한국식생활문화학회지 35(2): 224-232, 2020
J. Korean Soc. Food Cult. 35(2): 224-232, 2020
본 논문의 저작권은 한국식생활문화학회에 있음.
Copyright © The Korean Society of Food Culture

ISSN 1225-7060(Print)
ISSN 2288-7148(Online)
https://doi.org/10.7318/KJFC/2020.35.2.224

정상인과 녹내장 환자의 혈청 인지질 지방산 농도

정 혜 연*
숭의여자대학교 식품영양학과

Fatty Acid Concentration of Serum Phospholipids in Normal and Glaucoma Patients

Hae-Yun Chung*
Department of Food and Nutrition, Soongeui Women's College

Abstract

Glaucoma is one of the leading causes of blindness worldwide and is characterized by degeneration of the optic nerve. Elevated intraocular pressure (IOP) is the major contributing factor to optic nerve damage. However, some patients develop glaucoma even with normal IOP. Other factors, including age, race, myopia, and nutrition, can affect glaucoma risk. Dietary fat intake and serum fatty acid composition are closely related with the fatty acid profile of the retina and thus can modulate glaucoma risk. In this study, we collected serum samples from 34 glaucoma patients (26 primary open angle glaucoma (POAG) and 8 normal tension glaucoma (NTG)) and 45 healthy controls and analyzed their serum phospholipid fatty acid concentrations. The results show that the ratio of oleic acid to stearic acid (OA/SA), which is an indicator of stearoyl-CoA desaturase activity, was higher in POAG patients when compared to normal controls. The ratio of eicosapentaenoic acid to arachidonic acid (EPA/AA), which is an indirect marker of eicosanoid biosynthesis, was also higher in glaucoma patients ($p=0.048$). These results imply that dietary fatty acid intake and serum fatty acid profile can influence glaucoma risk. Additional study is necessary to identify the relationship between fatty acids and glaucoma.

Key Words: Glaucoma, serum phospholipid, fatty acids

I. 서 론

녹내장(glaucoma)은 시신경에 기능 이상을 초래하여 해당하는 시야의 결손을 유발하는 진행성 시신경 병증으로 전 세계적으로 주요한 실명 원인 중 하나이다(Pelletier et al. 2016). 녹내장의 한 분류인 원발성개방각녹내장(primary open-angle glaucoma, POAG)은 눈의 전방(anterior chamber) 방수(aqueous humor) 배출의 이상으로 인한 안압(intraocular pressure, IOP) 상승과 그로 인한 시신경 손상(degeneration) 및 시야장애, 더 나아가 비가역적 실명 유발을 특징으로 한다(Faralli et al. 2019). 따라서 현재 POAG 치료에서 안압 저하는 증명되어 있는 가장 중요하고 유일한 목표로 인식되고 있다(Higginbotham et al. 2004). 하지만 정상 안압의 경우에도 녹내장이 나타나는데, 정상안압녹내장(normal-tension glaucoma, NTG)은 안압이 정상 범위에 있음에도 발생하는 대표적인 녹내장으로서(Lee et al. 1998) 우리나라에서 가장 흔한 형태의 녹내장이다(Seo et al. 2016). 한편, 적절한 안압 저하 치료에도 불구하고 적지 않은 수의 환자에서 오히려 증세가 악화되기도 하고(Nucci et al. 2016) 높은 안압에도 불구하고 시신경 손상이 발생하지 않는 경우도 있어(Varma et al. 2004), 녹내장에서 안압 상승 외에 안구 혈류 감소, 모세혈관 내피 유래 혈관 활성 매개체의 비정상적 기능 등 여러 다른 요인들에 대해서 관심이 모아지고 있다(Flammer et al. 2002).

녹내장의 잘 알려진 위험요인에는 노화, 인종(흑인에서 상대적으로 빈발), 근시, 가족력, 여성 등이 있는데(Quigley & Broman 2006) NTG는 백인에 비해 일본인과 한국인 등 아시아인에서 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있다(Cho & Kee 2014). 최근에는 영양도 항산화 성질, 혈류와 혈관 내피에 미치는 영향, 신경 보호 등의 메커니즘을 통해 녹내장과 관련된 요인으로 생각되며(Ramdas 2018), 특히 식사를 통해 섭취한 다가불포화지방산(polyunsaturated fatty acids, PUFA)이 뇌와 망막의 지방산 프로파일에 영향을 주는 것으로 알려지면서(Innis 2008) 지방산과 시각 및 시신경과의 관련성에 대한 연구들이 수행되고 있다. 하지만 n-3 및 n-6 PUFA 섭취와 녹내장과의 상관관계에 대한 코호트 연구의 결

*Corresponding author: Hae-Yun Chung, Department of Food and Nutrition, Soongeui Women's College, Soparo 2-gil 10, Jung-gu, Seoul 04628, Korea
Tel: +82-2-3708-9261 Fax: +82-2-3708-9121 E-mail: hchung02@sewc.ac.kr

과들은 일치하지 않고 있다(Kang et al. 2004; Ramdas et al. 2012; Renard et al. 2013; Prez et al. 2014).

중추신경계의 일부로서 뇌의 회백질(gray matter)과 유사한 구성을 가지는 망막과 시신경 등 신경세포에는 아라키돈산(arachidonic acid, C20:4, n-6, AA)과 도코사헥사엔산(docosahexaenoic acid, C22:6, n-3, DHA) 등 PUFA 함량이 높은데(Innis & Dyer 2002), n-3 지방산은 망막의 구조를 형성하고 보호하며(SanGiovanni & Chew 2005) 노화 관련 황반변성의 위험을 낮추는 효과가 있고(Merle et al. 2014), 성장기 망막에 적절한 양과 비율의 AA와 DHA가 공급되지 않으면 시각 기능에 변화가 온다는 결과도 있다(Hoffman et al. 2009). 한편, 단일불포화지방산(monounsaturated fatty acids, MUFA) 중 하나인 올레산(oleic acid, C18:1, OA)은 망막의 광수용체 간 레티노이드 결합 단백질(interphotoreceptor retinoid-binding protein, IRBP)에 강력하게 결합함으로써 레티노이드와 지방산의 균형과 수송에 있어서 중요한 역할을 수행할 수 있다(Semenova & Converse 2003).

망막 등 세포막에서의 지방산의 필수적인 역할은 조직 내 지방산 조성의 정량적 또는 정성적 변화가 일어날 경우 조직과 기관의 기능적 변형을 초래할 가능성이 있음을 의미한다(Acar et al. 2012). 실제로 시신경과 망막이 손상되는 녹내장 등 안과 질환에서 안구 조직 내 지질 분자의 프로파일이 변형되는 것으로 추정된다(Acar et al. 2012), 하지만 녹내장과 관련하여 망막과 시신경 조직 내 개별 지방산 및 n-6/n-3 PUFA 비의 적정수준 등에 대해서는 아직 확실히 규명된 바 없다. 지질이 특이적 기능을 수행하는 뇌, 눈, 심장 등 기관에서 조직 내 지방산 조성을 조사하고 이해하는 것은 질병의 병태생리학적 과정을 이해하고 치료계획을 수립하기 위해서 필수적이다. 하지만 안구 조직 내 지방산 조성을 조사하는 것은 실질적으로 어렵기 때문에 그 대안으로서 혈중 지방산은 좋은 지표가 될 수 있다(Acar et al. 2012).

본 환자-대조군 연구는 녹내장 위험과 지방산과의 인과관계 규명을 위한 기초 자료로서 POAG와 NTG 등 녹내장에서 혈중 인지질 지방산 조성에 관하여 조사하였다.

II . 연구 내용 및 방법

1. 연구 대상자

본 연구에 참여한 대상자는 2000년 1월부터 5월까지 S종합병원 안과에 내원한 녹내장 환자 34명(여자 17명, 남자 17명)과 건강한 정상 성인 45명(여자 21명, 남자 24명)이었고, 각각 녹내장 환자군과 대조군으로 분류하였다. 환자군은 다시 NTG 환자군과 POAG 환자군으로 재분류하였다. 본인 동의하에 혈액을 채취하였고 설문조사를 통해 생활습관을 조사하였다.

2. 연구 방법

1) 설문조사

연구대상자의 성별, 연령, 가족력, 과거 질병력, 활동량, 약과 영양제 복용여부, 흡연 및 음주 여부, 그리고 특히 여자에 관해서는 폐경 여부와 시기 등을 설문지를 통한 직접 면접에 의해서 조사하였다.

2) 혈청 지방산 분석

혈청은 12시간 금식 후 검사 당일 아침 채취한 정맥혈로부터 분리하였다. Folch et al.(1951) 방법에 의해 혈청에서 지질을 추출하고, 활성화시킨 20×20 cm^2의 TLC (silica gel-60) plate를 고정상, hexane/diethyl ether/acetic acid (70/30/1, v/v) 용액을 이동상으로 한 크로마토그래피 방법에 의해 인지질을 분획하였다. 여기에 2 mL methanol/benzene (4/1, v/v) 용액을 첨가하고 0.2 mL의 acetyl chloride를 천천히 가한 후 100ºC에서 60분간 stirring 하면서 incubation 하였다. 냉각한 시료에 6% K_2CO_3 용액 5 mL을 추가하고 원심분리한 뒤 상층액을 취하여, 불꽃이온화검출기와 fused silica capillary column을 이용한 기체크로마토그래피(6890A, Hewlett Packard, Wilmington, OH, USA)를 통해 지방산 조성을 분석하였다. 동일한 조건 하에서 시행된 GLC reference standards (GLC-87A), Omegawax^{TM} test min (#4-8476), PUFA-2 (#4-7015, Supelco, Bellefonte, PA, USA) 분석 결과를 해당 지방산의 retention time과 비교하여 각 지방산을 규명하였고, Hewlette Packard 3365A series III chemstation integrator로 산출한 값을 총 지방산에 대한 면적백분율(area % of total fatty acids)로 환산하여 각 지방산의 양을 산출하였다.

3) 통계 분석

Strategic Application System (SAS, version 9.4, Cary, NC, USA) 프로그램을 사용하여 자료의 통계적 분석을 수행하였다. 결과는 평균값±표준오차(standard error of the mean, SEM) 또는 대상자수와 백분율(%)로 표시하였다. 군간 분포의 차이 검증을 위해서는 카이제곱검정(Chi-squared tests) 또는 Fisher의 정확검정(Fisher's exact tests)을 수행하였고, 환자군과 대조군 등 두 군 간 평균 차이의 검증을 위해서는 Student t-검정을 이용하였다. 세 군 이상의 평균 차이 검증을 위해서는 연령을 통제한 공분산분석(Analysis of covariance, ANCOVA)을 실시하고 사후검정으로 Tukey 방법을 사용하였다. 모든 통계적 결과의 유의성 기준은 0.05로 하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 연구대상자의 일반사항

신장, 체중, 체질량지수는 대조군과 녹내장 환자군 등 두

<Table 1> General characteristics of the study subjects

		Control (n=45)	Glaucoma (n=34)	NTG (n=8)	POAG (n=26)	t value[1)]	F value[2)]	p[1)]	p[2)]
Age (yr)		46.6±1.69[b]	55.4±1.91	57.8±3.01[a]	54.6±2.33[a]	-3.46	6.23	0.0009**	0.0033*
Height (cm)		164.9±1.16	153.5±6.77	162.0±2.31	150.9±8.81	1.65	1.88	0.1074	0.1613
Weight (kg)		63.8±1.71	62.2±1.73	58.0±2.75	63.7±2.07	0.12	1.18	0.9053	0.3131
BMI (kg/m^2)		23.4±0.44	23.3±0.46	22.0±0.73	23.7±0.54	-0.41	1.24	0.6817	0.2950
						x^2 value[3)]	x^2 value[4)]	p[3)]	p[4)]
Sex	F	21 (46.67)	17 (50.00)	4 (50.00)	13 (50.00)	0.1791	0.1888	0.8190	0.9435
	M	24 (53.33)	17 (50.00)	4 (50.00)	13 (50.00)				
Diabetes	N	36 (100.00)	30 (90.91)	8 (100.00)	22 (88.00)	3.4215	5.5200	0.1041	0.0776
	Y	0 (0.00)	3 (9.09)	0 (0.00)	3 (12.00)				
Hypertension	N	33 (91.67)	28 (84.85)	7 (87.50)	21 (84.00)	0.7809	0.8533	0.4657	0.5693
	Y	3 (8.33)	5 (15.15)	1 (12.50)	4 (16.00)				

Means±SEM or numbers (column %).
[1)]The statistical significance of Student's t-test between control and glaucoma groups.
[2)]The statistical significance of analysis of variance (ANOVA) among control, NTG and POAG groups; numbers with different letters in the same row are significantly different from the others.
[3)]The statistical significance of χ^2 test or Fisher's exact test between control and glaucoma groups.
[4)]The statistical significance of χ^2 test or Fisher's exact test among control, NTG and POAG groups.
Significantly different at *p<0.01 or **p<0.001.

군 간에 차이가 없었으나, 연령은 녹내장 환자군이 대조군에 비하여 유의하게 높았다. 녹내장 환자군을 NTG와 POAG 환자군으로 분류하여 대조군 등 세 군 간에 비교한 결과도 신장, 체중, 체질량지수는 차이가 없었으나, 연령은 NTG 환자군과 POAG 환자군이 대조군에 비하여 유의하게 높았고 NTG 환자군과 POAG 환자군 간에는 차이가 없었다. 노화와 관련된 다른 안과 질환과 마찬가지로 녹내장의 위험도 나이가 들면서 증가하는 것으로 알려져 있으며(McMonnies 2017), 본 연구에서도 대조군에 비해 녹내장 환자군의 연령이 높았다. 성별 비교에서는 녹내장 환자군 및 NTG 환자군과 POAG 환자군에서 여성 비율이 대조군에 비하여 높았으나 통계적으로 의미 있는 차이는 아니었다. 당뇨, 고혈압 등 질병 분포는 각 군 간 차이가 없었다<Table 1>.

2. 단일불포화 및 포화 지방산 조성 비교

신경계는 인체에서 지질을 두 번째로 많이 함유하고 있는 기관으로 전체 지방산 중 PUFA가 35-40%를 차지하는데(Fliesler & Anderson 1983), 중추신경계의 한 부분인 망막과 시신경 등 안구 조직도 유사한 특성을 가진다(Greiner et al. 1995). 식사를 통해 섭취한 n-3 및 n-6 장사슬(long chain) PUFA는 중추신경계의 생체막 인지질 지방산 조성에 영향을 미쳐 막에 유동성을 부여하고, 수용체, 효소, 이온채널 등 막 구성 단백질의 역할에 적절한 환경을 제공하는 것으로 알려져 있다(Yehuda et al. 2002). 녹내장은 망막 신경절세포(retinal ganglion cells)의 진행성 퇴행을 가져오는 시신경 병증으로, 축삭 또는 수초의 손실로 인한 시신경원반(optic nerve head)의 구조적 변화 및 시신경 직경 감소를 특징으로 한다(Weinreb et al. 2014). 녹내장과 같이 시신경 및 망막이 손상되는 안과 질환에서는 조직 내 지질 분자의 프로파일이 변형되는 것으로 추정되지만, 실제 안구 조직 내 지방산 조성을 조사하는 것은 어렵기 때문에 혈중 지방산으로 안구 조직 내 지방산 조성을 유추해볼 수 있다(Acar et al. 2012) 혈청, 혈장, 적혈구 막의 중성지방, 인지질, 콜레스테롤에스테르 등 분획 내 지방산 농도는 섭취 지방산에 영향 받는데, 혈청 인지질의 지방산 프로파일은 수주에서 수개월 간의 지방산 섭취를 반영할 수 있다(Baylin & Campos 2006). 특히 인체에서 합성되지 않는 필수지방산의 혈중 수준은 섭취량과 직접적인 관계가 있다(Thibaut et al. 2009). 하지만 필수지방산을 제외한 다른 많은 지방산들은 섭취 뿐 아니라 인체 내 합성, 이용 및 산화적 스트레스 또는 항산화 방어체계 손상 등 다양한 대사 과정의 영향을 받아 감소하거나 증가할 수 있다(Thibaut et al. 2009).

<Table 2>에는 대조군과 녹내장 환자군에서 혈청 인지질의 MUFA와 포화지방산(saturated fatty acids, SFA) 조성을 비교하였다. 개별 MUFA와 SFA의 조성 및 stearoyl-CoA desaturase (SCD) 활성의 간접 지표(Paton & Ntambi 2009)가 될 수 있는 팔미트산(palmitic acid, C16:0, PA)에 대한 팔미톨레산(palmitoleic acid, C16:1, POA)의 비와 스테아르산(stearic acid, C18:0, SA)에 대한 OA의 비(OA/SA)는 대조군와 녹내장 환자군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

<Table 3>에는 대조군, POAG 환자군, NTG 환자군 등 세 군에서 연령을 통제하여 혈청 인지질의 MUFA와 SFA 조성을 비교하였다. 총 MUFA 합계와 OA/SA 비는 대조군에 비하여 POAG 환자군에서 유의하게 높은 것으로 나타났

<Table 2> Serum phospholipid saturated and monounsaturated fatty acid profiles of glaucoma patients and controls

	Control (n=45)	Glaucoma (n=34)	t	p
ΣMUFA[2)]	19.90±0.484	19.91±0.481	-0.01	0.9914
C16:1	1.36±0.108	1.18±0.091	1.23	0.2229
C18:1	14.94±0.336	15.06±0.372	-0.23	0.8171
C20:1	1.34±0.089	1.33±0.075	0.05	0.9604
C22:1	0.34±0.024	0.33±0.027	0.26	0.7985
C24:1	1.92±0.065	2.00±0.079	-0.86	0.3910
ΣSFA[1)]	55.05±0.598	54.94±0.651	0.13	0.8976
C14:0	1.86±0.122	1.93±0.123	-0.41	0.6817
C16:0	31.26±0.339	30.81±0.392	0.87	0.3870
C18:0	18.05±0.233	18.19±0.255	-0.41	0.6811
C20:0	0.54±0.020	0.54±0.017	0.26	0.7934
C22:0	1.39±0.056	1.40±0.053	-0.16	0.8733
C24:0	1.34±0.064	1.30±0.053	0.47	0.6363
C16:1/C16:0	0.04±0.004	0.04±0.003	1.14	0.2597
C18:1/C18:0	0.83±0.018	0.83±0.022	-0.04	0.9656

Means±SEM.
Analysis of variance (Student's t-test).
[1)]C14:0+C16:0+C18:0+C20:0+C22:0+C24:0
[2)]C16:1+C18:1+C20:1+C22:1+C24:1

<Table 3> Serum phospholipid monounsaturated and saturated fatty acid profiles of POAG and NTG patients and controls

	Control (n=45)	POAG[1)] (n=26)	NTG[2)] (n=8)	F value	p
ΣMUFA[3)]	19.52±0.437[b]	21.18±0.508[a]	19.64±0.899[ab]	3.21	0.0470*
C16:1	1.26±0.105	1.31±0.122	1.41±0.217	0.21	0.8144
C18:1	14.68±0.328[b]	16.03±0.381[a]	14.64±0.674[b]	3.96	0.0239*
C20:1	1.28±0.073	1.52±0.085	1.27±0.150	2.42	0.0971
C22:1	0.35±0.029	0.36±0.034	0.27±0.059	0.92	0.4032
C24:1	1.95±0.081	1.96±0.094	2.05±0.166	0.15	0.8646
ΣSFA[4)]	55.73±0.817	54.89±0.848	53.93±1.408	0.60	0.5539
C14:0	1.93±0.147	2.03±0.152	1.57±0.252	1.25	0.2966
C16:0	31.60±0.376[a]	30.15±0.437[b]	30.67±0.774[ab]	2.98	0.0577
C18:0	18.29±0.255	18.27±0.296	17.50±0.524	0.98	0.3792
C20:0	0.53±0.018	0.52±0.020	0.54±0.036	0.07	0.9315
C22:0	1.47±0.056	1.30±0.066	1.32±0.116	1.84	0.1677
C24:0	1.44±0.067	1.26±0.077	1.15±0.137	2.24	0.1147
C16:1/C16:0	0.04±0.004	0.04±0.004	0.05±0.008	0.31	0.7322
C18:1/C18:0	0.80±0.018[b]	0.88±0.020[a]	0.83±0.036[ab]	3.94	0.0242*

Means±SEM.
Analysis of covariance (ANCOVA) controlling for age followed by Tukey's test; numbers with different letters in the same row are significantly different from the others.
[1)]Primary open-angle glaucoma
[2)]Normal tension glaucoma
[3)]C16:1+C18:1+C20:1+C22:1+C24:1
[4)]C14:0+C16:0+C18:0+C20:0+C22:0+C24:0
*Significantly different at $p<0.05$

고 대조군과 NTG 환자군 간, NTG 환자군과 POAG 환자군 간에는 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다. 한편, OA는 대조군 및 NTG 환자군에 비하여 POAG 환자군에서 유의하게 높았고 대조군과 NTG 환자군 간에는 통계적으로 의미 있는

차이가 없었다. PA는 대조군에 비하여 POAG 환자군에서 낮은 경향이 있었으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 그 밖에 다른 MUFA와 SFA 조성에는 세 군 간 유의한 차이가 없었다.

대표적 퇴행성 신경질환인 파킨슨병에서는 신경세포의 세포질 또는 핵 내에 단백질성 물질인 α-synuclein이 축적되는 것이 특징인데(Heintz & Zoghbi 1997), α-synuclein이 발현된 효모에서는 OA의 합성이 증가되어 있으며 이에 의해 다시 α-synuclein의 세포독성이 촉진됨이 보고된 바 있다(Fanning et al. 2019). 또한 α-synuclein 과발현(overexpression) 쥐의 신경세포에서 SCD의 유전적 또는 약리적 억제는 세포독성을 저하시키며, 인간 신경세포에서는 SCD 억제에 의해 OA 형성 감소 및 이에 의한 α-synuclein 축적 저해 효과가 관찰되었다(Fanning et al. 2019) 또 다른 연구에서는 광수용체 간 기질(interphotoreceptor matrix, IPM)의 주요 가용성 단백질인 IRBP가 DHA에 비해 OA 등 MUFA와 더 강력한 결합함으로써 망막 색소 상피와 간상세포 외절 중 높은 수준의 OA 함량을 초래하는데, 이와 같은 현상은 망막 레티노이드와 지방산 균형 및 수송에 있어 OA가 중요 역할을 수행할 가능성을 보여주는 것이다(Semenova & Converse 2003). 본 연구에서 관찰된 POAG 환자군에서 높은 수준의 OA 및 OA/SA 비는 POAG에서 OA 합성이 증가되어 있을 가능성을 보여주지만, OA의 혈청 내 수준은 대사 이외에도 식사를 통한 섭취 등 다양한 요인에 영향 받기 때문에(Thibaut et al. 2009) 연구 대상자의 식사 섭취 지방산 등 혈청 지방산 농도에 영향을 줄 수 있는 다른 요인들을 조사하지 않은 것은 본 연구의 제한점이다. 다만, 선행 연구의 결과들을 함께 고려할 때 POAG를 비롯한 퇴행성 시신경 질환에 있어서 OA 등 MUFA가 관련되어 있을 가능성이 있으므로 이에 대해서는 심도 있는 추가의 연구가 필요할 것이다.

3. 다가불포화 지방산 조성 비교

<Table 4>에는 대조군과 녹내장 환자군에서 혈청 인지질 PUFA의 조성을 비교하였고, <Table 5>에는 대조군, POAG 환자군, NTG 환자군 등 세 군에서 연령을 통제하여 혈청 인지질 PUFA의 조성을 비교하였다. 개별 PUFA와 n-6계 및 n-3계 PUFA의 합계, 총 PUFA의 합계는 모든 군 간 통계적으로 의미 있는 차이가 없었고, n-6계 PUFA 합계에 대한 n-3계 PUFA 합계의 비 및 SFA 합계에 대한 PUFA 합계의 비도 모든 군 간 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다.

<Figure 1>에는 대조군과 녹내장 환자군에서 혈청 인지질 AA에 대한 아이코사펜타엔산(eicosapentaenoic acid, C20:5, n-3, EPA)의 비(EPA/AA)를 비교하였다. 대조군에 비하여 녹내장 환자군의 EPA/AA는 유의하게 높은 것으로 나타났다. 대조군, POAG 환자군, NTG 환자군 등 세 군에서 연령을 통제하여 EPA/AA 비를 비교한 결과에서는 대조군에 비하여

<Table 4> Serum phospholipid polyunsaturated fatty acid profiles of glaucoma patients and controls

	Control (n=45)	Glaucoma (n=34)	t	p
ΣPUFA[1)]	25.12±0.662	25.50±0.723	-0.38	0.7019
Σn-6 PUFA[2)]	20.60±0.567	20.61±0.563	-0.01	0.9886
C18:2	14.13±0.501	14.14±0.433	-0.02	0.9834
C18:3	0.36±0.028	0.32±0.026	0.89	0.3740
C20:3	0.38±0.024	0.38±0.025	-0.16	0.8741
C20:4	5.12±0.173	5.05±0.199	0.29	0.7696
C22:4	0.40±0.025	0.46±0.036	-1.32	0.1919
C22:5	0.22±0.064	0.28±0.047	-0.76	0.4492
Σn-3 PUFA[3)]	4.52±0.201	4.94±0.282	-1.27	0.2089
C18:3	0.16±0.021	0.15±0.020	0.53	0.5981
C20:3	0.66±0.037	0.65±0.044	0.30	0.7657
C20:5	0.76±0.050	0.90±0.067	-1.70	0.0937
C22:5	0.46±0.044	0.45±0.032	0.16	0.8770
C22:6	2.47±0.152	2.80±0.208	-1.31	0.1949
Σn-3 PUFA[3)]/Σn-6 PUFA[2)]	0.23±0.016	0.24±0.013	-0.46	0.6474
ΣPUFA[1)]/ΣSFA[4)]	0.49±0.016	0.48±0.020	0.36	0.7176

Means±SEM.
Analysis of variance (Student's t-test).
[1)]C18:2 (n-6)+C18:3 (n-6)+C20:3 (n-6)+C20:4 (n-6)+C22:4 (n-6)+C22:5 (n-6)+C18:3 (n-3)+C20:3 (n-3)+C20:5 (n-3)+C22:5 (n-3)+C22:6 (n-3)
[2)]C18:2 (n-6)+C18:3 (n-6)+C20:3 (n-6)+C20:4 (n-6)+C22:4 (n-6)+C22:5 (n-6)
[3)]C18:3 (n-3)+C20:3 (n-3)+C20:5 (n-3)+C22:5 (n-3)+C22:6 (n-3)
[4)]C14:0+C16:0+C18:0+C20:0+C22:0+C24:0

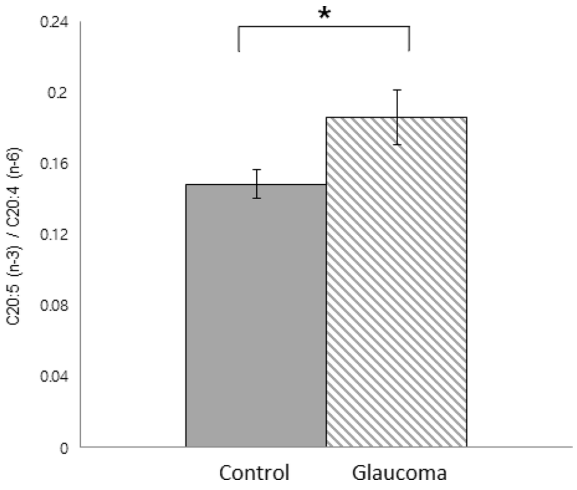
<Table 5> Serum phospholipid polyunsaturated fatty acid profiles of POAG and NTG patients and controls

	Control (n=45)	POAG[1] (n=26)	NTG[2] (n=8)	F value	p
ΣPUFA[3]	24.85±0.754	24.48±0.894	26.85±1.553	0.92	0.4021
Σn-6 PUFA[4]	20.37±0.622	19.85±0.738	21.58±1.283	0.73	0.4883
C18:2	13.91±0.529	13.53±0.614	14.82±1.088	0.57	0.5696
C18:3	0.33±0.025	0.39±0.029	0.30±0.051	1.91	0.1560
C20:3	0.36±0.024	0.43±0.028	0.41±0.049	1.76	0.1799
C20:4	5.17±0.200	4.84±0.233	5.25±0.412	0.73	0.4838
C22:4	0.39±0.035	0.45±0.040	0.48±0.071	0.81	0.4503
C22:5	0.22±0.072	0.25±0.085	0.32±0.148	0.20	0.8184
Σn-3 PUFA[5]	4.49±0.271	4.72±0.315	5.27±0.558	0.76	0.4712
C18:3	0.15±0.021	0.16±0.024	0.18±0.043	0.16	0.8529
C20:3	0.63±0.042	0.67±0.049	0.74±0.087	0.64	0.5300
C20:5	0.75±0.063	0.81±0.073	1.03±0.129	1.87	0.1619
C22:5	0.50±0.046	0.40±0.054	0.44±0.095	0.89	0.4162
C22:6	2.46±0.205	2.67±0.238	2.88±0.421	0.45	0.6426
Σn-3 PUFA[5]/Σn-6 PUFA[4]	0.23±0.018	0.24±0.022	0.25±0.037	0.19	0.8234
ΣPUFA[3]/ΣSFA[6]	0.47±0.023	0.47±0.025	0.53±0.040	0.98	0.3840

Analysis of covariance (ANCOVA) controlling for age followed by Tukey's test; numbers with different letters in the same row are significantly different from the others.
[1]Primary open-angle glaucoma
[2]Normal tension glaucoma
[3]C18:2 (n-6)+C18:3 (n-6)+C20:3 (n-6)+C20:4 (n-6)+C22:4 (n-6)+C22:5 (n-6)+C18:3 (n-3)+C20:3 (n-3)+C20:5 (n-3)+C22:5 (n-3)+C22:6 (n-3)
[4]C18:2 (n-6)+C18:3 (n-6)+C20:3 (n-6)+C20:4 (n-6)+C22:4 (n-6)+C22:5 (n-6)
[5]C18:3 (n-3)+C20:3 (n-3)+C20:5 (n-3)+C22:5 (n-3)+C22:6 (n-3)
[6]C14:0+C16:0+C18:0+C20:0+C22:0+C24:0

POAG 환자군과 NTG 환자군이 높은 경향이 있었지만 통계적으로 의미 있는 차이는 아니었다(자료 미제시). 높은 수준의 EPA/AA 비는 아이코사노이드 생합성 과정에 관여함으로써 녹내장과 관련될 수 있는데, n-3 혹은 n-6계 PUFA를 전구체로 하는 프로스타글란딘(prostaglandins) 등 아이코사노이드(eicosanoids)는 눈을 비롯한 인체 조직에서 다양하고 중요한 기능이 있는 국소 호르몬으로 작용하기 때문이다(James et al. 2000). Kang et al.(2004)의 연구에서도 높은 수준의 식사 n-3/n-6 PUFA 비는 POAG 위험 증가와 관련되어 있었고 특히 이와 같은 상관관계는 고안압성 POAG군(최대 IOP ≥ 21 mmHg)에서 유의하였다. 이는 n-3계 PUFA에 비해 높은 수준의 n-6계 PUFA 섭취가 PGF_2와 같은 n-6계 PG의 유용성을 높여 시신경에 유해하지 않은 수준으로 안압을 유지함으로써 POAG의 위험을 감소시키는 데 관여하였을 가능성을 제시한다. AA로부터 전환되는 PGF_2 유사체는 임상에서 안압강하제로 이용되기도 한다(Stjernschantz 2001). 아이코사노이드의 전구체 지방산인 EPA와 AA는 생합성 과정에서 동일한 효소를 공유하기 때문에 서로 경쟁관계에 있고, AA로부터 만들어지는 n-6계 아이코사노이드는 EPA로부터 만들어지는 n-3계 아이코사노이드에 비해 생리적 활성이 강하다(Innis 1996). Ramdas et al.(2012)의 연구에서도 에너지 섭취로 보정한 n-3/n-6 비율이 녹내장 환자에서 더 높았으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다. 본 연구의 결과와는 상반되게 정상인에 비해 녹내장 환자에서 혈중 EPA 및 DHA 농도가 낮고(Ren et al. 2006), n-3계 지방산의 섭취와 혈중 농도가 모두 낮다는 연구결과(Kris-Etherton et al. 2002)가 보고되기도 하였는데, Resch et al.(2009)은 n-3계 지방산이 안압, 혈류역학, 혈관내피기능(endothelial function) 등에 영향을 줌으로써 녹내장에 대해 보호효과를 가질 수 있음을 제시하였다. Renard et al.(2013) 등은 녹내장군이 고안압군(안내압항진, ocular hypertension)에 비해 n-3계 지방산 식품의 섭취가 적다는 것을 발견하였다. 등푸른 생선 섭취가 주 2회 미만이거나 호두 섭취가 연 9회 미만으로 적게 섭취하는 비율이 녹내장군에서 유의적으로 높았는데, 이와 같은 결과는 n-3계 지방산이 안압이 아닌 다른 경로를 통해 시신경 손상에 영향을 미친다는 것을 시사한다. 안압과는 별도로 녹내장 발생에 신경 손상과 안구 혈류 이상이 관여할 수 있기 때문에(Chong et al. 2008) 혈류조절 기능이 있는 PG의 전구체 PUFA 섭취는 녹내장의 예방과 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 추측되며(Mozaffarieh & Flammer 2007) 이에 대한 연구가 필요할 것이다.

본 연구 및 선행연구의 결과에도 불구하고 지방산 섭취와 관련하여 유의할 점은 n6:n3의 섭취비율을 적정수준에서 유지하는 것이다. 이는 섭취비율이 암, 심혈관 질환 등의 발병



<Figure 1> Eicosapentaenoic-arachidonic acid ratio of serum phospholipid in controls and glaucoma patients
Means±SEM.
Analysis of variance (Student's t-test).
*Significantly different at $p<0.05$

위험에 영향을 미치기 때문이며(Simopoulos 2008), 2015 한국인 영양섭취기준은 4~10:1의 비율을 권장하고 있다(Korea ministry of health & welfare 2015).

긴사슬 PUFA의 불포화반응(desaturation)과 연장반응(elongation)을 간접적으로 반영할 수 있는 지표로서 개별 n-6계 지방산과 n-3계 지방산의 비를 분석한 결과에서는 대조군과 녹내장 환자군 간 및 대조군, POAG 환자군, NTG 환자군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(자료 미제시).

IV. 요약 및 결론

본 환자-대조군 연구는 녹내장군과 대조군, POAG군 및 NTG군과 대조군에서 혈청 인지질 지방산 조성을 조사하고 비교하였다. 녹내장 환자군의 연령은 대조군에 비하여 유의하게 높았고($p=0.0009$), NTG 환자군과 POAG 환자군의 연령도 대조군에 비하여 유의하게 높았다($p=0.0033$). 대조군, POAG 환자군, NTG 환자군 등 세 군에서 연령을 통제하여 혈청 인지질의 MUFA와 SFA 조성을 비교한 결과, 총 MUFA 합계($p=0.0470$)와 SCD 활성의 간접 지표가 될 수 있는 OA/SA 비($p=0.0242$)가 대조군에 비하여 POAG 환자군에서 유의하게 높은 것으로 나타났다. OA는 대조군 및 NTG 환자군에 비하여 POAG 환자군에서 유의하게 높은 것으로 나타났다($p=0.0239$). PUFA 조성은 각 군 간 통계적으로 의미 있는 차이가 없었고, 불포화반응과 연장반응의 간접 지표인 각 PUFA의 비도 각 군 간 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다. 아이코사노이드 생합성 패턴의 간접 지표가 될 수 있는 EPA/AA 비는 대조군에 비하여 녹내장 환자군에서 유의하게 높은 것으로 나타났다($p=0.0483$). 혈청 인지질의 지방산 프로파일은 수주에서 수개월 간의 지방산 섭취를 반영할 수 있으며, 안구 조직 내 지방산 조성을 유추할 수 있는 지표가 될 수 있다. 녹내장은 망막 신경절세포의 진행성 퇴행을 가져오는 시신경 병증으로 녹내장 환자 및 POAG 환자에서 관찰된 특징적인 혈청 인지질 지방산 패턴은 병태생리학적으로 녹내장과 관련되어 있을 가능성이 있다. 혈청 인지질 지방산은 섭취, 체내 합성과 이용, 산화적 스트레스, 항산화 방어체계 손상 등 다양한 요인에 의해서 영향 받을 수 있기 때문에 혈청 녹내장과의 인과관계 규명을 위해서는 식사섭취조사를 비롯한 추가의 심도 있는 연구가 이루어져야 할 것이다.

감사의 글

본 논문은 2018년도 숭의여자대학교 학술연구비 지원에 의하여 저술되었음.

저자정보

정혜연(숭의여자대학교 식품영양학과 조교수, 0000-0003-2462-8495)

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

Acar N, Berdeaux O, Grgoire S, Cabaret S, Martine L, Gain P, Thuret G, Creuzot-Garcher CP, Bron AM, Bretillon L. 2012. Lipid composition of the human eye: are red blood cells a good mirror of retinal and optic nerve fatty acids? PLoS One, 7(4):e35102

Baylin A, Campos H. 2006. The use of fatty acid biomarkers to reflect dietary intake. Curr. Opin. Lipidol., 17(1):22-27

Cho HK, Kee C. 2014. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. Surv. Ophthalmol., 59(4):434-447

Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. 2008. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. Arch. Ophthalmol., 126(6):826-833

Fanning S, Haque A, Imberdis T, Baru V, Barrasa MI, Nuber S, Termine D, Ramalingam N, Ho GPH, Noble T, Sandoe J, Lou Y, Landgraf D, Freyzon Y, Newby G, Soldner F, Terry-Kantor E, Kim TE, Hofbauer HF, Becuwe M, Jaenisch R, Pincus D, Clish CB, Walther TC, Farese RV Jr, Srinivasan S, Welte MA, Kohlwein SD, Dettmer U, Lindquist S, Selkoe D. 2019.

Lipidomic analysis of α-synuclein neurotoxicity identifies stearoyl CoA desaturase as a target for parkinson treatment. Mol. Cell, 73(5):1001-1014

Faralli JA, Filla MS, Peters DM. 2019. Role of fibronectin in primary open angle glaucoma. Cells, 8(12). pii: E1518

Flammer J, Orgl S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefnsson E. 2002. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog. Retin. Eye Res., 21(4):359-393

Fliesler SJ, Anderson RE. 1983. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. Prog. Lipid Res., 22(2):79-131

Folch J, Ascoli I, Lee SM, Meath JA, LeBaron N. 1951. Preparation of lipide extracts from brain tissue. J. Biol. Chem., 191(2):833-841

Greiner CA, Greiner JV, Leahy CD, Auerbach DB, Marcus MD, Davies LH, Rodriguez W, Glonek T. 1995. Distribution of membrane phospholipids in the rabbit neural retina, optic nerve head and optic nerve. Int. J. Biochem. Cell Biol., 27(1):21-28

Heintz N, Zoghbi H. 1997. alpha-Synuclein--a link between Parkinson and Alzheimer diseases? Nat. Genet., 16(4):325-327

Higginbotham EJ, Gordon MO, Beiser JA, Drake MV, Bennett GR, Wilson MR, Kass MA; Ocular Hypertension Treatment Study Group. 2004. The Ocular Hypertension Treatment Study: topical medication delays or prevents primary open-angle glaucoma in African American individuals. Arch. Ophthalmol., 122(6):813-820

Hoffman DR, Boettcher JA, Diersen-Schade DA. 2009. Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: a review of randomized controlled trials. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, 81(2-3):151-158

Innis SM. 1996. Essential dietary lipids. In: Ziegler EE, Filer LJ, eds. Present knowledge in nutrition. 7th ed. ILSI Press, Washington, DC, USA, pp 58-66

Innis SM. 2008. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. Brain Res., 1237:35-43

Innis SM, Dyer RA. 2002. Brain astrocyte synthesis of docosahexaenoic acid from n-3 fatty acids is limited at the elongation of docosapentaenoic acid. J. Lipid Res., 43(9):1529-1536

James MJ, Gibson RA, Cleland LG. 2000. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. Am. J. Clin. Nutr., 71(1suppl):343S-348S

Kang JH, Pasquale LR, Willett WC, Rosner BA, Egan KM, Faberowski N, Hankinson SE. 2004. Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. Am. J. Clin. Nutr., 79(5):755-764

Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. 2002. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation, 106(21):2747-2757

Lee BL, Bathija R, Weinreb RN. 1998. The definition of normal-tension glaucoma. J. Glaucoma, 7(6):366-371

McMonnies CW. 2017. Glaucoma history and risk factors. J. Optom., 10(2):71-78

Merle BM, Benlian P, Puche N, Bassols A, Delcourt C, Souied EH; Nutritional AMD Treatment 2 Study Group. 2014. Circulating omega-3 Fatty acids and neovascular age-related macular degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 55(3):2010-2019

Mozaffarieh M, Flammer J. 2007. A novel perspective on natural therapeutic approaches in glaucoma therapy. Expert. Opin. Emerg. Drugs, 12(2):195-198

Nucci C, Russo R, Martucci A, Giannini C, Garaci F, Floris R, Bagetta G, Morrone LA. 2016. New strategies for neuroprotection in glaucoma, a disease that affects the central nervous system. Eur. J. Pharmacol., 787:119-126

Paton CM, Ntambi JM. 2009. Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 297(1):E28-E37

Pelletier AL, Rojas-Roldan L, Coffin J. 2016. Vision loss in older adults. Am. Fam. Physician, 94(3):219-226

Prez de Arcelus M, Toledo E, Martnez-Gonzlez M, Sayn-Orea C, Gea A, Moreno-Montas J. 2014. Omega 3:6 ratio intake and incidence of glaucoma: the SUN cohort. Clin. Nutr., 33(6):1041-1045

Quigley HA, Broman AT. 2006. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br. J. Ophthalmol., 90(3):262-267

Ramdas WD. 2018. The relation between dietary intake and glaucoma: a systematic review. Acta. Ophthalmol., 96(6):550-556

Ramdas WD, Wolfs RC, Kiefte-de Jong JC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. 2012. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. Eur. J. Epidemiol., 27(5):385-393

Ren H, Magulike N, Ghebremeskel K, Crawford M. 2006. Primary open-angle glaucoma patients have reduced levels of blood docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, 74(3):157-163

Renard JP, Rouland JF, Bron A, Sellem E, Nordmann JP, Baudouin C, Denis P, Villain M, Chaine G, Colin J, de Pouvourville G, Pinchinat S, Moore N, Estephan M, Delcourt C. 2013. Nutritional, lifestyle and environmental factors in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: an exploratory case-control study. Acta.

Ophthalmol., 91(6):505-513

Resch H, Garhofer G, Fuchsjager-Mayrl G, Hommer A, Schmetterer L. 2009. Endothelial dysfunction in glaucoma. Acta. Ophthalmol., 87(1):4-12

SanGiovanni JP, Chew EY. 2005. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. Prog. Retin. Eye Res., 24(1):87-138

Semenova EM, Converse CA. 2003. Comparison between oleic acid and docosahexaenoic acid binding to interphotoreceptor retinoid-binding protein. Vision Res., 43(28):3063-3067

Seo SJ, Lee YH, Lee SY, Bae HW, Hong S, Seong GJ, Kim CY. 2016. Estimated prevalence of glaucoma in South Korea using the national claims database. J. Ophthalmol., 2016:1690256

Simopoulos AP. 2008. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease. Asia Pac J Clin Nutr., 17 Suppl 1:131-134

Stjernschantz JW. 2001. From PGF(2alpha)-isopropyl ester to latanoprost: a review of the development of Xalatan. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 42(6):1134-1145

Thibaut AC, Rotival M, Gauthier E, Lenoir GM, Boutron-Ruault MC, Joulin V, Clavel-Chapelon F, Chajs V. 2009. Correlation between serum phospholipid fatty acids and dietary intakes assessed a few years earlier. Nutr. Cancer, 61(4):500-509

Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB, Deneen J, Wilson MR, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. 2004. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology, 111(8):1439-1448

Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. 2014. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA, 311(18):1901-1911

Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. 2002. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. Neurobiol. Aging, 23(5):843-853

Korea ministry of health & welfare. 2015 KDRIs, Dietary reference intakes for Koreans. Available from: http://www.korea.kr, [accessed 2020.2.1]

Received March 26, 2020; revised April 21, 2020; revised April 28, 2020; accepted April 29, 2020