



# 한국 남성에서 혈청 총빌리루빈 농도와 동맥경직도의 관련성

윤은경, 이용제

연세대학교 의과대학 가정의학교실

## Association between Serum Total Bilirubin Levels and Arterial Stiffness in Korean Men

Eunkyeong Yun, Yong-Jae Lee

Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** We aimed to investigate the relationship between serum total bilirubin levels and arterial stiffness assessed based on brachial-ankle pulse wave velocity (PWV) in Korean men aged 45 years and older.

**Methods:** This cross-sectional study included a total of 1387 individuals who underwent health check-ups between November 2006 and July 2010 at the Health Promotion Center of Gangnam Severance Hospital. Their serum total bilirubin levels were categorized into quartiles: Q1, 0.3-0.7; Q2, 0.8-0.9; Q3, 1.0-1.1; and Q4, 1.2-2.8 mg/dL. A high PWV was defined as more than the 75th percentile of the participants (1530 cm/s). The odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for high PWVs were calculated using multiple logistic regression analysis after adjusting for confounding factors across the serum total bilirubin quartiles.

**Results:** Compared with that of the highest quartile, the OR of the lowest quartile was 1.56 (95% CI: 1.04-2.41) for total bilirubin levels after adjusting for age, body mass index, smoking status, alcohol consumption, exercise frequency, blood pressure, fasting plasma glucose levels, triglyceride levels, and high-density lipoprotein levels.

**Conclusion:** Serum total bilirubin levels are inversely associated with arterial stiffness in Korean men.

**Key Words:** Arterial stiffness, Bilirubin, Pulse wave velocity

### 서 론

적혈구는 비장이나 골수, 간 등 망상내피계에서 파괴되며, 헤모글로빈에서 분리되어 나온 헴(heme)은 비포합형 빌리루빈(unconjugated bilirubin)으로 대사된다. 혈액소 대사의 산물인 비포합형 간접 빌리루빈은 간세포 내로 이동해서 포합 과정을 거친 후 포합형 직접 빌리루빈 형태로 담관으로 배설

된다[1]. 따라서, 총 빌리루빈이 높은 경우 용혈성 빈혈, 간 질환, 담도 폐쇄 등의 질환을 의심할 수 있다. 최근 연구에 의하면, 빌리루빈이 인체 내에서 중요한 항산화, 항염증 물질로 대두되고 있다. 빌리루빈은 강력한 활성산소 포식자(scavenger)로 저밀도 콜레스테롤 및 지질단백질의 산화를 억제함으로써 항산화제로서 역할을 한다[2]. 길버트 증후군 환자에서 허혈성심질환의 위험도가 낮다는 전향적 코호트 연

Received March 15, 2020; revised April 19, 2020; accepted April 22, 2020.

Corresponding author: Yong-Jae Lee, Department of Family Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea. E-mail: ukyjhome@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6697-476X>

Copyright © 2020 The Korean Academy of Clinical Geriatrics

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

구는 빌리루빈이 심혈관 질환에 대해 보호효과가 있다는 사실을 역학적으로 뒷받침한다[3]. 또한, 빌리루빈은 아디포넥틴(adiponectin)의 발현을 증가시켜 인슐린 저항성을 개선시킴으로써 혈관질환의 대표적인 위험인자들을 포함하는 군집 개념인 대사증후군의 위험도를 낮춘다고 알려져 있다[4].

동맥경직도(arterial stiffness)는 동맥탄성도(arterial compliance)나 혈관팽창성(arterial distensibility)의 감소를 총체적으로 표현하는 개념으로 맥파속도(pulse wave velocity, PWV)를 통해 측정할 수 있다. 맥파속도는 동맥의 두 지점에서 맥파를 동시에 기록하여 두 지점의 거리를 시간 차이로 나눈 개념으로 간단하고 비침습적으로 동맥경직도를 측정할 수 있는 지표이다[5]. 고전적인 방법으로는 경동맥-대퇴동맥 맥파속도(carotid-femoral PWV, cfPWV)가 많이 쓰이지만 측정 시간이 많이 소요되며, 침습적인 제한점이 있다. 최근, 측정 방법이 상대적으로 용이하고 비교적 짧은 시간에 측정할 수 있는 상완-발목 맥파속도(brachial-ankle PWV, baPWV)가 개발되었는데, 타당도와 재현성이 높고 혈관 손상을 반영하는 지표로 적합하다고 보고되고 있으며[6], 맥파속도가 높을수록 심혈관질환 및 뇌혈관질환의 발생 및 사망률이 증가한다고 알려져 있다[7].

이러한 연구들을 종합해 볼 때, 항산화, 항염증 효과가 있는 혈청 빌리루빈이 낮을수록 동맥경직도의 위험도가 높아진다고 가정할 수 있다. 국외에서는 고혈압환자[8], 심혈관질환 환자[9], 건강한 남성과 여성[10] 등 다양한 연구 대상자에서 동맥경직도와 빌리루빈이 역의 상관관계가 있다는 선행 연구결과가 있다. 국내에서는 제 2형 당뇨병 여성에서 혈청 빌리루빈과 동맥경직도가 역상관관계에 있다는 연구는 있으나, 건강한 한국인 남성을 대상으로 한 연구는 드물다[11]. 따라서, 이 연구의 목적은 45세 이상 한국인 남성에서 혈청 총빌리루빈 농도가 낮아질수록 동맥경직도의 위험도가 증가하는지 알아보고자 함이다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

이 연구는 2007년 11월부터 2010년 7월까지 서울 강남세브란스병원 건강증진센터를 내원하여 문진 및 신체계측, 혈액검사를 시행한 45세 이상의 남성 1475명을 대상으로 하였다. 대상자는 자발적으로 건강 검진에 참여하였으며, 정보 제공에 대한 동의서를 작성하였다. 이 연구는 윤리적으로 헬싱키 선언 원칙에 따랐으며 연세대학교 강남세브란스병원

연구심의위원회의 승인을 받았다(IRB No: 3-2017-0385). 총 1475명의 남성 중 압, 심혈관질환, 뇌혈관질환, 발목상완지수가 0.9 미만, 간경변, 간질환의 과거력이 있는 사람, 혈청 총빌리루빈이 3.0 mg/dL 이상인 사람, 반복 측정된 사람을 제외하여 최종 연구대상자는 1387명이었다.

### 2. 자료수집

설문지를 통해 음주, 흡연, 신체활동, 질병의 과거력에 대해 조사하였다. 흡연은 현재 담배를 피우고 있다고 답한 사람은 현재 흡연자, 과거에 담배를 피운 적이 있으면 과거흡연자, 담배를 피운 적이 없으면 비흡연자로 구분하였다. 음주는 현재 주 2회 이상 술을 마시는 경우를 현재 음주자로 정의하였다. 규칙적 운동은 설문지에 응답에 따라 주 2회 이상 운동한 경우로 정의하였다. 신체 계측은 자동신장측정기를 통해 가운을 착용한 상태에서 신장과 체중을 측정하였고 체질량지수(body mass index, BMI)를 계산하였다. 체질량지수는 체중(kg)/신장(m)<sup>2</sup> 공식을 이용하여 계산하였으며 혈액검사는 8시간 이상 금식한 후 공복상태에서 정맥혈을 채혈하여 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지질단백질콜레스테롤, 간기능검사, 총빌리루빈을 자동화학분석기(Hitachi 7600, Hitachi Co., Tokyo, Japan)로 측정하였다. 대사증후군의 정의는 국제당뇨병연맹(International Diabetes Federation)에서 제시한 기준을 적용하되, 비만은 미국임상내분비학회(American Association of Clinical Endocrinologists)에서 제시된 체질량지수 25.0 kg/m<sup>2</sup> 이상을 기준으로 적용하였다[12]. 이에 따라 체질량지수 25.0 kg/m<sup>2</sup> 이상, 수축기혈압 130 mmHg 또는 이완기혈압 85 mmHg 이상이거나 고혈압약을 복용, 공복혈당 100 mg/dL 이상이거나 당뇨병약을 복용, 중성지방 150 mg/dL 이상, 고밀도콜레스테롤 40 mg/dL 미만 중, 3가지 이상을 만족하는 경우로 정의하였다.

### 3. 상완-발목 맥파속도 측정

상완-발목 맥파속도는 피험자가 누운 자세로 최소 10분 이상 안정 후 자동파형 분석기(model BP-203RPE; [Colin, Komaki, Japan])를 사용하여 측정하였다. 맥파속도를 결정하는 시간 간격( $\Delta T$ )은 상완과 발목의 맥파가 컴퓨터에 의해 자동으로 해석된 후 두 지점간의 시간차가 측정되었고, 흉골하 패임(substernal notch)에서 상완의 길이( $L_b = 0.2195 \times$  대상자의 키)와 흉골하 패임에서 발목까지의 거리( $L_a = 0.8129 \times$  대상자의 키)는 대상자의 키(cm)를 근거로 하여 자동으로 계산되었다. 상완-발목 맥파속도는 맥파가 진행한 거리( $L_a -$

Lb)를 맥파의 전파시간( $\Delta T$ )으로 나누어 산출하였으며, 우측 상완-발목 맥파속도와 좌측 상완-발목 맥파속도의 평균값을 구하였다.

#### 4. 통계 분석

연구대상자를 빌리루빈 4분위 수에 따라 Q1: 0.3-0.7, Q2: 0.8-0.9, Q3: 1.0-1.1, and Q4: 1.2-2.8 mg/dL으로 구분하였다. 각 군의 임상적인 특성을 비교하기 위해 명목변수는 카이제곱검정, 정규분포의 연속변수는 일원배치분산분석(one-way ANOVA test), 비정규분포의 연속변수는 크루스칼-왈리스 검정(Kruskall-Wallis test)을 통해 비교하였다. 동맥경직도는 맥파속도가 연구대상자의 75분위 이상인 값, 즉 1530 cm/sec 이상일 때로 정의하였다. 빌리루빈 및 동맥경직도의 관련성을 알아보기 위해 혼란 변수를 통제한 후 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 통계 분석은 SAS 소프트웨어 version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 통해 수행하였으며 유의수준은 5% 이하를 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 양측 검정을 하였다.

## 결 과

Table 1은 혈청 총빌리루빈 4분위수에 따른 연구대상자 1387명에 대한 일반적인 특성을 기술한 표이다. 총빌리루빈의 농도 구간이 감소할수록 현재 흡연율이 높았으며, 제2형 당뇨병, 대사증후군의 유병률이 낮았다. 또한, 빌리루빈의 농도 구간이 감소할수록 나이, 공복혈당, 상완-발목 맥파속도는 증가하였고, 고밀도 콜레스테롤의 농도가 감소하였다.

Figure 1은 대사증후군의 5가지 구성 요소의 존재여부에 따른 혈청 총빌리루빈의 평균값을 보여주는 것으로, 혈압, 혈당, 중성지방이 높은 군과 고밀도지질단백질콜레스테롤이 낮은 군에서 혈청 총빌리루빈이 유의하게 낮았다.

Figure 2는 혈청 총 빌리루빈 수치 4분위에 따른 동맥경직도의 승산비를 제시한 표이다. 나이, 체질량지수, 흡연, 음주, 운동, 혈압, 공복혈당, 중성지방, 고밀도 콜레스테롤을 보정 후, 총빌리루빈 농도 Q4 (1.2-2.8 mg/dL)를 기준으로 Q1 (Q1: 0.3-0.7 mg/dL) 군에서 동맥경직도의 승산비(95% 신뢰구간)는 1.56 (1.04-2.41)이었다.

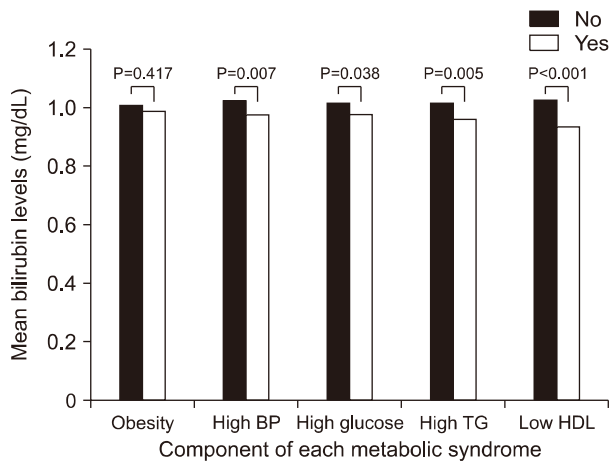
**Table 1.** Clinical characteristics of the study population according to serum bilirubin quartiles

	Serum bilirubin quartiles (mg/dL)				P value
	Q1: 0.3-0.7	Q2: 0.8-0.9	Q3: 1.0-1.1	Q4: 1.2-2.8	
n	317	396	312	362	
Age (years)	57.1 (8.2)	56.0 (7.4)	54.6 (7.2)	55.1 (7.4)	< 0.001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.7 (2.8)	24.6 (2.5)	24.5 (2.5)	24.4 (2.5)	0.471
Systolic BP (mmHg)	127.0 (15.6)	127.5 (15.8)	127.3 (17.0)	127.4 (16.7)	0.980
Diastolic BP (mmHg)	79.2 (9.4)	79.8 (9.0)	80.2 (9.9)	79.8 (9.9)	0.688
Mean arterial pressure (mmHg)	95.2 (10.9)	95.7 (10.8)	95.9 (11.6)	95.6 (11.6)	0.874
Fasting plasma glucose (mg/dL)	104.6 (26.0)	102.4 (23.3)	101.0 (22.9)	99.1 (15.0)	0.016
Triglyceride (mg/dL)	124 (92-173)	113 (86-171)	112 (84-158)	109 (79-151)	0.014
HDL-cholesterol (mg/dL)	44.3 (10.8)	47.4 (10.7)	47.1 (11.0)	48.4 (10.5)	< 0.001
Aspartate aminotransferase (U/L)	21 (18-26)	22 (19-26)	22 (18-27)	22 (19-26)	0.725
Alanine aminotransferase (U/L)	22 (18-30)	23 (18-31)	24 (18-33)	22 (18-30)	0.527
Pulse wave velocity (cm/s)	1479 (276)	1440 (232)	1424 (226)	1398 (208)	< 0.001
Current smoking (%)	43.1	31.4	28.5	23.5	< 0.001
Alcohol drinking (%) <sup>a</sup>	44.5	53.8	55.1	47.6	0.022
Regular exercise (%) <sup>b</sup>	41.2	45.1	43.4	43.8	0.771
Hypertension (%) <sup>c</sup>	46.1	47.5	43.2	39.8	0.161
Type 2 DM (%) <sup>d</sup>	17.6	14.3	11.2	12.4	< 0.001
Metabolic syndrome (%)	30.3	22.7	19.1	17.4	< 0.001

Data are expressed as the mean (SD), median (IQR), or percentage.

BP, blood pressure; HDL, high density lipoprotein. P values were calculated using 1-way ANOVA test, Kruskal-Wallis test, or chi-square test.

<sup>a</sup>Alcohol drinking twice/week. <sup>b</sup>Regular exercise three times/week. <sup>c</sup>Hypertension was defined as a systolic blood pressure  $\geq$  140 mmHg, diastolic blood pressure  $\geq$  90 mmHg, or a current use of hypertension medication. <sup>d</sup>Type 2 diabetes was defined as a fasting plasma glucose  $\geq$  126 mg/dL or a current use of diabetes medication.

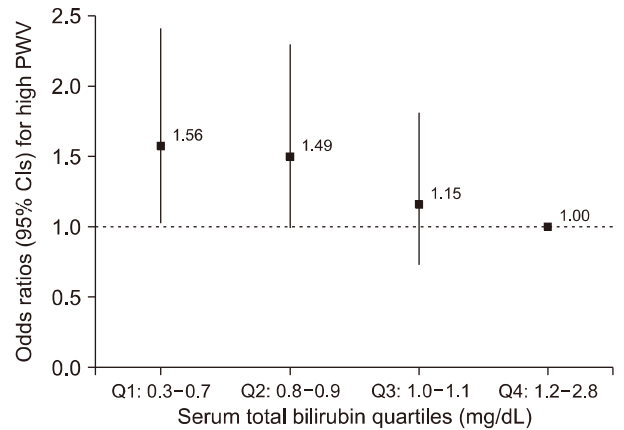


**Figure 1.** Serum total bilirubin levels according to each component of metabolic syndrome. TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein.

## 고찰

저자들은 45세 이상 한국 남성에서 혈청 총빌리루빈 농도에 따른 동맥경직도의 관련성을 조사하였으며, 나이, 체질량지수, 흡연, 음주, 운동, 혈압, 공복혈당, 중성지방, 고밀도 콜레스테롤의 영향과 독립적으로 총빌리루빈의 농도가 감소할수록 동맥경직도의 위험도가 증가하였다. 본 연구에서는 상완-발목 맥파속도가 연구대상의 75분위 이상값인 1530 cm/sec 이상으로 정의했는데, 선행 연구에서도 상완-발목 맥파속도가 1500 cm/sec 이상일 경우 죽상동맥경화증의 선별검사로 유용함을 보고한 바 있다[13]. 이 연구를 통해 빌리루빈이 동맥경직도의 병태생리에 중요한 역할을 하고 있음을 유추할 수 있다[14]. 혈색소 대사의 산물인 빌리루빈은 혈관확장, 항산화, 항염증, 항변이(anti-mutagenic), 항사멸(anti-apoptotic) 효과를 통해 심혈관질환 및 대사 질환의 위험도를 낮추는데 중요한 역할을 한다[15,16]. 따라서, 혈청 빌리루빈 농도가 낮을수록 동맥경화증, 비알콜지방간, 제2형 당뇨병, 경동맥의 죽상경화반(carotid atheromatous plaque), 관상동맥질, 대사증후군의 위험도가 증가한다는 역학 연구가 이를 뒷받침한다[17-19].

혈청 총빌리루빈과 동맥경직도의 역상관관계를 설명할 수 있는 기전은 다음과 같다. 첫째, 빌리루빈은 산화스트레스가 높은 상황에서 증가하여 강력한 활성산소 포식자 역할을 하는 항산화제라는 점이다. 빌리루빈은 저밀도 콜레스테롤 및 지질단백질의 산화를 억제하고[20], 콜레스테롤이 용해되어 담즙으로 배설되게 함으로써 혈중 지질 농도를 낮춤으로써



**Figure 2.** Odds ratios and 95% confidence intervals for high pulse wave velocity according to serum total bilirubin quartiles (Multiple logistic regression analysis included age, body mass index, smoking status, alcohol drinking, regular exercise, blood pressure, fasting plasma glucose, triglyceride, and high-density lipoprotein levels).

항산화제로 작용할 수 있다[21]. 빌리루빈의 농도와 C-반응단백 등의 염증지표와 역 상관관계가 있다고 알려져 있으며 이러한 빌리루빈의 항산화 효과는 빌리루빈이 빌리버딘(biliverdin)으로 재순환하면서 증강된다[22,23]. 둘째, 본 연구에서 대사증후군의 다섯 가지 요소 중에서 혈압, 혈당, 중성지방이 높은 군과 고밀도 콜레스테롤이 낮은 군에서 혈청 빌리루빈이 낮았다. 이는 빌리루빈이 인슐린저항성과 만성적인 저강도의 염증과 관련되어 있음을 뒷받침한다. 셋째, 빌리루빈이 일산화질소(nitric oxide)의 농도의 증가를 통해 혈관 내피세포를 보호하고 혈관을 이완시킬 수 있다는 점이다[24]. 넷째, 빌리루빈이 혈소판 응집 과정에 관여하여, 혈소판-백혈구 응집체(platelet-leukocyte aggregates)를 통한 혈전형성을 억제한다는 점이다[25]. 또한, 빌리루빈이 헴산화제(heme oxidase)의 환원반응 과정에서 발생한 일산화탄소와 결합하여 안지오텐신 II를 억제함으로써 혈관을 보호할 수 있다[26].

이 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 연구 디자인이 단면 연구이므로 혈청 총빌리루빈과 동맥경직도 사이의 인과관계를 정확하게 규명할 수 없다는 점이다. 둘째, 일개 병원 건강증진센터 수검자를 대상으로 한 연구로서 인구 전체를 대변하지 못하고 선택 비뮌림(selection bias)의 영향이 있다는 점이다. 셋째, 45세 이상의 남성을 대상으로 하였기 때문에 여성에게 적용할 수 없다는 점이다. 여성의 경우 에스트로겐의 혈관 보호 효과로 인한 심혈관질환의 위험도가 남성과 차이가 있으므로 이 연구에서는 남성을 대상으로 국한하

였다.

결론적으로 45세 이상의 한국 남성에서 혈청 총빌리루빈 농도가 낮을 때 동맥경직도의 위험도가 높았다. 향후 동맥경직도와 관련된 총빌리루빈의 정확한 역할 규명을 위한 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 생각되며, 젊은 성인과 여성에게도 적용할 수 있는지에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## CONFLICTS OF INTEREST

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

## ORCID

Eunkyeong Yun, <https://orcid.org/0000-0001-9862-517X>

Yong-Jae Lee, <https://orcid.org/0000-0002-6697-476X>

## REFERENCES

- Kim KA. [Understanding and application of liver function tests]. *Korean J Med* 2009;76:163-8.
- Pae HO, Son Y, Kim NH, Jeong HJ, Chang KC, Chung HT. Role of heme oxygenase in preserving vascular bioactive NO. *Nitric Oxide* 2010;23:251-7.
- Schwertner HA, Vitek L. Gilbert syndrome, UGT1A1\*28 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin. *Atherosclerosis* 2008;198:1-11.
- Liu J, Dong H, Zhang Y, Cao M, Song L, Pan Q, et al. Bilirubin increases insulin sensitivity by regulating cholesterol metabolism, adipokines and PPAR levels. *Sci Rep* 2015;5:9886.
- Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Konno S, et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmacother* 2004;58 Suppl 1:S95-8.
- Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002;25:359-64.
- Munakata M, Sakuraba J, Tayama J, Furuta T, Yusa A, Nunokawa T, et al. Higher brachial-ankle pulse wave velocity is associated with more advanced carotid atherosclerosis in end-stage renal disease. *Hypertens Res* 2005;28:9-14.
- Huang YH, Yang YC, Lu FH, Sun ZJ, Wu JS, Chang CJ. Serum bilirubin is inversely associated with increased arterial stiffness in men with pre-hypertension but not normotension. *PLoS One* 2016;11:e0146226.
- Zhu C, Xiong Z, Zheng Z, Chen Y, Chen X, Qian X. Association of arterial stiffness with serum bilirubin levels in established coronary artery disease. *Intern Med* 2012;51:2083-9.
- Li Y, Meng SY, Meng CC, Yu WG, Wang RT. Decreased serum bilirubin is associated with arterial stiffness in men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:375-81.
- Kim ES, Mo EY, Moon SD, Han JH. Inverse association between serum bilirubin levels and arterial stiffness in Korean women with type 2 diabetes. *PLoS One* 2014;9:e109251.
- Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, Bray GA, Dagogo-Jack S, Einhorn D, et al.; The Aace Obesity Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract* 2014;20:977-89.
- Seo SK, Cho S, Kim HY, Choi YS, Park KH, Cho DJ, et al. Bone mineral density, arterial stiffness, and coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:937-43.
- van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study. *Stroke* 2001;32:454-60.
- Pae HO, Oh GS, Lee BS, Rim JS, Kim YM, Chung HT. 3-Hydroxyanthranilic acid, one of L-tryptophan metabolites, inhibits monocyte chemoattractant protein-1 secretion and vascular cell adhesion molecule-1 expression via heme oxygenase-1 induction in human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis* 2006;187:274-84.
- Stocker R, Kearney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-478.
- Mody A, White D, Kanwal F, Garcia JM. Relevance of low testosterone to non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiovasc Endocrinol* 2015;4:83-9.
- Chan YX, Knuiiman MW, Hung J, Divitini ML, Handelsman DJ, Beilby JP, et al. Testosterone, dihydrotestosterone and estradiol are differentially associated with carotid intima-media thickness and the presence of carotid plaque in men with and without coronary artery disease. *Endocr J* 2015;62:777-86.
- Li C, Ford ES, Li B, Giles WH, Liu S. Association of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome and insulin resistance in men. *Diabetes Care* 2010;33:1618-24.
- Liao SL. The role of bilirubin and phototherapy in the oxidative/antioxidant balance. *Pediatr Neonatol* 2015;56:77-8.
- Molvarec A, Rigó J Jr, Lázár L, Balogh K, Makó V, Cervenak L, et al. Increased serum heat-shock protein 70 levels reflect systemic inflammation, oxidative stress and hepatocellular injury in preeclampsia. *Cell Stress Chaperones* 2009;14:151-9.
- Akboga MK, Canpolat U, Sahinarslan A, Alsancak Y, Nurkoc S, Aras D, et al. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation. *Atherosclerosis* 2015;240:110-4.
- Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. *Proc Natl Acad*

- Sci U S A 2002;99:16093-8.
24. Cannon RO 3rd. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. Clin Chem 1998;44(8 Pt 2):1809-19.
  25. Kundur AR, Singh I, Bulmer AC. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? Atherosclerosis 2015;239:73-84.
  26. Kelsen S, Patel BJ, Parker LB, Vera T, Rimoldi JM, Gadepalli RS, et al. Heme oxygenase attenuates angiotensin II-mediated superoxide production in cultured mouse thick ascending loop of Henle cells. Am J Physiol Renal Physiol 2008;295:F1158-65.