

## 인지기능 개선을 위한 식품유래 생리활성소재에 대한 체계적 문헌고찰

강은영<sup>1</sup> · 최봉교<sup>1</sup> · 김현경<sup>1</sup> · 고광웅<sup>1,\*</sup>  
<sup>1</sup>한양대학교 생활과학대학 식품영양학과

### Bioactive compounds in food for age-associated cognitive decline: A systematic review

Eun Young Kang<sup>1</sup>, Fengjiao Cui<sup>1</sup>, Hyun Kyung Kim<sup>1</sup>, and Gwang-woong Go<sup>1,\*</sup>  
<sup>1</sup>Department of Food and Nutrition, Hanyang University

**Abstract** The rapid aging of society has led to a surge in cognitive dysfunction in the elderly. As there is limited evidence for the development of dementia in medicine, a shift in focus on prevention strategies using bioactive compounds in food is required. This systematic review evaluated the effects of various bioactive compounds on age-associated cognitive decline. The literature was searched for terms related to bioactive compounds in cognitive decline and article selection was limited to clinical randomized controlled trials for a single bioactive compound. We identified 21 studies that evaluated the strength of the evidence.  $\omega$ -3 fatty acids and vitamin B presented a strong evidence level, whereas vitamin D and E, anserine/carnosine, and chromium were defined as having moderate levels of evidence.  $\omega$ -3 fatty acids relieved cognitive decline and reduced amyloid  $\beta$ -related protein accumulation. Vitamin B decreased homocysteine levels, which is accompanied by alleviation of cognitive function. In conclusion,  $\omega$ -3 and vitamin B have the potential to improve age-associated cognitive decline.

**Keywords:** age-associated cognitive decline, bioactive compounds in food,  $\omega$ -3 fatty acid, systematic review, vitamin B

## 서 론

우리나라는 2000년 고령인구비율이 7%를 넘어 고령화사회에 진입한 뒤, 2020년 15.7%를 기록하며 OECD 국가 중 가장 빠른 증가 속도를 보이고 있다(Statistics Korea, 2020). 이와 같은 고령화 현상은 노인성 대사질환, 심혈관계질환, 치매의 급격한 증가를 야기하며, 2050년 우리나라 치매 유병율은 270만명까지 증가할 것으로 전망된다(Lee와 Seong, 2018). 치매는 환자 치료, 돌봄, 환자와 가족의 노동력 손실 등 막대한 경제적 손실을 야기한다. 2013년 기준 치매로 인한 사회/경제적 비용은 약 11.7조원이었으며, 2050년에는 약 43.3조 원까지 증가할 것으로 예측된다(Lee와 Seong, 2018).

치매는 뇌의 위축과 신경세포 감소 및 노인반(senile plaque)의 출현으로 뇌신경이 비가역적으로 파괴되고 기억력 감소, 언어장애, 행동장애 등 다양한 후천적 인지기능장애를 수반하는 중후군이다(WHO, 2021). 치매를 일으키는 주요원인으로 유전, 환경, 노화 등이 알려져 있다. 대표적인 유전적 원인으로는 apolipoprotein E (APOE)  $\epsilon$ 4, sortilin-related receptor 1 (SORL1), clusterin, phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein, complement component (3b/4b) receptor의 돌연변이(mutation) 및 다형성

(polymorphism)이 알려져 있다(Mucke, 2009; Rogaeva 등, 2007; Harold 등, 2009; Lambert 등, 2009). 치매는 알츠하이머(Alzheimer's), 뇌졸중(stroke), 뇌경색(cerebral infarction), 뇌수종(hydrocephalus)에 의한 뇌-신경 손상, 세균과 바이러스 감염, 면역질환에 의해서 발병할 수 있다. 또한, 비타민 B<sub>12</sub> 및 D 결핍, 중금속 중독, 살충제 노출 등과 같은 환경적 요인에 의해서도 촉진될 수 있다(Petersen, 2011; Killin 등, 2016).

치매 개선약물로는 아세틸콜린에스테라아제(acetylcholine esterase) 저해제인 도네페질(donepezil), 갈란타민(galantamine), 리바스티그민(rivastigmine)과 N-메틸-D-아스파테이트(N-methyl-D-aspartate) 수용체 길항제인 메만틴(memantine) 등이 미국 식약처로부터 승인받아 임상에서 사용되고 있으나, 치료효율이 낮고 떨림증, 현기증, 구토증, 간독성 등 부작용이 심각하게 발생하는 것으로 보고되었다(NIH, 2018). 이와 더불어 비스테로이드계열 항염증제, 에스트로젠 호르몬 치료제, 스타틴(statin) 등이 치매 개선약물로 제안되었으나 아직 일관성있는 결론에 도달하지 못하였다(Ali 등, 2019; Henderson, 2014; Schultz 등, 2018). 이처럼 치매는 현재의 과학기술로는 완치가 불가능한 질병이기 때문에, 노화의 진행을 지연시키고 치매를 예방하는 것이 핵심 전략이다.

경도인지장애(Mild cognitive impairment)는 치매와 같이 심각한 비가역적 인지기능장애가 일어나지는 않았지만, 노화에 따른 기억력 및 인지기능 감퇴가 정상 수준을 넘어선 상태를 의미한다(NIH, 2017). 경도인지장애는 일상생활이 가능하다는 점에서 치매와 분명한 차이가 있다. 하지만 기억장애를 동반한 경도인지장애는 치매의 강력한 위험인자이며(Artero 등, 2003), 경도인지장애 환자 50% 이상이 5년 이내에 알츠하이머성 치매와 같은 신경병성 질환으로 전이된다(Gauthier 등, 2006). 따라서, 경도인지

\*Corresponding author: Gwang-woong Go, Department of Food and Nutrition, Hanyang University, Seoul, 04763, Korea  
Tel: +82-2-2220-1206  
Fax: +82-2-2292-1226  
E-mail: gwgo1015@hanyang.ac.kr  
Received February 1, 2021; revised March 31, 2021;  
accepted March 31, 2021

장애 대상자의 인지기능저하를 예방하거나 완화시키는 방안이 비가역적인 치매로의 전이를 예방하는 최선의 방법이다.

현재까지 보고된 임상연구결과 인지장애 및 치매 개선에 도움이 되는 물질로는 비타민 E,  $\omega$ -3 지방산, 포스파티딜세린(phosphatidylserine), 라이코펜(lycopene), 플라보노이드(flavonoid), 은행잎 추출물(ginkgo) 등이 알려져 있다(Cederholm, 2017; DeKosky 등, 2008; Feart 등, 2016; Macready 등, 2009; Petersen 등, 2005; Sano 등, 1997; Scholey 등, 2013). 하지만 개별 연구마다 도출된 결과가 상이하거나 안전성 문제가 제기되는 등 포괄적 결론에 도달하지 못하고 있으며, 최근 첨단 연구기법과 새로운 가설검증에 의해 많은 연구 결과들이 보고되고 있다. 따라서 본 연구에서는 인지장애 예방 및 치료에 도움이 되는 기능성소재에 대한 체계적 문헌고찰 재평가를 진행하였다.

## 재료 및 방법

### 핵심질문 설정

연구대상자와 중재 종류, 비교 중재, 중재 결과를 포함하는 핵심질문(PICO; participants, intervention, comparison, outcome)을 설정하였다. 연구대상자는 인지장애 및 치매 진단을 받은 사람을 대상으로 하였다. 중재는 단일물질을 경구로 섭취하는 방식만 포함하였다. 연구설계는 실험군과 대조군을 비교하는 무작위대조군 연구(randomized controlled trial, RCT)를 기준으로 하였다. 결과는 인지기능관련 항목을 평가한 문헌을 모두 포함하였다.

### 문헌검색 및 선택

문헌검색 데이터베이스는 PubMed, EMBASE, Cochrane, PsycINFO를 이용하였고, 문헌검색은 2020년 10월 06일에 실시하였다. 검색어는 핵심질문으로부터 도출하여 인지기능 관련 검색어 cognitive dysfunction, dementia [MeSH Terms], 식이보조제 관련 검색어 functional food [MeSH Terms], dietary supplements [MeSH Terms], plants [MeSH Terms], medicinal, diet [MeSH Terms], healthy 등을 사용하였으며 동의어를 포함하도록 설정하였다.

본 연구에서는 문헌배제부터 이후 체계적 문헌고찰 전과정을 2명의 연구자가 각각 독립적으로 수행하였으며 연구자간의 의견이 일치하지 않을 경우 제 3자의 의견을 반영하여 최종 판정하였다. 체계적 문헌고찰의 문헌배제 기준은 1) 임상연구가 아닌 경우, 2) 투여물질이 추출물이거나 두 가지 이상 복합 중재하였을 경우, 3) 식이 또는 경구로 섭취한 형태가 아닌 경우, 4) 비교 대상이 없거나 연구설계가 부합하지 않는 경우, 5) 전문을 확인할 수 없는 경우로 설정하였다. 문헌선택 과정에서 제목 검토를 통하여 15,837건의 문헌을 제외하였고, 총 347건의 문헌을 1차 선별하였다. 이 가운데 초록을 기준으로 238건의 문헌을 제외하고 총 109건의 문헌이 2차 선별되었다. 3차 문헌선택에서는 전문을 확인한 후 모든 선정 기준에 적합한 27건의 문헌을 선정하였다. 문헌 중복제거와 배제는 Endnote X9 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA)와 Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA)을 사용하였다. 자료의 추출은 한국보건의료연구원(National Evidence-based healthcare Collaborating Agency, NECA) 지침을 활용하여 진행하였다.

### 비뚤림 위험 평가(Risk of bias)

선정된 27건의 문헌은 코크란(Cochrane)의 비뚤림 위험 평가 도구인 Cochrane risk-of-bias 2.0을 이용하였다. 평가 항목은 무작

위배정 과정(randomization process), 중재에서 이탈(deviation from intended interventions), 중재결과 자료의 결측(missing outcome data), 중재결과 측정(measurement of the outcome), 보고된 연구결과 선택(selection of the reported result) 등 5가지이다. 위험 평가 결과는 ‘낮음(low risk)’, ‘일부 우려(some concerns)’, ‘높음(high risk)’으로 분류되었으며, ‘높음’으로 분류된 6편을 제외한 21개 문헌이 최종 선별되었다.

### 근거 수준 평가

비뚤림 위험 평가 이후 최종 선별된 21개 문헌 결과의 근거 신뢰도는 GRADE pro GDT (McMaster University and Evidence Prime Inc., Hamilton, ON, Canada)로 평가하였다. 비뚤림 위험, 비일관성, 비직접성, 비정밀성 및 출판 비뚤림 5가지 영역에 대해 근거 수준이 낮은 경우 하향평가되었다. 반면 효과의 크기나 용량 반응, 상반되는 잠재적 비뚤림과 교란에 대해 근거 수준이 높은 경우 상향평가되었다. 중재결과에 대한 전체적인 근거 수준 평가 등급은 ‘높음(high)’, ‘보통(moderate)’, ‘낮음(low)’, ‘매우낮음(very low)’ 4단계로 분류하였다.

## 결과 및 고찰

### 문헌의 검색 및 선정 결과

체계적 문헌고찰 대상 문헌은 선정기준에 따라 검토 및 선별되었다(Fig. 1). 문헌검색 결과, PubMed 13,942건, EMBASE 3,253건, Cochrane 1,696건, PsycINFO 296건이 검색되었으며, Endnote로 중복 제거한 후 문헌의 수는 총 16,184건이었다. 연구 제목과 초록, 전문 검토를 통해 인지기능 개선과 관련이 없는 문헌 15,760건, 중복 연구 161건, 복합물(mixture)의 기능성을 확인하거나 두 가지 이상의 중재기법을 병행한 복합중재(multimodal intervention) 연구 136건, 인지기능장애 진단을 받지 않은 참가자를 대상으로 한 연구 47건, 경구투여가 아닌 근육주사 또는 정맥주사 등의 경로로 투여한 연구 16건, 생체 외 실험이나 동물 실험 등의 기반연구 6건, 무작위대조군연구가 아닌 경우 6건, 전문을 확인할 수 없는 연구 4건, 이미 FDA에서 약으로 승인된 물질( $\gamma$ -cycloserine, citicoline, tacrine) 3건, 영어 이외의 언어로 작성된 문헌 2건 등 총 16,179건의 문헌이 배제되었다. 이를 통해 최종적으로 총 27건의 문헌이 선정되었으며, 이후 비뚤림 위험 및 근거 신뢰도를 평가하였다.

### 비뚤림 위험 평가

개별 문헌들의 연구결과에 대한 체계적 오류를 검증하기 위해 비뚤림 위험 평가를 실시하였다(Fig. 2).  $\omega$ -3 지방산 관련 논문 12편 중 ‘낮음’ 1건, ‘우려’ 9건, ‘높음’ 2건이었으며, 비타민 B군 관련 논문 8편 중 ‘낮음’ 4건, ‘우려’ 3건, ‘높음’ 1건이었다. 그 외 비타민 D와 E는 ‘우려’로 평가되었으며, 안세린/카르노신(anserine/carnosine) 관련 논문은 ‘우려’, 크로뮴(chromium) 관련 논문은 ‘낮음’, 베타인(betaine), 카페인(caffeine), 피소스티그민(physostigmine)은 ‘높음’으로 평가되었다. 위험성을 높인 요인으로는 중재 배정 효과에 대한 ITT (intervention to treat)분석이 시행되지 않았거나 누락된 결과에 대한 설명이 충분하지 않은 경우, 대상자를 무작위 분배하지 않은 경우, 중재결과 측정에 차이가 있는 경우가 있었다. 위 결과들을 요약하면, 종합적인 비뚤림 위험 평가 결과 ‘낮음’ 6건, ‘우려’ 15건, ‘높음’ 6건였다. 이러한 결과들을 근거로 종합 비뚤림 위험 평가가 ‘높음’ 6건의 논문들을 제외하고 최종 21편을 이용하여 이후 근거수준평가 및 결

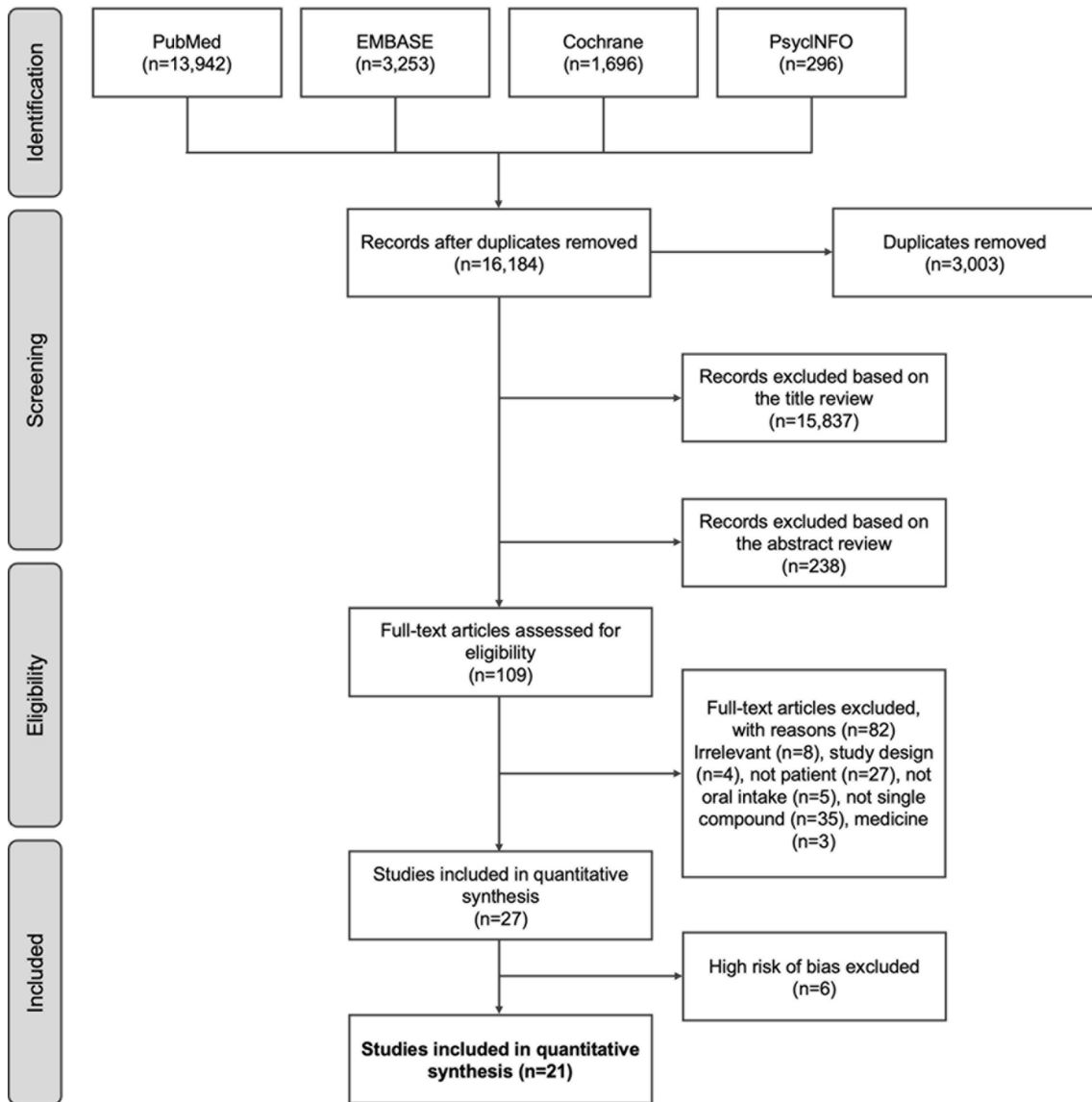


Fig. 1. Strategy and a flow diagram for database search of the systematic review of bioactive compounds in food for cognitive decline.

과분석을 시행하였다.

**근거수준평가**

근거수준평가는 개별 문헌을 물질별로 종합한 후 진행하였다 (Table 1). ω-3 지방산과 비타민 B군의 근거수준은 각 물질이 인지 기능 개선에 미치는 영향이 실제 효과와 비슷할 것이라는 근거수준 ‘높음’으로 평가되었다. 그 외 비타민 D와 E, 안세린/카르노신, 크로뮴의 근거수준은 각 물질이 인지 기능에 미치는 영향이 실제 효과와 근접할 것이라는 근거 수준 ‘보통’으로 평가되었다.

**식품유래 생리활성소재의 인지 기능 효과 개선**

비타민 위험이 낮은 21건을 ω-3 지방산, 비타민 B군, 비타민 D와 E, 그 밖의 물질로 나누고, 각 논문의 특징과 중재, 인지 기능 개선의 효과를 요약하였다 (Table 2).

**ω-3 지방산**

어류에 풍부한 ω-3 지방산인 DHA (docosahexaenoic acid)와

EPA (eicosapentaenoic acid)는 막의 유동성과 신호전달을 조절하는 세포막 인지질의 주요한 구성 성분이며, 체내 합성이 미미하여 식이로 섭취해야 하는 필수지방산이다 (Dyall과 Michael-Titus, 2008). 6개월 간 DHA와 EPA를 섭취한 경도인지기능장애 대상자와 위약군을 비교한 결과, ω-3 지방산은 기본적인 인지적성검사 (Basic Cognitive Aptitude Tests, BCAT)의 하위항목인 ‘지각 속도 (perceptual speed)’, ‘공간형성 효율성 (imagery efficiency)’, ‘작업 기억력 (working memory)’ 부분을 향상시켰다 (Bo 등, 2017). DHA와 EPA를 12개월 동안 섭취한 경도인지기능장애 대상자들은 ‘숫자 외우기 (digit span)’, ‘시각적 재형성화 (visual reproduction)’, ‘단어 기억 능력평가 (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT)’, ‘지연 회상 (delayed recall)’이 향상되었으며 종합적으로 기억력 (memory)이 개선되었다 (Lee 등, 2013). 또한, ω-3 지방산 중재군은 위약군과 비교했을 때 기억력 및 ‘공간 지남력 (spatial orientation)’과 관련이 있는 양측 해마 부피와 전체적인 대뇌 부피가 유의적으로 증가하였다 (Zhang 등, 2017; Dickerson 등, 2001). 2년 동안 경도인지장애 대상자에게 DHA (2 g)를 매일 섭

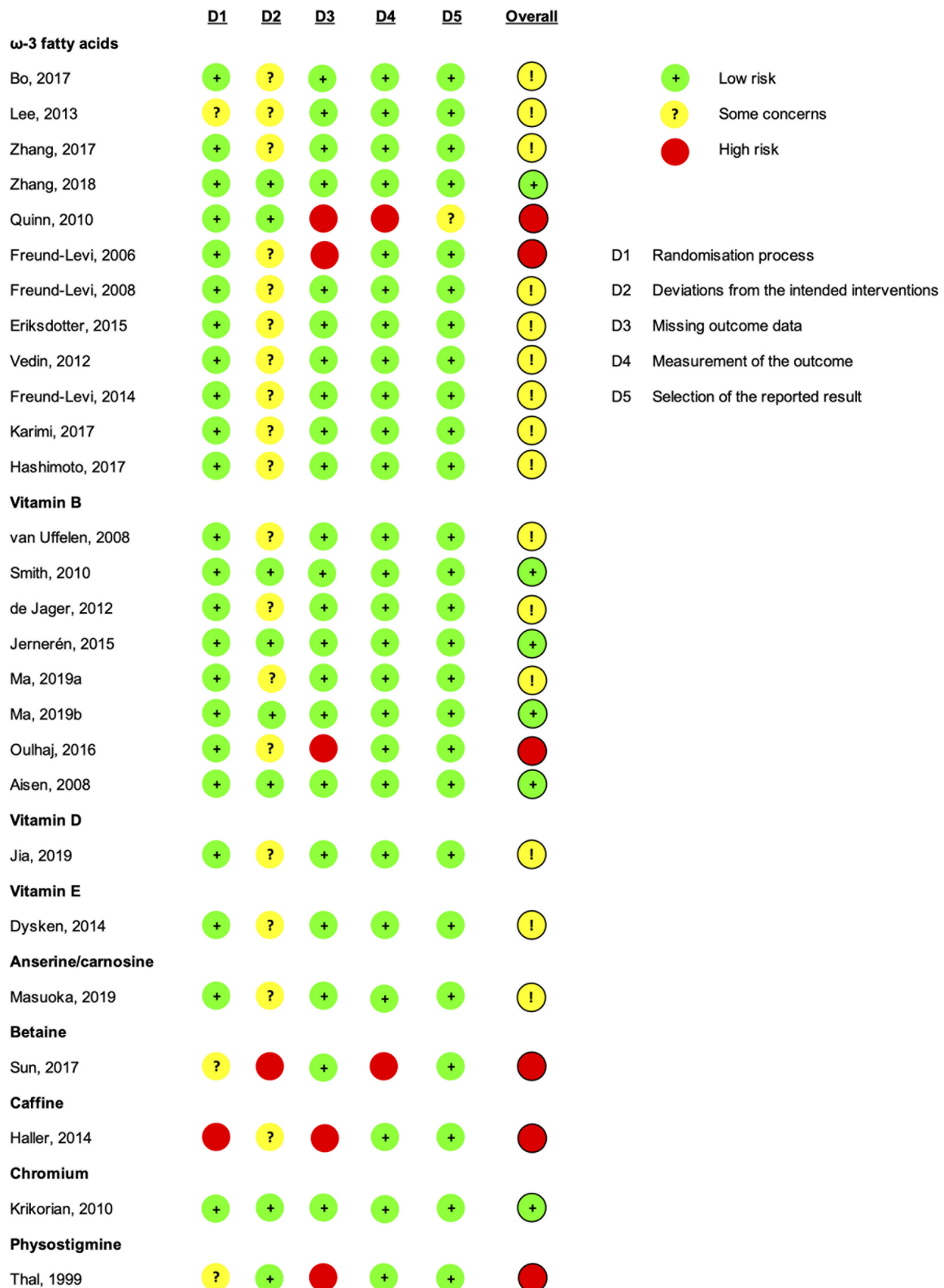


Fig. 2. Risk of bias assessment in the systematic review of bioactive compounds in food for cognitive decline.

취시킨 연구 또한 DHA 섭취는 대상자들의 전체 지능지수, 언어 성 지능지수와 하위항목인 ‘상식, 숫자외우기’ 점수가 유의적으로 향상되었으며, 치매 위험을 증가시키는 혈중 amyloid-β (Aβ)-42와 아밀로이드 전구단백질(amyloid precursor protein, APP)

mRNA를 감소시켰다(Zhang 등, 2018).

간이정신진단검사(Mini-Mental State Examination, MMSE)는 정신상태 및 신경심리검사 방법이며, 지남력, 주의력, 기억력, 언어 능력, 구성능력, 판단력에 대해 총 19문항으로 이루어져있다. 경



**Table 1.** The certainty of the evidence of bioactive compounds in food for cognitive decline

Outcomes	Certainty assessment						The certainty of the evidence
	No.	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Others	
$\omega$ -3 fatty acids	10	serious	not serious	not serious	not serious	strong association	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Vitamin B	7	serious	not serious	not serious	not serious	strong association	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Vitamin D	1	serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MODERATE
Vitamin E	1	serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MODERATE
Anserine/ carnosine	1	serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MODERATE
Chromium	1	not serious	not serious	serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MODERATE

도-중증의 치매환자가 12개월간 DHA와 EPA를 섭취한 결과, 신경정신행동검사(Neuropsychiatric Inventory, NPI)의 환각(hallucinations)과 짜증(irritation)에서 유의적인 차이를 나타냈으나 인지기능은 차이가 없었다(Freund-Levi, 2008). 경도인지장애와 경도치매인 사람을 대상으로 한 연구에서  $\omega$ -3 지방산의 섭취는 간이정신진단검사 점수가 높은 사람의 인지기능 감소 속도를 지연시켰고, 혈중 DHA와 알츠하이머병 인지영역 평가척도(Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-Cog), ‘단어 회상(word recall task)’은 양의 상관관계를 나타냈다. 또한 혈중 EPA와 ‘지연 단어 회상(delayed word recall)’이 유의적인 양의 상관관계를 나타냈다(Eriksdotter 등, 2015). 경중-중증의 치매환자를 대상으로 6개월간 DHA와 EPA를 섭취시킨 연구에서 알츠하이머병 인지영역 평가척도와 간이정신진단검사의 유의적인 개선효과를 없었으나, APOE  $\epsilon$ 4와 연관성이 높은 DNA 메틸화를 유의적으로 감소시켰다(Karimi 등, 2017). 또한 이들 중 16명의 RNA를 분석한 결과, 세포분화와 부착에 관여하는 RHOB (ras homolog gene family member B), 신경펩타이드 신호경로 단백질인 loc399491, 유전적 질병과 연관이 있는 ZNF24 (zinc finger protein 24), 세포주기를 조절하는 ANAPC5 (anaphase promoting complex subunit 5) 유전자의 혈중 수치가 감소했으며, 염증조절과 관련이 있는 CD63 (cluster of differentiation 63)은 유의적으로 증가했다(Vedin 등, 2012). 이러한 결과는 경중-중증 치매환자에서  $\omega$ -3 지방산 섭취가 활성산소 및 염증, 신경변경을 감소시킨 것을 의미한다(Freund-Levi, 2014). 치매환자를 대상으로 한 연구에서 DHA와 EPA 함량이 높은 어육소시지를 12개월간 섭취한 결과, 하세가와 치매척도(Hasegawa's Dementia Scale-Revised, HDS-R), 간이정신진단검사는 차이가 없었으나 ‘무관심도(aphathy)’를 유의적으로 감소시켰다(Hashimoto 등, 2017).

위 내용을 종합하면,  $\omega$ -3 지방산 중재는 최소 6개월에서 24개월의 기간동안 수행되었으며, DHA 0.48-2.2 g, EPA 203-720 mg 을 함께 또는 따로 중재하여 총 1,031명의 대상자 중 437명의 유의적인 효과를 확인하였다. 경도인지장애를 대상자로 진행한 연구에서  $\omega$ -3 지방산 섭취는 공간력, 기억력, 회상력, 언어력 등 전반적인 인지기능을 개선시켰으며, 치매의 발병과 연관성이 높은 혈중 A $\beta$ -42와 APP mRNA의 수치를 감소시키고, 양쪽 해마와 전체 대뇌 부피를 상대적으로 증가시키는 등 긍정적인 인지기능 개선 효과를 나타내었다. 그러나 이미 치매가 발병한 노인을 대상

으로한 연구에서는 인지기능평가의 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 이 외에도 다수의 전임상 및 임상 연구는  $\omega$ -3 지방산의 인지기능 개선효과를 보고하였다. 알츠하이머 동물모델에  $\omega$ -3 지방산을 식이 급여한 결과에 따르면  $\omega$ -3 지방산 섭취는 뇌의  $\omega$ -3 지방산 농도를 높이고 A $\beta$ 에 대한 염증반응을 감소시켰다(Hopperton 등, 2016). 또한 알츠하이머와 같은 퇴행성 신경 질환에서 관찰되는 미토콘드리아 기능 장애가  $\omega$ -3 지방산에 의해 개선되었다(Eckert 등, 2013). 선행연구 결과를 종합하면,  $\omega$ -3 지방산 식이보조제는 경도인지기능 관련 지표를 개선시켰다. 그러나 중증도가 높은 치매단계에서는  $\omega$ -3 지방산에 의한 인지기능 개선 효과를 확인하기 어려웠으며, 개별  $\omega$ -3 지방산(DHA, EPA)의 인지기능 개선 효과 검증에도 한계가 있었다. 따라서 이를 세밀하게 입증할 수 있는 추가 연구가 필요할 것으로 판단된다.

### 비타민 B군

비타민 B군은 체내에서 작용하는 많은 대사과정에 관여한다. 대표적으로 엽산과 비타민 B<sub>12</sub>는 호모시스테인(homocysteine)을 메티오닌(methionine)으로 전환시키고 조절하는 조효소(co-enzyme) 작용을 하며, 세포 및 미토콘드리아 대사에서 중요한 역할을 한다(Green 등, 2017; Moll와 Davis, 2017). 비타민 B<sub>6</sub>는 pyridoxal-5'-phosphate 형태로 효소의 보조인자(cofactor) 작용을 하며, 아미노산과 신경전달물질 대사, 엽산과 1-탄소대사 등을 조절한다(Wilson 등, 2019). 엽산과 비타민 B<sub>12</sub>, 비타민 B<sub>6</sub> 섭취는 남성의 인지기능평가에 대해 유의적인 차이를 나타내지 않았으나 여성을 대상으로 분석한 결과 숫자 기호 대체 검사(Digit Symbol Substitution Test, DSST)에서 정보처리속도를 개선시켰다(van Uffelen, 2008). 경도인지장애 대상자에게 24개월간 엽산과 비타민 B<sub>12</sub>, 비타민 B<sub>6</sub>를 제공하여 인지기능 개선 효과를 평가한 연구에서 비타민 B군의 섭취는 비타민 B<sub>12</sub>의 활성을 나타내는 홀로트랜스코발아민(holo-transcobalamin)을 유의적으로 증가시키고, 인지기능 저하와 관련있는 혈중 호모시스테인 농도를 감소시켰다(Smith 등, 2010). 호모시스테인 농도 11.3  $\mu$ mol/L 이상인 중재군과 위약군을 비교한 결과, 비타민 B 중재군은 간이정신진단검사, ‘기억력평가 HVLТ (Hopkins Verbal Learning Test)’, ‘범주 유창성(category fluency)’, ‘치매척도검사 CDR (Clinical Dementia Rating)’, ‘치매선별도구 IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly)’, ‘집행기능검사 CLOX

**Table 2. Characteristics of included studies in the systematic review of bioactive compounds in food for cognitive decline**

Authors, year	Participants <sup>1)</sup>	No. subject <sup>2)</sup>		Age (y)	Intervention	Comparison	Duration	Results <sup>3)</sup>
		Treat	Control					
<b>ω-3 fatty acids</b>								
Bo, 2017	MCI	32/44	32/42	71.1	DHA 480 mg+ EPA 720 mg	olive oil (oleic acid 550 mg)	6 mo	perceptual speed ↑, space imagery efficiency ↑, working memory ↑, total BCAT ↑
Lee, 2013	MCI	17/18	17/18	64.9	DHA 1.3 g+ EPA 0.45 g	corn oil (linoleic acid 0.6 g/g)	12 mo	digit span ↑, visual reproduction I ↑, RAVLT delayed recall ↑, memory ↑
Zhang, 2017	MCI	110/120	109/120	74.5	DHA 0.9-1.1 g	corn oil	12 mo	IQ ↑, information ↑, digit span ↑, hippocampus ↑, cerebral volume ↑
Zhang, 2018	MCI	109/120	108/120	73.6	DHA 2 g	corn oil	24 mo	IQ ↑, verbal IQ ↑, information ↑, digit span ↑, Aβ-42 ↓, APP ↓
Freund-Levi, 2008	mild-moderate AD	89/103	85/101	72.8	DHA 1.7 g+ EPA 0.6 g+ Vit E 4 mg	corn oil (linoleic acid 0.6 g/g)+ Vit E 4 mg	12 mo	NPI agitation in APOEε4 carriers ↓, MADRS in non-APOEε4 carriers ↓
Eriksdotter, 2015	mild-moderate AD	89/103	85/101	72.5	DHA 1.7 g+ EPA 0.6 g	corn oil (linoleic acid 0.6 g/g)	6 mo	(+) correlation: DHA & ADAS-Cog, word recall, EPA & delayed word recall
Vedin, 2012	mild-moderate AD	11/13	5/7	73.0	DHA 1.7 g+ EPA 0.6 g+ Vit E 4 mg	corn oil (linoleic acid 0.6 g/g)+ Vit E 4 mg	6 mo	CD63 ↑, RHOB ↓, loc399491 ↓, ZNF24 ↓, ANAPC5 ↓
Freund-Levi, 2014	mild-moderate AD	20/20	17/21	70.5	DHA 1.7 g+ EPA 0.6 g+ Vit E 4 mg	corn oil (linoleic acid 0.6 g/g)+ Vit E 4 mg	6 mo	PGF2α ↓
Karimi, 2017	mild-moderate AD	30/68	33/62	73.2	DHA 1.7 g+ EPA 0.6 g+ Vit E 4 mg	corn oil (linoleic acid 0.6 g/g)+ Vit E 4 mg	6 mo	DNA methylation (CpG2,3,4,1-4) ↓
Hashimoto, 2017	AD	39/43	27/32	88.5	DHA 860 mg+ EPA 203 mg	DHA 53 mg+ EPA 15 mg	12 mo	apathy ↓

**Table 2. Characteristics of included studies in the systematic review of bioactive compounds in food for cognitive decline**

Authors, year	Participants <sup>1)</sup>	No. subject <sup>2)</sup>		Age (y)	Intervention	Comparison	Duration	Results <sup>3)</sup>
		Treat	Control					
<b>Vitamin B</b>								
van Uffelen, 2008	MCI	78/90	74/89	75.2	Folic acid 5 mg+ Vit B <sub>12</sub> 0.4 mg+ Vit B <sub>6</sub> 50 mg	placebo	1 y	DSST ↓ (in women)
Smith, 2010	MCI	85/138	83/133	76.6	folic acid 0.8 mg+ cyanocobalamin 0.5 mg + pyridoxine 20 mg	placebo	2 y	homocysteine ↓, holoTC ↑, cystathionine ↓
de Jager, 2012	MCI	110/133	113/133	76.7	folic acid 0.8 mg+ cyanocobalamin 0.5 mg + pyridoxine 20 mg	Vit-free tablets	2 y	homocysteine ↓, holoTC ↑, CLOX ↑, HVL ↑, MMSE ↑, Category fluency ↑, CDR ↑, IQCODE ↑, CLOX1 ↑
Jemerén, 2015	MCI	85/110	83/113	76.6	folic acid 0.8 mg+ Vit B <sub>12</sub> 0.5 mg+ Vit B <sub>6</sub> 20 mg	placebo	24 mo	ω-3 & B: atrophy ↓
Ma, 2019a	MCI	76/90	75/90	74.7	folic acid 0.4 mg	control	24 mo	IQ ↑, verbal IQ ↑, information ↑, digit span ↑, homocysteine ↓, Aβ-42 ↓, APP ↓
Ma, 2019b	MCI	58/60	57/60	68.9	folic acid 0.4 mg, Vit B <sub>12</sub> 25 μg	control	6 mo	folic acid+B <sub>12</sub> : homocysteine ↓, IQ ↑, verbal IQ ↑, information ↑, digit span ↑ folic acid: homocysteine ↓, IQ ↑, verbal IQ ↑, information ↑, digit span ↑ B <sub>12</sub> : homocysteine ↓
Aisen, 2008	mild-moderate AD	202/240	138/169	76.3	folate 5 mg+ Vit B <sub>6</sub> 25 mg+ Vit B <sub>12</sub> 1 mg	placebo	18 mo	homocysteine ↓

**Table 2. Characteristics of included studies in the systematic review of bioactive compounds in food for cognitive decline**

Authors, year	Participants <sup>1)</sup>	No. subject <sup>2)</sup>		Age (y)	Intervention	Comparison	Duration	Results <sup>3)</sup>
		Treat	Control					
<b>Vitamin D</b>								
Jia, 2019	AD	105/105	104/105	67.8	Vit D <sub>3</sub> 800 IU	placebo	12 mo	Aβ-42 ↓, BACE1 ↓, APP ↓, presenilin 1 ↑, IQ ↑, information ↑, arithmetic ↑, digit span ↑, vocabulary ↑, block design ↑, picture arrangement ↑
<b>Vitamin E</b>								
Dysken, 2014	mild-moderate AD	140/152	140/152	79.0	α-tocopherol 2000 IU	placebo	4 y	ADAS-Cog ↑
<b>Anserine/carnosine</b>								
Masuoka, 2019	MCI	25/27	25/27	73.3	anserine 750 mg+ carnosine 250 mg	Imidazole dipeptides free capsules	12 wk	CDR ↓
<b>Chromium</b>								
Krikorian, 2010	MCI	9/15	4/11	71.2	CrPic 1000 µg	placebo	12 wk	working memory ↑, intrusion errors on learning trials ↓

<sup>1)</sup>MCI, mild cognitive impairment; AD, Alzheimer disease; <sup>2)</sup>Compliance/baseline participants; <sup>3)</sup>BCAT, the basic cognitive aptitude tests; RAVLT, the Rey auditory-verbal learning test; IQ, intelligence quotient; Aβ, amyloid β; APP, amyloid precursor protein; DHA, docosahexaenoic acid; ADAS-Cog, the Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale; EPA, eicosapentaenoic acid; DSST, digit symbol substitution test; holoTC, holotranscobalamin; CLOX, executive clock drawing test; HVTI, Hopkins Alzheimer's verbal learning test; MMSE, mini-mental state examination; CDR, clinical dementia rating; IQCODE, information questionnaire on cognitive decline in the elderly; BACE, β-secretase;



(executive clock drawing task)'가 모두 유의적으로 개선되었다(de Jager 등, 2012).

엽산을 2년 동안 제공한 연구에서는 엽산 섭취에 따라 '지능지수', '언어성 지능지수', '상식', '숫자 외우기' 검사결과가 개선되었으며, 혈중 호모시스테인과 A $\beta$ -42, APP mRNA 수치가 감소되었다(Ma 등, 2019a). 세 가지 중재군(엽산이나 비타민 B<sub>12</sub>만 중재하거나 둘을 함께 중재)을 대조군과 비교한 실험에서 세 중재군 모두 혈중 호모시스테인이 감소하였으며 엽산만 중재하거나 비타민 B<sub>12</sub>을 함께 제공한 중재군에서만 '지능지수', '언어성 지능지수', '상식', '숫자외우기' 검사결과가 개선되었다(Ma 등, 2019b). 대상자 군을 혈중  $\omega$ -3 지방산 농도에 따라 나누어 비타민 B군을 중재한 효과 분석 결과, 혈중  $\omega$ -3 지방산이 높을수록 비타민 B군 중재에 따른 뇌위축증이 개선되었다(Jemerén 등, 2015). 그러나 경도-중증 치매환자의 고농도 비타민 B 섭취는 혈중 호모시스테인은 감소시키나 인지기능평가 개선에는 효과가 없었다(Aisen 등, 2008).

이를 요약하면, 경도인지장애 노인을 대상으로 비타민 B군을 중재한 연구는 6개월 또는 2년간 진행되었으며 엽산 400-800  $\mu$ g, 비타민 B<sub>12</sub> 25-500  $\mu$ g, 비타민 B<sub>6</sub> 20 mg의 용량을 함께 또는 따로 중재하였다. 총 1,180명의 대상자 중 530명에서 유의적인 효과를 나타내었다. 비타민 B군 섭취는 혈중 호모시스테인 농도 및 인지기능저하를 감소시켰으며, 혈중 호모시스테인 농도가 높은 사람에서 또한 비타민 B군 섭취에 따라 인지기능이 개선되었다. 경도-중증 치매환자의 경우 비타민 B군의 중재는 혈중 호모시스테인의 농도를 감소시키나 인지기능 개선은 나타내지 않았다. 호모시스테인은 합황아미노산의 한 종류로, 혈중 호모시스테인 농도가 높을수록 A $\beta$  및 타우단백질 인산화 증가에 따른 알츠하이머성 치매를 악화시킬 수 있다고 보고되었다(Refsum 등, 2004). 또한 혈중 엽산과 비타민 B<sub>12</sub>가 결핍되는 경우 혈중 호모시스테인은 증가한다(Riggs 등, 1996). 따라서 비타민 B군은 혈중 호모시스테인을 감소시켜 인지기능을 개선할 수 있다고 판단된다.

## 비타민 D & E

비타민 D는 신경전달물질 생합성에 관여하며 신경전달, 신경세포보호, 신경면역조절뿐만 아니라 뇌기능을 조절하는 신경 스테로이드(seco-steroid) 호르몬이다(Garcion 등, 2002). 뉴런, 교질세포(glia cell)와 같은 세포에 비타민 D 수용체가 존재하며, 특히 인지기능 핵심 영역인 대뇌 피질과 해마의 비타민 D 수용체는 알츠하이머 치매와 연관성이 높다(Kalueff와 Tuohimaa, 2007). 비타민 D 800 IU를 12개월간 매일 섭취한 결과, 혈중 A $\beta$ -42와 APP 분해효소인 BACE1 ( $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1), BACE1 mRNA, APP, APP mRNA, 아밀로이드 생성과 관련된 presenilin 1 mRNA가 감소하였으며, '지능지수'와 '상식', '산수맞추기(arithmetic)', '숫자 외우기', '어휘력(vocabulary)', '토막짜기(block design)', '차례맞추기(picture arrangement)' 등의 인지기능이 유의적으로 개선되었다(Jia 등, 2019). 선행 연구에 따르면 알츠하이머 대상자의 혈중 25(OH)D 농도가 일반 건강인 대상자에 비해 낮은 것으로 보고되었으며, 비타민 D 결핍은 아밀로이드반(amyloid plaque)을 증가시킨다고 알려져 있다(Buell 등, 2010; Morello 등, 2018). 알츠하이머 동물 모델에 6개월간 비타민 D를 급여한 결과, 신경조직이 생성되었으며 작업 기억력이 개선되었다(Morello 등, 2018). 따라서, 비타민 D 섭취에 대한 임상연구가 한정적이기는 했으나, 비타민 D 섭취는 인지기능장애 대상자의 A $\beta$  관련 단백질을 감소시켜 인지 기능 개선에 효과가 있다고 판단된다.

비타민 E는 세포막을 유지하는데 필요한 필수 지용성 영양소이며 강력한 항산화제로 알려져 있다. 비타민 E의 결핍은 산화적 스트레스 증가에 따른 활성산소종 생성 증가로 이어지며 지질 과산화, 신경세포 손상, 인지기능 감소 등을 유발한다(Gugliandolo 등, 2017). 경중-중증 치매 유력 대상자를 4년간 연구한 결과, 비타민 E 섭취에 따라 알츠하이머병 인지영역 평가 척도 점수가 유의적으로 증가되어 인지기능 개선 효과를 보였다(Dysken 등, 2014). 뿐만 아니라  $\alpha$ -토코페롤(tocopherol) 운반 단백질 유전자 변이 마우스실험에서 비타민 E 섭취는 뇌의 지질 과산화를 감소시키고 뉴런의 퇴화를 억제하였다(Yokota 등, 2001). 항산화 영양소의 고갈과 산화된 단백질 변성의 증가는 치매와 연관성이 높다고 알려져 있지만, 비타민 E가 치매를 예방하거나 치료하는데 효과가 없다는 임상연구가 존재한다(Isaac 등, 2008; Kryscio 등, 2017). 따라서 비타민 E 섭취에 따른 인지기능 개선 효과는 문헌의 수가 제한적이고 작용 기전 설명 미비하나, 항산화 작용을 통한 인지기능 개선 표현형 개선에는 효과가 있다고 판단된다.

## 안세린/카르노신, 크로뮴

카르노신( $\beta$ -alanyl-L-histidine)은 뇌와 근육에 존재하는  $\beta$ -알라닌과 히스티딘이 펩타이드로 결합된 형태이며, 안세린( $\beta$ -alanyl-3-methyl-L-histidine)은 카르노신에서 자연적으로 메틸화되어 파생된 물질이다. 경도인지장애 진단받은 노인을 대상으로 12주간 매일 750 mg 안세린+ 250 mg 카르노신을 섭취시킨 연구에서 중재군은 위약군대비 간이정신진단검사와 전체적인 치매척도검사가 개선되었다(Masuoka 등, 2019). 항염증 효과로 알려져 있는 안세린과 카르노신은 APOE  $\epsilon$ 4 대립형질을 가진 노인들의 뇌 구조 변화를 예방하는 효과가 있었다(Ding 등, 2018). 또한 65세 이상 노인들을 대상으로 진행한 연구에서 13주간 2.5 g의 안세린:카르노신(2:1)을 섭취한 결과 안세린과 카르노신은 인지기능 개선 뿐만 아니라 운동성까지 개선시켰다(Szcześniak 등, 2014). 따라서, 안세린/카르노신에 대한 임상연구는 제한적이었으나 안세린/카르노신의 인지기능 개선에 잠재성이 있다고 판단된다.

인슐린 신호전달(Insulin signaling)의 핵심요소인 크로뮴이 노화에 따라 감소하게 되면, 인슐린 저항성이 증가해 인지기능이 저하되는 것으로 알려져 있다(Krikorian 등, 2010). 크로뮴 피콜리네이트(Chromium picolinate) 1,000  $\mu$ g를 12주간 섭취한 결과, '배우는 과정(learning trials)'에서 '침입 오류(intrusion errors)'가 유의적으로 감소했으며, 작업 중 뇌가 더욱 활성화되었다(Krikorian 등, 2010). 다른 선행연구에서 스트렙토토신(streptozotocin)으로 인지기능장애를 유도한 랫드의 크로뮴 섭취는 기억력과 산화스트레스, 신경염증, 미토콘드리아 기능장애를 개선시켰다(Akhtar 등, 2020). 크로뮴과 관련한 인지기능 연구는 비뮴립 위험성이 낮고 근거 수준이 높은 편이었으나, 제한된 문헌의 숫자로 인해 종합적 결론을 내리기엔 한계가 있다고 판단된다.

## 요 약

본 연구는 인지기능 개선에 도움이 되는 천연기능성소재를 선별하기 위해 체계적 문헌고찰을 실시하였다. 2020년 10월 06일 기준 문헌검색을 통해 16,184건을 수집하였고 선택 및 배제 기준에 따라 총 27건의 문헌을 선별하였다. 27건 중  $\omega$ -3 지방산 관련 논문 12건, 비타민 B군 관련 논문 8건, 비타민 D와 E 관련 논문 각각 1건이었으며, 안세린/카르노신, 베타인, 카페인, 크로뮴, 피소스티그민 관련 논문이 각각 1건이었다. 각 문헌의 비뮴

림 위험 평가를 진행한 결과  $\omega$ -3 지방산 관련 논문 2건, 비타민 B군 관련 논문 1건, 베타인, 카페인, 피소스티그민 관련 논문의 비뚤림 위험이 '높음'으로 평가되었고, 비뚤림 위험이 높다고 평가된 6건의 논문들을 제외하고 근거수준평가 및 결과분석을 시행하였다.  $\omega$ -3 지방산 관련 논문은 6-24개월동안 DHA 0.48-2.2 g, EPA 203-720 mg의 용량을 함께 또는 따로 중재하여 총 1,031명의 대상자 중 437명의 유의적인 효과를 확인하였다. 경도인지장애 환자를 대상으로 진행된  $\omega$ -3 지방산 논문에서는 인지기능영역(공간력, 기억력, 회상력, 언어력)과 인지기능 관련 바이오마커(A $\beta$ -42, APP mRNA)를 개선시키는 등 치매개선에 긍정적인 효과를 나타냈다. 그러나 치매 환자를 대상으로 한  $\omega$ -3 지방산 연구에서는 인지기능평가에 대한 개선효과를 확인하기 어려웠다. 비타민 B 관련 논문은 6 또는 24개월 동안 엽산 400-800  $\mu$ g, 비타민 B<sub>12</sub> 25-500  $\mu$ g, 비타민 B<sub>6</sub> 20 mg의 용량을 함께 또는 따로 중재하여 총 1,180명의 대상자 중 530명에서 유의적인 효과를 확인하였다. 비타민 B군의 섭취는 치매 위험성과 관련된 혈중 호모시스테인 농도를 감소시켰으며, 혈중  $\omega$ -3 지방산의 농도와 높은 상관관계를 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 그 외에 비타민 D와 E는 인지기능관련 바이오마커(A $\beta$ -42, APP mRNA, PS1 mRNA)를 감소시키고 인지기능평가(WAIS-RC, ADAS-cog) 개선 효과를 나타냈으며 안세린/카르노신은 치매척도검사를 개선하였고 크로뮴 섭취는 기억력 부분의 인지기능영역을 유의적으로 개선하였다. 그러나  $\omega$ -3 지방산과 비타민 B를 제외한 연구들은 선별된 문헌의 개수가 제한적이며, 개선 효과를 판단할 근거가 부족하였다. 중재 기간 및 용량에 따라 결과를 종합하면,  $\omega$ -3 지방산은 6개월 이상 DHA 0.48-2.2 g, EPA 203-720 mg의 용량을 복합 또는 DHA 단독으로 중재했을 경우 인지기능 개선 효과를 확인할 수 있었으며, 엽산 400-800  $\mu$ g, 비타민 B<sub>12</sub> 25-500  $\mu$ g, 비타민 B<sub>6</sub> 20 mg의 용량을 복합 또는 엽산을 단독으로 6개월 이상 중재할 경우 혈중 호모시스테인 농도 감소와 인지능력개선을 확인할 수 있었다.

## 감사의 글

본 연구는 '오뚜기 함태호 재단'의 연구비 지원을 받아 수행되었다.

## References

Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, Van Dyck CH, Weiner MF, Bottiglieri T, Jin S, Stokes KT, Thomas RG, Thal LJ. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Jama* 300: 1774-1783 (2008)

Akhtar A, Dhaliwal J, Saroj P, Uniyal A, Bishnoi M, Sah SP. Chromium picolinate attenuates cognitive deficit in ICV-STZ rat paradigm of sporadic Alzheimer's-like dementia via targeting neuroinflammatory and IRS-1/PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$  pathway. *Inflammopharmacology* 28: 385-400 (2020)

Ali MM, Ghouri RG, Ans AH, Akbar A, Toheed A. Recommendations for anti-inflammatory treatments in Alzheimer's disease: a comprehensive review of the literature. *Cureus* 11: e4620 (2019)

Artero S, Tierney MC, Touchon J, Ritchie K. Prediction of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study. *Acta Psychiatr. Scand.* 107: 390-393 (2003)

Bo Y, Zhang X, Wang Y, You J, Cui H, Zhu Y, Pang W, Liu W, Jiang Y, Lu Q. The n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation improved the cognitive function in the Chinese elderly with mild cognitive impairment: a double-blind randomized controlled trial. *Nutrients* 9: 54 (2017)

Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, Bergethon P, Rosenberg IH, Folstein MF, Patz S, Bhadelia RA, Tucker KL. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 74: 18-26 (2010)

Cederholm T. Fish consumption and omega-3 fatty acid supplementation for prevention or treatment of cognitive decline, dementia, or Alzheimer's disease in older adults-any news? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 20: 104-109 (2017)

de Jager CA, 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* 27: 592-600 (2012)

DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, Lopez OL, Burke G, Carlson MC, Fried LP, Kuller LH, Robbins JA, Tracy RP, Woolard NF, Dunn L, Snitz BE, Nahin RL, Furberg CD, Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *Jama* 300: 2253-2262 (2008)

Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, Beckett LA, deToledo-Morrell L. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 22: 747-754 (2001)

Ding Q, Tanigawa K, Kaneko J, Totsuka M, Katakura Y, Imabayashi E, Matsuda H, Hisatsune T. Anserine/carnosine supplementation preserves blood flow in the prefrontal brain of elderly people carrying APOE  $\epsilon$ 4. *Aging Dis.* 9: 334 (2018)

Dyall SC, Michael-Titus AT. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Med.* 10: 219-235 (2008)

Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, Love S, Schellenberg GD, McCarten JR, Malphurs J, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer's disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *Jama* 311: 33-44 (2014)

Eckert GP, Lipka U, Muller WE. Omega-3 fatty acids in neurodegenerative disease: focus on mitochondria. *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids* 88: 105-114 (2013)

Eriksdotter M, Vedin I, Falahati F, Freund-Levi Y, Hjorth E, Faxén-Ingving G, Wahlund LO, Schultzberg M, Basun H, Cederholm T, Palmblad J. Plasma fatty acid profiles in relation to cognition and gender in Alzheimer's disease patients during oral omega-3 fatty acid supplementation: The OmegAD study. *J. Alzheimers Dis.* 48: 805-812 (2015)

Feart C, Letenneur L, Helmer C, Samieri C, Schalch W, Etcheve S, Delcourt C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Plasma carotenoids are inversely associated with dementia risk in an elderly French cohort. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 71: 683-688 (2016)

Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Ingving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J.  $\omega$ -3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch. Neurol.* 63: 1402-1408 (2006)

Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, Faxén-Ingving G, Garlind A, Grut M, Vedin I, Palmblad J, Wahlund LO, Eriksdotter-Jönhagen M. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 23: 161-169 (2008)

Freund-Levi Y, Vedin I, Hjorth E, Basun H, Faxén-Ingving G, Schultzberg M, Eriksdotter M, Palmblad J, Vessby B, Wahlund LO, Cederholm T, Basu S. Effects of supplementation with omega-3 fatty acids on oxidative stress and inflammation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *J. Alzheimer's Dis.* 42: 823-831 (2014)

Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* 13: 100-105 (2002)

Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B. Mild cognitive impairment. *The lancet* 367: 1262-1270 (2006)

Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller

- JW, Molloy AM, Nexo E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM, Yajnik C. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Nat. Rev. Dis. Primers* 3: 1-20 (2017)
- Gugliandolo A, Bramanti P, Mazzeo E. Role of vitamin E in the treatment of Alzheimer's disease: Evidence from animal models. *Int. J. Mol. Sci.* 18:2504 (2017)
- Haller S, Montandon ML, Rodriguez C, Moser D, Toma S, Hofmeister J, Sinanaj I, Lovblad KO, Giannakopoulos P. Acute caffeine administration effect on brain activation patterns in mild cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.* 41: 101-112 (2014)
- Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskva V, Dowzell K, Williams K, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 41: 1088-1093 (2009)
- Hashimoto M, Kato S, Tanabe Y, Katakura M, Mamun AA, Ohno M, Hossain S, Onoda K, Yamaguchi S, Shido O. Beneficial effects of dietary docosahexaenoic acid intervention on cognitive function and mental health of the oldest elderly in Japanese care facilities and nursing homes. *Geriatr. Gerontol. Int.* 17: 330-337 (2017)
- Henderson VW. Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 142: 99-106 (2014)
- Hopperton KE, Trépanier MO, Giuliano V, Bazinet RP. Brain omega-3 polyunsaturated fatty acids modulate microglia cell number and morphology in response to intracerebroventricular amyloid- $\beta$  1-40 in mice. *J. Neuroinflammation* 13: 1-18 (2016)
- Isaac MGEKN, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3 (2008)
- Jernerén F, Elshorbagy AK, Oulhaj A, Smith SM, Refsum H, Smith AD. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain  $\omega$ -3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 102: 215-221 (2015)
- Jia J, Hu J, Huo X, Miao R, Zhang Y, Ma F. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A $\beta$ -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry Res.* 90: 1347-1352 (2019)
- Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 10: 12-19 (2007)
- Karimi M, Vedin I, Freund Levi Y, Basun H, Faxén Irving G, Eriksson M, Wahlund LO, Schultzberg M, Hjorth E, Cederholm T, Palmblad J. DHA-rich n-3 fatty acid supplementation decreases DNA methylation in blood leukocytes: the OmegAD study. *Am. J. Clin. Nutr.* 106: 1157-1165 (2017)
- Killin LO, Starr JM, Shiue IJ, Russ TC. Environmental risk factors for dementia: a systematic review. *BMC Geriatr.* 16: 1-28 (2016)
- Krikorian R, Eliassen JC, Boespflug EL, Nash TA, Shidler MD. Improved cognitive-cerebral function in older adults with chromium supplementation. *Nutr. Neurosci.* 13: 116-122 (2010)
- Krysio RJ, Abner EL, Caban-Holt A, Lovell M, Goodman P, Darke AK, Yee M, Crowley J, Schmitt FA. Association of antioxidant supplement use and dementia in the prevention of Alzheimer's disease by vitamin E and selenium trial (PREADViSE). *JAMA Neurol.* 74: 567-573 (2017)
- Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, Zelenika D, Bullido MJ, Tavernier B, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 41: 1094-1099 (2009)
- Lee DW, Seong SJ. Korean national dementia plans: from 1st to 3rd. *J. Korean Med. Assoc.* 61: 298-303 (2018)
- Lee LK, Shahar S, Chin AV, 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* 225: 605-612 (2013)
- Ma F, Li Q, Zhou X, Zhao J, Song A, Li W, Liu H, Xu W, Huang G. Effects of folic acid supplementation on cognitive function and A $\beta$ -related biomarkers in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 58: 345-356 (2019a)
- Ma F, Zhou X, Li Q, Zhao J, Song A, An P, Du Y, Xu W, Huang G. Effects of folic acid and vitamin B<sub>12</sub>, alone and in combination on cognitive function and inflammatory factors in the elderly with mild cognitive impairment: A single-blind experimental design. *Curr. Alzheimer Res.* 16: 622-632 (2019b)
- Macready AL, Kennedy OB, Ellis JA, Williams CM, Spencer JP, Butler LT. Flavonoids and cognitive function: a review of human randomized controlled trial studies and recommendations for future studies. *Genes Nutr.* 4: 227-242 (2009)
- Masuoka N, Yoshimine C, Hori M, Tanaka M, Asada T, Abe K, Hisatsune T. Effects of anserine/carnosine supplementation on mild cognitive impairment with APOE  $\epsilon$ 4. *Nutrients* 11: 1626 (2019)
- Moll R, Davis B. Iron, vitamin B<sub>12</sub> and folate. *Medicine* 45: 198-203 (2017)
- Morello M, Landel V, Lacassagne E, Baranger K, Annweiler C, Féron F, Millet P. Vitamin D improves neurogenesis and cognition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 55: 6463-6479 (2018)
- Mucke L. Alzheimer's disease. *Nature* 461: 895-897 (2009)
- National Institutes of Health. How is Alzheimer's disease treated? Available from: <https://www.nia.nih.gov/health/how-alzheimers-disease-treated>. Accessed Jan. 25, 2021
- National Institutes of Health. What is mild cognitive impairment? Available from: <https://www.nia.nih.gov/health/what-mild-cognitive-impairment>. Accessed Jan. 25, 2021
- Oulhaj A, Jernerén F, Refsum H, Smith AD, de Jager CA. Omega-3 fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B vitamins in mild cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.* 50: 547-557 (2016)
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 352: 2379-2388 (2005)
- Petersen RC. Mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 364: 2227-2234 (2011)
- Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR, Weiner M, Shinto L, Aisen PS. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *Jama* 304: 1903-1911 (2010)
- Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexo E, Clarke R, McPartlin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C, Scott JM. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin. Chem.* 50: 3-32 (2004)
- Riggs KM, Spiro 3rd A, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>6</sub>, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 63: 306-314 (1996)
- Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, Katayama T, Baldwin CT, Cheng R, Hasegawa H, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat. Genet.* 39: 168-177 (2007)
- Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 336: 1216-1222 (1997)
- Scholey AB, Camfield DA, Hughes ME, Woods W, Stough CKK, White DJ, Gondalia SV, Frederiksen PD. A randomized controlled trial investigating the neurocognitive effects of Lacprodan® PL-20, a phospholipid-rich milk protein concentrate, in elderly participants with age-associated memory impairment: The Phospholipid Intervention for Cognitive Ageing Reversal (PLICAR): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 14: 1-15 (2013)
- Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl. Neurodegener.* 7: 1-11 (2018)
- Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C,

- Agacinski G, Oulhaj A, Bradley KM, Jacoby R, Refsum H. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS one* 5: e12244 (2010)
- Statistics Korea. 2020 Elderly statistics. Available from: [http://kostat.go.kr/portal/korea/kor\\_nw/1/1/1/index.board?bmode=read&aSeq=385322](http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/1/1/index.board?bmode=read&aSeq=385322). Accessed Jan. 25, 2021
- Sun J, Wen S, Zhou J, Ding S. Association between malnutrition and hyperhomocysteine in Alzheimer's disease patients and diet intervention of betaine. *J. Clin. Lab. Anal.* 31: e22090 (2017)
- Szczęśniak D, Budzeń S, Kopeć W, Rymaszewska J. Anserine and carnosine supplementation in the elderly: Effects on cognitive functioning and physical capacity. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 59: 485-490 (2014)
- Thal LJ, Ferguson JM, Mintzer JE, Raskin A, Targum SD. A 24-week randomized trial of controlled-release physostigmine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 52: 1146-1146 (1999)
- van Uffelen JG, Chinapaw MJ, van Mechelen W, Hopman-Rock M. Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *Br. J. Sports Med.* 42: 344-351 (2008)
- Vedin I, Cederholm T, Freund-Levi Y, Basun H, Garlind A, Faxén Irving G, Eriksdotter-Jönhagen M, Wahlund LO, Dahlman I, Palmblad J. Effects of DHA-rich n-3 fatty acid supplementation on gene expression in blood mononuclear leukocytes: the OmegaAD study. *PLoS one* 7: e35425 (2012)
- Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. Disorders affecting vitamin B<sub>6</sub> metabolism. *J. Inher. Metab. Dis.* 42: 629-646 (2019)
- World Health Organization. Dementia. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Accessed Jan. 25, 2021
- Yokota T, Igarashi K, Uchihara T, Jishage KI, Tomita H, Inaba A, Li Y, Arita M, Suzuki H, Mizusawa H, Arai H. Delayed-onset ataxia in mice lacking  $\alpha$ -tocopherol transfer protein: model for neuronal degeneration caused by chronic oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 15185-15190 (2001)
- Zhang YP, Lou Y, Hu J, Miao R, Ma F. DHA supplementation improves cognitive function via enhancing A $\beta$ -mediated autophagy in Chinese elderly with mild cognitive impairment: a randomised placebo-controlled trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry Res.* 89: 382-388 (2018)
- Zhang YP, Miao R, Li Q, Wu T, Ma F. Effects of DHA supplementation on hippocampal volume and cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A 12-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Alzheimers Dis.* 55: 497-507 (2017)