

REVIEW ARTICLE

## 비만과 췌장담도 질환

이훈구, 고동희

한림대학교 동탄성심병원 소화기내과

### Obesity and Pancreatobiliary Disease

Hoongoo Lee and Dong Hee Koh

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hwaseong, Korea

Obesity has become a major medical and public health problem worldwide. Recent studies have shown that obesity is a chronic disease that is associated with many diseases, such as gallstone disease, acute pancreatitis, fatty liver, and digestive cancer. Obesity is also a risk factor for the formation of cholesterol gallstones. Clinical and epidemiological studies have suggested that obesity is positively associated with the risk of gallbladder cancer. Obesity may modulate the lipid and endogenous hormones metabolism, affect gallbladder motility, increase the risk of gallstones, and increased the risk of gallbladder cancer. In addition, obesity has been considered a risk factor for pancreatic diseases, including pancreatitis and pancreatic cancer. Obese patients develop systemic and local complications of acute pancreatitis more frequently. Several epidemiologic studies have suggested an association of pancreatic cancer with high body mass and lack of physical activity. This study reviewed the literature on obesity and pancreatobiliary disease in terms of epidemiology and mechanism. (Korean J Gastroenterol 2020;75:240-245)

**Key Words:** Obesity; Gallstones; Gallbladder cancer; Acute pancreatitis; Pancreatic cancer

## 서론

비만은 전 세계적으로 증가하고 있는 사회적, 의학적 문제이며 많은 비용이 소모되는 질환이다.<sup>1</sup> 전 세계 인구의 30% 정도에서 과체중 혹은 비만으로 보고되고 있고, 지난 30년 동안 아이들의 비만율도 거의 두 배로 늘어났다.<sup>2</sup> 2016년 국내 국민건강통계를 보면 비만율이 남자에서 꾸준히 증가하여 1998년도에는 26%에 비하여 2016년에는 체질량지수(BMI) 25 kg/m<sup>2</sup> 이상의 비만 인구가 42.3%로 두 배로 증가하였고 (Fig. 1), 나이별 비만 정도를 보면 젊은 층에서 유병률이 높아 앞으로 더욱 더 증가할 것으로 보인다(Fig. 2). 비만은 잘 알려져 있듯이 당뇨병과 심혈관 질환의 발생과 밀접한 관련이

있는 질환이지만 최근 여러 연구에서 담석 질환, 급성 췌장염, 지방간 질환, 소화기계 암 질환과도 관련이 있다고 보고되었다(Table 1).<sup>3-5</sup> 본고에서는 이렇듯 국내 및 국제적으로 문제가 되고 있는 비만 질환의 소화기계 문제 중에서도 췌장담도 질환을 중심으로 양성 질환과 악성 질환으로 나누어서 알아보고자 한다.

Received April 29, 2020. Revised May 10, 2020. Accepted May 11, 2020.

© 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 © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 고동희, 18450, 화성시 큰재봉길 7, 한림대학교 동탄성심병원 소화기내과

Correspondence to: Dong Hee Koh, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea. Tel: +82-31-8086-2450, Fax: +82-31-8086-2029, E-mail: dhkoh@hallym.or.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2078-5805>

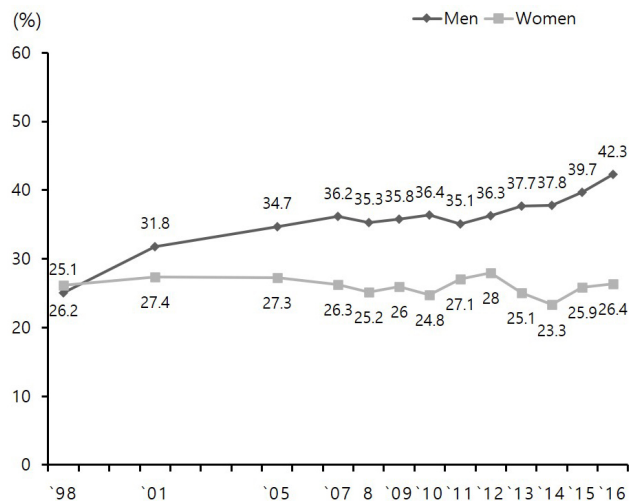
Financial support: None. Conflict of interest: None.

## 본 론

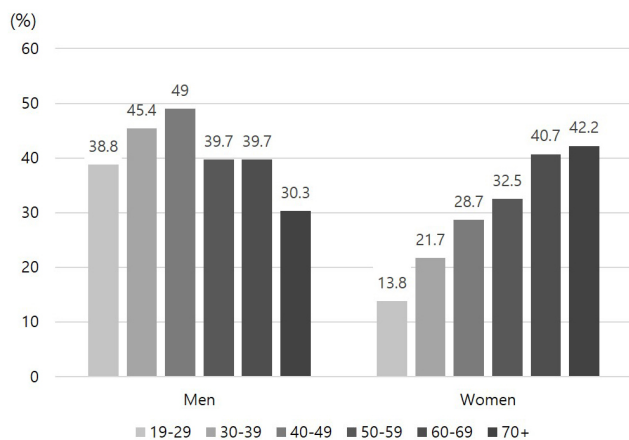
### 1. 양성 질환

#### 1) 담석 질환

비만은 콜레스테롤 담석 형성의 중요한 위험인자로 알려져 있다. 마른 사람과 비교하여 비만이 있는 경우 담낭 결석, 담낭염 그리고 담낭의 콜레스테롤 침착증의 발생률이 높다고 보고되었다.<sup>6</sup> BMI가 증가할수록 담석증의 발생이 3배로 증가한다는 보고도 있으며, BMI와 상관없이 복부 비만 자체가 중요



**Fig. 1.** Trend in the prevalence of obesity: based on the body mass index. Prevalence of obesity: percentage of people with a body mass index of 25 kg/m<sup>2</sup> or greater, aged 19 years and older. Age-standardized rate using the 2005 population estimates. Sources: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016.



**Fig. 2.** Obesity rate according to the age group in Korea. Prevalence of obesity: percentage of people with a body mass index of 25 kg/m<sup>2</sup> or greater, aged 19 years and older. Sources: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016.

한 위험인자라고 알려져 있다. BMI 증가는 담석 생성뿐만 아니라 증상 발현의 위험도도 증가시킨다고 알려져 있다.<sup>7-9</sup>

비만이 담석 질환의 위험도를 높이는 기전에는 여러 가지 요인이 작용한다. 비만이 진행될수록 체내 지방이 증가하면서 간에서 콜레스테롤 배출이 증가하고, 이는 담즙의 콜레스테롤 성분의 과도한 증가를 일으켜 담낭에서 과포화(supersaturation)를 일으킨다.<sup>10,11</sup> 또한 비만 환자에서는 담낭의 운동성(motility)이 감소하여 콜레스테롤 결정이 응집(nucleation)되면서 담석이 형성된다.<sup>12</sup> 이러한 상황에서 비만 환자가 수술이나 다이어트로 급하게 체중 감량을 할 경우 전체 담즙의 양이 줄어들고 음식 섭취 감소에 의한 담낭 수축 횟수의 감소에 따라 담즙이 담낭에 머무는 기간이 증가하고, 담낭 안에서 점액과 칼슘의 배출이 증가하여 담석 발생을 더욱 더 가중시킨다.<sup>13-15</sup>

비만과 담석 질환의 관련성이 앞으로 전 세계적으로 더욱 더 문제가 될 것으로 생각되는 이유는 소아청소년에서 비만이 증가하고 있기 때문이다. 미국에서는 아이들의 25%가 비만이라는 보고가 있고,<sup>13</sup> 국내에서도 2016년 국민건강통계를 보면 최근 10년 사이 소아청소년의 비만율이 계속 증가하여 남자 아이의 경우는 15.3%, 여자아이는 11.1%로 보고하고 있다 (Fig. 3). 이러한 소아청소년 비만의 증가는 비만과 관련된 내당능 장애(impaired glucose tolerance), 당뇨병, 심혈관계 질환, 고지혈증, 지방간 질환 등의 질환에 노출이 증가될 수 있음을 보여주고 있다.<sup>16</sup> 소아청소년에서도 비만은 담석 질환의 위험인자이며 기전도 성인과 비슷하다. 실제로 비만인 청소년의 경우 금식 중에 담낭 용적이 정상 청소년에 비하여 증가되어 있는 것을 보여주었고, 젊은 비만 환자에서 사춘기 전에 담낭 운동성에 이상을 보이고, 이는 성인이 되면서 더 악화되는 경향을 보인다.<sup>17,18</sup> 결국 담낭 용적의 증가와 담낭의 운동성 저하는 담즙 정체를 일으키므로, 담석 발생의 가능성이 증가함을 보여주었다. 사춘기에 담석이 발생하는 경우는 드물지만 여성에서 비만일수록 발생 확률은 높았다.<sup>13,17,19</sup> 그러므로, 비만 청소년에서 전형적인 우상복부 혹은 명치 주변에 통증이 있거나 지방 식이 후 복부 불편감이나 소화 장애

**Table 1.** Obesity-related Pancreatobiliary Disease

Biliary disease
Gallbladder stone
Gallbladder polyp
Cholecystitis
Gallbladder cancer
Pancreas disease
Acute pancreatitis
Pancreatic cancer

등의 증상이 있을 때, 청소년이라고 하여 담석 질환을 배제하지 말고 복부 초음파 등을 검사하여 담석 질환 여부를 확인하는 것을 고려해야 한다.

## 2) 급성 췌장염

급성 췌장염은 여러 가지 원인에 의하여 발생하는 췌장의 염증 질환으로, 특별한 합병증 없이 호전되는 경증이 대부분이지만 20% 정도에서는 중증으로 진행하여 국소적 전신적 합병증을 일으키며 때로는 사망에 이르기까지 하는 질환이다.<sup>20</sup> 여러 역학 연구에서 비만 혹은 내장 비만이 중증 급성 췌장염과 관련이 있고, 입원 중 사망률을 증가시킨다고 보고하였다.<sup>4,21,22</sup> BMI가 증가할수록 장기 기능 부전, 감염, 췌장 괴사, 입원 기간, 중환자실 사용 기간 등이 증가하고, 메타분석 연구에서도 비만은 급성 췌장염 사망률의 독립된 위험인자이다.<sup>5,23,24</sup> 국내 연구에서도 BMI 18.5-22.9 kg/m<sup>2</sup>인 정상 체중과의 비교에서 23 kg/m<sup>2</sup> 이상인 경우에 중증 췌장염의 위험이 높고(p=0.003), 25 kg/m<sup>2</sup> 이상에서 중증을 예측할 수 있으며(p<0.001), 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>인 과체중의 경우 전신 및 국소 합병증이 더 많았다.<sup>25</sup>

비만은 급성 췌장염의 발생과도 관련이 있지만 그것보다 중증 췌장염의 중요한 위험인자로 이에 대한 발생 기전은 다음과 같다. 비만 환자에서 중증 췌장염의 발생 기전: 비만 환자에서 중증 췌장염이 발생하는 기전에 대하여 여러 가지 가설이 제안되고 있는데, 크게 국소적 요인과 전신적인 요인이 있다. 국소적인 요인으로는 췌장 주변에 불포화 지방의 증가, 췌장 주변 지방의 괴사와 지방 독성(lipotoxicity), 흉곽과 횡

격막의 움직임의 제한으로 인한 저산소혈증이 있고, 전신적인 요인으로는 염증 매개 물질 분비의 증가, 항염증 사이토카인 저하, 평소 정도의 전염증성 상태(proinflammatory state), 전신 염증 반응의 증가로 볼 수 있다.<sup>5</sup> 비만 환자의 경우 흉곽과 횡격막의 움직임의 제한이 흡기 용적의 제한을 가져오고, 결과적으로 췌장에서 혈류 감소와 저산소혈증을 일으켜 췌장 조직의 산소 공급의 저하를 일으킨다.<sup>26</sup> 비만은 그 자체가 전염증성 상태가 약하게 지속되는 상태로 알려져 있다. 종양괴사인자(tumor necrosis factor)- $\alpha$ , 인터루킨(interleukin, IL)-10, IL-6, IL-1 $\beta$ , 플라스미노젠 활성제 억제제-1 (plasminogen activator inhibitor-1) 같은 전염증성 사이토카인도 높은 수준으로 관찰되고 있다.<sup>27</sup> 또한 비만 환자에서 지방이 많고 특히 복강, 췌장 주변의 지방이 많아서 지방 조직 내의 염증세포가 증가하여 괴사의 빈도가 높고, 지방세포에서 다양한 염증 매개 물질이 배출되면서 다발성 장기 부전(multiorgan failure)을 일으킨다.<sup>28</sup>

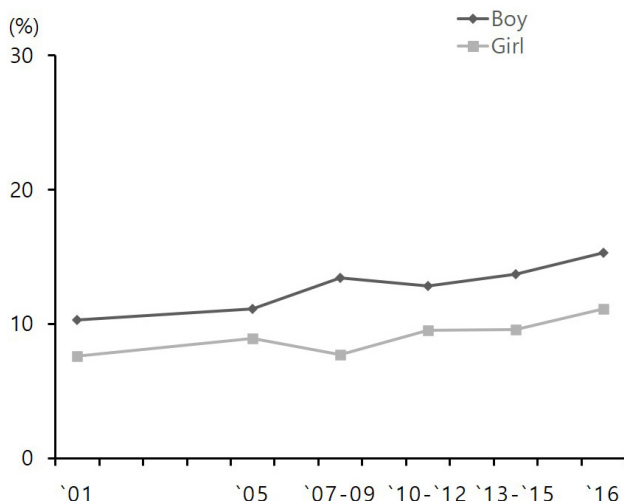
비만 환자에서 급성 췌장염을 악화시키는 요인 중에 최근에 췌장 주변 지방에 대하여 관심이 증가하고 있다. 내장 지방세포의 80% 이상이 중성지방으로 이루어져 있고 급성 췌장염에서 누출된 리파아제가 췌장 안과 주변의 지방세포를 손상시키면서 중성지방을 가수 분해하면, 불포화 지방산이 증가한다. 실제로 췌장 괴사 조직을 분석하였을 때 대부분이 불포화 지방산임을 보여주었다.<sup>28-30</sup> 이 불포화 지방산은 칼슘과 결합하여 비누화되고 비활성화 된다. 따라서 급성 췌장염 시 저칼슘혈증이 잘 일어나며, 여러 중증도 평가 지표로 사용되고 있다.<sup>30</sup> 결합되지 않은 불포화 지방산은 tumor necrosis factor- $\alpha$ 와 같은 염증 매개 물질을 증가시키고, 미토콘드리아 복합체 I과 V를 억제하여 샘파리세포(acinar cell)의 괴사를 유발하여 췌장의 괴사를 증가시키며, 다발성 장기 부전을 일으킨다.<sup>31,32</sup>

## 2. 악성 질환

비만은 암 발생의 중요한 요인으로 알려져 있고, 모든 암의 20% 정도가 비만과 관련이 있다고 보고된다.<sup>33,34</sup> 미국에서 시행한 전향적 코호트 연구에서 과체중과 비만은 암 관련 사망에서 남자는 14%, 여자는 20% 관련이 있다고 보고되었다.<sup>35</sup> 여기에서는 특히 담낭암과 췌장암과의 관련성에 대하여 알아보도록 한다.

### 1) 담낭암

담낭암과 비만의 관련성에 대하여 유럽 30개국에서 시행한 보고를 보면, BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 이상인 환자에서 정상인 군과 비교하여 의미 있게 담낭암의 발생 위험이 증가한다고 보고하였고, 미국에서 시행한 연구에서는 BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 이상과 정상인을 비교하여 남자는 1.7배, 여자는 2.1배 담낭암 발생률



**Fig. 3.** Prevalence of obesity among children and adolescents. Obesity is defined as the percentage of the body mass index above 95th percentile from the 2007 Korean Growth Chart or body mass index above 25 kg/m<sup>2</sup>, age 6-18 years. Sources: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016.

이 증가한다고 보고하였다.<sup>35,36</sup> 국내 연구에서 건강검진을 시행한 한국인을 대상으로 한 전향적인 코호트 연구에서도 비만도가 증가할수록 다양한 암의 발병이 증가하지만 특히 BMI가 30 kg/m<sup>2</sup> 이상인 남성에서 담낭암의 위험성이 증가하는 것으로 나타났으나 여성에서는 비만과의 연관성이 크지 않았다.<sup>37</sup> 최근 19개의 코호트 연구를 분석한 연구를 보면 과체중, 복부 비만이 담낭암 발생의 위험인자로 보고되고 있다.<sup>38</sup>

비만 환자에서 담낭암의 발생 기전에 대해서는 아직도 잘 알려져 있지 않지만 추정되는 기전으로는 우선 담낭암의 큰 원인 중 하나인 담석 발생이 비만과 관련이 높고, 비만은 만성적인 염증 상태를 일으키기 때문에 담낭암과 관련이 있을 것으로 생각된다. 그 외 비만이 전반적인 암 발생과 관련 있을 것으로 보이는 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 성호르몬 변화, 인슐린 유사 성장인자-I (insulin growth factor-I) 등이 관련이 있을 것이다.<sup>39</sup>

## 2) 췌장암

비만은 췌장암, 특히 췌장선암의 중요한 위험인자로 알려져 있다. 24개의 전향적 연구를 메타분석한 연구를 보면, 흡연과 당뇨병에 상관없이 높은 BMI와 복부 비만이 췌장암의 위험인자임을 보여주었다.<sup>40</sup> BMI가 5 kg/m<sup>2</sup> 높을 때마다 여자는 10%, 남자는 13% 췌장암 발생 위험도가 증가하였다.<sup>40</sup> 높은 BMI는 췌장암 발생의 위험인자이지만 비만은 췌장암 환자에서 치료 예후에도 영향을 주어서 췌장암을 진단받기 적어도 1년 전에 비만이었던 췌장암 환자는 비만 정도가 심할수록 생존 기간이 감소하는 것을 보여주었다.<sup>41</sup> 또한, 비만은 췌장암 발생 나이에도 영향을 주어서 비만 환자는 BMI가 정상인 군과 비교하였을 때 더 이른 나이에 췌장암이 발생하였고 예후도 더 나쁜 것을 보여주었다.<sup>42</sup> 비만은 수술 결과에도 영향을 주어서 BMI가 증가할수록, 특히 내장지방이 증가할수록 수술 후 질병 이환율이 높다고 보고하였다.<sup>43,44</sup>

비만이 췌장암 발생에 관여하는 기전에 대해서는 명확하게 알려져 있지 않다. 현재까지 알려진 내용을 토대로 정리하면 비만과 관련된 인슐린과 인슐린 유사 성장인자-I의 신호 경로 (signal pathway)의 변화, 비만 환자의 만성적인 경도 염증 상태와 지방 조직에서 분비되는 아디포넥틴(adiponectin)의 감소, 렙틴(leptin), IL-6, plasminogen activator inhibitor-1과 같은 전염증성 사이토카인의 증가에 의한 산화성 스트레스, 지방 조직에서 분비되는 에스트로겐 증가 및 성호르몬 결합 글로불린(sex hormone-binding globulin) 감소 등에 의한 성호르몬 변화 등이 췌장암 발생에 관련이 있을 것으로 보인다. 또한 최근에는 비만 환자에서 장내 마이크로바이옴 (microbiome) 변화에 의한 췌장암 발생 가능성도 제시되고 있다.<sup>45,46</sup> 그러나 여전히 연구 결과마다 차이가 있고, 특히 췌

장암 분야는 아직도 많은 연구가 필요한 상황이다.

## 결론

최근 비만 인구가 계속 증가하고 있는 상황에서 비만과 관련된 담석 질환의 증가, 급성 췌장염의 악화, 담낭암 및 췌장암 발생 증가는 지속될 것이다. 비만 환자에 있어서 담석 질환의 발생 기전은 다양하며, 비만 치료를 위한 급격한 체중 감소 또한 담석 생성을 유발할 수 있다. 비만은 급성 췌장염 환자의 악화 요인이며, 나쁜 예후와 관련이 있으므로 비만인 급성 췌장염 환자의 경우 더 세밀한 주의가 필요하다. 비만은 이러한 양성 췌장담도계 질환뿐만 아니라 담낭암과 췌장암의 발생과도 관련이 있음을 알고 주의하여야 한다. 또한, 최근 소아청소년 비만이 증가되고 있으므로 콜레스테롤 담석 및 췌장암을 포함한 췌장 질환의 발생도 증가할 수 있다는 점에도 관심을 가져야 할 것이다.

## REFERENCES

- Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007;132:2087-2102.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-781.
- Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006;368:230-239.
- Krishna SG, Hinton A, Oza V, et al. Morbid obesity is associated with adverse clinical outcomes in acute pancreatitis: a propensity-matched study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1608-1619.
- Cruz-Monserrate Z, Conwell DL, Krishna SG. The impact of obesity on gallstone disease, acute pancreatitis, and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45:625-637.
- Dittrick GW, Thompson JS, Campos D, Bremers D, Sudan D. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obes Surg* 2005;15:238-242.
- Stender S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a Mendelian randomization study. *Hepatology* 2013;58:2133-2141.
- Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:652-658.
- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *Am J Clin Nutr* 2004;80:38-44.
- Freeman JB, Meyer PD, Printen KJ, Mason EE, DenBesten L. Analysis of gallbladder bile in morbid obesity. *Am J Surg* 1975;129:163-166.
- Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC. Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones

- in middle-aged women. *N Engl J Med* 1989;321:563-569.
12. Portincasa P, Di Ciaula A, Palmieri V, Van Berge-Henegouwen GP, Palasciano G. Effects of cholestyramine on gallbladder and gastric emptying in obese and lean subjects. *Eur J Clin Invest* 1995;25:746-753.
  13. Bonfrate L, Wang DQ, Garruti G, Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:623-635.
  14. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Moore EW. Changes in gallbladder bile composition following gallstone formation and weight reduction. *Gastroenterology* 1992;103:214-221.
  15. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Weight cycling and risk of gallstone disease in men. *Arch Intern Med* 2006;166:2369-2374.
  16. Dietz WH, Robinson TN. Clinical practice. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med* 2005;352:2100-2109.
  17. Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1378-1382.
  18. Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. Gallbladder and gastric motility in obese newborns, pre-adolescents and adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1298-1305.
  19. Mehta S, Lopez ME, Chumpitazi BP, Mazziotti MV, Brandt ML, Fishman DS. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic pediatric gallbladder disease. *Pediatrics* 2012;129:e82-e88.
  20. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
  21. Yashima Y, Isayama H, Tsujino T, et al. A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011;46:1213-1218.
  22. Sadr-Azodi O, Orsini N, Andrén-Sandberg Å, Wolk A. Abdominal and total adiposity and the risk of acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:133-139.
  23. Taguchi M, Kubo T, Yamamoto M, et al. Body mass index influences the outcome of acute pancreatitis: an analysis based on the Japanese administrative database. *Pancreas* 2014;43:863-866.
  24. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatol* 2006;6:206-209.
  25. Shin KY, Lee WS, Chung DW, et al. Influence of obesity on the severity and clinical outcome of acute pancreatitis. *Gut Liver* 2011;5:335-339.
  26. Frossard JL, Lescuyer P, Pastor CM. Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:5260-5265.
  27. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-2282.
  28. Noel P, Patel K, Durgampudi C, et al. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Gut* 2016;65:100-111.
  29. Panek J, Sztefko K, Drozd W. Composition of free fatty acid and triglyceride fractions in human necrotic pancreatic tissue. *Med Sci Monit* 2001;7:894-898.
  30. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:374-382.
  31. Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, et al. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation. *Am J Pathol* 2015;185:808-819.
  32. Navina S, Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multi-system organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011;3:107ra110.
  33. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-578.
  34. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15:556-565.
  35. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
  36. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer* 2010;126:692-702.
  37. Jee SH, Yun JE, Park EJ, et al. Body mass index and cancer risk in Korean men and women. *Int J Cancer* 2008;123:1892-1896.
  38. Campbell PT, Newton CC, Kitahara CM, et al. Body size indicators and risk of gallbladder cancer: pooled analysis of individual-level data from 19 prospective cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:597-606.
  39. Jeong SU, Lee SK. Obesity and gallbladder diseases. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:27-34.
  40. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012;23:843-852.
  41. Majumder K, Gupta A, Arora N, Singh PP, Singh S. Premorbid obesity and mortality in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:355-368.e2.
  42. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009;301:2553-2562.
  43. Sandini M, Bernasconi DP, Fior D, et al. A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreatoduodenectomy for cancer. *Nutrition* 2016;32:1231-1237.
  44. House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. *J Gastrointest Surg* 2008;12:270-278.
  45. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and

cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* 2019;92:121-135.

cancers: epidemiology, mechanisms and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:659-670.

46. Murphy N, Jenab M, Gunter MJ. Adiposity and gastrointestinal