



체중 변화가 인지기능 저하에 미치는 영향

김승연¹ · 신상윤¹ · 유혜진¹ · 박기혜¹ · 이지영² · 이정상^{3,4*} · 김은경^{1*}

¹서울대학교 약학대학, ²서울특별시 보라매병원 신경과, ³서울특별시 보라매병원 흉부외과, ⁴서울대학교 의과대학 흉부외과학교실
(2019년 10월 21일 접수 · 2019년 10월 31일 수정 · 2019년 11월 4일 승인)

Impact of Weight Change on Decline of Cognitive Function Among Korean Adults

Seungyeon Kim¹, Sangyoon Shin¹, Hyejin Yoo¹, Gi Hyue Park¹, Jee-Young Lee², Jeong Sang Lee^{3,4*}, and Euni Lee^{1*}

¹College of Pharmacy & Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, Seoul 08826, Republic of Korea

²Department of Neurology, SNU-SMG Boramae Medical Center, Seoul 07061, Republic of Korea

³Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, SNU-SMG Boramae Medical Center, Seoul 07061, Republic of Korea

⁴Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Seoul National University, Seoul 07061, Republic of Korea

(Received October 21, 2019 · Revised October 31, 2019 · Accepted November 4, 2019)

ABSTRACT

Background: In South Korea, as an aged society, an understanding of dementia and its risk factors is important from clinical and healthcare policy perspectives. Relationship between cognitive impairment and body weight or weight changes have been reported, but these were contradictory. We have evaluated the association between weight changes and cognitive decline using national level longitudinal data. **Methods:** Data from the Korean Longitudinal Study of Ageing from 2006 to 2012 were used. Association between weight changes and decline in cognitive function as measured by K-MMSE (the Korean version of the Mini-mental state examination) score was assessed by multivariate logistic regression. Weight changes were calculated from 1st wave and 3rd wave survey data, and classified into five groups as stable, increases, decreases of >10%, or 5%–10%. **Results:** About 37% of the total participants (n=4,512) were 65 years or older. These participants made up the largest proportion of the groups with weight change exceeding 10%. Multivariate logistic regression analyses revealed that weight changes exceeding 10% (10% increase vs stable, adjusted OR [aOR] 1.47, 95% confidence interval (CI) 1.11–1.95; 10% decrease vs stable, aOR 1.44, 95% CI 1.11–1.88) were significant predictive factors for decline in cognitive function. In subgroup analyses, the association between weight changes and cognitive decline was significant in males aged over 65 years and in normal BMI groups. **Conclusion:** Weight changes, both increases and decreases exceeding 10% of baseline, were significantly associated with declines in cognitive function among older adults in South Korea.

KEYWORDS: Body weight change, cognitive dysfunction, dementia, ageing

서 론

세계보건기구(World Health Organization)의 발표에 따르면 전 세계 인구 중 4천 700만명 이상이 치매 환자이며, 매 해 9백 9십만명의 치매 환자가 늘어나 2050년에는 치매환자 숫자가 약 1억 3천 5백만명으로 늘어날 것으로 보고된다.¹⁾ 우리나라는 고령인구의 급속한 증가로 2017년에 “고령사회”로 진입하

였고 2025년에는 65세 이상의 비율이 20%를 초과할 것으로 보고되며,²⁾ 노인인구가 증가함에 따라 노인에게 발생할 수 있는 대표적 질환인 인지기능 저하 및 치매 또한 함께 늘어날 것으로 예측된다. 국내 치매 유병률은 2016년 기준 10.0%에서 2020년에는 10.4%로 증가할 것으로 추산되고 있다.³⁾ 더불어 치매로 인한 질병부담비용은 2015년 기준 14조원, 2050년에는 약 100조원에 다다를 것으로 예상되어⁴⁾ 질병에 대한 사회

*Correspondence to: Euni Lee, Seoul National University College of Pharmacy, Gwanak-ro 1, Gwanak-gu, Seoul 08826, Republic of Korea
Tel.: +82-2-740-8588, Fax: +82-2-880-9122

E-mail: eunilee@snu.ac.kr

Jeong Sang Lee, Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, SNU-SMG Boramae Hospital, College of Medicine, Seoul National University, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Republic of Korea

Tel: +82-2-870-2291, Fax: +82-31-787-4050

E-mail: jeongsl@snu.ac.kr

적 관심과 정책적 지원이 필요하다.

치매 진행 전 단계로 간주되는 경도 인지기능 저하(mild cognitive impairments)는 기억력 및 기타 인지기능이 객관적인 검사를 통해 확연히 저하된 것이 확인 되었지만 일상생활 수행 능력은 보존되어 있는 상태를 일컫는다.⁵⁾ 매년 10~15%의 경도 인지기능 장애 환자가 치매로 진행되고 있는 것으로 보고되었으며, 치매와 마찬가지로 진단 받은 후 인지기능 회복을 위한 치료법이 없는 상황이다. 따라서 치매로 진행되는 것을 막기 위하여 관련 위험 요인을 사전에 조절하여 인지기능의 손상을 예방하고 진행 속도를 늦추는 것이 중요하다.⁶⁻⁸⁾ 관련 위험 요인으로는 성별, 가족력, 당뇨 등 질환, 흡연, 노화 등이 있으며 인지기능 저하를 유발할 수 있는 다양한 위험 요인 중에서도 체중 및 비만이 뇌 조직 손상으로 인한 뇌 기능 변화와 관련 있다고 보고되고 있다.⁹⁻¹⁰⁾ 환자의 비만이 치매 발병에 영향을 주는 기전을 밝히기 위한 기초 연구들이 진행되고 있으며, 현재까지 발표된 논문에 의하면 체내 축적된 지방 조직에서 분비되는 염증 인자 등이 인지기능 저하를 유발하는 것으로 알려졌다.¹¹⁾

체중 및 체질량 지수(Body mass index, BMI)와 인지기능과의 상관성을 평가하는 다양한 역학 연구들이 지속적으로 발표되고 있으나, 일부 연구에서는 노년기, 중년기의 BMI가 낮을수록 치매 위험이 증가한다고 보고한 반면¹²⁻¹³⁾ 다른 연구에서는 반대로 노년기의 BMI가 높거나 중년기 비만일 경우 치매 위험이 감소하는 것으로¹⁴⁾ 보고하는 등 결과가 일관되지 않아 확정된 결론을 내리기 어려운 상황이다. 특히, 체중의 변화, 예를 들면 체중의 증가 또는 감소가 인지기능의 저하에 영향을 준다는 결과가 발표되면서¹⁵⁾ 특정 시점에 환자가 갖고있는 체중, BMI 및 비만 상태보다 시간에 따른 체중의 변화에 초점을 둔 연구가 최근 들어 많이 실시되고 있다.¹⁶⁻¹⁷⁾ 따라서 본 연구는 우리나라 국민을 대상으로 수집된 자료를 활용하여 정상 및 경도의 인지기능 저하 상태의 중년기 및 노년기 인구에서 체중 변화와 인지기능과의 상관성을 평가하고자 한다.

연구방법

연구자료원 및 연구대상

본 연구는 고령화연구패널조사(Korean longitudinal study of ageing, KLoSA) 중 제 1차 기본조사 자료(2006년)부터 제 4차 자료(2012년)를 활용하였다. KLoSA 자료는 한국고용정보원에서 조사한 자료로, 2006년 당시 제주도를 제외한 지역에 거주하는 45세 이상(1961년 이전 출생자) 일반 가구 거주자 대상 10,254명을 임의표집하여 격년마다 컴퓨터 지원형 개인 면담의 형식으로 수행된 기본조사를 통해 수집된 자료이며, 사회·경제적 상태, 신체적·정신적 건강상태 및 의료서비스 이용 상태 등에 대한 내용을 포함하고 있다.¹⁰⁾

본 연구는 만 45세 이상 성인 중 1차 조사에서 K-MMSE (the Korean version of the Mini-mental state examination)가 18점 이상인 정상 및 경도의 인지기능 저하 상태이며, 4차 조사까지 모두 완료한 참여자를 대상으로 하였다. 각 차수의 조사에서 체중, 키, K-MMSE 점수 및 소득수준, 보험 종류, 공존 질환 여부 등의 결측 값이 있거나 사망한 사람의 경우 연구 대상에서 제외하였다.

연구자료 수집

환자의 체중 변화에 따른 인지기능 변화 여부를 확인하기 위해 1차 조사에서의 체중을 기저 체중으로 하며, 3차 조사에서의 체중과의 차이를 계산하고 이를 기저 체중으로 나눠 계산한 체중 변화율(%)을 노출 변수로 정의하였다. 연구 대상자는 체중 변화율에 따라 10% 초과 감소한 군, 5% 이상 10% 이하로 감소한 군, 5% 내외로 증가 또는 감소한 비교적 체중이 일정하게 유지된 체중 안정군, 5% 이상 10% 이하로 증가한 군, 10% 초과 증가한 군의 5군으로 분류되었다.¹⁶⁻¹⁷⁾ 결과 변수는 인지기능 저하의 발생 여부로, K-MMSE를 기준으로 하여 인지기능을 정상 인지기능($K-MMSE \geq 24$), 경도 인지기능 저하($24 > K-MMSE \geq 18$), 중증 인지기능 저하($17 > K-MMSE$)의 3군으로 분류하였다.¹⁰⁾ 4차 조사에서의 인지기능의 분류가 1차 조사에서의 인지기능의 분류보다 저하되는 경우(예. 정상에서 경도 인지기능 저하 또는 중증 인지기능 저하, 경도 인지기능 저하에서 중증 인지기능 저하)를 인지기능 저하가 발생한 것으로 정의하였다.

인지기능 저하 및 체중 변화에 영향을 줄 수 있는 요인으로 성별, 연령, 기저 BMI, 소득 수준, 학력 수준, 혼인 상태, 보험 종류, 거주 지역, 흡연 및 음주 여부, 공존 질환(고혈압, 당뇨, 심장질환, 뇌혈관질환, 정신과적 질환, 우울증) 유무, 일주일 당 1회 이상 운동 여부, 일상생활수행능력(Activities of Daily Living, ADL), 경제 활동 여부를 조사하였으며, 모두 1차 조사에서의 값을 기준으로 수집하였다. 기저 BMI는 값에 따라 저체중($BMI < 18.5$), 정상 체중($18.5 \leq BMI < 23$), 과체중($23 \leq BMI < 25$), 비만($BMI \geq 25$)의 4군으로 분류하였으며, 거주 지역의 경우 대도시와 중소도시 및 읍면부로 분류하였다. 우울증의 경우, 한국판 CES-D10 (The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) 점수를 활용하여 4점 이상을 우울증으로 정의하였으며, ADL의 경우 한가지 이상의 활동영역에 도움이 필요한 경우(1점 이상)와 전혀 도움이 필요 없는 군(0점)으로 나누었다.¹⁰⁾ 보험 종류는 국민건강보험과 의료급여로 나누어지며, 소득 수준은 2005년도 총 소득을 기준으로 5개의 군으로 분류하였다. 흡연과 음주의 경우 현재 흡연 및 음주군, 과거 흡연 및 음주군, 흡연 및 음주를 한번도 해보지 않은 군으로 분류하였으며, 학력 수준은 초등학교 졸업 이하, 중학교 졸업, 고등학교 졸업, 대학교 졸업 이상의 4개의 군으로 분류하였다.

통계분석방법

연구 대상자의 성별, 소득 수준, 교육 수준, 혼인 상태, 보험 종류, 거주 지역, 흡연 및 음주 여부, 공존 질환 유무, 운동, ADL, 경제 활동 여부와 같은 범주형 변수 및 연령, 체중변화, 기저 BMI 및 K-MMSE 점수와 같은 연속형 변수는 기술통계 방법을 통해 제시하였다. 체중 변화율을 기준으로 한 노출군 별 범주형 변수의 비교는 카이제곱검정을, 연속형 변수의 비교는 분산 분석을 활용하였다. 체중 변화와 인지기능 변화의 상관성을 평가하기 위해 단변수 및 다변수 로지스틱 회귀분석을 실시하였으며, 모든 공변량을 고려한 모델과 단계적 선택법 모델의 두 가지 분석 방법을 사용하였다. 연구 결과는 오즈비(Odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI)로 제시하였다. 이 때 단계적 선택법 모델에서 인지기능 저하에 유의한 영향인자로 나타난 공변량을 보정하여 성별, 연령군, 기저 BMI군 및 기저 인지기능군에 따른 체중 변화와 인지기능 저하와의 상관성 평가를 위한 하위집단 분석을 시행하였다. 본 연구의 자료 분석은 SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 활용하였으며, 유의수준은 *p*-value 0.05로 설정하였다.

연구의 윤리적 측면

본 연구는 서울특별시보라매병원 임상연구윤리센터 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받아 수행하였다(IRB No. 07-2019-30).

연구 결과

2006년 1차 조사에서 기저 체중 및 키, K-MMSE 점수가 결측되었거나 기저 K-MMSE 점수가 17점 이하인 사람을 제외한 8,993명의 연구 대상자 중 각 조사 차수에서 사망, 무응답, 체중, K-MMSE, 공변량 결측을 보인 사람을 제외하여 총 4,512명의 대상자가 연구에 포함되었다(Fig. 1). 총 4,512명의 연구 대상자 중 50.4%가 남자였으며, 체중 변화율군에 따른 성별의 차이는 없었다(*p*=0.09)(Table 1). 전체 대상자 중 65세 이상이 약 37%였으며, 체중 변화율이 10% 초과인 군에서 65세 이상 노인 연구 대상자 비율이 약 40%였다. 체중이 5% 이상 감소한 군은 과체중 및 비만이 전체의 50% 이상을 차지한 반면, 체중이 5% 이상 증가한 군에서는 저체중 및 정상 BMI를 가진 연구 대상자가 50% 이상이었다. 체중 감소를 나타낸 군이 체중 증가를 나타낸 군에 비하여 주 1회 운동을 하는 사람의 비율이 더 높게 나타났으며(5-10% 감소군 39.6% vs 5-10% 증가군 36.7%), 기저 K-MMSE 경우 체중 변화가 10% 초과하여 감소하거나 증가한 군에서 10% 이내로 변화한 군과 비교했을 때 평균 점수가 낮게 나타났다. 체중 변화가 10% 이상 증가하거나 감소한 군에서 우울증의 비율이 더 높게 나타났으며(*p*=0.001), 체중이 5% 이상 감소한 군들에서 비교용자의 비율이 더 높았다(*p*=0.007).

Table 2에서 인지기능 저하와 관련 인자의 상관성을 로지스틱 회귀분석으로 평가한 결과를 제시하였다. 연령이 증가할수

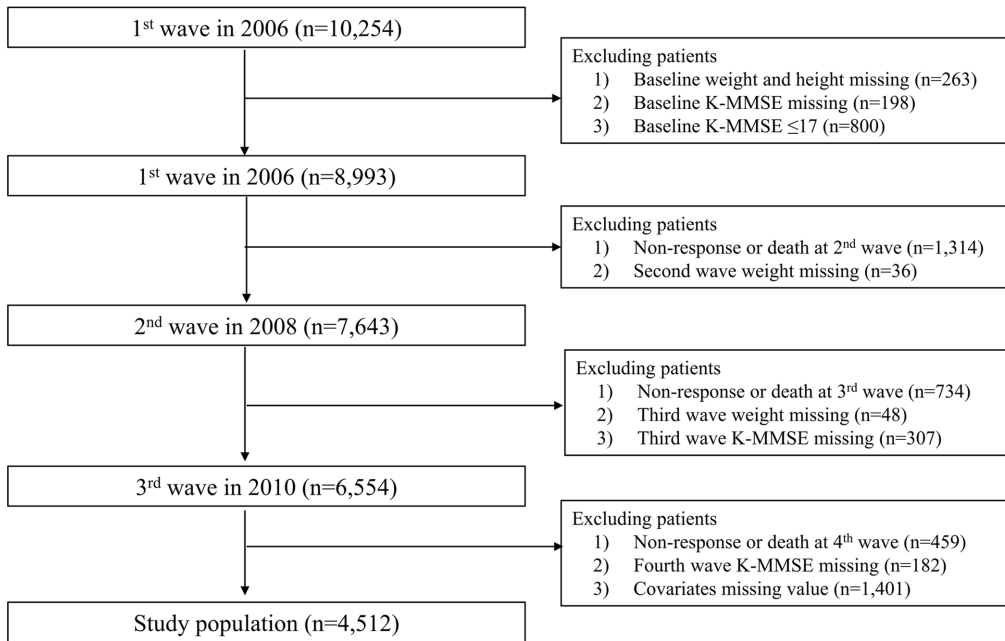


Fig. 1. Flow chart of study population selection process.

Table 1. Demographic characteristics of study population^a

	Weight changes					p-value	
	Decrease >10%	Decrease 5% to 10%	Stable	Increase 5% to 10%	Increase >10%		
Number of people	411	596	2,685	466	354		
Age, years, mean (SD)	62.8 (10.1)	61.9 (9.4)	60.1 (9.3)	59.8 (9.8)	61.2 (10.0)	<0.001	
45-54	111	144	877	165	109	<0.001	
55-64	108	203	880	148	100		
≥65	192	249	928	153	145		
Gender, Male (%)	187 (45.5%)	291 (48.8%)	1,393 (51.9%)	233 (50.0%)	168 (47.5%)	0.09	
Weight change (kg), mean (SD)	-10.1 (3.3)	-4.6 (1.1)	-0.1 (1.6)	4.3 (0.9)	9.3 (3.1)	<0.001	
Baseline BMI (kg/m ²), mean (SD)	24.5 (2.7)	23.8 (3.1)	24.0 (10.1)	22.9 (6.5)	21.3 (2.4)	<0.001	
Underweight	4	9	60	20	43	<0.001	
Normal	104	221	1072	257	225		
Overweight	148	206	879	120	68		
Obese	155	160	674	69	18		
Household income quintile	1 st (lowest)	83	133	516	104	63	0.10
2 nd	95	130	518	96	66		
3 rd	75	121	527	100	80		
4 th	75	116	524	76	68		
5 th (highest)	83	96	600	90	77		
Education	Elementary	211	279	1,120	203	186	<0.001
Middle school	62	122	500	86	52		
High school	106	140	768	137	85		
College or higher	32	55	297	40	31		
Marital status	Married	324	493	2,260	399	288	0.24
Separated	84	100	413	65	64		
Never married	3	3	12	2	2		
Health insurance	National health insurance	383	552	2,550	444	328	0.061
Medicaid	28	44	135	22	26		
Residential area	Urban	155	255	1,156	196	139	0.24
Rural	256	341	1,529	270	215		
Smoking status	Never smoker	289	423	1,776	300	247	0.01
Past smoker	39	68	336	43	35		
Current smoker	83	105	573	123	72		
Alcohol drinking status	Never drinker	161	252	1,218	191	129	0.004
Past drinker	26	33	185	37	18		
Current drinker	224	311	1,282	238	207		
Psychiatric disease	Yes	6	5	43	4	5	0.53
No	405	591	2,642	462	349		
Depression	Yes	139	159	709	117	120	0.001
No	272	437	1,976	349	234		
Hypertension	Yes	124	185	719	104	83	0.006
No	287	411	1,966	362	271		
Diabetes mellitus	Yes	67	84	281	53	35	0.002
No	344	512	2,404	413	319		
Heart disease	Yes	26	34	141	18	19	0.56
No	385	562	2,544	448	335		
Cerebral disease	Yes	9	10	64	16	6	0.37
No	402	586	2,621	450	348		
Physical activity	Yes	132	236	1,206	171	87	<0.001
No	279	360	1,479	295	267		
Activities of daily living	0 (normal)	399	588	2,651	455	345	0.04
1+	12	8	34	11	9		
Baseline K-MMSE, mean (SD)	26.1 (3.6)	26.8 (3.0)	26.9 (3.0)	26.7 (3.2)	26.3 (3.4)	<0.001	
Employment status	Employed	179	272	1,370	230	189	0.007
Unemployed	232	324	1,315	236	165		

^aPearson's Chi-squared and ANOVA were used for comparing the categorical and continuous variables between weight change groups, respectively. Continuous variables in this table were the mean age, baseline BMI, and baseline K-MMSE.

Abbreviation: BMI- body mass index, K-MMSE – the Korean version of the Mini-mental state examination, SD-standard deviation.

Table 2. Predictive factors for declined cognitive function in Korean adults 45 years and over

		Unadjusted OR (95% CI)	Full model ^a	Stepwise selection model ^b
Age	45-54	Ref	Ref	Ref
	55-64	2.28 (1.79-2.92)***	1.58 (1.21-2.06)***	1.61 (1.24-2.10)***
	≥65	6.04 (4.83-7.55)***	3.31 (2.52-4.36)***	3.60 (2.77-4.67)***
Gender	Male	Ref	Ref	Ref
	Female	1.64 (1.41-1.91)***	1.10 (0.86-1.41)	1.22 (1.02-1.45)*
Weight changes	Decrease >10%	1.72 (1.35-2.19)**	1.48 (1.14-1.93)**	1.44 (1.11-1.88)**
	Decrease 5% to 10%	1.16 (0.93-1.46)	0.99 (0.78-1.26)	0.99 (0.78-1.26)
	Stable	Ref	Ref	Ref
	Increase 5% to 10%	1.17 (0.91-1.50)	1.16 (0.88-1.52)	1.18 (0.90-1.55)
	Increase >10%	1.65 (1.27-2.13)*	1.42 (1.06-1.91)*	1.47 (1.11-1.95)**
Baseline BMI (kg/m ²)	Underweight	1.41 (0.95-2.10)	0.95 (0.62-1.45)	-
	Normal	Ref	Ref	-
	Overweight	0.78 (0.65-0.93)**	0.83 (0.68-1.00)	-
	obese	0.87 (0.72-1.06)	0.86 (0.70-1.07)	-
Household income quintile	1st (lowest)	1.23 (0.99-1.53)	0.96 (0.74-1.23)	-
	2nd	1.52 (1.23-1.88)***	1.10 (0.87-1.40)	-
	3rd	Ref	Ref	-
	4th	0.60 (0.47-0.77)***	0.97 (0.74-1.28)	-
	5th (highest)	0.34 (0.26-0.46)***	0.84 (0.61-1.16)	-
Education	Elementary	6.06 (4.14-8.89)***	3.22 (2.10-4.92)***	3.36 (2.22-5.08)***
	Middle school	2.38 (1.56-3.61)***	1.88 (1.21-2.94)**	1.93 (1.25-2.99)**
	High school	1.64 (1.08-2.47)***	1.62 (1.05-2.49)*	1.63 (1.06-2.50)*
	College or higher	Ref	Ref	Ref
Marital	Married	Ref	Ref	-
	Separated	2.15 (1.80-2.57)*	1.21 (0.98-1.49)	-
	Never married	1.07 (0.36-3.17)	1.08 (0.33-3.49)	-
Health Insurance	National health insurance	Ref	Ref	-
	Medicaid	1.33 (0.99-1.79)	0.87 (0.63-1.21)	-
Region	Urban	Ref	Ref	Ref
	Rural	1.41 (1.21-1.64)***	1.27 (1.08-1.51)**	1.27 (1.07-1.50)**
Smoking status	Never smoker	Ref	Ref	-
	Past smoker	0.86 (0.66-1.06)	0.96 (0.71-1.30)	-
	Current smoker	0.60 (0.49-0.73)***	0.84 (0.65-1.10)	-
Alcohol drinking status	Never drinker	Ref	Ref	-
	Past drinker	0.59 (0.51-0.70)***	1.03 (0.84-1.26)	-
	Current drinker	1.12 (0.85-1.49)	1.18 (0.84-1.65)	-
Psychiatric disease	Yes	2.43 (1.45-4.08)***	1.25 (0.70-2.22)	-
	No	Ref	Ref	-
Activities of daily living	0 (normal)	Ref	Ref	-
	1+	2.15 (1.32-3.51)**	1.16 (0.67-2.00)	-
Depression	Yes	2.27 (1.95-2.65)***	1.48 (1.24-1.76)***	1.52 (1.28-1.81)***
	No	Ref	Ref	Ref
Hypertension	Yes	1.59 (1.36-1.87)***	1.02 (0.85-1.23)	-
	No	Ref	Ref	-
Diabetes Mellitus	Yes	1.63 (1.32-2.01)***	1.33 (1.05-1.68)*	1.32 (1.06-1.66)*
	No	Ref	Ref	Ref
Heart disease	Yes	1.50 (1.11-2.02)**	0.99 (0.71-1.37)	-
	No	Ref	Ref	-
Cerebral disease	Yes	3.10 (2.09-4.61)***	1.99 (1.28-3.09)**	2.08 (1.35-3.20)***
	No	Ref	Ref	Ref
Physical activity	Yes	Ref	Ref	Ref
	No	1.53 (1.31-1.79)***	1.29 (1.08-1.55)**	1.29 (1.08-1.54)**
Baseline K-MMSE	Mild cognitive impairments	1.15 (0.95-1.40)	0.41 (0.32-0.51)***	0.41 (0.33-0.51)***
	Normal	Ref	Ref	Ref
Employment status	Employed	Ref	Ref	Ref
	Unemployed	2.72 (2.32-3.18)***	1.55 (1.26-1.92)***	1.61 (1.34-1.95)***

*p<0.05.

**p<0.01.

***p<0.001.

^aAdjusted for all covariates presented in Table 2.^bStepwise selection, a method of fitting regression models in which the choice of predictive variables is carried out by an automatic procedure by SAS program.

BMI, body mass index; CI, confidence interval; K-MMSE, the Korean version of the Mini-mental state examination; OR, odds ratio; Ref, reference.

Table 3. Stratified subgroup analysis evaluating the effect of weight changes on declined cognitive function^a

		aOR (95% CI)				
Subgroup		Decrease >10%	Decrease 5% to 10%	Stable	Increase 5% to 10%	Increase >10%
Gender	Male	1.55 (1.03-2.32)*	0.81 (0.55-1.19)	Ref	1.46 (0.99-2.16)	1.70 (1.10-2.64)*
	Female	1.39 (0.98-1.96)	1.12 (0.82-1.53)	Ref	0.99 (0.68-1.44)	1.32 (0.91-1.91)
Age group	Age 45-54	1.64 (0.83-3.25)	0.88 (0.42-1.86)	Ref	1.35 (0.72-2.52)	1.81 (0.92-3.56)
	Age 55-64	1.32 (0.76-2.26)	1.11 (0.71-1.71)	Ref	1.32 (0.82-2.12)	1.33 (0.76-2.33)
	Age ≥65	1.45 (1.04-2.03)*	0.95 (0.70-1.31)	Ref	1.08 (0.73-1.58)	1.48 (1.01-2.16)*
Baseline BMI group	Normal	1.95 (1.22-3.12)***	1.29 (0.90-1.86)	Ref	1.24 (0.85-1.80)	1.47 (1.01-2.13)*
	Overweight	1.43 (0.90-2.27)	1.00 (0.65-1.55)	Ref	1.15 (0.66-2.00)	1.47 (0.77-2.81)
	Obese	1.09 (0.68-1.73)	0.64 (0.38-1.06)	Ref	0.70 (0.34-1.44)	1.55 (0.50-4.84)

*p<0.05.

**p<0.01.

***p<0.001.

^aAdjusted ORs (95% confidence intervals) were calculated with a multivariate logistic regression model for cognitive decline with all significant covariates from stepwise selection model presented in Table 2.

aOR, adjusted odds ratio; BMI, body mass index; CI, confidence interval; Ref, reference.

록(55-64세 adjusted OR (aOR)=1.61; 95% CI=1.24-2.10, 65세 이상 aOR=3.60; 95% CI=2.77-4.67), 남성보다 여성(aOR=1.22; 95% CI=1.02-1.45)에서 인지기능 저하의 위험이 높게 나타났다. 체중 변화율의 경우, 5% 내외로 체중이 증가 또는 감소한 안정군을 기준으로 하였을 때, 체중이 10% 초과하여 증가하거나 감소한 군에서 인지기능 저하의 위험이 높게 나타났다(체중 감소군 aOR=1.44; 95% CI=1.11-1.88, 체중 증가군 aOR=1.47; 95% CI=1.11-1.95). 대학 졸업 이상의 학력군과 비교했을 때 저학력군일수록 인지기능 저하의 위험이 증가하는 것으로 나타났으며(고등학교 졸업군 aOR=1.63; 95% CI=1.06-2.50, 중학교 졸업군 aOR=1.93; 95% CI=1.25-2.99, 초등학교 졸업 이하군 aOR=3.36; 95% CI=2.25-5.08), 중소도시 및 읍면부에 사는 연구 대상자가 인지기능 저하의 위험이 높게 나타났다(aOR=1.27; 95% CI=1.07-1.50). 공존질환으로 우울증, 당뇨병, 뇌혈관 질환이 인지기능 저하에 유의한 영향 인자로 나타났으며, 주 1회 운동을 하지 않거나 비고용 상태 또한 인지기능 저하의 위험이 높게 나타났다. 기저 K-MMSE 점수의 경우 정상군에 비해 경도의 인지기능 저하를 나타낸 대상자에서 오히려 인지기능 저하의 위험이 낮게 나타났다(aOR=0.41; 95% CI=0.33-0.51).

성별, 연령군, 기저 BMI군 내 체중변화가 인지기능감소에 미치는 영향을 살펴본 하위집단 분석 결과, 남성(체중 감소군 aOR=1.55; 95% CI=1.03-2.32, 체중 증가군 aOR=1.70; 95% CI=1.10-2.64), 65세 이상(체중 감소군 aOR=1.45; 95% CI=1.04-2.03, 체중 증가군 aOR=1.48; 95% CI=1.01-2.16), 정상 기저 BMI군(체중 감소군 aOR=1.95; 95% CI=1.22-3.12, 체중 증가군 aOR=1.47; 95% CI=1.01-2.13)에서만 10% 초과 체중 증가 또는 감소가 인지기능 저하에 유의한 영향인자로 나타났다(Table 3).

고찰

본 연구는 45세 이상의 중년 및 노인 인구를 대상으로 체중 변화와 인지기능 저하 간 상관성을 국가차원의 데이터인 KLoSA를 활용하여 평가하였으며, 그 결과 과도한 체중 변화는 인지기능 저하의 위험과 유의한 상관성이 있음을 제시하였다. 본 연구에서 사용한 K-MMSE 점수는 피험자의 연령, 성별, 학력 등에 영향을 받는 것으로 알려져 있어¹⁸⁾ 위와 같은 다양한 영향 인자들을 함께 분석한 결과, 연령, 성별, 학력 수준, 거주지역, 우울증, 당뇨, 뇌혈관질환, 운동 유무 등 또한 인지기능 저하의 유의한 영향 인자로 평가되었다. 체중 변화와 인지기능 저하와의 상관성은 남성에서, 65세 이상에서, 기저 BMI 정상군에서 두드러지게 나타나며, 위와 같은 연구 결과는 고령 사회에 진입하였고 초고령사회를 앞둔 국내 현황에 활용될 수 있는 기초자료로써 의의가 있다.

본 연구 결과에 따르면, 4년 동안 체중이 10%를 초과하여 감소하거나 증가한 경우, 5% 내외로 체중 변화가 안정적인 군에 비해서 인지기능 저하의 위험이 유의하게 높게 나타났다. 국외의 여러 선행연구에서도 비슷하게 체중이 3년 동안 10% 초과 감소한 경우나, BMI가 1 단위 이상 감소한 경우 치매 위험이 높게 나타났으나 체중이 증가한 경우에는 치매 위험이 유의하지 않았다.^{15,19)} 그러나 건강보험공단자료를 활용하여 노인 및 제 2형 당뇨병 환자에서 체중 변화와 치매 발생 위험을 분석한 국내 선행연구에서는 2년 내 체중이 10%를 초과하여 급격하게 증가하거나 감소한 경우 치매 발생 위험이 유의하게 높게 나타나는 유사한 결과를 보였다.^{16,17)} 특정 시기의 BMI, 허리 둘레, 체중과 치매 발생 또는 인지기능 저하의 위험에 대한 연구는 지난 20년동안 비교적 많이 진행되어 왔으나,^{10,12-14)} 단순히 BMI 수치만으로는 지방세포의 양에 대하여 정확하게

예측하기 어려우며,²⁰⁾ 이러한 연구들 중 본 연구와 같이 BMI와 체중 변화를 함께 평가한 연구는 드물다. 또한 본 연구에서 사용한 자료원인 KLoSA 자료는 시간에 따른 K-MMSE 수치 변화를 파악하게 하여 가벼운 인지기능 변화 상태에서 중등도 및 심각한 인지장애로의 진전과정에서 환자의 체중변화와의 연관성을 살펴볼 수 있는 장점이 있다.

체중 변화 또는 BMI가 인지기능 변화를 유발하는 병태생리학적 기전은 아직 분명하게 밝혀진 것이 없으나, 체중 증가가 인지기능 저하에 영향을 미치는 기본 메커니즘으로 뇌 염증의 발생과 인슐린 저항성이 제시되고 있다.^{21,22)} 지방조직이 분비하는 다양한 생체활성 대사산물 중 종양괴사인자(tumor necrosis factor) α , 인터루킨(interleukin, IL)-1 β 및 IL-6와 같은 전염증성 사이토카인은 뇌-혈관 장벽을 통과하여 뇌 건강과 그에 따른 인지기능저하에 영향을 줄 수 있다고 보고된다.²³⁾ 또한 인슐린은 기억, 행동, 보상 등과 관련된 뇌 활동을 조절하며, 실제로 인슐린 저항성이 인지기능 저하와 관련이 있다는 연구 결과도 있다.²⁴⁾ 반면에 지방세포에서 분비되는 아디포넥틴은 항염효과 및 항산화효과 뿐만 아니라 간 및 근육과 같은 표적기관의 인슐린 감수성을 증가시키는 대사조절 기능이 있으며, 해마 시냅스의 기능과 가소성을 조절하여 학습 및 기억력을 향상시킨다는 긍정적인 연구결과도 있다.^{11,25)} 체중 증가와 달리 체중 감소와 인지기능과의 상관성에 대해서는 구체적인 생리 기전이 알려져 있지 않으며, 인지기능 저하의 원인이 체중 감소 때문이라는 것 보다는 인지기능 저하 및 치매의 특징으로서 식욕 저하와 노화로 인한 노쇠에 의해 체중이 감소한 것이라는 해석이 있다.²⁶⁾

기존의 인지기능 관련 선행 연구들에 따르면 성별과 BMI는 인지기능 저하 및 치매 발생에 유의한 영향 인자로 제시되며,^{15-17,19)} 본 연구의 로지스틱 회귀분석 결과에서 성별은 인지기능 저하와 유의한 상관성을 보였다. 그에 따라 각각의 성별 및 기저 BMI군에 따른 하위집단 분석 결과, 남성 그리고 정상 BMI군에서만 체중 변화와 인지기능 저하와의 상관성이 유의하게 나타났다. 국내 노인 인구를 대상으로 한 연구에 따르면 남성 및 여성 모두에서 체중 변화로 인한 치매 발생 위험이 높아졌으나,¹⁷⁾ 또 다른 국내 연구 두개에 의하면 체중 변화와 치매 위험과의 연관성은 남성에서 더 강하게 나타났으며 남성에서 체중 변화 또는 비만으로 인한 인지기능 저하의 발병률이 더 높게 나타나는 등^{16,27)} 성별에 따른 연구 결과에 일관성이 없었다. 일부 연구에서 남성 및 여성 호르몬의 β -아밀로이드의 생산 및 제거 기능이 차이가 있고, 성별에 따른 지방 분포 차이에 의해서 인지기능에 영향을 미친다는 가설이 제시되고 있으나²⁸⁻³⁰⁾ 아직 분명한 기전은 밝혀지지 않았다. 따라서 성별이 인지기능 저하에 미치는 영향에는 아직 논쟁의 여지가 있기 때문에 타당도 높은 디자인의 연구와 더불어 생리 기전을 파악할 기초 연구들이 더 수행되어야 한다.

노인의 체중 감소는 노화로 인한 생리 기능 저하 외에 암, 정신적 질환 또는 심혈관 질환 같은 기저질환이 가장 큰 원인이며 약물 부작용은 흔하지만 종종 간과되는 원인이다.³¹⁾ 노인 환자는 젊은 연령층보다 복용하는 약물의 개수가 많고, 치매에 사용되는 약물을 포함하여 일부 약물들은 위장장애 부작용으로 구역 및 구토, 연하곤란, 식욕 부진 등을 일으켜 체중 감소를 야기시킬 수 있다.³²⁾ 본 연구의 하위집단 분석 결과에 따르면 65세 이상의 노인에서만 과도한 체중 변화로 인한 인지기능 저하 위험이 높게 나타났기 때문에, 노인 환자의 경우 영양 상태 및 체중 변화를 면밀하게 관찰하며 인지기능 변화가 일어나는 지 확인해야 한다. 또한 노인에서의 체중 변화는 이환율 및 사망률과 관련이 있는 중요한 위험 요소로, 일상생활 활동의 기능 저하, 병원 내 이환율 증가, 고관절 골절 위험 증가 등으로 전반적인 사망률을 증가시킬 수 있다.³³⁾ 실제로 Garcia-Ptacek *et al.*³⁴⁾ 연구에 따르면 치매 진단 당시의 BMI가 사망률에도 연관성이 있다고 보고되었기 때문에, 체중 변화가 인지기능에 미치는 영향에서 더 나아가 사망률에까지 어떤 상관성을 나타내는 지에 대한 후속 연구가 필요함이 시사된다.

본 연구는 45세 이상의 성인과 노인을 대상으로 다년간 추적을 통해 취합된 국내의 대표적 표본자료를 활용했다는 장점이 있으나 연구목적으로 구축된 자료가 아닌 2차 자료를 사용하여 수행된 연구의 한계점을 갖고 있다. 첫번째로 본 연구에서 사용된 KLoSA 자료는 패널조사에 참가하는 대상자의 자가 보고로 구축되었으므로 본 연구 분석에 포함된 체중, 키, 소득수준, 교육, 흡연, 음주 등과 같은 정보의 정확성을 보장하기 어렵다는 제약점이 있다. 두번째로, KLoSA 자료가 제공하는 인지기능 정보는 1970년대 이후부터 현재까지 임상환경이나 연구목적으로 빈번히 사용되는 MMSE 평가도구³⁵⁾의 한국형 도구를 사용하여 산출되었다. 이 평가도구는 종합적이며 확정적인 인지기능을 측정하고 제시하기에 다소 부족하다는 의견이 있다.^{36,37)} 그러나 비교적 빠르고 수월하게 인지기능을 측정할 수 있는 편의성과 다양한 언어로 번역되어 연구에 활용되고 있으므로, 한국 성인 및 노인환자의 인지기능 관련 연구와 국외 다양한 연구 결과를 비교 평가할 수 있다는 점에서 의의가 있다. 세번째로, 연구 대상자 선정에 비뮴림이 발생했을 가능성이 있다. 본 연구의 연구대상자는 1차 조사에서 정상 및 경도의 인지기능 저하 상태인 45세 이상의 성인으로 4차 조사까지 모두 완료한 사람을 대상으로 하였으므로, 사망, 대상자 추적 누락, 해당 정보 누락으로 인한 편향된 연차별 선택비뮴림이 발생할 수 있다.¹⁰⁾ 마지막으로, 본 연구결과는 인지기능 저하와 체중 변화 사이에 유의한 연관성을 시사하지만 인과성을 제시하지는 않는다. 특히 KLoSA 자료에는 환자의 체중 변화와 인지기능 변화에 영향을 줄 수 있는 질환 정보가 충분하지 않고, 복용 약물에 대한 정보는 포함되어 있지 않아 인과성에 근거한 결론을 도출하지 못한다는 한계점이 있어 본

연구의 결과 해석 시 주의가 필요하다.

결론

본 연구는 국가차원 데이터인 KLoSA를 활용하여 45세 이상의 중년 및 노인 인구에서 10% 초과와 과도한 체중의 증가 또는 감소가 인지기능 저하의 위험과 상관관계가 있음을 확인하였다. 체중의 증가 또는 감소로 인한 인지기능 저하는 남성, 65세 이상의 노인, 그리고 정상 BMI 군에서 유의하게 나타났으며, 인지기능 저하는 치매로 발전할 가능성이 높으므로 과도한 체중의 변화와 또는 그와 연관된 인지기능의 변화 발생에 대한 보건의료인의 모니터링이 고려된다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

- World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Available from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf>. Accessed October 18, 2019.
- Ministry of Statistics of Republic of Korea. 2018 Statistics on the Aged. Available from http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/1/index.board?bmode=read&aSeq=370779. Accessed October 18, 2019.
- National Institute of Dementia. 2016 National Institute of Dementia Annual Report. Available from https://www.nid.or.kr/notification/notice_view.aspx?board_seq=1299. Accessed September 18, 2019.
- National institute of dementia. Global trends of dementia policy 2017. Available from https://www.nid.or.kr/info/dataroom_view.aspx?bid=170. Accessed September 18, 2019.
- Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med* 2017;33(3):325-37.
- Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, *et al.* Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clin Interv Aging* 2015;10:687-93.
- Langa KM and Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* 2014;312(23):2551-61.
- Peditizi E, Peters R, Beckett N. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing* 2016;45(1):14-21.
- Llewellyn D. Alzheimer's Society. Risk factors and prevention. Available from <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-and-prevention>. Accessed September 18, 2019
- Kim S, Kim Y, Park SM. Body mass index and decline of cognitive function. *PloS One* 2016;11(2):e0148908.
- Forny-Germano L, De Felice FG, Vieira M. The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2018;12:1027.
- Nourhashemi F, Deschamps V, Larrieu S, Letenneur L, Dartigues J-F, Barberger-Gateau P. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology* 2003;60(1):117-9.
- Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, *et al.* Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol* 2009;66(3):336-42.
- Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, *et al.* BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(6):431-6.
- Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, Shah RC, Evans DA, Bennett DA. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65(6):892-7.
- Nam GE, Park YG, Han K, *et al.* BMI, weight change, and dementia risk in patients with new-onset type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *Diabetes Care* 2019; 42(7):1217-24.
- Park S, Jeon SM, Jung SY, Hwang J, Kwon JW. Effect of late-life weight change on dementia incidence: a 10-year cohort study using claim data in Korea. *BMJ open* 2019;9(5):e021739.
- Escobar JI, Burnam A, Karno M, Forsythe A, Landsverk J, Golding JM. Use of the Mini-Mental State Examination (MMSE) in a community population of mixed ethnicity. Cultural and linguistic artifacts. *J Nerv Ment Dis* 1986;174(10):607-14.
- Atti AR, Palmer K, Volpato S, Winblad B, De Ronchi D, Fratiglioni L. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(1):111-6.
- Pischon T, Boeing H, Hoffmann, K, *et al.* General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359(20):2105-20.
- Nguyen JCD, Killcross AS, Jenkins TA. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Front Neurosci* 2014;8:375.
- Greenwood CE, Winocur G. High-fat diets, insulin resistance and declining cognitive function. *Neurobiol Aging* 2005;26(Suppl 1):42-5.
- Lathe R. Hormones and the hippocampus. *J Endocrinol* 2001; 169(2):205-31.
- Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, *et al.* Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2015; 72(9):1013-20.
- Liu Y, Palanivel R, Rai E, *et al.* Adiponectin stimulates autophagy and reduces oxidative stress to enhance insulin sensitivity during high-fat diet feeding in mice. *Diabetes* 2015;64(1):36-48.
- Fadel JR, Jolivald CG, Reagan LP. Food for thought: the role of appetitive peptides in age-related cognitive decline. *Ageing research reviews* 2013;12(3):764-76.
- Noh HM, Han J, Kim YJ, Jung JH, Roh YK, Song HJ. Sex differences in the relationship between cognitive impairment and overweight or obesity in late life: A 3-year prospective study. *Medicine* 2019;98(9):e14736.
- 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.
- Galea LA, Wainwright SR, Roes MM, Duarte-Guterman P, Chow C, Hamson DK. Sex, hormones and neurogenesis in the hippocampus: Hormonal modulation of neurogenesis and potential functional implications. *J Neuroendocrinol* 2013;25(11):1039-61.
- Gustafson D. Adiposity indices and dementia. *Lancet. Neurol*

- 2006;5(8):713-20.
31. Gaddey HL and Holder K. Unintentional weight loss in older adults. *Am Fam Physician* 2014;89(9):718-22.
 32. Soysal P, Isik AT, Stubbs B, *et al.* Acetylcholinesterase inhibitors are associated with weight loss in older people with dementia: a Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosur Ps* 2016;87(12):1368-74.
 33. Alibhai SM, Greenwood C, Payette H. An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. *Can Med Assoc J* 2005;172(6):773-80.
 34. García-Ptacek S, Kåreholt I, Farahmand B, Cuadrado ML, Religa D, Eriksson M. Body-mass index and mortality in incident dementia: a cohort study on 11,398 patients from SveDem, the Swedish Dementia Registry. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(6):447.e1-447.e7.
 35. Devenney E and Hodges JR. The Mini-Mental State Examination: pitfalls and limitations. *Pract Neurol* 2017;17(1):79-80.
 36. Spencer RJ, Wendell CR, Giggey PP, *et al.* Psychometric limitations of the mini-mental state examination among nondemented older adults: an Evaluation of neurocognitive and magnetic resonance imaging correlates. *Exp Aging Res* 2013;39(4):382-97.
 37. Franco-Marina F, Garcia-Gonzalez JJ, Wagner-Echeagaray F, *et al.* The Mini-mental State Examination revisited: ceiling and floor effects after score adjustment for educational level in an aging Mexican population. *Int Psychogeriatr* 2010;22(1):72-81.