

노인의 혈중 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂ 수준 및 영양소 섭취 상태와 신경인지기능과의 관련성

김희정^{1*} · 김혜숙^{1*} · 김기남¹ · 김꽃핀¹ · 손정인² · 김성윤² · 장남수^{1§}

이화여자대학교 식품영양학과,¹ 서울아산병원 정신과²

Relationship among Plasma Homocysteine, Folate, Vitamin B₁₂ and Nutrient Intake and Neurocognitive Function in the Elderly

Kim, Hee Jung^{1*} · Kim, Hyesook^{1*} · Kim, Ki Nam¹ · Kim, Ggotpin¹
Son, Jung In² · Kim, Seong Yoon² · Chang, Namsu^{1§}

¹Department of Nutritional Science and Food Management, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

²Department of Psychiatry, Seoul Asan Medical Center, Seoul 138-736, Korea

ABSTRACT

This study examined the relationship among plasma homocysteine, folate, and vitamin B₁₂ levels and neurocognitive function in 118 community-dwelling elderly subjects (mean age, 75.1 ± 6.7 years). The Mini-Mental State Examination (MMSE-KC) was used to screen and assess neurocognitive function in the participants. Dietary intake data including the use of dietary supplements were obtained using the 24-hour recall method by well-trained interviewers. Plasma folate and vitamin B₁₂ concentrations were analyzed by radioimmunoassay, and homocysteine was assessed by a high performance liquid chromatography-fluorescence method. The proportions of participants with suboptimal levels of plasma folate (< 3 ng/mL), vitamin B₁₂ (< 221 pmol/mL), and homocysteine (> 15 μmol/L) were 16.1%, 5.9%, and 21.2%, respectively. A multiple regression analysis showed that plasma homocysteine was negatively associated with plasma folate and vitamin B₁₂ levels. The MMSE-KC test scores were significantly associated with plasma homocysteine and folate, but not with vitamin B₁₂, after adjusting for age, gender, body mass index, living with spouse, education, current smoking, energy intake, and chronic diseases such as hypertension, diabetes, thyroid disease, dyslipidemia, stroke, and cardiovascular disease. A general linear model adjusted for covariates revealed that MMSE-KC test scores increased from the lowest to the highest quartiles of vitamin B₁, vitamin B₂, vitamin B₆, vitamin B₁₂, and vitamin C intake (p for trend = 0.012, 0.039, 0.014, 0.046, 0.026, respectively). These results indicate that the problem of folate inadequacy and hyperhomocysteinemia are highly prevalent among community-dwelling elderly people and that dietary intake of the B vitamins and vitamin C is positively associated with cognitive function scores. (Korean J Nutr 2011; 44(6): 498 ~ 506)

KEY WORDS: homocysteine, folate, vitamin B₁₂, cognitive function, elderly.

서 론

인지기능의 저하는 나이가 들면서 나타나는 자연스런 현상이나,¹⁾ 노인의 인지기능의 감소는 개인의 삶의 질을 떨어뜨릴 뿐 아니라 주변인들의 삶의 질에도 영향을 미치므로 심각한 사회적 문제로 대두되고 있다. 2010년 통계청이 발표한 [고

령자통계]²⁾에 따르면 우리나라의 경우 현재 11%인 65세 이상의 노인인구비율이 2018년에는 14.3%, 2026년에는 20.8%로 증가하리라 전망하고 있다. 이러한 노인인구비율의 급격한 증가추세에 따라 인지기능장애를 겪는 노인인구비율도 크게 증가할 것으로 보이며, 2010년 현재 47만명인 인지기능이 심각하게 저하되는 치매 환자수는 2020에는 75만명, 2030년에는 114만명에 달할 것으로 예측되고 있다.³⁾

노인들의 인지기능 저하와 관련된 여러 가지 식품영양 요인 중에서 가장 크게 주목을 받는 요인으로는 단일탄소대사와 관련된 엽산, 비타민 B₂, 비타민 B₆, 비타민 B₁₂와 같은 비타민 B군의 영양불량상태가 있다. 단일탄소대사에 관여하고 있는

접수일: 2011년 9월 1일 / 수정일: 2011년 9월 27일

채택일: 2011년 10월 25일

[§]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: nschang@ewha.ac.kr

*These authors contributed equally to this work.

엽산을 비롯한 비타민 B군의 영양불량은 고호모시스테인혈증을 야기시킬 수 있다. 호모시스테인 수준의 상승은 혈관질환의 위험요인이 됨과 동시에 중추신경계에서는 DNA 손상을 일으키는 것으로 보고되고 있다.^{4,5)} 국외에서 이루어진 많은 cross-sectional study와 population-based longitudinal study들이 높은 호모시스테인 수준과 노인의 인지능력저하와의 관련성,⁶⁻¹⁰⁾ 혈중호모시스테인에 영향을 미치는 엽산을 비롯한 비타민 B군의 섭취량 및 혈중 수준과 인지능과의 관련성을 발표하였다.^{7,11-16)} 뿐만 아니라 비타민 B군 보충을 통한 혈중호모시스테인수준 감소에 따라 인지기능에 나타날 수 있는 효과에 대한 중재연구 결과도 보고되고 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾

이처럼 국외에서는 노인들의 인지능력 저하와 관련하여 호모시스테인 및 비타민 B군 영양상태에 관한 연구가 활발히 진행되고 있음에도 불구하고, 이와 관련하여 국내에서 보고된 연구결과들은 아직 미흡한 실정이다. 지금까지 노인들의 인지능과 영양소 섭취 사이의 관련성을 보고한 국내 연구들²⁰⁻²²⁾은 호모시스테인과 비타민 B군의 혈액 수준에 대한 데이터가 없는 상태이며, 현재 안산지역에서 노화와 관련하여 진행되고 있는 대규모 코호트 연구 (AGE study)²³⁾에서는 노인들의 인지능력 상태와 함께 혈액수준 및 유전자 자료들을 수집하고는 있으나, 식이섭취조사를 실시하고 있지 않다. 따라서 우리나라 노인들의 인지능과 관련된 영양상태를 규명하고, 영양소 섭취와 인지능, 그리고 혈액 지표와의 관련성을 함께 연구한 사례는 아직까지 진행된 바가 없다. 또한 국외에서 진행된 많은 연구결과들이 있으나, 일찍부터 미국 등을 비롯한 서구사회에선 우리와는 달리 곡류식품에 비타민 B₂를 강화하였고, 1998년부터는 엽산을 강화하여²⁴⁾ 이들 영양소섭취량에 차이가 큰 있어서 외국의 연구결과를 국내에 그대로 적용하기는 어렵다.

이에 본 연구는 우리나라 지역사회에 거주하는 노인들의 영양소 섭취량, 혈중 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₂의 수준, 신경인지능을 조사하여, 영양소 섭취량 및 이들 혈중 지표들이 인지능과 관련이 있는지를 알아보고자 수행되었다.

연구 방법

연구대상자 및 기간

본 연구의 대상자는 치매선별검사를 받기로 동의하여 S구 치매지원센터를 방문한 서울 S구 거주 60세 이상의 노인 118명이었으며, 이중 52명은 치매로 판정된 노인이었다. 이들로부터 간이정신상태조사 (MMSE-KC)와 식이섭취조사, 혈액 검사 등을 실시하였다. 이 조사는 2010년 4월부터 2010년 11월까지 진행되었고 서울아산병원의 연구윤리심의위원회의 승인을

받았으며 대상자로부터 동의서를 받았다.

설문조사

설문조사는 전문조사자가 조사대상자 혹은 보호자와의 1 : 1 면담을 실시하는 방식으로 이루어졌다. 조사 대상자의 기본 인적사항 즉, 연령과 성별, 교육년수, 배우자 동거여부 등을 조사하였으며, 노인들의 건강행태를 알아보기 위하여 음주와 흡연여부, 보유하고 있는 질병 (고혈압, 당뇨, 갑상선질환, 고지혈증, 뇌혈관질환, 심혈관질환 등), 보충제 복용여부 등 건강과 관련된 생활습관을 조사하였다.

인지기능검사

연구 대상자의 인지상태를 조사하기 위하여 사용된 조사지는 The Korean Version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-K)에 포함되어 있는 MMSE-KC로 지남력 5점, 기억등록 3점, 기억회상 3점, 주의집중 및 계산 5점, 언어기능 7점, 이해 및 판단 2점으로 이루어져 있으며, 각 항목에 맞는 답을 하면 1점씩 주어 최고점 30점을 만점으로 하였다.²⁵⁾

신체계측

조사 대상자들의 신장과 체중은 체성분 분석기 (InBody 3.0 Biospace, Korea)를 사용하여 가벼운 옷차림 상태에서 신발을 벗고 직립한 자세로 측정하였으며 소수점 첫째자리까지 기록했다. 신장과 체중을 이용하여 체질량지수 (BMI, Body Mass Index = 체중 (kg)/[신장 (m)]²)를 산출하였다.

식이섭취 조사

식이섭취 조사는 조사대상자 혹은 보호자와의 1 : 1 면담하는 방식으로 이루어졌으며, 조사 전날 24시간 동안 섭취한 모든 음식의 종류, 분량, 재료명을 회상하는 24시간 회상법 (24-hour dietary recall method)을 사용하여 조사하였다. 섭취한 식품의 정확한 분량을 측정하기 위해 계량 컵, 계량 스푼, '사진으로 보는 음식의 눈대중량'²⁶⁾과 식품 모델을 제시하였으며, 문답을 통해 하루 일과 중 간식 등과 같은 식사 외에 섭취한 식품에 대한 기억을 도울 수 있도록 했다. 조사된 식품의 목적량을 식품 중량으로 환산한 후 Canpro 3.0 (Computer Aided Nutritional Analysis Program for Professionals)을 이용하여 각 대상자의 1일 식품 및 영양소 섭취량을 산출하였다. Canpro 3.0 프로그램에는 비타민 B₂ 섭취량 산출과 관련한 데이터베이스가 없으므로 이는 식품영양소 함량 자료집²⁷⁾과 문헌²⁸⁾ 내용을 반영하여 Canpro 3.0 데이터베이스에 추가 입력하였다.

조사 대상자의 영양보충제 섭취에 대한 조사도 실시하여 섭취하고 있는 보충제의 종류와 양, 섭취기간 등에 대한 자료도

자세히 조사하였다. 비타민과 무기질 보충제는 24시간 회상법을 실시한 날 섭취하였으면 표시하고 총 섭취량에 포함시켰으며, 평소에 매일 복용하더라도 24시간 회상법을 실시한 날 복용하지 않았으면 보충제 섭취량에서 제외시켰다. 보충제 섭취는 대상자가 상품명을 기억하지 못할 경우 전화를 통해 상품명을 확인하였다.

생화학적 검사

대상자들의 혈액채취는 검사 전 12시간 공복상태에서 실시되었다. EDTA tube에 채취된 혈액은 원심분리기에서 3,000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 상층부 혈장을 500 μ L씩을 brown eppendorf tube에 각각분주하고 분석 전까지 -70°C 에 보관하였다. 혈장 호모시스테인 분석은 HPLC-fluorescence detector (Waters 474, MA, USA)를 이용하여 분석하였으며, 혈장 엽산 및 비타민 B₁₂는 radio-assay kit (MP Bio-medicals, Organgeburg, NY, USA)와 gamma counter (Model No. 1470, WIZARD, PerkinElmer, Finland)를 사용하여 분석하였다.

통계처리

연구의 자료는 SPSS package (version 12.0)을 이용하여 평균, 표준편차, 빈도, 백분율을 산출하였다. 정규분포를 위하여 대상자들의 영양소 섭취량 및 혈중 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂ 농도는 로그변환하여 분석에 이용하였다. 혈중 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂ 농도 사이의 상관관계를 알아보기 위해 'pearson's correlation analysis'를 실시하였다. 영양소 섭취량과 혈액수준과의 상관관계는 나이, 성별, BMI, 배우자 동거여부, 교육수준, 흡연여부, 섭취열량, 만성질환유무(고혈압, 당뇨병, 갑상선질환, 고지혈증, 뇌혈관질환, 심혈관질환)를 보정한 후 편상관계분석을 실시하였다. 혈중 호모시스테인과 엽산 수준이 인지기능점수에 미치는 영향을 알아보기 위해 다중회귀분석을 실시하였으며, 영양소 섭취량과 인지기능점수와의 관련성은 각 영양소의 섭취량을 4분위 그룹으로 나눈 후 'p for trend test'를 실시하였다. 본 연구의 통계적 유의성은 모두 유의수준 0.05에서 검증하였다.

결 과

일반사항, 건강행태 및 혈중 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂ 수준

연구 대상자의 연령, BMI, 배우자 동거여부, 교육수준, 건강 행태는 Table 1에 제시하였다. 연구 대상자의 평균 나이는 75.1 ± 6.7 세였으며, 여성 노인이 차지하는 비율이 63.6%이었다. 영양섭취에 영향을 미치는 배우자와의 동거 여부를 살

Table 1. General characteristics of the subjects (n = 118)

Variable	Values
Age (yr)	$75.1 \pm 6.7^{1)}$
Sex (n, % woman)	75 (63.6) ²⁾
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 3.7
Marital status	Living with spouse 55 (46.6)
Education (yr)	7.5 ± 5.3
Smoking	Current 9 (7.7)
	Former 25 (21.4)
	Never 83 (70.9)
Alcohol drinking	Current 20 (17.1)
	Former 10 (8.5)
	Never 87 (74.4)
Supplement use	Yes 38 (32.2)
Clinical characteristic	Hypertension 62 (52.5)
	Diabetes mellitus 30 (25.4)
	Thyroid disease 9 (7.6)
	Dyslipidemia 21 (17.8)
	Stroke 12 (10.2)
	Cardiovascular disease 18 (15.3)
Cognitive score	MMSE-KC 18.84 ± 5.47
Plasma concentration Homocysteine (umol/L)	12.52 ± 4.42
	Folate (ng/mL) 7.32 ± 5.18
	Vitamin B ₁₂ (pmol/mL) 647.87 ± 271.91

1) Mean \pm SD 2) Number of Subjects (%)

펴보면, 배우자와 함께 사는 노인은 55명 (46.6%)이고, 배우자와 사별했거나 싱글인 노인은 63명 (53.4%)이었다. 평균 교육수준은 7.5 ± 5.3 년인 것으로 나타났다.

건강행태를 묻는 설문에서 한 번도 흡연 경험이 없는 노인이 83명 (70.9%)로 가장 많았고, 과거엔 피웠으나 현재 끊은 대상자가 25명 (21.4%), 현재 흡연중인 분이 9명 (7.7%)로 조사되었다. 알코올섭취 경험은 '전혀 마시지 않는다'가 87명 (74.4%)으로 가장 많았고 '현재 마신다'는 노인이 20명 (17.1%)으로 그 다음을 차지했으며 '전에 마셨으나 지금은 끊었다'는 노인은 10명 (8.5%)이었다. 24시간 회상법을 이용한 식이섭취 조사에서 전날 보충제를 복용한 노인은 38명 (32.2%)으로 조사되었다. 대상자들의 만성질환에 대한 발병 빈도를 살펴보면, 62명 (52.5%)이 고혈압을 앓고 있는 것으로 조사되었고, 당뇨는 30명 (25.4%), 그리고 21명 (17.8%)이 고지혈증인 것으로 나타났다.

혈액분석 결과 대상자들의 평균 혈중 호모시스테인 농도는 12.52 ± 4.42 umol/L였고, 고호모시스테인혈증 (≥ 15 umol/L)을 지닌 대상자는 25명 (21.2%)인 것으로 조사되었다. 혈중 엽산 농도는 평균 7.32 ± 5.18 ng/mL였으며, 엽산의 한계 결핍 및 결핍상태 (< 3 ng/mL)인 것으로 나타난 대상자는 19명 (16.1%)이었다. 혈중 비타민 B₁₂ 농도는 647.87 ± 271.91

pmol/mL로 정상범위 (> 221 pmol/mL)보다 낮은 노인들은 7명 (5.9%)인 것으로 조사되었다. 대상자들의 MMSE-KC를 이용한 간이정신상태검사 점수는 30점 만점에 평균 18.84 ± 5.47점인 것으로 나타났다.

영양소 섭취와 혈중 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂ 수준과의 상관관계

영양소 섭취량과 혈중 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂ 수준 간의 상관관계는 Table 2와 같다. 나이, 성별, BMI, 배우자 동거여부, 교육수준, 흡연여부, 섭취열량, 만성질환유무 (고혈압, 당뇨병, 갑상선질환, 고지혈증, 뇌혈관질환, 심혈관질환)를 보정했을 때, 혈중 호모시스테인 수준은 비타민 B₂ 섭취량과 음의 상관관계 (r = -0.247, p = 0.011)가 있는 것으로 나타났으며, 엽산 수준은 비타민 B₁ (r = 0.205, p < 0.05), 비타민 B₂ (r = 0.376, p < 0.001), 비타민 B₆ (r = 0.393, p < 0.001), 엽산 (r = 0.388, p < 0.001), 나이아신 (r = 0.312, p < 0.01)과 양의

상관성이 있었다. 이외에도 양의 상관관계를 보인 영양소는 칼륨 (r = 0.196, p < 0.05), 아연 (r = 0.322, p < 0.01), 비타민 C (r = 0.358, p < 0.001), 비타민 E (r = 0.231, p < 0.05)이었다. 엽산의 경우와는 달리 섭취량이 혈중 비타민 B₁₂ 농도와 상관관계를 보인 영양소는 없었다.

혈중 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂ 수준과 인지기능점수와의 관련성

혈중 호모시스테인과 혈중 엽산, 비타민 B₁₂ 수준간의 상관관계를 분석한 결과, 혈중 호모시스테인 수준은 엽산 (r = -0.423, p < 0.01) 및 비타민 B₁₂ (r = -0.490, p < 0.01) 수준과 음의 상관관계가 있는 것으로 나타났다 (Table 3).

다중회귀분석에 의한 혈중 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂ 수준과 MMSE-KC 점수와의 관계는 Fig. 1과 같다. 나이, 성별, BMI, 배우자 동거여부, 교육수준, 흡연여부, 섭취열량, 만성질환유무 (고혈압, 당뇨병, 갑상선질환, 고지혈증, 뇌혈관질환

Table 2. Partial correlation coefficients between nutrient intakes and plasma concentrations of homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in the subjects (n = 118)

Nutrient intake		Plasma concentrations		
		Homocysteine	Folate	Vitamin B ₁₂
Energy (kcal)	1549.0 ± 502.1 ¹⁾	-0.116	-0.098	0.015
Carbohydrate (g)	248.9 ± 75.4	-0.017	0.007	0.079
Protein (g)	58.8 ± 25.3	-0.004	0.035	-0.124
Fat (g)	34.8 ± 21.6	0.036	-0.079	0.018
Fiber (g)	20.5 ± 9.4	0.069	0.082	-0.090
Calcium (mg)	501.5 ± 272.4	-0.033	0.183	-0.097
Potassium (mg)	2578.0 ± 1256.5	-0.066	0.196 ^{*2)}	0.095
Iron (mg)	13.0 ± 5.6	-0.020	0.181	0.003
Zinc (mg)	7.9 ± 5.2	-0.061	0.322 ^{**}	0.112
Vitamin A (μg RE)	644.6 ± 516.0	0.126	0.129	-0.026
Vitamin B ₁ (mg)	1.0 ± 0.6	-0.107	0.205 [*]	0.093
Vitamin B ₂ (mg)	1.0 ± 0.7	-0.247 [*]	0.376 ^{***}	0.080
Vitamin B ₆ (mg)	1.8 ± 0.9	-0.183	0.393 ^{***}	0.064
Vitamin B ₁₂ (μg)	7.1 ± 9.8	-0.110	0.103	0.032
Folate (μg DFE)	237.8 ± 133.0	-0.184	0.388 ^{***}	0.013
Niacine (mg NE)	14.5 ± 7.4	-0.159	0.312 ^{**}	0.077
Vitamin C (mg)	95.7 ± 74.4	-0.115	0.358 ^{***}	0.066
Vitamin E (mg)	12.2 ± 8.8	-0.059	0.231 [*]	0.182

1) Mean ± SD 2) Significantly different by partial correlation test after adjusting for age, sex, BMI, marital status, education, current smoking, energy intake (ln), and chronic diseases (hypertension, diabetes mellitus, thyroid disease, dyslipidemia, stroke and cardiovascular disease)(* : p < 0.05; ** : p < 0.01; *** : p < 0.001)

Table 3. Correlation coefficients between plasma concentrations of homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in the subjects (n = 118)

	Plasma homocysteine	Plasma folate	Plasma vitamin B ₁₂
Plasma homocysteine	1	-0.423 [*]	-0.490 [*]
Plasma folate	-0.423 ^{*1)}	1	0.200
Plasma vitamin B ₁₂	-0.490 [*]	0.200	1

1) Significantly different by Pearson's correlation analysis (* : p < 0.01)

환, 심혈관질환)를 보정했을 때, 혈중 호모시스테인 수준은 MMSE-KC 점수와 음의 관련성 ($\beta = -2.916$, $p = 0.001$)이 있는 것으로 나타난 반면, 혈중 엽산 수준은 MMSE-KC 점수와 양의 관련성 ($\beta = 1.812$, $p = 0.001$)이 있는 것으로 나타났고, 혈중 vitamin B₁₂와는 관련성이 없었다.

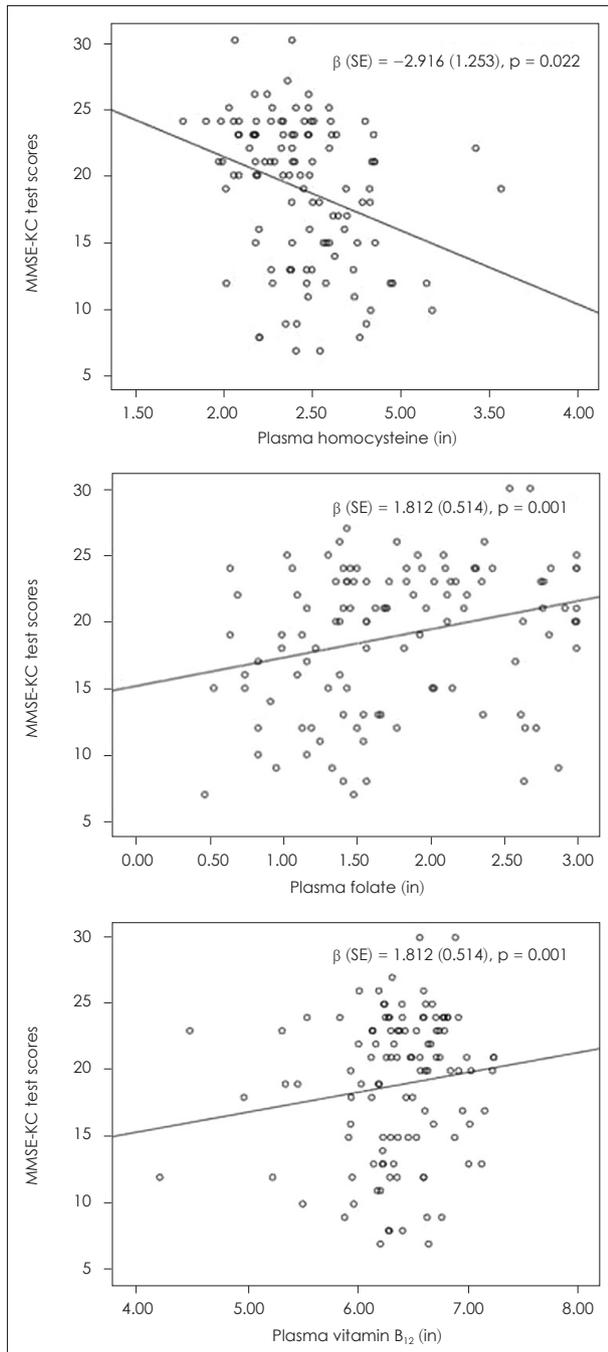


Fig. 1. Multiple regression analysis between MMSE-KC test scores and plasma concentrations of homocysteine, folate and vitamin B₁₂. Adjusted for age, sex, BMI, marital status, education, current smoking, energy intake (ln), and chronic diseases (hypertension, diabetes mellitus, thyroid disease, dyslipidemia, stroke and cardiovascular disease) as covariates.

영양소 섭취와 인지기능점수와의 관련성

영양소 섭취량과 MMSE-KC 점수와의 관련성을 알아보고자, 대상자를 영양소 섭취량에 따라 4분위로 나누고 관련 요인을 보정한 후 'p for trend test'를 실시하였다 (Table 4). 그 결과, 비타민 B₁ (p for trend = 0.012), 비타민 B₂ (p for trend = 0.039), 비타민 B₆ (p for trend = 0.014), 비타민 B₁₂ (p for trend = 0.046) 섭취가 제 1분위에 비해 섭취수준이 증가할수록 MMSE-KC 점수와 양의 관련성을 보이는 것으로 나타났으며 (Table 4), 항산화영양소인 비타민 C도 역시 MMSE-KC 점수와 양의 관련이 있는 것으로 나타났다 (p for trend = 0.026). 비타민 B₁, 비타민 B₂, 비타민 B₆, 비타민 B₁₂, 비타민 C 이외에 다른 영양소에서는 섭취량에 따른 MMSE-KC의 점수와의 관련성이 나타나지 않았다.

고 찰

본 연구는 노인들의 혈중 호모시스테인 수준과 이에 영향을 미치는 엽산을 비롯한 비타민 B군 영양상태를 파악하고, 이들 영양소의 섭취량 및 혈중 수준이 인지기능 점수와 관련이 있는지를 알아보고자 수행되었다.

본 연구결과, 대상자의 인지기능 점수는 혈중 호모시스테인 수준과 음의 관련성을, 혈중 엽산 수준과는 양의 관련성을 보이는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 기존 연구들^{6,8,29,30}에서 호모시스테인 농도의 상승이 인지기능 저하와 관련이 있다고 밝힌 것과 일치한다. 이탈리아 노인을 대상으로 한 population based study²⁹는 15 $\mu\text{mol/L}$ 이상의 고호모시스테인혈증의 위험이 28점 이상의 MMSE 점수를 가지는 대상자에 비해 24~25점 (odds ratio: 3.81; 95% CI: 1.9, 7.5)과 26~28점 (odds ratio: 1.96; 95% CI: 1.3, 3.0)인 대상자에서 더 높은 것으로 보고하였으며, 65세 이상의 노인을 대상으로 추적조사한 prospective cohort study³⁰에서는 호모시스테인 수준이 5년 후의 MMSE 점수와 음의 관련성을 보이는 것으로 나타났다. 한편, 본 연구결과와는 달리 네덜란드 연구³¹에서는 나이, 성, 교육수준으로 보정한 후 2.7년간 인지저하를 MMSE 점수화했을 때 호모시스테인 수준과 인지기능 사이에 관계가 없는 것으로 보고하였고, 다른 연구에서도 호모시스테인과 인지기능 저하와의 관련성에 대해 논란이 많으며,³² 나이로 보정했을 때 그 효과가 줄어드는 것으로 보아 인지저하는 단지 노화의 현상으로 보아야 한다는 주장도 있다.³³ 본 연구에서의 혈중 엽산 수준과 MMSE-KC 점수와의 양의 관련성은 낮은 엽산 수준이 인지기능 저하를 예견한다는 많은 연구들^{7,11-14}과 같은 결과이다. 일본인 노인을 대상으로 한 연구¹²에서 엽산 수준은 MMSE 점수와 양의 관련성을 보이는 것으

Table 4. MMSE-KC test scores according to the intakes of B vitamins and vitamin C

Nutrient intake	MMSE-KC test scores according to the nutrient intakes				
	Q1	Q2	Q3	Q4	p for trend
Folate	17.6 ± 0.80 ¹⁾	19.3 ± 0.74	19.4 ± 0.75	19.5 ± 0.79	0.204 ¹⁾
Vitamin B ₁	18.5 ± 0.77	18.9 ± 0.72	17.8 ± 0.76	20.5 ± 0.71	0.012
Vitamin B ₂	19.3 ± 0.79	18.0 ± 0.72	18.2 ± 0.73	20.3 ± 0.74	0.039
Vitamin B ₆	18.0 ± 0.78	18.3 ± 0.72	18.9 ± 0.75	20.5 ± 0.74	0.014
Vitamin B ₁₂	17.5 ± 0.73	19.0 ± 0.71	19.2 ± 0.71	20.0 ± 0.74	0.046
Vitamin C	18.1 ± 0.74	19.1 ± 0.71	18.1 ± 0.73	20.4 ± 0.74	0.026

1) Analyzed by GLM; adjusted values are lmeans ± SEM 2) Adjusted for age, sex, BMI, marital status, education, current smoking, energy intake (ln), and chronic diseases (hypertension, diabetes mellitus, thyroid disease, dyslipidemia, stroke and cardiovascular disease) as covariates

로 나타났으며 이러한 관련성은 혈중 호모시스테인 수준을 보정 한 후에도 여전히 존재하는 것으로 보고되었다. 스웨덴에서 이루어진 population-based longitudinal study¹⁴⁾에서도 혈중 엽산 수준과 MMSE 점수 사이에 관련성이 존재함과 함께, 알츠하이머 질환의 발병까지 3년 동안 추적조사한 후의 결과에서도 엽산 수준이 낮을 때 알츠하이머 질환 발병에 대한 상대위험도가 2.1배 높은 것으로 나타났다.

단일탄소대사에 관여하고 있는 엽산을 비롯한 비타민 B군은 각기 다른 생화학적 반응단계에서 호모시스테인 대사의 조효소로 작용하여 혈중 호모시스테인 수준에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 이들 비타민의 영양상태는 혈중 호모시스테인 수준과 밀접한 관련성을 보이는 것으로 여러 연구결과 보고되고 있다. 본 연구에서 역시, 혈중 호모시스테인 농도는 엽산 ($r = -0.423$) 및 비타민 B₁₂ 농도 ($r = -0.490$)와 음의 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 특히 국내 안산코호트 연구³⁴⁾에서도 유사한 결과를 보고하고 있는데, 혈중 호모시스테인 농도는 엽산 ($r = -0.388$, $p < 0.001$) 혹은 비타민 B₁₂ ($r = -0.177$, $p < 0.001$) 수준과 음의 상관관계가 있었다. 광주지역 노인 연구¹⁰⁾에서도 혈중 호모시스테인은 엽산 ($r = -0.367$, $p < 0.001$), 비타민 B₁₂ ($r = -0.312$, $p < 0.001$) 수준과 음의 상관관계를 보이는 것으로 나타났다. 우리 연구 결과가 다른 국내 연구에 비해 상관관계가 높은 것은 대상자들이 치매센터를 방문한 노인들, 즉 인지기능 저하가 진행된 노인들의 비율이 높기 때문인 것으로 예상된다. 안산코호트 연구²³⁾에서도 경도인지장애 노인 ($r = -0.453$, $p < 0.001$)들의 호모시스테인과 엽산의 상관관계가 정상 노인 (정상노인; $r = -0.349$, $p < 0.001$)에서의 상관관계보다 높았다. 즉, 인지 기능이 떨어진 대상자에서 엽산과 호모시스테인 수준의 상관관계가 강하게 나타나는 것으로 보인다.

인지기능 저하에 대한 호모시스테인의 영향에 관하여 몇가지 메커니즘들이 제안되고 있다. 상승된 호모시스테인 수준은 혈관질환의 위험요인으로 작용함과 동시에 중추신경계에

서는 DNA 손상을 일으키는 것으로 보인다.^{4,5)} 여러 연구자들은 호모시스테인과 관련된 glutathione 대사의 손상과 산화적 스트레스의 증가, 손상된 DNA methylation, 그리고 이로 인해 나타나는 epigenetic 메커니즘들이 Aβ (amyloid-β-peptide) 생성을 증가시키고 독성도 증가시킬 것이라고 제안하였다.^{4,5)} 즉, 호모시스테인의 증가는 Aβ가 뇌에 축적되게 만들고 이것이 plaque와 tangle을 형성하게 되어 해마의 뉴론에 손실을 가져와 손상된 DNA의 복구를 어렵게 하고 세포 사멸에까지 이르게하면서 인지기능의 저하를 가져오게 되는 것이다.⁵⁾ 또, 호모시스테인의 대사물인 homocysteic acid가 N-methyl-D-aspartate receptor agonist로 작용하는데 이 homocysteic acid 증가가 신경이상을 일으킬 것³⁵⁾이라는 의견도 있다.

본 연구에서 혈중 호모시스테인 수준과 섭취량 사이에 유의적인 음의 상관관계를 보인 영양소는 비타민 B₂ ($r = -0.247$)였다. 비타민 B₂, 비타민 B₆, 비타민 B₁₂, 엽산 모두 호모시스테인 수준을 낮추어 주는 대사와 관련이 있는데, 특히 비타민 B₂는 호모시스테인의 remethylation과 transulfuration 대사에 조효소로 작용하여 호모시스테인 수준을 낮춘다.¹⁰⁾ NHANESIII³⁶⁾결과에서 호모시스테인 수준은 비타민 B₂와 엽산의 섭취와 관련이 있는 반면 비타민 B₆나 비타민 B₁₂ 섭취량과는 관계가 없는 것으로 나타났다.

많은 연구에서 혈중 엽산 수준은 식이 엽산 섭취량과 양의 관련성이 있는 것으로 보고되고 있으며,^{37,38)} 본 연구에서 역시 둘 사이의 양의 상관성 ($r = 0.388$, $p < 0.001$)을 확인할 수 있었다. 본 연구 대상자들의 평균 혈중 엽산 수준은 7.32 ± 5.18 nmol/L로, 엽산 수준이 정상범위보다 낮은 대상자가 72명 (61.0%)이었으며 이것은 식이섭취조사에서 엽산을 평균 필요량보다 부족하게 섭취한 대상자 비율 (66.4%)과 비슷하였다. 즉, 엽산을 부족하게 섭취하였으므로 혈중 엽산 수준도 낮아진 결과라 할 수 있겠다.

본 연구의 혈중 엽산 수준은 엽산 섭취량 외에도 많은 영양

소(비타민 B₁, 비타민 B₂, 비타민 B₆, 나이아신, 칼륨, 아연, 비타민 C, 비타민 E)의 섭취량과 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났으며, Hatzis 등³⁹⁾의 연구에서도 우리와 유사한 결과를 보였다. 이는 혈중 엽산 수준이 식품 섭취의 다양성을 의미하는 것으로, 엽산 급원 식품인 푸른 잎 채소, 배추류, 과일, 해조류⁴⁰⁾를 섭취할 때 다른 영양소 섭취가 동시에 이루어지므로 혈중 엽산수준과 다른 많은 영양소와의 상관관계가 나타나는 것이다. Koike 등¹¹⁾도 엽산의 부족은 영양부족에서 비롯되었다는 주장을 하며 엽산 수준이 알부민 수준과 관련이 있다는 것을 근거로 제시하고 있다.

본 연구결과에서 혈중 엽산이나 호모시스테인과는 달리 비타민 B₁₂의 경우, 비타민 B₁₂ 섭취를 비롯한 어떤 영양소 섭취량과도 상관관계를 보이지 않았는데, 이는 대상자 중 혈중비타민 B₁₂ 수준이 정상이하인 사람들이 적었고, 또한 우리가 사용한 Can-pro 3.0 프로그램에는 비타민 B₁₂에 대한 데이터베이스가 없어 식품영양소 함량 자료집²⁷⁾과 문헌²⁸⁾을 통해 제작하였기 때문에 그 과정에서 식품의 비타민 B₁₂ 함량에 대한 데이터가 충분히 반영되지 않아 비타민 B₁₂ 섭취량 산출에 오차가 있을 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 비타민 B₂, 비타민 B₆ 그리고 비타민 B₁₂ 섭취량이 MMSE-KC 점수와 양의 관련성을 보이는 것으로 나타났다 ($p < 0.05$). 엽산을 비롯한 비타민 B₂, 비타민 B₆, 비타민 B₁₂의 섭취는 인지기능의 저하를 늦출 수 있는 방법으로 제시되고 있다.⁴¹⁾ 이들 비타민의 부족은 인지기능과 음의 관련성이 있는 혈중 호모시스테인의 상승을 야기할 수 있다. 엽산은 호모시스테인을 remethylation 시키는 효소에 메틸그룹을 제공하는 donor의 역할을 하고, 비타민 B₁₂는 이 효소의 조효소로 역할을 하게 된다.⁴²⁾ 비타민 B₂는 5-methyltetrahydrofolate의 생성을 위해 필요한 methylenetetrahydrofolate reductase 효소의 조효소로 사용되며, 비타민 B₆는 pyridoxal phosphate 형태로 호모시스테인이 분해되는 과정에서 cystathionine을 cysteine으로 전환시키는 효소의 조효소로 역할을 하므로 비타민 B₆가 부족하면 뇌에 호모시스테인이 쌓일 수 있다. 이에 많은 역학조사와 비타민 B군 보충제를 이용한 중재연구가 이루어져왔지만 인지기능과 관련이 있다는 결과와 없다는 결과가 혼재하고 있어 비타민 B군의 효과에 대해 아직 결론을 내리기는 어려운 상태이며 계속 연구가 진행 중이다.^{9,17,18,43)}

본 연구에서 영양소 섭취량과 MMSE-KC 점수 사이의 관련성이 나타난 영양소로 위에서 언급한 비타민 B₂, 비타민 B₆와 비타민 B₁₂ 외에 비타민 B₁과 비타민 C가 있다 ($p < 0.05$). 국내 Kim 등²¹⁾과 Lee 등²⁰⁾ 연구에서도 비타민 B₁ 섭취량이 MMSE 점수와 양의 상관관계를 보인다고 보고하였으며, 스

페인의 Requejo 등⁴⁴⁾도 비타민 B₁, 엽산, 비타민 C 섭취량이 MMSE 점수와 양의 상관관계가 있음이 관찰하였다. 반면 Pepersack 등⁴⁵⁾과 같이 비타민 B₁ 영양상태가 인지기능과 관련이 없다고 보고한 연구도 있다. 비타민 C와 인지기능과의 양의 관련성은 Lee 등²⁰⁾의 결과와 일치하며, Requejo 등⁴⁴⁾도 MMSE 점수가 높은 사람들에게서 비타민 C의 섭취가 높음을 관찰했다. 비타민 C는 비타민 E와 함께 항산화 영양소로써 인지기능에 긍정적인 영향이 보고되어왔다.⁴⁶⁾ 비타민 C는 우리몸의 대표적 항산화제로써 치매의 원인이 되는 AB의 형성을 줄이고⁴⁷⁾ glutathione이나 비타민 E 같은 항산화제를 환원, 재생시킴으로써 뉴런의 산화적 손상을 낮추는 항산화 물질로서의 역할을 한다.⁴⁸⁾

요약 및 결론

본 연구는 송파구치매지원센터를 방문하는 60세 이상의 노인들을 대상으로 섭취한 영양소가 혈중 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂의 수준과 상관관계 있는지를 조사하고, 영양소 섭취 및 이들 혈중 지표들이 인지기능과 관련이 있는지를 알아보고자 수행되었다. 연구를 통해 관찰된 결과는 다음과 같다.

1) 혈중 호모시스테인 수준은 혈중 엽산 및 비타민 B₁₂ 수준과 음의 상관관계를 보였으며 혈중 호모시스테인과 엽산 농도가 정상 수준을 벗어난 사람들의 비율이 높았다.

2) 혈중 호모시스테인 수준은 인지기능과 음의 관련이, 혈중 엽산은 인지기능과 양의 관련성이 있는 것으로 나타났다. 그러나 혈중 비타민 B₁₂ 수준은 인지기능과의 관련성이 관찰되지 않았다.

3) 비타민 B₁, 비타민 B₂, 비타민 B₆, 비타민 B₁₂, 비타민 C의 섭취는 MMSE-KC 점수와 양의 관련성이 있었다.

이상을 통해서 볼 때, 노인의 혈중 낮은 엽산농도와 높은 호모시스테인 농도는 인지기능 저하와 관련이 있는 것을 알 수 있었으며, 이들 농도와 관련있는 비타민 B군의 섭취 역시 인지기능과 관련이 있음을 확인할 수 있었다. 향후 식이 섭취 상태가 인지기능에 미치는 영향을 조사하고 나아가 노인의 인지기능감소 예방 및 증진을 위한 정책을 제시하기 위해서는 비타민 B₁₂와 엽산 등의 데이터베이스가 충분히 확보되어야 하며 장기적이고 전향적인 연구가 필요할 것이다.

Literature cited

- 1) Smith AD, Earles JL. Memory changes in normal aging. In: Blanchard-Fields F, Hess TM, editors. Perspectives on Cogni-

- tive Change in Adulthood and Aging. New York: McGraw-Hill; 1996. p.192-220
- 2) Statistics for elderly population. Daejeon: Statistics Korea; 2010
 - 3) Oh YH. Living and behavioral differentials of the elderly. Seoul: Korea Institute for Health and Social Affairs (KIHASA); 2010
 - 4) Irizarry MC, Gurol ME, Raju S, Diaz-Arrastia R, Locascio JJ, Tennis M, Hyman BT, Growdon JH, Greenberg SM, Bottiglieri T. Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. *Neurology* 2005; 65(9): 1402-1408
 - 5) Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, Pedersen WA, Cutler RG, Kruman Y, Haughey N, Lee J, Evans M, Mattson MP. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002; 22(5): 1752-1762
 - 6) Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ* 2004; 171(8): 897-904
 - 7) Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ. Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(5): 908-913
 - 8) Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A 3rd. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(3): 627-635
 - 9) Nelson C, Wengreen HJ, Munger RG, Corcoran CD. Dietary folate, vitamin B-12, vitamin B-6 and incident Alzheimer's disease: the cache county memory, health and aging study. *J Nutr Health Aging* 2009; 13(10): 899-905
 - 10) Kim JM, Stewart R, Kim SW, Shin IS, Yang SJ, Shin HY, Yoon JS. Changes in folate, vitamin B12 and homocysteine associated with incident dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(8): 864-868
 - 11) Koike T, Kuzuya M, Kanda S, Okada K, Izawa S, Enoki H, Iguchi A. Raised homocysteine and low folate and vitamin B-12 concentrations predict cognitive decline in community-dwelling older Japanese adults. *Clin Nutr* 2008; 27(6): 865-871
 - 12) Stewart R, Asonganyi B, Sherwood R. Plasma homocysteine and cognitive impairment in an older British African-Caribbean population. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(7): 1227-1232
 - 13) Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J, Seeman TE. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 2005; 118(2): 161-167
 - 14) Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56(9): 1188-1194
 - 15) Luchsinger JA, Tang MX, Miller J, Green R, Mayeux R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol* 2007; 64(1): 86-92
 - 16) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA, Schneider JA. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol* 2005; 62(4): 641-645
 - 17) Dangour AD, Whitehouse PJ, Rafferty K, Mitchell SA, Smith L, Hawkesworth S, Vellas B. B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(1): 205-224
 - 18) Balk EM, Raman G, Tatsioni A, Chung M, Lau J, Rosenberg IH. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167(1): 21-30
 - 19) Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, Verhoef P. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9557): 208-216
 - 20) Lee L, Kang SA, Lee HO, Lee BH, Park JS, Kim JH, Jung IK, Park YJ, Lee JE. Relationships between dietary intake and cognitive function level in Korean elderly people. *Public Health* 2001; 115(2): 133-138
 - 21) Kim JH, Kang SA, Ahn HS, Jung IK, Lee L. Relationship between cognitive function and dietary patterns in Korean elderly women. *Korean J Nutr* 1998; 31(9): 1457-1467
 - 22) Jung K, Lee YA, Kim SY, Chang N. Associations of cognitive function and dietary factors in elderly patients with Alzheimer's disease. *Korean J Nutr* 2008; 41(8): 718-732
 - 23) Han C, Jo SA, Kim NH, Jo I, Park MH. Study design and methods of the Ansan Geriatric Study (AGE study). *BMC Neurol* 2009; 9: 10
 - 24) Hoey L, McNulty H, Askin N, Dunne A, Ward M, Pentieva K, Strain J, Molloy AM, Flynn CA, Scott JM. Effect of a voluntary food fortification policy on folate, related B vitamin status, and homocysteine in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(5): 1405-1413
 - 25) Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Kim JH, Lee KH, Kim SY, Han SH, Woo JI. Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K): clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002; 57(1): P47-P53
 - 26) Serving size of food for food intake research. Seoul: Korea Food Industry Association; 1988
 - 27) Food values. Seoul: The Korean Nutrition Society; 2009
 - 28) Kwak CS, Hwang JY, Watanabe F, Park SC. Vitamin B12 contents in some Korean fermented foods and edible seaweeds. *Korean J Nutr* 2008; 41(5): 439-447
 - 29) Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Muscari A, Sacchetti L, Arnone G, Nativio V, Talerico T, Mariani E. Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(3): 668-673
 - 30) McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hughes A, Williams JH, Wilkinson C. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12(5): 309-313
 - 31) Kalmijn S, Launer LJ, Lindemans J, Bots ML, Hofman A, Breteler MM. Total homocysteine and cognitive decline in a community-based sample of elderly subjects: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150(3): 283-289
 - 32) Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Zanardi V, Dalmondo E, Grossi G, Cucinotta D, Macini P, Caldarera M. Blood homocysteine and vitamin B levels are not associated with cognitive skills in healthy normally ageing subjects. *J Nutr Health Aging* 2000; 4(4): 218-222
 - 33) Religa D, Styczynska M, Peplonska B, Gabryelewicz T, Pfeffer A, Chodakowska M, Luczywek E, Wasiak B, Stepień K, Golebiowski M, Winblad B, Barcikowska M. Homocysteine, apolipoproteins E and methylenetetrahydrofolate reductase in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16(2): 64-70
 - 34) Kim J, Park MH, Kim E, Han C, Jo SA, Jo I. Plasma homocysteine is associated with the risk of mild cognitive impairment in an elderly Korean population. *J Nutr* 2007; 137(9): 2093-2097
 - 35) Görtz P, Hoinkes A, Fleischer W, Otto F, Schwahn B, Wendel U, Siebler M. Implications for hyperhomocysteinemia: not homocysteine but its oxidized forms strongly inhibit neuronal network activity. *J Neurol Sci* 2004; 218(1-2): 109-114
 - 36) Ganji V, Kafai MR. Frequent consumption of milk, yogurt, cold breakfast cereals, peppers, and cruciferous vegetables and intakes of dietary folate and riboflavin but not vitamins B-12 and

- B-6 are inversely associated with serum total homocysteine concentrations in the US population. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6): 1500-1507
- 37) Brussaard JH, Löwik MR, van den Berg H, Brants HA, Goldbohm RA. Folate intake and status among adults in the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51 Suppl 3: S46-S50
- 38) Planells E, Sánchez C, Montellano MA, Mataix J, Llopis J. Vitamins B6 and B12 and folate status in an adult Mediterranean population. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(6): 777-785
- 39) Hatzis CM, Bertias GK, Linardakis M, Scott JM, Kafatos AG. Dietary and other lifestyle correlates of serum folate concentrations in a healthy adult population in Crete, Greece: a cross-sectional study. *Nutr J* 2006; 5: 5
- 40) Shim YJ, Paik HY. Reanalysis of 2007 Korean National Health and Nutrition Examination Survey (2007 KNHANES) results by CAN-Pro 3.0 Nutrient Database. *Korean J Nutr* 2009; 42(6): 577-595
- 41) Salerno-Kennedy R, Cashman KD. Relationship between dementia and nutrition-related factors and disorders: an overview. *Int J Vitam Nutr Res* 2005; 75(2): 83-95
- 42) Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003; 26(3): 137-146
- 43) Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, Bottiglieri T, Jin S, Stokes KT, Thomas RG, Thal LJ; Alzheimer Disease Cooperative Study. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300(15): 1774-1783
- 44) Requejo AM, Ortega RM, Robles F, Navia B, Faci M, Aparicio A. Influence of nutrition on cognitive function in a group of elderly, independently living people. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 Suppl 1: S54-S57
- 45) Peppersack T, Garbusinski J, Robberecht J, Beyer I, Willems D, Fuss M. Clinical relevance of thiamine status amongst hospitalized elderly patients. *Gerontology* 1999; 45(2): 96-101
- 46) Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, Foley DJ, Ross GW, Petrovitch H, Havlik R, White LR. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 2000; 54(6): 1265-1272
- 47) Drew KL, Tøien Ø, Rivera PM, Smith MA, Perry G, Rice ME. Role of the antioxidant ascorbate in hibernation and warming from hibernation. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2002; 133(4): 483-492
- 48) Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287(24): 3223-3229