

불포화지방산 섭취와 질병

이 홍 규·신 찬 수
서울대학교 의과대학 내과학교실

Dietary Polyunsaturated Fatty Acid and Diseases

Lee, Hong Kyu, M.D., Shin, Chan Soo, M.D.
Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

한국인들의 사망원인을 분석한 최근 결과를 보면, 우리나라에서 심근경색증 등 허혈성 심장병과 당뇨병 등에 의한 사망이 함께 증가하고 있는 것으로 나타나고 있다(Fig. 1)¹⁾. 이러한 변화는 경제사회개발의 결과로 생활습관(식습관 포함)이 서구화되면서 개발도상국에서 일반적으로 나타나는 것으로, 특히 동물성지방의 섭취증가 등 어떤 공통점이 있다. 1988년 Reaven은 이러한 변화를 내당능 장애와 고인슐린 혈증, 지질대사 장애, 비만증 및 고혈압 등이 클러스트로 나타난다는 사실에 착안하여 Syndrome X로 명명하였다²⁾. 또 그는 이들 질환들은 공통분모로 인슐린 저항성을 지적하고, 동맥경화성 관상동맥질환의 위험인자 혹은 유발요소로서 고인슐린혈증을 주목하였다. 이러한 죽상동맥경화증의 원인으로는 이외에도 흡연, 비만, 운동 부족, 스트레스, 유전적 소인 등이 있고 최근에는 특히 산화 LDL 및 산소유리 라디칼의 역할에 대한 관심이 증가하고 있는 추세이다³⁻⁶⁾.

한편 이렇게 다양한 병인과 임상양상을 보이는 죽상동맥경화증 및 관상동맥질환의 위험인자로서 식사중 지방의 섭취, 특히 지방의 종류가 중요한 역할을 할 것이라는 것은 잘 알려져 있다. 약 30년전 식사중 포화지방산대신 식물성 불포화지방산(ω -6 지방산)을 투여한 경우 혈청 콜레스테롤의 농도를 낮추는 효과에 대해 많은 연구가 이루어졌다.

또 1970년대에 이르러 하루에 400g 정도의 어류를 섭취하는 그린랜드 에스키모인들에서 관상동맥질환의 유병율이 매우 낮다는 것이 밝혀지고⁸⁾ 이들의 관상동맥질환의 유병율은 덴마크로 이주한 에스키모인의 유병율의 10%밖에 안된다는 것이 밝혀지자 이들 어류에 다량함유된 ω -3 지방산이 관상동맥질환의 예방에 기여할 것이라는 것이 시사되었다⁹⁾. 이후 일본인과 네델란드인을 대상으로 한 역학적 연구에서도 ω -3 지방산이 풍부한 어유 섭취가 심혈관계 질환의 위험에 대한 보호효과가 있음이 입증되었고¹⁰⁾¹¹⁾, 이러한 연구결과들을 토대로 식물성 다가불포화지방산과 아울러 ω -3 지방산 혹은 ω -3 지방산이 풍부한 어유섭취와 각종 질병과의 관계에 대해 많은 연구결과들이 발표되고 있다.

ω -3 지방산의 섭취는 혈중 중성지방 농도의 감소¹²⁻¹⁵⁾, 당뇨병의 발생 및 진행 억제¹⁶⁻¹⁸⁾, 혈압의 감소¹⁹⁻²¹⁾, 혈소판 응집능의 억제¹¹⁾¹²⁾²²⁾²³⁾, 세포막의 유동성(fluidity) 증가²⁴⁾ 등의 효과가 있어 결국 죽상동맥경화증의 진행을 억제시키며¹⁰⁾²⁵⁾ 이외에도 면역억제 및 항염증효과를 나타내는 것²⁶⁾²⁷⁾으로 알려져 있다. 본 고찰에서는 지방산의 섭취와 고혈압, 당뇨병 및 죽상동맥경화증의 발생 사이의 상관관계를 간단히 살피고, 불포화지방산, 특히 ω -3 지방산 투여가 죽상동맥경화증, 인슐린 저항성,

불포화지방산 섭취와 질병

당뇨병, 혈중 지방농도, 고혈압에 미치는 영향과 기타 몇가지 유용한 점에 대하여 최근 20여년간 발표된 임상 및 동물실험 결과와 저자의 경험 등을 기술하기로 한다. 단 역시 지질의 섭취와 관련된 것으로 보고되고 있는 암에 대하여는 다루지 않겠다.

ω-3 지방산

ω-3 지방산은 구조식상 첫번째 이중결합이 존재하는 위치가 메틸기로부터 3번째에 있는 불포화 지방산을 말한다(Fig. 3). 이 ω-3 지방산은 인체에서 합성할 수 없는 필수 영양소이며 일부 식물성 지방, 관엽식물 그리고 특히 어류와 갑각류에 많이 포함되어 있다. 에이코사펜탄산(eicosapentaenoic acid, EPA, C20 : 5), 도코사헥산산(docosahexaenoic acid, DHA, C22 : 6)은 어류와 갑각류, 플랑크톤으로부터 유래되어 어유에 농축되어 있고 식품을 통해 체내에 들어오면 신체 내의 신경 조직에

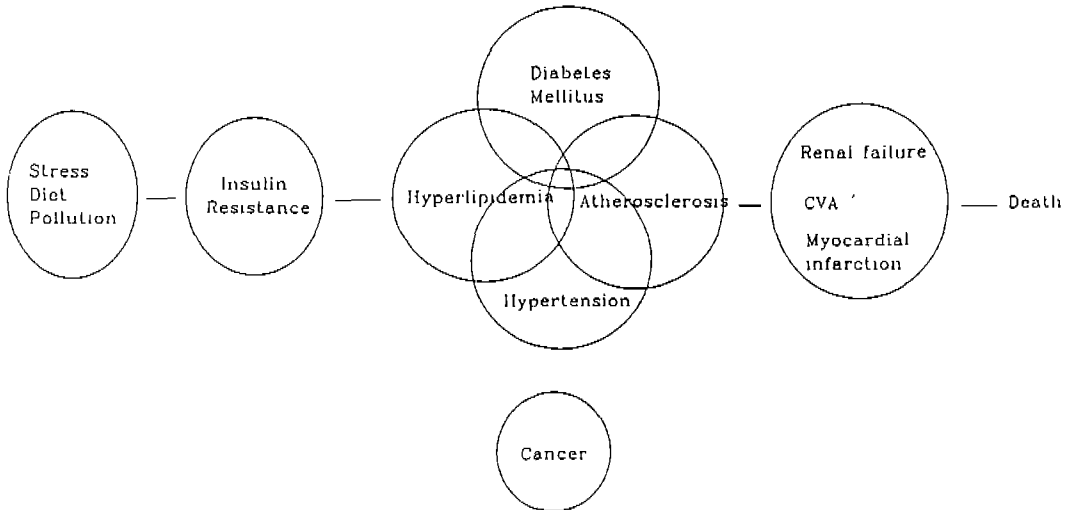


Fig. 1. Environmental factors and the pathogenesis of diseases.

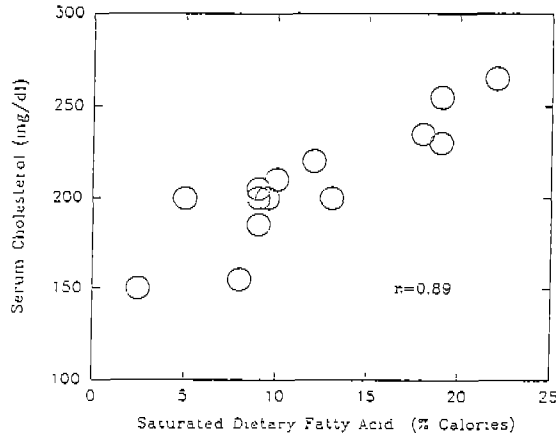


Fig. 2. Saturated fat consumption and mean serum cholesterol levels in men aged 40~59 years.

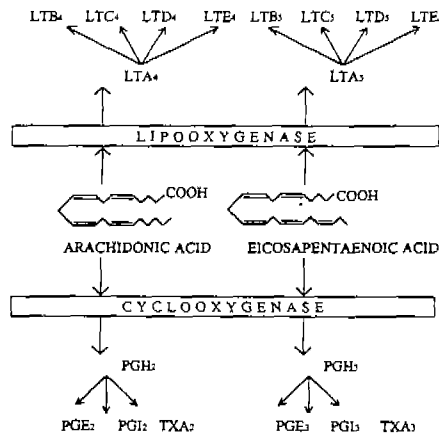


Fig. 3. Eicosanoid formation from arachidonic acid and eicosapentaenoic acid.
 LT=leukotriene, PG=prostaglandin, TX=thromboxane

많이 농축되게 되는데 특히 망막, 정자, 성선 등에 많은 것으로 알려져 있다²⁸⁾.

지질 섭취와 질병의 발생

1. 지방질 섭취와 고혈압

지방질, 특히 동물성 지방질의 섭취가 낮은 사회의 구성원들이 낮은 혈압을 나타내는 것은 잘 알려져 있다. 이들은 흔히 식이섬유질의 섭취량이 많기도 한데, 일반적으로 채식을 하는 사람들은 이 특성을 대표한다고 하겠다. 이러한 상식적인 지견이외의 Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT과 같은 연구에서 식이와 혈압과의 관계를 조사한 바에 따르면, 수축기 혈압은 포화지방산의 섭취량(총 칼로리에 대한 비율), 총 콜레스테롤 섭취량 및 점분의 섭취량과 각각 독립적으로 상관관계를 나타내고 있다²⁹⁾. 그러나 최근 약 14만명의 미국인 남녀를 대상으로 조사한 전향적 연구에 의하면, 식이와 혈압사이에는 어떤 관련성을 찾을 수가 없었으며, 식이중의 어떤 특정 지방산과도 그 총량과 성분에서 혈압에 영향을 미치지 않는다고 보고되었다³⁰⁾³¹⁾. 이 연구는 최장 4년의 비교적 단기간의 연구이어서 장기적인 식이패턴의 변화가 혈압에 미칠 영향을 배제할 수는 없다하더라도, 단기간의 식이지방 변화와 고혈압의 발생에 별 영향을 주지 않음은 이해할 수 있다.

2. 지방질 섭취와 당뇨병

1) 지방질 섭취와 인슐린의존형(제1형) 당뇨병

1989년 ω-3 지방산 또는 어유의 투여는 생쥐 및 백서에서 저용량 streptozotocin(STZ) 반복 투여에 의한 당뇨병의 유발에 대한 방어 효과가 있음이 보고되어¹⁶⁾¹⁷⁾ 인슐린 의존형 당뇨병에서 일어나는 췌장 베타세포의 자가면역적 파괴과정도 변화시킬 수 있음이 처음으로 시사되었다. 자가면역기전이 관여한다고 알려진 STZ 유발 당뇨병에 대한 이러한 방어효과는 투여된 ω-3 지방산의 세포막의 지질로 유입되며 delta-6 desaturase의 활성을 억제하여³²⁾, 결국 아라키돈산 생성의 감소 및 각종 에이코사노이드 생합성의 감소로 항염증효과 및 면역억제작용을 나타내는데 기인할 것으로 판단된다³³⁾. 실제로 ω-3 지방산도 인슐린의존형 당뇨병 환자의 발생에 영향을 줄 수 있는 면역학적 중재자로서의

가능성이 검토되고 있으며¹⁸⁾ 면역억제제인 cyclosporin과의 병용요법에 대한 연구도 진행중인 것으로 알려지고 있다³⁴⁾.

한편 인슐린의존형 당뇨병의 발병 기전에 있어서 NO 라디칼 등 산화 손상이 중요한 역할을 할 것임을 시사하는 결과들이 나오고 있다. NO 라디칼은 생체내에서 아지닌(arginine)으로부터 NO 합성효소에 의해 생성되며³⁵⁾, 이렇게 생성된 NO 라디칼은 조직 세포의 손상을 가져올 수 있는데 체장 베타세포가 손상을 받을 경우 당뇨병의 발생으로 이어질 수 있다는 것이다³⁶⁻³⁸⁾. 이러한 NO 라디칼에 의한 손상은 효소들의 Fe-Cu 중심이 그 표적이 되는 것 뿐만 아니라 직접 체장 베타세포의 DNA에 손상을 일으킨다는 것이 밝혀지고 있으며, 최근에는 핵내의 DNA가 아니라 돌연변이의 확률이 높고 SOD(superoxide dismutase)의 함량이 매우 적은 미토콘드리아의 DNA가 표적이 될 것이라는 보고도 나오고 있다³⁹⁾. 후기하겠으나, 다가불포화지방산의 다량 투여는 오히려 과산화 지질의 생성을 증가시키고, 산화스트레스에 대한 방어력을 저하시킬 수도 있으므로 NO를 위시한 최당뇨병성 물질에 대한 몸의 방어를 약화시킬 가능성도 있다.

2) 지방질 섭취와 인슐린 비의존형 당뇨병

1936년 Himsworth는 당뇨병의 발생이 지질 섭취량과는 양의 상관관계가, 당질 섭취와는 음의 상관관계가 있음을 보고하였다⁴⁰⁾. 그후 Hargreaves는 동물성지질의 섭취와 당뇨병의 발생 사이에 관련이 있다는 증거들을 제시하였으며⁴¹⁾ West도 지질 섭취량이 증가할수록 당뇨병의 발생이 증가한다는 사실을 보고하였다⁴²⁾. 그러나 이러한 지질 섭취와 당뇨병 발생과의 관계는 연구자에 따라 상이한 결과들로 역시 알려져 있다. 즉 West에 의하여 종합된 결과를 보면⁴³⁾, 우루과이의 수도 몬테비데오에서는 시골지방에 비하여 당뇨병의 발생이 훨씬 높으나, 지질의 섭취는 비슷하며, 원시적인 생활을 하는 에스키모인들의 지질 섭취는 총칼로리의 1/3이 넘어서, 국제적인 기준으로 볼 때는 아주 높은 수준이지만 당뇨병의 발생율은 아주 낮다. 또한 아이슬란드에서도 1940년전까지는 지질 섭취량이 아주 많았음에도 불구하고 당뇨병의 발생은 극히 드물었으며, 우유가 주식으로 되어 있는 동아프리카의 마사이족들은 극히 높은 지질 섭취에도 불구하고 당뇨병의 발생빈도는 매우 낮다. 더구나 Kahn 등과 Medalie 등은 이스라엘 남자를 대상으로 한 그들의 전향적 연구에서 지질 섭취와 당뇨병의 발생과는 아무런 관련이 없었음을 보고하였고⁴⁴⁾⁴⁵⁾, Anderson 등은 지질 섭취가 전체 식사열량의 43%를 차지할 때까지는 경구당부하검사상 당내성의 차이는 관찰되지 않았음을 보고하였다⁴⁶⁾⁴⁷⁾.

이와 같이, 지방질 섭취의 양과 당뇨병 발생과의 관계는 연구자에 따라 많은 차이가 보고되어 왔는데, 이는 지질 섭취 증가시 수반되는 섭취 열량의 증가, 지질 섭취의 변화에 따른 다른 식품 섭취의 변화 또는 기타 식품이외의 변수 등의 기여를 정확하게 분리하여 분석할 수 없었기 때문일 것으로 추정된다. 결국 지질 섭취와 당뇨병 발생과의 인과관계는 지금까지의 많은 연구에도 불구하고 아직까지 정확한 결론을 내리지 못하고 있다.

한편 식사중의 지방질 종류와 당뇨병 발생과의 관계도 많은 연구가 이루어져 있으며, 특히 인슐린 저항증의 발생과 관련되어 검토가 많이 되고 있는데, 이는 다른 제목으로 검토하겠다. 단 최근 Lardinnois 등이 어유를 첨가하여 불포화지방을 늘린 군에서 포화지방이 주된 군에 비하여 인슐린의 분비가 60% 이상 증가함을 보고하였다. Robertson은 ω -3 지방산중 특히 EPA와 DHA가 체장 소도 B세포에 cyclooxygenase 및 lipoxxygenase활성을 변화시켜 아라키돈산 대사를 변경하고, 결국 인슐린 분비에 영향을 미친다고 설명하고 있다. 그러므로 식이중의 지방산 구성비의 변화가 단순히 인슐린 저항성에 영향을 미치는 것이 아님을 지적해 두도록 하겠다.

3. 지방질 섭취와 죽상동맥경화증

죽상경화증의 잘 알려진 위험요인은 첫째 고지혈증, 고혈압 그리고 담배의 흡연이며, 비만증, 당뇨병, 성(남자), 기타 유전적 소인 등이 거론되고 있으며, 이들의 공통적 소인이 소위 Syndrome X로 인식될 수 있음과 이 배경에 고인슐린혈증이 있음을 처음 제시한 바 있다. 의학에서는 Fig. 1에 제시한 바와 같은 이들 위험요인을 그 변경이 가능하면 “병”으로 규정되고, 아무런 처치를 할 수 없으면, 가령 유전적 소인처럼 손을 댈 수 없으면 그저 위험 요인이라고 남겨둔다.

지방질 섭취와 고지혈증간의 자세한 관계는 과거 많은 검토가 있었으므로 여기서는 지면상 생략하기로 한다. 앞서 검토한 바와 같이, 또 후에 지질과 병의 발생 기작에 대하여 검토할 때 검토되는 바와 같이 지질의 섭취 종류와 양은 직접 또는 고지혈증이나 당뇨병 등 다른 병적 현상을 유발함으로써 죽상경화증의 원인이 된다. 앞서 지적한 바 고혈압이 낮은 사회에서는 지방질의 섭취도 적고 동맥경화증도 낮다. 이들의 혈중 콜레스테롤도 낮으며, 우리나라에서 과거 30여년간에 일어난 것과 같이 이러한 사회가 개발된 사회로 이행이 되면서 동물성 지방을 위시한 지방질(및 단백질)의 섭취도 늘어나고(섬유질의 섭취도 준다), 혈중 지질의 농도도 증가하고, 당뇨병의 유병률도 증가하며 동시에 죽상경화증도 늘어나는 것이다.

각 사회에 대한 평균 포화지방(특히 동물성 지방)의 섭취량과 평균 혈중 콜레스테롤 사이에 좋은 상관관계가 있음은 7개국 연구에서 오래전에 밝혀진 저명한 사실이며(Fig. 3)⁸⁹⁾, 실험동물에서 지방과 콜레스테롤을 먹이면 동맥경화증을 일으킬 수 있어, 이들이 소위 “콜레스테롤 가설”을 이루는 근간이 되고 있음은 이미 잘 알려져 있다. 동맥경화증을 이루는 plaque에 cholesterol ester, 특히 linoleate의 oxidative form이 있음은 또 다른 지질과 동맥경화증을 잇는 연결고리이며, 최근 혈중 콜레스테롤을 감소시켜 동맥경화증의 퇴축을 유발할 수 있음을 보인 것은 콜레스테롤 가설을 또다시 뒷받침하고 있다. 후에 논의되었으나, 콜레스테롤의 양을 1일 300mg이하로 줄이고, 포화지방산의 비율을 불포화지방산과 1:1로 할 때 혈중 콜레스테롤이 10~15% 감소하게 된다는 사실은 식이의 변화가 죽상경화증의 발생과 직접적인 관련이 있음을 시사하는 것이다.

질병발생기전과 지방질, 특히 ω -3 지방의 섭취

1. 인슐린 저항성

인슐린 저항성은 표적세포에서 인슐린의 작용이 저하되어 있는, 특히 당대사에 대한 인슐린의 작용이 감소된 상태를 말하는 것으로, 앞서 언급한 바 있는 Syndrome X의 공통분모로서 작용하여 관상동맥질환 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다²⁾. 인슐린 저항성을 유발하는 요인으로 가장 중요하게 받아들여지고 있는 것에는 유전적 소인과 각종 환경적 요소들이 있겠으나, 혈중 유리지방산의 농도가 이들간의 연결고리로 큰 관심을 모으고 있다. 이미 30년전 Randle 등은 포도당의 대사와 지방산의 대사가 서로 경쟁적 또는 보완적으로 작용함을 밝힌 바 있는데⁴⁸⁾, 1988년 본 교실의 이 등은 건강인에서 혈중 유리지방산 농도를 급격히 상승시킬 경우 말초조직에서의 포도당 이용율의 감소로 인해 인슐린 저항성이 유발된다는 보고를 한 바 있다⁴⁹⁾.

이 연구는 중성지방 유탁액을 정맥주사함으로써 유리지방산의 농도를 상승시킨 경우이지만, 최근 본 교실에서는 동물에게 고지방식을 경구 투여한 실험을 통해 식사중의 지방섭취와 인슐린의 저항성의 발생을 검토한 바 있다. 백서에게 고지방식을 투여한 후 정상혈당성 고인슐린혈 플램프 방법을 통해 인슐린 저항성을 측정된 결과, 1주후에는 간에서 인슐린 저항성이 나타났으나 3주후에는 말

불포화지방산 섭취와 질병

초조직에서 인슐린 저항성이 나타났는데, 이러한 말초 조직에서의 인슐린 저항성은 주로 근육에서의 글리코겐 생성효소의 활성 감소에 기인함을 알 수 있었다⁵⁰⁾. 이러한 결과는 Harris와 Kor가 백서를 대상으로 하여 식사중 지방을 40%에서 30%로 낮추었을 때 인슐린 저항성이 개선되었음을 보고한 것과 잘 부합되는 결과이며⁵¹⁾, 사람을 대상으로 한 역학적 연구에서도 Feskens와 Kromhout는 정상혈당을 나타내는 사람에서 식사중 포화 지방산과 콜레스테롤의 섭취가 많을수록 내당증의 장애를 가져온다고 보고한 바 있다⁵²⁾.

한편 이와 같이 식사중의 지방섭취에 의해 발생하는 인슐린 저항성을 개선하려는 목적으로 식사중 포화지방산 대신 ω -3 불포화지방산을 투여하려는 시도가 있었다. 1991년 Storlien 등은 백서를 대상으로 한 정상혈당성 고인슐린혈 클램프 실험을 통해 ω -6 계열의 다불포화 지방산을 ω -3 장쇄 지방산으로 대체시킨 경우 인슐린의 작용을 정상화시키며 이러한 인슐린 효과의 개선은 근육의 인지질중 장쇄 ω -3 지방산의 양이 증가된 것과 관계가 있다고 하였다⁵³⁾. 이와 같이 인슐린 저항성이 개선되는 것은 투여된 ω -3 지방산에 의해 근육세포막의 지방산 구성이 변하고 이에 따라 세포막을 통한 포도당 이동에 개선되기 때문일 것으로 판단되고 있다⁵⁴⁾.

그러나 최근에는 세포 수준에서 포도당 이동에 관여하는 것으로 알려진 포도당 수용체(glucose transporter GLUT)의 양을 측정된 연구에서 ω -3 지방산을 투여할 경우 지방 세포의 포도당 수용체의 숫자가 감소하며 이에 따라 지방조직에서는 오히려 인슐린 저항성이 유발된다는 상반된 결과가 발표되기도 하였다⁵⁵⁾. 지방의 양, 지방산의 종류 및 인슐린저항증의 복잡한 상관관계는, 그러므로, 앞으로 더욱 검토되어야 할 과제라고 하겠다.

2. 혈소판 응집

에스키모에서의 역학적 연구¹¹⁾²²⁾와 건강인을 대상으로 한 식사요법 연구²³⁾⁵⁶⁾로부터 얻은 결과에 의하면 혈소판에서 ω -3 지방산 대 아라키돈산의 비가 증가하면 할수록 혈소판의 응집이 감소한다고 한다. 이와 비슷한 결과가 당뇨병 환자에서도 발견된 바 있다⁵⁷⁾. 그러나 실제로 출혈시간을 측정한 결과에서는 건강인에서는 출혈시간이 연장되어 있으나⁵⁶⁾ 당뇨병 환자에서는 대개 변화가 없었다⁵⁸⁾. 그린랜드 에스키모에서는 antithrombin(AT)III의 농도가 높으며 서구인들에 비해 혈전색전증의 발병율이 낮다는 것이 알려져 있으며⁵⁹⁾ 이러한 결과에 잘 부합되는 결과로 건강인에서 어유 투여한 경우(일일 4g의 ω -3 지방산)ATIII의 활성이 증가되어 있다는 보고가 있다¹⁹⁾.

당뇨병 환자에서는 혈소판의 응집능이 향상되어 있으며⁶⁰⁾ 이러한 요인은 당뇨병성 혈관병증의 발생과 관계가 깊다. 당뇨병에서 혈소판의 응집에 영향을 미치는 요인으로 혈당조절, 혈중 인슐린의 농도, 인지질의 ω -3 지방산의 양 등이 관계가 있을 수 있으나 실제로는 ω -3 지방산의 양만이 응집능의 감소와 관계가 있다고 하였다⁶¹⁾. 결론적으로 어유 투여시 당뇨병이 없는 사람에서는 혈소판의 응집과 응고능력이 약화되지만 당뇨병 환자에서는 이러한 현상을 규명하기가 좀 어렵다.

3. 세포막의 유동성

지방 이중막에 ω -3 지방산이 보강되면 포화지방산이 불포화지방산으로 대체되어 막의 유동성(fluidity)이 증가된다²⁴⁾. 막의 유동성의 증가는 적혈구의 변형능(deformability)도 증가시켜 작은 혈관을 지날 때 적혈구의 정체를 감소시킬 수 있다.

당뇨병에서는 적혈구의 변형능이 감소하는 한편 혈액의 점액성은 증가하며 이러한 점성 증가는 당뇨병에서의 미세혈관병증과 관계가 깊다고 알려지고 있다⁶¹⁾⁶²⁾. 따라서 ω -3 지방산이 세포막에 보강되면 적혈구의 유동성을 증가시키고 이것이 모세혈관과 좁아진 혈관사이로 혈액의 관류를 증가시키며 미세혈관 합병증의 위험에 처한 조직의 모세혈관 관류를 증가시킬 것으로 기대할 수

있다.

세포막의 유동성은 몇가지의 요인에 따라 결정되는데 여기에는 막지질중 불포화 대 포화 지방산의 비, 콜레스테롤 대 인지질의 비, 세포막단백질에 의한 막의 경직성 등이 있다. Winocour 등은 당뇨병 환자에서 혈소판의 변형능 감소를 보고하며 이를 세포막 단백질의 당화현상 때문이라고 주장하였으며⁶³⁾ Juhan 등은 적혈구와 인슐린 사이의 결합이 변화되어 유동성의 감소를 가져올지도 모른다고 한 바 있다⁶¹⁾. 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서는 정어리유를 투여한 결과 EPA가 적혈구 막지질로 유입하여 적혈구 막의 유동성이 증가함이 밝혀진 바 있으나⁶⁴⁾ 다른 보고에서는 인슐린의 존형당뇨병 환자에서 ω -3 지방산을 일일 2.7g 투여하였을 때 혈청 점도는 개선되었으나 적혈구 변형능은 변화가 없다고 하였다⁵⁸⁾. 요약하면 어유가 세포막의 유동성과 혈액의 점도에 미치는 영향은 아직 일정한 양상을 보이고 있지 않다. 식사에 투여하였을 경우 ω -3 지방산이 막지질로 유입되는 것은 쉽게 증명할 수 있으나 이러한 생화학적 현상을 혈액 점도의 감소로 연결시키는 것은 쉽지 않다.

4. 고지혈증

EPA와 DHA에 의한 혈중지방의 변화는 최초로 혈청 콜레스테롤을 낮추는 효과로부터 기술되었으나⁶⁵⁾, ω -3 지방산의 혈중 지질대사에 미치는 주효과는 VLDL과 중성지방을 낮추는 것이다. 각종 용량의 어유를 섭취한 건강인에서, 혈장 중성지방이 뚜렷이 감소하고 HDL 콜레스테롤이 약간 증가하는 것이 관찰된 바 있으며¹²⁻¹⁵⁾, 이러한 혈중 지단백질 패턴의 변화는 죽상경화증의 위험인자를 개선하는 것이어서 바람직한 것으로 받아들여지고 있다. Sanders와 Roshanai는 건강인에서의 연구를 통해 10g의 어유(MaxEPA, 여기에는 EPA 1.7g, DHA 1.6g가 함유됨)가 중성지방을 의미있게 낮출 수 있는 최소한의 용량이라고 하였다¹⁵⁾. 이러한 결과는 특히 고중성지방혈증의 유병율이 높은 인슐린비의존형당뇨병 환자에 투여할 경우 효용성이 있을 것을 시사하였다. 이에 따라 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구들이 시행되었는데 대부분의 인슐린의존형 당뇨병⁶⁶⁻⁶⁹⁾과 인슐린비의존형 당뇨병⁷⁰⁻⁷²⁾ 환자에서 어유섭취는 혈중 중성지방의 농도를 크게 낮추고 VLDL과 LDL 입자에 비정상적으로 많이 포함된 중성지방의 양을 감소시킨다고 보고되었다. Bagdade 등은 어유 섭취에 따라 LDL과 VLDL 입자에서 중성지방/콜레스테롤 비는 감소되나 apoB의 농도는 변화가 없었다는 것을 밝힌 바 있으며⁶⁹⁾, Schectman 등은 인슐린의존형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 섭취한 어유의 용량에 비례하여 LDL과 VLDL 입자에서 중성지방이 감소한다는 것을 밝혔다⁷⁰⁾. 이와 같이 어유 섭취와 관계되어 혈청 중성지방이 감소되는 이유는 간의 VLDL 합성 및 유리의 감소와 함께 VLDL의 제거가 가속화되어 발생하였을 가능성이 가장 크며⁷³⁾, 그 기전으로는 어유에 포함된 EPA에 의해 미토콘드리아에서 지방산의 베타-산화가 증가하여 중성지방 및 VLDL 합성에 필요한 지방산이 부족하게 되기 때문인 것으로 생각되고 있다⁷⁴⁾.

5. 고혈압

건강인과 본태성 고혈압 환자에서 어유는 용량의존적으로 혈압을 낮추는 것으로 알려져 있다¹⁹⁻²¹⁾. 이와 같은 혈압의 강하는 세포막지질에서 EPA 구성의 증가와 함께¹⁸⁾²⁰⁾ 혈소판의 TXB2의 생성 및 소변에서 TXB2 배설의 감소를 동반한다²¹⁾. TXB2는 TXA2의 대사산물이며 강력한 혈관수축제인 동시에 혈소판응집제이다. EPA가 세포막에서 풍부할 경우 아라키돈산 대신 EPA가 고리산소화효소의 기질로 작용하여 TXA2와 PGI2 대신 TXA3와 PGI3를 형성하는데 TXA3는 TXA2에 혈관수축 능력과 혈소판응집능이 약한 반면⁷⁵⁾ PGI3는 강력한 혈관확장제이다⁵⁶⁾(Fig. 2). 따라서 세포막에 ω -3 지방산이 유입하게 됨에 따라 PGI2/PGI3와 TXA2와의 균형은 혈관확장 상태로 변하게 되며 혈소판

응집은 방해받는다. 따라서 세포막 인지질에서 EPA 대 아라키돈산의 비가 증가하는 것은 항응집능과 혈관확장 활성의 증가를 의미하며 이러한 가설은 임상적인 증거에 의해 잘 뒷받침되고 있다.

그러나 하루에 3g의 어유 섭취에 의해 혈압이 강하되었던 고혈압 환자에서 TXB2가 30% 감소한 것은 혈압강하 효과는 전혀 없지만 강력한 고리산소화효소 억제제인 아스피린을 매일 투여한 경우 TXB2가 80% 감소하는 것에 비해 현저히 작다⁷⁶⁾. 따라서 어유투여에 의해 혈압이 감소하는 것은 프로스타그란딘 대사에 의한 것이 아닐 가능성이 있다. 최근에는 ω -3 지방산을 투여받은 인슐린 비의존형당뇨병 환자들의 혈관내피 세포로부터 강력한 혈관확장제인 nitric oxide(NO, endothelium derived relaxing factor)의 방출이 증가됨이 밝혀져 당뇨병 환자에서 혈관경련 및 혈전형성을 예방할 수 있을 것이라는 것이 시사되기도 하였다⁷⁷⁾. 아직까지 당뇨병 환자에서 어유에 의한 혈압 강하 효과는 확실치 않다. 지금까지의 연구에서 이용된 어유의 용량은 매우 적어 향후 이 제재가 당뇨병에서의 강압제로서의 효과가 있음이 입증하려면 고용량의 어유를 이용한 잘 컨트롤된 연구가 필요할 것이다.

6. 당뇨병에서의 혈당조절

앞서 언급한 바와 같이 ω -3 지방산이 관상동맥질환 및 혈전증의 발생에 대한 예방효과가 있음이 알려진 이래, 죽상동맥경화증에 의한 거대혈관합병증 및 미세혈관합병증의 예방이 사망의 주요 원인이 되는 당뇨병 환자에서도 이러한 혈관합병증에 대한 예방 및 보호효과를 기대하고 ω 지방산을 투여한 많은 연구들이 이루어져 왔다. 지금까지의 결과로는 본문에서 언급한 중성지방의 감소, 혈소판 응집능의 약화, 혈압의 감소 등에 유용한 것으로 나타나고 있으나 혈당조절의 악화를 가져올 수 있다는 점이 문제로 지적되고 있다.

어유 투여가 혈당조절에 미치는 영향은 인슐린의존형당뇨병과 인슐린비의존형당뇨병에서 상당히 다르다. 인슐린의존형당뇨병에서는 어유 투여가 혈당 조절과 당화혈색소에 미치는 영향이 거의 없으나⁶⁶⁻⁶⁹⁾, 인슐린비의존형당뇨병에서는 경미하지만 혈당조절의 악화를 가져오는데⁷⁰⁻⁷²⁾, 포도당 부하 검사상에서도 인슐린이나 c-peptide의 분비는 감소하면서 포도당의 농도는 상당히 증가하는 것이 관찰되었다⁷²⁾. 이러한 ω -3 지방산의 효과는 투여를 계속 하더라도 7~8주후면 사라진다고 알려져 있으나 항상 그런 것은 아니며⁷²⁾ 이로 인한 내당능 장애는 어유 투여를 중단할 경우 투여전의 상태로 회복된다고 한다⁷⁹⁾. 인슐린비의존형당뇨병 환자에게 의 포도당 처리의 감소, 간에서 포도당 생성의 증가, 혹은 공복시 혈청 인슐린 농도의 감소 등이 원인이 될 수 있다.

지금까지 보고된 바에 따르면 어유는 인슐린 분비를 증진시킬 수 있으나, 간에서의 포도당 생성을 증가시킴으로서 내당능을 악화시킬 수 있으며, 말초에서의 인슐린 감수성에는 영향을 미치지 않거나⁷³⁾ 오히려 감수성을 증가시키는 것으로 알려져 있다⁵³⁾⁵⁴⁾. 이러한 복합적인 기전들은 인슐린비의존형당뇨병에서 종합적으로 내당능의 악화를 가져오지만, 인슐린의존형 당뇨병에서는 혈당조절에 악영향을 미치지 않는다는 연구결과 등을 모두 설명할 수 있다.

7. 당뇨병에서의 ω -3 지방산의 혈중지방에 대한 영향

앞서 언급한 대로 ω -3 지방산의투여는 당뇨병 환자에서 혈청 중성지방의 농도와 VLDL, LDL 등 지단백에서 중성지방의 양을 감소시키는 등 유용한 효과가 있음이 알려졌다. 그러나 당뇨병 환자에게 어유 투여시 주의를 기울여야할 점 중의 하나는 혈중 LDL과 HDL 콜레스테롤의 농도에 악영향을 미칠 수 있다는 점이다. 건강인과 고중성지방혈증환자에서는 포화지방산에 어유로 추가할 경우 LDL 콜레스테롤의 농도가 5% 정도 상승하며 고용량을 섭취하면 HDL 콜레스테롤의 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다⁸⁰⁾. 그러나 당뇨병 환자에서 어유가 총 혈중 콜레스테롤, HDL 및

LDL 콜레스테롤의 농도에 미치는 영향은 예측하기 어려우며 초기의 지방 농도, EPA의 용량, 식사의 열량, 포화 대 불포화 지방산의 비, 콜레스테롤 섭취량 등에 따라 다르게 나타난다.

인슐린의존형당뇨병 환자에서는 어유의 투여가 total, LDL, HDL 콜레스테롤의 농도를 모두 상승시키나 LDL과 HDL 콜레스테롤의 농도비는 대개 증가하게 되는데, HDL 콜레스테롤의 농도가 증가하는 것은 주로 HDL2의 증가에 기인한다⁶⁷⁾ 인슐린비의존형당뇨병 환자에서는 어유의 투여에 따른 total, LDL, HDL 콜레스테롤의 농도 변화에 있어 일정한 양상이 관찰되지 않았다⁷⁰⁻⁷²⁾⁷⁸⁾⁷⁹⁾.

이와 같이 어유를 섭취한 당뇨병 환자⁶⁹⁾⁷⁰⁾나 건강인에서⁸¹⁾ LDL 콜레스테롤의 농도가 증가하는 것은 VLDL의 합성이 감소함에 따라 LDL 수용체에 대한 VLDL remnant와의 경쟁이 감소하고 IDL이 LDL로 효율적으로 전환되기 때문으로 생각되고 있다. 이와 같은 LDL 콜레스테롤의 상승은 관상동맥질환에 대한 보호효과가 있는 HDL2분획의 증가로 인해 상쇄될 지도 모르나, 이는 더 확인하여야 한다. 당뇨병 환자에서 어유투여에 의해 나타날 수 있는 또하나의 문제점은 혈청 apo B의 농도가 증가할 수 있다는 것이다⁶⁷⁾⁷⁰⁾. 혈청 apo B의 증가는 LDL 콜레스테롤/apo B의 비를 감소시킬 수도 있고 작은 크기의 농축된 LDL 입자의 수를 증가시킬 수도 있다⁷⁰⁾. LDL 입자가 농축된다는 것은 어유에 의해 동맥경화증이 촉진될 수 있다는 것을 뜻하는 데 왜냐하면 이러한 입자는 간세포에서 흡수가 잘 안되기 때문이다⁸¹⁾.

8. 죽상동맥경화증

동맥경화증은 혈관내피세포의 손상에 의해 시작되며, 죽상경화증이 진행되면 fibrous plaque가 나타나며, 이 표면은 후에 괴사를 일으키거나 출혈을 일으키기도 한다. 이에 따라 콜라겐이 노출되고, 혈소판의 부착 및 응집이 이어지는데, 혈소판 응집이 진행됨에 따라 thromboxane(TX)A2, platelet derived growth factor(PDGF) leukotriene(LT) 등이 유리되게 되며 이 TAX2는 혈소판 응집을 더욱 촉진시키고 혈관의 수축을 야기하게 되어 혈전이 혈관을 막게 되는 것이다. 또한 죽상동맥경화증의 과정중, 호중구와 단핵구가 plaque에서 유리되는 LT에 의해 끌려오고, 단핵구는 혈청 LDL 등 지 단백을 흡수하여 포말세포(foam cell)가 되며, 흑종의 성장인자들의 관여로 평활근 세포의 증식이 monoclonal하게 뒤따르게 되어 지질을 함유하는 fibrous plaque를 형성하게 된다. 그런데 식사중

Table 1. Possible antiatherogenic effects of ω -3 fatty acids(From Malasanos et al.⁷³⁾)

Inhibition of arachidonic acid production
Inhibition of arachidonic acid incorporation into membrane phospholipids
Decreased thromboxane A3 production by platelets
Increased thromboxane A3 production
Increased PGI3 production
Decreased platelet aggregation
Increased erythrocyte deformability
Decreased whole-blood viscosity
Decreased blood pressure
Decreased blood-pressure response to vasopressors
Improved plasma lipoprotein/lipid profile
Decreased inflammatory cell action
Altered leukotriene production
Increased thrombolytic activity

불포화지방산 섭취와 질병

ω -3 지방산을 투여하면 아라키돈산(arachidonic acid) 대신 EPA가 고리산소화효소(cyclooxygenase) 및 리포산소화효소(lipoxygenase)의 기질로 작용하여 혈관 수축 및 혈소판 응집에 작용하는 각종 에이코사노이드(eicosanoid)의 합성을 변화시키고 이에 따라 혈관확장 및 혈전형성 억제가 일어나 죽상동맥경화증의 발생 및 진행의 억제에 매우 효과적인 것으로 알려져 있다. 이외에도 죽상동맥경화증 형성과정에서 ω -3 지방산 투여에 의해 개선되는 위험인자 및 생화학적 과정은 Table 1에 요약하였다⁷³⁾.

한편 최근의 연구에 의하면 죽상동맥경화증 발생의 중요한 원인인자의 하나로 인식되고 있는 LDL의 경우 본래의 LDL보다는 산화 LDL이 중심역할을 하는 것으로 밝혀지고 있다. 즉, LDL내 인지질의 불포화지방산이 과산화되어 발생하는 산화 LDL은 본래의 LDL과 달리 내피세포 및 순환단핵구의 구조와 기능을 변화시켜 죽상동맥경화증의 초기병변인 fatty streak의 형성에 중요한 역할을 한다는 것이다⁸¹⁾. 이에 따라 최근에는 유리라디칼에 의한 지방의 과산화를 방지하는 항산화제의 역할에 대해 관심이 집중되고 있으며 그중에서도 강력한 항산화제인 probucol은 복용후 혈관내피세포에 유입되어 라디칼 scavenger로서의 역할을 하고⁸²⁻⁸⁴⁾, vitamin E는 protein kinase C와 혈관평활근세포의 증식을 억제함으로써 항산화효과를 나타낸다는 것이 밝혀지고 있다⁸⁵⁾.

그런데 최근 생쥐에게 ω -3 지방산이 다량함유된 어유를 투여한 경우 과산화물의 생성이 증가하며 이러한 과산화물의 증가는 상당한 양의 항산화제를 함께 투여하여도 억제시킬 수 없다는 보고가 있었다⁸⁶⁾. 또한 사람을 대상으로 한 연구에서도 ω -3 지방산의 섭취가 유리 라디칼에 대한 혈청 지질의 감수성을 증가시켜 혈청내 과산화물의 생성이 늘어나며 이에 따라 더 많은 항산화제를 필요로 하게 된다는 보고가 나온 바 있다⁸⁷⁾⁸⁸⁾. 이러한 결과는 ω -3 지방산 투여에 의한 과산화 촉진으로 오히려 죽상동맥경화증의 발생 및 진행을 촉진시킬 수 있는 가능성을 시사하는 것으로 향후 이 분야에 대한 더 많은 연구의 필요성을 제시한다고 하겠다.

한편 주로 ω -3 지방산을 이용하는 고래와 연어 등 바다동물에서 최근 사람의 동맥경화증과 동일한 병변이 발견됨이 최근 보고되면서, ω -3 지방산만으로 동맥경화증을 항상 방지할 수 없음을 반증하고 있다

결 론

지금까지 주로 ω -3 지방산 섭취와 각종 질병, 특히 인슐린 저항성이 중요한 원인이 되는 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 죽상동맥경화증 등과의 관계를 알아보았다. ω -3 지방산을 섭취하면 혈청 중성지방이 감소하고 인슐린 감수성이 증가되며 혈압이 강해지고 혈소판응집이 약화되는 동시에 세포막의 유동성이 개선되어 이러한 효과들은 결국 죽상동맥경화증의 예방 및 진행 억제에 도움이 될 것으로 생각된다.

그러나 당뇨병 환자를 대상으로 할 경우 ω -3 지방산 투여를 고려시 몇 가지 문제점을 느끼게 된다. 그 첫째는 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 혈당 조절의 악화를 가져올 수 있다는 점이고 또 하나는 혈청 LDL 콜레스테롤 농도의 상승이다. 혈당 조절 문제의 경우 아직까지 이 문제에 초점을 둔 연구결과가 많지 않으며 ω -3 지방산 투여로 인한 칼로리 증가 및 체중증가라는 변수를 배제하지 못하는 점 등으로 인해 결론을 내리기는 이르다고 판단된다. 다만 혈청 지질에 유용한 효과만 나타내고 포도당 항상성에는 악영향이 없는 ω -3 지방산의 용량을 결정할 수는 있을 것으로 보인다. 이와 관련하여 Schectman 등은 어유를 일일 7.5g 섭취할 경우 공복시 혈청 포도당농도와 당화혈색소 농도가 상승되나 일일 4g 섭취할 경우 그러한 효과가 나타나지 않는다고 보고한 바 있다⁵⁰⁾. 둘째

LDL 콜레스테롤 농도의 상승 가능성인데 이 문제는 ω -3 지방산 투여에 의해 유리 라디칼의 생성이 증가된다는 최근의 보고와 함께 죽상동맥경화증의 발생을 촉진하는 조건으로 판단되는 것으로 확실한 역학적 연구결과가 나오기 전까지는 투여에 신중을 기해야 할 것을 시사하는 소견이라 판단된다.

따라서 지금까지의 연구결과들을 종합할 때, 고혈압, 고지혈증 및 죽상동맥경화증 등 각종 성인병의 예방을 위한 ω -3 지방산의 투여는 아직까지 신중히 이루어져야 한다고 본다. 특히 당뇨병 환자의 경우 혈당의 상승을 막을 수 있는 저용량 투여를 원칙으로 하되 혈당 및 혈청 LDL의 농도의 상승 가능성에 대해 인슐린, 경구혈당강하제의 용량조절 및 LDL 콜레스테롤 저하제의 겸용 등 적절한 대응이 이루어져야 한다고 본다.

Literature cited

- 1) 경제기획원 조사통계국. 사망통계연보 pp.26-27, 1992
- 2) Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37 : 1595-1607, 1988
- 3) Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelly JL, Cayatte AJ, Rozek MM. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion : Implications for diabetes mellitus. *Diabetes Care* 15 : 1156-1167, 1992
- 4) Allexander JJ, Graham DJ, Miguel R. Oxygen radicals alter LDL permeability and uptake by an endothelial-smooth muscle cell bilayer. *J Sur Res* 51 : 361-367, 1991
- 5) Chisolm GM.III. Antioxidants and atherosclerosis : A current assessment. *Clin Cardiol* 14(suppl) : I-25-I-30, 1991
- 6) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med* 320 : 915-924, 1989
- 7) Ahrens EH, Blakenhorn DH, Tsaltas TT. Effect on human serum lipids of substituting plant for animal fat in the diet. *Proc Soc Exp Biol Med* 86 : 872-876, 1954
- 8) Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic West Coast Eskimos. *Acta Med Scand* 192 : 85-94, 1972
- 9) Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland : incidence of some chronic diseases, 1950-1974. *Acta Med Scand* 108 : 401-406, 1980
- 10) Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander CL. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 312 : 1205-1209, 1987
- 11) Hirai A, Hamazaki T, Terano T, Nishikawa T, Tamura Y, Kumagai A, Sajiki J. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet* ii : 1132-1133, 1980
- 12) Von Lossonezy TO, Ruiter A, Bronsgeest-Schoute HC. The effect of a fish diet on serum lipids in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr* 31 : 1340-1346, 1978
- 13) Goodnight SH, Harris WS, Connor WE. They effect of dietary ω -3 fatty acids on platelet composition and function in man : A prospective controlled study. *Blood* 58 : 880-885, 1981
- 14) Sanders TAB, Vickers M, Haines AP. Effect on blood lipids and haemostasis of a supplement of cod-liver oil, rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, in healthy young men. *Clin Sci* 61 : 317-324, 1981
- 15) Sanders TAB, Roshanai F. The influence of different types of ω -3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers. *Clin Sci* 64 : 91-99, 1983
- 16) 이병두 · 김성언 · 조보연 · 이홍규 · 고창순 · 민현기 · 송영기 · 이기업. 백서에서 어유섭취가 저용량 Streptozotocin 반복투여에 의한 당뇨병 유발에 미치는 효과. *당뇨병* 13 : 1-8, 1989

불포화지방산 섭취와 질병

- 17) Linn T, Noke M, Woehrlé M, Kloer HU, Hammes HP, Litzlbauer D, Bretzel RG, Federlin K. Fish oil-enriched diet and reduction of low-dose streptozotocin-induced hyperglycemia : Inhibition of macrophage activation. *Diabetes* 38 : 1402-1411, 1989
- 18) 이홍규. 인슐린의존형 당뇨병의 면역요법. *당뇨병* 14 : 151-159, 1990
- 19) Mortensen JZ, Schmidt EB, Nielsen AH, Dyerberg J. The effect of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on hemostasis, blood lipids and blood pressure. *Thromb Haemostasis* 50 : 543-546, 1983
- 20) Bonna KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT, Thelle D. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension : A population-based intervention trial from Tromso study. *N Engl J Med* 322 : 1037-1043, 1989
- 21) Singer P, Berger I, Luck K, Taube C, Naumann E, Godicke W. Long-term effect of mackerel diet on blood pressure, serum lipids and thromboxane formation in patients with mild essential hypertension. *Atherosclerosis* 62 : 259-265, 1986
- 22) Fischer S, Weber PC. The prostacyclin/thromboxane balance is favourably shifted in Greenland Eskimos. *Prostaglandins* 32 : 235-241, 1986
- 23) Siess W, Scherer B, Bohlig B, Roth P, Kurzmann I, Weber PC. Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet* 1 : 441-444, 1980
- 24) Ginsberg BH, Brown TJ, Simon I, Spector AA. Effect of the membrane lipid environment on the properties of insulin receptor. *Diabetes* 30 : 773-780, 1981
- 25) Yetiv JZ. Clinical application of fish oils. *JAMA* 260 : 665-670, 1988
- 26) Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J III, Spur BW, Robinson DR, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF. Effect of dietary enrichment on monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 312 : 1217-1224, 1985
- 27) Palmblad J, Gyllenhammer H. Effect of dietary lipids on immunity and inflammation. *APMIS* 96 : 571-583, 1988
- 28) Illingworth DR, Connor WE. Disorders of lipid metabolism. In Felig P. ed. *Endocrinology and metabolism*, pp.1288-1290, McGraw-Hill Book Company, New York, 1987
- 29) Stamler J, Caggiula A, Grandits A. Relationships of dietary variables to blood pressure(BP) : Findings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT). *Circulation* 85 : 687 Abstract, 1992
- 30) Wittaman JCM, Willet WC, Stampfer MJ, et. al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US Women. *Circulation* 80 : 1320-1327, 1989
- 31) Ascherio A, Rimm EB, Giovanucci EL, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation* 86 : 1475-1484, 1992
- 32) 신찬수 · 한은경 · 안종호 · 박경수 · 이문규 · 김성연 · 조보연 · 이홍규 · 고창순 · 민현기 · 유형준 · 박성우 · 정영환. ω-3 지방산을 투여한 후 Streptozotocin으로 당뇨병을 유발한 백서에서 조직의 지방산 구성과 D6 탈포화효소의 활성. *당뇨병* 16 : 111-119, 1992
- 33) Terano T, salmon JA, Higgs GA, Moncada S. Eicosapentaenoic acid as a modulator of inflammation : Effect on prostaglandin and leukotriene synthesis. *Biochem Pharmacol* 35 : 779-785, 1986
- 34) Andreani D, Di Mario U, Pozzilli P. Prediction, prevention, and early intervention in insulin-dependent diabetes. *Diabets/Metab Rev* 7 : 61-77, 1991
- 35) Moncada SR, Palmer MJ, Higgs EA. Nitric Oxide : Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43 : 109-142, 1991
- 36) Corbett JA, McDaniel ML. Does nitric oxide mediate autoimmune destruction of b-cell ? Possible therapeutic interventions in IDDM. *Diabetes* 41 : 897-903, 1992
- 37) Kolb H, Kolb-Bachofen V. Type 1(insulin dependent) diabetes mellitus and nitric oxide. *Diabetologia*

- 35 : 796-797, 1992
- 38) Fehsen K, Jalowy A, Qi S, Burkart V, Hartman B, Kolb H. Islet cell DNA is a target of inflammatory attack by nitric oxide. *Diabetes* 42 : 496-500, 1993
- 39) Gerbitz KD. Does the mitochondrial DNA play a role in the pathogenesis of diabetes ? *Diabetologia* 35 : 1181-1186, 1992
- 40) Himsworth HP. DIet and the incidence of diabetes mellitus. *Clin Sci Mol Med* 2 : 117, 1935-1936
- 41) Hargreaves ER. The epidemiology of diabetes mellitus. *Public Health* 71 : 365, 1958
- 42) West KM : Epidemiologic evidence linking nutritional factors to the prevalence and manifestations of diabetes. *Acta Diabetol Latin* 9(Suppl 1) : 405, 1972
- 43) West KM : Epidemiology of diabetes and its vascular lesions. p.191, Amsterdam, Elsevier, 1978
- 44) Kahn HA, Herman JB, Medalie JH, et al. Factors related to diabetes incidence : A multivariate analysis of two years observation in 10,000 men. *J Chr Dis* 23 : 617, 1971
- 45) Medalie JH, Papier CM, Goldbourt U, Herman JB. Major factors in the development of diabetes in 10,000 men. *Arch Intern Med* 135 : 811, 1975
- 46) Anderson JW, Herman RH. Effects of carbohydrate restriction on glucose tolerance of normal men and reactive hypoglycemic patients. *Am J Clin Nutr* 28 : 748, 1975
- 47) Anderson JW. Effect of carbohydrate restriction and high carbohydrate diets on men with chemical diabetes. *Am J Clin Nutr* 30 : 402, 1977
- 48) Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1 : 785-789, 1963
- 49) Lee KU, Lee HK, Koh C-S, Min HK. Artificial induction of intravenous lipolysis by lipid-heparin infusion leads to insulin resistance in man. *Diabetologia* 31 : 285-290, 1988
- 50) 박경수. 랫트에서 고지방식에 의한 인슐린 저항성 발생의 기전. 서울대학교 대학원 박사학위논문, 1993
- 51) Harris RBS, Kor H. Insulin insensitivity is rapidly reversed in rats by reducing dietary fat from 40 to 30% of energy. *J Nutr* 122 : 1811-1822, 1992
- 52) Feskens EJM, Kromhout D. Habitual dietary intake and glucose tolerance in euglycemic men : The Zutphen study. *Int J Epidemiol* 19 : 953-959, 1990
- 53) Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ, Pascoe WS, Khouri S, Kraegen EW. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle triglyceride and ω -3 fatty acids in muscle. *Diabetes* 40 : 280-289, 1991
- 54) Sohal PS, Baracos VE, Clandinin MT. Dietary ω -3 fatty acid alters prostaglandin synthesis, glucose transport and protein turnover in skeletal muscle of healthy and diabetic rats. *Biochem J* 286 : 405-411, 1992
- 55) Ezaki O, Tsuji E, Momomura K, Kasuga M, Itakura H. Effects of fish and safflower oil feeding on subcellular glucose transporter distributions in rat adipocytes. *Am J Physiol* 163 : E94-E101, 1992
- 56) Lorenz R, Pegler U, Fisher S, Duhm J, Weber PC. Platelet function, thromboxane formation and blood pressure control during supplementation of western diet with cod liver oil. *Circulation* 67 : 504-511, 1983
- 57) Tilvis RS, Rasi V, Viinikka L, Ylikorkala O, Miettinen TA. Effects of purified fish oil on platelet lipid and function in diabetic women. *Clin Chim Acta* 164 : 315-322, 1987
- 58) Miller ME, Anagnostou AA, Ley B, Marshall P, Steiner M. Effect of fish oil concentrates on hemorheological and hemostatic aspects of diabetes mellitus : A preliminary study. *Thromb Res* 47 : 201-214, 1987

불포화지방산 섭취와 질병

- 59) Stoffersen E, Jorgensen KA, Dyerberg J. Antithrombin III and dietary intake of polyunsaturated fatty acids. *Scand J Clin Lab Invest* 42 : 83-86, 1982
- 60) Jone DB, Haitas B, Bown EG, Carter RD, Barker K, Jelfs R, Tuener C, Mann JI, Prescott RJ. Platelet aggregation in noninsulin-dependent diabetes is associated with platelet fatty acids. *Diabetic Med* 3 : 52-55, 1986
- 61) Juhan I, Buonocore M, Jouve R, Vague P, Moulin JP, Vialettes B. Abnormalities of erythrocyte deformability and platelet aggregation in insulin-dependent diabetics corrected by insulin *in vivo* and *in vitro*. *Lancet* 1 : 535-538, 1982
- 62) Barnes AJ, Locke P, Scudder PR, Dormandy TL, Dormandy JA, Slack J. Is hyperviscosity a treatable component of diabetic microcirculatory disease? *Lancet* 2 : 789-791, 1977
- 63) Winocour PD, Bryszewska M, Watala C, Rand ML, Epand RM, Kinlough-Rathbone RL, Packham MA, Mustard JF. Reduced membrane fluidity in platelets from diabetic patients. *Diabetes* 39 : 241-244, 1990
- 64) Kamada T, Yamashita T, Yasutada B, Kai M, Setoyama S, Chuman Y, Otsuji S. Dietary sardine oil increases erythrocyte membrane fluidity in diabetic patients. *Diabetes* 35 : 604-611, 1986
- 65) Ahrens EH, Insull W, Hirsch T. The effect on human serum lipids of a dietary fat, highly unsaturated, but poor in essential fatty acids. *Lancet* i : 115-116, 1959
- 66) Stacpoole PW, Alig J, Ammon L, Crockett SE. Eose-response effects on dietary marine oil on carbohydrate and lipid metabolism in normal subject and patients with hypertriglyceridemia. *Metabolism* 38 : 946-956, 1989
- 67) Mori TA, Vandongen R, Masarei JRL, Standton KG, Dunbar D. Fish oil-induced changes in apolipoproteins in IDDM subjects. *Diabetes Care* 13 : 725-732, 1990
- 68) Rillaerts EG, Engelmann GJ, Van-Camp KM, De-Leeuw I. Effect of omega-3 fatty acids in diet of type I diabetic subjects on lipid values and hemorheological parameters. *Diabetes* 38 : 1412-1416, 1989
- 69) Bagdade JD, Buchanan WE, Levy RA, Subbaiah PV, Ritter MC. Effects of omega-3 fish oils on plasma lipids, lipoprotein composition, and postheparin lipoprotein lipase in women with IDDM. *Diabetes* 39 : 426-431, 1990
- 70) Schectman G, Kaul S, Kissebach AH. Effect of fish oil concentrate on lipoprotein composition in NIDDM. *Diabetes* 37 : 1567-1573, 1988
- 71) Borkman M, Chisholm DJ, Furler SM, Storlien LH, Kraegen EW, Simons LA, Chesterman CN. Effects of fish oil supplementation on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Diabetes* 38 : 1314-1319, 1989
- 72) Stacpoole PW, Alig J, Kilgore LL, Ayala CM, Herbert PN, Zech LA, Fisher WR. Lipodystrophic diabetes mellitus : Investigations of lipoprotein metabolism and the effects of omega-3 fatty acid administration in two patients. *Metabolism* 37 : 944-951, 1988
- 73) Malasanos TH, Stacpoole PW. Biological effects of ω -3 fatty acids in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 14 : 1160-1179, 1991
- 74) Willumsen N, Hexeberg S, Skorve J, Lundquist M, Berge RK. Docosahexaenoic acid shows no triglyceride-lowering effects but increases the peroxisomal fatty acid oxidation in liver of rats. *J Lipid Res* 34 : 13-22, 1993
- 75) Raz A, Minkes MS, Needleman P. Endoperoxides and thromboxanes : Structural determinants for platelet aggregation and vasoconstriction. *Biochim Biophys Acta* 488 : 305-311, 1977
- 76) Knapp HR, FitzGerald GA. The antihypertensive effects of fish oil : A controlled study of polyunsa-

- turated fatty acid supplements in essential hypertension. *N Engl J Med* 320 : 1037-1043, 1989
- 77) McVeigh GE, Brannan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes JR. Dietary fish oil augments nitric oxide production or release in patients with type 2(non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36 : 33-38, 1993
- 78) Hendra TJ, Britton ME, Roper DR, Wagaine-Twabwe D, Jeremy JY, Dandona P, Haines AP, Yudkin JS. Effects of fish oil supplements in NIDDM subjects : Controlled study. *Diabetes Care* 13 : 821-829, 1990
- 79) Glauber H, Wallace P, Griver K, Brechtel G. Adverse Metabolic Effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 108 : 663-668, 1988
- 80) Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans : A critical review. *J Lipid Res* 30 : 785-807, 1989
- 81) Kissebach AH. Low density lipoprotein metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 3 : 619-651, 1987
- 82) Paterson JR, Rumley AG, Oldroyd KG, Tait GW, Smellie WSA, Packard CJ, Shepherd J, Lorimer AR. Probucol reduces plasma lipid peroxides in man *Atherosclerosis* 97 : 63-66, 1992
- 83) Bridges AB, Scott NA, Belch JJJ. Probucol, a superoxide free radical scavenger *in vitro*. *Atherosclerosis* 89 : 263-265, 1991
- 84) Naito M, Funaki C, Hayashi T, Asaoi K, Kuzuya F. Probucol prevents oxidative injury to endothelial cells. *J Lipid Res* 32 : 197-204, 1991
- 85) Boscoboinik D, Szewczyk A, Azzi A. a-Tocopherol(vitamin E) regulates vascular smoothmuscle cell proliferation and protein kinase C activity. *Arch Biochem Biophys* 286 : 264-269, 1991
- 86) Gonzalez MJ, Gray JJ, Schemmel RA, Dugan L Jr, Welsch CW. Lipid peroxidation products are elevated in fish oil diets in the presence of added antioxidants. *J Nutr* 122 : 2190-2195, 1992
- 87) Meydani M, Natiello F, Goldin B, Free N, Woods M, Schaefer E, Blumberg JB, Gorbach SL. Effect of long term fish-oil supplementation on vitamin E status and lipid peroxidation in women. *J Nutr* 121 : 484-491, 1991
- 88) Brown JE, Wahle KWJ. Effect of fish-oil and vitamin E supplementation on lipid peroxidation and whole-blood aggregation in man. *Clin Chim Acta* 193 : 147-156, 1990
- 89) Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 41, no 4, suppl 1