



대장암과 비만

조형호

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Colorectal Cancer and Obesity

Hyeong Ho Jo

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

Received April 22, 2024
Revised May 29, 2024
Accepted June 2, 2024

Corresponding author:

Hyeong Ho Jo

E-mail: johh@cu.ac.kr

<https://orcid.org/0000-0002-4950-5435>

The increasing prevalence of obesity globally underscores its pivotal role in the development of colorectal cancer (CRC). Epidemiological evidence consistently correlates obesity with CRC, implicating intricate pathways such as insulin resistance, chronic inflammation, and hormonal dysregulation. Understanding the impact of obesity on CRC recurrence, therapeutic efficacy, and overall survival is paramount. Lifestyle modifications, including weight reduction, offer promising avenues for mitigating CRC risk. Recognizing obesity as a modifiable risk factor highlights its importance in shaping CRC prevention and therapeutic paradigms.

Key Words: Colonic neoplasms; Colorectal neoplasms; Obesity

INTRODUCTION

최근 보고된 결과에 따르면, 2022년 기준으로 대장암은 전 세계적으로 세 번째로 흔한 암이며, 사망의 주요 원인으로서는 폐암에 이어 두 번째이다[1]. 2023년에 미국에서 발표된 통계에 따르면, 대장암은 남성에서는 전립선암과 폐암에 이어 세 번째로 흔한 암이고, 여성에서 유방암과 폐암에 이어 세 번째로 흔한 암으로 보고된다[2]. 2020년을 기준으로 한국에서 대장암은 갑상선암과 폐암에 이어 세 번째로 흔히 발생하는 암으로, 사망의 원인으로는 폐암과 간암에 이어 세 번째로 기록되고 있다[3]. 대장암의 원인으로는 약 2-5%가 린치증후군이나 가족성샘종폴립증과 같은 유전 증후군과 관련되며, 대략 30%의 환자가 유전적 요인이 있는 것으로 추정된다[4]. 대조적으로, 대장암 환자의 약 60-65%는 대장암의 가족력이나 유전적 돌연변이가 없다고 볼 수 있다[5]. 이러한 경우 대장암은 서구식 생활양식과 경제적 발전을 포함한 여러 환경적 요인과 관련이 있는 것으로 판단된다[6]. 특히, 비만과

대장암 간의 연관성이 보고되고 있다[7]. 전 세계적으로 1975년부터 2016년까지 남성 중 비만의 유병률은 4배 증가하였으며 여성 중에는 2배 증가했다. 이 기간 동안, 비만 성인의 수는 거의 7배 증가하여 100만명에서 671만명으로 증가했다[8]. 한편, 1998년부터 2014년까지 한국에서 과체중과 비만 인구의 변화를 분석한 결과, 남성의 과체중과 비만 인구 수는 지속적으로 상승하는 추세를 보이고 있으며, 여성은 과체중과 비만, 1단계 고도 비만 인구 수는 다소 안정화된 상태로 유지되거나 일부 감소하였으며 체질량지수(body mass index, BMI) 30 kg/m² 이상인 2단계 고도 비만의 인구 수는 지속적으로 증가하는 경향을 보이고 있다[9]. 이에 본 고에서는 대장암과 비만의 역학, 기전, 예후에 대하여 기술해 보고자 한다.



MAIN SUBJECTS

역학

비만 환자에서 대장암 발병률이 증가하는 것을 뒷받침하는 여러 연구들이 보고되고 있다. 비만의 정의는 먼저 BMI를 기준으로 나눌 수 있으며, 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 지침에서 BMI를 기준으로 25–29 kg/m²인 경우를 과체중으로, 30 kg/m² 이상인 경우를 비만으로 정의하고 있다[10]. 아시아-태평양 지역에서는 BMI에 따른 기준에 차이가 있는데, 과체중을 23–25 kg/m²로, 비만을 25 kg/m² 이상으로 정의하고 있다[10]. 한 메타분석 연구에서 BMI 23 kg/m² 미만과 비교하여 23.0–24.9 kg/m², 25.0–27.4 kg/m², 27.5–29.9 kg/m² 및 30.0 kg/m² 이상인 경우 각각 대장암의 위험도가 14%, 19%, 24% 및 41% 증가했다[11]. BMI 5 kg/m² 증가는 대장암 발병 위험을 18% 증가시켰다[11]. 다른 메타분석에서는 대장암에 대한 상대위험도가 다음과 같이 나타났다: 키 5 cm마다 1.04배, 체중 증가 5 kg마다 1.02배, BMI 증가 5 kg/m²마다 1.06배, 허리둘레 증가 10 cm마다 1.02배, 허리엉덩이비율 0.1 단위 증가마다 1.03배였다[12]. 이 연구에서 BMI와 대장암 관련성은 여성보다 남성에서 크게 나타난다고 보고했다[12]. 반면, 최근 25–42세의 젊은 여성 약 85,000명을 대상으로 시행한 전향적 코호트 연구에서 대장암의 발병 위험도가 과체중 여성(BMI 25.0–29.9 kg/m²)에서 1.37배, 비만 여성(BMI ≥ 30.0 kg/m²)에서 1.93배로 나타나 비만과 대장암은 여성에서도 관련성을 보였다[13]. 특히 이 연구에서는 18세 때의 BMI가 18.5–20.9 kg/m²인 여성과 비교하여, 21.0–22.9 kg/m²인 경우 조기 발병 대장암의 위험도가 1.32배였고, BMI가 23.0 kg/m² 이상인 여성은 1.63배로 나타나서 비만과 조기 발병 대장암과의 연관성도 확인할 수 있었다[13]. 최근 메타분석 연구에서 조기 발병 대장암의 위험요인으로 일촌 이내 대장암 가족력(4.21배), 고지혈증(1.62배), 음주(1.71배)와 함께 비만(1.54배)이 포함된다고 보고했다[14].

비만은 BMI뿐 아니라 허리둘레를 기준으로도 정의된다. 대한비만학회는 1998년 설문 조사를 인용하여 복부 비만을 허리둘레를 기준으로 남성은 90 cm 이상, 여성은 85 cm 이상으로 정의했다[15]. 과거 한 연구에서는 BMI보다 내장지방을 반영하는 허리둘레가 대장암 위험을 더

잘 예측하며, 복부 비만은 상행 및 하행 대장암의 위험과 관련될 수 있음을 보고한 바 있다[16]. BMI와 허리둘레의 변화가 대장의 종양 발생에 미치는 영향을 분석한 또 다른 연구에서 BMI의 변화가 없더라도 허리둘레가 증가한 경우 진행성대장종양의 발생 위험도가 높아졌다[17]. 오히려 성별이나 대장암의 해부학적인 위치를 고려한 메타분석에서 대장암과 BMI의 연관성에 대한 결과는 연구에 따라 편차가 크게 나타났지만($p = 0.323$), 대장암과 허리둘레에 대한 연관성은 일관성을 보이고 있었다($p < 0.001$) [18].

기전

대장암에서 비만의 영향은 지방조직, 호르몬, 염증경로, 인슐린 및 인슐린유사성장인자(insulin-like growth factor, IGF) 신호 전달 등 대규모의 대사 및 내분비 이상과 관련이 있다[19]. 각각의 상호작용은 복잡하고 아직 완전히 밝혀지지 않아 지속적으로 연구가 이루어지고 있다.

지방조직의 역할

비만은 지방 조직의 증가와 관련이 있다. 이러한 지방 조직은 인슐린, 인슐린유사성장인자, 아디포넥틴(Adiponectin) 등과 같은 여러 호르몬 및 염증 세포 소포자를 포함하고 있다. 지방세포의 수와 크기가 증가할 때, 다양한 사이토카인이 분비되어 염증 과정에 기여한다. 지방 조직에서 생성되는 염증성 사이토카인의 분비가 증가하여 비만은 만성염증 상태를 유발하고, 이러한 염증 반응은 대장암 발생에 기여할 수 있다[20]. 대장암 환자 75명과 대조군 20명을 대상으로 인터루킨-6 (interleukin-6, IL-6), C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP), 매트릭스 메탈로프로테아제-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 염증물질을 분석한 연구에서 혈중 염증물질 농도의 증가는 대장암 진행된 병기와 상관을 밝힌 바 있다[21]. 최근에도 인터루킨-6과 C-반응성 단백질과 대장암 병기와 관련된다는 연구가 보고되고 있다[22]. 특히, 인터루킨-6은 지방세포에서 분비되며 지방분해에도 영향을 주는 염증매개물질로 알려져 있다[23].

호르몬의 역할

비만은 렙틴과 아디포넥틴 같은 호르몬의 수준 변화를

초래할 수 있다. 이러한 호르몬의 변화는 세포 성장, 염증 및 기타 암 발달과 관련된 프로세스에 영향을 미칠 수 있다. 아디포넥틴은 포도당 및 지질 대사, 인슐린 감수성 및 식사 섭취를 조절한다. 또한 만성 염증에 대한 보호 기능을 한다. 이러한 호르몬 및 성장 인자의 변화는 대장암의 발생을 촉진할 수 있다. 지방 조직에서 발견되는 유전자의 변화가 대장암 발생 위험을 증가시킬 수 있다[20]. 지방세포에서 분비되는 주요 호르몬이자 비만 관련 아디포카인인 렙틴은 대장암 조직에서 과발현된다[24]. 렙틴은 종양의 성장과 진행에 관여하는 섬유아세포의 기원과 증식에 관련된 역할을 하여 대장암의 발생과정에 영향을 준다[25]. 렙틴의 과발현은 대장암의 림프절 침범이나 타장기 전이와 관련되며 불량한 예후 요인으로 확인되었다[26]. 또한, 렙틴은 대장암세포에서 특정 단백질과 신호전달경로를 활성화하여 p-당단백질(p-glycoprotein, P-gp)의 발현에 기여한다. P-당단백질은 약물 내보내기 단백질로서, 약물의 세포 내 흡수를 감소시키고 약물 저항성을 증가한다. 이는 결국 대장암의 치료목적으로 쓰이는 항암제 중 5-플루오로우라실(5-fluorouracil, 5-FU)의 저항성을 일으키는 것으로도 알려져 있다[24].

담즙산과 관련된 역할

비만은 담즙산의 수준 변화와 관련이 있다. 특히, 비만 환자에서는 담즙산 수준이 증가하고 이는 대장암 발달에 기여할 수 있다. 비만 환자에서 총 담즙산의 농도는 제2형 당뇨병이나 비알코올성 지방간염의 동반 여부와 상관없이 증가하고, BMI와 관련이 있었다[27]. 고지방 식이에 의한 비만 생쥐를 이용한 담즙산의 역할 및 장내 미생물과의 관련성 동물 실험연구에서 고지방 식이는 총 담즙산의 증가를 유발하였고, 혈장 및 간 조직에서 디옥시콜릭산(deoxycholic acid, DCA) 및 타우로디옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid, TDCA) 수치가 증가했다[28]. 이러한 변화는 장내 조직과 대변에서도 관찰되었으며 장내 미생물 중 *Blautia*, *Coprococcus*, *Intestinimonas*, *Lactococcus*, *Roseburia* 및 *Ruminococcus* 속의 증가와도 관련이 있었다[28]. 특히 발암물질로 알려진 담즙산인 디옥시콜릭산의 수치가 증가하면 대장선종의 발생과 대장암으로 진행되는 것과 관련이 있다고 알려져 있다[29,30]. 특히, 디옥시콜릭산은 대장암 세포에서 표피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor recep-

tor, EGFR)와 유전자 활성화 단백질 키나아제(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 신호 전달 경로에 영향을 주어 대장암을 촉진할 수 있는 것으로 생각된다[31]. 이외 담즙산은 대장 상피세포를 손상시키고 반응성 산소종 생산, 유전적 불안정성, 세포 사멸 저항 및 암 줄기세포와 유사한 형성을 유도하여 대장암 발병 초기에 작용한다[32]. 또한 담즙산은 대장암의 진행과정에서 세포 사멸 억제, 암 세포 증식, 침투, 혈관 신생 촉진 등과 관련된다[32].

인슐린/인슐린유사성장인자의 역할

과다한 에너지 섭취는 비만을 초래하며, 이는 인슐린 저항성과 과도한 인슐린 분비의 주요원인이다. 즉, 비만환자에서는 과다 분비된 혈중 인슐린이 인슐린유사성장인자 결합단백-1 (insulin-like growth factor-binding protein, IGFBP-1)과 인슐린유사성장인자 결합단백-2 (IGFBP-2)는 감소시키며[33], 이로 인해 인슐린유사성장인자는 증가하여 세포증식을 유도하고 세포자멸사를 억제하여 종양발생을 촉진하는 것으로 알려져 있다[33]. 인슐린유사성장인자에 의해 직간접적으로 조절되는 다양한 신호전달체계로 인해 대장암이 발생할 수 있다[34]. 한 연구에서는 인슐린이 HT29 대장암 세포주의 사이클로헥시미드 및 5-플루오르시틸에 의한 세포 독성에 대한 저항성을 증가시킨다고 보고했다[35]. 이 효과는 이노시톨 3-인산화 효소/단백질인산화효소 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 억제제에 의해 약물 저항성을 감소할 수 있어 일부 대장암에서 항암 약물치료의 효과를 높이는데 사용될 수 있다[35]. 더 나아가 최근 PI3K/AKT/라파마이신의 포유류 표적(mammalian Target of Rapamycin, mTOR) 신호전달경로 (PI3K/AKT/mTOR pathway)가 대장암 발병 및 진행과정과 항암제 내성에 관련되어 치료 및 예후에도 중요한 역할을 한다고 알려져 있다[36,37]. 이 외에도 신호전달 체계와 관련된 다양한 물질들이 밝혀져 있으며 대장암의 발병 기전과 치료에 어떤 영향을 주는지에 대한 연구가 이루어지고 있다.

장내 미생물의 역할

비만과 대장암은 장내 미생물 군집의 변화와 관련이 있

다. 비만의 원인이 되는 고지방 식이가 장내 미생물 군집의 변화를 유발하여 대장암을 포함한 여러 질병의 주요 원인들도 생각되고 있다. 한 동물 실험 연구에서 고지방 식이 이후 장내 미생물 군집은 유익한 락토바실러스(*Lactobacillus*)의 감소와 유해한 클로스트리듐(*Clostridium subcluster XIVa*)의 비율이 증가하는 것으로 나타났다[38]. 또 다른 동물 실험 연구에서도 고지방 식이는 병원성 세균들의 증가와 장내 유익균으로 알려진 파라박테로이드스 디스타소니스(*Parabacteroides distasonis*)의 감소와 같은 장내 미생물 조성을 변화했으며 장내 장벽 기능이 손상되었다[39]. 고지방 식이를 섭취한 쥐에서는 대장암 세포의 증식을 촉진하고 세포 연접을 저해하는 것으로 확인된 리소인산 지방산(lysophosphatidic acid)의 증가했다[39]. 더불어, 고지방 식이를 섭취한 쥐의 대변을 대조군 쥐에 이식한 결과, 대장 세포의 증식이 증가하고 장내 장벽 기능이 손상되며, 암 유전자의 발현이 유도되었다[39].

예후

비만과 대장암의 예후에 대한 여러 메타분석들이 있다. 한 메타분석에서 대장암 진단 시 BMI가 정상인 군에 비해 비만(BMI ≥ 30 kg/m²)인 경우 대장암 관련 사망 위험도가 1.22배, 전체 사망률의 위험도가 1.25배 증가했다[40]. 또 다른 메타분석에서도 대장암 환자의 전체 사망률이나 대장암 관련 사망률의 위험도는 정상체중에 비해 비만 환자에서 높게 나타났다[41]. 반면 심혈관 대사 질환에서 비만 환자의 예후가 더 좋은 경우에 대해 비만의 역설이라고 명명하기도 했다[42]. 이 비만의 역설은 위암을 포함한 다른 종류의 암에서도 나타난 바가 있다[43,44]. 대장암과 BMI에 대한 최근 한 메타분석에서 과체중(BMI 25.0–29.9 kg/m²) 환자에서 대장암 관련 전체 생존률, 무병생존기간, 대장암 특이 생존률이 모두 정상체중(BMI 18.5–24.9 kg/m²)에 비해 더 나은 결과를 보였다[45]. 이는 과체중이 대장암의 발병 위험도는 증가시키지만 예후에는 오히려 유리한 요인이 될 수 있음을 의미한다. 대장암에서 비만의 역설을 설명할 수 있는 가설로는 비만 및 과체중 환자가 더 체계적인 검사를 받을 수 있어 대장암의 조기 진단을 촉진할 수 있으며, 대장암의 치료과정에서 수술이나 항암약물요법들로 인해 체중감소가 유발될 수 있고 진단 당시 비만이었던 환자들이 대장암의 치료과

정에서 이상적인 체중을 달성하여 장기적으로 좋은 예후를 보일 수 있다. 또한, 비만과 관련된 지방 조직에서 아디포넥틴 또는 지방산 합성효소 신호의 억제 및 렙틴 및 인슐린유사성장인자의 상승은 종양 혈관 생성을 통해 종양 성장을 촉진하는 환경을 조성하기 때문에 최근 대두되고 있는 표적 치료제에 좋은 반응을 보일 수도 있다는 의견도 있다[45].

그러나 비만 환자의 경우 대장암 수술 후 다양한 수술 관련 합병증의 위험도가 증가한다는 보고들이 있다. BMI에 따른 대장암 수술 후 수술 부위 감염에 대한 메타분석 결과 서구지역 국가의 환자를 BMI 30 kg/m²을 기준으로 분석하였을 때, BMI 30 kg/m² 이상인 환자들의 수술 부위 감염이 약 2배 증가하였고, 아시아 국가 환자를 BMI 25 kg/m² 기준으로 분석하였을 때 BMI 25 kg/m² 이상인 경우 수술 부위 감염이 약 1.6배 증가했다[46]. 대장암 환자에서 복강경 수술과 BMI의 관계에 대한 메타 분석에서 비만 환자는 대장암 수술 시 복강경에서 개복술로 전환되는 전환율이 약 2.11배였고, 수술 부위 감염이 2.43배, 문합부위 누출이 1.65배로 비만이 대장암 수술에 부정적인 영향을 줄 수 있다고 보고했다[47].

예방 및 치료

앞서 서술한 비만과 대장암의 관련성을 치료적인 측면에서 적용할 수 있다. 먼저 체중 감량을 통해 암 발생의 요인으로 알려진 세포 증식과 세포 사멸 간의 불균형을 조절함으로써 암 발생 위험을 줄일 수도 있다[48]. 2016년 국제 암 연구기구(International Agency for Research on Cancer, IARC)에서는 체지방의 감량이 대부분의 암의 위험을 낮춘다고 보고 했다[49]. 2021년 유럽 암 예방 조사(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC)에서 체중감소가 대장암 발병 위험도를 약 30% 감소하는 것으로 보고 했다[50]. 폐경 후 여성을 대상으로 시행한 연구에서 복부 둘레의 감소가 대장암의 발병 위험을 낮추는 것으로 보고하기도 했다[51]. 비만 환자들의 대장암 발병 위험에 대한 비만대사 수술(bariatric surgery)의 영향에 대한 메타분석 연구에서 비만대사 수술을 받은 환자들은 수술을 받지 않은 비만 환자들과 비교하여 대장암 발병 위험이 35% 이상 감소했다[52]. 최근 스웨덴 비만 환자를 대상으로 비만대사 수술과 장기간 대장암 발병에 대한 분석을 시행한 연구

에서 비만대사 수술 후 대장직장암의 발병 위험도는 다소 감소하였으나 통계적인 유의성을 보이지는 않았다[53]. 체중 감소가 대장암 발생 위험도를 낮추는 것으로 여겨지고 있으나 비만대사 수술이 대장암 발생의 위험을 감소시키는지에 대해서는 추가적인 연구들이 필요하다.

치료적 측면에서 식이와 관련된 연구들도 진행되고 있다. 한 동물실험에서 고지방 식이로 인한 장내 미생물 불균형이 아가로 올리고당(agaro-oligosaccharide)을 함께 복용하였을 때 발암성 이차 담즙산 중 하나인 디옥시콜릭산을 억제하는 경향이 있었으며, 대장의 비정상적인 세포변화를 억제하는 것으로 나타났다[38]. 최근 동물실험에서 고지방 식이를 섭취한 대장암 마우스에서 베르베린(berberine, BBR)을 투여한 쥐에서 장내 미생물 불균형을 완화시키고, 유익한 장내 미생물의 비율을 증가시켰다. 또한 대장 폴립의 수를 유의하게 감소시키고 장내 장벽 파괴를 개선하며 대장 염증과 관련된 암 유전적 경로를 억제하는 효과를 보인 연구도 보고된 바 있다[54]. 아직 식이와 관련된 연구들은 동물실험 단계에 불과하고 인체에 적용하기까지는 추가 연구들이 많이 필요할 것으로 생각된다.

CONCLUSION

비만은 대장암 발병 위험도를 높이는 요인임에는 분명하다. 그 과정은 비만으로 인한 지방조직, 호르몬, 염증 반응, 인슐린/인슐린유사성장인자와 같은 신호전달물질 등의 복잡한 상호과정으로 이루어진다. 치료적 측면에서 체중 감량과 개선된 식이 요법이 대장암 예방과 치료에 효과적일 수 있다. 더불어, 대장암 환자의 비만은 치료 후에도 영향을 미치므로, 이를 고려한 개별적인 관리가 필요하다. 추가적인 연구를 통해 비만과 대장암 간의 상호작용을 더 깊이 이해하고, 이를 바탕으로 개선된 치료 방법을 개발하는 데 노력할 필요가 있다.

FUNDING

This work was supported by research grants from Daegu Catholic University in 2022.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74:229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73:17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
3. Kang MJ, Jung KW, Bang SH, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2020. *Cancer Res Treat* 2023;55:385-399. <https://doi.org/10.4143/crt.2023.447>
4. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2044-2058. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.054>
5. Lee JY. Exploring the nexus between obesity, metabolic syndrome, and colorectal cancer. *Kosin Med J* 2024;39:18-25. <https://doi.org/10.7180/kmj.24.107>
6. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1688-1694. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0090>
7. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut* 2013;62:933-947. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304701>
8. Sung H, Siegel RL, Torre LA, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *CA Cancer J Clin* 2019;69:88-112. <https://doi.org/10.3322/caac.21499>
9. Shin HY, Kang HT. Recent trends in the prevalence of underweight, overweight, and obesity in Korean adults: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey from 1998 to 2014. *J Epidemiol* 2017;27:413-

419. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.08.014>
10. World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Health Communications Australia, 2000.
 11. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev* 2010;11:19-30. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00613.x>
 12. Abar L, Vieira AR, Aune D, et al. Height and body fatness and colorectal cancer risk: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. *Eur J Nutr* 2018;57:1701-1720. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1557-1>
 13. Liu PH, Wu K, Ng K, et al. Association of obesity with risk of early-onset colorectal cancer among women. *JAMA Oncol* 2019;5:37-44. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4280>
 14. O'Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, et al. Risk factors for early-onset colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:1229-1240.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.037>
 15. Kim BY, Kang SM, Kang JH, et al. 2020 Korean Society for the Study of Obesity guidelines for the management of obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr* 2021;30:81-92. <https://doi.org/10.7570/jomes21022>
 16. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, et al. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:559-567. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802606>
 17. Gathirua-Mwangi WG, Monahan P, Song Y, et al. Changes in adult BMI and waist circumference are associated with increased risk of advanced colorectal neoplasia. *Dig Dis Sci* 2017;62:3177-3185. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4778-5>
 18. Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013;8:e53916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053916>
 19. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579-591. <https://doi.org/10.1038/nrc1408>
 20. Lee H, Lee IS, Choue R. Obesity, inflammation and diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013;16:143-152. <https://doi.org/10.5223/pghn.2013.16.3.143>
 21. Rasic I, Rebic V, Rasic A, Aksamija G, Radovic S. The association of simultaneous increase in interleukin-6, C reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 serum levels with increasing stages of colorectal cancer. *J Oncol* 2018;2018:2830503. <https://doi.org/10.1155/2018/2830503>
 22. Hidayat F, Labeda I, Sampetoding S, et al. Correlation of interleukin-6 and C-reactive protein levels in plasma with the stage and differentiation of colorectal cancer: a cross-sectional study in East Indonesia. *Ann Med Surg (Lond)* 2021;62:334-340. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.01.013>
 23. Wedell-Neergaard AS, Lang Lehrskov L, Christensen RH, et al. Exercise-induced changes in visceral adipose tissue mass are regulated by IL-6 signaling: a randomized controlled trial. *Cell Metab* 2019;29:844-855.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.007>
 24. Chen YC, Chien CY, Hsu CC, et al. Obesity-associated leptin promotes chemoresistance in colorectal cancer through YAP-dependent AXL upregulation. *Am J Cancer Res* 2021;11:4220-4240.
 25. Kobayashi H, Gieniec KA, Lannagan TRM, et al. The origin and contribution of cancer-associated fibroblasts in colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology* 2022;162:890-906. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.037>
 26. Li C, Quan J, Wei R, et al. Leptin overexpression as a poor prognostic factor for colorectal cancer. *Biomed Res Int* 2020;2020:7532514. <https://doi.org/10.1155/2020/7532514>
 27. Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, Staels B. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2017;152:1679-1694.e3.

- <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.055>
28. Lin H, An Y, Tang H, Wang Y. Alterations of bile acids and gut microbiota in obesity induced by high fat diet in rat model. *J Agric Food Chem* 2019;67:3624-3632. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b00249>
 29. Bayerdörffer E, Mannes GA, Richter WO, et al. Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1993;104:145-151. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90846-5](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90846-5)
 30. Ochsenkühn T, Bayerdörffer E, Meining A, et al. Colonic mucosal proliferation is related to serum deoxycholic acid levels. *Cancer* 1999;85:1664-1669. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990415\)85:8<1664::AID-CNCR4>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990415)85:8<1664::AID-CNCR4>3.0.CO;2-O)
 31. Centuori SM, Gomes CJ, Trujillo J, et al. Deoxycholic acid mediates non-canonical EGFR-MAPK activation through the induction of calcium signaling in colon cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 2016;1861:663-670. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2016.04.006>
 32. Nguyen TT, Ung TT, Kim NH, Jung YD. Role of bile acids in colon carcinogenesis. *World J Clin Cases* 2018;6:577-588. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i13.577>
 33. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:328-336. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.08.006>
 34. Kasprzak A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22:6434. <https://doi.org/10.3390/ijms22126434>
 35. Chen J, Katsifis A, Hu C, Huang XF. Insulin decreases therapeutic efficacy in colon cancer cell line HT29 via the activation of the PI3K/Akt pathway. *Curr Drug Discov Technol* 2011;8:119-125. <https://doi.org/10.2174/157016311795563820>
 36. Stefani C, Miricescu D, Stanescu-Spinu II, et al. Growth factors, PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in colorectal cancer pathogenesis: where are we now? *Int J Mol Sci* 2021;22:10260. <https://doi.org/10.3390/ijms221910260>
 37. Narayanankutty A. PI3K/ Akt/ mTOR pathway as a therapeutic target for colorectal cancer: a review of preclinical and clinical evidence. *Curr Drug Targets* 2019;20:1217-1226. <https://doi.org/10.2174/1389450120666190618123846>
 38. Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, et al. Protective effect of agaro-oligosaccharides on gut dysbiosis and colon tumorigenesis in high-fat diet-fed mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;310:G367-G375. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00324.2015>
 39. Yang J, Wei H, Zhou Y, et al. High-fat diet promotes colorectal tumorigenesis through modulating gut microbiota and metabolites. *Gastroenterology* 2022;162:135-149.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.041>
 40. Lee J, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Jeon JY. Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2015;10:e0120706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120706>
 41. Jaspan V, Lin K, Popov V. The impact of anthropometric parameters on colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;159:103232. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103232>
 42. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:578-584. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01802-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01802-2)
 43. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The obesity paradox in cancer: a review. *Curr Oncol Rep* 2016;18:56. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0539-4>
 44. Jo HH, Kim N, Jang J, et al. Impact of body mass index on survival depending on sex in 14,688 patients with gastric cancer in a tertiary hospital in South Korea. *Gut Liver* 2023;17:243-258. <https://doi.org/10.5009/gnl220104>
 45. Li Y, Li C, Wu G, et al. The obesity paradox in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2022;80:1755-1768. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac005>
 46. Almasaudi AS, McSorley ST, Edwards CA, McMillan DC. The relationship between body mass index and short term postoperative outcomes in patients undergoing po-

- tentially curative surgery for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;121:68-73. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.004>
47. Fung A, Trabulsi N, Morris M, et al. Laparoscopic colorectal cancer resections in the obese: a systematic review. *Surg Endosc* 2017;31:2072-2088. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5209-y>
48. Thompson HJ, Zhu Z, Jiang W. Dietary energy restriction in breast cancer prevention. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003;8:133-142. <https://doi.org/10.1023/a:1025743607445>
49. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med* 2016;375:794-798. <https://doi.org/10.1056/NEJMsrl606602>
50. Christakoudi S, Pagoni P, Ferrari P, et al. Weight change in middle adulthood and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 2021;148:1637-1651. <https://doi.org/10.1002/ijc.33339>
51. Luo J, Hendryx M, Manson JE, et al. Intentional weight loss and obesity-related cancer risk. *JNCI Cancer Spectr* 2019;3:pkz054. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz054>
52. Almazeedi S, El-Abd R, Al-Khamis A, Albatineh AN, Al-Sabah S. Role of bariatric surgery in reducing the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Br J Surg* 2020;107:348-354. <https://doi.org/10.1002/bjs.11494>
53. Taube M, Peltonen M, Sjöholm K, et al. Long-term incidence of colorectal cancer after bariatric surgery or usual care in the Swedish Obese Subjects study. *PLoS One* 2021;16:e0248550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248550>
54. Chen H, Ye C, Wu C, et al. Berberine inhibits high fat diet-associated colorectal cancer through modulation of the gut microbiota-mediated lysophosphatidylcholine. *Int J Biol Sci* 2023;19:2097-2113. <https://doi.org/10.7150/ijbs.81824>