

우리나라 성인 남성에서 흡연량과 공복혈당장애 또는 제2형 당뇨병 발생과의 연관성

박창해*, 가 혁¹⁾, 임중환²⁾, 박승민³⁾, 김환철²⁾, 최지호

인하대학교 의과대학 가정의학과, 인천 은혜병원 노인의학 연구소¹⁾, 인하대학교 의과대학 산업의학과²⁾, 호흡기내과³⁾

The Effect of Smoking Status upon Occurrence of Impaired Fasting Glucose or Type 2 Diabetes in Korean Men

Chang-Hae Park, Hyuk Ga¹⁾, Jong-Han Leem²⁾, Seung-Min Kwak³⁾, Hwan-Cheol Kim²⁾, Ji-Ho Choi

Department of Family Medicine, Inha University College of Medicine, Institute of Geriatric Medicine, Eun-Hye Hospital¹⁾, Department of Occupational Medicine²⁾, Department of Internal Medicine³⁾, Inha University College of Medicine

Objectives : To investigate whether smoking and the smoking status are predictors of the incident impaired fasting glucose (IFG) or type 2 diabetes in Korean men.

Methods : A cohort of 1,717 Korean men without IFG or diabetes, who underwent annual periodic health examinations for 4 years (2002-2006), were retrospectively investigated. IFG and diabetes were defined as a serum fasting glucose concentration of 100-125 mg/dL and more than 126 mg/dL, respectively. Cox's proportional hazards model was used to evaluate the association between smoking and development of IFG or type 2 diabetes.

Results : A total of 558 cases (32.5%) of incident IFG and 50 cases (2.9%) of diabetes occurred. After controlling for the potential predictors of diabetes, the relative risk for IFG, compared with the never smokers, was 1.02 (95% CI=0.88 to 1.19) for the ever-smokers, 0.96 (95% CI=0.79-1.16) for those who smoked 1-9 cigarettes/d, 1.15 (95%

CI=1.01 to 1.30) for those who smoked 10-19 cigarettes/d, and 1.31 (95% CI=1.10 to 1.57) for those who smoked 20 or more cigarettes/d (the P value for the current smokers was only p<0.002). The respective multivariate adjusted relative risks for type 2 diabetes, compared with the never-smokers, were 1.07 (95% CI=0.64 to 1.92), 1.47 (95% CI=0.71 to 3.04), 1.84 (95% CI=0.92-3.04), and 1.87 (95% CI=1.13-3.67), respectively (the P value for the current smokers was only p=0.004).

Conclusions : The smoking status and the number of cigarettes smoked daily are associated with an increased risk for developing IFG or type 2 diabetes in Korean men.

J Prev Med Public Health 2008;41(4):249-254

Key words : Smoking, Blood glucose, Type 2 diabetes mellitus

서론

고혈압 및 고지혈증과 더불어 심혈관계 질환의 주요 위험요인인 제2형 당뇨병의 유병률은 세계적으로 빠르게 증가하고 있는 추세이며 [1], 세계 보건기구(World Health Organization, WHO)에 따르면 2005년 전 세계 당뇨 환자가 1억 7천만 명 정도로 추정되며 [2,3] 향후 2025년까지 3억 명에 이를 것으로 추산되고 있다 [2,4]. 우리나라의 경우도 식생활이 서구화되면서, 1970년대에는 당뇨 유병률이 전체 국민의 1% 미만으로 추정되던 것이, 2003년 20-79세의 당뇨병 확인 유병 환자는 총 2,694,220명

(전 국민의 7.75%)으로 추정되었으며, 매년 전체 환자의 10%에 달하는 신규환자가 추가로 발생하고 있다 [5]. 당뇨병으로 인한 의료기관 이용 환자는 성별-연령을 보정하였을 때 전 국민 평균에 비하여 3.11배 더 사망하는 것으로 추정되며 당뇨병으로 최초 진단받은 환자는 7.47배 더 사망하는 것으로 추정된다. 이처럼 당뇨병으로 최초 진단받은 환자의 사망률이 2배 이상 높은 것은 당뇨병에 대한 조기발견 시스템이 미흡함을 반영하는 것이다 [5]. 따라서, 미국, 영국, 호주 등 주요 선진국들과 같이, 우리나라에서도 당뇨병 등 만성질환의 적정관리를 촉진하기 위한 제도의 도입이

절실히 필요하다 [5].

당뇨병의 위험인자로는 나이, 당뇨병의 가족력, 비만, 음주, 운동부족 등이 있으며 [6-11], 흡연 또한 인슐린 분비 및 감수성에 영향을 주기 때문에 당뇨병 예방에 그 중요성이 있다고 할 수 있다 [11]. 그러나 흡연량이 당뇨병이나 공복혈당장애(impaired fasting glucose, IFG)의 발생에 미치는 영향에 대해서는 아직 논란이 많다. 네덜란드, 미국 및 일본의 몇몇 연구에서는 흡연이 당뇨병 발병과 양의 상관관계를 보였으며 [7,11-13], 그 중 한 연구는 선형적인 관계였으며 [13], 다른 두 연구는 선형적이지 않은 관계 [11,12]를 보였다. 반면 영국의 한 코호트 연구에서는 흡연과

당뇨병 발병 위험 간에 아무런 상관관계가 없었으며 [14], 오히려 음의 상관성을 보인 연구도 있다 [15].

우리 나라의 경우 건강보험 코호트나 한국수력원자력공사 코호트를 이용한 연구에서 흡연이 제2형 당뇨병 및 인슐린 저항성을 유발하는 독립적인 위험인자로 밝혀졌으나 [16-18], 위 연구는 각각 2년 간격으로 추적검사, 1년 간격으로 2년간 단기간의 추적 검사로 이루어졌다는 점, 공복혈당장애에 대한 고려가 없었다는 제한점이 있으므로, 이번 연구에서는 4년간 매년 건강검진을 받은 성인 남성을 대상으로 흡연량과 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생 위험도 간의 관련성을 파악하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 설계

본 연구는 일개 대학병원 산업의학과에서 매년 건강검진을 수진하는 일개 도시의 남성들을 대상으로 흡연량에 따른 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발병률을 조사한 후향적 코호트 연구이다.

흡연과 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발병간의 관계를 알아보기 위하여, 2002년부터 2006년까지 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생률을 조사하였다.

2. 연구 대상

2002년에 인천 소재의 일개 대학병원 산업의학과에서 건강검진을 실시한 수진자들 중 2003년부터 2006년까지 총 4회 반복하여 실시한 2,969명을 잠정적인 연구 대상으로 선정하였다.

이 중 여성 419명을 제외한 2,550명의 남성 중에서 2002년 당시 당뇨병 및 고혈압 등을 치료하고 있다고 응답한 자 21명, 공복혈당(fasting glucose)이 100 mg/dL 이상인 자 812명을 제외한 1,717명의 남성을 최종 연구 대상으로 설정하였다.

3. 평가 방법

연구 대상자들은 건강보험공단에서 실시하는 "피보험자" 및 "피부양자" 검진의 대상자들이었다. 검진 항목에는 설문지

조사, 의사의 문진, 기초혈액검사와 소변 검사, 신체계측 및 흉부 X-선 촬영 등이 포함되었다.

1997년 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)와 1998년 WHO 진단 기준 [19,20]에 의거하여, 당뇨 전 단계의 하나인 공복혈당장애는 8시간 공복혈당이 100-126 mg/dL 미만인 경우로, 당뇨병은 8시간 공복혈당이 126 mg/dL 이상인 경우로 정의하여, 2003년부터 매년 측정된 공복시 혈당이 한번이라도 당뇨병 기준에 해당하는 경우는 제2형 당뇨병 발생자로 정의하였고, 한번도 당뇨병 기준에 해당하지는 않았지만 한번이라도 공복혈당장애에 해당하는 자는 공복혈당장애로 정의하였다. 또한 연구 시작 이후 2003년부터 2006년까지 설문지 조사에서 새롭게 당뇨약을 복용하고 있다고 답한 자도 제2형 당뇨병 발생자로 간주하였다.

설문 항목에서는 과거 병력이 있는 경우는 진단명과 진단시기, 약물 및 수술 요법 등 치료 경과에 대한 구체적인 질문이 포함되었다. 흡연력에 대해서는 흡연 여부(현재 흡연자, 과거 흡연자, 비흡연자), 하루 흡연량(개비/일), 총 흡연기간(년)을 확인하여, 현재 흡연자의 경우 1-9개비/일, 10-19개비/일, 20개비 이상/일의 3군으로 구분하였다. 알코올 섭취량은 설문에서 파악된 평균 음주 빈도, 회당 음주량, 알코올 도수 및 비중(0.79 g/ml)을 이용하여 하루 평균 섭취하는 순수 알코올량(grams of ethanol per day)을 계산하였다. 운동에 대해서는 조깅, 걷기, 자전거타기, 수영, 테니스 등 운동시 땀이 충분히 나는 운동을 포함 일주일에 평균적으로 30분 이상 시행하는 운동 빈도를 확인하여 하지 않음, 1-2/주, 3-4/주, 5회 이상/주 4군으로 구분하였다.

신체 검사 시 신장과 체중은 자동 신체계측기를 이용하여 측정하였다. 수진자는 가벼운 내복을 착용하였고, 신발은 벗고 측정하였으며, 체질량지수(body mass index, BMI)는 체중(kg)/신장(m²)의 공식을 이용하였다.

혈압은 10분간 휴식 후 5분 간격으로 앉은 자세에서 자동혈압계로 2번 측정하여 그 평균을 각 수진자의 혈압으로 하였다.

혈액 검사는 검사 전 8시간 이상 금식한

상태에서, 전완주정맥에서 시행하였고, Hitachi 7600-110(Hitachi, Tokyo, Japan)를 이용하여 공복 시 혈당, 총 콜레스테롤, 간 전이효소 (ALT/AST), 감마지티피(γ -GTP) 등을 측정하였다.

4. 자료의 통계적 분석

자료는 윈도우즈용 SPSS 12.0 소프트웨어(SPSS Co., Chicago, IL, USA)를 사용하였고 흡연량을 1-9개비/일, 10-19개비/일, 20개비 이상/일과 같이 세 집단으로 나누어 연구시작 시점에서의 각 집단간 연령, 흡연량, 음주량, 운동량, 혈압, 체질량지수, AST, ALT 등의 차이를 각 변수의 특성에 따라 카이제곱 검정과, 분산 분석(ANOVA)으로 분석하였고, 유의성 검정은 $p < 0.05$ 로 하였다.

흡연량에 따른 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생 위험도는 Cox's proportional hazards model을 이용하여 구했다. 처음에는 연령만을 보정한 상대 위험도를 구했고, 단변량에서 당뇨 발병과 관련성을 보인 혼란변수(나이, 체질량지수, 음주량, 운동량, 당뇨병의 가족력, 흡연량, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복 시 혈당)를 보정한 상대 위험도를 구했다.

연구결과

1. 흡연상태 및 흡연량에 따른 기저 특성

연구시작 시점에서 연구대상의 흡연량에 따른 특성은 Table 1과 같다. 과거 흡연군의 경우가 비흡연군이나 현재 흡연군에 비해 평균연령이 유의하게 높았고, 흡연량이 증가할수록 평균연령이 높았다. 현재 흡연군에서는 흡연량에 따라 공복 시 혈당, 혈색소 및 γ -GTP가 선형적으로 증가하는 양상이었다. 하지만 공복 시 혈당은 과거 흡연군이 현재 흡연군 및 비흡연군보다 유의하게 높았다.

음주량은 흡연량이 증가함에 따라 증가하여 하루에 20개비 이상 흡연하는 군에서 가장 높았고, 주 1회 이상 규칙적으로 운동하는 군은 과거 흡연군에서 가장 높았고, 현재 흡연자 중에서는 흡연량이 증가함에 따라 그 비율은 감소하였다.

Table 1. Baseline characteristics of 1717 Korean male according to smoking status*

Characteristics	Non-smokers (n=439)	Former smokers (n=308)	Current smokers			p-value
			1-9 Cigarettes/d (n=187)	10-19 Cigarettes/d (n=621)	≥20 Cigarettes/d (n=162)	
Mean age, y	39.1 ± 8.8	39.8 ± 8.6	35.6 ± 7.0	36.5 ± 7.8	37.3 ± 7.2	<0.001
Body mass index, kg/m ²	23.9 ± 2.8	23.9 ± 2.6	23.3 ± 2.6	23.7 ± 3.0	24.1 ± 3.3	0.56
Family history of diabetes, %	4.1	6.2	5.4	5.0	4.8	
Alcohol consumption (ethanol), g/d	7.6 ± 10.4	11.1 ± 12.0	11.3 ± 10.8	14.1 ± 13.4	18.2 ± 19.4	<0.001
Physical exercise, %						
Hardly ever	38.5	29.5	39.0	45.2	46.9	
Once or twice per week	39.9	44.2	44.9	41.1	35.8	
3 or 4 per week	12.5	14.9	8.6	9.3	11.1	
5 or more per week	9.1	11.4	7.5	4.3	6.2	
Systolic blood pressure, mmHg	125.2 ± 14.3	124.9 ± 15.6	122.4 ± 14.1	124.6 ± 14.7	126.6 ± 13.5	0.101
Diastolic blood pressure, mmHg	78.7 ± 10.6	78.8 ± 10.1	76.5 ± 10.4	78.2 ± 10.4	78.3 ± 10.8	0.136
Fasting plasma glucose level, mg/dL	89.7 ± 6.9	88.6 ± 7.1	87.8 ± 7.9	87.9 ± 7.9	88.7 ± 7.2	<0.002
Hemoglobin, mg/dl	15.1 ± 0.9	15.1 ± 0.1	15.2 ± 0.2	15.3 ± 0.9	15.4 ± 0.1	<0.001
Total cholesterol level, mg/dL	185.9 ± 30.7	190.5 ± 31.8	183.0 ± 33.5	187.2 ± 33.5	189.2 ± 34.0	0.108
AST, IU/l	24.8 ± 11.6	24.9 ± 9.8	26.8 ± 43.0	24.5 ± 9.2	27.6 ± 17.0	0.221
ALT, IU/l	33.5 ± 26.4	33.1 ± 22.0	33.0 ± 60.7	32.8 ± 22.5	39.7 ± 38.2	0.156
γ-GTP, IU/l	33.5 ± 25.5	38.0 ± 29.5	32.3 ± 25.3	41.6 ± 33.7	50.6 ± 42.4	<0.001

* Unless otherwise indicated, values are expressed as mean ± SD.
AST: Aspartate aminotransferase ; ALT: Alanine aminotransferase ; γ-GTP: γ-Glutamyltransferase .

Table 2. Smoking status and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in the study sample

Condition	Non-smokers	Former smokers	Current smokers			p-value for trend*
			1-9 Cigarettes/d	10-19 Cigarettes/d	≥20 Cigarettes/d	
Impaired fasting glucose						
Cases, n	124	102	54	213	65	
Person-years	1,144	788	482	1,557	391	
Rate per 1000 person-years	108.4	129.4	112.0	136.8	166.2	
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00 (referent)	1.04 (0.89-1.20)	0.96 (0.79-1.15)	1.19 (1.05-1.35)	1.44 (1.21-1.70)	<0.001
Multivariate-adjusted relative risk (95% CI) [†]	1.00 (referent)	1.02 (0.88-1.19)	0.96 (0.79-1.16)	1.15 (1.01-1.30)	1.31 (1.10-1.57)	0.002
Type 2 diabetes						
Cases, n	9	7	6	21	7	
Person-years	1314	916	554	1,851	478	
Rate per 1000 person-years	6.8	7.6	10.8	11.3	14.6	
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00 (referent)	1.06 (0.69-1.79)	1.28 (0.62-2.63)	1.64 (0.83-2.75)	1.69 (1.03-3.24)	0.008
Multivariate-adjusted relative risk (95% CI) [†]	1.00 (referent)	1.07 (0.64-1.92)	1.47 (0.71-3.04)	1.84 (0.92-3.12)	1.87 (1.13-3.67)	0.004

* Calculated across increasing categories of smoking for current smokers only.
† Multiple factors such as age, body mass index, alcohol consumption, regular physical exercise, family history of diabetes, fasting plasma glucose level, hemoglobin level at the beginning of the study.

그 외 다른 특성에서는 흡연량에 따른 차이가 유의하지 않았다 (Table 1).

2. 흡연량에 따라 공복혈당장애 및 제 2형 당뇨병 발생률 차이가 있는가?

1,717명의 남자를 대상으로 4년 동안 추적하였을 때 공복혈당장애는 558명 (32.5%), 제2형 당뇨병은 50명(2.9%)이 발생하였다. 즉 추적기간 동안 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병이 발생한 자는 총 608명(35.4%)이었다.

흡연량에 따른 공복혈당장애 발생률은 1,000 인-년으로 환산 시, 비흡연 군, 과거

흡연군, 1-9개비/일 군, 10-19개비/일 군, 20개비 이상/일 군에서 각각 108.4명, 129.4명, 112.0명, 136.8명, 166.2명이었고, 당뇨병 발생률은 각각 6.8명, 7.6명, 10.8명, 11.3명, 14.6명이었다 (Table 2).

3. 흡연량에 따라 공복혈당장애 및 제 2형 당뇨병 발생 위험도에 차이가 있는가?

비흡연군을 대조군으로 하여 연령을 보정한 공복혈당장애 발생의 상대위험도는 과거 흡연군, 1-9개비/일 군, 10-19개비/일 군, 20개비 이상/일 군에서 각각 1.04 (95%

CI=0.89-1.20), 0.96 (95% CI=0.79-1.15), 1.19 (95% CI=1.05-1.35), 1.44 (95% CI=1.21-1.70) 이었고, 혼란 변수인 연령, 체질량지수, 음주량, 운동량, 당뇨병의 가족력, 흡연습관, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복 시 혈당을 보정한 후에는 각각 1.02 (95% CI=0.88-1.19), 0.96 (95% CI=0.79-1.16), 1.15 (95% CI=1.01-1.30), 1.31 (95% CI=1.10-1.57)이었으나, 과거 흡연군 및 1-9개비/일의 경우 발생 위험도는 유의하게 높지 않았다.

흡연량에 따라 당뇨 발생 위험도를 구했을 때는 연령만 보정한 경우 각각 1.06 (95% CI=0.69-1.79), 1.28 (95% CI=0.62-2.63), 1.64 (95% CI=0.83-2.75), 1.69(95% CI=1.03-3.24)이었고, 혼란변수를 보정한 후에는 각각 1.07 (95% CI=0.64-1.92), 1.47 (95% CI=0.92-3.12), 1.84 (95% CI=0.92-3.12), 1.87 (95% CI=1.13-3.67)이었고, 과거 흡연군을 제외한 다른 군에서는 흡연량에 따른 당뇨 발생 위험도 모두 유의하였다.

흡연량에 따라 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생 위험도는 모두 흡연량이 증가함에 따라 선형적으로 증가하는 양상이었다. 흡연량에 따른 경향을 보면 각각 p=0.002, p=0.004이었다 (Table 2).

4. 체질량지수에 따라 흡연량이 공복 혈당장애 발생 위험도에 미치는 영향에 차이가 있는가?

체질량지수 25.0 kg/m²를 기준으로 정상인 군과 비만인 군으로 층화하여 혼란변수를 보정한 후 비흡연군을 대조군으로 하여 1-9개비/일 군, 10-19개비/일 군, 20개비 이상/일 등 흡연량에 따른 공복혈당장애 발생 상대위험도를 구했을 때, 25.0 kg/m² 미만인 군에서 각각 1.04 (95% CI=0.86-1.25), 1.15 (95% CI=0.98-1.36), 1.50 (95% CI=1.19-1.87)이었으나, 1-9개비/일군에서는 발생 위험도가 유의하지 않았다 (흡연량에 따른 경향 p=0.002). 25.0 kg/m² 이상의 비만 군에서는 각각 1.06 (95% CI=0.70-1.47), 1.12 (95% CI=0.91-1.39), 1.11 (95% CI=0.83-1.49)였으나 발생위험도가 모두 유의하지 않았다 (흡연량에 따른 경향 p=0.279)(Table 3).

5. 체질량지수에 따라 흡연량이 제2형 당뇨병 발생 위험도에 미치는 영향에 차이가 있는가?

체질량지수 25.0 kg/m²를 기준으로 정상인 군과 비만인 군으로 층화하여 혼란변수를 보정한 후 비흡연군을 대조군으로 하여 1-9개비/일 군, 10-19개비/일 군, 20개비 이상/일 등 흡연량에 따른 제2형 당뇨병 발생 상대위험도를 구했을 때, 25.0 kg/m² 미만인 군에서 각각 1.94 (95% CI=0.66-5.46), 2.10 (95% CI=0.81-5.65), 3.21 (95% CI=1.62-6.35)로 발생위험도가 모두 유의하였다 (흡연량에 따른 경향 p=0.001). 25.0 kg/m² 이상의 비만군에서는 각각 1.03 (95% CI=0.51-2.45), 1.06 (95% CI=0.59-2.20), 1.49 (95% CI=0.59-3.79)로 발생위험도가 나타났으나 모두 유의하지 않았다 (흡연량에 따른 경향 p=0.685)(Table 4).

고 찰

1. 흡연량과 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병과의 연관성

본 연구는 4년간 연속적으로 건강검진을 받은 남성을 대상으로 흡연상태 및 흡연량에 따른 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생률을 조사한 국내 최초의 대규모 후향적 코호트 연구이다. 연구 결과 흡연량의 증가에 비례하여 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생률이 증가하였다. 과거 흡연자의 경우는 공복혈당장애와 제2형 당뇨병의 발생률이 모두 비흡연자와 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과로 볼 때 같은 흡연자라도 흡연량이 많아질수록 공복혈당장애나 제2형 당뇨병이 발생할 확률이 높아지지만, 흡연자라도 금연을 시작한다면 비흡연자와 같은 수준으로 공복혈당장애나 제2형 당뇨병의 발생 확률이 감소할 수 있음을 암시한다. 하지만 금연을 어느 정도 기간 동안 해야 비흡연자만큼 공복혈당장애나 제2형 당뇨병 발생률이 같은 수준으로 감소하는지에 대해서는 추가적인 연구가 이루어져야 한다고 생각된다. 체질량지수에 따라 연구 대상군을 다시 구분하여 분석한 결과 역시 흡연자에서 공복혈당장애와 제2형 당뇨병

Table 3. Risk for impaired fasting glucose by body mass index and smoking status

Condition	Non-smokers	Current smokers			p-value for trend*
		1-9 Cigarettes/d	10-19 Cigarettes/d	≥20 Cigarettes/d	
Body mass index < 25 kg/m²					
Cases, n	86	35	136	40	
Person-years	778	377	1,097	241	
Rate per 1000 person-years	110.5	92.8	124.0	166.0	
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00(referent)	1.03(0.86-1.24)	1.19(1.02-1.40)	1.57(1.26-1.95)	<0.001
Multivariate-adjusted relative risk (95% CI) [†]	1.00(referent)	1.04(0.86-1.25)	1.15(0.98-1.36)	1.50(1.19-1.87)	0.002
Body mass index ≥ 25 kg/m²					
Cases, n	51	16	77	25	
Person-years	366	105	460	149	
Rate per 1000 person-years	139.3	152.4	167.4	167.8	
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00(referent)	1.03(0.82-1.34)	1.16(0.88-1.44)	1.18(0.95-1.55)	0.105
Multivariate-adjusted relative risk (95% CI) [†]	1.00(referent)	1.06(0.70-1.47)	1.12(0.91-1.39)	1.11(0.83-1.49)	0.279

* Calculated across increasing categories of smoking for current smokers only.

[†] Multiple factors such as age, body mass index, alcohol consumption, regular physical exercise, family history of diabetes, fasting plasma glucose level, hemoglobin level at the beginning of the study.

Table 4. Risk for type 2 diabetes by body mass index and smoking status

Condition	Non-smokers	Current smokers			p-value for trend*
		1-9 Cigarettes/d	10-19 Cigarettes/d	≥20 Cigarettes/d	
Body mass index < 25 kg/m²					
Cases, n	4	4	16	3	
Person-years	903	424	1287	296	
Rate per 1000 person-years	4.43	9.43	12.43	10.14	
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00 (referent)	1.45(0.51-4.08)	1.59(0.62-4.14)	2.44(1.26-4.73)	0.006
Multivariate-adjusted relative risk (95% CI) [†]	1.00 (referent)	1.94(0.66-5.46)	2.10(0.81-5.65)	3.21(1.62-6.35)	0.001
Body mass index ≥ 25 kg/m²					
Cases, n	5	2	10	4	
Person-years	408	130	564	179	
Rate per 1000 person-years	12.25	15.38	17.73	22.35	
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00 (referent)	1.04(0.43-2.02)	1.09(0.35-3.42)	1.59(0.65-3.91)	0.440
Multivariate-adjusted relative risk (95% CI) [†]	1.00 (referent)	1.03(0.51-2.45)	1.06(0.59-2.20)	1.49(0.59-3.79)	0.685

* Calculated across increasing categories of smoking for current smokers only.

[†] Multiple factors such as age, body mass index, alcohol consumption, regular physical exercise, family history of diabetes, fasting plasma glucose level, hemoglobin level at the beginning of the study.

발생 위험이 비흡연자에 비해 유의하게 높은 것으로 나왔다. 그러나 체질량지수가 정상인 군에서는 현재 흡연자의 경우 절대적 및 상대적인 위험률이 모두 비흡연자보다 유의하게 높았던 반면, 비만인 군에서는 상대적 위험률은 유의하게 높지 않았다. 즉 비만 여부도 공복혈당장애와 제2형 당뇨병 발생에 영향을 끼치고 있음이 증명되었으므로, 당뇨병 위험도의 예측 시에는 흡연 상태뿐만 아니라 비만 여부도 함께 고려해야 함을 알 수 있다.

2. 흡연량과 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발병과의 관련성에 대한 기존 연구들

흡연량과 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발병과의 관련성에 대한 기존 연구들의 결과는 다양했다. 몇몇 연구에서는 흡연을 20-25개비/일 이상 하는 경우에 비흡연

자에 비해 제2형 당뇨병의 발병이 1.4-3.3 배 높게 나타나는 양의 상관 관계가 있었으나 [7,11-13,15,16,18,21], 다른 연구에서는 음의 관계를 보였다 [15,22]. 또한 영국에서 시행한 연구에서는 관계가 없는 것으로 나왔다 [14]. 연구들이 상반된 결과를 보이는 이유로는 연구 대상의 인종, 직장의 동질성, 사회경제적 수준 및 제2형 당뇨병의 진단 기준 등 여러 요인들이 다르며 이러한 요인들이 혼란변수로 작용했을 가능성이 있다 [23]. 그 예로 Mokdad 등의 연구 [24]에 의하면 히스패닉계와 흑인계 미국인은 다른 인종에 비해 제2형 당뇨병 발생률이 높은 것으로 밝혀지기도 했고, 생활 양식, 식이 섭취, 운동량, 음주량, 흡연력, 경제적 수준, 당뇨병의 가족력 등의 차이가 제2형 당뇨병의 발생에 영향을 끼친다는 연구 결과들도 있다 [25,26].

또한 서양인 대상의 연구들 [7,11,14]에서는 제2형 당뇨병의 진단을 설문조사 결과로

하였고, 일본의 한 연구 [12]에서는 공복 시 소변 검사에서 당이 검출되고 공복 시 혈당이 110 mg/dl 이상인 자들을 대상으로 75 g 경구 당부하 검사를 하여 제2형 당뇨병을 진단하였으며, 또 다른 일본 연구 [13]에서는 본 연구와 마찬가지로 1997년 ADA와 1998년 WHO에서 발표한 당뇨병 기준 [19,20] (공복 시 혈당이 126 mg/dl 이상)에 해당한 경우를 제2형 당뇨병으로 정의하였다.

아시아인을 대상으로 행해진 연구는 그리 많지 않았는데, 일본의 한 연구에 의하면 하루에 흡연량이 16개비/일 이상 되는 경우 비흡연자에 비해 제2형 당뇨병 발병률이 3.2배 증가하였다 [12]. 이번 연구도 일본의 연구 [13]와 같이 ADA와 WHO 기준 [19,20]을 이용한 역학 연구이다. 일반적으로 비만은 제2형 당뇨병 발생의 중요한 위험인자로 알려져 있어 정상 BMI군보다 비만군에서 흡연의 영향에 의한 제2형 당뇨병 발생이 더 많을 것으로 생각되었으나 이번 연구에서 정상 BMI군과 비만군을 층화하여 분석한 결과 마른 체형의 사람에서 흡연량에 따른 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생의 상대적 위험도가 증가하는 양상이었다. 미국의 연구 [11,27]에서는 이런 결과에 있어 다음과 같은 해설을 하고 있다. 흡연자가 비흡연자보다 체질량지수가 낮게 측정되었으나 허리-엉덩이 둘레 비율이 훨씬 높았고, 이는 복부에 지방이 많이 분포하고 있다는 것을 시사하는 것 [28] 이므로 마른 체형의 사람에서 흡연량에 따른 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생의 위험도가 상대적으로 증가한다는 것이다. 하지만 이러한 가설만으로는 본 현상에 대한 충분한 설명을 할 수 없으므로 향후 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

3. 흡연이 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병을 유발하는 기전에 대한 가설

흡연이 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병을 유발하는 기전에 대해서는 아직 명확하게 밝혀진 것이 없다. 그러나 현재 여러 연구들에서 제시하고 있는 가설들을 정리하면 다음과 같다.

첫째, 흡연이 말초 조직에서 인슐린 저항성을 유발하는 원인이 되고 또한, 인슐린

분비에 장애를 유발한다 [29,30]. 둘째, 흡연자에서 흡연을 하지 않는 휴지기에는 인슐린 저항성이 나타나지 않는 것으로 보아, 흡연이 인슐린 저항성에 미치는 효과는 일시적이며 가역적이다 [31,32]. 셋째, 경구 당부하 검사를 시행한 실험 대조 연구에 의하면, 흡연은 일시적으로 내당능 장애를 유발하고 혈중 인슐린 수치 및 C-펩티드 수치를 상승시킨다 [33]. 넷째, 흡연은 counter-regulatory 호르몬분비를 자극하여 일시적으로 혈중 혈당을 증가시킨다 [34,35]. 다섯째, 흡연에 의한 산화 스트레스가 췌장의 베타 세포를 포함 여러 세포에서 신호 전환 과정에 관여하는 c-Jun N-terminal kinase (JNK) (=stress activated protein kinase, SAPK) [36], p38 mitogen activated protein kinase (p38 MAPK) 과 protein kinase C (PKC) 에 영향을 끼쳐 인슐린 분비 유전자의 발현이 억제된다 [37].

이렇게 흡연 시에 일시적이지만 반복적으로 발생하는 인슐린 저항성 및 혈당의 증가는 베타 세포 손상 등의 비 인슐린 의존성 당뇨병 변화를 유발하는 방아쇠 역할을 할 것으로 생각되고, 그 중에서도 활성화된 JNK과정에 의한 췌장의 베타 세포 파괴가 인슐린 저항성을 유발하는데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

4. 본 연구의 제한점

첫째, 본 연구 방법에 의하면 제2형 당뇨병으로 간주된 자들 중에 실제로는 제2형 당뇨병이 아닌 자들이 포함되었을 소지가 있다. 더구나 일반적으로 제2형 당뇨병은 40세 이상에서 많이 발생하는데, 본 연구 대상자들의 평균 연령이 40세 이하였다. 그러나 2001년 국민건강영양조사 [38]에 의하면 한국인에 있어 40세 이하에서 제2형 당뇨병의 발생률이 높게 나타나는 것을 알 수 있다. 만일 제2형 당뇨병 발생자로 간주된 자들 중에 실제로 제1형 당뇨병자가 다수 포함되어 있다면 이는 흡연에 의한 제2형 당뇨병 발생의 정도가 과소 평가되었을 가능성을 내포한다.

둘째, 공복 시 인슐린 수치를 높여 제2형 당뇨병 발병에 기여할 수 있는 식이 지질, 식이 섬유, 탄수화물 [39,40] 등 환자의 식

사 패턴이나 식사 조성을 이번 연구에 포함시키지 않았다.

셋째, 추적 기간 동안 환자의 흡연 상태의 변화에 대해서 지속적으로 분석하지 못하였다. 그러나 2002년과 2006년 흡연습관 변화의 차이를 비교하기 위해 McNemar test를 시행한 결과 2002년 흡연하다가 2006년 금연한 자는 97명(10.0%)으로 흡연하지 않다가 흡연을 한 자 48명(6.2%)보다 유의하게 많았다 (McNemar test, $p < 0.001$, Table 제시 안 함).

넷째, 흡연량을 자기 기입식 설문지를 통해 파악했기 때문에 과대보고 또는 과소보고의 가능성을 배제할 수 없다.

다섯째, 본 연구의 대상자들은 4년간 매년 빠짐없이 건강검진에 참여한 사람들이므로 그렇지 않은 사람들에 대해서 건강 관리에 보다 관심이 높은 사람들이 많이 속해있을 소지가 있다.

본 연구에서는 공복혈당장애나 당뇨병, 고혈압 등이 없다고 판단한 우리나라 성인 남성을 대상으로 흡연량이 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생에 미치는 영향을 조사하여, 그 결과 하루 흡연량이 증가할수록 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생의 위험도가 증가하였음을 확인하였다. 본 연구의 결과에 근거하여 일반 인구를 대상으로 금연을 통한 건강 증진 및 당뇨병 예방 사업이 필요하겠다.

참고문헌

1. Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: Can the Doomsday scenario be averted? *J Intern Med* 2000; 247(3): 301-310.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9): 1414-1431.
3. World Health Organization. WHO diabetes programme. [cited 2007 Aug 5]; Available from: URL: <http://www.who.int/diabetes/en>.
4. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993; 16(1): 157-177.
5. Park SW, Kim DJ, Min KW, Baik SH, Choi KM, Park IB, et al. Current status of diabetes

- management in Korea using national health insurance database. *J Korean Diabetes Assoc* 2007; 31(4): 362-367. (Korean)
6. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122(7): 481-486.
 7. Feskens EJ, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130(6): 1101-1108.
 8. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 325(3): 147-152.
 9. Kim DH, Ahn YO, Park SW, Choi MG, Kim DS, Lee MS, et al. Incidence and risk factors for diabetes mellitus in Korean middle-aged men: Seoul cohort DM follow-up study. *Korean J Prev Med* 1999; 32(4): 526-537. (Korean)
 10. Kim JS, Kim YJ, Park SI, Hong YP. Mean fasting blood glucose level and an estimated prevalence of diabetes mellitus among a representative adult Korean population. *Korean J Prev Med* 1993; 26(3): 311-320. (Korean)
 11. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995; 310(6979): 555-559.
 12. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Effects of smoking on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: Replication and extension in a Japanese cohort of male employees. *Am J Epidemiol* 1997; 145(2): 103-109.
 13. Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S, et al. Impact of cigarette smoking on the incidence of Type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men: The Osaka Health Survey. *Diabet Med* 1999; 16(11): 951-955.
 14. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 1995; 310(6979): 560-564.
 15. Medalie JH, Papier CM, Goldbourt U, Herman JB. Major factors in the development of diabetes mellitus in 10,000 men. *Arch Intern Med* 1975; 135(6): 811-817.
 16. Hur NW, Kim HC, Nam CM, Jee SH, Lee HC, Suh I. Smoking cessation and risk of type 2 diabetes mellitus: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(2): 244-249.
 17. Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: The Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999; 282(22): 2149-2155.
 18. Kim SG, Lim HS, Cheong HK, Kim CS, Seo HJ. Incidence and risk factors of insulin resistance syndrome in 20-59 year-old Korean male workers. *J Korean Med Sci* 2007; 22(6): 968-972.
 19. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1183-1197.
 20. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-553.
 21. Jarrett RJ, McCartney P, Keen H. The Bedford survey: Ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982; 22(2): 79-84.
 22. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987; 36(1): 54-59.
 23. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Alcohol consumption and risk for development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 48-54.
 24. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286(10): 1195-1200.
 25. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393-403.
 26. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18): 1343-1350.
 27. Foy CG, Bell RA, Farmer DF, Goff DC Jr, Wagenknecht LE. Smoking and incidence of diabetes among U.S. adults: Findings from the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2501-2507.
 28. Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA* 1989; 261(8): 1169-1173.
 29. Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U. Smoking induces insulin resistance: A potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993; 233(4): 327-332.
 30. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(12): 1946-1950.
 31. Eliasson M, Asplund K, Evrin PE, Lundblad D. Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin: The Northern Sweden MONICA Study. *Atherosclerosis* 1995; 113(1): 41-53.
 32. Nilsson PM, Lind L, Pollare T, Berne C, Lithell HO. Increased level of hemoglobin A1c, but not impaired insulin sensitivity, found in hypertensive and normotensive smokers. *Metabolism* 1995; 44(5): 557-561.
 33. Frati AC, Iniestra F, Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 1996; 19(2): 112-118.
 34. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976; 295(11): 573-577.
 35. Sandberg H, Roman L, Zavodnick J, Kupers N. The effect of smoking on serum somatotropin, immunoreactive insulin and blood glucose levels of young adult males. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 184(3): 787-791.
 36. Hibi M, Lin A, Smeal T, Minden A, Karin M. Identification of an oncoprotein- and UV-responsive protein kinase that binds and potentiates the c-Jun activation domain. *Genes Dev* 1993; 7(11): 2135-2148.
 37. Kaneto H, Xu G, Fujii N, Kim S, Bonner-Weir S, Weir GC. Involvement of c-Jun N-terminal kinase in oxidative stress-mediated suppression of insulin gene expression. *J Biol Chem* 2002; 277(33): 30010-30018.
 38. Kim SM, Lee JS, Lee J, Na JK, Han JH, Yoon DK, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Korea: Korean National Health and Nutrition Survey 2001. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 226-231.
 39. Anderson JW, Gustafson NJ, Bryant CA, Tietjen-Clark J. Dietary fiber and diabetes: A comprehensive review and practical application. *J Am Diet Assoc* 1987; 87(9): 1189-1197.
 40. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277(6): 472-477.