

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

서울의대 분당서울대학교병원 내과

임 수

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

Soo Lim

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine and Seoul National University Bundang Hospital

최근 들어 전 세계적으로 당뇨병의 유병률이 증가하고 있으며, 우리나라를 포함한 아시아 인종에서 그 증가 속도가 상대적으로 빠른 것으로 보고되고 있습니다. 당뇨병의 증가는 고혈압과 이상지혈증의 동반과 맞물려 다양한 대사적, 신경호르몬적 이상, 염증성 사이토카인의 증가가 동반됩니다. 미세 알부민뇨, 혈청 지단백, 호모시스틴 및 요산, C-반응성 단백 등의 염증 지표, 간 효수 수치, 혈청 ferritin, vitamin D 등 다양한 생체 지표가 그 예가 될 수 있겠습니다. 최근 들어 이와 관련된 연구가 축적되면서 이러한 생체 지표들을 다각도로 평가하여 당뇨병의 진행 여부와 나이가 심혈관계질환 발생과의 관련성을 살펴보는 연구가 이어지고 있습니다.

그 중에서도 지방간과 관련되어 간효소 수치인 AST, ALT 및 GGT에 대한 연구가 많이 진행되어 왔고¹⁻⁵⁾, 일부에서는 정상 범위 이내라 할지라도 높은 범위이면 상대적으로 낮은 사람에 비해 당뇨병의 발생이 높은 것으로 보고되고 있습니다⁶⁾. 이와 같이 비알콜성 지방간에 대한 관심이 증가하고 있고 이에 대한 병태생리학적 연구도 많이 이루어지고 있습니다⁷⁾.

한편 간 및 담도 질환 시 올라갈 수 있는 빌리루빈에 대해서는 상대적으로 그 연구가 적는데, 1990년 중반에 빌리루빈과 관련된 흥미로운 연구들이 보고된 바 있습니다. 1994년 Schwertner 등이 총 빌리루빈 수치가 높을수록 관상동맥질환의 유병률이 낮음을 처음으로 보고한 바 있고⁸⁾, Breimer 등도 중년 남성들을 대상으로 비슷한 결과를 보고한 바 있습니다⁹⁾. 하지만 이러한 빌리루빈의 심혈관계질환과의 음의 관련성에 대해서 그 기전을 밝히고자 하는 연구

는 상대적으로 부족하고, 일부에서 빌리루빈이 항산화효과를 보여 이러한 결과를 가져온 것으로 예측하고 있으나, 추가적인 연구가 필요한 실정입니다.

당뇨병지 지난 호에 문 등¹⁰⁾은 우리나라 사람을 대상으로 제2형 당뇨병환자에게서 혈청 빌리루빈과 관상동맥 죽상경화증의 관계에 대해서 처음으로 조사한 바, 빌리루빈 농도가 무증상 제2형 당뇨병환자에서 심장 컴퓨터 촬영을 통하여 얻어진 관상동맥 석회화 지수와 음의 관계가 있음을 보고하였습니다. 이는 여러 생체 지표 들 중 우리가 쉽게 접할 수 있는 빌리루빈이 우리나라 사람에 있어서도 죽상경화증의 예측인자로써 사용될 수 있을 가능성을 보여준 좋은 연구로 생각됩니다. 하지만 결과를 해석하는 있어서 전체 환자에 있어서는 통계적인 차이가 없었으며, 그 대상수가 많지 않은 점을 고려해야 할 것으로 보입니다. 또한 심장 컴퓨터 촬영을 통하여 얻어진 석회화 지수가 높을수록 향후 심혈관계질환의 발생이 높은 것으로 보고되고 있으나, 이를 10 전후로 나눈 근거에 대해서는 논란의 여지가 있습니다.

추가하여 언급하면, 본 주제와 관련된 최근의 연구결과들에 대한 언급이 부족한 면이 다소 아쉬운 점입니다. 2001년도에 Framingham offspring study 대상자를 가지고 총 빌리루빈과 심혈관계질환의 위험성에 대해서 보고한 논문이 있으며¹¹⁾, 2008년도에는 빌리루빈과 뇌졸중과의 연관성에 대해서 보고한 연구결과도 있었습니다¹²⁾. 한 가지 궁금한 점은 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈의 심혈관계질환에 미치는 연관성에 있어서 어떠한 차이점이 있는가입니다.

결론적으로 헴(Heme)이 분리되는 과정에서 생성되는 빌리루빈이 어떠한 기전으로 죽상경화증의 예방 효과를 보이

는 지에 대한 기초 연구가 뒷받침 되어야 할 것으로 보이며, 저자들이 언급한 대로 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 반드시 필요할 것으로 보입니다. 다시 한번 좋은 연구 결과를 보고하여 주신데 대하여 감사의 말씀을 드립니다.

참 고 문 헌

1. Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, Blomhoff R, Jacobs DR, Jr: *Gamma-glutamyltransferase and diabetes--a 4 year follow-up study. Diabetologia* 46:359-64, 2003
2. Williams K, Haffner SM, Stern MP, Ferrannini E: *Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. Diabetes Care* 28:1757-62, 2005
3. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K: *Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. Diabetes Care* 27:1427-32, 2004
4. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG: *Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. Diabetes Care* 21:732-7, 1998
5. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH: *Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men. Diabetes Care* 28:2913-8, 2005
6. Cho NH, Jang HC, Choi SH, Kim HR, Lee HK, Chan JC, Lim S: *Abnormal liver function test predicts type 2 diabetes: a community-based prospective study. Diabetes Care* 30:2566-8, 2007
7. Yamada J, Tomiyama H, Yambe M, Koji Y, Motobe K, Shiina K, Yamamoto Y, Yamashina A: *Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. Atherosclerosis* 189:198-205, 2006
8. 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
9. Breimer LH, Spyropoulos KA, Winder AF, Mikhailidis DP, Hamilton G: *Is bilirubin protective against coronary artery disease? Clin Chem* 40:1987-8, 1994
10. Moon SJ, Chang WJ, Lee CH, Lee JE, Chun KA, Yoon JS, Cho IH, Lee HW, Won KC: *Relationship Between Serum Bilirubin Levels and Coronary Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes. Korean Diabetes J* 32:338-45, 2008
11. Djousse 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
12. 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* 121:781-8, 2008