

REVIEW ARTICLE

## 비만과 췌장질환

김호각, 한지민

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

### Obesity and Pancreatic Diseases

Ho Gak Kim and Jimin Han

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Obesity is defined as BMI (calculated as weight in kg divided by height in m<sup>2</sup>) more than 30, and overweight is defined as BMI of 25-29.9. Obesity has been considered as a risk factor for pancreatic diseases, including pancreatitis and pancreatic cancer. Severe acute pancreatitis is significantly more frequent in obese patients. Furthermore, obese patients develop systemic and local complications of acute pancreatitis more frequently. The underlying mechanisms are increased inflammation and necrosis from increased amount of intra- and peri-pancreatic fat. In addition, obesity is a poor prognostic factor in acute pancreatitis, and overweight before disease onset appears to be a risk factor for chronic pancreatitis. Overweight and/or obesity are associated with greater risk of pancreatic cancer and younger age of onset. Physical activity appears to decrease the risk of pancreatic cancer, especially among those who are overweight. Long-standing diabetes increases the risk of pancreatic cancer. The pathogenic mechanism is that obesity and physical inactivity increase insulin resistance. In a state of hypersulinemia, increased circulating level of insulin-like growth factor-1 induces cellular proliferation of pancreatic cancer. Obesity is associated with negative prognostic factor and increased mortality in pancreatic cancer. However, there are controversies regarding the effects of obesity on long-term post-operative results in the patient with pancreatic cancer. (Korean J Gastroenterol 2012;59:35-39)

**Key Words:** Obesity; Overweight; Pancreatic diseases; Pancreatic neoplasms; Pancreatitis

## 서론

췌장암은 서양에서는 5번째 순위의 암 관련 사망률을 보이는 악성종양이다. 2008년에 발표된 한국중앙암등록본부 자료에 의하면 우리나라에서도 2003-2005년에 남녀를 합한 전체 암 발생의 2.6%로 9위를 차지하고 있으며, 인구 10만 명당 조발생률(crude incidence rate)은 7.1건이었다.

췌장암의 알려진 환경 위험인자로써는 흡연이 있으며<sup>1</sup> 그 외의 위험인자는 유병기간이 긴 당뇨 및 비만이 있다.<sup>2,3</sup>

과체중과 비만에 대한 역학조사에서 많은 종양이 관련이 있다고 보고되어 왔다. 자궁내막암, 폐경기 이후의 유방암, 신세포암, 남성에 있어서의 결장암, 식도의 선암 등은 비만이

위험인자임이 밝혀져 있다.<sup>4</sup>

그러나 비만과 췌장암의 관계는 아직 확실치 않다. 2003년의 메타분석에 의하면 전향적 연구에서 신체질량지수(BMI)는 췌장암의 위험인자로 약한 상관관계를 보여주었다.<sup>3</sup> 이 조사에서는 BMI가 1 kg/m<sup>2</sup> 증가하면 췌장암의 위험이 2% 증가하였다.

알코올과 담관결석이 급성췌장염의 가장 흔한 원인인데, 우리나라에서 급성췌장염의 빈도는 점차 증가하고 있고 고중성지방혈증, 비만 등의 증가가 췌장염이 증가하는 일부 원인이 되고 있다. 급성췌장염은 대부분 경한 경과를 보이며 저절로 회복되지만 약 10%에서는 국소 혹은 전신 합병증을 동반하는 중증 췌장염을 보이며, 비만이 있는 췌장염 환자의 상당

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김호각, 705-718, 대구시 남구 대명4동 3056-6, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Ho Gak Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 3056-6 Daemyeong 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea. Tel: +82-53-650-4041, Fax: +82-53-624-3281, E-mail: hgkim@cu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

수는 호흡부전이나 쇼크, 신부전과 같은 경과를 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>5,6</sup> 최근의 메타 분석에서도 비만이나 과체중이 급성췌장염의 나쁜 예후의 인자라고 보고하였다.<sup>7</sup>

이번 종설에서는 비만이 췌장암 발생 및 췌장염의 예후에 부정적 영향을 가지는지에 대하여 정리해 보고자 한다.

## 본 론

### 1. 비만, 과체중의 계측과 정의

비만의 정도를 계측하는 방법으로 흔히 BMI를 사용한다. BMI는 kg 단위의 체중을 키의 제곱으로 나눈 값이다(BMI = weight [kg]/height [m<sup>2</sup>]). 과체중(overweight)은 BMI가 25-29.9, 비만(obesity)은 30 초과를 의미한다. 이런 기준은 서양인에게 맞춘 기준으로 동양인에 대한 기준은 조금 다르다. World Health Organization Western Pacific Region 기준에 의하면 동양인에서 정상 체중은 18.5-22.9, 과체중은 23-24.9, 비만은 25 이상으로 되어있다. 서양 뿐만 아니라 우리나라에서도 비만 및 과체중이 점차 증가하고 있으나, 대부분의 연구가 서양인을 대상으로 하고 있어서 서양의 기준에 따라 비만과 과체중을 정의하고 있다. 이번 종설에서도 서양 기준에 따른 비만과 과체중을 다루고자 한다.

### 2. 비만과 췌장염

#### 1) 췌장염의 원인과 비만

알코올성 만성췌장염의 발병 당시 남성에서 과체중은 54.2%, 비만은 15%로 과체중이 만성췌장염의 위험인자가 된다.<sup>8</sup> 그 외에도 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia)이 1,000 mg/dL (11 mmol/L) 이상인 경우 급성췌장염이 발병할 수 있으며 고중성지방혈증은 비만, 당뇨병 등의 원인에 의해 초래되거나 악화될 수 있다.

그러나 비만이나 과체중은 급성췌장염의 직접적인 원인이기 보다는 급성췌장염의 중증도를 증가시키며 예후에 영향을 끼치는 인자로 인식되고 있다.<sup>9</sup>

#### 2) 중증도, 합병증, 치사율의 위험인자

많은 연구에서 BMI가 30을 초과한 경우 중증 급성췌장염의 위험이 커진다고 하였다. 다섯 개 연구 739명의 급성췌장염 환자를 대상으로 한 메타분석에서, BMI 30 이상의 비만인 경우 중증췌장염의 교차비(OR)는 2.9, 전신 합병증의 OR은 2.3, 국소 합병증의 OR은 3.8, 치사율은 2.1이었다.<sup>10</sup> 비만은 급성췌장염의 전신 혹은 국소 합병증을 일으키고 사망률을 높이는 위험인자라고 하였다.

급성췌장염 150명의 분석에서, 담석성 및 알코올성 급성췌장염이면서 비만을 가진 환자의 38%에서 합병증이 발생하여 정상체중의 21%에 비해 비교위험도(RR) 1.74로 더 흔하였고,

췌장 및 췌장주변 괴사도 비만이 있는 경우가 더 흔하였다(RR, 17.6% vs. 6%).<sup>11</sup> 비만의 정도에 따라 중증췌장염의 위험이 증가하여, 비만이 있으면 알코올성 췌장염에서는 RR이 5.3, 담석성 췌장염에서는 RR이 5.2였다.<sup>11</sup>

급성췌장염에서 비만이 예후에 끼치는 영향을 보기 위한 전향적 연구에서, 비만은 99명의 급성췌장염의 중증도를 예측하는 데 민감도 63%, 특이도 95%였으며, 알코올성 췌장염에서 중증췌장염은 모두 8명의 비만 환자에서 발생하였다.<sup>12</sup> 저자들은 췌장 주변과 후복막강의 지방침착이 췌장 주변 지방 괴사, 농양, 그리고 사망의 위험을 증가시킨다고 하였다.<sup>12</sup>

국내 연구에서는 BMI 18.5-22.9의 정상체중과의 비교에서 BMI 23 이상의 경우에 중증췌장염의 위험이 높고(p=0.003), 25 이상에서 중증도를 예측할 수 있으며(p<0.001), BMI 25-29.9의 과체중의 경우 전신 및 대사합병증이 더 많았다.<sup>13</sup>

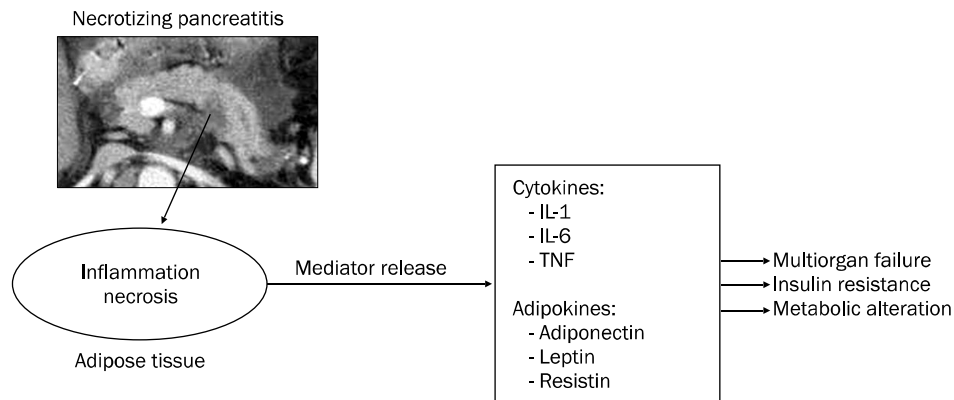
Frossard 등<sup>9</sup>은 비만이 중증췌장염의 위험인자로서의 실험적인 증거로 다음과 같은 몇 가지 가설을 제시하고 있다. 1) 비만 환자에서 췌장 내 염증이 증가하며, 2) 비만 환자는 췌장 내, 췌장 주변에 지방 침착이 많아서 괴사가 많이 일어나고, 3) 비만에서 췌장의 미세혈류가 비만이 없는 경우보다 낮아서 췌장에 허혈성 손상을 줄 수 있으며, 4) 마지막으로 비만이 있는 경우 폐나 횡경막 운동의 감소를 초래하여 저산소혈증을 더 쉽게 초래할 수 있다고 하였다. 중증 급성췌장염 환자의 혈청 내 신호전달매개 시토카인 단백질 조사에서 interleukin (IL)-1α, IL-1 수용체길항체(IL1-ra), IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 등이 비만이 있는 급성췌장염에서 증가되어 있었다.<sup>14</sup> 비만에서 췌장 주변 혹은 췌장 내의 지방이 증가하고 지방조직(adipose tissue) 내의 염증세포가 증가하면 췌장염증과 괴사의 빈도가 증가하며, 반대로 체중 감소는 지방조직의 염증을 호전시키고 항염증 시토카인인 IL-10, IL1-ra의 발현을 증가시킨다.<sup>15</sup>

복강 내 지방조직은 급성췌장염에서 다기관 부전(multiorgan failure, MOF)을 초래하는 데에 중요한 병태생리 기전의 역할이 있으며, 이는 췌장염과 관련된 이환율 및 치사율과 관련이 있다. 이에 대한 가설로 Schäffler와 Schölmerich<sup>16</sup>는 췌장 주변의 지방세포의 괴사는 다량의 시토카인(예를 들면 IL-1, IL-6, tumor necrosis factor)과 adipokine (예를 들면 adiponectin, leptin, resistin)을 분비하며 이들에 의하여 MOF, 인슐린 저항과 같은 대사 이상을 초래한다고 하였으며, 결국 췌장 주변 지방괴사의 정도가 췌장염의 중증도를 결정한다고 하였다(Fig. 1).

### 3. 비만과 췌장암

#### 1) 비만과 췌장암의 위험인자

높은 BMI나 부족한 육체적 활동이 췌장암의 발생과 연관이 있다는 여러 연구가 있다. 미국의 코호트 연구인 Profe-



**Fig. 1.** Hypothetical concept of the role of adipose tissue in acute pancreatitis (modified from Fig. 2 of reference 16). Peripancreatic and pancreatic necrosis in acute pancreatitis cause a release of highly active cytokines and adipokines from adipose tissue. Released cytokines and adipokines are responsible to multiorgan failure, insulin resistance, and metabolic alteration, which determine the morbidity and mortality of acute pancreatitis. IL-1, interleukin-1; IL-6, interleukin-6; TNF, tumor necrosis factor.

ssionals Follow-up Study and the Nurses' Health Study에 의하면 BMI가 30 이상인 경우는 23 미만인 경우보다 췌장암의 발생빈도가 높았다(RR, 1.72).<sup>17</sup> 또 다른 코호트 연구인 National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study에 의하면 BMI 18.5-25인 경우보다 35 초과인 경우에 췌장암의 발생 위험이 45% 더 높았다(RR, 각각 1.04, 2.02;  $P_{trend}=0.02$ ). 여성에서는 허리둘레가 췌장암 발생과 연관이 있는 경향을 보였다( $P_{trend}=0.04$ ).<sup>18</sup>

841명의 췌장선암 환자와 754명의 정상인의 환자-대조연구에서 과체중(BMI, 25-29.9)과 비만(BMI, 30 이상)에서는 당뇨병 유무와 상관없이 정상체중에서보다 젊은 나이에 췌장암이 발생했으며(OR, 2.58), 특히 여자보다 남자에서 이런 현상이 두드러졌다(OR 1.80 vs. 1.32). 췌장암 발생 평균 연령이 정상체중은 64세, 과체중에서는 61세, 비만에서는 59세였다( $p<0.001$ ). 과체중과 비만의 경우 췌장암 진단 후 생존율이 낮고 생존기간이 짧았다.<sup>19</sup>

2007년의 21개의 전향적 연구의 메타분석에서는 BMI가 5 kg/m<sup>2</sup>가 증가하면 췌장암의 발생에 대한 RR이 남자에서는 1.16 증가하며, 여자에서는 1.10이 증가하였다.<sup>4</sup> 즉 남녀 모두 BMI와 췌장암의 발생과는 연관성이 있었다.<sup>4</sup> 그보다 이전의 14개의 연구에 대한 메타분석에서도 BMI 30으로 비만인 경우가 BMI 22인 정상체중보다 췌장암 발생의 위험이 19% 증가하였다.<sup>3</sup>

국내의 연구에서도 10년 추적에서 당뇨병이 있는 경우에 췌장암에 의한 사망의 위험이 높았다(RR, 1.71).<sup>20</sup>

비만이 췌장암의 위험을 높이는 기전으로는, 복부지방이 많으면 인슐린에 반응(insulin sensitivity)이 떨어진다는 것을 들 수 있다. 즉 비만으로 인해 인슐린 저항이 생기는 것이다. 체중이 늘수록 더 많은 인슐린이 만들어지는데, 고인슐린

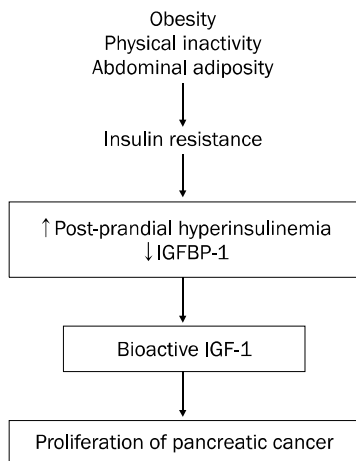
혈증(hyperinsulinemia)은 췌장암세포의 생성에 기여하는 동시에 췌장암세포의 진행을 빠르게 한다.<sup>18,21</sup> 인슐린 저항 이외의 비만의 췌장암 발생의 기전으로는 insulin-like growth factor (IGF)와 산화성 스트레스가 있다.<sup>22</sup> 췌장암 세포주에서 IGF-1과 IGF-1 수용체가 많이 발현되며 IGF-I 수용체를 통한 세포내 신호 전달로 인해 세포의 증식과 혈관생성이 초래된다. 또한 세포성 항산화물은 췌장종양 성장의 조절에 중요한 역할을 한다. 그 외에도 비만은 면역기능을 떨어뜨리기도 한다.

## 2) 육체활동과 췌장암

큰 키도 췌장암의 위험성과 관련이 있다고 하며(RR, 1.81), 중등도의 신체활동은 췌장암 발생위험도와 반비례한다고 한다(RR, 0.45). BMI 25 미만에서는 전체 신체활동성이 관련이 없으나 25 이상에서는 신체활동성과 췌장암의 발생과는 반비례한다(RR, 0.59). 즉 과체중에서 신체활동은 췌장암의 위험을 낮출 수 있다.<sup>17</sup>

신체활동과 췌장암의 발생에 관한 메타분석에 따르면 28개의 연구의 분석에서 전체 운동량이 높을수록(RR, 0.72), 직업적 활동성이 많을수록(RR, 0.75) 췌장암의 위험성은 낮아진다.<sup>23</sup> 그리고 통계 유의성은 없었으나 중등도의 활동에서 과도한 활동보다 췌장암의 발생이 더 낮은 경향을 보였다(RR, 0.79 vs. 0.97).

신체활동이 떨어지거나 비만이 있거나 특히 복부지방이 저명한 경우는 인슐린 저항이 발생할 위험이 있으며, 규칙적인 운동은 인슐린 민감도를 향상시키게 된다. 신체활동이 감소하여 혈중 인슐린과 C-peptide의 농도가 증가하면 결국 췌장암의 위험성이 증가한다. 비만이나 당뇨병에 의한 고인슐린혈증과 함께 IGF binding protein-1의 감소는 IGF-1의 활성화를 초래하고 이에 의한 비정상적인 세포증식으로 인해 췌장암의



**Fig. 2.** The influence of obesity and inactive activity to pancreatic cancer (modified from Fig. 1 of reference 22). Obesity, inactive physical activity and abdominal adiposity increase the secretion of insulin through insulin resistance. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) induces the secretion of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), which stimulates proliferation of pancreatic cancer cells.

위험성이 증가된다(Fig. 2).<sup>24</sup>

### 3) 비만과 췌장암 치료의 예후

비만이 있는 췌장암 환자에서 진단 당시에 정상체중 환자보다 병기가 더 진행되어 있으며 절제수술 후에도 결과가 더 나쁘다는 연구가 있었으나<sup>25</sup> 최근에는 수술의 성적이 좋아지면서 대체적으로 비만이 수술 후, 혹은 항암화학요법 후의 췌장암 환자의 생존율에 영향이 없다는 연구가 많다.<sup>26-28</sup> 췌장암으로 췌장십이지장 절제술(pancreaticoduodenectomy)을 받은 586명 중 BMI가 30 이상인 경우가 20.8%였으며 BMI가 높을수록 수술시간이 길고 수술 중 출혈도 많았으나 수술 후 장기간의 예후는 차이가 없었다.<sup>26</sup>

## 결론

BMI가 25-29.9이면 과체중, 30을 초과하면 비만을 의미한다. 비만은 췌장염과 췌장암을 포함하는 췌장질환의 위험인자라고 알려져 있다.

급성췌장염 중 중증 급성췌장염은 비만이 있는 환자에서 흔히 볼 수 있다. 즉 전신 합병증이나 국소 합병증을 더 흔히 일으킨다. 비만에서 췌장염의 예후가 나쁜 기전으로는 증가된 췌장 내 혹은 췌장 주변의 지방에서 염증반응이 더 심하게 일어나며, 증가된 지방조직은 지방괴사의 원인이 되기 때문이다. 그 외에도 비만은 급성췌장염의 나쁜 예후인자이며 췌장암 발생 시의 과체중은 만성췌장염 환자에서 위험인자가 된다.

과체중과 비만은 췌장암 발생의 위험인자이며 특히 조기에

발병하는 췌장암과 관련이 있다. 적절한 신체활동은 특히 발병 당시 과체중이 있는 경우에 췌장암 발병의 예방인자가 된다. 오래 지속된 당뇨병도 췌장암의 위험인자이다. 비만과 육체 비활동성이 췌장암을 초래하는 기전은 인슐린 저항에 의한 고인슐린혈증이 IGF-1의 혈중 농도를 높여 췌장암 세포의 증식을 초래한다는 것이다. 비만은 췌장암의 나쁜 예후와 관련이 있으며 췌장암의 치사율과 관련이 있다. 그러나 비만이 췌장암 수술 후의 장기간 성적에 영향이 있는지는 아직 논란이 있다.

## REFERENCES

1. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:535-545.
2. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:1605-1609.
3. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003;89:519-523.
4. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007;120:1993-1998.
5. Porter KA, Banks PA. Obesity as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1991;10:247-252.
6. Lankisch PG, Schirren CA. Increased body weight as a prognostic parameter for complications in the course of acute pancreatitis. *Pancreas* 1990;5:626-629.
7. Wang SQ, Li SJ, Feng QX, Feng XY, Xu L, Zhao QC. Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol* 2011;11:92-98.
8. Ammann RW, Raimondi S, Maisonneuve P, Mullhaupt B; Zurich Pancreatitis Study Group. Is obesity an additional risk factor for alcoholic chronic pancreatitis? *Pancreatol* 2010;10:47-53.
9. 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.
10. 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.
11. Suazo-Baráhona J, Carmona-Sánchez R, Robles-Díaz G, et al. Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1324-1328.
12. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP, Terblanche J, Marks IN. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993;80:484-486.
13. 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.
14. Sempere L, Martinez J, de Madaria E, et al. Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a

- worse prognosis in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008; 8:257-264.
15. Clement K, Langin D. Regulation of inflammation-related genes in human adipose tissue. *J Intern Med* 2007;262:422-430.
  16. Schäffler A, Schölmerich J. The role of adiponectin in inflammatory gastrointestinal diseases. *Gut* 2009;58:317-322.
  17. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001;286:921-929.
  18. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005;294:2872-2878.
  19. 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.
  20. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005;293:194-202.
  21. Suh S, Kim KW. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? *Diabetes Metab J* 2011;35:193-198.
  22. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 2007;132:2208-2225.
  23. O'Rourke MA, Cantwell MM, Cardwell CR, Mulholland HG, Murray LJ. Can physical activity modulate pancreatic cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2010;126: 2957-2968.
  24. Wolpin BM, Michaud DS, Giovannucci EL, et al. Circulating insulin-like growth factor binding protein-1 and the risk of pancreatic cancer. *Cancer Res* 2007;67:7923-7928.
  25. Hines OJ, Reber HA. Pancreatic surgery. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:460-465.
  26. Khan S, Sclabas G, Reid-Lombardo K, et al. Does body mass index/morbid obesity influence outcome in patients who undergo pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? *J Gastrointest Surg* 2010;14:1820-1825.
  27. Dandona M, Linehan D, Hawkins W, Strasberg S, Gao F, Wang-Gillam A. Influence of obesity and other risk factors on survival outcomes in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Pancreas* 2011;40:931-937.
  28. Tsai S, Choti MA, Assumpcao L, et al. Impact of obesity on peri-operative outcomes and survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a large single-institution study. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1143-1150.