

당뇨병과 암

홍재원

인제대학교 의과대학 일산백병원 내분비내과

Diabetes and Cancer

Jae Won Hong

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Abstract

Diabetes mellitus and cancer are the most common life-threatening illnesses worldwide. Previous epidemiologic studies have suggested a strong association between increased risk of cancer and diabetes mellitus. Potential biological mechanisms underlying the relationship include obesity, hyperglycemia, hyperinsulinemia, chronic inflammation, and oxidative stress. The most common diabetes-related cancers are pancreatic cancer, hepatocellular cancer, breast cancer, endometrial cancer, and colorectal cancer. Special attention should be paid to diabetic patients using careful cancer screening and providing preventive anti-cancer strategies.

Keywords: Cancer; Diabetes mellitus; Screening

Corresponding author: Jae Won Hong

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea, E-mail: hjwcarrot@paik.ac.kr

Received: Jan. 11, 2023; Accepted: Feb. 13, 2023

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 © 2023 Korean Diabetes Association

서론

당뇨병과 암은 전 세계적으로 그 발생이 늘고 있으며 인류 건강에 큰 위협이 되는 질환이다. 이전 여러 역학 연구에서 당뇨병환자는 여러 악성 종양의 위험이 더 높다고 제시된 바 있다. 2형당뇨병 발생과 암 발생에는 공통적인 위험인자들이 있으나 아직 정확한 연결 고리에 대해서는 밝혀져 있지 않다. 게다가 일부 연구에서 당뇨병 치료제 자체가 악성 종양의 위험을 증가시키거나, 감소시킬 수도 있음을 시사하였다. 저자는 당뇨병 및 당뇨병 치료제와 악성 종양의 역학적 관련성 및 관련 기전을 살펴보고 임상적 중요성에 대해서 기술하고자 한다.

본론

1. 당뇨병과 암 발생에 대한 역학 연구들

2형당뇨병에서 간암, 췌장암, 자궁내막암 발생이 2배 이상 증가하며, 대장암, 직장암, 유방암, 방광암이 1.2~1.5배 증가하는 것으로 보고되고 있다[1]. 암 발생은 나이가 증가할수록 늘어나기 때문에 1형당뇨병과 암 발생의 연관성에 대한 연구는 많지 않지만, 1형당뇨병 환자에서도 간암, 췌장암, 신장암, 자궁내막암, 난소암이 더 증가하는 것으로 보고되었다[2].

1) 당뇨병과 대장암

그간 발표된 6개의 환자대조군연구와 9개의 코호트연구를 메타분석한 연구에서 당뇨병이 대장암을 약 1.43배 증가시키고, 직장암을 1.33배 증가시키는 것으로 나타났다[3].

2) 당뇨병과 췌장암

메타분석 결과 당뇨병은 췌장암을 약 1.5배 증가시키는 것으로 나타났으며, 우리나라에서 국민건강보험공단 자료를 이용하여 기저 공복혈당과 약 10년간의 암 발생 및 암으로 인한 사망을 조사한 연구에서는 정상혈당 범위에서도 혈당의 증가에 따라 췌장암의 발생과 췌장암으로 인한 사망이 증가하는

것으로 보고되었다[4].

3) 당뇨병과 간암

췌장에서 생성된 인슐린은 간문맥을 통해 간으로 이동하므로 간은 내재적으로 인슐린에 고농도로 노출된다. 또한 당뇨병과 관련된 지방축적, 비알코올지방간질환, 간경화증은 간암에 더 취약하게 만드는 요인이 된다. 미국에서 Surveillance Epidemiology and End-Results Program (SEER)-Medicare linked database 분석결과, 당뇨병이 있는 경우에 다른 위험인자들(B형간염, C형간염, 음주)을 보정한 후에도 간암 발생은 2~3배 증가하였다[5].

4) 당뇨병과 유방암, 자궁내막암

여성에서 당뇨병은 유방암과 자궁내막암을 증가시키는 것으로 알려져 있는데 이는 성호르몬 결합단백질의 감소로 인한 여성호르몬의 증가가 관여하는 것으로 생각하고 있다 [6,7].

5) 당뇨병과 전립샘암

남자에서 당뇨병은 오히려 전립샘암 발생을 감소시키는데 (진행전립샘암 제외), 이는 남성호르몬의 감소가 그 원인인 것으로 생각하고 있다[8].

6) 우리나라 역학연구

당뇨병과 암 발생에 대한 우리나라 연구로는 국민건강보험공단 자료를 이용해 10년간 추적한 암 발생과 암으로 인한 사망을 조사한 연구가 있다. 흡연과 음주량으로 보정 후 공복혈당이 증가함에 따라 전체 암 발생이 증가하는 것을 보여주었으며, 그 중 췌장암이 공복혈당과 가장 큰 연관성을 보였다. 남자에서는 식도암, 간암, 대장·직장암이, 여자에서는 간암, 자궁경부암이 공복혈당 정도와 연관성을 보였다. 또한, 2002~2013년 국민건강보험공단 자료를 바탕으로 한 연구에 따르면, 2형당뇨병 환자의 사망 원인은 악성 종양(24.8%), 당뇨병(22.0%), 뇌혈관질환(11.2%), 허혈성 심질환(6.2%), 기타(31.3%)로, 암이 당뇨병환자의 주된 사망 원인임을 알 수 있

다[9].

2. 당뇨병이 암 발생을 증가시키는 위험인자 및 기전

당뇨병과 암의 공통 위험인자들로는 고령, 남성, 잘못된 식사(포화지방산의 섭취, 가공된 곡류 섭취, 적은 섬유소 섭취), 신체활동량의 감소, 흡연, 음주 등이 있다[10]. 그러나 당뇨병 환자에서 암 발생위험이 증가하는 이유가 이런 공통 위험인자들 때문인지, 고혈당, 인슐린저항성 등 당뇨병 관련 대사장애 때문인지는 명확하지 않다.

1) 비만

당뇨병과 암 발생의 공통된 위험인자 중 가장 중요한 인자로 비만을 들 수 있다. 비만과 암은 전 세계적으로 그 발생이 늘고 있으며 인류 건강에 큰 위협이 되는 질환으로 그동안 두 질환 간의 연관성에 대한 많은 연구들을 통해 비만이 여러 종류의 암 발생을 증가시키는 것이 반복적으로 확인되고 있다. International Agency for Research on Cancer (IARC)는 2002년 비만과 관련된 암들을 발표하였는데 비만과 연관성이 확실한 암으로 대장암, 직장암, 폐경 후 유방암, 자궁내막암, 신장암, 식도선암을 열거하였다[11]. 2007년 World Cancer Research Fund (WCRF)는 대장암, 직장암, 폐경 후 유방암, 자궁내막암, 신장암, 식도선암과 함께 췌장암을 비만과의 연관성이 확실한 암으로 분류하였고 담낭암을 비만과 연관성이 있을 수 있는 암으로 분류하였다[12].

비만이 담석증을 잘 발생시키고 이에 따라 담낭암 발생이 증가할 가능성, 비만에 따라 위식도역류병이 증가하고 이에 따라 식도암 발생이 증가할 가능성, 비만에 따라 비알코올 지방간 발생이 증가하고 이에 따라 간암 발생이 증가할 가능성이 제시되고 있다. 인슐린, 인슐린유사성장인자, 성호르몬, 아디포카인 등이 비만과 암 발생의 연결 인자로 생각되고 있으며, 비만에 따른 만성염증 상태가 세포면역장애와 혈중 호르몬 변화를 초래해 암을 더 빠르게 진행시킬 수 있다는 가능성이 제시되고 있다.

2) 고혈당

고혈당 자체가 암을 유발할 가능성이 있다. 정상범위라 하더라도 혈당의 증가에 따라 암 발생이 증가하는 것이 이를 뒷받침하고 있다. 또한 고혈당은 세포 내 에너지조절 이상과 신체의 면역력 감소를 일으킨다. 여러 연구에서 고혈당은 많은 에너지를 필요로 하는 암세포에 충분한 포도당 공급원의 역할을 하고, 세포사멸에 대한 저항성 및 항암치료 저항성에 일부 역할을 하고 있다고 밝혀져 있다[13].

3) 인슐린저항성 및 고인슐린혈증

인슐린저항성으로 높은 혈중 인슐린 농도가 유지되면 인슐린유사성장인자와 인슐린수용체가 지속적으로 자극되어 단백질 합성과 세포증식이 일어나고 세포사멸은 억제된다. 또한 증가된 인슐린은 간접적으로 성호르몬결합글로불린을 감소시켜, 남성과 여성에서 에스트로겐 농도와 여성에서의 남성 호르몬 농도를 증가시킨다. 폐경기 여성에서 내재적 성호르몬의 증가는 유방암 및 자궁내막암 발생과 연관이 있다[14,15].

4) 산화스트레스 및 염증 매개 인자들

산화스트레스 생성은 고혈당에 민감하게 반응하여 세포 내 산화스트레스 반응 유전자가 과발현되며 DNA 손상을 일으킨다. 또한 여러 가지 염증 매개 인자들(지방산, IL-6, PAI-1, 아디포넥틴, 렙틴, TNF- α)이 암 발생과 진행에 관여한다[15].

3. 당뇨병환자에서 암 발생의 예방 및 선별검사

1) 암 발생의 예방

비만이 유방암, 대장암, 직장암, 자궁내막암, 췌장암, 식도암, 신장암, 담낭암, 간암과 연관되어 있으며, 신체활동량의 증가가 대장암, 유방암, 자궁내막암의 예방에 도움이 된다고 밝혀진 바 있다. 흡연은 후두암, 기도암, 기관지암, 폐암, 상부 위장관암, 방광암, 신장암, 췌장암, 백혈병, 간암, 자궁경부암의 발생을 증가시키며, 과도한 음주는 구강암, 인두암, 후두암, 식도암, 간암, 대장암, 직장암, 유방암의 발생을 증가시킨다는 보고가 있다. 따라서 암 발생의 위험을 줄이기 위해서는

당뇨병환자에게 권고되는 신체활동량 및 적정체중을 유지하고, 흡연 및 과다한 음주는 피해야 한다[16].

2) 암 선별검사

대부분의 2형당뇨병 환자들은 암 발생률이 증가하는 중년 혹은 노년이다. 치료방법의 발전으로 당뇨병환자의 기대여명이 급격히 증가하는 것을 고려하면 2형당뇨병 환자에서의 정기적인 암 선별검사는 강조되어야 한다. 2형당뇨병에서 더 자주 발생하는 것으로 보고된 간암, 췌장암, 자궁내막암, 대장암, 직장암, 유방암, 방광암에 대한 암 선별검사를 동일 연령대에서 권고되는 것보다 더 자주하는 것을 고려하여야 한다. 특히 그간의 메타분석에서 상대위험도가 2배 이상으로 보고되고 있는 간암, 췌장암, 자궁내막암의 경우 반드시 정기적인 검진을 하는 것을 권고한다[17].

4. 당뇨병 치료제와 암 발생

인슐린의 분열촉진효과(mitogenic effect)는 인슐린, 인슐린유사물질, 설폰닐유레아를 포함한 인슐린분비촉진제가 암 발생을 증가시킬 가능성을 시사하였으며, 특히 인슐린 글라진과 암 발생에 대한 잠재적인 연관성에 대해 많은 우려가 있었다[18,19]. 그러나 평균 추적관찰 기간이 6.2년이었던 ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) 연구에서 인슐린 글라진 치료군과 표준 치료군 사이에 심혈관질환이나 암 발생에는 차이가 없었다(위험비 1.00, 95% 신뢰구간 0.88~1.13, 유의확률 0.97) [20]. 이후 미국임상내분비학회와 미국내분비학회에서는 현재까지의 근거로 혈당강하제가 암 발생에 미치는 영향이 적거나 거의 없는 수준이기 때문에 현재 사용되고 있는 약물을 중단하지 말고 사용해도 된다고 보고하였다.

반대로, 그간 여러 연구들이 메트포민 등 인슐린저항성을 개선시키는 당뇨병 약제가 암 발생의 위험성을 감소시킬 수 있다고 긍정적으로 보고하고 있다. 스코틀랜드 코호트 연구에서 메트포민을 투여받은 환자군이 대조군에 비해 암 발생이 감소하는 것을 관찰하였다[21]. 유방암환자를 대상으로

한 후향 코호트연구는 메트포민 투여군에서 더 높은 관해율을 관찰하였다[22]. 최근 11개의 연구결과를 종합한 메타분석은 메트포민의 투여가 약 31%의 암 발생 감소를 보였다고 발표하였으며(95% 신뢰구간 0.61~0.79), 특히 췌장암과 간암에서 그 효과가 뚜렷하였다[23]. 그 밖에도 여러 연구에서 유방암, 대장암, 난소암 및 전립샘암에서의 메트포민의 항암 효과가 증명된 바 있다[24].

파이오글리타존과 방광암 발생과의 연관성에 대해서 논란이 있으나 최근 메타연구 및 대규모 무작위대조시험들에서는 방광암의 위험을 높이지 않는 것으로 보고되었다[25,26]. 그러나 유럽의약청(European Medicines Agency)에서는 안전을 위해 방광암 병력이 있는 환자에서는 파이오글리타존의 사용을 피하도록 권고하고 있다.

인크레틴기반요법(GLP-1수용체작용제와 DPP-4억제제)은 전 임상 및 관찰연구에서 췌장암과 갑상샘암의 발생에 대한 우려가 있었으나, 대규모의 전향적 임상연구에서는 췌장암 및 갑상샘암의 발생을 높이지 않았다[27]. 인크레틴기반요법은 2형당뇨병 치료에서 많은 부분을 차지하고 있으므로 추후에도 잠재적인 암 발생과 관련된 위험에 대한 연구가 필요하다.

SGLT2억제제는 46개의 무작위대조시험 메타분석에서 암 발생률은 높이지 않았으나, 비교적 최근에 임상에서 쓰이기 시작한 약이므로 암 발생과의 연관성에 대해서는 더 긴 추적관찰 기간이 필요하겠다[28].

결론

2형당뇨병에서 간암, 췌장암, 자궁내막암, 대장암, 직장암, 유방암, 방광암의 위험이 증가하며, 전립샘암의 위험은 감소한다. 당뇨병과 암 발생의 관련 기전은 인슐린저항성, 고혈당, 염증반응이 제시되고 있으며 두 질환 모두 고령, 비만, 잘못된식이습관, 운동부족과 같은 공통된 위험인자를 가지고 있다. 2형당뇨병에서 더 자주 발생하는 것으로 보고된 간암, 췌장암, 자궁내막암에 대한 암 선별검사를 동일 연령대에서 권고되는 것보다 더 자주하는 것을 고려해야 한다.

REFERENCES

1. Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Kręcicki T, Zatoński T. Diabetes and cancer: a review of current knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016;124:263-75.
2. Carstensen B, Read SH, Friis S, Sund R, Keskimäki I, Svensson AM, et al.; Diabetes and Cancer Research Consortium. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia* 2016;59:980-8.
3. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679-87.
4. Kim YJ, Oh CM, Park SK, Jung JY, Kim MH, Ha E, et al. Fasting blood glucose and risk of incident pancreatic cancer. *PLoS One* 2022;17:e0274195.
5. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005;54:533-9.
6. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 2007;8:395-408.
7. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007;50:1365-74.
8. Gong Z, Neuhaus ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1977-83.
9. Kang YM, Kim YJ, Park JY, Lee WJ, Jung CH. Mortality and causes of death in a national sample of type 2 diabetic patients in Korea from 2002 to 2013. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:131.
10. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
11. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC handbooks of cancer prevention volume 6. Weight control and physical activity. Lyon: IARC; 2002.
12. World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. 2nd ed. Washington, D.C.: American Institute for Cancer Research; 2007.
13. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 2014;38:330-6.
14. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, Noda M. Latest insights into the risk of cancer in diabetes. *J Diabetes Investig* 2013;4:225-32.
15. van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2569-78.
16. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S34-45.
17. Chuck KW, Hwang M, Choi KS, Suh M, Jun JK, Park B. Cancer screening rate in people with diabetes in the Korean population: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2009. *Epidemiol Health* 2017;39:e2017036.
18. Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009;52:1755-65. Erratum in: *Diabetologia* 2009;52:2469.
19. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term

- incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-54.
20. ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
21. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1620-5.
22. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3297-302.
23. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1451-61.
24. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1620-5.
25. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
26. Mehtälä J, Khanfir H, Bennett D, Ye Y, Korhonen P, Hoti F. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: a systematic literature review and meta-analysis of observational studies. *Diabetol Int* 2018;10:24-36.
27. Zhang Z, Chen X, Lu P, Zhang J, Xu Y, He W, et al. Incretin-based agents in type 2 diabetic patients at cardiovascular risk: compare the effect of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors on cardiovascular and pancreatic outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:31.
28. Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 2017;60:1862-72.