

## 제2형 당뇨병과 대장암과의 연관성

이병도 · 배영필 · 김봉건 · 박종화 · 김동현 · 박자영 · 최성호 · 박희승 · 이재승 · 이창원 · 김상수<sup>1</sup> · 김보현<sup>1</sup> · 최문기<sup>1</sup> · 김인주<sup>1</sup>

부산성모병원 내과, 부산대학교 의학전문대학원 내과학교실<sup>1</sup>

### The Association between Type 2 Diabetes Mellitus and Colorectal Cancer

Byeong Do Yi, Young Pil Bae, Bong Gun Kim, Jong Wha Park, Dong Hyun Kim, Ja Young Park, Seong Ho Choi, Hee Seung Park, Jae Seung Lee, Chang Won Lee, Sang Soo Kim<sup>1</sup>, Bo Hyun Kim<sup>1</sup>, Moon Ki Choi<sup>1</sup>, In Joo Kim<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine, Busan St. Mary's Medical Center, Busan; Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

**Background:** There is a close connection between type 2 diabetes mellitus and the risk of cancers and related mortality. The principal objective of the present study was to explore the association between type 2 diabetes and colorectal cancer.

**Methods:** We retrospectively compared 1111 subjects (age  $\geq 30$  years) who were subjected to colonoscopies between June 2006 and June 2009. We evaluated the anthropometric data, presenting symptoms and signs, history of diabetes, laboratory data, colonoscopy findings and biopsy results. We analyzed the correlation between colorectal cancer and influencing factors, and compared the incidence rates of colorectal cancer in the type 2 diabetes and control groups.

**Results:** Four hundreds and seven of the subjects had diabetes mellitus. The incidence of colorectal cancer was increased significantly in type 2 diabetes relative to the control group (7.4% vs. 3.4%,  $P < 0.05$ ). Colorectal cancer was correlated significantly with age, type 2 diabetes, constipation, anemia, and gastrointestinal symptoms. Following logistic regression analysis, age and constipation were associated significantly with colorectal cancer. In the age below 65 years subgroup, the incidence of colorectal cancer was increased significantly in the type 2 diabetes group relative to the control group.

**Conclusion:** Type 2 diabetes was associated with increased colorectal cancer risk. This association was more definite in the subjects younger than 65 years. (*Endocrinol Metab* 26:126-132, 2011)

**Key Words:** Diabetes mellitus type 2, Colonoscopy, Colorectal cancer

### 서 론

당뇨병은 전 세계적으로 증가하는 추세로[1-3], 우리나라에서는 2005년 당뇨병 유병률이 30세 이상의 성인에서 9.1%로 조사되었으며, 당뇨병으로 인한 사망이 우리나라의 주요 사망원인 중 하나로 보고되었다[4]. 제2형 당뇨병 환자의 주 사망원인은 심혈관 질환으로 알려져 있으며[5], 최근 악성종양에 의한 사망률이 증가하고 있다는 보고도 있다[6]. 여러 역학 연구들에서 제2형 당뇨병 환자에서 대장암, 췌장암을 비롯하여 간암, 방광암, 유방암 등의 악성 종양의 위험도가 증가되어 있다고 알려져 있다[7-11].

대장암은 전 세계적으로 흔한 악성종양 중 하나로, 미국에서는 두 번째로 높은 암 사망률을 보이며[12,13], 우리나라에서도 과거에 비해 증가되는 추세로 2002년 한국 중앙 암등록 사업보고서에 따르면 전체 암 발생과 암 사망률에서 대장암이 4위에 해당한다[14]. 대장암의 원인이 모두 명확히 밝혀진 것은 아니지만, 유전질환, 가족력, 흡연, 음주, 식습관, 비만 등 환경요인이 위험요인으로 알려져 있다 [15-17]. 유병률이 증가함에 따라 대장암의 전구병변인 대장 선종의 조기발견과 제거가 대장암의 예방과 치료에 중요한 의미를 가진다 [18]. 대장암의 조기발견을 위해 우리나라에서는 50세 이후 매 5-10년마다 대장내시경 검사를 받거나 대장조영술과 에스겔장경검사를 병행하고, 가족력, 염증성 장질환, 유전성 암 등 고위험군에서는 전문의와 상의하여 보다 적극적인 검사를 하도록 권고하고 있다[19]. 제2형 당뇨병이 대장암과 연관이 있으며, 제2형 당뇨병이 대장암의 위험도를 40-60%까지 높인다는 보고도 있으며[20], 여러 환자-대조

Received: 16 August 2010, Accepted: 3 January 2011

Corresponding author: Chang Won Lee

Department of Internal Medicine, Busan St. Mary's Medical Center, 538-41 Yongho-dong, Nam-gu, Busan 608-838, Korea

Tel: +82-51-933-7235, Fax: +82-51-932-8600, E-mail: koje94@hanmail.net

군 및 후향적 코호트 등 역학 연구들에서 제2형 당뇨병이 대장암의 위험인자로 관련이 있음이 보고되었다[21-25]. 이에 본 저자들은 건강검진 등을 목적으로 대장내시경을 시행한 환자들을 비교 분석하여 제2형 당뇨병이 대장암 및 대장 선종폴립과 상관성이 있는지 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

본 연구는 임상윤리위원회의 사전 심의를 통과하였다(BSM 2010-04). 2006년 6월부터 2009년 6월까지 30세 이상의 대장내시경을 처음 시행한 환자 1111명을 대상으로 하였으며, 대장내시경 시행은 건강검진 목적으로 시행한 경우 및 소화기 증상의 추가적인 검사를 위해 시행한 경우를 포함하였다. 모든 임상자료는 진료기록부에 기록된 자료에 의하며, 후향적 조사를 통해 환자대조군 연구를 시행하였다. 제2형 당뇨병의 진단은 미국당뇨병학회(American Diabetic Association)의 진단 기준에 따랐으며, 제2형 당뇨병 환자는 407명, 대조군은 704명이었다. 모든 대상자에서 일반적인 신체계측, 현병력을 조사하였으며, 제2형 당뇨병 환자에서 공복상태 혈청 지질검사를 포함한 일반화학검사 결과를 분석하였다. 대장암의 가족력이나 이전에 대장암 등으로 치료받은 환자 및 악성 종양의 과거력이 있는 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

#### 1) 문진, 신체계측

모든 환자에서 연령, 성별, 나이, 흡연 유무, 음주력, 과거병력 등을 조사하였다. 체질량지수는 몸무게(kg)를 키의 제곱(m<sup>2</sup>)으로 나누어 계산하고, 음주여부는 현재 음주량이 20 g 이상인 경우 음주력이 있는 것으로 판단하였고, 현재 흡연중인 상태를 흡연력이 있는 것으로 판단하였다. 각 환자에 있어 위장관 증상 또는 징후(변비, 체중 감소, 설사 또는 복통, 빈혈 또는 혈변) 등에 대한 유무를 확인하였다.

#### 2) 생화학적 검사

최소 12시간 이상 공복 후 혈액을 채취하여 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방을 측정하였으며, 당화혈색소(HbA1c), 공복혈당, 고민감도 C-반응성 단백(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP), 아스파라진산 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 미세단백뇨(microalbuminuria), 감마구아노신삼인산(gamma-glutamyltranspeptidase,  $\gamma$ -GTP) 결과를 확인하였다. 공복혈당은 Hexokinase 방법으로 ADVIA 1650을 이용하여 측정하였고, 당화혈색소는 D-10 (Bio-Red)을 이용하여 high performance liquid chromatography 방법을 이용하였다. 총 콜

레스테롤은 enzymatic 방법, 저밀도 지단백 콜레스테롤 및 고밀도 지단백 콜레스테롤은 elimination-catalase 방법, 중성지방은 glycerol phosphate oxidase 방법으로 측정하였으며, hs-CRP는 immunoturbidimetric assay법으로 COBAS Integra 800(Roche)을 이용하였고, 미세단백뇨는 immunoturbidimetric assay법으로 COBAS Integra 801(Roche)을 이용하여 측정하였다. AST, ALT는 modified IFCC 방법으로,  $\gamma$ -GTP는 Szasz, SCE법으로 ADVIA 1650(Bayer)을 사용하여 측정하였다. 인슐린 저항성의 대리지표(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)는 “공복혈당 (mmol/L) × 인슐린(mU/L)/22.5” 공식으로 산출하였다[26].

#### 3) 대장내시경

대장내시경검사를 시행하여 대장용종 유무를 확인 후 조직검사를 시행하였다. 용종의 조직검사 결과를 통해 대장 선종폴립 유무 및 대장암 유무를 확인하였다.

#### 4) 통계분석

자료의 통계분석은 SPSS WIN 14.0 (SPSS, Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 변수는 평균 ± 표준 편차로 표현하였다. 당뇨병 및 대장암 유무에 따라 여러 변수들 중 연속변수는 독립표본 t 검증을 시행하였으며 이분형 변수는 카이제곱 검증을 이용하여 비교하였다. 대장암에 영향을 미치는 인자들의 영향력은 대응위험도로 표시하였으며, 인자들 간의 영향력을 배제하기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. P 값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

연구 대상자는 총 1111명으로 제2형 당뇨병 환자는 407명, 대조군은 704명이었다. 당뇨병 환자의 평균 연령은  $61.9 \pm 10.4$ 세, 대조군의 평균연령은  $54.2 \pm 10.9$ 세로 당뇨병 환자에서 유의하게 많았다. 대장내시경으로 진단된 대장암의 빈도는 당뇨병 환자에서 7.4%, 대조군에서 3.4%로 당뇨병 환자에서 유의하게 높았으며, 대장 선종폴립은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 성별은 남자의 비율이 대조군에서 유의하게 높았으며, 검사 당시 위장관 증상 또는 징후는 대조군에서 51%, 당뇨병 환자에서 44%로 대조군에서 높았으나, 빈혈 또는 혈변, 체중감소는 당뇨병 환자에서 대조군에 비해 유의하게 높았다. 키, 체중은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

전체 환자군에서 대장암군의 평균 연령은  $66.5 \pm 11.6$ 세로 비대장암군의  $56.5 \pm 11.1$ 세에 비해 유의하게 높았으며, 변비, 빈혈 또는 혈변 징후도 대장암군에서 유의하게 많았다. 제2형 당뇨병의 빈도는 대장암군에서 55%, 비대장암군에서 35%로 대장암군에서 당뇨병이 유의하게 많았다. 하지만 대장 선종폴립, 성별, 체중감소 등은 두 군

**Table 1.** Baseline characteristics in study subject (1)

	Diabetes (n = 407)	No diabetes (n = 704)	P-value	Total (n = 1111)
Age (years)	61.9 ± 10.4	54.2 ± 10.9	< 0.01	57.0 ± 11.3
Height (cm)	161.4 ± 9.2	161.1 ± 8.3	0.621	161.3 ± 8.8
Weight (kg)	63.0 ± 11.1	62.6 ± 9.1	0.678	62.8 ± 10.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.1 ± 3.5	24.1 ± 2.6	0.978	24.1 ± 3.1
Cancer (%)	7.4	3.4	< 0.05	5.0
Adenomatous polyp (%)	38	42	0.183	40
Gender (% of male)	48	54	< 0.05	52
GI symptom or sign (%)	44	51	< 0.05	48
Constipation (%)	12	13	0.706	12
Anemia or melena (%)	24	13	< 0.01	17
Weight loss (%)	8	3	< 0.01	5
Diarrhea or abdominal pain (%)	22	29	< 0.05	27

Data are expressed in the means ± SD, P-values < 0.05 were considered significant.

Adenomatous polyp, colon adenomatous polyp; BMI, body mass index; GI symptom, gastrointestinal symptom.

**Table 2.** Baseline characteristics in study subject (2)

	Colon cancer (n = 54)	Non-colon cancer (n = 1057)	P-value
Age (years)	66.5 ± 11.6	56.5 ± 11.1	< 0.01
Height (cm)	158 ± 8.9	161.4 ± 8.8	0.141
Weight (kg)	62.9 ± 11.5	62.8 ± 10.2	0.975
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.8 ± 3.0	24.1 ± 3.1	0.227
> 65 years (%)	61	26	< 0.01
Gender (% of male)	52	52	0.990
GI symptom or sign (%)	63	48	< 0.05
Constipation (%)	28	12	< 0.01
Anemia or melena (%)	31	16	< 0.01
Weight loss (%)	6	5	0.750
Diarrhea or abdominal pain (%)	31	26	0.431
Diabetes mellitus (%)	55	35	< 0.05

BMI, body mass index; GI symptom, gastrointestinal symptom.

간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

대장암과 관련 있는 인자들 중 나이를 이분형 변수(65세 미만과 이상)로 변형한 후 비교 위험도를 구한 결과는 Table 3에 표시하였다. 인자들 간의 영향력을 보정하기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때는 65세 이상의 나이와 변비만이 의미 있는 상관관계를 가지는 것으로 나타났다(Table 3). 나이의 영향을 보정할 경우 당뇨병 유무는 대장암과 관련이 없었으나, 65세 미만을 대상으로 할 경우는 차이를 보였다. 65세 미만 환자의 경우 당뇨병 유무와 대장암은 보다 의미 있는 관련성이 있었으며, 65세 미만의 당뇨병 환자군은 대장암 발생의 대응위험도가 대조군에 비해 3.315배(95% CI 1.378-7.978) 높았으며, 나이를 보정한 위험도는 2.742배를 보였다(Table 4).

**Table 3.** The correlation between colorectal cancer and variables

Variables	Odds ratio	95% confidence interval		P-value
		Lower	Upper	
Diabetes mellitus	2.255	1.299	3.919	< 0.01
Age (over 65 years)	4.447	2.530	7.816	< 0.01
GI symptom or sign	1.869	1.062	3.290	0.028
Constipation	2.914	1.561	5.442	< 0.01
Anemia or melena	2.406	1.324	4.373	< 0.01
Diarrhea or abdominal pain	1.281	0.710	2.312	0.410
Weight loss	1.111	0.336	3.677	0.863
Diabetes mellitus	1.575*	0.861	2.879	0.140
Age (over 65 years)	3.405*	1.866	6.215	< 0.01
GI symptom or sign	0.926*	0.397	2.162	0.859
Constipation	2.559*	1.184	5.531	< 0.05
Anemia or melena	1.847*	0.941	3.625	0.075
Diarrhea or abdominal pain	0.700*	0.678	3.104	0.337
Weight loss	1.451*	0.195	2.508	0.583

\*The multiple logistic regression analysis model (enter method).

GI symptom, gastrointestinal symptom.

제2형 당뇨병 환자에서 스타틴 복용률이 대장암군에서 29%, 비대장암군에서 40%로 비대장암군에서 유의하게 높았으며, 아스피린 복용률도 비대장암군에서 유의하게 높았다. 음주와 흡연은 대장암군에 비해 비대장암군에서 유의하게 높았으며, 공복혈당, 체질량지수, 지질 수치, 당화혈색소, 인슐린 저항성, 공복 혈당, 공복 인슐린, AST, ALT, 인슐린 치료 및 메트포르민 치료 등은 양 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

## 고 찰

당뇨병 환자에서 사망요인은 심혈관 합병증이 가장 많은 부분을 차지하고 있으나[5], 근래 당뇨병 환자에서 악성종양의 빈도가 높아지고 있다[6]. Wolf 등[7]이 조사한 바로는 제2형 당뇨병 환자에서 유방암의 위험도가 16% 이상 높다고 하였으며, Huxley 등[10]은 제2형 당뇨병 환자에서 췌장암 발생의 위험이 높다고 하였다(OR=1.82, 95% CI 1.66-1.89). Larsson 등[11]이 시행한 메타분석에서는 당뇨병이 방광암의 위험도를 높인다고 보고하였다(RR=1.24, 95% CI 1.08-1.42). 제2형 당뇨병 환자에서 대장암의 발생 빈도가 높다는 사실은 이전부터 연구되어 왔다. Larsson 등[25]은 메타분석을 통해 제2형 당뇨병 환자군과 대조군의 비교 시 당뇨병 환자군에서 대장암의 위험도가 30% 정도 높다고 하였다. 본 연구에서도 제2형 당뇨병 환자군(7.4%)에서 대조군(3.4%)에 비해 대장암의 발생비율이 의미 있게 높았다. 하지만 나이를 보정하여 시행한 다중 회귀분석에서는 제2형 당뇨병과 대장암의 발생이 의미 있는 상관성을 보이지 않았다. 이는 대장암의 위험인자로 알려진 나이라는 변수에 의해 고령에서 발생한 대장암의 경우 제2형 당뇨병과의 연관성을 명확히 찾을 수 없

**Table 4.** The prevalence of colorectal cancer according to diabetes and age

	Diabetes (N)	No diabetes (N)	Total (N)	Odds ratio (95% CI)	P-value	Age-adjusted Odds ratio* (95% CI)
≤ 65 Cancer (-)	224	557	781	3.315 (1.378-7.978)	< 0.05	2.742 (1.153-6.519)
Cancer (+)	12 (5.1%)	9 (1.6%)	21			
Total (n)	236	566	802			
> 65 Cancer (-)	153	123	276	0.965 (0.467-1.992)	0.923	
Cancer (+)	18 (10.5%)	15 (10.9%)	33			
Total (n)	171	138	309			

Odds ratio (95% confidence interval). N is number.

\*Cochran-Mantel-Haenszel Chi-square test. ≤ 65, ≤ 65 year old; > 65, > 65 year old; cancer (-), no colorectal cancer; cancer (+), colorectal cancer.

**Table 5.** The correlation between colorectal cancer and variables in type 2 diabetes

	Colon cancer (n = 30)	Non-colon cancer (n = 377)	P-value	Total (n = 407)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	135.2 ± 53.2	136.2 ± 52.1	0.931	136.2 ± 52.2
Fasting insulin (mU/mL)	10.6 ± 3.8	9.4 ± 8.7	0.729	9.5 ± 8.5
hs-CRP (mg/L)	1.1 ± 1.6	1.3 ± 3.6	0.815	1.3 ± 3.5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.8 ± 3.9	24.1 ± 3.1	0.805	24.0 ± 3.1
SBP (mmHg)	118.7 ± 15.9	128.3 ± 16.6	< 0.05	127.7 ± 16.7
DBP (mmHg)	73.8 ± 11.1	77.7 ± 9.9	0.075	77.5 ± 10.0
Total cholesterol (mg/dL)	152.0 ± 54.7	165.4 ± 48.2	0.176	164.5 ± 48.7
LDL-cholesterol (mg/dL)	96.8 ± 29.2	94.8 ± 36.1	0.878	94.9 ± 35.9
HDL-cholesterol (mg/dL)	50.8 ± 26.2	50.1 ± 20.0	0.912	50.1 ± 20.2
Triglyceride (mg/dL)	181.1 ± 92.4	135.1 ± 86.7	0.176	136.5 ± 87.1
HbA1c (%)	6.7 ± 1.7	7.1 ± 1.6	0.243	7.1 ± 1.6
HOMA-IR	3.2 ± 1.9	3.2 ± 3.4	0.992	3.2 ± 3.4
Age (years)	66.5 ± 12.0	61.6 ± 10.3	< 0.05	62.0 ± 10.4
Duration of DM (years)	8.3 ± 6.6	9.1 ± 7.6	0.780	9.1 ± 7.6
Gender (% of male)	43	48	0.628	48
Statin treatment (%)	29	40	< 0.05	40
Aspirin treatment (%)	25	45	< 0.05	43
Insulin treatment (%)	17	23	0.508	22
Metformin treatment (%)	38	43	0.601	43
Alcohol (%)	13	48	< 0.01	45
Smoking (%)	25	48	< 0.05	47
AST (U/L)	21.7 ± 7.8	27.7 ± 20.4	0.132	27.2 ± 19.8
ALT (U/L)	19.3 ± 11.5	27.2 ± 26.0	0.121	26.6 ± 25.4
γ-GTP (U/L)	59.6 ± 106	48.5 ± 104	0.681	49.2 ± 104.9
Gastrointestinal symptom or sign (%)	60	43	0.073	44
Constipation (%)	23	11	< 0.05	12
Anemia or melena (%)	33	23	0.201	24
Weight loss (%)	3	9	0.299	8
Diarrhea or abdominal pain (%)	33	21	0.121	22

Data are expressed in the means ± SD.

Alcohol, current drinking; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; γ-GTP, gamma-glutamyltransferase; HDL-cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, high sensitive C-reactive protein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LDL-cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; Smoking, current smoker; SBP, systolic blood pressure

었던 것으로 보이며, 65세 미만의 환자를 대상으로 분석한 경우 제2형 당뇨병 환자에서 대장암 발생의 위험도가 3.3배 높은 것으로 나타났으나 두 군 간에 유의한 나이 차이가 있어 연령을 보정하기 위

해 Cochran-Mantel-Haenszel 통계방법을 이용하여 분석한 결과, 제2형 당뇨병 환자에서 대장암 발생 위험도가 2.742를 보였다. 이는 기존에 알려진 위험도에 비하여 상당히 높은 것으로 향후 한국인을

대상으로 당뇨병과 대장암의 관련성에 대하여 주의 깊은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

대장암과 관련된 일반적인 증상이나 징후로서 체중감소, 항문 출혈, 복부 통증, 배변 양상 변화, 설사, 변비 증상이 관련성이 있으며 [27], 이러한 증상에 관하여 조사하였으나 변비 증상만이 대장암과 유의한 관련성이 있는 것으로 나타났다. 대장암의 여러 위험인자 중 비만은 독립적으로 대장암과 연관성이 있다고 알려져 있으며 [28], Limburg 등 [22]은 흡연이 당뇨병과 연관된 대장암의 위험도를 높인다고 하였다. 본 연구에서는 체질량 지수를 조사하였으나 대장암과의 의미 있는 관련성을 발견하지 못했으며, 제2형 당뇨병 환자군에서 현재 흡연여부를 확인하였으나, 제2형 당뇨병 환자군에서 발생한 대장암 환자에서 흡연비율이 낮았으며, 이는 현재 흡연여부를 조사하여 과거 흡연력이 간과되어서 나타난 결과로 추정된다.

당뇨병 환자에서 대장암의 발생률이 높은 원인으로 고인슐린혈증, 인슐린 저항성, 인슐린양성장인자-1 증가, 고혈당 등이 거론되고 있다. 고인슐린혈증은 공복혈당의 상승과 혈중 당 농도에 대한 인슐린의 과반응으로 특징지어지는 것으로, Suehiro 등 [29], Godsland [30] 및 Komninou 등 [31]은 인슐린 저항성이 대장암의 발생과 연관이 있다고 주장하였다. 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성은 인슐린양성장인자-1을 상승시키며, 오랫동안 지속적으로 상승된 인슐린양성장인자-1이 대장암의 위험도를 증가시킬 것이라는 가설도 있다 [32]. 본 연구에서는 공복인슐린 및 인슐린 저항성이 대장암 유무에 따른 차이는 보이지 않았으나 검사자 수가 적었다는 문제가 있어 앞으로 더 많은 대상군을 통한 연구가 필요할 것으로 보인다.

고혈당이 또한 대장암 및 대장 선종과 관련이 있을 것이라는 관심이 과거부터 있어 왔다. Trevisan 등 [33]은 고혈당이 남녀 모두에서 대장암의 위험도와 의미 있게 관련이 있다고 보고하였으며, 200 mg/dL 이상의 고혈당이 대장암 환자에서 사망률을 높인다는 보고도 있다 [34]. 당화혈색소는 이전 3개월간 혈당의 평균치를 예상할 수 있는 수치로서 증가된 당화혈색소가 대장암의 위험도와 연관성이 있다는 연구도 있으나 [35], 본 연구에서는 대장암과의 연관성을 찾을 수는 없었다.

당뇨병 환자에서 당조절 및 합병증 예방을 위해 여러 약제들이 사용되고 있다. Bowker 등 [36]은 제2형 당뇨병 환자에서 설폰요소제, 인슐린 사용군에서 메트포르민 사용군보다 암으로 인한 사망률이 높다고 보고하였으며, 메트포르민을 12-26개월 이상 사용한 경우 암 발생 위험도를 유의하게 감소시켰다는 연구도 있다 [37]. 본 연구에서는 제2형 당뇨병 환자에서 메트포르민과 인슐린 제제 사용에 대해 조사하였으며, 대장암 발생과의 유의한 상관관계를 발견하지는 못하였다.

심혈관 합병증의 예방을 위해 아스피린은 널리 처방되고 있는 약제이다. Chan 등 [38]은 정규 용량의 아스피린 복용이 대장암의 발생 위험을 낮출 수 있으며, 이는 COX-2를 과발현함으로써 나타난다고

보고하였다. 본 연구에서도 제2형 당뇨병 환자에서 아스피린 복용 여부를 조사하였으며, 비대장암군에서 아스피린 복용률이 높은 것으로 나타났다. 스타틴은 고지혈증 환자에서 널리 사용되는 약제로 Poynter 등 [39]은 스타틴의 사용으로 대장암의 위험성을 낮출 수 있다고 보고하였다. Yang 등 [40]은 제2형 당뇨병 환자에서 저밀도 지단백 콜레스테롤이 암 발생과 연관이 있으며, 저밀도 지단백 콜레스테롤 수준이 높거나 너무 낮은 경우 암 발생이 증가한다고 발표하였다. 본 연구에서도 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴 복용 여부를 조사하였으며, 비대장암군에서 스타틴 복용률이 높았다. 통계적으로 유의한 결과를 얻기는 하였으나, 제2형 당뇨병 환자에서 발생한 대장암 환자의 수가 적고 대장암 발생에 영향을 줄 수 있는 인자들이 보정되지 않아 제2형 당뇨병 환자에서 아스피린이나 스타틴 복용이 대장암 발생을 낮출 수 있다는 결론을 내리기는 힘들다. 앞으로 더 많은 대상군을 통한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

대장암의 발생률 및 사망률이 증가함에 따라 대장암의 조기 발견 및 예방이 중요시되고 있다. 대장 선종폴립이 대장암 발생에 중요한 요인임은 이미 알려진 사실로 대장 선종폴립에서 기인하는 대장암 예방을 위해서는 대장 선종폴립의 조기 발견과 처치가 중요하다. Wei 등 [40]은 C-펩타이드와 대장암의 관련성을 확인하고, 고인슐린혈증이 대장 선종폴립의 발생 위험성과 관련이 있다고 보고하였으나, Kim 등 [18]은 당뇨병 유무에 따른 대장 선종폴립의 빈도, 위치, 이형성 정도를 조사한 결과 유의한 관련성은 없다고 보고하였다. 본 연구에서는 대장 선종폴립의 유무를 확인하였으며, 제2형 당뇨병 환자군과 대조군에서 대장 선종폴립의 유무는 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 연구의 제한점은 대조군에 대한 혈액학적 검사, 음주, 흡연력 및 약복용력 등에 대한 조사가 이루어지지 않은 경우가 많아 대조군 내에서 대장암 발생과 연관 있는 인자에 대한 분석은 할 수 없었으며, 대장암과 관련 있는 식이습관, 활동성 등에 대한 각 군의 비교도 이루어지지 못하였다. 흡연과 음주에 대한 결과는 현재 흡연 상태와 음주 상태를 조사하여 과거 상태를 반영하지 못한 결과 제2형 당뇨병 환자군에서의 대장암 환자들이 유의하게 흡연, 음주 여부가 낮았던 것으로 보인다. 대장내시경을 시행한 당뇨병 환자의 경우, 보다 적극적으로 대장내시경 검사를 권고하였으며, 전체 대상군에서 당뇨병 환자의 비율이 국내 당뇨병 환자의 유병률보다 높았다. 그로 인해 결과 해석에 있어 대장암 발생의 상대적 위험도가 과평가되었을 가능성도 있을 것으로 보인다. 또한 대장내시경 검사 시행에 있어 대장내시경검사 권고안을 따라 시행한 경우도 있었지만, 대장내시경 검사 시행에 대한 명확한 기준에 근거하지 않은 경우도 있어 대상군 선택에 대한 정보 바이어스도 있었던 것으로 보인다.

결론적으로 이제까지 알려진 것처럼 제2형 당뇨병 환자에서 대장암 발생의 위험이 높음을 확인할 수 있었다.

## 요 약

**배경:** 제 2형 당뇨병은 다양한 종류의 암발생 위험도 및 사망률 증가와 관련되어 있다. 최근 대장암의 발생률이 증가함에 따라 대장암과 그 전구병소인 대장 선종폴립과의 발견과 조기치료의 중요성이 높아지고 있다. 이에 제2형 당뇨병과 대장암 및 대장 선종폴립과의 연관성을 평가하고자 하였다.

**방법:** 2006년 6월부터 2009년 6월까지 30세 이상의 대장내시경을 시행한 환자 1111명을 후향적으로 조사하였다. 제2형 당뇨병 유무에 따른 대장암과 대장 선종폴립의 유병률을 비교하였고, 신체 계측치, 위장관 증상, 연령, 성별, 용종의 이형성 정도를 조사하였다. 제2형 당뇨병 환자에 있어 지질 등을 포함한 생화학적 검사를 시행하였고, 사용 중인 약제, 음주력 및 흡연력을 조사하였다.

**결과:** 대장내시경을 시행한 407명의 제2형 당뇨병 환자의 평균연령은  $61.9 \pm 10.4$ 세이고, 704명의 대조군은 평균연령이  $54.2 \pm 10.9$ 세였다. 제2형 당뇨병 환자에서 대장암은 30명(7.4%)으로 대조군의 24명(3.4%)에 비해 유의하게 높은 빈도를 보였다. 대장 선종폴립은 대조군과 비교하여 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 대장암과 관련 있는 인자들은 당뇨병 유무, 65세 이상의 나이, 위장관 증상, 변비, 빈혈 또는 혈변이 의미 있는 상관관계를 보였으며, 다른 인자들의 영향력을 보정하기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 나이와 변비 유무만이 유의한 상관관계가 있었다. 65세 미만만을 기준으로 할 경우 당뇨병 환자에서 대장암이 유의하게 증가하였다.

**결론:** 제2형 당뇨병 환자에서 대장암의 발생 위험이 유의하게 높았으며, 65세 미만의 나이에서 더 현저한 연관성을 보였다.

## 참고문헌

- Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, Tierney EF, Rios-Burrows N, Mokdad AH, Ford ES, Imperatore G, Narayan KM: The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med* 140:945-950, 2004
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ: Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 55:10-30, 2005
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74-108, 2005
- Kim SG, Choi DS: The present state of diabetes mellitus in Korea. *J Korean Med Assoc* 51:791-798, 2008
- Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM: Cause-specific mortality in a population with diabetes: South Tees Diabetes Mortality Study. *Diabetes Care* 25:43-48, 2002
- Park SK, Park MK, Suk JH, Kim MK, Kim YK, Kim IJ, Kang YH, Lee KJ, Lee HS, Lee CW, Kim BH, Lee KI, Kim MK, Kim DK: Cause-of-death trends for diabetes mellitus over 10 years. *Korean Diabetes J* 33:65-72, 2009
- Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B: Diabetes mellitus

- and breast cancer. *Lancet Oncol* 6:103-111, 2005
- Renahan AG, Shalet SM: Diabetes, insulin therapy, and colorectal cancer. *BMJ* 330:551-552, 2005
- Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ: Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 159:1160-1167, 2004
- Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M: Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92:2076-2083, 2005
- Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A: Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 49:2819-2823, 2006
- Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM: Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 15:499-545, 1993
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ: Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59:225-249, 2009
- Shin HR, Jung KW, Won YJ, Park JG: 2002 annual report of the Korea Central Cancer Registry: based on registered data from 139 hospitals. *Cancer Res Treat* 36:103-114, 2004
- Greenwald P: Colon cancer overview. *Cancer* 70:1206-1215, 1992
- Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 331:1669-1674, 1994
- Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M: Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut* 55:285-291, 2006
- Kim SJ, Choi CH, Moon HJ, Mun JS, Lee HW, Kim HJ, Do JH, Chang SK: Diabetes mellitus and the risk of colorectal adenoma. *Intest Res* 6:50-55, 2008
- 대장암 조기검진(선별검사) 권고안. 국립암센터 & 대한대장항문학회, 2001
- Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Calle EE: Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol* 147:816-825, 1998
- Limburg PJ, Anderson KE, Johnson TW, Jacobs DR Jr, Lazovich D, Hong CP, Nicodemus KK, Folsom AR: Diabetes mellitus and subsite-specific colorectal cancer risks in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:133-137, 2005
- Limburg PJ, Vierkant RA, Fredericksen ZS, Leibson CL, Rizza RA, Gupta AK, Ahlquist DA, Melton LJ 3rd, Sellers TA, Cerhan JR: Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: a population-based, retrospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 101:1872-1879, 2006
- Sturmer T, Buring JE, Lee IM, Gaziano JM, Glynn RJ: Metabolic abnormalities and risk for colorectal cancer in the physicians' health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:2391-2397, 2006
- Vinikoor LC, Long MD, Keku TO, Martin CF, Galanko JA, Sandler RS: The association between diabetes, insulin use, and colorectal cancer among Whites and African Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:1239-1242, 2009
- Larsson SC, Orsini N, Wolk A: Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97:1679-1687, 2005
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
- Hamilton W, Lancashire R, Sharp D, Peters TJ, Cheng K, Marshall T: The risk of colorectal cancer with symptoms at different ages and between the

- sexes: a case-control study. *BMC Med* 7:17, 2009
28. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R: Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:2533-2547, 2007
  29. Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y, Sugimachi K: Hyperinsulinemia in patients with colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 52:76-78, 2005
  30. Godsland IF: Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci (Lond)* 118:315-332, 2010
  31. Komninou D, Ayonote A, Richie JP Jr, Rigas B: Insulin resistance and its contribution to colon carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 228:396-405, 2003
  32. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL: Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 94:972-980, 2002
  33. Trevisan M, Liu J, Muti P, Misciagna G, Menotti A, Fucci F: Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:937-941, 2001
  34. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR, Liu K: Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:385-391, 2002
  35. Saydah SH, Platz EA, Rifai N, Pollak MN, Brancati FL, Helzlsouer KJ. Association of markers of insulin and glucose control with subsequent colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12:412-418, 2003
  36. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA: Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 29:254-258, 2006
  37. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E: Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol* 46:279-284, 2009
  38. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS: Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N Engl J Med* 356:2131-2142, 2007
  39. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, Low M, Greenson JK, Rennert G: Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 352:2184-2192, 2005
  40. Yang X, So W, Ko GT, Ma RC, Kong AP, Chow CC, Tong PC, Chan JC: Independent associations between low-density lipoprotein cholesterol and cancer among patients with type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 179:427-437, 2008
  41. Wei EK, Ma J, Pollak MN, Rifai N, Fuchs CS, Hankinson SE, Giovannucci E: C-peptide, insulin-like growth factor binding protein-1, glycosylated hemoglobin, and the risk of distal colorectal adenoma in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:750-755, 2006