



저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#) 

한국 성인에서 휘발성유기화합물
노출과 당 대사지표와의 연관성

연세대학교 대학원

보 건 학 과

김 재 형

한국 성인에서 휘발성유기화합물 노출과 당 대사지표와의 연관성

지도교수 김 창 수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2025년 1월 2일

연세대학교 대학원

보 건 학 과

김 재 형

김재형의 석사 학위논문으로 인준함

심사위원	김 창 수	인
심사위원	조 재 림	인
심사위원	김 경 남	인

연세대학교 대학원

2024년 12월 18일

차 례

표 차례	iii
그림 차례	iv
국문 요약	v
제1장 서론	1
1.1. 연구의 배경 및 필요성	1
1.2. 연구목적	4
제2장 문헌고찰	5
2.1. 휘발성유기화합물(VOCs)의 개요	5
2.1.1. 휘발성유기화합물(VOCs)의 개념	5
2.1.2. 휘발성유기화합물(VOCs)의 위해성	8
2.2. 당뇨병의 개요	9
2.2.1. 당뇨병의 개념 및 선행연구	9
2.2.2. 주요 당 대사지표(공복혈당, 당화혈색소, 인슐린, HOMA-IR)	10
2.2.3. 당뇨병의 주요 위험요인	12
제3장 연구방법	17
3.1. 연구자료	17
3.2. 연구대상	18
3.3. 연구변수	19
3.3.1. 노출변수	19
3.3.2. 결과변수	20
3.3.3. 공변량	20
3.4. 분석방법	23
3.5. 연구 윤리	25
제4장 연구결과	26

4.1. 연구대상자의 일반적 특성	26
4.2. 연구대상자에서 VOCs 대사체와 당 대사지표의 연관성	30
4.3. 주요 VOCs(SPMA, 34-MHA, 3-HPMA, BPMA) Quartile별 분석	32
4.4. 성별에 따른 주요 VOCs와 당 대사지표의 연관성	34
4.5. 흡연 및 음주여부에 따른 VOCs와 당 대사지표의 연관성	37
4.5.1. 흡연 여부에 따른 층화분석	37
4.5.2. 음주 여부에 따른 층화분석	38
4.6. 비만 여부에 따른 VOCs와 당 대사지표의 연관성	43
4.7. 미진단 당뇨 유무에 따른 VOCs와 당 대사지표의 연관성	46
제5장 고찰	50
제6장 결론	56
참고 문헌	57
부록	73
ABSTRACT	77

표 차례

<표 1> 환경부에서 고시한 VOCs의 종류	7
<표 2> 연구대상자의 일반적 특성	28
<표 3> 연구대상자 독립변수의 특성	29
<표 4> VOCs 대사체와 당 대사지표와의 연관성	31
<표 5> 주요 VOCs(SPMA, 3-HPMA) Quartile별 분석	33
<표 6> 성별에 따른 VOCs(SPMA, 3-HPMA) 대사체와 당 대사지표와의 연관성	35
<표 7> 흡연에 따른 VOCs(SPMA, 3-HPMA) 대사체와 당 대사지표와의 연관성	39
<표 8> 음주에 따른 VOCs(SPMA, 3-HPMA) 대사체와 당 대사지표와의 연관성	41
<표 8> 음주에 따른 VOCs(SPMA, 3-HPMA) 대사체와 당 대사지표와의 연관성	44
<표 10> 미진단 당뇨 유무에 따른 VOCs(SPMA, 3-HPMA) 대사체와 당 대사지표 와의 연관성	48
<부록 표 1> 연구대상자 독립변수의 특성(남성)	73
<부록 표 2> 연구대상자 독립변수의 특성(여성)	73
<부록 표 3> VOCs 대사체와 TyG Index와의 연관성	74
<부록 표 4> 인종별 성인 요중 VOCs 농도 비교(8th KNHANES, 15 - 16 NHANES)	75

그림 차례

<그림 1> 2020년 당뇨병 유병 현황(대한 당뇨병 학회)	10
<그림 2> 국제당뇨병연맹(IDF)의 전 세계 당뇨병 유병률 추정치	11
<그림 3> 전 세계 당뇨병 질병부담 추이(2021 IHME Global Burden of Disease)	11
<그림 4> 제2형 당뇨병의 위험요인	13
<그림 5> 연구대상자 선정과정	18

국 문 요 약

한국 성인에서 휘발성유기화합물 노출과 당 대사지표와의 연관성

목적 : 휘발성 유기화합물(Volatile Organic Compounds, VOCs)이 의사로부터 당뇨병 진단을 받지않은 한국 성인에서 당 대사지표(공복혈당, 당화혈색소, 인슐린, HOMA-IR)에 미치는 연관성을 확인하고자 한다.

연구방법 : 제8기 국민건강영양조사(KNHANES) 중 2020~2021년 시행된 실내공기 질 조사 및 환경유해물질 생체지표 조사대상자 중에서 의사로부터 당뇨병 진단을 받지 않은 성인(만 19세 이상)을 선별하였다. 노출변수는 대상자들의 벤젠, 톨루엔 등의 요중 휘발성 유기화합물(VOCs) 대사체 9종의 농도를 사용하였으며, 결과변수는 주요 당 대사지표(공복혈당, 당화혈색소, 인슐린, HOMA-IR) 측정 및 산출값을 사용하였다. 연관성의 분석은 노출변수와 결과변수의 간의 선형 연관성을 일반화 선형모델 (Generalized Linear Model, GLM)을 사용하여 분석하였으며, 당뇨에 영향을 줄 수 있는 요인들을 선정하여 층화분석을 수행하였다.

결과 : 본 연구에는 총 1,337명의 연구 대상자가 포함되었다. 대상자들의 요중 SPMA(벤젠), 3-HPMA(아크롤레인)의 농도 증가에 따라서 공복혈당, 인슐린 및 HOMA-IR이 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며, 요중 BMA(톨루엔)과 PGA(에틸 벤젠&스티렌)의 농도 증가에 따라서 인슐린 및 HOMA-IR의 농도가 유의하게 낮아졌다. 층화분석에서는 요중 VOC 농도에 따른 집단 간 차이가 유의한 요인은 성별 및 미진단 당뇨 유무로 확인되었다.

결론 : 본 연구 결과는 한국 성인에서의 요중 VOC 대사체(SPMA, 3-HPMA) 증가가 당 대사지표와 양의 연관성을 가지며, 성별 및 당뇨병 진단 기준에 따른 미진단 당뇨 유무에 의해 집단 간 차이를 보일 수 있음을 시사한다.

핵심되는 말 : 휘발성 유기화합물, 당 대사지표, 국민건강영양조사, 당뇨병, 인슐린, HOMA-IR

1. 서론

1.1. 연구의 배경 및 필요성

휘발성 유기화합물(Volatile Organic Compounds, VOCs)은 대기 광화학 반응에 참여하는 일산화탄소, 이산화탄소, 탄산, 금속탄화물 또는 탄산염 및 탄산암모늄을 제외한 모든 탄소 화합물을 의미하며, 일반적인 실내 대기온도 및 압력조건에서 증발이 가능한 유기화합물이다.(USEPA, 2023) VOCs는 산업 활동, 교통개발, 건축 자재사용 및 연기노출로 인해 농도가 증가하며, 가정용품, 차량 배기가스, 화장품, 조리된 음식, 담배 등의 다양한 원인을 통해서 인체에 노출될 수 있다.(N. Liu et al., 2022, You B et al., 2022) VOCs는 흡입, 섭취 및 피부 접촉 등을 통해서 인간의 신체에 유입되는데, 저용량의 VOCs에 장기간 노출될 경우 전립선 기능, 호흡기계, 폐기능 수준, 성호르몬 수준과 같은 신체의 다양한 생리적 기능에 부정적인 영향을 미칠 수 있고 암, 대사증후군, 심혈관질환 등 다양한 만성질환에서 중요한 요인으로 작용하는 것으로 나타났다.(Li AJ et al., 2021, I. Paciência et al., 2019, A. Mendy et al., 2022, C.Wei et al., 2022, USEPA, 2021) VOCs 노출이 반응을 가져오는 것에 대한 메커니즘은 불분명하나 실험연구 등을 통해 VOCs 독성과 담배연기로 인한 폐손상, 만성 폐쇄성 폐질환, 그리고 내분비계 및 대사질환의 악화 및 다른 해로운 영향들이 산화 스트레스로 인해 발생하는 것으로 보고되었다.(John Onyebuchi Ogbodo et al., 2022, Bönisch U et al., 2012, Yoon HI et al., 2010)

한편, 당뇨병은 인슐린의 분비나 작용의 결핍으로 인해 발생하는 내분비계 및 대사계 질환으로, 주로 만성 고혈당증을 특징으로 한다. 전 세계적인 건강 부담이 증가하는 추세로, 국제당뇨병연맹(International Diabetes Federal, IDF)에 따르면 2019년 4억 6천 3백만명이 당뇨병을 앓고 있으며 우리나라에서는 2020년 기준 성인의 16.7%인 600만여 명이 당뇨병을 가지고 있다.(Saeedi et al., 2019, 대한당뇨병학회, 2023) 특히 인슐린 분비 또는 작용의 결핍으로 인해 발생하는 제2형 당뇨병(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)의 경우 당뇨병 전체의 90% 이상을 차지하고 있다. 인슐린 저항성(Insulin Resistance, IR)은 체내 포도당 흡수 및 활용 효율에 영향을 미치며 제2형 당뇨병의 발달과 진행 전반에 걸쳐 존재하는 중요한 요인이다. 따라서, 인슐린 저항성과 당뇨병의 발생에 영향을 미치는 요인들을 이해하는 것은 당뇨병의 예방과 조절에 중요한 역할을 수행한다.(Sardu et al., 2019, Inaishi & Saisho, 2020, Xueting wang et al., 2023)

지금까지의 선행연구들은 VOCs를 포함한 환경 오염물질들이 당뇨병에 대한 결정적인 요인일 수 있음을 시사해왔다.(Hectors TL et al., 2011, Kuo CC & Navas-Acien A, 2021) 동물실험에서는 VOCs(벤젠 및 아크롤레인) 노출과 인슐린 저항성, 당뇨병 및 당뇨병 합병증 간의 연관성에 대한 증거를 제공하였으며, 인간을 대상으로 한 역학연구에서는 먼저, 국내에서 다환방향족 탄화수소(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs) 및 VOCs 노출과 비만 및 당뇨병과의 연관성에 대해서 연구를 수행하여 벤젠 대사산물 t,t-MA와 PAHs 대사산물인 2-OHFlu가 당뇨병의 위험을 높인다고 보고한바 있다.(Qi H et al., 2021, Abplanalp WT et al., 2019, Inae Lee et al., 2022) 국외에서는 미국 일반 성인에서 VOCs(1, 3-Butadiene)가 당뇨병과 HOMA-IR로 평가한 인슐린 저항성을 유의미하게 높이며,(Ruyi Liang et al., 2023) 그 외에도 여러 VOCs 대사산물

(ATCA, CEMA, DHBM, HPMA, HPM2, MADA, PHGA 및 HPMM)과 양의 연관성을 가질 수 있음을 보고하였고,(Xiaoxia Duan et al., 2023, Aliya G. et al., 2023) 중국 도시(우한-주하이) 성인집단을 대상으로 한 코호트 연구에서는 아크롤레인 용량 증가에 따라서 제2형 당뇨병 위험이 증가한다는 결과를 보고하고 있다.(Wang B et al., 2023)

하지만, 국내에서의 연구는 일부 VOCs 대사체(벤젠과 톨루엔)에 국한되어 진행되었고,(Inae Lee et al., 2022) 국외의 연구들은 미국 국민건강영양조사(National Health And Nutrition Examination Survey, NHANES) 자료를 통해 미국 일반성인을 대상으로 수행되어, 우리나라 일반성인과의 VOCs 노출 경로, 인종 및 국가 간의 생활습관 등의 차이가 있을 것으로 고려되며,(Xueting wang et al., 2023, Ruyi Liang et al., 2023, Xiaoxia Duan et al., 2023, Aliya G. et al., 2023) 환경유해인자 노출에 의한 당 대사지표의 영향에 취약한 집단이나 수정가능한(modifiable) 위험요인을 살펴봄으로써 VOCs에 의한 당 대사질환의 영향을 예방할 수 있는 근거를 제시할 필요가 있을 것으로 고려된다.(Diana Glovaci et al., 2019) 이에 본 연구는 한국 국민건강영양조사[Korea National Health And Nutrition Examination Survey, KNHANES] 자료를 활용하여 국내 만 19세 이상 당뇨병을 진단받지 않은 성인에서의 요증 VOCs 대사체 농도와 당 대사지표(공복혈당, 당화혈색소, 인슐린, 인슐린 저항성) 간의 연관성을 확인하고자 한다.

1.2. 연구목적

본 연구는 제8기 국민건강영양조사 데이터셋을 활용하여 한국 성인(만 19세 이상)을 대상으로 VOCs(벤젠, 톨루엔 등 9종)와 당 대사지표(공복혈당, 당화혈색소, 인슐린, 인슐린 저항성) 간의 연관성을 확인하기 위해 수행되었으며 연구의 단계는 아래와 같다.

첫째, 연구대상자들의 일반적인 특성을 확인한다.

둘째, 연구대상자들의 요중 VOCs 대사체 농도와 주요 당대사지표(공복혈당, 당화혈색소, 인슐린, 인슐린저항성)의 연관성을 확인한다.

셋째, 당대사지표와 유의미한 연관성을 보인 주요 VOCs 물질을 선별하여 당뇨병의 위험을 높일 수 있는 주요 요인(성별, 흡연/음주행태 등)들로 층화분석을 진행하여 주요 요인에 따라 연관성이 달라지는지 확인한다.

2. 문헌고찰

2.1. 휘발성유기화합물(VOCs)의 개요

2.1.1. 휘발성유기화합물(VOCs)의 개념

휘발성유기화합물(Volatile Organic Compounds; VOCs)는 다양한 액체 또는 고체에서 기체로 방출되고 대기 중에서는 가스상으로 존재하는 모든 유기 화합물질을 의미하며, VOCs의 증기압은 20℃에서 760torr(101.3 kPa)보다 작고 1torr(0.13kPa)보다 큰 증기압을 가진다.(ATSDR, 2005) 가장 흔한 VOCs로는 벤젠, 톨루엔, 크실렌 및 에틸벤젠과 같은 일반 탄화수소(Hydrocarbon:방향족 탄화수소, 지방족 탄화수소 등)와 클로로에틸렌 및 트리클로로에틸렌과 같은 할로겐화 탄화수소(Halogenated hydrocarbons)가 있다.(Elena david et al., 2021)

VOCs의 출처는 자연적이거나 인위적인데, 비료 및 살충제, 정화조, 염소 처리, 교통, 연료 연소, 석유 저장 및 유통 등의 과정에서 발생하는 VOC를 포함한다.(Panday & Yadav R, 2018) 우리나라 환경부에서는 VOCs 관리 및 모니터링을 위해서 대기 환경보전법에 따라 VOCs를 지정하여 고시하였으며, 고시된 VOCs 종류는 표 1과 같다.(환경부고시 제2015-181호)

본 연구에서 사용된 벤젠 등 9종의 VOCs 대사물질들은 제8기 국민건강영양조사 VOCs 생체지표 분석항목에 선정된 물질을 사용하였다. 분석대상 선정

시에는 우리나라 실내공기질 관리대상물질이고 발암성물질이며, 실내환경에서 저농도로 광범위하게 노출되는 벤젠을 우선 고려하였고, 미국 CDC 등 국내·외 조사결과와 비교 가능한 항목인 톨루엔, 에틸벤젠, 스티렌, 자일렌을 포함하였다. 그 외의 나머지 항목은 우리나라 성인의 노출수준과 독성을 기준으로 아크롤레인, 1-브로모프로판, 1,3-부타디엔으로 포함하였다.(김선자, 2022)

표 1. 환경부에서 고시한 VOCs의 종류

연번	제품 및 물질명	분자식	CAS No
1	아세트알데히드	C ₂ H ₄ O [CH ₃ CHO]	75-07-0
2	아세틸렌	C ₂ H ₂	74-86-2
3	아세틸렌 디클로라이드	C ₂ H ₂ Cl ₂	540-59-0
4	아크롤레인	C ₃ H ₄ O	107-02-8
5	아크릴로니트릴	C ₃ H ₃ N	107-13-1
6	벤젠	C ₆ H ₆	71-43-2
7	1,3-부타디엔	C ₄ H ₆	106-99-0
8	부탄	C ₄ H ₁₀	106-97-8
9	1-부텐, 2-부텐	C ₄ H ₈ [CH ₃ CH ₂ CHCH ₂], C ₄ H ₈ [CH ₃ (CH) ₂ CH ₃]	106-98-9 107-01-7
10	사염화탄소	CCl ₄	56-23-5
11	클로로포름	CHCl ₃	67-66-3
12	사이클로헥산	C ₆ H ₁₂	110-82-7
13	1,2-디클로로에탄	C ₂ H ₄ Cl ₂ [Cl(CH ₂) ₂ Cl]	107-06-2
14	디에틸아민	C ₄ H ₁₁ N[(C ₂ H ₅) ₂ NH]	109-89-7
15	디메틸아민	C ₂ H ₇ N	124-40-3
16	에틸렌	C ₂ H ₄	74-85-1
17	포름알데히드	CH ₂ O[HCHO]	50-00-0
18	n-헥산	C ₆ H ₁₄	110-54-3
19	이소프로필알콜	C ₃ H ₈ O[(CH ₃)CHOHCH ₃]	67-63-0
20	메탄올	CH ₄ O[CH ₃ OH]	67-56-1
21	메틸에틸케톤	C ₄ H ₈ O[CH ₃ COCH ₂ CH ₃]	78-93-3
22	메틸렌클로라이드	CH ₂ Cl ₂	75-09-2
23	엠티비이(MTBE)	C ₅ H ₁₂ O[CH ₃ OC(CH ₃) ₂ CH ₃]	1634-4-4
24	프로필렌	C ₃ H ₆	115-07-1
25	프로필렌옥사이드	C ₃ H ₆ O	75-56-9
26	1,1,1-트리클로로에탄	C ₂ H ₃ Cl ₃	71-55-6
27	트리클로로에틸렌	C ₂ HCl ₃	79-01-6
28	휘발유	-	86290-81-5
29	납사	-	8030-30-6
30	원유	-	8002-5-9
31	아세트산(초산)	C ₂ H ₄ O ₂	64-19-7
32	에틸벤젠	C ₈ H ₁₀	100-41-4
33	니트로벤젠	C ₆ H ₅ NO ₂	98-95-3
34	톨루엔	C ₇ H ₈	108-88-3
35	테트라클로로에틸렌	C ₂ Cl ₄	127-18-4
36	자일렌(o-,m-,p-포함)	C ₈ H ₁₀	1330-20-7(95-47-6 108-38-3106-42-3)
37	스티렌	C ₈ H ₈	100-42-5

2.1.2. 휘발성유기화합물(VOCs)의 위해성

VOCs는 호흡, 섭취 또는 피부 노출의 경로를 통해서 신체에 유입돼 다양한 건강영향을 미칠 수 있다. VOCs의 장, 단기적인 노출은 건강에 부정적인 영향을 미칠 수 있는데, 짧은 노출은 코, 목, 눈의 자극과 메스꺼움, 현기증, 두통, 알레르기 반응을 유발할 수 있고, 상당한 양의 VOCs에 지속적 또는 반복적으로 노출 시에는 중추신경계, 신장, 간 손상과 같은 더 심각한 건강문제가 발생할 수 있다.(Ruenz M et al., 2016) 또한, 일부 VOCs는 개인의 발암성, 유전독성, 돌연변이성 및 신경독성이 있으며, 호흡 관련 질환, 악성종양 발생률 증가, 선천적 이상, 인지장애 등의 질병의 발생률을 높이는 것으로 보고되었다.(Schnatter AR et al., 2005, Melikian AA et al., 1999)

한편, 국제 암 연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC)에서는 벤젠, 1,3-부타디엔, 트리클로로에틸렌을 발암물질로 지정하고 있으며, 아크릴아마이드, 아크릴로니트릴, N, N-디메틸포름아미드, 에틸벤젠, 스티렌 등을 발암 가능 또는 발암 추정 물질로 분류하며, 크로톤알데히드, 톨루엔, 자일렌을 카테고리 3 발암물질로 지정하였다.(Schneider HP et al., 2005, ATSDR, 2019)

2.2. 당뇨병의 개요

2.2.1. 당뇨병의 개념 및 선행연구

당뇨병은 혈액 속의 포도당이 세포 속으로 들어가 에너지원으로 이용되지 못해 혈당이 비정상적으로 올라가는 질환으로, 췌장의 베타세포에서 분비되는 인슐린이 부족하거나, 인슐린 저항성(Insulin Resistance, IR)이 커져 인슐린이 원활하게 적용하지 않아 체내에 흡수된 포도당이 세포속으로 들어가지 못하고 혈액 속에 쌓여 결국 소변을 통해 나오게 되는 병적인 상태를 의미한다.(ADA 2022, 대한당뇨병학회, 2019)

미국 당뇨병 학회에 따르면 당뇨병은 다음과 같이 분류할 수 있다.(ADA 2022)

1. 제1형 당뇨병(Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM) : 자가면역 베타세포 파괴로 인해 발생하며, 일반적으로 인슐린의 절대적인 결핍을 유발하며 성인의 잠복성 자가면역 당뇨병을 포함함.
2. 제2형 당뇨병(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) : 인슐린 저항 하에서 적절한 베타세포 인슐린 분비의 점진적인 손실로 인해 발생함.
3. 약물 노출로 유발된 당뇨병 등 기타 원인으로 인한 특정 유형의 당뇨병
4. 임신성 당뇨병

국제 당뇨병 연맹(International Diabetes Federal, IDF)에서는 성인 당뇨병 환자의 수가 2015년의 4억 1,500만 명에서 2045년에는 7억 8,300만 명으로 증가할 것으로 예상하고 있고, 우리나라에서는 2020년 기준 30세 이상 성인의 16.7%인 600만 여명이 당뇨병을 가지고 있으며, 특히 제2형 당뇨병(T2DM)은

우리나라에서 발생하는 당뇨병 전체의 90% 이상을 차지하고 있다(그림 1, 2).(IDF, 2021., 대한당뇨병학회, 2022)

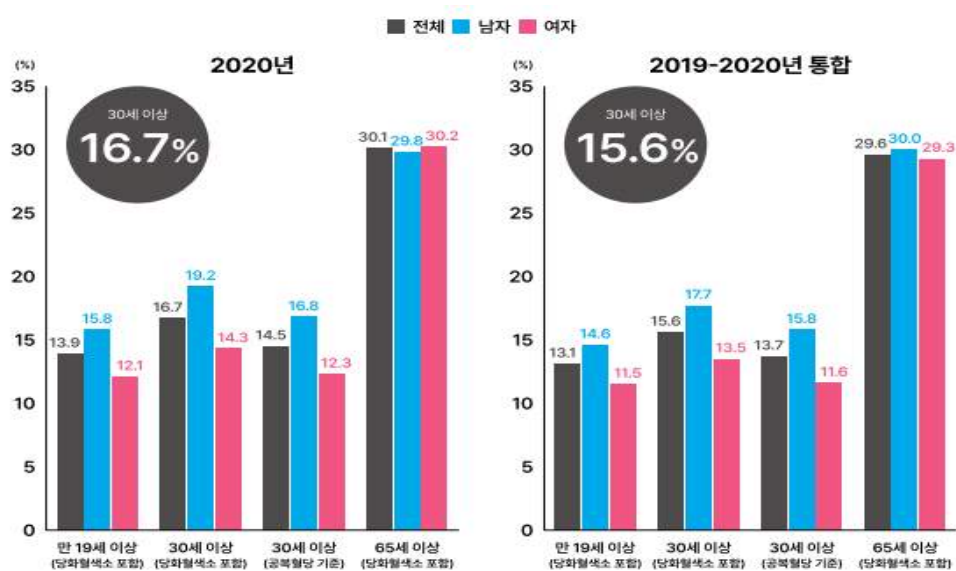


그림 1. 2020년 당뇨병 유병 현황(대한 당뇨병 학회 Fact sheet)

2.2.2. 주요 당 대사지표(공복혈당, 당화혈색소, 인슐린, HOMA-IR)

대한당뇨병학회에 따른 당뇨병의 진단기준은 아래와 같다.

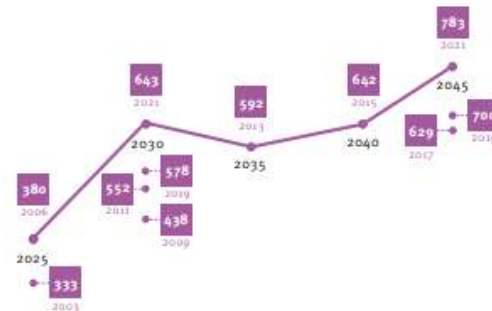
- 1) 당화혈색소 6.5% 이상 또는
- 2) 8시간 이상 금식 후 혈장포도당 126 mg/dL 이상 또는
- 3) 75 g 경구포도당부하 2시간 후 혈장포도당 200 mg/dL 이상 또는
- 4) 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)이
있으면서 무작위 혈장포도당 200 mg/dL 이상(대한당뇨병학회, 2023)

Estimates of the global prevalence of diabetes in the 20–79 year age group (millions)



Key
 151 Number of people with diabetes in millions

Projections of the global prevalence of diabetes in the 20–79 year age group (millions)



Key
 333 Projection in millions
 2003 Year projection made

그림 2. 국제당뇨병연맹(IDF)의 전 세계 당뇨병 유병률 추정치
 (국제 당뇨병 연맹 Fact sheet)

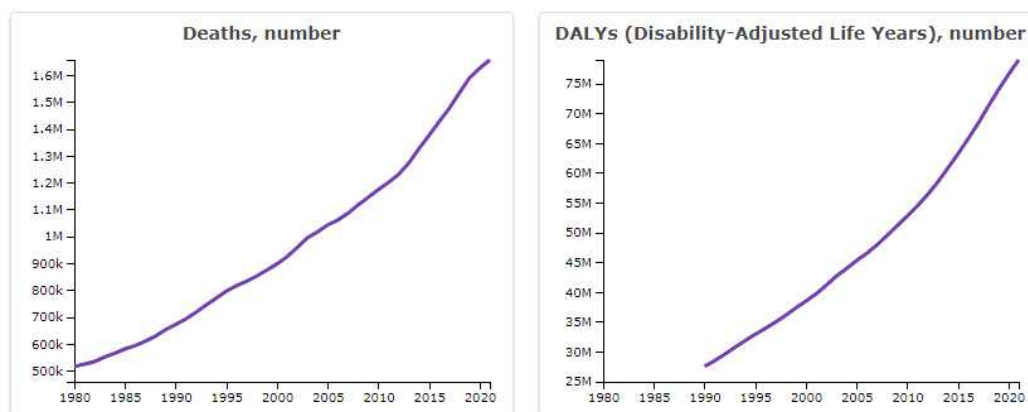


그림 3. 전 세계 당뇨병 질병부담 추이

출처: 2021 IHME Global Burden of Disease, 생성일: 2024년 12월 5일

위 당뇨병 진단기준의 공복혈당과 당화혈색소(HbA1c) 그리고 제8기 국민건강영양조사(KNHANES) 혈액검사 내 당뇨병검사 항목인 인슐린은 당뇨병 연구에서의 주요 측정결과로 자주 사용되었으며(Heianza Y et al., 2012, Tabak AG et al., 2009) 인슐린 저항성에 대한 항상성 모델평가(Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-IR) 지표는 인슐린 수치와 혈당 수치를 이용하여 인슐린 저항성, 베타세포 기능 및 당 대사에 대한 통찰력을 제공하는 지표로 사용되어 왔다.(Abbasi F et al., 2014, Borai et al., 2011) 본 연구에서 결과변수로 사용한 주요 당 대사지표인 공복혈당, 당화혈색소(HbA1c), 인슐린, HOMA-IR의 4가지 혈당지표와 제2형 당뇨병(T2DM)과의 연관성을 제한된 큐빅 스플라인 로지스틱 회귀를 통해 살펴본 네덜란드 호른의 코호트에서는 공복혈당과 당화혈색소는 제2형 당뇨병과 비선형적으로 연관되어 있었으며, 인슐린, HOMA-IR는 제2형 당뇨병 발병과 선형적으로 유의미하게 연관되어 있었다.(Carolien Ruijgrok et al., 2018)

2.2.3. 당뇨병의 주요 위험요인

당뇨병의 위험요인은 주요 임상적 종류인 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병에 따라 나뉜다. 제1형 당뇨병의 경우에는 췌장 β -세포의 자가면역 파괴로 인한 인슐린 결핍 발생으로 나타나는 반면 제2형 당뇨병은 유전적 소인과 생활양식 및 환경적 요인, 식이요인, 병력 및 심리사회적 요인으로 나이, 체질량지수(Body Mass Index, BMI), 허리둘레, 성별, 민족, 낮은 신체활동, 흡연, 섬유질의 양이 적고 포화지방의 양이 많은 식단, 당뇨병 가족력, 임신성 당뇨병 병력, 고혈압, 이상지질혈증, 다양한 약물치료(이노제, 비선택적 베타차단제, 스타틴)가 알려져 있다.(Chatterjee S et al., 2017) 중금속, 살충제, 지속성 유기 오염물질(Persistent Organic Pollutants, POPs)와 같은 환경 오염물질 등이 성인

당뇨병 위험에 미치는 영향에 대한 연구들이 보고된 바 있으며,(Cox et al., 2007; Turyk et al., 2009; Airaksinen et al., 2011; He et al., 2013) 류마티스 관절염(Rheumatoid Arthritis, RA), 아토피 피부염(Atopic Dermatitis, AD)와 같은 자가면역 질환이 $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-1 β 와 같은 염증성 사이토카인과 RA 자가항체 등의 요인을 통해 당뇨병 발병기전으로 작용하는 것으로 알려졌다.(Li J et al., 2023, Lei D et al., 2024)

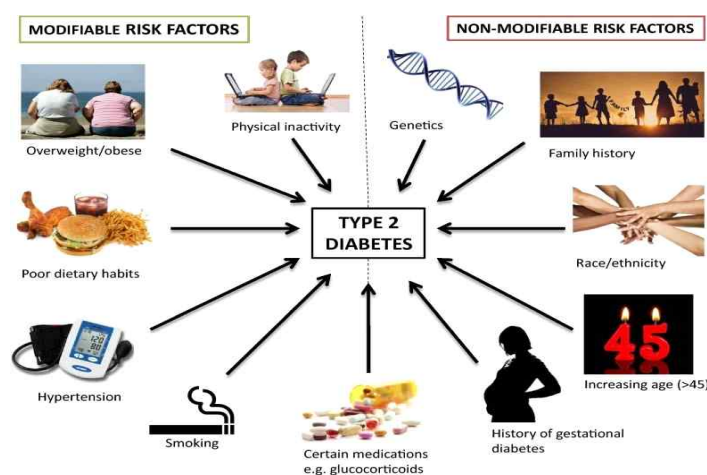


그림 4. 제2형 당뇨병의 위험요인

출처:<https://albanyclinic.com/> 접속일:2024년 12월 5일

VOCs에 대한 노출이 당뇨병 발병에 영향을 미친다는 보고는 국내와 국외 모두 존재하였다. 2015~2017년 한국 국민환경보건기초조사(KoNEHS) 데이터셋을 활용한 국내연구에서는 19세 이상의 한국 성인에서의 요 중 다환 방향족 탄화수소(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs) 대사체인 1-OHP, 1-OH Phe, 2-NAP, 2-OHFlu 그리고 VOCs(벤젠 및 톨루엔) 대사산물인 t, t-MA (트랜스, 트랜스-뮤콘산), BMA(벤질메르캅투르산) 농도가 비만 및 당뇨병 위험과 갖는 연관성에 대해서 조사하였다. 요 중 2-OHFlu와 t, t-MA의 사분위수가 증가함에 따라서 제2형 당뇨병의 위험이 증가했으며, t, t-MA의 가장 높

은 사분위수는 당뇨병 위험[OR(95% CI) = 2.77(1.74, 4.42)]이 유의하게 높았다. 이 연구에서 관찰된 당뇨병과 t, t-MA 농도의 연관성은 벤젠 수치가 노인 인구에서 인슐린 저항성을 높인다는 기존의 연구결과에 의해 뒷받침 될 수 있으며, 벤젠 노출이 간과 골격근에서 인슐린 자극 Akt 인산화를 감소시키고 핵 인자 카파 B 인산화를 증가시킴으로써 쥐의 포도당 불내증과 인슐린 저항성을 유발할 수 있다는 연구결과와도 일치했다.(Lee et al., 2022, Choi et al., 2014; abplanalp., 2019),

2013-2014년 및 2015-2016년 미국 국민건강영양조사(NHANES) 데이터셋을 활용한 단면연구에서는 일반 성인인구의 낮은 수준의 VOCs 노출이 당뇨병 위험, 트리글리세라이드 지수(TyG Index) 및 당 대사지표(공복혈당, HbA1c, 인슐린)과 갖는 연관성에 대해서 조사했다. 1,409명의 성인에서 다중선형회귀, 로지스틱 회귀를 사용해 요중 VOC 대사체와 위 지표들과의 연관성을 조사했으며, 혼합 VOCs 노출의 영향에 대해서 분석하고자 베이지안 커널 머신회귀 모델(Bayesian Kernel Machine Regression, BKMR)을 이용하였다. 결과에서는 크로톤알데히드의 주요 대사산물인 HPMMA의 요중 농도가 높아질수록 당뇨병 위험, TyG 지수, 공복혈당 및 HbA1c와 유의미한 양의 연관성을 보였고, 아크롤레인을 모 화합물로하는 CEMA의 요중 농도가 높아질수록 인슐린 및 TyG 지수와 양의 연관성을 보였다. LASSO 회귀를 활용해 당뇨병 및 관련 지표와 더 잘 일치하는 VOC를 스크리닝했으며(34MHA, AAMA, AMCC, BPMA, 2HPMA, 3HPMA, PGA, HPMMA 등), BKMR 모델을 통해 살펴본 mVOC 혼합물에 대한 노출은 TyG 지수, 공복혈당 및 인슐린에 유의미한 양의 연관성을 보였다. 다른 mVOC들의 경우 DHBMA, AMCC, MHBMA3, MA, 2HPMA가 당뇨병, 인슐린 저항성 및 공복혈당과 양의 연관성을 보여주었으며, 이에 해당하는 모 화합물은 각각 1,3-부타디엔, N, N-디메틸포르마미드/메틸 이소시아네이트, 스티렌 및 프로필렌 산화물이었다. 또한 연령과 성별

에 따른 층화분석에서는 VOC와 인슐린저항성 및 당뇨병 위험에 대한 연관성 분석에서는 mVOC와 지표들 간 유의한 양의 연관성은 여성에서 남성보다 높았고, 대부분의 VOC 대사체는 여성에서 남성보다 유의하게 높았다.(Xueting Wang et al., 2023)

중국의 도시 성인인구 3,522명을 대상으로 실시한 우한-주하이(Wuhan-Zhu hai, WHZH) 전향적 코호트 연구 데이터셋을 활용한 연구에서는 2011-2012년 베이스라인에서 2014-2015년의 요 측정값을 활용하여, 아크롤레인 대사산물 3-HPMA (N-acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine)와 CEMA (N-acetyl-S-(2-carboxyethyl)-L-cysteine) 노출값과 포도당 항상성(Glucose Homeostasis), 제2형 당뇨병(T2DM)에 대한 상관관계를 분석하였다. 그 결과로 단면적으로는 아크롤레인 대사산물(3-HPMA, CEMA, Σ UACLM (Total Urinary Acrolein Metabolites, UACLM)이 3배 증가 시에 항상성 모델 평가(Homeostasis model assessment insulin sensitivity, HOMA-IS) 값의 5.91-6.52% 감소와 관련이 있는 것으로 나타났고, 공복혈당(FPG), 공복인슐린(FPI), HOMA-IR, 인슐린저항성 유병위험, 공복혈당장애(IFG) 위험, 제2형 당뇨병 위험이 각각 0.07-0.14mmol/L, 4.02-4.57, 5.91-6.52, 19-20, 18-19 그리고 23-31% 증가하는 것으로 나타났다. 종단적으로는 아크롤레인 대사산물의 수치가 베이스라인 측정값 대비 지속적으로 높은 참가자에서 인슐린 저항성(IR), 공복혈당장애(IFG), 제2형 당뇨병(T2D) 발생위험이 각각 63-80%, 87-99%, 120-154% 유의하게 증가했다. 또한, 헴 산소분해효소-1(호기 일산화탄소) 활성, 지질 과산화(8-iso-prostaglandin-F2 α), 단백질 탄화(단백질 카보닐), 산화 DNA 손상(8-hydroxy-deoxyguanosine) 메커니즘의 바이오마커들은 위의 상관관계에 대해서 5.00-38.96%를 매개하였다. 위와 같은 VOC의 국내 및 국외 연구 결과들은 벤젠, 아크롤레인 등을 비롯한 VOCs들이 제2형 당뇨병 및 신체 당 대사지표 이

상에 대한 잠재적인 원인으로 작용할 수 있는 역학적 증거를 제시하며, 근본적 메커니즘을 밝히는 중요한 단서로 작용했다.(Bin Wang et al., 2023)

3. 연구방법

3.1. 연구자료

본 연구는 제8기 국민건강영양조사(Korean National Health And Nutrition Survey-VIII, KNHANES-VIII) 데이터셋을 사용하였다. 국민건강영양조사는 국민건강증진법 제16조에 근거하여 시행하는 국민의 건강행태, 만성질환 유병현황, 식품 및 영양섭취 실태에 관한 법정조사이며, 통계법 제17조에 근거한 정부지정통계이다. 제8기 국민건강영양조사는 2019년부터 2021년까지 시행되었으며 질병관리청 연구윤리심의위원회 승인을 받아 수행하였고, 조사 다음연도 12월까지 조사결과를 공표하고 있다. 국민건강영양조사는 가장 최근 시점(2016년)의 인구주택총조사 자료를 기본 추출틀로 사용하여 표본을 추출하였으며, 추출된 대상자들을 토대로 가구원확인조사, 건강설문조사, 검진조사, 영양조사, 가정 실내공기질 및 환경유해물질 생체지표 조사를 통해 자료들을 수집하였다.

3.2. 연구대상

본 연구는 제8기 국민건강영양조사(KNHANES-VIII) 중 가정 실내공기질 조사 및 환경유해물질 생체지표 조사 대상자 1980명에서 다음과 같은 조건을 가진 대상자들은 제외되었다.

1. 만 19세 미만의 청소년은 제외되었다.
2. 의사로부터 당뇨병 진단을 받은 대상자는 제외되었다.
3. 각 독립변수(요중 VOCs 대사체 농도), 종속변수(당 대사지표) 그리고 공변인에 대한 무응답 혹은 결측치가 존재하는 대상자는 제외되었다.

위와 같은 대상자선정 과정을 통해 1,337명이 최종 분석 대상으로 선정되었다.(그림 5)

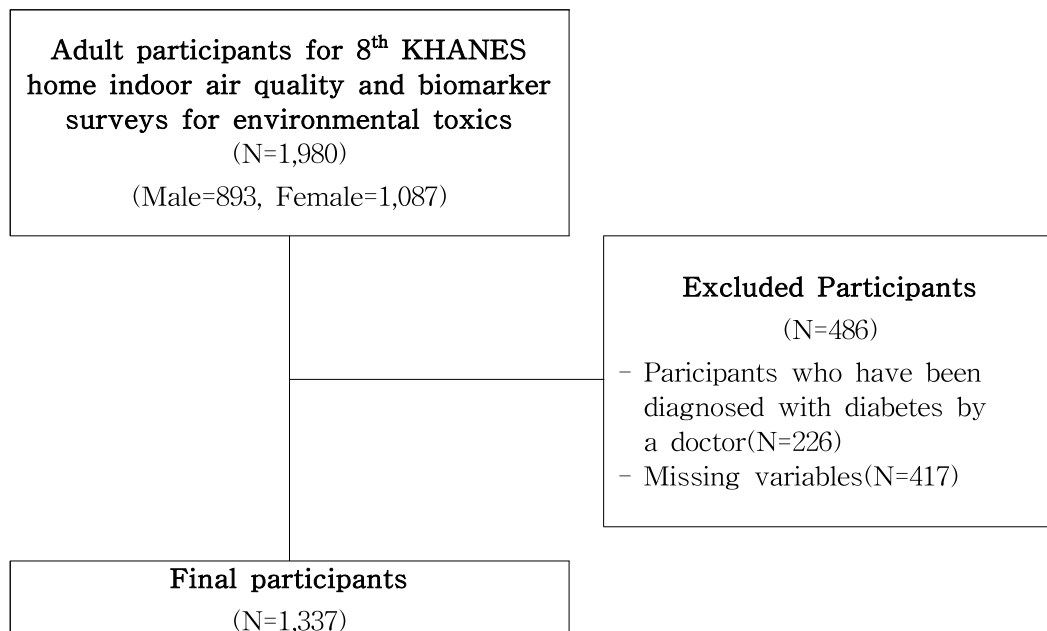


그림 5. 연구대상자 선정과정

3.3. 연구변수

3.3.1. 노출변수

본 연구에서 노출변수는 제8기 국민건강영양조사 중 가정 실내공기질 조사 및 환경유해물질 생체지표 조사를 통해 획득한 연구대상자들의 요중 VOCs 대사체 9종의 농도를 확인하였다. 대상 VOCs 9종의 원 물질은 Benzene(벤젠), Toluene(톨루엔), Ethylbenzene&Styrene(에틸벤젠&스티렌), Styrene(스티렌), Xylene1, 2(자일렌 1, 2), Acrolein(아크롤레인), 1-Bromopropane(브로모프로판), 1, 3-Butadiene (부타디엔)이며 이에 대응하는 대사체와 약어는 벤젠(N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine, SPMA), 톨루엔(N-Acetyl-S-(benzyl)-L-cysteine, BMA), 에틸벤젠&스티렌(Phenylglyoxylicacid, PGA), 스티렌(Mandelic acid, MA), 자일렌-1(2-Methylhippuric acid, 2-MHA), 자일렌-2(3 and 4-Methylhippuric acid, 34-MHA), 아크롤레인(N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine, 3-HPMA), 브로모프로판(N-Acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine, BPMA), 부타디엔(N-Acetyl-S-(3,4-dihydroxybutyl)-L-cysteine, DHBMA)이다.

위 대사체들은 일시뇨를 이용한 단면 측정값이며, 분석기관에서 개발한 「LC-MS/MS를 이용한 소변 중 휘발성 유기화합물 대사체 동시 정량 분석법」에 따라서 분석했다. 사용장비는 액체크로마토그래피(HPLC) 측정 시 Shimadzu사의 Nexera XR LC-20AD 시스템을 사용하였고, 질량분석(Mass spectrometry)은 Sciex사의 Triple Quad API 5500를 사용하여 측정하였다. 일시뇨(spot urine)의 보정을 위해서 요크레아티닌 농도값을 활용하였고, 유효농도 범위는 WHO 가이드라인에 따라서 0.3~3.0g/L 범위를 벗어나는 값은 원시자료 및 통계결과 산출 시 결측처리하였다.(WHO, 1996)

3.3.2. 결과변수

본 연구에서 결과지표는 제8기 국민건강영양조사 혈액검사 중 당뇨병 검사를 통해 측정한 공복혈당(Fasting Glucose), 당화혈색소(HbA1c), 인슐린(Insulin) 그리고 인슐린과 공복혈당을 이용한 공식으로 계산한 인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR(Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) 총 4개의 당 대사지표 결과값을 사용하였다. 공복혈당은 Hexokinase 법을 사용하였으며 일본 Hitachi 사의 Labospect 008AS 장비를 사용하였고, 당화혈색소(HbA1c)는 고성능 액체크로마토그래피법을 사용하여 일본 Tosoh 사의 Tosoh G8 장비를 사용하여 측정되었다. 인슐린은 전기화학발광 면역분석(Electrochemiluminescence immunoassay)법을 통해 독일 로슈 사의 Modular E801 장비를 사용하여 측정되었다. HOMA-IR은 Matthews 등에 의해 1985년 처음 개발되었으며, 포도당과 인슐린 간의 상호작용 역학모델로, 산출식에 의거하여 산출되었다. HOMA-IR 값을 구하는 공식은 아래와 같다.(Matthews et al., 1985)

$$\text{HOMA-IR} = \text{공복인슐린}[\mu\text{U/mL}] \times \text{공복혈당}[\text{mg/dL}]/405$$

3.3.3. 공변량

본 연구에서 공변량은 크게 인구사회학적 변수와 건강 행태적 변수로 나누어 측정된 값을 사용하였다. 인구사회학적 변수는 연령, 성별, 가구소득, 교육 수준으로 구분되며, 건강 행태적 변수는 비만여부, 흡연/음주행태, 신체활동, 이상지질혈증 및 고혈압 유무로 구분하였다. 먼저 인구사회학적 변수에서 연령은 만 19세 이상 성인으로 제한하였으며, 성별은 남성과 여성으로 구분하였다. 가구소득은 제8기 국민건강영양조사 기본 변수 중 가구별 소득 4분위수로

상, 중상, 중하, 하의 4개 범주로 구분하였으며, 교육수준 역시 대졸이상, 고졸, 중졸, 초졸이하의 4개 범주로 구분하였다.

건강행태적 변수에서 비만 여부는 연구대상자의 신체계측 결과를 기준으로 BMI (Body Mass Index, 체질량지수)를 기준으로 구분하였으며, BMI가 0~18.5kg/m²미만은 저체중, 18.5이상 23kg/m² 미만은 정상, 23kg/m²이상 25kg/m²미만은 과체중 25kg/m²이상은 비만으로 구분하였고, 층화분석을 위한 정상/비만 구분은 BMI=25kg/m²를 기준으로 구분하였다. 흡연과 음주 여부는 연구대상자 건강설문조사를 바탕으로, 평생 일반담배 흡연량 5갑(100개비)를 기준으로 매일 또는 가끔 흡연하는 대상자들은 현재 흡연자, 과거엔 피웠으나 현재는 피우지않는 과거 흡연자, 비흡연자로 구분하였으며, 층화분석을 위한 흡연 유무는 현재흡연자를 흡연군으로, 과거흡연자 및 비흡연자를 비흡연군으로 구분하였다. 음주여부는 월 1회 이상 음주한 대상자는 현재 음주자로, 최근 1년간 음주하지 않거나 월 1회 미만 음주한 대상자는 과거 음주자로, 그 외에는 비음주자로 구분하였으며, 층화분석을 위한 음주 유무는 현재 음주자를 음주자로, 과거 음주자와 비음주자를 비음주 군으로 구분하였다. 대상자들의 신체활동 정도는 국제신체활동설문(GPAQ, Global Physical Activity Questionnaire)에 따라 METs(Metabolic Equivalent of Task) 점수를 산출하였고 산출된 METs 점수와 주당 운동일수를 바탕으로 신체활동 강도를 고강도, 중강도, 저강도로 범주화하였다. METs 점수는 시간당 1kcal/kg로 정의되며, 산소 섭취량(ml/kg/min)으로도 정의되어 1MET은 가만히 앉아있을때의 산소 소모량인 약 3.5ml/kg/min과 같다. METs 산출 “각 신체활동의 강도(MET level)×신체활동시간(minute)×주당 활동 횟수”를 통해 산출하였으며, 신체활동의 강도에 따라 고강도 활동에 대한 가중치는 8.0, 중강도 및 걷기 활동에는 4.0의 가중치를 부여하여 산출하였다. 본 연구에서 고강도는 적어도 3일 이상 격렬한 활

동을 하며 최소 주당 1,500 METs 이상 소모 또는 7일 이상 걷기, 중강도 활동, 고강도 활동을 합하여 주당 3,000 METs 이상 소모될때이며, 중강도는 격렬한 활동을 주 3일 총 60분 이상 또는 중강도 활동을 주 5일 총 150분 이상 또는 걷기, 중강도 활동, 고강도 활동 어떠한 조합으로든 주 5일 이상 실시하여 주당 METs가 600이상 인 경우이며, 그 외의 경우는 저강도 신체활동자로 범주화 하였다.(WHO, 2012, 오지연 등, 2007) 현재 대상자의 당뇨 관련 질환 유병여부는 이상지질혈증과 고혈압 유무를 확인하였다. 이상지질혈증은 한국지질·동맥경화학회의 정의에(한국지질·동맥경화학회, 2023) 따라서 고LDL콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 또는 저HDL콜레스테롤혈증(남자<40mg/dL, 여자<50mg/dL) 중에서 한 가지 이상에 해당하는 경우로 정의하였으며, 고혈압 유무는 수축기혈압이 140mmHg 이상 또는 이완기혈압이 90mmHg이상 또는 고혈압 약물을 복용한 사람으로 정의하였다. 그 외의 고혈압 전단계와 정상은 정상군으로 분류하였다.

3.4. 분석방법

본 연구는 제 8기 국민건강영양조사(KNHANES) 데이터를 이용하였으며, 목표 모집단인 우리나라 국민에 대한 대표성 있는 결과를 도출하고자 복합표본 설계에 따른 가구/개인단위 가중치, 층화 변수, 집락 변수를 반영하여 분석을 수행하였고, 연구대상자들의 일반적인 특성과 분포를 파악하기 위해서 인구사회학적 요인과 건강행태 관련 요인 및 기타 요인에 대해서 평균과 표준편차 또는 빈도수와 백분율로 나타내었으며, 연속형 변수의 경우는 정규성 여부에 따라 Independent T-test와 Mann-Whitney U-Test를 진행하였고, 범주형 변수의 경우에는 카이제곱 검정(Chi-square test)을 시행하였다.

연구대상자에서 각 VOCs의 요증 대사체 농도와 주요 당 대사지표(공복혈당, 당화혈색소, 인슐린, HOMA-IR)의 선형적인 관계를 확인하기 위하여 일반화 선형 모델(Generalized Linear Model, GLM)을 사용하여 노출변수와 결과변수의 연관성을 살펴보았다. 선형분석에 앞서 독립 변수들 간의 다중공선성을 확인코자 VIF (Variance Inflation Factor)를 계산하였다. VIF 값이 10 이상일 경우 다중공선성이 존재한다고 판단했으며, 본 연구에서는 모든 변수의 VIF 값이 10미만으로 나타나 다중공선성이 없는 것으로 확인하였다. 또한 독립변수와 종속변수 간의 선형성 가정을 확인코자 잔차플롯 및 산점도를 확인하였고, 노출 및 종속변수의 로그변환을 통해 선형성을 개선하였다. GLM에는 연령, 성별, 가구소득, 비만여부, 흡연/음주행태, 교육수준, 신체활동, 이상지질혈증/고혈압 여부의 공변인들을 보정하였다. 층화분석은 선행연구들을 기준으로 당뇨병에 영향을 줄 수 있는 주요 요인들을 선정하여 분석을 진행하였고, 기준 변수들은 성별, 흡연 행태, 비만여부, 음주 행태, 미진단 당뇨(바이오마커 기준)으로 선정하였다.

분석 결과들은 회귀모델에 따른 β 값과 SE를 산출하여 percent change와 95% 신뢰구간을 확인하였으며, VOCs 요중 대사체 물질의 Quartile 증가에 따른 추세와 층화집단에 따른 VOCs-당 대사지표 연관성의 유의미한 차이는 P for Trend를 계산하여 확인하였다. 층화분석 시 층화요인 유무에 따른 연관성의 차이에 대해서는 P for Interaction을 통해서 상호작용을 검정하였다. P for interaction은 독립적인 두 집단으로부터 얻은 추정치 E_1 과 E_2 과 표준오차 $SE(E_1)$, $SE(E_2)$ 에서 차이 $d=E_1 - E_2$ 는 표준오차 $SE(d)=\sqrt{SE(E_1)^2 + SE(E_2)^2}$ 를 가지는 비율 $z=d/SE(d)$ 을 표준 정규분포와 비교하여 모집단에서 차이 d 가 0이라는 귀무가설에 대한 검정으로 도출 할 수 있다. 차이에 대한 95% 신뢰구간은 $d-1.96SE(d)$ 에서 $d+1.96SE(d)$ 이다.(Altman DG, 2003) 모든 통계분석은 SAS (Statistical Analysis System) 9.4 Version (SAS, Cary, NC, USA)를 이용하였고, 통계학적 유의성 검정은 $P<0.05$ 을 기준으로 하였다.

3.5. 연구 윤리

본 연구는 연세의료원 연구심의 위원회(Institutional Review Board, 이하 IRB) 심의에서 IRB 승인을 받았다(과제번호 : 4-2024-0980). 본 연구에서 사용한 KHNANES 데이터는 사전에 모든 대상자에게 설문 및 검사 관련 동의서를 받았으며, 조사에 사용된 도구와 과정은 연세의료원 연구심의 위원회 IRB 심의와 승인을 받았다.

4. 연구결과

4.1. 연구대상자의 일반적 특성

본 연구는 제8기 국민건강영양조사 중 2020~2021년 시행된 가정 실내공기 질 조사 및 환경 유해물질 생체지표 조사 원시자료를 바탕으로 의사로부터 당뇨병 진단을 받지 않은 성인(만 19세 이상) 중 최종 대상자 1,337명을 선정하였고, 인구 가중치 반영 전 후를 비교한 대상자들의 일반적 특성은 표 2와 같다. 남성은 573명(42.9%), 여성은 764명(57.1%)이며, 평균 나이는 $51.8(\pm 16.5)$ 세였다. 전체 대상자에서 교육수준에 따른 분류는 초등학교 졸업 이하는 220명(16.4%)이었으며, 중학교 졸업 이하는 124명(9.3%)이었으며, 고등학교 졸업 이하는 417명(31.2%)이었으며 대학교 졸업 이상은 576명(43.1%)이었다. 소득수준은 전체 대상자에서 4분위수를 기준으로 1분위수는 222명(16.6%), 2분위수는 310명(23.2%), 3분위수는 368명(27.5%), 4분위수는 437명(32.7%)이었다.

건강관련 변수에서 대상자들은 먼저 BMI에서는 $18.5\text{kg}/\text{m}^2$ 이하가 64명(4.8%), $18.5\text{kg}/\text{m}^2$ 에서 $23\text{kg}/\text{m}^2$ 까지 502명(37.5%), $23\text{kg}/\text{m}^2$ 에서 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 까지 303명(22.9%), $25\text{kg}/\text{m}^2$ 이상은 465명(34.8%)이었다. 흡연력은 비흡연자(평생 동안 100개비 미만)가 836명(62.5%), 과거 흡연자는 318명(23.8%), 현재 흡연자는 183명(13.7%)이었다. 음주 행태는 비음주자 148명(11.1%), 과거 음주자(최근 1년 이내 비음주자) 509명(38.1%), 현재 음주자는 680명(50.8%)이었으며, 신체활동의 경우 저강도 신체활동은 752명(56.2%), 중강도 신체활동은 339명(25.4%), 고강도 신체활동은 246명(18.4%)이었다.

전체 대상자에서 이상지질혈증의 과거력이 있는 대상자는 644명(48.1%)이었으며 고혈압의 과거력이 있는 대상자는 373명(27.9%)이었다.

본 연구의 노출변수인 9종의 VOCs 요중 대사체의 농도와 결과변수(공복 혈당, 당화혈색소, 인슐린, HOMA-IR)는 변수 분포의 비정규성으로 인하여 중간값(IQR)을 사용하였다. 먼저 결과변수인 연속형 종속변수(당 대사지표)들은 공복혈당부터 95mg/dL (12), HbA1c는 5.6% (0.5), 인슐린은 7.2IU/mL (5.3), HOMA-IR은 1.7mg/dL (1.4)이었다. 표 3에서는 노출변수 VOCs들의 원물질의 기하평균 및 기하표준편차와 5, 25, 50, 75, 95 분위수 농도 값을 명시하였다.

표 2. 연구대상자의 일반적 특성

Variables	Total Population (N=1,337) (Unweighted)		Weighted N (N=34,365,407)	
Age, years [Mean (SD)]	52.15	(16.6)	47.4	(0.6)
Sex (N, %)				
Male	573	42.9	17,090,191	49.7
Female	764	57.1	17,275,216	50.3
Education Level (N, %)				
Primary school	220	16.4	3,347,341	9.7
Middle school	124	9.3	2,494,014	7.3
High school	417	31.2	12,711,429	37.0
College graduate or higher	576	43.1	15,812,622	46.0
House income (N, %)				
Quartile 1	222	16.6	3,736,661	10.9
Quartile 2	310	23.2	8,012,931	23.3
Quartile 3	368	27.5	9,828,735	28.6
Quartile 4	437	32.7	12,787,079	37.2
BMI (kg/m ²) (N, %)				
<18.5	64	4.8	1,577,958	4.6
18.5–23	502	37.5	13,001,441	37.9
23–25	303	22.9	7,777,331	22.6
≥25	465	34.8	12,008,677	34.9
Cigarette smoking (N, %)				
Never smoker	836	62.5	19,490,917	56.7
Former smoker	318	23.8	8,936,077	26.0
Current smoker	183	13.7	5,938,413	17.3
Alcohol drinking (N, %)				
Never drinker	148	11.1	2,493,439	7.3
Former Drinker	509	38.1	12,447,332	36.2
Current Drinker	680	50.8	19,424,635	56.5
Physical Activity (N, %)				
Low	752	56.2	17,962,152	52.3
Moderate	339	25.4	9,366,527	27.2
Vigorous	246	18.4	7,036,729	20.5
Comorbidities (N, %)				
Dyslipidemia, yes [N(%)]	644	48.1	15,066,045	43.8
Hypertension, yes [N(%)]	373	27.9	7,958,440	23.2
FBS (mg/dL) (Median, IQR)	95	12	94.3	12.2
HbA1c (%) (Median, IQR)	5.6	0.5	5.5	0.5
Insulin (uIU/mL) (Median, IQR)	7.2	5.3	7.1	5.1
HOMA-IR (mg/dL) (Median, IQR)	1.7	1.4	1.7	1.3

* 연령, 성별, 교육수준, 가구소득, BMI, 흡연 및 음주행태, 신체활동, 이상지질혈증 및 고혈압
 유병여부는 Mean (SD)로 표기하였으며, 공복혈당, 당화혈색소, 인슐린 및 HOMA-IR은 Median
 (IQR)로 기술함.

* Abbreviation : SD=Standard Deviation, IQR=Interquartile Range, BMI=Body Mass Index,
FBS=Fasting Blood Sugar, HbA1c=Hemoglobin A1c, HOMA-IR=Homeostatic Model Assessment
for Insulin

표 3. 연구대상자 독립변수의 특성

Variables	GM (GSD)	Percentile						
		Min	5th	25th	50th	75th	95th	Max
VOCs (N=1,337)								
SPMA (μg/g)	0.22 (0.51)	-1.31	-1.01	-0.61	-0.25	0.11	0.69	1.67
MA (μg/g)	5.08 (0.79)	1.79	3.88	4.62	5.08	5.53	6.33	8.61
BMA (μg/g)	1.7 (0.9)	-0.62	0.47	1.06	1.58	2.22	3.35	5.75
PGA (μg/g)	5.43 (0.7)	0.81	4.44	5.13	5.46	5.79	6.33	8.65
2MHA (μg/g)	2.96 (0.73)	0.96	2.03	2.52	2.84	3.25	4.26	8.35
34-MHA (μg/g)	4.59 (0.81)	1.60	3.57	4.08	4.45	4.90	6.15	8.92
3-HPMA (μg/g)	6.1 (0.72)	4.20	4.99	5.58	6.06	6.54	7.35	9.51
BPMA (μg/g)	3.63 (1.28)	-1.96	1.41	2.85	3.67	4.56	5.61	7.30
DHBMA (μg/g)	5.48 (0.35)	3.95	4.97	5.25	5.47	5.69	6.07	7.04

* Abbreviation : GM = Geometric Means, GSD = Geometric Standard Deviation, SPMA=
N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine, BMA=N-Acetyl-S-(benzyl)-L-cysteine, PGA=Phenylglyoxylicacid,
MA=Mandelicacid, 2-MHA=2-Methylhippuric acid, 34-MHA=3-and 4-Methylhippuric acid,
3-HPMA=N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine,
BPMA=N-Acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine, DHBMA=N-Acetyl-S-(3,4-dihydroxybutyl)-L-cysteine

* Log transformed

4.2. 연구대상자에서 VOCs 대사체와 당 대사지표의 연관성

요 중 VOCs 대사체 농도와 당 대사지표 간의 연관성을 살펴본 결과는 다음 표 4와 같다. 요 중 VOCs 대사체 중 Benzene(SPMA), Acrolein(3-HPMA)의 대사체가 각각 공복혈당, 인슐린, HOMA-IR와 양의 연관성을 나타냈으며, Toluene(BMA), Ethylbenzene&Styrene(PGA)은 인슐린 또는 HOMA-IR과 음의 연관성을 나타냈다.

먼저 Benzene의 대사체인 SPMA(N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine)의 경우, 1% 증가당 공복혈당이 1.88%(95% CI: 0.14, 3.66) 유의하게 증가하는 것으로 나타났고, HOMA-IR을 8.46%(95% CI: 0.31, 17.28) 유의하게 높였다. Acrolein의 대사체인 3-HPMA(N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine)는 인슐린과 HOMA-IR을 각각 5.80%(95% CI: 0.86, 10.97), 5.94%(95% CI: 0.35, 11.85) 유의하게 높이는 것으로 나타났다.

한편, Toluene의 대사체인 BMA(N-Acetyl-S-(benzyl)-L-cysteine)는 1% 증가당 인슐린이 -4.60%(95% CI: -8.52, -0.53)로 유의하게 감소하였고, Ethylbenzene&Styrene의 대사체인 PGA(Phenylglyoxylic acid)는 1% 증가당 인슐린과 HOMA-IR이 -5.20%(95% CI: -9.47, -0.74), -5.74%(95% CI: -10.96, -0.23)로 유의하게 감소하는 것으로 나타났다.

표 4. VOCs 대사체와 당 대사지표와의 연관성

Variables	Glu_FBS*		HbA1c*		Insulin*		HOMA-IR*	
	Percent change (95% CI)	P-value	Percent change (95% CI)	P-value	Percent change (95% CI)	P-value	Percent change (95% CI)	P-value
SPMA (μg/g)	1.88 (0.14, 3.66)	0.04	0.28 (-1.13, 1.72)	0.70	6.46 (-0.46, 13.86)	0.07	8.46 (0.31, 17.28)	0.04
MA (μg/g)	0.50 (-0.55, 1.56)	0.36	-0.33 (-1.03, 0.37)	0.35	-0.25 (-4.19, 3.85)	0.90	0.24 (-4.36, 5.06)	0.92
BMA (μg/g)	-0.14 (-1.18, 0.90)	0.79	-0.46 (-0.99, 0.08)	0.10	-4.60 (-8.52, -0.53)	0.03	-4.74 (-9.35, 0.10)	0.06
PGA (μg/g)	-0.58 (-1.95, 0.82)	0.42	0.43 (-0.19, 1.05)	0.18	-5.20 (-9.47, -0.74)	0.02	-5.75 (-10.96, -0.23)	0.04
2-MHA (μg/g)	0.09 (-1.52, 1.73)	0.91	0.53 (-0.11, 1.18)	0.11	0.48 (-5.35, 6.67)	0.87	0.57 (-6.38, 8.04)	0.88
34-MHA (μg/g)	-0.07 (-1.51, 1.39)	0.93	0.51 (-0.23, 1.26)	0.18	-2.39 (-8.07, 3.63)	0.43	-2.46 (-9.05, 4.61)	0.49
3-HPMA (μg/g)	0.14 (-0.99, 1.27)	0.82	-0.11 (-0.98, 0.78)	0.82	5.80 (0.86, 10.97)	0.02	5.94 (0.35, 11.85)	0.04
BPMA (μg/g)	-0.02 (-0.68, 0.65)	0.96	-0.13 (-0.55, 0.29)	0.56	1.97 (-1.05, 5.09)	0.21	1.96 (-1.39, 5.41)	0.26
DHBMA (μg/g)	1.10 (-1.66, 3.92)	0.44	1.15 (-0.88, 3.23)	0.27	4.48 (-6.00, 16.12)	0.42	5.62 (-6.26, 19.00)	0.37

* Log-transformed

* Abbreviation : Glu_FBS=Glucose Fasting Blood Sugar, HbA1c=Hemoglobin A1c, HOMA-IR=Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, SE= Standard Error, SPMA= N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine, BMA=N-Acetyl-S-(benzyl)-L-cysteine, PGA=Phenylglyoxylicacid, MA=Mandelicacid, 2-MHA=2-Methylhippuric acid, •34-MHA=3-and 4-Methylhippuric acid, 3-HPMA=N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine, BPMA=N-Acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine, DHBMA=N-Acetyl-S-(3,4-dihydroxybutyl)-L-cysteine

* Adjusted for sex, age, house income, obesity, alcohol status, smoking status, education level, physical activity, dyslipidemia, hypertension

4.3. 주요 VOCs(SPMA, 34MHA, 3-HPMA, BPMA) Quartile별 분석

위의 VOCs 대사체와 당 대사지표와의 연관성에서 유의하게 양의 연관성을 보였던 대사체(SPMA, 3-HPMA)들의 노출량 사분위수 구간을 나누어 사분위수 증가에 따른 당 대사지표에 대한 영향을 표 5에 나타내었다. VOCs 대사체 사분위수 증가에 따른 추세를 살펴보고자 P for trend를 산출하였으며, P for trend 값이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의한 추세가 있다고 판단하였다. 분석 시 성별, 연령, 가구소득, 비만, 음주 및 흡연 행태, 교육수준, 신체활동, 이상지질혈증 및 고혈압 유병여부를 보정하였다.

SPMA의 경우, 제1사분위수 대비 제4사분위수에서 공복혈당이 2.54%(95% CI: 0.09, 5.03) 증가하는 것으로 나타났고 P for trend로 확인한 농도 증가에 따른 추세도 유의하였다.(P for trend<0.05) HOMA-IR은 제1사분위수 대비 제3사분위수에서 12.22%(95% CI: 0.18, 25.71) 유의하게 증가하는 것으로 나타났으나 단조적이었으며, 추세는 유의하지 않았다.

3-HPMA는 인슐린이 제1사분위수 대비 제2, 3, 4사분위수에서 10.69%(95% CI: 1.75, 20.42), 16.53%(95% CI: 7.86, 25.89), 10.53%(95% CI: 1.67, 20.15) 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며, P for trend로 확인한 농도 증가에 따른 추세도 유의하였다.(P for trend<0.05) HOMA-IR은 제1사분위수 대비 제 2, 3 사분위수에서 12.58%(95% CI: 2.51, 23.65), 18.85%(95% CI: 8.37, 30.35) 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며 추세도 유의하였다.(P for trend<0.05)

표 5. 주요 VOCs (SPMA, 3-HPMA) Quartile별 분석

Variables	Glu_FBS*		HbA1c*		Insulin*		HOMA-IR*	
	Percent change (95% CI)	P- value	Percent change (95% CI)	P- value	Percent change (95% CI)	P- value	Percent change (95% CI)	P- value
SPMA* (μg/g)	1.88 (0.14, 3.66)	0.04	0.28 (-1.13, 1.72)	0.70	6.46 (-0.46, 13.86)	0.07	8.46 (0.31, 17.28)	0.04
Q1 (range 0.27-0.49)					Reference			
Q2 (range 0.49-0.72)	0.91 (-1.15, 3.02)	0.39	-0.82 (-2.04, 0.43)	0.20	4.21 (-4.94, 14.25)	0.38	5.16 (-5.27, 16.75)	0.35
Q3 (range 0.72-1.05)	2.37 (-0.33, 5.14)	0.09	0.59 (-1.37, 2.59)	0.56	9.63 (-0.59, 20.90)	0.07	12.22 (0.18, 25.71)	0.048
Q4 (range 1.05-5.30)	2.54 (0.09, 5.06)	0.04	-0.38 (-2.08, 1.34)	0.66	5.59 (-4.72, 17.02)	0.30	8.28 (-3.83, 21.91)	0.19
P for trend	0.03		0.92		0.16		0.09	
3-HPMA* (μg/g)	0.14 (-0.99, 1.27)	0.82	-0.11 (-0.98, 0.78)	0.82	5.80 (0.86, 10.97)	0.02	5.94 (0.35, 11.85)	0.04
Q1 (range 66.45-256.17)					Reference			
Q2 (range 256.17-410.95)	1.71 (-0.31, 3.76)	0.10	0.27 (-1.06, 1.61)	0.69	10.69 (1.75, 20.42)	0.02	12.58 (2.51, 23.65)	0.01
Q3 (range 410.95-669.59)	2.00 (-0.47, 4.52)	0.11	1.11 (-0.65, 2.91)	0.22	16.53 (7.86, 25.89)	<0.001	18.85 (8.37, 30.35)	<0.001
Q4 (range 669.59-13496)	-0.34 (-2.60, 1.98)	0.77	-0.66 (-2.40, 1.10)	0.46	10.53 (1.67, 20.15)	0.02	10.15 (0.03, 21.30)	0.051
P for trend	0.99		0.80		0.01		0.02	

* Log-transformed

* Abbreviation : Glu_FBS=Glucose Fasting Blood Sugar, HbA1c=Hemoglobin A1c, HOMA-IR=Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, SPMA= N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine, 3-HPMA=N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine,

* Adjusted for sex, age, house income, obesity, alcohol status, smoking status, education level, physical activity, dyslipidemia, hypertension

4.4. 성별에 따른 주요 VOCs와 당 대사지표의 연관성

VOCs(SPMA, 3-HPMA)와 당 대사지표와의 연관성에 영향을 미칠 수 있는 여러 가지 요인들을 살펴보기 위해 성별, 흡연 및 음주 유무 등의 요인들로 참가대상자들을 하위그룹으로 나누어 층화분석을 진행했다.

먼저 성별에 따른 층화분석의 결과에서(표 6), SPMA 1% 증가 시 남성의 공복혈당이 3.74%(95% CI: 0.71, 6.87) 유의하게 증가하였으며 성별에 따른 집단 별 차이가 유의했다.($P_{interaction} < 0.05$) 농도에 따라서는 제 1사분위수 대비 제 4사분위수에서 4.06%(95% CI: 0.42, 7.83) 증가하였으며, 농도 증가에 따른 추세도 유의했다.($P \text{ for trend} < 0.05$) 인슐린과의 관계에서는 여성에서 제 1사분위수 대비 제 2사분위수에서 11.36%(95% CI: 0.81, 23.01) 증가하였으나 단조적이었고, 추세도 유의하지 않았다. HOMA-IR과의 관계에서는 남성의 HOMA-IR이 14.13%(95% CI: 0.85, 29.16) 유의하게 증가했으며, 농도에 따라서는 남성에서 제 1사분위수 대비 제 4사분위수에서 20.42%(95% CI: 2.23, 41.86) 유의하게 증가했고, 여성에서는 제 2사분위수에서 12.70%(95% CI: 0.78, 26.04) 증가했다.

3-HPMA는 농도 증가에 따른 분석에서 여성의 제 1사분위수 대비 제 2, 3사분위수에서 공복혈당, 당화혈색소, 인슐린, HOMA-IR과 단조적인 양의 연관성을 유의하게 보여주었으나, 추세가 유의하지는 않았으며 성별에 따른 차이도 관측되지 않았다.($P_{interaction} > 0.05$)

표 6. 성별에 따른 VOCs(SPMA, 3-HPMA) 대사체와 당 대사지표와의 연관성

Variables	Glu FBS*				HbA1c*				Insulin*				HOMA-IR*			
	Men (N=17,090,191)		Women (N=17,275,216)		Men (N=17,090,191)		Women (N=17,275,216)		Men (N=17,090,191)		Women (N=17,275,216)		Men (N=17,090,191)		Women (N=17,275,216)	
	% Change (95% CI)	P- valu e	% Change (95% CI)	P- valu e	% Change (95% CI)	P- valu e	% Change (95% CI)	P- valu e	% Change (95% CI)	P- valu e	% Change (95% CI)	P- valu e	% Change (95% CI)	P- valu e	% Change (95% CI)	P- valu e
SPMA*	3.74 (0.71, 6.87)	0.02	0.39 (-0.45 - 1.24)	0.37	0.94 (-1.79, 3.74)	0.51	-0.03 (-0.49, 0.42)	0.89	10.01 (-1.27, 22.59)	0.09	1.98 (-1.84, 5.95)	0.32	14.13 (0.85, 29.16)	0.04	2.38 (-2.00, 6.94)	0.29
Q1	Ref.															
Q2	2.57 (-0.64, 5.89)	0.12	1.21 (-1.07, 3.53)	0.30	1.29 (-1.04, 3.68)	0.28	-0.06 (-1.29, 1.19)	0.93	9.83 (-3.99, 25.64)	0.17	11.36 (0.81, 23.01)	0.04	12.66 (-3.21, 31.13)	0.13	12.70 (0.78, 26.04)	0.04
Q3	2.53 (-1.06, 6.25)	0.17	1.81 (-1.19, 4.90)	0.24	0.84 (-1.61, 3.36)	0.51	0.07 (-1.47, 1.64)	0.93	8.17 (-5.45, 23.76)	0.25	7.95 (-4.13, 21.55)	0.21	10.91 (-5.21, 29.78)	0.20	9.90 (-3.96, 25.77)	0.17
Q4	4.06 (0.42, 7.83)	0.03	1.05 (-1.43, 3.59)	0.41	1.23 (-1.43, 3.97)	0.37	-0.16 (-1.57, 1.26)	0.82	15.72 (-0.11, 34.07)	0.053	7.83 (-4.07, 21.20)	0.21	20.42 (2.23, 41.86)	0.03	8.96 (-4.61, 24.47)	0.21
P for trend	0.04		0.37		0.46		0.89		0.08		0.32		0.047		0.29	

3-HPMA*	-0.05 (-2.05, 1.99)	0.96	0.35 (-0.41, 1.12)	0.37	0.71	-0.36 (-1.92, 1.22)	0.65	0.08 (-0.42, 0.59)	0.75	0.60	7.13 (-0.32, 15.13)	0.06	3.65 (-0.13, 7.57)	0.06	0.42	7.07 (-1.59, 16.50)	0.11	4.01 (-0.19, 8.39)	0.06	0.55
Q1	Ref.		Ref.			Ref.		Ref.			Ref.		Ref.			Ref.		Ref.		
Q2	-0.02 (-3.77, 3.88)	0.99	2.95 (0.69, 5.25)	0.01		-0.38 (-2.82, 2.12)	0.76	1.13 (-0.37, 2.65)	0.14		6.57 (-5.25, 19.87)	0.29	11.61 (0.80, 23.57)	0.04		6.56 (-7.64, 22.93)	0.39	14.90 (2.87, 28.33)	0.02	
Q3	0.70 (-3.71, 5.31)	0.76	3.26 (0.71, 5.88)	0.01		0.59 (-2.81, 4.11)	0.74	1.75 (0.17, 3.35)	0.03		8.55 (-4.75, 23.70)	0.22	15.80 (3.78, 29.20)	0.01		9.30 (-7.10, 28.60)	0.29	19.58 (5.60, 35.41)	0.01	
Q4	-0.76 (-4.91, 3.57)	0.73	0.89 (-1.23, 3.06)	0.41		-1.33 (-4.56, 2.01)	0.43	-0.03 (-1.54, 1.51)	0.97		13.75 (-1.21, 30.98)	0.08	10.71 (-1.41, 24.32)	0.09		12.88 (-4.58, 33.55)	0.16	11.70 (-1.55, 26.72)	0.09	
P for trend	0.87		0.37			0.65		0.75			0.07		0.06			0.15		0.06		

* Log-transformed

* Abbreviation : Glu_FBS=Glucose Fasting Blood Sugar, HbA1c=Hemoglobin A1c, HOMA-IR=Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, SPMA= N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine, 3-HPMA=N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine,

* Adjusted for age, house income, obesity, alcohol status, smoking status, education level, physical activity, dyslipidemia, hypertension

4.5. 흡연 및 음주여부에 따른 VOCs와 당 대사지표의 연관성

4.5.1. 흡연 여부에 따른 층화분석

흡연 여부에 따른 분석에서(표 7), SPMA는 흡연 여부와 VOC 노출 농도에 따른 분석에서 유의하지 않았다.

3-HPMA는 비흡연군에서 인슐린과 HOMA-IR을 각각 6.48%(95% CI: 0.89, 12.38), 6.96%(95% CI: 0.63, 13.69) 유의하게 높이는 것으로 나타났으나 흡연군과 집단 간 차이는 유의하지 않았다($P_{interaction} > 0.05$) 3-HPMA 노출 농도에 따른 분석에서는 비흡연군에서 공복혈당을 제 1사분위수 대비 2, 3사분위수에서 각각 3.10%(95% CI: 1.15, 5.08), 3.22%(95% CI: 0.69, 5.80) 유의하게 높이는 것으로 나타났으나 추세는 유의하지 않았다. 인슐린은 비흡연군에서 제 1사분위수 대비 2, 3, 4사분위수에서 13.04%(95% CI: 3.47, 23.48), 14.86%(95% CI: 3.34, 27.67), 11.33%(95% CI: 1.77, 21.79) 유의하게 높이는 것으로 나타났으며, HOMA-IR도 비흡연군에서 제 1사분위수 대비 2, 3, 4사분위수에서 16.53%(95% CI: 5.83, 28.32), 18.56%(95% CI: 5.40, 33.36), 11.74%(95% CI: 1.20, 23.39) 유의하게 높이는 것으로 나타났으나, 인슐린과 HOMA-IR 모두 비흡연군에서 VOC 농도 증가에 따른 추세는 유의하지 않았다.

4.5.2. 음주 여부에 따른 층화분석

음주 여부에 따른 분석에서(표 8), SPMA의 농도가 1% 증가 시 음주자 군에서의 HOMA-IR이 11.39%(95% CI: 0.59, 23.35) 증가하는 것으로 나타났으나, 집단 간 차이는 유의하지 않았다. SPMA 노출 농도에 따른 연관성은 비음주자군이 제 1사분위수 대비 2, 3사분위수에서 인슐린 수치를 19.96%(95% CI: 7.15, 34.31), 20.06%(95% CI: 4.15, 38.41) 유의하게 높였으며, HOMA-IR 수치도 제 1사분위수 대비 2, 3사분위수에서 22.24%(95% CI: 7.94, 38.44), 22.66%(95% CI: 4.34, 44.20) 유의하게 높이는 것으로 나타났으나 두 결과변수 모두 농도 증가에 따른 추세는 유의하지 않았다.(P for trend>0.05)

3-HPMA는 농도 1% 증가 시 비음주자 군에서 인슐린을 8.88%(95% CI: 1.25, 17.08) 유의하게 높이는 것으로 나타났으나, 집단 간 차이는 유의하지 않았다. 3-HPMA 노출 농도에 따른 연관성은 공복혈당에서 음주자군이 제 1사분위수 대비 2, 3사분위수에서 4.18%(95% CI: 1.53, 6.90), 3.36%(95% CI: 0.15, 6.66) 유의하게 높였고, 인슐린에서는 음주자군이 제 1사분위수 대비 2, 3사분위수에서 18.31%(95% CI: 8.44, 29.09), 18.27%(95% CI: 7.41, 30.22) 유의하게 높였으며, HOMA-IR에서는 음주자군이 제 1사분위수 대비 2, 3사분위수에서 23.26%(95% CI: 11.65, 36.07), 22.24%(95% CI: 9.14, 36.92) 유의하게 높였으나 공복혈당, 인슐린, HOMA-IR 모두 3-HPMA 농도 증가에 따른 추세는 유의하지 않았다.

표 7. 흡연에 따른 VOCs (SPMA, 3-HPMA) 대사체와 당 대사지표와의 연관성

Variables	Glu FBS*				<i>P</i> _{interaction}	HbA1c*				<i>P</i> _{interaction}	Insulin*				<i>P</i> _{interaction}	HOMA-IR*				<i>P</i> _{interaction}
	Current smokers		Non-smokers			Current smokers		Non-smokers			Current smokers		Non-smokers			Current smokers		Non-smokers		
	(N=5,938,413)	(N=28,426,994)	(N=5,938,413)	(N=28,426,994)		(N=5,938,413)	(N=28,426,994)	(N=5,938,413)	(N=28,426,994)		(N=5,938,413)	(N=28,426,994)	(N=5,938,413)	(N=28,426,994)		(N=5,938,413)	(N=28,426,994)			
	% Change (95% CI)	P- value	% Change (95% CI)	P- value		% Change (95% CI)	P- value	% Change (95% CI)	P- value		% Change (95% CI)	P- value	% Change (95% CI)	P- value		% Change (95% CI)	P- value	% Change (95% CI)	P- value	
SPMA	2.90 (-1.92, 7.96)	0.25	0.59 (-1.01, 2.21)	0.48	0.38	0.85 (-1.46, 3.21)	0.48	-0.19 (-1.61, 1.26)	0.80	0.46	8.80 (-12.32, 35.00)	0.45	6.34 (0.07, 13.00)	0.049	0.84	11.95 (-12.51, 43.25)	0.37	6.96 (-0.26, 14.70)	0.06	0.72
Q1	Ref.																			
Q2	-0.75 (-5.41, 4.14)	0.76	0.48 (-1.69, 2.69)	0.67		0.41 (-2.22, 3.12)	0.76	-1.02 (-2.40, 0.37)	0.15		7.25 (-14.56, 34.64)	0.55	6.35 (-3.10, 16.72)	0.20		6.45 (-17.01, 36.54)	0.62	6.86 (-3.79, 18.68)	0.22	
Q3	4.46 (-3.21, 12.74)	0.27	0.30 (-2.40, 3.09)	0.83		2.75 (-2.94, 8.77)	0.35	-0.46 (-2.37, 1.49)	0.64		7.06 (-16.73, 37.65)	0.60	8.99 (-1.17, 20.19)	0.09		11.84 (-14.70, 46.63)	0.42	9.32 (-2.57, 22.65)	0.13	
Q4	2.55 (-3.76, 9.26)	0.44	0.68 (-1.70, 3.12)	0.58		-0.49 (-3.74, 2.87)	0.77	-1.01 (-2.83, 0.85)	0.29		3.82 (-21.71, 37.69)	0.80	5.55 (-4.41, 16.55)	0.29		6.47 (-23.12, 47.43)	0.71	6.27 (-5.09, 18.98)	0.25	
P for trend	0.20		0.63			0.79		0.42			0.78		0.19			0.62		0.22		

3-HPMA	-1.90 (-5.25, 1.56)	0.28	0.45 (-0.76, 1.67)	0.47	0.20	-0.67 (-3.58, 2.32)	0.66	-0.01 (-0.82, 0.82)	0.99	0.67	-1.66 (-10.94, 8.59)	0.74	6.48 (0.89, 12.38)	0.02	0.17	-3.53 (-12.94, 6.89)	0.49	6.96 (0.63, 13.69)	0.03	0.09
Q1	Ref.																			
Q2	-2.29 (-22.07, 22.51)	0.84	3.10 (1.15, 5.08)	0.00 2		-2.11 (-6.47, 2.45)	0.36	0.96 (-0.49, 2.43)	0.20		2.27 (-16.02, 24.56)	0.82	13.04 (3.47, 23.48)	0.01		-2.29 (-22.07, 22.51)	0.84	16.53 (5.83, 28.32)	0.00 2	
Q3	4.38 (-17.12, 31.45)	0.72	3.22 (0.69, 5.80)	0.01		-2.62 (-7.71, 2.75)	0.33	1.96 (-0.05, 4.01)	0.06		7.60 (-11.49, 30.81)	0.46	14.86 (3.34, 27.67)	0.01		4.38 (-17.12, 31.45)	0.72	18.56 (5.40, 33.36)	0.01	
Q4	-6.13 (-25.37, 18.07)	0.59	0.37 (-1.63, 2.41)	0.72		-0.06 (-5.27, 5.43)	0.98	-0.46 (-1.93, 1.02)	0.54		-1.87 (-21.73, 23.03)	0.87	11.33 (1.77, 21.79)	0.02		-6.13 (-25.37, 18.07)	0.59	11.74 (1.20, 23.39)	0.03	
P for trend	0.55		0.63			0.94		0.42			0.02		0.19			0.03		0.22		

* Log-transformed

* Abbreviation : Glu_FBS=Glucose Fasting Blood Sugar, HbA1c=Hemoglobin A1c, HOMA-IR=Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, SPMA= N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine, 3-HPMA=N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine,

* Adjusted for sex, age, house income, obesity, alcohol status, education level, physical activity, dyslipidemia, hypertension

표 8. 음주에 따른 VOCs (SPMA, 3-HPMA) 대사체와 당 대사지표와의 연관성

Variables	Glu FBS*					HbA1c*					Insulin*					HOMA-IR*				
	Current drinkers		Non-drinkers			Current drinkers		Non-drinkers			Current drinkers		Non-drinkers			Current drinkers		Non-drinkers		
	(N=19,424,635)		(N=14,940,772)			(N=19,424,635)		(N=14,940,772)			(N=19,424,635)		(N=14,940,772)			(N=19,424,635)		(N=14,940,772)		
	% Change (95% CI)	P- valu e	% Change (95% CI)	P- valu e	<i>P</i> inte <i>racti</i> <i>on</i>	% Change (95% CI)	P- valu e	% Change (95% CI)	P- valu e	<i>P</i> inte <i>racti</i> <i>on</i>	% Change (95% CI)	P- valu e	% Change (95% CI)	P- valu e	<i>P</i> inte <i>racti</i> <i>on</i>	% Change (95% CI)	P- valu e	% Change (95% CI)	P- valu e	<i>P</i> inte <i>racti</i> <i>on</i>
SPMA	2.12 (-0.21, 4.51)	0.08	-0.03 (-2.03, 2.01)	0.98	0.17	0.30 (-1.83, 2.48)	0.78	-0.20 (-1.45, 1.08)	0.76	0.69	9.08 (-0.17, 19.18)	0.06	5.81 (-2.93, 15.35)	0.20	0.63	11.39 (0.59, 23.35)	0.04	5.78 (-4.14, 16.73)	0.27	0.48
Q1	Ref.																			
Q2	0.82 (-2.05, 3.78)	0.58	1.90 (-0.66, 4.52)	0.15		-0.15 (-1.84, 1.58)	0.87	-0.50 (-2.30, 1.34)	0.59		4.22 (-6.95, 16.73)	0.48	19.96 (7.15, 34.31)	0.00 2		5.08 (-7.55, 19.44)	0.45	22.24 (7.94, 38.44)	0.00 2	
Q3	1.31 (-1.69, 4.40)	0.40	2.16 (-1.40, 5.85)	0.24		0.10 (-1.96, 2.21)	0.92	0.22 (-2.34, 2.84)	0.87		0.29 (-11.06, 13.08)	0.96	20.06 (4.15, 38.41)	0.01		1.60 (-11.28, 16.35)	0.82	22.66 (4.34, 44.20)	0.01	
Q4	2.10 (-0.91, 5.19)	0.18	0.08 (-3.02, 3.29)	0.96		0.01 (-2.08, 2.14)	0.99	-0.68 (-2.51, 1.19)	0.48		10.70 (-2.35, 25.50)	0.11	6.61 (-5.58, 20.37)	0.30		13.02 (-1.93, 30.26)	0.09	6.70 (-7.16, 22.62)	0.36	
P for trend	0.18		0.89			0.94		0.68			0.22		0.31			0.17		0.35		

3-HPMA	0.49 (-0.95, 1.95)	0.51	-0.15 (-1.80, 1.53)	0.86	0.57	0.21 (-0.79, 1.22)	0.68	-0.44 (-1.84, 0.97)	0.54	0.46	4.13 (-2.37, 11.06)	0.22	8.88 (1.25, 17.08)	0.02	0.67	4.64 (-2.59, 12.41)	0.22	8.72 (0.03, 18.16)	0.05 1	0.50
Q1	Ref.																			
Q2	4.18 (1.53, 6.90)	0.00 2	-1.55 (-4.91, 1.93)	0.38		0.77 (-0.99, 2.57)	0.39	-0.71 (-2.86, 1.49)	0.53		18.31 (8.44, 29.09)	<0. 001	-0.79 (-13.22, 13.44)	0.91		23.26 (11.65, 36.07)	<0. 001	-2.33 (-15.98, 13.55)	0.76	
Q3	3.36 (0.15, 6.66)	0.04	0.75 (-2.99, 4.64)	0.70		1.93 (-0.75, 4.67)	0.16	0.01 (-2.21, 2.28)	0.99		18.27 (7.41, 30.22)	<0. 001	11.19 (-3.25, 27.80)	0.14		22.24 (9.14, 36.92)	<0. 001	12.03 (-4.83, 31.87)	0.17	
Q4	0.88 (-1.75, 3.59)	0.51	-1.91 (-5.61, 1.93)	0.33		-0.23 (-2.11, 1.69)	0.81	-1.52 (-4.49, 1.53)	0.33		6.12 (-4.11, 17.44)	0.25	16.48 (-0.13, 35.85)	0.05 4		7.06 (-4.56, 20.09)	0.25	14.25 (-4.22, 36.29)	0.14	
P for trend	0.46		0.58			0.74		0.43			0.16		0.03			0.17		0.07		

* Log-transformed

* Abbreviation : Glu_FBS=Glucose Fasting Blood Sugar, HbA1c=Hemoglobin A1c, HOMA-IR=Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, SPMA= N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine, 3-HPMA=N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine,

* Adjusted for sex, age, house income, obesity, smoking status, education level, physical activity, dyslipidemia, hypertension

4.6. 비만 여부에 따른 VOCs와 당 대사지표의 연관성

BMI를 기준으로 분류한 비만여부에 따른 총화분석 결과에서(표 9), SPMA 농도가 1% 증가 시 비만 여부에 따른 분석에서 유의하지 않았다. SPMA 노출 농도에 따른 연관성은 정상군이 제 1사분위수 대비 3, 4사분위수에서 인슐린 수치를 14.28%(95% CI: 3.03, 26.77), 14.05%(95% CI: 0.54, 29.36) 유의하게 높였으며, HOMA-IR 수치는 정상군에서 15.62%(95% CI: 3.53, 29.13), 17.00%(95% CI: 1.74, 34.54) 유의하게 높였으며 두 결과변수 모두 농도증가에 따른 추세도 유의했다.(P for trend<0.05)

3-HPMA는 정상군에서 인슐린을 5.61%(95% CI: 0.09, 11.44) 유의하게 높이는 것으로 나타났으나 집단에 따른 차이는 유의하지 않았다. 3-HPMA 노출 농도에 따른 연관성은 인슐린에서 비만, 정상군 모두 제 1사분위수 대비 3사분위수에서 23.08%(95% CI: 5.16, 44.06), 9.89%(95% CI: 0.24, 20.47) 유의하게 높였으며, 농도 증가에 따른 추세도 유의했다. HOMA-IR과의 관계에서는 비만군이 3-HPMA 노출의 제 1사분위수 대비 3사분위수에서 26.44%(95% CI: 4.50, 52.98) 유의하게 증가했다. 정상군에서는 제 1사분위수 대비 2, 3사분위수에서 각각 11.75%(95% CI: 0.57, 24.18), 11.69%(95% CI: 0.95, 23.57) 유의하게 높였으며, 농도 증가에 따른 추세도 모두 유의했다.(P for trend<0.05)

표 9. 비만 여부에 따른 VOCs(SPMA, 3-HPMA) 대사체와 당 대사지표와의 연관성

Variables	Glu FBS*					HbA1c*					Insulin*					HOMA-IR*				
	Obesity		Normal		P _{interaction}	Obesity		Normal		P _{interaction}	Obesity		Normal		P _{interaction}	Obesity		Normal		P _{interaction}
	(N=12,008,676)		(N=22,356,731)			(N=12,008,676)		(N=22,356,731)			(N=12,008,676)		(N=22,356,731)			(N=12,008,676)		(N=22,356,731)		
	%	P-value	%	P-value		%	P-value	%	P-value		%	P-value	%	P-value		%	P-value	%	P-value	
	Change (95% CI)		Change (95% CI)			Change (95% CI)		Change (95% CI)			Change (95% CI)		Change (95% CI)			Change (95% CI)		Change (95% CI)		
SPMA	3.68 (-0.13, 7.63)	0.06	1.16 (-0.70, 3.04)	0.22	0.25	2.49 (-1.10, 6.22)	0.18	-0.81 (-2.00, 0.40)	0.19	0.09	5.37 (-8.29, 21.06)	0.46	7.55 (-0.88, 16.71)	0.08	0.80	9.24 (-6.63, 27.82)	0.27	8.80 (-0.74, 19.25)	0.07	0.97
Q1	Ref.																			
Q2	2.09 (-1.59, 5.92)	0.27	0.27 (-1.72, 2.30)	0.79		-0.10 (-2.62, 2.48)	0.94	-1.04 (-2.37, 0.31)	0.13		-4.93 (-18.36, 10.72)	0.52	11.93 (0.37, 24.82)	0.04		-2.94 (-18.82, 16.05)	0.74	12.23 (-0.29, 26.32)	0.06	
Q3	5.47 (-0.68, 12.00)	0.09	1.17 (-1.08, 3.47)	0.31		2.96 (-1.98, 8.15)	0.25	-0.32 (-1.86, 1.25)	0.69		6.35 (-11.67, 28.06)	0.52	14.28 (3.03, 26.77)	0.01		12.17 (-10.62, 40.76)	0.32	15.62 (3.53, 29.13)	0.01	
Q4	1.99 (-2.80, 7.02)	0.42	2.59 (-0.25, 5.50)	0.08		1.69 (-2.77, 6.35)	0.47	-1.42 (-3.11, 0.29)	0.10		-5.24 (-22.50, 15.85)	0.60	14.05 (0.54, 29.36)	0.04		-3.36 (-22.79, 20.96)	0.77	17.00 (1.74, 34.54)	0.03	
P for trend	0.22		0.06			0.29		0.21			0.98		0.03			0.79		0.02		

3-HPMA	-0.90 (-3.27, 1.53)	0.47	0.64 (-0.52, 1.83)	0.28	0.26	0.07 (-1.73, 1.90)	0.94	-0.34 (-1.14, 0.46)	0.40	0.67	5.24 (-4.35, 15.80)	0.30	5.61 (0.09, 11.44)	0.04 8	0.95	4.30 (-6.41, 16.22)	0.45	6.29 (0.35, 12.59)	0.04	0.76
Q1	Ref.																			
Q2	0.98 (-3.55, 5.72)	0.68	2.39 (0.15, 4.68)	0.04		-1.20 (-4.49, 2.20)	0.48	1.35 (-0.08, 2.80)	0.07		15.81 (-0.18, 34.36)	0.06	9.14 (-1.02, 20.36)	0.08		16.95 (-1.63, 39.04)	0.08	11.75 (0.57, 24.18)	0.04	
Q3	2.73 (-2.82, 8.58)	0.34	1.63 (-0.69, 4.01)	0.17		1.61 (-3.10, 6.55)	0.51	0.89 (-0.47, 2.27)	0.20		23.08 (5.16, 44.06)	0.01	9.89 (0.24, 20.47)	0.04 6		26.44 (4.50, 52.98)	0.02	11.69 (0.95, 23.57)	0.03	
Q4	-3.34 (-8.00, 1.56)	0.18	1.10 (-1.48, 3.74)	0.41		-1.22 (-4.99, 2.71)	0.54	-0.68 (-2.20, 0.87)	0.39		9.31 (-7.35, 28.97)	0.29	10.11 (-0.46, 21.80)	0.06		5.66 (-12.76, 27.97)	0.57	11.31 (-0.34, 24.33)	0.06	
P for trend	0.97		0.44			0.82		0.43			0.01		0.04			0.03		0.04		

* Log-transformed

* Abbreviation : Glu_FBS=Glucose Fasting Blood Sugar, HbA1c=Hemoglobin A1c, HOMA-IR=Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, SPMA= N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine, 3-HPMA=N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine,

* Adjusted for sex, age, house income, alcohol status, smoking status, education level, physical activity, dyslipidemia, hypertension

4.7. 미진단 당뇨 유무에 따른 VOCs와 당 대사지표의 연관성

연구대상자 중 의사로부터 당뇨병 진단을 받지 않았으나 바이오마커를 기준으로 제2형 당뇨병의 범주에 해당하는 대상자들을 미진단 당뇨 유병자로 정의하고 당뇨 유병 여부에 따른 VOCs(SPMA, 3-HPMA)와 당 대사지표와의 연관성에 대해서 층화분석을 진행하였다.(표 10)

SPMA는 1% 농도증가 시 미진단 당뇨군에서 HOMA-IR을 38.39%(95% CI: 6.59, 76.69) 유의하게 높였으나, 집단에 따른 차이는 유의하지 않았다.($P_{interaction} > 0.05$) 농도에 따른 분석에서는 미진단 당뇨군에서 인슐린이 SPMA의 제 1사분위수 대비 2, 4사분위수에서 각각 46.27%(95% CI: 6.13, 101.60), 54.04%(95% CI: 14.99, 106.34) 유의하게 높였으며, 농도 증가에 따른 추세도 유의했다.($P \text{ for trend} < 0.05$) HOMA-IR도 제 1사분위수 대비 2, 4사분위수에서 각각 51.40%(95% CI: 5.75, 116.76), 70.03%(95% CI: 19.04, 142.85) 유의하게 높였으며, 농도 증가에 따른 추세도 유의했다.

3-HPMA는 1% 농도증가 시 미진단당뇨 군에서 공복혈당을 -10.52%(95% CI: -17.76, -2.66) 유의하게 낮추는 것으로 나타났으며, 집단 간 차이도 유의했다.($P_{interaction} < 0.05$) 정상군에서는 인슐린과 HOMA-IR을 각각 5.96%(95% CI: 0.91, 11.27), 6.37%(95% CI: 0.98, 12.05) 유의하게 높이는 것으로 나타났으나, 집단 간 차이는 유의하지 않았다. 농도에 따른 분석에서는 미진단 당뇨군에서 공복혈당이 3-HPMA의 제 1사분위수 대비 4사분위수에서 -14.47%(95% CI: -25.52, -1.78) 유의하게 낮았으며, 농도 증가에 따른 추세도 유의했다.($P \text{ for trend} < 0.05$) 정상군에서는 제 1사분위수 대비 2, 3사분위수에서 2.35%(95% CI: 0.76, 3.97), 1.79%(95% CI: 0.21, 3.39) 유의하게 높였으나, 농도 증가에 따른 추세는 유의하지 않았다. 정상군의 인슐린은 제 1사분위수 대비 3, 4사분위

수에서 각각 16.56%(95% CI: 6.21, 27.93), 11.10%(95% CI: 1.64, 21.44) 유의하게 높였으며, HOMA-IR에서는 제 1사분위수 대비 2, 3, 4사분위수에서 각각 11.96%(95% CI: 1.13, 23.96), 18.65%(95% CI: 7.27, 31.23), 11.77%(95% CI: 1.57, 23.00) 유의하게 높였으며, 농도 증가에 따른 추세도 유의했다.(P for trend <0.05)

표 10. 미진단 당뇨병 여부에 따른 VOCs(SPMA, 3-HPMA) 대사체와 당 대사지표와의 연관성

Variables	Glu_FBS*					HbA1c*					Insulin*					HOMA-IR*						
	미진단 당뇨병		정상		P _{interaction}	미진단 당뇨병		정상		P _{interaction}	미진단 당뇨병		정상		P _{interaction}	미진단 당뇨병		정상		P _{interaction}		
	(N=1,708,131)		(N=32,657,276)			(N=1,708,131)		(N=32,657,276)			(N=1,708,131)		(N=32,657,276)			(N=1,708,131)		(N=32,657,276)				
	%	P-value	%	P-value		%	P-value	%	P-value		%	P-value	%	P-value		%	P-value	%	P-value			
	Change (95% CI)		Change (95% CI)		Change (95% CI)		Change (95% CI)		Change (95% CI)		Change (95% CI)		Change (95% CI)		Change (95% CI)		Change (95% CI)					
SPMA	10.71 (-0.21, 22.84)	0.06	0.74 (-0.68, 2.19)	0.39	0.08	10.63 (-1.33, 24.04)	0.09	-0.68 (-1.50, 0.14)	0.93	0.07	25.00 (0.48, 55.50)	0.053	5.12 (-2.46, 13.30)	0.02	0.14	38.39 (6.59, 79.69)	0.02	5.90 (-2.64, 15.19)	0.02	0.06		
Q1	Ref.																					
Q2	3.50 (-17.86, 30.42)	0.77	0.68 (-0.88, 2.26)	0.004		-2.46 (-21.93, 21.86)	0.83	-0.49 (-1.34, 0.37)	0.14		46.27 (6.13, 101.60)	0.03	5.43 (-4.62, 16.54)	0.06		51.40 (5.75, 116.76)	0.03	6.14 (-4.69, 18.21)	0.03			
Q3	4.28 (-10.79, 21.88)	0.60	0.11 (-1.59, 1.84)	0.03		-1.31 (-15.31, 15.01)	0.87	-0.84 (-1.91, 0.24)	0.09		14.08 (-20.90, 64.52)	0.49	7.69 (-2.87, 19.39)	0.002		18.96 (-20.30, 77.54)	0.40	7.81 (-3.66, 20.64)	0.001			
Q4	10.38 (-6.45, 30.24)	0.25	1.77 (-0.21, 3.79)	0.46		7.91 (-8.28, 26.97)	0.37	-0.81 (-1.90, 0.29)	0.70		54.04 (14.99, 106.34)	0.01	6.73 (-4.42, 19.18)	0.02		70.03 (19.04, 142.85)	0.01	8.62 (-3.82, 22.67)	0.02			
P for trend	0.24		0.16			0.42		0.14			0.04		0.20			0.03		0.16				

3-HPMA	-10.52 (-17.76, -2.66)	0.01	0.38 (-0.49, 1.26)	0.39	0.01	-5.93 (-12.17, 0.75)	0.09	0.03 (-0.58, 0.64)	0.93	0.08	27.07 (-2.54, 65.67)	0.09	5.96 (0.91, 11.27)	0.02	0.19	13.70 (-18.17, 57.98)	0.45	6.37 (0.98, 12.05)	0.02	0.70
Q1	Ref.																			
Q2	-1.75 (-13.90, 12.12)	0.80	2.35 (0.76, 3.97)	0.00	4	-4.10 (-14.47, 7.52)	0.48	0.78 (-0.25, 1.82)	0.14		24.53 (-17.58, 88.16)	0.30	9.39 (-0.39, 20.13)	0.06		22.35 (-23.66, 96.10)	0.41	11.96 (1.13, 23.96)	0.03	
Q3	-10.40 (-22.64, 3.78)	0.15	1.79 (0.21, 3.39)	0.03		-7.52 (-16.43, 2.35)	0.14	0.95 (-0.14, 2.04)	0.09		54.00 (-0.39, 138.09)	0.06	16.56 (6.21, 27.93)	0.00	2	37.99 (-21.33, 142.03)	0.27	18.65 (7.27, 31.23)	0.00	1
Q4	-14.47 (-25.52, -1.78)	0.03	0.61 (-0.99, 2.22)	0.46		-10.22 (-19.98, 0.73)	0.08	-0.25 (-1.51, 1.03)	0.70		36.56 (-17.79, 126.85)	0.24	11.10 (1.64, 21.44)	0.02		16.80 (-35.27, 110.77)	0.61	11.77 (1.57, 23.00)	0.02	
P for trend	0.02		0.50			0.06		0.89			0.13		0.01			0.47		0.01		

* Log-transformed

* Abbreviation : Glu_FBS=Glucose Fasting Blood Sugar, HbA1c=Hemoglobin A1c, HOMA-IR=Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, SPMA= N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine, 3-HPMA=N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine,

* Adjusted for sex, age, house income, obesity, alcohol status, smoking status, education level, physical activity, dyslipidemia, hypertension

5. 고찰

본 연구는 한국 국민건강영양조사[Korea National Health And Nutrition Examination Survey, KNHANES] 자료를 활용하여 국내 만 19세 이상 성인 1.3 37명에서의 요중 VOCs 대사체 농도와 당 대사지표(공복혈당, 당화혈색소, 인슐린, 인슐린 저항성) 간의 연관성을 일반화 선형모델을 사용하여 분석했다. 분석은 로그 치환된 독립-종속변수의 관계에서 갖는 percent change와 95% 신뢰구간을 구해 요중 VOCs 대사체 농도 1% 변화에 따른 종속변수의 percentage 변화 정도를 확인하였으며, 분석모델은 성별, 연령, 가구소득, 비만 여부, 음주 및 흡연행태, 교육수준, 이상지질혈증 및 고혈압 유병 여부에 대해서 보정하였다.

주요 결과에 따르면 요 중 SPMA, 3-HPMA 농도 증가는 당 대사지표를 유의하게 높였다. SPMA는 농도 증가에 따라서 공복혈당과 HOMA-IR을 유의하게 높였으며, 3-HPMA는 인슐린과 HOMA-IR을 유의하게 높였다. 한편, 요 중 BMA와 PGA는 농도가 높아질수록 인슐린과 HOMA-IR이 유의하게 감소하는 것으로 나타났다.

양의 연관성을 보였던 위의 VOCs 대사체(SPMA, 3-HPMA) 노출량 사분위수 구간에 따른 당 대사지표의 변화를 살펴본 결과에서, SPMA는 제1사분위수 대비 제 4사분위수에서 공복혈당, 제 3사분위수에서 HOMA-IR이 유의하게 증가했으며, 공복혈당에서 농도증가에 따른 추세가 유의했다. 3-HPMA는 인슐린이 제 1사분위수 대비 제 2, 3, 4사분위수에서 유의하게 증가했고, HOMA-IR은 제 1사분위수 대비 2, 3사분위수에서 유의하게 증가했고, 농도증가에 따른 추세가 유의했다.

한편, 당 대사지표에 영향을 줄 수 있는 주요 요인인 성별, 흡연 행태, 비만 여부, 음주 행태, 미진단 당뇨(바이오마커 기준) 여부를 기준으로 층화분석을 진행했다. 그 결과 성별에 따른 층화 시 SPMA가 남성에서 공복혈당이 유의하게 증가했으며, 성별 간 차이도 유의했다. HOMA-IR은 남성에서 유의하게 증가했으나 집단 간 차이는 유의하지 않았다. 3-HPMA는 일부 노출량 사분위수에서 유의하게 당 대사지표를 높였으나 단조적이었다.

흡연 여부에 따른 층화 시에는 비흡연자군에서 3-HPMA가 인슐린, HOMA-IR을 유의하게 높이는 것으로 나타났으나 집단에 따른 차이는 유의하지 않았고, 공복혈당, 인슐린 및 HOMA-IR과의 관계에서 일부 노출량 사분위수에 따른 유의한 양의 연관성을 보였으나 추세가 유의하지는 않았다. 음주 여부에 따른 분석에서는 SPMA가 음주자에서 HOMA-IR을 유의하게 높였으나 집단 간의 차이는 유의하지 않았고, SPMA 노출량 사분위수에 따라서 단조적으로 양의 연관성을 보였다. 3-HPMA는 비음주자군에서 인슐린을 유의하게 높였으나 집단 간 차이는 유의하지 않았고, 농도에 따른 분석에서 공복혈당, 인슐린, HOMA-IR을 높였으나 단조적이었고, 추세도 유의하지 않았다. 비만 여부에 따른 분석에서는 SPMA 노출에 따른 당 대사지표가 유의한 집단 간 차이를 보여주지 못했고, 정상군에서 인슐린 및 HOMA-IR와의 관계에서 일부 노출량 사분위수에 따른 양의 연관성과 유의한 추세를 보여주었다. 3-HPMA는 정상군에서 인슐린과 HOMA-IR을 유의하게 높였으나 집단 간 차이는 유의하지 않았고, 3-HPMA 농도에 따라서 단조적으로 인슐린과 HOMA-IR을 유의하게 높였다. 미진단 당뇨여부에 따른 층화 시에는 SPMA가 미진단 당뇨 군에서 HOMA-IR을 유의하게 높였으나 집단 간 차이는 유의하지 않았고, 인슐린과 HOMA-IR을 일부 노출량 사분위수에서 높였으며 농도 증가에 따른 추세도 유의했다. 3-HPMA는 미진단당뇨군에서 공복혈당을 유의하게 낮췄으며 제 4사분위수에서 유의하게 낮추었다. 정상군에서 인슐린과 HOMA-IR을 유의하게

높았고, 노출농도 증가에 따른 추세도 유의했다.

본 연구에서는 VOCs 중 SPMA, 3-HPMA가 당화혈색소를 제외한 당 대사 지표 수치 증가와 긍정적으로 연관되어 있음을 확인했는데 이러한 결과는 여러 선행연구의 결과들과 일치했다.

벤젠의 대사산물인 SPMA는 본 연구에서 공복혈당과 HOMA-IR의 수치를 높였는데, 이는 동물 연구에서 급성 벤젠노출이 장과 간의 헥소키나아제 수치를 증가시키고, 포도당 생성을 담당하는 주요 효소인 포도당 6-인산가수분해 효소 및 과당-1,6-이중인산가수분해효소의 활동을 감소시킨다는 기존의 연구 결과와 일치했다.(Khan and Yusufi, 2009) 대기 오염지역에 거주하는 노인의 요증 벤젠 대사물질(t, t-MA) 노출이 산화 스트레스라는 잠재적 메커니즘을 통해 인슐린 저항성(IR)을 높인다는 한국노인환경패널(Korean Elderly Environmental Panel, KEEP) 연구 그리고 벤젠 대사물질(t, t-MA) 농도의 사분위수 증가에 따라 당뇨병의 위험 및 혈청 AST, ALT농도와 HbA1c 수치를 높인다는 한국 국민환경건강조사(KoNEHS) 연구는 본 연구의 결과와 일치했다.(Inae Lee et al., 2022; Yoon-Hyeong Choi et al., 2014;)

아크롤레인의 대사산물인 3-HPMA는 본 연구에서 인슐린, HOMA-IR의 수치를 유의하게 높였다. 기존 연구는 아크롤레인 노출이 마우스 MIN6 세포에서 소포체(endoplasmic reticulum, ER) 스트레스를 일으켜 PERK 경로를 활성화시킨 후 과산화물 증식체 활성화 수용체(Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) γ 수치를 낮추며 세포에서 지질 과산화 발생과 함께 페로프토시스(Ferroptosis) 발생을 통한 췌장 β -세포의 기능을 손상시켜 비정상적인 인슐린 합성과 분비를 유발할 수 있다고 보고했고(Zhang X et al., 2022), 제1형 및 제2형 당뇨병 모두에서 아크롤레인과 그 중간 대사산물의 농도 사이에 상당한 연관성이 있는 것으로 보고되었다.(Ali M.F.B. et al., 2014, Tsukahara H et al., 2003, Daimon M et al., 2003) 또한 환자들의 혈액에서 3-HPMA 수

치와 당뇨병, 혈당, 인슐린 저항성과 상관관계를 갖는다는 연구는 본 연구의 결과와 일치했으나, 당 대사지표를 높이는 정확한 메커니즘은 완전히 않아 추가적인 연구가 필요하다.(Feroe A.G et al., 2016)

한편 톨루엔의 대사체인 BMA와 스티렌 및 에틸벤젠(S/EB)의 대사체인 PGA는 본 연구에서 인슐린과 HOMA-IR을 유의하게 낮추는 것으로 나타났다. 기존 연구 결과로는 페인트 제조 공장에서 톨루엔 노출 바이오마커인 히푸르산(HA)을 비롯한 단환 방향족 탄화수소(Monocyclic aromatic hydrocarbons, MAHs)에 대한 직업적 노출에 따라서 공복혈당 수치와 HOMA-IR을 높인다는 연구(Won et al., 2011)가 있어 본 연구의 결과와는 일관되지 않았다. 하지만 동물연구에서 쥐에 대한 톨루엔 노출이 혈관 내피에서 TNF- α 를 유도한다는 연구와 TNF- α 이 지방세포에서 지방분해를 촉진하여 혈액 지방산을 증가시키고 인슐린 감소를 유발할 수 있다는 연구는 본 연구와 일관되며 톨루엔 노출이 인슐린과 HOMA-IR의 보호요인으로 작용했을 가능성이 있어 추가적인 연구가 필요하다.(Gotohda T et al., 2002, Ruan H et al., 2003)

또한, S/EB 노출 바이오마커인 만델산과 페닐글리옥실산[MA+PGA] 장기간 노출과 제2형 당뇨병에 대한 다유전자 위험 점수(Polygenic Risk Score, PRS)를 계산하여 유전적 효과를 평가해 S/EB에 대한 장기적 노출이 공복혈당을 증가시키는 것으로 보고한 연구(Yu L et al., 2023), 3,950명의 캐나다인을 대상으로 수행된 단면연구에서 S/EB 노출이 여성의 혈당 증가와 유의하게 연관됨을 보여준 연구(S. Cakmak et al., 2020) 그리고 S/EB에 직업적 노출된 근로자가 S/EB 노출에 따라서 혈당지표 및 IR을 높이는 것으로 조사한 연구가 있어(Won YL et al., 2011) S/EB 노출이 인슐린과 HOMA-IR을 낮춘다는 본 연구 결과와는 일관되지 않았다. 하지만 스티렌 노출이 신경전달물질인 세로토닌과 TNF- α 의 생리학적 수치를 변화시키는 것으로 보고되었고(Hotamisligi I GS et al., 1993), TNF- α 는 지방세포에서 지방분해를 촉진하여 혈액 지방산

을 증가시키고 이를 통해 인슐린 감소를 유발할 수 있다는 연구가 본 연구 결과와 일치하여 S/EB 노출이 인슐린과 HOMA-IR의 보호요인으로 작용했을 가능성이 있어 추가적인 연구가 필요하다.(Ruan H&Lodish HF, 2003)

본 연구의 층화분석 결과에서 집단 간 차이가 유의한 요인은 성별과 미진단 당뇨 유무이다. 성별에 따른 층화분석 결과에서는 남성에서 벤젠 대사산물인 SPMA 노출이 공복혈당에 미치는 영향이 다를 수 있음을 시사한다. 이는 포도당 항상성, 말초 지질 대사 및 시상하부 염증과 신경 염증에 초점을 맞춰 벤젠 노출이 수컷 쥐에서만 고혈당과 고인슐린혈증을 촉진했으며, 간에서 가능한 대사 변화와 관련된 유전자의 발현이 수컷 마우스에서만 유의하게 증가했다는 연구와 태아기 노출과 관련해 벤젠이 대사 교란을 유발하며 그 영향이 남성에서 더 심각했다는 연구와 일치했다.(Koshko et al., 2021, Debarba et al., 2020)

미진단 당뇨 여부에 따른 층화분석 결과에서는 미진단 당뇨군에서 아크롤레인 대사산물인 3-HPMA 노출이 공복혈당을 유의하게 낮추는 것으로 나타났다. 이러한 연구는 아크롤레인 대사체 노출이 당 대사지표 및 당뇨병 위험을 높인다는 기존의 연구결과와 일치하지 않았으나(Qi H et al., 2021, Abplanalp W T et al, Wang B et al., 2023), 아크롤레인 노출이 알레르기성 기도염증, 사이토카인 반응 및 점액 변성을 억제했다는 연구 결과는 항염 반응을 통한 산화 스트레스 완화로 인슐린 저항성을 완화해 당 대사지표에 대한 보호요인으로 작용할 수 있음을 시사하여 추가적인 연구가 필요하다.(Spiess et al., 2013)

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 특정시점의 단면조사 연구설계를 사용하였다. 제8기 국민건강영양조사 시점의 데이터를 활용하므로 원인과 결과의 순서를 파악할 수 없고 인과관계의 결론을 내리기 어려워 시간적 선후관계가 명확한 추가 연구가 필요하다. 둘째, 본 연구의 노출변수들은 일시노 측정값으로 시간에 따른 농도의 변동성을 반영하지 못하며 일관된 결

과값 제공이 어려울 수 있으나 요중 크레아티닌값을 보정하여 농도 변동성을 줄이고 검출 물질 농도의 정확성을 높였다. 셋째, 본 연구는 한국 성인을 대상으로 수행되었으며 연구 결과는 어린이 또는 국외의 인구에 적용하기 제한될 수 있다. 부록 표 4.는 미국 국민건강영양조사(2015-2016)와 한국 국민건강영양조사 대상자들의 요중 VOCs 농도를 비교한 결과로 일반화 가능성이 제한됨을 뒷받침하며, 이는 인종/민족, 식단, 지리적 위치의 차이에서 기인할 수 있다.(Jain RB, 2016, Bin Zou et al., 2014)

위와 같은 한계점을 가짐에도 불구하고 본 연구는 다음의 강점을 가진다. 첫째, 본 연구는 제8기 국민건강영양조사 생체지표 조사결과 데이터셋을 활용해 복합표본 설계에 따른 가구/개인단위 가중치, 층화 변수, 집락 변수를 반영하여 분석을 수행하여 한국 성인 인구에 적용할 수 있다는 장점을 가진다. 둘째, 한국에서 진행된 기존 연구대비 다양한 종류의 VOCs 대사체와 당 대사지표 간의 연관성을 확인해서 보다 더 포괄적인 결과를 얻을 수 있었다. 셋째, 주요 인구학적 및 건강적 요인(성별, 흡연/음주 행태, 비만 여부, 미진단 당뇨병 유무)에 따른 층화분석을 수행해 특정 집단에서 VOCs가 당 대사지표에 갖는 차별적인 효과를 분석하여 세부적인 통찰을 제공했다.

6. 결론

본 연구에서는 제8기 한국 국민건강영양조사(KNHANES) 자료를 활용하여 당뇨병 진단을 받지 않은 한국 성인에서 대기오염물질인 휘발성유기화합물(volatile organic compounds; VOCs)와 주요 당 대사지표(공복혈당, 당화혈색소, 인슐린, HOMA-IR)의 연관성을 분석하였다. 또한 주요 인구학적 및 건강요인(성별, 흡연/음주 행태, 비만 여부, 미진단 당뇨 유무)에 따른 층화분석을 수행해 VOCs에 민감한 집단의 특성을 확인하였다.

연구결과, 요중 벤젠, 아크롤레인의 대사산물인 SPMA, 3-HPMA 농도가 증가할수록 당화혈색소, 인슐린, 인슐린저항성(HOMA-IR)의 당 대사지표가 유의하게 증가했다. 노출변수의 사분위수 증가에 따른 당 대사지표 변화는 SPMA가 공복혈당 및 HOMA-IR과 양의 연관성을 나타냈고, 3-HPMA는 인슐린 및 HOMA-IR과 유의한 양의 연관성을 보였다. 층화분석에서는 성별 및 미진단 당뇨 유무에 따라 VOCs와 당 대사지표 간 연관성에 차이가 있음을 확인하였다.

본 연구에서는 한국 성인에서 특정 VOCs 대사체가 당 대사에 미치는 영향을 규명하고, 해당 연관성이 인구 집단 내 다양한 요인들에 따라 다르게 나타날 수 있음을 시사하는 연구이다. 추후 종단적인 연구를 통해 VOCs 노출과 당 대사지표 간의 연관성에 대한 추가적인 증거 확립이 필요하다.

참고문헌

Mendy A, Burcham S, Merianos AL, Mersha TB, Mahabee-Gittens EM, Chen A, Yoltan K. 2022. Urinary volatile organic compound metabolites and reduced lung function in U.S. adults. *Respir Med.* 2022 Dec;205:107053.

Abbasi F, Okeke Q, Reaven GM. 2014. Evaluation of fasting plasma insulin concentration as an estimate of insulin action in nondiabetic individuals: comparison with the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). *Acta Diabetol.* 51(2):193-7.

Abplanalp WT, Wickramasinghe NS, Sithu SD, Conklin DJ, Xie Z, Bhatnagar A, Srivastava S, O'Toole TE. 2019. Benzene Exposure Induces Insulin Resistance in Mice. *Toxicol Sci.* 167(2):426-437.

Ali MF, Kishikawa N, Ohyama K, Mohamed HA, Abdel-Wadood HM, Mahmoud AM, Imazato T, Ueki Y, Wada M, Kuroda N. 2014. Chromatographic determination of low-molecular mass unsaturated aliphatic aldehydes with peroxyoxalate chemiluminescence detection after fluorescence labeling with 4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)-7-hydrazino-2,1,3-benzoxadiazole. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* Mar 15;953-954:147-52.

Al-Sari UA. 2022. RHEUMATOID ARTHRITIS AS A PREDISPOSING FACTOR FOR INCREASED RISK OF DIABETES MELLITUS INCIDENCE. *Wiad Lek.* 75(10):2329-2333

Altman DG, Bland JM. 2003. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ*. 25;326(7382):219.

American Diabetes Association. 2022. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2022;45(Supplement_1):S3

American Diabetes Association. 2022. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022;45(S1):S17 - S38

American Diabetes Association. 2022. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 42(Supplement 1): S139–S147.

Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry(US). 2019. Toxicological Profile for Trichloroethylene. Jun.

Beck LA, Cork MJ, Amagai M, De Benedetto A, Kabashima K, Hamilton JD, Rossi AB. 2022. Type 2 Inflammation Contributes to Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *JID Innov*. Apr 26;2(5):100131.

Bili A, Sartorius JA, Kirchner HL, Morris SJ, Ledwich LJ, Antohe JL, Dancea S, Newman ED, Wasko MC. 2011. Hydroxychloroquine use and decreased risk of diabetes in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol*. Apr;17(3):115–20.

Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. 2011. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol*. 23;11:158.

Wei C, Cao L, Zhou Y, Zhang W, Zhang P, Wang M, Xiong M, Deng C, Xiong Q, Liu W, He Q, Guo Y, Shao Z, Chen X, Chen Z. 2022. Multiple statistical models reveal specific volatile organic compounds affect sex hormones in American adult male: NHANES 2013–2016. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 12;13:1076664.

Cakmak S, Cole C, Hebbern C, Andrade J, Dales R. 2020. Associations between blood volatile organic compounds, and changes in hematologic and biochemical profiles, in a population-based study. *Environ Int.* Dec;145:106121.

Caron-Beaudoin É, Valter N, Chevrier J, Ayotte P, Frohlich K, Verner MA. 2018. Gestational exposure to volatile organic compounds (VOCs) in Northeastern British Columbia, Canada: A pilot study. *Environ Int.* 110:131–138.

Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. 2017. Type 2 diabetes. *Lancet*. 3;389(10085):2239–2251.

Chen S, Wan Y, Qian X, Wang A, Mahai G, Li Y, Xu S, Xia W. 2023. Urinary metabolites of multiple volatile organic compounds, oxidative stress biomarkers, and gestational diabetes mellitus: Association analyses. *Sci Total Environ.* Jun 1;875:162370

Choi YH, Kim JH, Lee BE, Hong YC. 2014. Urinary benzene metabolite and insulin resistance in elderly adults. *Sci Total Environ.*;482–483:260–8.

Cox S, Niskar AS, Narayan KM, Marcus M. 2007. Prevalence of self-reported diabetes and exposure to organochlorine pesticides among Mexican Americans: Hispani

c health and nutrition examination survey, 1982–1984. *Environ Health Perspect.* 115 (12):1747–52.

Daimon M, Sugiyama K, Kameda W, Saitoh T, Oizumi T, Hirata A, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Kato T. 2003. Increased urinary levels of pentosidine, pyrraline and acrolein adduct in type 2 diabetes. *Endocr J.* Feb;50(1):61–7.

David E, Niculescu VC. 2021. Volatile Organic Compounds (VOCs) as Environmental Pollutants: Occurrence and Mitigation Using Nanomaterials. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 13;18(24):13147.

Debarba L.K., Mulka A., Lima J.B.M., Didyuk O., Fakhoury P., Koshko L., Awada A.A., Zhang K., Klueh U., Sadagurski M. 2020. Acarbose protects from central and peripheral metabolic imbalance induced by benzene exposure. *Brain Behav. Immun.* ;89:87 - 99.

Faroon O, Taylor J, Roney N, Fransen M.E, Bogaczyk S, Diamond G. 2005. Toxicological Profile for Carbon Tetrachloride. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2005 Aug.

Feroe A.G., Attanasio R., Scinicariello F. 2016. Acrolein metabolites, diabetes and insulin resistance. *Environ. Res.* 148:1–6.

Glovaci D, Fan W, Wong ND. 2019. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Mar 4;21(4):21.

Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Martín J, Llorca J. 2006. Anti-tumor necrosis factor- α blockade i

improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. Jan-Feb;24(1):83-6.

He K, Xun P, Liu K, Morris S, Reis J, Guallar E. 2013. Mercury exposure in young adulthood and incidence of diabetes later in life: the CARDIA Trace Element Study. Diabetes Care. Jun;36(6):1584-9.

Hectors TL, Vanparys C, van der Ven K, Martens GA, Jorens PG, Van Gaal LF, Covaci A, De Coen W, Blust R. 2011. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. Diabetologia. 2011 Jun;54(6):1273-90.

Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, Hsieh SD, Saito K, Tsuji H, Kodama S, Yahagi N, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. 2012. Longitudinal trajectories of HbA1c and fasting plasma glucose levels during the development of type 2 diabetes: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 7 (TOPICS 7). Diabetes Care. 35(5):1050-2.

Horinouchi T, Mazaki Y, Terada K, Miwa S. 2020. Cigarette Smoke Extract and Its Cytotoxic Factor Acrolein Inhibit Nitric Oxide Production in Human Vascular Endothelial Cells. Biol Pharm Bull. Nov 1;43(11):1804-1809.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. 1993. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. Jan 1; 259(5091):87-91.

Paciência I, Cavaleiro Rufo J, Silva D, Martins C, Mendes F, Farraia M, Delgado L, de Oliveira Fernandes E, Padrão P, Moreira P, Severo M, Barros H, Moreira A. 2019. Exposure to indoor endocrine-disrupting chemicals and childhood asthma and obesity. *Allergy*, 74(7),1277-1291.

Lee I, Park H, Kim MJ, Kim S, Choi S, Park J, Cho YH, Hong S, Yoo J, Cheon GJ, Choi K, Park YJ, Moon MK. 2022. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and volatile organic compounds is associated with a risk of obesity and diabetes mellitus among Korean adults: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015 - 2017. *Int J Hyg Environ Health*. 2022 Mar;240:113886.

Inaishi and Saisho. 2020. Beta-cell mass in obesity and type 2 diabetes, and its relation to pancreas fat: a mini-review. *Nutrients*. 2020 Dec 16;12(12):3846.

International Diabetes Federation. 2021. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>

Jain RB. 2016. Distributions of selected urinary metabolites of volatile organic compounds by age, gender, race/ethnicity, and smoking status in a representative sample of U.S. adults. *Environ Toxicol Pharmacol*. Sep;40(2):471-9.

Koshko L., Debarba L.K., Sacca M., de Lima J.B.M., Didyuk O., Fakhoury P., Sadagurski M. 2021. In Utero Maternal Benzene Exposure Predisposes to the Metabolic Imbalance in the Offspring. *Toxicol. Sci*. 180:252 - 261.

Kuo CC and Navas-Acien A. 2021. Commentary: environmental chemicals and diabetes: which ones are we missing?. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44(1):248-50.

Kyungha Min et al. 2019. Physical Activity Patterns and Their Associated Factors Measured by Global Physical Activity Questionnaire Survey among Korean. KJSM 2020;38:1-11.

L.Y.Lin et al. 2013. Reducing indoor air pollution by air conditioning is associated with improvements in cardiovascular health among the general population. Sci Total Environ. 2013 Oct 1;463-464:176-81.

Lankatillake C, Huynh T, Dias DA. 2019. Understanding glycaemic control and current approaches for screening antidiabetic natural products from evidence-based medicinal plants. Plant Methods. 7;15:105.

Lee SW, Park J, Kim H, Jang J, Choi KM, Baek YS, Kim MG, Kim K. 2023. Risk of type 2 diabetes mellitus in adult patients with atopic dermatitis. Diabetes Res Clin Pract.Oct;204:110883.

Lei D, Zhang J, Zhu T, Zhang L, Man MQ. 2024. Interplay between diabetes mellitus and atopic dermatitis. Exp Dermatol.33(6):e15116.

Li AJ. 2021. A review of environmental occurrence, toxicity, biotransformation and biomonitoring of volatile organic compounds.Environmental Chemistry and Ecotoxicology, 3, 91-116.

Li AJ., Vineet Kumar Pal., Kurunthachalam Kannan. 2021. A review of environmental occurrence, toxicity, biotransformation and biomonitoring of volatile organic compounds.Environmental Chemistry and Ecotoxicology, 3, 91-116.

Li J, Chen Y, Liu Q, Tian Z, Zhang Y.(2023) Mechanistic and therapeutic links between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. Clin Exp Med. Jun;23(2):287-299.

Mansouri EH, Reggabi M. 2021. Association between type 2 diabetes and exposure to chlorinated persistent organic pollutants in Algeria: A case-control study. Chemosphere. Feb;264(Pt 2):128596.

Marcel Kovalik, Keith L. Thoday, Helen Evans, Adri H.M. van den Broek, Richard J. Mellanby. 2012. Prednisolone is associated with an increase in serum insulin but not serum fructosamine concentrations in dogs with atopic dermatitis. The Veterinary Journal, Volume 192(2)

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia.28(7):412-9

Melikian AA, O'Connor R, Prahalad AK, Hu P, Li H, Kagan M, Thompson S. 1999. Determination of the urinary benzene metabolites S-phenylmercapturic acid and trans,trans-muconic acid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Carcinogenesis. Apr;20(4):719-26.

Mirghani HO, Alhazmi K, Alghamdi S, Alraddadi M. 2021. The Cross-Talk Between Atopic Dermatitis and Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Cureus.Mar 7;13(3):e13750.

Ruenz M, Bakuradze T, Eisenbrand G, Richling E. 2016. Monitoring urinary mercapturic acids as biomarkers of human dietary exposure to acrylamide in combination

n with acrylamide uptake assessment based on duplicate diets. *Arch Toxicol.* Apr; 90(4):873–81.

Movahedi M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, Ray DW, Michaud K, Pedro S, Dixon WG. 2016. Risk of Incident Diabetes Mellitus Associated With the Dosage and Duration of Oral Glucocorticoid Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* May;68(5):1089–98.

Liu N, Bu Z, Liu W, Kan H, Zhao Z, Deng F, Huang C, Zhao B, Zeng X, Sun Y, Qian H, Mo J, Sun C, Guo J, Zheng X, Weschler LB, Zhang Y. 2022. Indoor exposure levels and risk assessment of volatile organic compounds in residences, schools, and offices in China from 2000 to 2021: a systematic review. *Indoor Air.* 2022 Sep;32(9):e13091.

Niaz K, Bahadar H, Maqbool F, Abdollahi M. 2015. A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns. *EXCLI J.* 23;14:1167–86.

Olesen AB, Juul S, Birkebaek N, Thestrup-Pedersen K. 2001. Association between atopic dermatitis and insulin-dependent diabetes mellitus: a case-control study. *Lancet.* Jun 2;357(9270):1749–52.

Paciência I, Cavaleiro Rufo J, Silva D, Martins C, Mendes F, Farraia M, Delgado L, de Oliveira Fernandes E, Padrão P, Moreira P, Severo M, Barros H, Moreira. 2019. Exposure to indoor endocrine-disrupting chemicals and childhood asthma and obesity. *Allergy*, 74(7),1277–1291.

Pandey P, Yadav R. 2018. A Review on Volatile Organic Compounds (VOCs) as Environmental Pollutants: Fate and Distribution. *International Journal of Plant and Environment*. 4(2)

Qi H, Schmöhl F, Li X, Qian X, Tabler CT, Bennewitz K, Sticht C, Morgenstern J, Fleming T, Volk N, Hausser I, Heidenreich E, Hell R, Nawroth PP, Kroll J. 2021. Reduced acrolein detoxification in akr1a1a zebrafish mutants causes impaired insulin receptor signaling and microvascular alterations. *Adv Sci (Weinh)*. 2021 Sep;8(18):e2101281.

Rao G, Vejerano EP. 2018. Partitioning of volatile organic compounds to aerosols: A review. *Chemosphere*. Dec;212:282-296.

Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, Bhatia R, Gleeson T, Lu B, Solomon DH. 2010. Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. Dec;62(12):3569-73.

Ruan H, Lodish HF. 2003. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev*. Oct;14(5):447-55.

Ruenz M, Bakuradze T, Eisenbrand G, Richling E. 2016. Monitoring urinary mercapturic acids as biomarkers of human dietary exposure to acrylamide in combination with acrylamide uptake assessment based on duplicate diets. *Arch Toxicol*. Apr;90(4):873-81.

Liang R, Feng X, Shi D, Yu L, Yang M, Zhou M, Zhang Y, Wang B, Chen W. 2023. Associations of urinary 1,3-butadiene metabolite with glucose homeostasis, pred

diabetes, and diabetes in the US general population: Role of alkaline phosphatase. *Environ Res.* 2023 Apr 1;222:115355.

Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, Yin X, Xu Q. 2023. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne).* Apr 21;14:1161521.

S Khan, Yusufi Ahad. 2009. Effect of benzene on the enzymes of carbohydrate metabolism, brush border membrane (BBM) and oxidative stress in kidney and other rat tissues. *Biology and Medicine*, Jan, 1(2)

Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R. 2019. Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843.

Salimi A, Talatappe BS, Pourahmad J. 2017. Xylene Induces Oxidative Stress and Mitochondria Damage in Isolated Human Lymphocytes. *Toxicol Res.* 33(3):233-238.

Sardu C, De Lucia C, Wallner M, Santulli G. 2019. Diabetes mellitus and its cardiovascular complications: new insights into an old disease. *J Diabetes Res.* 2019 May 19;2019:1905194.

Schnatter AR, Rosamilia K, Wojcik NC. 2005. Review of the literature on benzene exposure and leukemia subtypes. *Chem Biol Interact.* 30;153-154:9-21.

Schneider HP, Mueck AO, Kuhl H. 2005. IARC monographs program on carcinogenicity of combined hormonal contraceptives and menopausal therapy. *Climacteric*. Dec;8(4):311-6.

Sippy K Chauhan. 2014. Recent trends of volatile organic compounds in ambient air and its health impacts: a review. *international journal for technological research in engineering*. April.1(8)

Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. 2011. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. Jun 22;305(24):2525-31

Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. 2009. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 27;373(9682):2215-21.

Talibov M, Sormunen J, Hansen J, Kjaerheim K, Martinsen JI, Sparen P, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Pukkala E. 2018. Benzene exposure at workplace and risk of colorectal cancer in four Nordic countries. *Cancer Epidemiol*. 55:156-161.

Thomsen SF, Duffy DL, Kyvik KO, Skytthe A, Backer V. 2011. Relationship between type 1 diabetes and atopic diseases in a twin population. *Allergy*. May;66(5):645-7.

Tsukahara H, Sekine K, Uchiyama M, Kawakami H, Hata I, Todoroki Y, Hiraoka M, Kaji M, Yorifuji T, Momoi T, Yoshihara K, Beppu M, Mayumi M. 2003. Formation of advanced glycosylation end products and oxidative stress in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Res*. Sep;54(3):419-24.

Turyk M, Anderson H, Knobeloch L, Imm P, Persky V. 2009. Organochlorine exposure and incidence of diabetes in a cohort of Great Lakes sport fish consumers. *Environ Health Perspect.* Jul;117(7):1076-82.

U.S Environmental Protection Agency. 2023. Technical Overview of Volatile Organic Compounds; [2024 Aug 10]. Available from: <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/technical-overview-volatile-organic-compounds>

U.S.Environmental Protection Agency. 2021. Volatile Organic Compounds' Impact on Indoor Air Quality; [2024 Aug 10]. Available from: <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/volatile-organic-compounds-impact-indoor-air-quality>

Vaughan Watson C, Naik S, Lewin M, Ragin-Wilson A, Irvin-Barnwell E. 2021. Associations between select blood VOCs and hematological measures in NHANES 2005-2010. *J Expo Sci Environ Epidemiol.*31(2):366-376.

Wang B, Liu W, Yu L, Ye Z, Cheng M, Qiu W, Zhou M, Ma J, Wang X, Yang M, Song J, Chen W. 2023. 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.*57(18):7162-7173.

Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, Elliott JR, Luggen ME, Fries JF, Ward MM. 2007. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA.* Jul 11;298(2):187-93.

Won YL, Ko Y, Heo KH, Ko KS, Lee MY, Kim KW. 2011. The Effects of Long-Term, Low-Level Exposure to Monocyclic Aromatic Hydrocarbons on Worker's Insulin Resistance. *Saf Health Work*. Dec;2(4):365-74.e

World Health Organization. Office of Occupational Health. 1996. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace : guidelines. World Health Organization. World Health Organization. 2012. Global physical activity questionnaire (GPAQ) analysis guide. Geneva.

Duan X, Chen Z, Xia C, Zhong R, Liu L, Long L. 2023. Increased Levels of Urine Volatile Organic Compounds Are Associated With Diabetes Risk and Impaired Glucose Homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jan 18;109(2):e531-e542.

Wang X, He W, Wu X, Song X, Yang X, Zhang G, Niu P, Chen T. 2023. Exposure to volatile organic compounds is a risk factor for diabetes: A cross-sectional study. *Chemosphere*. 2023 Oct;338:139424.

Shim YH, Ock JW, Kim YJ, Kim Y, Kim SY, Kang D.. 2019. Association between heavy metals, bisphenol A, volatile organic compounds and phthalates and metabolic syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Feb 25;16(4):671.

Spiess PC, Kasahara D, Habibovic A, Hristova M, Randall MJ, Poynter ME, van der Vliet A. 2013. Acrolein exposure suppresses antigen-induced pulmonary inflammation. *Respir Res*. 2013 Oct 16;14(1):107.

Yang S, Zhou M, Wang B, Mu G, Wang X, Yuan J, Chen W. 2020. Lipid peroxidation mediated the association of urinary 1-bromopropane metabolites with plasma

glucose and the risk of diabetes: A cross-sectional study of urban adults in China. *J Hazard Mater.* May 5;389:121889.

Yoon-Hyeong Choi, Jin Hee Kim, Bo-Eun Lee, Yun-Chul Hong. 2014. Urinary benzoic acid metabolite and insulin resistance in elderly adults, *Science of The Total Environment*, Volumes 482 - 483

You B, Zhou W, Li J, Li Z, Sun Y. 2022. A review of indoor gaseous organic compounds and human chemical exposure: insights from real-time measurements. *Environ Int.* 2022 Dec;170:107611.

Yu L, Liu W, Zhou M, Yang S, Tan Q, Fan L, Wang B, Chen W. 2023. Long-term effect of styrene and ethylbenzene exposure on fasting plasma glucose: A gene-environment interaction study. *J Hazard Mater.* Jun 15;452:131346.

Zhang X, Jiang L, Chen H, Wei S, Yao K, Sun X, Yang G, Jiang L, Zhang C, Wang N, Wang Y, Liu X. 2022. Resveratrol protected acrolein-induced ferroptosis and insulin secretion dysfunction via ER-stress-related PERK pathway in MIN6 cells. *Toxicology.* Jan 15;465:153048.

Zhou HL, Su GH, Zhang RY, Di DS, Wang Q. 2022. Association of volatile organic compounds co-exposure with bone health indicators and potential mediators. *Chemosphere.* Dec;308(Pt 1):136208.

Zou B, Peng F, Wan N, Mamady K, Wilson GJ. 2014. Spatial cluster detection of air pollution exposure inequities across the United States. *PLoS One.* Mar 19;9(3):e91917.

김선자, 오경원. 2022. Research on Biomarkers Related to Environmentally Hazardous Substances based on the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 주간 건강과 질병. 15(9), 592-593

대한당뇨병학회. 2023. Diabetes Fact Sheet in korea 2022

대한당뇨병학회. .2019. 당뇨병 교육지침서 제 4판.

대한당뇨병학회. 2024. 2023 당뇨병 진료지침

오지연, 양윤준, 김병성, 강재현. 2007. 한국어판 단문형 국제신체활동설문(IPAQ)의 신뢰도와 타당도. 한국가정의학회지, 28:532-541

한국지질·동맥경화학회. 2022. Dyslipidemia Fact Sheet 2022

부록

부록 표1. 연구대상자 독립변수의 특성(남성)

Variables	GM (GSD)	Percentile						
		Min	5th	25th	50th	75th	95th	Max
VOCs (N=573)								
SPMA (μg/g)	0.37 (0.48)	-1.30	-1.10	-0.74	-0.38	-0.05	0.46	0.96
MA (μg/g)	5.07 (0.8)	1.79	3.79	4.65	5.09	5.51	6.41	7.44
BMA (μg/g)	1.47 (0.89)	-0.62	0.28	0.85	1.34	1.93	3.20	5.75
PGA (μg/g)	5.38 (0.72)	0.81	4.38	5.04	5.42	5.78	6.42	8.26
2MHA (μg/g)	3.04 (0.84)	0.96	1.97	2.50	2.90	3.44	4.53	8.35
34-MHA (μg/g)	4.7 (0.93)	2.80	3.50	4.05	4.53	5.28	6.39	8.45
3-HPMA (μg/g)	6.2 (0.72)	4.53	5.09	5.70	6.16	6.66	7.49	8.55
BPMA (μg/g)	3.49 (1.24)	-1.96	1.41	2.76	3.51	4.34	5.46	6.57
DHBMA (μg/g)	5.4 (0.36)	3.95	4.83	5.16	5.39	5.63	6.01	6.96

* Abbreviation : GM = Geometric Means, GSD = Geometric Standard Deviation, SPMA=

N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine, BMA=N-Acetyl-S-(benzyl)-L-cysteine, PGA=Phenylglyoxylicacid,

MA=Mandelicacid, 2-MHA=2-Methylhippuric acid, 34-MHA=3-and 4-Methylhippuric acid,

3-HPMA=N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine,

BPMA=N-Acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine, DHBMA=N-Acetyl-S-(3,4-dihydroxybutyl)-L-cysteine

* Log transformed

부록 표1. 연구대상자 독립변수의 특성(여성)

Variables	GM (GSD)	Percentile						
		Min	5th	25th	50th	75th	95th	Max
VOCs (N=764)								
SPMA (μg/g)	0.12 (0.51)	-1.31	-0.90	-0.50	-0.15	0.25	0.79	1.67
MA (μg/g)	5.08 (0.78)	1.99	3.90	4.61	5.07	5.55	6.30	8.61
BMA (μg/g)	1.87 (0.87)	-0.24	0.66	1.23	1.81	2.36	3.42	5.60
PGA (μg/g)	5.47 (0.68)	1.12	4.57	5.22	5.51	5.80	6.28	8.65
2MHA (μg/g)	2.9 (0.62)	1.32	2.11	2.52	2.82	3.13	4.00	7.30
34-MHA (μg/g)	4.5 (0.69)	1.60	3.69	4.11	4.39	4.79	5.75	8.92
3-HPMA (μg/g)	6.02 (0.72)	4.20	4.91	5.50	6.01	6.46	7.22	9.51
BPMA (μg/g)	3.73 (1.3)	-1.42	1.42	2.92	3.80	4.66	5.68	7.30
DHBMA (μg/g)	5.55 (0.32)	4.42	5.05	5.34	5.52	5.73	6.11	7.04

* Abbreviation : GM = Geometric Means, GSD = Geometric Standard Deviation, SPMA=

N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine, BMA=N-Acetyl-S-(benzyl)-L-cysteine, PGA=Phenylglyoxylicacid,

MA=Mandelicacid, 2-MHA=2-Methylhippuric acid, 34-MHA=3-and 4-Methylhippuric acid,

3-HPMA=N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine,

BPMA=N-Acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine, DHBMA=N-Acetyl-S-(3,4-dihydroxybutyl)-L-cysteine

* Log transformed

부록 표3. VOCs 대사체와 TyG Index와의 연관성

Variables	TyG Index*	
	beta (SE)	P-value
SPMA (μg/g)	0.03(0.03)	0.30
MA (μg/g)	-0.003(0.02)	0.89
BMA (μg/g)	0.01(0.02))	0.75
PGA (μg/g)	-0.004(0.02)	0.83
2MHA (μg/g)	-0.03(0.02)	0.12
34-MHA (μg/g)	-0.02(0.02)	0.23
3-HPMA (μg/g)	-0.004(0.02)	0.83
BPMA (μg/g)	0.02(0.01)	0.12
DHBMA (μg/g)	-0.03(0.04)	0.43

* Abbreviation : TyG Index = Triglyceride Index, SE = Standard Error, SPMA= N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine, MA=Mandelicacid, BMA=N-Acetyl-S-(benzyl)-L-cysteine, PGA=Phenylglyoxylicacid, 2-MHA=2-Methylhippuric acid, 34-MHA=3-and 4-Methylhippuric acid, 3-HPMA=N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine, BPMA=N-Acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine, DHBMA=N-Acetyl-S-(3,4-dihydroxybutyl)-L-cysteine

부록 표4. 인종별 성인 요중 VOCs 농도 비교(8th KNHANES, 15 - 16 NHANES)

Variables	Demographic categories		Percentile			
			50 th (95% CI)	75 th (95% CI)	90 th (95% CI)	95 th (95% CI)
VOCs						
SPMA (μg/g)	NHANES	Total population	<LOD	1.29 (1.18-1.37)	2.02 (1.81-2.13)	2.65 (2.46-2.93)
		Non-Hispanic Asian		1.33 (1.15-1.70)	2.49 (2.02-2.98)	3.26 (2.65-3.56)
	KNHANES	Non-Hispanic Asian	0.78 (0.78-1.14)	1.14 (0.79-1.16)	1.63 (0.80-1.18)	2.04 (0.80-1.18)
MA (μg/g)	NHANES	Total population	134 (128-143)	198 (188-204)	303 (279-314)	399 (371-416)
		Non-Hispanic Asian	126 (119-132)	177 (158-184)	246 (207-278)	316 (248-383)
	KNHANES	Non-Hispanic Asian	164 (262-402)	262 (267-417)	401 (270-427)	574 (272-430)
BMA (μg/g)	NHANES	Total population	6.26 (5.86-6.62)	10.9 (10.2-11.7)	19.6 (17.0-21.8)	28.7 (25.0-36.9)
		Non-Hispanic Asian	6.57 (5.99-7.16)	10.7 (9.50-11.7)	23.9 (15.9-26.7)	32.1 (25.9-36.9)
	KNHANES	Non-Hispanic Asian	4.85 (9.08-17.02)	9.1 (9.29-17.42)	17 (9.43-17.91)	28.6 (9.57-17.98)
PGA (μg/g)	NHANES	Total population	222 (212-234)	306 (292-320)	398 (381-425)	507 (453-534)
		Non-Hispanic Asian	208 (193-221)	274 (258-293)	358 (325-403)	440 (361-528)
	KNHANES	Non-Hispanic Asian	234 (327-447)	327(329-453)	447(332-462)	566(333-464)
2MHA (μg/g)	NHANES	Total population	34.5 (29.9-39.2)	79.2 (72.6-86.0)	152 (125-167)	216(178-245)
		Non-Hispanic Asian	20.7 (16.0-27.4)	43.1 (34.3-54.9)	78.7 (59.5-95.7)	100 (79.2-142)
	KNHANES	Non-Hispanic Asian	17 (27.1-50.5))	27 (27.5-52.9)	50 (28.0-54.0)	73 (18.2-28.3)
34-MHA (μg/g)	NHANES	Total population	201 (175-236)	502 (450-575)	889 (766-989)	1240 (1020-1460)
		Non-Hispanic Asian	109 (88.6-122)	261 (181-327)	519 (394-618)	659 (547-760)
	KNHANES	Non-Hispanic Asian	86 (139-316)	140 (144-322)	316 (148-335)	477 (150-340)

부록 표4. 인종별 성인 요중 VOCs 농도 비교(8th KNHANES, 15 - 16 NHANES)

Variables	Demographic categories		Percentile			
			50 th (95% CI)	75 th (95% CI)	90 th (95% CI)	95 th (95% CI)
VOCs						
3-HPMA (μg/g)	NHANES	Total population	236 (214-255)	448 (377-530)	1190 (964-1370)	1680 (1420-2080)
		Non-Hispanic Asian	313 (271-356)	568 (513-677)	1090 (800-1280)	1360 (1090-1630)
	KNHANES	Non-Hispanic Asian	441 (732-1194)	732 (748-1215)	1194 (760-12410)	1615 (767-1260)
BPMA (μg/g)	NHANES	Total population	3.96 (3.60-4.45)	9.39 (7.96-11.8)	22.0 (18.6-25.9)	38.0 (32.5-50.4)
		Non-Hispanic Asian	6.70 (5.80-8.15)	18.1 (11.5-24.4)	35.9 (26.2-48.1)	52.9 (33.2-100)
	KNHANES	Non-Hispanic Asian	39 (95-186))	95 (97-191)	186 (99-1970)	279 (101-206)
DHBMA (μg/g)	NHANES	Total population	338 (325-352)	431 (410-450)	541 (513-570)	644 (614-686)
		Non-Hispanic Asian	296 (278-312)	368 (345-395)	481 (428-535)	590 (500-630)
	KNHANES	Non-Hispanic Asian	238 (296-371)	296 (299-378)	371 (300-382)	444 (302-384)
* Abbreviation : IQR = Interquarile Range, SPMA= N-Acetyl-S-(phenyl)-L-cysteine, BMA=N-Acetyl-S-(benzyl)-L-cysteine, PGA=Phenylglyoxylicacid, MA=Mandelicacid, 2-MHA=2-Methylhippuric acid, 34-MHA=3-and 4-Methylhippuric acid, 3-HPMA=N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cysteine, BPMA=N-Acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine, DHBMA=N-Acetyl-S-(3,4-dihydroxybutyl)-L-cysteine						

ABSTRACT

Association of Volatile Organic Compound Exposure with Glycemic Metabolic Markers in Korean Adults

Jaehyung Kim

Department of Public Health

The Graduate School of Yonsei University

(Directed by Professor Changsoo Kim)

Purpose: To determine the association of volatile organic compounds (VOCs) on glucose metabolic markers (fasting blood glucose, glycated hemoglobin, insulin, and HOMA-IR) in Korean adults without a physician diagnosis of diabetes.

Methods: Adults (aged 19 years and older) who were not diagnosed with diabetes by a physician were selected from the indoor air quality survey and environmental toxicant biomarker survey conducted in 2020 and 2021 during the 8th Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). The exposure variable was the concentration of nine metabolites of volatile organic compounds (VOCs) such as benzene and toluene in the subjects' urine, and the outcome variable was the measurement and calculation of key glucose metabolism markers (fasting blood glucose, glycated hemoglobin, insulin, and HOMA-IR). For association analysis, the linear association between exposure and outcome variables was analysed using a generalised linear model (GLM), and stratification analysis was performed by selected factors that may affect diabetes.

Results: 1,337 subjects were included in this study. Fasting blood glucose, insulin, and HOMA-IR were significantly increased with increasing urinary concentrations of SPMA (benzene) and 3-HPMA (acrolein), and insulin and HOMA-IR were significantly decreased with increasing urinary concentrations of BMA (toluene) and PGA (ethylbenzene & styrene). Stratification analysis identified

gender and the presence of undiagnosed diabetes as significant predictors of group differences in urinary VOC concentrations.

Conclusion: The results of this study suggest that increased urinary VOC metabolites (SPMA, 3-HPMA) are positively associated with markers of glucose metabolism in Korean adults and may differ between groups by gender and the presence of undiagnosed diabetes according to diabetes diagnostic criteria.

Key words : Volatile Organic Compounds, VOC, Glycemic indicators, KNHANES, Diabetes, Insulin, HOMA-IR