J. Milk Sci. Biotechnol.
Vol. 33. No. 3, pp. 179~196(2015)

유제품의 치매와 노화에 의한 인지 감소 예방 효과: 총설

†천정환[1,2] · †김현숙[3] · †김동현[1] · †김홍석[1] · 송광영[1*] · 임진혁[1] · 최다솜[1] · 김영지[1] · 강일병[1] · 이수경[1] · †서건호[1]

[1]건국대학교 수의과대학 및 KU 식품안전연구소, [2]미국 식품의약품안전청 국립독성연구센터, [3]한양대학교 생활과학대학 식품영양학과

Usability and Preventive Effect of Dairy- and Milk-Derived Isolates for Dementia and Age-Related Cognitive Decline: A Review

†Jung-Whan Chon[1,2], †Hyun-Sook Kim[3], †Dong-Hyeon Kim[1], †Hong-Seok Kim[1], Kwang-Young Song[1*], Jin-Hyuk Yim[1], Dasom Choi[1], Young-Ji Kim[1], Il-Byung Kang[1], Soo-Kyung Lee[1] and †Kun-Ho Seo[1]

[1]KU Center for Food Safety and College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea
[2]National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration, Jefferson, AR 72079, USA
[3]Dept. of Food & Nutrition, College of Human Ecology, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea

Abstract

Because of our aging population, there is increasing concern about the impact of dementia and age-related cognitive decline. Intense research efforts on effective dietary interventions for the prevention or amelioration of dementia and age-related cognitive decline have indicated that dairy products affect physiological health and potentially healthy brain function during aging. Milk is a rich source of proteins and peptides with nutritional and immunotropic activities. The preparation of biologically active proteins and peptides generally requires enzymatic degradation, chemical modification, or the addition of specific co-factors. Milk-derived preparations are widely available in the food industry in the form of hygiene products and infant formulas. However, milk-derived products could also be applied as preventive or therapeutic measures for a wide-range of pathological conditions not only in neonates and infants but also in adults, including the elderly. Because they have no adverse side effects, milk-derived proteins and peptides could be used as a supplementary treatment for dementia and age-related cognitive decline.

Keywords: Alzheimer's disease, cognitive aging, milk-derived protein, milk, bioactive protein

서 론

세계의 인구는 급격히 노화가 진행되어서 2009년도에 60세 이상의 추정인구가 대략 21%인 2억 7천만 명 정도이었는데, 지금은 그 속도가 급속하게 진행되고 있는데, 2050년까지 4억 2천만 명으로 33%로 증가될 것으로 예상하고 있다(Brookmeyer *et al*., 2007; Camfield *et al*., 2011)(Fig. 1). 노인관련인지(ARCD)는 사회적인 주요 관심인데, 왜냐하면 64세 이상의 성인 중에서 50% 이상이 기억력에 어려움이 있다고 보고되었기 때문이다(United Nations, 2009). 또한 노화에 의한 정상적인 인지 감소와 함께 전세계의 2천만 명 이상은 치매(dementia)로 살아가고 있는데, 2040년까지 8천만 명 이상이 될 것으로 예측하고 있다. 치매의 가장 흔한 형태가 바로 알츠하이머병(AD)

† These authors contributed equally to this study.
* Corresponding author: Kwang-Young Song, KU Center for Food Safety and College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea. Tel: +82-2-450-4121, Fax: +82-2-3436-4128, E-mail: drkysong@gmail.com

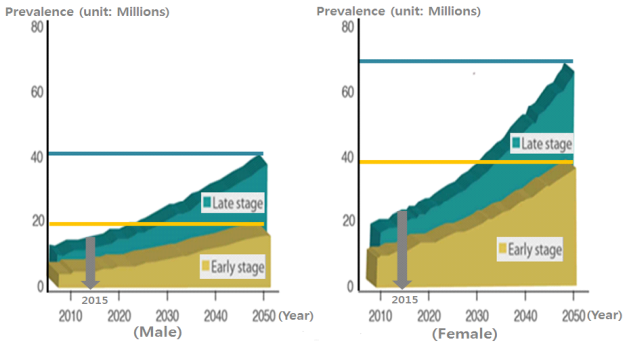

Fig. 1. The world-wide outlook of Alzheimer's prevalence between males and females by stage of disease from 2010 to 2050 (Brookmeyer *et al*., 2007; United Nations, 2009).

인데, 미국의 경우에는 65세 이상에서 대략 10% 정도가 알츠하이머병(AD)을 가지고 있다(Mishra and Palanivelu, 2008). 고령화 사회에 따른 현실에 대한 반응으로 최근 몇 년 동안 효과적인 식이조절 개발을 통해서 치매를 예방하고, 나이 때문에 인지 능력이 감소되는 것에 효과를 주는 것에 관심이 증가하고 있다. 인지 능력에 있어서 노화는 처리속도, 관심, 일화기억, 공간능력과 실행기능 등을 포함한 인지 영역 전반에 지속적인 영향을 주는 것으로 보고되고 있다(Hultsch *et al*., 2002). 횡단면과 종단면 두뇌 영상 연구에서 ARCD는 frontostriatal system에 있어서 피질 볼륨은 감소와 매우 연관이 있으며, 20세 이상의 성인에서는 전두엽 피질 볼륨의 감소는 매 10년마다 약 5% 정도 감소되어지는 것으로 추정되어진다(Kramer *et al*., 2006). 지능에 있어서 노화관련 퇴화는 뉴런들의 수축, 시냅스 척추의 감소와 시냅스의 적은 수를 포함한 뉴런 손실 등 다양한 요인 등에 의한 것이다. 대조적으로, 뇌·척수의 백질에 있어서 노인관련 퇴화는 무려 50% 이상의 수초 축색돌기의 길이의 큰 감소에 의한 것으로 사료되어지고 있다(Fjell and Walhovd, 2010). 현재 ARCD는 뇌에 있어서 복잡한 병인론적 요인에 의한 것으로 이해하고 있다. 이런 것들은 내생적 산화방지의 감소, NO와 homocysteine(HCy) 수치의 상승, 만성염증, 글루탐산성 흥분 독성, 산화 환원의 금속 누적, 미토콘드리아 조절장애, 칼슘 조절장애, 비정상적인 인슐린 수치와 반응들이 포함된다(Calabrese *et al*., 2007; Haan *et al*., 2007; Camfield *et al*., 2011).

AD의 경우에 있어서 추가적인 병리학적 변화는 β-amyloid 단백질로부터 세포외 노인성 반점의 생성과 τ 단백질로부터 세포내 신경섬유매듭이 결합된 현상이 뇌에서 일어난다. 결과적으로 신경구조의 전반적인 손상과 인지 능력에 심한 감소를 일어난다(Kidd, 2008). 현재 미국 식품의약청에 의해서 인정된 치매 치료약은 콜린에스테라아제 억제제, donepezil, rivastigmine과 galantamine, 그리고 N-methyl-D-aspartate 수용체 길항제 memantine 등이 있다(Wang *et al*., 2009). 최근 영국 국립보건임상연구원에서는 이전의 결정을 되돌리기 위해 몇 가지 권고안을 만들었음에도 불구하고, 경미하거나 중간 정도의 AD 환자에게 콜린에스테라아제 억제제를 허용하고 있지만, 메스꺼움, 구토, 설사, 피로, 근육 경련과 현기증을 포함한 콜린성 과할성과 연관된 4가지 부작용을 동반하기에 항상 효과를 나타내는 것은 아니다(Camfield *et al*., 2011). 질병이 진행되면서 아세틸콜린이 줄어드는 수치가 증가될수록 증상을 완화하는 것뿐만 아니라, 그 어떤 무엇을 콜린에스테라아제 억제제가 제공한다는 몇 개의 자료들도 있다. 더 나아가서, 1년 이상 장기간 콜린에스테라아제 억제제를 사용할 경우, 효과는 평가와 경미한 인지장애에서부터 AD까지 진행을 효과적으로 지연시킬 수 있는지 등이 몇몇 연구에 의해서 조사되었다(Raina *et al*., 2008). ARCD와 치매의 다양한 병인학적 관점과 현재 치료약의 한계를 함께 고려해 보면, 많은 관심들이 복합적인 작용과 예방적 역할을 동시에 할 수 있는 가능성을 가진 식이 성분으로 넘어가고 있다(Van der Schyf *et al*, 2006). 역학과 예상 집단연구에서 치매의 위험성을 낮추고, ARCD를 감소와 연관되는 식이성분들이 확인되었다. 올리브 오일로부터 MUFA의 높은 섭취, 생선과 통곡물 시리얼의 높은 섭취, 붉은 포도주의 적당한 섭취로 이루어진 지중해식 식단은 많은 연구에 있어서 ARCD에 효과가 있는 것으로 밝혀졌다(Panza *et al*., 2004). ARCD를 예방할 수 있는 다른 식단의 성분들은 비타민 E와 비타민 C, 과일, 야채, 그리고 비타민 B(B_6, B_{12}, 엽산)가 포함된 항산화제이다(Smith *et al*., 2010). 최근까지, ARCD를 개선할 수 있는 유제품의 효과는 상대적으로 덜 관심을 받아왔다. 하지만, 대사 증후군, 심장 질환 그리고 뇌졸증의 위험을 감소할 수 있는 효과적인 능력을 가진 유제품 섭취와 연관된 역학 연구가 현재 진행되고 있다는 것이다(Weavr, 2010; Camfield *et al*., 2011). CVD, 대사 증후군과 뇌 기능 사이에 있어서 상당한 상호연관 관계를 비추어 볼 때, 유제품성분이 신경인지적 건강에 효과를 평가하는 것이 필요하다. 본 총설논문의 목적은 평생 음식으로 섭취되는 다양한 형태의 낙농제품이 ARCD를 개선할 수 있는 자료 등을 정리하고 검토하며, 더 나아가서 신경인지적 건강에 효과를 가지는 낙농제품의 주요 성분들에 의한 기전작용에 관한 다양한 이론들도 함께 고려되었다. 또한 본 총설논문의 모든 자료들은 이미 발표된 다양한 문헌 등을 재정리하여 서술하였다.

낙농 유제품과 건강

많은 역학적 연구 결과는 유제품 중에서도 저지방 유제품의 섭취가 건강에 매우 유익한 효과를 주는 것으로 밝혀졌다

(Fig. 2). 이러한 효과에는 수축기 혈압의 감소, 제 2형 당뇨병의 발생과 인슐린 저항성의 감소, 뇌졸증과 심장질환의 감소 등이 포함된다. 또한 저지방 유제품 섭취는 직장결장암의 위험을 낮추고, 염증지표의 수치를 감소하는 것과 연관이 있다(Toledo *et al*., 2009; Van Meijl and Mensink, 2010; Elwood *et al*., 2010; Esmaillzadeh and Azadbakht, 2010). 65년 동안 지속적으로 진행된 Boyd Orr 집단연구에서 어린 시절에 많은 낙농 유제품을 섭취한 경우에는 심장질환과 뇌졸증의 위험이 높게 연관되지 않았으며, 어린 시절에 칼슘을 많이 섭취할 경우에는 뇌졸중 사망률과는 반비례의 관계를 보였다(Van der Pols *et al*., 2009). 또한 일본인을 대상으로 진행된 예측연구에서는 우유 섭취는 혈관성 치매 발병 위험과는 반비례를 보였다(Yamada *et al*., 2003). 반대로, 비록 일관성을 보지 않았지만, 어떤 연구에서는 많은 낙농 유제품의 섭취는 몸을 가누지 못하는 암의 위험을 증가할 수 있다는 가능성을 보고하였다(Huncharek *et al*., 2009). 무작위통제임상실험보다 역학적인 집단연구와 예상 집단연구에서 많은 자료를 얻어지고 있을지라도 그럼에도 불구하고, 저지방 낙농 유제품은 건강을 유지하는 긍정적인 효과를 주고 있음을 보여준다(Camfield *et al*., 2011).

1. 낙농 유제품과 대사 증후군

높은 단식 TAG 수치와 낮은 HDL-cholesterol 수치가 동시에 결합된 형태인 이상지혈증(dyslipidaemia), 고혈압, 비만, 포도당 과민증이 포함된 질환 등은 일반적으로 대사 증후군으로 구분되어진다(Grundy *et al*., 2004). 통곡물이 매우 많으며 불포화 지방산과 SFA 비율이 높을 때는 낮은 혈당지수를 보이는데, 이것은 대사 증후군 낮은 발병률을 보인다고 밝혀졌다(McKeown *et al*., 2004). 우유 지방의 지방산 함량 때문에 우유 섭취가 대사 증후군에 나쁜 영향을 준다고 인식되고 있지만, 그러나 다양한 연속적인 연구에서 우유와 다른 낙농 유제품의 섭취는 대수증후군과는 관련이 없는 것으로 나타났다(Pfeuffer and Schrezenmeir, 2007; Van Meijl *et al*., 2008). 대사 증후군에 유익한 효과를 나타내는 낙농 유제품의 다양한 성분들은 밝혀지고 있다. 예를 들면, 유청단백질이 인슐린 분비성으로 밝혀졌고, 우유 펩타이드와 칼슘은 혈압의 감소와 혈장 콜레스테롤 감소에 도움을 준다는 것이다. 칼슘은 혈청지질농도에 특히 유효적인 효과를 가지는데, 이것은 칼슘은 HDL-cholesterol을 증가시키고 반면에, 총 콜레스테롤과 LDL-cholesterol를 감소하기 때문이다(Van Meijl *et al*, 2008). 칼슘이 지질단백질 신진대사에 영향을 줄 수 있는 가능한 메커니즘은 소장에서 지방의 흡수를 억제를 통해서 일 것이다. 특히 감염 수준이 높은 대사 증후군에서 인지 저하와 치매와의 연관성에 관한 많은 증거가 제시되고 있다(Yaffe *et al*., 2004; Yaffe, 2007). 역학조사에서 대사 증후군이 고혈압, 당뇨병, dyslipidaemia와 비만을 포함해서 ARCD와 치매를 증가하는 것으로 밝혀졌다(Camfileld *et al*., 2011). 대사 증후군과 인지 저하를 연결할 수 있는 가능한 메커니즘이 있는데, 이들 메커니즘에는 혈관질병질환(micro-vascular and macro-vascular disease), 염증과 아테롬성 동맥 경화증, 지방조직으로부터 염증요인들의 분비 등이 포함될 수 있다(Camfield *et al*., 2011). 대사 증후군이 인지 감소와 연관될 수 있는 가능성 있는 많은 메커니즘들이 있다. 그러나 대사 증후군과 인지 감소에 연관되는 가장 중요한 메커니즘은 포도당 조절일 것으로 인식되고 있다(Yaffe *et al*., 2006).

2. 낙농 유제품에 포함된 높은 지방산 함량에 대한 관심

현재 포화지방산(SFA)의 식이 섭취는 혈청 LDL-cholesterol의 상승 때문에 CVD에 대한 심각한 위험 요소라는 것이 일반적으로 알려져 있다(Zock, 2006). 낙농 유제품은 식이 SFA의 가장 기본적인 공급인데, 영국에서 우유와 유제품으로부터 얻어진 모든 SFA는 40% 정도가 된다(Henderson *et al*., 2003). 이러한 이유 때문에 낙농 유제품의 섭취는 CVD의 위험을 증가시킬 수 있을 것으로 걱정하고 있다(Berner, 1993). 하지만, 우유와 다른 형태의 유제품 사이에서 만들어지는 것이 중요한 차이점이다. 치즈와 버터에 있어서 SFA와 다른 지방의 비율은 우유에서 발견되는 것보다 상당히 높다는 것이다(Aro *et al*., 1998). 유럽 국가들에서 생산되는 우유, 버터, 치즈의 지방산 조성을 비교해 보면 낙농 유제품의 3가지 형태에서 지방산의 비율은 대략적으로 비슷하였는데, 다음과 같았다. Total trans 함량은 우유에서 4.26, 버터에서 4.79, 치즈에서 4.49를 보였으며, Total SFA 함량은 우유에서 64.74, 버터에서 63.92, 치즈에서 64.91을 보였으며, Total cis 함량은 우유에서 26.94, 버터에서 27.40, 치즈에서 26.64를 보였다. 하지만 전체 총 지방 함량(g/100 g)은 우유에서 3.33, 버터에서 82.32, 치즈에서 27.27을 보였는데, 버터와 치즈의 전체 총 지방 함량이 우유보다 비교적 높은 값을 보였다(Aro *et al*., 1998). 역학적인 증거로는 낙농 유제품의 고지방과 저지방의 비율은 관상동맥성 심장질환(Coronary Heart Disease, CHD) 위험과 매우 관련된 것이지, 낙농 유제품 섭취 그 자체와는 연관이 높지 않다(Hu *et al*., 1999). 그럼에도 불구하고, 젖소로부터 생산된 우유의 광범위한 소비를 고려하여서 우유의 cis-MUFA 함량을 증가하고, SFA 함량을 감소시킬 수 있는 기술을 개발이 진행되고 있다(Givens, 2008). 우유에서 발견되는 어떤 지방산은 원래 생각하였던 것처럼 CVD 위험요소 만큼 역할을 하지 않는 것도 매우 중요한 점이다. Lauric acid(12:0)와 myristic acid(14:0)는 LDL-cholesterol 뿐만 아니라, 보호 HDL-cholesterol 수치를 증가시켜서, 총 콜레스테롤과 HDL-cholesterol 사이의

비를 감소하는데 도움을 준다(Givens, 2010). 그러나 palmitic acid(16:0)는 총 콜레스테롤과HDL-cholesterol 사이의 비율에는 덜 효과적이라는 것이 밝혀졌다(Givens, 2008). 또한 SFA 뿐만 아니라, 낙농 유제품은 다양한 다른 지방산을 함유하고 있다. Cis-MUFA는 지방산으로 CVD의 위험을 줄이는 데 유익한 것으로 밝혀졌으며, 어떤 유럽 국가에서는 일반적인 음식으로 30% 이상 Cis-MUFA를 섭취하는 것으로 알려졌다(Camfield *et al*., 2011). 일반적으로는 CVD 위험을 지속으로 증가시키는 것으로 인식되고 있는 것이 Trans-fatty acid인데, 낙농 유제품에서도 발견된다. 유럽 전체에서는 낙농 유제품이 평균적으로 대략 38% 정도의 trans-fatty acid를 제공하는 것으로 예측되고 있다. 더 중요한 것은 낙농 유제품에서 발견되는 trans-fatty acid의 이성체는 나타나지 않기에, 식품성 유지의 산업적인 수소 첨가로부터 유리되어지는 trans-fatty acid 이성체는 심혈관 건강에 해로움을 주는 현상은 없다는 것이다(Chardigny *et al*., 2008).

3. 유청단백질, 비만 그리고 포도당 조절

젖소 우유에 있어서 유청단백질은 α-lactalbumin, β-lactoglobulin, IgG, 혈청 알부민, IgA와 미량의 lactoferrin으로 구성되어져 있다(Korhonen and Pihlanto, 2007)(Table 1). 식단에서 단백질의 관점에서 보면, 비만환자에 있어서 고단백질 식단의 자유로운 섭취는 낮은 단백질 식단 섭취보다 지방 손실의 비율이 증가하였다. 식단에서 단백질의 증가된 밀도에 의한 체중 감소는 포만감의 증가에 의한 것인데, 따라서 단백질 소화로부터 열 발생이 증가하여 총 에너지소비와 함께 총 에너지섭취가 감소된다. 그러나 이러한 연구들은 복합 단백질 식단이 사용되었고, 최근 연구에서는 단백질의 종류가 체형 구성을 향상시키는데 특별히 중요하다고 여겨지고 있다. 현재의 연구결과는 모든 필수 아미노산을 함유한 복합 단백질은 섭취 후 에너지 소비에서 크게 증가하는 것으로 나타났다(Westerterp-Plantenga *et al*., 2009). 유청단백질은 빨간 육고기로부터 유래된 단백질 또는 계란 알부민과 같은 단백질보다 매우 복잡할 뿐만 아니라, 추가적인 많은 이점을 제공하기도 한다. 측쇄 아미노산이 매우 높으며, 유청의 아미노산 중에 leucine은 체중감량 기간 동안 근육 손실을 막아주는 유익한 효과를 준다(Zemel, 2009). 지방 감소의 관점에서 유청단백질 농축물(WPC)은 쥐에 있어서 체중을 감소시키지만, 반면에 빨간 고기가 증가된 식단은 쥐에 있어서 체중을 증가시키는 것으로 나타났다(Hays *et al*., 2009). 노인 여성에게 임상 실험결과에서 15일 동안 유청첨가제 섭취는 통계적으로 유의하게 체중을 감소시켰다. 비만은 지방조직에 있어서 만성 전신염증에 기인한 인슐린 저항을 증가하는 중요한 요인으로 밝혀졌다(O'Rourke, 2009). 더 나아가서 노인들에 있어서 또한 포도당 조절의 자연적인 감소가 일어난다. 따라서 건강하게 체중을 유지하는데 도움을 주는 어떤 식단 개입은 아마도 효과적인 포도당 조절을 유지하는데 도움을 줄 것이다. 이것은 앞서 언급된 것처럼 결과적으로 일시적 그리고 만성적으로 인지 기능을 향상시킬 것이다(Lamport *et al*., 2009). 최근 Belobrajdic *et al*.(2004)에 의한 연구에 의하면, 6주 동안 높은 유청단백질이 포함된 식단을 섭취한 인슐린 저항 쥐는 체지방과 에너지 섭취를 유의적으로 감소시킬 수 있었다. 빨간 고기의 형태로 단백질을 섭취한 쥐와 비교하였을 때, 높은 유청단백질을 섭취한 쥐는 또한 통계학적으로 유의하게 낮은 체중 증가와 높은 인슐린 감수성을 보였다. 결국 증가된 인슐린 감수성은 내장지방 감소에 의한 것으로 밝혀졌다.

Table 1. General contents of milk-derived proteins in total milk protein 100% of human and nature bovine milk (Artym and Zimecki, 2013)

Human milk(%)	Total milk proteins (100%)	Bovine milk(%)
40	Casein	80
0	α_{s2}-casein	10
12	α_{s1}-casein	40
20	κ-casein	14
68	β-casein	36
60	Whey protein	20
ND	Proline-rich polypeptides	<0.1
ND	Glycomacropeptide	12
<0.1	Lactoperoxidase	0.5
6	Lysozyme	<0.1
25	Lactoferrin	1.5
6	Serum albumin	5
17	Immunoglobulins (IgA, IgG, IgM)	10
36	α-Lactalbumin	17
0	β-Lactoglobulin	52
10	Other proteins and peptides	2

4. 포도당 조절과 뇌 기능

건강하고 당뇨병이 아닌 사람에서 혈중 포도당 수치는 식사를 시작한 후 약 1시간일 때 최고치를 기록하고, 그리고 나서 2시간에서 3시간 이내에 정상 수치로 되돌아온다. 음식을 섭취하고 10분 이내에 1단계 인슐린 반응으로 알려진 내인성 인슐린의 대량 방출이 일어난다(Del Prato *et al*., 1994). 그러나 제2형 당뇨병이거나 상승된 인슐린 저항성을 가진 사람에서는 1단계 인슐린 반응은 없거나 또는 매우 감소되어 있기에, 결과적으로 하루 종일 만성적으로 높은 포도당 수치를 보이게 된다. 또한 장기간 과혈당증의 결과로 인슐린 수치는 높

으며, 인슐린 수치의 지속적인 상승은 인슐린 저항성이 발병하게 한다. 포도당 내성이 좋은 사람들은 식사 후 빠른 시간 안에 혈중 포도당이 정상으로 되돌아가는데, 이런 사람들이 오랜 시간 동안 높은 혈중 포도당을 유지하는 사람들보다 기억력이 더 좋은 것으로 나타났다(Craft *et al*., 1994). 또한 건강하고 젊은 성인에서도 포도당 조절이 나빠서 포도당 섭취 후 혈중 포도당이 크게 증가할 때는 기억력검사, 민첩성, 평행검사, 청각검사에서 모두 낮은 결과를 보였다(Donohoe and Benton, 1999). 임상전 증거이지만, 높은 수준의 포화지방을 섭취한 젊은 쥐는 내당능 손상과 감소된 인슐린 감수성을 유발하여 결과적으로 기억장애가 일어났다(Storlien *et al*., 2007). 한 실험에서 변동간격-지연교체 작업에 있어서 포도당 조절의 효과를 조사하였는데, 이 역할은 해마 기능과 연관이 있는 것으로 밝혀졌다(Greenwood and Winocur, 2001). 높은 지방 음식을 먹은 쥐들은 행동장애를 보였는데, 이것은 손상된 포도당 조절이 해마의존 기억을 낮추는 것으로 사료된다. 그러나 이러한 장애는 포도당 100 mg/kg 주입에 의해서 다시 정상으로 되돌아 왔다. 흥미롭게도 정상적인 식사를 하는 동물에 있어서는 어떠한 효과는 없었지만, 이미 포도당 조절 장애가 있는 경우에는 포도당이 효과적이라고 사료된다. 노인들에 있어서 포도당 조절의 자연적인 감소가 있다. Messier *et al*.(2003)은 55세에서 84세 사이의 노인들을 대상으로 인지능력과 포도당 조절과의 상관관계를 금식에서부터 포도당 내성에 의한 최고 수치까지 혈중 포도당의 증가를 측정방법으로 비교 조사하였다. 포도당 조절이 부족한 노인은 언어 기억과 연산이 포함된 여러 가지 검사에서 장애를 보였다. 또한 어떤 연구에서는 비록 젊은 사람일지라도 포도당 조절 장애가 있으면 인지효과에 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 포도당 조절이 부족한 사람에서는 문장을 즉시 기억, 일정시간 후에 문장 기억, 그림기억, 순서배치 검사 등이 포함된 여러 가지 어휘 서술성 조사에서 낮은 점수를 보였다(Awad *et al*., 2002). Donohoe and Benton(2000)은 포도당 음료를 먹고 매 30분마다 혈중 포도당 수치를 측정하는 방법으로, 학부생들의 포도당 내성을 측정하였다. 50 g의 포도당을 섭취한 후, 2시간과 3시간 사이에서 금식 수준으로 빠른 회복이 있었기에 혈중 포도당이 금식 수준으로 하향되었다. 금식 수준으로 빨리 되돌아 갈수록, 기억 강화와 검색의 인지 검사에서 더 좋게 나타났다. 검사하는 동안 혈중 포도당이 높을수록 빠른 반응시간을 보인 것을 제외하고, 포도당 수준의 다른 측정들은 기억능력과는 연관을 나타내지 않았다. 젊거나 나이 든 사람들의 인지 수행과 포도당 조절 지수와의 연관 관계에 대해서는 이전부터 평가되어지고 있다. 여기에는 금식 혈중 포도당 수준, 최고 포도당 수준, 포도당이 기준 수준으로 복구와 유발 그리고 곡선 아래까지 증가하는 부분까지 포함된다. 전체적인 과학적인 근거에 의하면 포도당 조절의 불량한 사람들은 포도당 조절이 좋은 사람들과 비교하여 인지 장애를 보였기 때문에, 포도당 조절은 직접 인지 기능에 효과를 주는 것으로 사료된다(Kaplan *et al*., 2000). 하지만 장기간 포도당 조절의 결함은 또한 결과적으로 만성적인 인지 손상을 일으키고, 더 나아가서 ARCD와 치매를 일으키는 요인으로 인식되고 있다. 많은 역학적인 연구 결과는 제2형 당뇨병이 치매를 유발하는 가장 심각한 위험 요인이라고 보고하였다(Lamport *et al*., 2009).

5. 인슐린 방출에 있어서 유청단백질의 영향

유제품 특히 유청 분획은 정상인과 제2형 당뇨병에 있어서 인슐린 분비성 효과를 가지는 것이 밝혀졌다(Frid *et al*., 2005). 유청은 급격하게 분해되는 단백질로서 섭취후에 혈장에서 아미노산의 높은 농축을 촉진시킨다. 아미노산은 췌장 β세포에서 인슐린 방출을 자극하는 것으로 알려져 있다. Nilsson *et al*.(2007)은 리신, 트레오닌 그리고 측쇄 아미노산인 leucine, isoleucine 그리고 valine은 가장 효과적인 인슐린 분비촉진제라고 보고하였다. 유청에서 발견되는 전형적인 아미노산의 높은 함량 순에서 정리해 보면, Glu(141.4 mg/g), Asp (94.1 mg/g), Leu(79.8 mg/g), Lys(76.1 mg/g), Thr(61.1 mg/g), Val(59.3 mg/g), Ile(57.3 mg/g), Pro(46.7 mg/g), Ala(42.1 mg/g), Ser(38.8 mg/g), Cys(22.8 mg/g), Arg(22.0 mg/g), Phe(21.3 mg/g), Tyr(20.8 mg/g), Met(19.4 mg/g), His(18.7 mg/g), Gly(13.8 mg/g)과 같다(Nilsson *et al*., 2007). 유청단백질 섭취 후에 인슐린 분비에 있어서 급격한 증가의 효과는 혈중 포도당의 수치가 그렇지 않은 경우보다 결과적으로 높지 않다는 것이다. Frid *et al*.(2005)은 햄이 포함된 점심 식사한 사람과 유청이 포함된 점심식사를 한 경우를 비교하였는데, 180분 동안 곡선 면적에서 혈장 포도당이 21% 감소를 보였다. 식후 포도당 최고치의 감소는 금식 혈중 포도당 수치를 목표로 하는 것보다 당뇨병을 치료하는데 더 효과적인 방법으로 제안되고 있다(Fonseca, 2003). 심지어 과체중 사람들 가운데에서 정규적으로 낙농 유제품 섭취는 대사 증후군의 발병을 유의적으로 낮추는 것과 연관이 있다는 역학적인 증거가 있다. 낙농 유제품의 섭취는 아마도 포도당 조절에 긍정적인 효과를 줄 수 있다는 근거에 비추어 보면, 정규적인 섭취를 하면 신속하게 또는 지속적으로 인지에 효과를 줄 수 있을 것이다(Camfield *et al*., 2011).

6. 비정상적인 인슐린 수치와 치매

초기단계 AD에서는 많은 사람에 있어서 인슐린 조절 포도당 섭취(인슐린 저항)와 결합된 포도당 공격(hyperinsulinaemia)에 반응하면서 높은 인슐린 농도와 연관된 것이 밝혀졌다(Craft *et al*., 1996). 중추신경계(CNS)에 있어서 인슐린은

AD 병리생리학의 중심적 요소로 알려진 Aβ의 축적과 함께 세포내 Aβ 의 방출을 증가하는 효과를 가진다. 만성 말초 고인슐린아미아(hyperinsulinaemia)에 있어서 인슐린은 혈액과 뇌경계를 통과하고, Aβ가 세포외 구간으로 방출하는 것을 증가하도록 자극한다(Gasparini *et al*., 2001). 인슐린의 높은 혈장 수치 때문에 말초 Aβ의 농도가 증가되는 것인데, 이것이 결과적으로 뇌로부터 Aβ의 제거를 방해하게 된다. 게다가, CNS에 있어서 인슐린의 높은 수치는 또한 Aβ의 분해를 방해한다. 이것은 왜냐하면 인슐린 분해효소는 세포내 Aβ를 제가하는 데 매우 중요한 역할을 하기 때문이다. 그리고 뇌에 있어서 인슐린의 높은 수치가 있으면 그것은 목표물인 인슐린과 경쟁해야만 한다(Qiu *et al*., 1998). 하지만 뇌에서 인슐린의 지속적으로 높은 수치를 가지고 있으면, 뇌로 인슐린 이송이 궁극적으로 하향 조절되고, 인슐린의 뇌 합성을 방해한다. 뇌에 있어서 인슐린의 낮은 수치를 갖고 있으면, 세포내 구간으로부터 Aβ의 방출을 감소하고 뿐만 아니라, 인슐린 분해 효소가 감소되고, 또한 뇌로부터 Aβ의 제거가 감소된다. 더구나, 아세틸콜린(acetylcholine, Ach)과 대뇌의 혈류의 감소는 CNS에 있어서 인슐린의 낮은 농축과 연관이 되어 있다고 또한 밝혀졌다(Hoyer, 2002). 따라서 뇌에서 인슐린 농도의 증가와 감소는 AD의 발병에 기여한다는 것이다. Aβ 축적이 더 해지면, 인슐린의 낮은 뇌 농도는 아마도 tau hyperphosphorylation을 증가하게 될 것이다. 반면, 높은 말초 인슐린 수치는 중추염증과 산화스트레스를 악화시킨다고 밝혀졌다(Fishel *et al*., 2005; Sabayan *et al*., 2008).

인지능력에 직접적인 영향을 주는 다양한 낙농 성분들

포도당 조절의 향상과 연관해서 낙농 유제품의 인지 효과에 있어서, 낙농 유제품의 많은 성분들이 뇌 기능에 직접적으로 영향을 줄 수 있다. 우유의 조성은 낙농 유제품에서 발견되는 일반적인 조성은 다음과 같다(Goff, 2009). 수분(85.5~88.7%), 유지방(2.4~5.5%)와 고형분(무지방, 7.7~10%)이다. 또한 우유의 고형분의 조성은 다음과 같다. 유당은 4.6%, 단백질은 3.25%(80% caseins 20% 유청단백질, α-lactalbumin과 β-lactoglobulin)(Table 1), 무기질은 0.65%(칼슘, 인, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연, 염소, 철, 구리 그리고 황), 산은 0.18%(구연산, 포름산, 초산, 유산, 수산염), 효소(페록시다아제, 카탈라제, 인산 가수분해효소, 지방분해효소)과 비타민(A, B_{12}, C, D, 티아민, 리보플라빈) 등이다(Goff, 2009). 최근에 뇌 기능과 인지능력에 효과적으로 작용하는 연구가 증가하고 있는데, 많은 경우 낙농 유제품과 연관이 있는 것으로 나타났다(Fig. 2).

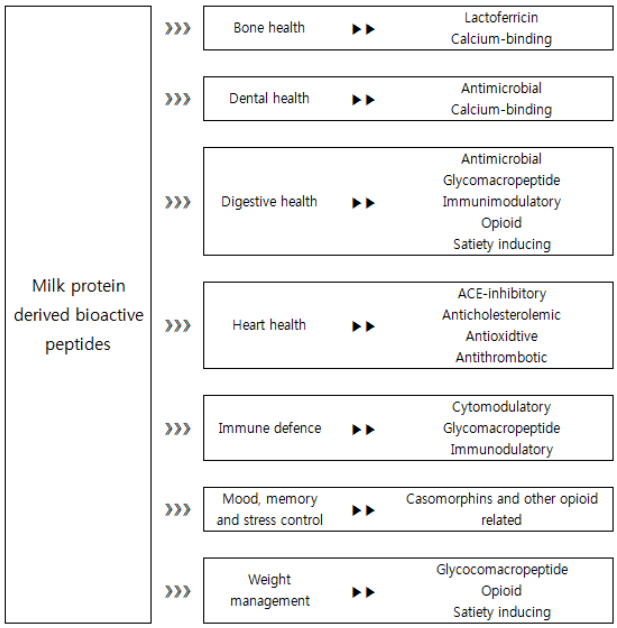

Fig 2. Variosu functionality of milk protein-derived bioactive peptides and their potentiable effects for improving health (Haque et al., 2009; Korhonen, 2009).

1. Colostrinin과 단백질이 풍부한 폴리펩타이드

프롤린은 아미노산이며, 원핵세포와 진핵세포에서 광범위하게 발생하며, 우유 카제인에 있어서도 프롤린 잔류물이 매우 높게 존재한다(Goff, 2009). 프롤린은 특이한 화학적인 구조를 가지고 있는데, 그것은 등뼈 아미드 위치에 cyclised 있는 측쇄에 의한 특징이다. 이런 이유로, 프롤린이 풍부한 폴리펩타이드는 단백질 구조를 방해하기에 생리활성 분자들이 되어진다(Williamson, 1994). 특히, 프롤린 잔류물의 높은 농축은 초유에서 발견되며, 이것은 임신 말기에 있어서 포유동물의 유선에 의해서 생성되는 pre-milk 유체이다. 초유의 구성성분들은 새로 태어난 포유동물의 면역을 증진시킬 뿐만 아니라, CNS의 성숙을 촉진하기도 한다(Boldogh and Kruzel, 2008). 정상 우유와 초유에서 발견되는 주요 우유 단백질의 비교는 Table 1에 나타나 있다. 또한 정상 우유와 비교하여 초유에는 α-lactalbumin, β-lactoglobulin, 그리고 면역글로불린이 매우 많은 양이 있음을 알 수 있다(Korhonen and Pihlanto, 2007). 특히 면역글로불린에서 차이가 크게 나타났다. 초유에서 유래된 단백질이 풍부한 폴리펩타이드는 Colostrinine™(CLN)으로 알려져 있으며, 알코올 추출과 여과 방법으로 소의 초유에서 얻어질 수 있다(Kruzel *et al*., 2004). CLN은 알약 또는 캡슐의 형태로 만들 수 있으며, 일반적인 면역반응을 자극하는 새로운 사이토카인과 같은 특성을 갖는다. 프롤린이 풍부한 폴리펩타이드의 수율은 6 h 이내에 가장 높은 것으로 밝혀졌다(Gladkevich *et al*., 2007). CLN은 대략 22%의 프롤린

으로 구성되어 있으며, 또한 높은 비율의 비극성 아미노산, 낮은 농도의 글리신, 알라닌, 아르기닌과 히스티딘, 그리고 트립토판과 시스테인의 잔류물은 없다. Zablocka *et al.*(2005)의 연구에 의하면 CLN은 산화스트레스를 낮추는 효과가 있는 것으로 밝혀졌는데, 이것은 CLN이 *in vitro*에서 사이토카인 분비를 조절하고, 과산화물 음이온과 질소산화물의 생산을 방해하기 때문이다. 또한 CLN은 미토콘드리아 기능장애와 신경세포의 Aβ-유도 세포소멸에 대한 보호기능을 가진다고 보고되었다. 더 나아가서 CLN이 쥐에서 공간 이해력과 우연(incidental) 기억을 모두 향상시키는 것으로 밝혀졌다(Popik *et al.*, 1999). 어떤 예비 임상 연구에서는 ARCD와 AD를 치료하기 위해서 CLN의 가능성이 조사가 진행되어 왔다. AD에 있어서 CLN의 이중맹검법 연구에서, Leszek *et al.*(1999)은 AD 환자들에게 12개월 기간 동안 CLN, Se, 위약(placebo)를 투여하였다. 12개월에 간이정신상태 평가에 있어서 CLN를 섭취한 초기 AD 환자군에서 통계적으로 유의한 개선이 있었다. 또한 중증 또는 심각한 AD 환자군 연구에서도 향상된 결과의 경향이 밝혀졌다. AD 치료를 위해서 사용된 CLN은 Se와 위약보다 매우 향상된 결과를 보였으며, CLN 로 처리된 환자의 50%가 향상을 보였고, Se-처리된 환자에서는 단지 5%만 향상되었지만, 위약으로 처리한 환자군에서는 어떠한 향상도 보이지 않았다. Bilikiewicz and Gaus(2004)에 의해 진행된 임의조절연구에서 초기와 중기 사이의 AD를 겪고 있는 105명의 폴란드인을 대상으로 CLN과 위약을 15주간 처방하였다. 15주 후에 CLN을 처방 받은 환자들이 위약을 처방 받은 환자들보다 ADAS-cog 점수가 통계적으로 매우 유의차기 있게 높게 나타났다. 전체적인 편익분석 결과, 위약의 경우에는 21%에 비해서 CLN의 경우에는 40% 이상의 환자에서 안정화 또는 개선된 것으로 밝혀졌다.

2. 생리활성 펩티드

생물학적인 활성 펩타이드는 단백질 분획으로 신체적인 기능과 조건에 긍정적인 영향을 끼쳐서 궁극적으로 건강에 영향을 주는 것으로 정의되고 있다(Kitts and Weiler, 2003)(Fig. 2). 우유 단백질은 생리활성 펩타이드의 형성을 위한 전구체의 역할을 하며, 활성부위의 아미노산의 수는 2개에서부터 20개까지 다양하다. 카제인은 우유 단백질 함량의 80%를 구성하고 있으며, 측쇄 아미노산을 많이 함유하고 있다(Nakamura *et al.*, 2008). 우유에서 인이 첨가된 부분은 α_{s1}-casein, α_{s2}-casein과 β-casein을 함유하고 있으며, 이 부분들은 소화효소에 의해서 생성되는 것으로 알려져 있다(Korhonen and Pihlanto, 2006). 펩신, 트립신, 키모트립신과 같은 소화 효소는 우유에서 발견되는 카제인과 유청단백질의 가수분해를 통해서 매우 다양하고 다른 펩타이드를 생성한다(Korhonen, 2009). 또한 생리활성 펩타이드는 식물이나 미생물 효소에 의한 단백분해 또는 starter culture를 이용한 우유의 발효를 통해서 생성되기도 한다. 그러나 요구르트, 치즈 그리고 probiotic세균은 우유 발효 과정 중에 다양한 생리활성 펩타이드를 생성하는 것이 밝혀졌다(Donkor *et al.*, 2007). 게다가, 엄청나게 다양한 생리활성 펩타이드는 또한 치즈 숙성과정에 형성되는 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, Parmigiano-Reggiano는 β-casein f(8~16), f(58~87), α_{s2}-casein f(83~88)를 생성하고, 고우다 치즈는 α_{s1}-casein f(1~9), β-casein f(60~68)를 생성하고, Festivo는 α_{s1}-casein f(1~9), f(1~7), f(1~6)를 생성하며, 그리고 이탈리아의 다양한 모짜렐라, Crescenza, Italico와 고르곤졸라는 β-casein f(58~72)를 생성하였다(Korhonen and Pihlanto, 2006). 생물학적인 생리활성 펩티드에 연관해서 매우 다양한 기능 등이 연구되어지고 있다. 가장 집중적으로 연구는 angiotensin-converting 효소 I을 저해하여 혈압감소 펩타이드이다(Murray and FitzGerald, 2007). 치즈의 숙성과정 동안 angiotensin-converting 효소 I 저해능력이 치즈에서 증가되었다는 것이 밝혀졌다. 다양한 angiotensin-converting 효소 I 저해능력을 가진 카제인에서 유래한 생리활성 펩타이드는 이탈리아 치즈의 다양성에서 분리할 수 있었는데, Crescenza에서는 37% 억제하고, 모짜렐라에서는 59% 억제하며, 고르곤졸라에서는 80% 억제하고, Italico에서는 82% 억제하였다(Smacchi and Gobbetti, 1998). 자발적인 고혈압 쥐를 이용한 급식실험에서 수축기 혈압의 감소는 다양한 고우다 치즈, 블루, 에담, Harvati를 섭취한 후 6시간에 유의하게 나타났다(Saito *et al.*, 2000). 다양한 생리활성 펩타이드는 또한 작동-비작동 활력을 가진 opioid 수용체 리간드에서 발견되었다. β-casein의 가수분해된 단편인 β-casomorphins는 최초의 opioid 펩타이드로서 발견되었다(Teschemacher *et al.*, 1997). 소화한 후 혈장에서 존재하는 것을 발견하지 않았기에 성인의 장에는 casomorphins가 스며들수 없다는 것이 밝혀졌다. 이런 이유로, casomorphins의 opioid 효과는 장내 운반 시간을 감소하고, 아미노산의 흡수 전해질의 전달을 조절하는 부수적인 수준에서만 발생하는 것으로 인식되고 있다(Daniel *et al.*, 1990). 그러나 casomorphins는 유아의 혈장에서 발견되는데, 이것은 높은 장내 투과성 때문이다. 이런 이유로 분유는 아마도 신생아에게 진정효과를 가질 것으로 사료된다. 우유에서 유래된 opioid의 다른 종류에는 Exorphins이 있는데, 우유의 α_{s1}-casein f(90~96)과 α-lactalbumin f(50~53)에 해당하는 α-lactorphin 펩타이드와 우유의 β-lactoglobulin f(102~105)에 해당하는 β-lactorphin 펩타이드를 포함하고 있다(Harque *et al.*, 2009). Exorphins은 혈관이완을 통해서 심혈관기간에 긍정적인 효과를 가지면서 평활근에서 약한 opioid를 갖는 것으로 나타났다. 그러나 이러한 펩타이드는 쉽게 혈관과 뇌를 이동하지 않으며, CNS에서 효과를 가지는 것이 발견되지 않았다

(Tidona *et al*., 2009). 또한 칼슘결합 포스토펩타이드뿐만 아니라, 항균 및 면역조절 펩타이드를 포함한 다양한 다른 기능을 가진 펩타이드는 밝혀졌다. 신경계통 기능과 인지능력 향상과 특히 관련해서 다양한 생리활성 펩타이드는 또한 항산화 특성을 가지고 있는 것으로 밝혀졌다. 우유에서 분리된 항산화 펩타이드를 살펴보면, Pihlanto(2006)는 β-lactoglobulin으로 3개의 펩타이드 분획(β-lactoglobulin f(19~29), β-lactoglobulin f(145~149), β-lactoglobulin f(42~46))과 카제인으로부터 6개 펩타이드 분획(α_{s1}-casein f(144~149), β-casein f(98~105), β-casein f(177~183), β-casein f(169~176), β-casein f(170~176), k-casein f(96~106))을 분리하였는데, 이것들은 라디칼 소거활성 능력을 발휘하고, 지질 과산화를 방지하였다. 지금까지 항산화 펩타이드를 가지는 것으로 밝혀진 것에는 히스티딘, 프롤린, 티로신과 트립토판의 하나 이상의 잔류물을 포함하고 있다. 발효유제품을 이용한 임상전과 임산연구에서는 이들 물질 등과 연관된 항산화 효과의 예비결과를 보여주었다. 유산균과 결합된 유청단백질은 비타민 E 결핍쥐에서 항과산화 효과를 보여주었다(Zommara *et al*., 2002). 비슷하게 인간임상개입 연구에서 매일 150g의 발효염소유를 21일동안 섭취하면 지질단백질의 저항상이 증가되었고, 과산화 지질단백질, 산화된 저밀도 지방 단백질, 8-isoprostanes, glutathione 산화환원율의 수치가 낮았으며, 그리고 총 항산화 능력은 향상되었다. Zemel *et al*.(2010)의 최근 연구에 의하면, 과체중과 비만인 사람이 21일 동안 낙농 유제품을 많이 섭취한 후, 산화와 염증 스트레스 모두 유의하게 감소됨을 보고되었다. 고려되어야 하는 중요한 요소는 임상적으로 유의한 효과를 가질 수 있는 생리활성 펩타이드의 농도일 것이다. 낙농 유제품에서 발견된 생리활성물질의 자연적인 농도는 매우 낮다(Tidona *et al*., 2009). 생체외 연구에 근거하여서 현재까지 알려진 생리활성물질의 많은 생리학적인 효과를 고려해 보면, 임상적으로 사용하기 위해서는 반드시 임상적인 효과를 가질 수 있는 양이 결정되어야 한다. 현재 많은 연구자들은 우유에서 발견되는 다양한 단백질을 분리하기 위해서 다양한 기술 등을 개발하기 위해서 노력하고 있다. 단백질이 풍부한 원료물질에 유산균을 이용하여 미생물학적인 발효는 인간들이 이용하기 위한 대규모 크기의 생산을 가능하게 하는 기술이다(Camfield *et al*., 2011). 최근에 상업적으로 이용 가능한 많은 생리활성 펩타이드가 이용되고 있는데, 이것은 향후 인간에 있어서 임상개입 연구를 위한 기초가 될 것이다. 현재까지 소수의 임상연구에서, 항고혈압 생리활성 펩타이드와 연관된 대부분은 발효유제품 또는 우유단백질 가수분해물을 이용하여 진행되었다(Seppo *et al*., 2002; Mizushima *et al*., 2004). 하지만, Nakamura *et al*.(2008)에 의한 임상연구에서는 우유 카제인 가수분해물을 1 kg당 0.2 g을 섭취한 후 인지효과를 검토하였고, 이것은 몇 안 되는 연구 중에 하나이다. 섭취 60분 후에 급성 스트레스 유발인자에 의해 일의 효율의 향상과 전두엽 피질에서 산소헤모글로빈의 증가가 있었다고 보고하였다(Hatakeyama *et al*., 2003). 비록 작용기전은 불분명할지라도, 이 발견은 뇌 기능에 있어서 콩단백질 가순분해물의 효과가 조사되어진 이전의 연구 결과를 확인하는 것이다. 신속하게 또는 지소적으로 인지 기능을 향상할 수 있는 생리활성 페타이드의 효과를 조사하는 임상연구는 현재 절실히 요구되어지고 있다.

3. Probiotics

살아있는 미생물 음식 보충제인 Probiotics는 장내 미생물 균형에 이로운 효과를 주며, 일반적으로 *Lactobacillus*균과 *Bifidobacterium*균으로 만들어진 요구르트와 발효유를 이용함으로 가능해진다(Kopp-Hoolihan, 2001). 뇌 기능에 있어서 Probiotics의 효과를 검사하는 연구는 현재 시작단계에 있다. 그러나 위장관에 있어서 세균들은 CNS와 의사소통을 할 수 있고, 위장관에서 할 수 없는 면역과 비면역관련 효과를 가지고 있는 것으로 사료된다. 섬유근육통과 만성피로증후군을 가진 사람들에 대한 연구에서는 *Bifidobacterium*의 수준은 낮고, 유산균의 수준은 높게 나타났으며, 장의 건강상태가 불량하면 신경과민, 기억상실, 건망증, 혼란 등과 같은 심각한 신경학적 결함과 인지 결함과 연관이 있다고 보고되었다(Butt *et al*., 2001). 장관 건강과 인지능력 사이의 연관에 관한 가능한 설명은 CNS에 있어서 전염증성 싸이토킨의 효과이다. 침투성 염증 시토카인과 산화스트레스에 있어서 Probiotics의 효과는 아마도 뇌 파생 신경영양성의 요인이 증가함으로써 가능하다고 제기되고 있다(Logan and Katzman, 2005). Desbonnet *et al*.(2008)에 의한 사전 임상 연구에서 Probiotics인 *Bifidobacterium infantis*를 14일간 섭취하면 결과적으로 전염증성 싸이토킨의 많은 감소와 세로토닌 전구체 트립토판의 많은 증가가 동시에 일어났다. 이러한 결과는 항우울증 효과를 나타내고, 최근에는 제기된 것은 Probiotics는 주요 우울장애를 부가치료제로서 이용할 수 있다는 것이다. 몇 몇의 연구결과는 Probiotics가 직접적으로 인지에 효과를 주는 것으로 밝혀졌다. Benton *et al*.(2007)에 의한 연구에 의하면 몇 개의 만성적인 개입연구 가운데 하나는 직접적으로 인지에 Probiotics 효과가 있다는 것이 조사되었다. 그러나 인지에 대한 효과는 기대되는 것처럼 직접적이지 않았다. 개입실험 20일째에 Probiotics를 섭취한 그룹이 위약을 섭취한 그룹보다 의미기억 검사에서 월등히 높은 수행을 보였다. 그러나 Probiotics과 연관되어 인지 효과를 조사하는 다른 연구들이 많이 부족하기에, 향후 서로 상관관계에 관한 많은 연구가 진행되어야 할 것이다.

4. 칼슘

미국의 식단에서 칼슘의 70.3%가 낙농 유제품으로 공급되는 것으로 추정되고 있다(US DHHS and USDA, 2005). 만약 낙농 유제품이 식당에서 사라진다면 칼슘의 권장량을 충족시키기에는 매우 힘들 것이다(Gao *et al*., 2006). 역학적인 연구와 임의임상시험 모두에서 얻어진 결과에서 많은 낙농 유제품의 섭취는 낮은 비율의 비만과 연관이 있음을 보여주었다(Astrup *et al*., 2010). 낙농 유제품이 체중 감소를 유도하는 하나의 반응기작은 낙농 유제품 섭취 후에 포만감이 증가하는 것이다(Major *et al*., 2008). 하지만 낙농 유제품 섭취로 체중 감소에 기여하는 가장 중요한 요소는 아마도 지방 배설작용에 있어서 칼슘의 효과일 것이다. Astrup *et al*.(2010)에 의한 메타분석에서 하루에 1,200 mg의 낙농 칼슘 섭취로 증가하면 결과적으로 하루에 5.2 g의 분내지방이 증가하게 된다. 칼슘은 소장에서 담즙산, 인, 지방산의 다른 소수성 침전과 불용성 지방산 비누로 되어 있으며, 결과적으로 지방의 많은 배설작용이 일어나게 된다. 혈청 콜레스테롤 수치는 또한 인산칼슘의 섭취 후에 낮게 되는데, 이것은 내인성 콜레스테롤로부터 담즙산의 배설작용과 재생의 증가의 결과로 밝혀졌다(Ditscheid *et al*., 2005). 비만과 콜레스테롤에 칼슘의 긍정적인 효과와는 대조적으로 높은 칼슘의 섭취는 혈관 석회화를 증가한다는 것이다. Payne *et al*.(2008)에 의한 단면연구법에서는 칼슘과 비타민 D 섭취는 노인들의 뇌 장애에 긍정적인 효과를 주는 것으로 밝혀졌다. 또한 Bolland *et al*.(2008)에 의하여 진행된 칼슘 섭취가 노인 여성들의 골밀도 검사에서 미치는 연구에서도 비슷한 결과를 보였다. 무작위로 칼슘 섭취를 한 여성들을 선발하였는데, 위약을 5년 동안 섭취한 그룹보다 심근경색이 거의 2배가 높게 나타났다. 또한 Daly *et al*.(2009)의 최근 섭취 연구에서 2년 동안 비타민 D_3과 칼슘이 함유된 강화우유를 섭취한 남자들이 그렇지 않은 대조구와 비교하였을 때 복부대동맥 석회화가 일어났다고 보고하였다. 비타민 D와 칼슘이 혈관석회화의 위험을 증가시킬 수 있는 용량을 결정하는 향후 연구가 현재 절실히 필요하다. 칼슘 조절장애는 뇌 노화와 신경퇴화뿐만 아니라, 신진대사 장애에 있어서 중요한 요인으로 제안되고 있다(Thibault *et al*., 2007). 젊은 동물과 비교하여 노령 동물의 대뇌피질과 해마의 신경세포에서 활동전위와 연관된 Ca^{2+}-의존 후광극화현상(afterhyperpolarisation)이 더 많이 발견되었다(Stutzmann *et al*., 2006). 또한 반복적인 스파이크 양성 동안 큰 Ca^{2+} 과도현상, 큰 모든 세포 Ca^{2+} 전류와 신경세포로 전위의존성 Ca^{2+} 통로를 통하여 초과 Ca^{2+} 유입은 노화와 관련이 있음이 밝혀졌고, 이러한 많은 변화는 노화에 의한 인지 결손과 연관이 있음이 또한 밝혀졌다(Hemond and Jaffe, 2005). 리아노딘 수용체로부터 증가된 Ca^{2+} 방출은 Presenilin 1과 같은 어떤 AD 돌연변이에 있어서 리아노딘 수용체 발현과 함께 세포의 죽음에 기여하는 요인이다(Smith *et al*., 2005). 그러나 칼슘을 식이로 섭취하는 것이 노인관련 칼슘 조절장애를 발생 원인이라는 어떠한 증거가 현재까지는 없다는 것이 중요하다.

5. α-Lactalbumin

α-Lactalbumin은 우유의 총 단백질함량에서 약 3.4% 정도 구성되어져 있으며, 모유에서는 비유 1일과 14일 사이에 21%에서 34%로 증가함에 따라 대부분이 유청단백질이다. 부분적으로 가수분해된 단백질로부터 생기는 생리활성 펩타이드 외에도 완전히 분해된 단백질로분터 분리되는 많은 중요한 아미노산이 또한 있다. α-Lactalbumin은 필수아미노산인 트립도판과 시스테인의 특별히 중요한 공급원이다. 트립토판은 세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5-HT)의 전구물질이며 반면 시스테인은 내인성 항산화 글루타티온의 전구물질이다(Chatterton *et al*., 2006). α-Lactalbumin 단백질은 모든 식품단백질 공급원의 가장 높은 트립토판 함량을 가지고 있다(Heine *et al*., 1996). 트립토판과 다른 거대 아미노산과의 혈장 비율이 증가하면, 트립토판이 혈액뇌관문을 통과하는 많은 전달이 있으며, 이것은 결국은 뇌에서 5-HT 합성을 향상시킨다. 이전에 100 g에 tryptophan 1.3 g이 포함된 α-lactalbumin은 혈장 트립토판과 다른 중성 아미노산의 비율에 있어서 48% 증가를 보였다는 연구가 있었으며, 최근에는 100 g에 tryptophan 4.8 g이 포함된 α-lactalbumin을 저녁에 섭취하면 혈장 트립토판이 130%까지 증가하는 것이 관찰되었다(Markus *et al*., 2000; Markus *et al*., 2005). 더 나아가서, 설치류를 이용한 임상전 결과에서 α-lactalbumin는 뇌 5-HT 농도가 증가되는 것이 확인되었다(Orosco *et al*., 2004). 뇌 세로토닌의 증가는 기분과 인지기능에 있어서 많은 이로운 효과를 가지게 된다. 스트레스의 측면에서 보면, 증가된 세로토닌은 스트레스 후 또는 노화과정 중에서 발생하는 감소된 신경발생 효과를 완화시킬 것이다(Jacobs *et al*., 2000). 수면의 관점에서 보면, 젊은 사람과 노인에 있어서 뇌 5-HT 활력 결함에서 기인하여 인지에 영향을 미치는 수면 결함과 수면 이상에 세로토닌의 상승 조절은 아마도 도움을 줄 것으로 사료된다. α-Lactalbumin에 의해 증가된 세로토닌이 나타내는 행동연구 결과는 음식부족으로 인해 수면이 부족한 쥐에서 수면이 다시 회복됨을 보였다(Minet-Ringuet *et al*. 2004). 인간에 있어서 섭취를 통해서 뇌로 갈 수 있는 혈장 트립토판 이용가성의 증가는 밤의 숙면 후에도 아침 일찍까지 지속적인 효과가 있는 것이 보여졌는데, 이것은 수면을 향상시키는데 기여하는 것으로 밝혀졌다(Markus *et al*., 2005). 또한 α-Lactalbumin은 기분과 정보처리에 향상을 보였으며, 높은 신경질적인 경향을 가지면서 스트레스가 민감한 사람에서는 스트레스에 의해 유발되는 코티

졸 반응을 낮추었다(Markus *et al*., 2002). Schmitt *et al*(2005)의 연구결과에 의하면, 전형적으로 세로토인 기능저하를 보이는 생리적 여성이 α-lactalbumin 단백질의 신속한 처방을 하면 추상적인 숫자에 대해서 장기 기억에서 기억능력결함을 개선할 수 있었다. 세로토닌 시스템은 기분을 조절할 뿐만 아니라, 인지 능력에서 매우 중요하기 때문에, 우울 증상을 완화시키는 α-lactalbumin는 또한 이전에도 연구되어졌다. 우울증을 치료하는 현재 방법은 세로토닌의 재흡수를 방해함으로써 작용하게 된다(순환하는 세로토린을 증가하기 위해서 파괴와 재흡수를 방해한다). 선택적인 세로토닌 재흡수 방해는 동물과 사람 모두에서 우울증을 완화시키는 것으로 밝혀졌다(Vaswani *et al*., 2003). 반대로 트립토판의 감소는 우울증에 민감한 사람에 있어서는 우울증상을 유발하기도 한다. 쥐를 이용한 전임상연구에서 α-lactalbumin가 풍부한 식단은 세로토닌 분비를 촉진시키고, 항불안 및 보상 효과를 보였다(Orosco *et al*., 2004). 그러나 인간에 있어서, 실험실 스트레스 요인에 놓여진 대조구와 우울증에서 회복된 환자들이 20 g의 α-lactalbumin이 함유된 음료수를 섭취한 후 실험적인 스테레스에 반응하여 기분과 코티졸이 약간의 개선을 보였다(Merens *et al*., 2005). α-Lactalbumin의 신속한 처방은 우울증에서 회복된 검체에서 스테레스에 기인한 기분 악화 또는 코티졸 반응을 충분히 막지는 못하였다. 최근 연구에서 우울증에서 회복된 환자에게 α-lactalbumin의 효과를 조사하였는데, 통계적으로 유효할 정도로 기분이 좋아짐이 또한 관찰되었다(Merens *et al*., 2005). 그러나 우울증에서 회복된 사람과 대조구 모두 α-lactalbumin 처방 후 인지능력이 향상됨을 보였다(Booij *et al*., 2006). 최근 Verschoor *et al*.(2010)의 연구에 의하면, 비록 달콤한 음식에 대해 더 낮은 연관성은 높은 특성불안을 가진 사람들에서 관찰되었을지라도, 20 g의 α-lactalbumin이 함유된 음료수를 신속 처방하였을 때 순간적인 스테레스요인 후에 기분과 식욕에 크게 효과를 주지 않았다. 종합해 보면, 식이 트립토판을 통한 5-TH 기능 향상은 아마도 수면, 기분, 인지능력을 향상시킬 수 있으며, 특히 높은 스테레스에 대항하여 취약한 개체에 도움을 줄 것이다. 그러나 정상적인 낙농 유제품에서 발견되는 양보다 더 많은 양의 α-lactalbumin을 섭취하여 임상실험이 진행된 것을 숙지하여야 한다. 정상우유에서는 보통 1리터당 1.2 g의 α-lactalbumin이 발견되는데, 개입연구에서는 일반적으로 20 g의 양으로 사용되어진다(Verschoor *et al*., 2010). 따라서 α-lactalbumin과 연관되어서 기억력과 기분의 임상적인 효과를 알아보기 위해서는 높은 수준의 양으로 연구가 이루어져야 한다.

6. 비타민 B_{12}

낙농 유제품은 비타민 B_{12}의 자연적인 음식 공급원인데, 요구르트 한 컵은 비타민 B_{12} 권장량의 약 25%를 제공하고, 우유 한컵은 약 10%에 해당한다(USDA, 2003). 비타민 B_{12}의 적절한 섭취를 유지하는 것은 건강한 뇌 노화에 매우 중요한데, 이것은AD가 진행되는 위험이 높은 것은 비타민 B_{12} 결핍증과 연관된 역학적인 연구에 의한 것이다(Vogel *et al*., 2009). Wang *et al*.(2001)의 연구는 3년 동안 370명의 노인들을 관찰하였는데, 비타민 B_{12}와 엽산 결핍은 AD로 진행되는 속도가 2배이상 빠르다는 것을 관찰하였다. Nilsson *et al*.(1996)의 연구에 의하면 정신착란과 비정신착란 노인성 치매환자의 69%가 혈청 비타민 B_{12} 수준이 감소됨을 보고하였다. 다른 연구에서 비타민 B_{12}와 엽산을 2개월 처방한 후 초기와 중기의 치매환자들의 간이정신상태검사에서 통계적으로 유효한 수준으로 향상됨을 보였다(Nilsson *et al*., 2001). 불행하게도, 대부분의 역학적인 연구에서는 엽산과 별개로 비타민 B_{12}는 고려되어지지 않았다. 이런 이유로, 치매의 진행시키는 위험에 각각 상대적으로 작용하는 것을 분간하기는 어렵다. 하지만 비타민 B_{12} 결핍과 아미노산 HCy의 축적 간의 관계에 관한 현재 이론적인 이해는 이것이 건강한 뇌를 유지하는데 중요한 역할을 한다고 제안되어지고 있다(Miller, 2003). 비타민 B_{12} 결핍은 아미노산 HCy의 지나친 생성에 기인하여 인지력 감소를 유발하는 것으로 밝혀졌다. 엽산과 함께 비타민 B_{12}는 효소의 공동인자로서 HCy가 다시 메티오닌으로 되돌아가게 한다. 그리고 적절한 양이 없으면 메티오닌-HCy 회로가 방해를 받게 되어서 인지기능에 심각한 영향을 준다(Miller, 2003). 메티오인의 대사작용에 의해서 생성되는 아미노산인 HCy는 AD가 진행되는 위험이 상승할 때 그 자체가 biomaker로서 발견되어졌다(Miller, 2003). HCy는 일반적으로 2가지에서 하나의 방법으로 대사작용되는데, 하나는 재메틸화에 의해서 메티오닌으로 되돌아가는 것이고, 나머지 하나는 trans-황화를 통해서 타우린과 시스테인로 바뀌는 것이다. HCy 신호가 비정상적으로 높으면 이러한 생화학적 과정이 잘 진행되고 있지 않음을 의미한다. 따라서 만약에 충분한 HCy가 다시 메티오닌으로 변환되지 않으면 뇌 기능에 심각한 장애를 야기할 수 있다(Miller, 2003). 메티오닌 회로는 메티오닌을 S-adenosylmethionine를 전환을 포함하고 있는데, 이것은 수초와 같은 단백질와 DNA를 포함한 다수의 물질의 메틸화에 요구되어지는 인체에 있어서 가장 중요한 메틸 공여자로서 역할을 한다. 메틸기를 공여한 후, S-adenosylmethionine는 S-adenosylhomocysteine로 되고, 결국 아데노신을 잃은 후 HCy가 된다. 만약 HCy가 제대로 물질대사가 이루어지 않는다면, 이용할 수 있는 S-adenosylmethionine이 불충분하여 결국에는 메틸화가 방해받게 된다(Miller, 2003). 아밀로이드 전구체 단백질의 유전자는 heavily 메틸화 된다. 감소된 메틸화 반응은 아밀로이드 전구체 단백질의 발현 증가와 Aβ 펩타이드의 세포외 침전을 포함하여

유전자 변형을 아마도 촉진할 것이다(West *et al*., 1995). 더 나아가서, 체내에서 S-adenosylmethionine 뿐만 아니라, HCy 그 자체로서의 축적은 산화스트레스, 신경세포에서 흥분성 독성, DNA 가닥 파괴와 미토콘드리아 막 손상 등을 유발한다(Kruman *et al*., 2000). 또한 과잉의 HCy는 Aβ 독성에 더욱더 민간한 신경세포를 만드는 것이 제기되었다(Ho *et al*., 2001). 혈장 HCy의 총 수준은 나이가 들어가면서 증가하는 것이 밝혀졌는데, 60세 때까지 지속적으로 증가하여 최고조에 이른다(Elias *et al*., 2005). Clarke *et al*.(1998)에 의해서 진행된 조직학적으로 AD 확정된 환자들의 HCy 수준 연구에서 상의 세번째의 HCy 수준이 하의 세 번째보다 무려 AD 위험이 4.5배나 높음을 보여주었다. 8년 동안 1,092명을 조사한 Framingham 연구에서는 높은 HCy 수치는 AD의 위험이 2배 이상 높은 것으로 밝혀졌다(Elias *et al*., 2005). 최근 Haan *et al*.(2007)에 의해서 60세 이상의 멕시칸 미국인 1,779명의 4.5년 이상의 장기간 비교연구에서는 기준점에서 높은 HCy 수치는 치매와 인지 손상의 위험이 무려 2.39배 높은 것으로 보고되었다. HCy의 높은 수치는 recycling cofactor 비타민 B_{12}와 엽산의 낮은 수치가 부수적으로 관찰되었다. Joostene *et al*.(1997)의 연구에서는 집에서 살고 있는 49명의 노인이 포함된 52명의 AD환자들과 병원에 있지만 치매가 아닌 50명과 비교하였는데, AD 환자들은 가장 높은 HCy 수치와 가장 낮은 비타민 B_{12} 수치를 보였다. 따라서 뇌가 산화 손상과 세포소멸에 더욱더 민감해지는 것이 없이, HCy의 적절한 물질대사를 유지하기 위해서 가장 중요한 비타민으로서 비타민 B_{12}라는 것은 관련성이 다소 멀다. 비타민 B_{12}의 가장 중요한 식이 공급원으로서는 낙농 유제품인데, 특히 노화과정 중에 적절한 HCy 물질대사를 보장해주는 가장 중요한 역할과 관련되어 있다(Camfield *et al*., 2011).

결 론

정상적인 ARCD와 치매를 예방하거나 또는 완화함에 있어서 낙농 유제품의 사용에 관한 많은 관심이 증가하고 있다. 낙농 유제품에 존재하는 많은 성분들은 노화 및 치매와 연관된 생리학적인 요인들에 상당한 영향을 줄 것이다(Fig. 3). 인지 기능에 영향을 주는 다른 식이 개입과 함께, 낙농 신경인지에 있어서 유제품의 효과는 개별적인 차이에 따라 조절될 것이다. 비록 이러한 것들에 관해서 연구가 잘 안되어 있지만, 이들 중에 어떤 것은 아마도 유당불내증과 같은 유제품에 특수한 경우일 것이다. 특히 저지방 유제품의 섭취는 신진대사장애의 발생을 낮추고, 포도당 조절을 향상하여 인지에 긍정적인 효과를 주고, 유청단백질과 칼슘의 영향으로 체중조절에도 효과가 있었다. 포화지방과 관련하여 건강 위함을 감소하기 위해서는, 고지방 낙농제품보다 우선적으로 저지방

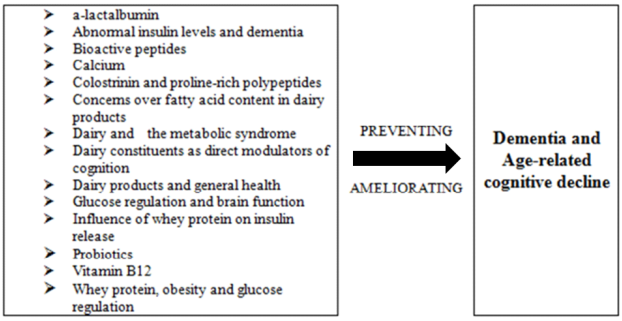

Fig. 3. The interaction between the milk-derived components and the prevention and amelioration of dementia and age-related cognitive decline (Korhonen, 2009; Camfield *et al*., 2011; Artym and Zimecki, 2013).

낙농제품을 정규 식단의 한 부분으로 섭취되는 것이 권장되어진다. 낙농 유제품에서 기원하는 많은 생리활성 펩타이드는 심혈관 기능에 긍정적인 효과뿐만 아니라, 항산화와 항염증 성질에도 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 그러나 이들 펩타이드의 자연적인 농도는 상대적으로 낮고, 이들 유효적인 펩타이드의 더 많은 분리와 더 높은 농축에 관한 더 많은 연구가 현재 절실히 요구되고 있다. 낙농 유제품에서 형성되는 CLN은 산화 스트레스를 감소와 염증를 감소하는 효과적인 작용을 하고, 경미한 AD 환자에게 치료에 효과가 있는 것으로 보여졌다. 유청단백질로부터 얻어진 α-lactalbumin은 세로토닌의 수치를 증가하는데 유익하게 작용하며, 또한 수면, 기분, 인지 특히 스트레스에 민감한 사람에 있어서 잠재적인 유익한 효과를 가지는 것으로 예비결과에서 보였다. 그러나 정상 우유에서 발견되는 α-lactalbumin의 양은 임상적으로 유의적인 효과를 얻기 위해서는 불충분하기에 이런 이유로 농축되어야 한다. 가장 중요한 식이 구성성분은 비타민 B_{12}인데, 효과적인 HCy 물질대사를 위해서는 요구되어지고, 식이 중에서 낙농 유제품을 통해서 대부분의 비타민 B_{12}가 공급된다. 또한 낙농 유제품은 식이 칼슘의 주요 공급원이며, 칼슘 섭취는 낮은 비만 비율과 낮은 혈청 콜레스테롤 수치와 연관이 되어 있다. 그러나 칼슘 섭취가 증가되면 아마도 혈관 석회화가 증가되는 것도 연관이 있을 것이다. 또한 Probiotics는 전염증성 사이토카인을 완화하는 역할뿐만 아니라, 뇌 파생 향신경성 인자와 트립토판 수치를 증가함으로써 신경인지 건강에 유효한 효과를 주는 것이 발견되었다. 결론적으로 균형된 식단의 한 부분으로써 저지방 유제품의 정기적인 섭취는 노화에 있어서 신경인지 건강에 많은 긍정적인 효과를 줄 것으로 사료된다.

요 약

노인 관련 인지 감소(ARCD)와 치매는 인구 고령화로의 인

구에 관한 관심의 증가이다. 최근 몇 년간 ARCD와 치매를 예방할 수 있을지 효과적인 식이에 중점을 두고 상당한 연구가 집중적으로 진행되었다. 반면에 다양한 유제품이 대사 증후군, 심혈관 건강과 같은 생리적 건강에 효과를 주는 연구가 일부 진행되었다. 따라서 향후에는 유제품이 노화 과정 중에 건강한 뇌 기능을 증진시킬 수 있는 연구가 현재 절실히 필요한 상황이다. 현재 이 총설논문에서는 대사 증후군과 포도당 조절에 유제품의 긍정적인 효과와 신경인지 건강에 영향에 대한 것도 고려되었다. 특히, 낙농 성분들, 유제품, 우유, 치즈, 요구르트, probiotics, 유청단백질, α-락트알부민, 칼슘, 비타민 B_{12}, 생리활성 펩티드와 colostrinin(CLN) 등이 인지에 미차는 영향들에 관해서 다양한 문헌들이 수집되고 정리되었다. 또한 인지, 인지 감소, 치매, 알츠하이머 병, 대사 증후군, 당뇨인슐린 저항성, 포도당 조절 등은 인지와 건강사이에서 유제품의 역할을 집중 조사하였다. 낙농 유제품에서 발견되는 SFA와 다른 지방산도 정리되었다. 생리활성 펩티드, CLN과 proline이 풍부한 폴리펩타이드, α-락트알부민, 비타민 B_{12}, 칼슘과 probiotic과 연관하여 뇌의 신경인지에 긍정적인 효과 등에 관해서 조사되었다. 따라서 이러한 유익한 효과를 주는 물질의 추출과 정제에 관해서도 많은 관심과 연구가 요구되어진다. 일반적으로 균형된 식사를 정기적으로 섭취할 경우, 저지방 유제품은 노화과정 중에 신경인지 건강에 유익한 효과를 가지는 것으로 밝혀지고 있다. 따라서 이러한 연구 결과를 기반으로 우유의 이용가능성을 더욱더 확대할 수 있는 관련 연구가 향후 집중적이며 지속적으로 진행되어야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIP) (No. 2015R1A2A2A05001288).

Disclaimer: The views expressed herein do not necessarily reflect those of the US Food and Drug Administration or the US Department of Health and Human Services.

참고문헌

1. Aro, A., Antoine, J. M., Pizzoferrato, L., Reykdal, O. and van Poppel, G. 1998. Trans fatty acids in dairy and meat products from 14 European countries: The TRANSFAIR study. J. Food Compost. Anal. 11:150-160.
2. Artym, J. and Zimecki, M. 2013. Milk-derived proteins and peptides in clinical trials. Hig. Med. Dosw. 67:800-816.
3. Astrup, A., Chaput, J. P., Gilbert, J. A. and Lorenzen, J. K. 2010. Dairy beverages and energy balance. Physiol. Behav. 100:67-75.
4. Awad, N., Gagnon, M., Desrochers, A., Tsiakas, M. and Messier, C. 2002. Impact of peripheral glucoregulation on memory. Behav. Neurosci. 116:691-702.
5. Belobrajdic, D., McIntosh, G. and Owens, J. 2004. A high-wheyprotein diet reduces body weight gain and alters insulin sensitivity relative to red meat in Wistar rats. J. Nutr. 134: 1454-1458.
6. Benton, D., Williams, C. and Brown, A. 2007. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. Eur. J. Clin. Nutr. 61:355-361.
7. Berner, L. A. 1993. Roundtable discussion on milkfat, dairy foods, and coronary heart disease risk. J. Nutr. 123:1175-1184.
8. Bilikiewicz, A. and Gaus, W. 2004. Colostrinin (a naturally occuring, proline-rich, polypeptide mixture) in the treatment of Alzheimer's disease. J. Alzheimer's Dis. 6:17-26.
9. Boldogh, I. and Kruzel, M. L. 2008. Colostrinin™: An oxidative stress modulator for prevention and treatment of age-related disorders. J. Alzheimer's Dis. 13:303-321.
10. Bolland, M. J., Barber, P. A., Doughty, R. N., Mason, B., Horne, A., Ames, R., Gamble, G. D., Grey, A. and Reid, I. R. (2008) Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: Randomised controlled trial. BMJ 336:262-266.
11. Booij, L., Merens, W., Markus, C. and Van der Does, A. J. W. 2006. Diet rich in alpha-lactalbumin improves memory in unmedicated recovered depressed patients and matched controls. J. Psychopharmacol. 20:526-535.
12. Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K. and Arrighi, H. M. 2007. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia 3:186-191.
13. Butt, H., Dunstan, R., McGregor, N. and Roberts, T. K. 2001. Bacterial colonosis in patients with persistent fatigue. In Proceedings of the AHMF International Clinical and Scientific Conference, Sydney, Australia.
14. Calabrese, V., Mancuso, C., Calvani, M., Rizzarelli, E., Butterfield, D. A. and Stella, A. M. 2007. Nitric oxide in the central nervous system: Neuroprotection versus neurotoxicity. Nat. Rev. Neurosci. 8:766-775.
15. Camfield, D. A., Owen, L., Scholey, A. B., Pipingas, A. and Stough, C. 2011. Dairy constituents and neurognitive

health in ageing. British J. Nutr. 106:159-174.

16. Chardigny, J. M., Destaillats, F., Malpuech-Brugere, C., Moulin, J., Bauman, D. E., Lock, A. L., Barbano, D. M., Mensink, R. P., Bezelgues, J. B. and Chaumont, P. 2008. Do trans fatty acids from industrially produced sources and from natural sources have the same effect on cardiovascular disease risk factors in healthy subjects? Results of the trans Fatty Acids Collaboration (TRANSFACT) study. Am. J. Clin. Nutr. 87:558-566.
17. Chatterton, D. E. W., Smithers, G., Roupas, P. and Brodkorb, A. 2006. Bioactivity of beta-lactoglobulin and alpha-lactalbumin - technological implications for processing. Int. Dairy J. 16:1229-1240.
18. Clarke, R., Smith, A. D., Jobst, K. A., Refsum, H., Sutton, L. and Ueland, P. M. 1998. Folate, vitamin B_{12}, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. Arch Neurol 55:1449-1455.
19. Craft, S., Murphy, C. and Wemstrom, J. 1994. Glucose effects on complex memory and nonmemory tasks: the influence of age, sex, and glucoregulatory response. Psychobiology (Austin, TX) 22:95-105.
20. Craft, S., Newcomer, J., Kanne, S., Dagogo-Jack, S., Cryer, P., Sheline, Y., Luby, J., Dagogo-Jack, A. and Alderson, A. 1996. Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging. 17: 123-130.
21. Daly, R., Ebeling, P., Khan, B. and Nowson, C. 2009. Effect of calcium-vitamin D_3 fortified milk on abdominal aortic calcification in older men: retrospective analysis of a 2-year randomized controlled trial. J. Bone Miner. Res. 25 suppl 1:S65.
22. Daniel, H., Vohwinkel, M. and Rehner, G. 1990. Effect of casein and β-casomorphins on gastrointestinal motility in rats. J. Nutr. 120:252-257.
23. Del Prato, S., Leonetti, F., Simonson, D. C., Sheehan, P., Matsuda, M. and DeFronzo, R. A. 1994. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. Diabetologia 37: 1025-1035.
24. Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Bienenstock, J. and Dinan, T. G. 2008. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. J. Psychiatr. Res. 43:164-174.
25. Ditscheid, B., Keller, S. and Jahreis, G. 2005. Cholesterol metabolism is affected by calcium phosphate supplementation in humans. J. Nutr. 135:1678-1682.
26. Donkor, O. N., Henriksson, A., Vasiljevic, T. and Shah, N. P. 2007. Proteolytic activity of dairy lactic acid bacteria and probiotics as determinant of growth and *in vitro* angiotensin-converting enzyme inhibitory activity in fermented milk. Lait. 87:21-38.
27. Donohoe, R. and Benton, D. 1999. Cognitive functioning is susceptible to the level of blood glucose. Psychopharmacology 145:378-385.
28. Donohoe, R. and Benton, D. 2000. Glucose tolerance predicts performance on tests of memory and cognition Physiol. Behav. 71:395-401.
29. Elias, M. F., Sullivan, L. M., D'Agostino, R. B., Elias, P. K., Jacques, P. F., Selhub, J., Seshadri, S., Au, R., Beiser, A. and Wolf, P. A. 2005. Homocysteine and cognitive performance in the Framingham Offspring Study: Age is important. Am. J. Epidemiol. 162:644-653.
30. Elwood, P. C., Pickering, J. E., Givens, D. I. and Gallacher, J. E. 2010. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. Lipids 45:925-939.
31. Esmaillzadeh, A. and Azadbakht, L. 2010. Dairy consumption and circulating levels of inflammatory markers among Iranian women. Public Health Nutr. 13:1395-1402.
32. Fishel, M. A., Watson, G. S., Montine, T. J., Wang, Q., Green, P. S., Kulstad, J. J., Cook, D. G., Peskind, E. R., Baker, L. D., Goldgaber, D., Nie, W., Asthana, S., Plymate, S. R., Schwartz, M. W. and Craft, S. 2005. Hyperinsulinemia provokes synchronous increases in central inflammation and β-amyloid in normal adults. Arch. Neurol. 62:1539-1544.
33. Fjell, A. M. and Walhovd, K. B. 2010. Structural brain changes in aging: Courses, causes and cognitive consequences. Rev. Neurosci. 21:187-221.
34. Fonseca, V. 2003. Clinical significance of targeting postprandial and fasting hyperglycemia in managing type 2 diabetes mellitus. Curr. Med. Res. Opin. 19:635-641.
35. Frid, A. H., Nilsson, M., Holst, J. J. and Bjorck, I. M. E. 2005. Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. Am. J. Clin. Nutr. 82:69-75.
36. Gao, X., Wilde, P. E., Lichtenstein, A. H. and Tucker, K. L. 2006. Meeting adequate intake for dietary calcium without dairy foods in adolescents aged 9 to 18 years (National Health

and Nutrition Examination Survey 2001-2002). J. Am. Diet Assoc. 106:1759-1765.

37. Gasparini, L., Gouras, G. K., Wang, R., Gross, R. S., Beal, M. F., Greengard, P. and Xu, H. 2001. Stimulation of b-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal β-amyloid and requires mitogenactivated protein kinase signaling. J. Neurosci. 21:2561-2570.
38. Givens, D. I. 2008. Session 4: challenges facing the food industry in innovating for health impact on CVD risk of modifying milk fat to decrease intake of SFA and increase intake of *cis*-MUFA. Proc. Nutr. Soc. 67:419-427.
39. Givens, D. I. 2010. Milk and meat in our diet: good or bad for health? Animal. 4:1941-1952.
40. Gladkevich, A., Bosker, F., Korf, J., Yenkoyan, K., Vahradyan, H. and Aghajanov, M. 2007. Proline-rich polypeptides in Alzheimer's disease and neurodegenerative disorders – therapeutic potential or a mirage? Prog Neuropsychopharmacology Biol. Psychiatry 31:1347-1355.
41. Goff, D. 2009. Dairy chemistry and physics. Dairy Sci. Technol. http://www.foodsci.uoguelph.ca/dairyedu/chem.html (assessed 19 August 2015).
42. Greenwood, C. and Winocur, G. 1996. Cognitive impairment in rats fed high-fat diets: A specific effect of saturated fatty-acid intake. Behav. Neurosci. 110:451-458.
43. Greenwood, C. and Winocur, G. 2001. Glucose treatment reduces memory deficits in young adult rats fed high-fat diets. Neurobiol. Learn Mem. 75:179-189.
44. Grundy, S. M., Brewer, H. B. Jr, Cleeman, J. I., Smith, S. C. Jr and Lenfant, C. 2004. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation 109:433-438.
45. Haan, M. N., Miller, J. W., Aiello, A. E., Whitmer, R. A., Jagust, W. J., Mungas, D. M., Allen, L. H. and Green, R. 2007. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: Results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. Am. J. Clin. Nutr. 85: 511-517.
46. Haque, E., Chand, R. and Kapila, S. 2009. Biofunctional properties of bioactive peptides of milk origin. Food Rev. Int. 25:28-43.
47. Hatakeyama, E., Yamaguchi, M. and Muramoto, K. 2003. Modulating effects of soy protein isolate and soy protein hydrolysate on human brain function. Soy Protein Res. Jpn. 6:147-152.
48. Hays, N. P., Kim, H., Wells, A. M., Kajkenova, O. and Evans, W. J. 2009. Effects of whey and fortified collagen hydrolysate protein supplements on nitrogen balance and body composition in older women. J. Am. Diet Assoc. 109:1082-1087.
49. Heine, W., Radke, M., Wutzke, K., Peters, E. and Kundt. G. 1996. Lactalbumin enriched low-protein infant formulas: A comparison to breast milk feeding. Acta. Paediatrica 85: 1024-1028.
50. Hemond, P. and Jaffe, D. B. 2005. Caloric restriction prevents aging-associated changes in spike-mediated Ca2þ accumulation and the slow afterhyperpolarization in hippocampal CA1 pyramidal neurons. Neuroscience 135:413-420.
51. Henderson, L., Gregory, J., Irving, K. and Swan, G. 2003. National diet and nutrition survey: Adults aged 19 to 64 years. volume 2: Energy, protein, carbohydrate, fat and alcohol intake. London: The Stationery Office.
52. Ho, P. I., Collins, S. C., Dhitavat, S., Ortiz, D., Ashline, D., Rogers, E. and Shea, T. B. 2001. Homocysteine potentiates beta-amyloid neurotoxicity: Role of oxidative stress. J. Neurochem. 78:249-253.
53. Hoyer, S. 2002. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). A minireview. J. Neural Transm. 109:991-1002.
54. Hu, F. B., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Ascherio, A., Colditz, G. A., Speizer, F. E., Hennekens, C. H. and Willett, W. C. 1999. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. Am. J. Clin. Nutr. 70:1001-1008.
55. Hultsch, D. F., MacDonald, S. W. S. and Dixon, R. A. 2002. Variability in reaction time performance of younger and older adults. J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci. 57: M228-M235.
56. Huncharek, M., Muscat, J. and Kupelnick, B. 2009. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: A meta-analysis of 26 335 cases from 60 observational studies. Nutr. Cancer 61:47-69.
57. Jacobs, B. L., Van Praag, H. and Gage, F. H. 2000. Adult brain neurogenesis and psychiatry: A novel theory of depression. Mol. Psychiatr. 5:262-269.
58. Joosten, E., Lesaffre, E., Riezler, R., Ghekiere, V., Dereymaeker, L., Pelemans, W. and Dejaeger, E. 1997. Is metabolic evidence for vitamin B-12 and folate deficiency more frequent in elderly patients with Alzheimer's disease? J. Gerontol. A.

Biol. Sci. Med. Sci. 52:M76-M79.
59. Kaplan, R., Greenwood, C., Winocur, G. and Wolever, T. 2000. Cognitive performance is associated with glucose regulation in healthy elderly persons and can be enhanced with glucose and dietary carbohydrates. Am. J. Clin. Nutr. 72:825-836.
60. Kidd, P. M. 2008. Alzheimer's disease, amnestic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention. Altern. Med. Rev. 13:85-115.
61. Kitts, D. D. and Weiler, K. 2003. Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocess used in isolation and recovery. Curr. Pharm. Des. 9:1309-1323.
62. Kopp-Hoolihan, L. 2001. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: A review. J. Am. Diet Assoc. 101:229-241.
63. Korhonen, H. 2009. Milk-derived bioactive peptides: From science to applications. J. Funct. Foods 1:177-187.
64. Korhonen, H. and Pihlanto, A. 2006. Bioactive peptides: production and functionality. Int. Dairy J. 16:945-960.
65. Korhonen, H. and Pihlanto, A. 2007. Technological options for the production of health-promoting proteins and peptides derived from milk and colostrum. Curr. Pharm. Des. 13: 829-843.
66. Kramer, A. F., Fabiani, M. and Colcombe, S. J. 2006. Contributions of cognitive neuroscience to the understanding of behaviour and aging. In Handbook of the psychology of aging, pp. 57-83 [JE Birren and KW Schaie, editors]. Burlington, MA: Elsevier Academic Press.
67. Kruman, I. I., Culmsee, C., Chan, S. L., Kruman, Y., Guo, Z., Penix, L. and Mattson, M. P. 2000. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. J. Neurosci. 20:6920-6926.
68. Kruzel, M. L., Polanowski, A., Wilusz, T., Sokolowska, A., Pacewicz, M., Bednarz, R. and Georgiades, J. A. 2004. The alcohol-induced conformational changes in casein micelles: A new challenge for the purification of colostrinin. The Protein J. 23:127-1333.
69. Lamport, D. J., Lawton, C. L., Mansfield, M. W. and Dye, L. 2009. Impairments in glucose tolerance can have a negative impact on cognitive function: A systematic research review. Neurosci. Biobehav. Rev. 33:394-413.
70. Leszek, J., Inglot, A. D., Janusz, M., Byczkiewicz, F., Kiejna, A., Georgiades, J. and Lisowski, J. 1999. Colostrininw: a proline-rich polypeptide (PRP) complex isolated from ovine colostrum for treatment of Alzheimer's disease. A double-blind, placebo-controlled study. Arch. Immunol. Ther. Exp. 47:377-385.
71. Logan, A. and Katzman, M. 2005. Major depressive disorder: Probiotics may be an adjuvant therapy. Med. Hypotheses 64:533-538.
72. Major, G. C., Chaput, J. P., Ledoux, M., St-Pierre, S., Anderson, G. H., Zemel, M. B. and Tremblay, A. 2008. Recent developments in calcium-related obesity research. Obes. Rev. 9:428-445.
73. Markus, C., Jonkman, L., Lammers, J., Deutz, N. E. P., Messer, M. H. and Rigtering, N. 2005. Evening intake of alpha-lactalbumin increases plasma tryptophan availability and improves morning alertness and brain measures of attention. Am. J. Clin. Nutr. 81:1026-1033.
74. Markus, C., Olivier, B., Panhuysen, G., Van Der Gugten, J., Alles, M. S., Tuiten, A., Westenberg, H. G., Fekkes, D., Koppeschaar, H. F. and de Haan, E. E. 2000. The bovine protein alpha-lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress. Am. J. Clin. Nutr. 71:1536-1544.
75. Markus, C. R., Olivier, B. and De Haan, E. H. F. 2002. Whey protein rich in alpha-lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects. Am. J. Clin. Nutr. 75:1051-1056.
76. McKeown, N. M., Meigs, J. B., Liu, S., Saltzman, E., Wilson, P. W. and Jacques, P. F. 2004. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham offspring cohort. Diabetes Care 27:538-546.
77. Merens, W., Booij, L., Markus, R., Zitman, F. G., Onkenhout, W. and Does, A. J. 2005 The effects of a diet enriched with alpha-lactalbumin on mood and cortisol response in unmedicated recovered depressed subjects and controls. Br. J. Nutr. 94:415-422.
78. Messier, C., Tsiakas, M., Gagnon, M. and Knott, V. 2003. Effect of age and glucoregulation on cognitive performance. Neurobiol. Aging 24:985-1003.
79. Miller, A. L. 2003. The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. Altern. Med. Rev. 8:7-19.
80. Minet-Ringuet, J., Le Ruyet, P., Tome, D. and Even, P. C.

2004. A tryptophan-rich protein diet efficiently restores sleep after food deprivation in the rat. Behav. Brain Res. 152:335-340.

81. Mishra, S. and Palanivelu, K. 2008. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: an overview. Ann. Indian Acad. Neurol. 11:13-19.
82. Mizushima, S., Ohshige, K., Watanabe, J., Kimura, M., Kadowaki, T., Nakamura, Y., Tochikubo, O. and Ueshima, H. 2004 Randomized controlled trial of sour milk on blood pressure in borderline hypertensive men. Am. J. Hypertens 17:701-706.
83. Murray, B. A. and FitzGerald, R. J. 2007 Angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins: Biochemistry, bioactivity and production. Curr. Pharm. Des. 13:773-791.
84. Nakamura, H., Iwamoto, M., Ogata, T., Washida, K., Sekine, K., Takase, M., Park, B. J., Morikawa, T. and Miyazaki, Y. 2008. Effects of milk casein-derived peptides on absolute oxyhaemoglobin concentrations in the prefrontal area and on work efficiency after mental stress loading in male students. J. Int. Med. Res. 36:638-647.
85. Nilsson, K., Gustafson, L. and Hultberg, B. 2001. Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. Int. J. Geriatr. Psychiatry 16:609-614.
86. Nilsson, K., Gustafson, L., Faldt, R., Andersson, A., Brattström, L., Lindgren, A., Israelsson, B. and Hultberg, B. 1996. Hyperhomocysteinaemia - a common finding in a psychogeriatric population. Eur. J. Clin. Invest. 26:853-859.
87. Nilsson, M., Holst, J. J. and Bjorck, I. M. E. 2007. Metabolic effects of amino acid mixtures and whey protein in healthy subjects: Atudies using glucose-equivalent drinks. Am. J. Clin. Nutr. 85:996-1004.
88. O'Rourke, R. W. 2009. Molecular mechanisms of obesity and diabetes: At the intersection of weight regulation, inflammation, and glucose homeostasis. World J. Surg. 33: 2007-2013.
89. Orosco, M., Rouch, C., Beslot, F., Feurte, S., Regnault, A. and Dauge, V. 2004. Alphalactalbumin-enriched diets enhance serotonin release and induce anxiolytic and rewarding effects in the rat. Behav. Brain Res. 148:1-10.
90. Panza, F., Solfrizzi, V., Colacicco, A. M., D'Introno, A., Capurso, C., Torres, F., Del Parigi, A., Capurso, S. and Capurso, A. 2004. Mediterranean diet and cognitive decline. Health Nutr. 7:959-963.
91. Payne, M. E., Anderson, J. J. B. and Steffens, D. C. 2008. Calcium and vitamin D intakes may be positively associated with brain lesions in depressed and nondepressed elders. Nutr. Res. 28:285-292.
92. Pfeuffer, M. and Schrezenmeir, J. 2007. Milk and the metabolic syndrome. Obes. Rev. 8:109-118.
93. Pihlanto, A. 2006. Antioxidative peptides derived from milk proteins. Int. Dairy J. 16:1306-1314.
94. Popik, P., Bobula, B., Janusz, M., Lisowski, J. and Vetulani, J. 1999. Colostrinin, a polypeptide isolated from early milk, facilitates learning and memory in rats. Pharmacol. Biochem. Behav. 64:183-189.
95. Qiu, W. Q., Walsh, D. M., Ye, Z., Vekrellis, K., Zhang, J., Podlisny, M. B., Rosner, M. R., Safavi, A., Hersh, L. B. and Selkoe, D. J. 1998. Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid b-protein by degradation. J. Biol. Chem. 273:32730-32738.
96. Raina, P., Santaguida, P., Ismaila, A., Patterson, C., Cowan, D., Levine, M., Booker, L. and Oremus, M. 2008. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: Evidence review for a clinical practice guideline. Ann. Intern. Med. 148:379-397.
97. Sabayan, B., Foroughinia, F., Mowla, A. and Borhanihaghighi, A. 2008. Role of insulin metabolism disturbances in the development of Alzheimer disease: Mini review. Am. J. Alzheimer's Dis. Other Demen. 23:192-199.
98. Saito, T., Nakamura, T., Kitazawa, H., Kawai, Y. and Itoh, T. 2000. Isolation and structural analysis of antihypertensive peptides that exist naturally in Gouda cheese. J. Dairy Sci. 83:1434-1440.
99. Schmitt, J., Jorissen, B., Dye, L., Markus, C. R., Deutz, N. E. and Riedel, W. J. 2005. Memory function in women with premenstrual complaints and the effect of serotonergic stimulation by acute administration of an alpha-lactalbumin protein. J. Psychopharmacol. 19:375-384.
100. Seppo, L., Kerojoki, O., Suomalainen, T. and Korpela, R. 2002. The effect of a *Lactobacillus helveticus* LBK-16 H fermented milk on hypertension - a pilot study on humans. Milchwissenschaft 57:124-127.
101. Smacchi, E. and Gobbetti, M. 1998. Peptides from several Italian cheeses inhibitory to proteolytic enzymes of lactic acid bacteria, *Pseudomonas fluorescens* ATCC 948 and to the angiotensin I-converting enzyme. Enzyme Microb. Technol.

22:687-694.

102. Smith, I. F., Hitt, B., Green, K. N., Oddo, S. and LaFerla, F. M. 2005. Enhanced caffeineinduced Ca2þ release in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. J. Neurochem. 94:1711-1718.
103. Smith, P. J. and Blumenthal, J. A. 2010. Diet and neurocognition: Review of evidence and methodological considerations. Curr. Aging. Sci. 3:57-66.
104. Storlien, L., Higgins, J., Thomas, T., Brown, M., Wang, H. Q., Wang, X. F. and Else, P. 2007. Diet composition and insulin action in animal models. Br. J. Nutr. 83: Suppl. 1, S85-S90.
105. Stutzmann, G. E., Smith, I., Caccamo, A., Oddo, S., Laferla, F. M. and Parker. I. 2006. Enhanced ryanodine receptor recruitment contributes to Ca2þ disruptions in young, adult, and aged Alzheimer's disease mice. J. Neurosci. 26:5180-5189.
106. Teschemacher, H., Koch, G. and Brantl, V. 1997. Milk proteinderived opioid receptor ligands. Biopolymers 43: 99-117.
107. Thibault, O., Gant, J. C. and Landfield, W. 2007. Expansion of the calcium hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease: Minding the store. Aging Cell 6:307-317.
108. Tidona, F., Criscione, A., Guastella, A. M., Zuccaro, A., Bordonaro, S. and Marletta, D. 2009. Peptidi bioattivi nei prodotti lattiero-caseari (Bioactive peptides in dairy products). Ital. J. Anim. Sci. 8:315-340.
109. Toledo, E., Delgado-Rodrı´guez, M., Estruch, R., Salas-Salvado, J., Corella, D., Gomez-Gracia, E., Fiol, M., Lamuela-Raventos, R. M., Schroder, H., Aros, F., Ros, E., Ruız-Gutie rrez, V., Lapetra, J., Conde-Herrera, M., Saez, G., Vinyoles, E. and Martınez-Gonzalez, M. A. 2009. Low-fat dairy products and blood pressure: Follow-up of 2290 older persons at high cardiovascular risk participating in the PREDIMED study. Br. J. Nutr. 101:59-67.
110. United Nations. 2009. World population prospects: The 2008 revision, highlights, working paper. no. ESA/P/WP. 210. New York: Department of Economic and Social Affairs Population Division.
111. United States Department of Agriculture. 2003. USDA nutrient database for standard reference, release 16. Nutrient Data Laboratory Home Page.
112. United States Department of Health and Human Services (DHHS) and Department of Agriculture. 2005. Dietary guidelines for Americans, 6th ed. Washington, DC: US Government. http://www.health.gov/dietaryguidelines.
113. Van Der Pols, J. C., Gunnell, D., Williams, G. M., Holly, J. M., Bain, C. and Martin, R. M. 2009. Childhood dairy and calcium intake and cardiovascular mortality in adulthood: 65-year follow-up of the Boyd Orr cohort. Heart 95:1600-1606.
114. Van der Schyf, C. J., Gal, S., Geldenhuys, W. J. and Youdim, M. B. 2006. Multifunctional neuroprotective drugs targeting monoamine oxidase inhibition, iron chelation, adenosine receptors, and cholinergic and glutamatergic action for neurodegenerative diseases. Expert. Opin. Investig. Drugs. 15:873-886.
115. Van Meijl, L. E. C. and Mensink, R. P. 2010. Low-fat dairy consumption reduces systolic blood pressure, but does not improve other metabolic risk parameters in overweight and obese subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis (Epublication ahead of print version 11 February 2010).
116. Van Meijl, L. E. C., Vrolix, R. and Mensink, R. P. 2008. Dairy product consumption and the metabolic syndrome. Nutr. Res. Rev. 21:148-157.
117. Vaswani, M., Linda, F. and Ramesh, S. 2003. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: A comprehensive review. Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry 27:85-102.
118. Verschoor, E., Finlayson, G., Blundell, J., Markus, C. R. and King, N. A. 2010. Effects of an acute alpha-lactalbumin manipulation on mood and food hedonics in high- and low-trait anxiety individuals. Br. J. Nutr. 104:595-602.
119. Vogel, T., Dali-Youcef, N., Kaltenbach, G. and Andres, E. 2009. Homocysteine, vitamin B_{12}, folate and cognitive functions: A systematic and critical review of the literature. Int. J. Clin. Practice 63:1061-1067.
120. Wang, B. S., Wang, H., Wei, Z. H., Song, Y. Y., Zhang, L. and Chen, H. Z. 2009. Efficacy and safety of natural acetylcholinesterase inhibitor huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease: An updated meta-analysis. J. Neural Transm. 116:457-465.
121. Wang, H. X., Wahlin, A., Basun, H., Fastbom, J., Winblad, B. and Fratiglioni, L. 2001. Vitamin B_{12} and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. Neurology 56:1188-1194.
122. Weaver, C. M. 2010. Role of dairy beverages in the diet. Physiol. Behav. 100:63-66.

123. West, R. L., Lee, J. M. and Maroun, L. E. 1995. Hypomethylation of the amyloid precursor protein gene in the brain of an Alzheimer's disease patient. J. Mol. Neurosci. 6:141-146.
124. Westerterp-Plantenga, M. S., Nieuwenhuizen, A., Tome, D., Soenen, S. and Westerterp, K. R. 2009. Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. Annu. Rev. Nutr. 29:21-41.
125. Williamson, M. P. 1994. The structure and function of proline-rich regions in proteins. Biochem. J. 297:249-260.
126. Yaffe, K. 2007. Metabolic syndrome and cognitive decline. Curr. Alzheimer Res. 4:123-126.
127. Yaffe, K., Blackwell, T., Whitmer, R. A., Krueger, K. and Barrett Connor, E. 2006. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. J. Nutr. Health Aging 10:292-295.
128. Yaffe, K., Kanaya, A., Lindquist, K., Simonsick, E. M., Harris, T., Shorr, R. I., Tylavsky, F. A. and Newman, A. B. 2004. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. J. Am. Med. Assoc. 292:2237-2242.
129. Yamada, M., Kasagi, F., Sasaki, H., Masunari, N., Mimori, Y. and Suzuki, G. 2003. Association between dementia and midlife risk factors: The radiation effects research foundation adult health study. J. Am. Geriatr. Soc. 51: 410-414.
130. Zabłocka, A., Janusz, M., Macała, J. and Lisowski, J. 2005. A proline-rich polypeptide complex and its nonapeptide fragment inhibit nitric oxide production induced in mice. Regul. Peptides 125:35-39.
131. Zemel, M. B. 2009. Proposed role of calcium and dairy food components in weight management and metabolic health. Phys. Sportsmed. 37:29-39.
132. Zemel, M. B., Sun, X., Sobhani, T. and Wilson, B. 2010. Effects of dairy compared with soy on oxidative and inflammatory stress in overweight and obese subjects. Am. J. Clin. Nutr. 91:16-22.
133. Zock, P. L. 2006. Health problems associated with saturated and trans fatty acids intake. In Improving the fat content of foods, pp. 3-24 [C Williams and J Buttriss, editors]. Boca Raton, FL: CRC Press.
134. Zommara, M. A., Toubo, H. and Imaizumi, K. 2002. Supplementing bovine milk immunoglobulin G prevents rats fed on a vitamin E-deficient diet from developing peroxidation stress. Ann. Nutr. Metab. 46:97-102.

Received 27 August, 2015
Revised 2 September, 2015
Accepted 10 September, 2015