고혈압 환자에서 혈장 내 Long-Chain Fatty Acids 성분 분석

계명대학교 의과대학 약리학교실

김종선, 권지윤, 김수경

=Abstract=

Analysis of Plasma Long-Chain Fatty Acids in Hypertensive Patients

Jong-Sun Kim, Gee-Youn Kwon, Soo-Kyung Kim

Department of Pharmacology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Background: Numerous studies have suggested that polyunsaturated fatty acids (PUFAs)-supplemented diets may decrease cardiovascular morbidity and mortality. Especially, ω -3 PUFAs may exert beneficial effects to the treatment and prevention of dyslipidemias, arrhythmias, atherosclerosis, and hypertension.

Methods: This study investigated plasma lipid profiles including total cholesterol, triglycerides (TG), LDL, HDL, and antioxidant status indicative of vitamin A, vitamin E, malondialdehyde (MDA) and distribution of plasma long-chain fatty acids (C12-C24) in 28 normal subjects and 24 hypertensive patients. Also, the correlation among PUFAs, levels of antioxidant status, and lipid profiles of the subjects were estimated.

Results: The distribution of ω -3 PUFAs, saturated fatty acids, and monounsaturated fatty acids showed significant differences ($P < 0.05$), but that of ω -6 PUFAs did not exhibit significant differences. The ω -6/ ω -3 ratio exhibited 36.96 in normal group and 14.29 in the hypertensive patient group. The levels of vitamin A, vitamin E, and MDA were increased significantly in the hypertensive patient group.

Conclusion: PUFA levels were estimated in the hypertensive patients and normal group. The results suggest that dietary intake of proper ω -6/ ω -3 ratio is needed for prevention and treatment of hypertension.

Key words: Plasma long-chain fatty acids, Hypertensive patients

---

교신저자: 김수경

소 속: 계명대학교 의과대학 약리학교실

주 소: 대구시 달서구 신당동 1000번지 (우 704-701)

전화번호: 053-580-3861, 팩스: 053-580-3783, E-mail: green@dsmc.or.kr

접수일자: 2011. 05. 19. 수정일: 2011. 09. 26. 게재확정일: 2011. 09. 30.

서론

고혈압은 관상동맥질환, 뇌졸중, 동맥경화증 및 말초혈관질환 등의 주요 예견인자 중의 하나이며, 대사증후군의 주 증상이기도 하다.¹⁾ 고혈압이란 말초혈관저항성 증가에 의해서 나타나는 임상소견으로 혈관내피세포 의존적 혈관확장기능의 소실에 기인한다.²⁾ 혈관내피세포는 prostacyclin, nitric oxide (NO), endothelin, transforming growth factor- β (TGF- β), prostaglandin E_1 등의 혈관활성에 관여하는 물질을 생성하는데,³⁾ 정상상태에서는 혈관수축인자와 혈관확장인자들의 균형에 의해 혈압이 유지되지만 이들이 균형을 잃게 되면 혈압이 올라간다.

치료가 되지 않은 상태의 본태성고혈압 환자에서는 endothelin, TGF- β , superoxide anion, 과산화수소(hydrogen peroxide)가 증가되는 반면에 내피세포 내 NO, superoxide dismutase (SOD), 비타민 E가 감소되어 있다.⁴⁾ 혈압은 유전적, 호르몬 및 영양적인 요소에 의해 조절을 받으며, 특히 비만, 출생 시 저체중은 고혈압과 밀접한 관계가 있다. 고혈압에는 체중조절, 운동, 금연, 금주, 염분 제한 및 지방식단 조절 등의 생활습관 개선이 효과가 있다.⁵⁻⁷⁾

ω -6 및 ω -3계열의 다가불포화지방산(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)은 세포막구조, 지질대사, 혈액응고, 혈압조절 및 염증반응 등에 영향을 미치는데, 특히 심혈관계질환과 밀접한 관련이 있다.⁸⁻¹⁰⁾ Linoleic acid (LA)와 α -linolenic acid (ALA)는 각각 ω -6 및 ω -3계열의 필수지방산인 long-chain PUFAs이다. 음식물로 섭취된 LA는 arachidonic acid (AA)로 전환되고 ALA는 eicosapentaenoic acid (EPA)와 docosahexaenoic acid (DHA)로 전환된다. 최근 long-chain PUFAs

의 대사에 관여하는 5-lipoxygenase의 유전적 소인이 밝혀짐으로써 혈관벽의 대사에 대한 유전적 영향을 추측할 수 있게 되었다.¹¹⁻¹³⁾ 이러한 유전자와 스트레스, 지방식단의 종류, 운동부족 및 흡연 등의 환경적 요인이 복합적으로 작용하여 심혈관계질환을 유발할 수 있다고 본다.

ω -3 PUFAs는 생선기름에 다량 포함되어 있기 때문에 일반적으로 'fish oil'이라고 부르며, 건강한 정상인의 혈압에는 생선기름이 별 영향을 미치지 않지만, 고혈압 환자, 특히 동맥경화증이 있는 경우에 용량 의존적으로 ω -3 PUFAs가 혈압강하 효과가 있다는 meta분석 보고¹⁴⁾ 및 ω -3 PUFAs의 혈압강하 효과에 대한 다수의 임상시험 meta분석 보고¹⁵⁻¹⁷⁾가 있다.

한편, 고혈압에서의 중요한 병태생리적 기전의 하나는 산화손상(oxidative stress)이다.¹⁸⁾ 고혈압 환자의 혈관에서 superoxide anion이 증가되는데 이는 정상인에 비하여 혈관 내 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase의 활성증가에 의하며,¹⁹⁾ 고혈압환자의 경우 superoxide anion이 3배 이상 증가된다.²⁰⁾ 또한 NO합성을 장기적으로 억제하면 대동맥에서 superoxide anion생성이 증가된다는 동물실험 결과가 있다.²¹⁾ 고혈압에서 angiotensin II는 NADPH oxidase를 상향 조절하여 free radical 생성을 자극한다.^{3,4)} Angiotensin II에 의해 증가한 superoxide anion은 고혈압 뿐만 아니라 동맥경화증, 내피세포의 기능부전, nitrate tolerance, 세포의 재구성 등을 일으킨다. 이러한 기전으로 인해 안지오텐신 II 수용체 차단제(angiotensin II receptor blockers, ARBs)와 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitors)가 상기 질환에서 유효하게 작용한다. 산화손상은 생체 내 산화/항산화 사이의 불균형에서 발생한다고 할 수 있다. SOD

와 glutathione scavenging system은 대표적 생체 내 산화손상 방어체계이며, 비타민 C와 E는 음식물로 섭취하는 대표적 항산화제이다.

ω -3지방산 식이는 지질과산화(lipid peroxidation) 및 혈장 malondialdehyde (MDA)치를 감소시키며 산화/항산화 방어기전이 붕괴된 여러 질병에서 산화손상을 억제한다.²²⁾ MDA는 활성산소에 의한 생체물질의 산화손상의 산물이다.

본 연구에서는 심혈관계질환, 특히 고혈압에 대한 지방식이의 중요성을 주목하고 이를 고혈압 환자의 치료에 적극 응용할 수 있는 근거를 마련하고자 고혈압환자에서 혈장 내 ω -3 및 ω -6를 포함한 long-chain 지방산의 분포를 측정하고, 항산화성 비타민과 산화손상의 표지자를 측정하여 이를 정상군과 비교하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 계명대학교 동산의료원 IRB의 승인(승인번호 09-43)을 받았으며, 연구에 참여한 모든 대상자로부터 사전 서면으로 동의서를 받은 후 진행하였다. 연구대상자는 다음과 같이 고혈압군과 정상군으로 나누어 시행하였다.

고혈압군은 2010년 6월부터 7월까지 계명대학교 동산의료원 순환기내과에 입원한 환자 중 과거에 고혈압으로 진단을 받고 3년 이상 약물치료 중인 24명의 환자를 고혈압군으로 선정하였다. 정상군은 2009년 7월 1일부터 7월까지 선천성 또는 만성질환이 없고, 아래의 검사결과가 정상범위에 속한다고 판정이 된 만 19세 이상의 성인 28명을 정상군으로 선정하였다.

신체검사는 내과적 진찰, 활력징후, 문진(알레르

기 유무, 병력 등) 등을 시행하고, 혈액검사로는 hemoglobin, hematocrit, RBC, WBC with differential count, platelet를 측정하였다. 혈액화학검사로 BUN, creatinine, 총단백질, 알부민, ALT, AST, 총빌리루빈, 콜레스테롤, 공복혈당, alkaline phosphatase 등을 측정하였다. 요검사로 는 비중, 색, pH, 당, 알부민, 빌리루빈, RBC, WBC, cast 등을 측정하고, 여성인 경우에는 HCG (human chorionic gonadotropin) 반응검사로 임신이 아닌 것을 확인하였다.

2. 기초조사 및 신체계측

1) 기초조사

나이, 몸무게, 키, 혈압, 맥박, 과거병력, 알레르기 여부 등을 증례기록지에 기록하였다. 혈압은 정상군은 15분 이상 앉은 상태에서 안정을 취하게 한 후 전자동혈압계(COLIN® BP-203RV II)로 3회 측정된 혈압의 평균치를 취하였으며, 고혈압군은 입원 시 의무기록지에 기록된 혈압을 기초자료로 수집했다.

2) 체질량지수 측정

정상군의 키와 몸무게는 신발을 벗고 얇은 옷을 착용한 상태에서 신장체중계(JENIX® DS-102)로 측정하였고, 고혈압군은 입원 시 의무기록지를 통하여 수집하였다. 체질량지수(body mass index, BMI)는 측정된 몸무게(kg)를 키(m²)로 나누어서 계산하였다.

3) 혈액검사

대상자들을 16시간 공복상태를 유지하게 한 후, 주사기로 피부정맥(cephalic vein 혹은 basilic vein)에서 혈액 10 mL를 채혈한 다음 EDTA tube에 넣고, 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여

혈장을 분리하였다. 모든 생화학적 분석은 분리된 혈장을 분석 시까지 -80°C 에 보관하였다가 측정하였다. 총콜레스테롤, 고밀도지단백(HDL), 저밀도지단백(LDL), 중성지방은 자동생화학분석기 (ADVIA 1650, Siemens, USA)를 이용하여 측정하였다.

4) 지방산 분석

혈장 0.5 mL를 8 mL 유리관에 넣고, chloroform/methanol (1:1) 용액 5 mL를 넣어 2분간 진탕하고, 4°C 1,400 g에서 5분간 원심분리하였다. 상층액을 새로운 20 mL 유리관에 옮겨 100 μM heptacosanoic acid 200 μL 를 첨가하였다. Chloroform 2 mL와 증류수 1 mL를 가하여 1분 동안 흔들고, 4°C 1,400 g에서 5분간 원심분리하였다. 하층액을 새로운 8 mL 유리관에 옮기고, chloroform 2 mL와 증류수 1 mL를 가하여 다시 1분 동안 흔든 다음 4°C 1,400 g에서 5분간 원심분리하였다. 다시 하층액을 새로운 8 mL 유리관에 옮기고, 질소가스로 유기용매를 증발시켰다. 1 M methanolic HCl 2 mL를 넣고 80°C 에서 2시간 incubation하고, 상온에서 식혔다. Hexane 3 mL로 추출한 후, 4°C 1,400 g에서 다시 5분간 원심분리하였다. 상층액을 새로운 8 mL 유리관에 옮기고, 질소가스로 유기용매를 날려버리고, 200 μL hexane으로 녹인 후 1 μL 를 분석기기(gas chromatography: HP GC6890/MSD5973, Hewlett Packard, USA)에 주입하였다.

본 연구에서는 C12:0 지방산(lauric acid)부터 C24:0 지방산(lignoceric acid)까지의 long-chain 지방산을 측정하였다.

5) 비타민 A, 비타민 E 및 MDA 측정

비타민 A와 E의 측정은 Chromsystems사 (Germany)의 kit를 이용하였다. 비타민 A는 혈장 200 μL 에 내부표준물질 20 μL 를 첨가한 후 침전 용액 I을 25 μL 가한 후 30초 동안 섞었다. 다시 침전용액 II를 400 μL 첨가하고 30초 동안 섞은 후 9,000 g에서 10분간 원심분리하여 상층액 50 μL 를 HPLC system (HPLC 464, Waters, USA)에 주입하여 파장 320 nm에서 UV detector로 측정하였다. 비타민 E도 비타민 A와 같은 방법으로 전처리하였고, 파장 295 nm에서 UV detector로 측정하였다. MDA는 시료 200 μL 와 1,1,3,3-tetramethoxypropane (TMOP) standards (2.5-20 μM), 증류수(blank)를 glass tube에 분주하고, 0.5 M butylated hydroxytoluene (in acetonitrile) 10 μL 를 넣어 1분간 흔들었다. 다음 650 μL 의 10 mM N-methyl-2-phenylindole (in acetonitrile)을 가하여 섞었다. 그 다음 150 μL 의 12 N HCl (37%)을 가하여 섞은 후, 뚜껑을 닫았다. 45°C 에서 60분간 incubation한 후 상온에서 식혀주고, 15,000 g에서 10분간 원심분리하였다. 상층액을 cuvette에 넣고 spectrophotometer/diode array (Agilent 8453, USA)를 사용하여 586 nm에서 흡광도를 측정하였다.

6) 통계분석

이 연구의 모든 자료 및 결과는 PASW Statistics 18.0을 사용하여 통계처리 하였다. 두 군의 일반적 특성은 기술통계를 사용하였고, 생화학적 검사치 및 지방산조성의 차이는 Mann-Whitney 법과 카이제곱검증법을 사용하였으며, 혈장지질의 상호관련성 및 지방산조성과 식생활습관의 상호관련성은 Spearman의 상관분석을 사용하였다.

결 과

1. 대상자의 일반적 특성

정상군은 남자가 15명, 여자가 13명으로 총 28명이었고, 고혈압군은 남자가 16명, 여자가 8명으로 총 24명이었다. 정상군의 연령은 22.75 ± 1.40 이었으며, 고혈압군의 연령은 60.88 ± 9.06 이었다. BMI는 정상군은 22.00 ± 3.30 , 고혈압군은 25.20 ± 2.99 로써 두 군은 유의한 차이($P < 0.001$)를 나타내었다(Table 1).

2. 임상적 특성

본 연구에 참가한 고혈압군 24명이 동반하고 있는 질환은 협심증, 심근경색, 당뇨병 순으로 많았으며, 각각 83.3 %, 20.8 %, 12.5 %를 나타내었다. 고혈압군 환자들이 복용하고 있는 약물은 항

혈소판제, 고지혈증치료제, 혈압강하제, 당뇨병치료제, 혈관확장제 및 소화성궤양치료제 등으로 다양하였으며, 고혈압군의 수축기혈압은 127.13 ± 20.16 mmHg이고 확장기혈압은 76.79 ± 10.41 mmHg로 잘 조절되고 있었다.

3. 혈장지질의 조성

본 연구에서 측정된 총콜레스테롤, HDL, LDL의 평균순위는 정상군이 고혈압군보다 높았으며, 그 중 HDL의 평균순위 차이는 유의하였다($P < 0.001$). 중성지방의 평균순위는 고혈압군이 정상군에 비하여 유의하게($P < 0.05$) 높았다(Table 2).

4. 지방산 분포양상

C12:0 지방산(lauric acid)에서부터 C24:0 지방산(lignoceric acid)까지 혈장 내 지방산 함량을

Table 1. General characteristics of study participants

		Normal (n = 28)	HTN (n = 24)	Mann-Whitney U/X ²	P-value
Gender	Male	15 (53.6)	16 (66.7)	1.923	.166
	Female	13 (46.4)	8 (33.3)		
Age (y)		22.75 ± 1.40	60.88 ± 9.06	.000	.000
BMI (kg/m ²)		22.00 ± 3.30	25.20 ± 2.99	128.000	.000
	≤ 24.9	26 (92.9)	13 (54.2)	42.038	.000
	25 ~ 29.9	1 (3.6)	9 (37.5)		
	≥ 30	1 (3.6)	2 (8.3)		

HTN: hypertension.

Table 2. Plasma lipid profiles in normal and hypertension groups

Lipids	Mean Rank		Mann-Whitney U	P-value
	Normal (n = 28)	HTN (n = 24)		
Cholesterol	29.55	22.94	250.500	.116
HDL	36.54	14.97	55.000	.000
LDL	28.29	24.42	286.000	.359
Triglyceride	20.16	33.90	158.500	.001

HTN: hypertension; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein.

Figure 1. Normal chromatogram of plasma long-chain fatty acids

	Free fatty acid		Time
1	C12:0	Lauric acid	15.3
2	C14:1	Myristoleic acid	20.451
3	C14:0	Myristic acid	20.787
4	C16:1	Palmitoleic acid	25.387
5	C16:0	Palmitic acid	26.063
6	C18:3 ω 3	cis-9, 12, 15-Octadecatrienoic acid(α -linolenic acid)	28.871
7	C18:3 ω 6	cis-6, 9, 12-Octadecatrienoic acid(γ -linolenic acid)	29.477
8	C18:2	9, 12-Octadecadienoic(Linoleic acid)	30.027
9	C18:1	Oleic acid	30.178
10	C18:0	Stearic acid	30.695
11	C20:5	EPA(cis-5, 8, 11, 14, 17-Eicosapentaenoic acid)	33.478
12	C20:4	Arachidonic Acid(cis-5, 8, 11, 14-Eicosatetraenoic acid)	33.585
13	C20:3 ω 6	8, 11, 14-Eicosatrienoic acid	33.836
14	C20:3 ω 9	5, 8, 11-Eicosatrienoic acid	33.968
15	C20:2	cis-11, 14-Eicosadienoic acid	34.221
16	C20:1	Eicosenoic acid	34.327
17	C20:0	Arachidic acid	34.883
18	C22:6	DHA(cis-4, 7, 10, 13, 16, 19-Docosahexaenoic acid)	37.383
19	C22:5	cis-7, 10, 13, 16, 19-Docosapentaenoic acid)	37.488
20	C2:4	cis-7, 10, 13, 19-Docosapentaenoic acid)	37.644
21	C22:1	Erucic acid (13-docosenoic)	38.352
22	C22:0	Behenic acid	38.86
23	C24:1	Tetracosenoic acid(nervonic acid)	42.117
24	C24:0	Lignoceric acid	42.563
25	C27:0	Heptacosanoic acid	47.673

측정한 결과(Figure 1), 전체 포화지방산은 두 군 간에 유의한 차이($P<0.05$)가 있었다. 포화지방산 중 C14:0과 C16:0은 고혈압군이 유의하게 높았으며($P<0.05$), C20:0과 C22:0은 정상군에서 유의하게 높았다($P<0.05$). 총단가불포화지방산은 두 군 간에 유의한 차이($P<0.001$)가 있었으며, 단가불포

화지방산 중 C16:1과 C18:1은 고혈압군에서 높았으며 C22:1은 정상군에서 높게 나타났고 그 차이가 유의하였다($P<0.001$). C18:3 ω 3 (ALA), C20:5 (EPA), C22:6 (DHA)의 총 ω -3 지방산의 평균순위는 고혈압군이 정상군보다 유의하게 높게 나타났으며($P<0.001$), C18:3 ω 3 (ALA), C20:5 (EPA),

C22:6 (DHA)에서 모두 유의한 차이가 있었다 ($P<0.001$). C18:3 ω 6 (LA), C18:2, C20:4 (AA)의 총 ω -6 지방산의 평균순위는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으며, C18:3 ω 6에서만 유의한 차이를 나타내었다($P<0.05$). 정상군과 고혈압군의 ω -6/ ω -3의 ratio는 각각 36.96과 14.29로 두 군간에 유의한 차이($P<0.001$)를 나타내었고, AA/EPA ratio는 정상군에서 37.63, 고혈압군에서 13.83으로 유의한 차이를 나타내었다($P<0.001$, Table 3).

5. 비타민 A, 비타민 E 및 MDA 함량

비타민 A 함량의 평균순위는 정상군은 22.36, 고혈압군은 31.33으로 고혈압군에서 유의하게 증가되어 있었다($P<0.05$). 비타민 E 함량의 평균순위는 정상군은 24.04, 고혈압군은 29.38로 고혈압군에서 약간 증가되었으나 유의하지는 않았다. MDA 함량의 평균순위는 정상군은 17.77, 고혈압군은 36.69로 고혈압군에서 유의한 증가를 나타내

Table 3. Plasma fatty acid profiles in normal and hypertension groups

Fatty acid ($\mu\text{mol/L}$)	Mean Rank		Mann-Whitney U	P-value
	Normal (n = 28)	HTN (n = 24)		
Saturated				
C12:0(lauric acid)	25.50	27.67	308.000	.607
C14:0(myristic acid)	20.96	32.96	181.000	.004
C16:0(palmitic acid)	20.43	33.58	166.000	.002
C18:0(stearic acid)	24.68	28.63	285.000	.349
C20:0(arachidic acid)	36.46	14.88	57.000	.000
C22:0(behenic acid)	34.21	17.50	120.000	.000
C24:0(tetracosanoic acid)	29.93	22.50	240.000	.078
Total	21.18	32.71	187.000	.006
Monounsaturated				
C14:1(myristoleic acid)	28.36	24.33	284.000	.340
C16:1(palmitoleic acid)	17.25	37.29	77.000	.000
C18:1(oleic acid)	16.32	38.38	51.000	.000
C20:1(eicosanoic acid)	29.11	23.46	263.000	.180
C22:1(erucic acid)	34.75	16.88	105.000	.000
C24:1(nervonic acid)	27.81	25.71	317.000	.727
Total	16.32	38.38	51.000	.000
ω -3				
C18:3 ω 3(ALA)	37.89	13.21	17.000	.000
C20:5(EPA)	16.39	38.29	53.000	.000
C22:6(DHA)	17.39	36.50	96.000	.000
Total	17.36	37.17	80.000	.000
ω -6				
C18:3 ω 6(γ -LA)	21.25	32.63	189.000	.007
C18:2(LA)	29.11	23.46	263.000	.180
C20:4(AA)	28.14	24.58	290.000	.398
Total	29.36	23.17	256.000	.142
Ratio				
ω -6/ ω -3	36.96	14.29	43.000	.000
AA/EPA	37.36	13.83	32.000	.000

HTN: hypertension.

Table 4. Contents of plasma vitamin A, vitamin E, and MDA in normal and hypertension groups

	Mean Rank		Mann-Whitney U	P-value
	Normal (n = 28)	HTN (n = 24)		
Vitamin A	22.36	31.33	220.000	.033
Vitamin E	24.04	29.38	267.000	.205
MDA	17.77	36.69	91.500	.000

HTN: hypertension, MDA: malondialdehyde.

었다($P < 0.001$, Table 4).

상관관계를 보였고, LDL은 중성지방과 양의 상관관계($r = 0.411$)를 보였다(Table 6).

6. 지방산 조성과 혈장지질의 상호관련성

정상군에서 ω -3 지방산은 ω -6 지방산과 양의 상관관계를 보였고($r = 0.449$), ω -6 지방산은 총콜레스테롤($r = 0.433$) 및 LDL ($r = 0.411$)과 양의 상관관계를 보였다. 총콜레스테롤은 LDL과 양의 상관관계($r = 0.850$)를 보였고, HDL은 중성지방과 음의 상관관계($r = -0.510$)를 보였으며, LDL은 중성지방과 양의 상관관계($r = 0.386$)를 보였다(Table 5).

고혈압군에서 ω -3 지방산은 총콜레스테롤과 양의 상관관계($r = 0.451$)를 보였고, ω -6 지방산도 총콜레스테롤과 양의 상관관계($r = 0.537$)를 보였다. 총콜레스테롤은 LDL ($r = 0.768$) 및 중성지방($r = 0.673$)과 양의

고 찰

본 연구의 두 시험군, 고혈압군과 정상군의 연령은 각각 60.88 ± 9.06 세와 22.75 ± 1.40 세였으며 BMI도 두 군간에 유의한 차이가 있었다(Table 1). 이 연구에서 탄소 12개 이상의 long chain fatty acids를 측정한 결과, 총 ω -3 지방산(ALA, EPA, DHA)치의 평균순위는 고혈압군이 정상군에 비하여 유의한 증가를 나타내었으며, 총 ω -6 지방산(LA, AA, γ -linolenic acid)치의 평균순위는 정상군이 다소 높게 나타났으나 고혈압군에 비하여 유의하지는 않았다. 고혈압군과 정상군

Table 5. Associations between plasma polyunsaturated fatty acids and lipid profiles of normal group

	ω -3	ω -6	Cholesterol	HDL	LDL	Triglyceride
ω -3	1.000					
	-					
ω -6	.449*	1.000				
	.016	-				
Cholesterol	.315	.433*	1.000			
	.102	.021	-			
HDL	.025	-.043	.299	1.000		
	.900	.827	.122	-		
LDL	.300	.411*	.850**	-.187	1.000	
	.121	.030	.000	.340	-	
Triglyceride	.249	.083	.222	-.510**	.386*	1.000
	.201	.676	.257	.006	.042	-

** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ by Spearman correlation.

Table 6. Associations between plasma polyunsaturated fatty acids and lipid profiles of hypertension group

	ω -3	ω -6	Cholesterol	HDL	LDL	Triglyceride
ω -3	1.000					
	-					
ω -6	.380	1.000				
	.067	-				
Cholesterol	.451*	.537**	1.000			
	.027	.007	-			
HDL	.188	-.020	.050	1.000		
	.380	.928	.818	-		
LDL	.306	.354	.768**	.128	1.000	
	.146	.090	.000	.551	-	
Triglyceride	-.101	.214	.673**	-.326	.411*	1.000
	.639	.315	.000	.120	.046	-

** P<0.01, * P<0.05 by Spearman correlation.

에서 총 ω -6 지방산과 콜레스테롤, 콜레스테롤과 LDL, LDL과 중성지방이 모두 유의한 상관관계를 나타내었다. 고혈압군에서는 총 ω -3 지방산과 콜레스테롤, 콜레스테롤과 중성지방 사이에 유의한 상관관계가 있었으며, 정상군에서는 총 ω -3 지방산과 총 ω -6 지방산, 총 ω -6 지방산과 LDL, HDL과 중성지방이 유의한 상관관계를 나타내었다. 혈장지질수치는 60~80일 전에 섭취한 지방산의 종류를 반영하는 생체표지자^{23,24)}로 음식물에 포함된 지방의 양과 종류에 따라 영향을 받는다. 포화지방산은 불포화지방산이 많은 음식물에 비하여 중성지방이나 LDL을 증가시킨다는 보고가 있으며,²⁵⁾ 불포화지방산은 중성지방과 LDL을 감소시킨다.^{26,27)} 본 연구에서 고혈압군이 병합투여 받고 있는 다양한 약물들, 특히 고지혈증치료제에 의하여 혈장지질이 영향을 받고 있을 것으로 생각되나, 이를 배제할 수는 없었다.

본 연구에서 측정된 ω -6 및 ω -3 지방산의 비율을 두 군에서 비교하였다. Alpha-linolenic acid (ALA, C18:3 ω 3)와 linoleic acid (LA, C18:2 ω 6)는 대표적인 필수지방산이다.

섭취된 ALA는 간에서 eicosapentaenoic acid (EPA, C20:5 ω 3)와 docosahexaenoic acid (DHA,

C22:6 ω 3)로 전환되며 LA는 arachidonic acid (AA, C20:4 ω 6)로 전환된다. AA (ω -6)와 EPA (ω -3)로부터 여러가지 prostaglandins과 leukotrienes이 생성된다. AA에서 생성되는 prostaglandins (PGD₂, PGE₂, PGF₂, PGI₂, TXA₂), leukotrienes (LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) 및 lipoxins (LXA₄, LXB₄, LXC₄, LXD₄, LXE₄)은 혈소판응집을 촉진하고, 혈관을 수축시키며 염증매개인자의 생성을 증가시킨다. 반면, EPA에서 생성된 prostaglandins (PGD₃, PGE₃, PGF₃, PGI₃, TXA₃)과 leukotrienes (LTA₅, LTB₅, LTC₅)은 AA에서 생성된 것 보다 생리작용이 약하며, 생성속도가 느리고 series-2 prostaglandins (PGD₂, PGE₂, PGF₂, PGI₂, TXA₂)의 작용을 길항하며 interleukin 1 β , interleukin 6 및 tumor necrosis factor α 를 억제한다.⁹⁾ 상기한 바와 같이 ω -3 지방산과 ω -6 지방산은 서로 상반된 작용을 나타낸다. ω -3 지방산은 이러한 내인성 매개물질이 병인으로 개입되어 있는 심혈관계질환,⁸⁻¹⁰⁾ 고지혈증,²⁸⁾ 동맥경화증,²⁹⁾ 고혈압,^{17,30)} 당뇨병,³¹⁾ 비만,³²⁾ 염증질환,³³⁾ 신경질환,³⁴⁾ 안과질환³⁵⁾ 등의 치료 및 예방에 유익한 것으로 알려져 있다.

ALA와 LA는 체내에서 보다 긴 사슬지방산 및 불포화지방산으로 전환되는 desaturation이나

elongation 과정에 동일한 효소가 경쟁적으로 작용하기 때문에^{36,37)} 각각의 양도 문제지만 섭취한 지방이 최종적으로 ω -6 및 ω -3계열 지방산으로 전환되어 나타나는 현상인 ω -6/ ω -3의 비율이 더 중요하다.^{38,39)} 최근 ω -6 지방산이 많이 함유된 식품이 많아져서 서양식단의 ω -6/ ω -3의 비는 대체로 20~30:1이다.⁴⁰⁾ 그러므로 ω -6/ ω -3비가 높다는 것은 결국 ω -6계의 지방산인 AA가 보다 많이 생성됨으로써 인체에 유해한 방향의 내인성 매개인자가 상대적으로 증가한다고 볼 수 있다. LA는 옥수수기름, 해바라기기름, 콩기름에 많이 들어 있으며 EPA, DHA 및 ALA는 생선, 카놀라유, 견과류, 아마유 및 푸른잎 채소류에 함유되어 있다. 요즈음 옥수수를 원료로 하는 인공사료로 사육하는 닭, 소, 돼지 등의 가축이 많으며 따라서 여기에서 유래한 동물성 식품으로부터 자연스럽게 현대인들은 LA를 많이 섭취하게 된다. LA로부터 AA가 생성되어 상기한 여러 가지 내인성 물질에 의하여 질병이 유발될 수 있다. ω -3 지방산을 위해 DHA와 EPA의 섭취 및 ALA가 많이 들어있는 채소, 생선, 견과류의 섭취를 권장하는 것이 필요하다. 성인 1일 ALA 권장섭취량은 0.6~1.6 g이며 1일 LA 권장량은 11~17 g, EPA와 DHA는 500 mg이다. OPTILIP연구에 의하면 식단의 ω -6/ ω -3의 비율을 3:1로 유지하면 현저하게 체내 지질분포가 정상화된다고 한다.^{41,42)} 본 연구에서 정상군의 ω -6/ ω -3의 비율은 36.96이고 고혈압군은 14.29로 나타났다는 것은 정상군의 지방산 식단조정이 장기적인 면에서 볼 때 시급하다는 것을 시사하고 있다.

고혈압군에서 혈장 내 포화지방산, myristic acid (C14:0), palmitic acid (C16:0)는 정상군에 비하여 유의한 증가를 나타내었으며 stearic acid (C18:0)는 정상군보다 높았다. 한편, arachidic

acid (C20:0)와 behenic acid (C22:0)는 고혈압군이 정상군에 비하여 낮게 나타났다. 단가불포화지방산인 palmitoleic acid (C16:1)와 oleic acid (C18:1)는 고혈압군에서 유의하게 증가되어 있었으며 erucic acid (C22:1)는 정상군에서 고혈압군보다 유의한 증가를 나타내었다. 포화지방산, 단가불포화지방산 및 트랜스불포화지방산이 고혈압의 위험인자라는 보고⁴³⁾를 참조할 때, 이 연구에서 고혈압환자군에서 대표적인 포화지방산인 myristic acid, palmitic acid와 단가불포화지방산인 palmitoleic acid와 oleic acid 수치가 정상군 수치가 보다 높다는 것은 이에 부합되는 결과라고 할 수 있겠다.

산화성 물질생성으로 인한 내피세포의 기능부전 및 혈관손상이 고혈압을 초래한다.⁴⁴⁾ 본 연구에서 항산화물질의 지표로 측정한 비타민 A, 비타민 E는 고혈압군에서 증가를 보였으며, 산화손상의 지표로 측정한 MDA는 고혈압군에서 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었다. 조절되지 않는 고혈압환자에서 비타민 E가 감소되었다고 Jun 등⁴⁵⁾이 보고하였는데, 본 연구에 참여한 고혈압환자들은 약물로 혈압이 잘 조절되는 상태이므로 비타민 E의 감소는 나타나지 않은 것으로 생각된다. 경동맥 동맥경화증환자에서 비타민 A, 비타민 E, lycopene 및 beta-carotene 등이 정상인에 비하여 모두 유의한 증가를 보인다. 현재 시판되고 있는 항고혈압약제들 역시 angiotensin II, TGF- β , 산화스트레스에서 생산되는 superoxide anion을 억제하고 NO 생산을 유도하는 작용이 있다.^{46,47)}

ω -3 지방산 투여로 MDA가 감소되고 glutathione peroxidase, superoxide dismutase (SOD) 및 ferric reducing antioxidant power 등의 항산화지표계가 증가되었다는 보고가 있다.⁴⁸⁾ 그러나 동물실험에

서 fish oil을 장기간 투여하면 산화손상을 유발하여 세포의 기능을 저하시키고 장기부전 및 노화를 촉진시켜서 수명이 단축된다고 한다.⁴⁹⁾ 산화손상은 산화작용과 항산화작용의 부조화에서 초래된다.⁵⁰⁾ ω -3 지방산은 여러 질병에서 일어나는 산화손상을 방어한다.^{2,22)} 본 연구에서 ω -6/ ω -3의 비율이 고혈압환자는 물론 20대의 정상인에서 더욱 심각한 상승치를 보인다는 사실에 근거하면 정상인은 예방차원에서, 고혈압환자는 치료차원에서 ω -3 복용을 권장할 필요가 있다. 즉, 생선과 푸른잎 채소 등의 ω -3 지방산 함량이 높은 식단을 권장하는 것은 고혈압을 비롯한 심혈관질환의 치료 및 예방에 매우 유익한 영향을 줄 것으로 생각된다. 또한 지방산조성과 혈장지질의 상호관련성은 콜레스테롤이 ω -6 및 LDL과 양의 상관관계를 보임으로써 콜레스테롤이 ω -6와 LDL치에 영향을 미치는 요인이 될 수 있음을 알 수 있었다.

본 연구는 단면 임상연구로 피험자수가 적다는 것과 혈장지방산의 분포양상의 차이가 고혈압의 유무에 의한 차이가 아니라 연령이나 BMI에 의한 차이에 근거할 수도 있다는 한계가 있지만, 고혈압환자와 정상인 간의 혈장지방산 분포를 비교해 본 연구로는 국내에서 최초이다. 앞으로 이 분야의 임상연구 결과가 충분히 축적된다면 한국인의 지방산 분포실태 차이를 정상인과 고혈압환자에서 확연히 알아볼 수 있을 것이며, 이를 근거로 하는 지방산식단 조절은 고혈압의 예방 및 치료에 매우 유익한 영향을 미칠 것으로 생각한다.

참고문헌

1. 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*, 2001; 285(19):2486-2497.
2. Das UN. Long-chain polyunsaturated fatty acids interact with nitric oxide, superoxide anion, and transforming growth factor- β to prevent human essential hypertension. *Eur J Clin Nutr*, 2004; 58(2):195-203.
3. Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free Radical Res Commun*, 1993;19(1):59-66.
4. Wolf G. Free radical production and angiotensin. *Curr Hypertens Rep*, 2000;2(2):167-173.
5. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*, 2006; 24(2):215-233.
6. Shah M, Adams-Huet B, Garg A. Effect of high-carbohydrate or high-cis-monounsaturated fat diets on blood pressure: a meta-analysis of intervention trials. *Am J Clin Nutr*, 2007;85(5):1251-1256.
7. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*, 1997;336(16):1117-1124.
8. Holub BJ. Clinical nutrition: 4. omega-3 fatty acids in cardiovascular care. *CMAJ*, 2002; 166(5):608-615.
9. Biscione F, Pignatelli C, Totter A, Messina F, Altamura G. Cardiovascular effects of omega-3 free fatty acids. *Curr Vasc Pharmacol*, 2007; 5(2):163-172.
10. Harris WS, Reid KJ, Sands SA, Spertus JA. Blood omega-3 and trans fatty acids in middle-aged acute coronary syndrome patients. *Am J Cardiol*, 2007;99(2):154-158.

11. Carlson CS, Heagerty PJ, Nord AS, Pritchard DK, Ranchalis J, Boguch JM, Duan H, Hatsukami TS, Schwartz SM, Rieder MJ, Nickerson DA, Jarvik GP. TagSNP evaluation for the association of 42 inflammation loci and vascular disease: evidence of IL6, FGB, ALOX5, NFKBIA, and IL4R loci effects. *Hum genet*, 2007;121(1) 65–75.
12. Crosslin DR, Shah SH, Nelson SC, Haynes CS, Connelly JJ, Gadson S, Goldschmidt-Clermont PJ, Vance JM, Rose J, Granger CB, Seo D, Gregory SG, Kraus WE, Hauser ER. Genetic effects in the leukotriene biosynthesis pathway and association with atherosclerosis. *Hum genet*, 2009;125(2):217–229.
13. Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, St Clair D, Manolescu A, Cheung J, Thorleifsson G, Pasdar A, Grant SF, Whalley LJ, Hakonarson H, Thorsteinsdóttir U, Kong A, Gulcher J, Stefansson K, MacLeod MJ. Association between the gene encoding 5-lipoxygenase-activating protein and stroke replicated in a Scottish population. *Am J Hum genet*, 2005; 76(3):505–509.
14. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens*, 2002; 20(8):1493–1499.
15. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*, 1993;88(2):523–533.
16. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2002;112(4):298–304.
17. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med*, 1993;153(12):1429–1438.
18. Salim S, Asghar M, Chugh G, Taneja M, Xia Z, Saha K. Oxidative stress: a potential recipe for anxiety, hypertension and insulin resistance. *Brain Res*, 2010;1359:178–185.
19. Zalba G, San José G, Moreno MU, Fortuño MA, Fortuño A, Beaumont FJ, Díez J. Oxidative stress in arterial hypertension: role of NAD(P)H oxidase. *Hypertension*, 2001;38(6):1395–1399.
20. Morawietz H, Weber M, Rueckschloss U, Lauer N, Hacker A, Kojda G. Upregulation of vascular NAD(P)H oxidase subunit gp91phox and impairment of the nitric oxide signal transduction pathway in hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001;285(5):1130–1135.
21. Kitamoto S, Egashira K, Kataoka C, Usui M, Koyanagi M, Takemoto M, Takeshita A. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats increases aortic superoxide anion production via the action of angiotensin II. *J Hypertens*, 2000;18(12):1795–1800.
22. Iraz M, Erdogan H, Ozyurt B, Ozugurlu F, Ozgocmen S, Fadillioglu E. Brief communication: omega-3 essential fatty acid supplementation and erythrocyte oxidant/antioxidant status in rats. *Ann Clin Lab Sci*, 2005;35(2):169–173.
23. Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res*, 2007;55(3):217–223.
24. Geppert J, Kraft V, Demmelmaier H, Koletzko B. Docosahexaenoic acid supplementation in vegetarians effectively increases omega-3 index: a randomized trial. *Lipids*, 2005;40(8):807–814.
25. Khosla P, Sundram K. Effects of dietary fatty acid composition on plasma cholesterol. *Prog Lipid Res*, 1996;35(2):93–132.
26. Mensink RP, Katan MB. Effects of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*, 1992;12(8):911–919.
27. Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA,

- Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr*, 1993;57(6):875-883.
28. Lovegrove JA, Lovegrove SS, Lesauvage SV, Brady LM, Saini N, Minihane AM, Williams CM. Moderate fish-oil supplementation reverses low-platelet, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid status and reduces plasma triacylglycerol concentrations in British Indo-Asians. *Am J Clin Nutr*, 2004;79(6):974-982.
29. Erkkilä AT, Lichtenstein AH, Mozaffarian D, Herrington DM. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*, 2004;80(3):626-632.
30. Toft I, Bønaa KH, Ingebretsen OC, Nordøy A, Jenssen T. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1995;123(12):911-918.
31. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure and serum lipids in type 2 diabetic patients. *Am J Clin Nutr*, 2002;76(5):1007-1015.
32. Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr*, 1999;70(5):817-825.
33. Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*, 2006;83(Suppl):S1505-S1019.
34. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamón-Fava S, Robins SJ, Au R, Tucker KL, Kyle DJ, Wilson PW, Wolf PA. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*, 2006;63(11):1545-1550.
35. Schnebelen C, Pasquis B, Salinas-Navarro M, Joffre C, Creuzot-Garcher CP, Vidal-Sanz M, Bron AM, Bretillon L, Acar N. A dietary combination of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids is more efficient than single supplementations in the prevention of retinal damage induced by elevation of intraocular pressure in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009;247(9):1191-1203.
36. Nakamura MT, Nara TY. Structure, function, and dietary regulation of delta 6, delta 5, and delta 9 desaturases. *Annu Rev Nutr*, 2004;24:345-376.
37. Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem*, 2002; 277(11): 8755-8758.
38. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med*, 2008;233(6):674-688.
39. Simopoulos AP. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2008;17(Suppl 1):S131-S134.
40. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*, 1999;70(Suppl 3):S560-S569.
41. Sanders TA, Lewis F, Slaughter S, Griffin BA, Davies I, Millward DJ, Cooper JA, Miller GJ. Effect of varying the ratio of n-6 to n-3 fatty acids by increasing the dietary intake of alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid, or both on fibrinogen and clotting factors VII and XII in persons aged 45-70 y: the OPTILIP study. *Am J Clin Nutr*, 2006;84(3):513-522.
42. Griffin MD, Sanders TA, Davies IG, Morgan LM, Millward DJ, Lewis F, Slaughter S, Cooper JA, Miller GJ, Griffin BA. Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial

- lipemia in men and postmenopausal women aged 45–70 y: the OPTILIP study. *Am J Clin Nutr*, 2006;84(6):1290–1298.
43. Wang L, Manson JE, Forman JP, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD. Dietary fatty acids and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension*, 2010;56(4):598–604.
44. Higashi Y, Yoshizumi M. Oxidative stress, reactive oxygen species. *Nippon Rinsho*, 2004;62(1):49–55.
45. Jun T, Ke-yan F, Catalano M. Increased superoxide anion production in humans: a possible mechanism for the pathogenesis of hypertension. *J Hum Hypertens*, 1996;10(5):305–309.
46. Landmesser U, Spiekermann S, Preuss C, Sorrentino S, Fischer D, Manes C, Mueller M, Drexler H. Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007;27(4):943–948.
47. de Cavanagh EM, Ferder LF, Ferder MD, Stella IY, Toblli JE, Inserra F. Vascular structure and oxidative stress in salt-loaded spontaneously hypertensive rats: effects of losartan and atenolol. *Am J Hypertens*, 2010;23(12):1318–1325.
48. Makni M, Fetoui H, Gargouri NK, Garouiel M, Jaber H, Makni J, Boudawara T, Zeghal N. Hypolipidemic and hepatoprotective effects of flax and pumpkin seed mixture rich in omega-3 and omega-6 fatty acids in hypercholesterolemic rats. *Food Chem Toxicol*, 2008;46(12):3714–3720.
49. Tsuduki T, Honma T, Nakagawa K, Ikeda I, Miyazawa T. Long-term intake of fish oil increases oxidative stress and decrease lifespan in senescence-accelerated mice. *Nutrition*, 2011;27(3):334–337.
50. Canaud B, Cristol J, Morena M, Leray-Moragues H, Bosc J, Vaussenat F. Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. *Blood Purif*, 1999;17(2–3):99–106.