

혈액학적 변수에 미치는 흡연의 영향의 성별 차이

서유빈¹ · 이연숙^{2*} · 권혁진²

¹원광대학교 산본병원 가정의학과,
²인제대학교 일산백병원 가정의학과

Sex-Based Difference in Smoking Effects on Hematologic Parameters

Yoo Bin Seo¹, Eon Sook Lee^{2*}, Hyuk Jin Kwon²

¹Department of Family Medicine, Wonkwang University Sanbon Hospital, Gunpo, ²Department of Family Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

Background: Previous studies have established an association between smoking and increased hemoglobin or white blood cell counts. However, the sex-based difference in the association is unknown although female smokers are known to have a higher risk of cardiovascular disease than male smokers. We evaluated the association between smoking and hematologic parameters in male and female participants separately.

Methods: Data of 22,501 adults from the seventh and eighth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (2016-2019) were analyzed. Smoking status was evaluated by self-reports or urine cotinine. Four hematologic parameters of hemoglobin, hematocrit, white blood cell counts, and platelet counts were measured. Polycythemia was defined by the World Health Organization criteria of increased hemoglobin level (> 16.5 g/dL in men, > 16.0 g/dL in women). The association between smoking and hematologic parameters was assessed using multivariate regression analysis or logistic regression analysis. Adjusted variables were age, education, income, body mass index, exercise, alcohol, and chronic disease. All analyses were performed on each male and female participant.

Results: All hematologic parameters were highest in current smokers, both male and female. The hemoglobin and WBC count levels increased linearly with increasing smoking amounts in male and female participants. However, only men were found to have an association between polycythemia and smoking (odds ratio, 1.567; 95% confidence interval, 1.334-1.841).

Conclusion: The level of hemoglobin and WBC counts increased with the amount of smoking in current smokers, which is a consistent finding in both sexes. However, the polycythemia risk of smoking differs by sex.

Key Words: Smoking; Hematologic parameter; Hemoglobin; WBC counts; Sex-based difference

접수일 : 2022년 9월 15일
수정일 : 2022년 9월 26일
승인일 : 2022년 9월 26일

*교신저자: 이연숙
인제대학교 일산백병원 가정의학과
E-mail: leejeny@paik.ac.kr

ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-6148-2512>

Copyright © 2022 by Journal of the Korean Society for Research on Nicotine and Tobacco.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

배 경

흡연은 조기 사망의 중요한 원인으로 흡연으로 인한 사망은 전세계에서 매년 약 8백만 명 정도이고, (1) 우리나라에서 매년 약 6만 명이 흡연에 의한 질환으로 사망하고 있다. 흡연은 만성 폐쇄성 폐질환, 암, 심혈관 질환 등의 사망과 연관된 중요한 질환의 가역적 원인으로 알려져 있다. 심혈관 질환은 중요한 사망 원인 중 하나로, 사망의 가장 중요한 원인인 허혈성 심질환 등이 흡연과 연관되어 있다고 잘 알려져 있다. (2,3)

백혈구 수 증가나 적혈구증가증 등 혈액학적 지표는 심혈관 질환이나 혈전성 질환의 위험을 증가시키는 것으로 잘 알려져 있고, (4) 심혈관 질환의 대표적인 기전인 전신 염증의 지표이기도 하다. 적혈구 수는 증가하면 심혈관질환, 뇌혈관 질환 등 혈전성 질환의 발생과 연관성이 있는데, (5, 6) 기존 연구에서 흡연으로 인해 혈색소나 헤마토크리트가 증가를 보였다. (7-9) 하지만 흡연과 적혈구증가증의 연관성을 보여준 연구는 대부분 소규모의 연구였다. 만성 염증의 지표인 총 백혈구 수와 흡연과의 연관성을 보여준 연구에서 대부분 일관된 결과를 보였지만 일부 혈액학적 지표는 흡연과의 연관성을 보이지 않았다. 최근 대규모 인구집단 연구 결과 흡연자에서 혈색소와 백혈구 수의 증가를 보였지만, (10) 혈소판 수는 유효성 있는 결과를 보이지 않았다. 혈액학적 지표와 흡연의 연관성을 본 대부분 연구에서 흡연은 흡연 여부로만 판단하였고 흡연량의 변화에 따른 혈액학적 변화를 평가한 연구는 많지 않다. 더구나 혈액학적 지표에 흡연이 미치는 영향에 대한 연구는 대부분 남성만을 연구했거나 일반 인구집단을 대상으로 하여 성별을 나누어서 평가한 연구는 적다.

하지만, 혈액학적 지표는 성별에 따라 차이가 크고 (11) 우리나라의 경우 흡연율도 성별의 차이가 아주 크기 때문에, (12) 남녀에 따라 혈액학적 변수에 미치는 흡연의 영향도 차이가 클 수 있다. 일부 연구에서 혈색소와 혈소판 수에 대한 흡연의 영향에 성별의 차이가 있다고 보고하였지만, (13,14) 다른 연구에서 성별에 따른 차이가 없다고 하여 혈액학적 지표에 대한 흡연의 영향에 미치는 성별의 차이를 일관되게 보고하지 않았다. (15) 이에 본 연구에서 성별을 나누어서 혈액학적 지표에 미치는 흡연의 영향을 평가하였고, 교란변수를 보정하여 흡연의 영향을 살펴보았다. 또한 흡연량과 혈액학적 지표의 변화량을 관찰하여 양-반응 관계가 있는지 확인하였다.

방 법

1. 연구대상

본 연구는 국민건강영양조사 자료 중 제 7기(2016-2018년) 자료와 제 8기 1년차(2019년) 자료를 기반으로 시행하였다. 국민건강영양조사는 복합 표본추출법을 이용하여 전국민을 대표하는 표본 추출을 한 연구로 국민의 건강수준, 질병상태, 건강행태 및 식품 및 영양 섭취에 대한 조사를 매년 실시하고 있다. 본 연구는 이 중 건강행태 조사자료와 혈액검사 자료를 이용하여 혈색소, 백혈구 수, 혈소판 수 등 혈액학적 지표에 대한 흡연의 영향을 평가하였다.

연구대상자는 만19세 이상 성인만을 대상으로 하였고, 남성과 여성으로 나누어 분석을 시행하였다. 2016년부터 2019년까지 국민건강영양조사에 참여한 성인 25,995명 중 결측치가 있는 3,494명을 제외한 22,501명이 연구 대상에 포함되었다. 성인 남성 9,973명과 성인 여성 12,528명이 연구 대상이었다. 연구 대상자들은 조사가 시행되기 전 연구참여에 대한 동의서에 서명을 하였고 질병관리청의 임상윤리심의위원회에서 조사에 대한 승인을 거쳤다(2018-01-03-P-A, 2018-01-03-C-A). 본 연구는 개인 정보가 없는 공개된 자료를 분석하였기 때문에 IRB 심사를 면제받았다(IRB #: ILSAN 2022-09-019).

2. 연구 변수

1) 인구사회학적 변수 및 건강관련 행태

인구사회학적 변수 및 건강행태 변수로 나이, 교육 정도, 총가구소득, 음주여부, 음주 횟수, 음주량, 신체활동평가를 이용한 신체활동량을 설문지로 조사하였다. 나이는 19세 이상 39세까지, 40세부터 59세까지, 60세 이후 세 군으로 분류하였다. 교육 정도는 고등학교 졸업을 기준으로 12년 이하와 12년 초과로 분류하였다. 총가구소득은 가구원 수로 보정한 월평균 가구 균등화소득을 이용하였고, 성 및 연령을 반영하여 사분위수로 나누어서 비교하였다. 신체활동은 일주일에 중강도 신체활동을 2시간 30분 이상 또는 고강도 신체활동을 1시간 15분 이상 또는 중강도와 고강도 신체활동을 섞어서(고강도 1분은 중강도 2분) 각 활동에 상당하는 시간을 실천한 경우 유산소운동 활동율을 성취한 것으로 분류하였다. (16) 음주는 음주 횟수가 월 1회 이상인 경우 음주군으로, 월 1회 미만인 경우 비음주군으로 정의하였고, 지난 1년간 평균 음주 횟수와 1회에 마시는 음주량으로 평균 주

당 음주량을 unit단위로 계산하였다. 1 Unit는 술의 종류에 상관없이 술 1잔을 의미하며, 캔맥주인 경우 330 cc는 1.6 Unit로 하였다.

만성 질환도 건강설문조사로 평가하였고, 혈색소에 영향을 줄 수 있는 질환인 만성폐쇄성 폐질환, 협심증 및 심근경색인 허혈성 심질환, 당뇨병, 신장질환 중 1개 이상의 질환이 있는지 여부에 따라 분류하였다. 당뇨병은 현재 유병 중인 경우, 다른 질환은 의사에 의해 진단 받은 적이 있을 경우 해당질환이 있다고 분류하였다. 조사 결과를 표준화하기 위해서 국민건강영양조사에서 제공한 가이드라인에 따라 통합가중치를 적용하여 분석하였다.

2) 흡연 변수

흡연 여부는 자기기입식으로 조사한 설문항목을 근거로 평생 100개비 이상 흡연을 하고 현재 흡연을 한다고 한 경우 현재 흡연자, 담배를 끊었다고 한 경우 과거 흡연자, 100개비 미만의 흡연이나 전혀 흡연을 한 적이 없는 경우 비흡연자로 구분하였다. 또한 소변 코티닌 검사 결과로 흡연자와 비흡연자로 구분하였다. 소변 코티닌 검사는 1회 요 검체로 측정되었다. 요 검체는 수집되자마자 바로 동결하여 중앙 검사실로 보내졌고, API 4000 액체 크로마토그래피- 질량분석기(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, AB Sciex, Framingham, MA, USA)에 연결된 Agilent 100 HPLC 시스템을 사용하여 소변 코티닌 농도를 측정하였다. 흡연자와 비흡연자를 구분하는 소변 코티닌 농도의 절단점은 다양하게 제시하고 있지만, 비흡연자들이 대부분 100 ng/mL 미만으로 보고되고 있다. 이에 소변 코티닌 농도가 100 ng/mL 미만인 경우 비흡연자로, 100 ng/mL 이상인 경우 흡연자로 구분하였다.(17,18)

3) 혈액학적 변수 및 적혈구 증가증

헤모글로빈, 헤마토크리트, 백혈구 수, 혈소판 수 등 4개의 혈액학적 변수와 흡연의 연관성을 평가하였다. 혈액학적 변수 4개는 XN-9000 (Sysmex/Japan) 기계를 이용하여 측정하였고, 헤모글로빈은 SLS hemoglobin detection method, 헤마토크리트는 RBC Cumulative pulse height detection method, 백혈구는 Flow cytometry by using semiconductor laser, 혈소판은 Hydrodynamic focusing DC detection 방법으로 측정하였다.

적혈구 증가증은 진성 적혈구 증가증의 중요한 진단 기준 중

하나이다. 진성 적혈구 증가증은 2017 WHO 진단기준에 의해 높은 혈색소 수치, 골수 생검 검사 결과 과세포증(hypercellularity), 유전자 이상(JAK2 V617F or JAK2 exon 12 돌연변이)의 기준을 만족한 경우 진단한다.(19) 진성 적혈구 증가증의 진단기준 중 혈색소 기준을 적혈구 증가증 기준으로 그대로 사용하는데, 본 연구에서는 이를 근거로 해서 혈색소가 남성에서 >16.5 g/dL, 여성에서 >16.0 g/dL인 경우 적혈구 증가증으로 정의하였다.

3. 통계 방법

모든 분석은 남성과 여성으로 구분하여 시행하였다. 전체 대상자는 설문조사를 기준으로 비흡연자, 과거흡연자, 현재 흡연자 세 군이나 소변 코티닌을 기준으로 흡연자와 비흡연자 두 군으로 나누어서 일반적인 특성 또는 혈액학적 특성을 비교하였다. 연령과 체질량지수(Body Mass Index, BMI) 등 연속형 변수는 분산분석(ANOVA test)로, 교육, 가구수입, 운동, 음주, 만성질환여부, 적혈구 증가증 등 범주형 변수는 통합가중치를 반영한 빈도로 제시하고 카이 검정으로 평가했다.

혈색소, 헤마토크리트, 백혈구 수, 혈소판 수 등 혈액학적 변수에서 설문조사 기준의 세 군의 비교는 분산분석(ANOVA test)으로, 소변 코티닌을 기준의 두 군의 비교는 Student t-test를 사용하였다.

혈액학적 변수에 미치는 흡연의 영향을 평가하기 위해서 각 변수의 변화량은 다변량 회귀분석으로, 적혈구 증가증의 위험은 다변량 로지스틱 회귀 분석을 이용하였다. 보정 변수는 연령, BMI, 교육정도, 총 가구소득, 음주여부, 신체활동량 달성 여부, 만성질환 여부이다. 통계 분석은 STATA 11.0 프로그램(Stata Corporation, College Station, Texas, USA)을 사용하였고 유의 수준 <.05를 사용하였다.

결 과

1. 연구대상자들의 일반적 특성

전체 대상자 중 22,501명, 남성 9,973명과 여성 12,528명이 최종 연구대상자로 선정되었다. 본 연구의 성인 남성에서 비흡연자는 2,363명(25.7%), 과거 흡연자는 4,181명(37.5%), 현재 흡연자는 3,429명(36.8%)이고, 성인 여성에서 비흡연자는 11,103명(87.6%), 과거흡연자는 763명(6.3%), 현재 흡연자는 662명(6.1%)이었다.

Table 1. General characteristics of participants according to smoking status (unweighted number and weighted percent).

	Male			P-value	Female			P-value
	Current smoker (N = 3,429, 36.8%)	Ex-smoker (N = 4,181, 37.5%)	Non-smoker (N = 2,363, 25.7%)		Current smoker (N = 662, 6.1%)	Ex-smoker (N = 763, 6.3%)	Non-smoker (N = 11,103, 87.6%)	
Age (years)	46.8 ± 15.0 ^a	56.9 ± 15.2 ^b	45.4 ± 18.6 ^c	< 0.001	44.2 ± 15.3 ^b	44.4 ± 15.7 ^b	52.4 ± 16.4 ^c	< 0.001
19-39	1,197 (42.3)	648 (21.3)	1,083 (56.4)	< 0.001	279 (49.3)	341 (53.4)	2,696 (30.8)	< 0.001
40-59	1,505 (44.5)	1,515 (45.5)	633 (27.5)		259 (38.2)	275 (33.1)	4,368 (41.3)	
≥60	727 (13.2)	2,018 (39.2)	547 (16.1)		124 (12.5)	147 (13.5)	4,039 (27.9)	
Body mass index (kg/m ²)	24.4 ± 3.5	24.6 ± 3.1	24.5 ± 3.5	0.125	23.5 ± 4.3	23.5 ± 4.0	23.5 ± 3.6	0.910
Obesity (%)	2,014 (59.0)	2,616 (64.1)	1,388 (59.1)	< 0.001	278 (39.4)	334 (40.8)	5,072 (43.0)	0.007
Education				< 0.001				< 0.001
< 12 years	684 (15.2)	1,244 (22.2)	416 (11.0)		203 (24.9)	172 (16.7)	3,906 (28.6)	
≥12 years	2,745 (84.8)	2,937 (77.8)	1,947 (89.0)		459 (75.1)	591 (83.3)	7,197 (71.4)	
Income*								
High	1,025 (31.6)	1,283 (34.0)	808 (36.1)	< 0.001	129 (19.9)	209 (27.6)	3,469 (31.2)	< 0.001
Middle-High	1,026 (31.8)	1,096 (29.3)	661 (28.9)		214 (30.7)	253 (31.6)	3,100 (27.6)	
Middle-Low	847 (23.9)	1,034 (23.2)	538 (22.8)		207 (29.4)	225 (25.7)	2,983 (23.9)	
Low	531 (12.7)	768 (13.5)	356 (12.2)		175 (20.0)	167 (15.1)	2,558 (17.3)	
Menopause state (%)					243 (31.2)	246 (25.0)	6,138 (47.2)	< 0.001
Chronic disease	449 (10.0)	1,025 (19.1)	280 (7.9)	< 0.001	73 (9.1)	93 (8.6)	1,749 (13.8)	< 0.001
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	16 (0.3)	47 (0.9)	6 (0.2)	< 0.001	2 (0.2)	3 (0.3)	35 (0.3)	0.787
Cancer	65 (1.4)	304 (5.3)	83 (2.3)	< 0.001	19 (3.1)	39 (3.5)	659 (5.6)	< 0.001
Ischemic heart disease (angina, MI)	104 (2.0)	238 (4.1)	61 (1.6)	< 0.001	12 (1.0)	16 (1.6)	225 (1.6)	0.587
Diabetes	320 (7.0)	588 (11.2)	168 (4.9)	< 0.001	44 (5.1)	48 (4.0)	979 (7.4)	< 0.001
Renal disease	10 (0.3)	10 (0.2)	15 (0.4)	0.705	2 (0.2)	3 (0.3)	28 (0.2)	0.812
Alcohol drinking [†] (unit/wk)	14.5 ± 17.4 ^a	9.1 ± 12.7 ^b	5.0 ± 9.5 ^c	< 0.001	10.2 ± 13.9 ^a	5.5 ± 10.8 ^b	1.9 ± 4.9 ^c	< 0.001
Yes	2,740 (80.8)	2,929 (73.1)	1,415 (60.8)	< 0.001	449 (70.4)	463 (63.8)	4,325 (42.6)	< 0.001
No	689 (19.2)	1,252 (26.9)	1,040 (39.2)		213 (29.6)	300 (36.2)	6,778 (57.4)	
Aerobic exercise								
Yes	1,898 (48.6)	1,519 (47.0)	1,262 (56.1)	< 0.001	261 (42.7)	316 (43.5)	4,520 (42.9)	0.738
No	2,283 (51.4)	1,910 (53.0)	1,101 (43.9)		401 (57.3)	447 (56.5)	6,583 (57.1)	
Smoking amount (cig/d)	14.02 ± 7.30	16.03 ± 11.00		< 0.001	8.45 ± 6.45	6.75 ± 6.66		< 0.001
0-10	1,493 (43.8)	1,787 (45.4)		< 0.001	530 (80.9)	668 (89.9)		< 0.001
11-20	1,708 (49.6)	1,859 (43.1)			122 (17.8)	78 (8.5)		
> 20	227 (6.6)	531 (11.5)			10 (1.3)	17 (1.6)		
Smoking status verified by u-cotinine	N = 3,328	N = 2,868	N = 1,513		N = 610	N = 492	N = 6,682	
Yes (N = 4,809)	3,189 (96.00)	317 (12.30)	35 (2.29)	< 0.001	564 (90.55)	102 (20.05)	224 (3.42)	< 0.001
No (N = 12,005)	139 (4.02)	2,551 (87.70)	1,478 (97.70)		46 (9.45)	390 (79.95)	6,458 (96.58)	

Chi-squared tests were conducted to compare characteristics of ever smokers and ever users. ANOVA with post hoc analysis were done for continuous variables like age or weekly alcohol drinking amount.

*Income: household income level. This was categorized as quartile group of house monthly income according to age and sex among standardized population.

†Alcohol drinking means amount of weekly alcohol consumption. 1 Unit means 1 cup of any type of alcohol. Responding "Yes" means proportion of person who regularly drink 1 time and above per month during previous 1 year.

대상자의 일반적인 특성은 흡연상태에 따라 차이를 보였는데, 이는 남·녀에 따라 달랐다(표 1). 남성의 평균 연령은 현재 흡연자 46.8세, 과거흡연자 56.9세, 비흡연자 45.4세이며, 여성의 평균 연령은 현재 흡연자 44.2세, 과거 흡연자 44.4세, 비흡연자 52.4세로 여성은 젊은 연령층에서 흡연자와 과거 흡연자가 많았다. 따라서 폐경기 여성에서 흡연자 비율도 낮았다. 남·녀 모두에서 흡연상태에 따른 세 군의 평균 체질량지수에 차이가 없었지만, 비만($\geq 25 \text{ Kg/m}^2$)은 연령이 높은 남성 과거흡연자와 여성 비흡연자에서 가장 많았다. 교육 정도는 남성 비흡연자와 여성 과거흡연자에서 학력이 가장 높았고 월가구총소득은 남·녀 모두 비흡연자에서 가장 높았다. 남성 과거흡연자와 여성 비흡연자에서 만성질환자의 비율이 가장 높았고, 만성폐쇄성 폐질환, 당뇨병 등 4개 질환의 비율도 역시 높았다. 이는 해당 군의 연령이 높기 때문으로 생각된다.

남·녀 모두에서 현재흡연자의 음주 비율이 높고 하루 평균 음주량도 가장 많아서 흡연과음주의 연관성을 보였다($P < 0.001$). 신체 활동량은 남성은 비흡연자에서 유산소 신체활동 목표를 달성한 비율이 가장 높았지만($P < 0.001$) 여성의 경우 흡연상태에 따른 차이가 없었다. 매일 흡연량은 과거 흡연자인 경우 흡연 당시의 흡연량, 현재 흡연자는 현재 흡연량으로 계산하였는데, 남성의 경우 과거흡연자에서, 여성의 경우 현재 흡연자에서 일일 흡연량이 높았다. 소변 코티닌으로 확인한 현재 흡연은 대부분 자가보고한 현재 흡연상태와 차이가 없었지만 과거흡연자 여성인 경우 소변 코티닌 농도가 높은 사람의 비율이 높았다.

2. 혈액학적 지표와 흡연 상태와의 연관성

표 2에 대상자의 흡연 상태에 따라 혈액학적 지표를 비교한 결과를 제시했다. 남성과 비교해 여성에서 혈색소와 헤마토크리트의 수치가 낮았다. 남성 흡연자의 혈색소 15.49 g/dL, 헤마토크리트 46.59%로 비흡연자, 과거흡연자 보다 높았고, 여성 흡연자의 혈색소 13.46 g/dL, 헤마토크리트 41.15%로 다른 두 군에 비해 높았다($P < 0.001$). 남성에서 백혈구 수는 현재흡연자 7.26 K/uL, 과거흡연자 6.28 K/uL, 비흡연자 6.19 K/uL ($P < 0.001$), 여성의 백혈구 수는 현재흡연자 7.00 K/uL, 과거흡연자 6.10 K/uL, 비흡연자 5.84 K/uL ($P < 0.001$)로 현재흡연자의 백혈구 수가 높았다. 혈소판 수도 현재 흡연자의 혈소판 수가 가장 높았고, (남성 263.48 K/uL, 여성 181.99 K/uL) 과거 흡연자, 비흡연자는 낮았다. 소변 코티닌으로 정의한 흡연군의 경우 혈색소, 헤마토크리트, 백혈구 수와 혈소판 수가 비흡연자에 비해 높았다($P < 0.001$).

비만, 만성질환 등 교란인자를 보정한 다변량 분석 결과를 표 3에 제시하였다. 현재흡연자에서 혈색소, 헤마토크리트, 백혈구 수, 혈소판 수가 비흡연자에 비해 증가하였고, 남성과 여성에서 유사하게 나타났다. 남성에서 흡연량이 증가할 수록 혈색소와 헤마토크리트가 증가했지만($P \text{ for trend} < 0.001$) 여성에서 흡연량의 증가에 따른 혈색소와 헤마토크리트의 변화량은 양-반응 관계를 보이지 않았다($P \text{ for trend}$ 혈색소 0.173, 헤마토크리트 0.166). 특히 흡연량이 20개비를 초과하면 의미 있는 변화량을 보이지 않았는데, 여성에서 흡연량이 20개비 초과하는 현

Table 2. Hematologic parameters according to smoking status by self-report or urine-cotinine in each male and female.

	Male				Female			
	Current smoker (N = 3,429)	Ex-smoker (N = 4,181)	Non-smoker (N = 2,363)	P-value*	Current smoker (N = 662)	Ex-smoker (N = 763)	Non-smoker (N = 11,103)	P-value*
Hemoglobin (g/dL)	15.49 ± 1.23 ^a	14.98 ± 1.30 ^b	15.24 ± 1.22 ^c	< 0.001	13.46 ± 1.19 ^a	13.12 ± 1.31 ^b	13.10 ± 1.15 ^b	< 0.001
Hematocrit (%)	46.59 ± 3.57 ^a	45.20 ± 3.73 ^b	45.88 ± 3.53 ^c	< 0.001	41.15 ± 3.35 ^a	40.32 ± 3.49 ^b	40.29 ± 3.19 ^b	< 0.001
WBC counts (K/uL)	7.26 ± 1.93 ^a	6.28 ± 1.69 ^b	6.19 ± 1.54 ^b	< 0.001	7.00 ± 2.03 ^a	6.10 ± 1.77 ^b	5.84 ± 1.61 ^c	< 0.001
Platelet counts (K/uL)	263.48 ± 67.40 ^a	244.08 ± 60.52 ^b	250.07 ± 58.30 ^c	< 0.001	281.99 ± 63.15 ^a	271.67 ± 63.28 ^b	264.53 ± 64.97 ^c	< 0.001
	Smoker (N = 3,541)	Nonsmoker (N = 4,168)			Smoker (N = 890)	Nonsmoker (N = 6,894)		
Hemoglobin (g/dL)	15.48 ± 1.22	15.09 ± 1.27		< 0.001	13.40 ± 1.23	13.10 ± 1.15		< 0.001
Hematocrit (%)	46.56 ± 3.56	45.61 ± 3.63		< 0.001	40.99 ± 3.42	40.41 ± 3.20		< 0.001
WBC counts (K/uL)	7.26 ± 1.92	6.22 ± 1.64		< 0.001	6.83 ± 2.04	5.87 ± 1.61		< 0.001
Platelet counts(K/uL)	263.51 ± 66.29	245.33 ± 59.01		< 0.001	279.44 ± 62.69	265.30 ± 64.67		< 0.001

*All P-value was based by ANOVA test with post hoc analysis or student t-test.

Table 3. Multivariate regression analysis for change of Hematologic parameter according to smoking status and smoking amounts*.

	Hemoglobin (95%CI)	P for trend	Hematocrit (95% CI)	P for trend	WBC counts (95% CI)	P for trend	Platelet counts (95% CI)	P for trend
Male (N = 9,973)								
Ex-smokers	-0.034 (-0.096-0.027)		0.001 (-0.178-0.181)		0.140 (0.049-0.232)		2.634 (-0.592-5.859)	
Current smokers	0.228 (0.165-0.291)		0.691 (0.508-0.874)		1.114 (1.020-1.207)		13.630 (10.339-16.920)	
0-10	0.134 (0.058-0.211)	< 0.001	0.463 (0.241-0.685)	< 0.001	0.774 (0.661-0.888)	< 0.001	9.823 (5.822-13.824)	< 0.001
11-20	0.284 (0.210-0.359)		0.824 (0.607-1.041)		1.349 (1.238-1.459)		17.057 (13.147-20.966)	
> 20	0.458 (0.298-0.618)		1.284 (0.817-1.751)		1.744 (1.507-1.982)		14.760 (6.357-23.162)	
Smokers [†]	0.228 (0.174-0.281)		0.514 (0.360-0.669)		1.042 (0.961-1.123)		13.951 (11.129-16.781)	
Female (N = 12,528)								
Ex-smokers	0.024 (-0.061-0.110)		0.020 (-0.217-0.257)		0.222 (0.102-0.342)		1.951 (-2.772-6.674)	
Current smokers	0.368 (0.277-0.460)		0.879 (0.624-1.133)		1.125 (0.996-1.254)		12.087 (7.017-17.157)	
0-10	0.322 (0.220-0.424)	0.173	0.757 (0.475-1.038)	0.166	0.876 (0.734-1.018)	< 0.001	10.402 (4.788-16.017)	0.058
11-20	0.583 (0.377-0.790)		1.420 (0.848-1.992)		2.149 (1.860-2.437)		17.993 (6.594-29.392)	
> 20	0.221 (-0.494-0.936)		0.714 (-1.268-2.695)		1.845 (0.846-2.844)		30.660 (-8.808-70.127)	
Smokers [†]	0.302 (0.221-0.383)		0.583 (0.357-0.808)		0.955 (0.839-1.070)		10.351 (5.861-14.840)	

*In multivariate regression analysis, adjusting variables was age, obesity, house income, education, drinking alcohol, physical activity, having chronic disease. The reference group was non-smokers. [†]Smoking was verified by level of urine-cotinine (100 mcg/dL).

Table 4. Multivariate logistic regression analysis for polycythemia according to smoking amounts*.

Smoking status	Male (N = 9,973)				Female (N = 12,528)			
	Polycythemia (%)		P-value	OR for polycythemia [†]	Polycythemia (%)		P-value	OR for polycythemia [†]
	Yes	No			Yes	No		
By self-report			< 0.001				0.092	
Non-smoker	272 (12.6)	2,091 (87.4)		1	22 (0.15)	11,081 (99.85)	1	
Ex-smoker	377 (10.0)	3,804 (90.0)		0.924 (0.777-1.099)	4 (0.47)	759 (99.53)	2.089 (0.600-7.272)	
Current smoker	586 (18.0)	2,843 (82.0)		1.567 (1.334-1.841)	3 (0.50)	659 (99.50)	2.666 (0.896-7.929)	
0-10	228 (16.1)	1,265 (83.9)		1.354 (1.115-1.644)	2 (0.33)	528 (99.67)	1.856 (0.420-8.207)	
11-20	307 (19.0)	1,401 (81.0)		1.699 (1.412-2.044)	1 (1.29)	121 (98.71)	2.921 (0.379-22.495)	
> 20	50 (23.5)	177 (76.5)		2.219 (1.566-3.146)	0	10 (100.0)	-	
By urine cotinine			< 0.001				0.102	
Nonsmoker	444 (11.4)	3,929 (88.6)		1	17 (0.16)	7,245 (99.84)	1	
Smoker	631 (17.9)	3,139 (82.1)		1.559 (1.358-1.791)	5 (0.57)	947 (99.43)	2.681 (0.928-7.748)	

*Logistic regression analysis was adopted to evaluate risk of polycythemia among smokers. [†]Adjusting variables was age, obesity, house income, education, drinking alcohol, physical activity, having chronic disease.

재 흡연자가 불과 10명이어서 통계적 검정력을 확보하지 않았기 때문이다. 백혈구 수는 남·녀 모두에서 흡연량이 증가할수록 백혈구 수가 증가하는 양의 상관관계를 보였다(P for trend <0.001). 하지만 흡연량 20개비 초과인 여성의 경우 백혈구 수의 변화량이 감소하여, 20개비 초과일 때 백혈구 수의 변화량이 가장 컸던 남성 흡연자와 차이를 보였다. 혈소판 수 역시 비흡연자에 비해 현재흡연자에서 증가하였고, 흡연량과 혈소판 수 증가의 상관관계는 남성에서 보인 반면 여성에서 상관관계를 보이지 않았다. 소변 코티닌으로 정의한 흡연자인 경우도 자가보고한 현재 흡연자와 마찬가지로 비흡연자에 비해 모든 혈액학적 지표가 높았다.

과거흡연자는 비흡연자에 비해 혈색소, 헤마토크리트, 혈소판 수의 차이가 없었지만 백혈구 수는 높았고 남성과 여성에서 같았다.

3. 적혈구증가증과 흡연의 연관성

본 연구에서 적혈구증가증의 유병률은 남성에서 1,235명(13.62%), 여성에서 29명(0.19%)으로 대부분 남성에서 나타났다. 남성 중 적혈구증가증은 현재 흡연자 18.0%, 비흡연자 12.6%, 과거흡연자 10.0%에서 있어서 흡연과 적혈구증가증의 연관성을 보였다. 여성은 1% 미만의 낮은 비율에도 불구하고 현재 흡연자에서 적혈구증가증의 비율(0.5%)이 가장 높았다(표 4). 다변량 로지스틱 분석 결과, 남성 흡연자에서 적혈구증가증의 위험은 1.57배(95% Confidence interval, CI 1.334-1.841)였고, 흡연량이 1-10개비인 경우 1.35배(95% CI 1.115-1.644), 11-20개비는 1.70배(95% CI 1.412-2.044), 20개비 초과는 2.22배(95% CI 1.566-3.146)로 흡연량 증가할수록 적혈구증가증의 위험이 커졌다. 반면 남성에서 과거흡연자인 경우 적혈구증가증 위험이 높지 않았으며, 여성은 적혈구증가증 기준에 맞는 경우가 적어서 흡연이 적혈구증가증 위험을 높일 수 있음을 입증하지 못했다.

고 찰

본 연구 결과 남·녀 흡연자의 혈색소, 헤마토크리트, 백혈구 수 및 혈소판 수가 비흡연자에 비해 높았고, 이는 자가보고와 소변 코티닌 등 흡연상태의 검증 방법에 따라 달라지지 않았다. 남성 흡연자에서 모든 혈액학적 지표는 흡연량과 양-반응 관계를 보였으나 여성에서는 백혈구 수만이 양-반응 관계를 보였다. 금

연한 과거흡연자의 백혈구 수는 비흡연자보다 높았지만, 혈색소, 헤마토크리트 및 혈소판 수는 차이가 없었다.

본 연구 결과에서 확인한 흡연과 혈액학적 지표의 연관성은 기존 연구에서도 잘 알려져 있으며 혈액학적 지표의 증가는 흡연관련질환의 발생에 연관될 수 있다. 문헌 고찰에 의하면 흡연이 혈색소를 높이는 기전은 흡연으로 인해 혈중 일산화탄소가 증가하여 일산화탄소-헤모글로빈(carboxyhemoglobin)을 생성하면, 산소운반량을 늘리기 위해 혈색소와 헤마토크리트가 증가한다. 그 외 다른 기전은 흡연에 의해 저산소증(hypoxia), 흡연관련 질환, 체적량 감소(volume contraction) 등의 발생이 있다.(20) 흡연으로 인한 적혈구증가증은 심혈관 질환 및 뇌혈관 질환 등 혈전성 질환의 발생 위험을 41% 높여서,(3,21,22) 조기 사망의 원인이 될 수 있다. 흡연은 백혈구 수와 같은 염증반응 지표를 증가시키며, 이는 담배연기의 자유기(free radical)에 의해 나타난다.(7) 만성염증은 암, 심혈관 질환의 중요 기전으로, 흡연에 의한 만성염증은 흡연관련 질환의 발생과정에 영향을 미칠 수 있다. 흡연에 의한 백혈구 수 증가는 흡연이 백혈구의 혈관벽 유착 능력을 감소하게 하여 혈관벽에서 백혈구를 분리하거나,(14) 골수 자극으로 백혈구 생성이 증가하기 때문이다.(10) 흡연에 의한 혈소판 수 증가도 골수 자극 때문이라고 추정한다.

본 연구 결과 비흡연자에 비해 흡연자의 백혈구 수가 높았고, 흡연량에 따른 백혈구 수의 변화량은 양-반응 관계를 보였는데 이는 기존 연구 결과와 유사한 것이다(7,10,23). 하지만 기존 연구와 달리 본 연구에서 남·녀를 나누어서 평가한 결과 남·녀 모두 흡연량과 백혈구 수의 양-반응 관계를 보였고 남성보다 여성에서 백혈구 수의 변화량이 컸다. 암, 심혈관 질환 및 뇌혈관 질환 등에 미치는 흡연의 영향은 성별의 차이가 있다.(2,21) 흡연으로 인한 심혈관질환의 위험은 남성보다 여성에서 25% 이상 더 높았고(24) 금연에 의한 심혈관질환 예방 효과는 남성보다 여성에서 더 크다.(2) 흡연에 의한 백혈구 수 증가의 성별 차이가 흡연관련 질환의 발생에 나타나는 성별의 차이를 설명할 수 있다. 그러나 이런 가설을 입증하기 위해서 시간적 선후 관계를 알 수 있는 대규모 코호트 연구에서 흡연에 의한 백혈구 수 변화와 흡연관련 질환의 발생에 실제로 성별 차이가 있는지 확인하는 연구가 필요하다.

또한, 과거 흡연자의 백혈구 수 변화는 남성보다 여성에서 컸는데(남성 0.140, 95% CI 0.049-0.232 vs 여성 0.222, 95% CI 0.102-0.342), 여성의 경우 금연을 하더라도 흡연의 영향을 더 많이 받을 수 있음을 제시한다. 비흡연자보다 과거흡연자에서

염증수치가 높은 것은 본 연구와 Pedersen 등의 연구에서 일정한 결과였다. 특히 Pedersen 등은 금연 기간을 나누어 1년 미만에 비해 10년 이상일 때 백혈구수가 더 낮아져 금연기간이 백혈구수에 영향을 미치는 것을 보여 주었다.(10,23) 하지만 남녀로 나누어 보지 않았기 때문에 금연 기간에 따른 백혈구수 변화에 성별의 차이가 있는지는 추후 연구에서 평가가 필요하다.

본 연구 결과에서 흡연량에 따라 혈색소가 증가하는 양-반응 관계를 남성에서는 관찰되었지만 여성에서는 확인할 수 없었다. 흡연량 증가에 따른 혈색소 증가는 Eisenga 등의 연구에서도 제시되었으나, 성별에 따른 분석을 하지 않았기 때문에 흡연량에 따른 혈색소 변화의 성별 차이는 본 연구에서 확인이 가능하였다.(25) 적혈구증가증(polycythemia)은 일반적으로 남성에서 더 많고 여성에 드물기 때문에 기존 연구에서 흡연과 적혈구증가증의 연관성이 주로 남성에서 관찰하였다.(26) 본 연구에서도 여성에서 적혈구증가증은 현재 흡연자에서 불과 6명에 불과하여 흡연과의 연관성을 확인할 수 없었다. 그러나 본 연구에서 여성흡연자들은 대부분 젊은 여성이었고, 적혈구증가증과 심혈관계 질환이 고령에서 더 자주 관찰되기 때문에 흡연과의 연관성을 확인하기 어려울 수 있다. 따라서 여성에서 흡연이 적혈구증가증에 영향을 주는지는 고령의 여성흡연자가 포함된 연구로 추가 연구할 필요가 있다.

본 연구에서 남·녀 각각 현재 흡연이 모든 혈액학적 지표의 증가에 영향을 주었지만 흡연량과 혈액학적 지표의 양-반응 관계는 남성에서만 보였다. 여성에서는 백혈구수와 흡연량의 양-반응 관계만 보였으나 여성에서 흡연이 혈액학적 지표에 영향을 미치지 않는다고 결론을 내리기 어렵다. 왜냐하면 여성에서 흡연과 혈액학적 지표의 연관성에 대해 평가하기 어려운 점이 있기 때문이다. 첫째, 흡연율의 성별의 차이이다. 2020년 우리나라 성인흡연율은 남성 34%, 여성 6.6%로(12) 여성흡연자의 숫자가 현저히 적어서 혈액학적 지표에 대한 흡연의 영향을 평가할 수 있는 충분한 검정력을 확보하기 어렵기 때문이다. 둘째, 여성흡연자의 연령분포이다. 여성흡연은 주로 20-30대 여성에서 많기 때문에 흡연이 건강에 미치는 영향이 아직 드러나지 않을 수 있다. 따라서 여성흡연자의 나이가 점차 증가함에 따라 혈액학적 지표에 미치는 흡연의 영향도 변화할 수 있겠다. 셋째, 여성흡연자들은 흡연율 조사에서 자신의 흡연사실을 숨기는 경우가 있는데,(27) 이는 여성흡연에 대한 부정적 사회분위기 때문이다.(28) 이를 보완하기 위해 본 연구에서는 소변 코티닌 검사를 기준으로 한 흡연상태와 혈액학적 지표와의 연관성도 보았는데,

평가방법에 따른 혈액학적 지표의 차이는 관찰할 수 없었다. 그러나 여성의 흡연량과 혈액학적 지표와의 연관성에 대해 추가의 연구가 필요하다.

본 연구의 제한점은 첫째, 연구디자인이 단면 조사 연구이므로 흡연과 혈액학적 지표와의 시간적 선·후 관계를 알기 어렵다. 둘째, 본 연구는 공개된 자료를 활용한 2차 분석 결과이므로 백혈구수는 총 백혈구수 이외에 과립구, 림프구 등 다양한 백혈구와의 연관성은 평가할 수 없었다. 셋째, 여성 흡연자에서 흡연량이 20개비를 초과하는 흡연자가 10명에 불과하여 혈액학적 지표에 대한 흡연의 영향을 그대로 해석하고 결론을 내리기 어렵다. 따라서 흡연량이 많은 여성흡연자가 다수 포함된 조사에서 흡연량과 혈액학적 연관성에 대한 재평가가 필요하다.

결론적으로 남·녀 모두에서 흡연은 혈색소, 백혈구수 및 혈소판수 등 혈액학적 지표의 증가와 연관성을 보였고 흡연량과 혈액학적 지표와의 양-반응 관계에 남·녀의 차이가 있음을 확인하였다. 흡연량이 증가할 수록 혈색소 증가와 적혈구증가증의 위험은 남성에서만 관찰되었지만 이는 여성에서 적혈구증가증의 낮은 유병율과 흡연량이 많은 여성흡연자가 적기 때문일 수 있다. 한편, 여성에서도 흡연량 변화에 따른 혈색소 수치의 변화량이 컸고, 백혈구수의 증가가 현저하게 나타났기 때문에 혈액학적 지표에 미치는 흡연의 영향에 성별의 차이가 있는지 추가 연구가 필요하다.

요 약

배경: 흡연자에서 혈색소, 백혈구수, 혈소판수가 증가하고 이런 변화가 암, 심혈관 질환 등 흡연관련 질환의 기전이 될 수 있다. 혈전성 질환의 위험이나 흡연율이 성별의 차이가 있음에도 불구하고 혈액학적 지표에 미치는 성별의 차이를 본 연구는 많지 않다. 이에 본 연구에서 성·별을 나누어서 혈액학적 지표에 미치는 흡연의 영향을 보았다.

방법: 제 7기, 8기 국민건강영양조사 자료를 이용하였고 성인 남·녀 22,501명을 대상으로 하였다. 흡연 상태는 설문으로 현재 흡연자, 과거흡연자, 비흡연자로 나누었고 코티닌 검사로 흡연자와 비흡연자로 나누어 구분하였다. 혈액학적 지표로는 혈색소, 헤마토크리트, 총 백혈구수, 혈소판수를 측정하였다. 적혈구증가증은 2017년 WHO 진단 기준을 근거로 하여 남성에서 혈색소 >16.5 g/dL인 경우, 여성에서 혈색소 >16.0 g/dL인 경우로 정의하였다. 모든 분석은 남·녀를 구분하여 시행하였다.

다변량 분석에서 연령, 교육수준, 가구총수입, BMI, 신체활동량, 음주, 만성질환 등 혈액학적 지표에 영향을 줄 수 있는 요인들을 보정하였다.

결과: 본 연구 결과 현재 흡연은 혈색소, 헤마토크리트, 백혈구 수 및 혈소판수 등 혈액학적 지표의 증가와 연관성이 있었고, 남·녀 각각에서 확인되었다. 남성에서는 모든 혈액학적 지표와 흡연량의 양-반응 관계를 보였지만 여성에서는 백혈구 수와 혈액학적 지표의 양-반응 관계를 보였다. 흡연에 의한 적혈구증가증의 위험은 남성에서만 관찰되었다(OR 1.567, 95% CI 1.334-1.841).

결론: 흡연은 남·녀 모두에서 백혈구 수의 증가와 양-반응 관계를 보였다. 그러나 혈색소, 혈소판수, 적혈구증가증 등은 남성에서만 흡연량 증가와의 연관성을 보였다. 흡연이 혈액학적 지표에 미치는 영향의 성별 차이 및 질환 발생에 미치는 영향에 대해 향후 추가 연구가 필요하다.

중심단어: 흡연, 혈액학적 지표, 혈색소, 백혈구 수, 성별 차이

References

1. WHO. Tobacco: WHO; 2021 [updated 26 July 2021; cited 2022. 03.11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. 2021.
2. National Center for Chronic Disease P, Health Promotion Office on S, Health. Reports of the Surgeon General. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the surgeon general. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
3. Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2019; 98(5): 1071-82.
4. Guglielmelli P, Vannucchi AM. Current management strategies for polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Rev*. 2020; 42: 100714.
5. Barbui T, Carobbio A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Rodeghiero F, et al. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. *Blood*. 2014; 124(19): 3021-3.
6. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005; 23(10): 2224-32.
7. Higuchi T, Omata F, Tsuchihashi K, Higashioka K, Koyamada R, Okada S. Current cigarette smoking is a reversible cause of elevated white blood cell count: Cross-sectional and longitudinal studies. *Prev Med Rep*. 2016; 4: 417-22.
8. S AL, Lakshmanan A, P GK, A S. Effect of intensity of cigarette smoking on haematological and lipid parameters. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(7): Bc11-3.
9. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2005; 26(17): 1765-73.
10. Pedersen KM, Çolak Y, Ellervik C, Hasselbalch HC, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Smoking and Increased White and Red Blood Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39(5): 965-77.
11. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018; 9(6): 7204-18.
12. STASTICS KOREA. Current Smoking rate [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022 [updated 2022.04.12.; cited 2022. 04.20.]. Available from: https://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=177&tblId=DT_11702_N001&checkFlag=N. 2022.
13. Green MS, Peled I, Najenson T. Gender differences in platelet count and its association with cigarette smoking in a large cohort in Israel. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45(1): 77-84.
14. Malenica M, Prnjavorac B, Bego T, Dujic T, Semiz S, Skrbo S, et al. Effect of Cigarette Smoking on Haematological Parameters in Healthy Population. *Med Arch*. 2017; 71(2): 132-6.
15. Smith MR, Kinmonth AL, Luben RN, Bingham S, Day NE, Wareham NJ, et al. Smoking status and differential white cell count in men and women in the EPIC-Norfolk population. *Atherosclerosis*. 2003; 169(2): 331-7.
16. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *Jama*. 2018; 320(19): 2020-8.
17. Lee W, Chang Y, Shin H, Ryu S. Self-reported and cotinine-verified smoking and increased risk of incident hearing loss. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 8103.
18. Zielińska-Danch W, Wardas W, Sobczak A, Szoltysek-Boldys I. Estimation of urinary cotinine cut-off points distinguishing non-smokers, passive and active smokers. *Biomarkers*. 2007; 12(5): 484-96.
19. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017. 2017.
20. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 2009; 360(12): 1217-25.
21. Thakur KT, Westover MB. Cerebral infarction due to smoker's polycythemia. *BMJ Case Rep*. 2011; 2011.
22. Vasiljevic Z, Scarpone M, Bergami M, Yoon J, van der Schaar M, Krljanac G, et al. Smoking and sex differences in first manifestation of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2021; 330: 43-51.
23. Peres FS, Barreto SM, Camelo LV, Ribeiro ALP, Vidigal PG, Duncan BB, et al. Time from smoking cessation and inflammatory markers: new evidence from a cross-sectional analysis of ELSA-Brasil. *Nicotine Tob*

- Res. 2017; 19(7): 852-8.
24. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011; 378(9799): 1297-305.
 25. Eisenga MF, Kieneker LM, Touw DJ, Nolte IM, van der Meer P, Huls G, et al. Active smoking and hematocrit and fasting circulating erythropoietin concentrations in the general population. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93(3): 337-43.
 26. Zhang J, DeMeo DL, Silverman EK, Make BJ, Wade RC, Wells JM, et al. Secondary polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2021; 21(1): 235.
 27. Park MB, Kim CB, Nam EW, Hong KS. Does South Korea have hidden female smokers: discrepancies in smoking rates between self-reports and urinary cotinine level. *BMC Womens Health*. 2014; 14: 156.
 28. Triandafilidis Z, Ussher JM, Perz J, Huppatz K. An intersectional analysis of women's experiences of smoking-related stigma. *Qual Health Res*. 2017; 27(10): 1445-60.