

# 당뇨 환자에서 혈청 빌리루빈 농도와 관상동맥 미세혈관 기능과의 연관성

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

최운정 · 윤명호 · 최소연 · 임홍석 · 양형모 · 우성일 · 황정원 · 강수진  
최병주 · 황교승 · 신준한 · 박진선 · 박세준 · 이유홍 · 이운석 · 탁승제

## Correlation Between the Serum Bilirubin Level and the Coronary Microvascular Integrity in Diabetic Patients

Un-Jung Choi, MD, Myeong-Ho Yoon, MD, So-Yeon Choi, MD, Hong-Seok Lim, MD, Hyoung-Mo Yang, MD, Seong-Ill Woo, MD, Jung-Won Hwang, MD, Soo-Jin Kang, MD, Byoung-Joo Choi, MD, Gyo-Seung Hwang, MD, Joon-Han Shin, MD, Jin-Sun Park, MD, Se-Joon Park, MD, You-Hong Lee, MD, Yoon-Seok Lee, MD and Seung-Jea Tahk, MD

Department of Cardiology, School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

### ABSTRACT

**Background and Objectives:** Bilirubin has a protective role in suppressing atherosclerosis and coronary artery disease by its potent physiological antioxidant properties. There has been no comparative study on the relation between the bilirubin level and the coronary microvascular function in diabetic patients. This study investigated whether the bilirubin level correlates with the coronary microvascular integrity in diabetes by assessing the coronary flow velocities after successful percutaneous coronary intervention (PCI). **Subjects and Methods:** Fifty patients (31 males and 19 females, mean age  $60 \pm 11$ ) with angina and who received elective PCI were studied. Using an intracoronary Doppler wire, the coronary flow velocity reserve (CFR), the hyperemic microvascular resistance index and the phasic coronary flow velocity patterns were measured after PCI. **Results:** The mean value of the fasting blood glucose was  $211 \pm 88$  mg/dL, the mean value of glycated hemoglobin A1c (HbA1c) was  $8.1 \pm 1.6\%$  and the mean serum total bilirubin level was  $0.59 \pm 0.21$  mg/dL. CFR was significantly correlated with the serum bilirubin level ( $r=0.485$ ,  $p<0.001$ ), HbA1c ( $r=-0.432$ ,  $p=0.003$ ) and the fasting blood glucose ( $r=-0.361$ ,  $p=0.011$ ). On multivariate analysis, HbA1c, bilirubin and left ventricular hypertrophy showed independent relationships with coronary microvascular dysfunction ( $p=0.003$ ,  $p=0.004$ ,  $p=0.033$ , respectively). **Conclusion:** These results suggest that glycemic control and elevated serum bilirubin may protect diabetic patients from coronary microvascular dysfunction. (Korean Circ J 2008;38:425-431)

**KEY WORDS:** Bilirubin; Diabetes mellitus; Microvasculature.

## 서 론

일반적으로 관상동맥질환, 뇌혈관질환의 주된 원인인 죽상동맥경화증의 발생은 산화 반응 (oxidative reaction)이 주된 병태생리 기전으로, 저밀도 지단백 콜레스테롤 (low density

lipoprotein-cholesterol, LDL-C)의 산화와 같은 지질 산화 (lipid oxidation)와 산소기 (oxygen radical) 형성, 또는 산소와 과산화기 (peroxy radical) 형성에 의한 염증반응이 병의 진행과 관련되어 있는 것으로 생각되고 있다.<sup>1)</sup> 최근에는 심근의 미세혈관 재형성 (remodelling)이 산화스트레스 및 염증반응에 의해 발생하고, 항산화제에 의해 이러한 미세혈관 장애가 약화되는 것으로 여겨지고 있다.<sup>2)3)</sup> 따라서 동맥경화증 및 이와 관련된 질환을 예방하기 위한 항산화제의 중요성이 대두되었고, 프로부콜 (probuocol), 페노티아진 (phenothiazines), 칼슘 길항제 (calcium antagonists), 구리와 철

Received: March 25, 2008

Accepted: May 18, 2008

Correspondence: Seung-Jea Tahk, MD, Department of Cardiology, School of Medicine, Ajou University, San 5 Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea

Tel: 82-31-219-5723, Fax: 82-31-219-5708

E-mail: sjtahk@ajou.ac.kr

이온의 복합제제, 빌리루빈과 같은 항산화제가 산화 변형 (oxidative modification)을 억제하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>4-11)</sup>

20세기 후반까지, 혈중 빌리루빈은 헴 산화효소 (heme oxygenase)에 의한 헴 이화 (heme catabolism) 과정 중에 발생하는 독성 폐기물 정도로만 여겨져 왔으나, 최근에 발표된 여러 연구를 통해 죽상동맥경화증이나, 관상동맥질환 등의 발생에 중요한 보호 역할을 하는 효과적인 생리적 항산화제임이 밝혀졌다.<sup>12)13)</sup> 하지만 미세혈관 기능장애가 발생하는 대표적인 질환인 당뇨병 환자에서 생리적 범위 내 혈중 빌리루빈이 관상동맥의 microvascular integrity에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바가 없었다.

따라서 본 연구에서는 관상동맥 질환이 있는 당뇨병 환자를 대상으로 혈중 빌리루빈과 관상동맥 혈류예비력으로 평가한 관상동맥 미세혈관 장애 정도의 연관성을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

흉통으로 내원하여 시행한 관상동맥 조영술 결과 50% 이상의 협착이 있어 경피적 관상동맥 중재시술을 시행 받은 50명의 당뇨병 환자를 대상으로 하였다. 당뇨병은 유병기간이나 현재 받고 있는 치료에 상관없이 당뇨병을 진단받은 과거력이 있거나 예전 혹은 현재 입원 검사에서 공복시 혈당 수치가 126 mg/dL 이상이 최소 1차례 이상 증명된 경우로 정의하였다.

이들 중 급성 심근경색, 심초음파에서 좌심실 구혈률이 40% 미만인 경우, 좌주간부에 병변이 있는 경우, 이전에 관상동맥 중재시술을 받았던 혈관의 경우, 심방세동이나 2도 이상의 방실 차단이 있어 아데노신 (adenosine)을 사용하기 힘든 경우, 급성 및 만성 염증 질환, 간 및 신 질환 환자 (aspartate transaminase, AST 또는 alanine transaminase, ALT >70 U/L, 혈중 크레아티닌 >1.5 mg/dL), 관상동맥 조영술 전 creatine kinase-myocardial band (CK-MB)나 troponin T의 증가소견이 있거나, 중재시술 후 시술 전에 비해 CK-MB가 정상 상한선의 2배 이상 증가했던 환자의 경우는 대상에서 제외하였다.

### 관상동맥 조영술

Seldinger씨 방법으로 좌 또는 우 대퇴동맥에 2% 리도케인 (lidocain) 국소마취하에 동맥유도초 (arterial sheath)를 삽입한 후 Judkins 방법으로 좌·우 관상동맥 조영술을 시행하여 최소 2~4 부위의 직각 방향에서 촬영한 영상을 얻고 automatic computerized edge detection method (Phillips Medical System, Eindhoven, Netherlands)에 의해 측정된 관상동맥에 50% 이상의 협착이 있는 경우, 풍선 확장술 또는 스텐트 시술을 시행하였다.

### 도플러 유도철선을 이용한 관상동맥 혈류예비력의 측정

관상동맥의 혈류 측정은 성공적인 중재시술 후 (잔여협착 <30%) 관상동맥 내로 100~300  $\mu$ g의 nitroglycerin을 투여하고, 0.014 inch 굵기의 도플러 유도철선 (FloWire, Cardio-metric, Mountain View, CA, USA)의 끝을 시술 원위부 2 cm 내의 정상으로 보이는 곳에 위치시킨 후 심전도와 유도도자 (guiding catheter) 말단 부위에서 기록되는 동맥파형을 감시하면서 기저시 관상동맥 혈류 속도 (baseline average peak velocity, bAPV)를 측정하였다. 아데노신을 우관상동맥에는 36  $\mu$ g, 좌관상동맥에는 48  $\mu$ g을 일시에 관상동맥 내로 주입하여 최대 충혈시 관상동맥 혈류속도 (hyperemic average peak velocity, hAPV)를 측정하였다. 관상동맥 혈류예비력은 기저시 혈류 속도와 최대 충혈시 혈류 속도의 비 (hAPV/bAPV)로 정의하였다. 관상동맥 혈류에 영향을 주는 관류 압력 (perfusion pressure)을 반영하기 위해 대동맥 평균 압력과 관상동맥 혈류 속도를 이용하여 미세혈류 저항지수 (microvascular resistance index, MvRI)를 구하였는데, 최대 충혈시 미세혈류 저항지수 (hyperemic microvascular resistance index, hMvRI)는 대동맥 평균 압력을 도플러 유도철선으로 측정한 hAPV로 나누어서 구하였다. 이완기시의 관상동맥 혈류 속도의 감속시간 (diastolic deceleration time, DDT)은 이완기시의 관상동맥 혈류속도의 주요 경계선을 따라서 APV가 0 cm/sec에 이를 때까지 소요되는 시간으로 정의하였으며, 3회의 심장 주기에서 평가한 각각의 DDT값을 평균하였다.

### 심초음파 검사

M형 심초음파로 이완기말 좌심실내경, 심실중격 및 후벽의 두께를 측정하였고 좌심실 질량지수는 Devereux 공식을 이용하여 "left ventricular (LV) mass index=1.04 [(이완기말 좌심실내경+이완기말 좌심실 후벽 두께+이완기말 심실중격 두께)<sup>3</sup>-이완기말 좌심실내경<sup>3</sup>] $\times$ 0.8+0.6/체표면적"을 이용하여 계산하였다. 좌심실 질량지수가 남자는 131 g/m<sup>2</sup> 초과, 여자는 100 g/m<sup>2</sup>를 초과할 때 좌심실 비대군으로 정의하였다. 좌심실 구혈률은 심첨부 4방 및 2방 영상에서 변형된 Simpson 방법에 의하여 확장기와 수축기 좌심실 용적을 구하여 계산하였다.

### 검사실검사

모든 대상 환자에서 6시간 이상의 금식 후에 총콜레스테롤, 중성지방 (triglyceride), 고밀도 지단백 콜레스테롤 (high density lipo-protein-cholesterol, HDL-C), 저밀도 지단백 콜레스테롤 (LDL), 혈당, 당화혈색소 (HbA1c)를 측정하고, 특히 당화혈색소는 당뇨병을 처음 진단받은 환자를 제외하고는 1~2년간 측정된 값을 평균하여 기록하였다. 또한 AST, ALT 등을 검사하였으며, 화학 산화법으로 빌리루빈이 흡광도를 나타내는 450 nm에서 빌리루빈의 산화에 의한 흡광도의 감

소를 측정하여 혈청 총빌리루빈의 농도를 측정하였다. 이 검사법의 정상수치는 0.22~1.2 mg/dL이고, 변동계수 (coefficient of variation, CV)는 5% 미만이다. 심근효소인 CK와 CK-MB는 시술 전과 시술 후 12시간에 측정하였다.

### 통계 분석

자료의 통계처리와 분석은 응용 통계 프로그램인 Window 용 SPSS 13.0을 사용하였고, 연속 변수에 대해서는 평균±표준편차로 표시하였다. 미세혈관 장애를 나타내는 관상동맥 혈류학적 지수와 연속변수의 상관관계 분석에는 단순상관 분석 (univariate correlation)을 이용하였다. 단변량 분석에는 student's t-test를, 명목변수에 대해서는 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. 관상동맥 혈류예비력을 예측할 수 있는 독립변수를 분석하기 위해서 다중회귀분석 (multiple logistic regression analysis)을 이용하였다. Receiver operating characteristic (ROC)을 이용하여 관상동맥 혈류예비력에 대한 예측인자들의 임계수치 및 미세혈관 기능을 예측할 수 있는 정확도를 알아보았다. 임계수치는 ROC curve 분석에서 예민도와 1-특이도가 가장 높은 값으로 정의하였다. 모든 결과분석에서 p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적 유의성이 있다고 보았다.

### 윤리적 측면

검사 및 연구, 그에 따른 부작용, 비용 등 제반사항에 대해 환자 또는 보호자에게 설명을 한 후, 동의서를 작성하고 연구를 진행하였다.

## 결 과

### 임상적 특성

대상 환자는 모두 50명으로 평균 나이는 60±11세였고, 31명 (62%)이 남자였다. 흡연자가 30명 (60%), 고혈압 환자가 32명 (64%), 총콜레스테롤이 220 mg/dL 이상이거나 스타틴을 복용 중인 환자가 13명 (26%)이었다. 환자들의 평균 당화혈색소는 8.1±1.6%였고, 빌리루빈은 0.59±0.21 mg/dL였다 (Table 1).

### 관상동맥 조영술 결과

관상동맥 2개 이상의 다혈관 질환을 보인 환자는 26예 (52%)이고, 위치는 좌전하행지가 35예 (70%), 좌회선지 2예 (4%), 우관상동맥이 13예 (26%)였으며, 이 중에서 풍선 확장술은 4예, 스텐트 시술은 46예에서 시행되었다. 중재시술 전·후의 관상동맥 조영술 결과에 대한 정량적 분석은 Table 2와 같다.

### 관상동맥 혈류 및 미세혈관 기능과 임상지표의 상관관계

중재시술 후 관상동맥 내 도플러 유도철선을 이용하여 측

**Table 1. Baseline clinical characteristics of the patients**

Mean age (years)	60±11
Male (%)	31 (62)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.5±2.9
Hypertension (%)	32 (64)
Smoking (%)	30 (60)
Dyslipidemia (%)	13 (26)
TC ≥220 (mg/dL)	
Total bilirubin (mg/dL)	0.59±0.21
AST (U/L)	23±8
ALT (U/L)	28±14
Blood glucose (mg/dL)	211±88
HbA1c (%)	8.1±1.6
Hemoglobin (g/dL)	13.3±1.7
Post CK (U/L)	85.9±84.7
Post CK-MB (μg/L)	5.0±6.6
Ejection fraction (%)	69.2±7.1
LVH (%)	16 (32)

BMI: body mass index, TC: total cholesterol, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, HbA1c: glycated hemoglobin A1c, CK: creatine kinase, CK-MB: creatine kinase-myocardial band, LVH: left ventricular hypertrophy

**Table 2. Baseline angiographic findings of the patients**

Number of diseased vessel	
1 vessel disease (%)	24 (48)
2 vessel disease (%)	18 (36)
3 vessel disease (%)	8 (16)
Lesion	
LAD (%)	35 (70)
LCx (%)	2 (4)
RCA (%)	13 (26)
Lesion length (mm)	26.1±16.2
Reference vessel size (mm)	3.30±0.46
Pre-PCI	
MLD (mm)	0.72±0.36
DS (%)	76.43±14.81
Post-PCI	
MLD (mm)	2.95±0.51
DS (%)	9.88±7.71

LAD: left anterior descending artery, LCx: left circumflex artery, RCA: right coronary artery, PCI: percutaneous coronary intervention, MLD: minimal luminal diameter, DS: diameter stenosis

정한 관상동맥 혈류예비력은 3.04±1.25, bAPV 17.8±6.2 cm/sec, hAPV 49.4±16.1 cm/sec, bDDT 653±201 msec, hDDT 812±291 msec, hMVRI 2.05±0.51 mmHg·cm<sup>-1</sup>·sec였다. 관상동맥 혈류예비력은 빌리루빈 (r=0.485, p<0.001), 혈당 (r=-0.361, p=0.011), 당화혈색소 (r=-0.432, p=0.003), 혈색소 (r=0.410, p=0.003), 시술 후 병변의 최소내경 (r=0.332, p=0.020)과 상관관계가 있었다 (Table 3) (Fig. 1). Baseline DDT 역시 당화혈색소 (r=-0.405, p=0.007), 빌리루빈 (r=0.426, p=0.002)과 통계적으로 유의한 연관성을 보였다.

**관상동맥 혈류예비력으로 평가한 미세혈관 기능을 예측할 수 있는 임상적 지표**

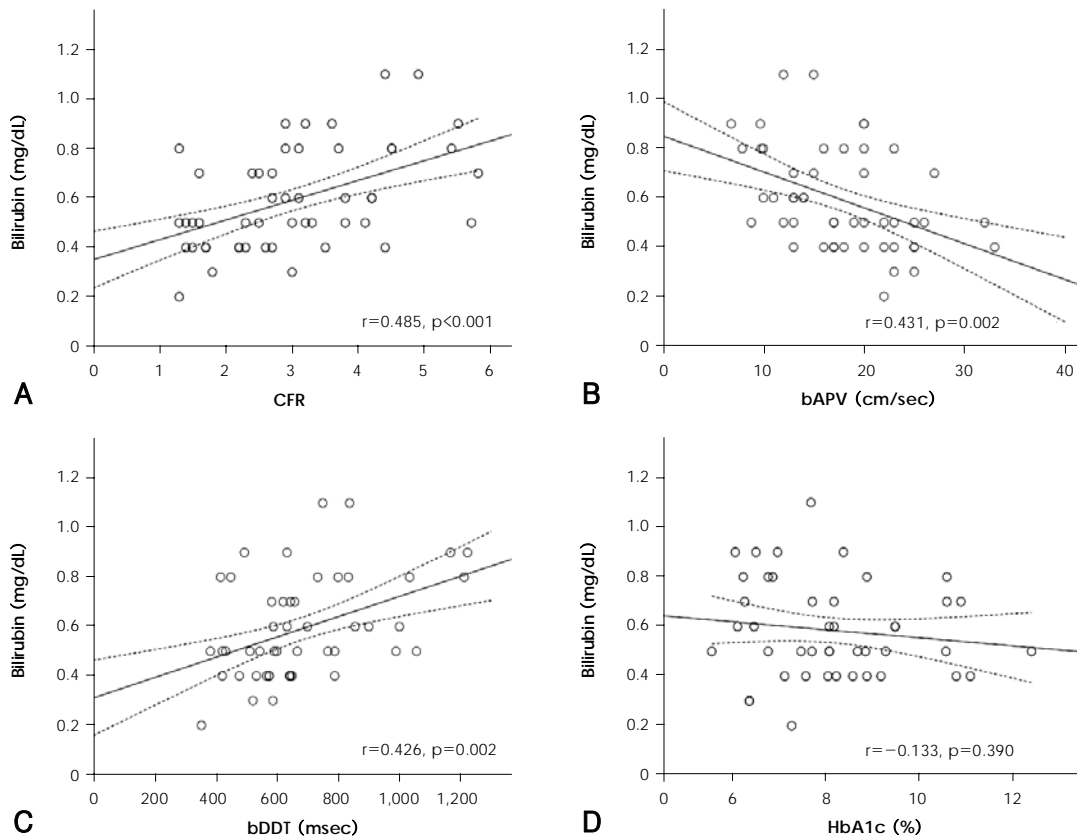
ROC curve 분석을 이용하여 미세혈관 기능이 떨어져 있을 것으로 예측할 수 있는 관상동맥 혈류예비력 <2에 대한 각각의 지수들의 임계수치는 빌리루빈 ≤0.5 mg/dL와 당화혈색소 >8.2%였다. 각각의 임계지수에 따른 각 지수들의

예민도, 특이도 및 정확도는 Fig. 2와 같으며 이 중 빌리루빈은 예민도 83%, 특이도 58%였고, 74%의 정확도를 보였다. 또한 각각의 중앙값에 따라서 대상 환자를 양 군으로 나누는 후 관상동맥 혈류예비력을 비교한 결과, 빌리루빈과 당화혈색소 모두 양 군 사이에서 의미 있는 관상동맥 혈류예비력의 차이를 보였다 (Fig. 3). 관상동맥 혈류예비력에 영

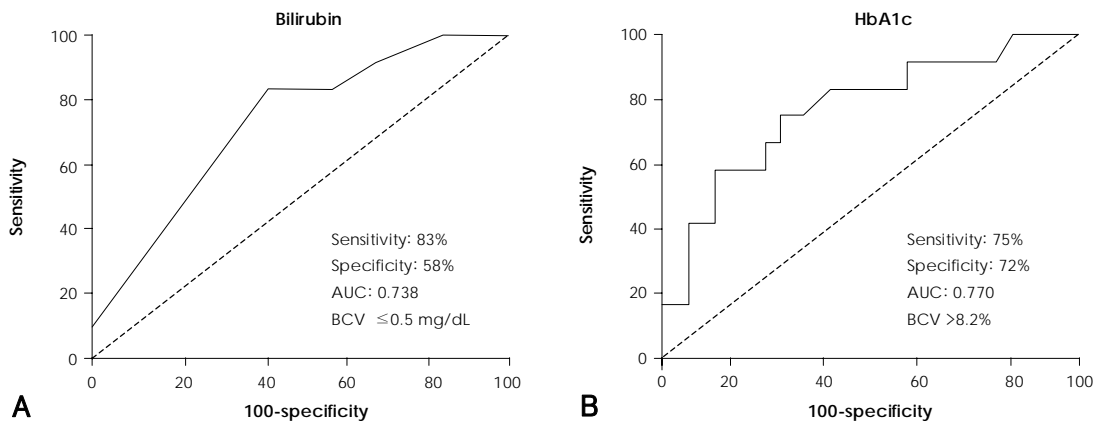
**Table 3.** Univariate and multivariate predictors of CFR among the clinical variables

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	$\beta$	95% CI	p	$\beta$	95% CI	p
Age	-0.268	-0.065-0.001	0.060			
Hemoglobin (g/dL)	0.410	0.109-0.510	0.003			
Bilirubin (mg/dL)	0.485	1.402-4.470	0.000	0.459	1.088-4.918	0.004
Blood glucose (mg/dL)	-0.361	-0.009--0.001	0.011			
HbA1c (%)	-0.432	-0.553--0.117	0.003	-0.465	-0.553--0.127	0.003
Post CK (U/L)	-0.241	-0.008-0.001	0.134			
Post CK-MB ( $\mu$ g/L)	-0.270	-0.107-0.008	0.092			
LVH	-0.263	-1.510-0.092	0.081	-0.319	-1.579--0.074	0.033
SBP (mmHg)	-0.219	-0.027-0.004	0.152			
DBP (mmHg)	0.203	-0.009-0.043	0.186			
HR (bpm)	-0.255	-0.046-0.002	0.077			
Post MLD (mm)	0.332	0.133-1.467	0.020			

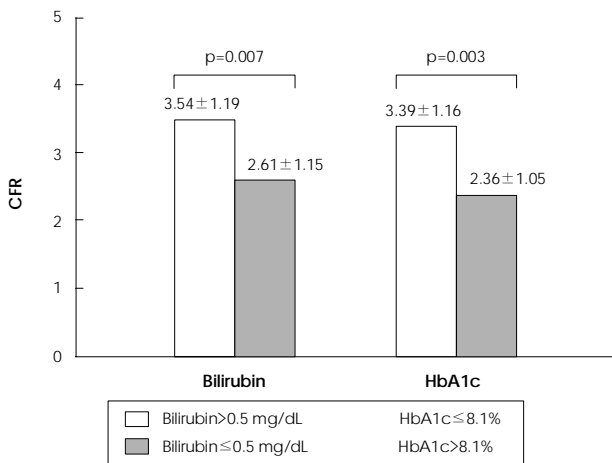
CFR: coronary flow reserve, CI: confidence interval, HbA1c: glycated hemoglobin A1c, CK: creatine kinase, CK-MB: creatine kinase-myocardial band, LVH: left ventricular hypertrophy, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, bpm: beats per minute, MLD: minimal luminal diameter



**Fig. 1.** The relationship among the microvascular indices, HbA1c and bilirubin. Serum bilirubin is plotted against CFR (A), bAPV (B), bDDT (C) and HbA1c (D). The correlation coefficients are shown. CFR: coronary flow reserve, bAPV: baseline average peak velocity, bDDT: baseline diastolic deceleration time, HbA1c: glycated hemoglobin A1c.



**Fig. 2.** The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and the adequate cut-off values of bilirubin and HbA1c for a CFR <2. The best cut-off values (BCVs) for a CFR <2 are 0.5 mg/dL (A) and 8.2% (B). HbA1c: hemoglobin A1c, AUC: area under the curve.



**Fig. 3.** Comparison of the CFR according to the median value of bilirubin and HbA1c. The CFR was higher for a bilirubin level >0.5 mg/dL and a HbA1c=8.1%. CFR: coronary flow reserve, HbA1c: hemoglobin A1c.

향을 미칠 수 있는 변수들 중 단변량 분석에서 0.2 미만의 p값을 보이는 나이, 혈색소, 빌리루빈, 공복혈당, 당화혈색소, 시술 후 측정된 CK, CK-MB, 좌심실비대, 측정 당시 수축기 혈압, 이완기 혈압, 심박동수 및 스텐트 시술 후 측정된 관동맥 최소 내경을 포함하는 변수들에 대한 다변량 회귀분석 결과 당화혈색소, 빌리루빈과 좌심실 비대가 미세혈관 기능을 예측하는 독립 인자였다 (p=0.003, p=0.004, p=0.033, respectively) (Table 3).

## 고 찰

당뇨는 관상동맥에서 표재성 혈관의 죽상동맥경화증뿐만 아니라 미세혈관 기능장애를 동반하는 관상동맥 질환의 주된 위험 인자이다. 당뇨 환자에서 관상동맥 혈류예비력은 의미 있는 죽상동맥경화증이 없어도 미세혈관 기능장애에 의해 감소되어 있다고 보고되고 있다.<sup>14)15)</sup> Britten 등<sup>16)</sup>은 관상동맥 조영술에서 정상이거나 경도의 협착을 보인 대상군

에서, 관상동맥 혈류예비력이 10년간 심혈관 사건 발생을 예측할 수 있고, 관상동맥 혈류예비력이 감소되었던 환자에서 예후가 좋지 않음을 보고하였다. 또한 급성 심근경색 환자에서 경색관련동맥의 중재시술 후 측정된 관상동맥 혈류지표가 향후 좌심실 기능의 보전 및 회복과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>17)</sup>

많은 연구에서 당뇨 환자에서 관상동맥의 미세혈관 기능 장애가 흔하게 발생하고 또 이것이 심혈관계의 나쁜 예후와 관련이 있음은 잘 알려져 있다.<sup>14-16)18)</sup> 미세혈관 기능장애에 대한 정확한 기전에 대해서는 아직까지 명확하게 알려져 있지 않지만 현재까지의 연구에 의하면 당뇨 환자는 고혈당과 고지혈증 및 고혈압에 의해 산소 유도 자유기 (oxygen-derived free radical)의 생산이 증가하고, 이로 인해 과산화음이온 (superoxide anion)이 산화질소 (nitric oxide)를 불활성화시킴으로써 내피세포 의존적 혈관 확장능이 손상되는 것으로 여겨진다.<sup>19-21)</sup> 또한 양전자 방출 단층촬영 (positron emission tomography, PET)에서 감소된 관상동맥 혈관반응성이 high-sensitive C-reactive proteins (hs-CRP)의 증가와 관련이 있다는 보고도 있어 염증이나 면역장애가 관련이 있을 것으로 생각된다.<sup>22)23)</sup> 또다른 설명으로는 심근 혈류와 관련하여 교감신경성 심근지배에 대한 섬광 계수 (scintigraphic) 연구에서 관상동맥의 내피세포 의존적 혈관 확장능 (endothelium dependant vasodilatory capacity)은 심장의 교감신경계 장애 정도와 비례해서 감소한다고 보고되어 당뇨 환자에서 심장기능 장애가 진행되기 전에 이러한 초기 변화가 보일 것으로 여겨진다.<sup>24)</sup> 이러한 당뇨 환자에서 관상동맥의 미세혈관 기능을 반영하는 보다 쉽고 간단한 혈액검사를 통해 미세혈관 장애의 위험군을 알 수 있다면 향후 치료 및 예후를 예측하는 데 큰 도움이 될 것이다.

빌리루빈은 과산화기에 의한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 산화를 부분적으로 억제하고, 과산화기를 효과적으로 제거하는 항산화제로 밝혀져, 심혈관 질환과 혈중 빌리루빈의 관련성에 대한 연구들이 최근에 보고되고 있다.<sup>6)7)13)</sup>

빌리루빈의 심혈관 보호효과의 기전으로, 실험실에서 헴 산화효소-1 (heme oxygenase-1) 유도 빌리루빈이 심근의 재관류 손상을 유의하게 감소시키고, 외부에서 투여한 빌리루빈이 재관류에 의한 미토콘드리아 손상과 경색의 크기를 감소시키는 것으로 보고하였으며,<sup>28)</sup> 혈중 빌리루빈이 높은 군에서 풍선 확장술 후 유도되는 신생혈관내막 증식이 유의하게 감소하였음을 보고하여 빌리루빈과 빌리버딘이 혈관 증식의 잠재적 치료제가 될 수 있음을 제시하였다.<sup>29)</sup> 임상적으로 혈중 빌리루빈은 관상동맥 질환의 유병률과 통계적으로 유의한 역상관계가 있음이 알려져 있고, 빌리루빈의 감소는 흡연, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 당뇨, 비만과 같은 관상동맥 질환의 위험인자와 음의 상관관계가 있으며, 이와 같은 위험인자를 조절한 후에도 빌리루빈의 감소가 관상동맥 질환의 독립적인 위험인자임이 보고되었다.<sup>25)26)</sup> 또한 Framingham Offspring study에서는 빌리루빈과 심혈관 질환과의 전향연구에서 빌리루빈 농도가 높을수록 심혈관 질환의 발생과 관상동맥 질환, 심근경색 발생이 감소한다고 하였다.<sup>27)</sup> 그리고 최근에는 관상동맥 협착 질환의 위험인자가 없는 건강한 젊은 성인을 대상으로 한 연구에서 혈중 빌리루빈이 관상동맥 혈류예비력의 손상, 미세혈관 기능장애와 죽상동맥경화증 발생을 예방할 수 있는 독립인자임을 보고하였다.<sup>13)</sup>

본 연구는 관상동맥 질환을 동반한 당뇨 환자에서 혈중 빌리루빈 농도와 관상동맥 미세혈관 기능을 관찰한 첫 번째 연구이다. 관상동맥의 microvascular integrity를 평가하기 위해 성공적인 중재시술 후 도플러 유도철선을 이용하여 관상동맥 혈류예비력을 측정하였는데, 시술 관련 심근손상 정도를 평가할 수 있는 지표인 CK-MB가 시술 전에 비해 정상 상한선의 2배 이상으로 증가하였던 환자는 관상동맥 혈류예비력에 영향을 줄 수 있으므로 대상에서 제외하였다. 따라서 시술 후 관상동맥 혈류예비력이 감소되어 있는 환자의 경우 기존의 미세혈관에 기능장애가 있다고 유추할 수 있다.

연구결과, 관상동맥 혈류예비력은 당화혈색소 및 혈중 빌리루빈 농도와 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다. 또한 혈중 빌리루빈이 높을수록 관상동맥 이완기 감소시간이 증가하였다. 다변이 분석결과 8.2%를 초과한 높은 당화혈색소 및 0.5 mg/dL 이하의 혈중 빌리루빈은 중재시술 후 비정상적으로 낮은 관상동맥 혈류예비력을 예측할 수 있는 독립인자임을 알 수 있었다. 관상동맥 혈류예비력과 당화혈색소 및 빌리루빈과의 이러한 연관성을 보았을 때, 당뇨 환자의 관상동맥 미세혈관 기능장애는 고혈당에 의한 산화스트레스에 의해 빌리루빈이 혈장 내에서 감소하면서 과산화 음이온이 활성화되어 동맥경화증이나 신생혈관내막증식 등의 미세혈관 재형성과 관련이 있을 것으로 생각된다. 따라서 혈중 빌리루빈은 당뇨 환자에서 관상동맥 미세혈관 기능을 유지하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 사료되나 빌리루빈의 임상적 역할에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 당뇨 환자에서 당화혈색소는 미세혈관 기능을 반영할 수 있는

중요한 지표로 사료되며, 미세혈관의 기능이 내원 당시의 혈당보다는 당화혈색소와 더 관련이 있음을 보여, 지속적인 혈당의 상승이 미세혈관 기능장애와 관련이 높음을 알 수 있었다.

결론적으로 관상동맥 질환이 있는 당뇨 환자에서 시술 전 측정된 혈중 빌리루빈과 당화혈색소는 미세혈관 기능장애와 관련이 있고, 이러한 환자군에서 높은 혈중 빌리루빈과 지속적인 혈당조절은 microvascular integrity를 개선 및 보존할 수 있을 것으로 생각된다.

### 제한점

본 연구에서는 흉통을 주소로 내원하여 의미 있는 관상동맥 협착이 있어 중재시술을 받은 환자를 대상으로 하였기 때문에, 연구결과가 모든 당뇨 환자에 일반적으로 적용하기 어려울 수 있다. 관상동맥 중재시술 후 측정된 관상동맥 혈류예비력은 시술 중 혈압 및 심박동수 변화, 협착 제거 후 보상기전으로 인한 지속적 기저혈류의 증가 등에 영향을 받을 수 있으며, 비록 중재시술 후 CK-MB가 정상 상한치의 2배 이상 증가한 환자는 대상에서 제외하였지만 죽상반 particle의 미세색전에 의한 미세심근손상 등의 영향을 완전히 배제하기는 어렵다. 또한 연구결과 시술 전 측정된 혈중 빌리루빈이 관상동맥 혈류예비력의 정도를 예측할 수 있었으나, 추후 임상적으로 어떤 의미를 갖는지에 대해서는 연구가 필요하겠다. 본 연구는 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 하였는데, 일반적으로 관상동맥 혈류예비력에 영향을 줄 수 있는 각각 지표들의 문제점을 보완하기 위해서 관상동맥 조영술에서 병변이 없는 혈관의 혈류예비력을 측정하고 보다 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 배경 및 목적

빌리루빈은 동맥경화증이나, 관상동맥 질환 등의 발생에 중요한 보호 역할을 하는 효과적인 생리적 항산화제이다. 그러나 생리적 범위 내에서의 혈중 빌리루빈 농도와 당뇨 환자의 관상동맥 미세혈관 기능과의 연관성에 대해서는 아직 연구된 바가 없었다. 따라서 본 연구는 관상동맥 질환이 있는 당뇨 환자에서 성공적인 경피적 관상동맥 중재시술 후에 관상동맥 내 도플러 유도철선을 이용하여 측정된 관상동맥 미세혈관 기능과 혈청 빌리루빈과의 관련성을 알아보고자 하였다.

### 방법

유익한 관상동맥 질환으로 선택적 관상동맥 중재시술을 받은 50명 (남자 31명, 평균 연령  $60 \pm 11$ 세)의 환자를 대상으로 하였다. 풍선 확장술 및 스텐트 삽입술을 이용한 성공적인 중재시술 후 관상동맥내 도플러 유도철선을 삽입하여 관상동맥 혈류예비력 (coronary flow reserve, CFR), 최대

충혈시 미세 혈류 저항지수 (hMVRI)와 위상적 관상동맥 혈류 속도 형태 (phasic coronary flow velocity pattern)를 측정 및 관찰하였다. 시술 전 대상 환자에서 혈청 총빌리루빈, 공복혈당, 당화혈색소를 측정하였으며, 특히 당화혈색소는 1~2년간 측정된 값을 평균하여 평가하였다.

## 결 과

전체 환자의 평균 공복혈당  $211 \pm 88$  mg/dL, 당화혈색소  $8.1 \pm 1.6\%$ , 혈청 총빌리루빈  $0.59 \pm 0.21$  mg/dL이었다. 관상동맥 혈류예비력은 빌리루빈 ( $r=0.485$ ,  $p<0.001$ ), 당화혈색소 ( $r=-0.432$ ,  $p=0.003$ ), 공복혈당 ( $r=-0.405$ ,  $p=0.007$ )과 유의한 상관관계를 보였다. 관상동맥 혈류예비력에 영향을 미치는 인자들을 모두 포함하여 다변량 분석을 시행한 결과 혈중 당화혈색소, 빌리루빈과 좌심실 비대는 관상동맥 중재시술 후 측정된 microvascular integrity와의 관련을 보이는 독립적인 인자였다.

## 결 론

당뇨환자에서 시술 전 측정된 혈중 빌리루빈과 당화혈색소는 성공적인 관상동맥 중재시술 후 심도자실에서 측정된 관상동맥 혈류예비력과 관련이 있으며, 높은 혈중 빌리루빈과 지속적인 혈당조절은 microvascular integrity를 보존할 수 있을 것으로 생각된다.

**중심 단어:** 빌리루빈; 당뇨; 미세혈관.

## REFERENCES

- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Rodriguez-Porcel M, Herman J, Chade AR, et al. Long-term antioxidant intervention improves myocardial microvascular function in experimental hypertension. *Hypertension* 2004;43:493-8.
- Zhu XY, Daghini E, Chade AR, et al. Role of oxidative stress in remodelling of myocardial microcirculation in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1746-52.
- Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jungens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992;13:341-90.
- Neuzil J, Stokcer R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibitory plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1994;269:16712-9.
- Hulea SA, Wasowicz E, Kummerow FA. Inhibition of metal-catalyzed oxidation of low-density lipoprotein by free and albumin-bound bilirubin. *Biochem Biophys Acta* 1995;1259:29-38.
- Wu TW, Fung KP, Wu J, Yang CC, Weisel RD. Antioxidation of human low density lipoprotein by unconjugated and conjugated bilirubins. *Biochem Pharmacol* 1996;51:859-62.
- Gibaldi M. Antioxidant vitamins and health. *J Clin Pharmacol* 1996;36:1093-9.
- Minetti M, Mallozzi C, Di Stasi AM, Pietraforte D. Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma. *Arch Biochem Biophys* 1998;352:165-74.
- Jun JE, Joung HJ, Chun BY, et al. Effects of antioxidant supplementation on lipid peroxidation and antioxidative enzyme activities in patients with coronary heart disease. *Korean Circ J* 2001;31:1215-24.
- Koh JH, Ryu KH, Lim SH, et al. Effect of antioxidants on myocardial damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean Circ J* 2006;36:261-71.
- Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importances. *Science* 1987;235:1043-6.
- Gullu H, Erdogan D, Tok D, et al. High serum bilirubin concentrations preserve coronary flow reserve and coronary microvascular functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2289-94.
- Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995;91:635-40.
- Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T, et al. Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:935-41.
- Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis* 2004;15:259-64.
- Yoon MH, Tahk SJ, Choi SY, et al. Coronary flow reserve as a predictor of long-term clinical outcome after acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 2002;32:756-65.
- Marks DS, Gudapati S, Prisant LM, et al. Mortality in patients with microvascular disease. *J Clin Hypertens* 2004;6:304-9.
- Kesavulu MM, Giri R, Kameswara Rao B, Apparao C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes Metab* 2000;26:387-92.
- Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P, Sachs R, Antony I. Coronary microvascular adaptation to myocardial metabolic demand can be restored by inhibition of iron-catalyzed formation of oxygen free radicals in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2002;51:813-8.
- Moreno R, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2293-300.
- Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1788-94.
- Sundell J, Laine H, Nuutila P, et al. The effects of insulin and short-term hyperglycemia on myocardial blood flow in young men with uncomplicated Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2002;45:775-82.
- Schnell O. Cardiac sympathetic innervation and blood flow regulation of the diabetic heart. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:243-5.
- Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 1994;40:18-23.
- Schwetner HA. Association of smoking and low serum bilirubin antioxidant concentrations. *Atherosclerosis* 1998;136:383-7.
- Djoussé L, Levy D, Cupples A, Evans JC, D'Agostino RB, Ellison RC. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study. *Am J Cardiol* 2001;87:1196-200.
- Clark JA, Foresti R, Sarathchandra P, Kaur H, Green CJ, Motterlini R. Heme oxygenase-1-derived bilirubin ameliorates postischemic myocardial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H643-51.
- Öllinger R, Bilban M, Erat A, et al. Bilirubin: a natural inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 2005;112:1030-9.