



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](#)

의학박사 학위논문

비만과 류마티스 관절염

위험의 연관성:

전국 인구기반 연구

The association of obesity and  
the risk of rheumatoid arthritis:  
a nationwide population-based study in Korea

울산대학교 대학원

의 학 과

이 정 선



비만과 류마티스 관절염

위험의 연관성:

전국 인구기반 연구

지도교수 유빈

이 논문을 의학박사 학위 논문으로 제출함

2024년 8월

울산대학교 대학원

의학과

이정선

이정선의 의학박사학위 논문을 인준함

심사위원 유 빈 인

심사위원 이 창 근 인

심사위원 김 용 길 인

심사위원 홍 석 찬 인

심사위원 오 지 선 인

울 산 대 학 교 대 학 원

2024 년 8 월

## 국문요약

비만과 류마티스 관절염 위험의 연관성: 전국 인구기반 연구

**배경:** 비만과 류마티스 관절염 위험의 연관성에 대해 기존에 여러 연구가 있었지만 결과는 연구마다 다양하였다. 하지만 아시아인에서 수행된 연구는 없었고 복부비만의 유무에 따라 비만과 류마티스 관절염 발생 위험과의 연관성이 다를 수 있는데 이를 함께 검토한 연구는 드물었다. 또한 비만이나 체질량지수의 변화와 류마티스 관절염 위험의 연관성에 대한 연구는 드물었다.

**목적:** 이 연구는 한국인에서 비만과 류마티스 관절염 발생의 위험의 연관성을 복부비만 상태를 고려하여 분석하고, 비만 혹은 체질량지수의 변화가 류마티스 관절염 위험과 연관이 있는지 확인한다.

**방법:** 2012 년과 2013 년에 건강검진을 받고 4 년 전에도 건강검진을 받은 23-60 세의 성인을 대상으로 연구를 진행하였다. 비만은 체질량지수를 기준으로  $25\text{kg}/\text{m}^2$  이상인 경우로 정의하였고, 복부비만은 허리둘레가 남자에서 90cm 이상, 여자에서 85cm 이상으로 하였다. 4 년동안 비만의 변화는 비만이 아닌 상태 유지, 비만이 아닌 상태로 변화, 비만으로 변화, 비만 유지로 나누었다. 체질량지수의

변화는 퍼센트 변화 값을 4 분위수로 나누었다. 비만과 류마티스 관절염 위험의 연관성을 확인하기 위해 Cox 비례위험 모형분석을 시행하였다. 남녀로 나누어 분석하였고, 복부비만 상태에 따라 하위 그룹 분석을 시행하였고, 민감도 분석으로 2년 랜드 마크 분석을 시행하였다

**결과:** 전체 6,207,246 명중 7,859 명에서 류마티스 관절염이 발생하였다. 정상 체질량지수에 비해, 비만 1,2 단계 모두 류마티스 관절염의 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다. 비만은 남녀 모두에서 류마티스 관절염 발생 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다(남자, 위험비율: 0.78, 95% 신뢰구간 0.71-0.85)(여자, 위험비율: 0.91, 95% 신뢰구간 0.85-0.97). 이를 복부비만 유무로 나누었을 때, 복부비만이 없는 비만은 류마티스 관절염의 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다(남자, 위험비율: 0.75, 95% 신뢰구간 0.67-0.84)(여자, 위험비율: 0.88, 95% 신뢰구간 0.81-0.95). 4년 동안 비만의 변화는, 비만이 아닌 상태를 유지한 군에 비해, 비만을 유지한 군에서 류마티스 관절염의 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다. 체질량지수의 변화는 여자에서 체질량지수가 안정적인 것으로 판단되는 2 분위군에 비해, 체질량지수가 증가한 것으로 판단되는 3 분위군(위험비율: 0.92, 95% 신뢰구간 0.85-0.99)과 4 분위군(위험비율: 0.89, 95% 신뢰구간 0.83-0.96)에서 위험을 낮추는 것과 연관성이 있었다. 이를 복부비만 유무로 하위그룹 분석을 시행하였을 때, 복부비만이 없는 군에서

연관성을 확인하였다.

**결론:** 비만은 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관성이 있었다. 이는 복부비만이 없는 경우에 그러하였다. 4 년 동안 비만 상태의 유지는 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었고, 체질량지수의 증가는 여자에서, 복부비만이 없는 경우에 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다.

## 목차

국문 요약.....	i
목차.....	iv
그림 및 표 목차.....	vi
서론.....	1
본론.....	4
대상 및 방법.....	4
1) 재료.....	4
2) 연구설계 및 대상자.....	4
3) 정의.....	7
4) 통계 분석 방법.....	7
5) 윤리적 고려.....	9
결과.....	10
1) 비만과 복부비만을 바탕으로 나누었을 때 기저 특성.....	10
2) 비만과 류마티스 관절염 발생 위험의 연관성.....	13

3) 비만, 체질량지수의 변화와 류마티스 관절염 위험의 연관성.....	21
4) 민감도 분석 .....	26
고찰.....	28
결론.....	32
참고문헌.....	33
영문요약.....	38

## 그림 및 표 목차

Figure 1. ....	6
Table 1.....	11
Table 2.....	15
Table 3.....	17
Table 4.....	18
Table 5.....	19
Table 6.....	20
Table 7.....	22
Table 8.....	23
Table 9.....	24
Table 10.....	25
Table 11.....	27

## 서론

류마티스 관절염의 유병률이 증가하는데 있어, 증가하는 비만의 영향이 있을 수 있다는 연구가 있다[1]. 비만은 면역세포의 백색 지방조직의 침투와 함께, 염증이 있고 기능 장애가 있는 지방세포에서 전염증성 사이토카인을 분비하여, 염증성 면역 질환으로 간주될 수 있다[2]. 류마티스 관절염은 만성 염증성 질환으로, 염증을 매개하는 사이토카인을 표적으로 하는 생물학적 제제가 사용되고 있다[3]. 따라서 비만과 류마티스 관절염은 염증기전을 공유하여 연관성이 있을 수 있다. 이에 비만과 류마티스 관절염 위험의 연관성에 대해 여러 연구들이 발표된 바 있다. 하지만 비만과 류마티스 관절염 사이의 연관성에 대해 연구마다 결과는 다양하다. 비만이 류마티스 관절염의 위험을 높이는 것과 연관이 있는 것으로 보고한 연구들은 주로 여자에서, 혈청검사 음성 류마티스 관절염에서 위험을 높이는 것으로 발표하였다[4,5]. 이는 비만한 여자에서 비만으로 인한 관절통이 류마티스 관절염으로 잘못 분류되었을 가능성도 고려될 수 있다. 남자에서는 비만이 류마티스 관절염의 위험을 높인다는 연구가 있지만[6], 흥미롭게도 다른 두 연구에서는 남자에서 비만이 류마티스 관절염의 위험을 낮추는 것과 연관이 있다고 발표하였다[7, 8]. 이러한 다양한 결과는 비만과 류마티스 관절염 사이의 연관성을 결론짓기

어렵게 한다. 또한, 아시아인은 백인이나 유럽사람과 비만의 정의가 다른데[9], 아시아인을 대상으로 비만과 류마티스 관절염의 연관성을 확인한 연구는 없었다.

체질량지수는 비만 상태를 평가하기 위해 널리 사용되지만 실제 지방의 분포를 반영하기는 어렵다[10]. 허리둘레는 복부비만의 지표로 사용되며 비만과 관련된 합병증과 연관이 있는 것으로 알려져 있다[11,12]. 이전 연구에서 체질량지수를 바탕으로 비만으로 분류되더라도, 복부비만이 없는 비만은 심혈관 합병증의 위험을 높이지 않는다고 발표하였다[13]. 따라서 체질량지수에 따라 비만으로 분류되더라도, 복부비만이 없는 비만과 복부비만이 있는 비만은 류마티스 관절염 발생 위험의 연관성이 다를 수 있다. 하지만 비만과 류마티스 관절염 위험의 연관성에 있어 복부비만 상태를 고려한 연구는 드물었다.

비만이 류마티스 관절염과 연관이 있다면, 비만이나 체중의 변화도 연관이 있을 수 있는데, 이에 대해 알아본 연구는 드물었다. 최근 연구에서는 여자에서 장기간 체중의 증가나 감소가 류마티스 관절염 발생위험을 높이는 것과 연관이 있다고 발표하였다[14]. 하지만 체중의 변화는 지방량의 변화나 분포, 근육량의 변화를 반영하기 어렵다[15]. 따라서 체중의 변화와 류마티스 관절염 위험의 연관성에서 복부비만 상태를 함께 고려한다면, 체중의 증가가 복부 지방의 증가인지, 근육이나 피하 지방의 증가인지를 반영할 수 있을 것이다.

이 연구는 우리나라 국민건강보험 공단에서 제공하는 국민건강정보 자료를 이용하여, 비만과 류마티스 관절염 발생의 연관성을 복부비만을 고려하여 확인하고, 4 년 동안 비만의 변화와 류마티스 관절염 위험의 연관성을 확인하기로 하였다. 또한, 4 년 동안의 체질량지수의 변화와 류마티스 관절염 발생의 위험을 기저 복부비만 상태를 고려하여 확인하는 것이 목표이다.

## 본론

### 대상 및 방법

#### 1) 재료

이 연구는 우리나라 국민건강보험공단에서 연구자에게 유상으로 제공하는 맞춤형 연구 데이터를 사용하였다. 건강보험공단에서 제공하는 연구 데이터는 국민 건강보험을 기반으로 가입자의 건강관련 정보를 모두 포함하고 있다[16]. 건강관련 정보에는 가입자의 나이, 성별, 국제질병분류 제 10 차 개정판에 따른 진단명, 의료술기, 처방, 희귀질환 정보, 의료기관 정보가 있으며 지역, 소득분위 등 사회경제적 변수에 대한 정보도 포함한다. 또한 보험 가입자가 매년 혹은 2 년 마다 시행하는 건강검진 결과도가 포함된다. 여기에는 건강검진 당시에 숙련된 간호사가 측정하는 키, 몸무게, 허리둘레가 포함되며, 음주, 흡연, 운동 등의 생활양식에 대한 설문지 정보가 포함되어 있다[17].

#### 2) 연구 설계 및 대상자

후향적 코호트 연구로, 2012 년과 2013 년사이에 건강검진을 받은 23 세부터 60 세의 성인을 대상으로 하였으며, 이들 중 4 년 전에도 건강검진을 받은 사람을 대상으로 하였다. 그 중 2002 년부터 2013 년까지 류마티스 관절염, 결체조직질환, 강직척추염, 건선, 건선성 및 장병성 관절병증, 연소성 관절염을

진단받은 사람은 제외하였다. 또한 2014 년 1 월 이전에 사망한 사람은 제외하였다. 추가로 체중이나 허리둘레에 영향을 줄 수 있는 동반질환(암, 말기신부전, 심부전, 간경화, 제 1 당뇨병)이 있거나, 건강검진 1 년 전후로 임신한 경우는 제외하였다. 마지막으로 체질량지수나 허리둘레에 대한 정보가 없거나 이상치인 경우는 제외하였다 (그림 1). 2012-2013 년 건강검진 당시의 체질량지수를 바탕으로 아시아인 기준에 따라 저체중( $<18.5\text{kg/m}^2$ ), 정상( $18.5-22.9\text{kg/m}^2$ ), 과체중( $23.0-24.9\text{kg/m}^2$ ), 비만 1 단계 ( $25.0-29.9\text{kg/m}^2$ ), 비만 2 단계( $\geq 30\text{kg/m}^2$ )로 분류하였고, 비만은 체질량지수가  $25\text{kg/m}^2$  이상인 경우로 정의하였다[18]. 복부비만은 한국인 기준에 따라 허리둘레가 남자에서 90cm 이상, 여자에서 85cm 이상으로 정의하였다[19]. 국민건강보험공단에서 제공하는 데이터로부터 나이, 성별, 소득분위, 지역, 흡연 상태 (비흡연, 과거 흡연, 현재 흡연), 음주 정도 (비음주, 경도에서 중등도 음주, 주당 210 그램 이상의 고도의 과음), 정기적인 신체 활동 (주당 3 일 이상 20 분 이상의 강도 높은 활동, 주당 5 일 이상 중등도 활동 혹은 하루 30 분 이상 걷는 활동)을 수집하였다. 동반질환으로는 고혈압, 2 형 당뇨병, 고지혈증, 뇌경색, 심혈관질환 여부를 확인하였다.

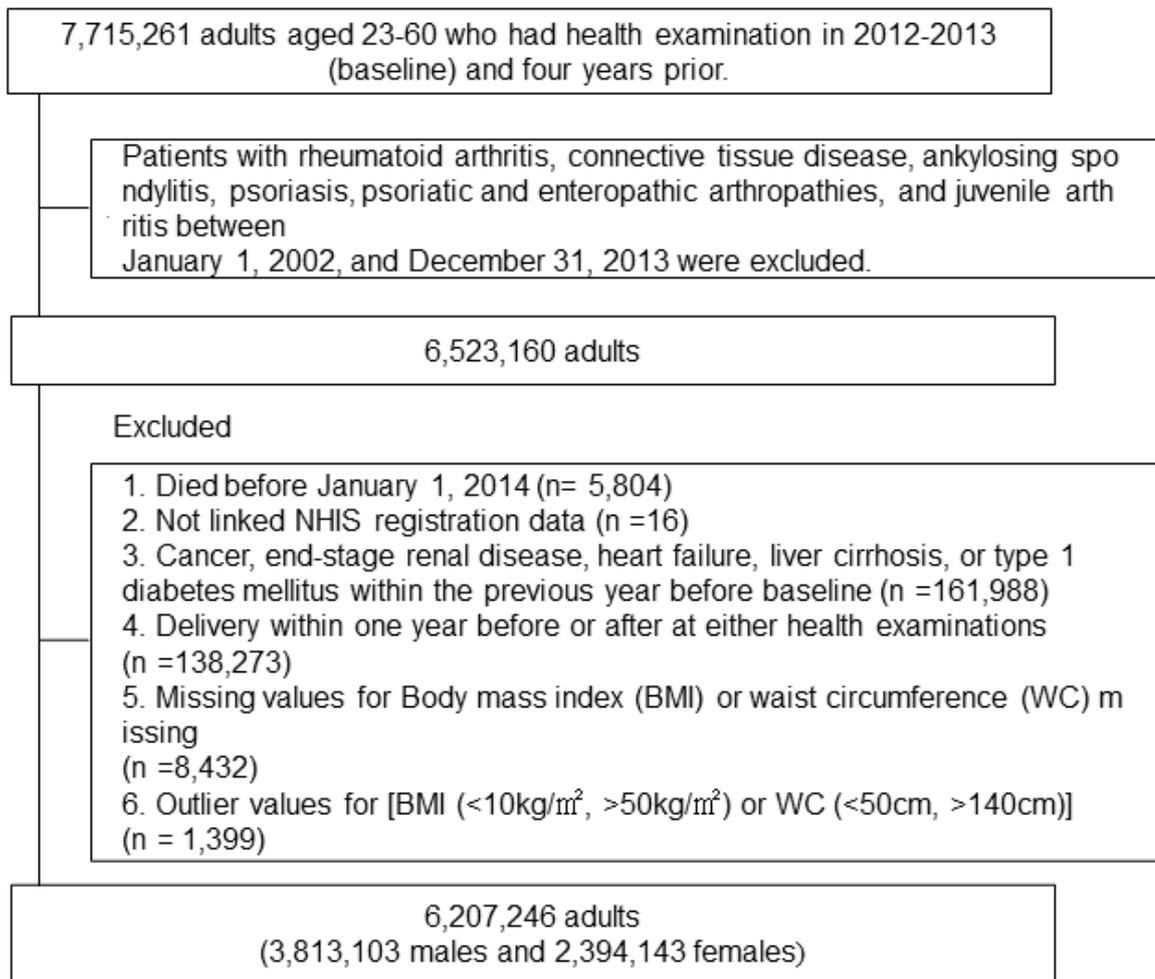


Figure 1. Selection of study participants from the health examination cohort of the National Health Insurance Service

### 3) 정의

#### 류마티스 관절염

류마티스 관절염은 2014년 1월 이후, 국제질병분류 제 10차 개정판에 따른 류마티스 관절염의 진단코드(M05, M06)와 희귀난치코드인 V223이 새로이 등록되고, 항류마티스약제 (methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide, cyclosporine, tacrolimus)가 한가지 이상 한번이라도 처방된 경우로 하였다

#### 체질량지수의 변화

체질량지수의 변화는 4년 전과 비교하여 다음과 같이 퍼센트 변화의 값을 구하였다.

$$\frac{\text{기저 체질량지수} - \text{4년 전 체질량지수}}{\text{4년 전 체질량지수}} \times 100$$

위 식으로 구한 변화 값은 4분위로 나누었다 (1분위: <-2.29%, 2분위: -2.29% -1.18%, 3분위: 1.18% - 4.63%, 4분위: ≥4.63%). 체질량지수의 변화가 가장 안정적인 것으로 판단되는 2분위군을 기준으로 설정하였다.

### 4) 통계 분석 방법

류마티스 관절염의 발생은 남녀에서 발생율이 다르기 때문에 모든 분석은

남녀로 나누어서 분석하였다[20]. 대상자들의 특성은 범주형 변수는 백분율로 제시되며 연속변수는 평균과 표준편차로 제시하였다. 비만과 류마티스 관절염 발생의 연관성을 확인하기 위해 Cox 비례위험 모형분석을 시행하였다. 2014 년 1 월부터 류마티스 관절염이 발생을 확인하였기 때문에, 2012-2013 년에 건강검진을 받고 2014 년 1 월까지 류마티스 관절염이 발생한 사람이 제외될 가능성이 있어 생존 편향을 완화하기 위해 왼쪽 절단 방법(지연된 입장) 방법을 사용하였다[21]. 보정 인자는 나이, 소득분위, 지역, 흡연 상태, 음주 정도, 정기적인 신체 활동 유무 및 동반질환으로 하였다. 복부비만의 영향을 확인하기 위해 첫번째로 복부비만의 유무에 따라 비만과 류마티스 관절염의 연관성에 대한 하위 그룹 분석을 시행하였다. 두번째로 체질량지수를 기준으로 정의된 비만과 허리둘레를 기준으로 정의된 복부비만을 바탕으로 모두 비만하지 않음, 체질량지수만 비만, 허리둘레만 비만, 모두 비만으로 나누었고, 모두 비만하지 않는 군과 비교하여 각 군의 류마티스 관절염 발생 위험을 확인하였다. 추가로 나이에 따라 비만과 류마티스 관절염 발생 위험에 대한 연관성이 다른 지 확인하기 위해 상호작용 분석을 시행하였다.

4 년 전과 비교한 비만의 변화와 류마티스 관절염 위험의 연관성을 확인하기 위해 체질량지수 혹은 허리둘레를 기준으로 비만이 아닌 상태 유지, 비만이 아닌 상태로 변화, 비만으로 변화, 비만 유지로 나누어 비만이 아닌 상태를 유지한 군과 비교하여 각 군에서 류마티스 관절염 발생 위험을 확인하였다.

또한, 4 년 동안 체질량지수의 변화를 4 분위로 나누어 2 분위 군에 비해 다른 군의 류마티스 관절염 발생 위험을 확인하였고, 복부비만의 유무에 따라 하위그룹 분석을 시행하였다. 류마티스 관절염 초기 증상으로 인한 체중이나 허리둘레의 변화가 있을 수 있기 때문에 민감도 분석으로 2 년 랜드마크 분석을 시행하였다. 결과는 위험비율과 95% 신뢰구간으로 표현하였고, P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미가 있다고 판단하였다. 모든 분석은 SAS 를 이용하였다 (version 6.1, SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

#### 5) 윤리적 고려

본 연구는 중앙보훈병원 연구 윤리위원회에서 검토되었으며 2022 년 12 월 12 일 승인을 받았다 (Institutional review board 접수번호. VHSMC23020). 이미 존재하는 데이터를 사용하였기 때문에 동의서는 생략하였다. 이 연구는 개정된 헬싱키 선언의 윤리적 기준에 따라 수행되었다.

## 결과

### 1) 비만과 복부비만을 바탕으로 나누었을 때 기저 특성

대상자는 총 6,207,246 이었고, 평균 나이는  $44.6 \pm 8.9$  세였다. 표 1 은 비만과 복부비만을 바탕으로 나눈 기저 특성을 보여준다. 총 3,813,103 명의 남자 중 837,741 (22.0%)에서 복부비만이 있고, 그 중 760,748 명이 비만이었다. 총 2,394,143 명의 여자 중 289,130 (12.1%)에서 복부비만이 있었고, 그 중 241,059 명이 비만이었다. 복부비만이 없는 군에 비해 복부비만이 있는 군에서 비흡연이나 정기적인 신체활동을 하는 비율이 낮았고, 고도 음주나 동반 질환의 비율이 높았다. 복부비만이 없는 군에서, 비만인 사람은 비만이 아닌 사람에 비해 현재 흡연의 비율이 적었고 동반질환의 비율은 높았다. 복부비만이 있는 군에서, 비만인 사람은 비만하지 않은 사람에 비해 현재 흡연과 동반 질환의 비율이 높았다.

**Table 1.** Baseline characteristics according to obesity and abdominal obesity

	Male				Female			
	Normal waist circumference		Abdominal obesity		Normal waist circumference		Abdominal obesity	
	Not obesity (n =2,162,228)	Obesity (n =813,134)	Not obesity (n =76,993)	Obesity (n=760,748)	Not obesity (n =1,806,589)	Obesity (n =298,424)	Not obesity (n =48,071)	Obesity (n =241,059)
Age, years	44.0 ± 8.7	43.6 ± 8.4	47.0 ± 8.5	43.8 ± 8.6	44.8 ± 9.3	48.1 ± 7.8	49.0 ± 8.5	48.7 ± 8.2
23-29	73,878 (3.4)	23,692 (2.9)	1,107 (1.4)	21,122 (2.8)	151,635 (8.4)	9,678 (3.2)	1,724 (3.6)	8,454 (3.5)
30-39	644,198 (29.8)	256,068 (31.5)	15,669 (20.4)	243,120 (32.0)	337,367 (18.7)	28,323 (9.5)	5,202 (10.8)	23,977 (9.9)
40-49	759,377 (35.1)	302,198 (37.2)	24,555 (31.9)	265,977 (35.0)	639,123 (35.4)	109,964 (36.8)	12,770 (26.6)	73,970 (30.7)
50-60	684,775 (31.7)	231,176 (28.4)	35,662 (46.3)	230,529 (30.3)	678,464 (37.6)	150,459 (50.4)	28,375 (59.0)	134,658 (55.9)
Low income <sup>a</sup>	293,279 (13.6)	115,679 (14.2)	11,729 (15.2)	106,498 (14.0)	527,661 (29.2)	99,928 (33.5)	15,438 (32.1)	80,358 (33.3)
Residence <sup>b</sup>	1,210,687 (56.0)	463,805 (57.0)	42,418 (55.1)	432,781 (56.9)	923,398 (51.1)	165,085 (55.3)	26,368 (54.9)	136,749 (56.7)
Smoking status								
No smoking	617,922 (28.6)	229,774 (28.3)	19,226 (25.0)	194,299 (25.5)	1,731,504 (95.8)	287,901 (96.5)	45,639 (94.9)	228,301 (94.7)
Former	574,936 (26.6)	243,797 (30.0)	23,909 (31.1)	224,031 (29.4)	29,326 (1.6)	3,864 (1.3)	864 (1.8)	4,434 (1.8)
Current	969,370 (44.8)	339,563 (41.8)	33,858 (44.0)	342,418 (45.0)	45,759 (2.5)	6,659 (2.2)	1,568 (3.3)	8,324 (3.5)
Alcohol consumption								
Non	596,599 (27.6)	206,865 (25.4)	19,301 (25.1)	188,923 (24.8)	1,231,885 (68.2)	214,449 (71.9)	34,177 (71.1)	172,614 (71.6)
Mild to moderate	1,281,591 (59.3)	483,062 (59.4)	44,344 (57.6)	431,809 (56.8)	552,857 (30.6)	80,477 (27.0)	13,047 (27.1)	64,252 (26.7)
Heavy <sup>c</sup>	284,038 (13.1)	123,207 (15.2)	13,348 (17.3)	140,016 (18.4)	21,847 (1.2)	3,498 (1.2)	847 (1.8)	4,193 (1.7)
Regular exercise <sup>d</sup>	829,157 (38.3)	320,377 (39.4)	25,596 (33.2)	267,267 (35.1)	666,148 (36.9)	109,899 (36.8)	16,770 (34.9)	83,076 (34.5)

Comorbid conditions

Diabetes mellitus	73,999 (3.4)	35,728 (4.4)	5,753 (7.5)	55,290 (7.3)	33,311 (1.8)	11,586 (3.9)	2,582 (5.4)	19,412 (8.1)
Hypertension	165,569 (7.7)	102,756 (12.6)	12,207 (15.9)	145,513 (19.1)	114,097 (6.3)	46,739 (15.7)	6,979 (14.5)	57,718 (23.9)
Dyslipidemia	100,756 (4.7)	60,132 (7.4)	7,515 (9.8)	85,823 (11.3)	85,256 (4.7)	28,871 (9.7)	5,040 (10.5)	35,106 (14.6)
Ischemic stroke	5,466 (0.3)	2,574 (0.3)	386 (0.5)	3,112 (0.4)	2,637 (0.1)	815 (0.3)	189 (0.4)	1,081 (0.4)
Ischemic heart disease	16,423 (0.8)	9,003 (1.1)	1,179 (1.5)	12,846 (1.7)	7,856 (0.4)	3,050 (1.0)	483 (1.0)	3,945 (1.6)

Results are expressed as mean  $\pm$  standard deviation or number (%).

Obesity was defined by body mass index  $\geq 25 \text{kg/m}^2$  and abdominal obesity was defined as a waist circumference  $\geq 90 \text{cm}$  (male) or  $85 \text{cm}$  (female).

<sup>a</sup> Income divided into 10 grades was grouped into 3 categories where group 1 is defined as low income

<sup>b</sup> Areas other than Seoul, metropolitan, and Sejong city

<sup>c</sup>  $> 210 \text{g/week}$

<sup>d</sup>  $\geq 3$  days of vigorous activity for 20 min per week,  $\geq 5$  days of moderate-intensity activity or walking for  $\geq 30$  min per week

## 2) 비만과 류마티스 관절염 발생 위험의 연관성

추적관찰 기간은 총  $8.61 \pm 0.68$  년이었으며 류마티스 관절염은 6,207,246 명중 7,859 (0.1%)명에서 발생하였고, 이중 5,512 명 (70.1%)가 여자였다. 표 2 는 체질량지수에 따른 분류와 보정한 다른 변수들과 류마티스 관절염 위험의 연관성에 대한 결과를 보여준다. 정상 체질량지수에 비해 비만 1,2 단계는 남녀 모두에서 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다. 보정한 변수들 중 나이는 증가할수록 류마티스 관절염 위험을 높이는 것과 연관이 있었고, 흡연 상태는 남자에서 과거 흡연, 현재 흡연 모두, 여자에서 현재 흡연은 류마티스 관절염 위험을 높이는 것과 연관이 있었다. 또한 음주와 정기적인 신체활동, 당뇨는 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다.

표 3 는 비만과 복부비만의 류마티스 관절염 위험과의 연관성을 보여준다. 비만은 남녀 모두에서 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다(남자, 위험비율: 0.78, 95% 신뢰구간 0.71-0.85)(여자, 위험비율: 0.91, 95% 신뢰구간 0.85-0.97). 복부비만은 남자에서 류마티스 관절염의 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다(위험비율: 0.90, 95% 신뢰구간 0.81-0.99). 비만과 류마티스 관절염의 연관성을 복부비만의 유무에 따라 하위그룹으로 나누어 분석하였고 (표 4), 복부비만이 없는 군에서 비만은 남녀 모두에서 류마티스 관절염 발생 위험을 낮추는 것과 연관이 있었지만(남자, 위험비율: 0.75, 95% 신뢰구간 0.67-

0.84)(여자, 위험비율: 0.88, 95% 신뢰구간 0.81-0.95), 복부비만이 있는 경우에  
연관성은 없었다.

체질량지수와 허리둘레를 바탕으로 4 개의 군으로 나누어 분석한 결과는 표  
5 에서 보여준다. 앞선 분석 결과와 같이 체질량지수, 허리둘레가 모두 비만이  
아닌 군에 비해, 체질량지수만 비만인 군은 남녀 모두에서 류마티스 관절염의  
위험을 낮추는 것과 연관이 있었다. 남자에서 모두 비만인 군은, 모두 비만이  
아닌 군에 비해 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다(위험비율:  
0.81, 95% 신뢰구간 0.72-0.90). 비만과 류마티스 관절염의 연관성이 나이에  
따라 다른 지 확인하기 위해 대상자의 평균 나이인 45 세로 나누어 상호작용  
분석을 시행하였고(표 6), 나이에 따라 비만 상태와 류마티스 관절염 간의  
연관성에 차이는 없었다.

**Table 2.** Associations between BMI categories, other adjusting factors, and the risk of RA

Factor	Male		Female	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
<b>BMI</b>				
Normal (18.5–22.9 kg/m <sup>2</sup> )	reference		reference	
Underweight (<18.5 kg/m <sup>2</sup> )	1.21 (0.90–1.62)	0.199	0.95(0.83–1.09)	0.503
Overweight (23–24.9 kg/m <sup>2</sup> )	1.03 (0.93–1.14)	0.515	0.92 (0.86–0.98)	0.013
Obese I (25–29.9 kg/m <sup>2</sup> )	0.79 (0.72–0.88)	<0.001	0.89 (0.83–0.96)	0.002
Obese II (≥30 kg/m <sup>2</sup> )	0.78 (0.61–0.99)	0.043	0.82 (0.69–0.97)	0.021
Age	1.07 (1.07–1.08)	<0.001	1.04 (1.03–1.04)	<0.001
Low income	1.11 (0.99–1.23)	0.068	1.02 (0.96–1.08)	0.560
Rural residence	0.96 (0.88–1.04)	0.282	1.01 (0.96–1.07)	0.661
<b>Smoking status</b>				
No smoking	reference		reference	
Former	1.34 (1.19–1.51)	<0.001	1.10 (0.88–1.38)	0.397
Current	1.92 (1.73–2.15)	<0.001	1.47 (1.26–1.71)	<0.001
<b>Alcohol consumption</b>				
Non	reference		reference	
Mild to moderate	0.73 (0.67–0.80)	<0.001	0.89 (0.83–0.95)	<0.001
Heavy	0.58 (0.50–0.67)	<0.001	0.78 (0.59–1.03)	0.076
Regular exercise	0.91 (0.84–0.99)	0.031	0.93 (0.88–0.99)	0.014
<b>Comorbid conditions</b>				
Diabetes mellitus	0.71 (0.58–0.86)	0.001	0.82 (0.69–0.98)	0.031
Hypertension	0.98 (0.86–1.12)	0.802	0.95 (0.86–1.05)	0.304
Dyslipidemia	1.11 (0.94–1.31)	0.223	0.87 (0.77–0.97)	0.018

Ischemic stroke	0.86 (0.46–1.61)	0.635	0.80 (0.43–1.48)	0.472
Ischemic heart disease	1.00 (0.71–1.40)	0.994	0.98 (0.71–1.36)	0.924

---

BMI: body mass index; RA: rheumatoid arthritis; HR: hazard ratio; CI: confidence interval

**Table 3.** Associations between obesity, abdominal obesity, and the risk of RA

Factor	Male		Female	
	Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*
Not obesity	reference	reference	reference	reference
Obesity	0.73 (0.67–0.80)	0.78 (0.71–0.85)	1.00 (0.94–1.07)	0.91 (0.85–0.97)
Normal waist circumference	reference	reference	reference	reference
Abdominal obesity	0.89 (0.81–0.99)	0.90 (0.81–0.99)	1.05 (0.97–1.14)	0.96 (0.88–1.04)

Results are expressed as hazard ratio (95% confidence interval).

RA: rheumatoid arthritis

Obesity was defined by body mass index  $\geq 25\text{kg/m}^2$  and abdominal obesity was defined as a waist circumference  $\geq 90\text{cm}$  (male) or  $85\text{cm}$  (female).

\*Adjusted for age, income, residence, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, ischemic stroke, and ischemic heart disease.

**Table 4.** Subgroup analysis of obesity and the risk of RA based on abdominal obesity

Factor	Male		Female	
	Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*
Normal waist circumference				
Not obesity	reference	reference	reference	reference
Obesity	0.70 (0.63–0.78)	0.75 (0.67–0.84)	0.96 (0.88–1.04)	0.88 (0.81–0.95)
Abdominal obesity				
Not obesity	reference	reference	reference	reference
Obesity	0.62 (0.48–0.81)	0.77 (0.59–1.00)	1.05 (0.86–1.29)	1.06 (0.87–1.31)

Results are expressed as hazard ratio (95% confidence interval).

RA: rheumatoid arthritis

Obesity was defined by body mass index  $\geq 25\text{kg/m}^2$  and abdominal obesity was defined as a waist circumference  $\geq 90\text{cm}$  (male) or  $85\text{cm}$  (female).

\*Adjusted for age, income, residence, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, ischemic stroke, and ischemic heart disease.

**Table 5.** Associations between obesity status and the risk of RA

Factor	Male		Female	
	Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*
Non-obese	reference	reference	reference	reference
BMI obesity only	0.70 (0.63–0.78)	0.75 (0.67–0.84)	0.96 (0.88–1.04)	0.87 (0.80–0.95)
WC obesity only	1.25 (0.98–1.60)	1.05 (0.82–1.34)	1.00 (0.83–1.21)	0.88 (0.73–1.06)
Both	0.78 (0.69–0.87)	0.81 (0.72–0.90)	1.05 (0.97–1.15)	0.95(0.87–1.04)

Results are expressed as hazard ratio (95% confidence interval).

RA: rheumatoid arthritis; BMI: body mass index; WC: waist circumference

BMI obesity was defined by body mass index  $\geq 25\text{kg/m}^2$  and WC obesity was defined as a waist circumference  $\geq 90\text{cm}$  (male) or  $85\text{cm}$  (female).

\*Adjusted for age, income, residence, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, ischemic stroke, and ischemic heart disease.

**Table 6.** Interaction between obesity status and age in the risk of RA

Factor	Male			Female		
	Age <45 Adjusted*	Age ≥45 Adjusted*	P value for interaction with age	Age <45 Adjusted*	Age ≥45 Adjusted*	P value for interaction with age
			0.533			0.882
Non-obese	reference	reference		reference	reference	
BMI obesity only	0.82 (0.67–0.99)	0.69 (0.60–0.79)		0.91 (0.76–1.09)	0.89 (0.81–0.97)	
WC obesity only	1.09 (0.62–1.94)	1.10 (0.83–1.44)		0.97 (0.62–1.51)	0.91 (0.74–1.12)	
Both	0.85 (0.70–1.03)	0.76 (0.66–0.87)		1.06 (0.87–1.28)	0.96 (0.87–1.06)	

Results are expressed as hazard ratio (95% confidence interval).

RA: rheumatoid arthritis; BMI: body mass index; WC: waist circumference

BMI obesity was defined by body mass index  $\geq 25\text{kg/m}^2$  and WC obesity was defined as a waist circumference  $\geq 90\text{cm}$  (male) or  $85\text{cm}$  (female).

\*Adjusted for age, income, residence, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, ischemic stroke, and ischemic heart disease

### 3) 비만, 체질량지수의 변화와 류마티스 관절염 위험의 연관성

**표 7** 은 4 년전과 비교하여 비만의 변화와 류마티스 관절염 발생 위험의 연관성을 보여준다. 남자에서 4 년 간 비만이 아닌 상태를 유지한 군과 비교하여, 비만으로 변화한 군(위험비율: 0.82, 95% 신뢰구간 0.70–0.97)과 비만을 유지한 군(위험비율: 0.78, 95% 신뢰구간 0.71–0.85) 모두 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다. 여자에서는 비만을 유지한 군에서 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다(위험비율: 0.91, 95% 신뢰구간 0.85–0.98). 허리둘레를 기준으로 4 년 간 복부비만 상태의 변화와 류마티스 관절염 발생 위험을 분석하였고(**표 8**), 남녀 모두에서 허리둘레를 정상으로 유지한 군에 비해 다른 군 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

**표 9** 은 4 년 간 체질량지수의 변화와 류마티스 관절염 발생의 위험의 연관성을 보여준다. 체질량지수의 변화는 남자에서는 유의하지 않았고, 여자에서 2 분위 군에 비해, 3 분위 군(위험비율: 0.92, 95% 신뢰구간 0.85–0.99)과 4 분위군(위험비율: 0.89, 95% 신뢰구간 0.83–0.96)에서 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관성이 있었다. 이를 복부비만의 유무로 나누어 하위 분석을 시행하였고(**표 10**), 이러한 연관성은 복부비만이 없는 경우에만 확인할 수 있었다(3 분위군, 위험비율:0.91, 95% 신뢰구간 0.84–0.99)(4 분위군, 위험비율:0.89, 95% 신뢰구간 0.82–0.97).

**Table 7.** Associations between changes in obesity and the risk of RA

	Male		Female	
	Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*
Maintain non-obesity	reference	reference	reference	reference
Obese to non-obese	1.23 (1.05–1.45)	1.13 (0.96–1.33)	1.15 (1.01–1.32)	1.03 (0.90–1.18)
Non-obese to obese	0.71 (0.60–0.83)	0.82 (0.70–0.97)	0.97 (0.87–1.09)	0.92 (0.82–1.03)
Maintain obesity	0.76 (0.69–0.83)	0.78 (0.71–0.85)	1.02 (0.95–1.10)	0.91 (0.85–0.98)

Results are expressed as hazard ratio (95% confidence interval).

RA: rheumatoid arthritis

Obesity was defined by body mass index  $\geq 25\text{kg/m}^2$ .

\*Adjusted for age, income, residence, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, ischemic stroke, and ischemic heart disease.

**Table 8.** Associations between changes in abdominal obesity and the risk of RA

	Male		Female	
	Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*
Maintain non-obesity	reference	reference	reference	reference
Obese to non-obese	1.16 (0.99–1.36)	1.03 (0.88–1.20)	1.07 (0.94–1.22)	0.95 (0.84–1.09)
Non-obese to obese	0.84 (0.72–0.98)	0.88 (0.76–1.03)	1.07 (0.96–1.19)	0.99 (0.89–1.10)
Maintain obesity	0.95 (0.84–1.08)	0.91 (0.80–1.03)	1.04 (0.93–1.16)	0.92(0.82–1.04)

RA: rheumatoid arthritis

Abdominal obesity was defined as a waist circumference  $\geq 90$ cm (male) or 85cm (female).

\*Adjusted for age, income, residence, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, ischemic stroke, and ischemic heart disease.

**Table 9.** Associations between changes in BMI and the risk of RA

BMI change (%), quartiles	Male		Female	
	Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*
Q2 (-2.29–1.18)	reference	reference	reference	reference
Q1 (-64.62–-2.29)	1.06 (0.95–1.19)	1.03 (0.92–1.16)	1.15 (1.01–1.32)	1.00 (0.93–1.07)
Q3 (1.18–4.63)	0.99 (0.88–1.10)	1.06 (0.94–1.18)	0.97 (0.87–1.09)	0.92 (0.85–0.99)
Q4 (4.63–202.11)	0.80 (0.71–0.90)	1.04 (0.92–1.17)	1.02 (0.95–1.10)	0.89 (0.83–0.96)

Results are expressed as hazard ratio (95% confidence interval).

BMI: body mass index; RA: rheumatoid arthritis

\*Adjusted for age, income, residence, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, ischemic stroke, and ischemic heart disease.

**Table 10.** Subgroup analysis of changes in BMI and the risk of RA based on abdominal obesity

BMI change (%), quartiles	Male		Female	
	Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*
<b>Normal waist circumference</b>				
Q2 (-2.29–1.18)	reference	reference	reference	reference
Q1 (-64.62--2.29)	1.03 (0.91–1.16)	1.00 (0.88–1.13)	0.99 (0.92–1.07)	1.00 (0.92–1.07)
Q3 (1.18–4.63)	0.95 (0.84–1.08)	1.03 (0.91–1.16)	0.90 (0.83–0.98)	0.91 (0.84–0.99)
Q4 (4.63–202.11)	0.80 (0.70–0.92)	1.04 (0.90–1.19)	0.82 (0.75–0.89)	0.89 (0.82–0.97)
<b>Abdominal obesity</b>				
Q2 (-2.29–1.18)	reference	reference	reference	reference
Q1 (-64.62--2.29)	1.21 (0.92–1.59)	1.17(0.89–1.54)	0.96 (0.76–1.22)	0.99 (0.79–1.26)
Q3 (1.18–4.63)	1.14 (0.89–1.47)	1.20 (0.93–1.54)	0.94 (0.76–1.17)	0.95 (0.76–1.18)
Q4 (4.63–202.11)	0.85 (0.66–1.09)	1.10 (0.85–1.42)	0.83 (0.67–1.02)	0.92 (0.74–1.13)

Results are expressed as hazard ratio (95% confidence interval).

BMI: body mass index; RA: rheumatoid arthritis

Abdominal obesity was defined as a waist circumference  $\geq 90$ cm (male) or 85cm (female).

\*Adjusted for age, income, residence, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, ischemic stroke, and ischemic heart disease.

#### 4) 민감도 분석

표 11 은 류마티스 관절염의 초기 증상으로 인해 체중이나 허리둘레가 영향을 받을 수 있기 때문에, 민감도 분석으로 시행한 2 년 랜드마크 분석 결과를 보여준다. 체질량지수의 분류에 따라 나누었을 때, 정상 체질량지수에 비해 비만 1 단계는 남녀 모두에서 류마티스 관절염 발생 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다. 체질량지수와 허리둘레를 바탕으로 4 군으로 나눈 분석에서, 체질량지수와 허리둘레가 모두 비만이 아닌 군에 비해, 체질량지수만 비만인 군에서 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었고, 남자에서 체질량지수와 허리둘레 모두 비만인 군은 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다. 비만 상태의 변화는, 비만이 아닌 상태를 유지한 군과 비교하여 남자에서는 비만으로의 변화와 비만 유지, 여자에서는 비만 유지가 관절염 발생 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다.

**Table 11.** Two-year landmark analysis

Factor	Male		Female	
	Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*
<b>BMI</b>				
Normal (18.5–22.9 kg/m <sup>2</sup> )	reference	reference	reference	reference
Underweight (<18.5 kg/m <sup>2</sup> )	1.35 (1.00–1.82)	1.31 (0.97–1.77)	0.78 (0.68–0.89)	0.96(0.83–1.11)
Overweight (23–24.9 kg/m <sup>2</sup> )	1.05 (0.95–1.17)	1.06 (0.95–1.18)	1.06 (0.99–1.14)	0.95 (0.88–1.02)
Obese I (25–29.9 kg/m <sup>2</sup> )	0.76 (0.69–0.85)	0.80 (0.71–0.89)	1.03 (0.95–1.11)	0.92 (0.85–0.99)
Obese II (≥30 kg/m <sup>2</sup> )	0.64 (0.50–0.82)	0.82 (0.64–1.05)	0.86 (0.72–1.02)	0.84 (0.70–1.00)
<b>Obesity status</b>				
Non-obese	reference	reference	reference	reference
BMI obesity only	0.69 (0.61–0.77)	0.73 (0.65–0.83)	0.99 (0.90–1.07)	0.90(0.83–0.99)
WC obesity only	1.27 (0.98–1.64)	1.06 (0.82–1.38)	1.05 (0.87–1.28)	0.93 (0.77–1.13)
Both	0.78 (0.70–0.88)	0.81 (0.72–0.92)	1.03 (0.94–1.13)	0.94 (0.85–1.03)
<b>Changes in obesity</b>				
Maintain non-obese	reference	reference	reference	reference
Obese to non-obese	1.22 (1.02–1.44)	1.12 (0.94–1.33)	1.14 (0.99–1.31)	1.02(0.89–1.18)
Non-obese to obese	0.70 (0.59–0.84)	0.82 (0.69–0.98)	0.98 (0.87–1.10)	0.93 (0.83–1.05)
Maintain obese	0.75 (0.68–0.83)	0.77 (0.70–0.85)	1.02 (0.95–1.10)	0.92 (0.85–1.00)

Results are expressed as hazard ratio (95% confidence interval).

BMI: body mass index; WC: waist circumference

BMI obesity was defined by body mass index  $\geq 25$ kg/m<sup>2</sup> and WC obesity was defined as a waist circumference  $\geq 90$ cm (male) or 85cm (female).

\*Adjusted for age, income, residence, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, ischemic stroke, and ischemic heart disease.

## 고찰

우리나라의 국민건강보험공단 데이터를 이용하여 분석한 이 연구에서 비만은 류마티스 관절염의 위험을 낮추는 것과 연관이 있었고, 복부비만이 없는 비만에서 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관성이 있었다. 또한 4 년 동안 비만 유지는 남녀 모두에서 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었고, 체질량지수의 증가는 여자에서, 복부비만이 없는 경우에 류마티스 관절염의 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다.

류마티스 관절염의 발병은 유전적 요인과 환경적 요인을 포함한 다양한 요인이 작용한다. 유전적 인자로는 공유 에피토프가 가장 중요하며, 단일 염기 다형성도 류마티스 관절염에 대한 감수성과 연관이 있다[22]. 유전적 요인은 환경적 요인과 상호작용하여 류마티스 관절염 발병에 영향을 미칠 수 있다[23]. 환경 인자중에는 담배가 가장 잘 알려진 위험 인자이다[24]. 우리 연구에서도 보정인자로 흡연을 포함하였고, 남자에서 과거 흡연, 현재 흡연 모두, 여자에서 현재 흡연은 류마티스 관절염 위험을 높이는 것과 연관이 있었다. 유전적요인은 변경할 수 없지만, 금연을 포함한 생활 양식의 변화를 통해 환경적 요인은 수정될 수 있으며[25], 이러한 생활 방식 개입에 의한 위험 요인 수정은 류마티스 관절염 예방에 영향을 미칠 수 있다. 비만은 수정 가능한 인자로 지방조직내의 지방세포가 염증성 아디포카인을 생성하기 때문에 자가면역질환과 연관이 있을 수 있다[28]. 류마티스 관절염은 임상적인 관절염 이전 단계부터 염증성 사이토카인과 염증 표지자가 상승하는 것으로 보고하였다[26, 27]. 이러한 염증성 상황을 고려하였을 때 비만과 류마티스 관절염은 연관성이 있을 수 있고, 여러 연구에서 비만과 류마티스 관절염의 연관성에 대해 발표한 바 있다. 이전 연구에서 체질량지수  $30\text{kg}/\text{m}^2$  이상의 비만은 류마티스 관절염의 위험을 높이는 것과 연관이 있다고 발표하였다[4, 6, 29, 30, 5]. 최근 메타분석에서도 체질량지수와 류마티스 관절염의 위험에 대해 용량-반응 관련성을 발표하였다[31, 32]. 또한, 유전적으로 예측된 체질량지수와 류마티스

관절염 발병 위험 증가 사이에 연관성을 발표하였다 [33]. 하지만 우리 연구에서는 체질량지수  $25\text{kg}/\text{m}^2$  이상의 비만은 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다. 이는 이전 두 연구에서 남자에서 비만이 류마티스 관절염의 위험을 낮추는 것과 연관이 있다는 연구결과[7,8]와 일치하는 부분도 있지만, 우리 연구에서는 남녀 모두에서 역의 상관성을 보였다. 이러한 상반되는 결과는 아마도 연구의 방법론적 차이를 고려해 볼 수 있겠다. 먼저, 우리 연구는 4년 간격을 두고 건강검진을 받고 체중이나 허리둘레에 영향을 줄 수 있는 동반질환이 없고, 비교적 나이가 젊은 사람을 대상으로 했기 때문에, 다른 연구들에 비해 좀 더 건강한 사람을 대상으로 하였을 가능성이 있다. 둘째, 류마티스 관절염 발생의 정의를 질병 코드 및 산정특례 코드가 있는 경우로 하였기 때문에 혈청검사 양성 류마티스 관절염만을 대상으로 하였다. 이전 연구에서 혈청검사 음성 류마티스 관절염의 위험이 비만한 여성에서 높은 것은 비만으로 인한 골관절통이 류마티스 관절염으로 잘못 분류되었을 가능성도 있기 때문에 [5], 본 연구에서는 혈청검사 양성 류마티스 관절염만을 대상으로 하였다. 또한, 다른 연구는 유럽이나 미국인을 대상으로 하였으나 우리 연구는 한국인을 대상으로 하였다는 점이다. 유럽이나 미국에서는 비만의 정의가 체질량지수  $30\text{kg}/\text{m}^2$  이상인 반면, 아시아인에서는  $25\text{kg}/\text{m}^2$  이상으로 다르다 [34]. 따라서 인종적 차이가 존재할 수 있으며, 인종에 따라 비만의 영향이 다를 수 있다는 점을 고려할 수 있고, 우리 연구는 아시아인에서 최초로 시행되었다는 점에서 의미를 둘 수 있겠다. 하지만 본 연구 결과의 일반화 가능성은 제한될 수 있으며, 비만과 류마티스 관절염 위험의 역의 상관성의 결과를 적용하는 것에 대해 신중한 주의가 필요하겠다.

우리 연구가 다른 연구와 달리 강조할 수 있는 다른 점은 복부비만의 상태를 함께 고려하였다는 점이다. 비만과 류마티스 관절염의 연관성을 보는 연구에서 복부비만 상태를 고려하였던 연구는 아주 드물고 이전에 한 개의 연구가 있었는데 [6], 이 연구에서는 비만은 류마티스 관절염의 위험을 높이고, 허리둘레 측정이 가능한 경우는 약 1/4 정도였는데 이들을 대상으로 한 분석에서

복부비만이 있는 경우에만 비만이 류마티스 관절염 위험을 높인다고 발표하였다. 우리 연구는 복부비만이 없는 비만은 남녀 모두에서 류마티스 관절염의 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다. 기존에 다른 연구에서 논의한 대로 비만이 류마티스 관절염 위험을 높이는데 있어 염증기전이 관여하다면, 복부비만이 없는 비만은 비만하지 않은 경우에 비해 염증이 있어 좀 더 유리한 조건일 수 있다. 이에 대해 두가지 가능성을 고려해 볼 수 있겠다. 먼저, 복부비만이 없는 비만의 경우 비만하지 않은 경우에 비해 근육량이 더 많을 수 있다는 점이다. 이전 연구에서 근육량과 염증 표지자와 역의 상관관계를 발표한 바 있다[35]. 또한 근육양이 많다는 것은 좋은 생활 습관을 갖고 있을 수 있다는 것을 반영할 수 있고, 실제 좋은 생활 습관이 류마티스 관절염의 발생 위험을 낮추는 것과 연관이 있다고 보고된 바 있다[36]. 따라서 복부비만이 없는 비만이 류마티스 관절염 위험을 낮추는 연관성에 대해 높은 근육량으로 인한 가능성 고려할 수 있다. 두번째로, 지방의 분포를 생각해 볼 수 있는데, 복부비만이 없는 비만인 경우 지방의 분포는 내장이 아니라 허벅지나 엉덩이와 같은 피하지방일 가능성이 있다. 피하지방은 내장지방과는 다르게 염증성 사이토카인과 역의 상관관계를 가진다[37]. 또한 피하 지방은 염증성 대식세포의 침투를 억제하는 항 염증성 특성을 갖고 있다[38]. 따라서 복부비만이 없는 비만에서 피하지방의 역할을 고려해 볼 수 있다. 하지만 본 연구는 신체 구성을 알 수 있는 생체 임피던스 방법이나 이중 방사선 흡수법과 같은 영상적 기법을 사용한 연구가 아니기 때문에 기전을 확인하는데 한계가 있으며 추가 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

남자에서는 복부비만이 있는 비만은 체질량지수와 허리둘레가 모두 비만하지 않은 군에 비해 류마티스 관절염의 위험을 낮추는 것과 연관이 있었는데, 이는 근육량이나 피하지방의 역할만으로 설명하기는 어려울 수 있다. 가능한 설명은 비만인 남자는 지방세포에서 안드로겐이 에스트로겐으로 전환이 향상되어 있으며[39], 이러한 내인성 에스트로겐이 수컷 생쥐에서는 염증성 관절염의 발병을 억제한다는 이전 연구[40]가 있어 비만한 남자에서 지방세포의

역할을 고려할 수 있겠다. 하지만 류마티스 관절염에 있어 남성호르몬의 역할에 대한 연구가 드물고, 복잡한 상관성을 가지기 때문에 이 부분에 대해서는 해석이 조심스럽고 추가 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

비만이 류마티스 관절염 위험과 연관이 있다면 비만이나 체질량지수의 변화도 류마티스 관절염 위험과 연관성이 있을 수 있는데, 비만이나 체질량지수의 변화와 류마티스 관절염 위험의 상관관계에 대한 연구는 드물었다. 미국 간호사 코호트를 이용한 연구에서 10년 이상 비만 상태의 유지는 여자에서 류마티스 관절염 위험을 높이는 것과 연관이 있었다[4]. 최근에 발표된 연구에서는 장기간 체중 증가 혹은 감소는 여자에서 류마티스 관절염의 위험을 높이는 것과 연관이 있다고 발표하였다[14]. 우리 연구는 4년이라는 짧은 기간이기는 하지만, 남자에서 비만 유지 혹은 비만으로의 변화가 류마티스 관절염의 위험을 낮추는 것과 연관이 있었고, 여자에서는 비만 유지가 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다. 이러한 비만으로의 변화 혹은 비만의 유지가 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것은 비만과 류마티스 관절염의 역의 상관성을 뒷받침하는 결과 일 수 있다. 체질량지수의 증가는 여자에서 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관성이 있었고 남자에서는 연관성이 없었다. 여자에서만 체질량지수의 증가가 유의한 결과가 나온 것은 아마도, 남녀에서 체중의 변화가 신체구성 변화에 미치는 영향이 다를 수 있고[41], 체질량지수의 변화가 여자에서는 지방량의 변화를 반영하지만, 남자에서는 반영하지 못할 수 있어[42], 남녀 간의 차이가 나타났을 수 있다. 또한 지방의 축적이 여자에서는 주로 피하에 되는데 비해, 남자에서는 내장으로 된다는 점이 영향을 주었을 수 있다[43]. 체질량지수의 변화에 대해 복부비만 상태에 따라 하위 그룹 분석을 시행하였을 때, 복부비만이 없는 경우에 체질량지수의 증가가 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관성이 있었다. 복부비만이 없으면서 체질량지수가 증가한 것은 증가한 지방이 복부가 아니라 피하에 분포할 가능성이 있어 앞선 논의대로 피하지방의 긍정적 역할을 고려할 수 있을 것이다. 체질량지수의 변화와 류마티스 관절염 위험의 연관성을 본 연구가 드물고 복부

비만 상태를 고려한 연구는 우리 연구가 처음인데 추가 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

우리 연구는 여러 한계점이 있다. 체질량지수와 허리둘레는 시간에 따라 변할 수 있지만, 우리는 2012 년과 2013 년에 측정한 값으로 향후 발생하는 류마티스 관절염을 확인하여 변화하는 체질량지수와 허리둘레를 반영하지 못하였다. 또한 체질량지수나 비만 상태의 변화를 확인하는데 있어서 4 년이라는 짧은 시간을 두었다는 점이 있다. 두번째, 국민건강보험공단에서 제공하는 데이터를 사용하였기 때문에 류마티스 관절염의 증상 발생 시기와, 류마티스 관절염 발생에 영향을 줄 수 있는 초경나이, 수유유무, 출산횟수, 호르몬 사용, 류마티스 관절염의 가족력을 확인할 수 없었다. 마지막으로, 4 년 간격을 두고 건강검진을 받은 사람을 대상으로 했기 때문에, 4 년동안 류마티스 관절염이 발생한 사람은 제외되고, 류마티스 관절염이 발생하지 않고 건강한 상태를 유지한 사람만을 포함하는 불멸시간 편향이 존재할 수 있다.

## 결론

본 연구에서 비만은 남녀 모두에서 류마티스 관절염 발생 위험을 낮추는 것과 연관이 있고 이는 복부비만이 없는 경우에 연관성을 확인할 수 있었다. 4 년 동안 비만 유지는 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관이 있었고, 체질량지수의 증가는 여자에서 복부비만이 없는 경우에 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관성이 있었다. 비만이나 체질량지수의 증가가 복부비만이 없는 경우에 류마티스 관절염 위험을 낮추는 것과 연관성이 있기 때문에 근육량이나 피하지방의 역할을 고려할 수 있을 것이다. 이러한 결과를 검증하기 위해 신체 구성 평가 및 종단적 변화를 모니터링하는 영상 기법을 사용한 연구가 추가로 필요할 것으로 보인다.

## 참고문헌

1. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, 3rd, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):71-7.
2. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375-c91.
3. Benson R, Zhao SS, Goodson N, Abernethy R, Mewar D, Barnes T. Biologic monotherapy in the biologic naïve patient with rheumatoid arthritis (RA): results from an observational study. *Rheumatol Int*. 2020;40(7):1045-9.
4. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen CY, Awosogba JA, et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1914-22.
5. Linauskas A, Overvad K, Symmons D, Johansen MB, Stengaard-Pedersen K, de Thurah A. Body Fat Percentage, Waist Circumference, and Obesity As Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A Danish Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):777-86.
6. Ljung L, Rantapää-Dahlqvist S. Abdominal obesity, gender and the risk of rheumatoid arthritis – a nested case–control study. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):277.
7. Turesson C, Bergström U, Pikwer M, Nilsson J, Jacobsson LT. A high body mass index is associated with reduced risk of rheumatoid arthritis in men, but not in women. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):307-14.
8. Wesley A, Bengtsson C, Elkan AC, Klareskog L, Alfredsson L, Wedrén S. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):107-12.
9. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*. 2004;363(9403):157-63.

10. Frankenfield DC, Rowe WA, Cooney RN, Smith JS, Becker D. Limits of body mass index to detect obesity and predict body composition. *Nutrition*. 2001;17(1):26-30.
11. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J*. 2002;23(9):706-13.
12. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk<sup>123</sup>. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(3):379-84.
13. Choi D, Choi S, Son JS, Oh SW, Park SM. Impact of Discrepancies in General and Abdominal Obesity on Major Adverse Cardiac Events. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(18):e013471.
14. Marchand NE, Sparks JA, Malspeis S, Yoshida K, Prisco L, Zhang X, et al. Long-term weight changes and risk of rheumatoid arthritis among women in a prospective cohort: a marginal structural model approach. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(4):1430-9.
15. Cornier MA, Després JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(18):1996-2019.
16. Cheol Seong S, Kim YY, Khang YH, Heon Park J, Kang HJ, Lee H, et al. Data Resource Profile: The National Health Information Database of the National Health Insurance Service in South Korea. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):799-800.
17. Kyoung DS, Kim HS. Understanding and Utilizing Claim Data from the Korean National Health Insurance Service (NHIS) and Health Insurance Review & Assessment (HIRA) Database for Research. *J Lipid Atheroscler*. 2022;11(2):103-10.
18. Haam J-H, Kim BT, Kim EM, Kwon H, Kang J-H, Park JH, et al. Diagnosis of Obesity: 2022 Update of Clinical Practice Guidelines for Obesity by the Korean Society for the Study of Obesity. *JOMES*. 2023;32(2):121-9.
19. Lee SY, Park HS, Kim DJ, Han JH, Kim SM, Cho GJ, et al. Appropriate waist circumference cutoff points for central obesity in Korean adults. *Diabetes Res*

Clin Pract. 2007;75(1):72-80.

20. Won S, Cho SK, Kim D, Han M, Lee J, Jang EJ, et al. Update on the prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Korea and an analysis of medical care and drug utilization. *Rheumatol Int.* 2018;38(4):649-56.
21. Lai TL, Ying Z. Rank Regression Methods for Left-Truncated and Right-Censored Data. *The Annals of Statistics.* 1991;19(2):531-56, 26.
22. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene.* 2019;702:8-16.
23. Venetsanopoulou AI, Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Epidemiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis Development. *Mediterr J Rheumatol.* 2023;34(4):404-13.
24. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(1):3-18.
25. Maisha JA, El-Gabalawy HS, O'Neil LJ. Modifiable risk factors linked to the development of rheumatoid arthritis: evidence, immunological mechanisms and prevention. *Front Immunol.* 2023;14:1221125.
26. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):981-1000.
27. Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, Majka DS, Lazar AA, Derber LA, et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3161-72.
28. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, Hallmans G, Lejon K, Rantapää Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):383-91.
29. Harpsøe MC, Basit S, Andersson M, Nielsen NM, Frisch M, Wohlfahrt J, et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):843-55.

30. Lahiri M, Luben RN, Morgan C, Bunn DK, Marshall T, Lunt M, et al. Using lifestyle factors to identify individuals at higher risk of inflammatory polyarthritis (results from the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk and the Norfolk Arthritis Register--the EPIC-2-NOAR Study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):219-26.
31. Feng X, Xu X, Shi Y, Liu X, Liu H, Hou H, et al. Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Updated Dose-Response Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:3579081.
32. Ohno T, Aune D, Heath AK. Adiposity and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Scientific Reports.* 2020;10(1):16006.
33. Tang B, Shi H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L, Jiang X. Obesity-Related Traits and the Development of Rheumatoid Arthritis: Evidence From Genetic Data. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(2):203-11.
34. Organization WH. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. 2000.
35. Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews.* 2020;64:101185.
36. Hahn J, Malspeis S, Choi MY, Stevens E, Karlson EW, Lu B, et al. Association of Healthy Lifestyle Behaviors and the Risk of Developing Rheumatoid Arthritis Among Women. *Arthritis Care & Research.* 2023;75(2):272-6.
37. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(6):949-59.
38. Hwang I, Kim JB. Two Faces of White Adipose Tissue with Heterogeneous Adipogenic Progenitors. *Diabetes Metab J.* 2019;43(6):752-62.
39. Kley HK, Deselaers T, Peerenboom H, Krüskemper HL. Enhanced conversion of androstenedione to estrogens in obese males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(5):1128-32.
40. Yang YH, Ngo D, Jones M, Simpson E, Fritzscheier KH, Morand EF.

Endogenous estrogen regulation of inflammatory arthritis and cytokine expression in male mice, predominantly via estrogen receptor  $\alpha$ . *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(4):1017-25.

41. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ*. 2012;3(1):13.

42. Hattori K, Tahara Y, Moji K, Aoyagi K, Furusawa T. Chart analysis of body composition change among pre- and postadolescent Japanese subjects assessed by underwater weighing method. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(4):520-4.

43. Nauli AM, Matin S. Why Do Men Accumulate Abdominal Visceral Fat? *Front Physiol*. 2019;10:1486.

## ABSTRACT

### **The association of obesity and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study in Korea**

**Background:** Diverse findings exist regarding the association between obesity and the risk of rheumatoid arthritis (RA). Nevertheless, there are limited studies specifically investigating the Asian population and considering abdominal obesity status. Moreover, research on the association between changes in obesity or body mass index (BMI) and the risk of RA is also limited.

**Objectives:** This study aimed to assess the association between obesity and the risk of RA in Korean, considering the abdominal obesity status. Additionally, we aimed to investigate the association between changes in obesity or BMI and the risk of RA.

**Methods:** We included individuals aged 23 to 60 who underwent a national health examination in 2012-2013 (baseline) and four years prior. Obesity was defined by a BMI  $\geq 25\text{kg/m}^2$  and abdominal obesity was defined by a waist circumference  $\geq 90\text{cm}$  in male and  $\geq 85\text{cm}$  in female. Changes in obesity were categorized as maintain non-obesity, obese to non-obese, non-obese to obese, and maintain obesity. The change in BMI over 4 years was divided into quartiles. Cox proportional hazard analysis was performed to assess the association of obesity with the risk of RA. The analyses were conducted separately by sex, and subgroup analyses were performed according to abdominal obesity status. As sensitivity analysis, a 2-year landmark analysis was done.

**Results:** A total of 6,207,246 subjects were included, and 7,859 incident cases of RA were identified. Compared to those with a normal BMI, obesity classes I and II were associated with a reduced risk RA. Obesity was associated with a reduced risk of RA in males (HR 0.78, 95% CI 0.71–0.85) and females (HR 0.91, 95% CI 0.85–0.97). In subgroup analysis according to abdominal obesity status, the associations were observed for obesity with normal waist circumference (WC) in males (HR 0.75, 95% CI 0.67–0.84) and females (HR 0.88, 95% CI 0.81–0.95). Maintaining obesity over a 4-year period was associated with a

lower risk of RA compared to maintaining non-obesity in both male and female. In terms of BMI change, compared to the stable BMI group (quartile 2), the third (HR 0.92, CI 0.85–0.99) and highest quartile (HR 0.89, CI 0.83–0.96) showed an inverse association with the risk of RA in females, particularly in those with normal WC.

**Conclusions:** Obesity was associated with a lower risk of RA, especially among individuals with a normal WC. Over the 4-year period, maintaining obesity was associated with a lower risk of RA. Increased BMI was also associated with a lower risk of RA, but this association was mainly observed in females and specifically for those with normal WC.