Kor. J. Food Hygiene 7 (2, 3), S1-S5 (1992)

n-3 지방산과 건강

이 수 환

서울대학교 신의약품 개발연구센터

ABSTRACT—**There is increasing awareness of the devastating socio-economic cost of cardiovascular disease. As a result there have been a lot of extensive researches both on basic mechanisms involved and on the areas of epidemiology and clinical trials. Now, it is being generally accepted that dietary n-3 fatty acids abundant in marine products, may reduce the incidence of cardiovascular disease. Fish oil, with its complement of n-3 fatty acids, has been shown to have diverse and sometimes potent actions on cells of the blood and vasculature, which may explain some of its positive effects on vascular disease. However, the appropriate intake of n-3 fatty acids has not been established. This may vary with desired effects, the duration of ingestion, the type of seafood or fish oil and amount of other fatty acids, especially n-6 fatty acid being consumed in the diet. Although the beneficial effects have been extensively studied, little is known about potential adverse effects with excessive intake of n-3 fatty acids. Thus, it is needed to study on the possible unfavorable effects including genetic effects.**

Keywords n-3 fatty acids, Cardiovascular disease

최근 우리 사회의 산업화가 고도화됨에 따라 소득이 향상되면서 삶의 질에 대한 인식이 널리 제고되고 있으며, 특히 건강 문제에 대한 정보 욕구는 가히 폭발적으로 증대되고 있다. 그중 건강을 위한 식이법 또는 건강 식품에 대한 관심은 지대한 것이어서, 근년 들어 이에 대한 매우 다양한 연구 성과 및 정보물들이 많이 쏟아져 나오고 있다. 본 발표에서는 이중 최근 많이 논의가 되고 있는 EPA 및 DHA로 대표되는 n-3 지방산의 생리작용을, 심혈관계 질환에 미치는 영향에 대한 연구 성과를 중심으로 정리하여 봄으로써, 그 효용성, 문제점 및 앞으로의 연구 방향 등에 대한 조망을 하고자 한다.

n-3 지방산의 연구 배경

식물성유 및 어유가 동맥 경화 환자의 혈중 콜레스테롤치를 감소시킨다는 보고는 이미 1950년대에 발표된 바 있으나, 관상 혈관 질환의 조절에 있어, 어유는 식물성유에 비해 상대적으로 덜 중요한 인자로 인식되어 왔다. 그러나 1970년대에 들어 Greenland의 Eskimo인들에 있어서의 혈중 지질, 혈소판 기능 및 심혈관계 질환들에 대한 일련의 조사 연구가 발표되면서[1] n-3 지방산이 유익한 인자일 것으로 추정되기 시작하여 이후 많은 연구가 진행되게 되었다. Eskimo인들의 경우 심근 경색 발병율이 Denmark인들에 비해 10%~40%로 낮았으며, Netherland에서의 조사 결과는 하루 30g의 생선 섭취를 통해 사망율이 현저히 낮아짐을(~50%) 밝히고 있다.[2] 그러나 일부 역학 조사 결과는 식이중 생선 섭취가 관상 동맥 질환에 별 효과가 없거나, Eskimo인들에 있어서 뇌혈관 사고율이 높은 등의 부작용이 있음도 보고하고 있다. 대부분의 역학조사 결과가 n-3 지방산 섭취의 유익함을 지적하고 있음에도 불구하고, 그 작용기전에 대해서는 아직 불분명한 점이 많다. 그러나 어유 및 기타 n-3 지방산 등은 혈액 및 혈관 세포에 대해 매우 다양한 작용—때에 따라서는 매우 강력한—을 갖는다는 사실이 밝혀지고 있어 금후, 이 문제들에 대한 설명이 가능케 되리라 여겨진다.

심혈관계 질환과 관련된 Risk Factor들에 대한 영향

어유, 수산식품 또는 식물성유 유래의 n-3 지방

Table 1. Ethnic differences in fatty acid concentration in thrombocyte phospholipids and frequency of cardiovascular disorders

	Europe United States	Japan	Greenland Eskimos
Arachidonic acid			
C20 : 4n-6(%)	26	21	8.3
Eicosapentaenoic acid			
C20 : 5n3(%)	0.5	1.6	8.0
n-6 : n-3	50	12	1
Cardiovascular mortality(%)	45	12	7

산이 심혈관계 질환의 위험을 감소시킨다는 역학적, 임상적 관찰을 설명할 수 있는 기전은 여러가지가 있을 수 있다. 앞서 언급한 바와 같이 Eskimo인 및 일본인의 동맥 경화와 심혈관계 질환 이환율이 서구 사회에 비해 낮은 것은 해산식품, 어류, 어유 및 정제 EPA 섭취 등에 의한 조직내의 n-3 지방산 증가 및 낮은 정도의 arachidonic acid 및 thromboxane 수준과 밀접한 관련이 있다.[3] Eskimo인과 일본인의 조직, 혈청 및 혈소판 지질에서는 다량의 EPA 및 DHA가 발견이 되나 반대로 하루 생선 섭취량이 20g 미만인 미국에서는 혈소판 지질중 EPA 및 DHA는 거의 검출되지 않을 정도이다. 미국인의 심혈관계 질환으로 인한 사망율이 일본인에 비해 4~6배에 달한다는 사실은 이 결과가 조직 지방중의 EPA 및 DHA 함량과 밀접하게 관련되어 있을 가능성을 시사해 주고 있다(Table 1).

EPA 및 DHA의 섭취는 조직중 arachidonic acid 양을 감소시키며, 이에 따라 thromboxane A_2 및 leukotriene B_4의 합성이 억제되고, 반면에 prostacyclin(PGI_2+PGI_3)은 증가되는 결과를 초래하게 되어, 결국 혈구세포의 내피 세포로의 흡착 및 혈소판 응집(platelet aggregation)이 억제되며, 혈관 확장이 증진되고, 혈액 점도, 혈압, thrombosis 및 atherogenesis가 억제되는 등의 긍정적 효과를 보이게 된다.[4] 또한 leukotriene 합성에 영향을 줌으로써, 염증 반응을 억제시켜 atherogenesis를 유발하는 병리학적 과정들을 극소화시킬 수도 있다.

Risk factor들을 감소시킴으로써 얻어지는 총체적 인 항혈전 효과는 atherosclerosis의 발현을 억제함에 있어 매우 중요한 의미를 지니고 있다. 위와 같은 설명들은 실제로 동물 실험 및 임상 실험에서 일부 확인이 되고 있는데, 어유 섭취에 의한 atherosclerosis의 억제 효과가 여러 동물 실험 model에서 보고된 바 있으며,[2] 혈소판-혈관의 상호작용이 억제됨이 밝혀진 바 있고,[5,6] 혈관에서의 prostacyclin분비 증진 등이 보고된 바 있다.[7]

Table 2. Effects of diatery n-3 fatty acids on factors and mechanisms involved in the development of inflammation and atherosclerosis

Reduce or inhibit risk and/or precipitating factors
Arachidonic acid
Platelet aggregation
Thromboxane A_2 formation
Monocyte and/or macrophage function
Leukotriene formation (LTB_4)
Formation of platelet activating factor (PAF)
Toxic oxygen metabolites
Interleukin 1 formation (IL-1)
Formation of tumor necrosis factor (TNF)
Platelet derived growth factor like protein (PDGF)
Initial hyperplasia
Blood pressure and/or blood pressure response
Very low density and low density lipoproteins (VLDL, LDL)
Triglycerides
Lipoprotein (a) [Lp(a)]
Fibrinogen
Blood viscosity
Increase beneficial and/or protective factors
Prostacyclin formation (PGI_2+PGI_3)
Leukotriene B_5 (LTB_5)
Interleukin 2 (IL-2)
Endothelial derived relaxing factor (EDRF)
Fibrinolytic activity
Red cell deformability
High density lipoprotein (HDL)

이상과 같은 atherosclerosis의 발현과 관련된 인자들에 대한 식이 n-3 지방산의 영향은 Table 2와

같이 요약될 수 있다.

적정 섭취량에 대하여

세포내 단백질의 합성은 유전적으로 조절되며, 특히 중요한 세포내 기능들은 식이로부터의 섭취와는 무관한 경우가 많으나, 세포내 지질의 조성은 이와는 달리 식이에 의해 크게 영향을 받는다. 수많은 임상 및 영양학적 연구를 바탕으로 포화 지방산 및 콜레스테롤에 대한 권장 섭취량은 어느 정도 결정이 되어 왔으나, 식이중 n-3 지방산의 건강 및 질병에 미치는 영향들에 대해서는 dietary guideline 결정에 있어 그다지 고려되고 있지 않은 실정이다. n-3 및 n-6 지방산은 상호 변환되지 않으며, 이 두 종류의 필수 지방산들은 모든 세포막의 중요한 구성성분으로 되어 있다. 이들 불포화 지방산들은 섭취 후 세포막 인지질의 sn-2 위치에 incorporation된다. 세포막의 지방산 조성은 세포의 기능에 매우 중요한 영향을 주고 있으며, 이 지방산 조성은 식이에 의해 조절되므로 불포화지방산의 권장 섭취량 결정시에는 각 지방산의 조성, 즉 n-3, n-6 및 n-9 지방산을 구분하여 고려할 필요가 있다. 즉 단순히 불포화-포화 지방산 비율만(P : S Ratio)을 운위하는 것은 매우 부적절하며, 지방산을 그들 각각의 기능, 즉 성장 발달에 있어서의 총체적 대사효과 및 혈중 지질, 염증, 혈전 형성 및 암 발현 등에 대한 효과를 바탕으로 고려하는 것이 더욱 중요하다는 것이 인정되고 있다. n-3 지방산의 경우, 앞서 살펴본 바와 같이, arachidonic acid 및 eicosanoid 대사에 영향을 줌으로써, 다양한 생체내 조절 기능을 지닐 수 있으며, 따라서 일상 생활에서 수산 식품 등으로부터 n-3 지방산을 섭취하는 것이 불포화 지방산의 항상성 유지, 각종 질환의 예방 및 치료 목적을 위해 바람직하다고 할 수 있다. 그러나 n-3 지방산의 적정 섭취량에 대해서는 아직 결정적인 연구 결과는 없으며 더욱 많은 연구를 필요로 하고 있다. 이것은 원하고자 하는 작용(질환의 경감 또는 예방), 투여 기간, 사용되는 수산 식품 또는 어유의 조성, 다른 지방산의 양, 특히 n-6 지방산의 양에 따른 변수 등이 아직 충분히 연구되어 있지 않기 때문이다.[4]

Eskimo인은 하루 10g 정도, 일본인은 하루 1g 정도의 n-3 지방산을 섭취하는 것으로 알려지고 있으나, 대부분의 임상적인 투여 용량은 하루 3~10g에 이르고 있다. 그러나 이러한 정도의 용량은 일상생활에 있어 그다지 실제적이지 못하며, 하루 1g 정도의 낮은 용량을 꾸준히 섭취함으로써 효과적인 예방작용을 나타낸다는 보고는[8] 음미할 만하다. 또한, 한 보고에 따르면 하루 30g(1 oz) 정도의 생선 섭취로 유익한 효과를 얻을 수 있다고 하며, 일본의 data에 의하면 저지방 식이(20% Calorie)에서는 100~250g의 생선이 효과적이라고 한다.[4]

특정한 작용을 위한 n-3 지방산의 식이중 적정량은 총지방 섭취량 및 사용 지방산의 종류에 따라 다르다. 연자 등의 연구를 포함한 동물 실험 결과들은,[9,10] 총 지방량 및 n-6 지방산의 양이 많을수록 enzyme 및 조직중 인지질 pool에 대해 n-6 지방산과 효과적으로 경쟁하는데 필요한 어유의 양은 더 많이 필요하다는 것을 보여주고 있다. 이러한 의미에서 식품중 n-3 지방산의 양과 type에 대한 지식은 매우 중요하다 할 수 있다. 수산 식품중의 지질 함량 및 조성은 매우 다양하나, n-3 지방산 함량은 통상 총 지방산의 25%를 상회하는 경우는 매우 드물다고 한다. 많은 종류의 oil들은 상당량의 포화 지방산을 함유하고 있으며, 이들은 칼로리 섭취에 기여하는 바가 크다. 이외에 cholesterol, Vitamin-A, D 함량들도 조사될 필요가 있다. 식이 n-3 지방산의 효과에 관하여 축적된 data들은 n-3 및 n-6 지방산의 생리작용이 매우 다르다는 것을 보여주고 있으며,[11] 조직 또는 세포의 종류가 다르면 생리적인 기능들도 식이 불포화 지방산의 형태와 양의 변화에 따라 달리 영향을 받는다. 이러한 점에서 n-6 지방산은 단순히 혈중 cholesterol을 낮추는 불포화 지방산이라기 보다는, 광범위한 생리 기능을 지닌 매우 강력한 생물활성 조절 인자의 전구체라는 점이 더 중요하다. 따라서, 단순히 혈중 지질(LDL) level을 억제하기 위해 n-6 지방산 섭취를 증가시키는 것은, 만일 이로 인해 조직중 과량의 arachidonic acid 및 eicosanoid가 생성됨으로써 야기되는 병태 생리학적 상태를 초래한다면, 바람직하지 못한 것이 될 것이다. 반면에, n-3 지방산은 혈중 triglyceride를 효과적으로 감소시키지만, 대사적으로나 생리적으로 n-6 불포화 지방산과는 매우 다르며, 위에서 언급한 것과

같은 여러가지 고유한 작용들을 갖는다. 어유중 n-3 불포화 지방산들은 혈중 triglyceride 감소에 효과적이면서도 TXA_2 및 LTB_4 합성을 억제하고 있다. 따라서, n-6 불포화 지방산만을 투여하는 것 보다는 n-6 및 n-3 불포화 지방산의 혼합물은 적당한 섭취 수준에서 동맥 경화, 혈전증을 감소시키고, 염증 반응을 조절하며 면역능을 증가시키는 등의 긍정적 효과를 위한 좀더 바람직한 식이 요법 방식이 될 것이다.

결 론

n-3 지방산들은, 위에서 언급한 바와 같은 다양한 긍정적 효과를 지니고 있으나, 또한 임상적 응용-즉 질병의 예방과 치료라는 점에 있어서는 아직 해결되지 않은 여러 문제점을 가지고 있다. 첫째, 동맥경화의 예방 및 치료에의 이용에 있어서, 아직 사람을 대상으로 한 임상 연구가 미진하며, 현재 응용중인 다른 방법들에 비해 더 효과적이라는 명백한 실험 결과 또한 나오지 않고 있는 실정이다.[2] 따라서 좀더 명확한 증거가 확보되기 이전에는, 동맥 경화의 예방 및 치료를 위한 capsule 제제 등의 조제 투여는 자제되는 것이 바람직하며, 단 역학조사에서 뒷받침되듯이, 식이로부터의 섭취 등이 권장되어야 하리라 사료된다. 둘째, n-3 지방산의 경우, 현재까지는, 그 긍정적인 측면만이 부각되어, 부작용들에 대한 체계적 검토는 거의 이루어지고 있지 않다. 즉, 세포막 인지질의 조성 변화에 따른 enzyme들의 활성 변화로 인한 각종 생화학적, 생리학적 영향에 대한 광범위한 검정이 필요하다고 사료되며, 특히 장기적인 효과 즉 gene expression 등에 미치는 영향들의[12] 생리학적 의미 등에 대한 검토도 이루어져야 할 것이다. 이러한 점에서, n-3 지방산의 과다 섭취에 의해 위장관 ulcer가 증가하며, mitochondria의 기능이 변화하고, peroxysomal proliferation 이상 등이 관찰되었다는 최근 보고는[13] 시사하는 바가 크다 하겠다.

앞으로 n-3 지방산의 긍정적 효과에 대한 역학조사, 임상적 연구는 물론, 그 부작용 및 식품중 n-3 지방산의 형태 및 함량 등에 관한 연구가 활발히 진행될 것을 기대하며, 이들 정보의 축적을 바탕으로 적정 섭취량의 산출 등이 조속히 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

1. Dyberg, J., Bang, H.O., Stiffersen, E., Moncada, S. and Vane, J.R.: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis, *Lancet.*, **2**, 117-119 (1978).
2. Goodnight, S.H.: Fish oil and vascular disease, *Trend. Cardio. Med.*, **1**(3), 112-116 (1991).
3. Herold, P.M. and Kinsella, J.E.: Fish oil cosumption and decreased risk of cardiovascular disease; a comparison of findings from animal and human feeding trials, *Am. J. Clin. Nutr.*, **43**, 566-598 (1986).
4. Kinsella, J.E.: Possible mechanisms underlying the effects of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids, *Omega 3 News*, **5**(1), 1-5 (1990).
5. Levine, P.H., Fisher, M., Schneider, P.B. *et al.*: Dietary supplementation with omega 3- fatty acids prolongs platelet survival in hyperlipidemic patients with atherosclerosis. *Arch. Intern Med.*, **149**, 1113-1117 (1989).
6. Knapp, H.R., Reilly, I.A., Alessandrini, P. and FitzGerald, G.A.: *In vivo* indexes of platelet and vascular function during fish oil administration in patients with atherosclerosis, *N. Engl. J. Med.*, **314**, 937-942 (1986).
7. DeCaterina, R., Giannssi, D., Mazzone, A. *et al.*: Vascular prostacyclin in increased in patient ingesting n-3 polyunsaturated fatty acids before coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*, **82**, 428-438 (1990).
8. Kromhout, D., Bosscheiter, E.D. and DeLezzene, C.C.: The inverse relation between fish oil consumption and 20 year mortality from coronary heart disease, *N. Engl. J. Med.*, **312**, 1205-1209 (1985).
9. German, J.B., Lokesh, B.R. and Kinsella, J.E.: The effect of dietary fish oil on eicosanoid biosynthesis in peritoneal macrophages is influenced by both dietary n-6 polyunsaturated fats and total dietary fat. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **34**, 37 (1988).
10. Boudreau, M.D., Chanmugam, P.S., Hart, S.B.,

Lee, S.H. and Hwang, D.H.: Lack of dose response by dietary n-3 fatty acids at a constant ratio of n-3 to n-6 fatty acids in suppressing eicosanoid biosynthesis from arachidonic acid. *Am. J. Clin. Nutr.*, **54**, 111-117 (1991).

11. Simopoulos, A.P.: Omega-3 fatty acids in health and disease and growth and development. *Am. J. Clin. Nutr.*, **54**, 438-463 (1991).
12. Clarke, S.D. and Armstrong, M.K.: Suppression of rat liver fatty acid synthetase mRNA level by dietary fish oil. *FASEB J.*, **2**, A852 (abstr.), 1988.
13. Kobayashi, T., Fukamizu, Y. and Okuyama, H.: Possible unfavorable effects of excess intake of omega-3 fatty acids in rats; a comparison of perilla oil with fish oil. (abstr.), *3rd International Congress on EFA*, Adelaide, Austrailia, 1992.