

비만과 갑상선결절의 역학

중앙대학교 의과대학 내과학교실

안화영

Epidemiologic Association between Obesity and Thyroid Nodules

Hwa Young Ahn

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Recently, the incidence of thyroid nodule has been rising due to the usage of ultrasonography in health check-up. Also, modern society is faced with increasing rates of obesity by sedentary life style and high caloric intake. Obesity is closely related to metabolic syndrome and insulin resistance. Insulin resistance leads to hyperinsulinemia, increased insulin-like growth factor 1 and alteration of adipocytokine level. These factors not only have a role in metabolic regulation, but they also have mitogenic effect in cell proliferation. Epidemiologic and clinical evidence about the association between obesity and thyroid nodule are reviewed in this section.

Key Words: Thyroid nodules, Obesity, Insulin resistance, Metabolic syndrome X

서론

성인 비만은 체질량 지수(body mass index, BMI) 혹은 허리둘레를 기준으로 정의하는데, 체질량 지수의 경우 체중(kg)을 신장(meter)의 제곱으로 나누어서 구하게 된다. 아시아에서는 체질량 지수가 25 kg/m^2 이상일 경우 비만으로 정의되며, 허리둘레의 경우 아시아 기준은 남자 90 cm, 여자 85 cm 이상일 경우 비만으로 정의하고 있다. 한국 비만의 유병률은 최근 통계에 따르면 2013년에 남자의 37.6%, 여자의 27.5%가 체질량 지수 25 kg/m^2 이상이며, 과체중(체질량지수 23 kg/m^2 이상)의 경우에도 남자 25.2%, 여자 20.3%로 대략 인구의 반 정도가 과체중 혹은 비만으로 나타났다.¹⁾ 과거에 비해 우리나라 비만율은 꾸준히 증가하는 추세를 보이고 있다.

갑상선결절은 촉진으로는 4-7% 정도가 발견되지만 부검으로 발견되는 결절은 약 50% 정도이고, 건강검진자를 대상으로 시행한 연구에서는 13-67%로 다양하게 나타나고 있다.²⁾ 그렇다면 매년 발생하는 갑상선결절의 신환 발생률은 어떠할까? 최근 건강검진에서 갑상선초음파를 시행하는 비율이 늘어나면서 신환의 발생률도 증가하는 것으로 알려져 있는데, 2012년 한국보건 의료원 발표자료에 따르면 인구 1000명당 갑상선결절의 발생률이 2008년 7.5명에서 2010년 8.7명으로 증가 추세를 보이는 것으로 나타났다.³⁾ 이러한 결절의 발생률 증가에 따라 갑상선암의 발생률도 증가추세를 보이고 있어, 10만 명당 발생률이 1999년에 7.2명이었던데 비해 2013년에는 71.3명까지 증가하여 연간 21.2%의 증가율을 보였다.⁴⁾

그렇다면 갑상선결절 혹은 암의 발생이 비만의 증가와 관련이 있는 것일까? 사실 갑상선암과 비만과의 관

Received October 11, 2016 / Revised April 27, 2017 / Accepted April 27, 2017

Correspondence: Hwa Young Ahn, MD, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Heukseok-ro 102, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea

Tel: 82-2-6299-3152, Fax: 82-2-6299-2017, E-mail: ahy0809@naver.com

Copyright © 2017, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© 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.

련성에 대해서는 이미 많은 연구들이 진행되었고, 어느 정도 관련성이 있을 것으로 여겨지고 있다. 최근 발표된 메타분석에 따르면, 체질량 지수 25 kg/m^2 이상인 경우 갑상선암의 위험도가 1.25배로 유의하게 증가하며, 체질량 지수 30 kg/m^2 이상인 경우 갑상선암의 위험도 1.55배로 더 증가하는 결과를 발표하였다.⁵⁾

그러나 갑상선암에 비해 갑상선결절과 비만의 관련성에 대해서는 아직까지 연구 결과들이 많지 않고, 비만의 지표 혹은 대사증후군, 인슐린 저항성과 갑상선결절의 관련성을 보는 등 연구 방법들도 다양하여, 여러 결과들에 대해 좀 더 자세히 살펴보기로 하겠다.

신체 측정값(anthropometric data)과 갑상선결절과의 관련성 연구

Cappelli 등⁶⁾이 2011년 발표한 연구 결과에 따르면 체질량 지수 40 kg/m^2 이상인 108명을 체질량 지수 30 kg/m^2 미만인 97명의 대조군과 비교하였을 때 갑상선결절의 유병률이 27.8%로 대조군이 71.7%인 것에 비해 유의하게 낮은 것으로 나타났다고 보고하였다. 그러나 이 연구에서는 대조군으로 설정된 사람들의 체질량 지수가 평균 27.0 kg/m^2 이기 때문에 과체중인 대상자들이 포함되어 있어 제한점이 있는 것으로 보인다. 2013년 최 등⁷⁾이 발표한 자료에 따르면, 3275명의 안성코호트를 대상으로 분석한 결과 남성에서는 체질량 지수에 따른 갑상선결절의 위험도가 1.049 (95% CI, 1.002-1.098), 허리둘레에 따른 갑상선결절의 위험도는 1.019 (95% CI, 1.003-1.036)로 나타났으나, 여성에서는 비만의 지표와 갑상선결절 사이에 유의한 관련성을 보이지 않는다고 보고하였다. 최근 중국에서 6793명을 대상으로 시행한 연구에서는 키, 체중, 체질량 지수, 체표면적 (body surface area, BSA)이 높을수록 결절의 위험도가 올라가는 것으로 발표하였으며, 이는 전체 대상자와 여성에서 유의하게 나타났다. 또한 건강검진 수진자 72,319명을 대상으로 Moon 등⁸⁾이 분석한 결과에 따르면 체질량 지수가 25 kg/m^2 이상인 경우 결절의 위험도가 유의하게 높은 것으로 나타났으며(OR 1.06, 95% CI, 1.02-1.09), 나이, 성별, 갑상선기능을 보정한 후에도 여전히 높은 위험도가 있는 것으로 나타났다. 허리둘레가 남자 90 cm, 여자 85 cm 이상인 경우 역시 갑상선결절의 위험도가 1.42 (95% CI, 1.37-1.47)로 높게 나타났고, 나이, 성별, 갑상선기능을 보정해도 마찬가지로 위험도가 높게 분석되었다.

이상의 결과들을 종합하면 비교적 대규모의 인원을

대상으로 시행한 연구들에서 비만의 지표와 갑상선결절의 위험도가 관련성이 있는 것으로 나타남을 알 수 있었다.

대사증후군과 갑상선결절과의 관련성 연구

대사증후군은 복부 비만, 고혈압, 고혈당, 이상지질혈증 등 심혈관질환의 여러 위험인자들을 한 개인이 동시에 3가지 이상 가지고 있을 때로 정의한다. 비만과 대사증후군은 매우 밀접한 관련이 있기 때문에 대사증후군을 이루는 여러 지표들과 갑상선결절의 위험도에 대해 분석한 연구 결과들을 살펴보도록 하겠다. 건강검진을 시행한 1990명의 대상자 중 대사증후군을 가지고 있었던 253명을 대사증후군이 없는 1737명과 비교했을 때 대사증후군을 가지고 있는 군에서 유의하게 갑상선결절이 있을 확률이 높게 나타났으며, 대사증후군을 구성하는 요소가 많을수록 결절의 유병률이 높아지는 것으로 나타나, 대사증후군과 갑상선결절은 밀접한 관련이 있음을 확인하였다.⁹⁾ 중국인을 대상으로 한 다른 연구에서도 큰 허리둘레와 높은 중성지방 수치를 보일수록 갑상선결절의 위험성이 유의하게 높아진다는 결과를 발표하였다.¹⁰⁾ 또 다른 연구에서는 278명의 대사증후군 그룹과 261명의 대사증후군이 없는 그룹을 비교했을 때 대사증후군이 있는 그룹이 갑상선결절의 유병률이 높고, 갑상선의 부피도 유의하게 크다는 결과를 발표하였으며, 다변량 분석에서 갑상선결절의 발생에 대해 고혈압의 위험도는 2.81 (95% CI, 1.84-4.31), 인슐린 저항성의 위험도는 1.87 (95% CI, 1.21-2.88)인 것으로 나타났다.¹¹⁾

정리하면 대사증후군이 있는 경우 갑상선결절의 위험도가 유의하게 높아지며, 각각의 구성 요소들 역시 갑상선결절의 위험도와 관련이 있을 수 있음을 확인할 수 있었다.

인슐린 저항성과 갑상선결절과의 관련성 연구

앞서 살펴본 바대로 대사증후군의 여러 요소들이 갑상선결절의 위험성과 관련이 있을 수 있는데, 인슐린 저항성의 경우 다른 악성 질환들과의 관련성이 이미 여러 연구들에서 밝혀진 바가 있다. 인슐린 저항성은 비만에 의해 표적기관이 인슐린의 작용에 대한 반응성이 감소하게 되면, 췌장에서 이를 보상하기 위해 더 많

은 인슐린을 생산하게 되고, 그러면서 고인슐린혈증 상태를 유지하게 되는 것을 말한다. 그런데, 장기간 고인슐린혈증 상태가 유지되면, 인슐린이 분열촉진물질(mitogen)로 작용하게 되면서 여러 암들(유방암, 대장암, 전립선암 등)을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 이러한 인슐린의 암 유발 기전은 mitogen-activated protein kinase 경로와 phosphoinositide-3 kinase/Akt 경로를 통해 유발된다.¹³⁾ 또한 인슐린 저항성의 간접 효과로 간에서의 insulin-like growth factor (IGF)-1 생산이 증가하는데, 이 역시 세포의 IGF-1 수용체에 작용하여 세포 성장을 유발하기 때문에 암의 발생 및 성장에 관여할 수 있다.¹⁴⁾

갑상선결절과 인슐린 저항성에 관련된 연구 결과를 살펴보면, Anil 등¹⁵⁾이 123명의 당뇨병 환자 및 156명의 당뇨 전 단계 환자와 114명의 정상 대조군을 비교해 본 결과 당뇨 전 단계 및 당뇨병 환자에서 갑상선결절의 유병률이 높고, 평균적인 갑상선의 부피도 큰 것으로 확인하였다. 또 다른 연구에서도 비만 여부에 상관없이 인슐린 저항성이 있는 군에서 인슐린 저항성이 없는 군에 비해 갑상선결절의 유병률이 유의하게 높았다.¹⁶⁾ IGF-1과 갑상선결절 관련 연구의 경우, 혈중 IGF-1을 측정하여 3군으로 나눈 후에 결절 및 고이터의 유병률을 비교해 본 결과 IGF-1 수치가 높을수록 결절 및 고이터의 위험도가 유의하게 증가하였다.¹⁷⁾

Adipocytokine과 갑상선결절의 관련성 연구

그렇다면 비만과 밀접한 관련이 있는 adipocytokine의 경우는 갑상선결절과 어떤 관련성이 있을까? 비만하게 되면 지방세포가 증가하게 되는데, 증가된 지방세포에서 leptin, resistin의 분비가 증가하고, 반대로 adiponectin의 분비가 감소하게 되며, 이로 인해 인슐린 저항성이 악화된다.¹⁸⁾ Leptin의 경우 인슐린과 마찬가지로 phosphoinositide-3 kinase/Akt 경로 및 MAPK 경로 등을 통해 세포의 증식을 촉진하게 되고, adiponectin의 경우 AMP-activated protein kinase (AMPK)를 활성화시키고 세포 성장을 억제하는 방향으로 작용하는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾ Marcello 등²⁰⁾이 발표한 결과에 따르면 대조군에 비해 갑상선결절 환자에서 adiponectin이 유의하게 낮았고, 갑상선암 환자에서는 양성 갑상선결절에 비해 더욱 adiponectin이 낮은 것으로 확인되었다. 그러나 leptin의 경우 갑상선암에서는 대조군보다 높게 측정되었고, 양성 갑상선결절군에서도 대

조군보다 높을 것으로 기대하였으나, 오히려 낮게 측정되어 예상과 다른 결과를 보였다.

낮은 adiponectin 및 높은 leptin 농도와 갑상선암과의 관련성이 몇몇 연구에서 보고되고 있으나,^{21,22)} 아직까지 갑상선결절과 adipocytokine의 관련성에 대해 발표된 연구들이 거의 없어, 관련성 확인을 위해서는 좀 더 많은 연구들이 필요할 것으로 보인다.

결론

지금까지 살펴본 바에 따르면 여러 연구들에서 비만 및 대사증후군, 인슐린 저항성은 갑상선결절의 발생 및 고이터 크기와 관련성이 있을 것으로 보인다. 그러나 대부분의 연구들이 환자대조군연구 혹은 단면연구로 진행되었기 때문에, 비만이 갑상선결절의 원인이라고 주장하기는 어렵다. 비만과 갑상선결절의 관련성에 대해서 확정하기 위해서는 전향적 코호트 연구 등 좀 더 많은 연구 결과들이 축적되어야 할 것으로 보인다. 또한 대부분의 연구들이 갑상선결절의 양성 또는 악성 여부를 구분하지 않고, 전체적인 결절에 대해 분석하였기 때문에, 확진된 양성 결절에 대해서 비만 및 대사증후군이 관련성이 있는지에 대한 연구가 추가적으로 필요할 것으로 보인다.

중심 단어: 갑상선결절, 비만, 인슐린 저항성, 대사증후군.

References

- 1) 통계로 보는 우리나라 비만 현황: 국립암센터 2016. p.1-34.
- 2) Chung JH. Prevalence of thyroid nodules detected by ultrasonography in adults for health check-up and analysis of fine needle aspiration cytology. *J Korean Endocr Soc* 2008;23(6):391-4.
- 3) 김수영, 현민경, 권진원, 김중희, 김지민, 심정임 등. 갑상선암의 건강검진 서비스 제공을 위한 근거 창출연구. *한국보건 의료연구원: 한국보건 의료연구원 연구보고서*. 2012. p.1-131.
- 4) 통계로 보는 암: 국가암정보센터. <http://www.cancer.go.kr> [cited April 29, 2017].
- 5) Schmid D, Ricci C, Behrens G, Leitzmann MF. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16(12):1042-54.
- 6) Cappelli C, Pirola I, Mittempergher F, De Martino E, Casella C, Agosti B, et al. Morbid obesity in women is associated to a lower prevalence of thyroid nodules. *Obes Surg* 2012;22(3):460-4.
- 7) 최훈성, 황보율, 김현규, 박도준, 박경수, 장학철 등. 초음파에서 발견되는 갑상선결절 및 갑상선암의 유병률: 지역사회 코호트 연구. *Proceeding of 2013 Korean Thyroid Association Meeting* 2013.8.13;122-122.

- 8) Moon JH, Lee JY, Shim JI, Hyun MK, Hwangbo Y, Kim TH, *et al.* Prevalence of thyroid nodules and their associating clinical parameters in healthy Korean population: a large scale, multicenter-based health checkup study. *Korean J Intern Med.* In press 2017.
- 9) Shin J, Kim MH, Yoon KH, Kang MI, Cha BY, Lim DJ. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules in healthy Koreans. *Korean J Intern Med* 2016;31(1):98-105.
- 10) Yin J, Wang C, Shao Q, Qu D, Song Z, Shan P, *et al.* Relationship between the Prevalence of Thyroid Nodules and Metabolic Syndrome in the Iodine-Adequate Area of Hangzhou, China: A Cross-Sectional and Cohort Study. *Int J Endocrinol* 2014;2014:675796.
- 11) Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, Tutuncu NB. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4): 599-605.
- 12) Inoue M, Tsugane S. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Endocr Relat Cancer* 2012;19(5):F1-8.
- 13) Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci* 2011;7(7): 1003-15.
- 14) Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev* 2015;95(3):727-48.
- 15) Anil C, Akkurt A, Ayturk S, Kut A, Gursoy A. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism* 2013;62(7):970-5.
- 16) Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid* 2008;18(4):461-4.
- 17) Volzke H, Friedrich N, Schipf S, Haring R, Ludemann J, Nauck M, *et al.* Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(10):4039-45.
- 18) van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(10):2569-78.
- 19) Hebbard L, Ranscht B. Multifaceted roles of adiponectin in cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28(1):59-69.
- 20) Marcello MA, Cunha LL, Batista FA, Ward LS. Obesity and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(5):T255-71.
- 21) Mitsiades N, Pazaitou-Panayiotou K, Aronis KN, Moon HS, Chamberland JP, Liu X, *et al.* Circulating adiponectin is inversely associated with risk of thyroid cancer: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):E2023-8.
- 22) Akinci M, Kosova F, Cetin B, Aslan S, Ari Z, Cetin A. Leptin levels in thyroid cancer. *Asian J Surg* 2009;32(4):216-23.