

Longitudinal Relationships between Cigarette Smoking and Increases Risk for Incident Metabolic Syndrome: 16-year Follow-up of the Korean Genome and Epidemiology Study (KOGES)

Sang Shin Pyo^{†,*}

Department of Biomedical Laboratory Science, Jungwon University, Goesan-gun, Chungbuk 28204, Korea

This study aimed to determine whether smoking affects the metabolic syndrome and its components through long-term follow-up. Of the 10,030 cohort subjects in the community-based Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) from 2001 to 2018, 2,848 people with metabolic syndrome and 4,854 people with insufficient data for analysis were excluded for this study. The study population comprised 2,328 individuals (1,123 men, 1,205 women) who were eligible for inclusion. The mean age of the participants was 49.2 ± 7.5 years, and 21.9% were current smoker. In log rank test, current smoker had a significantly higher cumulative incidence of metabolic syndrome compared with non smoker ($P < 0.001$). In the Cox proportional hazards model adjusted for key variables, metabolic syndrome (hazard ratio [HR] 1.57, $P < 0.001$), high fasting glucose (HR 1.40, $P < 0.01$), hypertriglyceridemia (HR 1.60, $P < 0.001$), low HDL-cholesterol (HR, 1.30, $P < 0.01$), and abdominal obesity (HR 1.32, $P < 0.01$) in current smoker compared with non smoker were statistically significant, respectively, but not hypertension (HR 1.00, $P > 0.05$). After adjustment for confounders, the time (P -time < 0.001) and group (P -group < 0.001) effects on metabolic syndrome score change were statistically significant. Furthermore, the interaction analysis of time and smoking group on the change in metabolic syndrome score was statistically significant (P -interaction < 0.001). In long-term follow-up, smoking worsens metabolic syndrome.

Key Words: Abdominal obesity, Inflammation, Metabolic syndrome, Obesity, Smoking

서 론

담배 흡연은 니코틴 의존성과 학습된 행동에 의해 유지되는 만성 장애이다(Rigotti et al., 2022). 2019년 전 세계적으로 약 11억 1,400만명이 현재 흡연자였으며, 이들은 약 7.41조 개의 담배를 소비하였다(GBD 2019 Tobacco Collaborators, 2021). 흡연은 폐암을 포함한 다양한 악성 종양과 만성 폐쇄성 폐질환을 유발할 뿐만 아니라 의료 시스템과 사회 전체에 상당한 경제적 부담을 주며, 총 흡연 비용은 국가 의료 시스템 지출의 1.5~6%를 차지한다

(Rezaei et al., 2016). 흡연은 여전히 전 세계적으로 질병과 조기 사망의 주요 원인 중 하나로 남아 있다(West, 2017). 전 세계 성인 중 약 10억 명(남성 32.0%, 여성 7.0%)이 담배 흡연을 하고 있고, 매년 남성 사망의 11%, 여성 사망의 6%가 담배로 인한 것으로 추정된다(Gowing et al., 2015). 담배와 담배 연기는 9,500가지가 넘는 화학 화합물의 복잡한 혼합물이 포함되어 있으며, 그 중 79개가 암을 유발하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 담배 흡연으로 인한 건강상의 위험은 주로 니코틴이 아니라 담배를 태울 때 생성되는 화학 물질에 기인한다(Li and Hecht, 2022). 흡연하는 엄마에게서 태어난 자손은 비흡연자 엄마의 자

Received: November 26, 2023 / Revised: December 2, 2023 / Accepted: December 5, 2023

*Professor.

[†]Corresponding author: Sang Shin Pyo. Department of Biomedical Laboratory Science, Jungwon University, Goesan-gun, Chungbuk 28204, Korea. Tel: +82-43-830-8965, Fax: +82-43-830-8559, e-mail pyoss@jwu.ac.kr

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

손보다 작게 태어나고, 이 아이들은 나중에 과체중이나 비만이 될 위험이 더 높다고 알려져 있다(Rogers, 2019). 특히 간접 흡연의 노출은 어린이, 여성 비흡연자, 그리고 남성 비흡연자에게 호흡기 감염, 허혈성 심장 질환, 천식 등과 같은 질병 부담을 갖게 할 수 있다(Oberg et al., 2011). 이 모든 것을 포함하면 흡연은 막대한 경제적 비용이 들 어갈 수 있다. 한 대규모 종단적 코호트 연구에서 담배 연기에 노출된 사람이 그렇지 않은 사람보다 대사 증후군(metabolic syndrome)의 위험이 1.35배 높다고 한다(Choi et al., 2022). 흡연은 주로 복부 지방의 축적과 인슐린 저항 성을 유발하는 것으로 알려졌지만 아직 흡연과 대사 증 후군의 발생에 미치는 영향이 명확하지 않다(Cena et al., 2011). 그러므로 흡연이 대사 증후군 또는 그 요소들의 발생에 있어, 어떻게 작용하는지 16년 동안 장기간 추적 관찰을 통해 알아보고자 한다.

재료 및 방법

연구 대상

한국인 유전체 역학조사 사업(Korean Genome and Epidemiology Study; KoGES)은 안성/안산 지역사회를 기반으로 2001년부터 2018년까지 진행된 전향적 코호트 사업이다(Kim et al., 2016). 우리나라에서 흔히 발생하는 만성 질환의 원인을 규명하고, 이들 질병의 예방을 위한 과학적 근거를 제공하는 중요한 기반자료의 역할을 해오고 있다. 2년에 한 번씩 각종 설문지, 신체검사, 혈액검사, 소변검사 등을 코호트 대상자에게 시행하며 장기적으로 추적한다. 이를 통해 흔히 발생하는 만성 질환의 위험인자를 파악하고, 질병의 예방을 위한 과학적 근거를 제공한다. 본 연구에서 대사 증후군의 발생률을 조사하기 위해 기저자료(baseline)에서 대사 증후군 질환에 해당하는 2,848명의 코호트 대상자를 제외하였다. 2년마다 진행되는 추적 검사에서 한 번이라도 참여하지 않으면 연구대상자에서 제외시켰다(4,286명). 연구에 필요한 데이터가 누락된 568명을 제외시켰다. 최종적으로 본 연구에서는 2,328명을 분석에 사용하였다(Fig. 1). 본 연구는 중원대학교 연구윤리 심의위원회의 심의면제 승인을 받은 후 수행되었다(IRB approval number: 1044297-HR-202109-007-01).

대사 증후군의 정의

대사 증후군은 National Cholesterol Education Program Expert Panel III on Detection, Evaluation, and Treatment of

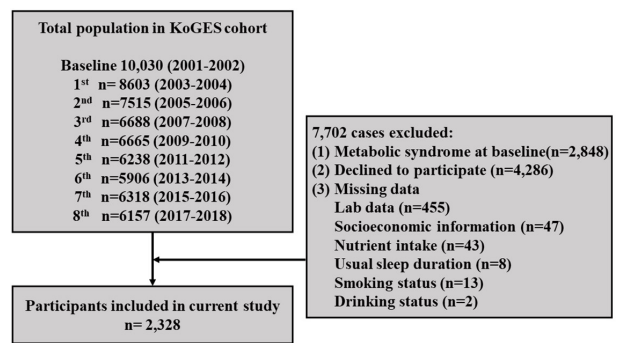


Fig. 1. Flow chart of research samples.

High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-III)의 3차 보고서와 대한비만학회에서 제시한 한국인 복부비만 기준을 사용 하였다(Huang, 2009; Kim et al., 2021). 5개의 대사 증후군 진단 기준은 다음과 같다. 다음 기준 중 3개 이상을 충족 하는 경우 대사 증후군으로 정의하였다.

- (1) 높은 공복 혈당(high fasting glucose): 100 mg/dL 이상 또는 항당뇨병제 사용
- (2) 고혈압(hypertension): 수축기/이완기 혈압 130/85 mmHg 이상 또는 항고혈압제 사용
- (3) 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia): 150 mg/dL 이상 또는 항고지혈증제 사용
- (4) 낮은 HDL-콜레스테롤(low HDL-cholesterol): 남성 40 mg/dL 미만, 여성 50 mg/dL 미만
- (5) 복부 비만(abdominal obesity): 허리둘레가 남성 90 cm, 여성 85 cm 이상

각 대사 증후군의 진단 기준에 해당하는 개수를 점수 화하여 대사 증후군 점수(metabolic syndrome score)를 0~5 점까지 분류하였다.

실험실 검사

연구대상자들의 혈액검사는 기저자료에서 Hitachi-7600 (Hitachi, Tokyo, Japan)으로 분석되었지만 기저자료의 중간 시점인 2002년 9월부터는 ADVIA 1650 (Siemens, Tarrytown, NY, USA)으로 검사장비가 변경되어 4차 코호트까지 사용되었다. 그 후 5차 코호트에서는 ADVIA 1800 (Siemens, Tarrytown, NY, USA)으로 검사장비가 변경되었다. 이에 대한 오차를 줄이기 위해 질병관리청에서 제공한 검사장비 또는 검사방법의 변동성을 반영한 전환 값을 별도로 사용하였다. 본 연구에서는 혈당, 중성지방, 그리고 HDL-콜레스테롤에 대한 검사 데이터를 ADVIA 1650 기준으로

분석하였다.

인구사회학적 특성

특정 신체 활동을 수행하는 동안 필요한 에너지나 몸에서 필요한 산소의 양을 신진대사 해당치라 한다(Edwards et al., 2022). 신진대사 해당치는 질병관리청에서 제공한 수

치를 사용하였고, 이를 통해 신체 활동량(physical activity)을 나타내었다. 교육 수준(education level)은 초졸 이하(elementary school or lower), 중졸(middle school), 고졸(high school), 칼리지(college), 대학(university), 그리고 대학원(graduate school)으로 분류하였다. 결혼 여부(marital status)는 미혼(unmarried), 기혼(married), 미망인(widowed), 별거

Table 1. Baseline characteristics according to the smoking status

Characteristic	Non smoker (n = 1,431)	Former smoker (n = 387)	Current smoker (n = 510)	P-value
Age (years)	49.1±7.4	50.3±7.9 [†]	48.6±7.1	0.004
Sex (male)	260 (18.2)	379 (97.9)	484 (94.9)	<0.001
BMI (kg/m ²)	24.2±2.8	24.0±2.4	23.6±2.7 ^{††}	<0.001
Physical activity (MET /week)	9646.8±5848.7	9714.1±5868.2	9896.9±6425.2	0.742
Total energy (kcal/day)	1911.0±659.3	2021.8±515.9 [†]	1999.3±628.2 ^{††}	<0.001
Usual sleep duration	6.6±1.2	6.7±1.2	6.8±1.3 ^{††}	0.004
Education level				
Elementary school	365 (25.5)	45 (11.6)	65 (12.7)	<0.001
Middle school	353 (24.7)	80 (20.7)	96 (18.8)	
High school	520 (36.3)	158 (40.8)	239 (46.9)	
College	53 (3.7)	27 (7.0)	37 (7.3)	
University	115 (8.0)	64 (16.5)	64 (12.5)	
Over graduate school	25 (1.8)	13 (3.4)	9 (1.8)	
Marital status				
Unmarried	13 (0.9)	8 (2.1)	9 (1.7)	<0.001
Married	1316 (92.0)	373 (96.4)	480 (94.1)	
Widowed	77 (5.4)	3 (0.8)	8 (1.6)	
Separated	10 (0.7)	1 (0.2)	6 (1.2)	
Divorced	15 (1.0)	2 (0.5)	7 (1.4)	
Other				
Monthly income (10,000 won)				
< 100	353 (24.7)	64 (16.5)	116 (22.7)	0.015
100~200	464 (32.4)	133 (34.4)	150 (29.4)	
200~300	332 (23.2)	85 (22.0)	127 (24.9)	
300~400	165 (11.5)	59 (15.2)	62 (12.2)	
400~600	91 (6.4)	33 (8.5)	39 (7.7)	
600~	26 (1.8)	13 (3.4)	16 (3.1)	
Alcohol drinking				
Non-drinker	890 (62.2)	54 (13.9)	75 (14.7)	<0.001
Former drinker	43 (3.0)	46 (11.9)	20 (3.9)	
Current drinker	498 (34.8)	287 (74.2)	415 (81.4)	

Abbreviation: BMI, body mass index; MET, metabolic equivalent task

All values were presented as 'mean ± standard deviation' or 'n (%)'

[†]P<0.05, bonferroni post-hoc, [Non smoker] vs. [Former smoker]

^{††}P<0.05, bonferroni post-hoc, [Non smoker] vs. [Current smoker]

(separated), 이혼(divorced), 그리고 기타(other)로 분류하였다. 월수입(monthly income)은 100만원 미만, 100만원에서 200만원 사이, 200만원에서 300만원 사이, 300만원에서 400만원 사이, 400만원에서 600 원 사이, 600만원 이상으로 분류하였다. 음주 여부(alcohol drinking)는 비음주자(non-drinker), 과거 음주자(former drinker), 그리고 현재 음주자(current drinker)로 분류하였다.

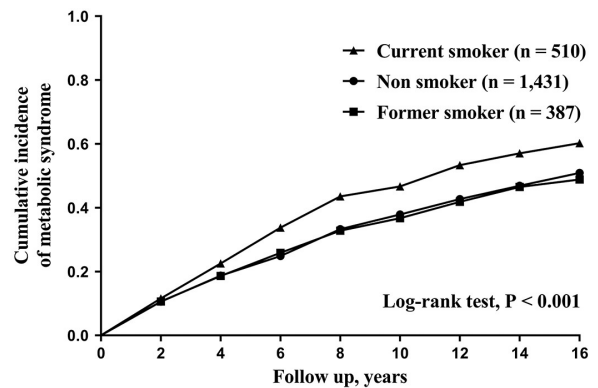
통계 분석

연속형 변수인 경우 정규성 검정인 샤피로-윌크 검정(Shapiro-Wilk test)를 실시한 후 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)과 사후 검정(post hoc test) 또는 크루스칼-왈리스 검정(Kruskal Wallis test)를 수행하였다. 범주형 변수인 경우 카이제곱 검정(Chi-square test)를 시행하였다(Table 1). 대사 증후군의 누적 발생률은 로그-순위법(log-rank method)을 사용하여 흡연 여부에 대한 세 집단 사이의 통계적 유의성을 추정하였다(Fig. 2). 카이제곱 검정을 시행하여 대사 증후군과 각 요소의 기간 유병률을 구하였다(Table 2). 대사 증후군 발생의 예측 인자 분석을 위해 콕스 비례 위험 모형(Cox proportional hazard model)을 사용하여 대사 증후군 발생에 대한 예측 인자의 위험비(hazard ratio; HR)와 95% 신뢰구간(confidence interval; CI)을 추정하였다. 이때 통계적으로 보정(adjustment)을 하지 않은 단순 콕스 비례 위험 모형(simple Cox proportional hazard model)과 여러 인자들을 보정한 다중 콕스 비례 위험 모형(multiple Cox proportional hazard model)을 사용하여 대사 증후군, 높은 공복 혈당, 고혈압, 고중성지방혈증, 낮은 HDL-콜레스테롤, 그리고 복부 비만에 대한 분석을 수행하였다(Table 2). 또한 반복측정 일반선형모형(repeated measures general linear model)을 사용하여 흡연 여부에 대한 세 집단과 16년 추적 관찰에 대한 시간 경과에 따른 평균 대사 증후군 점수를 추정하였다(Fig. 2). 분석은 SPSS 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)와 GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA)를 이용하였다. 모든 분석은 양측 검정 $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

연구대상자의 일반적 특성

흡연 여부에 따른 기저자료 연구대상자의 임상적 특징은 Table 1과 같다. 연구대상자는 분석에 사용한 2,328명



Number at risk

Non smoker	151	117	88	120	66	69	60	57
Former smoker	41	31	28	27	15	20	18	9
Current smoker	59	56	57	50	16	34	19	16

Fig. 2. Cumulative incidence for the metabolic syndrome according to smoking status.

이었고, 평균 연령은 49.2 ± 7.5 세였다. 이 중 남성은 1,123명(48.2%), 여성은 1,205명(51.8%)이다. 연구대상자를 흡연 여부에 따라 비흡연자, 과거 흡연자, 그리고 현재 흡연자로 나뉘어 분석하였다. 비흡연자는 1,431명(61.5%)이었고, 과거 흡연자는 387명(16.6%)이었고, 현재 흡연자는 510명(21.9%)이었다. 현재 흡연자의 신체비만지수(body mass index; BMI)는 비흡연자에 비해 통계적으로 유의하게 낮았지만($P < 0.05$), 현재 흡연자의 섭취 총 에너지(total energy)와 평균 수면시간(usual sleep duration)는 비흡연자에 비해 통계적으로 유의하게 높았다($P < 0.05$). 과거 흡연자의 나이와 섭취 총 에너지는 비흡연자에 비해 통계적으로 유의하게 높았다($P < 0.05$). 흡연 여부에 대한 성별($P < 0.001$), 교육 수준($P < 0.001$), 결혼 여부($P < 0.001$), 월수입($P = 0.015$), 음주 여부($P < 0.001$)는 통계적으로 유의한 비율 차이를 보였다. 특히 음주 여부에서 현재 흡연자 중 현재 음주자가 415명(81.4%)으로 높은 빈도를 보였다.

대사 증후군의 누적 발생률

2001년부터 2018년까지 16년 동안 추적된 연구대상자 중 비흡연자는 총 1,431명이었다. 비흡연자의 누적 발생률은 1,431명 중 728명(50.9%)이었고, 과거 흡연자의 누적 발생률은 387명 중 189명(48.8%)이었고, 현재 흡연자의 누적 발생률은 510명 중 307명(60.2%)이었다. 현재 흡연자의 누적 발생률은 비흡연자에 비해 통계적으로 유의하게 높았다($P < 0.001$) (Fig. 2).

Table 2. The hazard ratio of the development risk for metabolic syndrome over the 16-year follow-up

Variable	Hazard ratio (95% confidence interval)			P-value
	Non smoker (n = 1,431)	Former smoker (n = 387)	Current smoker (n = 510)	
Metabolic syndrome, n (%)	728 (50.9)	189 (48.8)	307 (60.2)	<0.001
Unadjusted	1.00	0.96 (0.82~1.12)	1.29 (1.13~1.47)***	<0.001
Adjusted, Model 1	1.00	1.03 (0.83~1.27)	1.43 (1.19~1.73)***	<0.001
Adjusted, Model 2	1.00	1.04 (0.83~1.29)	1.57 (1.28~1.91)***	<0.001
High fasting glucose, n (%)	530 (37.0)	222 (57.4)	297 (58.2)	<0.001
Unadjusted	1.00	1.87 (1.60~2.19)***	1.86 (1.62~2.15)***	<0.001
Adjusted, Model 1	1.00	1.37 (1.11~1.69)**	1.39 (1.14~1.69)**	0.002
Adjusted, Model 2	1.00	1.36 (1.10~1.69)**	1.40 (1.14~1.70)**	0.004
Hypertension, n (%)	870 (60.8)	271 (70.0)	382 (74.9)	<0.001
Unadjusted	1.00	1.28 (1.11~1.46)***	1.35 (1.19~1.52)***	<0.001
Adjusted, Model 1	1.00	0.92 (0.77~1.10)	1.06 (0.90~1.25)	0.206
Adjusted, Model 2	1.00	0.86 (0.72~1.04)	1.00 (0.84~1.18)	0.151
Hypertriglyceridemia, n (%)	917 (64.1)	273 (70.5)	408 (80.0)	<0.001
Unadjusted	1.00	1.33 (1.16~1.52)***	1.67 (1.49~1.88)***	<0.001
Adjusted, Model 1	1.00	1.21 (1.01~1.45)*	1.53 (1.30~1.80)***	<0.001
Adjusted, Model 2	1.00	1.21 (1.01~1.46)*	1.60 (1.35~1.90)***	<0.001
Low HDL-cholesterol, n (%)	1197 (83.6)	262 (67.7)	385 (75.5)	<0.001
Unadjusted	1.00	0.60 (0.53~0.69)***	0.74 (0.66~0.83)***	<0.001
Adjusted, Model 1	1.00	1.01 (0.84~1.21)	1.21 (1.03~1.43)*	0.021
Adjusted, Model 2	1.00	1.05 (0.87~1.26)	1.30 (1.10~1.54)**	0.003
Abdominal obesity, n (%)	762 (53.2)	167 (43.2)	265 (52.0)	0.002
Unadjusted	1.00	0.74 (0.62~0.87)***	0.92 (0.80~1.06)	0.002
Adjusted, Model 1	1.00	0.94 (0.75~1.17)	1.22 (0.99~1.48)	0.017
Adjusted, Model 2	1.00	0.92 (0.73~1.15)	1.32 (1.08~1.63)**	<0.001

Abbreviation: BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein

Model 1: adjusted for age, sex

Model 2: adjusted for age, sex, BMI, physical activity, total energy, usual sleep duration, education level, marital status, monthly income, alcohol drinking

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

대사 증후군과 그 요인들에 대한 기간 유병률과 위험비 분석

Table 2에 16년 추적 관찰 기간 동안 대사 증후군과 그 요인들에 대한 기간 유병률과 위험비 분석을 하였다. 16년 동안 대사 증후군($P < 0.001$), 높은 공복 혈당($P < 0.001$), 고혈압($P < 0.001$), 고중성지방혈증($P < 0.001$), 낮은 HDL-콜레스테롤($P < 0.001$), 그리고 복부 비만($P = 0.002$)에 대한 기간 유병률은 각각 통계적으로 유의한 비율 차이를 보였다.

보정을 하지 않은 단순 콕스 비례 위험 모형에서 대사 증후군(HR 1.29, $P < 0.001$), 높은 공복 혈당(HR 1.86, $P <$

0.001), 고혈압(HR 1.35, $P < 0.001$), 고중성지방혈증(HR 1.67, $P < 0.001$), 그리고 낮은 HDL-콜레스테롤(HR 0.74, $P < 0.001$)에 대한 현재 흡연자의 위험비는 비흡연자에 비해 각각 통계적으로 유의하였지만 복부 비만(HR 0.92, $P > 0.05$)은 유의하지 않았다. 그러나 나이, 성별, BMI, 신체 활동량, 섭취 총 에너지, 평균 수면시간, 교육 수준, 결혼 여부, 월 수입, 그리고 음주 여부로 보정한 다중 콕스 비례 위험 모형에서 대사 증후군(HR 1.57, $P < 0.001$), 높은 공복 혈당(HR 1.40, $P < 0.01$), 고중성지방혈증(HR 1.60, $P < 0.001$), 그리고 낮은 HDL-콜레스테롤(HR, 1.30, $P < 0.01$), 그리고 복부 비만(HR 1.32, $P < 0.01$)에 대한 현재 흡연자의 위험비

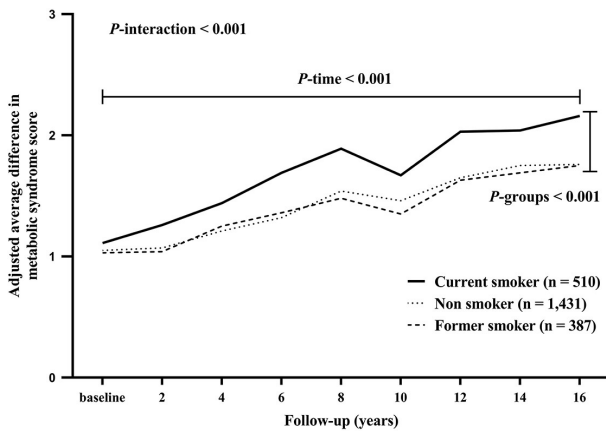


Fig. 3. Adjusted average difference of metabolic syndrome score over 16 years of follow-up by smoking status. *P*-values were derived from repeated measures general linear model adjusting for age, sex, BMI, physical activity, total energy, usual sleep duration, education level, marital status, monthly income, and alcohol drinking. *P*-time and *P*-group indicate the effect of time on change in metabolic syndrome score over 16 years and the effect of groups on metabolic syndrome score across time, respectively; *P*-interaction indicates significance of whether the change in metabolic syndrome score over time differs by groups.

는 비흡연자에 비해 각각 통계적으로 유의하였지만, 고혈압(HR 1.00, $P > 0.05$)은 유의하지 않았다. 흡스 비례 위험 모형에서 보정하지 않는 모델과 여러 변수로 보정한 모델 2 사이에서 큰 차이를 보이는 변수는 고혈압(unadjusted vs. model 2; HR 1.35, $P < 0.001$ vs. HR 1.00, $P > 0.05$)과 낮은 HDL-콜레스테롤(unadjusted vs. model 2; HR 0.74, $P < 0.001$ vs. HR 1.30, $P < 0.01$) 그리고 복부 비만(unadjusted vs. model 2; HR 0.92, $P > 0.05$ vs. HR 1.32, $P < 0.01$)이 관찰되었다.

대사 증후군 점수에 대한 평균 차이 분석

흡연 여부에 대한 세 집단과 16년 추적 관찰에 대한 시간 경과에 따른 대사 증후군 점수를 반복측정 일반선형모형을 사용하여 추정하였다(Fig. 3). 특히 주요한 변수들을 보정한 후 대사 증후군 점수 변화에 대한 시간(P -time<0.001)과 그룹(P -group<0.001)은 각각 통계적으로 유의하였다. 더욱이 대사 증후군 점수 변화에 대한 시간과 흡연 그룹의 상호작용 분석은 통계적으로 유의하였다(P -interaction<0.001).

고 찰

본 연구는 장기 추적 관찰을 통해 흡연이 대사 증후군

과 그 요소에 영향을 미치는지 알아보고자 했다. 16년 추적 관찰 기간 동안 현재 흡연자는 비흡연자에 비해 대사 증후군의 누적 발생률이 유의하게 높았다. 여러 주요 인자들을 보정한 후 다중 흡스 비례 위험 모형에서 현재 흡연자에 대한 대사 증후군의 위험비가 1.57배, 높은 공복 혈당의 위험비가 1.40배, 고중성지방혈증의 위험비가 1.60배, 낮은 HDL-콜레스테롤의 위험비가 1.30배, 복부 비만의 위험비가 1.32배로 각각 나타났다. 그러나 이 흡스 모형에서 보정된 다른 인자로 인해 현재 흡연이 고혈압에 통계적으로 유의하진 않았다. 여러 주요 인자들을 보정한 후 반복측정 일반선형모형에서 대사 증후군 점수 변화에 대한 시간 효과와 그룹 효과는 통계적으로 유의하였다. 더욱이 대사 증후군 점수 변화에 있어 시간 효과와 흡연 효과가 통계적으로 상호작용하였다. 이와 같은 상호작용은 장기 추적 관찰에서 현재 흡연은 대사 증후군을 악화시킨다는 것을 확인하였다.

대사 증후군이 없는 남성 2,994명을 7년 동안 추적 조사한 연구에서 일본 중년 직장인의 흡연은 대사 증후군, 고중성지방혈증, 낮은 HDL-콜레스테롤, 그리고 복부 비만에 통계적으로 유의하였다(Takeuchi et al., 2009). 이 연구에서는 흡연이 높은 공복 혈당에 통계적으로 유의하지 않았지만, 본 연구에서는 흡연이 높은 공복 혈당에 통계적으로 유의하였는데, 이는 보정된 변수와 연구 집단의 차이로 인한 것으로 생각된다. 여러 역학 연구에서 흡연과 제2형 당뇨병 발병 사이의 연관성이 입증되었기 때문에 흡연이 높은 공복 혈당 발생에 중요한 요소라는 본 연구의 결과를 뒷받침한다(Willi et al., 2007). 담배를 끊으면 체중이 많이 증가하는 것으로 흔히 알려져 있다(Lycett et al., 2011). 본 연구에서도 현재 흡연자의 BMI가 비흡연자보다 낮은 것을 확인할 수 있었다. 이와 같은 점은 흡연 중단과 관련된 체중 증가가 제2형 당뇨병 발병 위험의 초기 증가에 원인이 될 가능성을 보여준다(Walicka et al., 2022).

흡연은 교감신경 긴장도, 혈소판 점착성 및 반응성, 활성산소 생성, 내피 손상, 동맥압 상승을 증가시켜 혈관 손상 위험을 증가시킨다고 알려져 있다(Sleight, 1993). 흡연 노출과 고혈압 사이의 인과 관계는 아직 명확하게 입증되지 않았다(Balhara, 2012). 흡연은 혈압을 증가시키지만 몇 시간 동안 흡연을 중단한 후에 촬영한 기록에서 흡연자가 비흡연자에 비해 혈압이 더 낮은 것으로 나타났다(Ward et al., 1995; Oncken et al., 2001), 이는 담배를 피우는 동안이나 간접 흡연에 노출되었을 때 교감 신경

계의 자극으로 일시적으로 혈압과 심박수가 증가하기 때문이다. 역설적이게도 여러 연구에서 비흡연자에 비해 초기 흡연자의 혈압이 더 낮은 것으로 나타났다(Li et al., 2017). 만성 흡연자는 혈압이 감소한 것으로 보이는 몇 년이 지난 후 후기 안정형 고혈압이 발생하는데, 이는 내피 기능 장애가 고혈압과 밀접한 관련성이 있는 것으로 보인다(Leone, 2011). 본 연구의 보정하지 않는 단순 콕스 비례 위험 모형에서 흡연은 고혈압에 통계적으로 유의했지만, 여러 변수로 보정한 모델에서는 유의하지 않았는데, 이는 흡연이 고혈압의 발생에 미치는 독립적인 인자가 아닌 것으로 보인다(Papathanasiou et al., 2015).

현재 흡연자가 대사 증후군 발생에 더 큰 영향을 미치겠지만 과거 흡연자도 높은 공복 혈당의 발생과 고중성 지방혈증의 발생에 원인이 될 수 있음을 본 연구에서 확인하였다. 2010년부터 2012년까지 국민건강영양조사에 참여한 19세 이상 남성 6,032명을 대상으로 한국 남성의 금연 기간과 대사 증후군과의 연관성을 분석한 연구에서 과거 흡연자와 현재 흡연자 간의 대사 증후군의 관련성을 비교한 결과를 보면 과거 흡연자와 현재 흡연자 모두 공복 혈당과 중성 지방이 높은 것을 볼 수 있다(Shin et al., 2018). 이와 같은 연구 결과는 본 연구 결과와 같은 일관성을 갖는다.

복부 비만은 체지방이 주로 복부 영역에 축적되어 있는 상태를 말한다. 복부 비만은 비전염성 만성 질환에 있어 비만보다 훨씬 더 강력한 위험 요소이다(Recio-Rodriguez et al., 2012). 성인을 대상으로 실시된 이전 연구에서 흡연량이 증가함에 따라 대사적으로 불리한 지방분포가 더 많이 나타났었고, 흡연이 전반적인 체중을 증가시키진 않았다(Kim et al., 2012). 브라질 청소년을 대상으로 한 연구에서 성인 뿐만 아니라 청소년 중에서도 담배 소비와 복부 비만의 유병률 사이에 긍정적인 연관성이 있다고 보고하였다(Bertoni et al., 2018). 이와 관련해서 본 연구에서도 복부 비만의 발생에 흡연이 독립적인 인자로 작용한다는 것을 확인하였다.

본 연구는 현재 흡연은 대사 증후군을 장기적 관찰에서 악화시킨다는 것을 확인했지만 몇 가지 제한점을 가진다. 첫째, 환자의 모든 기저 질환을 고려하지 못했다. 둘째, 대사 증후군과 밀접하게 관련된 검사실 검사들을 고려하지 못하였다. 셋째, 그룹의 표본 크기가 작아서 통계적으로 유의미한 차이를 탐지하는 능력이 제한되어 고혈압의 위험비에 대한 신뢰구간이 넓어졌을 것으로 생각된다. 이와 같은 점을 고려하여 추가적인 전향적 설계에

기반한 대규모 코호트 연구로 현재 흡연의 영향력을 다시 확인해야 한다. 이러한 제한에도 불구하고 흡연은 대사 증후군 발생과 대사 증후군 중 고혈압을 제외한 높은 공복 혈당, 고중성지방혈증, 낮은 HDL-콜레스테롤, 그리고 복부 지방의 발생에 있어 독립적인 인과 관련성이 있다고 생각된다.

ACKNOWLEDGEMENT

None.

CONFLICT OF INTEREST

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

REFERENCES

- Balhara YP. Tobacco and metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012. 16: 81-87.
- Bertoni N, de Almeida LM, Szklo M, Figueiredo VC, Szklo AS. Assessing the relationship between smoking and abdominal obesity in a national survey of adolescents in brazil. *Prev Med.* 2018. 111: 1-5.
- Cena H, Fonte ML, Turconi G. Relationship between smoking and metabolic syndrome. *Nutr Rev.* 2011. 69: 745-753.
- Choi HI, Lee SJ, Kang JG, et al. Association of environmental tobacco smoke exposure with metabolic syndrome: A longitudinal cohort study of 71,055 never smokers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022. 32: 2534-2543.
- Edwards TC, Guest B, Garner A, et al. The metabolic equivalent of task score: A useful metric for comparing high-functioning hip arthroplasty patients. *Bone Joint Res.* 2022. 11: 317-326.
- GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis from the global burden of disease study 2019. *Lancet.* 2021. 397: 2337-2360.
- Gowing LR, Ali RL, Allsop S, et al. Global statistics on addictive behaviours: 2014 status report. *Addiction.* 2015. 110: 904-919.
- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009. 2: 231-237.
- Kim BY, Kang SM, Kang JH, et al. 2020 korean society for the study of obesity guidelines for the management of obesity in korea. *J Obes Metab Syndr.* 2021. 30: 81-92.

- Kim JH, Shim KW, Yoon YS, et al. Cigarette smoking increases abdominal and visceral obesity but not overall fatness: An observational study. *PLoS ONE*. 2012. 7.
- Kim Y, Han B-G, Group tK. Cohort profile: The Korean genome and epidemiology study (KOGES) consortium. *Int J Epidemiol*. 2016. 46: e20-e20.
- Leone A. Smoking and hypertension: Independent or additive effects to determining vascular damage? *Curr Vasc Pharmacol*. 2011. 9: 585-593.
- Li G, Wang H, Wang K, et al. The association between smoking and blood pressure in men: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2017. 17: 797.
- Li Y, Hecht SS. Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: A 2022 update. *Food Chem Toxicol*. 2022. 165: 113179.
- Lycett D, Munafò M, Johnstone E, Murphy M, Aveyard P. Associations between weight change over 8 years and baseline body mass index in a cohort of continuing and quitting smokers. *Addiction*. 2011. 106: 188-196.
- Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: A retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011. 377: 139-146.
- Oncken CA, White WB, Cooney JL, et al. Impact of smoking cessation on ambulatory blood pressure and heart rate in postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 2001. 14: 942-949.
- Papathanasiou G, Zerva E, Zacharis I, et al. Association of high blood pressure with body mass index, smoking and physical activity in healthy young adults. *Open Cardiovasc Med J*. 2015. 9: 5-17.
- Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, et al. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012. 12: 3.
- Rezaei S, Akbari Sari A, Arab M, Majdzadeh R, Mohammad Poorasl A. Economic burden of smoking: A systematic review of direct and indirect costs. *Med J Islam Repub Iran*. 2016. 30: 397.
- Rigotti NA, Kruse GR, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Treatment of tobacco smoking: A review. *JAMA*. 2022. 327: 566-577.
- Rogers JM. Smoking and pregnancy: Epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome. *Birth Defects Res*. 2019. 111: 1259-1269.
- Shin HS, Oh JE, Cho YJ. The association between smoking cessation period and metabolic syndrome in Korean men. *Asia Pac J Public Health*. 2018. 30: 415-424.
- Sleight P. Smoking and hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 1993. 15: 1181-1192.
- Takeuchi T, Nakao M, Nomura K, Yano E. Association of metabolic syndrome with smoking and alcohol intake in Japanese men. *Nicotine Tob Res*. 2009. 11: 1093-1098.
- Walicka M, Russo C, Baxter M, et al. Impact of stopping smoking on metabolic parameters in diabetes mellitus: A scoping review. *World J Diabetes*. 2022. 13: 422-433.
- Ward MM, Swan GE, Jack LM, Javitz HS, Hodgkin JE. Ambulatory monitoring of heart rate and blood pressure during the first week after smoking cessation. *Am J Hypertens*. 1995. 8: 630-634.
- West R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Health*. 2017. 32: 1018-1036.
- Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007. 298: 2654-2664.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2023.29.4.355>

Cite this article as: Pyo SS. Longitudinal Relationships between Cigarette Smoking and Increases Risk for Incident Metabolic Syndrome: 16-year Follow-up of the Korean Genome and Epidemiology Study (KOGES). *Biomedical Science Letters*. 2023. 29: 355-362.