

심혈관계 질환의 위험지표로서 Omega-3 Index에 대한 올바른 이해 및 한국인への 적용

한양대학교 식품영양학과

박용순

Omega-3 Index as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and Its Application to Korean Population

Yongsoon Park

Department of Food and Nutrition, Hanyang University

요 약

오메가-3 다불포화지방산인 eicosapentaenoic acid (EPA; C20:5)와 docosahexaenoic acid (DHA; C22:6)는 심혈관계 질환으로 인한 사망을 예방하는 영양소로 잘 알려져 있다. 최근에는 오메가-3 지방산이 심혈관계 질환뿐 아니라 뇌졸중을 예방하는데도 도움이 된다는 연구결과가 보고되고 있으며, 이러한 오메가-3 지방산의 효과는 항부 정맥, 항염증, 혈액응고 억제, 지단백질 농도 저하 등과 관련이 있다고 한다. Omega-3 Index는 오메가-3 지방산의 체내 수준을 나타내는 유일한 표준 혈액 검사로 적혈구의 EPA와 DHA 수준을 의미한다. Omega-3 Index는 섭취한 오메가-3 지방산과 비례할 뿐 아니라, 심장근육의 오메가-3 지방산 농도와도 비례합하고, 심혈관계질환의 위험도와 음의 상관관계를 가진다고 알려져 심혈관계질환의 위험지표로 활용되고 있다. 권장섭취량인 1g의 오메가-3 지방산 으로 얻을 수 있는 8~10% Omega-3 Index가 심혈관계질환의 예방을 위한 적정 목표치로 설정되었다. 한국인에게 도 Omega-3 Index는 활용가능하나 목표치는 상향 조정이 필요하다고 사료된다.

중심단어: 심혈관계 질환, 지단백질, 오메가-3 지방산, 오메가-3 인덱스, 항염증, 혈소판

서 론

우리나라에서 심혈관계 질환으로 인한 사망률은 암 다음 으로 높다. 전 세계적으로 중년 및 노년뿐 아니라 젊은 층에 서도 심혈관계 위험 요인이 급증하고 있는 추세이다. 우리 나라도 수명의 증가와 서구화된 식생활 등 위험요인이 증가 함으로써 심혈관계 질환이 증가하고 있으며 이로 인한 사회 경제적 문제가 대두되고 있다. 식생활은 심혈관계 질환의 위험요인 중 수정 가능한 요인으로 심혈관계 질환의 예방을 위해 식생활은 그 중요성이 더욱 부각되고 있다. 심혈관계 질환의 예방 및 관리를 위하여 생선 섭취 또는 오메가-3 지

방산의 섭취가 권장되고 있으며, 오메가-3 지방산의 체내 함량을 나타내는 지표인 Omega-3 Index가 심혈관계 질환 의 위험인자로 활용되고 있다.¹⁾ 심혈관계 질환과 Omega-3 Index를 소개하고 한국인에게 적용하기 위한 과학적 근거를 제시하고자 한다.

Omega-3 Index란

Omega-3 Index는 오메가-3 지방산의 체내 수준을 나타 내는 유일한 표준 혈액 검사로 적혈구의 eicosapentaenoic acid (EPA; C20:5)와 docosahexaenoic acid (DHA; C22:6)

접수일자: 2010년 3월 4일, 통과일자: 2010년 3월 29일

교신저자: 박용순, (133-791) 서울시 성동구 행당동 17번지, 한양대학교 생활과학대학 식품영양학과

Tel: 02-2220-1205, Fax: 02-2292-1226, E-mail: yongsoon@hanyang.ac.kr, Mobile: 019-520-9741

* 본 연구는 한국연구재단(2009-0065576)의 지원에 의해 수행되었습니다.

수준을 의미한다.¹⁾ 체내 지방산은 세포막의 주요 구성성분, 두 겹의 인지질 층에 함유되어 있으므로 세포막의 총 지방산 분포를 분석하면 체내 EPA와 DHA의 수준을 알 수 있다. EPA와 DHA는 생선에 함유되어 있는 대표적인 오메가-3 지방산으로, 첫 번째 이중결합이 메틸기(-CH₃) 말단에서부터 세 번째에 존재하기 때문에 오메가-3 지방산이라 불린다. 오메가-3 지방산은 EPA와 DHA 외에도 식물성유인 아마인유나 들기름에 함유되어 있는 α -linolenic acid (ALA; C18:3n3)가 있다. ALA는 그 자체로 생리적 기능은 없고 체내에서 EPA로 전환될 수 있다. 그러나 ALA에서 EPA로의 전환율은 0.2~8% 정도로 매우 낮으며^{2,3)}, EPA는 DHA로 거의 전환되지 않기 때문에 인체에서 중요한 의미를 갖는 오메가-3 지방산은 EPA와 DHA이다. 따라서 Omega-3 Index는 EPA와 DHA만 포함한다. Omega-3 Index는 섭취한 오메가-3 지방산과 비례할 뿐 아니라(Fig. 1)⁴⁾, 심장근육의 오메가-3 지방산 농도와도 비례함으로⁵⁾ 인체 내 오메가-3 지방산의 수준을 의미하며, 심혈관계 질환의 위험도 밀접한 관련이 있다고 보고되고 있다.¹⁾

오메가-3 지방산과 역학 및 임상연구

생선섭취량이 매우 높은 에스키모인에서 심혈관계 질환의 유병률 및 사망률이 낮았다는 보고 이후 지난 40년간 많은 연구가 보고되었다.⁶⁾ Nurses' Health Study에서는 생선을 매달 1회 이하 섭취한 군보다 1~3회, 2~4회, 5회 이상 섭취한군 순으로 심장마비의 발생률이 현저히 감소하였으며^{7,8)}, 중국인을 대상으로 한 연구에서도 일주일에 200 g 이상의 생선을 섭취한 군에서 50 g 이하 섭취한 군보다 심근경색의 발병률이 59%, 총 사망률이 20% 감소하였다.⁹⁾ 또한 Physician's Health Study¹⁰⁾에서 혈중 오메가-3 지방산의

함량이 높을수록 심장마비에 의한 사망률이 감소하였다고 보고하였다. 혈중 오메가-3 지방산의 농도에 따라 4그룹으로 나누었을 때 오메가-3 지방산 농도가 가장 높은 군은 (7.3%) 가장 낮은 군(3.9%)에 비해 심장마비에 의한 사망위험이 90% 감소하였고, 농도의존적인 음의 상관관계를(P trend = 0.001) 보였다.¹⁰⁾

2002년에는 대규모 임상연구인 GISSI Prevenzione Study¹¹⁾가 발표되면서 오메가-3 지방산의 심혈관계 질환 치료효과가 입증되기 시작하였다. Marchioli 등¹¹⁾은 심근경색 병력이 있는 11,323명의 환자에게 하루 850 mg의 오메가-3 지방산(EPA + DHA) 또는 위약을 3년간 섭취시켰다. 오메가-3 지방산을 섭취한지 3~4개월 후부터 통계적으로 유의한 차이가 나타나기 시작했고, 1년 후에 심장마비에 의한 사망률이 47%, 총 사망률이 28% 감소하였다. 또한, 심혈관계 질환의 고 위험군인 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)¹²⁾에서도 5년 동안 매일 1.8 g의 EPA를 추가로 섭취한 연구대상자가 statin만 섭취한 대조군보다 심혈관계 질환의 발병률이 19% 낮아졌다고 보고하였다. Tanaka 등¹³⁾은 JELIS 연구의 심층 분석으로 뇌혈관계 질환의 대표적인 질환인 뇌졸중과 오메가-3 지방산의 관련성을 보고하였다. EPA가 뇌졸중의 1차 예방(primary intervention)에는 효과가 없었으나 뇌졸중의 병력이 있는 환자의 뇌졸중 재발(secondary intervention)은 20% 감소시킨다는 결과를 얻었다(Fig. 2).

오메가-3 지방산과 지단백질

오메가-3 지방산은 심혈관계 질환의 위험인자인 혈중지질의 농도를 감소시킨다고 알려져 있다.¹⁴⁾ GISSI Prevenzione Study에서 하루 850 mg의 오메가-3 지방산 섭취로도 혈중 중성지질의 농도를 유의하게(~8%) 감소시켰다고 보고하였으나¹¹⁾, 대부분의 연구에서는 혈중 중성지질의 농도를 감소시키기 위해서는 2~4 g 오메가-3 지방산의 섭취가 필요하다고 하였다.¹⁴⁾ 심한 고지혈증 환자일수록 오메가-3 지방산의 중성지질 감소 효과는 더욱 커지는데, Harris 등¹⁵⁾과 Pownall 등¹⁶⁾은 혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상인 경우 하루 4 g의 오메가-3 지방산 섭취는 혈중 총 중성지방을 45% 감소시키고 VLDL도 42% 감소시켰다고 보고하였다.

오메가-3 지방산의 혈중 지질 감소 효과는 지단백질 분해 촉진과 합성 억제 작용과 관련이 있다. 지단백질 분해효소(lipoprotein lipase, LPL)는식이 지방 섭취 후에 소장에서 합성되는 카일로미크론과 간에서 합성되는 VLDL 등과 같이 중성지방의 양이 많은 지단백질을 분해하는 효소이다. 오메가-3 지방산인 EPA와 DHA는 LPL 효소의 활성을 증가시켜서 공복상태에서는 VLDL의 분해를 촉진하고 식후에

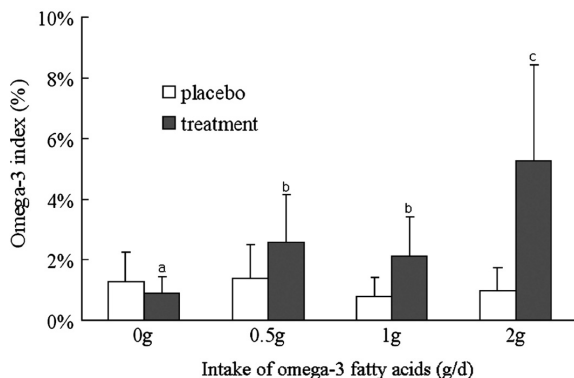


Fig. 1. Omega-3 index, the sum of EPA and DHA in plasma phospholipids. Means with different letters were significantly ($P < 0.05$) different. The number of subjects was 55 in placebo, 55 in 0.5 g, 25 in 1 g, and 15 in 2 g of n-3 PUFAs (Adapted from Park & Harris, J Med Food 2009)⁴⁾.

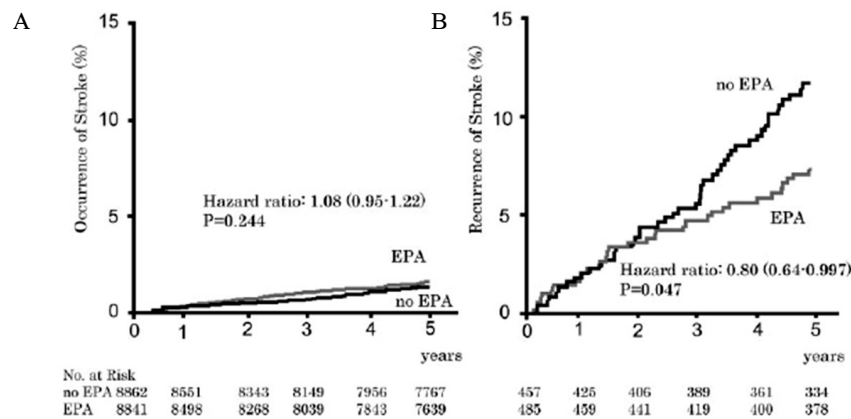


Fig. 2. Kaplan-Meier Curves for stroke in the primary prevention subgroup (A) and the secondary prevention subgroup (B), adjusted for age, gender, hypertension, diabetes mellitus, and smoking (Adapted from Tanaka et al, Stroke 2008)¹²⁾.

는 카일로마이크론의 분해를 증가시켜 혈중 중성지방의 농도를 감소시킨다.^{17,18)} Chambrier 등¹⁹⁾은 체지방의 LPL mRNA와 혈중 EPA 농도는 양의 상관관계가 있다고 하였다. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR)는 LPL promoter 부분에 직접 작용하여 LPL의 합성을 증가시킨다고 하였으므로, 오메가-3 지방산이 PPAR를 통해 LPL 활성 및 양을 증가시킨다고 할 수 있다.

오메가-3 지방산은 소장에서 카일로마이크론의 합성이나 분배에는 영향을 미치지 않으나 간에서 VLDL 합성을 감소시켜 혈중 지질의 농도를 낮춘다.^{20,21)} 오메가-3 지방산은 간에서 acetyl CoA가 지방산으로 합성될 때 필요한 acetyl CoA carboxylase와 fatty acid synthase의 활성을 감소시키고, VLDL의 필수 단백질인 apolipoprotein B-100의 분해를 증가시켜 VLDL의 합성을 억제한다고 한다.²¹⁾

오메가-3 지방산과 콜레스테롤

대부분의 임상연구에서 오메가-3 지방산은 총 콜레스테롤이나 HDL-콜레스테롤 농도에는 큰 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있으나, 오메가-3 지방산이 LDL-콜레스테롤에 미치는 영향은 명확하지 않다. Harris 등¹⁵⁾과 Pownall 등¹⁶⁾의 고지혈증 환자를 대상으로 한 연구에서 오메가-3 지방산의 섭취는 LDL-콜레스테롤을 45% 증가시켰다. 따라서 고지혈증 환자에서 오메가-3 지방산이 LPL이나 hepatic lipase의 활성에 영향을 주어 VLDL로부터 LDL로의 전환을 촉진시킴으로써 LDL-콜레스테롤 농도를 증가시킬 수 있다.²²⁾ 이러한 오메가-3 지방산의 LDL-콜레스테롤 증가 작용 때문에 오메가-3 지방산 섭취가 심혈관계 질환의 위험을 감소시킨다는 견해에 대한 우려를 표하는 경우가 있다. 그러나 오메가-3 지방산의 섭취로 발생하는 LDL의 증가는 VLDL의 분해 증가로 크기가 큰 LDL-콜레스테롤이 증가하는 것으로 심혈관계 질환에 악영향을 주는 밀도가 높고 크기가 작은 LDL-콜레스테롤의

증가 때문은 아니다.²³⁾ 또한 동맥경화증을 유발하는 LDL은 산화 LDL인데, 오메가-3 지방산은 산화 LDL의 생성을 억제함으로 동맥경화증을 예방할 수 있다고 알려져 있다.¹⁴⁾

오메가-3 지방산과 혈소판

대표적인 오메가-6 지방산인 linoleic acid (LA, C18:2n6)는 arachidonic acid (AA, C20:4n6)으로 전환된 후 cyclooxygenase (COX)-2에 의해 2-series prostanoids인 prostaglandin E₂ (PGE₂), PGI₂, thromboxane A₂ (TxA₂)를 형성하고, lipoxygenase에 의해서는 4-series leukotriene (LT)을 생성한다.²⁴⁾ 이러한 2-series prostanoids와 4-series LT는 염증작용과 혈전생성 작용이 강하다. 반면에 오메가-3 지방산인 EPA는 동일한 효소인 COX-2와 lipoxygenase의 작용을 받아 3-series prostanoids인 PGE₃, PGI₃, TxA₃와 5-series LT를 생성함으로 오메가-6 지방산인 AA와 경쟁관계에 있게 된다. 3-series prostanoids와 5-series LT는 염증작용과 혈전생성 작용은 2-series prostanoids와 4-series LT보다 약하다. 따라서 오메가-3 지방산은 혈소판의 활성을 감소시키고 혈전 형성을 억제하여 동맥경화를 예방한다는 연구가 많이 보고되었다.^{25,26)} 생성되는 prostanoids와 LT의 종류는 세포막에 많이 존재하는 지방산이 오메가-3 지방산이나 오메가-6 지방산이냐에 따라 결정된다.

혈소판의 크기가 커지는 것은 당뇨병이나 심혈관계 질환자에게서 볼 수 있는 현상인데 오메가-3 지방산은 혈소판의 크기 및 활성을 감소시킨다고 한다.²⁶⁾ 오메가-3 지방산의 bleeding time 증가 때문에 출혈의 위험이 있다는 의견이 있으나 오메가-3 지방산의 섭취가 4 g 이하일 때는 안전하다고 한다.²⁷⁾

오메가-3 지방산과 염증작용

EPA에서 형성되는 3-series prostanoids나 5-series LT과

같은 eicosanoid는 항염증 작용이 있고, 오메가-3 지방산이 간접적으로 COX-2의 생성 억제하기도 한다.²⁴⁾ 또한 오메가-3 지방산은 C-reactive protein (CRP), TNF- α , leptin, adiponectin, IL-6 등의 adipocytokines의 생성을 감소시키고²⁵⁾, reactive oxygen species (ROS)의 생성을 억제함으로써 NF κ B를 감소시키는 작용도 보고되었다.²⁸⁾ 오메가-3 지방산의 항염증 작용 때문에 심혈관계 질환뿐 아니라 비만, 골다공증, 류마티스 관절염, 우울증 등과 같은 염증성 질환도 오메가-3 지방산과 관련 있을 가능성이 높다.

오메가-3 지방산과 심장박동

심혈관계 질환자에서 heart rate variability (HRV)가 낮은 경우 심장마비에 의한 사망률이 높아진다는 것은 잘 알려져 있다. O'Keefe 등의 연구에 의하면 4 g의 EPA + DHA를 섭취한 심혈관계 질환자에서 HRV와 QRS interval이 유의하게 증가하였다.²⁹⁾ 심장의 리듬이 정상적으로 유지시켜주는 ICD (implantable cardioverter defibrillator)를 착용한 환자에서 1.8~2.6 g 오메가-3 지방산의 섭취는 ventricular tachycardia에 위험을 유의하게 감소시킨다는 연구도 있다.³⁰⁾ 따라서 2~4 g 오메가-3 지방산의 섭취가 HRV를 증가시키며, 이는 교감신경과 관련이 있다고 한다.¹⁴⁾ 오메가-3 지방산은 정상적인 심장의 박동을 유지시켜주는 역할을 통하여 심장마비에 의한 사망률을 감소시킬 수 있다고 추정된다.

적정한 오메가-3 지방산 섭취량 및 Omega-3 Index

여러 임상실험에서 0.5~1.8 g의 EPA + DHA가 심혈관계 질환에 의한 사망률을 낮춘다는 결론을 내렸으며, 이러한 수준의 오메가-3 지방산은 일주일에 2회 이상의 생선 섭취로 얻을 수 있다.²⁵⁾ ATP III의 NCEP 식생활 지침에도 생

선섭취를 권장하고 있으며³¹⁾, 미국심장학회(AHA)에서도 영양소로는 처음으로 심혈관계 질환의 예방 및 관리를 위해 일주일에 2회 이상의 생선 섭취를, 심혈관계 질환의 재발 방지를 위해서는 하루에 1 g의 EPA + DHA 섭취를 권장하였다.³²⁾ 그러나, 심혈관계질환의 위험요인 중하나인 고지혈증 환자의 중성지방 농도 저하를 위해서는 2~4 g의 EPA + DHA를 제안하였다.

오메가-3 지방산, 특히 EPA+DHA를 매일 1 g 정도 섭취해서 얻을 수 있는 체내 오메가-3 지방산 농도는 8~10%로 알려져, 심혈관계 질환의 예방을 위한 적정 Omega-3 Index의 목표치가 8~10%로 설정되었다.¹⁾ Sands 등³³⁾의 연구에 의하면 연구대상 미국인의 90%가 생선을 일주일에 2회 이하로 섭취하였고, 이에 따라 90%의 연구대상자의 Omega-3 Index가 8% 이하이며 평균 Omega-3 Index는 4.5%였다고 보고하였다. 그러나 천명의 한국인 Omega-3 Index를 측정된 결과 평균 Omega-3 Index는 10.4 ± 3.0 였다. Sands 등³³⁾의 연구와 비교하여 Omega-3 Index가 8% 이하인 경우가 미국인에서는 91%였으나 한국인에서는 20%에 불과했다(Fig. 3).

한국인을 대상으로 Omega-3 Index와 심근경색의 위험도를 평가한 연구에서 평균 Omega-3 Index가 10%, 평균 생선 섭취량이 4회/주로 미국인보다 두 배 이상 높았다.^{34~39)} 심근경색 환자와 대조군의 Omega-3 Index는 각각 8%, 10%로 유의한 차이를 보였으며, Omega-3 Index에 따라 3군으로 나누어 심근경색의 위험도를 평가하였을 때, Omega-3 Index가 10% 이하에서 OR 값이 1이라면, 10~13%인 경우 OR (95%CI)은 0.42 (0.14~1.30), 13% 이상인 경우는 0.08 (0.02~0.38)로 심근경색의 위험도가 유의하게($P < 0.001$) 감소하였다(Fig. 4).³⁵⁾ Omega-3 Index를 포함하는 적혈구의 지방산 분포는 위험요인을 모두 보정한 후에도 Framingham risk score보다 더 좋은 심근경색의 위험도를 나타내는 지표로 사용될 수 있었다(Fig. 5).³⁵⁾ 또한 심근경색 환자에서 오메가-3 지방산의 섭취량은 동맥경화의 지표인 IMT와 유의

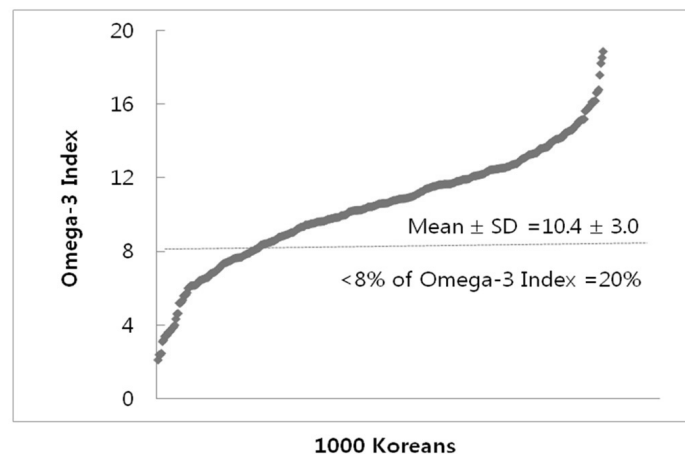


Fig. 3. Distribution of the Omega-3 Index in 1000 Koreans not taking omega-3 supplements (unpublished data).

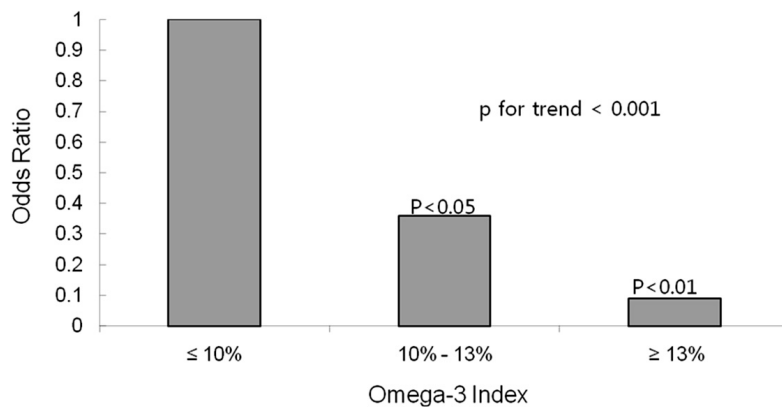


Fig. 4. Association of Omega-3 Index with the risk of acute non-fatal myocardial infarction by multivariable regression analysis in 100 Korean subjects with and without myocardial infarction (Adapted from Park et al, Br J Nutr 2009)³⁴⁾.

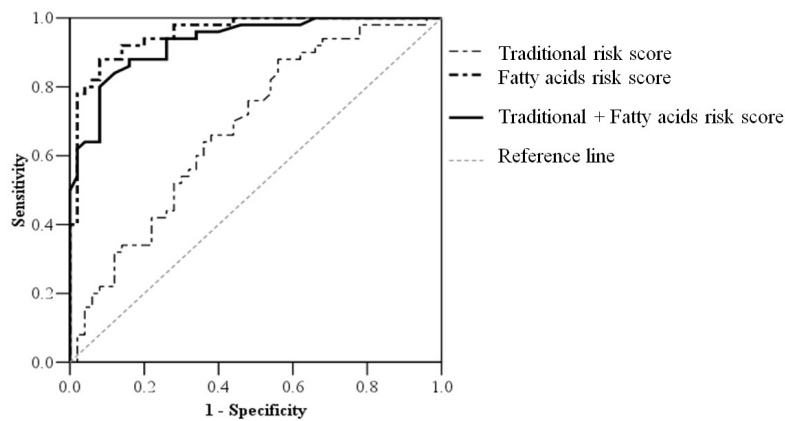


Fig. 5. The ability of the fatty acid profile of RBC to discriminate between myocardial infarction cases and controls was assessed in the validation set using receiver operating characteristic curves. The fatty acids risk score included levels of EPA, alpha linolenic acid, trans oleic acid, and arachidonic acid; the traditional risk score included Framingham Risk factors such as age, sex, smoking status, total cholesterol, HDL cholesterol, and a history of diabetes and hypertension (Adapted from Park et al, Br J Nutr 2009)³⁴⁾.

한 음의 상관관계를 보였다.³⁶⁾ 한국인 뇌졸중 환자와 대조군을 비교한 또 다른 case-control 연구에서 환자군의 Omega-3 Index는 8% 정도였으나 대조군은 10% 정도로 뇌졸중과 뇌경색에 상관없이 뇌졸중 환자군의 Omega-3 Index가 유의하게 낮았다.³⁴⁾ 따라서 서구에서 사용하는 적정 Omega-3 Index인 8~10%는 한국인에게서는 낮아 적합하지 않을 가능성이 있어, 10% 이상으로 상향해야 할 가능성이 매우 높다.

NHANES 1999~2002년의 결과에서도 미국인의 평균 생선섭취량은 하루 21 g 정도로 한국인의 67 g에(국민건강영양조사 2005) 비하면 3분의 1 수준이다, 한국인의 생선섭취는 일본인과 비슷한 수준이며, 혈중 오메가-3 지방산의 수준도 생선 섭취량과 유사한 양상을 보였다.⁴⁰⁾ 일본인의 Omega-3 Index가 보고된 적은 없으나, Nogi 등의 연구에서 일본인과 한국인의 혈장 오메가-3 지방산의 수준을 각각 9%와 8%로 유사하였다.⁴⁰⁾ 한국인과 서구인의 흡연, 음주,

혈압, 혈당 등 심혈관계질환의 위험요인을 비교하면 한국인의 위험도가 더 높음에도 한국 성인 남성(35~74세)의 심혈관계 질환에 의한 사망률은 만 명당 35.8명으로 미국의 169명에 비해 절반 이하 수준으로 보고되고 있다(World Health Organization Web Site, www.who.int/whosis/, Korea National Statistical Office Web Site, www.nso.go.kr). 이는 식이요인, 특히 높은 오메가-3 지방산의 섭취, 낮은 지방섭취와 관련이 있을 것으로 추정된다.

결론

대부분의 역학 및 임상연구에서 생선 또는 오메가-3 지방산의 섭취가 심혈관계 질환의 예방에 도움이 된다는 결과를 보고하였으며, 이는 오메가-3 지방산이 지단백질 대사, 항응고, 항염증 및 심장박동 조절 작용 등이 있기 때문이라고 한다. 따라서 체내 오메가-3 지방산의 수준을 나타내는 지표

인 Omega-3 Index는 심혈관계 질환의 위험인자로 사용할 수 있으며, 서구에서는 적정 Omega-3 Index로 8-10%를 제안하였다. 한국인을 대상으로 한 연구가 부족하기는 하나, 오메가-3 지방산의 섭취량이 비슷한 일본의 연구 등을 참고하였을 때 한국인에서도 Omega-3 Index는 심혈관계 질환의 지표로 적용될 수 있었다. 그러나 적정 Omega-3 Index는 달라져야 하며, 서구의 오메가-3 지방산 섭취 기준에 만족하지 말고 현재 한국인의 생선 섭취 수준을 유지하는 것이 좋다고 사료된다.

ABSTRACT

Omega-3 Index as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and Its Application to Korean Population

Of all known dietary factors, long-chain omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) may be the most protective against death from cardiovascular disease. Evidence continues to accrue for benefits of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease and stroke. Anti-arrhythmogenic, anti-inflammatory, anti-thrombotic and hypolipidemic effects of omega-3-fatty acids are emerging as the most likely explanation. New evidence has confirmed and refined the cardioprotective risk factor of Omega-3 Index, the only standardized blood test of omega-3 fatty acids measuring content of erythrocyte eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. Current evidence suggests that individuals with coronary artery disease may reduce their risk of sudden cardiac death by increasing their intake of long-chain omega-3 fatty acids by approximately 1 g per day and achieving a target range of 8-10% Omega-3 Index. However, target range of Omega-3 Index for Koreans may be higher than 10%.

Key words: Cardiovascular disease, Docosahexaenoic acid, Eicosapentaenoic acid, Inflammation, Lipoprotein, Omega-3 Index, Platelet

참 고 문 헌

1. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004;39(1):212-20.
2. Emken EA, Adlof RO, Gulley RM. Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213(3):277-88.
3. Burdge GC, Finnegan YE, Minihane AM, Williams CM, Wootton SA. Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [¹³C]alpha-linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards beta-oxidation in older men. *Br J Nutr* 2003;90(2):311-21.
4. Park Y, Harris WS. Dose-dependent effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on platelet activation in mildly hypertriglyceridemic subjects. *J Med Food* 2009;12(4):809-13.
5. Harris WS, Sands SA, Windsor SL, Ali HA, Stevens TL, Magalski A, et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004;110(12):1645-9.
6. Dewailly E, Blanchet C, Lemieux S, Sauvé L, Gingras S, Ayotte P, et al. N-3 fatty acids and cardiovascular disease risk factors among the Inuit of Nunavik. *Am J Clin Nutr* 2001;74(4):464-73.
7. Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002;287(14):1815-21.
8. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001;285(3):304-12.
9. Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Yu MC. Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 2001;154(9):809-16.
10. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002;346(15):1113-8.
11. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105(16):1897-903.

12. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369(9567):1090-8.
13. Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y, et al. Reduction in the Recurrence of Stroke by Eicosapentaenoic Acid for Hypercholesterolemic Patients Subanalysis of the JELIS Trial. *Stroke* 2008;39(7):2052-8.
14. von Schacky C. A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2(3):251-62.
15. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4(5-6):385-91.
16. Pownall HJ, Brauchi D, Kilinc C, Osmundsen K, Pao Q, Payton-Ross C, et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999;143(2):285-97.
17. Park YS, Harris WS. Omega 3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2003;44(3):455-63.
18. Park Y, Jones PG, Harris WS. Triacylglycerol-rich lipoprotein margination: a potential surrogate for whole-body lipoprotein lipase activity and effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):45-50.
19. Chambrier C, Bastard JP, Rieusset J, Chevillotte E, Bonnefont-Rousselot D, Therond P, et al. Eicosapentaenoic acid induces mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Obesity Res* 2002;10(6):518-25.
20. Harris WS, Connor WE, Illingworth DR, Rothrock DW, Foster DM. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990;31(9):1549-58.
21. Harris WS, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 2006;17(4):387-93.
22. Roche HM, Gibney M. Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):232S-7S.
23. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, O'Neal DN, Best JD, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5):1085-94.
24. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease-fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004;328(7430):30-5.
25. Harris WS, Park YS, Isley WL. Cardiovascular disease and long-chain omega-3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol* 2003;14(1):9-14.
26. Park YS, Harris WS. EPA, but not DHA, decreases mean platelet volume in normal subjects. *Lipids* 2002;37(10):941-6.
27. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; AHA Nutrition Committee. American Heart Association. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(2):151-2.
28. Behn C, Araneda OF, Llanos AJ, Celedón G, González G. Hypoxia-related lipid peroxidation: evidences, implications and approaches. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;158(2-3):143-50.
29. O'Keefe JH Jr, Abuisse H, Sastre A, Sterinhaus DM, Harris WS. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fraction. *Am J Cardiol* 2006;97(8):1127-30.
30. Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(23):2884-91.
31. Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) National heart, lung and blood Institute National Institute of Health NIH Publication No. 02-5215, 2002.
32. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; AHA Nutrition Committee. American Heart Association.

- Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(2):151-2.
33. Sands SA, Reid KJ, Windsor SL, Harris WS. The impact of age, body mass index, and fish intake on the EPA and DHA content of human erythrocytes. *Lipids* 2005;40(4):343-7.
34. Park Y, Park S, Yi HJ, Kim HY, Kang SJ, Kim J, et al. Low level of n-3 polyunsaturated fatty acids in erythrocytes is a risk factor for both acute ischemic and hemorrhagic stroke in Koreans. *Nutr Res* 2009;29(12):825-30.
35. Park Y, Lim J, Lee J, Kim SG. Erythrocyte fatty acid profiles can predict acute non-fatal myocardial infarction. *Br J Nutr* 2009;102(9):1355-61.
36. Park Y, Lim J, Kwon Y, Lee J. Correlation of erythrocyte fatty acid composition and dietary intakes with markers of atherosclerosis in patients with myocardial infarction. *Nutr Res* 2009;29(6):391-6.
37. An WS, Kim SE, Kim KH, Lee S, Park Y, Kim HJ, et al. Comparison of fatty acid contents of erythrocyte membrane in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2009;19(4):267-74.
38. Lee E, Lee S, Park Y. n-3 polyunsaturated fatty acids and trans fatty acids in patients with metabolic syndrome: a case-control study in Korea. *Br J Nutr* 2008;100(3):609-14.
39. Hwang I, Cha A, Lee H, Yoon H, Yoon T, Cho B, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids and atopy in Korean preschoolers. *Lipid* 2007;42(4):345-9.
40. Nogi A, Yang J, Li L, Yamasaki M, Watanabe M, Hashimoto M, et al. Plasma n-3 polyunsaturated fatty acid and cardiovascular disease risk factors in Japanese, Korean and Mongolian works. *J Occup Health* 2007;49(3):205-16.