



한국 성인에서 요중 3-페녹시벤조익산 농도와 자가보고 당뇨와의 연관성: 제2~3기 국민환경보건기초조사(2012~2017)

최윤희^{1,2} , 문경환^{2,3*}

¹고려대학교 보건과학대학 보건안전융합학과, ²고려대학교 4단계 BK21 러닝헬스시스템융합사업단, ³고려대학교 보건과학대학 보건환경융합과학부

Association between Urinary 3-Phenoxybenzoic Acid Concentrations and Self-Reported Diabetes in Korean Adults: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) Cycle 2~3 (2012~2017)

Yun-Hee Choi^{1,2} and Kyong Whan Moon^{2,3*}

¹Department of Health and Safety Convergence Science, College of Health Science, Korea University, ²BK21 FOUR R&E Center for Learning Health System, Korea University, ³Department of Health and Environmental Science, College of Health Science, Korea University

ABSTRACT

Background: Pyrethroid insecticides account for more than 30% of the global insecticide market and are frequently used in agricultural settings and residential and public pest control among the general population. While several animal studies have suggested that exposure to pyrethroids can alter glucose homeostasis, there is only limited evidence of the association between environmental pyrethroid exposure and diabetes in humans.

Objectives: This study aimed to report environmental 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA) concentrations in urine and evaluate its association with the risk of diabetes in Korean adults.

Methods: We analyzed data from the Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) Cycle 2 (2012~2014) and Cycle 3 (2015~2017). A total of 10,123 participants aged ≥19 years were included. Multiple logistic regressions were used to calculate the odds ratios (ORs) for diabetes according to log-transformed urinary 3-PBA levels. We also evaluated age, sex, education, monthly income, marital status, alcohol drinking, physical activity, urinary cotinine, body mass index, and sampling season as potential effect modifiers of these associations.

Results: After adjusting for all the covariates, we found significant dose-response relationships between urinary 3-PBA as quartile and the prevalence of diabetes in pooled data of KoNEHS Cycles 2 and 3. In subgroup analyses, the adverse effects of pyrethroid exposure on diabetes were significantly stronger among those aged 19~39 years (p-interaction<0.001) and those who consumed high levels of cotinine (p-interaction=0.020).

Conclusions: Our findings highlight the potential diabetes risk of environmental exposure to pyrethroids and should be confirmed in large prospective studies in different populations in the future.

Key words: 3-phenoxybenzoic acid, adult, diabetes, epidemiology, KoNEHS

Received March 17, 2022

Revised April 5, 2022

Accepted April 14, 2022

Highlights:

- We explored the relation of 3-PBA with diabetes among Korean adults.
- A dose-response relationship between urinary 3-PBA and diabetes was observed.
- The adverse effect was more pronounced among young adults and those who smoke.

*Corresponding author:

Department of Health and Environmental Science, College of Health Science, Korea University, Anam-ro 145, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Republic of Korea
Tel: +82-2-940-2768
Fax: +82-2-940-2768
E-mail: kwmoon@korea.ac.kr

1. 서 론

피레스로이드계 살충제는 제충국에서 나오는 천연 살충제인 피레트린에서 유래된 합성 화학물질이다.¹⁾ 피레스로이드계 살충제는 기존에 사용되었던 유기인계 살충제보다 포유류

에 미치는 독성이 낮고 살충 효과가 오래 지속된다는 장점으로 전 세계적으로 사용량이 증가하고 있다. 전세계 피레스로이드계 살충제 시장은 전 살충제 시장의 30% 이상을 차지하며, 농업에서뿐만 아니라 주거 및 공공장소의 위생해충 방제 등에 널리 활용된다.²⁻⁴⁾ 여러 국가들은 증가하는 피레스로이드계 살



충제의 노출 수준을 관리하고자 생체 모니터링 프로그램을 통해 피레스로이드계 살충제의 대사체 농도를 측정하고 있다. 요중 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA)는 대표적으로 측정되는 여러 피레스로이드계 살충제의 비특이적 대사체이다.⁵⁾ 미국과 캐나다 인구에서 요중 3-PBA의 검출률은 각각 70%와 100%로 보고되었다.^{6,7)} 비슷하게 한국 성인에서도 국민환경보건기초조사 1~3기 조사에 보고된 바에 따르면 요중 3-PBA의 검출률이 99%가 넘는 것으로 나타났다.⁸⁻¹⁰⁾ 따라서, 늘어나는 피레스로이드계 살충제의 사용량을 고려했을 때, 일반 인구집단에서 피레스로이드계 살충제 노출로 인한 건강 영향은 중요한 공중보건 문제이다.

피레스로이드계 살충제는 주로 곤충의 신경계에 독성 작용을 일으키며, 사람에게서는 장기노출 시 청력 손실, 폐기능의 저하 및 성호르몬의 이상을 일으킬 뿐만 아니라 내분비계 장애를 일으킬 수 있다고 보고된다.¹¹⁻¹³⁾ 여러 동물 실험 연구에서는 피레스로이드계 살충제의 노출이 혈당의 항상성 조절을 방해한다고 밝힌 바 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾ Xiao 등(2017)¹⁷⁾은 페메트린(permethrin)에 노출된 암컷 쥐에서 고지방 식단과 함께 인슐린 저항성을 증가시켜 포도당의 대사를 변화시켰다고 밝혔다. 또 다른 쥐 실험 연구에서는 사이페메트린(cypermethrin)과 델타메트린(deltamethrin)에 노출된 쥐가 노출되지 않은 쥐에 비해 장기 내의 혈중 포도당 농도가 증가했다고 밝혔다.^{15,16)} 이는 피레스로이드계 살충제가 지방세포의 분화와 인슐린 저항에 영향을 주는 주요 인자들의 활성을 변화시키기 때문이며, 산화스트레스의 유도로 췌장의 β-세포의 작용을 방해하기 때문이라고 설명했다.¹⁸⁻²⁰⁾ 따라서 피레스로이드계 살충제는 장기적으로 노출 시 지질 대사와 혈당 조절에 관여하는 기관의 역할을 방해함으로써 복합적으로 혈당의 수치를 변화시켜 최종적으로는 당뇨병 및 대사질환을 일으킬 수 있다.

일부 역학연구에서는 피레스로이드계 살충제의 직업적 노출과 작업자들의 대사질환 및 당뇨병과의 상관성을 제시했다. Hansen 등(2014)¹⁴⁾은 피레스로이드계 살충제를 분사하는 작업자가 대조군보다 당뇨병 진단계의 유병률이 증가했음을 밝혔다. Wang 등(2011)²¹⁾이 실시한 환자-대조군 연구에서는 중국의 살충제 회사에서 피레스로이드계 살충제에 노출된 작업자들이 대조군에 비해 비정상적인 혈당 조절을 일으켰으며, 당뇨병이 관찰되었다고 보고했다. Leso 등(2017)²²⁾이 실시한 리뷰 연구에서는 직업적으로 피레스로이드계 살충제에 노출되는 작업자들을 대상으로 한 일부 연구에서 당뇨병 유병률과의 연관성이 관찰되었다고 밝혔다. 이러한 연구들은 피레스로이드계 살충제의 노출이 혈당 조절의 항상성을 방해한다는 것을 시사한다. 하지만, 모두 고농도의 살충제에 노출되는 직업적인 노출만을 고려했다는 한계가 있으며 연관성의 결과가 일관되지 않았다. 상대적으로 낮은 농도의 노출에서도 비슷한 영향이 관찰될 가능성이 있으나 일반 인구집단에서 환경 중 피레스로이드

계 살충제가 당뇨병을 일으켰다는 역학적 증거는 오직 미국 성인을 대상으로 한 Park 등(2019)²³⁾의 연구만 이루어진 실정이다.

따라서 본 연구에서는 한국 성인을 대표할 수 있는 자료인 국민환경보건기초조사 제2기와 제3기 자료를 활용하여 성인에서 요중 3-PBA의 농도가 당뇨병에 미치는 영향을 알아보고자 한다. 요중 3-PBA의 농도는 지역, 국가, 인구에 따라 다르게 관찰되며, 한국인에서 특히 대사체의 검출률이 높게 관찰되는 것을 고려했을 때,⁸⁻¹⁰⁾ 아시아 인구 집단에서 당뇨병과의 연관성을 관찰한 증거는 필수적이라고 생각된다.

II. 재료 및 방법

1. 연구대상 선정

본 연구는 한국의 성인 인구집단을 대표할 수 있는 자료인 제2기와 제3기 국민환경보건기초조사(Korean National Environmental Health Survey, KoNEHS) 자료를 활용하였다. 국민환경보건기초조사는 2009년부터 한국 환경부에서 3년 주기로 실시하는 조사이며, 한국인을 대표하는 체내 환경유해물질 노출 수준 및 그 노출과 관련된 사회인구학적 및 행동 특성에 대한 정보를 제공한다. 설문 항목에 대한 자세한 내용은 '제2기 및 제3기 국민환경보건기초조사 원시자료 이용지침서'에 기재되어 있다. 국민환경보건기초조사의 표본은 성별, 연령, 지리적 특성에 따라 2단계 층별 표본 추출 설계를 바탕으로 추출되었으므로 한국의 일반인구를 대표한다. 이 연구는 한국 국립환경과학원의 연구윤리위원회로부터 승인을 받았으며 (2기: 환경보건연구과-1805, 3기: NIER-2016-BR-003-01, NIER-2016-BR-003-03), 모든 참가자들은 서면으로 사전동의서를 제출하였다.

본 연구는 만 19세 이상의 성인을 대상으로 하였으며, 2기와 3기에서 최종 모집된 성인참가자 6,478명과 3,787명 중 요중 3-PBA 수치를 측정하지 않은 참가자 및 공변량에 대한 정

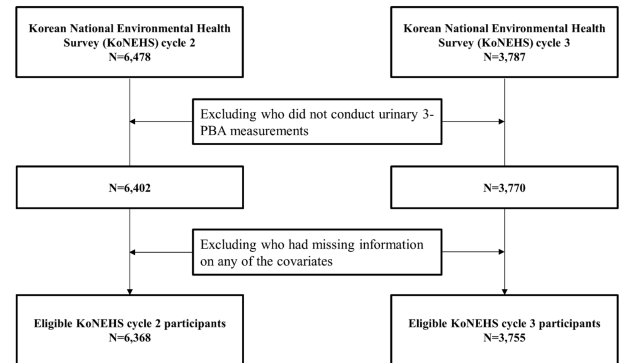


Fig. 1. Flow diagram of the study population

보가 없는 참가자들은 분석에서 제외하였다. 최종적으로 2기의 6,368명과 3기의 3,755명을 본 연구의 대상으로 선정하였다(Fig. 1).

2. 요중 3-phenoxybenzoic acid 농도 측정

요시료는 현장에서 수집하여 채취 즉시 0~4°C로 저장해 실험실에 전달되었으며 수집 후 24시간 이내 -20°C의 냉동 상태로 보관되었다. 요중 3-PBA의 시료는 액체-액체 추출법으로 전처리되었으며, 기체크로마토그래피 질량분석계(GC-MS, Clarus 600T, Perkin-Elmer)를 사용하여 분석하였다. 요중 3-PBA에 대한 자세한 분석법은 '제2기 및 제3기 국민환경보건기초조사 생체시료 중 환경유해물질 분석매뉴얼'에 기재되어 있다.²⁴⁾ 내부정도관리는 국립환경과학원의 정도관리 지침에 따라 실시되었으며, 외부정도관리는 분석에 참여한 모든 기관이 산업안전보건연구원의 특수건강진단 정도관리와 독일의 External Quality Assessment Scheme for Analysis of Organic Chemicals in Biological Materials (G-EQUAS) 프로그램에 참여하여 인증을 통과하였다. 3-PBA의 검출한계는 0.15 µg/L이었으며, 검출한계 미만의 농도는 검출한계를 $\sqrt{2}$ 로 나눈 값(0.11 µg/L)을 대입하였다.

3. 당뇨병의 정의

당뇨병은 의사 처방 치료제 복용 여부에서 당뇨병 치료제를 복용하고 있다고 자기 보고식으로 응답한 사람을 당뇨병으로 정의하였다. 국민환경보건기초조사에서는 당뇨병의 종류를 구분하지 않았으나 제1형 당뇨병의 유병률이 매우 낮은 것을 고려했을 때 당뇨병 치료 약물을 복용한다고 대답한 참가자들은 제2형 당뇨병에 걸린 것으로 간주하였다.²⁵⁾

4. 공변량

잠재적 교란요인들을 통제하기 위해 사전 연구들을 바탕으로 성별, 연령, 교육수준, 소득수준, 혼인상태, 체질량지수(body mass index, BMI), 요중 코티닌 수치, 음주 여부, 신체활동, 측정 계절을 공변량으로 선정하였다.²⁶⁻²⁸⁾ 연령, BMI, 요중 코티닌 수치는 연속형 변수로 분석하였으며, BMI는 측정된 연구대상자의 체중(kg)을 신장의 제곱(m²)으로 나눈 값을 사용하였다. 요중 코티닌 수치는 요중 크레아티닌으로 나누어 보정하였으며, 이 값은 분포가 왼쪽으로 치우친 분포를 띠며 따라 자연 로그를 취하였다. 성별(여성, 남성)과 음주 여부(음주, 비음주)는 이분형 변수로 구분하였으며, 교육수준(고졸 미만, 고졸, 고졸 초과), 혼인상태(미혼, 기혼/동거, 이혼/사별/별거), 신체활동(거의 안 함, 보통, 매우 격렬히 함)은 세 단계의 범주형 변수로 가구 소득(하, 중하, 중상, 상) 및 측정 계절(겨울, 봄, 여름, 가을)은 네 단계의 범주형 변수로 분류하였다.

5. 통계분석

국민환경보건기초조사는 비례적으로 층화된 2단계 확률비례추출법을 사용하여 표본을 추출한다. 따라서 자료 분석 시 계층, 군집, 표본 가중치를 적용한 복합표본설계를 고려해야 하며 이를 고려하지 않을 시 추정 통계량의 선택편향과 측정오류가 발생한다. 본 연구는 SPSS에서 제공하는 복합 표본 프로시저와 R에서 제공하는 "survey" 패키지를 통해 국민환경보건기초조사에서 제시한 계층 변수, 군집 변수, 가중치 변수를 적용하여 복합표본분석을 수행하였다.

요중 3-PBA 농도는 왼쪽으로 치우친 분포를 하여 로그 변환을 하였다. 그룹 간 당뇨병유병 비율의 차이를 비교하기 위해 Fisher의 정확검정(Fisher's exact test)을 활용하여 계산하였으며, 인구학적 특성 그룹 간 3-PBA의 평균을 비교하기 위해 독립 표본 t-test와 Wald F-test를 사용하였다.

제2기와 제3기에서 요중 3-PBA의 농도와 당뇨병의 선형적인 연관성을 분석하기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. 요중 3-PBA는 요중 크레아티닌 농도를 보정하여 사용하였으며, 정규성을 갖지 않으므로 로그변환하여 분석에 사용하였다. 또한, 요중 3-PBA의 농도는 연속형 변수와 범주형 변수(사분위수)를 각각 이용하였으며, 범주형 변수의 경우 각 그룹에서 산출된 오즈비(odds ratio, OR)가 선형적인 경향을 갖는지 확인하기 위해 p for trend를 산출하였다. 제2기와 제3기에서 산출된 OR의 종합효과 크기는 Mantel-Haenszel 방법을 사용하여 계산했다. Mantel-Haenszel 계산은 R에서 제공하는 "meta" 패키지를 사용하였다. 국민환경보건기초조사는 기수별 통합 가중치와 이를 산출하기 위한 데이터를 제공하지 않아 통합 가중치의 산출에 어려움이 있으므로 제2기와 제3기의 통합 OR은 가중치를 적용하지 않았다. 대신 교란 변수로 인한 편향을 최소화하기 위해 1:1 성향점수매칭(propensity score matching, PSM) 방법으로 두 기수를 합하여 분석을 실시하였다. PSM은 R에서 제공하는 "MatchIt" 패키지를 사용하였다. 모든 회귀분석은 성별, 연령, 교육수준, 가구 소득, BMI, 요중 코티닌 수치, 음주 여부, 신체활동, 측정 계절의 공변량을 추가하여 분석하였다.

마지막으로 성별(남, 여), 연령(19~39세, 40~59세, 60세 이상), 교육수준(고졸 미만, 고졸, 고졸 초과), 가구 소득(하, 중하, 중상, 상), 혼인상태(미혼, 기혼/동거, 이혼/사별/별거), 음주여부(비음주, 음주), 신체활동(적음, 많음), 요중 코티닌 수치(낮음, 높음), BMI(30 kg/m² 미만, 30 kg/m² 이상), 측정 계절(겨울, 봄, 여름, 가을)에 대해 하위 그룹 분석을 실시하였다. 또한 각 하위 그룹 변수들의 잠재적인 효과수정인자로서의 영향을 평가하기 위해 층화된 개별 변수(범주형)와 3-PBA(연속형)의 곱의 항을 모델에 추가하여 우도비 검정을 수행하였다.

통계분석은 SPSS 26.0과 R 3.4.3.로 수행되었으며, 양측검정에 대한 유의수준은 0.05로 하였다.

III. 결 과

Table 1은 당뇨병 유병 여부에 따른 제2기와 제3기 연구대상자들의 인구사회학적 특성을 나타낸다. 당뇨병에 걸린 참가자들은 2기에서 542명(8.5%), 3기에서 338명(9.9%) 인 것으로 나타났다. 당뇨병에 걸린 사람들은 당뇨병에 걸리지 않은 사람들에 비해 연령이 높고, 교육 수준과 소득 수준이 낮으며, 체질

량지수가 높은 경향이 관찰되었다. 요중 3-PBA의 농도는 두 기수 모두에서 당뇨병에 걸린 참가자들이 걸리지 않은 참가자들에 비해 높게 나타났으나, 3기에서만 통계적으로 유의하였다.

Table 2는 연구대상자의 특성에 따른 요중 크레아티닌 보정 전과 보정 후 요중 3-PBA의 농도를 나타낸다. 크레아티닌을 보정한 요중 3-PBA의 기하평균 (95% 신뢰구간)은 2기에서 1.97 µg/g (95% CI: 1.88, 2.06), 3기에서 1.18 µg/g (95% CI: 1.09,

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study participants by diabetes status

Characteristic	Cycle 2			Cycle 3		
	Without diabetes (n=5,826)	With diabetes (n=542)	p-value	Without diabetes (n=3,417)	With diabetes (n=338)	p-value
Age (years) (Mean±SD)	45.19±26.95	63.07±17.10	<0.001	45.86±29.81	62.96±14.52	<0.001
Sex (n, %)			0.454			0.014
Male	2,467 (49.1)	265 (51.5)		1,464 (49.2)	172 (58.1)	
Female	3,359 (50.9)	277 (48.5)		1,953 (50.8)	166 (41.9)	
Education (n, %)			<0.001			<0.001
<High school	1,914 (21.3)	338 (55.7)		1,074 (19.2)	186 (47.3)	
High school	1,780 (30.7)	136 (27.5)		1,080 (30.0)	96 (27.2)	
>High school	2,132 (48.0)	68 (16.8)		1,263 (50.8)	56 (25.5)	
Monthly income (million Won) (n, %)			<0.001			<0.001
Low (<1)	1,566 (22.7)	229 (40.4)		573 (10.4)	136 (30.1)	
Mid-Low (1-1.99)	2,715 (47.9)	215 (41.3)		655 (15.9)	68 (23.0)	
Mid-High (2-2.99)	1,494 (28.5)	91 (16.7)		742 (22.7)	56 (15.7)	
High (≥3)	51 (0.9)	7 (1.6)		1,447 (51.0)	78 (31.2)	
Marital status (n, %)			<0.001			<0.001
Never married	629 (19.1)	5 (1.7)		405 (21.9)	7 (3.5)	
Married or cohabiting	4,616 (73.6)	433 (78.4)		2,650 (70.5)	264 (78.5)	
Separated	581 (7.3)	104 (19.8)		362 (7.6)	67 (18.1)	
Alcohol drinking (n, %)			<0.001			<0.001
Never	2,294 (33.8)	309 (53.8)		659 (14.4)	96 (27.2)	
Current drinker	3,532 (66.2)	233 (46.2)		2,758 (85.6)	242 (72.8)	
Physical activity (n, %)			0.216			0.058
Little	3,092 (52.3)	261 (47.3)		1,894 (56.2)	174 (46.5)	
Moderate	655 (11.3)	69 (13.1)		267 (7.3)	25 (7.3)	
Vigorous	2,079 (36.4)	212 (39.6)		1,256 (36.5)	139 (46.3)	
Urinary cotinine (µg/g) (GM (GSD))	2.04 (5.39)	1.71 (3.98)	0.058	1.92 (4.09)	1.89 (3.68)	0.872
Body mass index (kg/m ²) (Mean±SD)	24.06±5.39	25.47±4.22	<0.001	24.28±56.70	25.54±4.23	<0.001
Sampling season (n, %)			0.402			0.822
Winter (12~2)	1,491 (29.1)	124 (26.9)		857 (25.2)	81 (24.3)	
Spring (3~5)	1,527 (27.0)	158 (29.4)		870 (23.7)	78 (21.4)	
Summer (6~8)	1,352 (23.7)	131 (20.6)		799 (23.4)	93 (26.6)	
Autumn (9~11)	1,456 (20.3)	129 (23.1)		891 (27.7)	86 (27.7)	
Urinary creatinine (g/L) (GM (GSD))	0.91 (0.77)	0.75 (0.70)	<0.001	1.04 (1.17)	0.90 (0.74)	0.003
Urinary 3-PBA (µg/L) (GM (GSD))	1.39 (2.31)	1.97 (1.17)	0.055	0.94 (2.34)	1.55 (1.29)	<0.001

Mean: arithmetic mean, SD: arithmetic standard deviation, GM: geometric mean, GSD: geometric standard deviation.

Table 2. The GMs (95% CIs) of urinary 3-PBA levels by participants characteristic

Characteristic	Cycle 2				Cycle 3			
	Unadjusted 3-PBA (μg/L)	p-value	Creatinine adjusted 3-PBA (μg/g)	p-value	Unadjusted 3-PBA (μg/L)	p-value	Creatinine adjusted 3-PBA (μg/g)	p-value
Total	1.41 (1.35, 1.49)		1.97 (1.88, 2.06)		0.97 (0.89, 1.05)		1.18 (1.09, 1.28)	
Diabetes		0.055		<0.001		<0.001		<0.001
No	1.39 (1.36, 1.41)		1.90 (1.88, 1.92)		0.94 (0.90, 0.98)		1.13 (1.09, 1.17)	
Yes	1.97 (1.92, 2.02)		3.22 (3.18, 3.27)		1.55 (1.48, 1.62)		2.15 (2.09, 2.21)	
Age (years)		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
19~39	1.04 (0.95, 1.13)		1.24 (1.16, 1.33)		0.67 (0.58, 0.77)		0.71 (0.62, 0.80)	
40~59	1.59 (1.50, 1.69)		2.28 (2.16, 2.41)		1.01 (0.91, 1.12)		1.29 (1.19, 1.41)	
≥60	1.93 (1.77, 2.10)		3.28 (3.07, 3.51)		1.53 (1.40, 1.67)		2.17 (2.00, 2.37)	
Sex		0.873		<0.001		0.491		<0.001
Male	1.41 (1.33, 1.49)		1.59 (1.51, 1.68)		0.96 (0.86, 1.06)		0.94 (0.86, 1.04)	
Female	1.42 (1.34, 1.51)		2.42 (2.30, 2.55)		0.97 (0.89, 1.06)		1.47 (1.36, 1.59)	
Education		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
<High school	1.91 (1.76, 2.08)		3.33 (3.11, 3.55)		1.50 (1.36, 1.65)		2.12 (1.93, 2.33)	
High school	1.55 (1.43, 1.68)		2.17 (2.03, 2.31)		1.10 (0.98, 1.23)		1.31 (1.19, 1.44)	
>High school	1.14 (1.07, 1.22)		1.41 (1.33, 1.49)		0.74 (0.66, 0.83)		0.86 (0.77, 0.96)	
Monthly income (million Won)		0.003		<0.001		<0.001		<0.001
Low (<1)	1.62 (1.47, 1.78)		2.51 (2.32, 2.71)		1.50 (1.33, 1.69)		2.11 (1.88, 2.38)	
Mid-Low (1-1.99)	1.39 (1.31, 1.49)		1.88 (1.78, 1.99)		1.14 (0.99, 1.31)		1.40 (1.23, 1.60)	
Mid-High (2-2.99)	1.29 (1.19, 1.40)		1.73 (1.61, 1.85)		1.03 (0.87, 1.22)		1.27 (1.09, 1.49)	
High (≥3)	1.35 (0.86, 1.89)		1.70 (1.26, 2.31)		0.80 (0.72, 0.89)		0.94 (0.86, 1.03)	
Marital status (n, %)		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
Never married	0.94 (0.84, 1.05)		1.08 (0.98, 1.19)		0.66 (0.54, 0.81)		0.68 (0.58, 0.80)	
Married or cohabiting	1.51 (1.44, 1.59)		2.15 (2.06, 2.25)		1.03 (0.95, 1.11)		1.29 (1.19, 1.39)	
Separated	1.90 (1.67, 2.16)		3.27 (2.94, 3.65)		1.43 (1.22, 1.68)		2.19 (1.94, 2.47)	
Alcohol drinking		0.005		<0.001		0.008		<0.001
Never	1.53 (1.41, 1.65)		2.39 (2.25, 2.55)		1.21 (1.08, 1.37)		1.65 (1.50, 1.83)	
Current drinker	1.36 (1.28, 1.44)		1.77 (1.68, 1.86)		0.93 (0.85, 1.01)		1.11 (1.02, 1.21)	
Physical activity		0.217		0.122		0.001		<0.001
Little	1.39 (1.30, 1.48)		1.90 (1.80, 2.02)		0.89 (0.81, 0.97)		1.09 (0.99, 1.19)	
Moderate	1.35 (1.21, 1.49)		2.02 (1.84, 2.22)		1.03 (0.79, 1.34)		1.29 (1.03, 1.62)	
Vigorous	1.47 (1.37, 1.58)		2.04 (1.92, 2.18)		1.07 (0.97, 1.19)		1.30 (1.18, 1.44)	
Urinary cotinine (μg/L)		0.077		<0.001		0.001		<0.001
Low (<50)	1.44 (1.36, 1.53)		2.12 (2.01, 2.24)		1.01 (0.94, 1.11)		1.30 (1.19, 1.41)	
High (≥50)	1.33 (1.24, 1.43)		1.56 (1.47, 1.66)		0.79 (0.69, 0.92)		0.84 (0.74, 0.96)	
Body mass index (kg/m ²)		<0.001		<0.001		<0.001		0.086
Low/Normal(<25)	1.22 (1.14, 1.31)		1.77 (1.66, 1.89)		0.87 (0.78, 0.96)		1.11 (1.01, 1.23)	
Over weight (25~30)	1.51 (1.38, 1.64)		2.16 (2.00, 2.33)		1.19 (1.09, 1.29)		1.33 (1.22, 1.44)	
Obesity (≥30)	1.60 (1.51, 1.69)		2.08 (1.97, 2.20)		0.92 (0.73, 1.16)		1.05 (0.85, 1.31)	
Sampling season (n, %)		<0.001		<0.001		0.035		0.606
Winter (12~2)	1.28 (1.19, 1.38)		1.86 (1.73, 1.99)		0.90 (0.78, 1.04)		1.20 (1.06, 1.36)	
Spring (3~5)	1.26 (1.14, 1.40)		1.74 (1.58, 1.92)		0.93 (0.84, 1.03)		1.13 (1.02, 1.25)	
Summer (6~8)	1.74 (1.55, 1.95)		2.13 (1.91, 2.37)		1.20 (1.02, 1.40)		1.28 (1.07, 1.53)	
Autumn (9~11)	1.49 (1.32, 1.68)		2.29 (2.05, 2.55)		0.88 (0.72, 1.09)		1.12 (0.92, 1.35)	
Urinary creatinine (g/L)		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
<0.84*	0.95 (0.89, 1.01)		2.22 (2.10, 2.35)		0.70 (0.64, 0.78)		1.34 (1.21, 1.48)	
≥0.84	2.24 (2.11, 2.37)		1.71 (1.61, 1.81)		1.56 (1.43, 1.71)		0.96 (0.87, 1.06)	

GMs: geometric means, CI: confidence intervals.

*Cut-off points: median for urinary creatinine.

Table 3. The ORs (95% CIs) for diabetes by urinary 3-PBA*

Variables	Cycle 2	Cycle 3	Pooled data [†]	PSM data [†]
Ln Cr-unadjusted 3-PBA	1.10 (0.99, 1.21)	1.19 (1.03, 1.37)	1.16 (1.03, 1.32)	1.11 (1.01, 1.20)
Ln Cr-adjusted 3-PBA	1.25 (1.11, 1.40)	1.36 (1.14, 1.63)	1.24 (1.08, 1.43)	1.21 (1.09, 1.34)
3-PBA quartiles				
Quartile 1	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
Quartile 2	1.69 (1.10, 2.62)	1.38 (0.81, 2.35)	1.53 (0.89, 2.63)	1.42 (0.56, 3.60)
Quartile 3	2.14 (1.44, 3.19)	1.75 (1.04, 2.93)	1.95 (1.03, 3.71)	1.31 (0.99, 1.75)
Quartile 4	2.25 (1.51, 3.35)	2.18 (1.30, 3.66)	2.22 (1.08, 4.59)	1.73 (1.28, 2.36)
p for trend	<0.001	0.002	<0.001	<0.001

ORs: odds ratios, CI: confidence intervals.

*All models were adjusted for age, sex, education, monthly income, marital status, alcohol drinking, physical activity, urinary cotinine, BMI, and sampling season.

[†]Unweighted results.

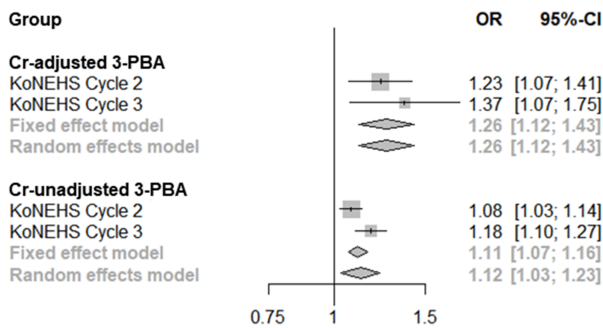


Fig. 2. Meta-analysis with data from KoNEHS cycle 2 and cycle 3. Values were adjusted for age, sex, education, monthly income, marital status, alcohol drinking, physical activity, urinary cotinine, BMI, and sampling season.

1.28) 인 것으로 나타났다. 요중 크레아티닌을 보정하기 전과 후의 요중 3-PBA 농도는 두 기수 모두에서 연령이 높으며, 교육수준과 소득수준이 낮고, 체질량지수가 높은 참가자일수록 유의하게 더 높은 것으로 나타났다.

Table 3은 요중 3-PBA와 당뇨병의 연관성을 나타낸다. 다중 로지스틱 회귀분석 결과, 크레아티닌을 보정한 3-PBA는 당뇨병과 제2기 [OR=1.25 (95% CI: 1.11, 1.40)]와 제3기 [OR=1.36 (95% CI: 1.14, 1.63)] 모두에서 유의한 양의 상관관계를 나타냈다. 두 기수를 결합한 분석(pooled data)과 PSM 분석 결과, 관찰된 양의 연관성은 여전히 유의하게 나타났다 [PSM: OR=1.21 (95% CI: 1.09, 1.34)]. 요중 3-PBA를 사분위수로 나누었을 때, 두 기수 모두에서 제4분위수에 해당하는 연구대상자들은 제1분위수의 연구대상자들에 비해 당뇨병에 걸릴 확률이 통계적으로 유의하게 높았으며 [제2기: OR=2.25 (95% CI: 1.51, 3.35); 제3기: OR=2.18 (95% CI: 1.30, 3.66)], 사분위수가 증가함에 따라 당뇨병에 걸릴 확률이 선형적으로 증가하는 경향을 보였다 [제2기: p for trend<0.001; 제3기: p for

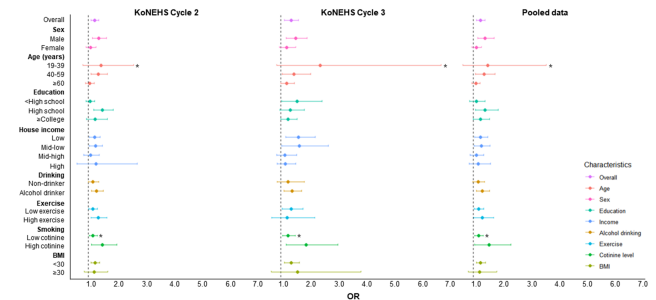


Fig. 3. The ORs (95% CIs) for diabetes by urinary 3-PBA in subgroups among participants enrolled in KoNEHS cycle 2, cycle 3 and pooled data. Models were adjusted for age, sex, education, monthly income, marital status, alcohol drinking, physical activity, urinary cotinine, BMI, and sampling season. *p-interaction<0.05.

trend=0.002]. 두 기수를 결합한 분석(pooled data)과 PSM 분석 결과, 제4분위수에 해당하는 연구대상자들은 제1분위수의 연구대상자들에 비해 당뇨병에 걸릴 확률이 여전히 유의하게 나타났다 [PSM: OR=1.73 (95% CI: 1.28, 2.36)]. 이러한 경향은 두 기수를 메타분석한 결과에서도 비슷하게 관찰되었다 (Fig. 2).

Fig. 3는 요중 3-PBA와 당뇨병의 연관성을 하위그룹으로 나누어 분석한 결과를 나타낸다. 두 기수를 결합한 분석(pooled data) 모델에서 요중 3-PBA는 19~39세의 성인이 40~59세와 60세 이상의 성인보다 당뇨병의 오즈비(95% CI)가 통계적으로 유의하게 높았다 (2.39 (0.18, 3.11) vs 1.41 (1.10, 1.81) vs 1.11 (0.97, 1.27); p-interaction<0.05). 또한, 같은 모델에서 요중 3-PBA는 코티닌 수치가 높은 참가자에서 코티닌 수치가 낮은 참가자에서 보다 당뇨병의 오즈비(95% CI)가 통계적으로 유의하게 더 큰 것으로 나타났다 (1.61 (1.07, 2.44) vs 1.20 (1.06, 1.36); p-interaction<0.05). 한편, 요중 3-PBA는 남성이거나 음주를 하는 사람에게서 당뇨병 유병률이 더 컸으나 통계

Table 4. The GMs (GSD) of urinary 3-PBA levels ($\mu\text{g/g Cr}$) in the national biomonitoring program

Country	Study (year)	n	Age (years)	GM (GSD)
South Korea	KoNEHS cycle 1 (2009~2011)	6,311	≥ 19	1.84 (2.21)
	KoNEHS cycle 2 (2012~2014)	6,478	≥ 19	1.94 (1.89)
	KoNEHS cycle 3 (2017~2019)	3,787	≥ 19	1.16 (2.51)
USA	NHANES 2011~2012	2,416	≥ 20	0.70 (1.92)
	NHANES 2013~2014	2,625	≥ 20	0.72 (2.51)
Canada	CHMS cycle 2 (2009~2011)	2,506	3~79	0.42 (2.17)
	CHMS cycle 5 (2016~2017)	2,676	3~79	0.52 (2.51)

GM: geometric mean, GSD: geometric standard deviation, KoNEHS: Korean National Environmental Health Survey, NHANES: National Health and Nutritional Examination Survey, CHMS: Canadian Health Measures Survey.

적으로 유의하지는 않았다.

Table 4는 한국 성인에서 관찰되는 요중 3-PBA 농도와 다른 인구의 집단에서 관찰되는 농도를 비교한 결과를 나타낸다. 한국 성인의 3-PBA의 농도는 2009~2011년, 2012~2014년에 각각 $1.84 \mu\text{g/g}$, $1.94 \mu\text{g/g}$ 에서 2017~2019년에 $1.16 \mu\text{g/g}$ 으로 감소하였다. 또한, 미국 인구집단에서 관찰된 농도는 2011~2012년과 2013~2014년에 각각 $0.7 \mu\text{g/g}$, $0.72 \mu\text{g/g}$ 이었으며, 캐나다의 인구집단에서 관찰된 3-PBA의 농도는 2009~2011년과 2016~2017년에 각각 $0.42 \mu\text{g/g}$, $0.52 \mu\text{g/g}$ 이었다.

IV. 고 찰

본 연구는 한국의 일반 인구집단을 대표하는 제2기와 제3기 국민환경보건기초조사 자료를 활용하여 피레스로이드계 살충제의 비특정 대사체인 요중 3-PBA 농도가 당뇨병에 미치는 영향에 대해 제시하였다. 주요 공변량을 보정한 후, 모든 기수에서 요중 3-PBA의 농도와 당뇨병 유병 간에 용량-반응 관계가 관찰되었다. 또한, 하위그룹 분석을 실시한 결과 젊은 성인이거나 요중 코티닌 수치가 높은 성인일수록 당뇨병 유병률이 더 큰 것으로 나타났다.

본 연구에서 관찰된 결과는 일부 사전 역학 연구의 결과와 일치했다. 볼리비아에서 실시한 환자-대조군 연구에서는 116명의 피레스로이드계 살충제의 분무 작업을 하는 작업자들이 대조군에 비해 혈당 수치가 비정상적으로 높았다고 밝혔다.¹⁴⁾ 중국에서 실시한 환자-대조군 연구에서는 두 개의 농약 공장에서 피레스로이드계 살충제에 노출된 작업자들이 노출되지 않은 작업자에 비해 비정상적인 포도당 조절을 일으켰다고 보고했다.²¹⁾ 또한, 미국의 코호트 연구들은 전문 살충제 취급자, 농부 및 농부의 배우자들에게서 특정 피레스로이드계 살충제의 노출이 당뇨병과 관련이 있었다고 보고되었다.^{29,30)} 하지만, 이러한 연구들은 대부분 고농도의 피레스로이드계 살충제에 노출되는 작업자들을 대상으로 하였다는 한계가 있다. 일반 인

구집단에서의 연구는 오직 한 편이 있었다. 미국 성인을 대상으로 한 이 연구에서는 요중 3-PBA의 수치가 제1분위수보다 제4분위수에서 당뇨병의 오즈비가 2.18배 증가했다.²³⁾ 본 연구에서는 한국 성인에서 요중 3-PBA가 제1분위수에 해당되는 참가자보다 제4분위수에 해당되는 참가자들의 당뇨병 유병률이 2.22배 증가하는 것으로 나타나 위의 연구와 거의 일치하는 결과를 나타냈다(Table 3).

요중 3-PBA가 당뇨병에 영향을 미치는 생물학적 기전은 완전히 밝혀지지 않았으나, 일부 동물실험 연구의 결과가 이를 뒷받침한다. 한 쥐 실험 연구는 알파-사이퍼메트린(alpha-cypermethrin)에 노출된 임신한 쥐와 태어난 쥐에서 혈중 포도당의 농도가 유의하게 증가했다고 밝힌 바 있으며,³¹⁾ 또 다른 연구는 사이퍼메트린(cypermethrin)에 노출된 쥐에게서 혈중 포도당의 농도가 대조군에 비해 유의하게 증가하였다고 밝혔다.²⁰⁾ 또한, 페메트린(permethrin)에 노출된 쥐의 여러 장기 조직(예: 간, 신장, 뇌, 심장 등)에서 지질과 포도당의 항상성 조절에 변화를 일으켰다고 보고되었다.³²⁾ 이러한 현상은 다음과 같은 생물학적 경로로 설명할 수 있다. 첫 번째, 피레스로이드계는 지방 조직에서 지질 대사의 핵심 조절자를 변화시킬 수 있으며, 인슐린의 신호 전달 체계에 중요한 매개체의 활성을 변화시킬 수 있다. 한 *in vitro* 연구에서는 페메트린(permethrin)이 지방 및 근육 조직에서 혈당의 흡수에 관여하는 acetyl-CoA carboxylase (AKT)의 활성을 줄여 인슐린-유도로 생성된 혈당의 흡수를 줄인다고 밝혔다.¹⁷⁾ 두 번째, 피레스로이드계는 산화스트레스를 만들어 췌장의 베타 세포의 기능 장애를 일으킬 수 있다. 여러 연구는 피레스로이드계에 의한 콜린성 수용체의 과도한 자극은 췌장 조직의 손상을 일으켜 인슐린 및 글루카곤의 분비 장애를 일으킨다고 밝혔다.^{17,18)} 마지막으로 피레스로이드계는 주요 생리학적 경로인 교감신경계에 스트레스를 유발시켜 혈당 조절에 방해할 수 있다. 쥐를 대상으로 한 실험에서 델타메트린(deltamethrin)의 정맥 투여 후 스트레스 호르몬인 코르티코스테론(corticosterone), 노르아드레날린(noradrenaline) 등의 농도가 증가했다고 보고되었으며,³³⁻³⁵⁾ 이러한 스트레스

호르몬의 발현은 포도당의 항상성을 방해할 수 있다고 알려져 있다.^{36,37)} 따라서 피레스로이드계는 여러 경로로 포도당의 조절을 방해하여 당뇨병을 일으키는 것으로 판단된다.

본 연구에서 관찰된 영향은 높게 관찰되는 요중 3-PBA의 농도와도 관련이 깊다. 요중 3-PBA는 피레스로이드계 살충제의 비특정 대사체로서 농업에서만 뿐만 아니라 일반 인구집단에서 다중이용시설의 방역, 해충관리 등의 목적으로 널리 활용된다. 본 연구에서는 한국 성인에서 관찰된 요중 3-PBA의 농도가 2009~2014년보다 2017~2019년도에 눈에 띄게 감소하였다. 이는 살충제를 포함한 살생물제품의 규제와 식품 내 잔류 농약의 규제가 강해지며 노출이 줄어들었기 때문으로 생각된다. 한편, 한국 인구에서 관찰되는 요중 3-PBA의 농도는 미국과 캐나다의 인구집단에서 관찰된 농도보다 높았다. 사전 연구에서는 한국 성인에서 피레스로이드계 살충제의 농도가 높게 나타나는 이유로 여름철에 집중된 살충제의 사용과 서양 인구에 비해 높은 쌀 및 채소 섭취를 통한 잔류 농약의 섭취를 꼽았다.³⁸⁾ 이 연구에 따르면 한국인의 스프레이형 살충제 사용 빈도는 특히 여름철에 높으며, 이 제품에는 페메트린(permethrin), 테트라메트린(tetramethrin) 등의 피레스로이드계 성분이 0.1~0.5% 까지 함유되어 있다고 했다. 또한, 한국인은 쌀과 김치 등의 섭취량이 다른 국가에 비해 높는데 한국인의 연간 쌀소비량(75.9 kg/year)은 미국(9.2 kg/year)에 비해 월등히 많았으며, 상대적으로 중국(75.9 kg/year)과 일본(50.1 kg/year)의 아시아 인구집단에서는 비슷한 수준이라고 밝혔다.³⁹⁾ 따라서, 아시아 인구집단인 한국인을 대상으로 한 본 연구는 추후 피레스로이드계 살충제의 노출 저감을 위한 공중보건 정책 마련에 중요한 자료로 활용될 것이라 기대된다.

본 연구는 몇 가지 의의가 있다. 첫 번째로 한국인을 대표하는 표본 데이터를 사용하여 요중 3-PBA가 한국 성인의 당뇨병 유병과 상관관계가 있다는 과학적 증거를 확보하였다. 따라서, 당뇨병에 대한 주요 공변량을 보정한 후에 관찰된 결과를 일반화할 수 있었다. 두 번째로 본 연구는 계절적 노출 영향을 고려한 후에도 현재 한국 성인인구에서 관찰되는 피레스로이드계 살충제 대사체의 수준은 당뇨병의 위험을 증가시킨다는 것을 나타낸다. 환경오염물질의 노출수준은 계절에 따라 다르게 나타나 건강에 영향을 미친다.²⁸⁾ 하지만, 3-PBA의 노출에 따른 건강영향을 본 사전 연구들은 이를 고려하지 않았다. 본 연구에서는 계절적 노출을 고려한 후에도 여전히 요중 3-PBA의 노출과 당뇨병 간에 상관관계가 있음을 밝혔다. 세 번째로 본 논문은 우리가 알기에 피레스로이드계 살충제가 인구학적 및 행동 특성, 특히 연령과 코티닌 농도 수준에 따라 당뇨병에 다른 영향을 준다는 것을 밝힌 첫 번째 역학연구이다. 사전 연구는 3-PBA가 성별에 따라 다른 건강 영향을 일으킨다고 말했다.^{13,40)} 한 연구에서는 피레스로이드계의 노출이 여성의 비만을 증가시켰다고 밝혔으나,¹³⁾ 또 다른 연구에서는 3-PBA

의 농도가 여자아이보다 남자아이의 폐 건강에 악영향을 끼쳤다고 밝혔다.⁴⁰⁾ 본 연구에서는 통계적으로 유의하지는 않았지만 남성이 여성보다 요중 3-PBA로 인한 당뇨병 영향이 더 컸다. 이는 3-PBA와 3-pheoxybenzaldehyde의 체내 배출 속도가 여성이 남성보다 빠르다는 것⁴¹⁾과 3-PBA가 항안드로젠 효과를 나타냄으로써 남성의 성호르몬과 내분비계호르몬의 분비를 교란시키는 것과 관련이 있다.⁴²⁾ 하지만, 내분비계 질환에 대한 3-PBA의 성별에 따른 영향은 부족하므로 추후 이 생물학적 기전을 확인하기 위한 연구가 필요하다. 또한, 피레스로이드계 살충제는 연령에 따라 다르게 영향을 미치기도 한다. Zuo 등(2022)¹³⁾의 연구에서는 젊은 여성에게서 피레스로이드계 노출로 인한 비만 및 당뇨병 위험이 더 크게 나타났다. 본 연구에서도 나이 든 성인보다 19~39세의 젊은 성인에게서 더 당뇨병의 위험이 높은 것으로 나타나 사전 연구와 비슷한 결과가 나타났다. 피레스로이드계의 연령 특이적 영향의 원인은 잘 알려져 있지 않으나, 여러 연구들은 젊은 개체가 나이든 개체보다 화학물질을 더 민감하게 흡수하여 체내 더 많은 양을 축적한다고 밝혔다.^{43,44)} 마지막으로 흡연(높은 코티닌 수치)이 3-PBA의 당뇨병 영향에 유의하게 큰 영향을 주었다는 결과는 본 연구에서 최초로 보고된 결과이며, 추후 다른 인구 집단에서 본 연구의 결과를 확인할 필요가 있다.

본 연구는 다음과 같은 한계점을 가진다. 첫 번째로 국민환경보건기초조사는 단면 연구로 본 연구에서 통계적으로 관찰된 요중 3-PBA가 당뇨병에 미치는 영향은 인과성을 담보할 수 없다. 따라서 추후 코호트 연구가 실시될 필요가 있다. 두 번째로 당뇨병에 대한 자료는 자가 응답 방식인 설문조사를 바탕으로 분석하였으므로, 참가자들은 실제 혈당 수치에 따른 당뇨병 유병이 확인되지 않았다. 따라서 실제 당뇨병 유병률보다 낮게 보고되었을 가능성이 있다. 세 번째로 당뇨 가족력, 임신성 당뇨 유무, 나트륨 및 열량 섭취 등의 변수들은 국민환경보건기초조사 자료에서 제공하지 않아 고려하지 못했다. 마지막으로 체내에서 요중 3-PBA의 반감기는 7.5시간 정도로 일반적으로 최근 노출을 반영하며, 장기 노출의 지표로 활용하기에는 한계가 있다. 하지만, 사전 연구에서는 단일 소변 시료를 활용한 짧은 반감기를 가진 화학물질의 추정치가 어느 정도 장기 피폭을 나타낼 수 있다고 제안하였다.⁴⁵⁾

V. 결 론

본 연구는 한국 성인을 대표할 수 있는 국민환경보건기초조사 자료를 활용하여 요중 3-PBA 수치가 성인의 당뇨병 유병에 미치는 영향을 조사하였다. 한국 성인에서 요중 3-PBA 농도는 당뇨병과 유의한 양의 상관관계가 있었다. 또한, 이 영향은 젊은 성인과 요중 코티닌 수치가 높은 성인에서 더 크게 나타났다. 본 연구의 결과는 직업적인 고농도의 노출이 아닌 환경 중

낮은 농도의 피레스로이드계 살충제의 노출로도 성인의 당뇨병 위험을 증가시킬 수 있다는 것을 제시하며, 공중 보건의 향상을 위해 피레스로이드계 살충제의 노출을 줄이는 전략이 필요하다고 판단된다.

감사의 글

본 연구는 환경부 국립환경과학원 제2기와 제3기 국민환경보건기초조사 자료를 제공받았으며(제2기: NIER-2012-00-01-944, 제3기: NIER-2017-01-01-001), 2021년 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행되었습니다(NRF-2021R1F1A1063967).

Conflict of Interest

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

References

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Public health statement for pyrethrins and pyrethroids. Available: <https://www.cdc.gov/TSP/PHS/PHS.aspx?phsid=785&toxid=153> [accessed 12 December 2021].
- Choi YH, Kang MS, Huh DA, Chae WR, Moon KW. Priority setting for management of hazardous biocides in Korea using chemical ranking and scoring method. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(6): 1970.
- U.S. Environmental Protection Agency. Pyrethroids and pyrethrins. Available: https://19january2017snapshot.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/pyrethrins-and-pyrethroids_.html [accessed 11 August 2021].
- Research and Markets. Research and markets: global insecticides market (type, crop type and geography) - size, share, global trends, company profiles, analysis, segmentation and forecast, 2013 - 2020. Available: <https://www.businesswire.com/news/home/20141203006466/en/Research-and-Markets-Global-Insecticides-Market-Type-Crop-Type-and-Geography---Size-Share-Global-Trends-Company-Profiles-Analysis-Segmentation-and-Forecast-2013---2020> [accessed 25 October 2021].
- Barr DB, Olsson AO, Wong LY, Udunka S, Baker SE, Whitehead RD, et al. Urinary concentrations of metabolites of pyrethroid insecticides in the general U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Environ Health Perspect*. 2010; 118(6): 742-748.
- Health Canada. Second report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada: results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 2 (2009-2011). Available: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/second-report-human-biomonitoring-environmental-chemicals-canada-health-canada-2013.html> [accessed 15 September 2021].
- Jain RB. Variability in the levels of 3-phenoxybenzoic acid by age, gender, and race/ethnicity for the period of 2001-2002 versus 2009-2010 and its association with thyroid function among general US population. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016; 23(7): 6934-6939.
- Choi W, Kim S, Baek YW, Choi K, Lee K, Kim S, et al. Exposure to environmental chemicals among Korean adults-updates from the second Korean National Environmental Health Survey (2012-2014). *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220(2 Pt A): 29-35.
- Park C, Hwang M, Kim H, Ryu S, Lee K, Choi K, et al. Early snapshot on exposure to environmental chemicals among Korean adults-results of the first Korean National Environmental Health Survey (2009-2011). *Int J Hyg Environ Health*. 2016; 219(4-5): 398-404.
- Jung SK, Choi W, Kim SY, Hong S, Jeon HL, Joo Y, et al. Profile of environmental chemicals in the Korean population-results of the Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) Cycle 3, 2015-2017. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(2): 626.
- Xu H, Mao Y, Xu B. Association between pyrethroid pesticide exposure and hearing loss in adolescents. *Environ Res*. 2020; 187: 109640.
- Ye X, Pan W, Zhao Y, Zhao S, Zhu Y, Liu W, et al. Association of pyrethroids exposure with onset of puberty in Chinese girls. *Environ Pollut*. 2017; 227: 606-612.
- Zuo L, Chen L, Chen X, Liu M, Chen H, Hao G. Pyrethroids exposure induces obesity and cardiometabolic diseases in a sex-different manner. *Chemosphere*. 2022; 291(Pt 2): 132935.
- Hansen MR, Jørs E, Lander F, Condarco G, Schlünssen V. Is cumulated pyrethroid exposure associated with prediabetes? A cross-sectional study. *J Agromedicine*. 2014; 19(4): 417-426.
- Narendra M, Kavitha G, Helah Kiranmai A, Raghava Rao N, Varadacharyulu NC. Chronic exposure to pyrethroid-based allethrin and prallethrin mosquito repellents alters plasma biochemical profile. *Chemosphere*. 2008; 73: 360-364.
- Veerappan M, Hwang I, Pandurangan M. Effect of cypermethrin, carbendazim and their combination on male albino rat serum. *Int J Exp Pathol*. 2012; 93: 361-369.
- Xiao X, Kim Y, Kim D, Yoon KS, Clark JM, Park Y. Permethrin alters glucose metabolism in conjunction with high fat diet by potentiating insulin resistance and decreases voluntary activities in female C57BL/6J mice. *Food Chem Toxicol*. 2017; 108(Pt A): 161-170.
- Eraslan G, Kanbur M, Silici S, Altinordulu S, Karabacak M. Effects of cypermethrin on some biochemical changes in rats: the protective role of propolis. *Exp Anim*. 2008; 57(5): 453-460.
- Manna S, Bhattacharyya D, Mandal TK, Das S. Repeated dose toxicity of deltamethrin in rats. *Indian J Pharmacol*. 2005; 37(3): 160-164.
- Muthuviveganandavel V, Muthuraman P, Muthu S, Srikumar K. A study on low dose cypermethrin induced histopathology, lipid peroxidation and marker enzyme changes in male rat. *Pestic Biochem Physiol*. 2008; 91(1): 12-16.
- Wang J, Zhu Y, Cai X, Yu J, Yang X, Cheng J. Abnormal glucose

- regulation in pyrethroid pesticide factory workers. *Chemosphere*. 2011; 82(7): 1080-1082.
22. Leso V, Capitanelli I, Lops EA, Ricciardi W, Iavicoli I. Occupational chemical exposure and diabetes mellitus risk. *Toxicol Ind Health*. 2017; 33(3): 222-249.
 23. Park J, Park SK, Choi YH. Environmental pyrethroid exposure and diabetes in U.S. adults. *Environ Res*. 2019; 172: 399-407.
 24. National Institute of Environmental Research. Manual for analysis of environmental pollutants in biological samples (organic chemicals). Incheon: National Institute of Environmental Research; 2006 Dec. Report No.: GOVPI200717001. 302 p.
 25. Lee I, Park YJ, Kim MJ, Kim S, Choi S, Park J, et al. Associations of urinary concentrations of phthalate metabolites, bisphenol A, and parabens with obesity and diabetes mellitus in a Korean adult population: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017. *Environ Int*. 2021; 146: 106227.
 26. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev*. 2007; 29: 115-128.
 27. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007; 298(22): 2654-2664.
 28. Hwang MY, Ryu JM, Kwon YM, Hong SY, Park CH. Seasonal variations of exposure to environmental chemicals: implication from the Korean National Environmental Health Survey (2012-2014). *J Environ Health Sci*. 2018; 44(6): 572-580.
 29. Montgomery MP, Kamel F, Saldana TM, Alavanja MC, Sandler DP. Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am J Epidemiol*. 2008; 167(10): 1235-1246.
 30. 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(9): 629-635.
 31. Hocine L, Merzouk H, Merzouk SA, Ghorzi H, Youbi M, Narce M. The effects of alpha-cypermethrin exposure on biochemical and redox parameters in pregnant rats and their newborns. *Pestic Biochem Physiol*. 2016; 134: 49-54.
 32. Xiao X, Qi W, Clark JM, Park Y. Permethrin potentiates adipogenesis via intracellular calcium and endoplasmic reticulum stress-mediated mechanisms in 3T3-L1 adipocytes. *Food Chem Toxicol*. 2017; 109(Pt 1): 123-129.
 33. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med*. 2007; 35(9 Suppl): S508-S518.
 34. Qi D, Rodrigues B. Glucocorticoids produce whole body insulin resistance with changes in cardiac metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292(3): E654-E667.
 35. de Boer SF, van der Gugten J, Slangen JL, Hijzen TH. Changes in plasma corticosterone and catecholamine contents induced by low doses of deltamethrin in rats. *Toxicology*. 1988; 49(2-3): 263-270.
 36. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(5): 816-823.
 37. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*. 2003; 52(1): 1-8.
 38. Hwang M, Lee Y, Choi K, Park C. Urinary 3-phenoxybenzoic acid levels and the association with thyroid hormones in adults: Korean National Environmental Health Survey 2012-2014. *Sci Total Environ*. 2019; 696: 133920.
 39. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Food Outlook - Biannual Report on Global Food Markets. Rome: FAO; 2020. p.127.
 40. Hu P, Su W, Vinturache A, Gu H, Cai C, Lu M, et al. Urinary 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA) concentration and pulmonary function in children: a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2012 analysis. *Environ Pollut*. 2021; 270: 116178.
 41. Ueyama J, Hirotsawa N, Mochizuki A, Kimata A, Kamijima M, Kondo T, et al. Toxicokinetics of pyrethroid metabolites in male and female rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2010; 30(1): 88-91.
 42. Tyler CR, Beresford N, van der Woning M, Sumpter JP, Tchorpe K. Metabolism and environmental degradation of pyrethroid insecticides produce compounds with endocrine activities. *Environ Toxicol Chem*. 2000; 19(4): 801-809.
 43. Song G, Moreau M, Efremenko A, Lake BG, Wu H, Bruckner JV, et al. Evaluation of age-related pyrethroid pharmacokinetic differences in rats: physiologically-based pharmacokinetic model development using in vitro data and in vitro to in vivo extrapolation. *Toxicol Sci*. 2019; 169(2): 365-379.
 44. Sheets LP. A consideration of age-dependent differences in susceptibility to organophosphorus and pyrethroid insecticides. *Neurotoxicology*. 2000; 21(1-2): 57-63.
 45. Li AJ, Martinez-Moral MP, Kannan K. Temporal variability in urinary pesticide concentrations in repeated-spot and first-morning-void samples and its association with oxidative stress in healthy individuals. *Environ Int*. 2019; 130: 104904.

〈저자정보〉

최윤희(대학원생), 문경환(교수)