Hossaini-Kakhak S.A., Rahbarizadeh

F., Hedayati M. Treadmill exercise enhances ABCA1 expression in rat liver. Biochemical and biophysical research communications. 2007;361(4):841-6.

60. Tofighi A., Rahmani F., Qarakhanlou B.J., Babaei S. The effect of regular aerobic exercise on reverse cholesterol transport A1 and apo lipoprotein aI gene expression in inactive women. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2015;17(4).

61. Felder T.K., Ring-Dimitriou S., Auer S., Soyal S.M., Kedenko L., Rinnerthaler M., et al. Specific circulating phospholipids, acylcarnitines, amino acids and biogenic amines are aerobic exercise markers. Journal of science and medicine in sport. 2017;20(7):700-5.

62. Wientzek A., Floegel A., Knüppel S., Vigl M., Drogan D., Adamski J., et al. Serum metabolites related to cardiorespiratory fitness, physical activity energy expenditure, sedentary time and vigorous activity. International journal of sport nutrition and exercise metabolism. 2014;24(2):215-26.

63. Floegel A., Kühn T., Sookthai D., Johnson T., Prehn C., Rolle-Kampczyk U., et al. Serum metabolites and risk of myocardial infarction and ischemic stroke: a targeted metabolomic approach in two German prospective cohorts. European Journal of Epidemiology. 2018;33(1):55-66.

64. Steiner C., Othman A., Saely C.H., Rein P., Drexel H., von Eckardstein A., et al. Bile acid metabolites in serum: intraindividual variation and associations with coronary heart disease, metabolic syndrome and diabetes mellitus. PloS one. 2011;6(11):e25006.

65. Leibowitz A., Klin Y., Gruenbaum B.F., Gruenbaum S.E., Kuts R., Dubilet M., et al. Effects of strong physical exercise on blood glutamate and its metabolite 2-ketoglutarate levels in healthy volunteers. Acta

neurobiologiae experimentalis. 2012;72(4):385-96.

66. Lewis G.D., Farrell L., Wood M.J., Martinovic M., Arany Z., Rowe G.C., et al. Metabolic signatures of exercise in human plasma. Science translational medicine. 2010;2(33):33ra7.

67. Dos Santos R.V., Caperuto É.C., De Mello M.T., Batista Jr M.L., Rosa L.F. EFFECT OF EXERCISE ON GLUTAMINE SYNTHESIS AND TRANSPORT IN SKELETAL MUSCLE FROM RATS. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2009;36(8):770-5.

68. Zheng Y., Hu F.B., Ruiz-Canela M., Clish C.B., Dennis C., Salas-Salvado J., et al. Metabolites of Glutamate Metabolism Are Associated With Incident Cardiovascular Events in the PREDIMED PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED) Trial. Journal of the American Heart Association. 2016;5(9).

69. Liu X., Zheng Y., Guasch-Ferré M., Ruiz-Canela M., Toledo E., Clish C., et al. High plasma glutamate and low glutamine-to-glutamate ratio are associated with type 2 diabetes: Case-cohort study within the PREDIMED trial. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD. 2019;29(10):1040-9.

70. Papandreou C., Hernández-Alonso P., Bulló M., Ruiz-Canela M., Li J., Guasch-Ferré M., et al. High Plasma Glutamate and a Low Glutamine-to-Glutamate Ratio Are Associated with Increased Risk of Heart Failure but Not Atrial Fibrillation in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Study. The Journal of Nutrition. 2020;150(11):2882-9.

71. Haeusler R.A., Astiarraga B., Camastra S., Accili D., Ferrannini E. Human insulin resistance is associated with increased plasma levels of 12α-

hydroxylated bile acids. Diabetes. 2013;62(12):4184-91.

72. Mantovani A., Dalbeni A., Peserico D., Cattazzo F., Bevilacqua M., Salvagno G.L., et al. Plasma Bile Acid Profile in Patients with and without Type 2 Diabetes. Metabolites. 2021;11(7):453.

73. Wewalka M., Patti M.E., Barbato C., Houten S.M., Goldfine A.B. Fasting serum taurine-conjugated bile acids are elevated in type 2 diabetes and do not change with intensification of insulin. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014;99(4):1442-51.

74. Zhu W., Wang J., Shen C., Xu C., Tong Y. Association of serum bile acids with metabolic syndrome in a Chinese population. INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PATHOLOGY. 2017;10(3):3471-9.

75. Zhang B.-C., Chen J.-H., Xiang C.-H., Su M.-Y., Zhang X.-S., Ma Y.-F. Increased serum bile acid level is associated with high-risk coronary artery plaques in an asymptomatic population detected by coronary computed tomography angiography. Journal of Thoracic Disease. 2019;11(12):5063-70.

76. Ahmad T.R., Haeusler R.A. Bile acids in glucose metabolism and insulin signalling — mechanisms and research needs. Nature Reviews Endocrinology. 2019;15(12):701-12.

77. Molinaro A., Wahlström A., Marschall H.U. Role of Bile Acids in Metabolic Control. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2018;29(1):31-41.

78. Pols T.W.H., Noriega L.G., Nomura M., Auwerx J., Schoonjans K. The bile acid membrane receptor TGR5 as an emerging target in metabolism and

inflammation. Journal of Hepatology. 2011;54(6):1263-72.

79. Palau-Rodriguez M., Garcia-Aloy M., Miñarro A., Bernal-Lopez M.R., Brunius C., Gómez-Huelgas R., et al. Effects of a long-term lifestyle intervention on metabolically healthy women with obesity: Metabolite profiles according to weight loss response. Clinical Nutrition. 2020;39(1):215-24.

80. Dubé J.J., Amati F., Toledo F.G.S., Stefanovic-Racic M., Rossi A., Coen P., et al. Effects of weight loss and exercise on insulin resistance, and intramyocellular triacylglycerol, diacylglycerol and ceramide. Diabetologia. 2011;54(5):1147-56.

81. Iqbal J., Walsh M.T., Hammad S.M., Hussain M.M. Sphingolipids and Lipoproteins in Health and Metabolic Disorders. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2017;28(7):506-18.

82. Park J., Hur J. Applicability of health insurance claim data to cohort study. *Public Health Weekly Report, Korea Centers for Disease Control and Prevention*. 2013;6(46):931-8.

83. Rucker D.D., Preacher K.J., Tormala Z.L., Petty R.E. Mediation Analysis in Social Psychology: Current Practices and New Recommendations. Social and Personality Psychology Compass. 2011;5(6):359-71.

84. Kenny D.A., Judd C.M. Power anomalies in testing mediation. Psychological science. 2014;25(2):334-9.

85. Loeys T., Moerkerke B., Vansteelandt S. A cautionary note on the power of the test for the indirect effect in mediation analysis. Frontiers in psychology. 2014;5:1549.

86. O'Rourke H.P., MacKinnon D.P. When the test of mediation is more

powerful than the test of the total effect. Behavior research methods. 2015;47(2):424-42.

87. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A., et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. Gut. 2014;63(12):1913-20.

88. Kern T., Blond M.B., Hansen T.H., Rosenkilde M., Quist J.S., Gram A.S., et al. Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity—A randomized controlled trial. International Journal of Obesity. 2020;44(1):125-35.

89. Si J., Lee C., Ko G. Oral Microbiota: Microbial Biomarkers of Metabolic Syndrome Independent of Host Genetic Factors. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2017;7:516.

90. Liu R., Hong J., Xu X., Feng Q., Zhang D., Gu Y., et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. Nature medicine. 2017;23(7):859-68.

91. Zhang C., Yin A., Li H., Wang R., Wu G., Shen J., et al. Dietary Modulation of Gut Microbiota Contributes to Alleviation of Both Genetic and Simple Obesity in Children. EBioMedicine. 2015;2(8):968-84.

92. Loftfield E., Herzig K.-H., Caporaso J.G., Derkach A., Wan Y., Byrd D.A., et al. Association of body mass index with fecal microbial diversity and metabolites in the northern Finland birth cohort. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2020;29(11):2289-99.

93. Yi W., Ji Y., Gao H., Pan R., Wei Q., Cheng J., et al. Does the gut microbiome partially mediate the impact of air pollutants exposure on liver function? Evidence based on schizophrenia patients. Environmental

Pollution. 2021;291:118135.

94. Neufer P.D., Bamman M.M., Muoio D.M., Bouchard C., Cooper D.M., Goodpaster B.H., et al. Understanding the cellular and molecular mechanisms of physical activity-induced health benefits. Cell metabolism. 2015;22(1):4-11.

95. Hoffman N.J. Omics and exercise: global approaches for mapping exercise biological networks. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2017;7(10):a029884.

부 록

Appendix 1. Comparisons between the included and excluded datasets (HEXA study)

	Included dataset N=17,053 N (%)		Excluded dataset N=45,098 N (%)		Standardized difference*
Sex					
Men	5,390	(31.6)	15,471	(34.3)	
Women	11,663	(68.4)	29,627	(65.7)	
Age, mean ± SD (years)	52.6 ± 7.75		53.8 ± 7.81		0.151
40–44	3,213	(18.8)	6,508	(14.4)	0.166
45–49	2,833	(16.6)	7,718	(17.1)	
5054	4,110	(24.1)	10,174	(22.6)	
55–59	3,283	(19.3)	8,638	(19.2)	
60–64	2,369	(13.9)	7,428	(16.5)	
65–69	1,245	(7.3)	4,632	(10.3)	
Education					
≤Middle school	4,730	(27.7)	14,516	(32.2)	0.107
High school	7,551	(44.3)	18,965	(42.1)	
≥College	4,719	(27.7)	11,107	(24.6)	
Unknown	53	(0.3)	510	(1.1)	
Income (₩10,000)					
<200	4,073	(23.9)	12,986	(28.8)	0.217
200–400	7,475	(43.8)	17,270	(38.3)	
≥400	5,130	(30.1)	9,156	(20.3)	
Unknown	375	(2.2)	5,686	(12.6)	
Marital status					
Living with spouse	15,416	(90.4)	40,824	(90.5)	0.010
Living alone	1,620	(9.5)	4,152	(9.2)	
Unknown	17	(0.1)	122	(0.3)	

	Included dataset N=17,053 N (%)		Excluded dataset N=45,098 N (%)		Standardized difference*
Current occupation					
Office	3,859	(22.6)	8,228	(18.2)	0.119
Manual	5,545	(32.5)	13,745	(30.5)	
Unemployed/housewife	7,488	(43.9)	21,627	(48.0)	
Soldier/etc.	112	(0.7)	253	(0.6)	
Unknown	49	(0.3)	1,245	(2.8)	
BMI, kg/m^2					
<18.5	354	(2.1)	679	(1.5)	0.094
18.5–23	6,929	(40.6)	16,713	(37.1)	
23–25	4,705	(27.6)	12,855	(28.5)	
25–30	4,669	(27.4)	13,551	(30.1)	
≥30	396	(2.3)	1,276	(2.8)	
Unknown	0	(0.0)	24	(0.1)	
Smoking					
Never	13,026	(76.4)	33,311	(73.9)	0.059
Former	2,294	(13.5)	6,927	(15.4)	
Current	1,720	(10.1)	4,660	(10.3)	
Unknown	13	(0.1)	200	(0.4)	
Drinking					
Never	8,662	(50.8)	23,871	(52.9)	0.083
Former	512	(3.0)	1,839	(4.1)	
Current	7,855	(46.1)	19,224	(42.6)	
Unknown	24	(0.1)	164	(0.4)	
Regular exercise, mean ± SD	180.1 ± 255.6		170.7 ± 238.4		0.038
No	7,585	(44.5)	20,759	(46.0)	0.031
Yes	9,468	(55.5)	24,339	(54.0)	

* Standardized difference between included dataset and excluded dataset without missing value

Appendix 2. Characteristics of the study population at baseline by sex (HEXA study)

	Men		Women	
	N=5,390		N=11,663	
	N	(%)	N	(%)
Age, Mean ± SD (years)	54.0 ± 8.22		51.9 ± 7.43	
40–44	935	(17.4)	2,278	(19.5)
45–49	688	(12.8)	2,145	(18.4)
50–54	1,076	(20.0)	3,034	(26.0)
55–59	1,109	(20.6)	2,174	(18.6)
60–64	969	(18.0)	1,400	(12.0)
65–69	613	(11.4)	632	(5.4)
Education				
≤Middle school	1,044	(19.4)	3,686	(31.6)
High school	2,149	(39.9)	5,402	(46.3)
≥College	2,178	(40.4)	2,541	(21.8)
Unknown	19	(0.4)	34	(0.3)
Income (₩10,000)				
<200	1,149	(21.3)	2,924	(25.1)
200–400	2,374	(44.0)	5,101	(43.7)
≥400	1,753	(32.5)	3,377	(29.0)
Unknown	114	(2.1)	261	(2.2)
Marital status				
Living with spouse	5,062	(93.9)	10,354	(88.8)
Living alone	321	(6.0)	1,299	(11.1)
Unknown	7	(0.1)	10	(0.1)
Current occupation				
Office	1,956	(36.3)	1,903	(16.3)
Manual	2,421	(44.9)	3,124	(26.8)
Unemployed/housewife	934	(17.3)	6,554	(56.2)
Soldier/etc.	67	(1.2)	45	(0.4)
Unknown	12	(0.2)	37	(0.3)

	Men		Women	
	N=5,390		N=11,663	
	N	(%)	N	(%)
BMI, kg/m^2				
<18.5	65	(1.2)	289	(2.5)
18.5–23	1,609	(29.9)	5,320	(45.6)
23–25	1,673	(31.0)	3,032	(26.0)
25–30	1,914	(35.5)	2,755	(23.6)
≥30	129	(2.4)	267	(2.3)
Smoking				
Never	1,662	(30.8)	11,364	(97.4)
Former	2,197	(40.8)	97	(0.8)
Current	1,527	(28.3)	193	(1.7)
Unknown	4	(0.1)	9	(0.1)
Drinking				
Never	1,029	(19.1)	7,633	(65.5)
Former	343	(6.4)	169	(1.5)
Current	4,013	(74.5)	3,842	(32.9)
Unknown	5	(0.1)	19	(0.2)
Regular exercise, Mean ± SD	215.0 ± 299.8		164.0 ± 230.6	
No	2,154	(40.0)	5,431	(46.6)
Yes	3,236	(60.0)	6,232	(53.4)

Appendix 3. Distributions of clinical parameters at baseline by sex (HEXA study)

	Men				Women			
	N=5,390				N=11,663			
	Mean	(SD)	Median	(Q1–Q3)	Mean	(SD)	Median	(Q1–Q3)
Pulse (beats/minute)	69.95	(9.13)	69.00	(64.00–75.00)	70.83	(8.73)	70.00	(65.00–76.00)
SBP (mmHg)	124.80	(12.73)	125.00	(116.50–132.50)	119.80	(13.66)	120.00	(110.00–130.00)
DBP (mmHg)	77.71	(8.65)	78.50	(71.00–83.00)	73.68	(8.98)	73.00	(68.00–80.00)
Waist circumference (cm)	85.06	(7.43)	85.00	(80.00–90.00)	77.28	(8.02)	77.00	(71.80–82.50)
Hip circumference (cm)	95.66	(5.64)	95.50	(92.00–99.00)	93.04	(5.72)	93.00	(89.50–96.50)
Waist hip ratio	0.89	(0.05)	0.89	(0.86–0.92)	0.83	(0.06)	0.83	(0.79–0.87)
Body fat mass (kg)	16.40	(4.79)	16.30	(13.30–19.40)	17.60	(4.50)	17.20	(14.50–20.20)
Body fat percentage (%)	23.26	(4.44)	23.60	(20.60–26.30)	30.20	(4.29)	30.30	(27.40–33.10)
Visceral fat mass (kg)	52.88	(5.44)	52.50	(49.20–56.20)	39.85	(3.89)	39.60	(37.30–42.20)
Lean body mass (kg)	48.92	(4.95)	48.50	(45.50–51.90)	36.59	(3.49)	36.40	(34.30–38.70)
Muscle mass (kg)	35.78	(3.61)	35.50	(33.30–38.00)	26.58	(2.55)	26.40	(24.90–28.10)
Cell mass (kg)	10.82	(1.08)	10.70	(10.10–11.50)	7.89	(0.73)	7.90	(7.40–8.30)
Protein mass (kg)	3.99	(0.51)	4.00	(3.60–4.30)	3.27	(0.42)	3.20	(3.00–3.50)
Mineral mass (kg)	2.47	(0.95)	2.40	(1.80–3.00)	2.03	(0.81)	1.90	(1.50–2.40)
BUN (mg/dL)	15.12	(3.85)	15.00	(12.40–17.00)	13.88	(3.69)	13.20	(11.00–16.00)
Creatinine (mg/dL)	0.94	(0.16)	0.93	(0.86–1.01)	0.71	(0.14)	0.70	(0.63–0.77)
Uric acid (mg/dL)	5.63	(1.22)	5.60	(4.80–6.40)	4.12	(0.90)	4.10	(3.50–4.70)

	Men				Women			
	N=5,390				N=11,663			
	Mean	(SD)	Median	(Q1–Q3)	Mean	(SD)	Median	(Q1–Q3)
Total cholesterol (mg/dL)	193.37	(33.19)	192.00	(172.00–214.00)	199.64	(33.83)	197.00	(176.00–221.00)
HDL (mg/dL)	49.96	(11.81)	48.00	(41.00–57.00)	57.07	(13.08)	56.00	(48.00–65.00)
LDL (mg/dL)	114.09	(30.81)	113.60	(94.40–133.20)	120.93	(30.66)	118.60	(99.60–140.20)
Triglyceride (mg/dL)	146.61	(102.39)	120.00	(83.00–177.00)	108.23	(69.15)	92.00	(65.00–132.00)
Fasting blood sugar (mg/dL)	95.58	(15.19)	93.00	(87.00–101.00)	90.75	(13.26)	89.00	(84.00–95.00)
HbA1c (%)	5.65	(0.58)	5.60	(5.30–5.80)	5.60	(0.51)	5.50	(5.30–5.80)
Albumin (g/dL)	4.69	(0.25)	4.70	(4.50–4.90)	4.61	(0.24)	4.60	(4.50–4.80)
AST (IU/L)	24.65	(12.00)	22.00	(19.00–27.00)	21.72	(9.14)	20.00	(17.00–23.00)
ALT (IU/L)	25.50	(16.65)	21.00	(16.00–29.00)	18.84	(13.20)	16.00	(13.00–21.00)
ALP (IU/L)	207.90	(76.13)	209.00	(173.00–250.00)	194.49	(84.61)	193.00	(146.00–245.00)
γ-GTP (IU/L)	44.07	(50.91)	30.00	(21.00–48.00)	21.64	(20.43)	17.00	(13.00–23.00)
Total bilirubin (mg/dL)	0.86	(0.33)	0.80	(0.60–1.00)	0.69	(0.25)	0.70	(0.50–0.80)
Direct bilirubin (mg/dL)	0.28	(0.11)	0.30	(0.20–0.30)	0.21	(0.08)	0.20	(0.20–0.30)
Indirect bilirubin (mg/dL)	0.58	(0.24)	0.50	(0.40–0.70)	0.48	(0.18)	0.50	(0.40–0.60)
Red blood cell count (million/μL)	4.90	(0.36)	4.90	(4.67–5.13)	4.39	(0.31)	4.38	(4.18–4.59)
Hemoglobin (g/dL)	15.30	(1.09)	15.30	(14.70–16.00)	13.22	(1.11)	13.30	(12.70–13.90)
Hematocrit (%)	45.15	(2.95)	45.20	(43.30–47.10)	39.87	(2.86)	40.00	(38.30–41.70)
MCV (fL)	92.3	(4.15)	92.20	(89.80–94.80)	91.01	(5.06)	91.50	(88.90–94.00)

	Men				Women			
	N=5,390				N=11,663			
	Mean	(SD)	Median	(Q1–Q3)	Mean	(SD)	Median	(Q1–Q3)
MCH (pg)	31.28	(1.53)	31.30	(30.40–32.20)	30.17	(2.10)	30.50	(29.50–31.30)
MCHC (g/dL)	33.89	(0.89)	33.90	(33.30–34.40)	33.13	(1.05)	33.20	(32.60–33.80)
Platelet count (thousand/μL)	237.67	(52.46)	233.00	(203.00–269.00)	261.47	(58.93)	257.00	(223.00–296.00)
CRP (mg/dL)	0.15	(0.32)	0.08	(0.05–0.14)	0.13	(0.36)	0.06	(0.04–0.10)
White blood cell count (thousand/μL)	6.03	(1.57)	5.80	(4.94–6.87)	5.43	(1.42)	5.25	(4.46–6.19)
Grip strength (kg)	36.72	(8.40)	36.80	(32.00–41.80)	22.2	(5.32)	22.35	(19.20–25.30)
Calcium level (mg/dL)	9.20	(0.37)	9.20	(8.90–9.40)	9.15	(0.39)	9.10	(8.90–9.40)

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BUN: blood urea nitrogen, HDL: high density lipoprotein-cholesterol, LDL: low density lipoprotein-cholesterol, HbA1c: hemoglobin A1c, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, CRP: C-reactive protein

Appendix 4. Associations between participation in regular exercise and clinical parameters at baseline (HEXA study)

		Men				Women				
Class	Clinical parameter	beta	SE	p	fdr.adj	beta	SE	p	fdr.adj	p for heterogeneity
Blood pressure	Pulse	-0.1584	0.0286	<0.0001	<0.0001	-0.1088	0.0188	<0.0001	<0.0001	0.1473
	SBP	0.0090	0.0278	0.7449	0.8233	0.0318	0.0178	0.0750	0.1086	0.4898
	DBP	0.0056	0.0278	0.8405	0.8472	0.0136	0.0183	0.4586	0.5351	0.8100
Obesity-related	Waist circumference	-0.1032	0.0178	<0.0001	<0.0001	-0.0735	0.0115	<0.0001	<0.0001	0.1611
	Hip circumference	-0.0050	0.0202	0.8036	0.8472	-0.0523	0.0133	0.0001	0.0002	0.0505
	Waist hip ratio	-0.1564	0.0247	<0.0001	<0.0001	-0.0603	0.0157	0.0001	0.0003	0.0010
	Body fat mass	-0.0261	0.0135	0.0534	0.0921	0.0025	0.0065	0.6986	0.7722	0.0563
	Body fat percentage	-0.0511	0.0174	0.0032	0.0097	-0.0357	0.0081	<0.0001	<0.0001	0.4223
	Visceral fat mass	-0.0270	0.0141	0.0556	0.0921	-0.0128	0.0067	0.0538	0.0807	0.3630
Body composition	Lean body mass	0.0689	0.0209	0.0010	0.0037	0.0779	0.0145	<0.0001	<0.0001	0.7235
	Muscle mass	0.0751	0.0213	0.0004	0.0022	0.0808	0.0149	<0.0001	<0.0001	0.8264
	Cell mass	0.0808	0.0211	0.0001	0.0011	0.0785	0.0150	<0.0001	<0.0001	0.9292
	Protein mass	0.0846	0.0232	0.0003	0.0016	0.0900	0.0163	<0.0001	<0.0001	0.8490
	Mineral mass	0.0384	0.0153	0.0118	0.0291	0.0482	0.0103	<0.0001	<0.0001	0.5952
Renal function	BUN	0.0607	0.0281	0.0310	0.0592	0.0643	0.0179	0.0003	0.0007	0.9140
	Creatinine	0.0765	0.0282	0.0067	0.0176	0.1135	0.0189	<0.0001	<0.0001	0.2758
	Uric acid	0.0130	0.0282	0.6446	0.7458	0.0428	0.0182	0.0189	0.0294	0.3746

Class	Clinical parameter	Men				Women				p for heterogeneity
		beta	SE	p	fdr.adj	beta	SE	p	fdr.adj	
Lipids	Total cholesterol	-0.0127	0.0286	0.6570	0.7458	-0.0043	0.0184	0.8131	0.8613	0.8049
	HDL	0.0944	0.0274	0.0006	0.0027	0.0994	0.0182	<0.0001	<0.0001	0.8792
	LDL	0.0070	0.0288	0.8076	0.8472	-0.0016	0.0184	0.9309	0.9536	0.8013
	Triglyceride	-0.1076	0.0271	0.0001	0.0008	-0.1095	0.0179	<0.0001	<0.0001	0.9533
Glucose level	Fasting blood sugar	0.0054	0.0282	0.8472	0.8472	-0.0218	0.0184	0.2375	0.2881	0.4192
	HbA1c	-0.0619	0.0277	0.0253	0.0507	-0.0208	0.0177	0.2401	0.2881	0.2112
Liver function	Albumin	0.0535	0.0281	0.0572	0.0921	0.0327	0.0188	0.0822	0.1114	0.5384
	AST	0.0256	0.0284	0.3665	0.4527	0.0467	0.0180	0.0095	0.0160	0.5303
	ALT	-0.0493	0.0267	0.0649	0.0974	-0.0245	0.0178	0.1679	0.2203	0.4396
	ALP	0.0570	0.0286	0.0462	0.0843	-0.0001	0.0177	0.9976	0.9976	0.0896
	γ-GTP	-0.0649	0.0264	0.0139	0.0308	-0.0590	0.0181	0.0011	0.0022	0.8538
	Total bilirubin	0.0895	0.0285	0.0017	0.0059	0.0917	0.0189	<0.0001	<0.0001	0.9487
	Direct bilirubin	0.0438	0.0287	0.1267	0.1773	0.0468	0.0189	0.0132	0.0213	0.9304
	Indirect bilirubin	0.0951	0.0285	0.0008	0.0035	0.0914	0.0189	<0.0001	<0.0001	0.9138
Hematology	Red blood cell count	-0.0672	0.0273	0.0139	0.0308	0.0226	0.0188	0.2290	0.2881	0.0067
	Hemoglobin	-0.0350	0.0276	0.2055	0.2697	0.0529	0.0186	0.0045	0.0082	0.0083
	Hematocrit	-0.0225	0.0279	0.4192	0.5030	0.0632	0.0186	0.0007	0.0014	0.0106
	MCV	0.0782	0.0273	0.0042	0.0116	0.0481	0.0184	0.0087	0.0153	0.3606
	MCH	0.0523	0.0277	0.0592	0.0921	0.0323	0.0185	0.0819	0.1114	0.5482

Class	Clinical parameter	Men				Women				p for heterogeneity
		beta	SE	p	fdr.adj	beta	SE	p	fdr.adj	
	MCHC	-0.0310	0.0286	0.2783	0.3542	-0.0118	0.0189	0.5314	0.6033	0.5754
	Platelet count	-0.0440	0.0285	0.1224	0.1772	-0.0568	0.0186	0.0023	0.0043	0.7068
Inflammation	CRP	-0.0834	0.0278	0.0027	0.0087	-0.0806	0.0177	<0.0001	<0.0001	0.9323
	White blood cell count	-0.0632	0.0275	0.0217	0.0456	-0.0752	0.0186	0.0001	0.0001	0.7178
Others	Grip strength	0.0996	0.0272	0.0003	0.0016	0.1085	0.0181	<0.0001	<0.0001	0.7853
	Calcium level	0.0398	0.0287	0.1649	0.2235	-0.0042	0.0184	0.8203	0.8613	0.1968

Adjusted for age, education level, income, marital status, occupation, smoking status, drinking status, and BMI (+ menopause for women)

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BUN: blood urea nitrogen, HDL: high density lipoprotein-cholesterol, LDL: low density lipoprotein-cholesterol, HbA1c: hemoglobin A1c, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, CRP: C-reactive protein

Appendix 5. Associations between participation in regular exercise and risk of each cardiovascular & metabolic disease (HEXA study)

Diseases	Men						Women					
	No. of cases						No. of cases					
	Nonparticipants (N=2,154)		Participants (N=3,236)		HR[a]	(95% CI)	Nonparticipants (N=5,431)		Participants (N=6,232)		HR[a]	(95% CI)
Diabetes	80	(3.7)	95	(2.9)	0.83	(0.60-1.16)	124	(2.3)	106	(1.7)	0.77	(0.58-1.03)
Hypertension	153	(7.1)	212	(6.6)	0.96	(0.76-1.21)	270	(5.0)	312	(5.0)	1.01	(0.84-1.20)
Dyslipidemia	177	(8.2)	232	(7.2)	0.86	(0.69-1.08)	603	(11.1)	699	(11.2)	0.95	(0.84-1.07)
Any cardiovascular & metabolic disease												
no. of disease ≥ 1	339	(15.8)	458	(14.2)	0.88	(0.75-1.03)	866	(16.0)	993	(16.0)	0.95	(0.86-1.05)
no. of disease ≥ 2	63	(3.4)	70	(2.5)	0.73	(0.49-1.08)	121	(2.6)	119	(2.2)	0.88	(0.66-1.18)

[a] Age as a time scale and adjusted for education level, income, marital status, occupation, smoking status, drinking status, BMI, and diseases reciprocally (+menopause status for women)

Appendix 6. Associations between clinical parameters and the risk of each cardiovascular & metabolic disease (HEXA study)

(A) Men

		Diabetes		Hypertension		Dyslipidemia		No. of disease ≥ 1		No. of disease ≥ 2	
Class	Clinical parameters	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)
Blood pressure	Pulse	1.25	(1.07–1.46)	1.06	(0.95–1.19)	0.94	(0.85–1.05)	1.06	(0.98–1.15)	1.02	(0.84–1.24)
	SBP	1.08	(0.91–1.29)	2.96	(2.63–3.34)	0.91	(0.81–1.01)	1.60	(1.47–1.73)	2.29	(1.86–2.82)
	DBP	1.03	(0.86–1.22)	2.44	(2.16–2.74)	0.94	(0.84–1.06)	1.48	(1.37–1.61)	1.77	(1.45–2.17)
Obesity-related	Waist circumference	1.47	(1.13–1.91)	0.99	(0.83–1.18)	1.11	(0.93–1.32)	1.13	(1.00–1.28)	1.25	(0.92–1.71)
	Hip circumference	1.02	(0.81–1.29)	0.84	(0.71–0.98)	1.00	(0.86–1.17)	0.90	(0.81–1.01)	0.94	(0.71–1.23)
	Waist hip ratio	1.36	(1.13–1.64)	1.13	(0.99–1.29)	1.07	(0.95–1.22)	1.18	(1.08–1.29)	1.25	(1.00–1.56)
	Body fat mass	1.51	(1.08–2.10)	0.93	(0.74–1.17)	1.06	(0.84–1.33)	1.05	(0.89–1.23)	1.43	(0.95–2.15)
	Body fat percentage	1.33	(1.03–1.72)	1.01	(0.84–1.20)	1.08	(0.91–1.28)	1.07	(0.95–1.21)	1.46	(1.06–1.99)
	Visceral fat mass	1.58	(1.14–2.20)	0.94	(0.76–1.17)	1.02	(0.82–1.26)	1.05	(0.90–1.22)	1.40	(0.95–2.06)
Body composition	Lean body mass	0.97	(0.77–1.20)	0.84	(0.72–0.98)	0.88	(0.76–1.01)	0.86	(0.78–0.96)	0.76	(0.59–0.98)
	Muscle mass	1.00	(0.80–1.24)	0.86	(0.74–0.99)	0.86	(0.74–0.99)	0.88	(0.79–0.97)	0.75	(0.59–0.97)
	Cell mass	1.03	(0.82–1.27)	0.86	(0.74–1.00)	0.86	(0.75–1.00)	0.88	(0.80–0.98)	0.77	(0.60–0.99)
	Protein mass	0.97	(0.80–1.18)	0.87	(0.76–1.00)	0.87	(0.77–0.99)	0.89	(0.81–0.97)	0.77	(0.61–0.96)
	Mineral mass	1.17	(0.86–1.59)	0.82	(0.67–1.01)	0.81	(0.67–0.99)	0.85	(0.74–0.98)	0.76	(0.54–1.09)
Renal function	BUN	1.09	(0.92–1.28)	0.98	(0.87–1.09)	1.01	(0.90–1.12)	1.02	(0.94–1.10)	1.00	(0.83–1.21)
	Creatinine	0.95	(0.81–1.11)	0.93	(0.83–1.05)	1.05	(0.94–1.17)	0.98	(0.91–1.06)	0.95	(0.78–1.15)
	Uric acid	0.92	(0.79–1.08)	1.01	(0.90–1.12)	1.11	(1.00–1.24)	1.03	(0.95–1.11)	1.08	(0.89–1.30)

		Diabetes		Hypertension		Dyslipidemia		No. of disease ≥ 1		No. of disease ≥ 2	
Class	Clinical parameters	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)
Lipids	Total cholesterol	1.08	(0.92–1.27)	1.15	(1.03–1.29)	1.79	(1.61–1.99)	1.44	(1.33–1.55)	1.83	(1.51–2.22)
	HDL	0.90	(0.76–1.05)	1.11	(0.98–1.24)	0.91	(0.82–1.02)	0.96	(0.89–1.04)	0.88	(0.72–1.08)
	LDL	0.99	(0.85–1.15)	1.09	(0.97–1.21)	1.42	(1.27–1.57)	1.23	(1.14–1.33)	1.38	(1.14–1.66)
	Triglyceride	1.38	(1.16–1.64)	1.04	(0.92–1.17)	1.58	(1.41–1.77)	1.35	(1.25–1.47)	1.91	(1.55–2.34)
Glucose level	Fasting blood sugar	4.73	(3.93–5.69)	0.94	(0.84–1.06)	1.01	(0.90–1.12)	1.34	(1.24–1.45)	2.23	(1.82–2.73)
	HbA1c	5.59	(4.64–6.73)	0.91	(0.81–1.03)	1.15	(1.02–1.29)	1.43	(1.32–1.55)	2.85	(2.31–3.51)
Liver function	Albumin	1.09	(0.93–1.27)	1.15	(1.02–1.28)	1.18	(1.06–1.32)	1.18	(1.09–1.28)	1.28	(1.05–1.56)
	AST	1.08	(0.92–1.27)	1.20	(1.08–1.35)	1.03	(0.93–1.15)	1.10	(1.02–1.19)	1.39	(1.15–1.69)
	ALT	1.46	(1.22–1.75)	1.16	(1.03–1.32)	1.15	(1.02–1.29)	1.21	(1.11–1.31)	1.75	(1.42–2.14)
	ALP	1.26	(1.06–1.49)	1.08	(0.96–1.22)	1.06	(0.95–1.19)	1.13	(1.04–1.22)	1.41	(1.16–1.73)
	γ-GTP	1.49	(1.25–1.79)	1.27	(1.12–1.44)	1.21	(1.07–1.36)	1.29	(1.19–1.41)	1.95	(1.59–2.40)
	Total bilirubin	1.04	(0.88–1.23)	1.04	(0.92–1.17)	0.95	(0.85–1.06)	0.99	(0.92–1.07)	1.07	(0.88–1.30)
	Direct bilirubin	1.05	(0.89–1.24)	1.00	(0.90–1.13)	0.82	(0.73–0.91)	0.91	(0.84–0.98)	0.90	(0.74–1.09)
	Indirect bilirubin	1.03	(0.87–1.22)	1.06	(0.95–1.19)	1.03	(0.92–1.14)	1.04	(0.96–1.12)	1.14	(0.94–1.38)
Hematology	Red blood cell count	1.33	(1.13–1.57)	1.12	(1.00–1.26)	1.11	(0.99–1.24)	1.17	(1.08–1.27)	1.53	(1.26–1.86)
	Hemoglobin	1.22	(1.04–1.44)	1.19	(1.06–1.33)	1.07	(0.96–1.19)	1.17	(1.08–1.26)	1.47	(1.21–1.78)
	Hematocrit	1.16	(0.98–1.37)	1.18	(1.05–1.32)	1.09	(0.98–1.22)	1.15	(1.07–1.25)	1.49	(1.23–1.80)
	MCV	0.79	(0.67–0.93)	1.07	(0.95–1.20)	0.96	(0.86–1.07)	0.96	(0.89–1.04)	0.92	(0.76–1.12)
	MCH	0.89	(0.75–1.06)	1.08	(0.96–1.22)	0.94	(0.84–1.05)	0.99	(0.92–1.07)	0.95	(0.78–1.15)

		Diabetes		Hypertension		Dyslipidemia		No. of disease ≥ 1		No. of disease ≥ 2	
Class	Clinical parameters	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)
	MCHC	1.18	(1.00–1.38)	1.03	(0.93–1.16)	0.98	(0.88–1.09)	1.06	(0.98–1.15)	1.04	(0.86–1.26)
	Platelet count	1.06	(0.90–1.24)	0.95	(0.85–1.06)	1.13	(1.01–1.25)	1.02	(0.95–1.10)	1.13	(0.94–1.37)
Inflammation	CRP	1.42	(1.19–1.68)	1.23	(1.09–1.38)	1.09	(0.97–1.22)	1.21	(1.12–1.31)	1.56	(1.27–1.92)
	White blood cell count	1.56	(1.31–1.86)	1.03	(0.92–1.16)	1.12	(1.00–1.26)	1.17	(1.08–1.27)	1.47	(1.20–1.79)
Others	Grip strength	1.02	(0.87–1.21)	0.94	(0.84–1.06)	1.01	(0.90–1.13)	1.00	(0.93–1.09)	0.86	(0.71–1.04)
	Calcium level	1.10	(0.94–1.29)	1.03	(0.92–1.15)	1.15	(1.03–1.28)	1.09	(1.01–1.17)	1.23	(1.02–1.49)

Age as time scale and adjusted for education level, income, marital status, occupation, smoking status, drinking status, BMI, and diseases (diabetes, hypertension, and dyslipidemia, reciprocally)

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BUN: blood urea nitrogen, HDL: high density lipoprotein-cholesterol, LDL: low density lipoprotein-cholesterol, HbA1c: hemoglobin A1c, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, CRP: C-reactive protein

(B) Women

		Diabetes		Hypertension		Dyslipidemia		no. of disease ≥ 1		no. of disease ≥ 2	
Class	Clinical parameters	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)
Hypertension	Pulse	1.10	(0.96–1.27)	1.10	(1.00–1.20)	1.03	(0.97–1.09)	1.06	(1.01–1.11)	1.11	(0.96–1.29)
	SBP	1.23	(1.04–1.45)	3.71	(3.36–4.10)	1.03	(0.96–1.10)	1.51	(1.43–1.60)	3.01	(2.55–3.54)
	DBP	1.35	(1.15–1.57)	3.32	(3.01–3.66)	1.03	(0.96–1.09)	1.49	(1.42–1.57)	2.74	(2.34–3.20)
Obesity	Waist circumference	1.53	(1.19–1.96)	1.12	(0.96–1.30)	1.05	(0.96–1.16)	1.11	(1.02–1.20)	1.28	(1.00–1.63)
	Hip circumference	0.89	(0.72–1.09)	0.93	(0.82–1.06)	0.83	(0.76–0.90)	0.87	(0.81–0.93)	0.71	(0.58–0.87)
	Waist hip ratio	1.44	(1.22–1.72)	1.13	(1.02–1.26)	1.15	(1.07–1.24)	1.17	(1.10–1.24)	1.49	(1.25–1.78)
	Body fat mass	1.59	(1.03–2.44)	1.02	(0.78–1.32)	0.99	(0.83–1.18)	1.03	(0.89–1.20)	1.18	(0.77–1.82)
	Body fat percentage	1.24	(0.89–1.73)	0.97	(0.79–1.19)	1.15	(1.00–1.33)	1.10	(0.98–1.24)	1.22	(0.87–1.72)
	Visceral fat mass	1.48	(0.96–2.27)	0.94	(0.73–1.21)	1.02	(0.86–1.21)	1.02	(0.88–1.17)	1.18	(0.77–1.79)
Body composition	Lean body mass	1.09	(0.90–1.31)	1.05	(0.93–1.17)	0.89	(0.82–0.96)	0.95	(0.89–1.01)	0.95	(0.79–1.15)
	Muscle mass	1.08	(0.90–1.29)	1.04	(0.94–1.17)	0.89	(0.82–0.95)	0.94	(0.89–1.01)	0.95	(0.80–1.14)
	Cell mass	1.12	(0.94–1.34)	1.03	(0.92–1.14)	0.90	(0.84–0.97)	0.95	(0.90–1.01)	0.97	(0.82–1.16)
	Protein mass	1.06	(0.90–1.25)	1.04	(0.94–1.15)	0.89	(0.84–0.96)	0.95	(0.89–1.00)	0.95	(0.81–1.12)
	Mineral mass	1.19	(0.91–1.56)	1.03	(0.88–1.22)	0.86	(0.77–0.96)	0.93	(0.85–1.02)	0.91	(0.70–1.19)
Renal function	BUN	1.06	(0.91–1.23)	0.97	(0.89–1.07)	0.99	(0.94–1.06)	0.99	(0.94–1.04)	1.04	(0.89–1.21)
	Creatinine	0.92	(0.80–1.06)	1.02	(0.93–1.11)	0.99	(0.94–1.05)	0.99	(0.94–1.04)	0.98	(0.85–1.13)
	Uric acid	1.08	(0.93–1.24)	1.11	(1.01–1.21)	1.11	(1.04–1.18)	1.11	(1.06–1.17)	1.18	(1.02–1.36)

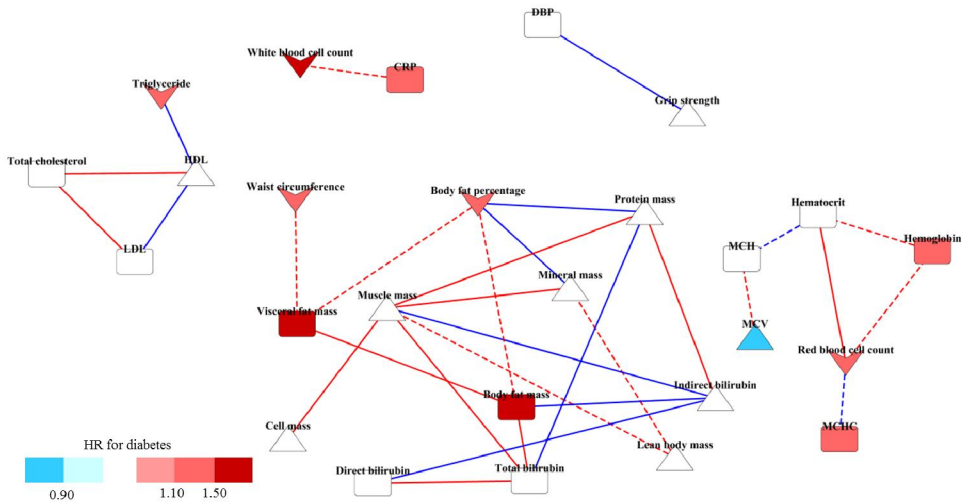
		Diabetes		Hypertension		Dyslipidemia		no. of disease ≥ 1		no. of disease ≥ 2	
Class	Clinical parameters	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)
Dyslipidemia	Total cholesterol	1.16	(1.00–1.35)	1.01	(0.92–1.10)	2.00	(1.88–2.13)	1.62	(1.54–1.71)	2.07	(1.78–2.41)
	HDL	0.74	(0.63–0.86)	0.94	(0.86–1.03)	0.92	(0.87–0.98)	0.89	(0.85–0.94)	0.85	(0.73–0.99)
	LDL	0.95	(0.83–1.10)	1.01	(0.92–1.10)	1.88	(1.76–2.00)	1.54	(1.46–1.62)	1.71	(1.47–1.99)
	Triglyceride	1.74	(1.49–2.02)	1.10	(1.00–1.21)	1.44	(1.35–1.54)	1.38	(1.31–1.46)	1.91	(1.64–2.22)
Diabetes	Fasting blood sugar	5.44	(4.58–6.47)	1.01	(0.92–1.11)	1.10	(1.03–1.16)	1.28	(1.21–1.34)	1.81	(1.55–2.11)
	HbA1c	7.33	(6.10–8.82)	0.97	(0.88–1.07)	1.19	(1.12–1.28)	1.37	(1.30–1.45)	2.09	(1.78–2.45)
Liver function	Albumin	1.15	(1.00–1.33)	1.01	(0.93–1.10)	1.10	(1.04–1.16)	1.11	(1.06–1.17)	1.06	(0.91–1.22)
	AST	1.37	(1.19–1.59)	0.98	(0.89–1.07)	1.01	(0.95–1.08)	1.03	(0.98–1.09)	1.21	(1.04–1.40)
	ALT	1.97	(1.69–2.30)	1.00	(0.91–1.10)	1.13	(1.06–1.20)	1.16	(1.10–1.22)	1.51	(1.30–1.76)
	ALP	1.45	(1.23–1.72)	1.25	(1.12–1.38)	1.05	(0.98–1.12)	1.16	(1.09–1.22)	1.36	(1.16–1.61)
	γ-GTP	1.96	(1.68–2.28)	1.10	(1.00–1.20)	1.14	(1.07–1.21)	1.20	(1.13–1.26)	1.58	(1.36–1.84)
	Total bilirubin	0.96	(0.83–1.11)	1.05	(0.96–1.15)	0.98	(0.92–1.04)	1.00	(0.95–1.05)	1.00	(0.86–1.15)
	Direct bilirubin	0.96	(0.83–1.10)	1.04	(0.96–1.14)	0.82	(0.78–0.87)	0.88	(0.83–0.92)	0.87	(0.75–1.01)
	Indirect bilirubin	0.97	(0.84–1.12)	1.05	(0.96–1.14)	1.07	(1.00–1.13)	1.06	(1.01–1.11)	1.05	(0.91–1.22)
Hematology	Red blood cell count	1.75	(1.51–2.02)	1.26	(1.15–1.38)	1.09	(1.03–1.15)	1.20	(1.14–1.26)	1.51	(1.31–1.75)
	Hemoglobin	1.52	(1.31–1.75)	1.15	(1.05–1.26)	1.07	(1.01–1.14)	1.15	(1.09–1.21)	1.38	(1.19–1.60)
	Hematocrit	1.48	(1.28–1.71)	1.18	(1.08–1.29)	1.07	(1.01–1.14)	1.14	(1.09–1.20)	1.40	(1.21–1.61)
	MCV	0.77	(0.66–0.90)	0.92	(0.84–1.01)	0.96	(0.90–1.02)	0.92	(0.87–0.97)	0.85	(0.73–0.99)
	MCH	0.87	(0.75–1.01)	0.92	(0.84–1.01)	0.97	(0.91–1.03)	0.94	(0.89–0.99)	0.91	(0.78–1.06)

		Diabetes		Hypertension		Dyslipidemia		no. of disease ≥ 1		no. of disease ≥ 2	
Class	Clinical parameters	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)
	MCHC	1.13	(0.98–1.31)	0.93	(0.85–1.01)	1.04	(0.98–1.11)	1.03	(0.98–1.08)	1.03	(0.89–1.19)
	Platelet count	1.04	(0.90–1.20)	1.07	(0.98–1.17)	1.19	(1.12–1.27)	1.15	(1.10–1.21)	1.26	(1.09–1.47)
Inflammation	CRP	1.53	(1.31–1.80)	1.14	(1.03–1.26)	1.09	(1.02–1.17)	1.15	(1.09–1.22)	1.35	(1.15–1.58)
	White blood cell count	1.43	(1.24–1.65)	0.98	(0.90–1.07)	1.06	(1.00–1.13)	1.07	(1.01–1.12)	1.26	(1.09–1.45)
Others	Grip strength	0.87	(0.75–1.01)	0.97	(0.88–1.06)	1.06	(0.99–1.12)	1.02	(0.97–1.07)	0.92	(0.80–1.07)
	Calcium level	1.17	(1.01–1.36)	0.98	(0.89–1.07)	1.11	(1.05–1.18)	1.10	(1.05–1.16)	1.12	(0.96–1.29)

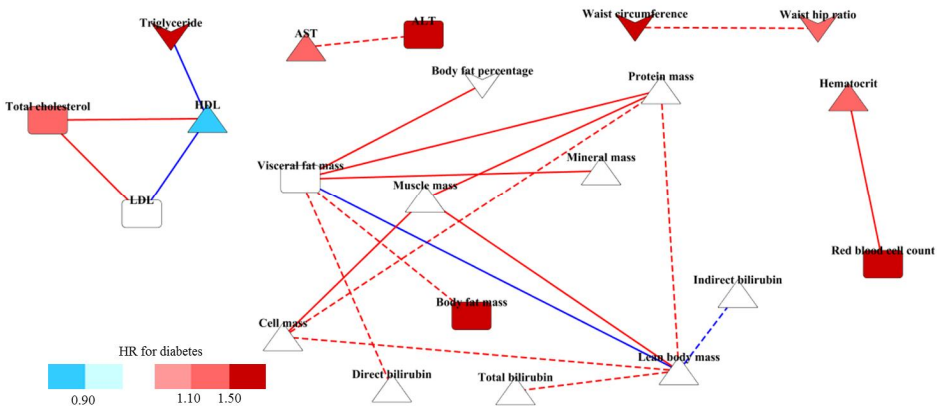
Age as time scale and adjusted for education level, income, marital status, occupation, smoking status, drinking status, BMI, menopause status, and diseases (diabetes, hypertension, and dyslipidemia, reciprocally)

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BUN: blood urea nitrogen, HDL: high density lipoprotein-cholesterol, LDL: low density lipoprotein-cholesterol, HbA1c: hemoglobin A1c, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, CRP: C-reactive protein

A



B



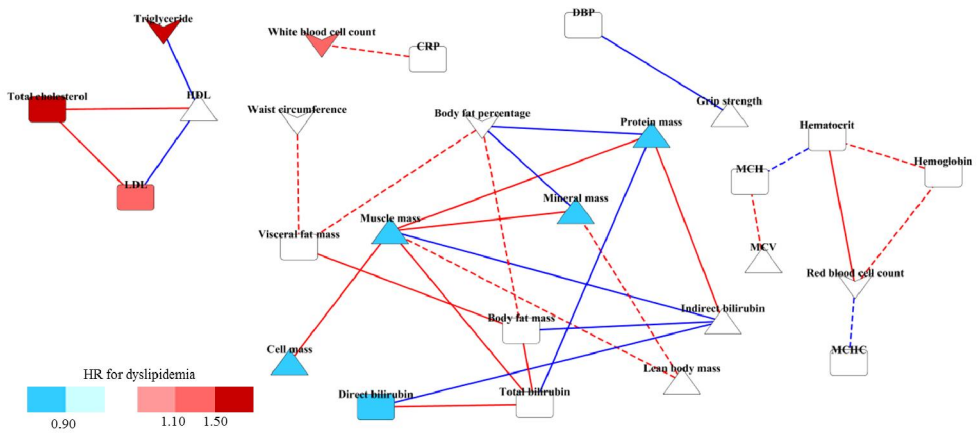
Appendix 7. Networks of clinical parameters showing the associations with regular exercise and the risk of diabetes (HEXA study)

Networks were constructed based on the differential correlations between the partial correlation coefficients of the exercise and non-exercise groups adjusted for age. Twenty-six nodes and 31 edges in men (A) and 21 nodes and 21 edges in women (B). △: positive associations with regular exercise, ∀: negative associations with regular exercise, red nodes: positive associations with risks of one or more chronic diseases, blue nodes: negative associations with risks of one or more chronic diseases. Solid edges: higher correlations in the exercise group,

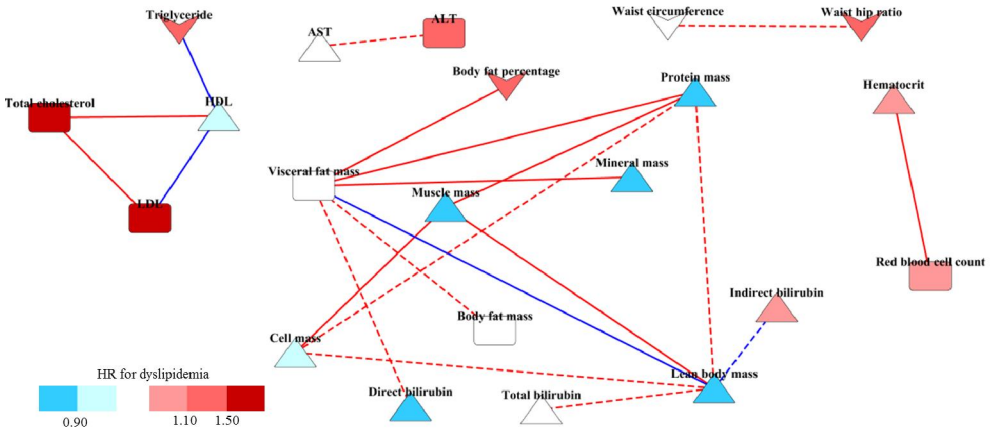
dotted edges: higher correlations in the non-exercise group, red edges: positive correlations, blue edges: negative correlations

DBP: diastolic blood pressure, HDL: high density lipoprotein-cholesterol, LDL: low density lipoprotein-cholesterol, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, CRP: C-reactive protein

A



B



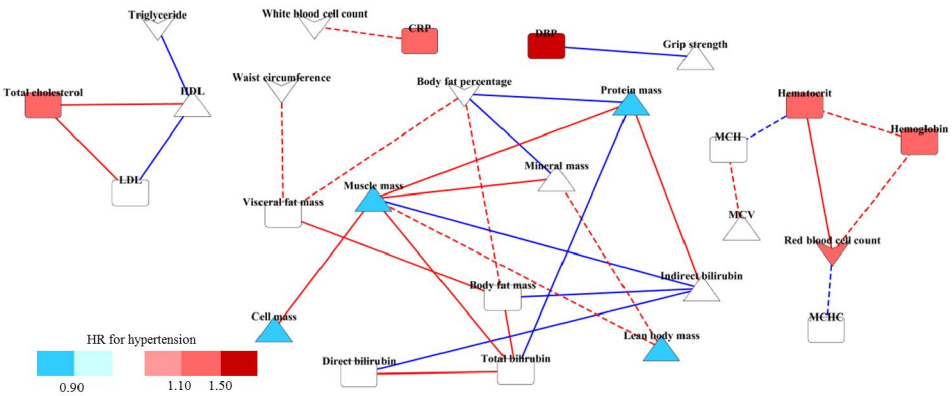
Appendix 8. Networks of clinical parameters showing associations between regular exercise and risk of dyslipidemia (HEXA study)

Networks were constructed based on the differential correlations between the partial correlation coefficients of the exercise and non-exercise groups adjusted for age. Twenty-six nodes and 31 edges in men (A) and 21 nodes and 21 edges in women (B) are shown. △: positive associations with regular exercise, ∀: negative associations with regular exercise, red nodes: positive associations with the risks of one or more chronic diseases, blue nodes: negative associations with the risks of one or more chronic diseases. Solid edges: higher correlations in the exercise group; dotted edges: higher correlations in the non-exercise group, red edges: positive correlations, blue edges: negative correlations

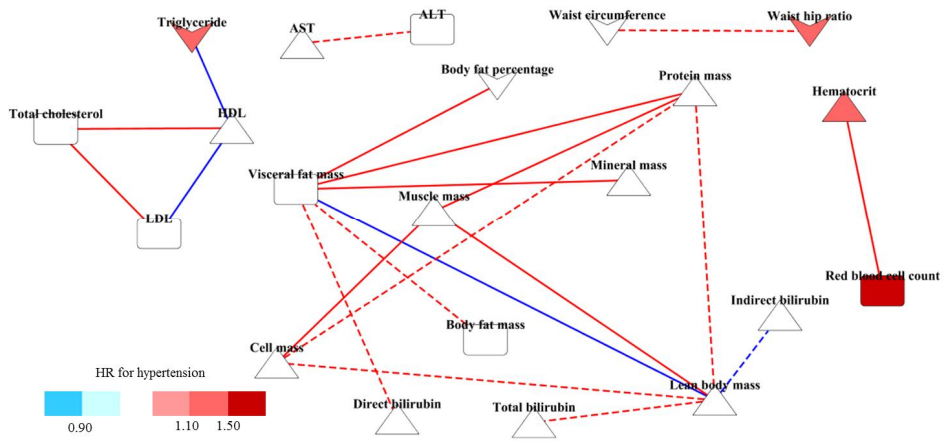
DBP: diastolic blood pressure, HDL: high density lipoprotein-cholesterol, LDL:

low density lipoprotein-cholesterol, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, CRP: C-reactive protein

A



B



Appendix 9. Networks of clinical parameters showing the associations with regular exercise and risk of hypertension (HEXA study)

Networks were constructed based on the differential correlations between the partial correlation coefficients of the exercise and non-exercise groups adjusted for age. Twenty-six nodes and 31 edges in men (A) and 21 nodes and 21 edges in women (B). △: positive associations with regular exercise, ∀: negative associations with regular exercise, red nodes: positive associations with risks of one or more chronic diseases, blue nodes: negative associations with risks of one or more chronic diseases. Solid edges: higher correlations in the exercise group, dotted edges: higher correlations in the non-exercise group, red edges: positive correlations, blue edges: negative correlations

DBP: diastolic blood pressure, HDL: high density lipoprotein-cholesterol, LDL:

low density lipoprotein-cholesterol, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, CRP: C-reactive protein

Appendix 10. Characteristics of study population in the Ansan Ansung cohort study at baseline (3rd wave) by sex

	Total		Men		Women		
	N=3,962		N=1,885		N=2,077		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value
Age, Mean ± SD	54.1 ± 8.34		54.2 ± 8.34		53.9 ± 8.34		0.1693 [a]
40-44	287	(7.2)	128	(6.8)	159	(7.7)	0.4467 [b]
45-49	1,302	(32.9)	604	(32.0)	698	(33.6)	
50-54	801	(20.2)	396	(21.0)	405	(19.5)	
55-59	524	(13.2)	259	(13.7)	265	(12.8)	
60-64	402	(10.1)	181	(9.6)	221	(10.6)	
65-69	419	(10.6)	201	(10.7)	218	(10.5)	
70-74	227	(5.7)	116	(6.2)	111	(5.3)	
Education							
≤Middle school	1,884	(47.6)	728	(38.6)	1,156	(55.7)	<0.0001 [b]
High school	1,385	(35.0)	743	(39.4)	642	(30.9)	
≥College	515	(13.0)	373	(19.8)	142	(6.8)	
Unknown	178	(4.5)	41	(2.2)	137	(6.6)	
Income(₩10,000)							
<200	2,020	(51.0)	842	(44.7)	1,178	(56.7)	<0.0001 [b]
200-400	1,315	(33.2)	697	(37.0)	618	(29.8)	
≥400	594	(15.0)	336	(17.8)	258	(12.4)	
Unknown	33	(0.8)	10	(0.5)	23	(1.1)	
Marital status							
Living with spouse	3,594	(90.7)	1,819	(96.5)	1,775	(85.5)	<0.0001[b]
Living alone	362	(9.1)	64	(3.4)	298	(14.4)	
Unknown	6	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	
Current occupation							
Office	703	(17.7)	540	(28.7)	163	(7.9)	<0.0001[b]
Manual	2,181	(55.1)	1,189	(63.1)	992	(47.8)	
Unemployed/ House wives	1,014	(25.6)	145	(7.7)	869	(41.8)	
Soldier/etc.	63	(1.6)	10	(0.5)	53	(2.6)	
Unknown	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	

	Total		Men		Women		
	N=3,962		N=1,885		N=2,077		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value
BMI							
<18.5	82	(2.1)	50	(2.7)	32	(1.5)	<0.0001[b]
18.5-23	1,363	(34.4)	649	(34.4)	714	(34.4)	
23-25	1,140	(28.8)	570	(30.2)	870	(27.4)	
25-30	1,266	(32.0)	587	(31.1)	679	(32.7)	
≥30	111	(2.8)	29	(1.5)	82	(4.0)	
Smoking							
Never	2,513	(63.4)	498	(26.4)	2,015	(97.0)	<0.0001[b]
Former	665	(16.8)	648	(34.4)	17	(0.8)	
Current	783	(19.8)	738	(39.2)	45	(2.2)	
Unknown	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	
Drinking							
Never	1,829	(46.2)	388	(20.6)	1,441	(69.4)	<0.0001[b]
Former	168	(4.2)	136	(7.2)	32	(1.5)	
Current	1,965	(49.6)	1,361	(72.2)	604	(29.1)	
Regular exercise							
No	2,513	(63.4)	1,169	(62.0)	1,344	(64.7)	0.0788[b]
Yes	1,449	(36.6)	716	(38.0)	733	(35.3)	

[a] Wilcoxon test
[b] Chi-square test

Appendix 11. Distribution of clinical parameters by sex in the Ansan Ansung cohort study at baseline (3rd wave)

	Men (N=1,885)				Women (N=2,077)				
	Mean	(SD)	Median	(Q1 – Q3)	Mean	(SD)	Median	(Q1 – Q3)	p-value [a]
SBP	111.04	(11.00)	110	(103-119)	108.58	(12.28)	108	(99-117)	<0.0001
DBP	75.70	(7.44)	76	(70-81)	72.80	(8.15)	73	(68-79)	<0.0001
Waist circumference	83.50	(7.40)	83.5	(78.8-88.3)	81.52	(9.05)	81	(75-87.2)	<0.0001
Hip circumference	91.35	(5.11)	91.5	(88-94.5)	91.38	(5.12)	91	(88-94.7)	0.8252
Waist hip ratio	0.91	(0.06)	0.91	(0.88-0.95)	0.89	(0.09)	0.89	(0.83-0.95)	<0.0001
Intracellular fluid	24.65	(2.99)	24.6	(22.7-26.5)	18.61	(2.11)	18.6	(17.2-20)	<0.0001
Extracellular fluid	12.00	(1.42)	11.9	(11-12.9)	9.12	(1.04)	9.1	(8.4-9.8)	<0.0001
Protein mass	13.35	(1.58)	13.3	(12.3-14.4)	10.10	(1.13)	10.1	(9.3-10.8)	<0.0001
Mineral mass	2.88	(0.27)	2.88	(2.7-3.06)	2.32	(0.19)	2.32	(2.19-2.45)	<0.0001
Body fat mass	13.55	(4.52)	13.2	(10.4-16.3)	17.57	(4.83)	17.3	(14.2-20.4)	<0.0001
Total body water	36.65	(4.33)	36.6	(33.8-39.5)	27.73	(3.10)	27.6	(25.6-29.7)	<0.0001
Muscle mass	49.99	(5.91)	49.9	(46.1-53.9)	37.83	(4.23)	37.7	(35-40.6)	<0.0001
Lean body mass	52.88	(6.19)	52.8	(48.8-56.9)	40.16	(4.43)	40	(37.2-43)	<0.0001
Body fat percentage	20.02	(4.75)	19.9	(16.7-23.3)	30.02	(5.19)	30.4	(26.5-33.5)	<0.0001
Visceral fat percentage	0.90	(0.04)	0.9	(0.87-0.92)	0.90	(0.05)	0.9	(0.87-0.93)	0.0500
Obesity degree	111.47	(13.04)	112	(103-120)	119.85	(15.23)	118	(109-129)	<0.0001
Fasting blood sugar	91.25	(8.95)	90	(85-96)	87.70	(8.19)	87	(82-92)	<0.0001
HbA1c	5.38	(0.38)	5.4	(5.1-5.6)	5.41	(0.37)	5.4	(5.2-5.6)	0.0101

	Men (N=1,885)				Women (N=2,077)				
	Mean	(SD)	Median	(Q1 – Q3)	Mean	(SD)	Median	(Q1 – Q3)	p-value [a]
Fasting Insulin	6.77	(3.43)	6.1	(4.9-7.9)	7.51	(3.39)	6.9	(5.6-8.6)	<0.0001
Total cholesterol	186.77	(32.35)	185	(164-207)	192.83	(32.92)	190	(170-213)	<0.0001
HDL cholesterol	43.56	(10.55)	42	(36-49)	46.30	(10.07)	45	(39-52)	<0.0001
LDL cholesterol	115.63	(30.80)	115	(97.2-135.6)	123.67	(29.22)	121.8	(103.8-142.2)	<0.0001
Triglyceride	137.85	(97.41)	114	(81-164)	114.32	(67.89)	98	(72-137)	<0.0001

[a] Wilcoxon rank sum test

Appendix 12. Relative changes in clinical parameters between at baseline (3rd wave) and at 2nd follow-up (5th wave) in men by patterns of participation in regular exercise (Ansan Ansung cohort study)

	Patterns of participation in regular exercise							
	Not participating in regular exercise consistently		Participating in regular exercise consistently					
	N=576		N=332					
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
SBP	4.99	(4.09-5.89)	5.67	(4.47-6.86)	0.6780	0.7688	0.3780	0.7359
DBP	2.85	(1.97-3.72)	3.65	(2.49-4.81)	0.8050	0.7476	0.2819	0.6483
Waist circumference	1.05	(0.63-1.47)	0.05	(-0.51-0.62)	-0.9966	0.3623	0.0061	0.1393
Hip circumference	0.02	(-0.25-0.29)	-0.51	(-0.87--0.15)	-0.5290	0.2324	0.0230	0.1767
Waist hip ratio	1.06	(0.69-1.44)	0.57	(0.08-1.07)	-0.4896	0.3194	0.1256	0.4128
Intracellular fluid	-0.83	(-1.19--0.48)	-0.70	(-1.17--0.22)	0.1374	0.3051	0.6527	0.9670
Extracellular fluid	0.09	(-0.27-0.46)	-0.40	(-0.88-0.08)	-0.4907	0.3093	0.1130	0.4128
Protein mass	-0.53	(-0.84--0.22)	-0.59	(-0.99--0.18)	-0.0520	0.2640	0.8438	0.9670
Mineral mass	-0.47	(-0.72--0.21)	-0.55	(-0.88--0.22)	-0.0829	0.2149	0.6999	0.9670
Body fat mass	4.66	(3.10-6.22)	2.41	(0.34-4.48)	-2.2549	1.3329	0.0911	0.4128
Total body water	-0.57	(-0.88--0.26)	-0.61	(-1.02--0.20)	-0.0439	0.2653	0.8688	0.9670
Muscle mass	-0.53	(-0.85--0.22)	-0.52	(-0.93--0.10)	0.0156	0.2673	0.9535	0.9670
Lean body mass	-0.53	(-0.83--0.22)	-0.59	(-0.99--0.18)	-0.0614	0.2610	0.8142	0.9670
Body fat percentage	4.03	(2.77-5.28)	2.22	(0.55-3.88)	-1.8115	1.0734	0.0918	0.4128
Visceral fat percentage	1.03	(0.85-1.21)	1.02	(0.79-1.26)	-0.0089	0.1525	0.9533	0.9670
Obesity degree	0.40	(0.02-0.77)	0.39	(-0.11-0.88)	-0.0132	0.3201	0.9670	0.9670
Fasting blood sugar	7.26	(6.37-8.14)	5.53	(4.36-6.70)	-1.7299	0.7567	0.0225	0.1767

	Patterns of participation in regular exercise							
	Not participating in regular exercise consistently		Participating in regular exercise consistently					
	N=576		N=332					
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
HbA1c	3.42	(2.86-3.99)	2.88	(2.14-3.63)	-0.5401	0.4808	0.2615	0.6483
Fasting Insulin	36.90	(30.51-43.30)	32.46	(23.99-40.93)	-4.4448	5.4616	0.4160	0.7359
Total cholesterol	4.69	(3.43-5.96)	4.28	(2.60-5.95)	-0.4182	1.0780	0.6981	0.9670
HDL cholesterol	0.14	(-1.53-1.81)	1.34	(-0.87-3.55)	1.2046	1.4271	0.3988	0.7359
LDL cholesterol	6.68	(3.15-10.21)	6.87	(2.19-11.55)	0.1909	3.0185	0.9496	0.9670
Triglyceride	24.53	(19.31-29.75)	19.57	(12.65-26.49)	-4.9625	4.4595	0.2661	0.6483

* LSmeans of relative changes (%)

Adjusting for age

Appendix 13. Relative changes in clinical parameters between at baseline (3rd wave) and at 2nd follow-up (5th wave) in women by patterns of participation in regular exercise (Ansan Ansung cohort study)

	Patterns of participation in regular exercise							
	Not participating in regular exercise consistently		Participating in regular exercise consistently					
	N=645		N=303					
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
SBP	6.68	(5.73-7.62)	5.66	(4.27-7.06)	-1.0164	0.8690	0.2424	0.4646
DBP	4.57	(3.67-5.47)	3.29	(1.97-4.61)	-1.2793	0.8231	0.1205	0.2771
Waist circumference	0.15	(-0.29-0.59)	0.24	(-0.41-0.88)	0.0827	0.4032	0.8375	0.9549
Hip circumference	0.33	(0.06-0.60)	0.39	(-0.01-0.78)	0.0584	0.2483	0.8142	0.9549
Waist hip ratio	-0.13	(-0.54-0.28)	-0.11	(-0.72-0.50)	0.0193	0.3781	0.9593	0.9841
Intracellular fluid	-1.48	(-1.77--1.19)	-0.83	(-1.26--0.40)	0.6567	0.2665	0.0139	0.1385
Extracellular fluid	-0.81	(-1.13--0.49)	-0.46	(-0.93-0.01)	0.3495	0.2923	0.2321	0.4646
Protein mass	-1.25	(-1.53--0.96)	-0.69	(-1.12--0.27)	0.5527	0.2638	0.0364	0.1385
Mineral mass	-0.92	(-1.14--0.71)	-0.54	(-0.85--0.22)	0.3869	0.1956	0.0482	0.1385
Body fat mass	1.63	(0.47-2.80)	0.54	(-1.17-2.26)	-1.0901	1.0683	0.3078	0.5445
Total body water	-1.26	(-1.54--0.97)	-0.70	(-1.12--0.28)	0.5536	0.2626	0.0353	0.1385
Muscle mass	-1.25	(-1.54--0.96)	-0.72	(-1.14--0.29)	0.5332	0.2628	0.0427	0.1385
Lean body mass	-1.23	(-1.51--0.95)	-0.70	(-1.11--0.28)	0.5325	0.2592	0.0402	0.1385
Body fat percentage	2.03	(1.15-2.92)	0.68	(-0.62-1.98)	-1.3565	0.8091	0.0940	0.2401
Visceral fat percentage	0.87	(0.66-1.07)	0.86	(0.56-1.16)	-0.0037	0.1861	0.9841	0.9841
Obesity degree	-0.13	(-0.54-0.28)	0.11	(-0.49-0.71)	0.2391	0.3732	0.5219	0.7061
Fasting blood sugar	6.43	(5.68-7.19)	6.08	(4.96-7.19)	-0.3558	0.6946	0.6086	0.7776

	Patterns of participation in regular exercise							
	Not participating in regular exercise consistently		Participating in regular exercise consistently					
	N=645		N=303					
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
HbA1c	4.01	(3.47-4.56)	4.34	(3.54-5.14)	0.3223	0.4983	0.5180	0.7061
Fasting Insulin	27.76	(21.87-33.65)	32.48	(23.80-41.16)	4.7246	5.4075	0.3825	0.6284
Total cholesterol	6.38	(5.10-7.66)	3.94	(2.06-5.83)	-2.4377	1.1740	0.0381	0.1385
HDL cholesterol	-0.25	(-1.73-1.24)	-0.47	(-2.65-1.72)	-0.2195	1.3604	0.8719	0.9549
LDL cholesterol	9.68	(7.69-11.67)	5.81	(2.88-8.74)	-3.8682	1.8279	0.0346	0.1385
Triglyceride	24.17	(19.62-28.73)	20.90	(14.19-27.60)	-3.2780	4.1788	0.4330	0.6639

* LSmeans of relative changes (%)

Adjusting for age

Appendix 14. Relative changes in clinical parameters between at baseline (3rd wave) and at 2nd follow-up (5th wave) by changes in regular exercise behavior in men who did not participate in regular exercise at baseline (Ansan Ansung cohort study)

	Participation in regular exercise (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up) in men									
	No / No / No N=576		No / No / Yes N=98		No / Yes / Yes N=83					
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
SBP	5.01	(4.12-5.89)	5.24	(3.10-7.37)	5.42	(3.08-7.76)	0.2112	0.5908	0.7208	0.7895
DBP	2.66	(1.82-3.51)	3.44	(1.39-5.48)	2.49	(0.24-4.73)	0.0755	0.5663	0.8939	0.9346
Waist circumference	1.05	(0.61-1.49)	0.57	(-0.49-1.64)	0.14	(-1.02-1.31)	-0.4610	0.2943	0.1177	0.2707
Hip circumference	0.05	(-0.22-0.32)	-0.38	(-1.03-0.28)	-0.60	(-1.32-0.12)	-0.3428	0.1807	0.0582	0.1913
Waist hip ratio	1.04	(0.65-1.43)	0.93	(-0.01-1.88)	0.75	(-0.28-1.78)	-0.1387	0.2611	0.5954	0.7608
Intracellular fluid	-0.92	(-1.29--0.54)	0.01	(-0.88-0.91)	-0.77	(-1.76-0.21)	0.2355	0.2488	0.3441	0.6596
Extracellular fluid	0.07	(-0.30-0.44)	0.29	(-0.61-1.19)	-0.08	(-1.07-0.91)	-0.0168	0.2500	0.9464	0.9464
Protein mass	-0.60	(-0.91--0.28)	0.16	(-0.61-0.93)	-0.57	(-1.41-0.27)	0.1543	0.2131	0.4691	0.6690
Mineral mass	-0.52	(-0.77--0.27)	0.06	(-0.56-0.67)	-0.48	(-1.15-0.19)	0.1259	0.1695	0.4579	0.6690
Body fat mass	4.52	(2.93-6.11)	-0.86	(-4.71-2.99)	-0.11	(-4.32-4.11)	-2.9006	1.0655	0.0066	0.0509
Total body water	-0.63	(-0.95--0.31)	0.11	(-0.67-0.88)	-0.58	(-1.43-0.27)	0.1617	0.2140	0.4502	0.6690
Muscle mass	-0.60	(-0.91--0.28)	0.11	(-0.66-0.87)	-0.55	(-1.39-0.29)	0.1536	0.2128	0.4706	0.6690
Lean body mass	-0.59	(-0.90--0.28)	0.09	(-0.67-0.85)	-0.56	(-1.39-0.27)	0.1436	0.2101	0.4945	0.6690
Body fat percentage	3.98	(2.69-5.27)	-0.97	(-4.10-2.15)	0.26	(-3.17-3.68)	-2.4521	0.8656	0.0047	0.0509
Visceral fat percentage	1.01	(0.83-1.18)	0.50	(0.08-0.93)	0.53	(0.06-1.00)	-0.2888	0.1181	0.0147	0.0844
Obesity degree	0.32	(-0.05-0.69)	-0.18	(-1.09-0.72)	-0.37	(-1.37-0.62)	-0.3768	0.2500	0.1323	0.2765
Fasting blood sugar	7.26	(6.28-8.24)	5.62	(3.24-8.00)	8.71	(6.11-11.32)	0.2747	0.6587	0.6767	0.7801

	Participation in regular exercise (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up) in men									
	No / No / No N=576		No / No / Yes N=98		No / Yes / Yes N=83					
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
HbA1c	3.40	(2.82-3.99)	3.91	(2.50-5.32)	4.78	(3.24-6.32)	0.6542	0.3895	0.0935	0.2389
Fasting Insulin	37.12	(30.57-43.68)	20.52	(4.65-36.38)	21.24	(3.86-38.61)	-9.6023	4.3874	0.0289	0.1109
Total cholesterol	4.68	(3.37-5.98)	6.66	(3.50-9.82)	0.08	(-3.38-3.54)	-1.4779	0.8765	0.0922	0.2389
HDL cholesterol	0.16	(-1.54-1.85)	3.40	(-0.70-7.50)	-2.55	(-7.04-1.94)	-0.4712	1.1357	0.6784	0.7801
LDL cholesterol	6.71	(-4.41-17.83)	14.57	(-12.34-41.49)	-37.95	(-67.43--8.47)	-16.5492	7.4591	0.0268	0.1109
Triglyceride	24.28	(19.03-29.53)	12.24	(-0.47-24.95)	4.14	(-9.79-18.06)	-10.4460	3.5140	0.0030	0.0509

* LSmeans of relative changes (%)

Adjusting for age

Appendix 15. Relative changes in clinical parameters between at baseline (3rd wave) and at 2nd follow-up (5th wave) by changes in regular exercise behavior in women who did not participate in regular exercise at baseline (Ansan Ansung cohort study)

	Participation in regular exercise (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up) in women									
	No / No / No N=645		No / No / Yes N=127		No / Yes / Yes N=114					
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
SBP	6.75	(5.81-7.69)	5.35	(3.23-7.48)	4.86	(2.61-7.11)	-1.0214	0.5855	0.0814	0.1993
DBP	4.49	(3.59-5.38)	2.83	(0.80-4.85)	2.86	(0.71-5.00)	-0.9575	0.5582	0.0867	0.1993
Waist circumference	0.10	(-0.35-0.56)	0.39	(-0.63-1.41)	-0.36	(-1.44-0.72)	-0.1425	0.2813	0.6126	0.7045
Hip circumference	0.35	(0.06-0.65)	0.53	(-0.15-1.20)	0.78	(0.06-1.49)	0.2044	0.1858	0.2716	0.4852
Waist hip ratio	-0.20	(-0.65-0.25)	-0.02	(-1.03-0.99)	-0.95	(-2.02-0.12)	-0.2793	0.2787	0.3164	0.4852
Intracellular fluid	-1.54	(-1.83--1.26)	-1.12	(-1.76--0.47)	-0.65	(-1.33-0.04)	0.4450	0.1785	0.0128	0.1477
Extracellular fluid	-0.84	(-1.16--0.52)	-0.40	(-1.12-0.31)	-0.68	(-1.44-0.07)	0.1399	0.1965	0.4767	0.6315
Protein mass	-1.29	(-1.58--1.01)	-0.89	(-1.54--0.25)	-0.61	(-1.29-0.07)	0.3532	0.1775	0.0469	0.1751
Mineral mass	-0.96	(-1.17--0.75)	-0.66	(-1.14--0.19)	-0.51	(-1.02--0.01)	0.2354	0.1310	0.0727	0.1993
Body fat mass	1.50	(0.36-2.63)	2.07	(-0.50-4.63)	0.62	(-2.10-3.33)	-0.2670	0.7063	0.7055	0.7375
Total body water	-1.30	(-1.59--1.02)	-0.87	(-1.51--0.23)	-0.62	(-1.30-0.06)	0.3583	0.1766	0.0427	0.1751
Muscle mass	-1.30	(-1.58--1.01)	-0.91	(-1.55--0.26)	-0.63	(-1.30-0.05)	0.3452	0.1765	0.0508	0.1751
Lean body mass	-1.28	(-1.56--1.00)	-0.87	(-1.51--0.24)	-0.62	(-1.29-0.05)	0.3407	0.1742	0.0509	0.1751
Body fat percentage	1.96	(1.12-2.81)	1.88	(-0.02-3.79)	0.68	(-1.34-2.70)	-0.5449	0.5250	0.2995	0.4852
Visceral fat percentage	0.85	(0.66-1.04)	1.00	(0.57-1.43)	0.71	(0.26-1.17)	-0.0287	0.1186	0.8085	0.8085
Obesity degree	-0.18	(-0.57-0.21)	0.08	(-0.80-0.96)	-0.06	(-0.99-0.87)	0.0952	0.2417	0.6936	0.7375
Fasting blood sugar	6.41	(5.67-7.14)	5.39	(3.74-7.05)	6.07	(4.32-7.82)	-0.3118	0.4559	0.4942	0.6315

	Participation in regular exercise (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up) in women									
	No / No / No N=645		No / No / Yes N=127		No / Yes / Yes N=114					
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
HbA1c	4.00	(3.34-4.66)	5.99	(4.51-7.47)	4.24	(2.68-5.81)	0.4405	0.4086	0.2813	0.4852
Fasting Insulin	27.91	(22.41-33.41)	27.30	(14.91-39.70)	22.30	(9.17-35.42)	-2.4323	3.4156	0.4766	0.6315
Total cholesterol	6.16	(4.89-7.43)	5.26	(2.39-8.12)	2.85	(-0.18-5.88)	-1.5261	0.7887	0.0533	0.1751
HDL cholesterol	-0.29	(-1.78-1.20)	-0.74	(-4.08-2.61)	1.30	(-2.24-4.85)	0.5836	0.9223	0.5270	0.6380
LDL cholesterol	9.42	(7.44-11.40)	9.89	(5.43-14.35)	5.73	(1.01-10.46)	-1.4473	1.2293	0.2394	0.4852
Triglyceride	23.92	(19.50-28.34)	9.65	(-0.30-19.61)	8.69	(-1.85-19.23)	-8.7539	2.7448	0.0015	0.0340

* LSmeans of relative changes (%)

Adjusting for age

Appendix 16. Relative changes in clinical parameters between at baseline (3rd wave) and at 2nd follow-up (5th wave) by changes in regular exercise behavior in men who participated in regular exercise at baseline (Ansan Ansung cohort study)

	Participation in regular exercise (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)									
	Yes / Yes / Yes N=332		Yes / Yes / No N=90		Yes / No / No N=93					
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
SBP	5.66	(4.55-6.77)	4.57	(2.44-6.71)	5.13	(3.03-7.23)	-0.3734	0.5828	0.5220	0.9379
DBP	4.02	(2.86-5.18)	4.66	(2.44-6.88)	4.14	(1.95-6.33)	0.1347	0.6067	0.8243	0.9379
Waist circumference	0.02	(-0.51-0.56)	0.45	(-0.58-1.49)	0.86	(-0.15-1.88)	0.4203	0.2817	0.1363	0.8568
Hip circumference	-0.58	(-0.91--0.24)	-0.60	(-1.25-0.05)	-0.48	(-1.12-0.16)	0.0384	0.1772	0.8286	0.9379
Waist hip ratio	0.62	(0.19-1.05)	1.07	(0.24-1.89)	1.33	(0.52-2.15)	0.3692	0.2262	0.1032	0.8568
Intracellular fluid	-0.51	(-0.88--0.15)	-0.89	(-1.58--0.19)	-0.60	(-1.29-0.08)	-0.0892	0.1901	0.6390	0.9379
Extracellular fluid	-0.31	(-0.68-0.06)	-0.36	(-1.08-0.35)	-0.13	(-0.83-0.57)	0.0687	0.1945	0.7241	0.9379
Protein mass	-0.43	(-0.78--0.09)	-0.77	(-1.43--0.10)	-0.39	(-1.05-0.26)	-0.0268	0.1815	0.8827	0.9379
Mineral mass	-0.42	(-0.70--0.13)	-0.60	(-1.14--0.05)	-0.38	(-0.92-0.16)	-0.0073	0.1494	0.9611	0.9611
Body fat mass	2.66	(0.87-4.44)	3.83	(0.41-7.26)	2.67	(-0.71-6.04)	0.1606	0.9360	0.8639	0.9379
Total body water	-0.46	(-0.81--0.12)	-0.75	(-1.41--0.09)	-0.43	(-1.08-0.22)	-0.0234	0.1806	0.8971	0.9379
Muscle mass	-0.37	(-0.72--0.01)	-0.71	(-1.40--0.03)	-0.46	(-1.13-0.21)	-0.0860	0.1861	0.6442	0.9379
Lean body mass	-0.44	(-0.78--0.10)	-0.72	(-1.37--0.06)	-0.44	(-1.08-0.21)	-0.0367	0.1787	0.8374	0.9379
Body fat percentage	2.28	(0.78-3.78)	3.57	(0.69-6.45)	3.37	(0.53-6.20)	0.6425	0.7865	0.4143	0.9379
Visceral fat percentage	1.08	(0.83-1.32)	1.11	(0.65-1.57)	1.29	(0.83-1.74)	0.0962	0.1260	0.4457	0.9379
Obesity degree	0.56	(0.09-1.04)	0.52	(-0.39-1.43)	0.35	(-0.55-1.25)	-0.0982	0.2485	0.6929	0.9379
Fasting blood sugar	5.49	(4.35-6.64)	8.98	(6.78-11.18)	7.76	(5.59-9.93)	1.4456	0.6031	0.0169	0.3886

	Participation in regular exercise (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)									
	Yes / Yes / Yes N=332		Yes / Yes / No N=90		Yes / No / No N=93					
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
HbA1c	2.89	(2.11-3.67)	4.74	(3.25-6.24)	3.57	(2.09-5.04)	0.5421	0.4096	0.1863	0.8568
Fasting Insulin	31.42	(23.64-39.20)	52.71	(37.78-67.64)	38.10	(23.38-52.81)	5.7267	4.0927	0.1623	0.8568
Total cholesterol	4.34	(2.77-5.91)	5.29	(2.28-8.30)	3.30	(0.34-6.27)	-0.3230	0.8227	0.6948	0.9379
HDL cholesterol	1.34	(-0.72-3.40)	1.12	(-2.82-5.07)	-1.00	(-4.89-2.89)	-1.0423	1.0777	0.3339	0.9379
LDL cholesterol	6.48	(2.75-10.20)	14.79	(7.64-21.94)	8.02	(0.98-15.07)	1.7755	1.9577	0.3649	0.9379
Triglyceride	19.77	(13.81-25.73)	15.17	(3.74-26.61)	16.70	(5.43-27.97)	-1.9407	3.1231	0.5346	0.9379

* LSmeans of relative changes (%)

Adjusting for age

Appendix 17. Relative changes in clinical parameters between at baseline (3rd wave) and at 2nd follow-up (5th wave) by changes in regular exercise behavior in women who participated in regular exercise at baseline (Ansan Ansung cohort study)

	Participation in regular exercise (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)									
	Yes / Yes / Yes N=303		Yes / Yes / No N=86		Yes / No / No N=121					
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
SBP	5.24	(3.99-6.49)	5.28	(2.93-7.63)	3.66	(1.68-5.64)	-0.7211	0.5848	0.2181	0.4447
DBP	3.50	(2.30-4.70)	4.94	(2.69-7.19)	2.58	(0.68-4.48)	-0.3004	0.5624	0.5935	0.6500
Waist circumference	0.32	(-0.31-0.96)	0.43	(-0.76-1.61)	0.72	(-0.27-1.72)	0.1917	0.2948	0.5157	0.6243
Hip circumference	0.27	(-0.08-0.63)	-0.11	(-0.78-0.56)	0.04	(-0.53-0.60)	-0.1409	0.1671	0.3997	0.5407
Waist hip ratio	0.08	(-0.46-0.63)	0.54	(-0.49-1.56)	0.68	(-0.19-1.54)	0.3101	0.2557	0.2259	0.4447
Intracellular fluid	-0.53	(-0.94--0.12)	-0.80	(-1.57--0.03)	-1.06	(-1.71--0.41)	-0.2669	0.1922	0.1655	0.4447
Extracellular fluid	-0.27	(-0.71-0.16)	-0.75	(-1.57-0.07)	-0.12	(-0.81-0.57)	0.0312	0.2048	0.8790	0.8790
Protein mass	-0.43	(-0.83--0.04)	-0.82	(-1.56--0.07)	-0.71	(-1.34--0.08)	-0.1600	0.1858	0.3896	0.5407
Mineral mass	-0.35	(-0.65--0.05)	-0.59	(-1.15--0.03)	-0.58	(-1.05--0.11)	-0.1255	0.1391	0.3675	0.5407
Body fat mass	0.84	(-0.81-2.50)	1.72	(-1.39-4.82)	3.45	(0.84-6.07)	1.2687	0.7731	0.1014	0.4447
Total body water	-0.45	(-0.86--0.04)	-0.80	(-1.57--0.02)	-0.57	(-1.23-0.08)	-0.0854	0.1932	0.6585	0.6884
Muscle mass	-0.46	(-0.86--0.06)	-0.79	(-1.54--0.05)	-0.76	(-1.39--0.13)	-0.1663	0.1862	0.3723	0.5407
Lean body mass	-0.45	(-0.86--0.03)	-0.79	(-1.57-0.00)	-0.96	(-1.62--0.30)	-0.2641	0.1950	0.1762	0.4447
Body fat percentage	0.75	(-0.48-1.97)	1.58	(-0.72-3.88)	2.75	(0.82-4.69)	0.9899	0.5729	0.0846	0.4447
Visceral fat percentage	0.90	(0.59-1.20)	1.16	(0.58-1.74)	1.29	(0.81-1.78)	0.2043	0.1440	0.1567	0.4447
Obesity degree	0.28	(-0.34-0.91)	0.44	(-0.74-1.62)	1.02	(0.03-2.02)	0.3513	0.2936	0.2320	0.4447
Fasting blood sugar	6.08	(5.05-7.11)	6.01	(4.08-7.94)	6.68	(5.05-8.30)	0.2675	0.4810	0.5784	0.6500

	Participation in regular exercise (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)									
	Yes / Yes / Yes N=303		Yes / Yes / No N=86		Yes / No / No N=121					
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	Beta	SE	p-value	p-fdr.adj
HbA1c	4.45	(3.72-5.19)	4.26	(2.88-5.64)	5.03	(3.87-6.20)	0.2500	0.3436	0.4672	0.5969
Fasting Insulin	30.61	(22.86-38.37)	32.82	(18.27-47.37)	19.13	(6.86-31.39)	-5.0690	3.6281	0.1630	0.4447
Total cholesterol	4.77	(3.02-6.51)	8.11	(4.84-11.39)	8.97	(6.21-11.73)	2.2090	0.8157	0.0070	0.1608
HDL cholesterol	-0.36	(-2.42-1.71)	3.40	(-0.48-7.28)	-2.93	(-6.20-0.34)	-0.8603	0.9716	0.3763	0.5407
LDL cholesterol	6.77	(4.01-9.52)	10.58	(5.42-15.75)	11.93	(7.58-16.29)	2.6881	1.2875	0.0373	0.4291
Triglyceride	22.35	(15.80-28.91)	22.76	(10.46-35.06)	33.41	(23.04-43.78)	5.0925	3.0662	0.0974	0.4447

* LSmeans of relative changes (%)

Adjusting for age

Appendix 18. Characteristics of study population at baseline by patterns of participation in regular exercise (Ansan Ansung cohort study)

	Men						Women					
	No exercise consistently		Regular exercise consistently				No exercise consistently		Regular exercise consistently			
	N=576		N=332				N=645		N=303			
	N	(%)	N	(%)	p-value		N	(%)	N	(%)	p-value	
Age, Mean ± SD	55.7 ± 8.60		52.2 ± 7.16		<0.0001 [a]		55.7 ± 8.74		51.6 ± 6.81		<0.0001 [a]	
40-44	32	(5.6)	22	(6.6)	<0.0001 [b]		35	(5.4)	27	(8.9)	<0.0001 [b]	
45-49	148	(25.7)	136	(41.0)			176	(27.3)	122	(40.3)		
50-54	123	(21.4)	74	(22.3)			122	(18.9)	73	(24.1)		
55-59	76	(13.2)	47	(14.2)			81	(12.6)	35	(11.6)		
60-64	69	(12.0)	25	(7.5)			90	(14.0)	27	(8.9)		
65-69	81	(14.1)	18	(5.4)			95	(14.7)	14	(4.6)		
70-74	47	(8.2)	10	(3.0)			46	(7.1)	5	(1.7)		
Education												
≤Middle school	285	(49.5)	64	(19.3)	<0.0001 [b]		402	(62.3)	136	(44.9)	<0.0001 [b]	
High school	207	(35.9)	144	(43.4)			155	(24.0)	130	(42.9)		
≥College	69	(12.0)	124	(37.4)			30	(4.7)	35	(11.6)		
Unknown	15	(2.6)	0	(0.0)			58	(9.0)	2	(0.7)		

	Men						Women					
	No exercise consistently		Regular exercise consistently				No exercise consistently		Regular exercise consistently			
	N=576		N=332				N=645		N=303			
	N	(%)	N	(%)		p-value	N	(%)	N	(%)		p-value
Income(₩10,000)												
<200	335	(58.2)	82	(24.7)		<0.0001 [b]	430	(66.7)	124	(40.9)		<0.0001 [b]
200-400	177	(30.7)	146	(44.0)			157	(24.3)	116	(38.3)		
≥400	60	(10.4)	103	(31.0)			49	(7.6)	60	(19.8)		
Unknown	4	(0.7)	1	(0.3)			9	(1.4)	3	(1.0)		
Marital status												
Living with spouse	549	(95.3)	325	(97.9)		0.0487 [b]	537	(83.3)	276	(91.1)		0.0015 [b]
Living alone	27	(4.7)	7	(2.1)			107	(16.6)	27	(8.9)		
Unknown							1	(0.2)	0	(0.0)		
Current occupation												
Office	91	(15.8)	167	(50.3)		<0.0001[b]	42	(6.5)	29	(9.6)		<0.0001[b]
Manual	448	(77.8)	137	(41.3)			396	(61.4)	82	(27.1)		
Unemployed/House wives	32	(5.6)	27	(8.1)			192	(29.8)	187	(61.7)		
Soldier/etc.	5	(0.9)	0	(0.0)			15	(2.3)	5	(1.7)		
Unknown	0	(0.0)	1	(0.3)								

	Men					Women				
	No exercise consistently		Regular exercise consistently			No exercise consistently		Regular exercise consistently		
	N=576		N=332			N=645		N=303		
	N	(%)	N	(%)	p-value	N	(%)	N	(%)	p-value
BMI										
<18.5	24	(4.2)	4	(1.2)	<0.0001 [b]	12	(1.9)	3	(1.0)	0.2362 [b]
18.5-23	235	(40.8)	83	(25.0)		232	(36.0)	95	(31.4)	
23-25	149	(25.9)	114	(34.3)		158	(24.5)	93	(30.7)	
25-30	160	(27.8)	127	(38.3)		217	(33.6)	102	(33.7)	
≥30	8	(1.4)	4	(1.2)		26	(4.0)	10	(3.3)	
Smoking										
Never	139	(24.1)	107	(32.2)	<0.0001 [b]	633	(98.1)	296	(97.7)	0.5777 [b]
Former	167	(29.0)	151	(45.5)		4	(0.6)	1	(0.3)	
Current	269	(46.7)	74	(22.3)		8	(1.2)	6	(2.0)	
Unknown	1	(0.2)	0	(0.0)						
Drinking										
Never	123	(21.4)	57	(17.2)	0.1509 [b]	485	(75.2)	190	(62.7)	0.0004 [b]
Former	41	(7.1)	18	(5.4)		8	(1.2)	5	(1.7)	
Current	412	(71.5)	257	(77.4)		152	(23.6)	108	(35.6)	

	Men			Women		
	No exercise consistently	Regular exercise consistently		No exercise consistently	Regular exercise consistently	
	N=576	N=332		N=645	N=303	
	N (%)	N (%)	p-value	N (%)	N (%)	p-value
Menopause status						
Pre-menopause				47 (7.3)	29 (9.6)	0.0794
Changed pre to post				26 (4.0)	22 (7.3)	
Post menopause				231 (35.8)	103 (34.0)	
Unknown				341 (52.9)	149 (49.2)	

[a] Wilcoxon test

[b] Chi-square test

Appendix 19. Characteristics of study population at baseline by changes in regular exercise behavior among who did not participate in regular exercise at baseline (Ansan Ansung cohort study)

	Men (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)												Women (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)											
	No / No / No / N=576				No / No / Yes N=98				No / Yes / Yes N=83				No / No / No / N=645				No / No / Yes N=127				No / Yes / Yes N=114			
	N	(%)			N	(%)			N	(%)		p-value	N	(%)			N	(%)			N	(%)		p-value
Age, Mean ± SD	55.7 ± 8.60				55.0 ± 7.94				52.0 ± 6.57			0.0009 [a]	55.7 ± 8.74				53.4 ± 8.38				52.5 ± 7.29			0.0002 [a]
40-44	32	(5.6)			5	(5.1)			6	(7.2)		0.0509 [b]	35	(5.4)			9	(7.1)			11	(9.7)		0.0037 [b]
45-49	148	(25.7)			26	(26.5)			29	(34.9)			176	(27.3)			48	(37.8)			40	(35.1)		
50-54	123	(21.4)			19	(19.4)			24	(28.9)			122	(18.9)			25	(19.7)			23	(20.2)		
55-59	76	(13.2)			20	(20.4)			12	(14.5)			81	(12.6)			17	(13.4)			20	(17.5)		
60-64	69	(12.0)			13	(13.3)			5	(6.0)			90	(14.0)			10	(7.9)			9	(7.9)		
65-69	81	(14.1)			11	(11.2)			7	(8.4)			95	(14.7)			8	(6.3)			10	(8.8)		
70-74	47	(8.2)			4	(4.1)			0	(0.0)			46	(7.1)			10	(7.9)			1	(0.9)		
Education																								
≤Middle school	285	(49.5)			42	(42.9)			24	(28.9)		0.0045 [b]	402	(62.3)			76	(59.8)			73	(64.0)		0.4692 [b]
High school	207	(35.9)			39	(39.8)			40	(48.2)			155	(24.0)			36	(28.4)			31	(27.2)		
≥College	69	(12.0)			15	(15.3)			18	(21.7)			30	(4.7)			10	(7.9)			9	(7.9)		
Unknown	15	(2.6)			2	(2.0)			1	(1.2)			58	(9.0)			5	(3.9)			1	(0.9)		

	Men (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)							Women (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)						
	No / No / No / N=576		No / No / Yes N=98		No / Yes / Yes N=83			No / No / No / N=645		No / No / Yes N=127		No / Yes / Yes N=114		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value
Income(₩10,000)														
<200	335	(58.2)	43	(43.9)	26	(31.3)	<0.0001 [b]	430	(66.7)	80	(63.0)	56	(49.1)	0.0001 [b]
200-400	177	(30.7)	35	(35.7)	39	(47.0)		157	(24.3)	25	(19.7)	43	(37.7)	
≥400	60	(10.4)	19	(19.4)	17	(20.5)		49	(7.6)	21	(16.5)	14	(12.3)	
Unknown	4	(0.7)	1	(1.0)	1	(1.2)		9	(1.4)	1	(0.8)	4	(0.9)	
Marital status														
Living with spouse	549	(95.3)	97	(99.0)	79	(95.2)	0.2390[b]	537	(83.3)	109	(85.8)	96	(84.2)	0.7866 [b]
Living alone	27	(4.7)	1	(1.0)	4	(4.8)		107	(16.6)	18	(14.2)	18	(15.8)	
Unknown								1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Current occupation														
Office	91	(15.8)	32	(32.7)	31	(37.4)	<0.0001[b]	42	(6.5)	13	(10.2)	16	(14.0)	0.0521[b]
Manual	448	(77.8)	60	(61.2)	45	(54.2)		396	(61.4)	71	(55.9)	54	(47.4)	
Unemployed/House wives	32	(5.6)	6	(6.1)	6	(7.2)		192	(29.8)	40	(31.5)	41	(36.0)	
Soldier/etc.	5	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.2)		15	(2.3)	3	(2.4)	3	(2.6)	
Unknown	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)								

	Men (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)							Women (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)						
	No / No / No / N=576		No / No / Yes N=98		No / Yes / Yes N=83			No / No / No / N=645		No / No / Yes N=127		No / Yes / Yes N=114		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value
BMI														
<18.5	24	(4.2)	1	(1.0)	0	(0.0)	0.0012[b]	12	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0.0257[b]
18.5-23	235	(40.8)	42	(42.9)	17	(20.5)		232	(36.0)	54	(42.5)	28	(24.6)	
23-25	149	(25.9)	29	(29.6)	35	(42.2)		158	(24.5)	27	(21.3)	39	(34.2)	
25-30	160	(27.8)	26	(26.5)	31	(37.4)		217	(33.6)	44	(34.7)	38	(33.3)	
≥30	8	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)		26	(4.0)	2	(1.6)	8	(7.0)	
Smoking														
Never	139	(24.1)	31	(31.6)	19	(22.9)	0.0040[b]	633	(98.1)	122	(96.1)	111	(97.4)	0.6864[b]
Former	167	(29.0)	36	(36.7)	37	(44.6)		4	(0.6)	2	(1.6)	1	(0.9)	
Current	269	(46.7)	31	(31.6)	27	(32.5)		8	(1.2)	3	(2.4)	2	(1.8)	
Unknown	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)								
Drinking														
Never	123	(21.4)	25	(25.5)	17	(20.5)	0.1560[b]	485	(75.2)	87	(68.5)	80	(70.2)	0.4206[b]
Former	41	(7.1)	2	(2.0)	2	(2.4)		8	(1.2)	1	(0.8)	2	(1.8)	
Current	412	(71.5)	71	(72.5)	64	(77.1)		152	(23.6)	39	(30.7)	32	(28.1)	

	Men (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)				Women (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)			
	No / No / No / N=576	No / No / Yes N=98	No / Yes / Yes N=83		No / No / No / N=645	No / No / Yes N=127	No / Yes / Yes N=114	
	N (%)	N (%)	N (%)	p-value	N (%)	N (%)	N (%)	p-value
Menopause status								
Pre-menopause					47 (7.3)	8 (6.3)	7 (6.1)	0.0969 [b]
Changed pre to post					26 (4.0)	8 (6.3)	10 (8.8)	
Post menopause					231 (35.8)	34 (26.8)	31 (27.2)	
Unknown					341 (52.9)	77 (60.6)	66 (57.9)	

[a] Kruskal-wallis test

[b] Chi-square test

Appendix 20. Characteristics of study population at baseline by changes in regular exercise behavior among who participated in regular exercise at baseline (Ansan Ansung cohort study)

	Men (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)							Women (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)						
	Yes / Yes / Yes / N=332		Yes / Yes / No/ N=90		Yes / No/ No/ N=93			Yes / Yes / Yes / N=303		Yes / Yes / No/ N=86		Yes / No/ No/ N=121		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value
Age, Mean ± SD	52.2 ± 7.16		52.9 ± 7.85		53.7 ± 8.69		0.2086 [a]	51.6 ± 6.81		52.6 ± 7.82		52.5 ± 7.81		0.3603 [a]
40-44	22	(6.6)	4	(4.4)	7	(7.5)	0.3479 [b]	27	(8.9)	5	(5.8)	8	(6.6)	0.4711 [b]
45-49	136	(41.0)	35	(38.9)	37	(39.8)		122	(40.3)	39	(45.4)	50	(41.3)	
50-54	74	(22.3)	19	(21.1)	13	(14.0)		73	(24.1)	14	(16.3)	25	(20.7)	
55-59	47	(14.2)	15	(16.7)	9	(9.7)		35	(11.6)	11	(12.8)	16	(13.2)	
60-64	25	(7.5)	5	(5.6)	11	(11.8)		27	(8.9)	8	(9.3)	7	(5.8)	
65-69	18	(5.4)	8	(8.9)	10	(10.8)		14	(4.6)	4	(4.7)	9	(7.4)	
70-74	10	(3.0)	4	(4.4)	6	(6.5)		5	(1.7)	5	(5.8)	6	(5.0)	
Education														
≤Middle school	64	(19.3)	30	(33.3)	31	(33.3)	<0.0001 [b]	136	(44.9)	42	(48.8)	64	(52.9)	0.0974 [b]
High school	144	(43.4)	39	(43.3)	48	(51.6)		130	(42.9)	30	(34.9)	44	(36.4)	
≥College	124	(37.4)	19	(21.1)	14	(15.1)		35	(11.6)	10	(11.6)	5	(4.1)	
Unknown	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)		2	(0.7)	4	(4.7)	8	(6.6)	

	Men (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)							Women (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)						
	Yes / Yes / Yes / N=332		Yes / Yes / No/ N=90		Yes / No/ No/ N=93			Yes / Yes / Yes / N=303		Yes / Yes / No/ N=86		Yes / No/ No/ N=121		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value
Income(₩10,000)														
<200	82	(24.7)	26	(28.9)	39	(41.9)	0.0081 [b]	124	(40.9)	38	(44.2)	58	(47.9)	0.6670 [b]
200-400	146	(44.0)	43	(47.8)	38	(40.9)		116	(38.3)	33	(38.4)	42	(34.7)	
≥400	103	(31.0)	21	(23.3)	16	(17.2)		60	(19.8)	13	(15.1)	20	(16.5)	
Unknown	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)		3	(1.0)	2	(2.3)	1	(0.8)	
Marital status														
Living with spouse	325	(97.9)	87	(96.7)	93	(100)	0.2459 [b]	276	(91.1)	80	(93.0)	104	(86.0)	0.2506 [b]
Living alone	7	(2.1)	3	(3.3)	0	(0.0)		27	(8.9)	6	(7.0)	16	(13.2)	
Unknown								0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	
Current occupation														
Office	167	(50.3)	30	(33.3)	28	(30.1)	0.0013 [b]	29	(9.6)	6	(7.0)	10	(8.3)	0.6247 [b]
Manual	137	(41.3)	50	(55.6)	57	(61.3)		82	(27.1)	26	(30.2)	41	(33.9)	
Unemployed/House wives	27	(8.1)	10	(11.1)	8	(8.6)		187	(61.7)	51	(59.3)	69	(57.0)	
Soldier/etc.	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		5	(1.7)	3	(3.5)	1	(0.8)	
Unknown	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)								

	Men (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)							Women (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)						
	Yes / Yes / Yes / N=332		Yes / Yes / No/ N=90		Yes / No/ No/ N=93			Yes / Yes / Yes / N=303		Yes / Yes / No/ N=86		Yes / No/ No/ N=121		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value
BMI														
<18.5	4	(1.2)	2	(2.2)	2	(1.2)	0.0859 [b]	3	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0.7783 [b]
18.5-23	83	(25.0)	22	(24.4)	35	(37.6)		95	(31.4)	32	(37.2)	34	(28.1)	
23-25	114	(34.3)	25	(27.8)	33	(35.5)		93	(30.7)	26	(30.2)	36	(29.8)	
25-30	127	(38.3)	41	(45.6)	22	(23.7)		102	(33.7)	26	(30.2)	47	(38.8)	
≥30	4	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.1)		10	(3.3)	2	(2.3)	4	(3.3)	
Smoking														
Never	107	(32.2)	24	(26.7)	29	(31.2)	0.0256 [b]	296	(97.7)	86	(100)	116	(95.9)	0.4281 [b]
Former	151	(45.5)	40	(44.4)	29	(31.2)		1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.8)	
Current	74	(22.3)	26	(28.9)	35	(37.6)		6	(2.0)	0	(0.0)	4	(3.3)	
Unknown	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)								
Drinking														
Never	57	(17.2)	17	(18.9)	24	(25.8)	0.0174 [b]	190	(62.7)	67	(77.9)	71	(58.7)	0.0469 [b]
Former	18	(5.4)	11	(12.2)	11	(11.8)		5	(1.7)	4	(1.2)	1	(0.8)	
Current	257	(77.4)	62	(68.9)	58	(62.4)		108	(35.6)	18	(20.9)	49	(40.5)	

	Men (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)								Women (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up)							
	Yes / Yes / Yes / N=332		Yes / Yes / No/ N=90		Yes / No/ No/ N=93				Yes / Yes / Yes / N=303		Yes / Yes / No/ N=86		Yes / No/ No/ N=121			
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value		N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value	
Menopause status																
Pre-menopause									29	(9.6)	9	(10.5)	5	(4.1)	0.1775 [b]	
Changed pre to post									22	(7.3)	7	(8.1)	7	(5.8)		
Post menopause									103	(34.0)	23	(26.7)	33	(27.3)		
Unknown									149	(49.2)	47	(54.7)	76	(62.8)		

[a] Kruskal-wallis test

[b] Chi-square test

Appendix 21. Relative changes in clinical parameters between at baseline and at 2nd follow-up by changes in patterns of participation in regular exercise in men (Ansan Ansung cohort study)

	Participation in regular exercise (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up) in men											
	No / No / No		No / No / Yes		No / Yes / Yes		Yes / No / No		Yes / Yes / No		Yes / Yes / Yes	
	N=576		N=98		N=83		N=93		N=90		N=332	
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)
SBP	4.98	(4.10-5.85)	5.22	(3.12-7.32)	5.47	(3.19-7.76)	5.21	(3.05-7.36)	4.62	(2.43-6.81)	5.67	(4.53-6.82)
DBP	2.89	(2.02-3.75)	3.64	(1.56-5.72)	2.64	(0.37-4.90)	3.79	(1.65-5.92)	4.34	(2.17-6.51)	3.72	(2.59-4.86)
Waist circumference	1.01	(0.58-1.44)	0.53	(-0.50-1.56)	0.09	(-1.03-1.22)	0.92	(-0.14-1.98)	0.51	(-0.57-1.59)	0.09	(-0.48-0.65)
Hip circumference	0.01	(-0.26-0.27)	-0.42	(-1.06-0.22)	-0.66	(-1.36-0.04)	-0.43	(-1.09-0.23)	-0.54	(-1.21-0.12)	-0.51	(-0.86--0.16)
Waist hip ratio	1.04	(0.67-1.41)	0.93	(0.05-1.82)	0.76	(-0.20-1.73)	1.34	(0.43-2.25)	1.07	(0.14-1.99)	0.61	(0.13-1.10)
Intracellular fluid	-0.81	(-1.14--0.47)	0.12	(-0.69-0.93)	-0.67	(-1.56-0.21)	-0.77	(-1.60-0.07)	-1.05	(-1.90--0.20)	-0.67	(-1.11--0.23)
Extracellular fluid	0.11	(-0.23-0.46)	0.34	(-0.48-1.17)	0.02	(-0.88-0.91)	-0.18	(-1.02-0.66)	-0.43	(-1.29-0.43)	-0.39	(-0.84-0.06)
Protein mass	-0.51	(-0.81--0.21)	0.25	(-0.47-0.96)	-0.47	(-1.25-0.31)	-0.52	(-1.25-0.22)	-0.90	(-1.65--0.15)	-0.57	(-0.96--0.17)
Mineral mass	-0.45	(-0.69--0.21)	0.13	(-0.45-0.71)	-0.39	(-1.02-0.24)	-0.48	(-1.07-0.11)	-0.70	(-1.30--0.10)	-0.53	(-0.85--0.22)
Body fat mass	4.59	(3.08-6.10)	-0.81	(-4.44-2.82)	-0.11	(-4.06-3.84)	2.54	(-1.18-6.27)	3.74	(-0.05-7.52)	2.58	(0.60-4.57)
Total body water	-0.54	(-0.84--0.24)	0.20	(-0.52-0.91)	-0.48	(-1.27-0.30)	-0.56	(-1.30-0.18)	-0.88	(-1.63--0.13)	-0.60	(-0.99--0.20)
Muscle mass	-0.51	(-0.81--0.21)	0.20	(-0.53-0.92)	-0.45	(-1.23-0.34)	-0.58	(-1.33-0.16)	-0.84	(-1.60--0.09)	-0.50	(-0.90--0.11)
Lean body mass	-0.50	(-0.80--0.21)	0.18	(-0.53-0.89)	-0.46	(-1.23-0.31)	-0.56	(-1.29-0.16)	-0.84	(-1.58--0.11)	-0.57	(-0.96--0.18)
Body fat percentage	3.92	(2.68-5.16)	-1.03	(-4.01-1.95)	0.20	(-3.05-3.44)	3.45	(0.39-6.51)	3.66	(0.55-6.77)	2.36	(0.73-4.00)
Visceral fat percentage	1.02	(0.84-1.20)	0.52	(0.09-0.95)	0.55	(0.08-1.02)	1.26	(0.82-1.71)	1.09	(0.64-1.54)	1.05	(0.82-1.29)
Obesity degree	0.40	(0.03-0.77)	-0.10	(-0.99-0.80)	-0.27	(-1.24-0.70)	0.24	(-0.68-1.15)	0.40	(-0.53-1.33)	0.44	(-0.05-0.92)
Fasting blood sugar	7.29	(6.34-8.23)	5.63	(3.36-7.91)	8.65	(6.17-11.12)	7.69	(5.35-10.02)	8.94	(6.57-11.31)	5.49	(4.25-6.73)
HbA1c	3.45	(2.86-4.04)	3.94	(2.52-5.36)	4.72	(3.17-6.26)	3.46	(2.00-4.91)	4.67	(3.19-6.15)	2.86	(2.08-3.64)
Fasting Insulin	37.01	(30.66-43.35)	20.16	(4.91-35.42)	19.85	(3.25-36.46)	37.85	(22.19-53.50)	52.90	(36.98-68.83)	32.09	(23.74-40.44)
Total cholesterol	4.73	(3.46-6.00)	6.72	(3.67-9.77)	0.15	(-3.17-3.47)	3.24	(0.11-6.37)	5.21	(2.03-8.40)	4.26	(2.59-5.93)
HDL cholesterol	0.20	(-1.45-1.85)	3.45	(-0.52-7.42)	-2.47	(-6.79-1.85)	-1.05	(-5.12-3.03)	1.06	(-3.08-5.20)	1.26	(-0.91-3.44)

LDL cholesterol	6.54	(-2.28-15.37)	14.30	(-6.91-35.52)	-38.67	(-61.76--15.57)	8.09	(-13.69-29.86)	15.04	(-7.11-37.19)	6.94	(-4.67-18.55)
Triglyceride	24.51	(19.51-29.52)	12.35	(0.32-24.38)	3.66	(-9.43-16.76)	16.12	(3.77-28.46)	14.84	(2.28-27.40)	19.70	(13.12-26.29)

* LSmeans of relative changes (%)

Adjusting for age

Appendix 22. Relative changes in clinical parameters between at baseline and at 2nd follow-up by changes in patterns of participation in regular exercise in women (Ansan Ansung cohort study)

	Participation in regular exercise (baseline / 1st follow-up / 2nd follow-up) in women											
	No / No / No N=645		No / No / Yes N=127		No / Yes / Yes N=114		Yes / No / No N=121		Yes / Yes / No N=86		Yes / Yes / Yes N=303	
	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)	LSMean*	(95%CL)
SBP	6.58	(5.66-7.50)	5.13	(3.08-7.18)	4.61	(2.45-6.78)	3.95	(1.85-6.06)	5.57	(3.08-8.07)	5.59	(4.25-6.93)
DBP	4.58	(3.70-5.46)	2.87	(0.91-4.83)	2.88	(0.81-4.95)	2.41	(0.40-4.42)	4.77	(2.39-7.15)	3.38	(2.10-4.66)
Waist circumference	0.12	(-0.33-0.57)	0.38	(-0.62-1.38)	-0.38	(-1.43-0.68)	0.70	(-0.33-1.72)	0.40	(-0.82-1.62)	0.32	(-0.33-0.97)
Hip circumference	0.31	(0.03-0.60)	0.48	(-0.15-1.11)	0.73	(0.06-1.39)	0.11	(-0.54-0.76)	-0.04	(-0.81-0.73)	0.35	(-0.06-0.76)
Waist hip ratio	-0.14	(-0.57-0.28)	0.02	(-0.93-0.97)	-0.92	(-1.92-0.09)	0.58	(-0.40-1.55)	0.44	(-0.72-1.59)	0.00	(-0.62-0.62)
Intracellular fluid	-1.46	(-1.75--1.17)	-0.98	(-1.62--0.33)	-0.48	(-1.16-0.20)	-1.21	(-1.87--0.55)	-0.94	(-1.73--0.16)	-0.73	(-1.15--0.31)
Extracellular fluid	-0.80	(-1.11--0.49)	-0.31	(-1.01-0.39)	-0.57	(-1.31-0.17)	-0.19	(-0.90-0.53)	-0.81	(-1.66-0.04)	-0.39	(-0.85-0.06)
Protein mass	-1.22	(-1.51--0.94)	-0.77	(-1.40--0.13)	-0.46	(-1.13-0.21)	-0.84	(-1.49--0.19)	-0.94	(-1.71--0.17)	-0.61	(-1.02--0.20)
Mineral mass	-0.91	(-1.12--0.70)	-0.57	(-1.04--0.10)	-0.41	(-0.90-0.09)	-0.67	(-1.15--0.18)	-0.68	(-1.25--0.11)	-0.48	(-0.78--0.17)
Body fat mass	1.56	(0.41-2.70)	2.09	(-0.46-4.64)	0.62	(-2.07-3.32)	3.35	(0.73-5.97)	1.61	(-1.49-4.71)	0.78	(-0.89-2.44)
Total body water	-1.23	(-1.52--0.95)	-0.75	(-1.39--0.11)	-0.48	(-1.15-0.20)	-0.70	(-1.35--0.04)	-0.92	(-1.69--0.14)	-0.62	(-1.04--0.20)
Muscle mass	-1.23	(-1.51--0.94)	-0.78	(-1.41--0.15)	-0.48	(-1.15-0.19)	-0.88	(-1.53--0.23)	-0.91	(-1.68--0.14)	-0.63	(-1.04--0.22)
Lean body mass	-1.21	(-1.50--0.93)	-0.75	(-1.39--0.12)	-0.48	(-1.15-0.20)	-1.07	(-1.73--0.42)	-0.90	(-1.67--0.12)	-0.61	(-1.03--0.20)
Body fat percentage	1.97	(1.12-2.82)	1.83	(-0.07-3.72)	0.60	(-1.40-2.60)	2.75	(0.80-4.69)	1.57	(-0.73-3.88)	0.80	(-0.44-2.04)
Visceral fat percentage	0.85	(0.65-1.05)	1.00	(0.55-1.44)	0.71	(0.24-1.18)	1.29	(0.84-1.75)	1.16	(0.62-1.70)	0.90	(0.61-1.19)
Obesity degree	-0.16	(-0.57-0.25)	0.13	(-0.78-1.04)	0.00	(-0.96-0.96)	0.98	(0.05-1.92)	0.40	(-0.71-1.50)	0.22	(-0.37-0.81)
Fasting blood sugar	6.41	(5.67-7.14)	5.36	(3.73-6.98)	6.02	(4.30-7.74)	6.68	(5.01-8.35)	6.01	(4.03-7.99)	6.11	(5.05-7.18)
HbA1c	4.01	(3.39-4.62)	6.05	(4.69-7.41)	4.33	(2.89-5.77)	5.03	(3.63-6.42)	4.26	(2.60-5.91)	4.39	(3.50-5.28)
Fasting Insulin	27.65	(22.15-33.14)	26.18	(13.94-38.42)	20.81	(7.88-33.74)	19.59	(7.04-32.14)	33.23	(18.35-48.11)	31.90	(23.91-39.89)
Total cholesterol	6.58	(5.33-7.84)	5.60	(2.80-8.39)	3.16	(0.21-6.11)	8.24	(5.38-11.11)	7.38	(3.98-10.78)	4.11	(2.28-5.93)
HDL cholesterol	-0.31	(-1.78-1.17)	-0.73	(-4.01-2.55)	1.32	(-2.15-4.79)	-2.90	(-6.27-0.46)	3.43	(-0.56-7.42)	-0.35	(-2.49-1.79)

LDL cholesterol	10.04	(8.07-12.00)	10.31	(5.93-14.69)	6.08	(1.45-10.70)	10.86	(6.37-15.35)	9.50	(4.18-14.82)	5.88	(3.02-8.73)
Triglyceride	24.32	(19.83-28.81)	10.38	(0.39-20.37)	9.56	(-1.00-20.12)	32.71	(22.46-42.96)	22.08	(9.93-34.23)	21.34	(14.82-27.87)

* LSmeans of relative changes (%)

Adjusting for age

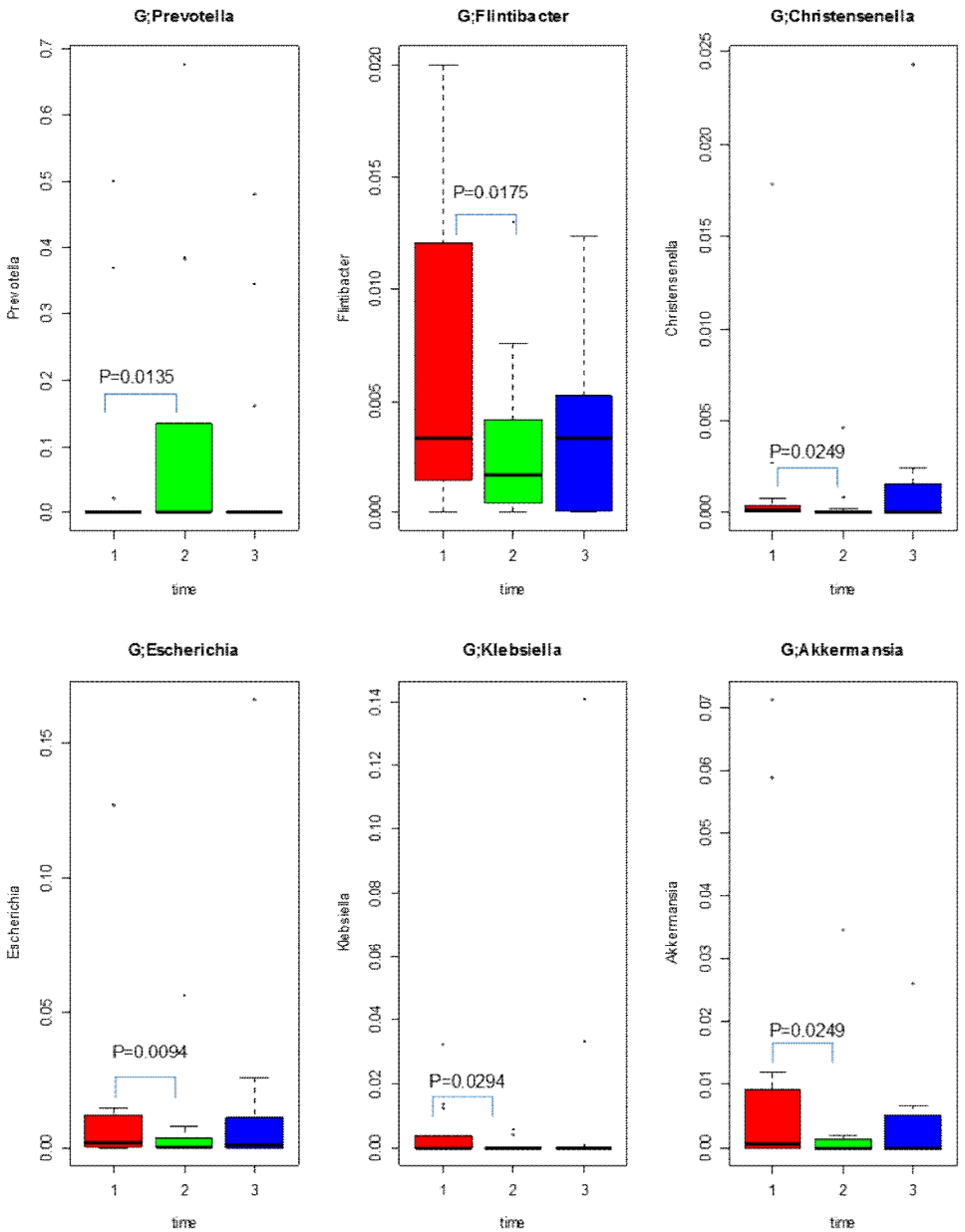
Appendix 23. Consent form for participation in the exercise intervention study

동 의 서

1. 본인은 임상연구에 대해 구두로 설명을 받고 상기 연구 설명문을 읽었으며 담당 연구원과 이 연구에 대하여 충분히 의논하였습니다.
2. 본인은 연구의 위험과 이득에 관하여 들었으며 나의 질문에 만족할 만한 답변을 얻었습니다.
3. 본인은 이 연구에 참여하는 것에 대하여 자발적으로 동의합니다.
4. 본인은 이후의 치료에 영향을 받지 않고 언제든지 연구의 참여를 거부하거나 연구의 참여를 중도에 철회할 수 있고 이러한 결정이 나에게 어떠한 해가 되지 않을 것이라는 것을 알고 있습니다.
5. 본인은 이 설명서 및 동의서에 서명함으로써 의학 연구 목적으로 나의 개인정보가 현행 법률과 규정이 허용하는 범위 내에서 연구자가 수집하고 처리하는데 동의합니다.
6. 본인은 연구 설명문 및 동의서의 사본을 받을 것을 알고 있습니다.

연구대상자 성명	서명	날짜(년/월/일)
시험자/연구자 성명	서명	날짜(년/월/일)
법정대리인 성명	서명	날짜(년/월/일)
(대상자와 대리인과의 관계)		

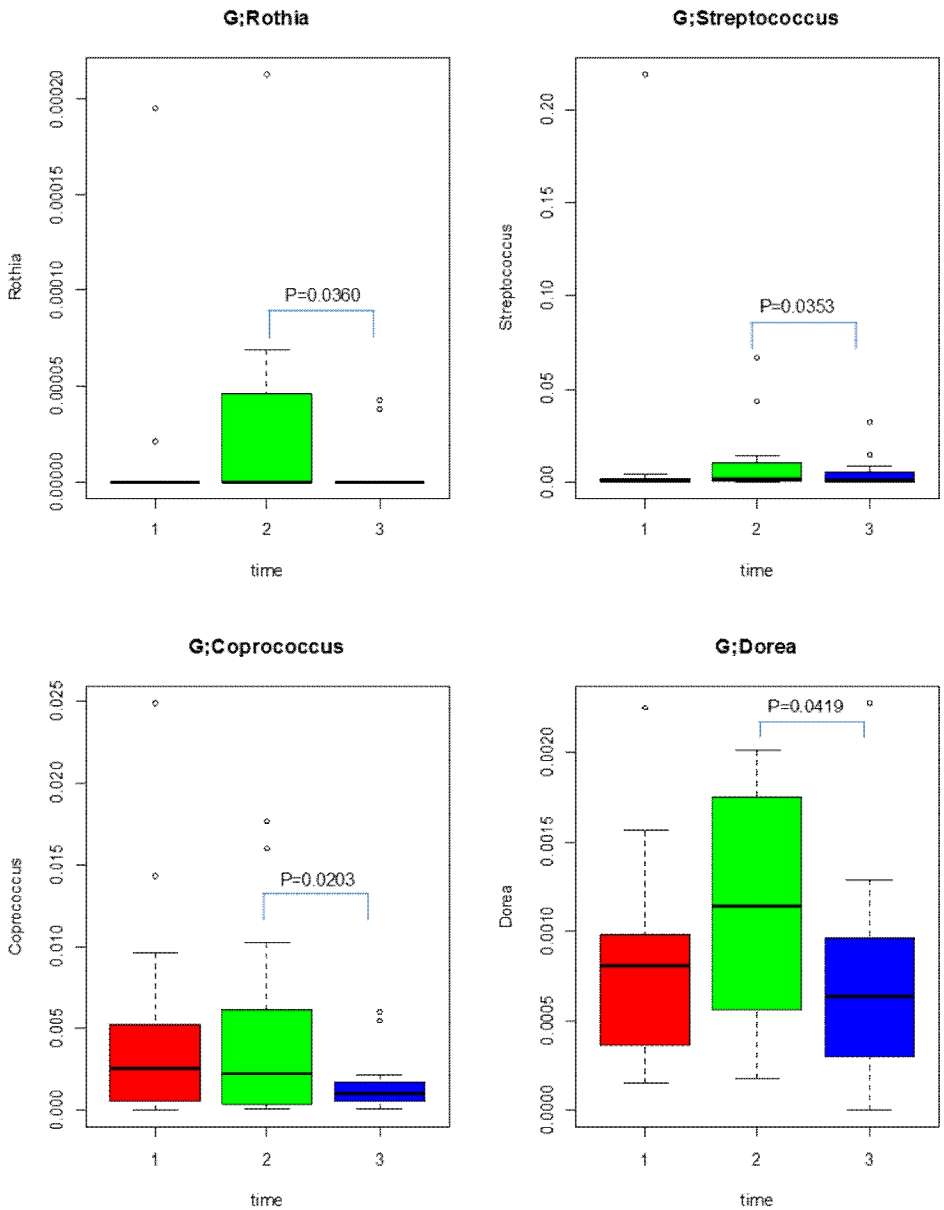
* 미성년자의 대상 연구의 경우, 부 또는 모 2 명의 동의가 필요한 연구에 대하여는 법정대리인 항목을 추가하여 사용
* 참관인의 참여가 예상되는 연구의 경우, 참관인 항목을 추가하여 사용



Appendix 24. Difference of relative abundance between 'baseline (time 1)' and 'after exercise (time 2)' in genus level (Intervention study)

(Wilcoxon signed rank test $p<0.05$)

* None of them were statistically significant after adjusting multiple comparisons



Appendix 25. Difference of relative abundance between 'baseline (time 1)' and 'after exercise (time 2)' in genus level (Intervention study)

(Wilcoxon signed rank test $p<0.05$)

* None of them were statistically significant after adjusting multiple comparisons

Abstract

Background:

A number of studies have shown that physical activity reduces the risk of cardiometabolic diseases including type 2 diabetes, hypertension, and dyslipidemia. However, traditional epidemiology has a major limitation called the “black box” paradigm in that it cannot fully understand complex biological mechanisms. Recently, high-throughput data including genome, metabolome, and microbiome have become available for epidemiological studies as omics techniques have been developed. The availability of these multi-omics biomarkers and the need for understanding biological processes lead to new concepts of systems epidemiology. We aimed to conduct this study following the systems epidemiological approach to understanding the biological process of the effect of physical activity on the prevention of cardiometabolic diseases. First, we examined the indirect effect of clinical parameters as mediators between physical activity and risk of cardiometabolic diseases and visualized the complex relationships between physical activity, various clinical parameters, and risk of cardiometabolic disease through the network. Second, we examined whether the changes in clinical parameters over time differ according to changes in physical activity behavior. Finally, we examined the changes in clinical parameters, metabolites, and the microbiome during physical activity intervention, and visualized integrated relationships at the multi-omics level through a network.

Methods:

The first study included 17,053 subjects aged 40–69 years in the Health

Examinees-Gem (HEXA-G) study from 2004 to 2012. Participation or not in regular exercise at baseline and diagnosis of type 2 diabetes, hypertension, and dyslipidemia at follow-up were investigated by questionnaires. Anthropometric measures and laboratory tests from blood were conducted and data on 42 clinical parameters were collected. We examined the mediation effect of clinical parameters using mediation analyses. Clinical parameter networks were constructed based on the significant differential correlations ($p < 0.05$) between the exercise and non-exercise groups in men and women, respectively.

The second study was conducted using a community-based cohort (Ansan Ansung cohort) from the 3rd wave to the 5th wave. A total of 3,962 men and women aged 40-69 were included and all analyses were performed in men and women, respectively. Participation or not in regular exercise was investigated by questionnaire like as HEXA-G study. According to the combination of regular exercise in each of the 3rd, 4th, and 5th waves (3rd/4th/5th), two groups of no changes in behavior (N/N/N, Y/Y/Y) and 4groups showed changes in behavior were defined. Twenty-three clinical parameters were obtained by anthropometric measurements and laboratory tests from blood. The relative changes (%) in clinical parameters were calculated from the 3rd wave to the 5th wave. The relative changes in clinical parameters according to the patterns and changes in regular exercise behavior were examined by the LSmeans and the general linear model.

The third study included 14 middle-aged women who completed a physical activity intervention. The intervention was conducted with an exercise period of 3 months and a daily life period of 3 months. The amount of objective physical activity was measured by an accelerometer for 2 weeks each during the exercise period and daily life period. Blood collection, fecal collection,

measurements of blood pressure, and test of exercise ability were performed three times: at the enrollment, after exercise period, and after daily life period. Glycemic indicators and lipid-related markers were obtained from blood, and the concentration of 208 blood metabolites was measured through targeted metabolomics. Microbiome data was obtained from fecal samples by 16s rRNA sequencing. The difference in biomarkers before and after the intervention period was examined by the Wilcoxon rank-sum test. The integrated relationship between biomarkers in omics level was examined by Spearman correlation coefficient and visualized via the network.

Results:

We observed significant mediators in 14 and 16 of the clinical parameters in men and women, respectively from the first study. Among the mediators, triglyceride level was a noteworthy mediator in decreasing the risk of CMD with exercise, explaining 23.79% in men and 58.20% in women. A group in which TG is linked to low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol was commonly observed in men and women through the clinical parameter network. Body composition-related markers were likely to play major roles in men, while obesity-related markers seemed to be key factors in women.

In the second study, when comparing the group that did not exercise consistently (N/N/N), and the group that did exercise consistently (Y/Y/Y), there was a difference of changes in waist circumference, hip circumference, and fasting blood glucose in men, and changes in 6 body composition-related markers and 2 lipid-related markers showed differences in women. When the regular exercise group changed into the non-exercise behavior, the fasting blood glucose was

greater increased in men, and the lipid-related markers were more increased in women. Conversely, when the non-exercise group changed into participating in regular exercise, body fat-related markers, fasting insulin, lipid-related markers were increased less or decreased in men, and body composition-related markers decreased less in women. Noteworthy, the triglycerides increased less when the non-exercise behavior changed into a regular exercise in both men and women.

In the intervention study, physical activity decreased during the daily life period compared with the exercise period. After the exercise period, blood pressure, HbA1c, and LDL cholesterol were reduced, and they tended to increase again after the daily life period. During the exercise period, 40 metabolites showed significant changes, and they were correlated with changes in clinical parameters such as blood pressure, HbA1c, and LDL cholesterol in the network.

Conclusion:

This study used various biomarkers including omics to understand the understanding the biological processes of the effect of physical activity on the prevention of cardiometabolic diseases in terms of systems epidemiology. Moreover, not only the potential mechanisms centered on lipid-related markers but also relationships between clinical parameters and metabolites could be suggested by visualization of the integrated relationship between biomarkers in the network. The network analysis which used in this study can be applied to data obtained from untargeted metabolomics or whole-genome sequencing of the microbiome and contribute to identifying novel biomarkers or suggesting more detailed mechanisms.

Keywords: Systems epidemiology, Physical activity, Biomarkers, Network

Student Number: 2015-22035

사사 (Acknowledgement)

신체활동과 심혈관 대사질환 발생 위험에서의 임상지표를 통한 매개효과 및 통합적 관계 평가 연구는 서울대학교 병원(2021)과 서울대학교 병원 연구펀드(0420170310), 한국 연구재단(NRF-2018R1A2A3075397)의 지원을 받아 수행되었으며, 운동 중재에 따른 다중 오믹스 생체지표 변화 및 통합적 관계 평가 연구는 한국 연구재단(NRF-2018R1A2A3075397)의 지원을 받아 수행되다.