

The Effect of High Fat Diet on the Vasoendothelial Cell in Healthy Adults

Jai-Young Kim^{1†} and Sun-Young Choi²

¹Department of Clinical Laboratory Science, College of Health Science, Catholic University of Pusan, Busan 609-757, Korea, ²Department of Ecocardiogram, Donga University Hospital, Busan 602-715, Korea

This study was performed to determine whether postprandial hypertriglyceridemia can affect the endothelial function. Endothelial function was assessed by flow-mediated endothelium-dependent brachial artery vasodilation (FMD) which was defined as percentile changes of diameter. Thirty one patients were enrolled in this study. The serum lipid profiles and FMD were measured at fasting, and after low fat and high fat meals. The serum triglycerides at 2 hours after a high fat meal were significantly increased compared to those measured at 2 hours after a low-fat meal and at fasting state ($P<0.05$). The FMD was transiently decreased ($P<0.0001$) from $11.4\pm 3.2\%$ at fasting state to $6.5\pm 2.5\%$ after a high-fat meal. The FMD was inversely related with postprandial hypertriglyceridemia ($P<0.05$). In conclusion, this study may suggest that postprandial hypertriglyceridemia causes endothelial dysfunction.

Key Words: FMD, Endothelial dysfunction, Hypertriglyceridemia

서 론

관상동맥 질환 (coronary artery disease)은 서구에서는 주요 사망의 원인이고, 최근 우리나라에서도 관상동맥 질환으로 인한 사망률이 급격히 증가하고 있으며 그 예방과 치료에 많은 연구가 진행 중이다 (Pearson, 1998). 관상동맥 질환의 주원인은 죽상 동맥 경화증 (atherosclerosis)이다. 최근 우리나라에서 급격한 증가를 보이는 관상동맥 질환은 고 지방 식이 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 이런 고 지방 식이 섭취로 나타나는 고 중성지방 혈증 (hypertriglyceridemia)은 죽상 동맥 경화증의 위험 인자로 작용하여 (Austin et al., 1998) 건강인에서도 일시적인 혈관 내피 세포 기능 장애를 초래하는 것으로 알려져 있다 (Plotnick et al., 1997). 결국 반복적인 고 지방 식이로 인한 고 중성지방 혈증은 영구적인 혈관 내피 세포 기능 장애를 초래하여 죽상 동맥 경화증을 일으킬 수 있다 (Glasser et al., 1996). 이외에도 죽상 동맥 경화증을 일으키는 위험 인자들로는 고혈압, 흡연, 당뇨병, 비만 등이 알려져 있다.

혈관 내피 세포 기능 이상은 죽상 동맥 경화증 초기에 나

타나고 여러 종류의 죽상 동맥 경화증 위험 인자 (고 콜레스테롤 혈증, 고혈압, 당뇨병, 흡연, 비만)와 울혈성 심부전과 관련이 깊다 (Laurent et al., 1990; Kats et al., 1992; Celemajer et al., 1993; Johnstone et al., 1993; Williams et al., 1996; Sorensen et al., 1994; Steinberg et al., 1996). 특히 고 콜레스테롤 혈증은 혈관 내피 세포에서 superoxide와 산소 자유기 (O_2 free radical)의 생성을 증가시키고 이것은 일산화 질소 (nitric oxide)를 불활성화 시킴으로써 혈관 내피 세포 기능 장애를 초래한다 (Ohara et al., 1993; Shiode et al., 1996).

중성지방 역시 고 콜레스테롤 혈증과 비슷한 기전으로 혈관 내피 세포 기능 이상을 초래하는 것으로 알려져 있다 (Plotnick et al., 1997). 혈관 내피 세포 기능에 중요한 역할을 담당하고 있는 일산화 질소는 acetylcholine, 박동성 혈류, shear stress 등에 의해 생성이 촉진되며 이 때 생성되는 일산화 질소는 guanylated cyclase를 활성화 시켜 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)를 생성하고 이것에 의해 혈관 이완 작용이 직접 일어나게 된다.

혈관 내피 세포의 기능을 평가하는 혈관 내피 세포 의존성 혈관 확장 반응의 측정은 과거에는 주로 관상동맥내로 acetylcholine의 주입에 의한 침습적인 방법 (Ludmer et al., 1986)을 이용하였으나 재현성이나 치료 후 추적검사가 어려워 그 이후에는 Celemajer 등 (1992)이 고안한 방법이 최근 초음파의 해상도가 좋아짐에 따라 많이 이용되고 있다. 이 방법은 혈관을 압박시킨 후 갑자기 그 압박을 풀었을 때 일시적으로 증가되는 혈류로 만들어지는 shear stress가 혈관 내벽에서 일

*논문 접수: 2005년 1월 5일

수정재접수: 2005년 2월 2일

†교신저자: 김재영, (우)609-757 부산광역시 금정구 부곡 3동 9번지, 부산가톨릭대학교 임상병리학과

Tel: 051-510-0560, Fax: 051-510-0568

e-mail: jykim@cup.ac.kr

산화 질소를 생성시키므로 혈관 내경이 증가됨을 초음파로 측정하여 혈관 내피 세포 기능을 측정하는 방법이다.

본 연구에서는 혈관 내피 세포 의존성 혈관 확장 반응 측정을 위해 FMD (flow-mediated endothelium dependent brachial artery vasodilation)를 측정하여 건강한 성인에서 고 지방 식이 후 일시적으로 상승하는 중성지방이 혈관 내피 세포 기능 장애를 일으키는지에 대해서 확인하고자 본 실험을 시도 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

본 연구에는 동아대 의료원에 종사하는 의료인 중 고지혈증이나 동맥 경화성 병력이 없는 건강한 성인 총 31명 (여자 8명, 남자 23명, 평균연령 25±8)을 대상으로 하였다.

2. 방법

검사 식이는 고 지방 식이군 (n=15)과 저 지방 식이군 (n=16)으로 나누었다. 검사 전날 저녁 식사 후 10시 이후에는 공복을 유지하도록 한 뒤 다음날 아침 8시에 검사를 시작 하였다. 또한 검사를 하는 동안 물 이외에는 어떤 음식도 섭취하지 못하도록 하여 타 음식에 의한 영향을 배제하고자 하였다. 공복 상태에서 아침 8시에 혈관 내피 세포의 기능을 측정하고 채혈을 실시하여 혈청 총콜레스테롤 (serum total cholesterol), 중성지방 (triglyceride), 고밀도 지단백 콜레스테롤 (high density lipoprotein cholesterol), 저밀도 지단백 콜레스테롤 (low density lipoprotein cholesterol)의 농도를 측정하였으며, 그 후 검사 식이를 섭취하게 한 후 2시간이 경과하였을 때 동일한 측정을 반복하였다.

3. 고 지방 식이와 저 지방 식이의 구성

고 지방 식이는 (high fat meal) 총 803 cal이다. 밥 110 g, 닭튀김 100 g, 계란 20 g, 우유 200 ml, 식용유 8 g, 마요네즈 25 g, 채소 50 g으로 구성되었고, 이중 지방이 53.4 g으로 총 열량의 59.9%를 차지하였으며 단백질이 30.7 g, 탄수화물이 59 g을 차지하였다. 저 지방식이 (low fat meal)는 총 802 cal이다. 밥 100 g, 야채스프 100 g, 채소 200 g, 오렌지 주스 190 ml, 사과 400 g, 김치 50 g으로 구성되었으며, 이중 지방이 3 g으로 총열량의 3.4%를 차지하였고 단백질이 15.7 g, 탄수화물이 178 g을 차지하였다.

4. 혈관 내피 세포 기능 측정

혈관 내피 세포 기능을 평가하기 위해 1992년 Celermajer 등이 고안한 방법에 따라 FMD (flow mediated endothelium dependent brachial artery vasodilation)를 측정하였다. FMD 측

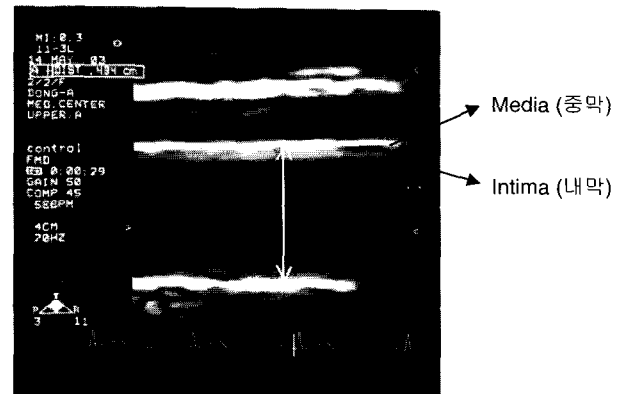


Fig. 1. The result of FMD analysis. The luminal diameter was taken from anterior interface between intima and media to the posterior intima line.

정을 위해 고해상도 초음파계 (Hewlett-Packard Sonos 5500)와 7.5 MHz probe를 이용하였다. 안정시 상완동맥의 직경을 이완 말기시 media에서 media 사이의 거리로 측정하고 (Fig. 1) 같은 상완동맥 부위에서 혈압 측정용 커프를 감고 압력을 300 mmHg까지 올려 5분간 유지한 후 0 mmHg까지 감압시켜 shear stress를 주어 일산화 질소의 생성을 증가시켜 과혈류 (hyperemia)를 유발시켰다. 감압 시킨 후 1분이 경과한 후 같은 방법으로 상완동맥 직경을 측정하였다 (Fig. 2). FMD는 안정시 상완동맥의 직경과 과혈류시 상완동맥의 직경변화를 백분율 (%)로 표시하였다.

$$FMD (\%) = \frac{(\text{Hyperemic} - \text{baseline})}{\text{Baseline}} \times 100$$

5. 혈액검사

혈청 총콜레스테롤 (serum total cholesterol), 고밀도 지단백 (high density lipoprotein cholesterol: HDL-cholesterol), 저밀도 지단백 (low density lipoprotein cholesterol: LDL-cholesterol) 측정은 자동 생화학 분석기 Abbott spectrum Epx (Abbott Co., USA)을 이용하여 측정하였고, 중성지방 (triglyceride)은 CHEM-1 (Technicon Co., USA)을 이용하여 측정하였다.

6. 자료의 분석 및 통계처리

모든 통계자료는 SPSS 통계프로그램 (한글 version 10.0)을 이용하여 각 집단의 평균분석을 하였고 비교시에는 독립변수 t 검정 및 일원배치 다중비교 분석을 하였다. P value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

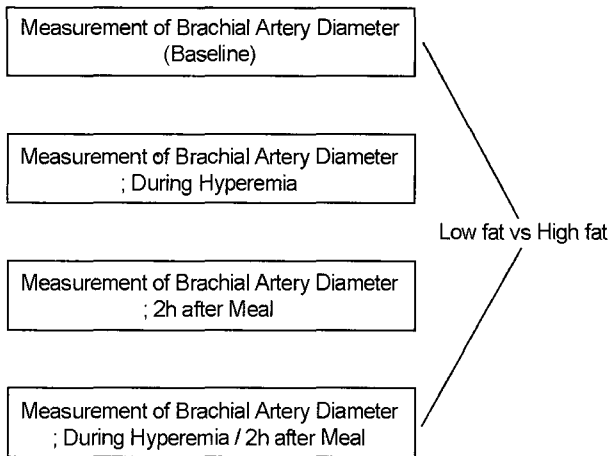


Fig. 2. Diagram of the study flow.

결 과

1. 대상군간의 특성

대상군을 무작위 배정하여 15명은 고 지방 식이를 하였고, 16명은 저 지방 식이를 하였다. 각 군에서 평균 연령은 25±8세이고 평균 신장은 저 지방 식이군은 170 cm, 고 지방 식이군은 171 cm이며, 평균 체중은 저 지방 식이군은 71 kg, 고 지방 식이군은 69 kg으로 각 군 간에는 유의한 차이가 없었다.

2. 혈청 지질성분의 변화

저지구간 혈청 지질성분의 변화는 Table 1과 같다. 중성지방이 공복시에 비하여 식후 2시간치가 35.6%로 유의하게 증가 하였다 ($P<0.001$).

3. 안정시와 과혈류시 상완동맥 직경 변화

안정시와 과혈류시 상완동맥 (brachial artery)의 직경 변화는 Table 2와 같다. 저 지방 식이군에서 식전 안정시 상완동맥 직경이 3.92±0.63 mm에서 과혈류시 4.38±0.65 mm로 유의하게 ($P<0.05$) 증가하였고, 저 지방 식이 후 안정시 3.89±0.59 mm에서 과혈류시 4.32±0.61 mm로 유의하게 ($P<0.05$) 증가하였다. 고 지방 식이군에서 상완동맥 직경이 식전 안정시 3.89±0.59 mm에서 과혈류시 4.32±0.61 mm로 유의하게 ($P<0.05$) 증가하였고, 고 지방 식이 후 안정시 3.88±0.55 mm에서 과혈류시 4.13±0.58 mm로 유의하게 ($P<0.05$) 증가하였다.

4. 식이군에 따른 FMD의 변화

저 지방 식이군과 고 지방 식이군에서 식전 및 식후 FMD

Table 1. The concentration of triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol at before meal and after meals

	Triglyceride (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	HDL cholesterol (mg/dl)	LDL cholesterol (mg/dl)
Before meal				
High fat	146±69	199±30	51±16	119±31
Low fat meal	172±80	174±31	41±07	98±28
p value ^a	0.732	0.087	0.382	0.002
2h after meal				
High fat	198±88*	190±29	47±16	104±32
Low fat meal	166±84	169±30	47±09	96±26
p values ^a	0.425	0.138	0.518	0.342

a: P values between high fat meal and low fat meal groups

*: $P<0.001$, compare to before meal group

Table 2. Data of various parameters in study populations

	Low fat diet (n=16)	High fat diet (n=15)
Before meal		
Baseline (mm)	3.92±0.63	3.89±0.59
Hyperemia (mm)	4.38±0.65*	4.32±0.61*
2h after meal		
Baseline (mm)	3.89±0.59	3.88±0.55
Hyperemia (mm)	4.32±0.61*	4.13±0.58*
Diameter change (%)		
Before meal	11.7±3.1	11.4±3.2
2h after meal	11.4±3.1	6.5±2.5*

*: $P<0.05$

(안정시 및 과혈류시 상완동맥 직경의 변화)는 Table 2 및 Fig. 3과 같다. 저 지방 식이군에서는 11.7±3.1%에서 11.4±3.1%로 유의한 차이를 보이지 않았고, 고 지방 식이군에서는 11.4±3.2%에서 6.5±2.5%로 유의한 ($P<0.05$) 차이를 보였다.

고 찰

혈관 내피 세포는 혈압, 혈류 속도 등과 같은 자극이나, 주변 세포에서 분비된 물질들에 의한 자극 등 물리적 혹은 화학적 자극에 민감하게 반응하여 여러 가지 혈관 활성 물질을 분비하여 혈관 내경을 조절한다 (Inagami et al., 1995). 이러한 혈관 활성 물질들은 혈관 평활근을 수축 혹은 이완시키는 데 혈관을 이완시키는 내피 세포성 이완 인자 (endothelium derived relaxation factor, EDRF) 들로는 일산화 질소 (nitric oxide), endothelium derived hyperpolarizing factor, prostaglandin I₂ 등 (Palmer et al., 1987; Feletou et al., 1988; Fliming et al., 1999)이 있으며 혈관 평활근을 수축시키는 물질로는 endothelium derived contracting factor와 endothelin이 있다 (Yana-

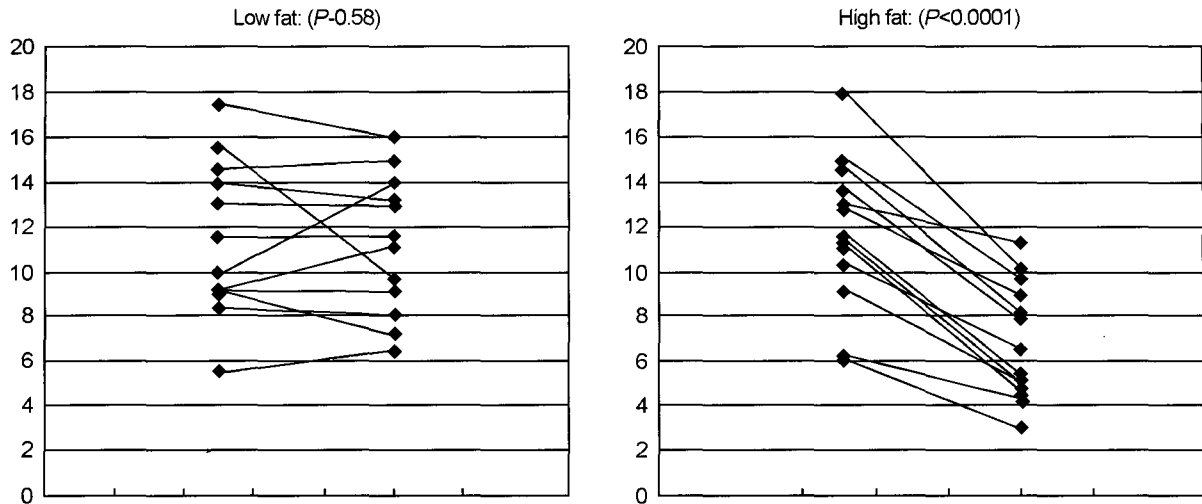


Fig. 3. FMD changes before and after meal. A: low fat diet group. B: high fat diet group

gisawa et al., 1988; Furchgott et al., 1989).

이 중 일산화 질소는 가장 강력한 혈관 이완 작용을 하는 물질로 그 작용 기전은 혈관 내피 세포에서 분비된 일산화 질소는 acetylcholine, 박동성 혈류, shear stress 등에 의해 분비가 촉진되며 직접 혈관 평활근 세포막에 있는 이온 통로들에 작용하거나 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)를 형성하여 작용하는데 (Forstermann et al., 1994), 증가된 cGMP는 평활근 세포내 Ca^{2+} 농도 (intracellular Ca^{2+} concentration, $[Ca^{2+}]_i$)를 감소시키고 그 결과 혈관 평활근이 이완하는 것으로 알려져 있다 (Komalavilas et al., 1996). 일산화 질소의 작용으로 매개되는 혈관 내피 세포 의존성 혈관 확장 반응은 죽상 동맥 경화증의 초기에 감소되고 (Zeiber et al., 1991), 이런 감소는 죽상 동맥 경화증이 이미 있는 경우뿐만 아니라 죽상 동맥 경화증이 없더라도 고 콜레스테롤 혈증 (Sorensen et al., 1994), 고혈압 (Laurent et al., 1990), 당뇨병 (Williams et al., 1996), 비만 (Steinberg et al., 1996), 울혈성 심부전 (Kats et al., 1992), 흡연 (Celemajer et al., 1993)과 같은 죽상 동맥 경화증의 위험 인자만 있을 시에도 감소됨이 입증되어 조기 죽상 동맥 경화증의 가장 민감한 지표일 뿐만 아니라 관상동맥 질환 발병의 고 위험군을 조기 진단하는데 유용한 것으로 제시되고 있고, 혈관 내피 세포의 또 다른 기능은 혈소판 응집 억제, 혈관 평활근 성장 억제, 혈전 형성 억제와 백혈구 응집 억제 등이 있으며 이런 기능들의 소실은 죽상 동맥 경화성 변화의 중요한 원인 인자이다 (Anderson, 1999).

혈청 중성지방은 관상동맥 질환과 관련되어 있고, 고 중성지방 혈증 (hypertriglyceridemia)은 동맥경화의 위험 인자로, 고 지방 식이 후 일시적으로 나타나는 고 중성지방 혈증은 건강인에서도 혈관 내피 세포 기능 장애를 유발시킬 수 있다

(Austin et al., 1998; Jeppesen et al., 1998). 이와 같은 고 지방 식이 후 나타나는 일시적인 현상에 대한 연구는 많지 않아 식후 고 중성지방혈증과 혈관 내피 세포 기능 장애의 기전은 아직도 분명하지 않다.

고 지방 식이 후 장기간의 영향은 콜레스테롤의 상승으로 인한 동맥경화이며, 단 기간의 영향은 본 연구에서 나타난 바와 같이 일시적인 중성지방의 상승이다. 고 지방 식이 후 일시적인 혈관 내피 세포 의존성 혈관 확장 반응의 감소와 중성지방의 상승과의 상관 관계는 유의한 것으로 나타나, 고 지방 식이 후 일시적인 내피 세포 기능 이상과 식 후 증가된 중성지방과 관련이 있음을 알 수 있었다. 즉, 중성지방이 증가할수록 혈관 내피 세포 의존성 혈관 확장 반응이 감소됨을 알 수 있었다 (Plotnick et al., 1997). 고 지방 식이 후 나타나는 일시적인 중성지방의 증가 역시 고 콜레스테롤 혈증과 비슷한 기전으로 내피 세포 기능 장애를 초래한다고 설명하고 있다. 즉, 식후 고 중성지방 혈증으로 인해 내피 세포에서 superoxide와 그 외 다른 산소 자유기 (O_2 free radical)의 생성을 증가시켜 일산화 질소를 불활성화 시킴으로 인해 내피 세포 기능 이상을 나타내게 한다고 하였다 (Ohara et al., 1993; Shioda et al., 1996).

본 연구에서 저 지방군에서는 식전과 식후 FMD가 유의한 차이가 없었고 고 지방군에서는 식전, 식후 FMD가 유의하게 감소하였다. 이와 같은 결과로 볼 때 혈관 내피 세포 의존성 혈관 확장 반응측정을 위해 1992년 Celemajer 등이 고 안한 방법에 따라 FMD의 측정이 혈관 내피 세포 기능 이상을 조기에 발견하는데 매우 유용한 방법으로 생각된다. 또 고 지방 식이 후 일시적으로도 고 중성지방 혈증은 일시적인 혈관 내피 세포 기능 장애를 일으켰으므로 반복적으로 고 지

방 식이를 먹이면 영구적인 혈관 내피 세포 기능 장애를 일으켜 죽상 동맥 경화증을 유발 시킬 수 있을 것이다. 하지만 아직 그 기전이 정확하지 않기 때문에 관상동맥 질환의 치료와 예방을 위해 고 지방 식이 후 나타나는 고 중성지방 혈증이 혈관 내피 세포 기능 장애와 관상동맥 질환을 유발시키기까지의 기전에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in juman. *J Am Coll Cardiol.* 1999. 34: 631-638.
- Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiometabolic risk factor. *Am J Cardiol.* 1998. 81: 7B-12B.
- Celemajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation on healthy young adults. *Circulation.* 1993. 88: 2149-2155.
- Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992. 340: 1111-1115.
- Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 1988. 93: 515-524.
- Fliming I, Busse R. NO: The primary EDRF. *J Mol Cell Cardiol.* 1999. 31: 5-14.
- Forstermann U, Closs EK, Pollock JS, Nakane M, Schwarz P, Gath I, Kleinert H. Nitric oxide synthase isoenzymes: characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension.* 1994. 23: 1121-1131.
- Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* 1989. 3: 2007-2018.
- Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: Risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J.* 1996. 131: 379-384.
- Inagami T, Naruse M, Hoover R. Endothelium as an endocrine organ. *Annu Rev Physiol.* 1995. 57: 171-189.
- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: An eight-year follow-up in the Copenhagen male study. *Circulation.* 1998. 97: 1029-1036.
- Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in non-diabetic mellitus. *Circulation.* 1993. 88: 2510-2516.
- Kats SD, Biasucci L, Sabba C, Strom JA, Jondeau G, Gal-vao M. Impaired endothelium-mediated vasodilatation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992. 19: 918-925.
- Komalavilas P, Lincoln TM. Phosphorylation of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor: cyclic GMP-dependent protein kinase mediates cAMP and cGMP dependent phosphorylation in the intact rat aorta. *J Biol Chem.* 1996. 271: 219-238.
- Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Lalous B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol.* 1990. 258: H1004-1011.
- Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986. 315: 1046-1051.
- Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide production. *J Clin Invest.* 1993. 91: 2546-2551.
- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxation factor. *Nature.* 1987. 327: 524-526.
- Pearson TA. Primary and secondary prevention of coronary artery disease: trials of lipid lowering with statins. *Am J Cardiol.* 1998. 82: 28S-30S.
- Plotnick GD, Corretti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *J Am Med Assoc.* 1997. 278: 1682-1686.
- Shiode N, Nakayama K, Morishima N, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G. Nitric oxide production by coronary conductance and resistance vessels in hypercholesterolemic patients. *Am Heart J.* 1996. 131: 1051-1057.
- Sorensen KE, Celemajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein level. *J Clin Invest.* 1994. 93: 50-55.
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron A. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest.* 1996. 97: 2601-2610.
- Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 1996. 27: 567-574.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yaxaki Y, Goto K, Masaki T. A novel endothelium-dependent vasodilator

constrictor peptide produced by vascular endothelial cells.
Nature. 1988. 332: 411-415.

Zeiber AM, Drexler HC, Wollshlager H, Just H. Modulation of

the coronary vasomotor tone in humans: Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. Circulation. 1991. 83: 391-401.