

REVIEW ARTICLE

## 비만과 대장암

나수영, 명승재

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

### Obesity and Colorectal Cancer

Soo-Young Na and Seung-Jae Myung

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Obesity worldwide is constantly increasing. Obesity acts as an independent significant risk factor for malignant tumors of various organs including colorectal cancer. Visceral adipose tissue is physiologically more important than subcutaneous adipose tissue. The relative risk of colorectal cancer of obese patients is about 1.5 times higher than the normal-weight individuals, and obesity is also associated with premalignant colorectal adenoma. The colorectal cancer incidence of obese patients has gender-specific and site-specific characteristics that it is higher in men than women and in the colon than rectum. Obesity acts as a risk factor of colorectal carcinogenesis by several mechanisms. Insulin, insulin-like growth factor, leptin, adiponectin, microbiome, and cytokines of chronic inflammation etc. have been understood as its potential mechanisms. In addition, obesity in patients with colorectal cancer negatively affects the disease progression and response of chemotherapy. Although the evidence is not clear yet, there are some reports that weight loss as well as life-modification such as dietary change and physical activity can reduce the risk of colorectal cancer. It is very important knowledge in the point that obesity is a potentially modifiable risk factor that can alter the incidence and outcome of the colorectal cancer. (Korean J Gastroenterol 2012;59:16-26)

**Key Words:** Obesity; Colorectal neoplasms; Colorectal adenoma

## 서론

세계보건기구(World Health Organization, WHO)에 의하면 1980년대 이후로 전세계적으로 비만 인구는 2배로 증가되었다. 2008년 기준으로 과체중(체질량지수[BMI]  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) 인구는 약 15억 명으로 추정되고 있으며, 비만(BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) 인구는 남녀 각각 2천만 명과 3천만 명으로 추정된다. 2003-2004년에 미국의 성인 비만 인구는 약 32%이며 과거와 비교하여 지속적으로 증가 추세에 있다.<sup>1</sup> 한국을 비롯한 아시아의 BMI 분류는 서양의 기준과는 달라야 한다는 주장도 있다. 2000년에 열린 WHO 서태평양지역회의의 정의에 의하면 서양에서 과체중으로 분류되는 BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>은 아시아

에서는 BMI 23-25 kg/m<sup>2</sup>에 해당되며, 비만으로 분류되는 BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 이상은 아시아에서는 BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 이상에 해당된다.<sup>2</sup> 우리나라도 이 기준에 따라 비만을 분류하고 있다. 질병관리본부의 국민건강영양조사 보고에 의하면 우리나라에서 BMI 25 이상인 성인 비만 인구는 1998년 26.0%에서 2001년 29.2%, 2005년 31.3%, 2009년 31.3%로 점차 증가하고 있다.<sup>3</sup>

국민건강에 있어서 비만의 중요성이 부각되는 이유 중의 하나는 비만이 식도, 췌장, 간, 유방, 자궁, 전립선, 신장, 임파선, 대장 등 여러 종류의 악성 종양과 관련이 있기 때문이다.<sup>4-10</sup> 2010년에 발표된 유럽의 다국가 분석 연구에서는 과체중(BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>)이 남자와 여자 각각 전체 발생암의

© 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: 명승재, 138-736, 서울시 송파구 풍납2동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

Correspondence to: Seung-Jae Myung, Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 388-1, Pungnap-2dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-3917, Fax: +82-2-3010-8024, E-mail: sjmyung@amc.seoul.kr

Financial support: This research was supported by the Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (NRF) funded by the Korean government (MEST) (No. 2011-0019619, 2011-0019632) and a grant from KRIBB Research Initiative Program. Conflict of interest: None.

**Table 1.** Summary of Meta-analysis Studies Investigating the Risk of Colorectal Cancer with Obesity

Study	Subjects	Site	Obesity index	Sex	Relative risk (95% CI)
Moghaddam et al. <sup>14</sup>	26 studies	C + R	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) ≥ 30 vs. < 25	M + F	1.19 (1.11-1.29)
	(18 cohort +	C + R		M	1.41 (1.30-1.54)
	8 case-control)	C + R		F	1.08 (0.98-1.18)
	8 cohort	C + R		M + F	1.45 (1.31-1.61)
Renehan et al. <sup>10</sup>	22 studies	C	WC: highest vs. lowest level	M	1.24 (1.21-1.28)
	19 studies	C	↑ per 5 kg/m <sup>2</sup>	F	1.09 (1.05-1.14)
	18 studies	R	↑ per 5 kg/m <sup>2</sup>	M	1.09 (1.06-1.12)
	14 studies	R	↑ per 5 kg/m <sup>2</sup>	F	1.02 (0.99-1.04)
Larsson and Wolk <sup>16</sup>	23 cohort	C	↑ per 5 kg/m <sup>2</sup>	M	1.30 (1.25-1.32)
	20 cohort	C	↑ per 5 kg/m <sup>2</sup>	F	1.12 (1.07-1.18)
	15 cohort	R	↑ per 5 kg/m <sup>2</sup>	M	1.12 (1.09-1.16)
	13 cohort	R	↑ per 5 kg/m <sup>2</sup>	F	1.03 (0.99-1.08)
	5 cohort	C	↑ per WC 10 cm	M	1.33 (1.19-1.49)
	3 cohort	C	↑ per WC 10 cm	F	1.16 (1.09-1.23)
	3 cohort	R	↑ per WC 10 cm	M	1.12 (1.03-1.22)
	2 cohort	R	↑ per WC 10 cm	F	1.09 (0.99-1.20)
	4 cohort	C	↑ per 0.1 W/H	M	1.43 (1.19-1.71)
	4 cohort	C	↑ per 0.1 W/H	F	1.20 (1.08-1.33)
	3 cohort	R	↑ per 0.1 W/H	M	1.22 (1.81-1.83)
	2 cohort	R	↑ per 0.1 W/H	F	1.15 (0.95-1.39)
Dai et al. <sup>17</sup>	4 cohort	C + R	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) ≥ 25 vs. 18.5-25	M	1.37 (1.21-1.56)
	5 cohort	C + R	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) ≥ 25 vs. 18.5-25	F	1.07 (0.97-1.18)
	5 cohort	C	WC: highest vs. lowest quantile	M	1.68 (1.36-2.08)
	3 cohort	C	WC: highest vs. lowest quantile	F	1.48 (1.19-1.84)
	2 cohort	R	WC: highest vs. lowest quantile	M	1.26 (0.90-1.77)
	1 cohort	R	WC: highest vs. lowest quantile	F	1.23 (0.81-1.86)
	3 cohort	C	W/H: highest vs. lowest quantile	M	1.91 (1.46-2.49)
	4 cohort	C	W/H: highest vs. lowest quantile	F	1.49 (1.23-1.81)
	1 cohort	R	W/H: highest vs. lowest quantile	M	1.93 (1.19-3.13)
	1 cohort	R	W/H: highest vs. lowest quantile	F	1.20 (0.81-1.78)

C, colon; R, rectum; M, male; F, female; WC, waist circumference; W/H, waist-hip ratio.

3.2%, 8.6%에서 원인으로 작용한다고 보고하였다.<sup>11</sup> 최근에는 비만이 여러 악성종양의 예방 가능한 인자로서 인식되고 악성 종양의 예후도 변화시킨다는 연구결과들이 발표되면서 그 중요성이 더욱 부각되고 있다.

한편, 소화기계 종양의 일부로서 대장암 및 대장선종이 비만과 관련이 있다는 것은 이미 많은 연구를 통해 밝혀졌으며, 최근 우리나라에서 비만 인구의 증가와 더불어 대장암의 발생률이 증가하는 것도 이와 맥락을 같이 한다. 우리나라에서 1998년부터 2004년까지의 검진 환자를 대상으로 분석한 자료에 의하면 대장선종의 유병률은 21.9%로 과거에 비하여 증가하고 있는 추세를 알 수 있다.<sup>12</sup> 비만이 대장암의 발생을 촉진시키는 기전에 관해서는 아직 정확히 설명할 수는 없지만 최근 몇 가지 가설들이 소개되고 있고, 이들은 암 예방을 위하여 매우 중요하다고 할 수 있다. 이번 논문에서는 비만과 대장암이라는 주제로 비만이 대장암에 미치는 영향, 기전, 예후 등에 대하여 고찰하고자 한다.

## 본 론

### 1. 비만과 대장암

비만이 대장암과 관련이 있다는 가설은 이미 많은 연구들을 통해 검증이 되었다(Table 1). Renehan 등<sup>11</sup>이 2010년 발표한 유럽의 다국가 분석 연구에서는 대장암 환자에서 과체중(BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>)이 남자에서는 16%, 여자에서는 2.6%에서 원인이 된다고 보고하였다. 미국에서도 비슷한 연구가 있었는데, 14.2%의 대장암 환자가 과체중(BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>)에 원인이 있다고 보고하였다.<sup>13</sup> Moghaddam 등<sup>14</sup>이 31개의 연구를 분석하여 2007년 발표한 메타-분석연구에서는 남자의 경우 정상 BMI 사람들에 비하여 비만(BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) 환자들에서 대장암의 발생이 1.41배(95% CI, 1.30-1.54) 높았으며 여자에서는 차이가 없었음을 보고하였다. 여자만을 대상으로 한 또다른 대규모 전향적 연구에서는 비만(BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)이 대조군(BMI < 21 kg/m<sup>2</sup>)에 비하여 대장암의 발생이 1.45배(95% CI, 1.02-2.07) 증가한다는 보고가 있었다.<sup>15</sup>

특징적인 것은 대장암 발생의 위험률이 성별에 따른 차이를 보이며 남자에서 위험성이 더 증가한다는 것이다. 앞서 언급한 Moghaddam 등<sup>14</sup>의 메타-분석 연구에서도 여자의 경우에는 비만과 대장암의 위험률이 통계적 차이를 보이지 않았다. Renehan 등<sup>10</sup>이 29개의 코호트 연구를 분석한 메타-분석 연구에서도 BMI가 5 kg/m<sup>2</sup> 높아질 때마다 대장암의 발생률은 남자에서 1.24배(95% CI, 1.20-1.28), 여자에서는 1.09배(95% CI, 1.05-1.13) 높아짐을 보고하였고, 직장암에서는 남성에서만 1.09배(95% CI, 1.06-1.12) 발생률이 높았고 여자에게는 유의한 차이가 없었다.

비록 BMI가 비만도를 측정하는 지표로서 일반적으로 가장 많이 사용되기는 하지만, 생리학적인 관점에서 보면 대장암의 발생에 직접적으로 영향을 미치는 것은 피하지방보다는 복부 비만이다. 복부비만의 척도로는 허리둘레와 허리/엉덩이 비율이 일반적으로 사용되고 있다. 비록 아직까지 전 세계적으로 보편화된 허리둘레 및 허리/엉덩이 비율에 따른 위험도 분류는 없지만, 미국국립보건원에서는 남자의 허리둘레가 102 cm 이상인 경우, 여자의 허리둘레가 88 cm 이상인 경우를 각각 비만에 따른 고위험군으로 분류하고 있으며, 이와 관련해서는 여러 메타-분석 연구가 진행되어 이를 뒷받침하고 있다. Moghaddam 등<sup>14</sup>이 31개의 논문을 분석한 메타-분석 연구에서는 가장 높은 허리둘레 군이 가장 낮은 허리둘레 군에 비해 대장암의 발생률이 1.45배(95% CI, 1.31-1.61) 높았다. Larsson과 Wolk<sup>16</sup>가 발표한 메타-분석에서는 허리둘레가 10 cm 증가할 때마다 남자와 여자에서 각각 대장암이 33% (95% CI, 1.19-1.49), 16% (95% CI, 1.09-1.23) 증가하였고, 허리/엉덩이 비율이 0.1 증가할 때마다 남자와 여자에서 각각 대장암이 43% (95% CI, 1.19-1.71), 20% (95% CI, 1.08-1.33) 증가하였다. Dai 등<sup>17</sup>이 보고한 메타-분석에서는 허리둘레 최상위군과 최하위군을 비교하였을 때 남, 녀 각각 대장암 발생률이 68% (95% CI, 1.36-2.08), 48% (95% CI, 1.19-1.84)로 증가하였고, 허리/엉덩이 비율에서는 최상위군에서 남, 녀 각각 대장암이 91% (95% CI, 1.46-2.49), 49% (95% CI, 1.23-1.81) 증가하였다. 한편, 복부비만과 직장암 발생의 위험성은 남자에서만 약한 상관관계를 갖는 것으로 보고되고 있다.<sup>16,17</sup>

그 외 비만과 대장암의 위험성에 관한 연구들 중에는 비만한 사람들이 정상인에 비하여 대장암 선별검사를 잘 받지 않는다는 연구결과가 있었으며,<sup>18,19</sup> 비만한 사람들에서 대장내시경 시 대장정결이 더 좋지 않았다는 연구결과도 있었다.<sup>20</sup>

## 2. 비만과 대장선종

대장선종은 대장암의 전암병변으로 잘 알려져 있으며, 비만이 대장선종의 발생과 관련이 있다는 많은 보고들이 있어 비만은 대장암 전암병변의 예방을 위해 중요한 의미를 가진다

고 하겠다.<sup>21-44</sup> 그러나 비만에 의한 발생률이 대장암의 역학에서는 남성에서 더욱 두드러진 반면, 대장선종에서는 성별에 따라 일관적으로 보고되지 않는다. BMI 최상위 사분위수인 여성의 대장선종 발생률이 최하위 사분위수 여성보다 2.1배(95% CI, 1.1-4.0) 높지만, 남자에서는 유의한 차이가 없었던 연구가 있었고,<sup>26</sup> 이후 여러 코호트 연구에서도 대장선종의 발생률 증가는 비만한 여자에서는 통계적 차이가 있었지만, 남자에서는 유의한 차이가 없었다.<sup>25,32</sup> 프랑스에서 17,000명 이상의 여성을 대상으로 시행된 대규모 전향적 횡단연구(cross-sectional)에서는 BMI가 1 kg/m<sup>2</sup> 증가할 때마다 대장선종이 1.03배(95% CI, 1.01-1.04) 증가함을 보고하였고,<sup>27</sup> 미국에서 여성을 대상으로 시행된 연구에서도 이와 비슷한 결과를 보였다.<sup>24,29</sup> 반면, 이와 반대되는 내용을 보고한 연구도 있다. 일본에서 시행한 연구에서는 남자에서 비만인 경우(BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) 그렇지 않은 사람들에 비하여 대장선종의 발생률이 1.34배(95% CI, 1.17-1.54) 높았으나 여자에서는 통계적인 차이를 보이지 않았다.<sup>23</sup> 우리나라의 연구는 일본의 것과 비슷한 결과를 보였는데, 비만한 남자(BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>)에서 정상(BMI  $< 23$  kg/m<sup>2</sup>)에 비하여 대장선종의 발생률이 1.76배(95% CI, 1.00-3.11) 높았으나, 여자에서는 의미있는 차이가 없었다.<sup>34</sup> 이처럼 대장선종에서 성별에 따른 발생률이 연구마다 다르게 보고되는 이유는 명확하지 않지만, 가능한 가설로는 나이나 비스테로이드성 소염제 사용 등의 여러 가지 다른 변수들이 작용하기 때문일 것으로 생각된다.<sup>45</sup>

비만은 대장선종의 발생뿐만 아니라 대장선종의 성장과도 관계가 있다. 검진 목적의 대장내시경 검사를 보면 비만한 사람에서 그렇지 않은 사람들보다 진행성(advanced) 대장선종의 발견율이 더 높게 보고된 것이 그 근거이다. 2,000명 이상의 대장내시경을 대상으로 한 전향적 연구에서는 비만 환자에서 정상 BMI군보다 진행성 대장암의 발견율이 2.1배(95% CI, 1.3-3.3) 높았다.<sup>35</sup> 미국에서 재향군인들을 대상으로 시행한 후향적 연구에서는 BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 이상의 비만 환자에서 BMI가 1 kg/m<sup>2</sup> 증가할 때마다 진행성 대장선종의 발생률이 1% 증가한다는 것을 보고하였는데, 이는 나이, 비스테로이드성 소염제의 사용, 가족력 등을 보정한 결과였다.<sup>22</sup> 물론 이와 반대되는 연구결과도 있었다. 노르웨이에서 7,000명을 대상으로 시행된 한 횡단연구에서는 비만이 비진행성 대장선종의 발생에서만 위험인자로서 유의한 차이를 보였고 진행성 대장선종의 발생에서는 통계적 차이를 보이지 않았다.<sup>21</sup>

대장암에서와 마찬가지로, 복부비만은 피하지방에 비하여 생리학적으로 대장선종의 발생에서 중요한 위험인자이다. 이와 관련해서는 우리나라에서 발표된 많은 연구가 있다. 저자의 기관에서 200명의 건강진단 환자들을 대상으로 한 전향적 연구에서는 CT로 복부비만을 측정하였을 때 복부비만이 심

한 환자( $\geq 136.61 \text{ cm}^2$ )에서 복부비만이 거의 없는 환자( $< 67.23 \text{ cm}^2$ )에 비하여 대장선종의 발생률이 4.07배(95% CI, 1.01-16.43) 높았다.<sup>46</sup> 하지만, 이 연구에서 허리둘레는 통계적 차이를 보이지 않았다.<sup>46</sup> 한편, 2009년 Kim 등<sup>34</sup>이 발표한 530명 대상의 환자-대조군 연구에 의하면 허리둘레가 긴 사람들(한국 기준, 남자  $\geq 90 \text{ cm}$ , 여자  $\geq 80 \text{ cm}$ )에서 남자(OR, 2.74; 95% CI, 1.66-4.51), 여자(OR, 2.58; 95% CI, 1.08-6.12) 모두 대장선종의 발생률이 높았고, BMI를 교정한 후에도 이와 비슷한 결과를 보였다. 2010년 Kang 등<sup>47</sup>이 발표한 2,000명 이상의 횡단, 환자-대조군 연구에서는 CT로 복부비만을 측정하였을 때 최상위 오분위수 복부비만 환자들이 최하위 오분위수 사람들에 비해 대장선종 발생률이 3.09배(95% CI, 2.19-4.36) 높음을 보고하였다.

대사증후군과 대장선종의 연계성에 대한 연구도 우리나라에서 몇몇 보고된 바가 있다. 2007년 Kim 등<sup>48</sup>이 발표한 논문에서 의하면 대사증후군 환자에서 대장선종의 발생률이 정상인에 비해 1.5배(95% CI, 1.18-1.93) 높았고, 특히 진행성 선종에서는 1.99배(95% CI, 1.41-3.46)로 더 높은 관련성을 보였다. 한 국내 연구에서는 복부비만이 단순히 대장선종의 발생률과도 관계가 있음(10.6% vs. 4.7%,  $p < 0.001$ )을 보고하기도 하였다.<sup>49</sup>

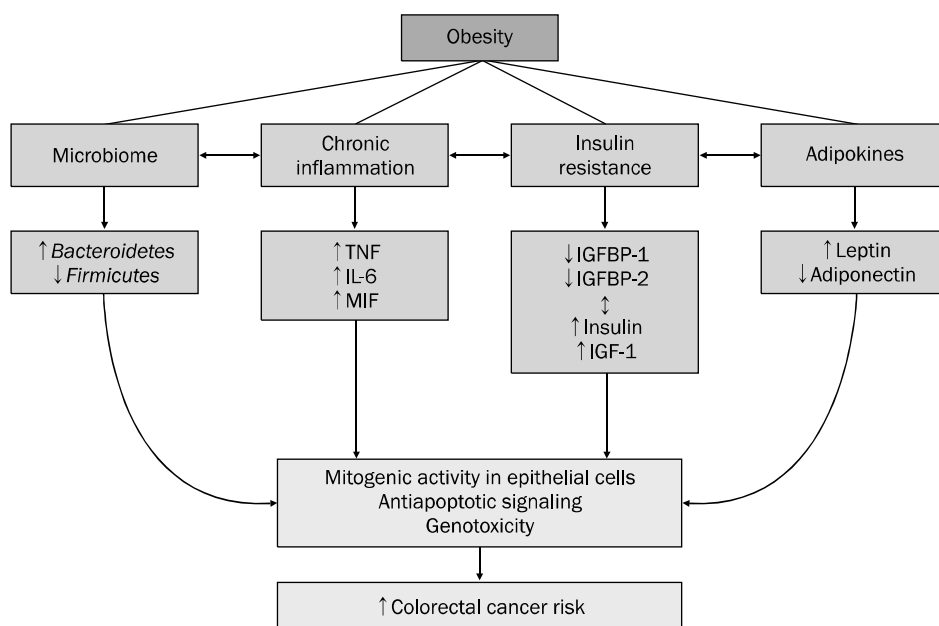
비만은 또한 대장선종의 재발률과도 관계가 있다는 보고가 있다. 7개의 전향적 연구자료를 종합한 한 연구에 의하면 비만한( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) 남자에서 대장선종의 재발이 더 높았으나(OR, 1.36; 95% CI, 1.17-1.58), 여자에서는 통계적 차이를 보이지 않았다.<sup>50</sup>

### 3. 비만과 대장암 기전

비만이 대장에서 종양을 유발하는 데에는 여러 가지 기전이 작용할 것으로 생각되고 있다(Fig. 1). 그 중 최근 주목을 받고 있는 몇 가지 가설에 대해 언급하고자 한다.

#### 1) 인슐린-대장암 가설

인슐린 저항성 환자에서는 만성적인 고인슐린혈증이 발생하게 된다. 혈중 고인슐린은 간에서의 인슐린유사성장호르몬 결합단백질(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP) 합성을 저해하고 이는 혈중 인슐린유사성장호르몬(insulin-like growth factor, IGF)의 증가를 유발하게 된다.<sup>51</sup> BMI는 혈중 인슐린 및 IGF-1의 농도와 선형의 상관관계를 갖지는 않지만 비만한 환자에서 인슐린과 IGF-1은 높은 수치를 유지하고 IGFBP-1, IGFBP-2 수치는 감소한다.<sup>51</sup> IGF-1은 여러 가지 면에서 종양의 형성에 유리한 세포환경의 변화를 초래하고 인슐린과 IGF-1의 증가는 직접적으로 세포자멸을 억제하며 세포분열을 촉진한다.<sup>51</sup> 또한 종양세포의 증식 및 성장을 촉진하고 전이에도 관여한다.<sup>52-54</sup> 말단비대증 환자에서 처럼 성장호르몬 치료를 받은 사람들에서 악성 종양의 발생이 증가하였다는 연구나,<sup>53</sup> 스웨덴의 남성을 대상으로 한 환자-대조군 연구에서 당뇨병 환자에서 대장암(RR, 1.53; 95% CI, 1.02-2.29) 및 직장암(RR, 1.79; 95% CI, 1.18-2.73)의 발생률이 더 높았다는 보고는<sup>55</sup> 인슐린과 IGF-1이 비만과 연관된 대장암의 발생에 영향을 미친다는 것을 의미한다. 이에 대한 실험실적 연구는 매우 빈약한 수준이지만, 임상적 분야에서는 몇몇 의미있는 연구가 있었다. 남자만을 대상으로 한 환자-대조군 연구에서 혈장 IGF-1의 최상위 오분위수의 경우 최하위



**Fig. 1.** Mechanisms linking obesity with colorectal cancer. TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; MIF, macrophage migration inhibitory factor; IGF, insulin-like growth factor; IGFBP, IGF binding protein.

오분위수에 비하여 대장암의 발생률이 2.51배(95% CI, 1.15-5.46) 높다는 보고가 있었으며,<sup>66</sup> 또 다른 남녀 모두를 대상으로 한 환자-대조군 연구에서는 IGF-1과 IGF-2 수치 모두 상위 절반 이상에 포함되는 경우 대장암의 발생률이 5.2배(95% CI, 1.0-26.8) 높았다는 보고가 있었다.<sup>67</sup> 그리고, 5개의 연구를 분석한 메타-분석 연구에서는 IGF-1의 수치가 높은 경우 대장암의 발생률이 높다고(OR, 1.58; 95% CI, 1.11-2.27) 보고하였다.<sup>68</sup>

하지만 IGF-1과 대장선종 발생의 위험성에 대한 결과는 연구마다 다르게 보고하고 있다. Renehan 등<sup>69</sup>이 2001년 발표한 연구에 의하면 혈중 IGF-1과 IGFBP-3의 농도는 진행성 대장선종의 발생 위험과 관계가 있었다. 또한 Schoen 등<sup>60</sup>이 2005년 발표한 전향적 코호트 논문에서도 IGF-1, IGF-1/IGFBP-3, insulin 모두 높은 혈중 수치를 보이는 경우 대장선종의 발생률이 1.7-2.1배 높았으며, 이는 진행성 대장선종만을 대상으로 하였을 때 더욱 현저한 차이를 보였다. 하지만, 이와는 반대의 결과를 보인 연구도 있었다. IGF-1과 IGFBP-3의 혈중 농도가 대장선종 발생의 위험성과 관계가 없을 뿐만 아니라, 오히려 연구의 가설과 정반대로 IGF-1의 수치가 높을수록 대장선종의 발생 위험이 감소하는 성향을 보고한 연구가 있었다.<sup>61</sup>

한편, 당뇨약으로 사용되는 metformin이 대장 점막의 증식 및 직장의 aberrant crypt foci의 형성을 억제하고 위장관 용종들의 성장을 억제한다는 내용이 발표되어 최근 많은 연구가 이루어지고 있다.<sup>62</sup> Metformin의 약리학적 기전 중의 하나는 adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)의 활성화를 통해 간에서의 인슐린 저항성을 호전시키는 것인데,<sup>63</sup> metformin은 위장관계 용종에서 AMPK를 활성화시켜 세포 성장, 세포 생존, 단백질 합성 등에서 중요한 역할을 하는 mammalian target of rapamycin (mTOR)을 억제한다.<sup>64</sup> 이는 metformin이 대장암의 화학적 예방법(chemoprevention)으로서 잠재적 역할을 할 가능성을 제시하는 것으로 향후 임상적으로 발전이 기대되는 분야라고 하겠다.

## 2) 아디포카인(adipokine)-대장암 가설

지방세포에서는 아디포카인이라는 호르몬이 분비되며, 렙틴(leptin)과 아디포넥틴(adiponectin)은 아디포카인의 한 종류이다. 렙틴은 식욕을 감소시켜 음식물의 섭취를 조절하고, 에너지의 소모를 촉진시키며 체중 조절 등에 관여한다. 이러한 렙틴은 비만한 환자에서 증가한다.<sup>65</sup> 렙틴과 대장암 발생에 대한 연구의 결과들은 비만이 대장암의 위험인자임을 말해준다. 렙틴수용체는 대장조직에 존재하고 대장암에서 과발되며,<sup>66,67</sup> 렙틴은 대장암 세포주에서 p42/44 mitogen-activated protein kinase의 활성화를 통해 장관점막 세포의 분열을 활성화시켜 대장암의 증식에 관여한다.<sup>67,68</sup> 또한 렙틴은 대장

암 세포주의 세포자멸을 억제한다는 보고도 있다.<sup>69</sup>

실험쥐(C57BL/KsJ-db/db)의 모델에서는 렙틴이 azoxymethane-induced 대장종양의 성장을 촉진한다는 연구가 있었다.<sup>70</sup> 한 환자-대조군 연구에서는 남자에서만 혈장 렙틴 수치가 높을수록 대장암의 발생률이 높았으나 통계적 차이를 보이는 못하였으며, 여자에서는 렙틴과 대장암의 발생률이 상관관계를 갖지 않았다.<sup>71</sup> 또한, 이 연구에서 렙틴 수치에 따른 직장암의 발생률은 남녀 모두에서 상관관계를 갖지 못했다.<sup>71</sup> 또 다른 환자-대조군 연구에서는 최상위 사분위수의 환자가 최하위 사분위수의 환자에 비하여 대장암 발생률이 2.72배(95% CI, 1.44-5.12) 높았다.<sup>72</sup> 이 연구에서도 마찬가지로 렙틴과 직장암의 발생률은 서로 관계가 없었다.<sup>72</sup> 대장선종과 렙틴의 관계에 있어서는, 최상위 삼분위수의 환자가 최하위 삼분위수의 환자에 비해 대장선종이 3.3배(95% CI, 1.2-8.7) 더 잘 발생한다고 보고한 논문이 있었다.<sup>73</sup>

렙틴과 반대로 아디포넥틴은 인슐린의 감작을 조절하는 호르몬으로서 비만 환자에서 감소되어 있다.<sup>74</sup> 아디포넥틴은 AMPK를 활성화시키고 세포 성장, 세포 생존, 단백질 합성 등에 관여하는 mTOR을 억제하여 대장암 세포의 증식을 억제한다.<sup>75</sup> 대장암 유발기전으로서 아디포넥틴의 역할에 대한 여러 연구가 보고되고 있다. 한 실험실 연구에서는 아디포넥틴을 주입한 실험쥐(APC<sup>min/+</sup>)에서 위장관계 폴립들의 성장이 억제되었다.<sup>76</sup> 혈중 아디포넥틴의 농도가 대장암 및 대장선종의 발생과 역의 관계가 있을 것이라는 환자-대조군 및 전향적 임상연구 또한 보고되고 있다.<sup>77-80</sup> 우리나라에서도 이와 비슷한 연구결과가 있었으며, Byeon 등<sup>81</sup>에 의하면 아디포넥틴의 수용체인 AdipoR1과 AdipoR2의 발현은 대장암의 T 병기와 역의 관계가 있으며, 저분화 샘암종에서 이들 수용체가 가장 적게 발현됨을 보고하였다.

## 3) 대장균주-대장암 가설

비만한 환자의 대장균주는 정상인의 것과는 구성이 다르고 알려져 있으며, 비만의 발현에 있어서 대장균주의 생태학적 역할은 여러 실험연구들을 통해 보고된 바 있다.<sup>82-84</sup> Ley 등<sup>82</sup>이 2006년 발표한 논문에서는 비만 환자 12명과 정상인 5명의 대변 내 박테리아를 비교하였다. 그 결과 주류 박테리아인 피르미쿠테스(*Firmicutes*)와 박테로이디테스(*Bacteroidetes*)의 숫자가 크게 다른 것으로 밝혀졌다. 비만한 사람은 날씬한 사람에 비해 상대적으로 *Firmicutes*가 20% 더 많았고 *Bacteroidetes*는 90% 가까이 적었다. 비만 환자들은 이후 1년 간 체중감량을 하였다. 그러자 체중감량의 정도와 비례해서 *Firmicutes*의 비율은 떨어졌고, *Bacteroidetes*의 비율은 올라갔다. Vannucci 등<sup>85</sup>은 azoxymethane-induced 대장종양 실험쥐에서 대장에 무균처리(germ-free)를 한 실험군에서는 대조군에 비하여 작고 더 적은 수의 종양이 발현함을 보고

하였다. 한 환자-대조군 연구에서는 건강진단 대장내시경에서 대장선종이 발견된 환자들이 그렇지 않은 환자에 비하여 의미있게 낮은 *Bacteroidetes* 군락을 가지는 것으로 보고하였다.<sup>86</sup> 이상의 연구들을 통해 과체중의 사람에서는 대장균주의 군락이 변화하고 이러한 것이 대장암의 발현을 유발할 수 있을 것이라는 가설을 제시할 수 있으나 자료는 부족한 실정이다. 최근 많은 연구가 이루어지고 있어 이 가설에 따른 대장암의 예방 또는 진단과 관련된 발전이 기대된다.

#### 4) 만성염증-대장암 가설

지방조직에는 단순히 지방세포 뿐만 아니라 대식세포와 같은 면역관련 세포들도 존재하기 때문에 지방조직에서는 다양한 염증성 cytokine, chemokine, 급성기 단백질(acute phase protein) 등이 분비된다. 따라서 비만 환자에서는 C-반응성 단백질(CRP) 및 interleukin-6 (IL-6)과 같은 염증표지자 또는 cytokine이 증가한다.<sup>87</sup> 이렇듯 비만은 경미한 만성염증의 지속적인 상태로 생각될 수도 있다. 지방조직에서는 대식세포가 활성화되고 CD8<sup>+</sup> T 림프구가 CD4<sup>+</sup> T 림프구보다 더 우세해 지는데, 이러한 일련의 변화를 통해 비만 환자에서는 지속적인 지방조직의 염증이 유지된다.<sup>88</sup> 지방조직에서 면역반응의 활성화의 기전은 아직 명확히 밝혀지지는 않았지만 toll-like receptor의 활성화와 함께 lipopolysaccharide와 지방산(free fatty acids)에 의한 nuclear factor  $\kappa$ B 신호 자극 및 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6와 같은 cytokine의 유전자 발현 등이 제시되고 있다.<sup>89</sup> 지방조직에서 면역반응에 의해 분비되는 TNF, IL-6, macrophage migration inhibitory factor 등과 같은 물질들이 위장관계에서 악성 종양을 유발할 것으로 생각되고 있다.<sup>90</sup> 하지만, 이러한 전신적인 종양유발 물질들이 어떤 방법으로 직접 국소적인 대장에 염증을 일으키는 지에 대해서는 아직 명확하지 않다.

염증 표지자와 위장관계 악성종양의 관계에 대해서는 몇몇 연구가 보고되고 있다. 5개의 환자-대조군 연구와 3개의 코호트 연구를 종합한 메타-분석 연구에서는 혈중 CRP 수치가 대장암에서는 약한 독립적 위험인자(RR, 1.13; 95% CI, 1.00-1.27)로 작용하였지만 직장암에서는 통계적 유의성이 없었다(RR, 1.06; 95% CI, 0.86-1.30).<sup>91</sup> 하지만 이와는 반대의 결과도 보고되고 있다. 환자-대조군 연구에서 CRP 수치 최상위 사분위수와 최하위 사분위수를 비교하였을 때 대장선종의 위험성은 차이가 없었으며(OR, 0.61; 95% CI, 0.29-1.25),<sup>92</sup> 횡단연구에서는 최상위 삼분위수와 최하위 삼분위수를 비교하였을 때 IL-6 (OR, 1.85; 95% CI, 1.24-2.75) 및 TNF- $\alpha$  (OR, 1.66; 95% CI, 1.10-2.52) 수치는 대장선종과 약한 상관관계를 보였으나 CRP (OR, 1.47; 95% CI, 0.96-2.25) 수치와 대장선종은 통계적 유의성이 없었다.<sup>93</sup> 따라서 비만이 대장에 만성적 염증을 발생시켜서 암을 유발할 것이라는 가설은 앞으로

더욱 많은 연구자료가 필요하다고 생각된다.

#### 4. 체중감량과 대장암의 예방

비만이 대장암의 발생에 영향을 미친다면 반대로 체중감량이 대장암의 위험을 감소시킬 것이라는 생각을 해볼 수 있다. 하지만, 이에 대해서는 몇몇 관련 연구가 있기는 하나 아직까지 명확한 근거가 부족하다. 후향적 연구에서는 원인-결과 편향(reverse causation bias)으로 인해 본래 대장암이 생기지 않았을 환자에서조차 마치 대장암의 발생률을 줄이는데 기여한 것처럼 해석될 수가 있으며, 몸무게를 기억해내는 과정에서도 회상 편향(recall bias)이 있을 수 있다. 또한 전향적인 코호트 연구라 하더라도 모든 개개인이 연구기간 동안 일정하게 지속적으로 체중감량이 일어나는 것은 매우 어렵기 때문에 이러한 것이 교란변수로 작용할 수 있으며, 대장암의 발생에 대한 연구는 10년 이상의 대장암 자연 경과와 추적 관찰이 필요하기 때문에 연구 디자인을 계획하는 것조차 어렵다. 게다가 연구기간 동안 대장선종의 제거는 심각한 교란변수가 될 수 있다. 미국 아이오와주의 여성건강연구(Iowa Women's Health Study)는 계획적 식이요법에 의한 체중감량과 대장암의 위험성에 대한 대규모 전향적 코호트 연구이다. 1993년부터 2000년까지 총 21,707명의 폐경기 여성을 대상으로 하였으며, 20 pound (약 9 kg)의 계획적 체중감량에 성공한 환자군에서 대조군에 비해 9% (95% CI, 0.66-1.24)의 대장암 발생 감소가 있었으나 통계적 차이를 보이는 데에는 실패하였다.<sup>94</sup> 오스트리아에서 65,000명 이상의 남녀 성인을 대상으로 8년간 진행된 또 다른 전향적 연구에서는 남성에서 BMI가 연간 0.1 이상 감소할 때마다 체중의 변화가 없는 사람들에 비하여 대장암의 위험률이 50% (95% CI, 0.3-0.9) 감소하였다.<sup>95</sup> 반면, 체중감량과 대장선종의 재발에 관한 연구는 비교적 짧은 기간 내에 가능하다. 일본의 한 연구에서는 5% 이상 체중감량이 이루어진 환자에서 1년 후 대장내시경을 재검진(screening)하였을 때 대조군에 비하여 대장선종의 재발률이 의미있게 감소하는 것을 보고하였다(9.3% vs. 17.1%,  $p=0.01$ ).<sup>30</sup>

비만대사수술(bariatric surgery) 후 지속적으로 체중감소가 있는 환자는 비록 수술에 따른 생리학적 변화와 같은 교란변수가 작용하기는 하지만 체중감량이 대장암의 발생률을 낮출 수 있을 것인지에 대해서 알아볼 수 있는 하나의 좋은 예가 될 수 있다. 미국의 한 연구에서는 10년 이상의 추적관찰 기간을 통해 위우회술을 시행한 고도비만 환자와 일반의 고도비만 환자에서의 암 발생률을 비교한 연구가 있었는데, 위우회술을 받은 환자에서 전체 암의 발생률이 24% (95% CI, 0.65-0.89) 감소하였다.<sup>96</sup> 하지만, 이 연구에서 대장암의 발생률은 통계적으로 유의한 결과를 도출하지 못하였다(hazard ratio [HR], 0.70; 95% CI, 0.43-1.15).<sup>96</sup> 가설과 반대되는 연구결과

도 있었다. 스웨덴에서 시행된 13,000명 이상의 비만대사수술을 받은 환자를 대상으로 한 대규모 환자-대조군 연구에서는 전체 암의 발생률은 비만대사수술을 받은 군과 그렇지 않은 군 간에 차이가 없었고, 대장암은 오히려 수술을 받은 군에서 시간이 지날수록 더 위험성이 증가하였으며 수술 후 10년 이상 지난 환자에서는 2.13배(95% CI, 1.33-3.22) 대장암의 위험성이 증가하였다.<sup>97</sup> 비만대사수술과 대장암의 상관관계에 대한 위의 연구들은 비교적 긴 시간의 발생 전 단계를 거치는 대장암의 특성에 비추어 보았을 때 비교적 짧은 기간 동안의 관찰이라는 제한점이 있다. 또한 위의 결과만을 보았을 때는 단기간의 체중감량 그 자체보다는 체중감량 과정을 통해 서서히 회복되는 호르몬, cytokine, 대장균주 등의 생물학적 반응이 종양의 발생과 진화에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각된다.<sup>45</sup>

## 5. 식이조절 및 운동과 대장암의 예방

최근 우리나라는 식생활을 포함하여 여러 가지 의식주와 관계된 문화면에서 빠르게 서구화가 진행되고 있다. 이러한 육식 위주의 서구화된 식생활은 우리나라 비만 인구 증가의 중요한 원인 중 하나이다. 식이 및 운동과 체중변화는 서로 연관되어 있으므로, 칼로리를 낮추고 운동을 하는 것이 체중을 감소시켜 대장암의 위험을 줄일 수 있을 것이다. 한 연구에서는 칼로리를 제한한 실험쥐(Apc<sup>mm</sup>)에서 의미 있는 체중감소와 함께 위장관계 선종의 발생이 57% 감소하였으며, IGF-1과 렙틴이 감소하였다.<sup>98</sup> 이에 대한 기전으로는 열량 제한이 세포 증식을 억제하고 세포자멸(apoptosis)을 촉진하며 염증을 감소시키는 것으로 생각되고 있다.<sup>99</sup>

하지만, 체중감소와 식이 및 운동은 서로 독립적인 대장암의 위험인자로도 작용할 수 있음을 보여주는 연구들도 있다. 체중감량을 위한 식단에서 열량은 같지만 구성 성분이 다른 고탄수화물 저지방 식이군과 저탄수화물 고지방 식이군을 비교한 연구를 보면 비록 저탄수화물 고지방 식이군에서 유의하게 체중감량이 더 있었지만 염증수치인 CRP는 오히려 25% 증가하였고 고탄수화물 저지방 식이군에서는 CRP가 43% 감소하였다.<sup>100</sup> 이는 대장의 만성염증이 대장암의 유발인자가 될 수 있다는 점을 고려하면 식이 조절이 체중감량과 관계없이 독립적인 대장암의 위험인자로 작용할 수 있음을 암시한다. 덴마크에서 10년간 시행된 한 대규모 전향적 코호트 연구에 따르면, 남자에서 운동, 복부둘레, 담배, 알코올, 식이조절 5가지 중 어느 한가지에서 의미있는 생활의 변화가 있을 때 16% (95% CI, 0.73-0.97)의 대장암 발생 감소가 있었다.<sup>101</sup> 우리나라에서도 서구화된 식생활과 대장암의 상관관계에 대한 흥미로운 실험연구가 있었는데, 서구화된 식이를 한 실험쥐(BALB/c)에서 대조군에 비하여 체중 증가는 비슷하였으나

dextran sulfate sodium-유발성 대장염 및 대식세포의 침윤이 더 현저하였다.<sup>102</sup> 또한 서구화된 식이를 섭취한 실험쥐(BALB/c)는 다발성 대장종양의 빈도가 유의하게 높았으며, 대장염을 유발시킨 이후에는 종양 발생을 촉진시키는 PTGS2, PGE2, 또는  $\beta$ -catenin 등의 발현이 더 높았다.<sup>102</sup>

## 6. 비만과 대장암의 예후

비만은 대장암을 진단받은 환자에서 여러 가지 면에서 장단기적으로 예후에 좋지 않은 영향을 끼친다. 비만은 항암치료의 효과 및 안정성을 감소시키며, 특히 대장암의 전이와 관련하여 질병의 상태 악화를 촉진한다. 앞서 언급하였던 아이오와 여성건강연구에서 최근 20년간 추적 관찰하여 비만과 대장암에 의한 사망률에 대한 결과를 발표하였다. 여러 변수들을 교정한 결과 대장암과 관련하여 허리/엉덩이 비율이 높은 최상위 삼분위수 환자는 최하위 삼분위수 환자에 비하여 사망률이 1.37배(95% CI, 1.02-1.85) 높았으며, 허리둘레 최상위 삼분위수 환자는 최하위 삼분위수 환자에 비하여 사망률이 1.34배(95% CI, 1.01-1.80) 높았다.<sup>103</sup> 오스트레일리아에서 12년간 진행된 전향적 코호트 연구에서는 허리둘레가 10 cm 증가할수록 대장암에 의한 사망률은 20% (95% CI, 1.05-1.37)씩 증가함을 보고하였다.<sup>104</sup> 이와 관계된 실험실 연구로는 비만한 실험쥐(C57B6/J)에서 IGF-1에 의한 직, 간접적 매개에 의하여 대조군에 비하여 대장암의 간전이가 더욱 잘 일어남을 보고한 것이 있다.<sup>105</sup>

비만과 대장암의 항암치료의 반응에 대한 연구를 살펴보면, 미국에서 정상인 사람과(BMI 21-25 kg/m<sup>2</sup>) 비만인 환자(BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>)를 비교한 연구가 있었는데 여성에서만 비만인 경우 항암치료 후 사망률이 1.34배(95% CI, 1.07-1.67) 높았다.<sup>106</sup> 또 다른 연구에서는 고도비만 환자(BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>)에서 정상인(BMI 18-25 kg/m<sup>2</sup>)에 비하여 항암치료 후 대장암의 재발률이 1.38배(95% CI, 1.10-1.73) 높았으며, 사망률은 1.28배(95% CI, 1.04-1.57) 높았다.<sup>107</sup> 전이성 대장암 환자들을 대상으로 bevacizumab을 1차 항암치료로 사용한 연구에서는 허리둘레가 긴 환자에서 항암치료에 대한 반응, 병이 진행되기까지의 시간(time-to-progression), 전반적인 생존율(overall survival) 등이 모두 감소하였다.<sup>108</sup>

## 결론

비만은 대장암의 위험인자일 뿐만 아니라 대장암의 전암병변 단계에서도 중요한 역할을 한다. 따라서 비만에 관심을 갖고 질환의 발생 전 단계에서부터 생활습관의 변화 등 적극적인 대처를 한다면 비만과 관련된 대장암을 예방하는 데 도움이 될 수 있다. 하지만 체중감량이 대장암의 예방에 어떠한

역할을 하는지에 대해서는 향후 추가적인 연구가 좀더 필요하며, 체중감량 그 자체보다는 오랜 시간 생활습관의 변화를 통한 생물학적 변화가 있을 때 좀더 효과적으로 비만과 관련된 대장질환의 예방을 기대할 수 있다. 또한 최근에는 대장암으로 진단된 환자에서 비만이 질병의 경과와 예후에도 중요한 역할을 한다는 것이 보고되고 있어 임상적으로 더욱 중요성을 갖는다. 하지만 비만과 관련된 대장암의 예후에 대한 연구는 이제 시작하는 단계에 있으며, 비만이 어떻게 대장암의 자연 경과와 생물학적 특성을 변화시키는지에 대한 이해는 앞으로 연구해야 할 과제라고 할 수 있다. 현재 우리나라에서는 지속적으로 비만 인구가 증가하고 있으며, 대장암의 발생원인에서 비만은 그 비중이 점차 커질 것으로 생각된다. 따라서 대장암의 발생기전과 비만과의 연계성에 대한 연구는 향후 비만 환자에서 대장암의 예방, 진단, 치료에 대한 중요한 단서를 제공할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-1555.
- The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. [Internet]. Australia: International Association for the Study of Obesity, World Health Organization Western Pacific Region; 2000 Feb [cited 2011 Dec 2]. Available from: <http://www.wpro.who.int/internet/resources.ashx/NUT/Redefining+obesity.pdf>, 2000.
- Korea health statistics 2009: Korean national health and nutrition examination survey (KNHANES IV-3). [Internet]. Seoul (Korea): Korean National Health and Nutrition Examination Survey, Ministry of Health and Welfare; 2010 Dec [cited 2011 Dec 2]. Available from: <http://www.knhanes.cdc.go.kr/>
- Schapiro DV, Clark RA, Wolff PA, Jarrett AR, Kumar NB, Aziz NM. Visceral obesity and breast cancer risk. *Cancer* 1994; 74:632-639.
- Deslypere JP. Obesity and cancer. *Metabolism* 1995;44(9 Suppl 3):24-27.
- Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:85-92.
- Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, Wen SW, Mao Y; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol* 2004;159:259-268.
- Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer* 2005;93:1062-1067.
- 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.
- Renahan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-578.
- Renahan AG, Soerjomataram I, Tyson M, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer* 2010;126:692-702.
- Choe JW, Chang HS, Yang SK, et al. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk Koreans: analysis in relation to age and sex. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1003-1008.
- Thygesen LC, Grønbaek M, Johansen C, Fuchs CS, Willett WC, Giovannucci E. Prospective weight change and colon cancer risk in male US health professionals. *Int J Cancer* 2008;123: 1160-1165.
- 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* 2007;16:2533-2547.
- Martínez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:948-955.
- Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86:556-565.
- Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007; 13:4199-4206.
- Ferrante JM, Ohman-Strickland P, Hudson SV, Hahn KA, Scott JG, Crabtree BF. Colorectal cancer screening among obese versus non-obese patients in primary care practices. *Cancer Detect Prev* 2006;30:459-465.
- Rosen AB, Schneider EC. Colorectal cancer screening disparities related to obesity and gender. *J Gen Intern Med* 2004;19:332-338.
- Borg BB, Gupta NK, Zuckerman GR, Banerjee B, Gyawali CP. Impact of obesity on bowel preparation for colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:670-675.
- Larsen IK, Grotmol T, Almendingen K, Hoff G. Lifestyle as a predictor for colonic neoplasia in asymptomatic individuals. *BMC Gastroenterol* 2006;6:5.
- Siddiqui A, Pena Sahdala HN, Nazario HE, et al. Obesity is associated with an increased prevalence of advanced adenomatous colon polyps in a male veteran population. *Dig Dis Sci* 2009;54:1560-1564.
- Sato Y, Nozaki R, Yamada K, Takano M, Haruma K. Relation between obesity and adenomatous polyps of the large bowel. *Dig Endosc* 2009;21:154-157.
- Wise LA, Rosenberg L, Palmer JR, Adams-Campbell LL. Anthropometric risk factors for colorectal polyps in African-American women. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:859-868.
- Sedjo RL, Byers T, Levin TR, et al. Change in body size and the risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:526-531.
- Neugut AI, Lee WC, Garbowski GC, et al. Obesity and colorectal adenomatous polyps. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:359-



- 361.
27. Morois S, Mesrine S, Josset M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Anthropometric factors in adulthood and risk of colorectal adenomas: The French E3N-EPIC prospective cohort. *Am J Epidemiol* 2010;172:1166-1180.
28. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122:327-334.
29. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States). *Cancer Causes Control* 1996;7:253-263.
30. Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, et al. The effect of body weight reduction on the incidence of colorectal adenoma. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2061-2067.
31. Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, Willett W; VA Cooperative Study Group 380. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA* 2003;290:2959-2967.
32. Anderson JC, Messina CR, Dakhllalah F, et al. Body mass index: a marker for significant colorectal neoplasia in a screening population. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:285-290.
33. Omata F, Brown WR, Tokuda Y, et al. Modifiable risk factors for colorectal neoplasms and hyperplastic polyps. *Intern Med* 2009;48:123-128.
34. Kim Y, Kim Y, Lee S. An association between colonic adenoma and abdominal obesity: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2009;9:4.
35. Betés M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, et al. Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2648-2654.
36. Bird CL, Frankl HD, Lee ER, Haile RW. Obesity, weight gain, large weight changes, and adenomatous polyps of the left colon and rectum. *Am J Epidemiol* 1998;147:670-680.
37. Kono S, Shinchi K, Imanishi K. Body mass index and adenomas of the sigmoid colon in Japanese men. *Eur J Epidemiol* 1996;12:425-426.
38. Boutron-Ruault MC, Senesse P, Méance S, Belghiti C, Faivre J. Energy intake, body mass index, physical activity, and the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nutr Cancer* 2001;39:50-57.
39. Wallace K, Baron JA, Karagas MR, et al. The association of physical activity and body mass index with the risk of large bowel polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2082-2086.
40. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, et al. Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:622-629.
41. Wolf LA, Terry PD, Potter JD, Bostick RM. Do factors related to endogenous and exogenous estrogens modify the relationship between obesity and risk of colorectal adenomas in women? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:676-683.
42. Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH. Does high body fatness increase the risk of presence and growth of colorectal adenomas followed up in situ for 3 years? *Am J Gastroenterol* 2001;96:2238-2246.
43. Bayerdörffer E, Mannes GA, Ochsenkühn T, Köpcke W, Wiebecke B, Paumgartner G. Increased risk of 'high-risk' colorectal adenomas in overweight men. *Gastroenterology* 1993;104:137-144.
44. Kono S, Handa K, Hayabuchi H, et al. Obesity, weight gain and risk of colon adenomas in Japanese men. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:805-811.
45. Kant P, Hull MA. Excess body weight and obesity—the link with gastrointestinal and hepatobiliary cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:224-238.
46. Oh TH, Byeon JS, Myung SJ, et al. Visceral obesity as a risk factor for colorectal neoplasm. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:411-417.
47. Kang HW, Kim D, Kim HJ, et al. Visceral obesity and insulin resistance as risk factors for colorectal adenoma: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:178-187.
48. Kim JH, Lim YJ, Kim YH, et al. Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1543-1546.
49. Kim KS, Moon HJ, Choi CH, et al. The frequency and risk factors of colorectal adenoma in health-check-up subjects in South Korea: Relationship to abdominal obesity and age. *gut Liver* 2010;4:36-42.
50. Jacobs ET, Ahnen DJ, Ashbeck EL, et al. Association between body mass index and colorectal neoplasia at follow-up colonoscopy: a pooling study. *Am J Epidemiol* 2009;169:657-666.
51. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:328-336.
52. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev* 2007;28:20-47.
53. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:11-24.
54. Corpet DE, Jacquinet C, Peiffer G, Taché S. Insulin injections promote the growth of aberrant crypt foci in the colon of rats. *Nutr Cancer* 1997;27:316-320.
55. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Diabetes and colorectal cancer incidence in the cohort of Swedish men. *Diabetes Care* 2005;28:1805-1807.
56. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:620-625.
57. Manousos O, Souglakos J, Bosetti C, et al. IGF-I and IGF-II in relation to colorectal cancer. *Int J Cancer* 1999;83:15-17.
58. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346-1353.
59. Renehan AG, Painter JE, Atkin WS, Potten CS, Shalet SM,

- O'Dwyer ST. High-risk colorectal adenomas and serum insulin-like growth factors. *Br J Surg* 2001;88:107-113.
60. Schoen RE, Weissfeld JL, Kuller LH, et al. Insulin-like growth factor-I and insulin are associated with the presence and advancement of adenomatous polyps. *Gastroenterology* 2005; 129:464-475.
  61. Flood A, Mai V, Pfeiffer R, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor and insulin-like growth factor binding protein 3 and recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1493-1498.
  62. Hosono K, Endo H, Takahashi H, et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1077-1083.
  63. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108:1167-1174.
  64. Tomimoto A, Endo H, Sugiyama M, et al. Metformin suppresses intestinal polyp growth in ApcMin/+ mice. *Cancer Sci* 2008;99:2136-2141.
  65. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
  66. Aloulou N, Bastuji-Garin S, Le Gouvello S, et al. Involvement of the leptin receptor in the immune response in intestinal cancer. *Cancer Res* 2008;68:9413-9422.
  67. Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2001;121:79-90.
  68. Liu Z, Uesaka T, Watanabe H, Kato N. High fat diet enhances colonic cell proliferation and carcinogenesis in rats by elevating serum leptin. *Int J Oncol* 2001;19:1009-1014.
  69. Rouet-Benzineb P, Aparicio T, Guilmeau S, et al. Leptin counteracts sodium butyrate-induced apoptosis in human colon cancer HT-29 cells via NF-kappaB signaling. *J Biol Chem* 2004;279:16495-16502.
  70. Hirose Y, Hata K, Kuno T, et al. Enhancement of development of azoxymethane-induced colonic premalignant lesions in C57BL/KsJ-db/db mice. *Carcinogenesis* 2004;25:821-825.
  71. Stattin P, Palmqvist R, Söderberg S, et al. Plasma leptin and colorectal cancer risk: a prospective study in Northern Sweden. *Oncol Rep* 2003;10:2015-2021.
  72. Stattin P, Lukanova A, Biessy C, et al. Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int J Cancer* 2004;109:149-152.
  73. Chia VM, Newcomb PA, Lampe JW, et al. Leptin concentrations, leptin receptor polymorphisms, and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16: 2697-2703.
  74. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
  75. Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, et al. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Int J Oncol* 2009;34:339-344.
  76. Otani K, Kitayama J, Yasuda K, et al. Adiponectin suppresses tumorigenesis in Apc(Min)/+ mice. *Cancer Lett* 2010;288: 177-182.
  77. Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, et al. Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer. *Cancer Sci* 2010;101:1286-1291.
  78. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clin Cancer Res* 2005;11:3642-3646.
  79. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 1688-1694.
  80. Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Interaction between adiponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma. *Cancer Res* 2010;70:5430-5437.
  81. Byeon JS, Jeong JY, Kim MJ, et al. Adiponectin and adiponectin receptor in relation to colorectal cancer progression. *Int J Cancer* 2010;127:2758-2767.
  82. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444:1022-1023.
  83. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15718-15723.
  84. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104: 979-984.
  85. Vannucci L, Stepankova R, Kozakova H, et al. Colorectal carcinogenesis in germ-free and conventionally reared rats: different intestinal environments affect the systemic immunity. *Int J Oncol* 2008;32:609-617.
  86. Shen XJ, Rawls JF, Randall T, et al. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes* 2010;1:138-147.
  87. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:29-35.
  88. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 2009;15:914-920.
  89. Song MJ, Kim KH, Yoon JM, Kim JB. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;346:739-745.
  90. Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005;7:211-217.
  91. Tsilidis KK, Branchini C, Guallar E, Helzlsouer KJ, Erlinger TP, Platz EA. C-reactive protein and colorectal cancer risk: a systematic review of prospective studies. *Int J Cancer* 2008; 123:1133-1140.
  92. Tsilidis KK, Erlinger TP, Rifai N, et al. C-reactive protein and colorectal adenoma in the CLUE II cohort. *Cancer Causes Control* 2008;19:559-567.
  93. Kim S, Keku TO, Martin C, et al. Circulating levels of in-

- flammatory cytokines and risk of colorectal adenomas. *Cancer Res* 2008;68:323-328.
94. Parker ED, Folsom AR. Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1447-1452.
  95. Rapp K, Klenk J, Ulmer H, et al. Weight change and cancer risk in a cohort of more than 65,000 adults in Austria. *Ann Oncol* 2008;19:641-648.
  96. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:796-802.
  97. Ostlund MP, Lu Y, Lagergren J. Risk of obesity-related cancer after obesity surgery in a population-based cohort study. *Ann Surg* 2010;252:972-976.
  98. Mai V, Colbert LH, Berrigan D, et al. Calorie restriction and diet composition modulate spontaneous intestinal tumorigenesis in Apc(Min) mice through different mechanisms. *Cancer Res* 2003;63:1752-1755.
  99. Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med* 2003;54:131-152.
  100. Rankin JW, Turpyn AD. Low carbohydrate, high fat diet increases C-reactive protein during weight loss. *J Am Coll Nutr* 2007;26:163-169.
  101. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K, Overvad K, Tjønnelund A. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ* 2010;341:c5504.
  102. Kim IW, Myung SJ, Do MY, et al. Western-style diets induce macrophage infiltration and contribute to colitis-associated carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1785-1794.
  103. Prizment AE, Flood A, Anderson KE, Folsom AR. Survival of women with colon cancer in relation to precancer anthropometric characteristics: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2229-2237.
  104. Haydon AM, Macinnis RJ, English DR, Giles GG. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut* 2006;55:62-67.
  105. Wu Y, Brodt P, Sun H, et al. Insulin-like growth factor-I regulates the liver microenvironment in obese mice and promotes liver metastasis. *Cancer Res* 2010;70:57-67.
  106. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Influence of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma. *Cancer* 2003;98:484-495.
  107. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1647-1654.
  108. Guiu B, Petit JM, Bonnetain F, et al. Visceral fat area is an independent predictive biomarker of outcome after first-line bevacizumab-based treatment in metastatic colorectal cancer. *Gut* 2010;59:341-347.