흡연이 뼈건강에 미치는 영향

김계형*

서울대학교병원 가정의학과

접수일 : 2012년 12월 12일
수정일 : 2012년 12월 27일
승인일 : 2013년 1월 3일

*교신저자 : 김계형
서울대학교병원 가정의학과
서울시 종로구 대학로 101
☎ 110-744
Tel: 02-2072-4013
Fax: 02-766-3276
E-mail: kyaehyungkim@gmail.com

The Effect of Smoking on Bone Health

Kyaehyung Kim*

Department of Family Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Cigarette smoking is the second leading risk factor for global disease burden following high blood pressure. Also the prevalence of osteoporosis and the incidence of osteoporosis-related fractures sharply increase in most developing and developed countries. Smoking is a major risk factor for low bone mineral density (BMD) and future fracture. In addition, smoking is related to frailty and weakness which contributes to increase the risk of fall. Past-smokers and secondhand smokers largely showed intermediate magnitude of risk between current smokers and nonsmokers. These effects on bone seem reversible in several cohort studies. Possible mechanisms by which smoking affects bone health may be through altered calcium metabolism, ovarian and testicular function and adrenal function. And tobacco smoking has direct effects on bone, collagen synthesis, and angiogenesis, and neuromuscular function in elderly. Tobacco smoking doesn't seem to influence the effect of osteoporosis treatment, except for calcium absorption. Encouragement of smoking cessation and decrease of exposure to secondhand smoke should be a major component of managing osteoporosis.

Key Words: Smoking; Secondhand smoke; Smoking cessation; Osteoporosis

Copyright © 2013 by Journal of the Korean Society for Research on Nicotine and Tobacco.

서 론

흡연은 건강에 영향을 미치는 가장 중요한 요인이다. 2010년 흡연과 간접흡연에 의한 전세계적 사망 및 장애의 질병부담은 6.3%로 고혈압(7.0%)에 이어 두 번째로 높은 순위를 차지하였다.(1) 허혈성 심질환에 대한 장애보정생존년(질병이나 사고로 인해 조기 사망이나 장애가 생길 경우, 이로 인한 건강손실을 연수로 계산하는 방법)은 250만명 중에서 생존년 15만년으로 31%에 달하여 고콜레스테롤혈증(23%)이나 고혈당(16%) 보다 기여도가 높았다.(1) 한편, 간접흡연에 의한 사망 및 장애의 질병부담은 0.7%이며 전세계 사망의 1%가 간접흡연에 의한 것이며, 전세계 아동의 40%,

남성 비흡연자 33%, 여성 비흡연자 35%가 간접흡연에 노출된 것으로 나타났다.(2) 2008년 국민건강영양조사 결과 설문과 요증 코티닌으로 선별된 한국의 흡연자는 남성 인구의 50.0%, 여성 인구의 13.9%를 차지하였다.(3) 54%의 한국 비흡연 여성이 흡연자인 배우자가 있는 것으로 조사되고 있으며(5) 68%의 성인 인구가 간접흡연에 노출되고 있다.(6)

흡연이 발생시키는 여러가지 질환 중에서 흡연은 골다공증의 주요 생활습관 위험인자로 알려져 있다. 1993년 세계보건기구(WHO)는 골다공증을 ‘골량의 감소와 미세구조의 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계 질환으로, 결과적으로 뼈가 약해져서 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환’으로 정의하였다.(4) 그러나 이후 밝혀진 여러 연구들에서 골절로

부터 전지는 뼈의 기능은 골밀도 뿐 아니라 여러가지 요인들이 복합적으로 작용한다는 연구들이 밝혀졌으며, 2001년 미국국립보건원(National Institute of Health, NIH)에서는 골질(bone quality)라는 개념을 도입하여 골강도(bone strength)는 골량(bone quantity, 주로 골밀도로 표현됨)과 골질에 의하여 결정된다고 하였으며, 골다공증을 ‘골강도의 약화로 골질의 위험성이 증가하게 되는 골격계 질환’으로 새로이 규정하였다.(7)

골다공증성 골절은 선진국 및 개발도상국에서 주요 보건 문제가 되고 있다. 고관절 골절 환자 중 33%가 1년 이내에 사망하게 되며, (8,9) 29%는 골절 1년 후 정상 신체적 기능을 회복하지 못한다.(10) 그러므로 골절 예방은 전 인구집단을 대상으로 한 공중보건학적 접근법에서도, 혹은 골절 고위험군에 대한 표적집단 접근법에서도 주된 관심사가 되어 왔다. 그 가운데 흡연은 약 40여년 전부터 골다공증과 골다공증성 골절의 중요한 생활습관 위험인자로 알려졌고, (11) 현재 세계보건기구가 개발한 골절위험도 예측 프로그램의 주요 위험인자로 포함되어 있다. (12) 흡연자들은 뼈건강에 좋지 않은 다른 생활습관(음주, 신체활동 저하, 일광노출 감소, 칼슘 섭취량 감소, 다른 유병질환)을 가지고 있는 경우가 많다. (13) 그러나 심지어 같은 연령, 성별, 같은 유전적 형질을 지닌 쌍둥이에서도 흡연은 골밀도를 감소시키는 주요 인자이며(14) 흡연은 다른 요인의 영향을 배제한 후에도 뼈건강에 독립적인 영향을 준다. (15)

흡연 및 간접흡연과 뼈건강에 관해서는 세 편의 종설이 발표되었고, (16-18) 흡연과 골밀도 및 골질의 위험도에 관해서는 네 편의 메타 분석이 발표되었다. (19-22) 본 종설에서는 앞에 제시한 일곱 편의 논문을 참고하고 이후 밝혀진 내용을 토대로 고찰해 보고자 한다.

본 론

1. 임상적 영향

1) 골밀도에의 영향

흡연은 신체의 모든 부위의 뼈의 골밀도를 감소시킨다. (23) 폐경 전 여성에서는 흡연자와 비흡연자의 골밀도에 차이가 없다는 것이 중론이나(19,20) 몇몇 연구에서는 폐경 전 여성에서 4-5%의 골밀도 감소가 있었으며(23,24) 특히 BMI가 25미만인 여성, 모유수유를 한 여성에서 감소가 두

드러졌다. (23) 메타분석 결과 폐경 여성 중 흡연자에서 골 소실이 더 컸으며 연령이 10세 증가할 때 흡연자에서 골밀도가 2%씩 더 감소하여 80세 흡연 여성에서는 6%의 골밀도 차이를 보이며 정상 평균에 비하여 0.45 SD의 감소가 있었다. (20) 폐경전 여성과 마찬가지로 마른 여성에게서 골감소 효과가 컸다. 쌍둥이 연구에서 폐경전 여성과 폐경후 여성의 흡연에 의한 영향 차이는 주로 흡연의 누적 효과가 고연령층에서 큰 점, 그리고 폐경 후에 연령이 증가할수록 흡연에 대한 감수성이 크기 때문으로 보인다. (25) 앞서 언급된 연구에서는 BMI 25 kg/m² 미만의 체중의 흡연자들이 골밀도의 유의한 감소를 보였고(23) 또한 BMI 25 kg/m² 이상의 흡연자들은 대조군에 비하여 골밀도의 차이를 보이지 않았다. (23) 하지만 Kanis가 2005년 발표한 메타 분석에서는 BMI가 흡연의 골밀도에 미치는 영향에 대한 효과는 매우 미미한 정도였다. (19)

연령, 성별과 상관없이 흡연은 낮은 골밀도에 대한 독립적인 위험인자로 보인다. (15) 남성에서 각 10년의 흡연년당 0.014 g/cm²의 속도로 골밀도가 감소하였다. (16) 또한 Framingham Study에서 40년간 추적 관찰한 결과 남성 흡연자는 비흡연자에 비하여 전신의 모든 뼈의 골밀도가 4-15.3% 낮았다. (16)

2) 골절에의 영향

1997년 29개의 단면 연구, 19개의 코호트 혹은 환자-대조군 연구를 종합하여 Law and Hackshaw 등이 수행한 메타 분석에 의하면, 대퇴 골절 위험도 또한 50세의 비흡연 여성과 흡연 여성에서는 차이가 없으나 연령이 증가할수록 흡연 여성에서 위험도가 증가하여 60세에 17%, 70세에 40%, 80세에 71%, 90세에는 108% 증가한다. (20) 2001년 Ward와 Klesges 등이 86개의 연구를 종합하여 수행한 메타 분석에서는 여성의 골절 평생위험도를 31% (고관절)과 13% (척추관절), 남성의 골절 평생위험도를 40% (고관절), 32% (척추관절) 각각 증가시켰다. 가장 최근에 수행된 연구는 2005년 Kanis 등이 5개 대륙의 59,232명을 포함한 10개의 전향적 코호트 연구를 종합하여 분석한 메타 분석이다. (19) 본 메타 분석에 따르면 흡연자는 비흡연자보다 모든 골절의 위험도는 25% 증가하고, 특히 고관절 골절의 경우 84%가 증가하는 것으로 밝혀졌다. (19) 또한 골밀도의 감소는 고관절 골절의 원인의 23%만을 설명할 뿐이고, 나머지는 골밀도 감소가 아

닌 담배의 다른 효과로 인한 것으로 보인다.(19)

1990년대 영국에서 1/8의 여성 골절은 흡연이 원인이었으며, 2003년 덴마크의 연구 결과 7%가량의 골절이 흡연에 기인한 것으로 보고되었고 특히 척추 골절의 13%, 모든 골절의 5%가 흡연이 원인이었다.

한편, 남성흡연자는 남성비흡연자에 비하여 각 10흡연년당 10-30%의 골절 위험도가 증가하는 것으로 나타났다.(16)

3) 낙상에의 영향

65세 이상의 고령의 흡연자는 근육기능이 비흡연자보다 떨어지며 신체 평형유지, 신체 기능유지가 떨어지는 것으로 나타났고, 연령이 5세 증가할 때마다 비흡연자에 비하여 신체기능이 50-100%가량 감소하였다.(26) 흡연의 말초혈관

Figure 1. Relative risk (95% confidence intervals) of hip fracture in smokers compared with non-smokers in postmenopausal women according to age, in cohort studies (solid circles) and case-control studies (open circles). Fitted regression line is shown.(20)

에 대한 효과, 신체 불수의근의 감각저하와 근골격계 구조와 기능 저하가 주된 원인인 것으로 거론된다.(26,27) 또한 한 연구에서는 고령의 인구에서 가정내 사고로 인한 손상 질환의 위험이 흡연자에서 더 높게 나타났다.(28)

2. 용량 효과

흡연량과 골밀도와는 선형의 상관관계가 있었다(그림 1).(22) 갑년(pack year), 흡연 연수(number of years as a smoker), 하루 흡연량(cigarettes per day)과 골밀도와는 연속적인 선형 관계를 보인다.(22) 특히 고관절의 경우 그 효과 크기가 가장 컸다.(22) 쌍둥이 연구에서도 흡연량이 많을수록 낮은 골밀도를 보였으며 이는 연령, 성별, 유전적 형질과 독립적인 용량 효과를 보이는 근거이다.(29,30)

3. 금연과 골다공증

금연과 골다공증에 관하여 아직 데이터가 부족하다. 우선 몇몇 코호트 연구에서 금연을 한 과거흡연자들은 정상인과 흡연자 사이의 중간값의 골밀도 결과를 볼 수 있어서 금연이 골밀도 회복에 도움이 되는 것으로 보인다.(16) 미국 Nurse's Health Study에 의하면 골밀도 뿐 아니라 골절위험도 또한 10년 이상 금연 후 과거흡연자에서 정상인과 흡연자 사이의 중간값을 보인다(표 1).(31)

과거흡연자의 골밀도를 탐구한 두 개의 단면 연구에서 금연기간 10년 경과시 흡연자에 비해 유의한 골밀도 상승을 보이며 금연 30년이 경과시 비흡연자의 골밀도 수준과 동일하였다.(17)

무작위 배정 임상 연구 결과에서는 금연 6주 후에는 성호르몬결합글로불린(sex hormone-binding globulin, SHBG),

Table 1. Relative risks (95% Confidence Intervals) for hip fracture by time since quitting among former smokers.(31)

	Current smokers	Never smokers	Years since quitting			P for trend*
			< 5	5-9	10 or more	
Number of hip fractures	106	151	35	24	59	
Person-years	337,405	568,591	89,389	67,720	249,977	
Age-adjusted model	1.0	0.8 (0.6-1.0)	1.1 (0.8-1.6)	1.0 (0.7-1.6)	0.6 (0.5-0.9)	0.002
Multivariate model [†]	1.0	0.8 (0.6-1.1)	1.1 (0.8-1.7)	1.1 (0.7-1.7)	0.7 (0.5-0.9)	0.004

*Trend over categories of years since quitting among former smokers, using the median number of years per category. [†] Adjusted for age, menopausal status, use of postmenopausal estrogen, physical activity, and intakes of calcium, caffeine, and alcohol. Relative risks for years since quitting are also adjusted for age at start of smoking.

디히드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone, DHEA), 요중 N-telopeptide (골흡수 표지자)가 감소하였다.(32) 또한 폐경 여성에서 금연 1년 후에 골밀도는 유의하게 상승하였다.(33) 특히 대퇴 골밀도는 2.9% (금연 실패시 0.6%), 고관절 골밀도는 1.52% (금연 실패시 0.43%) 상승하였다.(33)

4. 간접흡연의 효과

선행연구에 의하면 1시간동안 간접흡연을 한 경우 니코틴의 대사 산물인 혈중 코티닌은 0.45 ng/ml의 증가를 보이지만, 1개피의 흡연을 하게 되면 3.95 ng/ml의 혈중 코티닌이 상승한다.(34) 심혈관 질환에 대한 이전 연구에서는 간접흡연자가 흡연자에 비해 혈중 코티닌 농도가 미미할 정도로 낮음에도 불구하고 심혈관 질환의 빈도는 흡연자의 1/3정도로 발생하는 것으로 알려져 있다.(35)

최근 간접흡연도 골밀도에 영향을 준다는 연구 결과가 있다.(36-38) 한국 여성을 대상으로 한 연구결과 간접흡연자에서의 골다공증은 이전 연구 결과에 부합하며 터키여성이나 중국여성(2.7배)을 대상으로 한 결과와 비슷하게 오즈비가 증가하였으며(39) 이는 직접흡연자의 1/2 가량의 오즈비를 보였다. 간접흡연 강도가 1갑 이상으로 높은 군에서 흡연자와 비견될 정도의 오즈비의 증가를 보였다(5배).(38)

현재 한국 여성중 6.9%가 흡연자이지만, 54%의 비흡연 여성이 흡연자인 배우자가 있는 것으로 조사되고 있다.(5)

직접흡연과 골다공증의 경우 양-반응 관계를 보이며 금연 시 골다공증 위험이 감소한다고 알려져 있으므로,(33) 아직 그 효과가 밝혀진 바는 없지만 간접흡연을 줄이는 것도 골다공증 골절의 예방에 중요한 전략이 될 수 있을 것이다. 또한 골밀도 외에 간접 흡연의 골절 위험에 대한 영향에 대해서는 아직 탐구된 바가 없어 추후 연구가 필요하리라 생각된다.

5. 골다공증 치료와 흡연

여성호르몬 대체요법을 받은 흡연 여성은 비흡연 여성보다 혈중 에스트로겐 농도가 절반 정도만 상승하는 것으로 나타나지만(40) 흡연자와 과거 흡연자에서 골절 예방 효과는 비흡연자보다 큰 것으로 보인다.(41) 칼슘제 복용시 흡연은 특히 폐경 후 여성에서 칼슘 복용의 효과를 감소시켰다.(42) 흡연은 알렌드로네이트와 칼시토닌의 골밀도에 대한 치료 효과와는 큰 관련이 없었으나(43) 흡연 남성에서 알렌드로네이트의 복용 순응도가 떨어지는 것으로 나타났다.(44)

6. 흡연과 간접흡연이 골다공증에 영향을 주는 기전

흡연자에서 골다공증이 증가하는 기전에 관한 연구는 아직 모두 밝혀진 바는 아니다. 가능한 기전은 다음과 같다. 1) 칼슘대사에서의 영향, 2) 여성호르몬 대사에서의 영향, 3) 부신 피질 호르몬 대사에 대한 영향, 4) 골형성, 교원질, 혈관형성에 직접적인 영향, 5) 동반질환 증가, 노쇠의 증가, 신경근육계 반응 감소로 인한 간접적 영향으로 분류할 수 있다(그림 2).

Figure 2. Pathophysiologic mechanisms due to cigarette smoking that leads to decreased bone mineral density and increased fracture risk. Tobacco use increases risk through bone mineral density-dependent factors, as well as through direct effects that are independent of BMD.(17)

흡연은 칼슘과 비타민 D 대사에 주요한 영향을 미치는데, 이는 특히 폐경 여성에서 두드러진다.(45) 칼슘 흡수는 흡연자에서 떨어지며(46,47) 흡연자에서 낮은 1,25 (OH)₂ vitamin D, 25 (OH) vitamin D 농도를 보인다.(47) 부갑상선 호르몬 농도에 대해서는 아직 많은 논란이 있어서 앞으로 연구가 필요하다.(47,48)

여성호르몬인 에스트로젠은 골대사에서 주로 골흡수를 억제하여 뼈를 보호하는 역할을 한다고 알려져 있다.(49) 에스트로젠 저하로 인한 골다공증은 폐경여성 뿐 아니라 남성 골다공증에서도 역할을 하고 있는 것으로 보인다.(50)

흡연은 항 에스트로젠 효과가 있다.(51) 이는 간에서 에스트로젠 대사에 대한 영향 때문으로 알려져 있으며, 여성과 남성 모두에서 흡연은 에스트로젠 대사에서 2-hydroxylation을 증가시켜 2-hydroxyestrogen 생산을 촉진한다.(52) 또한 흡연자에서 성호르몬결합글로불린(sex hormone binding globulin, SHBG) 농도가 높고 활성 에스트로젠 농도가 낮은 것으로 알려져 있다.(53) 니코틴과 그 대사 부산물인 코티닌은 효소 aromatase를 억제시켜 여성호르몬을 감소시킨다.(17) 또한 동물 실험에서 흡연은 직접 난포에 대한 독성을 보이기도 하였다.(45)

흡연자는 비흡연자에 비하여 생리 주기가 불규칙하며 특히 20개피 이상 소비하는 흡연자의 경우 생리기간이 단축되었고, 이는 주로 난포기가 단축되는 것이 원인으로 보인다.(54) 담배 소비가 많을수록 생리 주기가 불규칙해지며 무배란이 일어날 가능성이 높아진다.(55) 이로 인해 불임 가능성이 높아질 뿐 아니라 폐경이 조기에 일어나서, 흡연자는 비흡연자에 비하여 2년 가량 폐경 연령이 빠르다고 보고되어 있다.(56)

남성에서의 성선저하는 특히 해면뼈(trabecular bone)의 밀도를 감소시켜 골다공증을 일으키고 노쇠(frailty)를 증가시켜 낙상이 늘어나 골절을 증가시킨다.(57) 흡연은 남성 호르몬에서 여성호르몬으로의 방향화(aromatization)를 저해한다.(58) 흡연과 남성호르몬 농도는 불일치하는 결과를 보인다.(59,60)

흡연은 부신피질호르몬 대사에도 영향을 주며, 니코틴은 코티솔을 직접적으로 증가시키며 또한 ACTH의 코티솔 유리 자극을 강화한다.(61) 금연시 급단증상 초기에 코티솔 농도가 급격히 하강한다.(62) 그러나 불일치하는 연구 결과도 다수 발표되어 더욱 많은 연구가 필요하다.(17,63)

흡연이 골 자체에 직접적으로 영향을 주는 기전에 대해서는 좀더 연구가 필요하다. 니코틴은 낮은 농도에서는 골형성을 촉진하지만, 높은 농도에서는 골형성을 억제한다.(64) 이는 골아세포의 nicotinic acetylcholine receptor를 통한 작용으로 보인다.(65) 니코틴은 또한 골형성 뿐 아니라 혈관형성을 억제하는 작용을 하며 골대사에 악영향을 끼친다.(66) TGF- β ₁, BMP-2, PDGF-AA, VEGF, IGF-1 등의 성장 인자가 관여하는 것으로 알려져 있다.(67-69)

니코틴 외 담배 내 물질 또한 골세포에 직접적인 영향을 주며 골아세포 유사 세포의 생성과 분화를 억제하며 골회복과 골 재형성 또한 억제한다.(70) Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), benzo(a)pyrene, 7,12-dimethyl-benzanthracene 등이 골밀도를 감소시키고 뼈의 강도를 약화시킨다.(71)

흡연은 골밀도에 영향을 주지 않는 다른 요인으로도 골절을 증가시킨다. 앞서 언급한 Kanis 등이 2005년 수행한 메타 분석에서 골밀도의 감소는 고관절 골절의 원인의 23%만을 차지하였다.(19) 흡연은 심뇌혈관 질환, 암성 질환, 그밖에 다른 질환에 따른 장애를 발생시켜 간접적으로 골절 위험도를 증가시키는 것이 가능하다.(19) 또한 노쇠(frailty)를 증가시키고 신경근육계의 반응을 감소시켜 낙상의 위험도를 높일 수 있다.(26,27,72)

간접흡연 중 발생하는 부류연(sidestream smoke)은 직접흡연 중 발생하는 주류연(mainstream smoke)보다 3배 더 독성이 강하며 2-6배 이상 발암성이 강하다.(73) 최근 동물 실험 결과 간접흡연이 동물의 골밀도를 낮출 뿐 아니라 골 구조에 직접적인 영향을 주어 Black carbon과 같은 물질의 축적을 일으키고 골아세포와 골수세포 수를 감소시킨다고 보고되었다.(74) 간접 흡연의 골 대사에 영향에 대한 연구는 아직 부족하여 더 많은 결과가 필요하다.

결 론

흡연과 골다공증은 전세계적으로 매우 유병률이 높은 질환들이다. 흡연과 골밀도, 그리고 흡연과 골절은 양-반응관계를 보이며 이는 가역적인 것으로 생각되며 금연시 위험이 감소한다. 흡연은 여러 호르몬 대사에 영향을 주어 골밀도를 감소시키나 그 외에도 흡연이 골절에 영향을 주는 여러 요인들이 있다. 흡연은 골다공증 약제의 효과를 크게 감소시키지

는 않으나 칼슘 복합제의 흡수를 저해하므로 골다공증 치료 시 주의를 기울일 필요가 있다. 간접 흡연 또한 뼈건강에 영향을 주며 이에 대한 연구가 향후 더 필요할 것으로 생각된다.

요 약

흡연은 전세계적 사망 및 장애의 질병부담의 주요 원인으로 고혈압에 이어 두 번째로 큰 원인을 차지한다. 골다공증 또한 전세계적으로 높은 유병률을 보이며 골다공증성 골절은 사망과 장애의 위험이 높다. 흡연은 골밀도를 감소시키고 골절을 증가시킨다. 또한 흡연은 낙상으로 인한 골절의 원인이 되는 노쇠 및 쇠약을 증가시킨다. 과거흡연자와 간접흡연자는 대체로 비흡연자와 흡연자의 중간 정도의 위험도를 보이며, 흡연으로 인한 골다공증은 가역적인 것으로 보인다. 흡연이 골다공증에 영향을 주는 기전으로는 칼슘 대사, 성호르몬 대사, 부신피질호르몬 대사 변화를 들 수 있다. 또한 흡연은 직접적으로 골에 영향을 주며, 콜라겐 합성, 혈관 합성, 신경근육계 기능에 영향을 주어 골다공증을 유발한다. 흡연은 골다공증의 약물치료에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보이지만, 칼슘제제의 흡수를 저해한다. 흡연과 간접흡연의 노출을 감소시키는 것은 골다공증 치료에 있어서 우선적으로 권고되어야 할 것이다.

중심단어: 흡연; 간접흡연; 금연; 골다공증

참 고 문 헌

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013; 380: 2224-60. Epub 2012.
2. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Pruss-Ustun A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011; 377: 139-46. Epub 2010.
3. Jung-Choi KH, Khang YH, Cho HJ. Hidden female smokers in Asia: a comparison of self-reported with cotinine-verified smoking prevalence rates in representative national data from an Asian population. *Tob Control*. 2012; 21: 536-42. Epub 2011.
4. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
5. Jee SH, Ohrr H, Kim IS. Effects of husbands' smoking on the incidence of lung cancer in Korean women. *International Journal of Epidemiology* 1999; 28: 824-8.
6. Hughes SC, Corcos IA, Hofstetter CR, Hovell MF, Seo DC, Irvin VL et al. Secondhand smoke exposure among nonsmoking adults in Seoul, Korea. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008; 9: 247-52. Epub 2008.
7. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March. 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J*. 2001; 94: 569-73. Epub 2001.
8. Jensen JS, Tondevold E. Mortality after hip fractures. *Acta Orthop Scand*. 1979; 50: 161-7. Epub 1979.
9. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ*. 1993; 307: 1248-50. Epub 1993.
10. Bertram M, Norman R, Kemp L, Vos T. Review of the long-term disability associated with hip fractures. *Inj Prev*. 2011; 17: 365-70. Epub 2011.
11. Daniell HW. Osteoporosis of the slender smoker. Vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. *Arch Intern Med*. 1976; 136: 298-304. Epub 1976.
12. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Strom O, Borgstrom F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010; 21(Suppl 2): S407-13. Epub 2010.
13. Ma J, Betts NM, Hampl JS. Clustering of lifestyle behaviors: the relationship between cigarette smoking, alcohol consumption, and dietary intake. *American Journal of Health Promotion* 2000; 15: 107-17.
14. Hopper JL, Seeman E. The bone-density of female twins discordant for tobacco use. *New Engl J Med* 1994; 330: 387-92.
15. Hollenbach KA, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Holbrook T. Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Public Health*. 1993; 83: 1265-70. Epub 1993.
16. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond)*. 2007; 113: 233-41. Epub 2007.
17. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int*. 2012; 23: 2081-92. Epub 2012.
18. Iki M. Osteoporosis and smoking. *Clin Calcium*. 2005; 15: 156-8. Epub 2005.
19. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 155-62. Epub 2004.
20. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ*. 1997; 315: 841-6. Epub 1997.
21. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med*. 2003; 254: 572-83. Epub 2003.
22. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2001; 68: 259-70.

- Epub 2001.
23. Jones G, Scott FS. A cross-sectional study of smoking and bone mineral density in premenopausal parous women: effect of body mass index, breastfeeding, and sports participation. *J Bone Miner Res.* 1999; 14: 1628-33. Epub 1999.
24. Mazess RB, Barden HS. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53: 132-42. Epub 1991.
25. MacInnis RJ, Cassar C, Nowson CA, Paton LM, Flicker L, Hopper JL et al. Determinants of bone density in 30 to 65-year-old women: A co-twin study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2003; 18: 1650-6.
26. Nelson HD, Nevitt MC, Scott JC, Stone KL, Cummings SR. Smoking, alcohol, and neuromuscular and physical function of older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA.* 1994; 272: 1825-31. Epub 1994.
27. Carter ND, Kannus P, Khan KM. Exercise in the prevention of falls in older people: a systematic literature review examining the rationale and the evidence. *Sports Med.* 2001; 31: 427-38. Epub 2001.
28. Fletcher PC, Hirdes JP. Risk factor for accidental injuries within senior citizens' homes: analysis of the Canadian Survey on Ageing and Independence. *Journal of Gerontological Nursing.* 2005; 31: 49-57. Epub 2005.
29. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med.* 1994; 330: 387-92. Epub 1994.
30. Flicker L, Hopper JL, Rodgers L, Kaymakci B, Green RM, Wark JD. Bone density determinants in elderly women: a twin study. *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 1607-13. Epub 1995.
31. Cornuz J, Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Smoking, smoking cessation, and risk of hip fracture in women. *Am J Med.* 1999; 106: 311-4. Epub 1999.
32. Oncken C, Prestwood K, Cooney JL, Unson C, Fall P, Kulldorff M et al. Effects of smoking cessation or reduction on hormone profiles and bone turnover in postmenopausal women. *Nicotine Tob Res.* 2002; 4: 451-8. Epub 2003.
33. Oncken C, Prestwood K, Kleppinger A, Wang Y, Cooney J, Raisz L. Impact of smoking cessation on bone mineral density in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt).* 2006; 15: 1141-50. Epub 2007.
34. Baltar VT, Xun WW, Chuang SC, Relton CL, Ueland PM, Vollset SE et al. Smoking, second-hand smoke and cotinine levels in a subset of EPIC cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20: 869-75. Epub 2011.
35. Law MR, Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2003; 46: 31-8.
36. Holmberg T, Bech M, Curtis T, Juel K, Gronbaek M, Brixen K. Association between passive smoking in adulthood and phalangeal bone mineral density: results from the KRAM study-the Danish Health Examination Survey 2007-2008. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 2989-99. Epub 2010.
37. Blum M, Harris SS, Must A, Phillips SM, Rand WM, Dawson-Hughes B. Household tobacco smoke exposure is negatively associated with premenopausal bone mass. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 663-8.
38. Kim KH, Lee CM, Park SM, Cho B, Chang Y, Park SG et al. Secondhand smoke exposure and osteoporosis in never-smoking postmenopausal women: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 523-32. Epub 2012.
39. Hsu YH, Boussein ML, Venners SA, Terwedow H, Feng Y, Rosen CJ et al. Second-hand smoking increases the risks of osteoporosis and osteoporotic fractures in Chinese men and women. *Osteoporosis Int* 2006; 17: S144-S5.
40. Bjarnason NH, Christiansen C. The influence of thinness and smoking on bone loss and response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 590-6. Epub 2000.
41. Hoidrup S, Gronbaek M, Pedersen AT, Lauritzen JB, Gottschau A, Schroll M. Hormone replacement therapy and hip fracture risk: effect modification by tobacco smoking, alcohol intake, physical activity, and body mass index. *Am J Epidemiol.* 1999; 150: 1085-93. Epub 1999.
42. Sirola J, Kroger H, Honkanen R, Sandini L, Tuppurainen M, Jurvelin JS et al. Smoking may impair the bone protective effects of nutritional calcium: A population-based approach. *Journal of Bone and Mineral Research* 2003; 18: 1036-42.
43. Hejldova M, Palicka V, Kucera Z, Vlcek J. Effects of alendronate and calcitonin on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. An observational study. *Pharmacy World & Science: PWS.* 2005; 27: 149-53. Epub 2005.
44. Hansen KE, Swenson ED, Baltz B, Schuna AA, Jones AN, Elliott ME. Adherence to alendronate in male veterans. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 349-56. Epub 2007.
45. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152: 491-9. Epub 2005.
46. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res.* 1999; 14: 215-20. Epub 1999.
47. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53: 920-6. Epub 1999.
48. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone.* 2000; 27: 429-36. Epub 2000.
49. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996; 11: 1043-51. Epub 1996.
50. Michnovicz JJ, Hershcovf RJ, Haley NJ, Bradlow HL, Fishman J. Cigarette smoking alters hepatic estrogen metabolism in men: implications for atherosclerosis. *Metabolism.* 1989; 38: 537-41. Epub 1989.
51. Tanko LB, Christiansen C. An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners. *Menopause.* 2004; 11: 104-9. Epub 2004.
52. Michnovicz JJ, Hershcovf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the antiestrogenic effect of cigarette-smoking. *New Engl J Med* 1986; 315: 1305-9.

53. Cassidenti DL, Vijod AG, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. Short-term effects of smoking on the pharmacokinetic profiles of micronized estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163(6 Pt 1): 1953-60. Epub 1990.
54. Windham GC, Elkin EP, Swan SH, Waller KO, Fenster L. Cigarette smoking and effects on menstrual function. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 59-65. Epub 1999.
55. Kato I, Toniolo P, Koenig KL, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A et al. Epidemiologic correlates with menstrual cycle length in middle aged women. *Eur J Epidemiol.* 1999; 15: 809-14. Epub 1999.
56. Kaufman DW, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Shapiro S. Cigarette-smoking and age at natural menopause. *American Journal of Public Health* 1980; 70: 420-2.
57. Greenspan SL, Neer RM, Ridgway EC, Klibanski A. Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med.* 1986; 104: 777-82. Epub 1986.
58. Barbieri RL, Gochberg J, Ryan KJ. Nicotine, cotinine, and anabasine inhibit aromatase in human trophoblast in vitro. *J Clin Invest.* 1986; 77: 1727-33. Epub 1986.
59. Mitra A, Chakraborty B, Mukhopadhyay D, Pal M, Mukherjee S, Banerjee S et al. Effect of smoking on semen quality, FSH, testosterone level, and CAG repeat length in androgen receptor gene of infertile men in an Indian city. *Systems Biology in Reproductive Medicine.* 2012; 58: 255-62. Epub 2012.
60. English KM, Pugh PJ, Parry H, Scutt NE, Channer KS, Jones TH. Effect of cigarette smoking on levels of bioavailable testosterone in healthy men. *Clin Sci (Lond).* 2001; 100: 661-5. Epub 2001.
61. Rubin RP, Warner W. Nicotine-induced stimulation of steroidogenesis in adrenocortical cells of the cat. *Br J Pharmacol.* 1975; 53: 357-62. Epub 1975.
62. Frederick SL, Reus VI, Ginsberg D, Hall SM, Munoz RF, Ellman G. Cortisol and response to dexamethasone as predictors of withdrawal distress and abstinence success in smokers. *Biol Psychiat* 1998; 43: 525-30.
63. Yeh J, Barbieri RL. Twenty-four-hour urinary-free cortisol in premenopausal cigarette smokers and nonsmokers. *Fertil Steril.* 1989; 52: 1067-9. Epub 1989.
64. Rothem DE, Rothem L, Soudry M, Dahan A, Eliakim R. Nicotine modulates bone metabolism-associated gene expression in osteoblast cells. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2009; 27: 555-61.
65. Walker LM, Preston MR, Magnay JL, Thomas PBM, El Haj AJ. Nicotinic regulation of c-fos and osteopontin expression in human-derived osteoblast-like cells and human trabecular bone organ culture. *Bone* 2001; 28: 603-8.
66. Ma L, Zheng LW, Sham MH, Cheung LK. Uncoupled angiogenesis and osteogenesis in nicotine-compromised bone healing. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25: 1305-13.
67. Tanaka H, Tanabe N, Shoji M, Suzuki N, Katono T, Sato S et al. Nicotine and lipopolysaccharide stimulate the formation of osteoclast-like cells by increasing macrophage colony-stimulating factor and prostaglandin E-2 production by osteoblasts. *Life Sciences* 2006; 78: 1733-40.
68. Kamer AR, El-Ghorab N, Marzec N, Margarone JE 3rd, Dziak R. Nicotine induced proliferation and cytokine release in osteoblastic cells. *International Journal of Molecular Medicine.* 2006; 17: 121-7. Epub 2005.
69. Deng Y, Cao H, Cu F, Xu D, Lei Y, Tan Y et al. Nicotine-induced retardation of chondrogenesis through down-regulation of IGF-1 signaling pathway to inhibit matrix synthesis of growth plate chondrocytes in fetal rats. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2013. Epub 2013.
70. Liu XD, Kohyama T, Kobayashi T, Abe S, Kim HJ, Reed EC et al. Cigarette smoke extract inhibits chemotaxis and collagen gel contraction mediated by human bone marrow osteoprogenitor cells and osteoblast-like cells. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 235-42.
71. Broulik PD, Rosenkrancova J, Ruzicka P, Sedlacek R, Kurcova I. The effect of chronic nicotine administration on bone mineral content and bone strength in normal and castrated male rats. *Horm Metab Res.* 2007; 39: 20-4. Epub 2007.
72. Afaq A, Montgomery PS, Scott KJ, Blevins SM, Whitsett TL, Gardner AW. The effect of current cigarette smoking on calf muscle hemoglobin oxygen saturation in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2007; 12: 167-73.
73. Schick S, Glantz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. *Tob Control.* 2005; 14: 396-404. Epub 2005.
74. Ajiro Y, Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Nakajima S, Ogawa T. Impact of passive smoking on the bones of rats. *Orthopedics.* 2010; 33: 90-5. Epub 2010.