

Omega-3 불포화지방산과 부정맥



아주대학교 의과대학 내과학교실 황 교 승

서론

Omega-3 불포화 지방산(omega-3)에 대해 사람들이 관심을 갖게 된 것은 1970년대에 덴마크 과학자들이 그린란드 에스키모, 즉 이누이트(Inuit)의 심혈관질환에 의한 사망률이 평균보다 현저히 낮은 점을 발견한 후 그 이유로 그들의 주식인 해산물에 함유된 풍부한 omega-3 (하루 약 400 g)의 섭취 때문이라고 보고한 이후이다.¹ 세계적인 장수 국가인 일본에서도 생선 섭취가 특히 많은 오키나와 주민들의 심혈관질환에 의한 사망률이 다른 지역에 비해 현저히 낮게 나타나 omega-3와 심혈관질환 사이에 밀접한 연관성이 있다는 사실을 보다 뒷받침해 주었다.²

최근까지의 여러 연구 결과를 종합해 보면 omega-3는 심혈관질환을 1차, 2차적으로 예방할 수 있고, 심혈관질환 환자의 사망률도 낮출 수 있으며, 특히 여러 부정맥 발생의 예방에도 효과가 있는 인간의 몸에 매우 이로운 영양분이다.

본문에서는 omega-3가 어떤 물질인지, 또한 어떤 기전에 의해 심혈관질환 특히 부정맥 발생의 예방에 도움을 주는지에 대해 최근의 연구 결과들을 중심으로 기술해 보고자 한다.

Omega-3란?

자연에 존재하는 지방산(fatty acid)은 지방산의 측쇄(side chain)에 붙어 있는 이중 결합(double bond)의 수에 따라 포화(saturated), 단일불포화(monounsaturated), 다가불포화(polyunsaturated) 지방산 3종류로 나뉜다. 여기에 수소(hydrogenation)라는 공정으로 다가불포화 지방산에 수소 이온을 첨가하면 'trans fat' 즉, 흔히 트랜스 지방이라는 제4의 지방을 인위적으로 만들 수 있다.

다가불포화 지방산은 다시 여기서 언급하고자 하는 omega-3 지방산과 omega-6 지방산으로 나뉜다. 우리가 먹는 음식 중에 가장 흔한 omega-6 지방산은 동물 살코기에 있는 arachidonic acid와 옥수수유, 해바라기유, 식용유, 씨앗과 호두 등 견과류에서 발견되는 linoleic acid이다. Omega-3가 많이 들어있는 대표적인 음식은 eicosapentaenoic acid (EPA)와 docosahexaenoic acid (DHA)를 함유한 등푸른 생선과 α -linolenic acid (ALA)를 함유한 들기름이고, ALA는 다시 desaturase에 의해 EPA와 DHA로 전환될 수 있다.

Omega-3와 omega-6에서 생성되는 eicosanoid는 leukotriene, prostaglandin, thromboxane과 같은 생리활성 물질을 일컫는다. Omega-6에서 생성된 eicosanoid는 일반적으로 proinflammatory, proaggregatory 기능을 하고, omega-3에서 생기는 eicosanoid는 주로 항염증 작용, 혈소판 응집 억제 작용을 한다. 염증은 죽종(atheroma)의 형성과 plaque의 파열에 관여하는 주요 기전으로 이는 허혈성 심질환을 비롯한 심혈관질환을 일으키는 주요 원인이 된다. 따라서 omega-3의 심혈관질환에 대한 효과를 증명하기 위해 C-반응성 단백(C-reactive protein), interleukin (IL)-6, E-selectin, 종양괴사인자(tumor necrosis factor)와 같은 염증 표지자를 이용하기도 한다.³

Omega-3와 심실성 빈맥

심장 돌연사의 80~90%는 심실세동, 심실빈맥 등 심실성 빈맥에 의해 발생한다.⁴ Siscovick 등이 처음으로 보고한 후향적 연구에서 omega-3의 섭취와 심장 돌연사와는 역 상관관계에 있다는 것이 밝혀졌고,⁵ 이 결과는 그 후 시행된 2개의 다른 전향적 코호트 연구^{6,7}와 65세 이상의 고령층을 대상으로 한 다른 연구에서 증명되었다.⁸

각 연구의 결과들을 종합해 보면 주 1~2회 omega-3가 풍부하게 함유된 생선을 섭취할 경우 심장 돌연사의 위험을 42~50%까지 줄일 수 있는 것으로 나타났다. 이후 2,033명의 남성 심근경색 환자들을 대상으로 무작위로 추출하여 조사한 결과 매주 omega-3를 함유한 생선을 섭취한 군이 섭취하지 않은 군보다 총 사망률이 29% 낮은 것으로 보고되었다. 이 때 비치명적(nonfatal) 심근경색의 재발률은 두 군 사이에 차이가 없어 총 사망률의 차이는 omega-3의 항부정맥 효과에 의한 것으로 추정되었다.⁹

또한 급성기를 지난 심근경색 환자 11,324명의 환자를 대상으로 한 다른 연구에서도 850 mg의 EPA와 DHA 복합제를 복용한 군에서 복용하지 않은 군에 비해 돌연사가 45% 적게 발생하였다고 보고하였다. 이때도 두 군 사이에 비치명적 심근경색이나 뇌졸중의 발생에는 차이가 없었다고 한다. 시간 경과에 따른 omega-3의 효과를 보면 총 사망률은 치료 3개월 만에, 돌연사는 4개월째에 의미 있게 감소하였다. 또한 omega-3의 돌연사에 대한 예방 효과는 좌심실 구혈률이 40% 이하인 군에서 50% 이상인 군보다 더 효과적이었다.¹⁰

체내제세동기(implantable cardioverter defibrillator, ICD)의 등장으로 심실성 빈맥에 의한 돌연사 발생에 대한 omega-3의 효과를 보다 객관적으로 관찰할 수 있게 되었는데, 이전의 연구들과는 다른 결과도 나왔다. Raitt 등이 처음으로 200명의 ICD 환자를 대상으로 매일 1.8 g의 어유(fish oil, EPA+DHA 1.3 g)를 섭취한 군과 올리브유를 섭취한 대조군으로 나누어 12개월간 관찰한 결과 어유 군에서 심실성 빈맥 재발률이 66%였고, 대조군에서는 43%로 오히려 의미 있게 낮게 나왔다.¹¹

이어 18개의 미국 의료기관에서 400명의 ICD 환자를 대상으로 시행한 FAAT (Fatty Acid Arrhythmia Trial) 연구에서는 매일 어유 4 g (EPA+DHA 2.6 g)을 섭취한 군에서 올리브유를 섭취한 대조군에 비해 심실성 빈맥이나 사망이 시기적으로 더 늦게 발생하는 경향이 있었으며 ($p=0.057$), 적어도 11개월 이상 연구에 참가한 환자를 대상으로 했을 때는 통계적으로 의미 있게 어유의 항부정맥 효과가 좋았다($p=0.034$).¹²

유럽에서 진행된 3번째 연구인 SOFA (Study on Omega-3 Fatty Acid and Ventricular Arrhythmia)에서는 546명의 ICD 환자를 대상으로 하였으며, 어유를 매일 2 g (EPA+DHA 0.9 g) 섭취한 군과 해바라기유를 섭취한

대조군을 비교했을 때 12개월간 관찰한 결과 심실성 빈맥과 사망 발생률이 각각 30%, 33%로 두 군간에 차이가 없었다.¹³

이렇게 연구마다 결과가 다른 이유를 한마디로 설명할 수는 없지만 FAAT 연구의 경우 어유 섭취량이 다른 두 연구에 비해 2배 가량 많았고, ICD 환자의 기저 질환이 심근경색 등 허혈성 심질환이 많았지만 심근비대, 판막 질환 같은 비허혈성 심질환과 긴QT 증후군, 브루가다 증후군(Brugada syndrome)과 같은 이온통로병(ion channelopathy)도 같이 포함된 점도 결과에 영향을 주었을 것으로 추측할 수 있다. 실제로 FAAT와 SOFA 연구에서 심근경색 등 허혈성 심질환 환자만 따로 분석했을 때는 어유가 더 효과가 있는 것으로 나타났다.

Omega-3와 심방세동

평균 연령이 72.8세인 65세 이상 4,815명을 대상으로 한 코호트 연구에서 12개월간 관찰한 결과 어유를 섭취한 군에서 심방세동의 발생률이 의미 있게 낮았다고 보고되었다.¹⁴ 반면에 환자의 평균 연령이 56세로 훨씬 젊었던 다른 연구에서는 47,949명을 평균 5.7년간 비교 관찰하였을 때 어유를 섭취한 군에서 오히려 심방세동의 발생이 의미 있게 증가하는 결과를 보였다.¹⁵

이렇게 연령에 따른 어유의 효과가 다른 이유를 살펴보면 젊은 연령에서 발생하는 심방세동의 20~45%는 고혈압이나 당뇨병이 없고 구조적 심질환이 없는 환자에서 발생하며,¹⁶ 심장 구조가 정상인 환자에서 발생하는 심방세동은 부교감신경(미주신경) 활성도의 항진과 밀접한 관련이 있는데 omega-3는 부교감신경의 활성도를 항진시키는 효과가 있으므로¹⁷ 어유를 젊은 환자가 섭취했을 때는 오히려 심방세동의 발생을 조장시킨다고 할 수 있다.

반대로 미주신경 긴장(vagal tone)이 감소되어 있는 노령에서는 같은 기전으로 어유가 심방세동의 발생을 예방할 수 있다. 또한 노령에서 발생하는 심방세동은 구조적 심장 질환, 전신 염증, 심방 섬유화, 혈액학 손상 등 여러 기저 질환과 연관되어 있으므로 앞에서 언급된 omega-3의 항염증 효과가 심방세동을 예방하는 데 주요 기전으로 작용했을 것이다. 관상동맥우회로 수술을 받은 환자를 대상으로 한 연구에서도 850 mg의 EPA+DHA를 수술 전 5일 동안과 수술 후 퇴원할 때까지 복용시킨 결과 수술 후 발생하는 심

방세동을 효과적으로 예방할 수 있는 것으로 나와 이 경우에도 수술로 인한 전신 염증 반응에 omega-3의 항염증 효과가 적절히 반응한 결과라 할 수 있다.¹⁸

부정맥에 대한 Omega-3의 작용 기전

세포 단계에서 omega-3의 항부정맥 기전은 나트륨, 칼륨, 칼슘 전류(current)의 억제, 근장그물(sarcoplasmic reticulum)에 있는 ryanodine 수용체의 차단에 의한 칼슘 방출의 방해, 나트륨-칼슘 교환 전류(sodium-calcium exchanger current)의 방해, connexin에 의한 세포간 정보교환(communication)의 방해, 교감신경 베타 수용체의 반응을 감소시키고, protein kinase A와 calmodulin kinase II의 작용을 차단하는 등 여러 기전이 모두 해당된다.¹⁹

결론

Omega-3는 심혈관질환, 심장 돌연사, 부정맥 등 질환의 예방 및 치료에 효과가 있는 것으로 밝혀졌으며, omega-3가 풍부하게 함유된 고등어와 같은 등푸른 생선을 1주일에 2회 이상 섭취하거나 EPA+DHA 복합 제제를 매일 1g 복용할 것을 권장한다. 들깨 기름 등 식물성 기름에 많이 함유된 ALA는 흔히 상식적으로 omega-3의 한 종류이기 때문에 심혈관질환의 예방에 효과적이라 알려져 있으나, 아직까지 체계적이며 대규모로 연구되어 보고된 바가 없다. 우리나라나 일본에서는 흔히 접할 수 있는 음식이므로 향후 이에 대한 광범위하고 체계적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

1. Bang HO, Dyerbert J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. In: Draper H, ed. *Advances in Nutrition Research*. NewYork, NY: Plenum Press;1980:1-22.
2. Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, Miyatake T, Hamamoto T, Goto K, Motonaga E, Izumikawa H, Hirata H, Ebihara A. Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular diseases. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1982;28:441-453.
3. Defilippis AP, Sperling LS. Understanding omega-3's. *Am Heart J*. 2006;151:564-570.
4. Green HL. Sudden arrhythmic cardiac death: mechanisms,

resuscitation and classification: the Seattle perspective. *Am J Cardiol*. 1990;65:4B-12B.

5. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, Bovbjerg V, Arbogast P, Smith H, Kushi LH, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA*. 1995;274:1363-1367.
6. Albert CM, Hennekens CH, O' Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, Ruskin JN, Manson JE. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA*. 1998;279:23-28.
7. Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, Stampfer MJ, Willett WC, Siscovick DS, Rimm EB. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;111:157-164.
8. Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Siscovick DS; Cardiovascular Health Study. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2003;107:1372-1377.
9. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardia reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet*. 1989;2:757-761.
10. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the result of th Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002;105:1897-1903.
11. Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS, McClelland J, Cook J, MacMurphy K, Swenson R, Connor SL, Gerhard G, Kraemer DF, Oseran D, Marchant C, Calhoun D, Shnider R, McAnulty J. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patient with implantable defibrillator: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:2884-2891.
12. Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX, Cox B, Zhang H, Schoenfeld D; Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005;112:2762-2768.
13. Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, Böcker D, Hauer RN, Wever EF, Dullemeijer C, Ronden JE, Katan MB, Lubinski A, Buschler H, Schouten EG; SOFA Study Group. Effects of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA*. 2006;295:2613-2619.
14. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL,

- Lyles MF, Lefkowitz D, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;110:368-373.
15. Frost L, Vestergaard P. n-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:50-54.
16. Greenlee RT, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:7-14.
17. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, Aarøe J, Toft E, Møller J, Rasmussen K, Dyerberg J, Schmidt EB. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomized controlled trial. *BMJ*. 1996;312:677-678.
18. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, Meo A, Pandozi C, Staibano M, Santini M. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1723-1728.
19. London B, Albert C, Anderson ME, Giles WR, Van Wagoner DR, Balk E, Billman GE, Chung M, Lands W, Leaf A, McNulty J, Martens JR, Costello RB, Lathrop DA. Omega-3 Fatty Acids and Cardiac Arrhythmias: Prior studies and recommendations for future research: a report from the national heart, lung, and blood institute and office of dietary supplements omega-3 fatty acids and their role in cardiac arrhythmogenesis workshop. *Circulation*. 2007;116:e320-e335.