Original Articles Korean Circulation J 1998;28(9):1538-1551

정상 성인, 협심증 및 당뇨병 환자에서 고지방 섭취와 비타민 E 복용이 혈관내피 기능에 미치는 효과

계명대학교 의과대학 내과학교실,[1] 동산병원 영양과,[2]
경북대학교 식품영양학과,[3] 성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 내과학교실[4]
배장호[1] · 김권배[1] · 김기식[1] · 한성욱[1] · 김윤년[1] · 박소영[1]
이인규[1] · 김기영[1] · 남창욱[1] · 허인수[2] · 이희자[3] · 이상민[4]

The Effect of Vitamin E on the Endothelial Function Following a Single High-Fat Meal in Normal Subjects, Patients with Coronary Heart Disease and Patients with Diabetes

Jang Ho Bae, MD[1], Kwon Bae Kim, MD[1], Kee Sik Kim, MD[1], Sung Wook Han, MD[1], Yoon Nyun Kim, MD[1], So Young Park, MD[1], In Kyu Lee, MD[1], Ki Young Kim, MD[1], Chang Wook Nam, MD[1], In Soo Huh[2], Hee Ja Lee, PhD[3] and Sang Min Lee, MD[4]

[1]Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keimyung University, [2]Department of Nutrition, Dongsan Hospital, [3]Department of Food Science and Nutrition, Kyungpook National University, Taegu, [4]Department of Internal Medicine, Masan Samsung Hospital, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Masan, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The hyperlipidemia by a high-fat diet induce the endothelial dysfunction. We have performed this study to determine the relationship between postprandial hypertriglyceridemia and endothelial function and to know the effects of vitamin E on the endothelial function. **Materials and Method** : Endothelial function was measured by flow-mediated brachial artery vasodilation (FMD) as percent diameter changes. We have serially measured lipid profiles and FMD after a meal in normal subjects (10 males, mean : 26 yr), which test was repeated according to types of meal (high-fat, low-fat and high-fat meal with 800 IU vitamin E). The second stage of this study is consisted of 10 patients with coronary artery disease (CAD, mean : 50 yr) and 10 diabetes (DM, mean : 48 yr). **Results** : The serum triglycerides were significantly increased at 2 and 4 hours after a high-fat meal. The FMD was transiently decreased ($p<0.001$) to 7±4% and 7±2% at 2 and 4 hours only after a high-fat meal from 13±4% at fasting state. The FMD was inversely related with postpran-dial hypertriglyceridemia ($r=-0.52$, $p<0.05$). The baseline FMD in patients with CAD and DM were all lower, 9±4% and 10±5% respectively, than 15±2% of normal subjects. The FMD in patients with CAD were improved to 13±4%, 13±4% and 11±6% at 2, 4, and 6 hours after a meal plus vitamin E, respectively. The FMD in diabetic patients were not decreased as same manor in normal subjects. **Conclusion** : The vitamin E can prevent the endothelial dysfunction which is induced by postprandial hypertriglyceridemia in normal subjects and can improve the endothelial dysfunction in patients CAD as well as DM. **(Korean Circulation J 1998; 28(9):1538-1551)**

KEY WORDS : Endothelial dysfunction · Vitamin E · Hypertriglyceridemia.

논문접수일 : 1998년 7월 7일
심사완료일 : 1998년 9월 25일
교신저자 : 김권배, 700 - 310 대구광역시 중구 동산동 194 계명대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (053) 250 - 7423 · 전송 : (053) 250 - 7434
E - mail : k5112@dsmc.or.kr

서 론

관동맥 질환의 주원인은 죽상동맥 경화증이다. 최근 우리나라에서 급격한 증가를 보이는 관상 동맥 질환은 고지방 식이등과 관련이 있는 것으로 알려지고 있다. 이런 고지방 식이 섭취는 혈청 콜레스테롤과 중성 지방을 증가시키고 혈관 내피 기능 이상을 초래하며 결국은 동맥경화 등의 변화를 일으킨다.[1] 이외에도 죽상동맥 경화증을 일으키는 위험인자들로는 고혈압, 흡연, 당뇨병 등이 알려져 있으나 고지혈증 즉, 고콜레스테롤혈증은 혈관내피 세포에서 superoxide와 산소 자유기(O_2 free radical)의 생성을 증가시키고 이것은 일산화질소(NO)를 불활성화시킴으로 인해 혈관 내피 세포 기능장애를 초래한다.[2)3)]

죽상동맥 경화증을 일으키는데 아주 중요한 역할을 하는 산화저밀도지단백은 superoxide 음이온의 생성을 증가시켜 일산화질소를 불활성화시킴으로 인해 혈관 내피 세포 의존성 혈관 이완을 억제하는 효과를 나타낸다고 한다.[4] 그리고 고지방식이 섭취후 일시적으로 증가되는 중성 지방 역시 고콜레스테롤혈증과 비슷한 기전으로 혈관 내피 세포 기능이상을 초래하는 것으로 알려져 있다.[5]

혈관 내피 세포 기능 이상은 혈관의 동맥 경화성 변화의 초기에 나타나고 여러 종류의 관동맥 질환의 위험인자(고콜레스테롤혈증, 고혈압, 당뇨병, 흡연)와 울혈성 심부전이나 죽상동맥 경화증과 관련이 되어 있다는 것 또한 잘 알려져 있는 사실이다.[6-11] 혈관 내피 세포의 기능에 중요한 역할을 담당하고 있는 일산화질소는 acetylcholine, 박동성 혈류, shear stress등에 의해 생성이 촉진되며 이때 생성되는 일산화질소는 guanylate cyclase를 활성화 시켜 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)를 생성하고 이것에 의해 혈관 이완 작용이 직접 일어나게 된다.[12]

한편, 항산화 비타민중의 하나인 비타민 E(α-tocopherol)는 죽상동맥 경화증을 예방하고 내피 세포 기능 이상을 호전시키는 효과가 있다고 알려지고 있다.[13] 이런 죽상동맥 경화증을 예방하는 기전에는 저밀도지단백의 산화 억제, 혈소판의 혈관 내피 세포에 대한 부착과 응집의 감소, 비타민 K 의존성 응고 인자의 억제와 산화저밀도지단백의 기능을 억제하여 혈관 내피 세포에서 endothelin생성을 억제하고 일산화질소가 잘 생성될 수 있도록 하는 것 등이 있다.[14-16] 심지어 심하게 진행된 죽상동맥 경화성 병변에서도 항산화제에 의한 이런 효과가 어느 정도 나타난다고 보고되어 있다.[13]

1992년 Celemajer등[17]은 혈관을 압박시킨후 갑자기 그 압박을 풀었을 때 일시적으로 증가되는 혈류로 만들어지는 shear stress가 혈관 내벽에서 일산화질소를 생성시키므로 혈관 내경이 증가됨을 초음파로 측정하여 혈관 내피 세포 기능을 측정하는 방법을 발표하였다.

최근 초음파의 해상도가 좋아짐에 따라 이 방법을 이용한 연구가 증가되는 추세에 있다. 그러나 국내에서는 이와 같은 연구가 미미한 실정으로 이에 저자는 우선 건강 성인에서 고지방 식이 섭취후 생기는 일시적인 고중성지방 혈증과 혈관 내피 세포 기능의 상관 관계를 최근 개발된 고해상도 초음파를 이용한 방법으로 확인하고자 하였다. 그리고 비타민 E를 동시 투여시 내피 세포 기능의 변화를 알아보고자 하였다. 또 이미 죽상동맥 경화성 병변이 확인된 관동맥 질환 환자와 관동맥 질환의 위험인자중 하나인 당뇨병 환자에서도 고지방 식이 섭취후 비타민 E의 투여가 고지방 식이후 나타난 내피 세포의 기능 이상에 영향이 있는가를 규명하고자 이 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

연구 대상

건강한 성인은 계명대학교 동산의료원에 종사하는 의료인중 고지혈증이나 동맥 경화성 병력이 없는 자원자 10명을 대상으로 하였다. 대상 환자는 각각 10명의 협심증 환자와 당뇨병 환자였으며, 협심증 환자군은 모두 관동맥 조영술로 관동맥의 동맥경화성 병변이 이미 확인된 환자들이었고, 당뇨병 환자군은 최소 5년 이상의 병력이 있는 환자들이었다(Table 1).

정상인 군이나 환자군 모두에서 혈관 내피 세포 기능에 영향을 줄 수 있는 흡연의 기왕력이 있는 경우에는 대상에서 제외하였으며 성별에 의한 오차를 없애기 위해 모두 남자를 대상으로 하였다.

검사 방법

검사전 모든 자원자와 환자에게 충분한 설명과 동의를 얻은 후에 검사를 시행하였다. 건강 성인에서 실험에 이용된 음식은 고지방 식이, 저지방 식이 및 800 IU의 비타민 E(PCCW사, Kirkland, USA)와 고지방 식이를 동

Table 1. Characteristics of the normal subjects and the patients

	Control (n=10)	CAD (n=10)	MD (n=10)	P1	P2
Age (yr)	26± 1	50± 5	48± 8	<0.001	<0.001
Total C (mg/dl)	155±23	224±33	193±41	0.001	0.062
LDL C (mg/dl)	85±24	135±28	114±36	0.004	0.155
HDL C (mg/dl)	47±18	33± 7	39±10	0.08	0.487
TG (mg/dl)	115±70	279±97	162±82	0.001	0.530
FBS (mg/dl)	85±10	105±25	229±74	0.658	<0.001
HR (bpm)	65± 7	76± 8	71± 8	0.019	0.294
BP (mmHg) systolic	117±12	112±18	110±10	0.732	0.576
diastolic	77± 6	74±12	71± 8	0.759	0.386
Brachial artery diameter (mm)	3.59± 0.24	3.86± 0.62	4.07± 0.39	0.461	0.90

All values are mean±SD, C : cholesterol, HDL : high-density lipoprotein, LDL : low-density lipoprotein, TG : triglyceride, HR : heart rate, BP : blood pressure, FBS : fasting blood glucose, bpm : beats per minute.
P1=for comparison of controls and patients with coronary artery disease(CAD)
P2=for comparison of controls and patients with diabetes mellitus(DM)

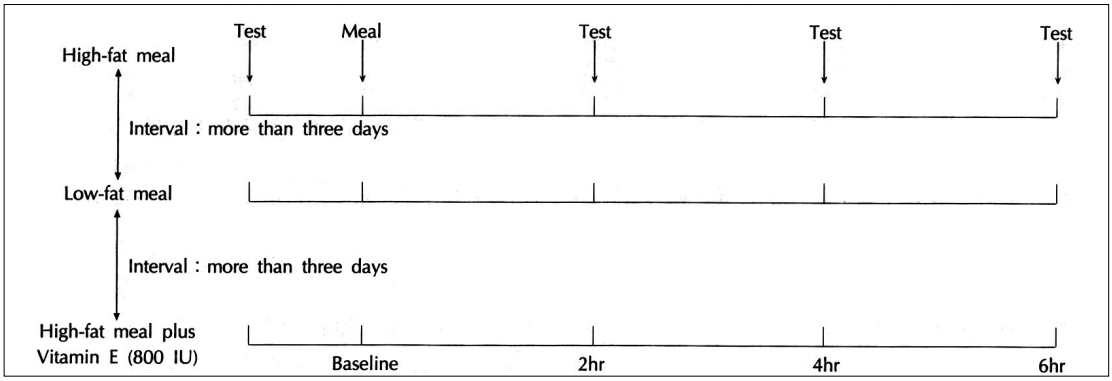

Fig. 1. Schematic diagram of time sequence of test in normal subjects.

시에 섭취하는 세종류로 나누어 시행하였다. 검사전날 저녁 식사후 10시 이후에는 공복을 유지하도록 한 뒤 다음날 아침 8시에 검사를 시작하였으며 식이의 종류를 달리하여 각각 3회의 검사를 실시하였다. 각각의 검사마다 3일 이상씩 간격을 두어 시행하므로써 식이의 영향이 다음 검사에 미치지 않도록 하였다(Fig. 1). 또한 검사를 하는 동안 물 이외에는 어떤 음식도 섭취하지 못하도록 하여 타음식에 의한 영향을 배제하고자 하였다.

공복 상태에서 아침 8시에 혈압, 맥박 및 혈관 내피 세포의 기능을 측정하고 채혈을 실시하여 혈청 총콜레스테롤, 중성 지방, 고밀도 지단백콜레스테롤, 저밀도 지단백콜레스테롤, 혈당과 혈청 비타민 E 농도를 검사하였다. 그후 검사 식이를 섭취시킨 다음 2시간과 4시간이 경과하였을 때 동일한 측정을 반복하였고 식후 6시간이 지났을 때에는 혈관 내피 세포 기능에 대한 검사만 시행하였다.

환자군에서는 검사 식이로 800 IU의 비타민 E와 고지방 식이를 동시에 하도록 하였고 이를 정상인군에서 실시한 비타민 E와 고 지방 식이를 함께 복용한 경우와 비교하였다. 검사는 10시간의 공복 상태에서 아침 8시에 실시하여 식전에 혈압, 맥박, 혈관 내피 기능 검사, 총 콜레스테롤, 중성 지방, 고밀도 지단백콜레스테롤, 저밀도 지단백콜레스테롤과 혈당의 측정을 하였으며 식후 2, 4시간 및 6시간에는 혈관 내피 기능 검사만 시행하였다.

고지방 식이와 저지방 식이의 구성

고지방 식이는 총 778칼로리로 이중 지방이 48 gm으로 총열량의 56%를 차지하였으며 콜레스테롤 함유량이 317 mg인데, 지방의 구성 성분으로는 식용유 5 gm

(45 Cal), 계란 5.6 gm(75 Cal), 치즈 5.2 gm(66.6 Cal), 식빵 2.7 gm(200 Cal), 햄 11 gm(150 Cal), 버터 4.9 gm(44.8 Cal), 샐러드 7.5 gm(71.8 Cal)와 우유 6.3 gm(125 Cal)이다. 저지방 식이는 총 788칼로리로 이중 지방은 4.6 gm으로 총열량의 5%를 차지하였으며 콜레스테롤은 거의 함유되지 않은 식이로 준비를 하였다. 저지방 식이에 포함된 지방은 식빵이 4.0 gm(300 Cal), 쥬스가 0.4 gm(87.4 Cal), 과일이 0.2 gm(47 Cal), 양갱이 0 gm(184 Cal)이고 딸기잼이 0.07 gm(170 Cal)을 차지하였다.

혈관 내피 세포 기능 측정

혈관 내피 세포 기능은 1992년 Celermajer 등이 고안한 방법에 따라 측정하였는데, 이면성 초음파로 상완 동맥 혈관의 내경을 측정하고, 도플러 초음파를 사용하여 혈류의 시간적 속도(time velocity integral)를 측정 후, 초음파 기계에 내장된 소프트 웨어를 사용하여 혈류량을 측정하였다. 이후 혈압계를 사용하여 상완 동맥의 혈류가 없어질 때의 압력보다 60 mmHg정도의 압력을 더 올리고 5분간 기다린 후 혈압계를 0 mmHg로 감압하여 1분 경과시 같은 방법으로 상완 동맥 혈관의 내경, 혈류의 시간적 속도와 상완 동맥 혈류량을 측정하였다. 이상의 방법으로 10시간 이상의 공복 상태, 검사 식이 섭취후 2, 4시간과 6시간째 시간대별로 반복하여 측정을 하였다. 상완 동맥의 직경 검사시 반복 측정을 하게 되는데 계속 같은 부위의 측정을 위해서 처음 측정시 대상군의 상완에 표식을 해두고 초음파상 혈관의 분지와 같은 특정한 부분을 이정표로 하여 항상 일정한 위치에서 일정한 각도로 검사를 하였다. 혈관 내경의 측정시 혈관 내피는 균질한 영상을 얻을 수 없으므로 혈관 중벽과 대칭되는 중벽 사이의 거리를 고해상 초음파로 측정하였고 색채 도플러를 이용하여 상완 동맥을 확인후 색채가 없어지는 시점 즉, 이완기때 측정을 하였다(Fig. 2). 검사에 사용된 초음파 기계는 CFM 800기종(VingMed 사, Norway)이었고 7.5 MHz 탐촉자를 사용하였다. 혈류 의존성 혈관 확장능은 기저 상태의 혈관 내경과 과혈류 때의 혈관내경 증가치의 비로 표시하였다. 또, 혈관 내피 세포 기능 측정의 관찰자내 혹은 관찰자간 변이를 구하기 위하여 처음 측정시 비디오 테이프에 녹화를 한 후, 한달 후 처음 측정을 한 관찰자가 검사 대상군의 정보 없이 한번 더 혈관 직경을 측정하였고, 검사 결과를 모르는 또 다른 초음파 기사에 의해 재차 측정을 반복하였다. 관찰자내 혹은 관찰자간 변이를 구하기 위한 측정은

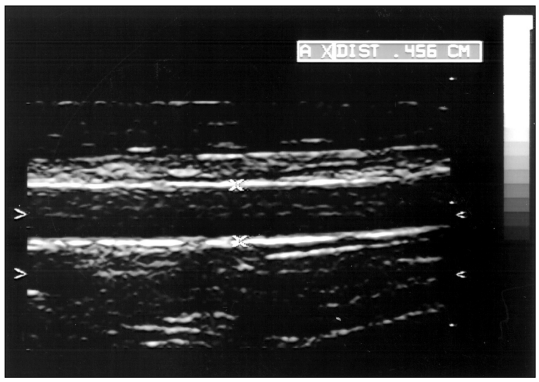

Fig. 2. High-resolution ultrasound of the brachial artery the distance between asterrisks in this case is 0.456 cm, which measures the distance from media to opposite media.

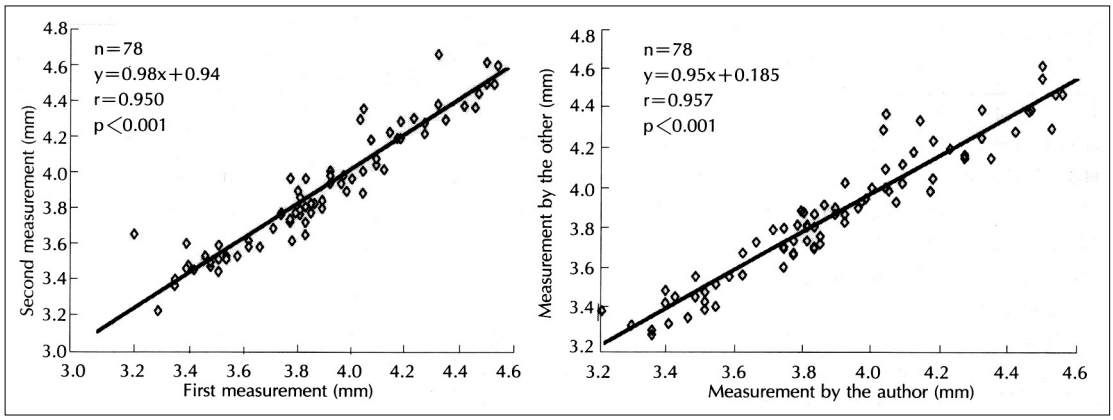

Fig. 3. Graph showing (left) intra-and (right) inter-observer variability in measuring the brachial artery diameter in normal subjects.

건강 성인에서 고지방 식이를 섭취했을 때 혈관 직경을 측정한 80예중 비디오 테이프로 분석이 가능했던 78예를 대상으로 하였다.

혈관 내피 세포의 기능 측정치의 관찰자내(간) 변이

본 연구에서는 고해상도 초음파를 이용하여 기저 상태와 과혈류 때의 혈관 직경의 변화폭을 구하여 혈류 의존성 혈관 내피 세포 기능을 측정하였는데, 이 혈관 내피 세포 기능 측정에 가장 큰 영향을 주는 것은 혈관 직경이므로 혈관 직경 측정의 반복성과 재현성을 확인하기 위하여 관찰자내, 관찰자간 변동 계수와 상관 계수를 구하였다. 혈관 직경을 재측정한 78예의 경우에서 첫 번째 검사시 혈관 직경 측정의 변동 계수는 8.6%이었고 한달 뒤 동일한 검사자가 반복해서 측정한 혈관 직경 측정의 변동 계수는 8.8%였으며, 이들 두 측정간의 상관 계수는 0.950으로 혈관 직경 측정에 있어 반복성은 우수하였음을 알 수 있었다(Fig. 3). 검사 결과를 모르는 또 다른 측정자에 의한 혈관 직경 측정의 변동 계수는 8.6%이고 첫번째 검사자의 측정 결과와의 상관 계수는 0.957로 혈관 직경 측정의 재현성 역시 우수하였음을 알 수 있었다(Fig. 3).

혈청 비타민 E 농도 측정

비타민 E 800 IU를 복용후 실제 혈청내 비타민 E농도 변화 정도를 확인하기 위하여 건강 성인을 대상으로 한 대조군에서 각 검사 식이에 따라 공복시, 식후 2시간과 식후 4시간째 혈청 비타민 E농도를 측정하였다. 비타민 E 투여없이 고지방 식이나 저지방 식이를 섭취한 경우에도 음식으로 인한 비타민 E 농도의 변화 유무를 확인하기 위하여 혈청 비타민 E 농도를 측정하였다.

본 연구에서는 비타민 E중 가장 활성이 강한 α-tocopherol 농도를 측정위해 Hewlett-Packard 1050 series의 High Performance Liquid Chromatography(HPLC) system(Merck사, USA)를 이용하였고 Column은 RP-18(Merck사, USA), 검출기는 UV-visible detector(Merck사, USA)를 사용하였다. Mobile phase를 위해서는 100% methanol과 acetonitrile을 각각 50%씩 혼합하여 사용하였고, 1.2 ml/min의 유속으로 흐르게 한 상태에서 혈청 비타민 E 농도를 측정하였다.

통계 처리

모든 수치는 평균과 표준 편차로 표시하였다. 통계 분석은 SPSS통계 프로그램을 이용하여 p값이 0.05미만일 때 유의한 것으로 간주하였다.

혈액 검사수치의 시간별 변화와 고해상도 초음파상 검사 수치의 시간별 변화비교는 paired t-test를 이용하였고, 각 검사 식이별 고해상 초음파 검사치의 평균간에 차이는 one way ANOVA를 이용하여 분석하였다. 환자군과 대조군간의 연령, 혈액 검사치와 고해상 초음파 검사치의 평균 차이는 t-test를 이용하여 분석하였다.

Table 2. Lipoprotein levels, glucose levels, blood pressure, and heart rate in 10 normal subjects before and after eating test meals

	Baseline			2hr			4hr		
	Hi-fat meal	Lo-fat meal	Hi-fat meal with Vitamin E	Hi-fat meal	Lo-fat meal	Hi-fat meal with Vitamin E	Hi-fat meal	Lo-fat meal	Hi-fat meal with Vitamin E
Total C (mg/dl)	169±45	157±44	155±23	168±36	171±42	156±22	170±42	169±40	157± 25
LDC C (mg/dl)	101±40	89±39	85±24	85±34	100±32	71±27	90±41	100±32	72± 33
HDL C (mg/dl)	47±10	47±13	47±18	44±10	48±14	41± 8	44±11	48±13	40± 9
TG (mg/dl)	103±22	108±64	115±70	192±47*	118±32	219±97*	178±62	103±44	225±133*
Glucose (mg/dl)	79± 9	81±11	85±10	90±16	90±14	90±11	91±12	81±11	94± 8
HR (bpm)	67± 8	62± 5	65± 7	69± 7	65± 6	65± 9	67± 7	67± 9	65± 7
BP (mmHg)									
systolic	117±11	109± 7	117±12	116±12	114±11	110±10	113± 8	112±12	109± 11
diastolic	75±11	70± 8	77± 6	73±10	72± 9	72±10	72± 8	71± 7	67± 8

All values are mean±SD, C : cholesterol, HDL : high-density lipoprotein, LDL : low-density lipoprotein, TG : triglyceride, HR : heart rate, bpm : beats per minute, BP : blood pressure
* : $P<0.05$ compared with baseline and compared with low-fat meal
Hi-fat : high fat, Lo-fat : low fat

식후 증가된 중성 지방치와 초음파상 혈관 확장치의 상관 관계를 알아보기 위하여 상관 분석을 시행하였고, 초음파 검사의 반복성과 재현성을 알아보기 위해서는 상관 분석과 변동 계수 모두를 구하여 비교하였다.

결 과

건강 성인에서 검사 결과

검사전 공복 상태에서 측정된 혈압과 맥박은 정상 상태였으며 고 지방 식이, 저 지방 식이, 비타민 E와 고지방 식이를 함께 섭취한 경우에서 식후 2시간과 4시간째 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 총 콜레스테롤, 중성 지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤과 혈당 역시 검사전 공복 상태에서는 모두 정상 범위내였으며, 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤과 혈당치는 식이 종류에 상관 없이 식후 2시간과 4시간째 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 그러나 고지방 식이를 섭취했거나 비타민 E와 함께 고지방 식이를 섭취한 경우 중성 지방은 각각 식전 103±22 mg/dL와 115±70 mg/dL에서 식후 2시간째는 192±47 mg/dL와 219±97 mg/dL, 식후 4시간째는 178±62 mg/dL와 225±133 mg/dL로 유의한 증가를 보였다(Table 2).

비타민 E 투여 없이 고지방 식이나 저지방 식이를 섭취한 경우 혈청 비타민 E농도는 각각 공복시 13.7±3.4 μmol/l와 13.7±3.2 μmol/l이었으며 검사 식이 섭취 2시간후 13.3±2.9 μmol/l와 13.6±3.3 μmol/l이었고, 4시간후에는 13.3±3.1 μmol/l와 13.8±3.2 μmol/l로 음식 섭취로 인한 혈청 비타민 E농도 변화는 관찰되지 않았다. 비타민 E 800 IU와 고지방 식이를 동시에 섭취한 경우에는 공복시 12.7±2.7 μmol/l(100%)에서 식후 2시간과 4시간째는 14.9±3.6 μmol/l(118%)와 17.7±6.3 μmol/l(140%)로 비타민 E 복용을 안했을 때보다 비타민 E 농도의 유의한($p<0.001$) 상승이 있었다(Fig. 4).

저지방 식이나 비타민 E와 함께 고 지방 식이를 한 경우에는 시간에 따른 혈관 확장능의 변화를 보이지 않았다. 그러나, 고 지방 식이만을 한 경우 혈류 의존성 혈관 확장능을 나타내는 과혈류시 혈관 확장폭이 식후 2시간과 4시간째 7±4%와 7±2%로 공복시의 13±4%에 비해 유의하게($p<0.01$)감소됨을 보이고 식후 6시간째

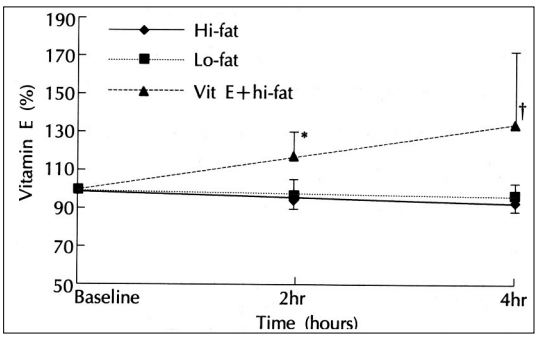

Fig. 4. The percent changes of the serum vitamin E level at various time after taking three type of test meals. Hi-fat : high fat, Lo-fat : low fat.
* : $p<0.001$, † : $p<0.005$ compared with other meals

는 13±3%로 공복시와 비슷한 정도로 회복되었다(Table 3). 고지방 식이를 섭취후 2시간과 4시간째 혈관 확장능의 감소는 저지방 식이나 비타민 E와 함께 고지방 식이를 섭취후 2시간과 4시간째의 혈관 확장능과 비교해 볼 때도 유의하게($p<0.001$) 감소되었다(Fig. 5).

고지방 식이후 일시적으로 증가된 중성 지방과 혈관 확장능 변화의 상관 관계를 알아보기 위해 고지방 식이와 저지방 식이를 한 경우에서 식후 2시간째 중성 지방의 증가분에 따른 혈관 확장능의 변화를 비교했을 때, 서로 유의한 음의 상관 관계($r=-0.52$, $p<0.05$)를 보였다(Fig. 6).

환자군에서 검사 결과

협심증 환자군에서 혈압, 공복시 혈당과 상완 동맥 직경의 내경은 정상인 군과 비교하여 유의한 차이가 없었으나 총 콜레스테롤, 중성 지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 맥박과 연령에 있어서는 정상인에 비해 유의하게 높았다(Table 1). 당뇨병 환자군에서는 혈압, 맥박, 총 콜레스테롤, 중성 지방이나 상완 동맥 직경에서는 정상인과 유의한 차이가 없었으나 공복시 혈당과 연령에 있어서는 정상인에 비해 유의하게 높았다(Table 1).

환자군과 정상 대조군 모두에서 기저 상태의 혈관 직경에는 유의한 차이를 보이지 않았으며, 협심증 환자군과 당뇨병 환자군 모두에서 공복시 혈관 확장능이 9±4%와 10±5%로 정상 대조군의 15±2%에 비해 감소된 상태이었다($p<0.05$)(Table 4). 협심증 환자군에서는 식후 2, 4시간과 6시간째 혈관 확장능이 각각 13±4%, 13±4%와 11±6%로 공복시의 9±4%보다 오히려 증가되는 양상이었으며($p<0.05$) 각 시간대에서 정상 대조군

과 비교해 보았을 때 정상 대조군과 비슷한 정도였다. 당뇨병 환자인 경우에는 비타민 E복용으로 인해 혈관 확장능의 감소가 없어 대조군과 같은 양상을 보였으며, 공복시와 식후 2시간때에는 정상 대조군보다 혈관 확장능이 유의하게 적었으나($p<0.05$) 식후 4시간과 6시간째부터는 정상 대조군에 비해 약간 상승하였으나 유의한 차이는 없었다(Fig. 7).

고 찰

혈관 내피 세포의 기능은 평활근 수축 억제, 혈소판 응집 억제, 혈관 평활근 성장 억제, 혈전 형성 억제와 백혈

Table 3. Brachial artery diameter, baseline and hyperemic blood flow, and % diameter change before and after eating test meals

	Baseline	2 hr	4 hr	6 hr
High-fat meal				
Baseline arterial diameter, mm	3.58±0.27	3.72±0.23	3.78±0.24	3.68±0.23
Baseline blood flow, mL/min	255±69	552±294	301±81	455±239
Hyperemic blood flow, mL/min	335±66	711±346	303±57	545±282
% diameter change	13±4	7±4*†	7±2*†	13±3
Low-fat meal				
Baseline arterial diameter, mm	3.63±0.24	3.66±0.25	3.68±0.22	3.65±0.25
Baseline blood flow, mL/min	264±64	432±276	282±69	381±300
Hyperemic blood flow, mL/min	323±80	505±289	321±55	443±295
% diameter change	15±2	14±3	14±3	13±3
High-fat meal with vitamin E				
Baseline arterial diameter, mm	3.59±0.24	3.66±0.26	3.66±0.30	3.68±0.27
Baseline blood flow, mL/min	234±39	429±347	292±73	270±67
Hyperemic blood flow, mL/min	307±75	553±364	360±70	348±73
% diameter change	15±2	15±2	13±2	15±3

All values are mean±SD *: $P<0.001$ compared with each of the other meals †: $P<0.01$ compared with baseline

Table 4. Comparison of brachial artery diameter, baseline and hyperemic blood flow, and % diameter changes between patients and normal subjects before and after a high-fat meal with vitamine E

	Baseline	2 hr	4 hr	6 hr
Control				
Baseline arterial diameter, mm	3.59±0.24	3.66±0.26	3.66±0.30	3.68±0.27
Baseline blood flow, mL/min	234±39	429±347	292±73	270±67
Hyperemic blood flow, mL/min	307±75	553±364	360±70	348±73
% diameter change	15±2	15±2	13±2	15±3
Coronary artery disease				
Baseline arterial diameter, mm	3.86±0.63	3.89±0.56	3.89±0.55	3.91±0.54
Baseline blood flow, mL/min	230±98	268±103	276±101	255±80
Hyperemic blood flow, mL/min	284±100	352±118	336±89	314±86
% diameter change	9±4*	13±4†	13±4†	11±6†
Diabetes				
Baseline arterial diameter, mm	4.07±0.39	4.15±0.43	4.19±0.45	4.32±0.45*
Baseline blood flow, mL/min	245±68	322±92	323±91	327±88
Hyperemic blood flow, mL/min	303±99	387±113	398±148	402±176
% diameter change	10±5*	11±3*	13±4	10±3

All values are mean±SD *: $P<0.05$ compared with control †: $P<0.05$ compared with baseline

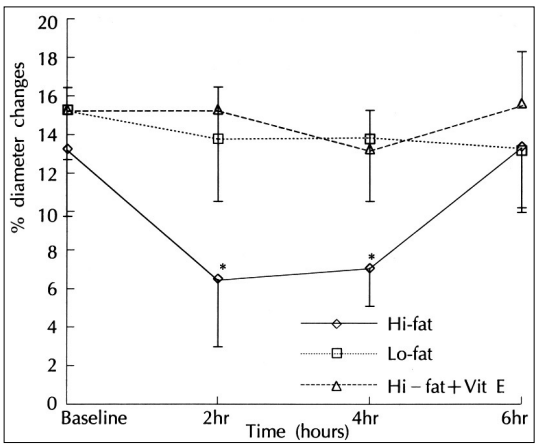

Fig. 5. Flow-mediated endothelium-dependent vasodilation expressed as percent changes in diameter for 6 hours following eating a test meal * : p<0.01 compared with baseline and with each of the other meals. Hi-fat : high-fat, Lo-fat : low fat.

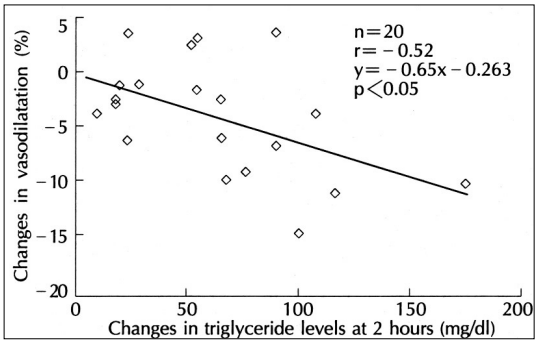

Fig. 6. Correlation between changes in vasodilation and changes in triglyceride levels at 2 hours after eating high- and low-fat meal in normal subjects.

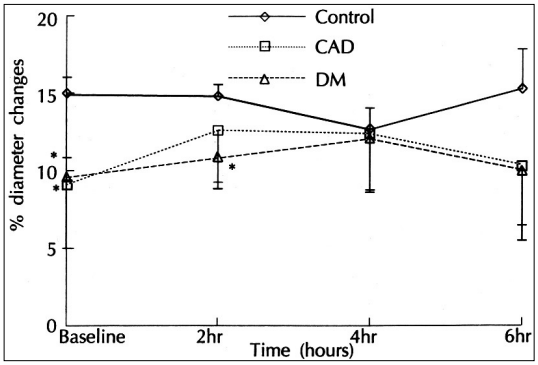

Fig. 7. Flow-mediated endothelium-dependent vasodilation expressed as percent changes in diameter for 6 hours following 778 Calorie high-fat meal with Vitamin E. * : p<0.05 compared with control group, CAD : patients with coronary artery disease, DM : patients with diabetes mellitus.

구 응집 억제등이 있으며[1] 이런 기능들의 소실은 죽상 동맥 경화성 변화의 중요한 원인 인자가 된다. 내피 세포의 중요한 기능중 하나인 혈관 평활근 긴장도에는 1980년 Furchgott와 Zawadzki등[18]이 처음으로 발견한 일산화 질소가 중요한 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 일산화 질소의 작용으로 매개되는 내피 세포 의존성 혈관 확장능은 죽상 동맥 경화증의 초기에 감소되어 있고[19] 이런 감소는 죽상 동맥 경화증이 이미 있는 경우[6]뿐만 아니라 죽상 동맥 경화증이 없더라도 고콜레스테롤혈증,[8] 고혈압,[7] 당뇨병,[10] 울혈성 심부전[9]과 흡연[11]과 같은 죽상 동맥 경화증의 위험 인자만 있을 시에도 감소됨이 입증되어 초기 죽상 동맥 경화증의 가장 민감한 지표일 뿐만 아니라[20] 관동맥 질환 발병의 고위험군을 조기 진단하는데 유용한 것으로 제시되고 있다.[21]

내피 세포에서 생성되는 일산화 질소는 혈관 확장을 조절하는데 중요한 역할을 하고 있으며 내피 세포는 끊임없이 적은 양의 일산화 질소를 유리하여 혈관 평활근 이완의 기저 상태를 유지하도록 한다. Acetylcholine과 같은 일산화 질소 생성 촉진제가 내피 세포의 수용체에 결합하게 되면 세포내 칼슘의 일시적인 상승을 야기하고 이로 인해 칼슘은 세포내 calmodulin과 결합하여 NO synthase를 활성화시켜 세포내 arginine과 O_2로부터 일산화 질소와 citrulline을 생성하게 한다. 이렇게 생성된 일산화 질소는 인접한 평활근 세포로 확산하여 guanylate cyclase의 heme group에 결합하여 guanylate cyclase가 활성화되고 이로 인해 평활근내의 guanosine triphosphate(GTP)로부터 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)가 생성되어 평활근 이완을 유도한다. 인체내에서 일산화 질소의 반감기는 2 30초 정도로 짧아 더 이상의 일산화 질소 생성을 위한 자극이 없으면 일산화 질소의 효과는 곧 사라지게 된다.[12] 소량의 일산화 질소는 인체내 혈관 내피 세포에서 끊임없이 생성되고 있으나 운동등으로 인해 혈관내 shear stress가 증가하게 되면 내피 세포에서 일산화 질소유리를 촉진하여 동맥 혈관 확장을 일으키고 이로 인해 정상 동맥이 증가된 혈류량에 적응할 수 있도록 해준다.[1] 일산화 질소 생성 촉진 인자에는 acetylcholine, 혈류양의 증가, 혈류 속도의 증가, 박동성 혈류, shear stress, adenosine diphosphate와 같은 혈소판의 생성물과 thrombin과 같은 지혈 작용에 관계된 물질등이 있다.[18][22][23]

내피 세포 기능 이상으로 인해 초래되는 중요한 변화는 내피 세포에서 일산화 질소를 생성하지 못해 혈관 확장에 장애가 나타나는 것이다.[18] 그러므로, 내피 세포 기능 이상을 확인하기 위한 여러 관혈적 혹은 비관혈적 검사 방법들은 혈관 내피 세포의 기능중 일산화 질소생성에 의한 혈관 확장 효과를 이용하고 있다. 즉, 관혈적 검사법인 경우에는 일산화 질소 생성 촉진제인 acetylcholine을 주입후 일산화 질소생성 증가에 의한 관동맥 직경의 증가를 혈관내 초음파 혹은 관동맥 조영술로 확인하여 내피 세포 기능 이상 유무를 확인하고, 비관혈적 검사법인 경우에는 혈압계를 사용하여 일시적인 과혈류 상태를 만들어 혈관벽에 shear stress를 가하도록 만든 뒤 이로 인한 일산화 질소 생성 증가 유무에 따른 혈관 확장 유무를 초음파로 확인하는 것이다. 동맥과 정맥의 종류에 따라, 그리고 혈관 직경에 따라 일산화질소의 효과가 다르다는 보고[17)24)]도 있었지만 내피 세포 기능 이상은 상완 동맥, 대퇴 동맥과 관상 동맥등을 광범위하게 침범하는데[25)] 특히, 상완 동맥의 내피 세포 기능 이상은 관상 동맥의 내피 세포 기능 이상과 좋은 상관 관계를 보이고 있는 것이 입증되었다.[26)] 이후 관상 동맥 질환과 같은 동맥 경화성 병변뿐 아니라 관동맥 질환의 위험인자를 가진 경우에도 내피 세포 기능 이상을 측정하기 위하여 Celermajer등[17)]에 의해 고안된 상완 동맥에서 고해상도 초음파를 이용한 비관혈적 검사법을 많이 사용하고 있다. 그러나 고해상도 초음파를 이용해 혈류 의존성 혈관 확장능을 측정할 때 주의해야 할 점은 혈관의 유순도(compliance)로 인한 오차를 최대한 줄여야 한다는 점이다. 이를 위해서는 이완기말에 측정을 하는 것이 좋은 것으로 되어 있다.[27)] 본 연구에서는 혈관 내경을 측정시 이완기말에서 측정을 하였고 또, 혈관 내경을 측정시 혈관 내피벽은 항상 일정하게 영상을 얻을 수가 없으므로 혈관 중벽에서 대칭측 중벽까지의 거리를 측정하였다. 고해상 초음파를 이용해 혈관 직경을 측정시 또 하나 주의해야 할 점은 초음파 탐촉자의 각도를 조금만 달리해도 혈관 직경에 많은 오차가 올 수 있으므로 항상 일정한 위치에서 일정한 각도로 초음파 beam이 들어가게 검사를 해야 한다. 혈류 의존성 혈관 확장은 기저 상태의 혈관 직경에 따라서도 차이가 나는데, 건강한 성인에서 혈관 직경이 6 mm 미만인 경우는 혈류 의존성 혈관 확장은 약 10%정도이고 6 mm이상인 경우는 더욱 적은 것으로 알려져 있다.[17)] 그러나 본 연구에서 정상 대조군이나 환자군 모두에서 혈관 직경은 6 mm 미만이었으며, 혈관 직경에 있어서 양군간에 유의한 차이도 없었다. 혈류 의존성 혈관 확장의 저하는 내피 세포 기능 저하를 나타내고 이것은 초기 동맥 경화성 변화를 구분할 수 있으므로 정상치의 확립 또한 중요한 사항이다. 정상인 군에서의 혈류 의존성 혈관 확장 정도는 보고자에 따라 달라 10% 내지 20%정도로 알려져 있으며[17)28)] 이에 대한 확립을 위해 많은 수의 대조군을 대상으로 한 연구가 필요하다 하겠다. 본 연구에서는 정상인 군에서의 공복시 혈류 의존성 혈관 확장정도는 13%에서 15%정도로 다른 보고[29)]에서와 비슷하였다. 또, 혈류 의존성 혈관 확장에 필요한 자극제인 과혈류의 정도와 혈류 의존성 혈관 확장능의 어떤 상관 관계도 없었는데 이것은 다른 연구자들[30)31)]에서도 나타났던 현상으로 허혈후 과혈류는 내피 세포 기능 이상이나 관동맥 질환의 위험인자를 갖고 있는 경우에도 보존되어 있어 내피 세포 매개성이 아닌 다른 기전으로 생각되고 있다.[5)]

관동맥 질환과 같이 이미 죽상 동맥 경화증이 있는 환자나 죽상 동맥 경화증의 위험인자인 고콜레스테롤혈증, 흡연, 고혈압, 당뇨병등과 같은 인자를 가지고 있는 환자에서의 내피 세포 기능 이상에 대해서는 이미 기술한 바와 같이 연구가 많이 되고 있으나 고 지방 식이후 나타나는 일시적인 현상에 대한 연구는 많지 않다. 고 지방 식이 섭취시 장기간의 영향은 콜레스테롤의 상승으로 인한 동맥경화이며, 단 기간의 영향은 본 연구에서 나타난 바와 같이 일시적인 중성 지방의 상승이다. 정상 대조군에서 시행한 본 연구 결과에 의하면 고 지방 식이후 일시적인 혈류 의존성 혈관 확장 능력의 감소가 나타나며, 이런 일시적인 혈류 의존성 혈관 확장 능력의 감소가 있는 동안 콜레스테롤이나 혈압의 변화는 없었지만 일시적인 중성 지방의 상승이 있었다. 고지방 식이후 일시적인 혈류 의존성 혈관 확장 능력의 감소와 중성 지방의 상승과의 상관 관계는 유의한 것으로 나타나 고지방 식이후 일시적인 내피 세포 기능 이상과 식후 증가된 중성 지방과 관련이 있음을 알 수 있었다. 즉, 중성 지방이 증가할수록 혈류 의존성 혈관 확장 능력을 나타내는 혈관 확장능이 감소됨을 알 수 있었다. Plotnick등[5)]은 고지방식 이후 나타나는 일시적인 중성 지방의 증가 역시

고콜레스테롤혈증과 비슷한 기전으로 내피 세포 기능 이상을 초래한다고 설명하고 있다. 즉, 식후 고중성 지방 혈증으로 인해 내피 세포에서 superoxide와 그외 다른 산소 자유기의 생성을 증가시켜 일산화 질소를 불활성화 시킴으로 인해 내피 세포 기능 이상을 나타내게 한다고 하였다.[2)3)] 그리고 이때 생성된 superoxide는 죽상 동맥 경화증에 중요한 역할을 하는 저밀도 지단백 콜레스테롤의 산화 작용을 증가시키기도 한다.[32)] 혈청 중성 지방과 관동맥 질환과의 관계에 대해서는 아직 확립되지는 않았지만, 식후 중성 지방치가 관동맥 질환의 위험인자와 더욱 밀접한 연관이 있다는 보고[33)]는 본 연구 결과와 상통하는 부분이 있다.

Oxidative stress는 체내에서 자유기 생성이 증가되어 일산화 질소를 퇴화시켜 내피 세포 의존성 혈관 확장에 장애를 초래함을 의미하는데 oxidative stress가 경할 때는 조직은 여분의 항산화 방어 작용으로 반응하지만, 일정 수준을 넘게 되면 세포 손상을 야기할 뿐만 아니라[34)] 죽상 동맥 경화와 이로 인한 여러 질환을 일으킬 수 있어 항산화제에 대한 관심이 고조되고 있는 실정이다. 항산화 비타민중 하나인 비타민 E의 작용은 아직 완전히 밝혀지지는 않았지만 혈소판 부착과 응집의 억제, 혈관 평활근 세포 증식 억제, 비타민 K 의존형 응고 인자의 억제와 저밀도 지단백의 산화를 억제하여 endothelin생성을 억제하고 일산화 질소 생성 저하를 막는데 있다.[14 - 16)35)] 이중 저밀도 지단백 콜레스테롤의 산화를 방지하는 것은 아주 중요한 작용으로 알려져 있다. 산화된 저밀도 지단백 콜레스테롤의 작용은 산화가 안된 저밀도 지단백 콜레스테롤의 작용과는 아주 다르며 죽상 동맥 경화증의 생성에 관여하는 병리 기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 이 자체가 내피 세포 의존성 혈관 확장까지 억제하며 내피 세포에서 일산화 질소 생성을 저해하는 역할이 있다.[4)] Plane등[36)]은 항산화제의 작용으로는 이외에도 동맥 내벽에서 직접 산소 자유기를 제거하는 역할이 더 있음을 밝혔다. 항산화 비타민의 이런 장점들이 많은 연구로부터 밝혀지고 있으며 부작용은 거의 없음이 밝혀져 있다.[37)]

정상 대조군을 대상으로 한 본 연구에서 고 지방 식이 후 나타난 일시적인 내피세포 기능 이상은 항산화 비타민의 하나인 비타민 E투여후 회복되었다. 이에 대한 기전으로는 비타민 E는 고지방 섭취후 증가된 중성지방으로 인해 생긴 superoxide를 제거함으로 superoxide 자체로 인한 혈관 확장 억제를 회복시켰기 때문으로 생각된다. 관동맥 질환의 위험인자중 하나인 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서도 고지방 섭취 후 기대되는 내피 세포 기능 이상의 악화는 비타민 E의 동시투여로 예방이 되었다. 협심증 환자를 대상으로 한 연구에서는 고지방을 섭취하였음에도 불구하고 비타민 E복용후 2, 4시간과 6시간째 계속해서 공복시의 내피 세포 기능 저하가 유의하게 개선이 된 것을 관찰할 수 있었다. 비타민 E의 작용이 앞에서의 기술과 같이 여러 가지임을 감안해 볼 때, 이에 대한 이유로 저자등은, 첫째 정상 대조군에서의 연구 결과와 같이 중성 지방 증가로 인해 생긴 superoxide의 제거, 둘째 협심증 환자에서 혈청 콜레스테롤이 정상 대조군에 비해 유의하게 높았는데 이로인해 생성되는 산소 자유기의 제거, 셋째 협심증 환자에서 대조군에 비해 저밀도 지단백 콜레스테롤 역시 유의하게 높았는데 저밀도 지단백 콜레스테롤의 산화 억제로 인한 것으로 생각해 볼 수 있었다. 본 연구로부터 확인할 수 있었던 또 다른 중요한 연구결과는 죽상 동맥 경화가 이미 존재하는 협심증 환자 뿐만 아니라 관동맥 질환의 위험인자중의 하나인 당뇨병이 있을 때도 기저 상태에서 내피 세포 기능이 정상 대조군에 비해 의미있게 감소해 있음을 확인한 것이었으며 이는 다른 보고자들[6)10)]의 연구 결과와 일치하였다. 본 연구의 대조군과 환자군의 연령에 있어서 큰 차이가 있으나 남자 성인인 경우 40세까지는 혈류 의존성 혈관 확장능이 보존되고 그 이후에는 매년 0.21% 정도의 혈관 확장능의 감소가 생기는 것으로 보고되고 있다.[38)] 이런 점을 감안하더라도 기저치의 혈관 확장능이 환자군에서 감소되어 있음은 확인할 수 있었다. 그러나 향후 연령이 비슷한 대조군을 상대로 한 연구가 있어야 할 것으로 생각되며, 본 연구에서는 건강 대조군 지원자의 확보에 어려움이 있었다.

내피 세포 기능 이상은 죽상 동맥 경화증의 초기에 나타나며 이로 말미암아 죽상 동맥 경화증이 생기게 되는 것은 이미 잘 알려진 사실인데 죽상 동맥 경화증이 이미 있거나 생기기 전 이런 내피 세포 기능 이상을 호전시키기 위한 많은 시도가 이루어지고 있다. 고콜레스테롤혈증으로 인해 내피 세포 기능 이상이 있는 경우에는 혈청 콜레스테롤을 감소시키는 것이 내피 세포 기능을 호전시키고[39)40)] 흡연자의 경우 금연을 함으로써 내피 세포 기

능의 호전을 가져올 수 있고[11] 고혈압으로 인한 내피 세포 기능 이상이 있는 경우에는 혈압을 정상 수준으로 조절함으로써 이런 기능 이상을 회복시킬 수 있다는 연구도 있으나[41] 이에 반하는 연구 결과[42]도 있는 실정이다. Superoxide나 다른 산소 자유기에 의해 내피 세포 기능 이상이 초래되고 죽상 동맥 경화증이 초래되는 것 역시 잘 알려져 있고 이를 억제 혹은 예방하기 위해 항산화제를 이용한 연구도 많이 이루어 지고 있다. 항산화 비타민으로는 비타민 E, β - carotene과 비타민 C가 있는데, 이런 항산화 비타민이 저밀도 지단백 콜레스테롤의 산화를 억제하는 효과에 착안하여 심혈관 질환의 위험을 감소시키기 위하여 항산화 비타민을 이용한 연구가 일부에서 진행되었다. Stephen등[13]은 관동맥 질환자에서 비타민 E의 장기투여로 심근 경색의 빈도를 낮출 수 있음을 보고하였으나 Elliott등[43]은 심근 경색환자에서 내피 세포 기능 이상이 있었으나 비타민 E의 단기간의 치료로 내피 세포 기능 이상을 호전시킬 수 없었음을 보고했다. 그러므로 임상에서 환자에게 응용되기에는 더 많은 연구가 필요한 것으로 보인다. 본 연구의 결과에서 알 수 있듯이 죽상 동맥 경화증이 이미 있는 환자나 위험인자가 있는 환자에서 항산화 비타민 E의 내피 세포 기능에 대한 효과는 고지방식이후 내피 세포 기능 저하를 억제할 뿐만 아니라 기능 호전에까지 이르게 한다. 특히, 관동맥 질환이 있었던 경우 비타민 E로 인한 이런 효과는 식후 6시간까지 내피 세포 기능 호전의 지속이 관찰되었는데 고지방 식이를 않고 비타민 E의 장기간 투여로 이런 내피 세포의 기능 호전이 어느 정도로 더 좋아지며 얼마나 유지되는지와 죽상 동맥 경화의 진행을 억제하여 관동맥 질환등의 합병증을 예방할 수 있는지에 대해서는 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또, 관동맥 질환의 위험인자중 하나인 당뇨병이 있었을 때는 고지방 식이 섭취시 비타민 E의 투여로 내피 세포 기능 저하를 억제하는 효과가 증명되었는데 고지방 식이를 하지 않는 상태에서 비타민 E의 첨가로 내피 세포 기능 이상이 호전될 수 있는지에 대해서도 앞으로 연구해야 할 필요가 있다고 생각된다. 비타민 E투여로 인해 내피 세포 기능 호전이나 동맥 경화로 인한 합병증을 줄일 수 있다는 보고에서 사용된 비타민 E의 용량은 대체로 하루에 300 IU에서 1200 IU까지 사용을 하였는데 하루에 300 IU 사용으로 혈청 비타민 E치는 두배에서 세배 정도로 상승된다고 한다.[44] 저자등은 본 연구에서 비타민 E를 800 IU를 투여했는데 혈청 비타민 E농도는 투여 2시간후 118%, 4시간후 140%로 증가되어 다른 연구자와 차이는 있었으나 기저치보다는 유의한 상승이 있었다. 본 연구에서 투여된 비타민 E와 같은 용량인 800 IU를 투여시 저밀도 지단백의 비타민 E는 144%정도 증가하게 되고, 저밀도 지단백이 산화 작용에 대한 저항은 135%정도 증가하게 된다고 한다.[45]

본 연구에서 800 IU 용량의 비타민 E 단기 투여는 고지방 식이시 볼 수 있는 내피 세포 기능 이상을 예방할 수 있으며, 관동맥 질환등 죽상 동맥 경화증이 이미 있는 경우에는 내피 세포의 기능을 호전하게 함을 알 수 있었다. 이에 대한 기전으로는 식후 고중성 지방 혈증으로 인한 내피 세포 기능 이상의 호전, 저밀도 지단백 콜레스테롤의 산화 방지, 고콜레스테롤혈증으로 인한 내피 세포 기능 이상 호전과 비타민 E의 산소 자유기의 직접 제거등으로 생각해 볼 수 있었다. 내피 세포의 기능 이상은 죽상 동맥 경화증의 초기 단계에 생기며 이로 인해 죽상 동맥 경화증의 합병증까지 초래할 수 있으므로 이런 합병증들을 예방 혹은 치료를 위한 비타민 E 투여가 정당하다는 이론적 근거에 본 연구의 결과가 도움이 될 것으로 생각한다. 또 다른 중요한 관점은 이런 내피 세포의 기능 이상은 비관혈적으로 반복 측정이 쉬워 관동맥 질환의 위험이 있는 경우에 내피 세포 기능 이상이 있는 경우를 조기에 검출하는데 매우 유용하다고 생각된다.

이상의 연구 결과로 볼 때 본 연구에서 사용한 내피 세포의 기능 이상을 측정하는 방법은 혈관 내피 세포 기능 이상을 조기에 발견하는데 매우 유용한 방법으로 생각된다. 또, 고지방 섭취시 중성 지방의 증가를 볼 수 있으며 이로 인해 나타나는 혈관 내피 세포 기능 이상은 800 IU 용량의 비타민 E 투여로 회복이 가능하다고 생각된다. 그러나, 관동맥 질환의 치료, 예방 및 혈관 내피 세포 기능 이상에 대한 비타민 E의 장기 복용 효과는 향후 대규모의 전향적인 연구를 통해 규명되어야 할 것이다.

요 약

연구배경 :

고지방 식이 섭취로 인해 혈청 콜레스테롤의 증가와 중

성 지방의 증가가 초래되고 이로인해 혈관 내피 기능 이상이 생기며 이는 죽상 동맥 경화성 변화의 중요한 일부분을 차지하고 있다. 이 연구의 목적은 건강 성인에서 고지방 식이 섭취후 생기는 일시적인 고중성 지방 혈증과 혈관 내피 기능과의 상관 관계를 최근 개발된 고해상도 초음파 기계를 이용한 방법으로 확인해 보고, 항산화 비타민인 비타민 E(Alpha - tocopherol)를 동시 투여시 이런 효과들의 변화를 알아보는데 있다. 또한 비타민 E가 일시적인 고중성 지방 혈증에 의한 혈관 내피 기능 이상을 예방하는 효과가 있다면, 이미 죽상 동맥 경화성 병변이 확인된 관동맥 질환 환자와 관동맥 질환의 위험 인자중 하나인 당뇨병 환자에서도 이런 비타민 E의 효과가 있는지를 알아보고자 한다.

방 법 :

연구의 대상이 되는 건강 성인으로는 자원자 남자 10명(평균 연령 : 26세)이었으며, 이들에게 최소한 3일 간격으로 고지방 식이, 저 지방 식이, 비타민 E와 함께 고지방 식이를 섭취하게 한 뒤 각 식이 섭취때마다 식전, 식후 2, 4시간과 6시간째 혈류 의존성 혈관 확장능을 측정하였다. 또, 각 시간대마다 혈압, 맥박, 혈청 지질 검사, 혈당 및 혈청 비타민 E 농도를 측정하였다. 환자군은 관동맥 조영술로 동맥 경화가 확진된 협심증 남자 환자 10명(평균 연령 : 50세)과 당뇨병 남자 환자 10명(평균 연령 : 48세)으로 하였다. 환자군에서는 검사 식이로 비타민 E와 고 지방 식이를 함께 하는 것으로 하였으며, 검사 방법은 동일하나 혈액 검사는 공복시에만 측정하였다.

결 과 :

건강 성인을 대상으로 한 연구에서 혈액 검사상 변화는 비타민 E 섭취에 상관없이 고지방 식이를 섭취한 경우 중성 지방은 유의한 증가를 보였다. 고 지방 식이만을 섭취한 경우 혈류 의존성 혈관 확장능은 식후 2시간과 4시간째 7±4%와 7±2%로 공복시의 13±4%에 비해 유의하게 감소됨을 보이고 식후 6시간째는 13±3%로 공복시와 비슷한 정도로 회복되었다. 저 지방 식이나 비타민 E와 함께 고 지방 식이를 섭취한 경우에는 식후 2시간과 4시간째 혈류 의존성 혈관 확장능의 감소는 나타나지 않았다. 고지방 식이후 중성 지방이 증가할수록 혈관 확장능이 감소되었으나($r = -0.52$, $p<0.05$) 비타민 E를 동시 투여함으로 인해 이런 혈관 확장능의 감소를 예방할 수 있었다.

협심증과 당뇨병 환자군 모두에서 공복시 혈관 확장능이 9±4%와 10±5%로 대조군의 15±2%에 비해 유의하게 감소되어 있었다. 협심증 환자군에서의 식후 2, 4시간과 6시간째 혈관 확장능이 공복시보다 오히려 증가되는 양상이었고, 당뇨병 환자인 경우에는 대조군과 같은 양상으로 혈관 확장능의 감소가 없었다.

결 론 :

죽상 동맥 경화증의 초기에 나타나는 혈관 내피 세포의 기능 이상여부는 비관혈적인 고해상도 초음파 검사로 감별이 가능하고, 고지방 식이시 비타민 E의 투여로 식후 증가된 중성 지방과 관련이 있는 내피 세포 기능 이상을 예방할 수 있다. 고지방 식이 투여시 볼 수 있는 혈관 내피 세포 기능 이상과 당뇨병 및 관동맥 질환 환자의 혈관내피 세포 기능 이상은 비타민 E 투여로 호전시킬 수 있다는 것도 알 수 있었다. 비타민 E의 혈관내피 세포에 대한 작용기전과 임상 응용을 위해서는 향후 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 내피 세포 기능 이상 · 비타민 E · 고중성지방혈증.

REFERENCES

1) Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. *Atherosclerosis: Risk factors and the vascular endothelium. Am Heart J 1996;131: 379-84.*
2) Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. *Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide production. J Clin Invest 1993;91:2546-51.*
3) 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;131:1051-7.*
4) Tanner FC, Noll G, Boulanger CM, Luscher TF. *Oxidized low-density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries: Role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide. Circulation 1991;83:2012-20.*
5) 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. JAMA 1997;278:1682-6.*
6) Drexler H, Zeiher AM, Wollschlger H, Meinertz T, Just H, Bonzel T. *Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. Circulation 1989;80:466-74.*
7) Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. *Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. Am J Physiol 1990;258 (Heart Circ Physiol 27) :H1004-11.*
8) Quyyumi AA, Cannon R, Panza JA, Diodati JG, Epstein

SE. *Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. Circulation 1992;86:1864-71.*
9) Katz SD, Biasucci L, Sabba C, Strom JA, Jondeau G, Galvao M, *et al. Impaired endothelium-mediated vasodilatation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1992;19:918-25.*
10) Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Lormeau B, Dali M, Aptecar E, *et al. Impairment of acetylcholine-induced coronary vasodilatation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries (Abstract). J Am Coll Cardiol 1993;21:65A.*
11) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, *et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. Circulation 1993;88(part 1):2149-55.*
12) Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. *Nitric Oxide : a physiologic messenger. Ann Intern Med 1994;120:227-37.*
13) Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. *Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. Lancet 1996; 347:781-6.*
14) Steiner M. *Influence of vitamin E on platelet function in humans. J Am Coll Nutr 1991;10:466-73.*
15) Boulanger CM, Tanner FC, Bea ML, Hahn AW, Werner A, Luscher TF. *Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. Circ Res 1992;70:1191-7.*
16) Dowd P, Zheng ZB. *On the mechanism of the anticlotting action of vitamin E quinone. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92:8171-5.*
17) Celermajer DS, Sorenson KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, *et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111-5.*
18) Furchgott RF, Zawadzki JV. *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373-6.*
19) Zeiher AM, Drexler HD, Wollschlager 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.*
20) Mano T, Masuyama T, Yamamoto K, Naito J, Kondo H, Nagano R, *et al. Endothelial dysfunction in the early stage of atherosclerosis precedes apprearance of intimal lesions assessable with intravascular ultrasound. Am Heart J 19 96;131:231-8.*
21) Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. *Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1994;23:833-43.*
22) Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS. *Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. Annu Rev Physiol 1986;48:307-20.*
23) Morris JJ. *Mechanisms of ischemia in coronary artery disease: Spontaneous decrease in coronary blood supply. Am Heart J 1990;120:746-56.*
24) Lscher TF, Diederich D, Siebenmann R, Lehmann K, Stulz P, von Segesser L, *et al. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. N Engl J Med 1988;319:462-7.*
25) Liao JK, Bettman MA, Sandor T, Coleman SM, Creager MA. *Differential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis. Circ Res 1991;68:1027-34.*
26) Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Lieberman EL, Selwyn AP, Creager M, . *et al. Close relationship of endothelial dysfunction in coronary and brachial artery (Abstract). Circulation 1993;88(suppl 1):618.*
27) Renerman RS, Van Merode T, Hick P, Muytjens MM, Hoeks APG. *Age-related changes in carotid wall properties in man. Ultrasound Med Biol 1986;12:465-71.*
28) Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. *Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. Am J Cardiol 1997;79:350-4.*
29) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. *Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. Am J Physiol 1995;268(Heart Circ Physiol 37):H1397-404.*
30) Anderson EA, Mark AL. *Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. Circulation 1989;79:93-100.*
31) Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. *Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol 1994;24: 1468-74.*
32) Graham A, Hogg N, Kalyanaraman B, O'Leary V, Darley-Usmar V, Moncada S. *Peroxynitrite modification of low-density lipoprotein leads to recognition by the macrophage scavenger receptor. FEBS Lett 1993;330(2):181-5.*
33) Simpson HS, Williamson CM, Olivecrona T, Olivecrona T, Pringle S, Maclean J, *et al. Postprandial lipemia, fenofibrate and coronary artery disease. Atherosclerosis 1990; 85:193-202.*
34) Halliwell B. *Free radicals, antioxidants, and human disease: Curiosity, cause, or consequence? Lancet 1994;334: 721-4.*
35) Boscoboinik D, Szewezyk A, Azzi A. *Alpha-tocopherol (vitamin E) regulates vascular smooth muscle cell proliferation and protein kinase C activity. Arch Biochem Biophys 1991;286:264-9.*
36) Plane F, Jacobs M, McManus D, Bruckdorfer KR. *Probucol and other antioxidants prevent the inhibition of endothelium-dependent relaxation by low density lipoproteins. Atherosclerosis 1993;103:73-9.*
37) Bendich A, Machlin LJ. *Safety of oral intake of vitamin E. Am J Clin Nutr 1988;48:612-9.*
38) Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. *Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. J Am Coll Cardiol 1994; 24:471-6.*
39) Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, *et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. Circulation 1994;*

89:2519-24.

40) Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, *et al. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1995;332: 481-7.*

41) Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, Epstein SE. *Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1993;21:1145-51.*

42) Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. *Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. Circulation 1993;87:1468-74.*

43) Elliott TG, Barth JD, Mancini GBJ. Effect of vitamin E on endothelial function in men after myocardial infarction. Am J Cariol 1995;76:1188-90.

44) Farrell PM, Bieri JG. *Megavitamin E supplementation in man. Am J Clin Nutr 1975;28:1381-6.*

45) Esterbauer H, Puhl H, Dieber-Rotheneder M, Waeg G, Rabl H. *Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL. Ann Med 1991;23:573-81.*