

제2형 당뇨병환자에 오메가-3 지방산 투여 후 저밀도지단백분획, 아디포넥틴 및 아포지단백B의 변화

전혜정^{1,2} · 고정해^{1,2} · 정혜숙¹ · 윤창신¹ · 김태균^{1,2} · 권민정^{1,2} · 이순희^{1,2} · 석지혜³ · 김미경³ · 김덕규⁴ · 박정현^{1,2}

백인제 임상약리연구소 분자치료 실험실¹, 인제대학교 의과대학 내분비대사내과², 메리놀병원 내분비대사내과³, 동아대학교 의과대학 내분비대사내과⁴

Effect of Omega-3 Fatty Acids on Low Density Lipoprotein Subfraction, Adiponectin and Apolipoprotein B in Type 2 Diabetic Patients

Haejung Jun^{1,2}, Junghae Ko^{1,2}, Hyesook Jung¹, Changshin Yoon¹, Taekyoon Kim^{1,2}, Minjeong Kwon^{1,2}, Soonhee Lee^{1,2}, Jihye Suk³, Mikyung Kim³, Dukkyu Kim⁴, Jeong Hyun Park^{1,2}

Molecular Therapy Lab¹, Paik Memorial Institute for Clinical Research, Busan; Department of Internal Medicine², College of Medicine, Inje University, Busan; Department of Internal Medicine³, Maryknoll Medical Center, Busan; Department of Internal Medicine⁴, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Background: Omega-3 fatty acids derived from fish oil have been reported to exert a beneficial effect on reducing cardiovascular disease. Reports about their mechanism have generated several interesting findings, including a change in small dense low density lipoprotein (sdLDL) cholesterol proportion, adiponectin, and apolipoprotein B (apoB), in addition to changes in the lipid profile. The principal objective of our study was to evaluate the effects of omega-3 fatty acids on plasma sdLDL, adiponectin, apoB100, and B48 in type 2 diabetic patients with hypertriglyceridemia.

Methods: We randomized 28 type 2 diabetic patients in a placebo-controlled, double-blind trial to receive either omega-3 fatty acids or placebo, both administered at a dose of 4 g daily for 12 weeks. LDL subfractions prior to and after treatment were separated via low-speed ultracentrifugation and analyzed via immunoelectrophoresis. Adiponectin, apoB100, and B48 levels were measured using an ELISA kit.

Results: sdLDL proportions were reduced in the omega-3 fatty acids group by 11% after 12 weeks of treatment ($n = 17$, $P = 0.001$), and were reduced by 4% in the control group ($n = 11$, $P = 0.096$). The patients receiving the omega-3 fatty acids evidenced a significant reduction in the levels of triglyceride ($P = 0.001$), apoB100, and B48 after 12 weeks ($P = 0.038$ and $P = 0.009$, respectively) relative to the baseline. Omega-3 fatty acids supplementation increased fasting blood glucose ($P = 0.011$), but the levels of HbA1c in each group did not change to a statistically significance degree. The adiponectin value was not reduced in the omega-3 fatty acids group ($P = 0.133$); by way of contrast, the placebo group evidenced a significant reduction in adiponectin value after 12 weeks ($P = 0.002$).

Conclusion: Omega-3 fatty acid treatment proved effective in the reduction of atherogenic sdLDL and apoB in type 2 diabetic patients (Clinical trials reg. no. NCT 00758927, *clinicaltrials.gov*). (*Endocrinol Metab* 26:218-224, 2011)

Key Words: Adiponectin, Apolipoprotein B48, Apolipoprotein B100, Omega-3 fatty acids, Small dense LDL cholesterol, Type 2 Diabetes mellitus

서론

생선기름에 다량 함유된 오메가-3 지방산의 심혈관 질환에 대한

치료적 효과는 1970년대 Greenland Inuit 족에서 심혈관 질환이 현저하게 낮다는 역학적 조사에서 주목을 받기 시작했었다. 현재까지 많은 연구가 진행되어 왔으나 확실한 기전에 대해서는 아직도 명확

Received: 31 March 2011, Accepted: 26 May 2011

Corresponding author: Jeong Hyun Park

Endocrinology & Metabolism Department of Internal Medicine, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, 633-165 Gaegum-dong, Pusanjin-gu, Busan 614-735, Korea

Tel: +82-51-890-6270, Fax: +82-51-892-0273, E-mail: pjhdcc@chol.com

※ 본 연구는 건일제약(Kuhnil Pharmaceutical Co., Ltd.)의 연구비 지원으로 이루어졌음.

Copyright © 2011 Korean Endocrine Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

하지는 않다. 여러 가지 연구에서 부정맥과 심장의 허혈성 손상을 줄이고, 혈중 중성지방과 염증, 내피세포 기능의 개선 등이 관여되어 있다고 알려져 왔다[1-6].

당뇨병환자에서는 작고 치밀한 저밀도 지단백 콜레스테롤(small dense LDL cholesterol, sdLDL)이 증가하여, 비록 저밀도 지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL)의 혈중농도가 정상수치라 하더라도 죽종형성을 증가시키면서 동맥경화질환 발생의 위험도를 증가시키게 된다[7]. 오메가-3 지방산이 LDL 콜레스테롤에 미치는 영향은 다양하게 보고되고 있는데 LDL 콜레스테롤 혈중 농도가 오히려 증가된다는 연구도 있었다[8,9]. 그러나 sdLDL 콜레스테롤 농도가 감소되어 전체적으로는 심혈관에 좋은 영향을 준다고 알려져 있었으나 당뇨병환자군에서의 효과를 본 연구는 그리 많지 않다.

아포지단백B (apolipoprotein B, apoB)는 지단백의 단백질 성분 중의 하나로 혈액 내에서 지질 운반의 매개체로서 초저밀도지단백(very low density lipoprotein, VLDL), 중밀도지단백(intermediate density lipoprotein, IDL), LDL 콜레스테롤을 모두 운반하면서 지단백 대사에 중요한 역할을 하고 있으며 혈청 지질이 정상인 경우에도 동맥경화질환의 위험도를 잘 반영해 주는 인자이다[10]. 오메가-3 지방산은 당뇨병환자에게 스타틴과 병용하였을 때 apoB100과 apoB48도 의미 있게 감소시키는 효과가 있었다[11].

아디포넥틴(adiponectin)은 다른 아디포사이토카인(adipocytokine)과는 다르게 혈관 내피 세포에 대한 염증반응 및 죽상경화의 진행을 억제하며[12] 지방조직에서 생성되어 근육에서 당흡수를 증가시키고 간에서는 당신생성을 감소시켜 인슐린감수성을 증가시키는 것으로 알려져 있다[13,14]. 그러나 인슐린 저항성이 있는 경우[15]와 제2형 당뇨병, 관상동맥질환이 있는 경우에는 혈중 아디포넥틴이 감소하게 되고[16,17] 저아디포넥틴혈증은 동맥경화질환의 위험인자로 대두되고 있다. 동물실험에서는 생선기름을 쥐에게 투여하였을 때 아디포넥틴이 증가하는 결과를 보여주었으나[18,19] 사람에게 투여하였을 때의 효과는 다양하게 보고되고 있다[20-22].

본 연구에서는 고중성지방혈증을 동반한 제2형 당뇨병환자에 오메가-3 지방산(Omacor®)을 투여하였을 때 혈당변화 및 이상지질혈증의 변화를 확인하고 동맥경화질환에 영향을 미치는 sdLDL 콜레스테롤, apoB, 아디포넥틴의 변화를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 제2형 당뇨병환자에서 고지혈증이 동반된 경우에 오메가-3 지방산을 하루 4 g 복용하였을 때 변화를 확인하기 위해 인제대학교 부산백병원, 메리놀병원, 동아대학교 의료원 내분비내과에서 이루어진 비교형, 무작위 배정, 이중맹검법, 다기관 공동 제4상 임상시험이다.

만 40-70세의 남녀를 대상으로 6개월 이전에 제2형 당뇨병으로 진단되었고 당화혈색소가 9% 이하이면서 공복 총 콜레스테롤이 170 mg/dL 이상, 중성지방이 200 mg/dL 이상, 500 mg/dL 미만의 환자 총 28명을 대상으로 본 시험 참여에 대해 서면 동의한 피험자를 대상으로 시행하였다. 기존에 fibrate나 스타틴을 복용하고 있는 환자는 4주간 약물복용을 중단하고 스크리닝을 하였다. 또한 당뇨병망막병증 치료 중이거나 혈청 간기능 검사에서 aspartate transaminase (AST) 또는 alanine transaminase (ALT) 수치가 정상수치보다 2배 이상 증가, 혈청 크레아티닌 수치가 2.0 mg/dL 이상, 심혈관계, 간, 신경계, 내분비계 또는 기타 심각한 전신성 질환을 동반한 경우, 임신부, 수유부, 약물 복용기간 동안 임신 가능성이 높은 경우, 현재 복용중인 경구혈당강하제 및 인슐린 치료 용량이 급격하게 변하는 경우, 지난 2개월 내에 다른 임상시험에 참가한 경우, 시험계획에 동의를 하지 않는 경우에는 경구 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 관찰 항목 및 자료 수집 방법

환자의 이름은 영문 이니셜로 표기하였으며 각 병원의 연구간호사가 환자의 기본정보 조사 및 신체 계측을 하였고 생화학적 검사는 각 병원의 검사 결과를 이용하였다. 환자의 기본정보에는 성별, 나이, 신장, 체중, 식사요법 여부, 흡연여부, 심혈관계 질환 가족력, 과거병력, 병용약제, 지질강하제 복용력 등이 포함되었다. 환자는 4주간의 스크리닝 기간을 거쳤으며 약물 복용 전과 12주간 약물을 복용한 후 방문하도록 하였다. 외래에서 병력 청취 및 이상반응을 확인하였고 활력징후, 이학적 검사, 임상실험실 검사치 측정을 위해 혈액검사를 시행하였으며 12주간 투여 중인 경구혈당강하제 또는 인슐린의 용량 및 약제 변경, 생활습관 교정 없이 약물을 복용하였다. 약물 복용기간 동안 약물로 인한 과민증상 및 부작용이 발생하거나 환자가 더 이상 치료를 원하지 않는 경우, 혈당조절이 불량하여 기존의 약제를 변경해야 하는 경우, 이 외에도 임상시험에 지속적으로 참여하는 것이 환자에게 유해하다고 판단될 경우에는 조기 종료하였다.

2) 약물 투여

임상시험의 대상자로 확정이 된 모든 피험자는 오메가-3 지방산 투약군과 대조군으로 무작위 배정되었고 오메가-3 지방산 투약군은 12주의 치료기간 동안 2 g씩 하루 2회 아침/저녁에 복용하도록 하였다. 또한 대조군은 12주간 동일한 방법으로 위약을 복용하였다.

3) sdLDL 콜레스테롤, 아디포넥틴 및 apoB의 측정 방법

(1) LDL 콜레스테롤 분획

준비된 Na₂-EDTA 용기에 혈액 샘플을 넣고 4°C 3000 rpm에서 15 분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 분리된 혈장은 실험하기 전

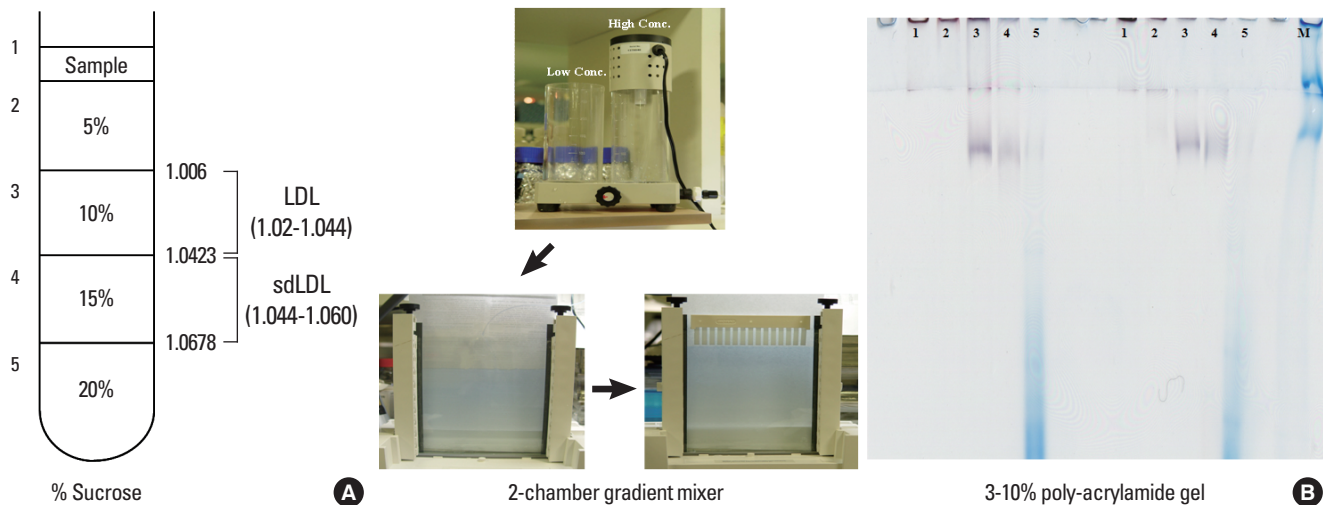


Fig. 1. Sucrose and 3-10% poly-acrylamide gel gradient. A. 5-10% Sucrose gradient. LDL density is 1.02-1.044 g/mL and sdLDL density is 1.044-1.060. B. Poly-acrylamide gradient gels are casted using a 2-chamber gradient mixer. Preelectrophoresis for 60 min at 50 V and electrophoresis are performed by using running buffer (90 mM Tris, 80 mM boric acid, and 2.5 mM pH 8.35 $\text{Na}_2\text{-EDTA}$) with cooling from a (Multitemp II, Pharmacia-LKB) set at 10°C. A total volume of 25 μL of sample, containing 3 μg of LDL protein, is applied to each well and electrophoresis is conducted at 20 V for 15 minute, then to 70 V for 15 minute, and finally to 125 V for 24 hours. After electrophoresis, gel is stained with Oil Red O and then Coomassie Brilliant Blue G-250.

까지 50% sucrose, 0.15 M NaCl, 0.24 mM EDTA pH 7.4의 용액을 1/5 첨가한 다음 -80°C에 보관을 하였다. LDL 콜레스테롤은 1.019-1.0163 g/mL의 밀도로 존재하므로 5-20% sucrose gradient를 완성하였다. 완성된 sucrose gradient에 1/3 희석된 혈장 0.1 mL를 상층에 올리고 15°C 46,000 rpm에서 16시간 초원심분리하였으며 가장 위층에 있는 0.1 mL 중성지방을 분리하고 그 다음부터 250 μL 를 취하여 각 gradient에 해당하는 LDL 콜레스테롤을 분리하였다(Fig. 1A).

(2) 3-10% poly-acrylamide gradient gel

각각 3%, 10% poly-acrylamide를 gel gradient electrophoresis buffer (GGE buffer) (90 mM Tris, 80 mM Boric acid, and 2.5 mM EDTA)에 만들었다. 3% poly-acrylamide (4% cross-linker)-2.88 g acrylamide와 0.12 g bis-acrylamide를 100 mL GGE buffer에 녹여 만들었다(Fig. 1B). 10% poly-acrylamide (5.5% cross-linker)-8.47 g acrylamide와 1.53 g bis-acrylamide를 100 mL GGE buffer에 녹여 만들었다. 각각 용액에 ammonium persulfate와 TEMED를 첨가하여 2-chamber gradient mixer (GM-1, Pharmacia-LKB)에 넣은 다음 poly-acrylamide gradient gel을 형성하였고 3% stacking gel로 고정하였다. 만들어진 poly-acrylamide gradient gel에 GGE buffer를 넣고 50 V에서 60분 동안 전기영동을 한 다음 20 μL 샘플을 넣고 20 V에서 15분, 70 V에서 15분, 마지막 125 V에서 24시간 전기영동을 하였다. 이때 cooling system (Multitemp II, Pharmacia-LKB)을 10°C로 고정하여 발생하는 열을 감소시켰다. 24시간 뒤 gradient gel을 한 다음 0.7% oil red O에서 55°C 24시간 반응하고 9% acetic acid로 탈색하였다. 0.05% coomassie brilliant blue R-250을 37°C에서 3시간 이상 반응시키고

20% methanol과 9% acetic acid 혼합액인 destain 용액으로 탈색하고 gel을 굳힌 후 Fujifilm Multi gauge v2.2 프로그램(Fujifilm, Tokyo, Japan)을 이용하여 densitometry를 측정하였다.

(3) Human adiponectin 측정

혈장을 kit내에 존재하는 1X assay buffer로 200배 희석한 다음 Human Adiponectin ELISA kit (Millipore, MA, USA)를 이용하여 측정하였다.

(4) Human ApoB100와 ApoB48 측정

혈장을 0.02 M PBS (pH 7.0-7.2)로 1000배 희석한 다음 Human Apolipoprotein-100 ELISA kit (USCNK, WUHAN, China)를 이용하여 측정하였고 혈장을 kit내에 존재하는 buffer solution으로 100배 희석한 다음 Human Apolipoprotein-48 ELISA kit (Shibayagi, Gunma, Japan)를 이용하여 측정하였다.

4) 통계 분석

오메가-3 지방산을 투여한 군과 위약을 투여한 군 간의 기저치를 비교하기 위해 독립표본 T 검정(student *t*-test)을 이용하여 분석하였고 약물 투여 전후의 변화를 비교하기 위해 대응 표본 T 검정(paired *t*-test)을 이용하여 분석하였다. 분석에 앞서 변수들의 정규성 검정을 시행하였으며 정규분포를 보여 모수 검정을 시행하였다. 모든 자료는 평균 \pm 표준편차로 기술하였고 *P* value가 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의수준으로 정의하였으며 통계 분석은 SPSS 18.0 프로그램을 이용하였다(SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

결 과

1. 대상환자의 임상 및 생화학적 특징(Baseline characteristics)

연구 조건에 맞는 환자 중에서 사전 동의 하에 총 28명의 환자가 참여하여 각 군으로 배정되어 12주간 연구의 전 과정을 마쳤다. 연구 진행 중 투약과 관련된 심각한 부작용은 나타나지 않았다. 나이, 당뇨병의 유병기간, 키, 몸무게, 공복시 혈당, 콜레스테롤 수치 등 두 군 간의 치료 전 특성은 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 환자들은 경구 혈당 강하제를 두 가지 이상 투약하고 있었고 이중에서는 인슐린 치료를 하는 환자도 포함되어 있었다. 투약군의 평균연령은 58.9 ± 7.8 세이고 당뇨병의 평균 유병기간은 8.6 ± 3.4 년, 공복시 혈당은 140.6 ± 36.3 mg/dL, 당화혈색소는 $7.4 \pm 0.8\%$ 이었다(Table 1).

2. 공복시 혈당, 당화혈색소의 변화 및 콜레스테롤 수치의 변화

12주간의 투약기간이 지난 후 측정된 두 군의 혈액 검사에서는 당화혈색소는 투약기간 동안 의미 있는 차이가 없었다. 공복시 혈당은 투약군에서 139.81 ± 37.31 mg/dL에서 170.75 ± 51.48 mg/dL로 의

미 있게 증가하였고($P = 0.011$) 대조군에서는 142.5 ± 9.9 mg/dL에서 137.3 ± 19.97 mg/dL로 감소하였으나 통계적인 의미는 없었다($P = 0.532$). 콜레스테롤 수치의 변화를 살펴보면 투약군에서 중성지방이 280.8 ± 37.9 mmol/L에서 191.6 ± 70.1 mmol/L로 유의하게 감소하였다($P = 0.001$). 그러나 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL), LDL 콜레스테롤 수치는 투약군과 대조군에서 모두 유의한 변화를 나타내지 않았다(Table 2).

3. sdLDL 콜레스테롤의 변화

sdLDL 콜레스테롤은 투약군에서는 $43.53 \pm 11.26\%$ 에서 $32.29 \pm 10.46\%$, 대조군에서는 $41.1 \pm 4.72\%$ 에서 $37.0 \pm 7.07\%$ 로 감소하였으며 투약군에서는 통계학적으로 유의하게 감소하는 것을 확인할 수 있었다(각각 $P = 0.001$, $P = 0.096$) (Fig. 2A).

4. 아디포넥틴 및 apoB의 변화

아디포넥틴은 투약군에서는 유의한 차이가 없었으나 대조군에서 통계적으로 의미 있게 감소하였다(각각 $P = 0.133$, $P = 0.002$) (Fig. 2B). 또한 apoB100은 투약군과 대조군 모두에서 유의하게 감소하였고(각각 $P = 0.038$, $P = 0.005$) (Fig. 2C), apoB48은 투약군에서는 감소하였으나 대조군에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(각각 $P = 0.009$, $P = 0.074$) (Fig. 2D).

고 찰

오메가-3 지방산을 투여하기 전에는 두 군 간의 공복시 혈당차이는 없었으나($P = 0.827$) 12주간 오메가-3 지방산을 복용한 군에서 공복시 혈당이 증가된 결과를 보였다($P = 0.011$). 당화혈색소는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 당뇨병환자에게 오메가-3 지방산을 투여하였을 때 혈당 변화에 대한 의견은 다양하며 Friedberg 등[8]의 메타분석에 따르면 제2형 당뇨병환자가 오메가-3 지방산을 복용하였을 때 제1형 당뇨병환자에 비해 공복시 혈당이 증가하였다. 또한 오메가-3 지방산을 하루 3 g 이하로 섭취하였을 때에는 혈당의

Table 1. Baseline characteristics of subjects

Parameter	Omega-3 fatty acids (n = 17, male = 7)	Placebo (n = 11, male = 2)
Age (years)	58.9 ± 7.8	59.6 ± 7.9
Body weight (kg)	67.4 ± 11.5	64.2 ± 10.9
Height (cm)	160.7 ± 9.5	158.8 ± 8.1
Duration of diabetes (years)	8.6 ± 3.4	11.3 ± 5.6
Fasting plasma glucose (mg/dL)	140.6 ± 36.6	142.5 ± 9.9
HbA1c (%)	7.4 ± 0.8	7.2 ± 0.8
Total cholesterol (mmol/L)	219.5 ± 37.9	243 ± 38.6
Triglyceride (mmol/L)	280.0 ± 38.6	279.4 ± 55.4
High density lipoprotein cholesterol (mmol/L)	42.1 ± 38.6	44.3 ± 8.7
Low density lipoprotein cholesterol (mmol/L)	127.0 ± 32.3	139.3 ± 28.1

The 2 groups did not differ significantly with regard to any of these variables in student *t*-tests. All values were expressed as mean \pm standard deviation.

Table 2. Changes of metabolic parameters from baseline to week 12 in the omega-3 fatty acids and placebo group

Parameter	Omega-3 fatty acids (n = 17)		Placebo (n = 11)	
	Baseline	12 weeks	Baseline	12 weeks
Fasting plasma glucose (mg/dL)	139.81 ± 37.31	$170.75 \pm 51.48^*$	142.5 ± 9.9	137.3 ± 19.97
HbA1c (%)	7.4 ± 0.8	7.7 ± 0.9	7.2 ± 0.8	7.2 ± 0.6
Total cholesterol (mmol/L)	219.5 ± 37.9	217.2 ± 41.7	243 ± 38.6	251.7 ± 41.7
Triglyceride (mmol/L)	280.0 ± 37.9	$191.6 \pm 70.1^*$	279.4 ± 55.4	333.3 ± 140.7
HDL (mmol/L)	42.1 ± 8.7	41.0 ± 70.1	44.3 ± 8.7	43.8 ± 6.7
LDL (mmol/L)	127 ± 32.3	134 ± 37.1	139.3 ± 28.1	145.1 ± 42.9

HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol. *Statistical significance test was done by paired *t*-test vs. baseline ($P < 0.05$).

변화 없이 중성지방을 개선시켰다는 보고도 있지만[8] 3 g 이하로 복용하였을 때에도 당뇨병환자의 혈당이 증가했다는 보고도 있었다[23]. 오메가-3 지방산을 복용하게 되면 체내 포도당 이용률을 감소시키거나 간에서 유리 지방산의 섭취를 증가시켜 중성지방을 낮추면서 간내 포도당 합성을 증가시키는 결과라 생각되고 있다[24].

당뇨병환자에서 혈청 LDL 콜레스테롤 수치는 정상인과 비교하여 수치에는 차이가 없으나 sdLDL 콜레스테롤이 증가되어 있어 심혈관 질환의 위험성이 높은 것으로 알려져 있으며, sdLDL 콜레스테롤은

심혈관질환을 예측하는 인자로 각광받고 있다[25]. 오메가-3 지방산을 투여하여 콜레스테롤의 변화를 측정한 여러 연구에서 중성지방을 감소시키는 효과는 입증되었으나 LDL 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤에 대한 효과는 연구마다 차이가 있는 것으로 알려져 있으며[26] 당뇨병환자만을 대상으로 sdLDL 콜레스테롤의 변화를 본 연구는 그리 많지 않다. 본 연구에서는 초원심분리방법을 이용하여 sdLDL 콜레스테롤을 정량화하여 약물투여 전후의 변화를 비교 분석하였으며 투약군과 대조군에서 약물 복용 전후의 혈청 LDL 콜레스테롤 수치는 유의한 변화가 없었으나 sdLDL 콜레스테롤은 투약군에서 유의한 감소를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 이는 오메가-3 지방산을 복용하였을 때 중성지방을 감소시킬 뿐만 아니라 sdLDL 콜레스테롤을 감소시켜 심혈관질환의 위험도를 감소시키는 효과를 기대

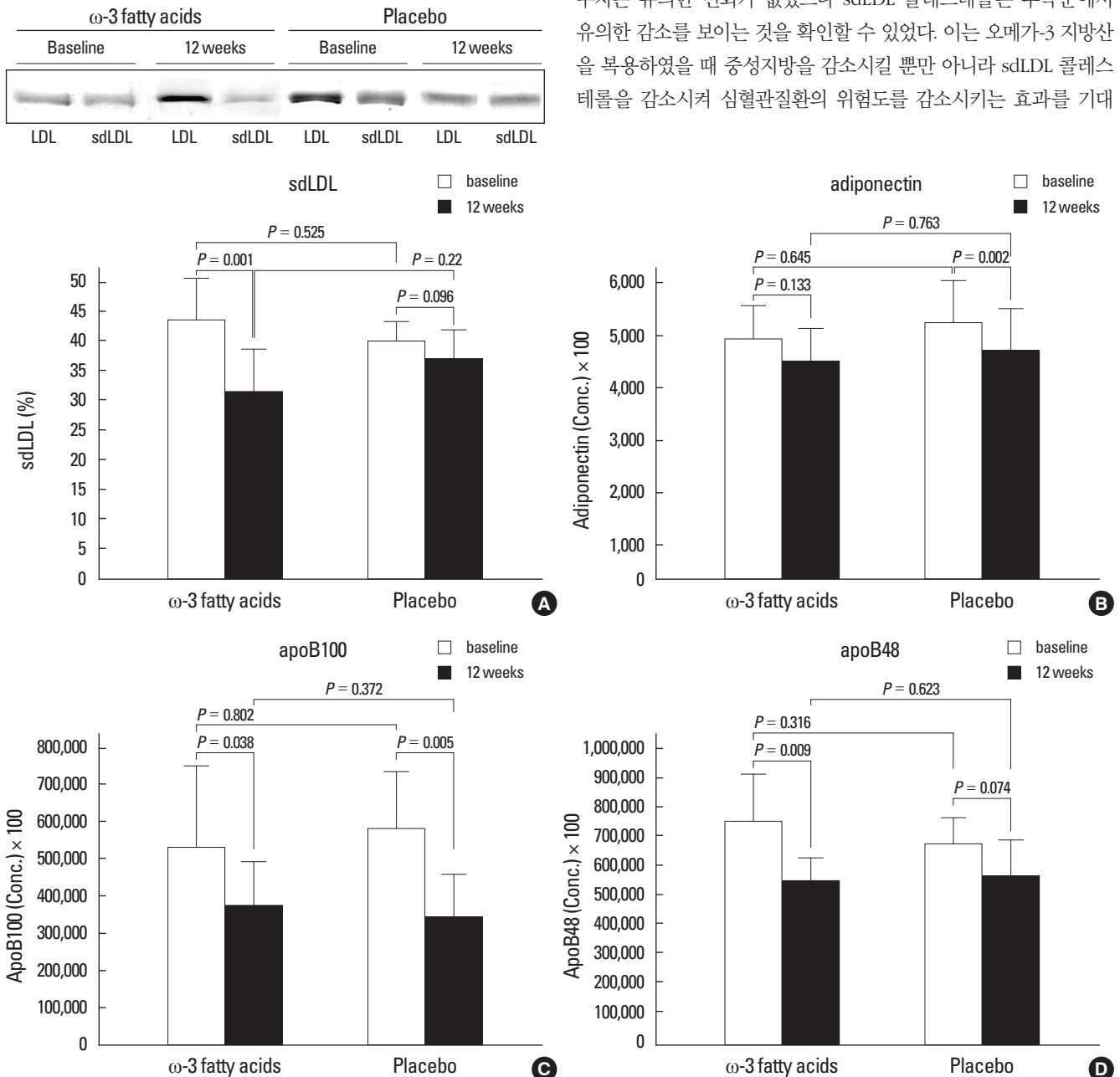


Fig. 2. The effects of sdLDL (A), adiponectin (B), apoB100 (C) and apoB48 (D) in type 2 diabetic patients with omega-3 fatty acids. sdLDL, apoB100 and B48 were significantly decreased after 12 weeks treatment with omega-3 fatty acids. Adiponectin values were not changed.

할 수 있다는 결과를 보여주었다.

ApoB는 Quebec Cardiovascular Study에서 심혈관 질환이 없는 2000명 이상의 남자환자를 대상으로 5년간 관찰하였을 때 아포지단백이 증가되어 있으면 심혈관 질환이 1.4배 증가하는 것을 보여주었으며 이후 13년간 관찰하였을 때 sdLDL 콜레스테롤 증가와 더불어 apoB가 증가되어 있을 때 심혈관 질환 발생이 더욱 증가하였다. 또한 혈청 LDL 콜레스테롤이 증가되어 있으나 apoB가 낮으면 심혈관 질환의 위험도가 증가하지 않았지만 apoB가 증가되어 있으면 2배 이상 증가하는 것을 보고하면서 apoB의 중요성이 대두되었다[27, 28]. apoB는 apoB100과 apoB48로 크게 나눌 수 있으며 인체 내에서 apoB100은 간에서 만들어져 VLDL, IDL, LDL 콜레스테롤에서 나타나며 apoB48는 장에서 만들어져 킬로마이크론(chylomicron, CM) 또는 remnant 로 나타난다[29]. 투약군과 대조군에서 apoB100은 감소하였으나(각각 $P = 0.038$, $P = 0.005$) apoB48은 투약군에서만 유의하게 감소하였고($P = 0.009$) 대조군에서는 감소하는 경향을 보였지만 통계적 유의성을 가지지 못하는 결과를 보였다. 이전에 발표된 연구결과를 살펴보면 fluvastatin 80 mg/day를 투여하는 환자 와 fluvastatin 80 mg/day와 오메가-3 지방산 4 g/day를 병용 투여한 경우, 두군 모두 apoB100과 apoB48이 감소하였으나 apoB48이 병용 투여한 경우에 단독투여에 비해 유의하게 감소한 보고가 있었다[11]. 이는 오메가-3 지방산을 복용하면서 간에서의 VLDL 합성을 감소시켜 킬로마이크론의 감소를 초래하였던 것으로 생각되고 있으며 [30] 투약군에서 apoB48이 감소한 본 연구의 결과를 뒷받침하는 것으로 사료된다.

아디포넥틴은 비만환자에서 측정하면서 연구가 시작되었으며 아디포넥틴이 감소한 경우 인슐린 저항성을 증가시키고 고혈압, 이상지질혈증을 악화시켜 관상동맥질환의 발생을 증가시킨다는 여러 보고가 있었으며 저아디포넥틴혈증이 동맥경화증의 위험인자로 인정되고 있다[31]. 본 연구에서는 투약군에 비해 대조군에서 아디포넥틴이 유의하게 감소하는 결과를 보여주었는데 약물투여기간 동안 아디포넥틴을 증가시킬 수 있는 체중 감소나 당화혈색소 변화는 없었다. 비만하지 않은 건강한 사람을 대상으로 오메가-3 지방산이 많이 함유되어 있는 생선을 많이 섭취한 경우 아디포넥틴이 증가하는 결과를 보여주는 연구가 있었으며[32] 환자수와 기간에 있어서의 본 연구의 제한점을 고려한다면 오메가-3 지방산을 장기간 복용했을 때 당뇨병환자에서도 아디포넥틴을 증가시키지는 못하더라도 아디포넥틴의 감소를 예방하는 효과를 기대해 볼 수도 있을 가능성을 배제하지 못한다.

연구는 짧은 기간 동안 작은 수의 환자군을 대상으로 이루어져 여러 가지 제한점을 갖고 있으나, 오메가-3 지방산 복용 후 중증형성을 증가시킬 수 있는 sdLDL 콜레스테롤 감소와 apoB48 감소를 확인할 수 있었다. 향후 더 많은 환자들을 대상으로 당뇨병 유병기간에 따라 장기간 연구를 시행한다면 오메가-3 지방산 복용 후 심혈관질

환의 예방 효과를 기대할 수 있겠다.

요 약

배경: 생선기름에 다량 함유된 오메가-3 지방산은 심혈관질환 발생을 감소시키는 것으로 알려져 있으며 그 기전은 명확하지 않으나 작고 치밀한 저밀도 지단백 콜레스테롤(small dense low-density lipoprotein cholesterol, sdLDL) 분획과 아디포넥틴, 아포지단백B (apolipoprotein B, apoB) 등에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. 당뇨병환자에서는 다양한 결과를 보이고 있어 본 연구에서는 고중성지방혈증을 동반한 제2형 당뇨병환자에 오메가-3 지방산(Omacor®)을 투여하였을 때 sdLDL 콜레스테롤 분획, 아디포넥틴, apoB의 변화를 관찰하고자 하였다.

방법: 환자 28명을 대상으로 연구를 진행하였고 대상 환자군의 평균연령은 58.9 ± 7.8 세이고 당뇨병의 평균 유병기간은 8.6 ± 3.4 년, 당화혈색소는 $7.4 \pm 0.8\%$ 이었다. 대상 환자는 무작위로 선택되어 12주간 오메가-3 지방산 4 g/day를 투여 받았고 모든 피험자는 약물 투여 전, 투여 12주 후에 sdLDL 콜레스테롤, 아디포넥틴, apoB100, apoB48을 측정하였다.

결과: 오메가-3 지방산을 12주간 복용한 군에서 sdLDL 콜레스테롤 분획은 11% 감소하였으며($n = 17$, $P = 0.001$) 대조군에서는 4% 감소하였다($n = 11$, $P = 0.095$). 투약군에서 중성지방은 유의하게 감소하였으나($P = 0.001$) 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 유의한 변화가 없었고, apoB100, apoB48이 유의하게 감소하였으며(각각 $P = 0.038$, $P = 0.009$) 공복시 혈당은 증가하였으나($P = 0.011$) 당화혈색소 변화는 관찰되지 않았다. 투약군에서는 아디포넥틴은 유의한 변화가 관찰되지 않았으나($P = 0.133$) 대조군에서는 아디포넥틴이 감소하는 결과를 보였다($P = 0.002$).

결론: 오메가-3 지방산은 고중성지방혈증을 보이는 제2형 당뇨병환자에서 사용되는 약제로 중성지방을 감소시키면서 sdLDL 콜레스테롤, apoB48을 감소시키는 효과가 있어 동맥경화질환의 질환을 예방하는 효과를 기대할 수 있겠다.

참고문헌

1. Xiao YF, Sigg DC, Leaf A: The antiarrhythmic effect of n-3 polyunsaturated fatty acids: modulation of cardiac ion channels as a potential mechanism. *J Membr Biol* 206:141-154, 2005
2. Engelbrecht AM, Engelbrecht P, Genade S, Niesler C, Page C, Smuts M, Lochner A: Long-chain polyunsaturated fatty acids protect the heart against ischemia/reperfusion-induced injury via a MAPK dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol* 39:940-954, 2005
3. Harrison N, Abhyankar B: The mechanism of action of omega-3 fatty acids in secondary prevention post-myocardial infarction. *Curr Med Res Opin*

- 21:95-100, 2005
4. Geelen A, Brouwer IA, Zock PL, Katan MB: Antiarrhythmic effects of n-3 fatty acids: evidence from human studies. *Curr Opin Lipidol* 15:25-30, 2004
5. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 106:2747-2757, 2002
6. Connor WE: Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 71:171S-175S, 2000
7. Gadi R, Samaha FF: Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 7:228-234, 2007
8. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE: Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 21:494-500, 1998
9. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF: Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care* 23:1407-1415, 2000
10. Walldius G, Jungner I: The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy—a review of the evidence. *J Intern Med* 259:493-519, 2006
11. Valdivielso P, Rioja J, García-Arias C, Sánchez-Chaparro MA, González-Santos P: Omega 3 fatty acids induce a marked reduction of apolipoprotein B48 when added to fluvastatin in patients with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol* 8:1, 2009
12. Yamauchi T, Hara K, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Froguel P, Nagai R, Kadowaki T: Dual roles of adiponectin/Acrp30 in vivo as an anti-diabetic and anti-atherogenic adipokine. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 3:243-254, 2003
13. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, Kobes S, Tataranni PA, Hanson RL, Knowler WC, Lindsay RS: Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 26:1745-1751, 2003
14. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1930-1935, 2001
15. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE: Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 46:459-469, 2003
16. Menzaghi C, Trischitta V, Doria A: Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 56:1198-1209, 2007
17. Laurent S, Boutouyrie P, Smar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37:1236-1241, 2001
18. Neschen S, Morino K, Rossbacher JC, Pongratz RL, Cline GW, Sono S, Gillum M, Shulman GI: Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent mechanism in mice. *Diabetes* 55:924-928, 2006
19. Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O, Rossmeisl M, Hosseinzadeh-Attar MJ, Hensler M, Ruzickova J, Kopecky J: Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia* 49:394-397, 2006
20. Guebre-Egziabher F, Rabasa-Lhoret R, Bonnet F, Bastard JP, Desage M, Skilton MR, Vidal H, Laville M: Nutritional intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio increases adiponectin concentration and fatty acid oxidation in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr* 62:1287-1293, 2008
21. Lara JJ, Economou M, Wallace AM, Rumley A, Lowe G, Slater C, Caslake M, Sattar N, Lean ME: Benefits of salmon eating on traditional and novel vascular risk factors in young, non-obese healthy subjects. *Atherosclerosis* 193:213-221, 2007
22. Kratz M, Swarbrick MM, Callahan HS, Matthys CC, Havel PJ, Weigle DS: Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma total and high-molecular-weight adiponectin concentrations in overweight to moderately obese men and women. *Am J Clin Nutr* 87:347-353, 2008
23. 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
24. Malasanos TH, Stacpoole PW: Biological effects of omega-3 fatty acids in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 14:1160-1179, 1991
25. Koba S, Hirano T, Yoshino G, Sakai K, Sakaue T, Adachi M, Katagiri T: Remarkably high prevalence of small dense low-density lipoprotein in Japanese men with coronary artery disease, irrespective of the presence of diabetes. *Atherosclerosis* 160:249-256, 2002
26. Nettleton JA, Katz R: n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc* 105:428-440, 2005
27. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriege P, Bernard PM, Despres JP, Lamarche B: Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:553-559, 2005
28. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP, Lamarche B: Apolipoprotein-B, low-density lipoprotein cholesterol, and the long-term risk of coronary heart disease in men. *Am J Cardiol* 97:997-1001, 2006
29. Kim E, Young SG: Genetically modified mice for the study of apolipoprotein B. *J Lipid Res* 39:703-723, 1998
30. Hogue JC, Lamarche B, Tremblay AJ, Bergeron J, Gagne C, Couture P: Evidence of increased secretion of apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in subjects with type 2 diabetes. *J Lipid Res* 48:1336-1342, 2007
31. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100:2473-2476, 1999
32. Kondo K, Morino K, Nishio Y, Kondo M, Fuke T, Ugi S, Iwakawa H, Kashiwagi A, Maegawa H: Effects of a fish-based diet on the serum adiponectin concentration in young, non-obese, healthy Japanese subjects. *J Atheroscler Thromb* 17:628-637, 2010