

REVIEW ARTICLE

췌장암의 조기 징후로서의 새로 발병한 당뇨병

안젼마, 이종균

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

New-onset Diabetes as an Early Sign of Pancreatic Cancer

Jemma Ahn and Jong Kyun Lee

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

While long-standing diabetes is a risk factor of pancreatic cancer, new-onset diabetes could be a consequence of underlying pancreatic malignancy. About 30% to 50% of pancreatic cancer patients have new-onset diabetes. Because diabetes develops in preclinical or early stages of pancreatic cancer, it could serve as an excellent clue for early detection of pancreatic cancer. Insulin resistance associated with hyperglycemia and hyperinsulinemia by diabetogenic factors secreted from cancer cells have been suggested to be a possible mechanism of pancreatic cancer-induced diabetes. It is difficult to differentiate pancreatic cancer-induced diabetes from the more common type 2 diabetes. Although several clinical features and potential biomarkers have been investigated, optimal strategies and modalities to screen pancreatic cancer among the new-onset diabetes have not yet been fully determined. (*Korean J Gastroenterol* 2013;62:263-266)

Key Words: New-onset diabetes; Pancreatic cancer; Diabetogenic factor; Early detection

서론

췌장암은 5년 생존율이 5% 이하로 예후가 매우 나쁘다. 복통, 체중 감소, 황달과 같은 증상이 생기면 대부분 진행된 상태로 수술적 절제 가능성은 20% 이내이다. 절제한 경우도 미세 전이에 의한 재발이 많다. 절제가 불가능한 경우 시행하는 항암화학요법 및 방사선 치료도 아직 장기 생존율은 만족스럽지 못하다. 따라서 현재로서 췌장암 환자의 장기 생존을 기대할 수 있는 유일한 방법은 조기 발견하여 근치적 절제술을 시행하는 것이다. 췌장암의 조기 발견을 위한 수단으로 가장 주목을 받는 대상은 당뇨병이다. 췌장암이 발견될 당시 약 50-60%의 환자에서 당뇨병이 동반되어 있으며 그 중에서 과반수는 2년 이내에 새로 발생한 당뇨병(new-onset diabetes)이다. 따라서 이같이 새로 발생한 당뇨병은 췌장암의 이차적인 현상으로 이해되고 있으며 이런 관계를 잘 이용한다면 상

당수의 췌장암을 조기 발견하는 데 큰 도움이 될 수 있다. 따라서 본 고에서는 당뇨병과 췌장암의 관련성과 췌장암의 조기 발견에 당뇨병을 어떻게 이용할 수 있을지에 대한 최신 지견을 살펴보고자 한다.

본론

1. 췌장암의 위험 인자로서의 당뇨병

췌장암과 당뇨병의 관계에 대한 많은 역학 조사들에 의하면 당뇨병은 췌장암의 위험 요소로 인정되고 있으며, 메타 분석에 의하면 당뇨병 환자에서 췌장암에 대한 상대위험도(relative risk)는 1.5-2.0이다.¹⁻⁷ 췌장암의 위험 인자로서 관여하는 당뇨병은 10년 이상 장기적인 경우에 해당한다. 당뇨병의 유병기간이 짧은 경우에는 췌장암의 원인이라기보다는 이차적인 결과로 간주된다. 또한 당뇨병 치료제에 따라서도 췌

© 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: 이종균, 135-710, 서울시 강남구 일원로 81, 삼성서울병원 소화기내과

Correspondence to: Jong Kyun Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: jongk.lee@samsung.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

장암의 위험도가 차이 난다는 연구 결과가 많이 있다. 인슐린 또는 인슐린 분비촉진제를 사용한 환자는 췌장암 발생의 상대 위험도가 3.5-6.5로서 당뇨병 자체에 의한 췌장암 상대위험도보다 높다.^{8,9} 이는 인슐린 수용체를 통한 phosphatidylinositol-3 kinase/Akt (PI3K/Akt) 및 Ras/mitogen-activated protein kinase (Ras-MAPK) 경로 활성화로 설명된다.¹⁰ 반면에 인슐린에 대한 민감도를 향상시켜 당뇨병의 치료에 사용되는 메트포르민(metformin)은 췌장암을 비롯한 여러 종류의 암을 억제하는 효과가 있고 상대위험도는 0.30-0.77로 보고된다.^{11,12} Metformin은 liver kinase B1-AMP-activated protein kinase (LKB1-AMPK) 경로를 활성화시키고 mammalian target of rapamycin (mTOR)을 억제함으로써 단백 생성과 복제, 종양 발생을 억제하는 것으로 이해된다.¹³ 한편 인종, 흡연, 음주, 비만도(BMI)에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁻³ 그리고 당뇨병뿐만 아니라, 인슐린 저항성(insulin resistance) 증가, 내당능장애(impaired glucose tolerance)에서도 췌장암의 발생 위험성이 증가한다.^{2,14,15}

당뇨병이 췌장암 발생에 관여하는 기전에 대해서는 아직 완전히 밝혀지지 않았다. 하지만, 고혈당(hyperglycemia) 및 인슐린 저항성 증가로 야기되는 고인슐린혈증(hyperinsulinism)이 세포증식(cellular proliferation)을 유도하여 췌장암을 야기한다고 여러 연구들에서 제시되고 있다. 인슐린 관련 기전에 대해 좀더 자세히 살펴보면, 고인슐린혈증이 지속되면 인슐린의 세포분열촉진효과(mitogenic effect)에 의해 암 발생확률이 높아지며, insulin/insulin-like growth factor 1이 insulin receptor (IR) protein 활성화를 야기하고, 활성화된 IR 단백질은 PI3K/Akt/mTOR signaling 경로를 지속적으로 자극하여 췌장암을 유발시킨다.¹⁶⁻¹⁸ 또한 당뇨로 인한 고혈당이 epithelial growth factor (EGF) 및 EGF 수용체를 과발현, 과활성화시켜 췌장세포 분열을 더욱 유발하는 것으로 보고되고 있어 이 역시 췌장암의 요인으로 간주할 수 있다.¹⁹ 그 외 다른 기전으로는 당뇨병으로 야기되는 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine) 증가나 아디포넥틴(adiponectin)의 감소, 산화 스트레스(oxidative stress)의 증가가 세포 증식과 신혈관 생성 등을 통해 췌장암 발생을 야기할 수 있다고 보고되었다.^{2,20,21}

2. 췌장암의 결과로서의 당뇨병

당뇨병이 췌장암의 위험 인자인 동시에 그 결과물이라는 증거는 여러 연구에서 찾아볼 수 있다. 췌장암에 동반된 당뇨병의 약 반수는 발생한 지 2년 이내의 당뇨병이다. 당뇨병의 유병 기간과 췌장암 유병률과의 연구에 의하면 3년 이하의 당뇨병에서 대조군에 비해 췌장암 유병률이 의미 있게 증가하며 당뇨병의 유병 기간이 짧을수록 췌장암의 상대 위험도가

더 증가하였다.²² 또한 췌장암 절제술 후 혈당의 변화를 조사한 연구에서, 오래 전부터 있었던 당뇨병은 호전이 없으나 최근에 발생한 당뇨병은 반 이상에서 호전되었다는 연구 결과는 췌장암에 동반된 새로 발생한 당뇨병은 원인보다는 이차적 결과라는 가설을 뒷받침한다.^{23,24}

췌장암에 의해 유발된 당뇨병의 기전 역시 명확하지는 못한 실정이다. 췌장암으로 인한 췌장 선의 파괴(glandular destruction)와 베타 세포의 기능저하(β -cell dysfunction)로 인슐린 분비가 저하되고 암세포에서 분비된 당뇨병 유발인자(diabetogenic factor)에 의한 인슐린 저항성 증가가 당뇨병의 발생 기전으로 간주되고 있다. 그러나 작은 췌장암과 저단계 췌장암에서도 당뇨가 동반되고 췌장암이 발견되기 1, 2년 전에 당뇨가 먼저 발병한다는 점을 고려한다면 췌장암에 의한 국소적 효과보다는 체액성 효과(humoral effect)가 더 큰 영향력을 갖는다고 할 수 있다.^{22,23,25}

췌장암에서 분비되는 당뇨병 유발인자에 대한 많은 연구가 있었는데 유력하게 거론된 물질로는 islet amyloid polypeptide (IAPP, amylin), S-100A8 N-terminal 등이 있다.^{26,27} 하지만 IAPP를 췌장암의 생체 지표로 사용하기에는 민감도가 낮아 임상적인 유용성은 아직 입증되지 않았다.²⁸ 또한 microarray 분석에서 connexin 26, vanin-1, matrix metalloproteinase 9 등도 췌장암 유발 당뇨병에서 많이 발현되는 것이 밝혀졌다.^{29,30} 한편 pancreatic polypeptide (PP)는 췌장 두부에 많이 분포하면서 섭취한 영양분에 의해 즉시 반응하여 분비되어 간에서 인슐린 저항성을 조절하는 물질이다. 췌장암에서는 PP의 기본 수치는 정상이나 영양분에 의한 PP 분비 자극에 저하되어 있음이 밝혀졌다.^{31,32} 이러한 현상을 이용하면 제2형 당뇨병과 췌장암에 의해 발생한 당뇨병의 감별에도 도움을 줄 수 있어 현실적인 방법에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

3. 췌장암의 조기 지표로서의 당뇨병

췌장암에서 새로 발병한 당뇨병과의 관련성이 부각됨과 함께, 최근에는 역으로 새로 발병한 당뇨병을 췌장암의 조기 징후로 받아들이고 조기 발견의 도구로 이용하고자 하는 노력들이 있어왔다.^{2-4,22-24} 췌장암 환자의 약 1/3에서 2년 이내에 새로 발병한 당뇨병이 동반되고, 특히 당뇨병은 조기 췌장암에서도 동반되며 췌장암이 영상적 검사로 진단되기 수 개월 내지 2년 전에 먼저 발병하기 때문에 조기 진단의 중요한 단서가 될 수 있다. 그러나 당뇨병은 흔한 질환이고 50세 이상에서 새로 발병한 당뇨병 환자 중에서 췌장암의 빈도는 약 1%이기 때문에 새로 발병한 당뇨병 환자에 대해 모두 췌장암 선별검사를 하는 것은 아직 권장되고 있지 않다.

따라서 새로 발생한 당뇨병 환자 중에서 췌장암에 의해 유

발된 당뇨병의 가능성이 높은 환자군을 이차적으로 거를 수 있다면 보다 효율적인 선별검사가 가능하다. 이러한 방법으로는 증상, 임상적 특징, 생체 지표 등이 이용될 수 있다. 증상과 CA 19-9으로 이러한 목적을 조사한 연구에서 췌장암을 좀 더 많이 찾아내기는 했지만 대부분의 환자는 절제 불가능한 환자였다.^{33,34} 췌장암에 의한 증상이 나타나는 시기에서는 절제율이 낮고 CA 19-9도 병기에 의존하여 저단계 췌장암에서는 민감도가 낮기 때문이다. 새로 발생한 당뇨병 환자 중에서 일반적인 제2형 당뇨병과 췌장암에 동반된 당뇨병 환자를 비교 분석한 연구에 따르면, 새로 발병한 당뇨병 환자 중 췌장암을 동반한 군에서 나이가 더 많고, 평상시의 BMI가 낮으며, 체중감소가 동반되고, 당뇨병의 가족력이 적은 특징을 보였다. 이러한 특성을 조합하여 당뇨병의 가족력이 없는 환자 중에서 나이가 65세 이상이거나 체중 감소가 2 kg 이상이거나 평상시 BMI가 25 이하인 경우 췌장암의 확률이 의미 있게 높았고 새로 발병한 성인 당뇨병 환자 중에서 췌장암의 빈도가 1%라고 가정하면 위의 조합을 만족하는 경우 췌장암의 양성 예측률은 2.5%, 음성 예측률은 99.7%로서 췌장암의 이차적 선별검사 대상이 될 수 있겠다.³⁵ 췌장암에 의해 발생한 당뇨병을 일반적 제2형 당뇨병과 구분할 수 있는 생체 지표에 대하여 많이 연구되어 왔고 IAPP, S100A8 N-terminal, glucagon, somatostatin 등이 잠재적 지표로 관심을 끌었으나 임상적으로 이용되기에는 민감도가 낮거나 검증되지 않았다.

또한 당뇨병 환자에서 췌장암을 선별검사하는 방법에도 아직 논란이 있다. CT 촬영이 췌장암 진단에 가장 보편적으로 이용되지만 췌장암의 증상이 없는 단계의 작은 종양의 발견에는 아직 한계가 있고 방사선 노출의 문제로 선별검사 목적으로 사용하기에 적절치 못한 부분이 있다. 내시경 초음파가 작은 종양의 발견에 장점이 있고 방사선과 무관하기 때문에 유전성 또는 가족성 췌장암 등과 같은 고위험군의 선별검사 목적으로는 적합하나, 당뇨병에서 췌장암 선별검사 목적으로 사용하기에는 비용-효과 문제가 있고 시간과 인력이 많이 필요하다는 단점이 있다. 향후 새로 발생한 당뇨병 환자 중에서 췌장암을 선별검사할 수 있는 적절한 대상 선정, 효율적인 방법 및 전략에 대한 연구가 절실하다.

결 론

당뇨병은 췌장암의 원인인 동시에 결과이다. 10년 이상 오래된 당뇨병은 고인슐린혈증에 의한 췌장암의 위험 인자인 반면, 2년 이내에 새로 발생한 당뇨병은 췌장암 세포에서 분비되는 당뇨 유발 인자에 의한 인슐린 저항성 증가의 결과이다. 특히 췌장암의 30% 내지 50%에서 동반되는 새로 발생한 당뇨병은 췌장암의 초기 단계에서 나타나기 때문에 췌장암 조기

발견의 좋은 단서가 될 수 있다. 그러나 췌장암의 낮은 유병률을 고려하면 새로 발생한 당뇨병 환자를 모두 췌장암 선별검사 대상으로 삼는 것은 적절치 못하므로 고위험군을 거르는 노력이 필요하다. 또한 안전하고 비용-효과적인 선별검사 방법과 췌장암에 의해 유발된 당뇨병에 특이적인 생체 지표의 개발이 요망된다.

REFERENCES

- Li D, Tang H, Hassan MM, Holly EA, Bracci PM, Silverman DT. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control* 2011;22:189-197.
- Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol Carcinog* 2012;51:64-74.
- Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011;47:1928-1937.
- Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013;42:198-201.
- Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92:2076-2083.
- Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006;166:1871-1877.
- Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:1605-1609.
- Bonelli L, Aste H, Bovo P, et al. Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. *Pancreas* 2003;27:143-149.
- Maisonneuve P, Lowenfels AB, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Past medical history and pancreatic cancer risk: results from a multicenter case-control study. *Ann Epidemiol* 2010;20:92-98.
- Ding XZ, Fehsenfeld DM, Murphy LO, Permert J, Adrian TE. Physiological concentrations of insulin augment pancreatic cancer cell proliferation and glucose utilization by activating MAP kinase, PI3 kinase and enhancing GLUT-1 expression. *Pancreas* 2000;21:310-320.
- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-1305.
- Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-488.
- Rozengurt E, Sinnett-Smith J, Kisfalvi K. Crosstalk between insulin/insulin-like growth factor-1 receptors and G protein-coupled receptor signaling systems: a novel target for the anti-diabetic drug metformin in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:2505-2511.
- Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs

- CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1293-1300.
15. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005;294:2872-2878.
16. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:23-37.
17. Kornmann M, Maruyama H, Bergmann U, et al. Enhanced expression of the insulin receptor substrate-2 docking protein in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1998;58:4250-4254.
18. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008;8:915-928.
19. Han L, Ma Q, Li J, et al. High glucose promotes pancreatic cancer cell proliferation via the induction of EGF expression and trans-activation of EGFR. *PLoS One* 2011;6:e27074.
20. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:F9-F26.
21. Bao Y, Giovannucci EL, Kraft P, et al. A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:95-103.
22. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008;134:95-101.
23. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134:981-987.
24. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnquist HJ, Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993;80:1047-1050.
25. Tsuchiya R, Noda T, Harada N, et al. Collective review of small carcinomas of the pancreas. *Ann Surg* 1986;203:77-81.
26. Ding X, Flatt PR, Permert J, Adrian TE. Pancreatic cancer cells selectively stimulate islet beta cells to secrete amylin. *Gastroenterology* 1998;114:130-138.
27. Basso D, Greco E, Fogar P, et al. Pancreatic cancer-derived S-100A8 N-terminal peptide: a diabetes cause? *Clin Chim Acta* 2006;372:120-128.
28. Chari ST, Klee GG, Miller LJ, Raimondo M, DiMagno EP. Islet amyloid polypeptide is not a satisfactory marker for detecting pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2001;121:640-645.
29. Pfeffer F, Koczan D, Adam U, et al. Expression of connexin26 in islets of Langerhans is associated with impaired glucose tolerance in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2004;29:284-290.
30. Huang H, Dong X, Kang MX, et al. Novel blood biomarkers of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus identified by peripheral blood-based gene expression profiles. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1661-1669.
31. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology* 2011;11:279-294.
32. Magruder JT, Elahi D, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? *Pancreas* 2011;40:339-351.
33. Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, et al. A prospective pancreaticographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer* 2002;94:2344-2349.
34. Damiano J, Bordier L, Le Berre JP, et al. Should pancreas imaging be recommended in patients over 50 years when diabetes is discovered because of acute symptoms? *Diabetes Metab* 2004;30:203-207.
35. Lee JH, Kim SA, Park HY, et al. New-onset diabetes patients need pancreatic cancer screening? *J Clin Gastroenterol* 2012;46:e58-e61.