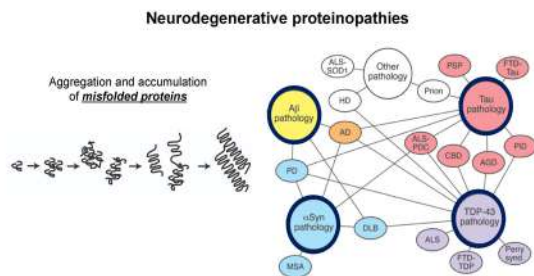


광교참좋은병원, 신경과

What to eat for dementia

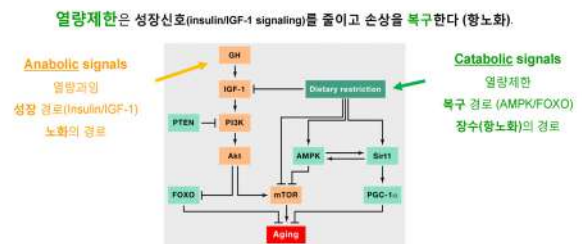
Changseon Lee, MD

Department of Neurology, Charm & Good hospital



이러한 독성 단백질의 축적은 나이가 들수록 증가하는 것으로 알려져 있는데, 이는 개체의 생물학적 노화 속도와 관련되어 있을 것으로 이야기되고 있습니다.

Todd E. Golde / The Journal of Clinical Investigation 123(5) 2013

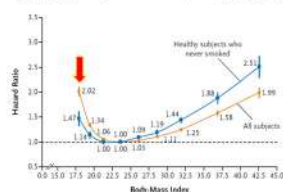


노화될수록 노화라고 알려진 기원의 방법들은 비정상적인 단백질을 제거하고 그 축적을 억제합니다. 따라서 퇴행성 뇌질환들의 병리적 진행을 늦출 수 있는 새로운 수단이 될 수 있습니다.

노화를 늦춰서 질병의 진행도 늦추는 접근 방식입니다.

Guido Kroemer / Cell 2013 Jun 6; 153(6):1194-1217

체질량지수 Body-Mass Index(BMI)와 사망률의 관계



- 19개의 전향적 연구를 종합 : 총 146만명 성인(19~84세)을 평균 10년간 추적한 결과

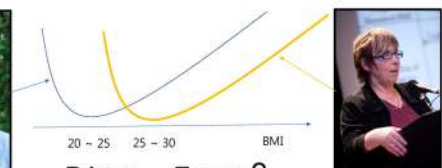
첫 번째로, 노화를 늦추기 위해 열량섭취를 줄이면 **체중감소**가 뒤따른다는 것입니다. 체질량지수(BMI)가 20 이하로 감소하기 시작하면, 그 반대의 경우에 비해 **'사망률은 급격히 증가'**합니다.

Walter Willet / NEJM 2010;363:2211-9

비만의 역설 Obesity paradox



Walter Willet



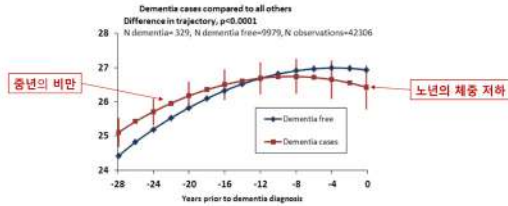
Katherine Flegal

Bias vs True?

최근에는 한발 더 나아가, '비만의 역설' 주장도 대두되고 있습니다.
따라서, 체중 감소는 더욱 위험할 수 있습니다.

Virginia Hughes / Nature, 497, 428-430, 2013

어떤 사람들이 치매에 잘 걸리나? - 체질량지수(BMI)와 치매의 관계



또한 '노년기 체중 감소'는 AD 발생의 위험 인자로 알려져 있습니다.
이러한 체중감소는 '파킨슨병'이나 'ALS'와 같은 퇴행성 뇌질환의 보다 급격한 진행과도 상관관계가 있습니다.

Alzheimer's & Dementia, 14(2), 2018, Pages 178-186

모든 생물학적 현상은 유전자와 환경의 상호작용의 결과이다.

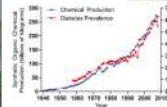


기초에 알려진 노화 또는 항노화의 분자생물학적 기전들은
분자 혹은 세포 손상에 대응하는 '개체 내부의 반응(Gene)'을 중점적으로 이야기한 것입니다.

생활쓰레기 합법적 해양 투기



전자폐기물 수출/소각



지난 100년 동안
매년 신규 합성화학물질
1000여종

현재 우리의 환경은 지난 수 세기 전과는 많이 달라졌습니다.
지금 인류 문명은 석유화학문명 그리고 대량생산/소비문명으로 이야기할 수 있습니다.
인구증가에 따른 생활쓰레기는 모두 대지와 대양에 버려지고 이는 다시 생태계를 통해 우리에게 돌아옵니다.

지속성 유기 오염물 (Persistent organic pollutants, POPs)

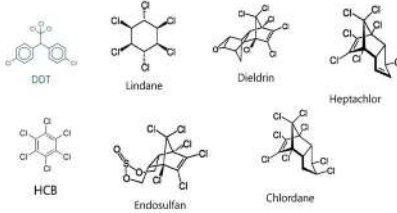
- Criteria by Stockholm convention (2001)
- 1. persistence
- 2. bio-accumulation
- 3. long-range environmental transport
- 4. harmful to human health



2001년 유엔환경계획(UNEP)에 의해 개최된 스톡홀름 협약에서 최초 12종의 POPs가 지정되어
생산과 사용을 제한하기로 한 이후 현재까지 16종이 추가로 지정된 상태입니다.

<http://www.pops.int/>

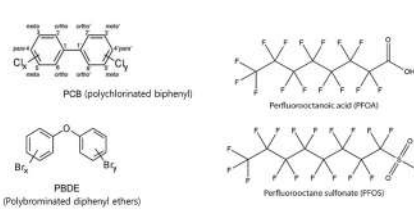
지속성 유기 오염물 (Persistent organic pollutants, POPs)



살충제로 주로 사용되었던 Organochlorine (유기염소)입니다. endosulfan을 제외하고 현재는 거의
사용되고 있지 않습니다. 참고로 DDT의 체내 반감기는 최장 15년 정도입니다.

<http://www.pops.int/>

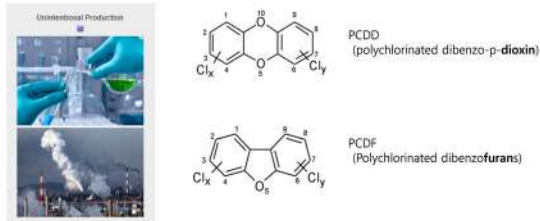
지속성 유기 오염물 (Persistent organic pollutants, POPs)



변압기 절연유/윤활유로 사용되는 PCB, 식기나 의복의 코팅에 사용되는 과불화화합물(PFOS, PFOA),
플라스틱 난연제(flame retardant)로 사용되는 브롬화합물(PBDE) 등이 있습니다.

<http://www.pops.int/>

지속성 유기 오염물 (Persistent organic pollutants, POPs)

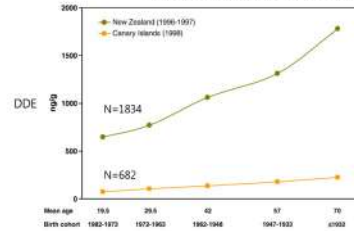


화재나 발전소, 소각장의 폐기를 연소 과정 또는 화학물질 제조 과정에서 부산물로 발생하는 다이옥신류 (PCDD, PCDF) 등이 있습니다.

<http://www.pops.int/>

나이가 들수록 체내 POPs 농도가 증가한다 (개체내 축적, Bioaccumulation)

Environment International 34 (2008) 546-561



POPs는 체내에 유입되면 제거가 어렵고, 음식이나 환경을 통해 지속적으로 유입되기 때문에 나이가 들면서 개체내에서 축적되는 특성이 있습니다 (Bioaccumulation).

Persistent organic pollutants as risk factors for type 2 diabetes

- Diabetology & Metabolic Syndrome 2015 7:41

Blood pressure and hypertension in relation to levels of serum polychlorinated biphenyls in residents of Anniston, Alabama

- Journal of Hypertension 2010, 28:2053-2060

PCBs were associated with increased risk of high cholesterol, LDL-C, triglycerides

- Environmental Research 160 (2018) 289-305

Circulating Levels of Persistent Organic Pollutants (POPs) and carotid atherosclerosis in the Elderly

- Environ Health Perspect 120:38-43 (2012)

Exposure to PCBs was associated with increased risk of myocardial infarction

- C Bergkvist / Int J Cardio 183, 242-248, 2015

External exposure and blood level of TCDD were both significantly associated with all cancer mortality, especially for non-Hodgkin's lymphoma

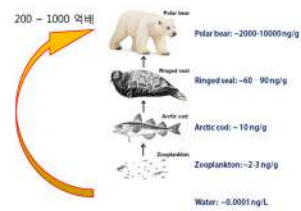
- Jinning Xu / Scientific Reports 6:38012, DOI: 10.1038/srep38012

POPs는 당뇨, 고혈압, 고지혈증 뿐만 아니라

그 합병증인 뇌경색이나 심근경색과도 직접적인 상관관계가 있습니다.

먹이사슬을 통한 PCB의 농축과정 (생물농축 bioamplification)

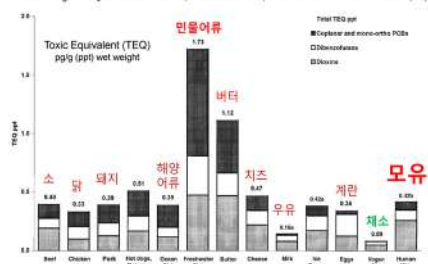
- J. Ma et al. / Global and Planetary Change 146 (2016) 89-108



환경에서 극소량으로 존재하며, 겨우 검출되는 안전한 수준이라고 하더라도

POPs는 '먹이 사슬을 통해 농축'되기 때문에 상위단계의 개체에는 심각한 문제를 유발할 수 있습니다.

Whole-Weight TEQ Levels of Dioxins, Dibenzofurans, and PCBs in Different Foods (US)



먹이 사슬을 통해, 특히 동물성 지방에 농축됩니다. 해산물 어류보다는 오염원에 가깝고 희석이 덜 된 환경에서 서식하는 민물어류에서 가장 높은 농도로 관찰됩니다 (미국).

Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 63:1-18, 2001

식품내 PCB 함유량 (유럽식품안전청)

European Food Safety Authority Journal 2010; 8(7): 1701

Food/Feed group	PCBs sum (ug/Kg)
과일, 채소, 곡물	0.08
달걀	2.88
식물성 기름	3.21
돼지고기	3.69
소고기	4.64
유제품	9.2
계란	16.7
생선살	23.4
생선기름	117
생선간	163
참어유	223

Aroclor 1254 (pl-npl PCB mixture)

TDI (일일노출허용량)

3.2ug/kg/day

유럽 역시 PCB 농도는 채소가 낮고, 육류로 갈수록 증가하고, 생선류에서 가장 높게 관찰됩니다.

생선 중에서 기름기가 많은 참어의 경우 압도적으로 높습니다.

다이옥신 '갈치, 참치, 갯장어'에 많다

국산 수산물 가운데 다이옥신류에 가장 심하게 오염된 수산물군은 갈치로, 갯장어보다 오염도가 약 20배 높은 것으로 나타났다.

이어 다랑어(갈치), 갯장어, 참치, 고등어, 상지, 참조기 순으로 오염도가 높았으며, 갈치, 송어, 갈치, 가자미 등은 미량보다 1/20 - 1/20 수준의 오염도를 보였다.

이번 조사에서 갈치의 오염도인 4.625pgTEQ/g는 일본이 2004년 조사한 갈치 오염도 0.05-3.45pgTEQ/g보다 높은 값이다.

참치도 국산인 3.364pgTEQ/g로 일본 측정치 2.43pgTEQ/g보다 높았고, 참치는 국산인 5.4배나 오염이 심했다.

유럽에서 수산물의 다이옥신 문제가 가장 심각한 노르웨이에서 조사한 수치는 대서양갈치 8.2pgTEQ/g를 제외하면 갈치(1.9), 참치(1.5), 고등어(0.7pgTEQ/g) 등 모두 우리보다 낮았다.

조용성 환경전문가 ecothink@hani.co.kr 한겨레 2007-06-13, <http://www.hani.co.kr/>

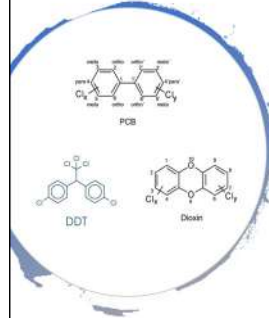


우리나라, 일본, 노르웨이 등에서 측정한 생선의 다이옥신류 농도가 다 다릅니다.

즉, 같은 식재료라도 시간과 장소에 따라 POPs 농도는 제각각입니다.

따라서, 음식 섭취와 질병의 상관관계 연구 시 POPs는 교란변수(confounding factor)가 될 수 있습니다.

왜 POPs 인가?



- 지질친화성(highly lipophilic)
- 뇌조직으로 침투가 쉽다(neurotoxicity)
- 나이를수록 체내 축적량 증가(bioaccumulation)
- 노인성 만성질환
- 공통적으로 mitochondrial toxin 으로 작용
- 퇴행성 뇌질환과의 역학적 상관관계

ELSEVIER

Mitochondria 4 (2006) 327–330

www.elsevier.com/locate/mito

Impaired platelet mitochondrial activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment

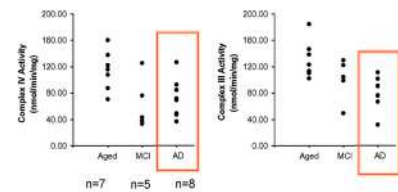
Jon Valla ^{a,*}, Lonnie Schneider ^a, Tracy Niedzielko ^a, Keith D. Coon ^b, Richard Caselli ^c, Marwan N. Sabbagh ^d, Geoffrey L. Ahern ^e, Leslie Baxter ^f, Gene Alexander ^f, Douglas G. Walker ^g, Eric M. Reiman ^h

Abstract

Mitochondrial abnormalities are found in Alzheimer's disease (AD), but previous reports have not examined at-risk groups. In subjects with AD, mild cognitive impairment (MCI), and non-demented aged controls, platelet and lymphocyte mitochondria were isolated and analyzed for Complexes I, III, and IV of the electron transport chain. Western blots were used to control for differential enrichment of samples. Results demonstrated significant declines in Complexes III and IV in AD, and a significant decline in Complex IV in MCI. This report confirms mitochondrial deficiencies in AD, extends them to MCI, and suggests they are present at the earliest symptomatic stages of disease.

인지기능 장애 환자들의 말초혈액에서 추출한 혈소판의 미토콘드리아 기능을 들여다보면

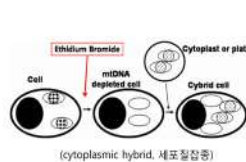
J. Valla et al. / Mitochondria 4 (2006) 327–330



Platelet mitochondrial Complex IV and III activities in nmol cyt c/min/mg total mitochondrial isolate protein. Significant ($p < 0.05$) decrements in Complex IV activity were found in AD and MCI patients; significant decrements in Complex III were found in AD patients only.

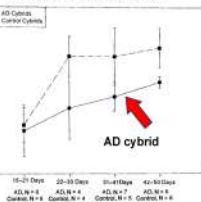
인지기능 장애가 심할수록 미토콘드리아 전자전달계의 기능이 떨어져 있을 수 있습니다.

Cybrids in Alzheimer's disease



The mitochondrial electron transport chain enzyme cytochrome c oxidase (COX) is defective in patients with sporadic Alzheimer's disease.

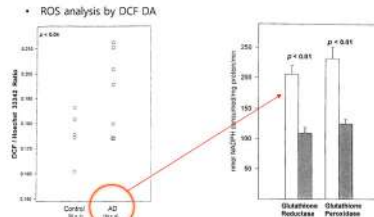
Complex IV activity (restored)



AD 환자의 혈소판으로 cybrid를 조합하여 대조군과 비교했을 때 미토콘드리아의 전자전달계를 구성하는 효소들의 기능이 낮고 느리게 회복됨을 관찰할 수 있습니다.

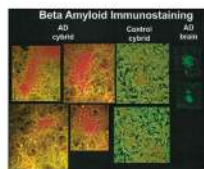
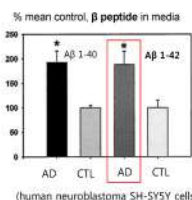
R.H. Swerdlow / NEUROLOGY 1997;49:918-925

AD cybrids respond to increased ROS(reactive oxygen species) production by upregulating free radical scavenging enzyme activities.



또한 AD cybrid는 대조군에 비해 활성산소(ROS)의 발생량이 많고(산화상 증가), 이에 반응하는 항산화제 활성이 증가되어 있습니다. 이는 모두 미토콘드리아 전자전달계의 기능장애로 설명이 가능합니다.

Cybrids from mitochondrial DNA of nonfamilial AD subjects **secrete twice as much Aβ(1-40) and Aβ(1-42), have increased intracellular Aβ(1-40)** (1.7-fold), and develop Congo red-positive Aβ deposits.



AD(N=5), CTL(N=5)

더 흥미로운 건, 이러한 AD 환자의 혈소판을 신경 종양세포와 융합해서 cybrid를 만들었을 때 세포 내/외부 모두에서 'amyloid beta'의 생산량이 증가한다'는 것입니다.

S.M. Khan / Ann Neurol 2000;48:148-155



Alzheimer's disease



One of the neurologic manifestations related to Systemic mitochondrial dysfunction

결론적으로 말초하아미 대는 systemic mitochondrial dysfunction과 관련된 신경학적 증상으로 볼 수 있습니다.

체내에 유입된 POPs는 세포내 미토콘드리아 기능 저하를 유발한다.

Polychlorinated Biphenyls(PCBs) Induce **Mitochondrial Dysfunction** in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells - A 6-hour exposure to PCB mixture A1254 reduced cellular ATP production by 45%, and mitochondrial membrane potential by 49%.
- PLoS One. 2015; 10(6): e0129481

Bottom-line mechanism of **organochlorine** pesticides on **mitochondria dysfunction** linked with type 2 diabetes : OCP mixtures competitively inhibits activity of mitochondrial complex III.
- Journal of Hazardous Materials 393 (2020) 122400

Endocrine disruptor, **dioxin (TCDD)**-induced **mitochondrial dysfunction** and apoptosis in human trophoblast-like JAR cells
- Molecular Human Reproduction, Volume 16, Issue 5, May 2010, Pages 361-372

Mechanistic approach for the toxic effects of **perfluorooctanoic acid(PFOA)** on isolated rat liver and brain mitochondria
- Hum Exp Toxicol 2015 Oct;34(10):985-96

지질용해성이 높은 POPs는 대표적인 **mitochondrial toxin** 이면서 **neurotoxin**으로 잘 알려져 있습니다.

Association of POPs and Alzheimer's disease

Occupational exposure to **pesticides** compared with unexposed was associated with a relative risk of developing AD in men of **2.29** (95% CI = 1.02-5.630), PD in men of 5.63 (95% CI 1.47-21.58) (PAQUID Study, **prospective cohort study** of 1,507 French elderly (1992-1998)
- L. Baldi / Am J Epidemiol, 157 (2003), pp. 409-414

Occupational exposure to **pesticides** increases the risk of incident AD: the Cache County study
More than 3000 participants free from dementia at baseline received follow-up cognitive screening at 3, 7, and 10 years; those with positive screens were examined for dementia.
Hazard ratio for developing AD was 1.42 (95% CI 1.06-1.91) for any pesticide exposure, 1.53 (95% CI 1.05-2.23) for organophosphates, and **1.49** (95% CI 0.99-2.24) for **organochlorines**
- KM Hayden / Neurology, 74 (2010), pp. 1524-1530

In **case-control study** from North India, mean levels of nine detected **organochlorines** were higher in 70 AD cases compared with 75 controls. Levels of three of these—**B-HCH, dieldrin, and pp-DDD**—were significantly higher in cases.
- N.Singh / Hum Exp Toxicol, 32 (2013), pp. 24-30

Serum levels of **pp-DDD**, but not B-HCH were significantly higher in 20 AD subjects compared with 50 Parkinson's disease patients and 43 normal controls (case-control study)
- JR Richardson / Arch Neurol, 66 (2009), pp. 870-875

특히 유기염소계 살충제와 AD의 상관관계는 다양한 관찰연구를 통해 보고 되어 있습니다.

Polychlorinated biphenyls (PCBs) and risk of **dementia** and Parkinson disease : A population-based cohort study in a North Italian highly polluted area(Brescia-Caffaro)
699 subjects without neurologic diseases at baseline were enrolled (63.2 years of mean age) in 2001-2013. During a mean follow-up of 8.8 years, 36 and 20 subjects developed dementia and Parkinson disease. Subjects in the **2nd and 3rd tertiles** of the total PCBs distribution, compared with those in the 1st tertile, had a higher risk of dementia (RR = **2.30** and RR = **4.35**).
- E Raffetti / Chemosphere (261) December 2020, 127522

Agent Orange exposure (TCDD) and disease prevalence in Korean Vietnam veterans
A total of 111,726 Korean Vietnam veterans were analyzed for prevalence using the Korea National Health Insurance claims data from January 2000 to September 2005. The adjusted ORs were significantly higher in the **high exposure group** than in the low exposure group for **Alzheimer disease (OR=1.64)**.
- SW Yi / Environmental Research Volume 133, August 2014, Pages 56-65

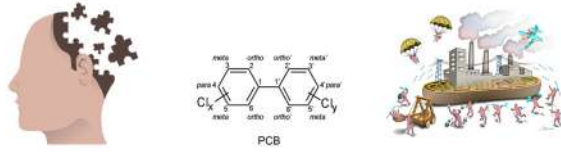
또한 PCB나 다이옥신의 관련성 역시 이야기되고 있습니다.

POPs in brain of patient with Alzheimer's(AD) & Parkinson's disease(PD).

	PD (n = 10)	CLBD (n = 6)	AD (n = 6)	CON (n = 6)
pp-DDT (lindane)	0.565 ± 0.434	0.052 ± 0.101	0.800 ± 0.009	0.125 ± 0.195
HEOD (dieldrin)	0.924 ± 0.496	0.719 ± 0.290	0.535 ± 0.114	0.503 ± 0.176
p,p'-DDE	0.434 ± 0.270	0.142 ± 0.177	0.571 ± 0.619	0.315 ± 0.245
[1,1'-di(2,2-dichloroethenyl)-diene-bis(4-chlorobenzene)]	0.032 ± 0.043	0.044 ± 0.072	0.009 ± 0.008	0.012 ± 0.023
HCB (hexachlorobenzene)	1.382 ± 1.408	0.147 ± 0.142	1.573 ± 1.761	0.702 ± 0.912
PCBs (polychlorinated biphenyls), total Anchoor matched				

AD, PD와 같은 퇴행성 뇌질환 환자의 뇌를 부검했을 때 대조군에 비해서 이러한 POPs가 높은 농도로 축적되어 있는 것을 관찰할 수 있습니다.

J Toxicol Environ Health A. 2000;59(4):229-234



Environmental toxins (e.g. POPs ...) into CNS → mitochondrial dysfunction

→ ROS production → neuroinflammation & amyloid-beta deposition

결론적으로 POPs와 같은 지용성 독소에 노출된 개체는 전신적으로 미토콘드리아 기능장해를 겪게 되고, 그 중 뇌에 축적된 독소에 의해 이차적으로 amyloid 생산과 침착이 늘게 되면서 AD의 특징적인 병리학적 이상을 유발한다고 추정해 볼 수 있습니다.

체중이 감소할 때, 체지방의 지용성 독소들은 혈액으로 방출된다.

Liver mitochondria from rats subjected to 72 h of fasting leaked more electrons per unit of O₂ consumed at complex III. Severe **food deprivation increases oxidative stress** in rat liver.
- Free Radic Res. 2006 Apr;40(4):339-47.

Weight loss-induced rise in plasma pollutant is associated with reduced skeletal muscle oxidative capacity
- Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002 Mar;282(3):E574-9.

Effects of **yo-yo diet, caloric restriction**, and **olestra** on **tissue distribution** of hexachlorobenzene
- Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 288: G292-G299, 2005

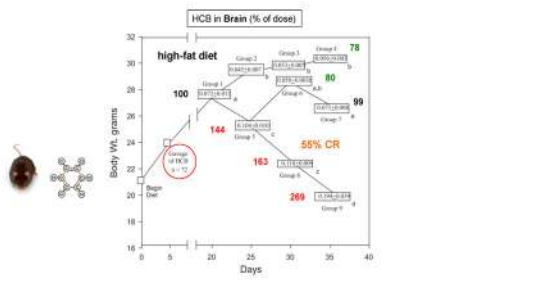
Coplanar PCBs **impaired glucose homeostasis** in lean mice and in obese mice following **weight loss**
- Environ Health Perspect 121:105-110 (2013)

Plasma levels of 13 of 17 measured **organochlorines** in human serum increased with **weight loss**
- Toxicol Sci 67(1):46-51(2002)

바로 체중(체지방)이 감소할 때입니다.

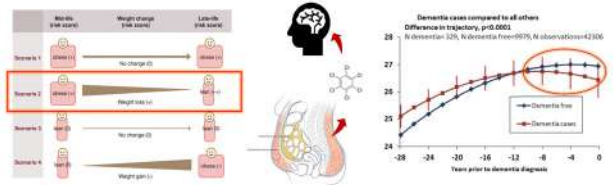
왜냐하면, 바로 이때, 체지방의 지용성 독소들이 혈액으로 방출되어 주요 장기에 축적되기 때문입니다

Weight loss **redistributed** hexa-chlorobenzene (HCB) from adipose tissue to **brain**



Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 288: G292-G299, 2005

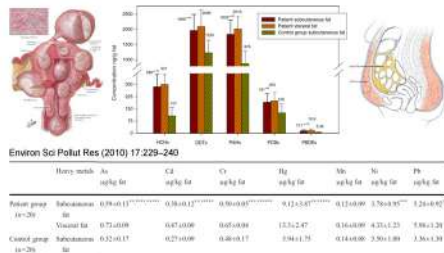
노년기 **체중감소**는 **치매**의 위험인자



체중이 감소할 때, 체지방에 축적되어 있던 POPs와 같은 지용성 독소들이 혈액으로 유입되어 뇌를 포함한 여러 장기로 이동하기 때문에 장기의 세포 손상과 기능 장애를 유발합니다 (재분배 손상).

이덕희 / Obesity Reviews 18, 129-139, 2017

자궁근종 환자들의 복부/피하 지방에는 **POPs와 중금속(수은, 납, 비소, 카드뮴)** 등이 많았다



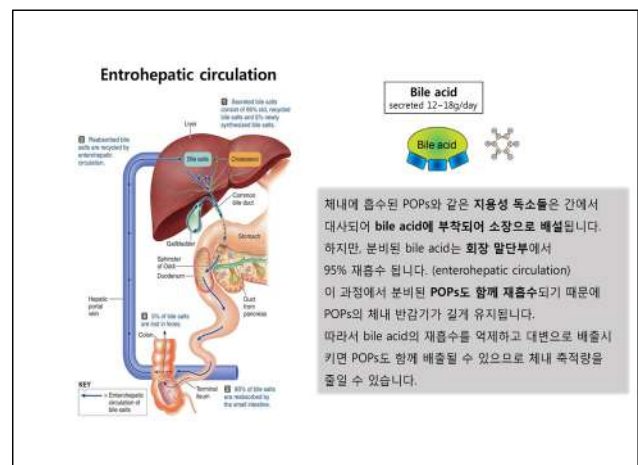
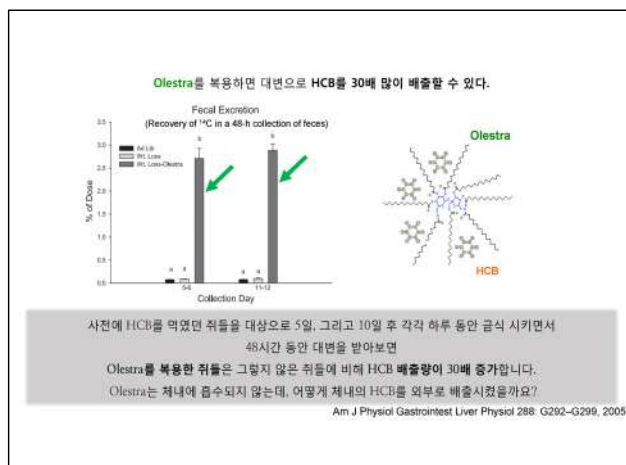
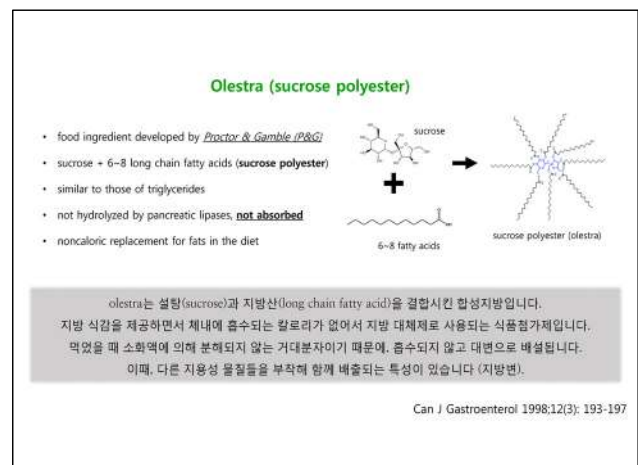
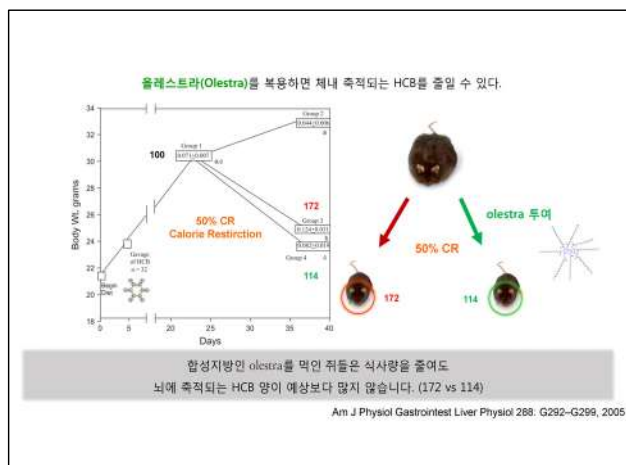
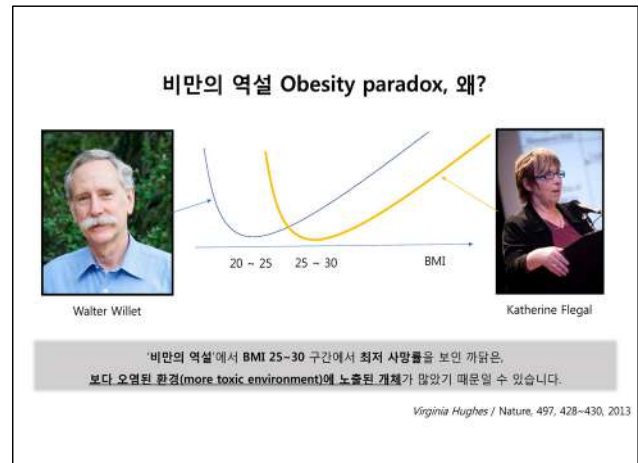
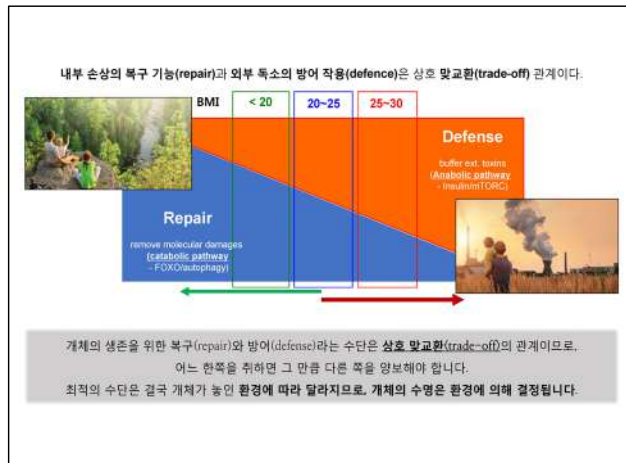
체지방에는 POPs 뿐만 아니라, 수은, 납과 같은 유해한 중금속을 또한 함께 축적되어 있고, 이들은 POPs와 함께 이동할 수 있기 때문에 체중 감소의 위험성을 더욱 가중시킬 수 있습니다.

노년기 **체중감소**는 **치매**의 위험인자

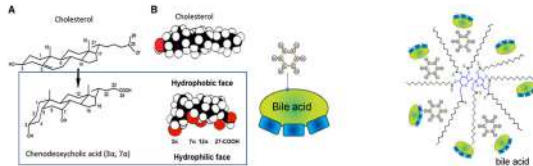


노년기는 POPs와 같은 지용성 독소들의 축적이 더 많은 시기이므로, 이때 체중이 감소하면, 환경 독소의 영향을 더 많이 받게 됩니다.

Alzheimer's & Dementia.14(2), 2018, Pages 178-186

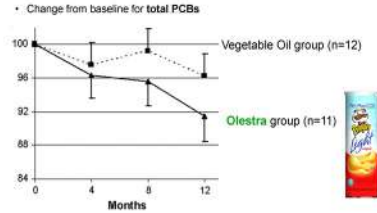


Olestra는 POPs의 재흡수를 억제해 대변으로 배출시킨다.



olestra는 소화/흡수가 되지 않는 지용성 물질이므로 **bile acid 흡착하여 재흡수를 감소**시키거나, 지용성 독소인 **POPs에 직접 부착해 배출**을 촉진합니다. 결과적으로 체내 POPs burden을 줄여줍니다.

Reduction of the Body Burden of PCBs and DDE by Dietary Intervention

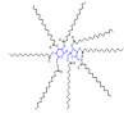


PCB 오염 지역에 장기간 거주했던 사람들을 대상으로 olestra가 함유된 스낵을 매일 먹게 했을 때 체내 PCB 농도가 의미있게 감소했습니다. .

Jandacek RJ / J Nutr Biochem. 2014 April ; 25(4): 483-488

Olestra reduced serum concentrations of **carotenoids, a-tocopherol, 25-hydroxyergocalciferol and phyloquinone** in a dose-responsive manner

- The Procter & Gamble Company / 14465-16655, The Journal of Nutrition, 1997.



건강을 위해, 그리고 치매 예방을 olestra를 복용해야 할까요?
olestra는 다량 섭취하면, **복부팽만, 묽은 변(지방변)** 등의 소화기 불편감을 유발하고, 장기간 복용 시, **지용성 비타민의 결핍**을 초래합니다.

난소화성(non-digestible) 식이섬유들은 bile acids 및 POPs를 흡착/배출한다.

Binding of bile acids by dietary fiber
- Am J Clin Nutr. 1978 Oct;31(10 Suppl):S175-S179.

Lignin - a bile-salt sequestering agent
- Lancet Vol(292), 1968, Pages 1170-1172

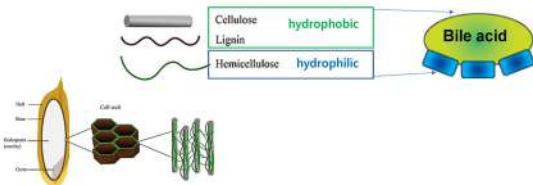
Binding of cholesterol and bile acid to hemicelluloses from rice bran
- Int J Food Sci Nutr. 2013 Jun;64(4):461-6

Effects of rice bran fibre and cholestyramine on the faecal excretion of PCB in rats.
- Xenobiotica. 1991 Mar;21(3):351-7.



변거름계 olestra를 찾아서 복용할 필요는 없습니다.
식이섬유가 풍부한 밀이나 줄기 채소를 섭취하면 동일한 효과를 기대할 수 있습니다.
이들의 세포벽에는 **lignin, cellulose, hemicellulose**와 다량의 난소화성 식이섬유들이 존재하는데, 이들은 olestra와 마찬가지로 소장에서 **bile acids**를 흡착하여 재흡수를 억제합니다.
또한 채식을 하면 담으로 **지용성 비타민**도 함께 공급할 수 있습니다.

현미(미강)의 식이 섬유들



난소화성 식이섬유들은 식물의 세포벽을 이루는 주요 성분으로 식물의 골격을 유지하는 줄기나 잎, 곡물의 껍질 부분에 다량 존재합니다.
lignin이나 cellulose는 소수성(hydrophobicity)이 강해 bile acids의 소수성 부분과 결합합니다.
hemicellulose는 친수성 성분으로 물과 결합하면 gel 상태가 되며, bile acid의 친수성 부분과 결합합니다.

Food Hydrocolloids, Volume 89, April 2019, Pages 773-782

엽록체의 chlorophyllin 역시 담즙산 및 POPs를 흡착/배출한다.

Faecal Excretion of Dioxin in Mice Enhanced by Intake of Dietary Fiber Bearing Chlorophyllin
- Bull. Environ. Contam. Toxicol. (2003) 70:359-366

Effects of Chlorella Supplementation on Decreasing Concentrations of Dioxins in the Blood of Pregnant Japanese Women
- Clinics Mother Child Health 2015, 12:2



녹색 잎 채소나 녹조류의 엽록체 안에는 **chlorophyllin** 이 다량 존재하는데, 이들 역시 **bile acid**를 흡착하여 POPs를 배출시킬 수 있습니다. 장기간 복용하면, 혈중 POPs 농도를 낮출 수 있습니다.

phytochemical은 담즙 분비를 증가시킨다.

Silymarin(영경귀) as a new hepatoprotective agent in experimental cholestasis:
- Curr Med Chem 2006; 13: 1055-1074.

Scoparone(개동국) potentiates transactivation of the **bile salt export pump gene**.
- Br J Pharmacol 2011; 164: 1547-1557.

Effects of **diosgenin**(미), a plant-derived steroid, on **bile secretion** and hepatocellular cholestasis induced by estrogens in the rat.
- Hepatology 1998; 28: 129-140.

Artichoke leaf extract increased the amount of bile secretion into the duodenum of healthy volunteers as compared with placebo recipients
- Kirchhoff, R. / Phytomedicine 1: 107, 1994.

Altered **biliary flow rate** and bile composition following consumption of ethanolic fruit extract of **Dennettia**(pepper fruit) in rats.
- Int J Appl Basic Med Res 2014; 4: 20-24.

또한 다양한 식물 영양소들은 **담즙 분비를 촉진**시키므로 채식을 하면
체내 누적된 POPs를 제거하는 데 도움이 됩니다.

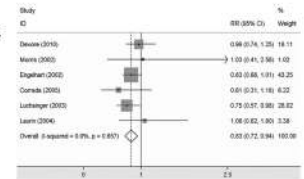
Dietary intakes of vitamin A, C, E can lower the risk of Alzheimer's disease : a meta-analysis (J Alzheimers Dis 2012;31(2): 253-8)

Seven articles were included in the meta-analysis.

RR 0.88 (0.73-1.03) for β -carotene

RR 0.76 (0.67-0.84) for vitamin E

RR 0.83 (0.72-0.94) for vitamin C



항산화제가 풍부한 음식을 복용하면 치매 위험을 낮출 수 있다는 관찰연구들은 많습니
하지만 이러한 항산화제를 보조제(supplement)로 직접 복용하는 것은 별 도움이 되지 않습니다.
vitamin A, C, E가 많은 음식들은 주로 과일과 채소들입니다.
실제 효과를 나타낸 것은 항산화제보다는 **채소 그 자체**였을 수 있습니다.
치매의 위험을 낮추려면 원래 연구 결과 그대로 **채소를 많이 섭취하는 것**이 올바른 방법이 아닐까 합니다.



Marge Jettan
- when aged 101



Dr. Ellsworth Wareham
(1914-2018). Vegan
Until 95, did heart surgery two to
three times per week.

미국 LA 바로 동쪽에 위치한 Loma Linda 지역은 미세먼지도 많고 북부 공장지대로 인해 토양/식수 오염도가
높은 곳이지만, 복미에서 가장 건강하게 오래 사는 사람들이 모여 있습니다.
이들은 바로 **재침안식일 예수재침교**인들이며, 성서의 가르침대로 **채식**을 원칙으로 합니다.
물론 모두가 다 채식을 하는 것은 아니지만, 채식을 철저히 하는 교인들이 다른 교인들보다
만성질환이 적고 더 장수합니다. 또한 **치매 발병률도 1/2-1/3 수준**입니다.

Dan Buettner / The blue zones, 2nd edition(2012)

Giem P / Neuroepidemiology 1993;12:28-33

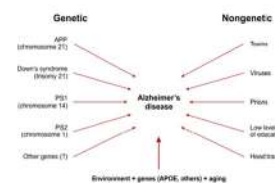
Summary

1. 영양섭취를 줄이면 노화를 늦출 수 있지만(손상복구), 환경의 습격에 취약해진다.(방어력 저하)
2. 영양 섭취를 늘려 체지방이 증가하면 환경의 습격을 완충할 수 있지만(방어), 노화는 촉진된다.
3. 환경의 습격이 심할수록 체지방도가 높은 개체의 생존이 상대적으로 유리해진다.(비만의 역할)
4. 체지방의 감소할 때, 지용성 독소는 뇌를 포함한 주요 장기에서 체지방에 손상을 유발한다. (고령임수록 영향이 크다.)
5. POPs와 같은 지용성 독소는 뇌에 잘 축적되며, 체지방을 뇌질환의 발생과 진행에 관여한다.
6. 손상의 복구(repair)와 독소의 방호(defense)는 상호 맞교환(trade-off) 관계이다.
7. 채식(단류성 식이 섬유, phytochemicals)을 하면 체중을 늘리지 않고도 POPs의 습격을 완충할 수 있다.

진료실에서 - 치매 예방을 위한 생활 수칙들

1. 김치, 나물, 콩채소, 샐러드와 같은 **잎/줄기 채소(식이섬유)** 위주의 채식을 하자
- 급급적 무농약/유기농 채소로 섭취하자
- 특히 체중이 감소할 때, 식이섬유 섭취를 꼭 늘리자.
2. **담즙 분비를 늘리기** 위해 야식을 피하고, 아침을 꼭 먹자
- 아침 식사엔 다량의 기름과 식이섬유를 섭취하자 (효율적 독소 제거)
3. 지용성 독소가 많은 **동물성 지방/대형 어류/유제품** 섭취량을 줄이자
- 급급적 무농약/유기농 사료로 키운 육류를 선택하고
- 육류 섭취시 다량의 채소를 곁들이자.
4. **배변은 매일매일** 하자. (독소의 배출수 억제)
- 필요하면 무타실이나 아가모 과립(hemicellulose) 처방.

Alzheimer's disease → common pathology, but heterogenous etiology



알츠하이머병은 발병과 경과에 다양한 요인들이 관여하는 multifactorial disease입니다. **동일한 병리학적 소견**을 공유하지만, 개개 환자마다 질병을 일으킨 **실제 원인은 모두 다름** 것입니다. 따라서 다양한 가능성을 염두에 두고 개개 **환자 고유**의 **문제점을 찾아서 해결**해 주는 것이 우리 임상가의 역할이라고 할 수 있습니다. 오늘 제가 말씀드린 **지용성 환경 독소**도 그러한 감별 요소 중 하나의 인자로 고려하시면 진료에 도움이 되지 않을까 합니다.

마지막까지 들어 주셔서 감사합니다.