

## 제2형 당뇨병환자에게서 혈청 빌리루빈과 관상동맥 죽상경화증의 관계

영남대학교 의과대학 내과학교실, 핵의학교실<sup>1</sup>문준성 · 장우진 · 이찬희 · 이지은 · 천경아<sup>1</sup> · 윤지성 · 조인호<sup>1</sup> · 이형우 · 원규장

## Relationship Between Serum Bilirubin Levels and Coronary Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes

Jun Sung Moon, Woo Jin Chang, Chan Hee Lee, Ji Eun Lee, Kyung Ah Chun<sup>1</sup>, Ji Sung Yoon, Ihn Ho Cho<sup>1</sup>, Hyoung Woo Lee, Kyu Chang WonDepartment of Internal Medicine, and Department of Nuclear Medicine<sup>1</sup>, College of Medicine, Yeungnam University**Abstract**

**Background:** Lipid oxidation and formation of oxygen radicals have been identified to be the important factors of atherogenesis. Because bilirubin, a potent physiological antioxidant inhibits lipid oxidation, it is suggested that low serum concentrations of bilirubin is associated with atherosclerosis. The aim of this study was to evaluate the relationship between bilirubin levels and coronary atherosclerosis.

**Methods:** The coronary calcium score (CCS) of 172 subjects (male 63, mean age  $60.5 \pm 1.0$ ) with type 2 diabetes were evaluated in Yeungnam University Hospital between January 2005 and February 2007. The subjects were divided into two groups with CCS 10 as the cut off.

**Results:** Higher CCS was significantly associated with lower bilirubin ( $P < 0.05$ ), but after adjusted with age, no longer correlation were seen ( $P = 0.121$ ). To determine the relationship between subclinical coronary atherosclerosis and bilirubin, the subjects with previous history of cardiovascular disease were excluded. In 138 subjects (male 54, mean age  $58.4 \pm 1.1$ ), higher CCS was significantly associated with lower levels of bilirubin. After adjusted with age, duration of diabetes, and history of hypertension, CCS was also inversely related with bilirubin ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** These results suggest that lower levels of bilirubin might be considered as a risk factor of coronary artery disease, especially in type 2 diabetics without cardiovascular disease. (KOREAN DIABETES J 32:338-345, 2008)

**Key Words:** Bilirubin, Cardiovascular disease, Coronary calcium score, Type 2 diabetes

## 서 론

당뇨병성 대혈관 합병증은 당뇨병환자 사망원인의 약 80%를 차지하며, 대혈관 합병증 중 75% 정도가 관상동맥 질환으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 당뇨병환자에서 관상동맥질환의 발생률은 정상인보다 2~5배 높으며, 죽상경화증은 관상동맥질환

발생의 중요한 원인이라고 하였다<sup>2)</sup>. 죽상경화증을 조기 진단하는 표지자들로 interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, tumor-necrosis factor (TNF)-alpha, soluble ICAM-1, P selectin, E selectin, fibrinogen, serum amyloid A, C-reactive protein (CRP) 및 Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) 등이 있으며, 이 중 임상적으로 동맥 경화와 가장 많이 연관

된 인자로 CRP 및 Lp-PLA<sub>2</sub>가 보고되고 있다<sup>3)</sup>. 관상동맥질환을 예측하는 비침습적인 검사들로는 경동맥 내막 두께의 측정, 관상동맥 석회화의 측정 등이 유용하다고 알려져 있다<sup>4,5)</sup>.

한편, 빌리루빈은 헴(heme) 대사의 최종 산물로 그 기능이 명확하게 알려져 있지 않았으나, 최근 빌리루빈은 항산화 효과가 있어 생리적인 범위 내에서도 농도가 높을수록 죽상경화증의 발생을 억제하여 심혈관질환을 예방하는 효과가 있으며 농도가 낮을수록 심혈관계질환의 발생이 증가하는 결과를 보여 관상동맥질환 발생과 관계가 있다고 보고되고 있다<sup>6-9)</sup>. 또한, 관상동맥 석회화는 죽상경화증의 존재와 연관성이 있어 관상동맥질환의 유병률과 강한 상관관계가 있는 것으로 밝혀져 있으며, 관상동맥 석회화가 심할수록 관상동맥질환이 발생할 가능성이 높다는 사실이 알려져 있다<sup>10,11)</sup>. 관상동맥 석회화를 측정하는 방법 중의 하나인 전자선 전산화 단층촬영술은 비침습적이고 정확하게 관상동맥 석회화를 측정하여 여러 연구에서 심혈관질환의 발생과 연관성이 있는 것으로 알려졌다<sup>12-14)</sup>. 최근 새로 개발된 다중박편 나선형 전산화 단층촬영술은 기존의 전자선 전산화 단층촬영술보다 빠른 영상획득시간과 높은 해상도를 가지고 있어 더 정확한 영상을 제공할 수 있으며, 무증상의 제2형 당뇨병환자에서 관상동맥질환의 예측에 유용하다고 하였다<sup>15)</sup>.

이에 저자는 제2형 당뇨병환자에서 관상동맥 석회화지수로 평가한 관상동맥 죽상경화증의 중증도와 관계된 인자들을 조사하고, 혈청 빌리루빈 수치와 관상동맥 석회화지수에 따른 죽상경화증과의 연관성에 대하여 알아보하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2005년 1월부터 2007년 2월까지 영남대병원에 내원하여 관상동맥 석회화지수를 측정한 223명 중 정상 혈당, 제1형 당뇨병, LADA (latent autoimmune diabetes in adult), 초음파 검사상 간-담도 이상이 있는 환자, AST, ALT가 정상 상한치의 3배 이상인 환자와 알코올중독 51명을 제외한 제2형 당뇨병환자 172명을 최종 연구 대상으로 단면적 조사연구(cross-sectional study)를 시행하였다. 관상동맥질환은 기왕력이 있거나 심판류 스티그래피에서 관류결손이 확인된 경우, 혹은 관상동맥 조영술에서 관상동맥의 협착 정도가 50% 이상인 환자로 정의하였으며 모두 34명이었다. 관상동맥질환에 이환된 환자가 포함된 전체 군의 평균 연령은

60.5 ± 1.0세로 남자 63명, 여자 109명이었다.

### 2. 연구방법

환자들을 대상으로 문진 및 키, 몸무게 등의 신체계측을 시행하였고 당뇨병의 유병기간을 조사하였다. 수축기와 이완기혈압(mmHg)을 양와위에서 측정하였고, 고혈압은 JNC 7차 보고서(The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)에 의해 수축기혈압 130 mmHg 이상 또는 이완기혈압 80 mmHg 이상으로 정의하였으며, 항고혈압 약제를 복용하고 있는 경우도 포함하였다<sup>16)</sup>. 총 콜레스테롤은 효소비색법 (enzymatic colorimetry Kyowa Medex co., Ltd, Japan), 중성지방은 glycerol 소거법, 고밀도지질단백 콜레스테롤과 저밀도지질단백 콜레스테롤은 효소법 (direct enzymatic assay, Kyowa Medex co., Ltd, Japan)을 이용하여 측정하였다. 빌리루빈은 AU5400 (Olympus®, Japan)을 사용하여 측정하였다. 모든 환자들은 관상동맥 석회화의 측정을 위해 다중박편 나선형 전산화 단층촬영술을 시행하였으며, General Electric Medical System사의 discovery ST 8-Slice PET-CT를 이용하여 영상을 얻어 Smart Score System을 사용하여 분석하였으며, 관상동맥 석회화지수는 각 관상동맥혈관을 구분하여 각 혈관에서 따로 관상영역을 그린 후 Hounsfield Unit 130 이상의 영역 넓이에 최고 밀도치에 할당된 점수를 곱하여 모든 슬라이스에서 측정된 석회 수치를 더하여 주는 방법을 사용하여 정량화하였다<sup>17)</sup>. 관상동맥질환의 발생을 예측할 수 있는 cut-off value는 연구자마다 다른 기준을 제시하고 있으나 관상동맥 석회화지수가 10 이상일 경우 경증 이상의 죽상이 형성되어 심혈관질환의 위험도가 중등도 이상으로 높아진다고 알려져 있다<sup>9)</sup>. 이에 본 연구에서 관상동맥 석회화지수를 측정한 모든 당뇨병환자를 석회화 지수 10을 기준으로 2군으로 나누어 비교하였고, 심혈관질환 병력을 가진 환자들을 제외한 무증상 제2형 당뇨병환자를 대상으로 석회화 지수 10을 기준으로 2군으로 나누어 임상적 특징을 비교하였다.

### 3. 통계방법

통계 처리는 SPSS 13.0 for Windows를 사용하였으며 수치는 평균 ± 표준오차로 표시하였다. 각 군의 유의성을 비교하기 위해 Student t-test와 카이 검정법을 이용하였다. 각 군에서 죽상경화증의 발생을 유의하게 예측할 수 있는 인자를 분석하기 위해 로지스틱 회귀 분석을 이용하여 단회귀분석과 중회귀분석을 시행하였다. 모든 통계의

유의수준은 95% 신뢰구간으로  $P$ 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

## 결 과

### 1. 관상동맥 석회화지수에 따른 전체 대상 환자들의 임상적 특징

심혈관질환에 이환된 환자들을 포함한 모든 대상 환자들의 임상적인 특징은 Table 1과 같다. 관상동맥 석회화지수가 10 이상인 군은 103명이었으며 10 미만인 군은 69명이었었다. 관상동맥 석회화지수가 10 이상인 군의 연령은 평균  $64.8 \pm 1.1$ 세로 10 미만인 군의  $53.9 \pm 1.6$ 세에 비해 유의한 차이가 있었다. 당뇨병의 유병기간은 석회화지수가 10 이상인 군이  $14.3 \pm 1.0$ 년으로 10 이하인 군의  $8.6 \pm 1.0$ 년과 유의한 차이가 있었으며, 고혈압의 병력도 관상동맥 석회화지수가 10 이상인 군과 10 미만인 군이 각각 60%와

42%로 유의한 차이가 있었다( $P < 0.05$ ). 성별, 체질량지수, 수축기 및 이완기 혈압, 흡연력, 지질강화제의 복용 유무 등은 두 군 간의 차이가 없었다.

총 빌리루빈 수치는 관상동맥 석회화지수가 10 이상인 군이  $10.1 \pm 0.3 \mu\text{mol/L}$ 로 관상동맥 석회화지수가 10 미만인 군의  $11.5 \pm 0.5 \mu\text{mol/L}$ 에 비하여 유의하게 낮았으나( $P < 0.05$ ), 직접 빌리루빈은 두 군 간에 차이가 없었다. 크레아티닌 청소율도 관상동맥 석회화지수가 높은 군이  $47.9 \pm 3.1 \text{ mL/min}$ 으로 낮은 군의  $68.9 \pm 5.1 \text{ mL/min}$ 에 비하여 유의한 차이가 있었다. 호모시스테인은 석회화지수가 높은 군과 낮은 군이 각각  $12.7 \pm 0.6 \text{ mg/dL}$ 과  $10.2 \pm 0.5 \text{ mg/dL}$ 로 두 군 간에 유의한 차이가 있었다( $P < 0.05$ ).

### 2. 관상동맥 석회화 지수에 따른 무증상 환자군의 임상적 특징

관상동맥질환의 증상이 나타나지 않은 군의 임상적 특징

**Table 1.** Clinical characteristics of all subjects according to CCS

	CCS > 10 (n = 103)	CCS ≤ 10 (n = 69)
Age (yrs)	$64.8 \pm 1.1$	$53.9 \pm 1.6^*$
Male/female (n)	39 / 64	24 / 45
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	$23.0 \pm 0.4$	$24.2 \pm 0.5$
Duration of DM (yrs)	$14.3 \pm 1.0$	$8.6 \pm 1.0^*$
SBP (mmHg)	$130.3 \pm 2.6$	$125.3 \pm 2.3$
DBP (mmHg)	$74.4 \pm 1.8$	$73.8 \pm 1.7$
HTN (%)	60.0	42.0*
History of Smoking (%)	33.0	23.0
Lipid lowering agent (%)	49.0	46.3
T-bil (mmol/L)	$10.1 \pm 0.3$	$11.5 \pm 0.5^*$
D-bil (mmol/L)	$3.1 \pm 0.2$	$3.3 \pm 0.2$
Cr (mg/dL)	$1.3 \pm 0.1$	$1.0 \pm 0.1$
CCr (mL/min)	$47.9 \pm 3.1$	$68.9 \pm 5.1^*$
Homocystein (mg/dL)	$12.7 \pm 0.6$	$10.2 \pm 0.5^*$
T-Chol (mg/dL)	$192.7 \pm 5.7$	$197.4 \pm 6.1$
TG (mg/dL)	$159.8 \pm 9.6$	$179.3 \pm 18.5$
HDL-C (mg/dL)	$49.9 \pm 1.5$	$50.5 \pm 2.0$
LDL-C (mg/dL)	$117.3 \pm 4.3$	$114.7 \pm 4.6$
HOMA-IR	$5.8 \pm 1.0$	$5.0 \pm 0.4$
HbA1c (%)	$9.3 \pm 0.2$	$9.6 \pm 0.3$
AST (mg/dL)	$18.4 \pm 0.8$	$19.1 \pm 1.1$
ALT (mg/dL)	$18.1 \pm 1.2$	$20.9 \pm 1.6$
GGT (mg/dL)	$27.0 \pm 2.3$	$32.9 \pm 3.0^*$

Data are expressed as mean  $\pm$  SE. CCS, Coronary calcium score; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; T-bil, total bilirubin; D-bil, direct bilirubin; Cr, creatine; CCr, Creatinine clearance; T-chol, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase. \*  $P < 0.05$ , CCS > 10 vs. CCS ≤ 10.

은 Table 2와 같다. 무증상 당뇨병환자에서 관상동맥 석회화지수가 10 이상인 군은 73명이었고 10 미만은 군은 65 명이였다. 석회화지수가 10 이상인 군의 연령은  $62.3 \pm 1.4$  세로 석회화 지수가 10 미만인 군의  $53.9 \pm 1.6$ 세와 유의한

**Table 2.** Clinical characteristics of subjects without CHD in T2 DM according to CCS

	CCS > 10 (n = 73)	CCS ≤ 10 (n = 65)
Age (yrs)	$62.3 \pm 1.4$	$53.9 \pm 1.6^*$
Male/female (n)	31 / 42	23 / 42
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	$22.8 \pm 0.4$	$24.2 \pm 0.6$
Duration of DM (yrs)	$12.6 \pm 1.0$	$8.4 \pm 1.0^*$
SBP (mmHg)	$131.4 \pm 3.0$	$125.0 \pm 2.4$
DBP (mmHg)	$77.1 \pm 2.1$	$74.0 \pm 1.7$
HTN (%)	54.8	40.3
History of smoking (%)	34.3	23.0
Lipid lowering agent (%)	49.3	45.3
T-bil (mmol/L)	$10.2 \pm 0.0$	$11.6 \pm 1.0^*$
D-bil (mmol/L)	$3.0 \pm 0.1$	$3.2 \pm 0.1$
Cr (mg/dL)	$1.2 \pm 0.1$	$1.0 \pm 0.0$
CCr (mL/min)	$51.2 \pm 3.8$	$70.6 \pm 5.2^*$
Homocystein (mg/dL)	$12.7 \pm 1.0$	$10.2 \pm 0.5^*$
T-Chol (mg/dL)	$193.8 \pm 6.2$	$199.2 \pm 6.1$
TG (mg/dL)	$161.2 \pm 11.1$	$174.5 \pm 18.3$
HDL-C (mg/dL)	$50.3 \pm 1.9$	$51.2 \pm 2.0$
LDL-C (mg/dL)	$115.8 \pm 4.9$	$116.7 \pm 4.7$
HOMA-IR	$5.0 \pm 1.2$	$4.9 \pm 0.4$
HbA1c (%)	$9.2 \pm 0.3$	$9.7 \pm 0.3$
AST (mg/dL)	$19.0 \pm 1.0$	$19.0 \pm 1.1$
ALT (mg/dL)	$19.1 \pm 1.6$	$21.0 \pm 1.7$
GGT (mg/dL)	$24.0 \pm 1.7$	$32.9 \pm 3.2^*$

Data are expressed as mean  $\pm$  SE. CCS, Coronary calcium score; CHD, coronary heart disease; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; T-bil, total bilirubin; D-bil, direct bilirubin; Cr, creatine; CCr, Creatinine clearance; T-chol, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase. \*  $P < 0.05$ , CCS > 10 vs. CCS ≤ 10.

**Table 3.** Logistic regression analysis of coronary atherosclerosis risk factors in all study subjects

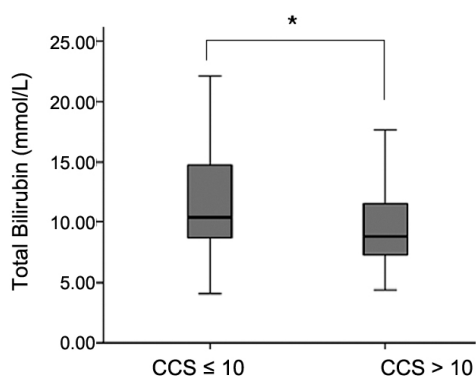
Variables	B	P value	Exp (B) (95% C.I.)
Univariate analysis			
Age (yrs)	0.074	0.000	1.077 (1.046~1.109)
Hb (g/dL)	-0.189	0.029	0.828 (0.699~0.981)
Hypertension (%)	0.703	0.028	2.019 (1.077~3.785)
T-bil (mmol/L)	-1.311	0.043	0.270 (0.076~0.958)
Cr (mg/dL)	0.619	0.064	1.857 (0.965~3.573)
CCr (mL/min)	-0.019	0.001	0.981 (0.970~0.992)
Homocystein (mg/dL)	0.110	0.004	1.116 (1.037~1.202)
Duration of DM (yrs)	0.076	0.000	1.079 (1.035~1.125)
Multivariate analysis			
Age (yrs)	0.062	0.000	1.064 (1.031~1.099)
Duration of DM (yrs)	0.041	0.082	1.042 (0.995~1.091)
T-bil (mmol/L)	-1.197	0.121	0.302 (0.067~1.371)

T-bil, total bilirubin; Cr, creatine; CCr, Creatinine clearance.

**Table 4.** Logistic regression analysis of coronary atherosclerosis risk factors in subjects without CHD

Variables	B	P value	Exp (B) (95% C.I.)
Univariate analysis			
Age (yrs)	0.054	0.000	1.055 (1.024~1.087)
Hb (g/dL)	-0.220	0.020	0.803 (0.667~0.966)
GGT (mg/L)	-0.022	0.020	0.978 (0.959~0.997)
T-bil (mmol/L)	-2.252	0.004	0.105 (0.022~0.496)
Cr (mg/dL)	0.783	0.060	2.188 (0.968~4.945)
CCr (mL/min)	-0.017	0.005	0.983 (0.971~0.995)
Homocystein (mg/dL)	0.101	0.009	1.106 (1.026~1.193)
Folate (mg/dL)	-0.081	0.032	0.922 (0.856~0.993)
Mg (mg/dL)	-1.342	0.028	0.261 (0.079~0.864)
Duration of DM (yrs)	0.066	0.006	1.068 (1.019~1.119)
Multivariate analysis			
Age (yrs)	0.046	0.006	1.047 (1.013~1.082)
Duration of DM (yrs)	0.026	0.339	1.026 (0.973~1.082)
T-bil (mmol/L)	-1.924	0.033	0.146 (0.025~0.957)

GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; Cr, creatine; CCr, Creatinine clearance; T-bil, total bilirubin.



**Fig. 1.** Serum total bilirubin level in patients of type 2 diabetes without coronary artery disease. Higher CCS was significantly associated with lower levels of bilirubin. CCS, coronary calcium score. \*  $P < 0.05$ .

차이가 있었다 ( $P < 0.05$ ). 당뇨병의 유병기간은 관상동맥 석회화지수가 10 이상인 군이  $12.6 \pm 1.0$ 년이었고 10 이하인 군이  $8.4 \pm 1.0$ 년으로 유의한 차이가 있었다 ( $P < 0.05$ ). 성별, 체질량지수, 수축기 및 이완기 혈압, 흡연력, 고혈압의 병력, 지질 강하제 복용 유무 등은 두 군 간 차이가 없었다.

총 빌리루빈 수치는 관상동맥 석회화지수가 10 이상인 군과 10 미만인 군이 각각  $10.2 \pm 0.0$   $\mu\text{mol/L}$ 와  $11.6 \pm 1.0$   $\mu\text{mol/L}$ 로 석회화지수가 높은 군에서 유의하게 낮았다 ( $P < 0.05$ ). 크레아티닌 청소율도 관상동맥 석회화지수가 10 이상인 군이  $51.2 \pm 3.8$  mL/min로 10 이하인 군의  $70.6 \pm 5.2$  mL/min에 비해 의미있게 낮았다 ( $P < 0.05$ ). 호모시스테인 ( $12.7 \pm 1.0$  mg/dL vs  $10.2 \pm 0.5$  mg/dL)과 GGT

( $24.0 \pm 1.7$  mg/dL vs  $32.9 \pm 3.2$  mg/dL)도 두 군 간에 유의한 차이가 있었다 ( $P < 0.05$ ).

### 3. 관상동맥 죽상경화증과 빌리루빈을 포함한 각 인자들의 관계

전체 대상 환자들에서 관상동맥 석회화지수로 평가한 관상동맥 죽상경화증의 중증도와 각 인자들의 영향력을 알아보기 위하여 단회귀분석을 시행하였다 (Table 3). 전체 대상 환자들의 단회귀분석에서 연령, 혈색소, 고혈압의 병력, 총 빌리루빈, 크레아티닌 청소율, 호모시스테인, 당뇨병의 유병기간 등이 관상동맥 죽상경화증에 유의하게 영향을 미치는 것으로 나타났다 ( $P < 0.05$ ). 중회귀분석에서 연령으로 보정하였을 때, 총 빌리루빈은 관상동맥의 죽상경화증의 위험인자로써 의미가 없었다 ( $P = 0.121$ ).

무증상 당뇨병환자군의 단회귀분석에서 죽상 경화증에 영향을 미치는 인자는 연령, 혈색소, 총 빌리루빈, GGT, 크레아티닌 청소율, 호모시스테인, 엽산, 마그네슘 그리고 당뇨병의 유병기간이었다 (Table 4). 중회귀분석을 시행하였을 때 연령과 총 빌리루빈은 유의한 음의 상관관계를 보여 총 빌리루빈 수치가 연령에 독립적으로 죽상경화증에 영향을 미치는 것으로 나타났다 (Table 4, Fig. 1) ( $B = -1.924$ ,  $P < 0.05$ ,  $\text{Exp (B)} = 0.146$ ).

## 고 찰

당뇨병환자에서 관상동맥질환은 사망의 중요한 원인이

되므로 최근에 이를 조기에 예측하기 위한 연구들이 진행되고 있다<sup>18)</sup>. 관상동맥질환의 발생을 예측하기 위한 비침습적인 검사들로는 경동맥 내막 두께, 관상동맥 석회화의 측정 등이 유용하다는 여러 결과들이 보고되었다<sup>4,5,19)</sup>. LaMonte 등<sup>20)</sup>은 10,746명의 관상동맥질환의 증상이 없는 환자들을 대상으로 관상동맥 석회화를 측정한 결과 관상동맥질환의 발생 위험과 관상동맥 석회화지수가 관련이 있다고 하였다. 또한 당뇨병환자에서 관상동맥 석회화 정도가 심하며 관상동맥질환의 증상이 있는 경우 관상동맥 석회화와 관상동맥 협착의 정도가 유의하게 관련되어 있다고 하였다<sup>21,22)</sup>. 이러한 관상동맥 석회화를 측정하는 도구로 다중박편 나선형 전산화 단층촬영이 주로 사용되고 있다. 본 연구에서도 다중박편 나선형 전산화 단층촬영을 이용하여 관상동맥 석회화를 측정, Rumberger 등<sup>5)</sup>의 보고와 같이 석회화지수 10을 기준으로 관상동맥질환의 동맥경화 중증도를 측정하였다.

관상동맥질환을 예측하는 고전적인 위험인자들로는 연령, 관상동맥질환의 가족력, 흡연, 고혈압, 당뇨병, 낮은 HDL 콜레스테롤 수치, 비만 등이 알려져 있다<sup>23)</sup>. 본 연구에서는 일반적으로 알려진 고혈압이나 고지혈증 등의 임상적 특징이 관상동맥 석회화지수가 10 이상인 군과 10 미만인 군 간에 유의한 차이가 없었으며 이 결과는 관상동맥 석회화지수 10 이상도 유의한 임상적 차이가 발생하기 전인 죽상경화증의 발생 초기 단계를 의미하기 때문인 것으로 생각된다.

한편, 항산화 효과가 있다고 알려진 빌리루빈은 Heme oxygenase에 의해 분리되는 과정에서 빌리버딘 IXa, Free ferrous ion, 일산화탄소 등과 함께 생성된다고 알려져 있다<sup>24)</sup>. 빌리루빈과 빌리버딘은 핵 황달과 같은 해로운 영향을 미칠 수 있는 독성 산물로 생각했으나, 최근 여러 연구에서 빌리루빈이 강력한 항산화 효과가 있다고 보고되고 있으며, 알부민과 결합여부와 상관없이 모든 형태의 빌리루빈이 저밀도 지질 단백질의 과산화를 방지하는 효과를 보였다<sup>25-28)</sup>. 또한 빌리루빈은 적혈구와 심실의 심근세포가 산화라디칼 (oxyradical)에 노출되었을 때 세포를 보호하는 역할을 하며, 생리적인 범위에서 높은 빌리루빈 농도는 죽상경화증 형성의 위험인자들을 감소시키는 결과도 발표되었다<sup>29-31)</sup>. 즉, 빌리루빈이 죽상경화증과 관상동맥질환을 예방하고 보호하는 기전에 대해서 명확하게 밝혀진 바는 없으나, 빌리루빈 자체의 농도에 의해 혹은 빌리루빈 생성 과정에서 심혈관질환을 예방하는 다른 기전에 영향을 미치는 것으로 생각된다. Schwertner 등<sup>6)</sup>은 최초로 관상동맥질환의 유병률과 총 빌리루빈 수치가 유의한 음의 상관관계가 있다고 밝혔고, 낮은 농도의 빌리루빈 수치가 심혈관질환의 이환율의 증가

와 중요한 연관성이 있다고 보고하였다. Breimer 등<sup>7)</sup>은 영국의 중년 남성들을 대상으로 한 전향적 연구에서 빌리루빈 수치와 심혈관 위험인자의 관계가 음의 상관관계를 보인다고 보고하였다. 본 연구에서는 이러한 연구들과는 달리 관상동맥 석회화를 기준으로 죽상경화증의 진행과 빌리루빈과의 관계에 대하여 살펴보고, Schwertner 등<sup>6)</sup>의 결과와 유사하게 본 연구에서도 빌리루빈 수치가 관상동맥 석회화지수가 10 이상인 군이  $10.2 \pm 0.0 \mu\text{mol/L}$ 였고 관상동맥 석회화지수가 10 미만인 군이  $11.6 \pm 1.0 \mu\text{mol/L}$ 로 관상동맥질환의 발생과 유의한 음의 관계를 보여 빌리루빈 수치와 심혈관질환의 발생이 관련이 있음을 알 수 있었다. 또한 여러 연구들에서 혈청 빌리루빈 농도는 알려진 심혈관질환의 위험인자들인 연령, 비만, 흡연, 고혈압, 이상지질혈증 등과 음의 상관관계를 보였다<sup>6,32)</sup>. 따라서 낮은 빌리루빈 수치는 심혈관질환의 독립적인 위험인자로 생각할 수 있다고 하였다. 관상동맥질환의 병력이 있는 환자들이 모두 포함된 전체를 대상으로 연령으로 보정된 빌리루빈은 죽상경화증의 진행 정도에 유의한 영향을 미치지 못하였으며 이 결과는 심혈관질환의 다른 위험인자들에 의해 이미 질병이 발생한 경우에는 항산화제의 역할이 심혈관질환의 발생을 예방하는 데 있어 어느 정도 제한적으로 작용할 것으로 생각되었다. 본 연구의 제한점은 단면적 조사 연구로 비교적 적은 수를 대상으로 하였으며, 관상동맥 죽상경화증의 여부를 관상동맥 조영술과 같은 직접적인 방법으로 관찰한 것이 아니라 간접적인 지표인 관상동맥 석회화지수로써 평가하였고, 빌리루빈 농도와 관계된 알코올의 과거력 및 치료 약제의 복용력이 충분히 반영되지 못한 점이다.

이상의 결과로, 빌리루빈은 전체 환자에서 죽상경화증과 관계가 없었으나 무증상 제2형 당뇨병환자에서 빌리루빈은 관상동맥 죽상경화증의 예측인자로써 유용할 것으로 보여 이에 대해 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**연구배경:** 제2형 당뇨병환자에서 높은 이환율과 사망률의 원인인 관상동맥질환은 관상동맥 석회화와 깊은 연관이 있어 관상동맥 석회화지수를 측정함으로써 평가할 수 있으며 최근 개발된 다중박편 전산화 단층촬영을 통해 더 정확한 영상을 얻을 수 있다. 빌리루빈은 생리적인 농도에서 강력한 항산화 작용을 통해 산화 스트레스를 억제하여 관상동맥질환의 예방에 효과가 있다고 보고된 바 있다. 저자는

제2형 당뇨병환자에서 관상동맥 죽상경화증과 혈청 빌리루빈 수치와의 연관성에 대하여 알아보하고자 하였다.

**방법:** 관상동맥 석회화지수를 측정한 172명을 대상으로 석회화 지수를 10 이상인 군과 10 미만인 군으로 나누어 두 군 간의 임상적 특징과 검사실 수치들을 각각 비교하였다.

**결과:** 전체 환자를 대상으로 연령, 당뇨병의 유병기간, 고혈압의 병력, 총 빌리루빈, GGT, 크레아티닌 청소율 등을 단회귀 분석하였을 때 관상동맥 죽상경화증에 통계적으로 유의한 결과를 보였으나, 연령으로 보정한 총 빌리루빈의 중회귀분석에서는 유의하지 못했다 ( $P = 0.121$ ). 심혈관질환의 병력이 없는 무증상 제2형 당뇨병환자 138명을 대상으로 같은 방법으로 비교 시 단회귀 분석에서 연령, 당뇨병의 유병기간, 혈색소, 총 빌리루빈, GGT, 호모시스테인, 염산, 마그네슘, 크레아티닌 청소율이 유의하였다. 중회귀 분석에서 연령으로 보정하여도 총 빌리루빈은 관상동맥 석회화지수와 유의한 음의 상관관계를 보였다.

**결론:** 빌리루빈은 전체 환자에서 죽상경화증과 의미가 없었으나 무증상 제2형 당뇨병환자에서 빌리루빈은 관상동맥 죽상경화증의 예측인자로서 유용할 것으로 보여 이에 대해 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- Kim DK, Escalate DA, Garber AJ: *Prevention of atherosclerosis in diabetes: A new emphasis on treatment for the abnormal lipoprotein metabolism of diabetes. Clinical Therapeutics* 51:766-78, 1993
- Geiss LS: *Diabetes in America. 2nd ed. p.233-257, Washington DC, U.S. Govt Printing Office, 1995*
- Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, Sharrett AR: *Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation* 109:837-42, 2004
- Salonen JT, Salonen R: *Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. Circulation* 87(Suppl II):56-65, 1993
- Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G: *Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. Mayo Clin Proc* 74:243-52, 1999
- Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G: *Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. Clin chem* 40:18-23, 1994
- Breimer LH, Wannamethee, Ebrahim S, Shaper AG: *Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men. Clin Chem* 41:1504-8, 1995
- Hokkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR: *Higher serum bilibrubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:250-5, 1996
- Hunt SC, Wu LL, Hopkins PN, Williams RR: *Evidence for a major gene elevating serum bilirubin concentration in Utah pedigrees. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:912-7, 1996
- Simons DB, Schwarz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA: *Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. J Am Coll Cardiol* 20:1118-26, 1992
- O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr, Forrester JS, Douglas PS, Faxon DP, Fisher JD, Gregoratos G, Hochman JS, Hutter AM Jr, Kaul S, Wolk MJ: *American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. Circulation* 102:126-40, 2000
- Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Lledo-Perez A, Sherman S, Lerner G, Guerci AD: *Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. Circulation* 93:1951-3, 1996
- Detrano R, Hsiai T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, Stanford W, Wolfkiel C, Georgiou D, Budoff M, Reed J: *Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients*

- undergoing coronary angiography. J Am Coll Cardiol* 27:285-90, 1996
14. Secci A, Wong N, Tang W, Wang S, Doherty T, Detrano R: *Electron beam computed tomographic coronary calcium as a predictor of coronary events: comparison of two protocols. Circulation* 96:1122-9, 1997
15. 이지은, 은미정, 천경아, 김재홍, 윤지성, 조인호, 원규장, 이형우: 제2형 당뇨병환자에게서 관상동맥 석회화 지수 측정의 유용성. *당뇨병* 30:303-11, 2006
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: National Heart, Lung, and Blood Institute; National high blood pressure education program coordinating committee: *Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension* 42:1206-52, 2003
17. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R: *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol* 15:827-32, 1990
18. Folsom AR, Evans GW, Carr JJ, Stillman AE: *Association of traditional and nontraditional cardiovascular risk factors with coronary artery calcification. Angiology* 55:613-23, 2004
19. Schmermund A, Mohlenkamp S, Erbel R: *Coronary artery calcium and its relationship to coronary disease. Cardiol Clin* 21:521-34, 2003
20. LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Church TS, Barlow CE, Radford NB, Levine BD, Pippin JJ, Gibbons LW, Blair SN, Nichaman MZ: *Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women. Am J Epidemiol* 162:421-9, 2005
21. Olson JC, Edmundowicz D, Becker DJ, Kuller LH, Orchard TJ: *Coronary calcium in adults with type 1 diabetes: a stronger correlate of clinical coronary artery disease in men than in women. Diabetes* 49:1571-8, 2000
22. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ: *Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. J Am Coll Cardiol* 43:1663-9, 2004
23. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: *Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA* 285:2486-97, 2001
24. Maines MD: *The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37:517-54, 1997
25. Stocker R, Glazer AN, Ames BN: *Antioxidant activity of albumin bound bilirubin. Proc Natl Acad Sci USA* 84:5918-22, 1987
26. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN: *Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. Science* 235:1043-6, 1987
27. Neuzil J, Stocker R: *Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. J Biol Chem* 269:16712-9, 1994
28. Siow RC, Sato H, Mann GE: *Heme oxygenase-carbon monoxide signalling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions of bilirubin and carbon monoxide? Cardiovasc Res* 41:385-94, 1999
29. Wu TW, Carey D, Wu J, Sugiyama H: *The cytoprotective effects of bilirubin and biliverdin on rat hepatocytes and human erythrocytes and the impact of albumin. Biochem Cell Biol* 69:828-34, 1991
30. Wu TW, Fung KP, Wu J, Yang CC, Weisel RD: *Antioxidation of human low density lipoprotein by unconjugated and conjugated bilirubins. Biochem Pharmacol* 51:859-62, 1991
31. Wu TW, Wu J, Li RK, Mickle D, Carey D: *Albumin-bound bilirubins protect human ventricular myocytes against oxyradical damage. Biochem Cell Biol* 69:683-8, 1991
32. Madhavan M, Wattigney WA, Srinivasan SR, Berenson GS: *Serum bilirubin distribution and its relation to cardiovascular risk in children and young adults. Atherosclerosis* 131:107-13, 1997