



A1/A2 β -카세인이 인간 건강에 미치는 학문적 고찰

이 동 석
롯데우유(주) 연구실

Scientific Consideration of A1/A2 Beta Casein Influence in Human Health

Dong-Seog Lee
R&D Center, LotteMilk Co., Ltd

ABSTRACT

Milk from dairy cows has long provided a high quality source of protein and selected micronutrients as calcium to most populations. Recently, a relationship between disease risk and consumption of specific bovine β -casein fraction either A1 or A2 genetic variants has identified. Populations, which consume milk contain high containing high levels of β -casein A2 variants, have a lower incidence of cardiovascular disease and type 1 diabetes. Furthermore, consumption of milk with the A2 variants may be associated with less severe symptoms of autism and schizophrenia. The mechanism of action focuses on β -casein A1 and related forms preferentially that are able to produce a bioactive opioid peptide, β -casomorphin-7(β -CM-7) during digestion. Infants may absorb β -CM-7 due to an immature gastrointestinal tract. Adult, on the other hand, appear to reap the biological activity locally on the intestinal brush boarder. β -CM-7 can potentially affect numerous opioid receptors in the nervous, endocrine, and immune system. Whether there is a definite health benefit to milk containing the A2 genetic variant is unknown and requires further investigation.

(Key words : milk, β -casein, β -casomorphin, heart disease, diabetes)

서 론

인간은 오랜 세월 동안 다수의 동물들에게서 얻은 우유와 유제품을 식생활에 포함시켜왔다. 미국의 경우, 1920년에는 상업적인 우유 생산이 가능해졌으며, 농무성에서는 식품 안내서를 발간하여 우유를 건강한 식단의 권장량에 첨부시켰다(USDA, 1993). 모든 식품 안내서는 유아와 성인에게 2~3잔의 우유나 다른 유제품(1컵의 우유 또는 요구르트 또는 3온스의 치즈)을 매일 섭취할 것을 권장하고 있고, 신생아들은 생후 첫 6개월 동안 우유 유래로 한 분유로만 영양분을 공급받았다. 반면에 인구 1/3 정도는 1인당 하루에 1.6분량만을 섭취하고 있다(Basistis *et al.*, 2002; Putnam *et al.*, 2000). 그럼에도 불구하고, 우유와 유제품은 인간의 중요한 영양 공급원으로 차지하고 있다.

우유는 상당한 양의 에너지, 단백질 및 칼슘, 마그네슘과 인과 같은 미량 영양소를 함유하고 있고, 낙농 제품의 섭취가 증가함에 따라 이들 미량 영양소의 섭취 또한 증가했다

(Weinberg *et al.*, 2004). 우유 섭취는 영양소 공급뿐만 아니라 다른 여러 가지 건강 상태에도 긍정적으로 영향을 끼치고 있다. 우유 섭취를 통한 칼슘 섭취는 골다공증과 대장암의 발병 확률을 낮추고(Heaney *et al.*, 1999; Birt *et al.*, 1999), 체중 감량을 촉진할 수 있다(Phelan *et al.*, 2003). 미국 National Weight Registry에서는 30파운드 이상의 체중 감량을 한 후 3년 이상 유지해 온 사람들의 기록을 보유하고 있는데, 이들은 하루에 2잔씩 저지방 우유를 섭취했다고 밝혔다. 칼슘과 낙농식품을 포함한 저열량 다이어트는 칼슘을 포함하지 않은 식단보다 더 많은 체중 감량이 될 뿐만 아니라 지방질량의 감소를 촉진시켰다(Zemel *et al.*, 2004). 2005년 식품 안내서에는 미국인이 하루에 3잔의 우유를 섭취한다고 밝혔고, 골다공증 및 여러 가지 다른 영양소 섭취를 위해서는 최소한 2잔의 우유를 매일 섭취해야 한다고 말했다(2005 Dietary Guidelines Advisory Committee, 2004). 최근까지 우유 및 유제품 섭취의 유일한 단점은 유당불내증과 우유단백질 알러지 뿐이었다(National Institute of Child Health & Human Development, 2004; Bahna SL, 2002). 아시아인의 약 85%, 아프리카인의 약 50%, 그리고 백인의 약 10%가 유

*Corresponding author : Dong-Seog Lee, R&D Center, LotteMilk Co., Ltd, Korea. Tel : +82-2-2639-3080, Fax : +82-2-2639-3089, E-mail : dslee@lottemilk.co.kr

당불내증이 있고, 전 세계의 약 1~3%의 인구만이 우유에 알러지 반응을 보이는 것으로 알려져 있다.

본고에서는 현재까지 알려진 우유의 단점인 유당불내증 및 알러지 이외에 최근에 밝혀지기 시작하여 학자들 간에 논쟁이 되고 있는 우유의 β -카세인 A1 변이체가 만성질환인 제 1형 소아당뇨병과 심장질환에 미치는 영향에 대해서 발표된 논문을 중심으로 고찰해 보고자 한다.

1. 우유에 관한 우려

우유가 줄 수 있는 건강적인 많은 이득에도 불구하고, 최근 만성질환과 관련되어 있다고 여러 논문이 발표되고 있어 그와 관련된 연구 또한 학자들 간에 논란이 되고 있다.

처음에 연구자들은 1900년 중반에 도입된 저온살균법과 균질화법이 심장질환(Cardiovascular, CVD)의 발생을 증가시킨다고 믿었다(McLachlan, 2001). 또한, 소비자들은 유제품에 성장 호르몬과 항생제를 첨가하는 것이 건강에 위협할 수 있다고 지적했다(Forman, 2004). 최근 우유단백질 섭취와 제1형 당뇨병 및 CVD의 명백하고 중대한 관련성이 입증되었고(McLachlan, 2001, Laugesen and Elliott, 2003; Elliott *et al.*, 1999; Virtanen *et al.*, 2000; Monetini *et al.*, 2002; Cirgisdotir *et al.*, 2002), 추가적으로 자폐증, 정신분열증과 유아돌발사 등 신경학상의 질병 역시 우유 섭취에 의해 악화되어진다고 발표했다(Sun *et al.*, 1999; Sun and Cade, 1999; Sun *et al.* 2003). 본고에서는 그동안 제기되었던 질환 발병과 우유 섭취와의 관련된 논문을 위주로 요약하였다.

본 론

1. 카세인과 베타 카소모르핀(β -casomorphin)

우유단백질은 대략 80%의 카세인과 20%의 유청단백질로 구성되어 있고(Shah, 2000), 우유의 카세인 부분은 α_{s1} , α_{s2} , β , κ 등 4 가지 요소로 구성되어 있다. 반면 모유는 주로 β 와 κ 로 구성되어 있다. 우유를 섭취하는 것은 우유단백질의 구조와 비슷한 아미노산의 배열을 가진 생리활성 물질의 방출과 흡수 가능성의 결과를 초래한다. 예를 들면, β -카세인이 소화되어 만들어진 펩티드는 모르핀과 흡사한 Opioid Effects 효과를 가지고 있어 β -카소모르핀(β -CM)이라고 명명되었고, β -CM은 독특한 구조를 가지고 있는데 이는 Endogenous opioid receptor에 강한 생리학적 친화력을 가지고 있고(Meisel and FitzGerald, 2000), 이것은 아미노산 말단과 방향족 잔기(e.g. phenylalanine or tyrosine)에서 tyrosine 일부가 3번째 또는 4번째 위치에 노출되었기 때문이다.

1979년, 생리활성 β -CM의 첫 번째 예로 β -CM-7이 식별되었다(Jinsmas *et al.*, 1999). 젖소에는 주로 두 종류의 대립 유전자, 즉 A1과 A2가 존재하고 다른 소수의 유전자 변형

체인 “A1같은” 혹은 “A2같은” 단백질은 67번째 아미노산에 의해 결정된다(Jinsmas *et al.*, 1999; Tailford *et al.*, 2003). 단백질 67잔기에 histidine이 위치한 β -카세인 A1은 생리활성 물질 β -CM-7을 우선적으로 생성할 수 있다고 발표되었고, 단백질 67잔기에 proline이 위치한 β -카세인 A2는 소화 과정에서 위, 장 효소에 의한 β -CM-7과 같은 단백질 fragment를 생성하는 것과 관련이 없다고 발표하였다.

젖소 품종 중에 β -카세인 대립 유전자의 분포도에 의하면 홀스타인 젖소가 66%의 β -카세인 A1 변이체를 함유한 우유를 생산했다(Tailford *et al.*, 2003; USDA, 2002; USDA, 2001). 대조적으로, 건지종은 A2 대립 유전자의 함량이 아주 높았고 따라서 우유는 고함량의 A2 단백질(90%)를 함유하고 있었다. 구체적으로 미국에서는 1%의 젖소만이 건지종이고, 92%가 홀스타인종이다. 그러므로 대다수의 사람들은 β -카세인 A1의 함량이 높은 우유를 섭취하고 있었고, 따라서 생리활성 펩티드인 β -CM-7을 생성할 수 있는 가능성이 높다.

β -CM-7을 동물에게 주입한 결과, 모르핀과 비슷하게 위장의 운동효과를 늦춘다고 밝혀졌다(Shah, 2000). 이와 같은 현상은 사람에게도 비슷하게 있어왔다(Andiran *et al.*, 2003). 모유를 먹거나 우유에서 유래한 분유를 먹은 신생아들에 대해 연구한 결과 만성 변비 및 치루(anal fistulas)의 발달이 우유와 밀접한 관련이 있었고[odds ratio 8.6(95% CI: 0.23~0.74, $P=0.005$)], 짧은 기간 수유를 한 것보다도 관련이 있었다[odds ratio 5.7(95%, CI: 0.37~0.66 $P=0.007$)]. 분유를 먹인 신생아는 분유에서 생산되는 β -CM-7으로 인해 “모르핀과 같은” 효과를 초래하여 위장운동이 느려질 가능성이 높다.

β -CMs는 신생아와 유아의 위장 관에 흡수되는 것으로 나타났고(Sun *et al.*, 1999; Sun and Cade, 1999; Sun *et al.*, 2003), 성인의 경우, 우유 카세인의 섭취와 위장 관에서 β -CM-7 생성에도 불구하고 β -CMs는 순환되지 않았다(Svedberg *et al.*, 1985). β -CM-7이 위장 벽에서 흡수되지 않을 경우, 이것은 중추 신경계에 국한되어 호흡기관과 내분비선에 영향을 끼치게 된다. 동물에게서 보여진 것과 같이, 신생아의 위장 벽과 미숙한 중추신경은 침투성(투과성)이 더 높기 때문에 성인에 비해 우유 카세인으로부터 생성된 β -CM-7에 의한 opioid 효과를 경험할 확률이 높을 것으로 보인다(Umbach *et al.*, 1985; Singh *et al.*, 1989). 게다가, 대다수의 신생아들은 우유를 기본으로 한 분유로부터 모든 영양을 섭취하고 있는 반면 성인은 식단이 다양하므로 우유로부터 섭취하는 영양분은 다른 음식으로부터 얻는 것보다는 적지만(e.g., Crohn's disease, Irritable Bowel Syndrome), 장 침투성이 높은 일부 성인은 정상적인 장을 가진 사람보다 β -CMs가 미칠 영향이 크다.

2. 우유 섭취와 심장질환의 위험

의학 논문 연구결과 발표에 따르면 허혈성 심장 질환(ischemic heart disease -IHD)의 발병이 특정한 우유단백질 섭취와 관련이 있다고 했다(McLachlan, 2001; Laugesen and Elliott, 2003; Tailford *et al.*, 2003). 하지만 마사이족(동아프리카)을 비롯한 삼부루족(케냐 북부)은 우유 섭취가 높지만 심장질환은 전혀 없었다. 이들이 마신 우유는 소 품종이 제부로서 오로지 A2 대립 유전자만을 가지고 있다(McLachlan, 2001). 홀타인종이 주류를 이루는 유럽 국가에서도 우유의 섭취량이 많은 나라가 우유 섭취량이 낮은 나라에 비해 CVD 발병 확률 역시 높았다. 두 가지 β-카세인 대립 유전자와 CVD 발병 확률에 대한 역학 분석 결과는 만성질환의 발병 위험과 우유단백질 유형의 섭취의 명백한 관계성이 있다고 보고 있다(McLachlan, 2001; Laugesen and Elliott, 2003).

3. 동물 연구 결과

1941년, Meeker and Kesten은 콜레스테롤이 없는 카세인을 먹인 토끼가 Hypercholesterolemia 및 Atheromatous lesions을 유발시켰다고 발표했고(Meeker and Kesten, 1941), 동물에게 콩 유래 단백질을 먹인 결과 동맥경화증의 발병 확률이 감소하였다. 이후 다른 연구결과에 의하면 사람에게 더 가까운 붉은 털 원숭이에게도 토끼에게 발생한 비슷한 결과가 나타나 이를 뒷받침해 주었다. 그때에 유력했던 가설은 카세인과 콩단백질의 아미노산이 다른 점을 제시했다. 카세인은 arginine/lysine 비율이 0.49인데 비하여 콩의 비율은 1.18이다. 하지만 비율 조정을 위해 카세인에 arginine을 추가하였을 때에도 별 다른 결과를 얻지 못했다. 한 그룹의 동물은 41%의 atherogenicity 감소를 보였지만 다른 그룹은 13%의 증가를 보였다. 그러므로 카세인으로부터 발생한 CVD의 발병 위험은 아미노산 프로파일과는 무관한 것 같을 수 있다.

호주에서 β-카세인 단백질 유전자 변이체(β-카세인 일부종 A1 혹은 A2) 젖소의 우유를 섭취하는 동물을 사용해 첫 실험을 하였다(Tailford *et al.*, 2003). 지방이 제거된 0, 5, 10, 20%의 A1 과 A2, 대조실험용으로 가수분해 된 유청단백질이 함유되어 있다. 모든 사료는 20%의 열량이 단백질이고 나머지 부족한 것은 부분적 가수분해 유청단백질로 채워졌고. 또 그룹은 A1, A2와 대조그룹에 콜레스테롤을 보충하였다. 6주 후 콜레스테롤이 없는 조건에서는 β-카세인 A1을 먹인 동물은 확연히 혈청 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드 함량이 높았고($P<0.05$), 이 결과는 β-카세인 A2를 먹인 그룹보다 높았다.

β-카세인 A1을 먹인 토끼는 β-카세인 A2를 먹인 토끼에 비해 대동맥의 지방성 띠의 결핵이의 비율이 높고 대동맥궁(aortic arch)의 지방 형성에 의해 그 두께가 더 두꺼웠다

($P<0.05$)(Tailford *et al.*, 2003). 5, 10 그리고 20% β-카세인 그룹에 콜레스테롤이 첨가된 사료에서는 대동맥궁의 두께가 증가함으로써 악화되었다(<0.05). 이 동물모델에서 β-카세인 변이체 A1은 A2보다 콜레스테롤이 더욱 축적되면서 그 영향이 더욱 악화되었다. 대다수의 서구식 식단은 β-카세인 변이체 A1과 콜레스테롤을 생성하는 우유와 우유제품을 함유하고 있다. 그러므로 이 두 가지 모두가 CVD의 발병 확률을 증가시킬 가능성이 있다.

4. 역학조사와 임상실험

두 가지 변형체 β-카세인 단백질을 함유한 우유로 인해 발생한 심장질환의 위험을 주제로 한 두 연구결과에서 β-카세인 대립 유전자 빈도와 우유단백질 섭취량 및, IHD 발병 확률에 높은 상관관계가 있다는 것을 알았다(McLachlan, 2001; Laugesen and Elliott, 2003). 17개 나라의 자료가 이 연구에 포함되었다. IHD 사망률 분석은 노인의 CVD에 관한 WHO 1995년 리포트를 바탕으로 이루어졌다. 사망과 노출에 위한 위험(i.e 우유 섭취) 사이에는 5년의 시간차이가 있었고 조사된 모든 나라에서 IHD와 우유 섭취로 인한 사망률 상호관계가 있는 것으로 밝혀졌다($r^2=0.26$). 더욱이 β-카세인 A1을 섭취한 경우 IHD 발병 확률과 그의 상관관계는 더 강력하였다($r^2=0.71$)(Fig. 1).

치즈를 제외하고 우유 섭취량만 보았을 때는 이 상관관계가 더 높았다($r^2=0.84$). 치즈는 각 나라마다 그 섭취량이 많이 다르기 때문에 제외되었다. 프랑스와 스위스는 가장 많은 양을 섭취하는 반면 영국은 그보다 더 적은 양을 섭취했다.

결과적으로 이 연구결과(McLachlan, 2001)는 다양한 수입(income)과 관상동맥의 치료 능력이 서로 다르다는 문제점을 내포하고 있어지만(Laugesen And Elliott, 2003). 22개의 국가가 참여된 실험 데이터에서는 β-카세인 A1 변이체가

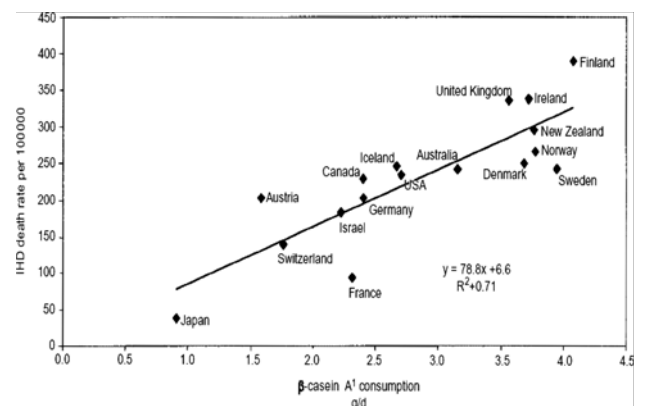


Fig. 1. β-카세인 A1 섭취와 IHD 사망률(1985), 17개국 성인 남자(30~69세).

Table 1. Supply variables in 1990 with ischemic heart disease(IHD) rate in 1995 from 20 countries

Country	IHD 35~64 years Mortality (per 100,000)	Milk and cream	
		Protein consume Per capita in 1990 (g/day)	β -casein A1 intake Per capita in 1990 (g/day)
Japan	24.7	4.9	0.73
France	32.8	9.3	0.93
Guernsey	43.5	11.0	0.03
Italy	50.5	8.7	1.19
United State	99.8	14.5	1.6
Finland	113.0	22.8	3.11
New Zealand	116.0	17.1	2.42
United Kingdom	117.4	15.2	2.31
Ireland	131.1	22.9	3.84

* Adapted from Laugesen and Elliott, 2003. Data were grouped in 5-years segments over a 20-year period.

함유된 우유에 의해 생긴 IHD의 발병 확률은 다시 확인되었다(Laugesen and Elliott, 2003). 일본은 우유와 포화지방 섭취량이 가장 적어 최저 발병 확률을 보여주었고(Table 1), 그 다음으로 IHD의 발병 확률이 낮은 국가 역시 스위스를 제외하고 우유 섭취량이 낮았다. 프랑스나 건지섬은 높은 우유 섭취량에도 불구하고 IHD 발병 확률이 낮았는데 두 국가 모두 β -카세인 A1의 섭취량이 아주 낮았다. IHD 발병 확률이 높은 국가(아일랜드, 영국, 뉴질랜드, 핀란드)는 그 중 가장 높은 함량의 β -카세인 A1을 섭취했다. 우유단백질 공급과 β -카세인의 유형은 흡연이나 지방 섭취량 또는 알코올 섭취량보다 훨씬 더 강한 상관관계를 나타내었다. 20년 이상 제공된 모든 자료들의 다변이체에 대한(multivariate) 분석 결과는 β -카세인 A1 섭취량과 IHD의 발병 확률 사이에는 확실한 관련성이 있음을 보여준다($r^2=0.76$; $P<0.0001$).

5. 심장질환 발병위험을 낮추기 위한 작용 기전

β -카세인이 왜 atherogenic이 되는지에 대해서는 *in vitro*에서 실시된 LDL-콜레스테롤의 산화작용에 관한 실험이 설명해줄 수 있다(Torreilles and Guerin, 1995).

이 가설은 신생아의 산화된 LDL-콜레스테롤에 대한 혈청 항체를 측정된 결과로 조사되었다(Stenerova *et al.*, 2001). 항체 농도는 분만 시 엄마와 신생아 사이에 밀접한 상관관계를 가지고 있다($r=0.79$; $P<0.001$). 그러나 생후 3개월에는 산화된 LDL-콜레스테롤의 항체가 모유를 수유하는 것과 수유하지 않는 것에 크게 의존하는 것으로 보였다. 우유로 만들어진 분유를 먹인 신생아는 모유를 먹인 신생아보다 훨씬 높은 농도(84 ± 36 units/L 대 $4,066 \pm 2,342$ units/L; $P<0.001$)를 보였다. 이 수치는 β -카세인이 LDL-콜레스테롤

의 산화 촉진과 관계가 있고, 이것은 나중에 CVD 발병 확률이 증가하는 것으로 이어졌다.

산화된 lipoprotein 생성과 민감하게 반응하는 amono terminal tyrosyl radical의 촉매작용 등이 심근경색 유발을 좌우하는 중요한 작용 중의 하나로 보고 있다(McLachlan, 2001).

β -카세인 A1의 소화 작용으로 방출되는 β -CM-7이 LDL-콜레스테롤의 산화작용을 촉진하여 잠재적인 촉매역할을 하는 것으로 보고 있다(Torreilles and Guerin, 1995). 우유가 심장질환에 끼치는 영향은 혈소판 응집의 촉진과도 관련이 되어 있는 것으로 보였고(McLachlan, 2001), 이와 더불어, β -카세인의 소화물질인 생리활성 물질이 폐동맥에 끼치는 영향도 관련되어 있고 보고 있다(Shah, 2000; Meisel and Fitzgerald, 2000; Fiat *et al.*, 1989). 끝에 언급된 두 요소는 LDL 산화작용보다는 조금 연구되었지만 현재로써는 LDL의 산화작용이 심장질환의 발병과 우유 단백질 섭취량 사이를 이어주는 가장 중요한 단서가 될 것이다.

6. 우유 섭취와 제 1형 당뇨병

CVD 위험과는 대조적으로 우유 섭취량이 제 1형 당뇨병에 미치는 영향에 대해서는 보다 많은 연구가 진행되어왔다(LcLachlan, 2001; Laugesen and Elliott, 2003; Elliott *et al.*, 1999; Virtanen *et al.*, 2000; Moneitini *et al.*, 2002; Burgisdottir *et al.*, 2002; Terpstra *et al.*, 1981; Torreilles and Guerin, 1995; Padberg *et al.*, 1999; Virtanen and Knip, 2003).

이런 연구를 진행케 한 것은 질환의 증가율이 몇몇 국가에만 나타났기 때문이다. 1950년부터 제 1형 당뇨병은 유전적인 변화 없이 4배로 증가했다(Virtanen and Knip, 2003). 백인들의 경우, 제 1형 당뇨 발병의 상당한 변화가 있었다. 예

를 들면, 루마니아에서는 100,000명 중 5명의 아이들이 발병 하지만 핀란드에서는 100,000명 중 40명의 아이들이 발병 했다(Virtanen and Knip, 2003). 또한 일관성 쌍둥이는 경우 13~33% 정도가 제 1형 당뇨가 발병되는 것은 환경적 요인도 적지 않은 영향을 끼치는 것으로 간주된다.

7. β -카세인의 항체

최근 정밀 비교 조사에서 같은 나이의 대조그룹과 제 1형 당뇨 및 잠복성 자가 당뇨환자에게서 β -카세인이 검출되었고($P=0.01$)(Monetini *et al.*, 2002), 이와 비슷하게 celiac disease 환자 역시 제 1형 당뇨환자와 확인한 항체수의 차이를 보였다. 두 질환 모두 비슷한 비정상 HLA-haplo형으로 발병 원인이 유사하다. 어쩌면 우유에 함유된 항원의 면역반응이 증가된 것이 이 두 가지 질환을 유발한 것일 수도 있다. 이 연구결과는 제 1형 당뇨병과 우유에 함유된 β -카세인 항체의 관련성을 입증한다.

독일의 한 그룹이 우유에 대한 항체 생성을 연구했는데(Padberg *et al.*, 1999), 제 1형 당뇨환자는 그들의 형제나 부모 그리고 건강한 대조그룹에 비해 가장 높은 항체 역가를 보였다. 모든 그룹은 A1과 A2 단백질에 대한 항체 증가는 나이와 반비례하였다($P<0.001$). 가장 높은 농도의 anti- β -카세인 A1 항체가 당뇨환자에서 검출되었고, 다른 그룹에서도 검출되었다. 이 같은 결과는 제 1형 당뇨를 유발한 환자들이 우유 항원에 대한 면역 저항 결핍일 수도 있음을 제시한다.

8. 형제/자매 연구결과

핀란드에 한 그룹은 제 2형 당뇨병을 앓고 있는 환자의 형제/자매의 제 1형 당뇨의 발병을 알아보았다(Virtanen *et al.*, 2000). 추적 자료는 우유에 노출된 것으로부터 제 1형 당뇨 발병까지 9.7년이었다. 신생아기나 유아기에 우유에 노출된 것은, HLA-DOBQ1 마커로 질환 위험을 확인한 유전적 감수성 증가와 관련이 있어 우유의 최고섭취량은 형제/자매의 제 1형 당뇨병을 유발할 수 있다(Virtanen *et al.*, 2000).

신생아 이후 우유가 식단에 도입되고 난 후 위험은 5.37 [95% CI (1.6~18.4; $P=0.008$)]이다. 이에 더해, 생후 2개월 전까지는 우유를 마시지 않고, 이후 3잔 이하의 우유를 매일 마신 유아의 경우는 제 1형 당뇨 발병은 더 적었다. 유전적 감수율과 식품에 함유된 우유의 노출 사이의 관련성을 입증하기 위해서는 더 많은 연구가 진행되어야 한다.

9. 우유의 β -카세인 대립 유전자의 영향

알려진 유전적 변이체(A1 혹은 A2)가 함유된 우유 섭취와 제 1형 당뇨 발병률을 14세 이하의 어린이들을 대상으로 조사되었다(Table 2)(Elliott *et al.*, 1999). β -카세인 A1의 섭

Table 2. Incidence of type 1 diabetes from birth to age 14 years in selected countries*

	Diabetes incidence rate (per 100,000)	β -casein consumption from milk and diary products
Finland	35.3	3.876
Sweden	24.4	3.778
Norway	20.8	3.534
USA (San Diego, California)	9.4	2.468
Iceland	9.4	2.453
German	7.4	2.236

* Elliott *et al.*, 1999에서 발췌, $r=-0.982$; $P=0.01$.

취와 제 1형 당뇨 발병률 사이에 확실한 관련성($r=+0.982$; $P=0.01$)이 발견되었다. 이 대립유전자가 함유된 우유의 최대 섭취량은 최대 제 1형 당뇨 발병률을 보여주었다. 반면에, 아일랜드나 독일 같은 국가의 경우 적은 양의 β -카세인 A1이 섭취되어 발병 확률도 낮았다.

우유로부터의 β -카세인 A1 단백질 섭취는 명백히 제 1형 당뇨 발병률과 연관이 있었다($r=0.72$)(McLachlan, 2001). 일본, 오스트리아, 이스라엘과 프랑스에서 β -카세인 A1의 최저섭취량이 나타났고, 이 국가들은 제 1형 당뇨 발병률이 낮았다. 이와는 대조적으로 핀란드, 스웨덴, 덴마크와 노르웨이 같은 국가에서는 β -카세인 A1 섭취량이 높았고 발병률 역시 높았다. 아일랜드의 경우 다른 북구 지방과는 달리, 비슷한 양의 우유를 섭취함에도 불구하고 제 1형 당뇨 발병률은 높지 않았는데 그 이유는 아일랜드인들은 β -카세인 A1의 섭취량이 높지 않았는데 이것은 그 국가의 우유가 A1 변이체의 함량이 높지 않았기 때문이다. 이런 결과는 우유로부터 얻어지는 β -카세인 A1 섭취량이 제 1형의 당뇨의 위험을 증가시키는데 매우 중요한 역할을 한다는 이론을 뒷받침한다. 이후 진행된 스케일이 큰 연구결과 역시 이전의 연구결과를 다시 확인시켰다(Laugesen and Elliott, 2003). 이전에 실행된 연구는 경제적으로 안정되지 못한 국가들의 데이터를 포함시킨 것을 지적당했다(McLachlan, 2001).

19개 국가가 조사에서 하루 우유 섭취량은 일본의 최저 5g에서 핀란드와 스웨덴의 최고 22g으로 나라마다 차이를 보였다(Laugesen and Elliott, 2003), 제 1형 당뇨 발병은 β -카세인 A1이 함유된 우유와 크림의 섭취량과 비례했다($r=0.92$; $P=0.00001$). 일인당 β -카세인 A1 섭취량이 1% 증가 시 1.3%의 제 1형 당뇨 발병이 증가함을 보였다.

다른 식품이 제 1형 당뇨와 연관되었는지의 여부를 가려내기 위해 170여 가지 다른 식품(어떤 식품을 먹었는지 여부)이 조사되었고(Laugesen and Elliott, 2003), 우유 이외에

귀리와 호밀만이 밀접하게 연관이 되었지만, 높은 함량의 곡물은 높은 함량의 β -카세인 A1이 섭취된 곳에서 역시 섭취되었기 때문에 곡물 자체가 당뇨를 유발시켰다고 볼 수 없다. 1960년도부터 선진한 국가들에서 우유 섭취량이 감소하고 있는 반면에 제 1형 당뇨 발병률은 3% 증가했다. 우유를 제외한 β -카세인 A1을 함유한 다른 유제품(예, 우유를 기본으로 한 분유, 가공유(초코우유, 딸기), 아이스크림과 요구르트 등) 우유 대신 섭취되었기에 제 1유형 당뇨 발병의 증가를 초래하였다.

10. 제 1유형 당뇨 발병의 작용기전

제 1형 당뇨병과 우유 섭취에 관한 다수의 메커니즘이 입증되고 있다(Table 3). 신생아가 모유로 수유되었는지 분유로 키웠는지의 여부가 주 실험 연구 대상이었다(Virtanen and Knip, 2003; Pozzilli, 1999). 명확하게, 제 1형 당뇨환자에게서 β -카세인에 대한 항체수가 높고 정상인 또는 비슷한 연령대의 대조그룹에게서는 항체 수가 낮았고, 역학적 데이터는 우유 섭취량과 제 1형 당뇨 발병 확률과의 중대한 연관성을 보였다. 그렇지만 모든 연구결과가 이 같이 두 요소의 연관성을 보인 것은 아니다(Elliott *et al.*, 1999; Beales *et al.*, 2002).

그러므로 유아들에게 제 1형 당뇨를 방지하기 위해 A2 우유만을 권장하는 것은 아직 이를지도 모른다. 위에 제시된 메커니즘들은 앞으로 학자들이 이 분야를 더 연구해야 될 이유가 될 수 있을 것이다.

11. 우유 섭취량과 신경질환 증상의 감소

정신분열증, 자폐증, 산후우울증 및 유아돌발사(SIDS, Sudden Infant Death Syndrome)와 같은 신경질환은 인체 소장의 림프구세포의 β -카세인 흡수와 관련이 있을 것으로 보고 있다(Sun *et al.*, 1999; Sun and Cade, 1999; Sun *et al.*, 2003). 이러한 질환들은 이렇다 할 치료법도 없고 가족들에게도 심한 고통을 줄 수 있다. 몇몇 연구들이 정확한 연관성을 입증하

고자 진행되었으나 연관성이 없어 보였다.

플로리다 대학의 연구원들은 β -CM-7이 정신분열, 자폐증과 유아돌발사(SID) 등의 증상과 연관이 있는 뇌세포에 도달한다고 가정하고 있다(Sun *et al.*, 1999; Sun and Cade, 1999; Sun *et al.*, 2003). β -CM-7에 대한 IgG 항체 적정량은 90% 이상의 정신분열증 환자와 86%의 자폐증 환자에게 나타났고 혈액과 뇌척수액에서도 정상보다 확연히 높은 농도의 β -CM-7을 함유한다고 나타났다. 이런 증가된 함량은 β -CM-7펩티드를 분열시키는 deficient 또는 defective 효소에 의한 것이거나, 내장점막의 침투성을 증가시키거나 혹은 두 가지 메커니즘 모두가 원인일 수 있다. 하지만, β -CM-7이 이런 질환들과 실제로 관련이 있는지를 확인하기 위해서는 carrier-dependent way로 혈액뇌장벽(BBB, Blood Brain Barrier)을 교차할 수 있는지의 여부를 먼저 확인해야 할 것이다(Bankers and Kastin, 1987; Pasi *et al.*, 1993). 한편으로는, β -CM-7 펩티드 전체가 BBB를 교차할 필요도 없이 이런 질환들을 유발시키는 것도 배제할 수 없고 펩티드의 일부분만 교차하여 정신질환을 유발시키는 것도 가능하다고 보고 있다.

12. 동물실험결과

실험용 쥐에게 다른 농도의 β -CM-7를 주입하고 FOS와 비슷한 면역반응으로 뇌의 각각 다른 부분을 검사해 보았다(Sun *et al.*, 1999). 다수의 부분이 식염수 주입에 비해 주입직 후 염색된 세포개수가 증가하면, " β -CM-7에 의해 영향을 받은" 것으로 추정되었다. 뇌의 몇몇 부분이 β -CM-7에 의해 영향을 받은 것으로 보여졌다. 예를 들어, 언어영역을 담당하는 후두부와 측두골의 피질 등이 강하게 영향을 받았다. 정신분열증과 자폐증 등 두 질환 모두 비정상적인 언어 양식을 보였다. 또한, 정상 serotonin, dopamine, γ -aminobutyric acid(GABA)의 활동을 억제하는 것이 사회적인 상호작용을 아예 없거나 감소되는 것과 연관이 있어 신경전달물질의 생성을 담당하는 뇌의 영역 또한 영향을 받았다. 그러므로 β -CM-7이 이런 질환들 연관이 되어 있는 것으로 보고 있다.

Table 3. 베타 카세인과 제1유형 당뇨의 연관성에 대한 메커니즘

Mechanism	Explanations
β -카세인 항체의 증가; β -카세인에 대한 높은 면역반응 (17)	1. 위장의 침투성 증가 2. 감수성에 연관된 HLA haplotypes 3. β -카세인으로부터 생성된 opioid가 췌장을 구성하는 islet 세포로부터 cross-reactive 항원을 생산하여 림프구세포로부터 자가면역성 반응을 보임 4. β -카세인과 다른 베타-세포 구성원들의 homology 배열(e.g., GLUT 2, p69 carboxypeptidase)은 제1형 당뇨를 위한 자가항원이다. 특히 β -cell glucose 운반체 GLUT-2는 소의 β -카세인과 5개의 아미노산을 공유하지만 인간과 베타는 공유하지 않는다.
β -카세인 A1 대립 유전자의 β -CM-7 생산과 opioid(Elliott 15) 생성	1. β -CM-7은 인체 소장의 림프구세포의 증식을 억제 할 수 있고 위와 관련된 면역 저항의 발달을 막아 장내 바이러스의 저항 메커니즘을 억제할 수 있다.

이 펩티드는 우유에서만 생성되는 것이 아니고 글루텐을 함유한 식품에서도 생성된다. 이 연구발표를 한 저자들은 신경질환을 앓고 있는 환자들이 글루텐과 카세인을 함유하지 않은 식단으로부터 임상적인 효과를 볼 수 있다고 가정하고 있다(Sun *et al.*, 1999; Sun and Cade, 1999; Sun *et al.*, 2003).

학자들은 실험용 쥐에 다른 투입량의 β -CM-7을 복강내로 주입하여 진통 효과나 행동에 영향을 끼치는지를 실험하였다(Sun and Cade, 1999). 두 시간의 간격 사이에 놀랄만한 변화가 일어났는데 쥐들은 침착하지 못하게 들떠 불안함을 보였고 주입한지 1분 안에 호흡이 가빠졌다. 7분 후에는 쥐들이 덜 돌아다녔고 다른 쥐들과 교류가 줄어들었다. 식염수가 주입된 쥐들과 β -CM 및 naloxone(opioid receptor)을 함께 주입한 쥐들에게는 다른 행동의 변화는 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 정신분열증과 자폐증의 발병경로에 대한 β -CM-7의 역할을 뒷받침해준다.

학자들은 β -CMs와 SIDS의 연관성에 대해서는 논쟁을 보이고 있다(Sun *et al.*, 2003). β -CM-5와 β -CM-7은 강한 opioid agonist다. β -CM-5는 모르핀보다 약 10배 정도의 효력이 있고 β -CM-7은 모르핀과 비슷한 효력이 있다. β -카세인을 함유한 우유 섭취와 β -CM-7 생성이 SIDS의 위험성을 증가시키는지에 대해서는 연구되지 않았다. 몇몇 동물 연구 결과가 β -CMs이 intra-cerebroventricular cavity에 주입되었을 경우에만 SIDS에서 나타났다. 다른 연구자들은 β -CMs와 SIDS 사이에 더욱 확고한 연관성을 보였다. 호흡곤란질환을 앓고 있는 신생아의 뇌척수액에서 β -CMs이 검출된 반면 정상 신생아에게서는 β -CMs이 검출되지 않았다. 하지만 β -CMs가 SIDS를 유발한다는 것을 결론짓기에는 자료가 부족하다. 하지만 우유로부터 생긴 β -CMs의 opioid 효과인 호흡 곤란과 행동 변화는 더 이상 부인할 수 없게 되었다. 연관성의 존재를 알아내기 위해 호흡 곤란을 앓고 있는 신생아와 정상 대조그룹의 플라즈마와 뇌척수액에서 endogenous, exogenous opioid 펩티드의 측정이 수립되어야 할 것이다.

결론

우유는 단백질과 칼로리를 비롯한 macronutrient이고 칼슘, 비타민 D와 마그네슘을 포함한 미량영양소의 공급처이기도 하다. 낙농식품은 체중 감량의 촉진과 대장암과 같은 만성질환을 예방하여 인체에 이로울 영향을 미친다. 최근 우유와 만성질환인 제 1형 당뇨의 연관성이 밝혀졌다. 또한, 글루텐을 비롯한 낙농제품은 자폐증이나 정신분열증과 같은 신경질환의 증세를 악화시키는 것과도 연관되어 있다고 알려졌다. 이러한 연관성을 설명하기 위해 몇몇의 작용기전이 제시되었다.

가장 최근의 연구는 β -CM-7으로 알려진 β -카세인 펩티드에 초점이 맞추어졌는데, β -CM-7은 β -카세인 A1 유형의 소화 작용 중 생성되지만 A2에서는 생성되지 않는 단백질 유형이다. β -CM-7은 opioid 활성이 있는 펩티드로 간주된다. 그러나 β -카세인 A2 대립유전자가 함유된 우유가 발병 위험이 높은 사람에게 제공되어야 하는지의 여부는 아직 알려지지 않고 있으며, 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다. 이에 관련이 되는 사람들은 A2 대립유전자가 함유된 우유 source를 찾아보거나 다른 source에서 특정한 미량 영양소와 단백질을 얻거나 업선된 미량 영양소를 얻을 수 있는 영양제를 복용해야 할 것이다. 2004년 7월 13일, 뉴질랜드 정부의 식품안전청에서는 이와 같은 주제로 보고서를 발표했다(Swinburn, 2004). 이 보고서의 저자는 사망률과 질병의 발생률에 관련이 되거나 원인되는 음식은 절대 목살될 수 없다고 결론지었다. 하지만 그들은 국가기관에서 건강과 인체 위험성을 기준으로 한 우유단백질과 관련된 유전적 변이체의 권장량을 발표하기 전에 더 많은 연구가 필요할 것이라고 경고했다.

영양학과 식품영양학계에서 식품 섭취와 질환 발병 위험의 결정적인 연관성에 대하여 강력하게 인정받을 수 있는 사회학적 자료를 얻기란 굉장히 드문 일이다(Laugesen and Elliott, 2003; Elliott *et al.*, 1999). 지금까지 얻어진 연구 자료에도 불구하고 강력한 연관성이 정확한 메카니즘이 규명되지 않았다고 해서 간과해서는 안될 것이다. 그리고 많은 연구 결과는 앞으로 더 많은 연구를 할 가치가 있다고 보여진다. β -카세인 A2 우유가 CVD 및 제 1형 당뇨의 위험을 감소시킬 수 있는 정확한 메카니즘이 입증된다면 전 세계 낙농산업은 큰 변화를 맞이하게 될 것이다, 이미 뉴질랜드에서는 농가의 젖소를 β -카세인 대립유전자 A2 형질 젖소로 전환시키고 있는 중이다. 이제는 우리나라에서도 학자들 간에 β -카세인 대립유전자 A1/A2에 대한 논의와 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Andiran, F., Dayi, S. and Mete, E. 2003. Cows milk consumption in constipation and anal fistula in infants and young children. *J. Paediatr. Child Health* 39:329-331.
2. Bahna, S. L. 2002. Cow's milk allergy versus cowmilk intolerance. *Ann. Allergy* 89:56-60.
3. Basiotis, P. P., Carlson, A., Gorrion, S. A., Juan, W. Y. and Lino, M. December, 2002. The Healthy Eating Index 1999-2000. USDA, Center for Nutrition Policy and Promotion. CNPP-12.
4. Banks, W. A. and Kastin, A. J. 1987. Saturable transport of

- peptides across the blood-brain barrier. *Life Sci.* 41:1319-1338.
5. Beales, P. E., Elliott, R. B., Flohe, S., Hill, J. P., Kolb, H., Pozzilli, P., Wang, G. S., Wasmuth, H. and Scott, F. W. 2002. A multi-center, blinded international trial of the effect of A1 and A2 β -casein variants on diabetes incidence in two rodent models of spontaneous type 1 diabetes. *Diabetologia* 45:1240-1246.
 6. Birgisdottir, B. E., Hill, J. P., Harris, D. P. and Thorsdottir, I. 2002. Variation in consumption of cow milk proteins and lower incidence of type 1 diabetes in Iceland vs. the other 4 Nordic countries. *Diabetes Nutr. Metab.* 15:240-245.
 7. Birt, D. F., Shull, J. D. and Yaktine, A. L. 1999. Chemo-prevention of cancer. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. pp. 1263-1295. Shils, M. E., Olson, 100 S. J. Bell et al. J. A., Shike, M. and Ross, A. C. (Eds.), 9th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2005 Dietary Guidelines Advisory Committee. 2004. *Nutrition and your health: Dietary Guidelines for Americans*. 6th edition. Health and Human Services and the United States Department of Agriculture, Washington, D.C.
 8. Elliott, R. B., Harris, D. P., Hill, J. P., Bibby, N. J. and Wasmuth, H. E. 1999. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and cow milk: Casein variant consumption. *Diabetologia*. 42:292-296.
 9. Ervin, R. B., Wang, C. Y., Wright, J. D. and Kennedy-Stephenson, J. 2004. Dietary intake of selected minerals for the United States population: 1999-2000. *Advance Data, CDC*. 341:16.
 10. Fiat, A. M., Levy-Toledano, S., Caen, J. P. and Jolles, P. 1989. Biologically active peptides of casein and lactoferrin implicated in platelet function. *J. Dairy Res.*, 56:351-355.
 11. Forman, J. Q. 2004. page C2. Should I be worried about bovine growth hormones in milk? *The Boston Globe*.
 12. Heaney, R. P. 1999. Bone biology in health and disease: A tutorial. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. pp.1327-1338.
 13. Shils, M. E., Olson, J. A., Shike, M. and Ross, A. C. (Eds.), 9th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
 14. International Dairy Foods Association, Industry facts. www.idfa.org/facts/milk/miles.cfm, accessed 1/19/2000
 15. Jinsmas, Y. and Yoshikawa, M. 1999. Enzymatic release of neocasomorphin and β -casomorphin from bovine β -casein. *Peptides* 20:957-962.
 16. Kritchevsky, D., Tepper, S. A. and Story, J. A. 1978. Influence of soy protein and casein on atherosclerosis in rabbits. *Fed. Proc.* 37:abstract 2801.
 17. Laugesen, M. and Elliott, R. 2003. Ischaemic heart disease, type 2 diabetes, and cow milk A1 β -casein. *NZ Med. J.*, 116:119.
 18. McLachlan, C. N. S. 2001. β -casein A1, ischaemic heart disease mortality, and other illnesses. *Medical Hypoth.* 56:262-272.
 19. Meeker, D. R. and Kesten, H. D. 1941. Effect of high protein diets on experimental atherosclerosis of rabbits. *Arch. Pathol.* 31:147-162.
 20. Meisel, H. and FitzGerald, R. J. 2000. Opioid peptides encrypted in intact milk protein sequences. *Br. J. Nutr.* 84:S27-S31.
 21. Monetini, L., Cavallo, M. G., Manfrini, S., Stefannini, L., Picarelli, A., DiTola, M., Petrone, A., Bianci, M., LaPresa, M., DiGiulio, C., Baroni, M. G., Thrope, R., Walker, B. K., IMDIAB group and Pozzilli, P. 2002. Antibodies to bovine beta-casein in diabetes and other autoimmune diseases. *Horm. Metabl. Res.* 34:455-459.
 22. National Institute of Child Health & Human Development. 2004. Health research fact sheet for health professionals. http://www.nichd.nih.gov/milk/healthresearch/fact_sheet.cfm
 23. NIH Consensus Development Conference. 1994. Statement on optimal calcium intake. NIH, National Institute of Arthritis and musculoskeletal and skin diseases.
 24. Padberg, S., Schumm-Draeger, P. M., Petzoldt, R., Becker, F. and Federlin, K. 1999. The significance of A1 and A2 antibodies against beta-casein in type-1 diabetes mellitus. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 124:1518-1521.
 25. Pasi, A., Lansel, N., Bernasconi, C. and Messiha, F. S. 1993. Beta-casomorphin immuno reactivity in the brain stem of the human infant. *Res. Common Chem. Pathol. Pharmacol.* 80:305-322.
 26. Phelan, S., Hill, J. O., Lang, W., Dibello, J. R. and Wing, R. R. 2003. Recovery from relapse among successful weight maintainers. *Am. J. Clin. Nutr.* 78:10-79.
 27. Pozzilli, P. 1999. β -casein in cow's milk: A major antigenic determinant for type 1 diabetes. *J. Endocrinol.* 22:562-567.
 28. Putnam, J., Kantor, L. S. and Allshouse, J. 2000. Per capita food supply trends: Progress toward dietary guidelines. *Food Rev.* 23:214.
 29. Shah, N. 2000. Effects of milk-derived bioactives: An overview. *Br. J. Nutr.* 84:S3-S10.
 30. Singh, M., Rosen, C. L., Chang, K. J. and Haddad, G. G. 1989. Plasma betacasomorphin-7 immunoreactive peptide

- increases after milk intake in newborn but not in adult dogs. *Pediat. Res.* 26:34-38.
31. Steinerova, A., Stozicky, F., Racek, J. *et al.* 2001. Antibodies against oxidized LDL in infants. *Clin. Chem.* 47:1137-1138.
 32. Sun, Z., Cade, J. R., Fregly, M. and Privette, R. M. 1999. β -casomorphin induces Fos-like immunoreactivity in discrete brain regions relevant to schizophrenia and autism. *Autism.* 3:67-83.
 33. Sun, Z. and Cade, J. R. 1999. A peptide found in schizophrenia and autism causes behavior changes in rats. *Autism.* 3:85-95.
 34. Sun, Z., Zhang, Z., Wang, X., Cade, R., Elmir, Z. and Fregly, M. 2003. Relation of β -casomorphin to apnea in sudden infant death syndrome. *Peptides.* 24:937-943.
 35. Svedberg, J., de Hass, J., Leimenstoll, G., Paul, F. and Teschemacher, H. 1985. Demonstration of beta-casomorphin immunoreactive materials *in vitro* digests of bovine milk and in small intestine contents after bovine milk ingestion in adult humans. *Peptides.* 6:825-839.
 36. Swinburn, B. Beta casein A1 and A2 in milk and human health. www.nzfsa.govt.nz, accessed August 5, 2004.
 37. Tailford, K. A., Berry, C. L., Thomas, A. C. and Campbell, J. H. 2003. A casein variant in cow's milk is atherogenic. *Atherosclerosis* 170:13-19.
 38. Terpstra, A. H. M., Harkes, L. and van der Veen, F. H. 1981. The effect of different proportions of casein in semipurified diets on the concentration of serum cholesterol and the lipoprotein composition in rabbits. *Lipids.* 16: 114-119.
 39. Torreilles, J. and Guerin, M. C. 1995. Casein-derived peptides promote peroxidase-dependent oxidation of human blood low-density lipoproteins. *C. R. Soc. Biol.* 1789:933-942.
 40. Umbach, M., Teschemacher, H., Praetorius, K., Hirschhauser, R. and Bostedt, H. 1985. Demonstration of a beta-casomorphin immunoreactive material in the plasma of newborn calves after milk intake. *Regul. Pept.* 12:223-230.
 41. USDA Dairy 2002. Part II: Changes in the United States dairy industry, 1991-2002. [http://www.aphis.usda.gov/vs/ceah/cahm/Dairy Cattle/Dairy02/dairy2002-ptII.pdf](http://www.aphis.usda.gov/vs/ceah/cahm/Dairy%20Cattle/Dairy02/dairy2002-ptII.pdf), accessed, May 4, 2002.
 42. USDA. 2001. State and national standardization lactation averages by breed for Cows calving in 1999. <http://iapreview.ars.usda.gov/research/publications/publications.htm?SEQNO=115> = 102557, accessed May 4, 2002.
 43. USDA's Food Guide. September, 1993. Human Nutrition Information Services, Miscellaneous Publication Number 1514.
 44. Virtanen, S. M. and Knip, M. 2003. Nutritional risk predictors of β cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am. J. Clin. Nutr.* 78:1053-1067.
 45. Virtanen, S. M., Laara, E., Hypponen, E., Reijonen, H., Rasanen, L., Aro, A., Knip, M., Honen, J., Akerblom, H. K. and the Childhood Diabetes in Finland Study Group. 2000. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes. *Diabetes.* 49:912-917.
 46. Weinberg, L. G., Berner, L. A. and Groves, J. E. 2004. Nutrient contribution of dairy foods in the United States, continuing survey of food intakes by individuals, 1994, 1996, 1998. *J. Am. Dietet. Assoc.* 104:895-902.
 47. Zemel, M. B., Thompson, W., Milstead, A., Morris, K. and Campbell, P. 2004. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes. Res.* 12:583-590.