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

저체중에 따른 심뇌혈관질환 발생률 및 사망률 분석

Incidence and Mortality of Cardiovascular Disease in Underweight Individuals

2022년 2월

서울대학교 대학원

의학과 가정의학전공

윤 재 문

저체중에 따른 심뇌혈관질환 발생률 및 사망률 분석

지도 교수 조 비 룡

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함
2021년 10월

서울대학교 대학원
의학과 가정의학전공
윤 재 문

윤재문의 의학박사 학위논문을 인준함
2022년 1월

위 원 장 이 해 영 (인)

부위원장 조 비 룡 (인)

위 원 박 도 중 (인)

위 원 박 진 호 (인)

위 원 손 기 영 (인)

초 록

배경: 일반 인구집단에서 저체중과 심뇌혈관질환의 위험도의 연관성을 잘 알려져 있지 않다. 따라서, 본 연구에서는 저체중의 정도에 따른 뇌졸중과 심근경색의 발생률과 사망률을 분석해 보고자 하였다.

방법: 본 연구에서는 국민건강보험공단에서 시행하는 국가건강검진을 받은 인구 집단을 연구 대상자로 하였다. 2009년 1월 1일부터 2012년 12월 31일 사이에 1회 이상 건강검진을 받은 대상자를 2016년 12월 31일까지 공단청구자료를 통해 추적관찰 하였다. 심뇌혈관질환의 발생은 뇌졸중 또는 심근경색으로 입원한 것으로 조작적 정의를 하였다. 심뇌혈관질환으로 인한 사망은 통계청과 연계된 사망원인을 이용하여 정의하였다. 저체중은 체질량지수(kg/m^2)를 기준으로 경도(17이상 18.5미만), 중등도(16이상 17미만), 중증(16 미만)의 3단계의 등급으로 분류하였다. 콕스 비례위험 회귀분석을 이용하여 분석하였으며, 심뇌혈관질환의 위험요인으로 알려져 있는 연령, 성별, 혈압, 혈당, 지질상태, 신기능, 허리둘레, 생활습관(음주, 흡연, 신체활동)을 교란요인으로 보정하였다.

결과: 총 4,164,364명의 대상자를 27,449,902인년 추적관찰 하였다. 추적관찰 기간 동안 총 사망자는 121,080명 있었다. 뇌졸중의 경우 정상 체중 집단과 비교할 때, 저체중의 경도, 중증도, 중증 집단에서 질병 발생 위험도가 각각 1.10 (1.06-1.15), 1.11 (1.02-1.20), 1.38 (1.24-1.53)로 통계적으로 유의한 증가가 관찰되었다. 심근경색의 경우에도 질병 발생 위험도가 1.19 (1.14-1.25), 1.40 (1.27-1.53), 1.86 (1.64-2.11)로 유의한 증가가 관찰되었다.

뇌혈관 질환의 사망률도, 정상체중집단과 비교할 때, 저체중의 정도에

따라 16.3(1.53-1.74), 1.77(1.56-2.00), 2.43(2.08-2.84)로 유의한 증가가 관찰되었다. 허혈성 심장질환의 사망률도 1.53(1.40-1.66), 1.96(1.69-2.29), 3.25(2.71-3.88)로 유의한 증가가 관찰되었다. 하지만, 저체중에서 정상체중으로 회복한 경우 정상체중을 유지한 군에 비하여 뇌졸중과 심근경색의 발생은 각각 1.17(1.08-1.26), 1.25(1.13-1.39)로 위험도가 증가하는 것으로 나타났다.

결론: 저체중의 정도에 따라서, 뇌졸중, 심근경색과 같은 심뇌혈관질환의 발생률과 사망률이 증가하는 것이 확인되었다. 하지만, 저체중에서 정상체중으로의 변화가 심뇌혈관질환 발생 위험도의 개선을 보여주지 못하였다. 따라서, 저체중 집단에서 심뇌혈관질환 위험관리를 위한 임상적 제안을 위해서는 추가적인 연구가 필요하겠다.

주요어 : 저체중, 심뇌혈관질환, 심근경색, 뇌졸중, 발생률, 사망률

학 번 : 2014-30658

목 차

제 1 장 서론 1
제 1 절 연구의 배경 1
제 2 절 연구 목적 5

제 2 장 연구 방법 6
제 1 절 자료원 및 연구 대상 6
제 2 절 결과 변수의 정의 8
제 3 절 독립 변수의 정의 9
제 4 절 교란 변수의 정의 10
제 5 절 통계 분석 11

제 3 장 연구 결과 13
제 1 절 연구 대상의 특성 13
제 2 절 저체중 정도에 따른 심뇌혈관 질환 발생률 분석 16
제 3 절 심뇌혈관 질환 발생률에 대한 층화 분석 20
제 4 절 민감도 분석 25
제 5 절 체중 변화와 심뇌혈관 질환 발생률 분석 27
제 6 절 총 사망률 및 심뇌혈관 사망률 분석 30

제 4 장 연구 고찰 32
제 1 절 연구 결과의 요약 32
제 2 절 이전 연구와의 비교 33
제 3 절 결과에 대한 설명 및 해석 36
제 4 절 연구의 강점과 한계점 40

제 5 장 요약 및 결론 42

참고문헌 43

부록 48
부록 1 전체 인구 집단의 특성표(과체중군 및 비만군 포함) 48
부록 2 전체 인구 집단의 심뇌혈관질환 발생률 및 사망률 분석 50
부록 3 상세 연령군에 따른 층화분석 52

기타 53

Abstract 54

감사의 글 56

표 목차

Table 1 Baseline characteristics of the study population.....14
Table 2 Incidence of cardiovascular disease according to the severity of underweight 18
Table 3 Stratified analyses for stroke incidence according to age, sex, hypertension, diabetes mellitus, and smoking status.....23
Table 4 Stratified analyses for myocardial infarction incidence according to age, sex, hypertension, diabetes mellitus, and smoking status 24
Table 5 Sensitivity analysis excluding lifestyle factors as confounders.....26
Table 6 Basal Characteristics in weight change groups.....28
Table 7 Incidence of cardiovascular disease by weight change groups 29
Table 8 Mortality of all-cause and cardiovascular cause according to the severity of underweight 31
Supplementary Table 1 Comparison of baseline characteristics including overweight and obesity population.....48
Supplementary Table 2 Incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality according to body mass index group.....50
Supplementary Table 3 Stratified analyses for stroke incidence according to the detailed age group.....52

그림 목차

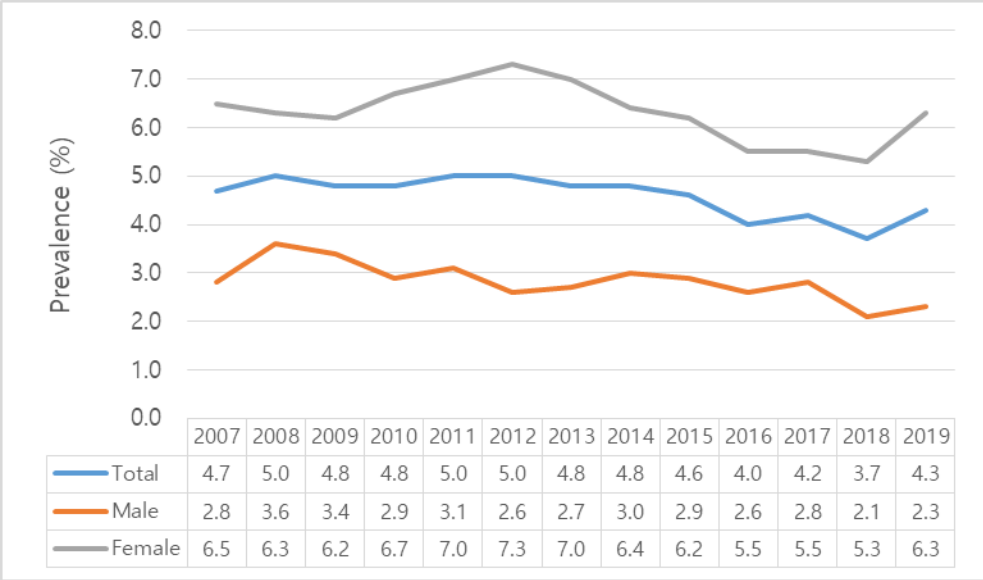
Figure 1 Trend of Prevalence of underweight in Korea.....2
Figure 2 Prevalence of underweight by age group in 2019 2
Figure 3 Study Population 7
Figure 4 Stratified analyses for stroke incidence according age group by gender.....21
Figure 5 Stratified analyses for myocardial infarction incidence according age group by gender.....22
Figure 6 Pooled-analysis between underweight and all-cause mortality 35
Figure 7 Possible mechanism between underweight and cardiovascular disease.....39

제 1 장 서론

제 1 절 연구의 배경

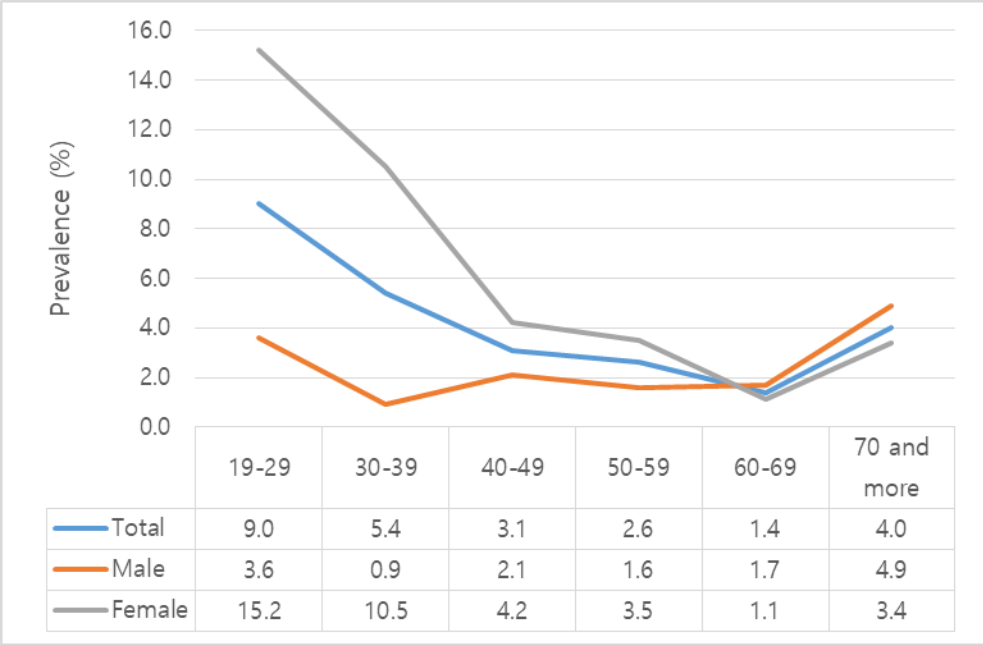
1) 저체중의 정의 및 유병률

WHO의 정의에 따르면, 체질량 지수 18.5kg/m^2 미만의 경우 저체중에 해당한다[1]. 보건복지통계연보에서 2019년 19세 이상 한국인에서 저체중의 유병률은 4.3%에 해당한다[2]. 통계연보에 따르면 저체중의 유병률은 조사 연도에 따라 약간씩 변화가 있지만, 4~5%에서 크게 벗어나지 않는다(Figure 1). 저체중의 유병률은 40세 미만에서 높다가 40대 이후로는 비교적 일정하게 유지된다(Figure 2). 일반적으로 남자보다 여자에서 유병률이 높으나, 60대에서는 성별에 따른 차이가 나타나지 않으며, 70대부터는 남자에서의 유병률이 더 높다.



	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Total	4.7	5.0	4.8	4.8	5.0	5.0	4.8	4.8	4.6	4.0	4.2	3.7	4.3
Male	2.8	3.6	3.4	2.9	3.1	2.6	2.7	3.0	2.9	2.6	2.8	2.1	2.3
Female	6.5	6.3	6.2	6.7	7.0	7.3	7.0	6.4	6.2	5.5	5.5	5.3	6.3

Figure 1 Trend of Prevalence of underweight in Korea



	19-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 and more
Total	9.0	5.4	3.1	2.6	1.4	4.0
Male	3.6	0.9	2.1	1.6	1.7	4.9
Female	15.2	10.5	4.2	3.5	1.1	3.4

Figure 2 Prevalence of underweight by age group in 2019

2) 저체중의 질병 위험

저체중은 높은 사망률과의 연관성이 알려져 있다. 기존의 메타분석 연구에 따르면, 체질량 지수와 사망률간의 연관성은 U자 형태의 곡선으로 나타났다[3]. 또한, 저체중은 입원율, 응급실 방문율, 사망률의 증가와 모두 연관되어 있다는 연구가 발표된 바가 있다[4]. 저체중은 천식 및 호흡기 질환의 위험도를 특히 높이는 것으로 알려져 있다[5]. 또한, 저체중은 골절 위험이나 정신건강위험도 증가한다고 보고된 바가 있다[6].

3) 저체중과 심뇌혈관질환과의 관계

심뇌혈관질환은 대표적인 만성질환이며, 주요 사망원인이다. WHO 보고에 따르면 2016년 전체 사망자의 31%가 심뇌혈관질환 사망에 해당하며, 그 중 85%가 급성심근경색 또는 뇌졸중에 해당하였다[7]. 비만은 심뇌혈관질환의 주요 위험요인으로 알려져 있으며, 이에 대한 메커니즘도 많은 연구가 되어 있다[8]. 하지만, 저체중과 심뇌혈관질환의 연관성에 대해서는 연구에 따라 일관되지 않은 결과를 보여주고 있다. 이전에 비만도에 따른 심뇌혈관질환의 발생률 및 사망률을 분석한 대규모 연구에서는 비만도가 증가할수록 그 위험도가 증가하는 것으로 나타났다[9]. 여러 위험요인들을 보정하였을 때에 통계적인 유의한 차이는 아니었지만, 남녀 모두에서 저체중군의 심뇌혈관질환 위험이 정상 체중군에 비하여 높지 않았다.

2016년에 239개의 연구를 바탕으로 한 메타분석 결과가 발표되었는데,

그 결과에 따르면, 체질량지수와 뇌졸중 사망률이 J자 곡선의 연관성이 나타나는 반면, 허혈성 심장질환에 대해서는 선형 관계의 연관성에 가까운 결과를 나타내었다[3]. 하지만, 이 연구는 체질량지수와 여러 질환으로 인한 사망률의 연관성을 메타분석한 연구로서, 심뇌혈관질환의 교란요인이 충분히 통제되지 못하였고, 메타분석 연구의 구조적인 한계로 저체중과 심뇌혈관질환의 연관성에 대해 심도있게 다루지 못한 제한점이 있었다. 미국에서 49만명을 대상으로 한 연구[10]와 인도네시아에서 89만명을 대상으로 한 연구[11]에서 저체중과 심뇌혈관질환의 위험도를 유의하게 높이는 것으로 보여주었으나, 해당 연구들은 단면 연구로서 한계가 있었다.

한국인에서도 비만도와 심뇌혈관질환의 연관성을 분석한 연구들이 있었다. 한국인 남성 23만명을 10년 추적관찰한 연구는 허혈성 뇌졸중과 체질량지수의 선형 관계에 있으며, 출혈성 뇌졸중과 J자 곡선 형태의 연관성을 보여주었으나, 집단간 통계적 유의성은 나타나지 않았다[12]. 최근, 약 84만명을 대상으로 10년간 추적 관찰한 연구로서, 비만도와 심뇌혈관질환의 사망률은 U자 곡선 형태의 연관성을 보여주었으나, 심뇌혈관질환의 발생률과는 선형 관계를 보여주었다. 하지만, 해당 연구는 저체중군이 소수만 포함되어 있어서, 저체중 정도와 심뇌혈관질환의 위험도에 대해 논의하기에는 통계적인 연관성이 부족하였다[13].

제 2 절 연구의 목적

이 연구에서는 일반 인구 집단에서 저체중이 심뇌혈관질환의 위험에 미치는 영향을 분석하고자 하였다. 이를 위한 구체적인 목표는 다음과 같다.

첫째, 저체중이 심뇌혈관 질환의 위험요인인지 과학적 근거를 마련하기 위해, 정상체중군과 비교하여 저체중군의 심뇌혈관 질환의 발생률과 사망률을 분석하고자 하였다.

둘째, 세분화된 저체중 등급에 따른 심뇌혈관질환 위험도 분석을 통해 양-반응 관계를 추정함으로써, 과학적 근거를 견고히 하고자 하였다.

제 2 장 연구방법

제 1 절 자료원 및 연구 대상

본 연구는 국민건강보험공단 데이터베이스의 전체 한국인 인구 데이터를 사용하였다. 20세 이상의 성인 중, 2009년 1월 1일부터 2012년 12월 31일 사이에 국민건강보험공단을 통해 건강검진을 받은 사람들의 자료를 포함하였다. 건강검진일 이전에 심근경색 또는 뇌졸중의 진단명으로 진료를 받은 대상자는 제외하였다. 또한, 체질량 지수, 혈압, 혈당 등 3절에서 기술하고 있는 본 연구에 필수적인 정보가 누락된 대상자는 제외하였다. 또한, 본 연구는 정상체중군과 비교하여 저체중군의 위험도를 평가하기 위한 연구로서, 과체중 또는 비만인 대상자는 제외하였다(Figure 3).

본 연구는 국민건강보험공단의 청구자료를 통하여 사망일 또는 2016년 12월 31일까지 추적하였다. 사망일과 사망원인에 대한 추적은 2018년 12월 31일까지 추적하였다. 본 연구는 익명화된 정보를 후향적으로 분석하는 것으로 설계되었기 때문에, 서울대학교병원 연구윤리 검토위원회는 연구대상자의 서면동의에 대한 면제와 함께 연구를 승인하였다(IRB 번호 E-1809-073-973).

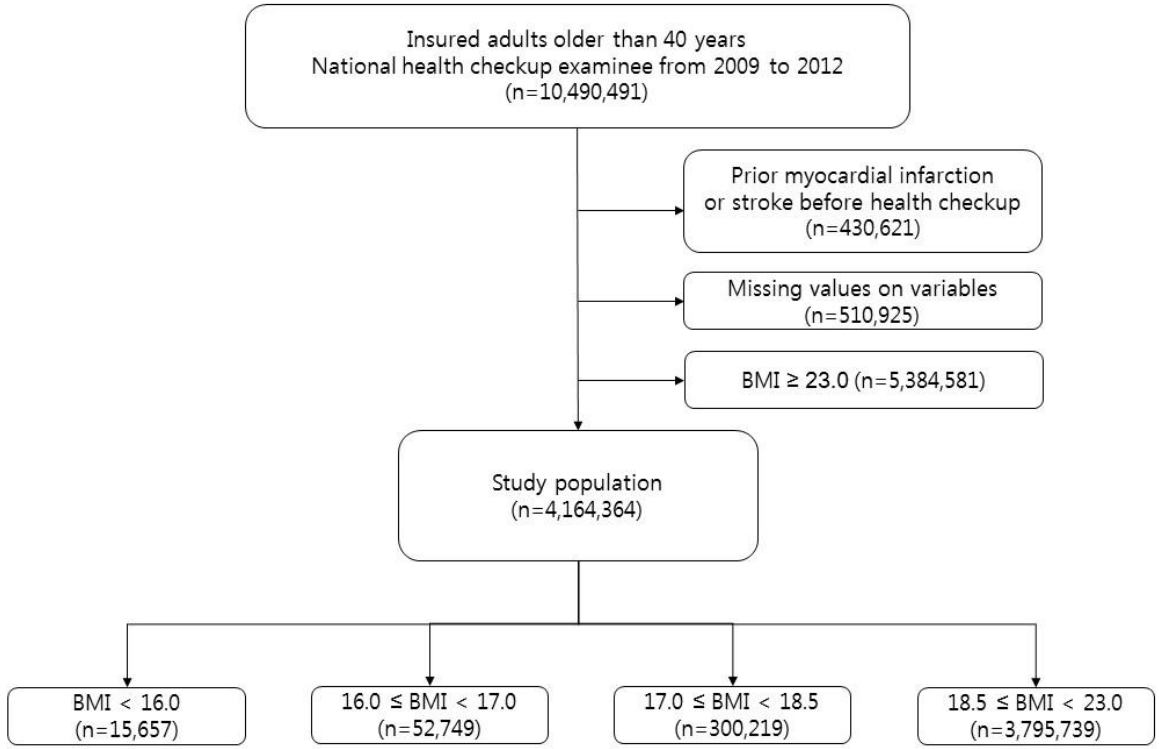


Figure 3 Study Population

제 2 절 결과 변수의 정의

본 연구에서는 심뇌혈관질환의 발생은 국민건강보험공단의 청구자료를 이용하여 조작적으로 정의하였으며, 사망은 통계청 사망자료를 이용하여 정의하였다. 청구자료의 조작적 정의는 기존의 타당성이 입증된 정의를 활용하였다[14]. 또한, 사망원인의 분류는 이전 심뇌혈관질환 사망률 연구를 참고하여 일관성 있게 분류하였다[13].

심혈관질환에서 협심증은 심근경색의 전단계로 생각할 수 있으나 발생 시점이 명확하지 않을 수 있다는 점을 고려하여 질병의 발생에는 포함하지 않았다. 하지만, 사망원인 분류에는 사망 시점을 명확하게 정의할 수 있으므로, 모든 허혈성 심장질환을 포함하였다. 따라서, 심혈관질환의 발생은 심근 경색(ICD-10 코드 I21 또는 I22)으로 인한 입원으로 정의하였다[14]. 심혈관질환으로 인한 사망에는 ICD-10 코드 I20-25로 정의하였다[13].

뇌혈관질환에서는, 일반적으로 심뇌혈관질환이 허혈성 질환임을 고려할 때, 이질적인 부분을 최소화 하고자 허혈성 뇌졸중만 포함하여 질병의 발생을 정의하였다. 하지만, 사망원인에 있어서는 기존의 연구 사례들과 일관성을 유지하고[13], 사후 뇌졸중의 아형(subtype) 분류가 어려울 수 있다는 점을 고려하여 모든 뇌졸중을 포함하여 분류하였다. 따라서, 뇌혈관질환의 발생은 ICD-10 코드 I63 또는 I64로 입원하였으며, 입원 중 뇌 자기 공명 영상 또는 컴퓨터 단층 촬영을 시행한 경우로 조작적 정의하였다[14]. 그리고, 뇌졸중으로 인한 사망은 I60-69로 정의하였다[13].

제 3 절 독립 변수의 정의

독립변수인 저체중은 체질량지수를 통하여 정의하였다. 체질량지수는 건강검진에서 측정한 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나누어 계산하였다. 저체중은 WHO의 아시아인 지침에 따라 체질량지수 18.5kg/m^2 미만으로 정의하였고, 정상체중은 체질량지수 18.5kg/m^2 이상 23.0kg/m^2 미만으로 정의하였다. 본 연구에서는 WHO의 저영양 상태의 등급 분류를 위한 체질량 지수 기준에 따라 저체중군을 3단계의 등급으로 추가 분류하였다[1]. 체질량 지수 기준 17.0kg/m^2 이상 18.5kg/m^2 미만을 경도, 16.0kg/m^2 이상 17.0kg/m^2 미만을 중등도, 16.0kg/m^2 미만을 중증으로 분류하였다.

체중 변화에 따른 분석은 2번 이상 건강검진을 받은 대상자를 저체중 유지군(1차 저체중, 2차 저체중), 체중증가군(1차 저체중, 2차 정상), 체중감소군(1차 정상, 2차 저체중), 정상군(1차 정상, 2차 정상)의 4개 군으로 분류하였다.

제 4 절 교란 변수의 정의

생활습관에 대한 정보는 국가건강검진 시에 응답한 정보를 활용하였다. 흡연 상태는 비흡연자 또는 현재 흡연자로 분류하였다. 알코올 섭취는 1회 음주량과 음주 빈도를 이용하여 하루 알코올 섭취량을 계산하였으며, 하루 섭취량 기준 30g 이상을 과음주자(heavy drinker)로 정의하였다[15]. 2009~2012년 기준 국가건강검진의 신체 활동 질문지는 구체적인 시간에 대한 정보는 없이 중등도 신체 활동 최소 30분과 격렬한 신체 활동 20분의 주간 빈도에 대한 질문으로만 구성이 되어 있다. 따라서, 신체활동의 정도는 중등도 신체활동과 격렬한 신체활동의 빈도를 합하여, "없음" 또는 "적어도 한 번"의 두 그룹으로 분류하였다. 기저 상태의 동반질환으로 고혈압, 당뇨병 및 이상지질혈증이 포함되었다. 고혈압은 수축기 혈압 ≥140mmHg 또는 이완기 혈압 ≥90mmHg이거나 검진일 이전에 고혈압의 진단명과 함께 항고혈압제 사용을 한 경우로 정의하였다(ICD-10, I10-13, I15). 이와 유사하게, 당뇨병은 진단(ICD-10, E11-14) 및 혈당 강하제 치료 또는 공복 포도당 126 mg/dL 이상으로 정의하였다. 이상지질혈증은 진단(ICD-10, E78) 및 스타틴 치료 또는 총 콜레스테롤 240 mg/dL 이상으로 정의하였다. 대상자의 소득수준은 건강보험료를 기준으로 5단계로 분류하여 정의하였다. 사구체 여과율(eGFR)은 혈중 크레아티닌 농도와 연령, 성별을 바탕으로 the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 공식을 사용하여 계산하였다[16].

제 5 절 통계 분석

기저 상태에서 연구 대상자의 기본 특성은 항목에 따라 평균(표준 편차) 또는 대상자수(%)으로 표시하였다. 각 항목의 군간 통계적 차이 여부는 ANOVA 또는 카이제곱 검정을 이용하여 비교하였다.

정상체중 또는 저체중 등급에 따른 심뇌혈관질환의 발생률과 사망률의 연관성을 평가하기 위하여 Cox 비례 위험 회귀 분석을 시행하였다. 분석 결과는 위험비(hazard ratio, HR) 및 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)로 표기하였다. 모델 1은 인구통계학적 요인(나이, 성별)과 경제적 상태(가구 소득)에 추가적으로 생활습관 요인(흡연 상태, 음주, 신체활동)을 교란요인으로 포함하였다. 모델 2는 모델 1의 교란요인과 더불어, 혈압, 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 약물 복용력(고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증)과 같은 임상적 요인에 대해 추가로 보정하였다. 모델 3에서는 중심 지방도를 반영하는 허리둘레를 모델 2에 추가하여 보정하였다.

특정 집단에서 저체중과 심뇌혈관질환의 연관성을 추정하기 위해서, 다양한 층화 분석도 수행하였다. 층화 항목으로는 성별, 연령대, 흡연상태, 고혈압 여부, 당뇨병 여부가 포함되었다.

생활습관 요인은 설문항목을 통해 측정되어 정보의 불확실성이 있을 수 있어서, 민감도 분석의 측면으로 생활습관 요인을 제외한 모델(모델 2-1, 모델 3-1)도 추가로 분석하였다.

체중 변화에 따른 심뇌혈관질환 발생률 분석은 정상군과 비교하여, 저체중 유지군, 체중증가군, 체중감소군 각각의 뇌졸중과 심근경색

발생률을 Cox 비례위험 회귀분석을 이용하여 비교하였다.

모든 통계 분석은 SAS 소프트웨어(버전 9.4; SAS Institute, Cary, NC, US)를 사용하여 수행되었으며 P-value 기준 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

제 3 장 연구 결과

제 1 절 연구 대상의 특성

연구에 포함된 대상자는 총 4,164,364명 이었다. 이 중 정상체중군은 3,795,739 이었으며, 저체중군은 경도, 중등도, 중증 순서로 각각 300,219명, 52,749명, 15,657명 이었다. 남자의 비율은 정상체중군에 47.4%로 가장 높았다. 흡연자의 비율도 정상체중군에서 25.1%로 가장 높았다. 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증의 유병률도 정상체중군에서 각각 15.1%, 5.2%, 11.3%로 가장 높게 나타났다. 수축기 혈압, 총콜레스테롤, 공복혈당, 허리둘레도 정상체중군에서 가장 높은 양상을 보여주었으며, 사구체여과율은 정상체중군에서 가장 낮았다. 이러한 연구 대상자의 특성들은 모두 4군간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 1).

Table 1 Baseline characteristics of the study population

	Severe underweight (BMI <16.0 kg/m^2)	Moderate underweight (16.0 kg/m^2≤ BMI <17.0 kg/m^2)	Mild underweight (17.0 kg/m^2≤ BMI <18.5 kg/m^2)	Normal weight (18.5 kg/m^2≤ BMI <23.0 kg/m^2)	*P-value*
Counts	15,657	52,749	300,219	3,795,739	
Male – no. (%)	5,147(32.9)	16,586(31.4)	99,594(33.2)	1,797,636(47.4)	<0.001
Age (years)	45.68±20.4	40.5±17.6	39.6±15.6	44.8±14.1	<0.001
Lifestyle					
Current smoker – no. (%)	3,554(22.7)	11,916(22.6)	68,759(22.9)	952,087(25.1)	<0.001
Heavy alcohol drinker – no. (%)	610(3.9)	1,912(3.6)	11,750(3.9)	208,187(5.5)	<0.001
Regular physical activity – no. (%)	5,270(33.7)	19,493(37.0)	124,248(41.4)	1,891,378(49.8)	<0.001
Low income group – no. (%)	3,743(23.9)	11,881(22.5)	64,159(21.4)	814,190(21.5)	<0.001

Co-morbidities					
With hypertension – no. (%)	2,020(12.9)	4,705(8.9)	24,383(8.1)	574,429(15.1)	<0.001
With diabetes – no. (%)	761(4.9)	1,775(3.4)	8,832(2.9)	195,832(5.1)	<0.001
With dyslipidemia – no. (%)	1,013(6.5)	2,484(4.7)	15142(5.1)	427,254(11.3)	<0.001
Measurements					
Systolic Blood Pressure (mmHg)	113.7±15.5	112.9±14.2	113.6±13.7	118.5±14.2	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	177.4±34.3	176.1±31.8	177.8±31.7	188.7±34.7	<0.001
Fasting blood glucose (mg/dL)	92.2±22.4	90.6±19.2	90.4±17.9	93.7±20.0	<0.001
Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m^2)	93.1±43.9	94.2±48.9	93.7±48.4	90.2±44.2	<0.001
Waist circumference (cm)	63.5±6.6	64.4±5.7	66.6±5.5	74.3±6.3	<0.001

Values with ± symbols denote mean±standard deviation.

BMI denotes body mass index.

제 2 절 저체중 정도에 따른 심뇌혈관 질환 발생률 분석

총 27,449,902인년(person-year)의 추적 관찰 기간 동안 46,728건의 뇌졸중과 30,074건의 심근경색이 발생하였으며, 사망은 121,080건 발생하였다.

뇌졸중의 발생 위험도를 정상체중군과 비교하였을 때에 저체중의 정도에 따라 유의하게 높은 위험도가 나타났다(Table 1). 인구학적 정보와 생활습관 정보만 교란요인으로 통제하였을 때에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(모델 1). 하지만, 심뇌혈관질환의 위험요인으로 알려져 있는 혈당, 콜레스테롤, 수축기 혈압, 사구체여과율, 동반질환을 교란요인으로 통제하였을 때에는(모델 2) 체질량지수 16kg/m^2미만의 중증 저체중군에서 뇌졸중의 위험도가 유의하게 높은 것을 확인할 수 있었다(HR=1.24, 95% CI 1.12-1.38). 중심지방도(central obesity)를 반영하는 허리둘레를 교란요인에 추가하였을 때에는(모델 3) 중증, 중등도, 경도 저체중군의 HR(95% CI)는 각각 1.10(1.06-1.15), 1.11(1.02-1.20), 1.38(1.24-1.53)로 통계적으로 유의한 높은 수준을 보여주었다. 심근경색의 경우에도 저체중군에서 높은 위험도를 보여주었다. 인구학적 정보와 생활습관 정보만 교란요인으로 통제하였을 때에는 체질량지수 17미만인 중증 및 중등도 저체중군에서 유의한 위험도 증가를 보여주었다(모델 1). 하지만, 추가적인 심뇌혈관질환의 위험요인을 교란요인으로 표함였을 때에는(모델 2) 모든 저체중군에서 정상체중군에 비하여 높은 위험도를 나타내었다. 허리둘레를 교란요인에 추가한 경우에는(모델3) 중증, 중등도, 경도 저체중군에서 각각 HR(95% CI)이 1.19(1.14-

1.25), 1.40(1.27-1.53), 1.86(1.64-2.11)로 보다 뚜렷한 위험도의 증가를 보여주었다.

Table 2 Incidence of cardiovascular disease according to the severity of underweight

Outcomes	Body mass index (kg/m^2)	Events	Person-years	Incidence rate [a]	Estimated Hazard Ratio (95% confidence interval)		
					Model 1 [b]	Model 2 [c]	Model 3 [d]
Stroke	<16.0	348	106,440.4	3.3	1.10 (0.99-1.23)	1.24 (1.12-1.38)	1.38 (1.24-1.53)
	16.0-16.9	648	374,221.5	1.7	0.91 (0.84-0.98)	1.02 (0.94-1.10)	1.11 (1.02-1.20)
	17.0-18.4	2,938	2,160,165.5	1.4	0.94 (0.90-0.97)	1.03 (0.99-1.07)	1.10 (1.06-1.15)
	18.5-22.9	42,794	27,522,854.5	1.6	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Myocardial infarction	<16.0	255	106,808.0	2.4	1.46 (1.29-1.66)	1.65 (1.45-1.86)	1.86 (1.64-2.11)
	16.0-16.9	463	374,771.0	1.2	1.120 (1.02-1.23)	1.25 (1.14-1.38)	1.40 (1.27-1.53)
	17.0-18.4	1,932	2,163,290.9	0.9	1.00 (0.96-1.05)	1.10 (1.05-1.15)	1.19 (1.14-1.25)
	18.5-22.9	27,424	27,567,781.9	1.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)

a per 1,000 person-year

b Model 1: Adjusted for age, sex, smoking status, alcohol drinking, physical activity and income

c Model 2: Adjusted for Model 1 + fasting blood glucose, total cholesterol, systolic blood pressure, estimated glomerular filtration rate,

hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia

d Model 3: Adjusted for Model 2 + waist circumference

제 3 절 심뇌혈관 질환 발생률에 대한 층화 분석

연령군(65세 이상 또는 65세 미만)에 따른 층화분석에서 뇌졸중 발생에 있어서 저체중 정도와 남녀 모두 교호작용이 있었다(Figure 4). 일반적으로 65세 미만에서는 저체중 정도가 심해질수록 뇌졸중 위험도 급격히 증가하는 양상이었으나, 65세 이상에서는 저체중 정도에 따른 뇌졸중 위험도의 차이가 상대적으로 크지 않았다.

심근경색에 대해서는 다른 양상을 보여주었다(Figure 5). 남자에서는 65세 미만에서 중증의 저체중군에서 위험도가 증가하는 반면, 65세 이상에서는 경도 저체중군부터 위험도가 증가하는 양상이었다. 여자에서는 연령군에 따른 교호작용이 유의하지 않았다.

뇌졸중에서 고혈압 유병상태, 당뇨병 유병상태, 흡연 여부(현재 또는 전혀 또는 전혀 없음)에 따른 층화 분석을 수행했을 때의 결과는 전체 집단을 대상으로 한 분석과 큰 차이가 없었으며, 교호작용에 대한 p값은 모두 0.05 이상으로 의미있는 차이가 없었다(Table 3).

심근경색의 발생과 관련하여 층화 분석을 수행하였을 때에도, 전체 집단에 대한 결과와 큰 차이가 없었으나 고혈압의 유무에 대한 p값은 0.01로 유의하였다. 고혈압이 있는 군에서 저체중군이 심근경색의 발생률이 더 증가하는 양상을 보여주었다(Table 4).

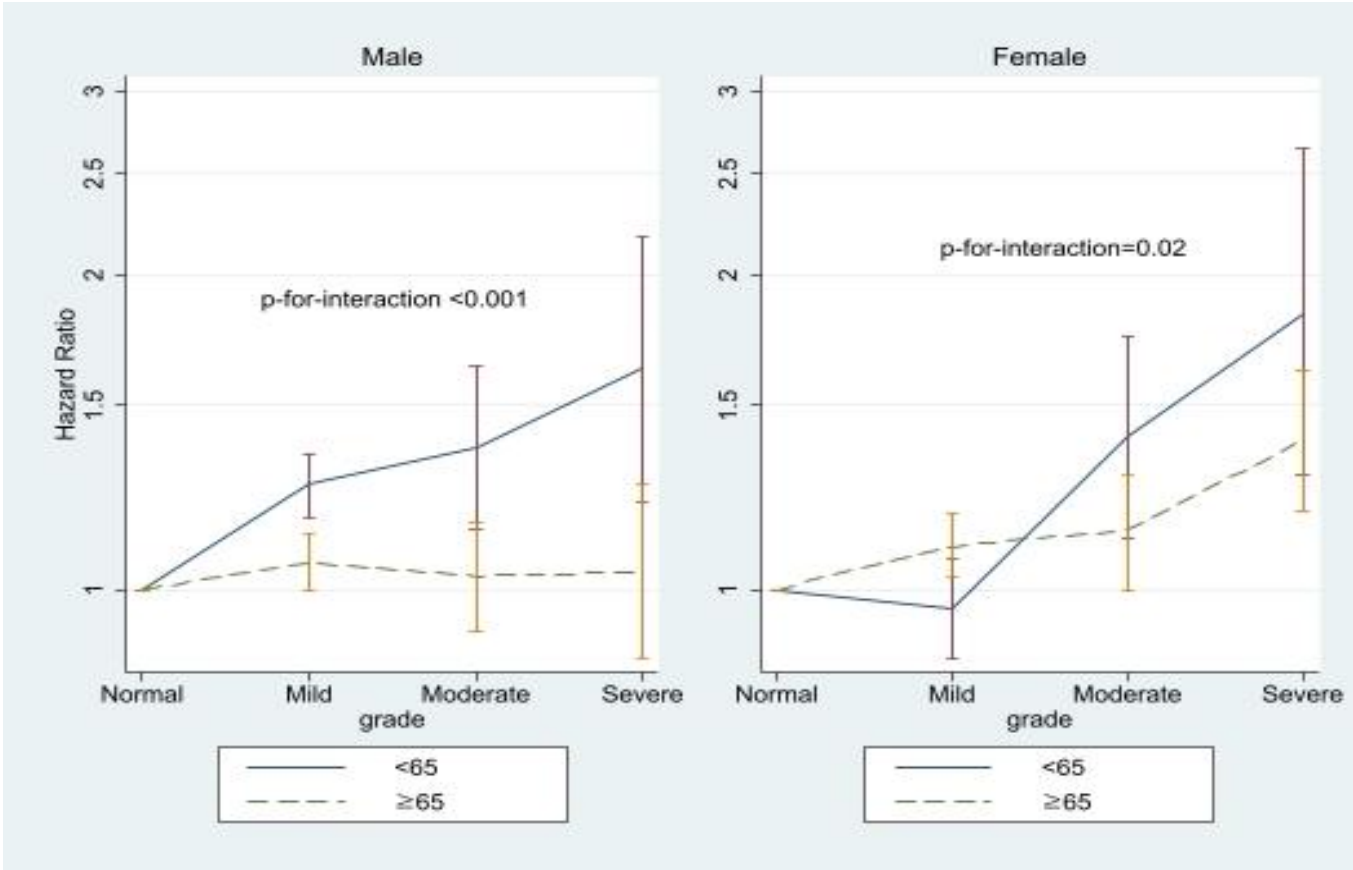


Figure 4 Stratified analyses for stroke incidence according age group by gender

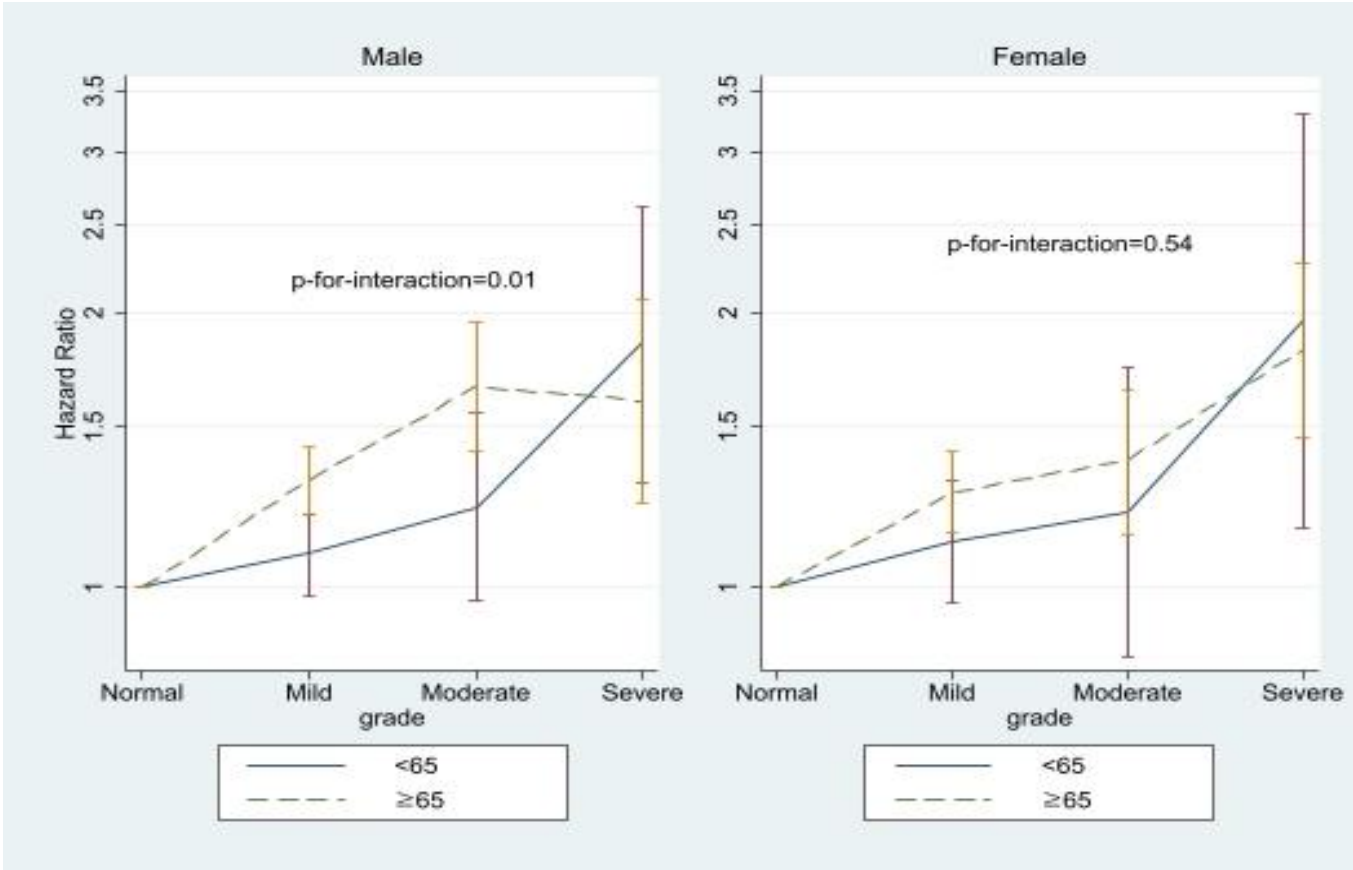


Figure 5 Stratified analyses for myocardial infarction incidence according age group by gender

Table 3 Stratified analyses for stroke incidence according to age, sex, hypertension, diabetes mellitus, and smoking status

Stratified variable	Category	Estimated hazard ratio (95% confidence interval)[a]			P for interaction
		Severe underweight	Moderate underweight	Mild underweight	
Hypertension	No	1.30 (1.13-1.50)	1.08 (0.98-1.19)	1.06 (1.01-1.11)	0.73
	Yes	1.17 (1.00-1.37)	1.11 (0.99-1.24)	1.04 (0.99,1.10)	
Diabetes mellitus	No	1.12 (1.02-1.24)	1.05 (0.95-1.17)	1.08 (0.97-1.19)	0.37
	Yes	1.04 (0.83-1.29)	1.01 (0.80-1.27)	1.07 (0.85-1.34)	
Smoking status	None or past	1.12 (1.00-1.25)	1.04 (0.93-1.17)	1.05 (0.93-1.18)	0.65
	Current	1.06 (0.91-1.23)	1.03 (0.89-1.20)	1.10 (0.94-1.28)	

Adjusted for age, sex, smoking status, alcohol drinking, physical activity and income, fasting blood glucose, total cholesterol, systolic blood pressure, estimated glomerular filtration rate, waist circumference, hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia

[a] Comparison with the normal-weight group as the reference group

Table 4 Stratified analyses for myocardial infarction incidence according to age, sex, hypertension, diabetes mellitus, and smoking status

Stratified variable	Category	Estimated hazard ratio (95% confidence interval)[a]			P for interaction
		Severe underweight	Moderate underweight	Mild underweight	
Hypertension	No	1.60 (1.32-1.94)	1.26 (1.10-1.44)	1.05 (0.98-1.13)	0.01
	Yes	1.73 (1.40-2.15)	1.42 (1.21-1.66)	1.25 (1.15-1.35)	
Diabetes mellitus	No	1.30 (1.16-1.46)	1.06 (0.94-1.21)	1.03 (0.91-1.17)	0.06
	Yes	1.24 (0.93-1.66)	1.34 (1.00-1.80)	1.27 (0.94-1.71)	
Smoking status	None or past	1.37 (1.19-1.57)	1.08 (0.93-1.25)	1.08 (0.93-1.26)	0.07
	Current	1.15 (0.96-1.37)	1.14 (0.95-1.37)	1.03 (0.86-1.25)	

Adjusted for age, sex, smoking status, alcohol drinking, physical activity and income, fasting blood glucose, total cholesterol, systolic blood pressure, estimated glomerular filtration rate, waist circumference, hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia

[a] Comparison with the normal-weight group as the reference group

제 4 절 민감도 분석

흡연, 음주, 신체활동과 같은 생활습관은 자가 기입 설문지로 측정된 항목으로, 객관성이 떨어질 가능성이 있어, 이를 제외한 모형으로 민감도 분석을 진행하였다. 앞서 2절에서 분석한 모델2와 3에서 각각 생활습관 정보를 교란요인에 포함하지 않고 분석을 시행하였다(Table 5). 그 결과는 생활습관을 포함한 분석과 큰 차이를 보이지 않았으며, 저체중군은 뇌졸중과 심근경색의 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높았다.

Table 5 Sensitivity analysis excluding lifestyle factors as confounders

Outcomes	Body mass index (kg/m^2)	Estimated Hazard Ratio (95% confidence interval)	
		Model 2-1[a]	Model 3-1[b]
Stroke	<16.0	1.27(1.14-1.41)	1.33(1.19-1.48)
	16.0-16.9	1.12(1.04-1.20)	1.16(1.08-1.25)
	17.0-18.4	1.08(1.04-1.12)	1.11(1.07-1.15)
	18.5-22.9	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Myocardial infarction	<16.0	1.73(1.49-1.99)	1.82(1.57-2.10)
	16.0-16.9	1.38(1.24-1.53)	1.44(1.30-1.60)
	17.0-18.4	1.17(1.11-1.23)	1.21(1.14-1.27)
	18.5-22.9	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)

a Model 2-1: Adjusted for age, sex, income, fasting blood glucose, total cholesterol, systolic blood pressure, estimated glomerular filtration rate, hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia

b Model 3-1: Adjusted for Model 2 + waist circumference

제 5 절 체중 변화와 심뇌혈관 질환 발생률 분석

2번 이상 신체계측을 시행하였으며 과체중 또는 비만에 해당하지 않는 연구 대상자는 총 2,399,958명이었으며, 저체중 유지군, 체중증가군, 체중감소군, 정상군은 각각 139,157명, 78,210명, 67,570명, 2,115,021명이었다(Table 6). 정상군이 남자의 비율, 평균 연령, 수축기 혈압, 총콜레스테롤, 허리둘레에서 모두 가장 높았다. 또한, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증으로 약물복용의 비율도 정상군이 가장 높았다.

뇌졸중 발생률에 대한 분석에서, 정상군에 비하여 저체중 유지군, 체중증가군, 체중감소군 모두 통계적으로 유의하게 위험도가 높았다(Table 7). 특히, 체중증가군의 위험도가 1.17(1.08-1.26)으로 가장 높게 나타났다.

심근경색의 발생률에 대한 분석에서도, 정상체중군에 비하여 다른 3개의 군 모두 유의한 위험도 증가를 보여주었다. 특히, 체중증가군의 위험도가 1.25(1.13-1.39)로 가장 높게 나타났다.

Table 6 Basal Characteristics in weight change groups

	Retain 1st: Underweight 2nd: Underweight	Weight gain 1st: Underweight 2nd: Normal	Weight loss 1st: Normal 2nd: Underweight	Normal 1st: Normal 2nd: Normal	*P-value*
Counts	139,157	78,210	67,570	2,115,021	
Male – no. (%)	46,242(33.2)	27,960(35.8)	23,690(35.1)	1,018,171(48.1)	<0.001
Age (years)	39.34±15.3	39.5±14.6	43.3±16.6	45.0±13.4	<0.001
Measurements					
Systolic Blood Pressure (mmHg)	113.0±13.5	113.7±13.4	115.9±14.7	118.3±14.1	<0.001
Fasting blood glucose (mg/dL)	90.01±17.08	90.5±19.48	92.15±20.94	93.5±19.44	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	177.7±36.0	178.4±33.4	184.1±40.5	189.1±38.3	<0.001
Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m2)	93.1±50.3	92.4±49.5	92.1±49.1	88.9±45.7	<0.001
Waist circumference (cm)	65.5±5.8	67.1±5.6	69.5±6.6	74.0±6.5	<0.001
Medication					
Hypertension – no. (%)	3,560(2.6)	2,161(2.8)	3,107(4.6)	102,437(4.8)	<0.001
Diabetes mellitus – no. (%)	10,061(7.2)	6,123(7.8)	8,301(12.3)	305,220(14.4)	<0.001
Dyslipidemia – no. (%)	65,17(4.7)	39,28(5.0)	5,719(8.5)	233,499(11.0)	<0.001

Underweight, body mass index <18.5kg/m^2; Normal, body mass index between 18.5kg/m^2 to 23.0kg/m^2

Table 7 Incidence of cardiovascular disease by weight change groups

	Groups	events	Person-year	Rate (per 1000)	Model 1 [a]	Model 2 [b]
Stroke	Retain	1,221	1,278,660.3	1.0	1.04(0.98-1.10)	1.07(1.01-1.14)
	Weight gain	734	721,789.8	1.0	1.14(1.06-1.23)	1.17(1.08-1.26)
	Weight loss	972	616,012.8	1.6	1.13(1.06-1.21)	1.15(1.08-1.23)
	Normal	22,943	19,579,915.2	1.2	1.00(Reference)	1.00(Reference)
Myocardial infarction	Retain	630	1,280,628.0	0.5	1.14(1.05-1.24)	1.19(1.10-1.29)
	Weight gain	372	723,135.8	0.5	1.21(1.09-1.34)	1.25(1.13-1.39)
	Weight loss	457	617,668.3	0.7	1.17(1.07-1.29)	1.19(1.09-1.31)
	Normal	11,625	19,620,241.3	0.6	1.00(Reference)	1.00(Reference)

a Model 1: age, sex , fasting glucose, total cholesterol, systolic blood pressure, estimated glomerular filtration rate, medication for hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia are adjusted.

b Model 2: adjusted for Model 1 + waist circumference

제 6 절 총 사망률 및 심뇌혈관 사망률 분석

사망률에 대한 분석에서 저체중의 정도가 증가할수록 사망위험도가 증가하는 결과를 보여주었다(Table 8). 허혈성 심장질환은 저체중의 정도가 경도, 중등도, 중증으로 증가할수록 위험도가 1.53 (1.40-1.66) 1.96 (1.69-2.29) 3.25 (2.71-3.88)로 증가하는 양상이었다. 뇌졸중의 경우에도 각각 1.63 (1.53-1.74) 1.77 (1.56-2.00) 2.43 (2.08-2.84)로 증가하는 양상으로 나타났다.

Table 8 Mortality of all-cause and cardiovascular cause according to the severity of underweight

Body mass index (kg/m^2)	Estimated Hazard Ratio (95% confidence interval)			
	All cause death	Cardiovascular death (I00-99)	Ischemic heart disease (I20-25)	Stroke (I60-69)
<16.0	3.16 (3.04-3.28)	2.84 (2.59-3.12)	3.25 (2.71-3.88)	2.43 (2.08-2.84)
16.0-16.9	2.22 (2.16-2.28)	2.02 (1.88,2.17)	1.96 (1.69-2.29)	1.77 (1.56-2.00)
17.0-18.4	1.70 (1.67-1.73)	1.68 (1.61-1.75)	1.53 (1.40-1.66)	1.63 (1.53-1.74)
18.5-22.9	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)

Adjusted for age, sex, fasting blood glucose, total cholesterol, systolic blood pressure, estimated glomerular filtration rate, medication for hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia

제 4 장 연구 고찰

제 1 절 연구 결과의 요약

이 연구는 대규모 인구 기반 종적 연구로서, 저체중이 뇌졸중, 심근경색의 높은 발생률과 연관이 있음이 나타났다. 이러한 연관성은 저체중의 심각도에 따라 더 강하게 나타났으며, 허리둘레를 보정한 모형에서도 통계적으로 의미있는 연관성을 보여주었다.

체중 변화에 대한 분석에서는 정상 체중을 유지한 군에 비하여, 저체중 유지군, 체중증가군, 체중감소군은 모두 뇌졸중과 심근경색의 발생률이 증가하는 것으로 나타났다. 특히, 저체중에서 정상체중으로 변화한 체중증가군의 위험도가 가장 높게 나타났다.

사망률에 대한 분석에서, 저체중은 허혈성 심장질환과 뇌졸중의 사망률을 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다.

제 2 절 이전 연구와의 비교

저체중이 총 사망률에 미치는 영향은 비교적 일관되게 나타나는 편이다. 본 연구에서는 2019년까지 출판된 연구들을 체계적으로 검색 후 pooled-analysis를 수행하여, Table 8의 분석 결과와 비교해 보았다. 그 결과 저체중과 사망률의 연관성을 직접적으로 분석한 9개의 연구를 확인할 수 있었다[4,17-24]. 이 연구들은 체질량 지수가 18.5kg/m^2 미만을 저체중으로 정의하였지만, 이 중 저체중의 심각도에 따라 추가 분류를 시행한 연구는 없었다. 9개의 연구에서 총 12개의 추정치를 추출하여 메타분석을 수행한 결과 저체중군은 정상체중군에 비하여 위험도가 1.81(95% CI 1.53-2.14)로 사망 위험이 높았다(Figure 6). 또한, 출판 비뚤림은 유의하지 않은 것으로 판단되었다(Egger's test p-value=0.17). 본 연구의 저체중군의 총사망률 위험은 저체중 정도에 따라 1.70~3.16배로 나타났지만, 대부분이 경도 저체중군에 속하는 것을 고려할 때 기존의 연구들과 유사한 결과로 판단할 수 있었다.

하지만, 저체중과 뇌졸중 또는 심근경색의 연관성에 대한 이전 연구에서는 일관되지 않은 결과를 보여주었다. 이러한 불일치는 연구 대상자의 특성과 규모에 따른 것으로 생각된다. 급성 관상동맥 증후군 환자 81,553명을 대상으로 한 메타 분석에서도 저체중이 심근경색 및 모든 원인으로 인한 사망 위험을 증가시키는 것으로 나타났다[25]. 이와 유사하게, 경피적 관상동맥 중재술을 받은 여성 환자들을 대상으로 시행한 연구에서는 저체중이 심혈관 사망률을 증가시켰지만, 심근경색의 발생은 증가하지 않았다[26]. 하지만, 이런 연구들은 이미 심뇌혈관질환이

있거나 발생 위험이 높은 대상자로서 일반 인구로 확대해석하기에는 논리적 한계가 있다. 일반 인구를 대상으로 수행한 연구 결과는 심뇌혈관질환의 발생률과 일관되거나 통계적으로 유의한 결과를 보여주지 않았다[12,13,27]. 이러한 불일치는 기존 연구들에서 저체중 집단의 규모가 5000명 미만이며, 심뇌혈관 질환의 발생이 400건 미만으로 상대적으로 적은 수에서 시행되었기 때문에 나타난 결과일 수 있다. 본 연구에서는 충분히 많은 수의 저체중 인구(368,625명)와 사례(뇌졸중 3934명, 심근경색 2650명)가 포함되었기 때문에 통계적 연관성을 증명할 수 있었던 것으로 생각된다.

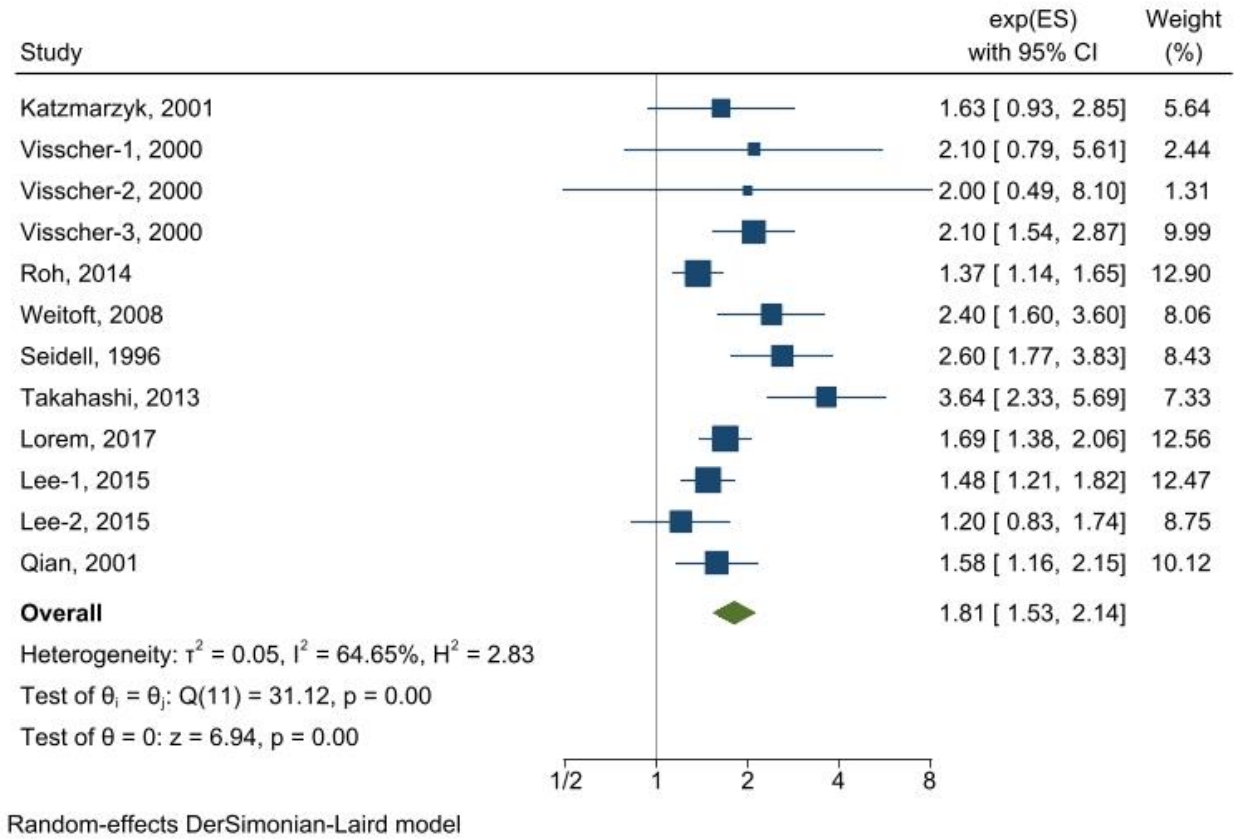


Figure 6 Pooled-analysis between underweight and all-cause mortality

제 3 절 결과에 대한 설명 및 해석

일반적으로 비만은 심뇌혈관 질환의 위험요인으로 알려져 있었던 반면에, 저체중은 심뇌혈관 질환의 위험요인으로 간주되지는 않았다. 하지만, 본 연구의 결과에 따르면, 저체중도 심뇌혈관 질환의 위험요인일 가능성이 높다고 판단이 된다.

저체중이 심뇌혈관 질환의 위험을 증가시키는 주요 기전은 근육량 또는 제지방량의 감소로 설명할 수 있다. 근육량의 감소는 염증 상태[28], 인슐린 저항성 증가와 같은 대사 장애[29]와 관련되어 심근경색과 뇌졸중의 발생위험을 증가시키는 것으로 생각된다. 반면에, 근육이 많으면 운동 능력과 심폐능력이 향상되어, 심뇌혈관 질환 위험도가 낮아질 것으로 생각된다[30,31]. 제지방량이 낮을수록 사망 위험이 증가하고[32], 관상동맥 질환 환자에서 주요 심장 합병증의 발생 위험이 증가하였다는 기존 연구[33]도 근육량 또는 제지방량이 심뇌혈관 질환의 발생과 사망에 연관되어 있다는 가설을 뒷받침한다. 한편, 저체중은 체지방량도 감소하며 이것은 심뇌혈관질환의 위험요인을 줄이는 요소일 수 있다. 하지만, 본 연구에서는 이미 알려져 있는 심뇌혈관 위험요인을 교란변수로 통제하였기 때문에, 저체중이 심뇌혈관질환의 위험도를 증가시키는 것으로 나타난 것으로 해석할 수 있다. 특히, 본 연구에서는 체지방을 반영하는 허리둘레를 교란변수를 통제한 분석에서 통계적 연관성이 보다 더 뚜렷하게 나타났는데, 이는 저체중이 심뇌혈관 질환에 미치는 주된 영향이 제지방량과 연관이 되어있을 것을 뒷받침하는 결과이다.

한편, 저체중에서 심뇌혈관질환의 발생 위험이 증가하지만, 심뇌혈관질환으로 인한 사망률은 더 크게 증가하는 것으로 보여진다. 이는 기존 연구에서와 일치하는 결과이다. 급성관상동맥증후군이 발생한 환자들을 대상으로 연구한 이전 연구에 따르면, 체질량지수 30kg/m^2 근처에서 총사망률, 심장질환의 재발율, 출혈 합병증 발생률이 모두 낮았고, 저체중군에서는 모든 위험도가 높아지는 것으로 나타났다[25]. 또한, 관상동맥 중재술을 받은 여성들을 대상으로 시행한 연구에서도 저체중군에서 사망률이 가장 높게 나타났다[26]. 체중에는 사회경제적 상태, 영양 상태, 동반질환, 유전적 차이 등이 복합적으로 영향을 미치는데[34], 저체중의 원인이 된 기저 건강 상태가 심뇌혈관질병 발생시 예후를 악화시키는 요인으로 작용하여, 사망률의 증가가 더 뚜렷해 지는 것으로 추정할 수 있다(Figure 7). 특히, 심한 저체중일수록 영양결핍이나 기저질환이 원인일 가능성이 높은데[35], 이러한 기저 상태가 사망률 증가에 기여하는 것으로 생각된다.

한편, 저체중 대상자에게서 정상체중으로의 회복이 임상적인 이익이 있는지는 불명확하다. 본 연구에서 체중 변화에 대한 분석은 의도성을 알 수 없는 체중변화를 관찰하여 분석한 것으로 해석에 주의를 요한다. 그럼에도 불구하고, 저체중에서 정상체중으로 변화한 체중증가군의 뇌졸중과 심근경색 발생률이 가장 높았다는 점을 볼 때, 정상체중으로의 회복은 오히려 임상적 불이익이 있을 가능성이 있다. 기존 연구에 따르면, 과체중 또는 비만 인구에서 의도적인 체중 감소는 일반적으로 심뇌혈관 질환의 위험 요인을 개선하였지만, 총 사망률과 심뇌혈관 질환

사망률에 미치는 영향은 일관된 결과를 보여주지 않는다[36-38]. 이와 같이 일관되지 않은 결과는 체중의 증가가 제지방뿐만 아니라 체지방도 함께 증가시킬 수 있으며, 다른 심뇌혈관 위험요인도 함께 변화시켜서 나타난 복합적인 결과일 수 있다. 따라서, 저체중으로 인하여 심뇌혈관 질환 위험이 높다고 판단될 때, 체중을 회복시키는 것보다 다른 위험요인을 개선시키는 것을 우선적으로 고려해야 하겠다.

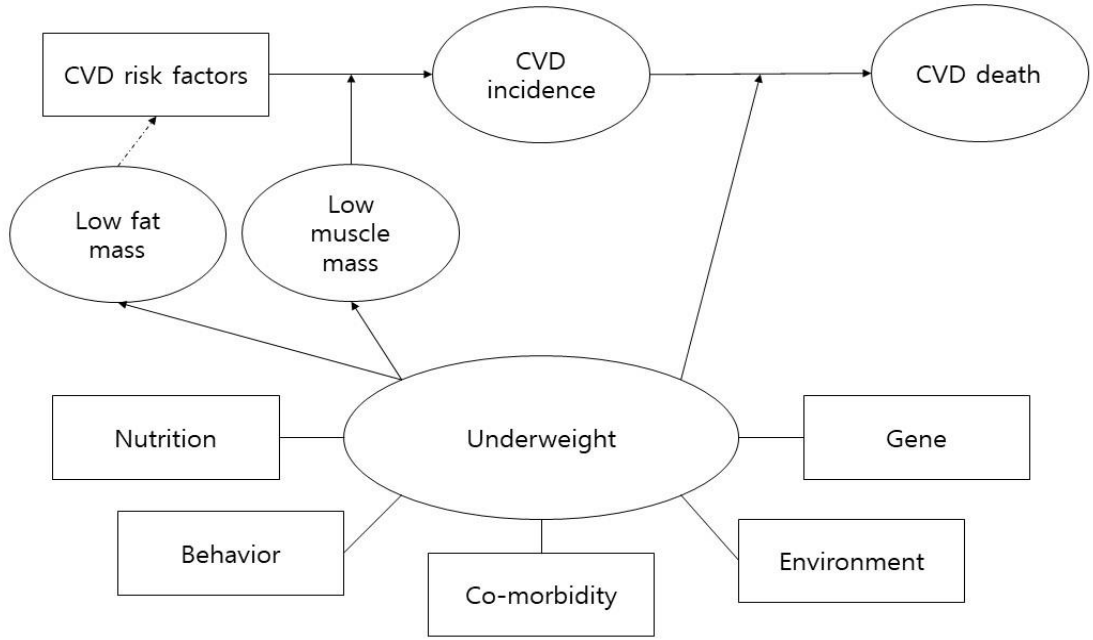


Figure 7 Possible mechanism between underweight and cardiovascular disease

CVD, cardiovascular disease;
Solid arrow, positive association; Dot arrow, negative association

제 4 절 연구의 강점과 한계점

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 본 연구는 후향적 코호트를 구성하여 저체중이 심뇌혈관의 위험요인임은 확인하였지만, 관찰연구의 한계로 인하여 인과성을 증명할 수는 없었다. 인과성을 증명하고 임상적인 방안을 도출하기 위해서는 저체중 대상자에게 적정 체중 회복을 위한 식이 및 운동 중재가 주어졌을 때, 심뇌혈관 질환의 발생 정도를 대조군과 비교하는 실험 연구가 필요하다. 하지만, 건강하게 체중을 회복시키는 중재 방법에 대해서는 의학적 기반이 부족하며, 심뇌혈관질환의 경우 장기간 추적관찰이 필요하다는 점을 고려하였을 때, 실험적인 연구를 수행하는 것이 현실적으로 불가능하다. 다른 대안으로, 저체중 대상자를 기반으로 한 전향적 코호트 구성을 제안할 수 있다. 체중 변화의 요인과 체중 변화에 따른 다른 심뇌혈관 위험요인을 주기적으로 조사한다면, 저체중 관리에 대한 보다 높은 수준의 이해를 얻을 수 있을 것으로 기대한다. 둘째, 체중변화에 따른 분석의 경우 2회 이상 검진 받은 결과를 활용하여야 하므로, 성별, 연령, 동반질환 유무 등 다양한 층화 분석을 하기에 대상자 숫자와 추적관찰 기간이 부족하였다. 국민건강보험공단에 지속적으로 자료가 축적되고 있으므로, 수 년 후에는 체중 변화에 따른 분석도 다양한 층화분석을 통해 임상적인 근거를 얻을 수 있을 것으로 생각한다. 셋째, 측정되지 않은 교란 요인에 대한 영향이 있을 수 있다. 본 연구에서는 생활습관, 경제상태, 동반질환 등 가능한 많은 교란요인을 통제하여 연구결과의 신뢰성을 높이고자 하였으나, 유전적 요인, 영양상태, 심리적 요인과

같이 측정되지 않은 교란요인에 대한 통제할 수 없었다는 한계점이 있었다. 넷째, 본 연구에서는 체성분이 심뇌혈관 질환의 발생 및 사망에 미치는 영향을 직접적으로 분석하지 못하였다. 저체중은 제지방량 또는 체지방량이 낮은 것으로 설명할 수 있지만, 체질량지수만으로는 제지방량과 체지방량을 예측하는 것은 힘들다[39]. 제지방량과 체지방량은 심뇌혈관 질환에 서로 다른 방향으로 영향을 미친다고 알려져 있다[31,32]. 본 연구에서는 허리둘레를 통계적으로 통제하여 체지방량이 미치는 영향을 최소화 하고자 하였으나, 제지방과 체지방의 효과를 명확히 분리하기 위해서는 체성분 정보가 포함된 연구가 필요하겠다.

이러한 한계에도 불구하고 본 연구에는 몇 가지 강점이 있다. 본 연구는 저체중의 정도를 나누어 뇌졸중, 심근경색의 발생률과 사망률의 연관성을 규명한 첫 번째 연구이다. 또한, 본 연구의 대상자는 거의 모든 한국인을 포함하고 있어 연구 결과를 일반화할 수 있다. 뿐만 아니라, 대규모의 연구 대상자는 다양한 층화 분석을 가능하게 하여, 특정 인구집단에서의 저체중과 심뇌혈관질환 위험 연관성도 보여줄 수 있었다. 마지막으로 체질량지수만 고려한 이전 연구와 달리 허리둘레에 대한 정보를 함께 사용하여, 저체중이 심뇌혈관질환에 영향을 미치는 기전에 단서를 제공하였다.

제 5 장 요약 및 결론

한국의 대규모 국민건강보험공단 자료를 종적으로 분석한 결과 저체중은 뇌졸중과 심근경색과 같은 심뇌혈관질환의 유병률과 사망률의 높은 위험도와 관련이 있었다. 또한, 이러한 연관성은 저체중의 심각도가 높아짐에 따라 위험도도 증가하는 양상으로 나타났다.

일반적으로 비만이 심뇌혈관질환의 위험요인으로 알려져 있었으나, 본 연구를 통하여 저체중도 심뇌혈관질환의 위험요인임을 추정할 수 있었다. 하지만, 저체중에서 정상체중으로의 변화는 심뇌혈관위험도를 개선시킨다는 증거는 보여주지 못하였다. 따라서, 저체중 대상자에서 심뇌혈관질환 위험관리를 위한 임상적 제안을 위해서는 추가적인 연구가 필요하겠다. 현재의 근거로는 저체중 대상자에게서 다른 심뇌혈관 위험요인을 개선시키는 것에 우선 순위를 두어야 하겠다.

참고 문헌

1. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet.* 2004;363(9403):157-163.
2. 보건복지부. 보건복지통계연보. https://gsis.kwdi.re.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=338&tblId=DT_1FA0609N&conn_path=I3. Accessed 2021년 9월 10일, 2021.
3. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet.* 2016;388(10046):776-786.
4. Takahashi PY, Sauver JL, Olson TC, Huber JM, Cha SS, Ebbert JO. Association between underweight and hospitalization, emergency room visits, and mortality among patients in community medical homes. *Risk Manag Healthc Policy.* 2013;6:1-6.
5. Patra J, Maher YI, Mishra S, Bhatia M, Alam D, Malini DS, et al. Effects of body mass index, tobacco smoking, alcohol drinking and solid fuel use on the risk of asthma: Individual Participant Data (IPD) meta-analysis of 175 000 individuals from 51 nationally representative surveys. *BMJ Open Respiratory Research.* 2016;3(1):e000121.
6. Kvamme JM, Wilsgaard T, Florholmen J, Jacobsen BK. Body mass index and disease burden in elderly men and women: the Tromso Study. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(3):183-193.
7. Organization WH. Obesity and overweight. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Accessed 10 July 2021.
8. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity : impact on cardiovascular disease. *Circulation.* 1998;98(14):1472-1476.
9. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018;3(4):280-287.

10. Park D, Lee J-H, Han S. Underweight: another risk factor for cardiovascular disease?: A cross-sectional 2013 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) study of 491,773 individuals in the USA. *Medicine.* 2017;96(48):e8769-e8769.
11. Suastika K, Dwipayana P, Saraswati MR, Gotera W, Budhiarta AAG, Sutanegara ND, et al. Underweight is an important risk factor for coronary heart disease in the population of Ceningan Island, Bali. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2012;9(1):75-77.
12. Song Y-M, Sung J, Smith GD, Ebrahim S. Body Mass Index and Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Stroke.* 2004;35(4):831-836.
13. Kong KA, Park J, Hong S-h, Hong YS, Sung Y-A, Lee H. Associations between body mass index and mortality or cardiovascular events in a general Korean population. *PLOS ONE.* 2017;12(9):e0185024.
14. Choi EK. Cardiovascular Research Using the Korean National Health Information Database. *Korean Circ J.* 2020;50(9):754-772.
15. Choi YJ, Lee DH, Han K-D, Kim HS, Yoon H, Shin CM, et al. The relationship between drinking alcohol and esophageal, gastric or colorectal cancer: A nationwide population-based cohort study of South Korea. *PLOS ONE.* 2017;12(10):e0185778.
16. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine.* 2006;145(4):247-254.
17. Katzmarzyk PT, Craig CL, Bouchard C. Original article underweight, overweight and obesity: relationships with mortality in the 13-year follow-up of the Canada Fitness Survey. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(9):916-920.
18. Visscher TL, Seidell JC, Menotti A, Blackburn H, Nissinen A, Feskens EJ, et al. Underweight and overweight in relation to mortality among men aged 40-59 and 50-69 years: the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol.* 2000;151(7):660-666.
19. Roh L, Braun J, Chiolero A, Bopp M, Rohrmann S, Faeh D, et al. Mortality risk associated with underweight: a census-linked cohort of 31,578 individuals with up to 32 years of follow-up. *BMC Public Health.*

2014;14:371.

20. Ringback Weitoft G, Eliasson M, Rosen M. Underweight, overweight and obesity as risk factors for mortality and hospitalization. *Scand J Public Health.* 2008;36(2):169-176.

21. Seidell JC, Verschuren WM, van Leer EM, Kromhout D. Overweight, underweight, and mortality. A prospective study of 48,287 men and women. *Arch Intern Med.* 1996;156(9):958-963.

22. Lorem GF, Schirmer H, Emaus N. What is the impact of underweight on self-reported health trajectories and mortality rates: a cohort study. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2017;15(1):191.

23. Lee JY, Kim HC, Kim C, Park K, Ahn SV, Kang DR, et al. Underweight and mortality. *Public Health Nutr.* 2016;19(10):1751-1756.

24. Qian W, Guo J, Zhang W. [A prospective study on the association between underweight and mortality from all cause]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2001;81(19):1162-1165.

25. Lamelas P, Schwalm J-D, Quazi I, Mehta S, Devereaux PJ, Jolly S, et al. Effect of Body Mass Index on Clinical Events After Acute Coronary Syndromes. *The American Journal of Cardiology.* 2017;120(9):1453-1459.

26. Faggioni M, Baber U, Afshar AE, Giustino G, Sartori S, Sorrentino S, et al. Effects of Body Mass Index on Clinical Outcomes in Female Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents: Results From a Patient-Level Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2018;11(1):68-76.

27. Chei CL, Iso H, Yamagishi K, Inoue M, Tsugane S. Body mass index and weight change since 20 years of age and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based Study. *International Journal Of Obesity.* 2007;32:144.

28. Li CW, Yu K, Shyh-Chang N, Li GX, Jiang LJ, Yu SL, et al. Circulating factors associated with sarcopenia during ageing and after intensive lifestyle intervention. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(3):586-600.

29. Du Y, Oh C, No J. Associations between Sarcopenia and Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obes Metab Syndr.* 2018;27(3):175-185.

30. Lee D-c, Sui X, Artero EG, Lee I-M, Church TS, McAuley PA, et al. Long-Term Effects of Changes in Cardiorespiratory Fitness and Body Mass Index on All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Men. *Circulation.* 2011;124(23):2483-2490.

31. O'Donovan G, Owen A, Kearney EM, Jones DW, Nevill AM, Woolf-May K, et al. Cardiovascular disease risk factors in habitual exercisers, lean sedentary men and abdominally obese sedentary men. *International Journal Of Obesity.* 2005;29:1063.

32. Lee DH, Keum N, Hu FB, Orav EJ, Rimm EB, Willett WC, et al. Predicted lean body mass, fat mass, and all cause and cause specific mortality in men: prospective US cohort study. *BMJ.* 2018;362:k2575.

33. Hioki H, Miura T, Motoki H, Kobayashi H, Kobayashi M, Nakajima H, et al. Lean body mass index prognostic value for cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Heart Asia.* 2015;7(2):12-18.

34. Uzogara SG. Underweight, the less discussed type of unhealthy weight and its implications: a review. *American Journal of Food Science and Nutrition Research.* 2016;3(5):126-142.

35. Golubnitschaja O, Liskova A, Koklesova L, Samec M, Biringer K, Busselberg D, et al. Caution, "normal" BMI: health risks associated with potentially masked individual underweight-EPMA Position Paper 2021. *EPMA J.* 2021:1-22.

36. Diaz VA, Mainous AG, Everett CJ. THE ASSOCIATION BETWEEN WEIGHT FLUCTUATION AND MORTALITY: RESULTS FROM A POPULATION-BASED COHORT STUDY. *Journal of Community Health.* 2005;30(3):153-165.

37. Sørensen TIA, Rissanen A, Korkeila M, Kaprio J. Intention to Lose Weight, Weight Changes, and 18-y Mortality in Overweight Individuals without Co-Morbidities. *PLOS Medicine.* 2005;2(6):e171.

38. Williamson DF, Pamuk E, Heath C, Thun M, Flanders D, Byers T. Prospective Study of Intentional Weight Loss and Mortality in Overweight White Men Aged 40–64 Years. *American Journal of Epidemiology.* 1999;149(6):491-503.

39. Pasco JA, Holloway KL, Dobbins AG, Kotowicz MA, Williams LJ, Brennan

SL. Body mass index and measures of body fat for defining obesity and underweight: a cross-sectional, population-based study. *BMC Obes.* 2014;1:9.

부록

부록 1. 전체 인구 집단의 특성표(과체중군 및 비만군 포함)

Supplementary Table 1 Comparison of baseline characteristics including overweight and obesity population

Body Mass Index Group (kg/m^2)	<18.5	18.5-22.9	23-24.9	25-29.9	≥30	P-value
Counts	368,625	3,795,739	2,357,710	2,701,386	325,485	
Male – no. (%)	121,327(32.9)	1,797,636(47.4)	1,414,844(60.0)	1,727,406(64.0)	186,141(57.2)	<0.001
Age (years)	40.0±16.2	44.8±14.1	48.1±13.1	48.4±13.1	45.5±13.6	<0.001
Lifestyle						
Current smoker – no. (%)	84,229(22.9)	952,087(25.1)	632,798(26.8)	773,498(28.6)	99,130(30.5)	<0.001
Regular physical activity – no. (%)	149,011(40.4)	1,891,378(49.8)	1,271,293(53.9)	1,461,833(54.1)	169,645(52.1)	<0.001
Heavy alcohol drinker – no. (%)	14,272(3.87)	208,187(5.48)	171,143(7.26)	240,586(8.91)	30,958(9.51)	<.0001

Co-morbidities						
With hypertension – no. (%)	31,108(8.4)	574,429(15.1)	594,255(25.2)	944,254(35.0)	156,378(48.0)	<0.001
With diabetes – no. (%)	11,368(3.1)	195,832(5.2)	197,969(8.4)	312,463(11.6)	53,648(16.5)	<0.001
With dyslipidemia – no. (%)	18,639(5.1)	427,254(11.3)	442,963(18.8)	658,489(24.4)	96,899(29.8)	<0.001
Measurements						
Systolic Blood Pressure (mmHg)	113.5±13.9	118.5±14.2	123.2±14.3	126.6±14.3	131.0±14.9	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	177.6±31.8	188.7±34.7	197.9±36.2	202.7±37.1	206.4±38.1	<0.001
Fasting blood glucose (mg/dL)	90.5±18.3	93.7±10.0	97.5±22.6	100.5±24.5	104.3±28.6	<0.001
Waist circumference (cm)	66.2±5.7	74.3±6.3	81.2±5.6	87.2±6.1	96.7±7.4	<0.001

Values with ± symbols denote mean±standard deviation.

부록 2 체질량 지수에 따른 심뇌혈관질환 발생률 및 전체 사망률 분석 (과체중군 및 비만군 포함)

Supplementary Table 2 Incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality according to body mass index group

Outcomes	Body mass index (kg/m^2)	Events	Person-years	Incidence rate [a]	Estimated Hazard Ratio (95% confidence interval)		
					Model 1 [b]	Model 2 [c]	Model 3 [d]
Stroke	<18.5	3,934	2640,827	1.5	0.96(0.93-0.99)	1.04(1.01-1.08)	1.13(1.09-1.16)
	18.5-22.9	42,794	27,522,854	1.6	1.00(Reference)	1.00(Reference)	1.00(Reference)
	23-24.9	32,803	17,121,974	1.9	1.09(1.07-1.10)	1.01(0.99-1.02)	0.95(0.94-0.97)
	25-29.9	41,476	19,602,550	2.1	1.20(1.18-1.22)	1.04(1.02-1.05)	0.93(0.91-0.95)
	≥30	4,866	2,358,204	2.1	1.46(1.41-1.50)	1.13(1.09-1.16)	0.92(0.89-0.96)
Myocardial infarction	<18.5	2,650	2,644,869	1.0	1.08(1.03-1.12)	1.17(1.13-1.22)	1.28(1.23-1.33)
	18.5-22.9	27,424	27,567,781	1.0	1.00(Reference)	1.00(Reference)	1.00(Reference)
	23-24.9	22,216	17,154,541	1.3	1.14(1.12-1.16)	1.06(1.04-1.07)	0.99(0.97-1.01)
	25-29.9	29,689	19,639,158	1.5	1.33(1.30-1.35)	1.15(1.13-1.17)	1.01(0.99-1.03)
	≥30	3,762	2,361,462	1.6	1.71(1.65-1.77)	1.33(1.28-1.38)	1.05(1.01-1.10)

All death	<18.5	17,909	2,651,244	6.8	1.74(1.71-1.76)	1.80(1.78-1.83)	1.89(1.86-1.92)
	18.5-22.9	103,171	27,645,996	3.7	1.00(Reference)	1.00(Reference)	1.00(Reference)
	23-24.9	56,747	17,221,209	3.3	0.79(0.78-0.79)	0.76(0.75-0.77)	0.73(0.73-0.74)
	25-29.9	62,292	19,730,135	3.2	0.77(0.76-0.78)	0.72(0.71-0.72)	0.67(0.66-0.68)
	≥30	7,115	2,372,998	3.0	0.98(0.96-1.00)	0.86(0.84-0.88)	0.76(0.74-0.78)

a per 1,000 person-year

b Model 1: Adjusted for age, sex, smoking status, alcohol drinking, physical activity and income

c Model 2: Adjusted for Model 1 + fasting blood glucose, total cholesterol, systolic blood pressure, estimated glomerular filtration rate, hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia

d Model 3: Adjusted for Model 2 + waist circumference

부록 3 상세 연령군에 따른 층화분석

Supplementary Table 3 Stratified analyses for stroke incidence according to the detailed age group

Outcome	Age group	Estimated hazard ratio (95% confidence interval)[a]		
		Severe underweight	Moderate underweight	Mild underweight
Stroke	20-39	1.15(0.97-1.36)	1.03(0.86-1.22)	1.05(0.89-1.24)
	40-64	1.15(0.78-1.72)	0.68(0.44-1.05)	0.69(0.45-1.06)
	65 and more	1.09(0.98-1.22)	1.08(0.96-1.21)	1.11(0.99-1.25)
Myocardial infarction	20-39	1.05(0.86-1.29)	0.96(0.79-1.18)	1.02(0.84-1.23)
	40-64	1.20(0.77-1.86)	1.31(0.86-1.98)	1.05(0.68-1.62)
	65 and more	1.39(1.20-1.59)	1.15(0.99-1.34)	1.09(0.94-1.28)

Adjusted for age, sex, smoking status, alcohol drinking, physical activity and income, fasting blood glucose, total cholesterol, systolic blood pressure, estimated glomerular filtration rate, waist circumference, hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia

[a] Comparison with the normal-weight group as the reference group

기타

국제학술지 출판 선언

본 연구의 결과 중 일부는 서울대학교 의학과 대학원 박사학위 논문 심사 규정에 따라 국제학술지에 출판 되었습니다. 출판된 논문의 서지 정보는 다음과 같습니다.

Kwon, H., Yun, J. M., Park, J. H., Cho, B. L., Han, K., Joh, H. K., ... & Cho, S. H. (2021). Incidence of cardiovascular disease and mortality in underweight individuals. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, 12(2), 331-338.

Abstract

Incidence and Mortality of Cardiovascular Disease in Underweight Individuals

Jae Moon Yun
College of Medicine, Family Medicine
The Graduate School
Seoul National University

Background: Few studies have evaluated the association between being underweight and cardiovascular disease in the general population. This study investigated the incidence and mortality of stroke, myocardial infarction (MI) according to detailed underweight categories in a large population cohort.

Methods: We included 4,164,364 individuals who underwent a health examination provided by the Korean National Health Insurance Service between January 2009 and December 2012 and followed them up to determine the incidence of stroke, MI, and total mortality until December 31, 2016. The study population was categorized according to the body mass index into normal (18.50–22.99), mild (17.00–18.49), moderate (16.00–16.99), and severe underweight categories (<16.00). Cox proportional hazards analyses were performed to calculate the hazard ratio (HR) for stroke, MI, and mortality according to the severity of underweight with reference to the normal weight. We adjusted for age, sex, lifestyle, economic status, comorbidity, blood pressure, glucose, lipid level, and waist circumference.

Results: Overall, 46,728 stroke, 30,074 MI, and 121,080 death

occurred during 27,449,902 person−years. The incidence of stroke, MI, and total mortality increased proportionally to the severity of underweight in multivariate model. This proportional association became more evident after further adjusting for the WC. The respective HRs (95% confidence intervals) associated with mild, moderate, and severe underweight were 1.10 (1.06–1.15), 1.11 (1.02–1.20), and 1.38 (1.24–1.53) for stroke; 1.19 (1.14–1.25), 1.40 (1.27–1.53), and 1.86 (1.64–2.11) for MI. The mortality rate of cerebrovascular disease was also significantly increased to 16.3 (1.53 1.74), 1.77 (1.56−2.00), and 2.43 (2.08−2.84) according to the degree of underweight compared to the normal weight group. A significant increase was also observed in mortality from ischemic heart disease: 1.53 (1.40−1.66), 1.96 (1.69−2.29), and 3.25 (2.71−3.88). However, the risk of stroke and myocardial infarction increased by 1.17 (1.08−1.26) and 1.25 (1.13−1.39), respectively, in the case of recovery from underweight to normal weight compared to the group maintaining normal weight.

Conclusions: The severity of underweight was associated with higher incidence and mortality of stroke, MI. However, the change from underweight to normal weight did not show improvement in the risk of cardiovascular disease. Therefore, additional research is needed for clinical proposals for cardiovascular risk management in the underweight individuals.

Keywords: Underweight, Cardiovascular disease, Stroke, Myocardial Infarction, Incidence, Mortality

Student Number : 2014−30658

감사의 글

2013년 겨울 박사 과정에 합격하였을 때에는 곧 박사가 될 수 있을 것처럼 기뻤습니다. 제 나름대로 여러 가지 연구주제도 구상해보면서 세상을 바꿀 연구를 하고 싶다는 포부를 키웠습니다. 그런데, 시도했던 연구들이 성과를 내지 못하면서, 제 부족함을 깨닫게 되었고, 연구에 대한 자신감도 많이 사라졌습니다. 그러면서, 어느 순간부터 박사 학위는 마음이 짐이 되었던 것 같습니다.

2년 전 권혁태 교수님이 저체중과 관련된 연구를 함께 하자고 제안해 주시고, 함께 국제학술지에 제출하고 교정하는 과정에서, 제 부족한 점이 무엇인지 깨닫게 되었으며, 연구에 대한 자신감도 서서히 되찾을 수 있었습니다. 연구라는 것은 탄탄한 실력을 먼저 쌓아 올리고, 그 뒤에 한걸음씩 더 나아가는 것이 중요하다는 것을 알게 되었습니다. 기초 실력을 쌓지 않고 큰 연구 성과를 보여주려던 것이 제 욕심이고 잘못된 부분이었다는 것을 깨달은 것이 저에게 박사과정에서 얻은 가장 큰 자산이라고 생각합니다. 앞으로도 항상 겸손한 마음으로 한걸음씩 나아가는 자세로 연구하도록 하겠습니다.

학위 논문을 출간할 때까지 도움 주신 분들이 너무 많습니다. 먼저, 논문에 대한 지식과 경험을 나누어 주신 권혁태 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 오랜 기간 동안 부족한 저를 지도해 주신 지도교수 조비룡 교수님께 감사 드리고, 옆에서 아낌없는 지원을 해 주신 박진호 교수님께도

감사 드립니다. 아울러, 바쁜 시간에도 학위 논문 심사에 흔쾌히 참여해 주시고, 여러 발전적인 의견으로 부족한 논문을 성장하게 해 주신 이해영, 박도중, 손기영 교수님께도 감사를 드립니다. 초기 분석을 도와주시고, 심사 일정에 맞춰서 추가 분석까지 해 주신 숭실대학교 한경도 교수님팀에게도 감사를 드립니다. 끝으로, 박사 과정을 마칠 때까지 항상 격려하고 지켜봐 주신 부모님, 형, 아내, 아들에게도 감사드립니다.

박사과정의 경험을 잊지 않고, 앞으로도 겸손한 자세로 꾸준히 도전하는 연구자가 되도록 하겠습니다.

2022년 1월

윤 재 문