

환경, 오염, 그리고 당뇨병

김진화

조선대학교병원 내분비대사내과

Environmental Pollution and Diabetes

Jin Hwa Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Chosun University Hospital, Gwangju, Korea

Abstract

Endocrine disrupting chemicals (EDCs) are exogenous chemicals contained in industrial substances and plasticizers commonly utilized worldwide. Human exposure to such chemicals, particularly at low-doses, is omnipresent, persistent, and occurs in complex mixtures. EDCs include bisphenol A, phthalates, pesticides, and persistent organic pollutants such as polychlorinated biphenyls. Burgeoning epidemiological, animal, and cellular data link environmental EDCs to metabolic dysfunction. In the last three decades, the number of diabetic patients has drastically increased worldwide, with current statistics suggesting that the number will double in the next two decades. There is epidemiological and experimental evidence linking background exposure to a selection of environmental EDCs with diabetes and impaired glucose metabolism. EDC may be related to increased risk of diabetes.

Keywords: Diabetes, Endocrine disruptors, Environmental pollution

서론

당뇨병은 우리사회의 주요한 건강문제로 빠르게 대두되고 있다. 당뇨병의 유병률은 전 세계적으로 증가 추이에 있으며, 2035년에는 유병률이 약 10.1%에 이를 것으로 국제

당뇨병연맹(International Diabetes Federation)은 추산한다[1]. 생활습관 및 식생활의 서구화, 운동부족, 그리고 비만 인구의 증가 등이 당뇨병 유병률 증가의 원인으로 거론되어 왔으나, 이것만으로 전체를 설명하기에는 그 증가폭이 매우 가파르다.

Corresponding author: Jin Hwa Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Chosun University Hospital, 365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea,
E-mail: endocrine@chosun.ac.kr

Received: May 16, 2018; Accepted: May 21, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 Korean Diabetes Association

최근 환경오염과 관련된 여러 요인들이 당뇨병 발병의 위험요소로 제시되고 있다. 급격한 산업화 및 현대화는 생활의 편리함이라는 혜택을 우리에게 가져다 주었지만, '환경오염'이라는 어두운 이면 또한 동반하였다. 인구의 증가와 집중, 산업 발전, 그리고 소비증대에 따라 배출되는 여러 생활 환경오염 물질들이 우리의 건강을 직간접적으로 위협할 수 있다. 또한 우리 생활에 편리함을 가져다 주는 플라스틱 제품, 일회용품 등도 건강에 영향을 주는 화학물질에서 자유로울 수 없다.

이에 본 글에서는 우리 생활환경에서의 오염과 당뇨병의 관련성에 관하여 정리하고자 한다.

본론

1. 내분비교란물질(endocrine disrupting chemicals, EDCs)

EDCs는 생물체에 흡수되어 체내 호르몬에 영향을 미치는 외부 화학물질로 정의되며, 농약류(살충제, 제초제), 중금속류, 다이옥신류, 플라스틱 원료, 세제 등 그 종류가 다양하다. 내분비계는 정교하게 구성된 복합적 시스템으로, 호르몬 대사에 영향을 미칠 경우 생식기계, 갑상선, 시상하부, 뇌하수체, 당뇨병, 비만 등 다양한 건강문제가 초래될 수 있다. 잔류성 유기오염물질(persistent organic pollutants)은 대표적인 EDCs로 지방세포에 축적되어 만성적인 영향을 미친다고 알려져 있다. 2001년 5월 22일 잔류성 유기오염물질 제조와 사용을 규제하기 위한 스톡홀름협약이 채택되어 2004년 발효되었다[2].

2. 폴리염화비페닐(polychlorinated biphenyls, PCBs)

PCBs는 1930년대 소개된 이래 화학적 안정성 및 절연성, 높은 열 보존성으로 변압기, 자동차 자동변속기의 전기절연체, 테이프, 도료 등 여러 산업분야에서 사용되다가 그 위해성이 밝혀지며 1970년대 이후 제조와 사용이 금지되었다.

그러나 환경적, 그리고 생태계의 장기간 잔류 및 축적의 결과로 인체 조직에서 PCBs는 여전히 검출된다. PCB에 오염된 생선, 유제품, 고기 등의 식품섭취, 저농도의 PCBs 성분이 포함된 먼지가 묻은 채소 및 과일을 섭취하는 경우, 오래된 건축물의 잔해 및 산업 폐기물에 노출되는 경우 PCB에 노출될 수 있다[3].

PCBs가 대사질환의 위험인자임을 뒷받침하는 여러 전향적 역학연구 결과들이 있다. PCBs를 포함한 폐기물 근처의 거주자들은 높은 당뇨병 입원율을 보였으며[4], 25년 추적연구 결과 높은 PCBs 검출률을 보인 여성에서 당뇨병의 발생률이 2.33배(95% 신뢰구간 1.25~4.34) 증가하였다[5]. 6개의 전향적 연구와 Nurses' Health Study (NHS)를 메타분석한 결과에서도 PCBs는 당뇨병 발생률 1.7배(95% 신뢰구간 1.28~2.27) 증가와 연관되었다[6]. PCBs가 당뇨병 발생과 연관이 없다는 연구결과들도 있으나[7,8], 2014년 3월 이전 발표된 단면적 연구 및 전향적 연구결과들을 메타분석한 연구 결과에서 PCBs가 당뇨병 위험도 증가와 연관됨(상대적 위험도 2.39 [95% 신뢰구간 1.86~3.08])을 보여주었다[9].

3. 비스페놀 A (bisphenol A, BPA)

BPA는 우리가 편리하게 사용하는 플라스틱 재료로 이용된다. 이외에도 통조림 부식방지 코팅제, 음료수 캔 내부 코팅제, 빨대, 영수증 등 일상생활에서 흔히 접하게 되며, 산과 열에 약한 특성을 지닌다[10]. BPA는 인체에서 빠르게 제거되므로 한 번 측정된 결과치가 축적된 노출량을 반영하지는 않지만[11], 신선한 식품보다 플라스틱이나 캔에 저장된 음식을 더 많이 섭취한 인구에서 BPA가 높았다[12]. BPA 노출이 당뇨병 증가와 연관된다는 여러 보고들이 있다. 동물실험 결과에서 BPA는 포도당 항상성 및 인슐린 분비에 영향을 미쳤으며 체중조절, 인슐린 작용, 베타세포 및 알파세포와 지방세포의 기능변화와 연관되었다[3]. NHS에서 BPA가 매우 높은 군에서 체질량지수로 보정한 이후에도 당뇨병의 발생률은 유의하게 증가하였다(오즈비(odds

ratio] 2.08 [95% 신뢰구간 1.17~3.69]) [13]. BPA가 만성신질환 발생률 증가와 연관된다는 보고는 당뇨병성 합병증 발생과 연관성을 예측하게 한다[14]. 최근 3개의 단면적 연구들을 메타분석한 결과에서 BPA는 당뇨병 유병률을 1.47배 증가시켰다[15].

4. 프탈레이트(phthalates)

프탈레이트는 주로 플라스틱을 부드럽게 하기 위한 화학물질로, 특히 폴리염화비닐을 부드럽게 한다. 장난감, 음식저장 그릇, 의료기, 세제, 화장품, 건축자재 등에 이용되어 왔으나 현재는 사용이 금지되었다. 프탈레이트의 공유결합되지 않는 특성으로 인하여 휘발 가능하여 피부, 경구섭취, 흡입 등을 통해 흡수될 수 있다[3]. 노후된 건축자재가 프탈레이트의 흡입성 노출을 증가시킬 수 있다[16].

프탈레이트에 대한 노출 증가가 당뇨병 발생과 연관된다는 역학연구 결과들이 있다. NHS II 연구결과 소변의 총프탈레이트 대사물 농도는 당뇨병과 연관되었다. 부틸 프탈레이트(butyl phthalates)와 다이에틸헥실 프탈레이트(diethylhexyl phthalate)는 각각 당뇨병과 연관되었다(오즈비 3.16 [95% 신뢰구간 1.68~5.95], 오즈비 1.91 [95% 신뢰구간 1.04~3.49]) [13]. 멕시코에서 시행된 환경 유독물질에 대한 초기 노출 연구에서 태아일 때 모노에틸 프탈레이트(monoethyl phthalate) 농도는 사춘기 소년에서 인슐린 분비 감소와 연관되었다[17]. 메타분석 결과 프탈레이트 소변농도는 당뇨병과 거의 연관되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다(상대적 위험도 1.48 [95% 신뢰구간 0.98~2.25]) [9].

프탈레이트의 당뇨병 위험증가와 연관성에 대하여 다양한 연령, 인종, 사회환경 등 인구학적 특성에 따른 대규모 연구가 요구되며, 프탈레이트가 여러 대사조직에서 기능이상과 연관되는지에 대한 세포 및 동물실험 결과의 뒷받침이 필요하겠다.

5. 유기염소계살충제(organochlorine pesticides)

유기염소계살충제는 그 독성 및 환경에 잔류하는 특성으로 인하여 1970년대 이후 사용이 금지되었다. 그러나 지용성이고, 잔류 가능한 특성으로 인해 먹이사슬을 통하여 동물의 지방조직에 축적될 수 있다[3]. 모유나 땀을 통해 전달될 수 있으며, 이는 성인기까지 지속되어 보다 더 많은 양에 노출되는 결과를 초래하게 된다[18].

포도당 대사 이상과 관련된 유기염소계살충제의 영향을 보여주는 여러 세포 및 동물실험 결과들이 있으며, 유기염소계살충제 노출이 당뇨병 및 대사증후군과 연관된다는 여러 역학연구 결과들이 있다. 혈장 헥사클로로벤젠(hexachlorobenzene)이 제2형 당뇨병 발생과 유의하게 연관되었으며[6], DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane)의 대사물인 DDE (dichlorodiphenyldichloroethylene)가 당뇨병 발생과 연관됨을 보여준 연구결과가 있다[7]. 약 20년간 추적관찰한 코호트 연구에서 트랜스노나클로르(trans-nonachlor), 옥시클로르딘(oxychlordane), 그리고 미렉스(mirex)는 새로 발생한 당뇨병과 유의하게 연관되었다[19]. 또 다른 연구에서 트랜스노나클로르는 75세 고령에서 당뇨병 위험을 증가시켰다[20]. Flemish 생체모니터링 프로그램에서 2004년부터 2005년에 측정된 유기염소계살충제의 수치는 2011년 자가보고한 당뇨병 발생과 유의하게 연관되었다[8]. 살충제 사용자 및 배우자를 대상으로 한 대규모 전향적 연구인 Agricultural Health Study에서 유기염소계살충제 딜드린(dieldrin)은 당뇨병 발생 위험도를 1.99배 증가시켰다[21]. 메타분석 결과 유기염소계살충제 노출이 가장 높았던 군은 가장 낮았던 군에 비하여 당뇨병 발생률의 상대적 위험도가 2.3배 높았다[9].

6. 대기오염

대기오염 물질은 질소산화물(nitric oxides, NOx), 오존, 그리고 미세먼지(particulate matter, PM)를 포함한다. 미세먼지는 여러 복합성분을 가진 대기 중 부유물질로 입자크

기에 따라 지름이 10 μm 보다 작은 미세먼지(PM_{10})와 지름이 2.5 μm 보다 작은 초미세먼지($\text{PM}_{2.5}$)로 나뉜다[22].

대기오염과 인슐린 저항성을 포함한 포도당 대사이상 간의 연관성을 뒷받침하는 연구결과들이 있다. 도시공기에 하루 4~5시간씩 연속 5일간 노출 시 인슐린 저항성은 초미세먼지 증가에 따라 유의하게 증가하였다[23]. 베이징 도심에 거주하는 대사증후군을 가진 성인에서 초미세먼지 농도 변화가 인슐린 저항성 악화와 연관되었다[24]. 미세먼지와 NO_2 장기노출은 10세 소아에서 인슐린 저항성을 증가시켰다[25]. 당뇨병이 없는 사람들을 대상으로 5.1년간 추적한 연구결과 미세먼지 농도의 증가는 제2형 당뇨병 발생 위험도를 20% 증가시켰다. 차량통행이 많은 길에서 반경 100 m 이내 거주자가 200 m 이상 거리에 사는 사람들에 비하여 당뇨병 발생 위험도가 37% 증가하였다[26].

대기오염은 당뇨병 발생뿐만 아니라 당뇨병과 관련된 다른 결과와도 연관되었다. 초미세먼지 농도와 당뇨병 관련 사망률 증가와의 연관성을 보여준 전향적 연구결과가 있다[26]. 초미세먼지 농도는 당뇨병 환자에서 허혈성 뇌졸중 위험성을 11% 증가시켰다[27].

결론

현대를 살아가는 우리의 삶은 참 편리하다. 하지만 편리함, 인공적인 것, 그 이면에는 '건강을 위협할 수 있는 물질에 대한 노출'이라는 양면성이 존재한다. 약간은 불편하지만 자연에 가까운 삶이 우리를 좀 더 건강하게 만들 수 있으며, 우리 아이들에게 건강한 미래를 선사할 수 있을 것으로 생각된다. 환경오염과 당뇨병에 대한 여러 대규모 연구들이 요구된다.

감사의 글

이 논문은 2016년도 조선대학교병원 선택진료학술연구비에 의하여 연구되었음.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
2. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. Executive Summary to EDC-2: the Endocrine Society's second Scientific Statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2015;36:593-602.
3. Ruiz D, Becerra M, Jagai JS, Ard K, Sargis RM. Disparities in environmental exposures to endocrine-disrupting chemicals and diabetes risk in vulnerable populations. *Diabetes Care* 2018;41:193-205.
4. Kouznetsova M, Huang X, Ma J, Lessner L, Carpenter DO. Increased rate of hospitalization for diabetes and residential proximity of hazardous waste sites. *Environ Health Perspect* 2007;115:75-9.
5. Vasiliu O, Cameron L, Gardiner J, Deguire P, Karmaus W. Polybrominated biphenyls, polychlorinated biphenyls, body weight, and incidence of adult-onset diabetes mellitus. *Epidemiology* 2006;17:352-9.
6. Wu H, Bertrand KA, Choi AL, Hu FB, Laden F, Grandjean P, Sun Q. Persistent organic pollutants and type 2 diabetes: a prospective analysis in the nurses' health study and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2013;121:153-61.
7. Turyk M, Anderson H, Knobeloch L, Imm P, Persky V. Organochlorine exposure and incidence of diabetes in a cohort of Great Lakes sport fish consumers. *Environ Health Perspect* 2009;117:1076-82.
8. Van Larebeke N, Sioen I, Hond ED, Nelen V, Van de Mieroop E, Nawrot T, Bruckers L, Schoeters G, Baeyens W. Internal exposure to organochlorine pollutants and cadmium and self-reported health status: a prospective study. *Int J Hyg Environ Health* 2015;218:232-45.

9. Song Y, Chou EL, Baecker A, You NC, Song Y, Sun Q, Liu S. Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 2016;8:516-32.
10. Ranjit N, Siefert K, Padmanabhan V. Bisphenol-A and disparities in birth outcomes: a review and directions for future research. *J Perinatol* 2010;30:2-9.
11. Vandenberg LN, Hunt PA, Myers JP, Vom Saal FS. Human exposures to bisphenol A: mismatches between data and assumptions. *Rev Environ Health* 2013;28:37-58.
12. von Goetz N, Wormuth M, Scheringer M, Hungerbühler K. Bisphenol A: how the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure. *Risk Anal* 2010;30:473-87.
13. Sun Q, Cornelis MC, Townsend MK, Tobias DK, Eliassen AH, Franke AA, Hauser R, Hu FB. Association of urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites with risk of type 2 diabetes: a prospective investigation in the Nurses' Health Study (NHS) and NHSII cohorts. *Environ Health Perspect* 2014;122:616-23.
14. Hu J, Yang S, Wang Y, Goswami R, Peng C, Gao R, Zhou H, Zhang Y, Cheng Q, Zhen Q, Li Q. Serum bisphenol A and progression of type 2 diabetic nephropathy: a 6-year prospective study. *Acta Diabetol* 2015;52:1135-41.
15. Serrano SE, Braun J, Trasande L, Dills R, Sathyanarayana S. Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. *Environ Health* 2014;13:43.
16. Ait Bamai Y, Araki A, Kawai T, Tsuboi T, Saito I, Yoshioka E, Kanazawa A, Tajima S, Shi C, Tamakoshi A, Kishi R. Associations of phthalate concentrations in floor dust and multi-surface dust with the interior materials in Japanese dwellings. *Sci Total Environ* 2014;468-469:147-57.
17. Watkins DJ, Peterson KE, Ferguson KK, Mercado-García A, Tamayo y Ortiz M, Cantoral A, Meeker JD, Téllez-Rojo MM. Relating phthalate and BPA exposure to metabolism in peripubescence: the role of exposure timing, sex, and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:79-88.
18. Smith D. Worldwide trends in DDT levels in human breast milk. *Int J Epidemiol* 1999;28:179-88.
19. Lee DH, Steffes MW, Sjödin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR Jr. Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2010;118:1235-42.
20. Lee DH, Lind PM, Jacobs DR Jr, Salihovic S, van Bavel B, Lind L. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in plasma predict development of type 2 diabetes in the elderly: the prospective investigation of the vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Diabetes Care* 2011;34:1778-84.
21. Starling AP, Umbach DM, Kamel F, Long S, Sandler DP, Hoppin JA. Pesticide use and incident diabetes among wives of farmers in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med* 2014;71:629-35.
22. Shaikh S, Jagai JS, Ashley C, Zhou S, Sargis RM. Underutilized and under threat: environmental policy as a tool to address diabetes risk. *Curr Diab Rep* 2018;18:25.
23. Brook RD, Xu X, Bard RL, Dvornch JT, Morishita M, Kaciroti N, Sun Q, Harkema J, Rajagopalan S. Reduced metabolic insulin sensitivity following sub-acute exposures to low levels of ambient fine particulate matter air pollution. *Sci Total Environ* 2013;448:66-71.
24. Brook RD, Sun Z, Brook JR, Zhao X, Ruan Y, Yan J, Mukherjee B, Rao X, Duan F, Sun L, Liang R, Lian H, Zhang S, Fang Q, Gu D, Sun Q, Fan Z, Rajagopalan S. Extreme air pollution conditions adversely affect blood pressure and insulin resistance: the air pollution and cardiometabolic disease study. *Hypertension* 2016;67:77-85.
25. Thiering E, Cyrys J, Kratzsch J, Meisinger C, Hoffmann B, Berdel D, von Berg A, Koletzko S, Bauer CP, Heinrich

- J. Long-term exposure to traffic-related air pollution and insulin resistance in children: results from the GINIplus and LISApplus birth cohorts. *Diabetologia* 2013;56:1696-704.
26. Weinmayr G, Hennig F, Fuks K, Nonnemacher M, Jakobs H, Möhlenkamp S, Erbel R, Jöckel KH, Hoffmann B, Moebus S; Heinz Nixdorf Recall Investigator Group. Long-term exposure to fine particulate matter and incidence of type 2 diabetes mellitus in a cohort study: effects of total and traffic-specific air pollution. *Environ Health* 2015;14:53.
27. O'Donnell MJ, Fang J, Mittleman MA, Kapral MK, Wellenius GA. Fine particulate air pollution (PM_{2.5}) and the risk of acute ischemic stroke. *Epidemiology* 2011;22:422-31.