**Adjustment for Multimorbidity in Estimations of the**

**Burden of Diseases Using Korean NHIS Data**

**ABSTRACT**

**Objectives:** The current multimorbidity correction method in the Global Buren of Disease (GBD) study for disease burden estimation assumes independent occurrence of diseases. They uses Monte-Carlo simulation to adjust for the multiple disease conditions for the entire diseases. The purpose of this study is to verify that the above-mentioned assumption is reasonable at the prevalence confirmed from the actual data.

**Method:** This study compared multimorbidity-adjusted YLD by Monte-Carlo simulation and multimorbidity-adjusted YLD using multimorbidity prevalences derived from the National Health Insurance Service(NHIS) data. The five most diseases by sex and age groups were selected as diseases of interest.

**Result:** As a result of this study, there was no difference between YLD by actual data and Monte-Carlo simulations, even though assumptions about the independent occurrence of the diseases should be carefully applied. The prevalence was not well reflected according to the characteristics of the disease in those under the age of 30, so there was a difference in YLD between the two methods. So when calculating the burden of diseases for Korean over the age of 30, it is possible to calculate the YLD for correction of multimorbidity through Monte Carlo simulation, but they should be careful under 30s.

**Conclusion:** It is useful to apply the efficiency and suitability of calibration for multiplicative methods using Monte-Carlo simulations in the domestic disease burden study, especially in adults with 30s and older. It is hoped that research will be carried out on multimorbidity correction methodology according to the characteristics of multiple diseases by sex and age.

**Keywords**: multimorbidity, burden of diseases, NHIS data, Korea

**INTRODUCTION**

인구의 고령화, 만성질환과 기대수명의 증가로 인해 한 개인에게 두 개 이상의 질환이 동시에 이환되는 복합질환(Multimorbidity)의 유병률이 증가하고 있다.1,2,3 복합질환이 증가함에 따라 인구집단의 의료비용 및 자원의 활용이 급증하고 질병부담에 영향을 미친다고 보고된 바 있어,4,5보다 정확하게 인구집단의 건강수준을 측정하기 위해서는 복합질환을 고려해야 할 필요성이 커지고 있다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 세계질병부담연구(the Global Burden of Disease Study, GBD)를 통해 위험요인에 따른 단일 건강수준 측정지표로 질병부담을 산출하였다.6

IHME(Institute for Health Metrics and Evaluation)가 중심으로 진행하고 있는 GBD 연구의 질병부담 산출지표인 장애보정손실년수(Disability-adjusted life year, DALY)는 조기사망으로 인한 생존년수의 상실(Years of life lost, YLL)과 장애로 인한 손실건강년수(Years lived with disability, YLD)를 합하여 구한다.7,8 초기 WHO에서 진행된 GBD 연구에서는 발생률 기반으로 복합질환을 고려하지 않고 질병부담을 산출하였다.9하지만 발생률 기반의 질병부담 산출은 유병 현황을 반영하는 데에는 제한이 있어 2010년부터 유병률 기반으로 질환 간 독립적 유병상태를 가정하고 복합질환을 고려한 질병부담을 산출하기 시작하였다.10,11 현재 질환 간 독립적 유병상태를 가정하여 몬테카를로 시뮬레이션을 통해 복합질환을 보정한 질병부담을 산출하고 있다7

국내 질병부담 연구도 시작단계에서는 복합질환 유병상태를 고려하지 못하고 질환별 질병부담의 단순 합으로 총 질병부담을 산출한 바 있다.12 하지만 최근 GBD의 연구방법론을 적용하여 복합질환 상태를 보정한 질병부담 산출을 시도하고 있다.13,14,15 복합질환을 고려하여 질병부담을 산출할 때 모든 경우의 복합질환 조합에 대한 유병률과 장애가중치를 산출하는 것은 현실적으로 어렵다. 그러므로 몬테카를로 시뮬레이션 방법을 통해 복합질환을 가상 시뮬레이션으로 구성하고 복합질환에 대한 질환별 장애가중치를 추정하여 YLD를 산출하는 방법을 사용하고 있다. 이중 복합질환의 장애가중치를 산정하는 방법의 타당성에 대해 일부 연구에서 평가가 시도되었고 배가적 모델을 통한 장애가중치 산출이 적절함을 제안한 바 있다.14 그러나, 복합질환의 각 질환 간 독립이환 가정의 타당성과 복합질환 보정방법에 대한 평가 근거는 부족한 실정이다.

이에 본 연구에서는 성별-연령별 유병률이 높은 상위 다섯 개 질환에 대하여 실제 데이터에서 관측된 복합질환 유병률을 기반으로 복합질환 상태를 보정한 YLD를 산출하여 질환 간 독립이환 가정 하에 시뮬레이션을 통해 복합질환 상태를 보정한 YLD와 실증적으로 비교해보고자 하였다.

## METHODS

**DATA Sources**

본 연구는 국민건강보험공단 맞춤형 연구 데이터베이스를 자료원으로 이용하였다. 2016년 국민건강보험공단 전 국민 자격데이터베이스에서 25%를 무작위 표집하여 총 9,456,637명을 선택하였다. 대상자의 5세 단위 성별-연령별 유병률 상위 다섯 개 질환을 선별하였다. 제10차 국제질병분류(ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision)의 상병코드를 이용하고, 유병기준과 포함질환은 한국인의 질병부담 측정 및 미래예측에 관한 연구(2018) 13 의 정의를 활용하였다. 본 연구의 대상질환인 성별-연령별 다빈도 상위 다섯개 질환에 대하여 각 해당 상병코드를 사용하여 주상병과 제1부상병을 기준으로 2016년 1회 이상 입원하거나 질환별 최소 외래 방문횟수를 충족한 경우 유병자로 정의하였다. 다만, 본 연구에서는 암과 손상은 유병률 상위 질환을 고려할 때 대상 질환으로 포함하지 않았다. 왜냐하면, 기존 한국인의 질병부담 측정 및 미래예측에 관한 연구(2018)에서 해당질환은 다른 자료원을 활용하였기 때문에 동일 유병자 정의를 적용할 수 없었기 때문이다. 한국인의 질병부담 연구에서 암의 질병부담을 측정하기 위해서는 국립암센터 국가암등록통계자료를 활용하였고, 손상은 퇴원손상심층자료를 활용하였다.

**Statistical analysis**

**A. 질환 간 독립이환 가정에 대한 평가**

선정된 성별-연령별 다빈도 다섯 개 질환조합의 실제 유병자수를 확인하였다. 그리고 각 복합질환 조합에 대하여 관측유병률(observed prevalence)과 기대유병률(expected prevalence)을 산출하여 비교하였다. 두 유병률의 95% 신뢰구간(95% Confidence interval, 95% CI)을 확인하고, Balance Diagnotics에 의한 표준화된 차이(SD, standardized difference; )를 구하여 0.1보다 작다면 두 군의 차이는 없다고 보았다.16,17



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| DRW000086504dc6 | Observed prevalence | DRW000086504dc8 | Expected prevalence |

**B. 복합질환 보정 방법 타당성 검토**

복합질환의 양상은 성별과 연령에 따라 차이를 보이며 질환 유병률 차이에 따라 YLD산출 결과에 차이가 있다고 하였으므로,18 본 연구에서는 성별과 연령별 특이적 다빈도 질환을 선정하여 분석함으로써 복합질환의 실제 유병현황을 반영한 YLD를 산출할 수 있도록 하였다. 그리고 실제 데이터 기반 복합질환 보정 전 YLD, 실제 데이터를 기반으로 복합질환 보정 후 YLD, 몬테카를로 시뮬레이션으로 복합질환 보정 후 YLD를 비교하였다.

유병률 기반 YLD는 각 질환 후유증의 유병률과 질환 후유증의 장애가중치를 사용하여 후유증으로 인한 YLD를 구한다. 이때 유병률은 질환에 따라 유병기간을 고려한 값을 활용하며, 질환(Cause)중심이 아닌 질환(Cause) – 후유증(sequelae) – 건강상태(Health state)로 환자의 건강상태 경험을 강조한다.15

**1) 실제 데이터 기반 복합질환 보정 전 YLD**

실제 데이터로부터 연령별 상위 다섯 개 질환의 유병률을 직접 산출하고, 한국인을 대상으로 수립된 Cause – sequelae – Health state 분포비율을12 적용하여 질환 후유증의 유병률을 계산하였다. 그리고 한국인에서 짝 비교를 통해 산출된 건강상태별 장애가중치에 배가적 모델을 적용하여 구한 질환 후유증별 장애가중치를 사용하였다.19

**2) 실제 데이터 기반 복합질환 보정 후 YLD**

실제 데이터로부터 산출된 성별-연령별 다섯 개 질환조합의 유병률과 복합질환의 장애가중치의 곱으로 계산하였다. 다만, 20세 이전 연령에서는 급성 감염성질환이 상위 다빈도 질환에 포함되면서 실제 데이터로는 복합질환에서 급성감염성질환의 유병기간을 특정할 수 없어 유병기간이 보정 안 된 유병률을 사용하였다. 장애가중치는 질환 후유증의 장애가중치를 배가적 모델로 취하여 각 질환별 장애가중치를 구한 후 질환의 장애가중치에 대해 다시 배가적 모델을 적용하여 복합질환의 장애가중치를 계산하였다.



*DWk* : Disability weight for disease *k*, n=total number of diseases

**3) 몬테카를로 시뮬레이션을 이용한 복합질환 보정 후 YLD**

GBD 2016 연구에서 사용한 방법을 활용하여6 가상의 대상자가 다섯 개의 각 질환에 독립적인 확률로 노출된다고 가정하고 각 질환 후유증별 유병률을 기반으로 몬테카를로 시뮬레이션을 시행하여 총 40,000명의 가상의 대상자에 대하여 단일질환 혹은 복합질환 유병 상태가 생성되도록 하였다. 각 가상의 대상자의 장애가중치 값을 대상자에 해당하는 각 질환에 배분하였다.



= attributable *DW* of phase sequelae *k* belonging to simulant *l*

= *DW* for the combination of sequelae experienced by simulant *I*

40,000명의 가상 대상자에 대하여 구해진 질환의 장애가중치의 합산 값을 자료의 규모로 나눠서 복합질환 상태가 보정된 질환의 YLD를 계산하였다.



이러한 과정을 1,000번 반복하여 95% 신뢰구간을 구하고 YLD의 95% 신뢰구간을 비교하여 YLD의 차이를 확인하였으며 몬테카를로 시뮬레이션의 적용 타당성을 성별-연령별로 검토하였다. 복합질환의 유병률을 산출하기 위해서는 SAS (version 9.4; SAS Institute, Cary, NC, USA)를 사용하였으며, 몬테카를로 시뮬레이션은 R (version 4.0.2; R Foundation, Vienna, Austria)을 사용하여 수행하였다.

**Ethics statement**

The study was conducted after receiving an exemption from the Research Ethics Review Committee (SEUMC 2021-01-004) of Seoul Hospital, Ewha Woman’s University.

**RESULTS**

 **A. 질환 간 독립이환 가정에 대한 평가**

상위 다빈도 다섯 개 질환의 조합에 따른 유병률은 <표 1>와 같으며, 포함된 유병자는 다른 질환에는 이환되지 않고 해당 질환에 이환된 사람의 수만 포함하였다. 10세 이하의 연령과 60세 이후 복합질환 유병률이 높은 것으로 나타났다. 상위 다섯 개 질환 조합에 따른 1,000명당 유병률은 남자의 경우 219.65(0-4세)이었다가 연령 변화에 따라 3.77 (30-34세)로 낮아지고 다시 증가하기 시작해 80세 이상에 170.28/1,000이었다. 여자의 복합질환 유병률은 1,000명당 187.00(0-4세), 228.18(5-9세)로 높았고 6.95(20-24세), 9.23(25-29세), 9.21(30-34세), 3.49(35-39세)로 포함되는 질환의 종류에 따라 변화를 보이다가 연령대가 증가할수록 복합질환 유병률도 상승하여 80세 이상이 되면 190.57/1,000으로 높아졌다

<그림 1>은 성별-연령별 상위 다빈도 다섯 개 질환 조합에서 관측 유병률과 기대 유병률의 차이를 보여준다. 전 연령층에서 다빈도 상위 다섯 개 질환 조합의 관측 유병률과 기대 유병률의 95% 신뢰구간이 겹치지 않음을 확인할 수 있다. <표2>과 같이 관측 유병률과 기대 유병률 사이의 차이는 연령이 높아짐에 따라 줄어들었다가 남자는 50-54세, 여자는 35-39세에 관측 유병률과 기대 유병률 차이가 가장 작았다. 이후 관측 유병률과 기대 유병률 사이의 차이가 커지기 시작하여 80세 이상 남자에서 각각 관측 유병률은 0.170 (95% CI 0.160, 0.180) 기대 유병률은 0.068 (95% CI 0.063, 0.074)였으며, 여자의 관측 유병률은 0.191 (95% CI 0.184, 0.198) 대비 기대 유병률은 0.084 (95% CI 0.079, 0.088)이었다. 두 유병률 사이의 표준화 차이(SD) 값을 구해보면 남자는 0-24세와 60세 이상의 연령에서, 여자는 0-29세와 60세 이상에서 관측 유병률과 기대 유병률 사이의 표준화 차이가 0.1보다 큰 것을 확인할 수 있다.

**B. 복합질환 보정 방법 타당성 검토**

 실제 데이터의 복합질환 보정 전 YLD 기준으로 실제 데이터 기반 복합질환 보정 후 YLD와 몬테카를로 시뮬레이션으로 복합질환 상태를 보정한 YLD값을 비교하였다. <표 3>과 같이 두 가지 방법으로 산출한 YLD가 남녀 모두 30세 이후 95% 신뢰구간 안에서 차이가 없었다. 남녀 연령별로 복합질환 보정 방법에 따라 YLD 차이가 있으나 95% 신뢰구간 안에서의 변화임을 확인하였다. 다만, 20세 이전 연령에서는 방법상의 문제로 실제 데이터 기반 보정 전 후 YLD산출 시 유병기간이 보정 안 된 급성 감염성질환의 유병률을 사용하였으므로 몬테카를로 시뮬레이션 기반 보정 YLD와 차이가 크게 벌어졌다.

<표 4>는 복합질환 보정 전 YLD 기준으로 복합질환 보정 후 YLD의 변화 차이를 비교한 것이다. 두 가지 방법 모두 배가적 모델을 적용하였으며 복합질환 고려 전 보다 후에 YLD가 감소함을 확인하였다. 몬테카를로 시뮬레이션으로 보정 후 YLD의 감소범위는 남자 0-14세, 여자 0-19세를 제외하면 -15%에서 0% 사이로, 남녀 모두 제외된 연령군 이후에서는 연령이 증가할수록 보정 후의 YLD변화량이 커지는 것을 확인할 수 있다. 남자 0-14세, 여자 0-19세 연령군에서는 급성 감염성질환이 포함되어 유병기간이 보정되지 않음에 따라 보정 전 YLD와 몬테카를로 시뮬레이션으로 보정 후 YLD의 차이가 크게 벌어졌다. 30세 이후에서는 실제 데이터 기반으로 복합질환을 보정했을 때 YLD 감소폭과 몬테카를로 시뮬레이션으로 복합질환을 보정했을 때 YLD 감소폭이 95% 신뢰구간 안에서의 큰 차이가 없었다.

**DISCUSSION**

**A. 질환 간 독립이환 가정에 대한 평가**

본 연구에서는 한국인의 질병부담 연구에서 활용하고 있는 질환목록, 질환의 상병코드, 유병기준을 그대로 활용 분석하여 향후 질병부담 연구에 적용 및 활용이 용이하도록 하였다. 다만, 대상 질환에 암과 손상을 제외함으로 인하여 성별-연령별 특이적으로 유병률이 높은 질환의 종류가 일반적으로 유병률이 높은 질환의 종류와 차이가 있을 수 있다.

복합질환의 유병률을 계산할 때 단일질환 간 독립적 발생을 가정하는 것이 30세 이하의 연령대와 60세 이상의 연령대에서는 신중한 고려가 필요하다는 결과를 보였다. 하지만 성별과 연령 집단에 따라서 특이적으로 복합질환 유병률의 차이가 있는 질환이 있으며 이는 질병부담 산출 결과를 과대 추정하는데 영향을 미친다고 하였다.20 따라서 보다 정확한 YLD결과 산출을 위해서는 성별-연령별 복합질환의 패턴을 파악하고, 성별과 연령에 따라 독립이환 가정을 적용하는 것이 부적절한 질환이 있는지 여부를 확인해야 할 것이다.

**B. 복합질환 보정 방법 타당성 검토**

본 연구는 2016년 국민건강보험공단의 맞춤형 연구 데이터베이스를 자료원으로 하여 실제 복합질환의 유병률을 산출하여 분석에 활용하였다. 기존 연구에서는 복합질환의 유병률을 보정하기 위해 비독립적 보정 요인(dependence correction factor)을 사용하여 독립질환 유병상태를 고려하고자 시도하였고,20 실제 데이터를 기반으로 복합질환의 유병 패턴을 알아보는 방법론에 대한 연구가 이루어졌으나21 실제 데이터 기반으로 유병률을 산출해 복합질환의 보정방법 타당성을 검증하고자한 연구는 거의 이루지지 못하였다. 이에 본 연구는 복합질환의 실제 유병률를 반영하여 질병부담 산출 시 복합질환의 보정방법 타당성을 검증하고자 시도하였다는 점에서 의의가 있다.

30세 이상의 연령에서 실제 국민건강보험공단 자료를 기반으로 연령별 복합질환을 보정한 질병부담 산출 결과와 질환의 독립이환 가정 하에 몬테카를로 시뮬레이션으로 추정한 질병부담 산출 결과가 95% 신뢰구간 안에서 큰 차이를 보이지 않았다. 이는 30세 이상에서 한국인의 질병부담 산출 시 몬테카를로 시뮬레이션을 통한 복합질환 보정 YLD를 산출하는 것이 가능함을 의미한다.

GBD연구에서도 질병부담 산출 시 몬테카를로 시뮬레이션 방법을 사용하여 복합질환을 보정하고 있으며 본 연구와 같이 전 연령에 대해 분석하였다.7,22 그리고 GBD연구에서 사용한 보정 방법에 대하여US Medical Expenditure Panel Survey 자료를 이용하여 타당성을 평가한 연구를 보면 분석대상에 소아를 포함하였다.23 또한 청소년 이하 소아를 대상으로 질병부담을 산출한 연구에서도 성인과 동일하게 몬테카를로 시뮬레이션을 통해 복합질환을 보정했다고 언급하고 있으며, 주요 질환으로 감염성 질환을 포함하였다.24 GBD연구에서는 시뮬레이션으로 복합질환을 보정함으로 인해 발생할 수 있는 산출 값의 부정확성을 줄이기 위해 각 age-sex-country-year에 대해서 천 번씩 시뮬레이션을 돌리고 40,000명의 가상 대상자를 만들었다고 언급한다. 이렇게 하면 유병률이 낮은 어린 연령층에서도 안정적인 수가 산출된다고 하였다. 본 연구에서도 같은 방법을 활용하여 보정된 산출 값의 부정확함을 피하고자 하였다. 하지만 시뮬레이션이 아닌 실제 데이터로 복합질환을 보정할 때에는 유병기간이 짧은 질환의 경우 그 유병기간을 특정하기 어려워 타당성을 평가하는데 제한점이 있다.

한국인 질병부담 연구는 유병률 기반 질병부담 산출 시도가 있으나,13 아직까지 발생률 기반 질병부담을 산출하고 있으며,12 이때 YLD는 발생자 수, 이환기간, 장애가중치의 곱으로 계산한다. 이때 사용되는 이환기간을 구할 때 유병기간에 대한 보정이 필요한 경우 감염성 질환은 국민건강보험공단 청구 자료를 통해 직접 유병기간을 산출하고, 그 외 질환은 유병자수, 발생자수, 사망자수 등을 토대로 DISMOD-II 프로그램을25 활용하여 유병기간을 산출하고 있다. 유병기간을 보정한 유병률의 경우 유병기간을 어떻게 산정하는지에 따라 유병률의 차이가 크게 나타난다. 감염성 질환의 경우는 만성질환과는 다르게 1년 미만의 이환기간을 갖는 경우가 많기 때문에 유병기간에 대한 고려가 필요하다. 유병률 기반으로 한국인 질병부담을 산출하고자한 연구에서도 급성 감염성질환 유병률에 대하여 유병기간을 보정한 유병률을 사용하였다.13 본 연구에서 20세 이하의 연령에서 상위 다섯 개 질환 선택 시 급성 감염성질환이 포함되었다. 급성 감염성질환의 경우 몬테카를로 시뮬레이션을 통해 질병부담 산출 시 유병기간에 대해 보정된 유병률을 활용하지만, 실제 데이터 기반 하에서는 유병기간을 보정한 복합질환 유병률을 산출하는 것이 현실적으로 어렵다. 즉, 급성 감염성질환과 같이 유병기간이 짧고 완치 가능한 질환의 경우 1년 내 그 질환을 앓고 있는 것처럼 유병자를 정의할 경우 유병률 기반 질병부담 산출 시 결과를 과대 추정할 수 있다. 따라서 유병자에 포함되는 질환 정의 및 유병률 산출에 있어서는 신중을 기해야 할 것이다.

**ADVANTAGE and LIMITATION**

복합질환에 몇 개의 질환을 포함시키는지에 따라 복합질환에 대한 분석 연구결과에 영향을 미친다.26 더 많은 질병이 복합질환 구성에 포함될수록 복합질환의 유병률이 높아질 것이라는 연구결과27에도 불구하고 실제 데이터를 기반으로 복합질환의 유병률을 산출하기 위해 성별-연령별 상위 다섯 개의 질환으로 제한하여 복합질환 상태를 보정하였다. 그리고 상위 다빈도 다섯 개의 질환 종류에 암과 손상을 제외함으로 인하여 일반적인 다빈도 질환 종류와는 차이가 있었다. 하지만 본 연구의 목적이 정확한 질병부담을 산출하는데 있는 것이 아니라 현재 복합질환을 고려하여 질병부담을 산출하고 있는 방법론 중 복합질환 유병상태에 대하여 질환 간 독립이환을 가정함이 적절한가에 대한 평가를 목적으로 함으로 성별과 연령 특이적으로 유병률이 높은 질환을 선택하여 분석함으로써 결과의 편향을 최소화하도록 하였다.

GBD 연구와 한국인 질병부담 연구에서는 YLD산출 시 질환 후유증의 장애가중치를 이용하고 있으며, 본 연구의 실제 데이터 기반 복합질환 보정 전 YLD나 몬테카를로 시뮬레이션 기반 복합질환 보정 후 YLD에서도 질환 후유증의 장애가중치를 사용하였다. 하지만 실제 데이터 기반으로 복합질환을 보정한 YLD를 산출할 때는 질환의 장애가중치를 배가적 모델로 취하여 적용하였다. 본 연구에서는 연령별 다빈도 다섯 개의 질환으로 한정하여 분석하였으므로 장애가중치의 적용방법 차이가 결과 산출에 미치는 영향이 제한적이나 질환의 개수를 늘려 적용할 때에는 신중을 기해야 할 것이다.

이번 연구를 통해 현재 사용되고 있는 몬테카를로 시뮬레이션을 통한 복합질환을 보정 방법을 상위 다빈도 질환에 대해 실제 데이터 기반으로 검증해 봄으로써 30세 이상 성인 연령에서는 추정값에 큰 차이가 없음을 확인하였다. 하지만 30세 미만에서는 다빈도 질환에 포함되는 질환 종류에 따라 실제 데이터 기반으로 복합질환을 보정하는 것이 불가능하거나 시뮬레이션으로 구한 값이 부정확함을 확인하였다. 따라서, 질환의 특성에 따라 질환의 독립적 이환 가정이 적절하지 않을 수 있으므로 향후 질환 특성을 반영한 복합질환 보정 방법론 개발이 필요함을 제안하며, 연구결과는 현재 시행 중인 몬테카를로 시뮬레이션을 이용한 복합질환 보정 방법의 활용 근거로 사용될 수 있을 것이다.

## DISCLOSURE

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

**REFERENCES**

[1] Academy of Medical Sciences. Multimorbidity: a priority for global health research. 2018. https://acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/multimorbidity (accessed 8 Dec 2020).

[2] Jeon JN, Sohn SJ, Lee NH, Choi JH. Prevalence of multimorbidity and transitional patterns of chronic diseases among Korean adults. Sejong: Korea Institute for Health and Social Affairs; 2014 (Korean).

[3] Salive, Marcel E. 2013. Multimorbidity in older adults. Epidemiologic reviews 35(1):75-83.

[4] McPhail, Steven M. J. 2016. Multimorbidity in chronic disease: impact on health care resources and costs. Risk management, and healthcare policy 9:143.

[5] Atun, Rifat J. 2015. Transitioning health systems for multimorbidity. The Lancet. 386(9995):721-722

[6] Mathers, Colin D, et al. 2001b. National burden of disease studies: a practical guide. Geneva: World Health Organization.

[7] Vos, Theo, et al. 2016. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The lancet 388(10053):1545-1602.

[8] Vos, Theo, et al. 2012. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelaee of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The lancet 380(9859):2163-2196.

[9] Murray, Christopher JL, Alan D Lopez, and World Health Organization. 1996. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary: World Health Organization.

[10] Murray, Christopher JL, et al. 2012. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The lancet 380(9859):2197-2223.

[11]. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011. Geneva: Department of Health Statistics and Information Systems.

[12] Yoon, Jihyun, et al. 2016. Disability-adjusted life years for 313 diseases and injuries: the 2012 Korean burden of disease study. Journal of Korean medical science 31(Suppl 2):S146-S157.

[13] Yoon SJ, Go DS, Gong YH, Yoon JH, Jeong JH, Kim BS, et al. A study on measuring and forecasting the burden of disease in Korea. Cheongju: Korea Health Industry Development Institute; 2018 (Korean).

[14] Park, Bomi, et al. 2018. Multimorbidity and health-related quality of life in Koreans aged 50 or older using KNHANES 2013–2014. Health and quality of life outcomes 16(1):186.

[15] Park, Bomi, et al. 2021 Methodology to consider multimorbidity in Global Burden of Disease Study. Korean Public Health Research 47(3):67-75.

[16] Austin PC, Mamdani MM. 2006. A comparison of propensity score methods: a case-study estimating the effectiveness of post-AMI statin use. Stat Med 25: 2084-2106.

[17] Lee DK. An introduction to propensity score matching methods. Anesth Pain Med 2016;11(2):130-148 (Korean).

[18] Park, Bohyun, et al. 2018a. Incidence-based versus prevalence-based approaches on measuring disability-adjusted life years for injury. 34(Suppl 1)

[19] Ock, Minsu, et al. 2016b. Disability weights measurement for 228 causes of disease in the Korean burden of disease study 2012. Journal of Korean medical science 31(Suppl 2):S129-S138.

[20] Hilderink, Henk BM, et al. 2016. Accounting for multimorbidity can affect the estimation of the Burden of Disease: a comparison of approaches. 74(1):37.

[21] Roso-Llorach, Albert, et al. 2018. Comparative analysis of methods for identifying multimorbidity patterns: a study of ‘real-world’data. BMJ open 8(3):e018986.

[22] Barendregt, Jan J, et al. 2003. A generic model for the assessment of disease epidemiology: the computational basis of DisMod II. Population health metrics 1(1):1-8.

[23] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborator. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990?2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2017; 390: 1211-59.

[24] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.Lancet. Lancet. 2012;380(9859):2163-2196

[25] GBD 2017 Child and Adolescent Health Collaborators, Reiner RC Jr, Olsen HE, et al. Diseases, Injuries, and Risk Factors in Child and Adolescent Health, 1990 to 2017: Findings From the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2017 Study. JAMA Pediatr. 2019 Jun 1;173(6):e190337.

[26] Van den Akker, Marjan, et al. 2001. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. Journal of clinical epidemiology 54(7):675-679.

[27] Harrison, Christopher, et al. 2014. Examining different measures of multimorbidity, using a large prospective cross-sectional study in Australian general practice. BMJ open 4(7).