

아크롤레인의 생체 지표인 3-Hydroxypropyl Mercapturic Acid (3-HPMA)의 소변 농도와 대사증후군과의 연관성: 국민건강영양조사 2020~2021

모현식 , 박상신* 

서울시립대학교 도시보건대학원

Association of Metabolic Syndrome with Urinary Concentration of Acrolein Biomarker 3-Hydroxypropyl Mercapturic Acid (3-HPMA): Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2020~2021

Hyunsik Mo and Sangshin Park*

Graduate School of Urban Public Health, University of Seoul

ABSTRACT

Background: There are many published studies on the association between urinary concentration of 3-hydroxypropylmercapturic acid (3-HPMA), a metabolite of acrolein, and metabolic syndrome. However, inconsistent results have been reported. Additionally, there are currently no studies that have been conducted on Koreans.

Objectives: The purpose of this study is to investigate the association between the urinary concentration of 3-HPMA, a metabolite of acrolein, and metabolic syndrome.

Methods: We analyzed data from 1,559 Korean adults aged 19 and older who participated in the Korea National Health and Nutrition Examination Survey from 2020 to 2021. The criteria for metabolic syndrome were based on the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, and the concentration of urinary 3-HPMA was divided into quartiles. The least squares means of the components of metabolic syndrome were calculated based on the concentration of 3-HPMA, and logistic regression analysis was performed to provide odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI).

Results: The median concentration of 3-HPMA in the participants' urine was 420.02 (IQR: 690.51~257.30) $\mu\text{g/mL}$, and the prevalence of metabolic syndrome was 37.8%. In the comparison of quartiles, an increase in 3-HPMA concentration was associated with a higher prevalence of components of metabolic syndrome (OR: 3.05, 95% CI: 2.02~4.62). However, after adjusting for all covariates, no significant difference was found between the urinary concentration of 3-HPMA and the components of metabolic syndrome (OR: 1.38, 95% CI: 0.74~2.54).

Conclusions: We did not find a significant association between the urinary concentration of 3-HPMA, a metabolite of acrolein, and metabolic syndrome.

Key words: Acrolein, metabolic syndrome, epidemiology, 3-HPMA

Received August 5, 2024

Revised September 17, 2024

Accepted September 20, 2024

Highlights:

- The concentration of 3-HPMA increased in women, at higher ages, and with lower education and income levels.
- As the concentration of 3-HPMA increased, significant differences were observed among all components of metabolic syndrome.
- However, no significant association was observed between metabolic syndrome and 3-HPMA in logistic regression with multivariate corrected.

*Corresponding author:

Graduate School of Urban Public Health,
University of Seoul, 163 Seoulsiripdae-ro,
Dongdaemun-gu, Seoul 02504, Republic
of Korea

Tel: +82-2-6490-6750

Fax: +82-2-6490-6754

E-mail: spark@uos.ac.kr

I. 서론

세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 대사증후군(metabolic syndrome)을 고혈압, 고지혈증, 복부 비만, 인슐린 저항을 주요 특징으로 하는 병리학적 상태로 정의하고 있다.¹⁾ 전 세계적으로 높은 유병률을 보이며, 질병 부담이 크기 때문에 여러 나라에서 주요한 공중 보건 문제로 여겨진다.²⁾ 대사증후군은 간암, 대장암, 췌장암 등 다양한 암의 위험 증가와 관련이 있으며,³⁾ 심근경색 및 뇌졸중 등의 심혈관질환 발병률을 높이는 요인으로도 잘 알려져 있다.⁴⁾ 대사증후군을 유발하는 주요 원인은 음식의 과잉 섭취와 신체적 활동의 감소로 여겨져 왔다.⁵⁾ 그러나 일부 연구에서는 대사증후군의 발생 및 진행에 중대한 영향을 미치는 요인으로 환경 오염물질 중 하나인 휘발성 유기 화합물(Volatile Organic Compounds, VOC)을 지적하고 있다.⁶⁾

그 중 하나인 α, β -불포화 알데하이드인 아크롤레인(acrolein)은 수용성이 높아 신체조직에 빠르게 침투할 수 있고, 산화 스트레스, 미토콘드리아 기능장애, 디옥시리보핵산(Deoxyribo Nucleic Acid, DNA) 손상, 염증 및 면역 반응과 같은 다양한 매커니즘을 통해 그 독성을 입증하고 있다.⁷⁾ 아크롤레인은 주로 흡연을 통해 노출되며, 국제암연구기관(International Agency for Research on Cancer, IARC)에서 인체 발암 추정물질(group 2A)로 분류하였다.⁸⁾ 또한, 알츠하이머,⁹⁾ 만성 폐쇄성 폐질환,¹⁰⁾ 뇌경색 등 전 세계적으로 부정적인 보건 지표에 기여하는 주요 질병들의 원인으로 작용하며,¹¹⁾ 아크롤레인과 관련된 다양한 연구 결과들은 죽상경화증,¹²⁾ 당뇨병,¹³⁾ 심혈관질환,¹⁴⁾ 이상지질혈증,¹⁵⁾ 비만 등 여러 대사성 질환과 밀접한 연관성을 지니고 있음을 시사한다.¹⁶⁾

한국 국민건강영양조사에 따르면, 2021년 기준으로 약 3명 중 1명(29.0%)이 대사증후군을 앓고 있으며, 특히 남성에서 가파르게 증가하는 추세를 보였다.¹⁷⁾ 간암과 대장암과 같은 주요 암의 발병 원인이 되기도 하는 대사증후군은³⁾ 여러 질병의 이환율과 그로 인한 사망률을 증가시켜 심각한 공중 보건 문제로 부각되었다.

그동안 아크롤레인과 대사증후군 구성 요소 간의 연관성에 대한 연구가 지속적으로 진행되어 왔으나, 대부분 미국^{3,13,15,16)} 등 외국인을 대상으로 하거나, 세포^{7,10-12)} 및 동물 실험^{9,15)}에 국한되어 있었다. 그러나 이마저도 일관된 결과를 보이지 않았으며, 한 연구에서는 아크롤레인이 혈압을 유의미하게 상승시킨다고 보고한 반면,¹⁴⁾ 다른 연구에서는 혈압 상승과 무관하다는 결과를 제시하기도 하였다.⁶⁾ 이처럼 기존의 연구들은 아크롤레인과 대사증후군 간의 관계를 한국인에게 적용하는 데 한계가 있음을 시사한다. 따라서 본 연구는 2020년에서 2021년까지 수집된 국민건강영양조사 제8기 자료를 이용하여 한국 성인 남녀에서 아크롤레인과 대사증후군 간의 연관성을 확인하

는 것을 목적으로 한다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 국민건강영양조사 원시자료 중 제8기 2차년도(2020) 7월부터 제8기 3차년도(2021) 8월까지 수행된 「가정 실내공기질 조사와 환경유해물질 생체지표 조사」 자료를 이용하였다. 분석 대상은 조사에 참여한 가구 중 생체 시료 수집에 동의한 만 19세 이상 가구원 1,980명이며, 이 중 대사증후군에 대한 조사에서 '모름' 또는 '무응답'으로 답한 대상자 411명을 제외한 1,559명(남성 701명, 여성 858명)을 최종 분석 대상으로 하였다. 또한, 본 연구 참여자와 비참여자 간의 특성(연령, 성별, 교육수준, 소득수준, 거주지역, 직업, 음주여부, 신체활동, 현재 흡연여부) 차이에 대한 t-test와 χ^2 검정을 실시한 결과, 연령을 제외하고 두 집단 간의 유의한 차이(p-value)가 확인되지 않았다.

2. 대사증후군의 정의

대사증후군은 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III, 2009)에서 제시한 다섯 가지 구성 요소 중 세 가지 이상이 위험 기준에 해당하는 것으로 정의하였으며,¹⁸⁾ 다섯 가지 구성 요소 중 한 가지라도 결측일 경우 분석 대상에서 제외하였다. 또한, 허리둘레 수치의 기준의 경우 한국인에게 적합한 기준을 적용하였다.¹⁹⁾ 본 연구에서 사용된 대사증후군 구성 요소의 진단 기준은 다음과 같다. 첫째, 수축기 혈압이 130 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 85 mmHg 이상이거나, 고혈압으로 약을 복용하고 있는 경우. 둘째, 중성지방 수치가 150 mg/dL 이상이거나 고지혈증으로 약을 복용하고 있는 경우. 셋째, HDL 콜레스테롤 수치가 남성에서 40 mg/dL 미만, 여성에서 50 mg/dL 미만이거나 고지혈증으로 약을 복용하고 있는 경우. 넷째, 공복 시 혈당수치가 100 mg/dL 이상이거나 당뇨병으로 약을 복용하고 있는 경우. 다섯째, 허리둘레 수치가 남성에서 90 cm 이상, 여성에서 85 cm 이상인 경우로 하였다.

3. 요중 아크롤레인의 농도 측정

아크롤레인의 주요 대사산물인 3-hydroxypropyl mercapturic acid (3-HPMA)의 소변 내 농도를 아크롤레인의 생체 지표로 선택하였고, 분석 기관에서 개발한 「LC-MS/MS를 이용한 소변 중 휘발성 유기화합물 대사체 동시 정량 분석법」을 참고하여 분석하였다.²⁰⁾ 연구 대상자 중 3-HPMA의 농도가 검출한계(Lower Limit of Detection, LOD) 값보다 낮은 10명에 대해서는 검출한계 값인 0.128 $\mu\text{g/L}$ 으로 설정하였고, 이후 전체 대상자들의 3-HPMA의 농도에 대해 상용로그를 취해 그 값을 반환하여

분석하였다. 요크레아티닌 농도는 일시뇨의 보정을 위해 함께 활용되었으며, 생체 내 3-HPMA 농도가 과소 또는 과대 평가 되지 않도록 하기 위해 WHO 가이드라인(biological monitoring of chemical exposure in the workplace guidelines, WHO 1996)의 유효농도 범위인 0.3~3.0 g/L의 기준을 모든 대상자가 충족하는지를 확인하였다.

4. 공변량

본 연구에서는 분석을 위해 연령, 성별, 교육 수준, 가구 소득, 거주 지역, 직업, 음주, 신체 활동, 코티닌 농도, 체질량지수

(Body Mass Index, BMI)의 변수를 사용하였다. 연령은 연속형 변수로 사용하였고, 성별은 남성과 여성으로 구분하였다. 교육 수준은 중학교 졸업 이하, 고등학교 졸업, 대학교 이상의 3개의 그룹으로 나누었으며, 가구 소득은 표본 가구 소득 4분위 기준 금액을 참고하여 하, 중하, 중상, 상의 4개의 그룹으로 분류하였다. 거주 지역은 동 또는 읍·면으로 나누었고, 직업은 사무직(전문가, 관리자 및 사무 종사자), 현장직(서비스 및 판매, 농업 어업 및 그 외 현장 종사자) 그리고 무직(주부, 학생 포함)의 3개의 그룹으로 범주화하였다. 음주 여부는 최근 1년 동안 월 1회 이상 음주한 사람으로 정의하였고, 신체 활동은 최근 1주일

Table 1. General characteristics of participants according to MetS

Variables	Overall	non-MetS	MetS	p
No. of participants [n (%)]	1,559 (100.0)	970 (67.0)	589 (33.0)	0.25
Age (y)	49.2 (0.7)	45.0 (0.6)	57.7 (0.9)	<0.001
Male (%)	49.0 (1.3)	46.5 (1.8)	54.1(2.4)	0.023
Education level (%)				<0.001
Less than middle	19.1 (1.5)	13.4 (1.5)	30.7 (2.6)	
Less than high	36.0 (1.8)	35.2 (2.0)	37.6 (2.7)	
College or above	44.9 (2.0)	51.4 (2.3)	31.7 (3.0)	
Household income (%)				<0.001
Low	12.2 (1.3)	8.2 (1.3)	20.2 (2.3)	
Middle low	25.5 (1.9)	24.3 (2.2)	28.1 (2.5)	
Middle high	26.9 (2.0)	28.9 (2.4)	22.8 (2.5)	
High	35.4 (2.8)	38.6 (3.1)	28.9 (3.2)	
Residence area (%)				<0.001
Urban	87.3 (2.3)	89.9 (2.0)	82.0 (3.5)	
Rural	12.7 (2.3)	10.1 (2.0)	18.0 (3.5)	
Occupation (%)				0.001
White collar	28.4 (1.7)	32.0 (2.0)	21.2 (2.6)	
Blue collar	34.6 (1.8)	33.1 (2.0)	37.8 (2.7)	
Unemployed or not in labor	36.9 (1.5)	34.9 (1.8)	41.0 (2.5)	
Alcohol use (%)				0.030
No	44.1 (1.6)	41.8 (2.0)	48.9 (2.7)	
Yes	55.9 (1.6)	58.2 (2.0)	51.1 (2.7)	
Physical activity to walk (%)				0.52
No	58.6 (1.8)	57.9 (2.2)	60.0 (2.7)	
Yes	41.4 (1.8)	42.1 (2.2)	40.0 (2.7)	
Urinary cotinine (ng/mL)	230.8 (18.3)	214.0 (22.4)	265.0 (32.6)	<0.001
BMI (kg/m ²)	24.1 (0.1)	23.1 (0.2)	26.2 (0.2)	<0.001
3-HPMA adjusted to creatinine (urine, µg/g cr.)	552.6 (15.7)	508.2 (17.0)	642.9 (27.4)	<0.001
Median (IQR) (urine, µg/g cr.)	420.0 (257.3, 690.5)	387.2 (235.7, 622.4)	512.4 (310.5, 813.1)	<0.001
3-HPMA (urine, µg/L)	678.2 (20.5)	678.3 (26.2)	678.0 (31.3)	<0.001
Creatinine (urine, mg/dL)	132.8 (2.3)	141.7 (2.7)	114.8 (3.3)	<0.001

Values are presented as mean (standard error) or % (standard error).

MetS: Metabolic Syndrome, BMI: Body Index Mass, IQR: InterQuartile Range.

동안 1회 30분 이상 주 5회 이상 걷기를 실천한 사람으로 정의하였다. 흡연 관련 변수로는 니코틴의 대사산물 중 하나인 요코티닌의 농도 값을 활용하였다. 요코티닌은 반감기가 길고 안정적인 농도를 보여, 흡연 여부와 흡연량을 측정하는 지표로 권장되고 있다.²¹⁾ 체질량지수는 체중(kg)을 신장 제곱(m²)으로 나누어 계산하였다.

5. 통계 분석

수집된 자료는 SAS (Statistical Analysis System, version 9.4) 패키지 프로그램의 survey procedure를 사용하여 분석하였다. 모든 분석에서 3-HPMA의 농도는 4분위로 나누어 분석하였고, 대상자의 특성은 빈도와 백분율, 평균과 표준오차로 정리하였다. 선형 회귀 분석을 실시하여 연령, 성별, 교육 수준, 가구 소득, 거주 지역, 직업, 음주, 신체 활동, 코티닌 농도, 체질량지수의 공변량을 보정하였고, 분위별 대사증후군 구성 요소의 평균값과 보정된 p-value를 제시하였다. 로지스틱 회귀 분석을 통해 3-HPMA 농도와 대사증후군의 구성 요소 간의 교차비(OR)를 제시하였다. 요코티닌 농도가 검출한계 값(0.5 ng/mL)보다 낮은 경우(n=1,141)에는 검출한계 값을 적용하였다. 또한, 회귀분석은 요코티닌의 농도에 정수 1을 더한 후 상용 로그화하여 수행되었고, 분석 결과는 역변환되어(back transformation) 제시되었다. 통계학적 유의수준은 p<0.05로 설정하였고, 95% 신뢰 구간(CI)도 함께 제시하였다.

6. 연구 윤리

본 연구는 서울시립대학교 생명연구윤리심의위원회에서 심의를 면제(UOS 2023-11-004)받아 진행하였다.

III. 결 과

본 연구에서는 대사증후군 유병 여부에 따라 연구 대상자를 정상 집단과 대사증후군 집단으로 나누어 인구학적 특성을 비교하였다(Table 1). 연구 대상자 1,559명 중 589명이 대사증후군을 가지고 있었고, 가중치가 적용된 전체 유병률은 33.0%였다. 대사증후군 집단의 평균 연령은 57.7세로, 비교 집단의 평균 연령인 45.0세보다 12.7세 더 높았다. 대사증후군 집단의 남성 비율은 54.1%로, 정상 집단의 남성 비율인 46.5%보다 통계적으로 유의하게 높았다. 정상 집단은 비교적 높은 교육 수준과 가구 소득을 보였으며, 지방에 거주하는 비율과 사무직에 종사하는 비율 또한 더 높았다. 두 집단 간의 신체 활동에 따른 유의한 차이는 확인되지 않았으나, 정상 집단의 음주율은 58.2%로 비교적 높았고, 요코티닌의 농도와 체질량 지수는 유의하게 낮았다. 대사증후군 집단의 3-HPMA 농도의 중앙값은 527.4 µg/g cr.으로, 정상 집단의 중앙값 398.9 µg/g cr.보다 높았으며, 이는 통계적으로 유의했다.

3-HPMA의 농도에 따라 대사증후군 구성 요소의 수치를 나타낸 Table 2에서, 대사증후군의 모든 구성 요소 간의 유의한 차이가 확인되었다. 허리둘레, 중성지방, 수축기 및 이완기 혈압, 공복혈당의 수치는 3-HPMA 농도가 증가함에 따라 증가하는 경향을 보였고, HDL 콜레스테롤은 감소하는 경향을 보였다. 그러나 연령, 성별, 교육 수준, 가구 소득, 거주 지역, 직업, 음주, 신체 활동, 코티닌 농도, 체질량 지수의 공변량을 보정한 Model 3에서는 각 구성 요소 간의 유의한 차이가 확인되지 않았다.

다변량 로지스틱 회귀 분석을 실시한 결과, 3-HPMA의 농도와 대사증후군 간의 유의한 연관성이 확인되었다(OR: 3.05, 95% CI: 2.02~4.62) (Table 3). 그러나 연령, 성별, 교육 수준, 가구 소득, 거주 지역, 직업, 음주, 신체 활동, 코티닌 농도, 체질량 지수를 보정한 다변량 로지스틱 회귀 분석에서는 3-HPMA의 농도와 대사증후군 간의 유의한 연관성이 확인되지 않았다(OR: 1.38, 95% CI: 0.74~2.54).

IV. 고 찰

본 연구에서는 한국의 일반 성인을 대상으로 체내 3-HPMA 농도가 대사증후군 유병률에 미치는 영향에 대하여 분석하였다. 여러 공변량을 보정한 결과 대사증후군과 3-HPMA 농도 간의 유의한 연관성이 확인되지 않았으며, 이는 일부 선행 연구와 일관되지 않은 결과를 보였다.

본 연구에서 대사증후군의 구성 요소인 혈압 상승과 3-HPMA 간의 유의한 연관성이 확인되지 않았으며, 이전의 연구들은 일관되지 않은 결과를 제시하였다. 예를 들어, 본 연구와 유사한 대사증후군 유병률(30.6%)을 보인 미국 성인을 대상으로 한 연구에서는 3-HPMA와 혈압 상승 간의 유의한 관계가 확인되지 않았다.⁶⁾ 반면, 심혈관질환 위험이 있는 346명의 비흡연자 미국인을 대상으로 한 연구에서는 두 변수 간의 유의한 연관성이 확인되었다.¹⁴⁾ 3-HPMA의 IQR은 148.9 ng/mg으로 본 연구보다 낮았으나,¹⁴⁾ 그 연관성은 아크롤레인이 동맥 혈관의 과수축과 혈관 경련을 유발하여 혈압을 높이며,²²⁾ 경동맥 화학수용체 신호를 강화하고 자율신경계의 긴장도를 높여 심박수와 평균 동맥압이 증가하는 것으로 설명할 수 있다.²³⁾ 따라서 3-HPMA가 혈압 상승을 유발하는 결과를 보여주는 연구는 심혈관질환 위험이 있는 사람들을 대상으로 하였기에 유의한 결과를 보였을 가능성이 있다.¹⁴⁾ 그에 반해, 일반 성인을 대상으로 한 본 연구는 다른 연구와 유사하게 3-HPMA와 혈압 상승 간의 유의한 연관성을 확인하지 못한 것으로 추정된다.⁶⁾

본 연구에서는 3-HPMA와 중성지방 및 HDL 콜레스테롤 간의 유의한 연관성이 나타나지 않았다. 반면, 유사한 유병률을 보인 미국 성인을 대상으로 한 연구에서는 3-HPMA와 중성지

Table 2. Least squares means (standard error) of components of MetS according to the concentration of 3-HPMA

Outcome variable	Model 1		Model 2		Model 3	
	Mean (SE)	p	Mean (SE)	p	Mean (SE)	p
Waist circumference (cm)						
Quartile 1*	81.8 (0.5)	Ref	84.3 (0.3)	Ref	84.3 (0.3)	Ref
Quartile 2	83.9 (0.7)	0.24	84.5 (0.3)	0.46	84.6 (0.3)	0.49
Quartile 3	85.1 (0.8)	0.005	84.2 (0.3)	0.99	84.2 (0.3)	0.88
Quartile 4	86.3 (0.7)	<0.001	84.5 (0.3)	0.40	84.5 (0.3)	0.68
Triglyceride (mg/dL)						
Quartile 1	115.2 (4.6)	Ref	125.6 (6.5)	Ref	129.9 (6.7)	Ref
Quartile 2	122.8 (5.0)	0.29	127.7 (6.2)	0.78	129.2 (6.3)	0.92
Quartile 3	117.0 (5.0)	0.79	118.4 (7.0)	0.31	117.0 (7.0)	0.07
Quartile 4	150.3 (11.6)	0.005	145.5 (11.7)	0.08	135.2 (9.7)	0.56
HDL-cholesterol (mg/dL)						
Quartile 1	55.5 (0.9)	Ref	53.4 (1.0)	Ref	53.3 (1.0)	Ref
Quartile 2	52.6 (0.8)	0.014	52.1 (0.7)	0.19	52.2 (0.7)	0.25
Quartile 3	52.5 (0.8)	0.018	52.7 (0.9)	0.54	52.7 (0.9)	0.59
Quartile 4	51.0 (1.0)	0.001	52.3 (1.1)	0.35	52.4 (1.1)	0.43
Systolic blood pressure (mmHg)						
Quartile 1	114.5 (0.8)	Ref	121.2 (0.8)	Ref	121.3 (0.9)	Ref
Quartile 2	116.6 (0.9)	0.09	119.9 (0.9)	0.20	120.0 (0.9)	0.19
Quartile 3	119.9 (1.1)	<0.001	121.3 (1.2)	0.93	121.3 (1.2)	0.98
Quartile 4	122.5 (1.1)	<0.001	121.7 (1.1)	0.65	121.6 (1.1)	0.79
Diastolic blood pressure (mmHg)						
Quartile 1	73.4 (0.5)	Ref	75.1 (0.6)	Ref	75.2 (0.6)	Ref
Quartile 2	73.8 (0.6)	0.57	74.2 (0.7)	0.24	74.3 (0.7)	0.19
Quartile 3	74.6 (0.8)	0.19	74.8 (0.8)	0.78	74.8 (0.8)	0.59
Quartile 4	76.2 (0.8)	0.003	75.6 (0.9)	0.58	75.2 (0.9)	0.10
Fasting glucose (mg/dL)						
Quartile 1	97.0 (0.9)	Ref	103.2 (1.8)	Ref	103.3 (1.8)	Ref
Quartile 2	100.5 (1.1)	0.020	103.8 (1.8)	0.66	103.9 (1.8)	0.68
Quartile 3	102.4 (1.6)	0.004	104.7 (2.7)	0.40	104.7 (2.7)	0.46
Quartile 4	107.7 (2.7)	<0.001	107.8 (2.6)	0.11	107.7 (2.6)	0.11

Model 1: Crude model, Model 2: Adjusted for age, sex, education, household income, residence area, occupation, alcohol use, physical activity to walk and body index mass, Model 3: Adjusted for Model 2+ urinary cotinine.

*It's the range of concentration of adjusted 3-HPMA to creatinine (Quartile 1: 66.5~281.8, Quartile 2: 281.9~455.9, Quartile 3: 456.3~766.8, Quartile 4: 767.4~9,037.0) ($\mu\text{g/g cr}$).

방 간의 양의 연관성이 확인되었으나, HDL 콜레스테롤과는 유의한 연관성이 없었다.⁶⁾ 또한, 아크롤레인을 투여한 동물 실험의 크로마토그래피 분석 결과 HDL 콜레스테롤의 변화는 거의 없고, VLDL(Very-Low-Density Lipoprotein) 콜레스테롤과 중성지방 수치만 상승한 것으로 나타났다.²⁴⁾ 이러한 연관성은 아크롤레인의 노출이 VLDL 콜레스테롤의 축적을 촉진하고, 동시에 간 리파아제(lipase)의 결핍에 영향을 미쳐 중성지방 수치를 증가시킨 것으로 이해할 수 있다.²⁴⁾ 그러나 인간은 음식, 물, 공기 등을 통해 아크롤레인과 같은 불포화 알데하이드에 다양

하게 노출되므로, 동물 실험의 결과를 바탕으로 인체에 미치는 영향을 직접적으로 해석하기에는 한계가 있다. 따라서 본 연구에서 대상자의 다양한 노출 경로와 생활 습관 등 복합적인 요인으로 인해 유의한 연관성이 도출되지 않았을 것으로 추정된다.

본 연구에서는 3-HPMA와 혈당 상승 간의 유의한 연관성이 확인되지 않았으나, 기존의 연구들은 두 변수 간의 관계를 비교적 일관되게 보고하고 있다. 3-HPMA와 제2형 당뇨병,²⁵⁾ 그리고 공복 혈당 장애 간의 유의한 연관성이 확인되었으며,⁶⁾ 이와

Table 3. Odds ratios (95% confidence intervals) of components of MetS according to the concentration of 3-HPMA

Outcome variable	Model 1		Model 2		Model 3	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
MetS						
Quartile 1*	1 (Ref)		1 (Ref)		1 (Ref)	
Quartile 2	1.81 (1.21~2.69)	0.004	1.31 (0.79~2.15)	0.29	1.29 (0.78~2.14)	0.32
Quartile 3	2.15 (1.46~3.17)	<0.001	1.14 (0.69~1.89)	0.60	1.10 (0.67~1.82)	0.71
Quartile 4	2.99 (1.99~4.52)	<0.001	1.61 (0.91~2.87)	1.10	1.41 (0.75~2.64)	0.28
Abdominal obesity						
Quartile 1	1 (Ref)		1 (Ref)		1 (Ref)	
Quartile 2	1.46 (1.03~2.06)	0.034	1.50 (0.82~2.75)	0.19	1.47 (0.80~2.72)	0.22
Quartile 3	1.79 (1.27~2.51)	<0.001	1.68 (0.90~3.14)	0.10	1.64 (0.87~3.09)	0.12
Quartile 4	2.05 (1.44~2.94)	<0.001	1.45 (0.79~2.66)	0.23	1.29 (0.66~2.51)	0.46
Hypertriglyceridemia						
Quartile 1	1 (Ref)		1 (Ref)		1 (Ref)	
Quartile 2	1.32 (0.91~1.91)	0.15	0.97 (0.64~1.46)	0.88	0.94 (0.62~1.43)	0.77
Quartile 3	1.70 (1.14~2.52)	0.009	1.07 (0.69~1.65)	0.77	0.99 (0.64~1.55)	0.97
Quartile 4	2.28 (1.55~3.34)	<0.001	1.33 (0.85~2.09)	0.22	1.04 (0.65~1.68)	0.86
Low HDL						
Quartile 1	1 (Ref)		1 (Ref)		1 (Ref)	
Quartile 2	1.38 (0.97~1.96)	0.08	1.07 (0.72~1.58)	0.75	1.03 (0.70~1.52)	0.88
Quartile 3	1.70 (1.16~2.48)	0.007	1.05 (0.68~1.62)	0.83	1.03 (0.67~1.58)	0.89
Quartile 4	1.70 (1.15~2.49)	0.007	1.16 (0.73~1.85)	0.52	1.13 (0.69~1.84)	0.63
Hypertension						
Quartile 1	1 (Ref)		1 (Ref)		1 (Ref)	
Quartile 2	1.53 (1.09~2.14)	0.014	0.96 (0.65~1.43)	0.85	0.95 (0.64~1.40)	0.78
Quartile 3	1.76 (1.26~2.47)	0.001	0.86 (0.54~1.37)	0.53	0.83 (0.52~1.33)	0.44
Quartile 4	2.68 (1.84~3.91)	<0.001	1.14 (0.70~1.86)	0.61	1.00 (0.59~1.68)	0.99
Hyperglycemia						
Quartile 1	1 (Ref)		1 (Ref)		1 (Ref)	
Quartile 2	1.53 (1.06~2.20)	0.022	1.08 (0.72~1.62)	0.70	1.08 (0.72~1.63)	0.69
Quartile 3	1.47 (1.03~2.09)	0.036	0.83 (0.56~1.22)	0.34	0.82 (0.56~1.21)	0.32
Quartile 4	2.22 (1.60~3.08)	<0.001	1.06 (0.72~1.57)	0.75	1.04 (0.68~1.58)	0.86

Model 1: Crude model, Model 2: Adjusted for age, sex, education, household income, residence area, occupation, alcohol use, physical activity to walk and body index mass, Model 3: Adjusted for Model 2 + urinary cotinine.

*It's the range of concentration of adjusted 3-HPMA to creatinine (Quartile 1: 66.5~281.8, Quartile 2: 281.9~455.9, Quartile 3: 456.3~766.8, Quartile 4: 767.4~9,037.0) ($\mu\text{g/g cr.}$).

같은 연관성은 대부분 미국 성인을 대상으로 수행되었다.^{6,13,25)} 이러한 연관성은 산화 스트레스 및 염증의 유도 등의 아크롤레인의 독성 기전에 따른 결과로 해석되고 있다.^{7,26)} 그러나 다인종 코호트 역학연구에서 아프리카계, 일본계, 백인계 등 5개 인종에서 같은 수의 담배를 피웠을 때 정량화된 3-HPMA의 기하평균 수치에서 인종에 따른 유의한 차이가 확인되었다.²⁷⁾ 이처럼 한국인을 대상으로 수행된 본 연구에서는 인종별 아크롤레인의 흡수 및 대사 차이로 인해 유의한 연관성이 확인되지 않았을 가능성이 있다.

마지막으로, 3-HPMA와 허리둘레 간에도 유의한 연관성이 확인되지 않았다. 또한, 본 연구보다 비교적 낮은 3-HPMA 평균 수준을 가진 17,524명 미국 성인을 대상으로 한 연구에서 비만과의 연관성을 분석한 결과, 3-HPMA와 허리둘레 간의 유의한 연관성이 확인되지 않았다.¹⁶⁾ 그러나 아크롤레인의 다른 대사산물인 N-Acetyl-S-(carboxyethyl)-L-cysteine (CEMA)와의 유의한 연관성이 확인되었으며, 아크롤레인의 노출 수준을 반영하는 지표로 3-HPMA보다 CEMA가 더 적합할 수 있음을 제시하였다.¹⁶⁾ CEMA는 아크롤레인이 경구로 노출된 후 메틸

에스테르를 통해 아크릴산과 3-HPMA로 전환된 뒤, 산화 과정을 거쳐 생성되며, 최종적으로 소변으로 배출된다.²⁸⁾ 이와 같은 CEMA의 형성 과정을 근거로 아크롤레인의 농도가 증가함에 따라 CEMA로의 변환도 증가할 것으로 예상하며, 소변에서의 CEMA가 아크롤레인의 노출 수준을 보다 정확하게 반영할 것으로 추정하였다.¹⁶⁾ 본 연구에서는 CEMA와 대사증후군 간의 관계를 평가하지 못했으나, 이전의 연구들에서 허리둘레 외에도 CEMA와 대사증후군의 구성 요소 간의 유의한 연관성이 다수 확인되었다.^{6,13,14,16,25)} 따라서 CEMA의 역할과 영향을 함께 검토하여 아크롤레인과 대사증후군 간의 관계를 명확히 규명하는 후속 연구가 요구된다.

본 연구는 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 「환경유해물질 생체지표 조사」는 일시노를 이용한 일회성 단면조사로, 일상 생활에서의 지속적 노출 수준을 반영하기에는 한계가 있다. 둘째, 연구의 대상자가 만 19세 이상의 성인으로 제한되어 있어, 어린이 또는 청소년에 대해 일반화할 수 없다. 셋째, 흡연과 아크롤레인의 강력한 상관관계 속에서 발생하는 여러 상호작용과 간섭이 연구 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다.^{27,29)} 넷째, 본 연구에서 비교할 일부 연구의 3-HPMA 농도 측정 단위(예: ug/mmol)와 크레아티닌 보정 차이로 인해,^{16,25)} 동일한 조건에서의 비교가 이루어지지 않았다. 마지막으로, 두 요인 간의 위험률 관계만 규명하였을 뿐, 원인과 결과에 대한 정의가 부족해 인과관계로 확대 해석하기 어렵다.

비록 이와 같은 제한점이 존재하지만, 본 연구는 다음과 같은 강점을 가지고 있다. 첫째, 국민건강영양조사 자료는 한국 전 국민을 대상으로 수행되는 국가 단위 조사이므로 데이터의 신뢰도와 대표성이 높다. 둘째, 아크롤레인과 대사증후군, 또는 그 구성 요소에 대한 연구가 다수 진행되었으나, 한국인을 대상으로 한 아크롤레인의 대사산물과 대사증후군 간의 관계를 확인한 연구는 없었다. 따라서 본 연구는 한국인을 대상으로 시행된 최초의 연구로, 국내 관련 분야의 발전에 기초 자료로 기여할 것으로 기대된다.

V. 결 론

국민건강영양조사 자료를 바탕으로 한국의 성인 남녀를 대상으로 아크롤레인의 대사산물인 3-HPMA와 대사증후군의 연관성을 분석한 결과, 유의한 연관성은 확인되지 않았다. 이는 아크롤레인과 같은 불포화 알데하이드에 다양한 경로로 노출되면서 인체에 미치는 영향과 그에 따른 잠재적인 요인들이 복잡적이기 때문일 수 있다. 따라서 두 변수 간의 관계를 보다 명확히 하기 위해 다양한 후속 연구가 필요하며, 아크롤레인의 노출 경로와 대사적 반응의 다양성으로 인해 해석의 범위가 넓어질 수 있으므로 보다 체계적이고 포괄적인 연구 설계가 권장된다.

감사의 글

이 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NO. 2022M3J6A1084845).

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20(2): 12.
2. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015; 16(1): 1-12.
3. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2012; 35(11): 2402-2411.
4. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(14): 1113-1132.
5. Grundy SM. Overnutrition, ectopic lipid and the metabolic syndrome. *J Investig Med.* 2016; 64(6): 1082-1086.
6. Dong R, Chang D, Shen C, Shen Y, Shen Z, Tian T, et al. Association of volatile organic compound exposure with metabolic syndrome and its components: a nationwide cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2024; 24(1): 671.
7. Moghe A, Ghare S, Lamoreau B, Mohammad M, Barve S, McClain C, et al. Molecular mechanisms of acrolein toxicity: relevance to human disease. *Toxicol Sci.* 2015; 143(2): 242-255.
8. Hikisz P, Jacenik D. The tobacco smoke component, acrolein, as a major culprit in lung diseases and respiratory cancers: molecular mechanisms of acrolein cytotoxic activity. *Cells.* 2023; 12(6): 879.
9. Khoramjouy M, Naderi N, Kobarfard F, Heidarli E, Faizi M. An intensified acrolein exposure can affect memory and cognition in rat. *Neurotox Res.* 2021; 39(2): 277-291.
10. Bein K, Leikauf GD. Acrolein - a pulmonary hazard. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55(9): 1342-1360.
11. Saiki R, Park H, Ishii I, Yoshida M, Nishimura K, Toida T, et al. Brain infarction correlates more closely with acrolein than with reactive oxygen species. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 404(4): 1044-1049.
12. Park YS, Taniguchi N. Acrolein induces inflammatory response underlying endothelial dysfunction: a risk factor for atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1126: 185-189.
13. Feroe AG, Attanasio R, Scinicariello F. Acrolein metabolites, diabetes and insulin resistance. *Environ Res.* 2016; 148: 1-6.
14. McGraw KE, Riggs DW, Rai S, Navas-Acien A, Xie Z, Lorkiewicz P, et al. Exposure to volatile organic compounds - acrolein, 1,3-bu-

- tadiene, and crotonaldehyde - is associated with vascular dysfunction. *Environ Res.* 2021; 196: 110903.
15. Conklin DJ, Barski OA, Lesgards JF, Juvan P, Rezen T, Rozman D, et al. Acrolein consumption induces systemic dyslipidemia and lipoprotein modification. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010; 243(1): 1-12.
 16. Lei T, Qian H, Yang J, Hu Y. The association analysis between exposure to volatile organic chemicals and obesity in the general USA population: a cross-sectional study from NHANES program. *Chemosphere.* 2023; 315: 137738.
 17. Yim E, Lee K, Park I, Lee S. The prevalence of metabolic syndrome and health-related behavior changes: the Korea National Health Examination Survey. *Healthcare (Basel).* 2020; 8(2): 134.
 18. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120(16): 1640-1645.
 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. Korea Disease Control and Prevention Agency. Guidelines for indoor air quality survey and biomarker investigation of environmental hazardous substances in the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Available: https://knhanes.kdca.go.kr/knhanes/sub04/sub04_02_02.do?classType=4 [accessed 20 August 2024].
 21. Kang YH, Lee YJ, Kim HK, Yun YH, Jeong SY, Lee JS, et al. Usefulness of urinary cotinine test to distinguish smokers from nonsmokers. *Korean J Lab Med.* 2003; 23(2): 92-97.
 22. Conklin DJ, Bhatnagar A, Cowley HR, Johnson GH, Wiechmann RJ, Sayre LM, et al. Acrolein generation stimulates hypercontraction in isolated human blood vessels. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006; 217(3): 277-288.
 23. Perez CM, Hazari MS, Ledbetter AD, Haykal-Coates N, Carll AP, Cascio WE, et al. Acrolein inhalation alters arterial blood gases and triggers carotid body-mediated cardiovascular responses in hypertensive rats. *Inhal Toxicol.* 2015; 27(1): 54-63.
 24. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res.* 2004; 45(7): 1169-1196.
 25. Wang B, Liu W, Yu L, Ye Z, Cheng M, Qiu W, et al. Acrolein exposure impaired glucose homeostasis and increased risk of type 2 diabetes: an urban adult population-based cohort study with repeated measures. *Environ Sci Technol.* 2023; 57(18): 7162-7173.
 26. Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PI Jr, Newsholme P. Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015(1): 181643.
 27. Alwis KU, deCastro BR, Morrow JC, Blount BC. Acrolein exposure in U.S. tobacco smokers and non-tobacco users: NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect.* 2015; 123(12): 1302-1308.
 28. Li AJ, Pal VK, Kannan K. A review of environmental occurrence, toxicity, biotransformation and biomonitoring of volatile organic compounds. *Environ Chem Ecotoxicol.* 2021; 3: 91-116.
 29. Eckert E, Schmid K, Schaller B, Hiddemann-Koca K, Drexler H, Göen T. Mercapturic acids as metabolites of alkylating substances in urine samples of German inhabitants. *Int J Hyg Environ Health.* 2011; 214(3): 196-204.

〈저자정보〉

모현식(대학원생), 박상신(교수)