



최 성 혜

인하대학교 의과대학 신경과학교실

Diet and Alzheimer's Disease

Seong Hye Choi, MD, PhD

Department of Neurology, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

The prevention of Alzheimer's disease (AD) has been recognized as an important issue due to its rising prevalence and the lack of an effective treatment. Diet and nutrients have been considered as potentially modifiable protective factors of AD. Data from observational studies point to a protective role for Omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids (PUFAs), antioxidants such as vitamin E, vitamin C, carotenoids, flavonoids, and phenolic acids, and B vitamins (vitamin B₁₂, vitamin B₆, and folic acid). However, data from randomized controlled trials did not show a consistent effect of these nutrients on cognition in patients with AD or mild cognitive impairment (MCI). In most of the longitudinal studies, higher adherence to Mediterranean diet was also associated with lower risk of developing MCI and AD. Souvenaid, containing n-3 PUFAs, antioxidants, B vitamins, phospholipids, choline, and uridine monophosphate recently has been found to have a significant effect on memory domains among mild AD patients. A high intake of vegetables, legumes, cereals, fruits, nuts, olive oil, fish, and low-fat dairy products may be helpful to prevent AD. In contrast high-saturated fat and high glycemic diet may increase the risk of AD.

서 론

알츠하이머병의 병리가 뇌에 시작되어도 십 년 이상의 증상발현전시기(preclinical stage)가 있고, 그 이후 기억장애가 시작되어도 치매로 진단되기까지 수 년의 전구기(prodromal stage)가 존재한다는 것이 보고 되었다.¹ 따라서 긴 증상발현 전시기와 전구기에 임상적으로 치매로 진행되는 것을 억제 하거나 늦추는 것이 매우 중요하다. 2006년에는 전세계적으로 2,660만명의 알츠하이머치매 환자들이 있었는데 2050년에는 1억 600만 명으로 약 4배 정도 증가할 것으로 추정된다.² 만약 임상적으로 치매가 발현되는 시기를 2년 늦춘다면 2050년에 치매의 유병률을 20% 정도 줄일 수 있다.²

역학 연구들에서 알츠하이머병의 위험인자로 나이, 여성,

Apolipoprotein E ε4 등의 교정이 어려운 위험인자들 외에, 당뇨병, 중년기의 고혈압이나 고콜레스테롤혈증과 비만 및 대사증후군, 흡연, 과음, 우울증, 저학력, 머리를 많이 쓰지 않는 직업, 외상성 뇌손상, 등의 교정 가능한 위험인자들이 많이 보고 되었다.^{3,4} 또한 활발하게 사회적 교류 활동을 하고, 유산소운동을 하고, 뇌를 많이 쓰는 지적 활동을 하며, 지중해식 식사, 생선이나 고도불포화지방산(polyunsaturated fatty acid, PUFA)의 섭취, 비타민 B₆과 B₁₂, 엽산, 항산화제의 복용 등의 생활습관 개선으로 알츠하이머병이나 치매의 발현을 늦출 수 있다는 연구들이 발표되었다.⁴ 본문에서는 치매를 예방하기 위한 식사 및 영양소 섭취에 대해 구체적으로 기술하겠다.

본 론

1. 오메가-3

오메가-3 고도불포화지방산(Omega-3 polyunsaturated fatty acids, n-3 PUFAs)은 불포화지방산의 일종으로, 앞쪽에는 'carboxylic acid (-COOH) end'가 있고 제일 뒤쪽에는 'methyl

Seong Hye Choi, MD, PhD

Department of Neurology, Inha University Hospital, 7-206 3-ga, Shinheung-dong, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea

Tel: +82-32-890-3860, FAX: +82-32-890-3864

E-mail: seonghye@inha.ac.kr

(-CH₃) end'가 있는 탄소사슬(chain) 구조를 이룬다. 'methyl end'는 끝부분이기 때문에 'omega (♦)'로 부르는데, 'methyl end'에서 3번째 탄소에 옆의 탄소와 이중결합(C=C)이 있어서 오메가-3 고도불포화지방산으로 불린다. Docosahexaenoic acid (DHA)와 eicosapentaenoic acid (EPA)가 주된 n-3 PUFAs이다. DHA와 EPA는 세포막의 구성 성분으로 신경세포의 정상적인 기능을 위하여 꼭 필요한 물질이다. 이들은 인체 내에서 α -linolenic acid에서 일부 합성이 되기도 하나 소량이어서 대부분이 음식을 통해서 섭취되어야 한다. 오메가-3가 많은 음식으로는 연어, 청어, 멸치 류, 고등어, 정어리, 꽂치, 새우, 아마씨앗, 호두, 콩 등이 있다.

많은 종단연구들(longitudinal studies)에서 n-3 PUFAs를 많이 섭취하는 사람들에서 치매나 경도인지장애의 위험도가 낮고 나이와 연관된 인지기능 저하(age-related cognitive decline)의 속도가 느린 것이 보고되었다.^{5,9} 그러나 인지기능 저하가 없는 건강한 사람들을 대상으로 시행한 무작위배정 임상시험에서 치매의 발병이나 인지기능 저하에 대한 오메가-3의 예방효과는 관찰되지 않았다.¹⁰ 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 연구에서도 오메가-3의 인지기능 개선 효과는 관찰되지 않았다.¹¹ 경도인지장애 환자를 대상으로 12개월 동안 추적 조사한 소규모 임상시험에서는 오메가-3의 인지기능개선효과가 관찰되었다.¹²

n-3 PUFA가 신경 세포막에 편입되면, 세포막의 유동성(fluidity), 투과성 및 점도가 좋아져서 신경전달(neurotransmission)과 시냅스의 형성력(plasticity)이 증진되어 기억이나 학습 등의 인지기능이 개선된다. 또한 DHA는 알츠하이머병의 발병기전으로 중요한 염증반응과 산화스트레스를 줄여주고, DHA 유도체인 neuroprotectin D1은 A β ₄₂에 의한 전염증성 유전자(proinflammatory gene)의 활성을 억제한다. n-3 PUFA, 특히 DHA는 아밀로이드 전구단백질에 작용하는 β -secretase와 γ -secretase의 활성을 줄이고, A β 소중합체(oligomer)의 응집을 억제한다. 이처럼 n-3 PUFA가 신경계에 작용하는 기전은 세포막의 재형성, 염증반응과 산화스트레스 및 아밀로이드 생성(amyloidogenesis)의 억제이다.¹³

2. 항산화제(Antioxidants)

지질의 과산화(peroxidation), 과산화수소(hydrogen peroxide)와 질소산화화합물의 증가, 항산화 체계의 약화가 경도인지장애나 알츠하이머병 환자들에서 발생한다. 이러한 산화스트레스는 베타아밀로이드에 의한 신경세포의 손상을 증대한다. 산화스트레스는 알츠하이머병의 병리 현상이 뇌

에 시작되는 초기단계부터 중요하게 작용하며 병의 진행과도 관련된다.

음식에 들어있는 항산화제는 비타민 E, 비타민 C, 카르티노이드(carotenoids), 플라보노이드(flavonoid), 페놀산(phenolic acid)이 있다. 과일과 채소에는 비타민 C와 카르티노이드가 많다. 플라보노이드도 밀감류, 사과, 당근, 양파, 고추, 콩류, 녹차잎 등의 과일이나 채소에 많다. Vitamin E는 식물의 기름과 견과류에 많다. 폴리페놀(polyphenol)은 차, 맥주, 와인, 초콜릿, 올리브오일, 산딸기 류(berries)에 많다.

몇몇 종단연구에서 비타민 E, 비타민 C, 플라보노이드, 베타카로틴을 함유한 음식물의 섭취가 치매 및 알츠하이머병의 발생 위험을 줄인다고 보고하였다.^{13,14} 그러나 임상시험에서는 매일 비타민 E 400-2,000 IU나 비타민 C 500-1,000 mg 섭취, 또는 격일로 베타카로틴 50 mg 섭취하는 등의 항산화제의 보충이 알츠하이머병 환자들이나, 경도인지장애, 건강 피험자에서 인지기능의 향상과 관련이 없었다.^{13,15} 종단연구와 임상시험의 결과가 상이한 한 가지 이유로 이미 영양소 섭취가 충분한 사람들이 임상시험에 포함되면 추가적인 비타민 치료가 유효하지 않을 가능성이 있다.

3. 비타민 B군

비타민 B₁₂, 비타민 B₆, 엽산은 호모시스테인의 메틸화와 황전달반응(transsulfuration)의 보조효소로 작용한다. 메틸화 반응에서 호모시스테인은 S-adenosylmethionine으로 전환된다. S-adenosylmethionine은 메틸기를 DNA에 전달하여 메틸화한다. 비타민 B₁₂, 비타민 B₆, 엽산이 부족해지면 호모시스테인의 혈장 농도가 상승되고 DNA의 메틸화가 감소한다. DNA의 메틸화가 감소하면 β -secretase와 γ -secretase가 활성화되어 A β 의 생성이 촉진된다. 또한 호모시스테인은 혈관 내피세포의 기능 이상이나 동맥경화증과 관련이 있다. 비타민 B의 부족과 호모시스테인의 상승은 허혈성 뇌졸중의 위험인자이고 이러한 혈관기전을 통해서도 알츠하이머병의 임상적 발현에 영향을 줄 수 있다.

고호모시스테인혈증 및 혈청 비타민 B₁₂와 엽산 수치가 낮으면 치매나 알츠하이머병 또는 경도인지장애의 발생 위험도가 증가한다.¹⁶ 나이가 들면서 내인인자(intrinsic factor)가 감소하고, 위의 위축, 돌창자 질환(ileal disease) 등으로 흡수 장애가 발생하여 비타민 B₁₂와 엽산 수치가 감소한다. 그러나 알츠하이머병 환자들에서는 정상 노인에 비하여 비타민 B₁₂와 엽산 수치의 감소 정도가 더 크다.

비타민 B₁₂, 비타민 B₆, 엽산의 섭취가 치매나 알츠하이머

병의 발생 위험도를 줄이는데 대한 종단연구의 결과들은 일관되지 않는다. 종단연구들은 대부분 식이빈도설문지를 통하여 비타민 B₁₂, 비타민 B₆, 엽산의 섭취 정도를 파악하여 정확한 평가가 이루어지지 못했을 가능성이 있다. 알츠하이머병 환자들을 대상으로 한 18개월의 임상시험에서 비타민 B₁₂, 비타민 B₆, 엽산을 섭취한 군에서 대조군에 비하여 인지 기능의 개선은 관찰되지 않았다.¹⁷ 그러나 경도인지장애를 대상으로 한 2년의 임상시험에서는 비타민 B₁₂, 비타민 B₆, 엽산을 섭취한 군에서 대조군에 비하여 기억력과 집행기능 등의 인지기능의 개선이 관찰되었다.¹⁸

4. 지중해식 식사

지중해식 식단은 채소, 콩류, 곡류, 과일, 견과류, 올리브 오일, 생선은 많이 섭취하고, 포화지방산과 육류와 가금류는 적게 섭취하고, 유제품 및 와인만 적당하게 섭취하는 것을 특징으로 하다.

종단연구들의 대부분에서 일관되게 지중해식 식사를 많이 할 수록 알츠하이머병이나 경도인지장애, 나이와 연관된 인지 기능저하의 위험도를 낮추는 것으로 보고하고 있다.^{13,19} 지중해식 식사의 치매예방 효과는 과일, 채소, 콩류, 견과류, 올리브오일, 생선 등의 항산화 및 항염증 효과와 연관될 가능성을 고려할 수 있다. 그 외에 지중해식 식사는 뇌경색이나 뇌 백질 병변에도 보호효과가 있고 고혈압, 비만, 고지혈증도 줄여주는 것으로 보고되고 있어서, 이러한 혈관계에 좋은 효과가 간접적으로 알츠하이머병의 발현을 낮추는 효과를 가져올 가능성도 고려할 수 있다.¹³

결 론

종단연구결과 치매나 알츠하이머병의 위험도를 낮추는 데 유효할 것으로 생각되는 영양소들은 많이 있으나 무작위배정임상시험에서 유의한 결과를 일관되게 보인 영양소는 없다. 종단연구는 수 년간의 긴 기간 동안 관찰하여 치매나 알츠하이머병의 발병 위험도를 조사한 반면, 임상시험에서는 6-24개월의 상대적으로 짧은 기간 동안 인지기능에 대한 영양소의 효과를 조사했다는 차이점이 있다. 즉, 영양소의 작용 기전 상 짧은 기간에 효과를 밝히기가 어려울 가능성이 있다.

최근에 네덜란드의 Nutrica라는 회사에서 Souvenaid라는 제품명의 마시는 영양음료를 개발하였다. 125 mL의 이 음료 안에는 n-3 PUFAs (DHA 1,200 mg, EPA 300 mg), 비티민 E 40 mg, 비타민 C 80 mg, 셀레니움(Selenium) 0.06 mg, 엽산

0.4 mg, 비타민 B₁₂ 0.003 mg, 비타민 B₆ 1 mg, phospholipids 106 mg, choline 400 mg, uridine monophosphate 625 mg의 영양소가 함유되어있다. 경도 알츠하이머병 환자들을 대상으로 한 임상시험에서 Souvenaid를 복용한 군에서 대조군에 비하여 유의한 인지기능의 개선효과가 관찰되었다.²⁰ 이는 알츠하이머병의 진행을 억제하기 위해서는 한 가지 영양소의 섭취만으로는 부족하고, n-3 PUFAs, 항산화제, 비타민 B군 등의 알츠하이머병의 병리기전에 관여하는 영양소들을 복합적으로 섭취하는 것이 효과적일 가능성을 시사한다. n-3 PUFAs, 항산화제, 비타민 B군의 영양소를 골고루 포함하는 지중해식 식단이 종단연구들에서 일관되게 알츠하이머병의 위험도를 낮춘 결과 또한 이를 뒷받침 한다.

알츠하이머병 및 치매의 예방을 위해서는 과일, 채소, 견과류, 콩류, 전곡(whole grain), 생선의 섭취가 도움이 되겠다. 기름진 육류, 버터, 고지방식, 정제 설탕의 과다섭취는 알츠하이머병의 위험도를 올린다. 위에 열거한 영양소들을 영양제로 복용하는 것도 고려해볼 수 있다. 그러나 치매의 예방 및 치료를 위한 음식이나 영양소 섭취에 대한 정확한 지침을 위해서는 정상 성인, 주관적기억장애, 경도인지장애, 알츠하이머병의 단계별, 치매의 원인별로 어떤 영양소를 어느 정도 섭취하는 것이 도움이 되는지 등에 대한 임상시험 및 영양소 섭취에 따른 알츠하이머병 바이오마커의 변화 등의 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7:280-292.
2. Brookmeyer R, Evans DA, Hebert L, Langa KM, Heeringa SG, Plassman BL. National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7: 61-73.
3. Barnes DE, Yaff K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence *Lancet Neurol* 2011; 10:819-828.
4. Mangialasche F, Kivipelto M, Solomon A, Fratiglioni L. Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective. *Alzheimer's Research & Therapy* 2012;4:6.
5. Laitinen M, Ngandu T, Rovio S, Helkala E, Uusitalo U, Viitonen M. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:99-107.

6. Morris M, Evans D, Bienias J, Tangney C, Wilson R. Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology* 2004; 62:1573-1579.
7. Solfrizzi V, Colacicco A, Intronio A, Capurso C, Torres F, Rizzo C. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age related cognitive decline: a 8,5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging* 2006;27: 1694-1704.
8. Ubeda N, Achon M, Varela Moreiras G. Omega 3 fatty acids in the elderly. *Br J Nutr* 2012;107:S137-S151.
9. Solfrizzi V, Colacicco A, D'Introno A, Capurso C, Del Parigi A, Capurso S. Dietary fatty acids intakes and rate of mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging. *Exp Gerontol* 2006;41:619-627.
10. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD005379.
11. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Dyck CV. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:1903-1911.
12. Lee LK, Shahar S, Chin A-V, Yusoff NAM. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 2013;225: 605-612.
13. Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martínez-Lage P. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *Eur J Nutr* 2014; 53:1-23.
14. Engelhart M, Geerlings M, Ruitenberg A, van Swieten J, Holman A, Witteman J. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287:3223-3229.
15. Galasko DR, Peskind E, Clark CM, Quinn JF, Ringman JM, Jicha GA, et al. Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch Neurol* 2012;69:836-841.
16. Hooshmand B, Solomon A, Kareholt I, Leiviska J, Rusanen M, Ahtiluoto S. Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease a longitudinal study. *Neurology* 2010; 75:1408-1414.
17. Aisen P, Schneider L, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck C, Weiner M. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease-a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:1774-1783.
18. de Jager C, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27: 592-600.
19. Scarmeas M, Stern Y, Mayeux R, Manly J, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean Diet and Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 2009;66:216-225.
20. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CAF, Bongers A, et al. Efficacy of Souvenaid in Mild Alzheimer's Disease: Results from a Randomized, Controlled Trial. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 225-236.