

제2형 당뇨병환자에게서 혈청 빌리루빈과 관상동맥 죽상경화증의 관계 (당뇨병 32(4):338-345, 2008)

영남대학교 의과대학 내과학교실

문준성 · 원규장

Relationship Between Serum Bilirubin Levels and Coronary Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes (Korean Diabetes Journal 32(4):338-345, 2008)

Jun Sung Moon, Kyu Chang Won

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University

당뇨병환자들의 사망원인 중 높은 비율을 차지하고 있는 관상동맥질환은 죽상경화증이 중요한 원인으로 알려져 있으며, 죽상경화증을 조기에 진단하고 발생을 예방하기 위한 연구들이 많이 진행되고 있습니다. 저자들의 연구에서는 관상동맥질환과 음의 상관관계가 보고된 바 있는 빌리루빈을 죽상경화증의 조기진단법 가운데 하나인 다중박편 나선형 전산화 단층촬영을 통한 관상동맥 석회화지수와 비교하였고, 무증상 제2형 당뇨병환자군에서 총 빌리루빈이 관상동맥질환과 유의한 음의 관계를 있음을 보였습니다. 최근들어 죽상경화증의 발생에 있어 heme oxygenase-1 (HO-1) 과 heme-bilirubin-carbon monoxide 경로에 대해 많은 연구가 이루어지고 있습니다. 실험실 연구에서 HO-1의 발현에 의해 생성된 bilirubin, CO 및 free iron 등이 항산화 작용을 가지고 있고 죽상경화증을 예방하는 효과를 보였으며^{1,2)} 반대의 결과도 함께 보고된 바 있습니다³⁾. 빌리루빈은 LDL의 산화를 방지하고 oxygen radical 등을 제거하며 산화 스트레스에 대한 반작용을 통해 항산화 및 항염증작용을 하여 죽상경화증을 방지하는 것이 실험실 및 동물연구 등을 통해 보고되었습니다^{4,5)}. 또한 인체의 serum total antioxidant capacity 와 직접적인 연관이 있으며 human ventricular monocytes 보호효과가 vitamin C나 Vitamin E보다 효과적이었다는 결과를 보여준 바 있으나⁶⁾, 기전에 대하여 더 많은 연구들이 필요한 실정입니다. 저자들의 연구와 비슷한 결과로 혈청 빌리루빈 농도와 심혈관질환의 음의 관계에 대한 전향적인 연구들이 보고된 바 있는데, Djousse 등⁶⁾은 4,276명을 대상으로 한 Framingham Offspring Study에서 빌리루빈 농도가 높을수록 심근경색, 관상동맥질환에 의한

사망, 그리고 모든 심질환에 의한 사망위험이 남성에서 낮았습니다. 하지만 여성에서는 그렇지 않았는데 심근경색, 관상동맥질환자의 수가 적었고, 비교적 여성의 연령이 남성에 비해 낮았다는 (39.5세) 등의 한계가 있다고 하였습니다. 다른 연구에서⁷⁾ 혈청빌리루빈 및 알부민 농도가 심근경색과 역의 관계에 있었습니다. Temme 등⁸⁾의 연구에서도 높은 빌리루빈 농도가 심혈관질환에 의한 사망과 역의 관계가 있었으나, 통계적인 유의성은 없었습니다. 11개 study의 meta-analysis⁹⁾에서는 남성에서 혈청 빌리루빈 농도가 죽상경화증의 중증도와 역의 관계가 있었습니다($r = -0.31, P < 0.0001$). 이 연구에서는 빌리루빈이 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 상승할 때 심혈관질환이 6.5% 감소하였으며, 혈청 빌리루빈 10.0 $\mu\text{mol/L}$ 가 심혈관질환의 위험을 예측할 수 있는 cut-point라고 보고하였습니다. 최근NHANES 연구에서¹⁰⁾ 빌리루빈 농도가 1.71 $\mu\text{mol/L}$ (0.1 mg/dL) 증가할수록 stroke의 위험도가 9% 감소하였고 (OR 0.91; 95% CI, 0.86~0.96), stroke의 병력이 있는 환자들의 adverse stroke outcome의 위험도가 10% 감소하였다는 보고가 있었습니다(OR 0.90; 95% CI, 0.80~1.00). 당뇨병의 대혈관합병증뿐 아니라 미세혈관 합병증인 미세알부민뇨와 빌리루빈이 음의 관계를 보인 보고도 있어 향후 더 많은 연구들이 있으리라 생각됩니다¹¹⁾.

관상동맥질환발생 예측인자로서 관상동맥석회화지수 (Agatston score)의 기준은 연구자들마다 다른 기준을 제시하고 있으며 최근 여러 연구에서¹²⁾ 0, 10, 100, 400, 또는 1,000 등의 수치를 기준으로 위험도를 구분하고 있으나, 아직 기준이 확립되지 않아 좀 더 많은 연구가 필요한 상태이며 인종과 질환에 따른 다른 기준치의 적용이 요구된다고

생각됩니다. 특히 당뇨병환자에게서 심혈관질환의 조기예측을 위한 cut-off value에 대한 연구들은 많지 않은 실정입니다¹³⁾. Rumberger 등¹⁴⁾은 관상동맥석회화지수가 10 이상일 경우 경증 이상의 죽상이 형성되고 심혈관질환의 위험도가 중등도 이상으로 높아진다고 보고한 바 있어, 본 연구에서도 10을 기준으로 두 군을 나누어 빌리루빈 수치를 비교하였으나 지적하여 주신대로 10 이외의 다른 기준치에 대한 비교가 추가적으로 필요하겠습니다. 질문하여 주신 총 빌리루빈과 직접빌리루빈의 심혈관질환에 대한 효과차이에 관하여 대부분의 연구결과가 포함여부에 상관없이 없다고 보고되었으나 기전에 대해서는 더 많은 연구가 필요합니다. Vitek 등¹⁵⁾은 UGT1A1 효소의 감소로 정상범위보다 약간 높은 간접빌리루빈 수치를 보이는 Gilbert syndrome 환자들에게서 일반인에 비해 현저히 심혈관질환의 유병률이 낮았고, 향후 발병위험이 낮을 것이라고 보고한 바 있습니다. 빌리루빈의 포함여부에 따른 기능의 차이보다는 총 빌리루빈 수치가 더 많은 영향을 미칠 것으로 생각되며 본 연구에서 직접 빌리루빈이 두 군 간에 차이를 보이지 않았으나 표본의 크기 등의 문제로 더 많은 환자를 대상으로 한 연구 결과가 필요함을 공감하며 추후 연구할 예정에 있습니다. 발전적인 내용으로 지적해주신 독자분에게 무한한 감사를 포함합니다.

참 고 문 헌

1. Won KC, Moon JS, Eun MJ, Yoon JS, Chun KA, Cho IH, Kim YW, Lee HW: *A protective role for heme oxygenase-1 in INS-1 cells and rat islets that are exposed to high glucose conditions. J Korean Med Sci 21:418-24, 2006*
2. Yet SF, Tian R, Layne MD, Wang ZY, Maemura K, Solovyeva M, Ith B, Melo LG, Zhang L, Ingwall JS, Dzau VJ, Lee ME, Perrella MA: *Cardiac-specific expression of heme oxygenase-1 protects against ischemia and reperfusion injury in transgenic mice. Circ Res 89:168-73, 2001*
3. Duckers HJ, Boehm M, True AL, Yet SF, San H, Park JL, Clinton Webb R, Lee ME, Nabel GJ, Nabel EG: *Heme oxygenase-1 protects against vascular constriction and proliferation. Nat Med 7:693-8, 2001*
4. 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, 1996

5. Ollinger R, Yamashita K, Bilban M, Erat A, Kogler P, Thomas M, Csizmadia E, Usheva A, Margreiter R, Bach FH: *Bilirubin and biliverdin treatment of atherosclerotic diseases. Cell Cycle 6:39-43, 2007*
6. Djoussé L, Levy D, Cupples LA, Evans JC, D'Agostino RB, Ellison RC: *Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study. Am J Cardiol 87:1196-200, 2001*
7. Djoussé L, Rothman KJ, Cupples LA, Levy D, Ellison RC: *Effect of serum albumin and bilirubin on the risk of myocardial infarction (the Framingham Offspring Study). Am J Cardiol 291:485-8, 2003*
8. Temme EH, Zhang J, Schouten EG, Kesteloot H: *Serum bilirubin and 10-year mortality risk in a Belgian population. Cancer Causes Control 12:887-94, 2001*
9. Novotný L, Vitek L: *Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men. A meta-analysis of published studies. Exp Biol Med 228:568-71, 2003*
10. Perlstein TS, Pande RL, Creager MA, Weuve J, Beckman JA: *Serum total bilirubin level, prevalent stroke, and stroke outcomes: NHANES 1999-2004. Am J Med 121:781-788, 2008*
11. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, Hasegawa G, Nakamura N: *Relationship between serum bilirubin and albuminuria in patients with type 2 diabetes. Kidney Int 74:1197-201, 2008*
12. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS, Harrington RA, Abrams J, Anderson JL, Bates ER, Grines CL, Hlatky MA, Lichtenberg RC, Lindner JR, Pohost GM, Schofield RS, Shubrooks SJ Jr, Stein JH, Tracy CM, Vogel RA, Wesley DJ: *ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force*

- (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation* 115:402-26, 2007
13. Oudkerk M, Stillman AE, Halliburton SS, Kalender WA, Möhlenkamp S, McCollough CH, Vliegenthart R, Shaw LJ, Stanford W, Taylor AJ, van Ooijen PM, Wexler L, Raggi P: *Coronary artery calcium screening: current status and recommendations from the European Society of Cardiac Radiology and North American Society for Cardiovascular Imaging. Eur Radiol.* 2008 [Epub ahead of print]
 14. 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
 15. Vitek L, Jirsa M, Brodanová M, Kalab M, Marecek Z, Danzig V, Novotný L, Kotal P: *Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. Atherosclerosis* 160:449-56, 2002