

노인에서 *ApoE* 유전자형이 영양 위험도와 인지기능에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 정신과학교실¹, 연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소², 성균관대학교 의과대학 사회의학교실³, 산업안전보건연구원 직업병연구센터⁴, 연세대학교 의과대학 세브란스정신건강병원⁵

홍창형^{1,2} · 정해관³ · 김은아⁴ · 이강수¹ · 김경란¹ · 차경렬¹ · 최지혜⁵ · 오병훈^{1,2,†}

Effect of *ApoE* Genotype on the Relationship between Nutritional Risk and Cognition in the Elderly

Hong Chang-Hyung, M.D.^{1,2}, Cheong Hae-Kwan, M.D.³, Kim Eun-A, M.D.⁴,
Lee Kang-Soo, M.D.¹, Kim Kyung-Ran, M.D.¹, Cha Kyung-Ryeol, M.D.¹,
Choi Ji-Hey, M.A.⁵, and Oh Byoung-Hoon, M.D.^{1,2,†}

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University College of Medicine

²Institution of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine

³Department of Social and Preventive Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine

⁴Center for Occupational Disease Research, Occupational Safety and Health Research Institute,

⁵Severance Mental Health Hospital, Yonsei University College of Medicine

Background: The purpose of this study is to find out the effect of *ApoE* genotype on the relationship between nutritional risk and cognition of the elderly in a community.

Methods: A total of 996 subjects (343 men and 653 women) aged 60~91 years were analyzed from preliminary data of GDEM CIS (Gwangju Dementia and MCI Study). The study questionnaire consisted of demographic characteristics, current and past illness history, drug history, K-SGDS (Korean version of Short Form Geriatric Depression Scale), K-MMSE (Korean version-Mini Mental State Examination), and NSI (Nutritional Screening Initiative) checklist. We also examined blood pressure, fasting serum glucose, lipid profile, body mass index, and *ApoE* genotyping.

Results: 649 subjects (65.2%) were on good nutritional state (NSI score ≤ 2) and 347 subjects (34.8%) were on moderate or high nutritional risk (NSI score ≥ 3). On multiple logistic regression analysis, moderate or high nutritional risk was associated with an increased risk for cognitive impairment (K-MMSE score ≤ 17) after adjustment with age, sex, K-GDS and educational level in the absence of *ApoE* ε4 allele (OR 1.78, 95% CI 1.15-2.77).

Conclusion: These results suggest that nutritional risk may be associated with cognitive function in the elderly only in the absence of *ApoE* ε4 allele.

Key Words: Nutrition, NSI checklist, K-MMSE, Elderly, *ApoE* genotyping

책임저자: 오 병 훈
120-752, 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 정신과학교실
Tel: 82-31-760-9530, Fax: 82-31-761-7582
E-mail: drobh@chollian.net

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A050079).



서 론

최근 우리나라는 전반적인 생활수준의 향상과 생활환경의 개선, 의학의 발달 등으로 인해 평균수명이 높아져 노인 인구가 급속도로 증가하고 있다. 2005년 통계청 자료에 의하면 우리나라에는 2018년 전체 인구 중 65세 이상 노인 인구가 14% 인

고령사회가 될 것으로 예측되며¹⁾, 이에 따라 노인의 복지 및 건강과 관련된 문제는 국가적 관심사가 되고 있다. 노인 인구가 증가하면서 만성 노인성 질환의 유병률도 함께 증가하는데, 노년기 건강관리의 측면에서 보다 예방적이고 비용 절감적이며, 삶의 질을 높이기 위한 건강증진 방안의 하나로 영양과 식이 섭취의 중요성이 점차 부각되고 있다. 영양과 질병과 노화는 상호 영향을 주고 받는데 영양불량은 노인에게서 가장 흔하면서도 쉽게 간과되는 임상적 문제 중의 하나이다.

노인의 영양 상태는 치아 손실 또는 저작곤란, 소화흡수력 약화를 포함한 생리적 기능의 저하, 미각 기능의 상실, 여러 가지 질환으로 인한 약제의 영향, 흡연, 습관적인 음주, 활동량의 감소, 노인 단독세대, 배우자의 사별로 인한 우울증, 소외감 등 심리적 요인, 수입 저하에 의한 경제적 곤란, 환경적 요인 등 다양한 원인으로 인해 위협을 받고 있다²⁾. 노인들은 이러한 다양한 원인으로 인해 충분한 식품을 섭취하지 못할 뿐만 아니라, 체내 이용률도 떨어져 영양에 문제가 생길 수 있다.

여러 연구를 통해서 우리나라 노인의 영양상태는 대체로 양호하지 않은 것으로 보고되고 있다³⁻⁴⁾. 특히, 사회복지시설에 거주하는 노인과 저소득층 재가 노인은 영양부족 정도가 더욱 심한 편인데, 노인들 자신이 건강에 대해서 나쁜 평가를 내리거나 질병에 대한 임상 증상이 많을수록 영양섭취 상태가 저조한 것으로 알려져 있다⁵⁻⁷⁾. 신선한 과일과 야채에 풍부한 비타민, 엽산 등 항산화물질은 역학 연구⁸⁻⁹⁾ 및 실험실 연구¹⁰⁻¹¹⁾에서 인지기능과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 또한 최근에 지방, 지방산, 항산화제, 생선, 호모시스테인, 비타민, 술 등의 영양 성분 또는 식품들은 치매의 위험도를 높이거나 낮추는 것으로 보고되고 있다¹²⁻¹⁴⁾.

ApoE ε4 대립유전자는 알츠하이머병과 심혈관질환의 가장 중요한 유전적 위험인자이다¹⁵⁻¹⁶⁾. Notkola 등이 핀란드 사람을 대상으로 한 연구에서 *ApoE ε4* 대립유전자가 있으면서 젊었을 때 고콜레스테롤혈증이 있을 경우 알츠하이머병의 위험도를 높이는데, 이 들은 서로 상승작용을 나타내는 것으로 보고되었다¹⁷⁾. 기존 연구에서 소아기의 영양 불량이 인지기능의 발달과 관계가 있고¹⁸⁾, 노인의 영양 위험도가 인지기능 저하와 관계가 있다¹⁹⁾고 보고되었지만, 아직까지 노인을 대상으로 *ApoE* 유전자형이 영양위험도와 인지기능에 어떤 영향을 주는지 살펴본 연구는 없었다.

따라서 본 연구는 지역사회에 거주하는 노인을 대상으로 영양위험도에 따라 인지기능에 차이가 있는지 확인하고, *ApoE* 유전자형이 이에 어떤 영향을 미치는지 평가하고자 한다.



대상 및 방법

1. 대상

광주 치매 및 경도인지장애 코호트연구(Gwangju Dementia and Mild Cognitive Impairment Cohort Study: GDEMCIS)는 60세 이상 노인에서 치매 및 경도인지장애에 대한 전향적 연구를 위해 계획되었다. 연구 설계는 1차 인지선별 검사 및 치매의 위험요인에 대한 평가를 한 후 2차 신경심리 검사 및 전문의 진단을 하도록 구성되어 있다. 본 연구 결과는 2005년 3월부터 8월까지 진행된 1차 인지선별 검사의 예비 결과를 바탕으로 하였으며, 본 연구에 참여한 대상자는 정상 노인과 인지기능 저하가 의심되는 노인이 모두 포함되었다.

본 연구 대상자는 경기도 광주시 소재 10개 읍, 면, 동에서 60세 이상 노인의 명단을 확보한 후 이들 중 거동이 가능한 60세 이상 노인들을 마을회관 혹은 노인정에서 모집하여 연구의 목적과 내용에 대해 충분히 설명하였다. 이 중 연구 참가동의서 및 유전자 검사동의서에 서명한 1,025명에 한하여 설문조사와 혈액 검사를 시행하였다. 배제기준에 맞는지 확인하기 위해 현재 및 과거 질병력과 약물력을 조사하였으며, 흡연력에 대한 설문을 시행하였다. 시력 또는 청력의 장애로 조사자와 의사소통의 장애가 있는 경우, 항우울제 및 신경안정제 등 정신과 약물을 복용하고 있거나, 간질 등 정신질환으로 치료를 받는 경우, 항암치료를 받고 있는 경우는 분석 대상자에서 제외하였다. 이에 따라 29명을 제외하여 최종 분석 대상자는 모두 996명이었다.

2. 방법

검사 대상자에게는 검사 전날 전화로 아침식사를 하지 않고, 보건진료소 혹은 마을회관에 10~20명 단위로 모이도록 연락하였다. 간호사 1명과 임상심리사 1명이 인지선별검사가 포함된 설문조사, 신체계측 및 혈액 채취를 시행하였다. 혈압은 피험자가 최소 10분간 안정을 취한 후 표준화된 수은 혈압기를 이용하여 측정하였다. 대상자는 전날 밤 금식을 원칙으로 하여 최소 10시간 이상의 금식상태를 유지하도록 하였으며, 오전 8시에서 11시 사이에 정화 자세를 취한 뒤 팔오금 정맥(antecubital vein)에서 혈액 8mL을 채취하였다. 혈액 채취 후 *ApoE* 유전자 검사를 위해 혈액 채취 후 ACD(Acid Citrate Dextrose) solution A가 포함된 vacutainer(BD, Franklin Lakes, NJ, USA)에

넣어 -80도 냉동고에 보관하였다. 냉동 보관된 말초 혈액에서 DNA를 추출하여 *ApoE* 유전자의 단일염기다형성(Single Nucleotide Polymorphism, 이하 SNP)은 SNa Pshot Multiplex assay를 이용하여 분석하였고, 결과 분석은 Gene Scan analysis software (ABI, Foster City, CA, USA)를 사용하였다. 설문조사와 신체계 측은 측정 오차를 줄이기 위해 동일한 사람이 지정된 검사를 계속 수행하도록 하였다. 노인들이 자기기입식 설문에 스스로 답하기 어려운 점을 고려하여 모든 설문은 조사자에 의한 면담조사로 하였다.

영양위험평가는 NSI (Nutritional Screening Initiative, 이하 NSI) checklist²⁰⁾를 사용하였고, 인지 선별도구로는 MMSE 한국형 간 이정신상태평가(Korean version-Mini Mental State Examination; 이하 K-MMSE)²¹⁾를 사용하였다. 우울선별도구로는 한국어판 축약형 노인성 우울척도(Korean Version of Short Form Geriatric Depression Scale, 이하 K-SGDS)²²⁾를 사용하였다. 본 연구는 세브란스 정신건강병원 임상윤리위원회의 승인을 받았다.

3. 영양위험 평가

일반적으로 노인의 영양상태 평가는 개개인의 영양상태와 건강을 측정하기 위해 신체계측, 생화학 검사, 임상조사, 식이 섭취 결과를 파악하여 종합적으로 해석하는데, 간단하게 노인의 영양상태를 조사하기 위한 방법으로는 노인을 위한 간이영양조사도구, 즉 MNA (Mini Nutritional Assessment), NRI (Nutritional Risk Index), NRS (Nutritional Risk Score), NSI checklist, PNI (Prognostic Nutritional Index), SCALES (Sadness-Cholesterol-Albumin-Loss of Weight-Eating-Shopping), SGA (Subjective Global Assessment) 등을 사용한다^{20,23-24)}. 우리나라 지역사회 노인들을 대상으로 영양불량 위험 정도를 평가한 연구에서는 MNA²⁵⁾, NRI²⁶⁾, NSI checklist²⁷⁾ 등의 도구가 이용되었다. 본 연구에서는 미국 영양사협회, 가정의학회 및 국립노화위원회가 관련 단체 30여개 이상의 협조를 얻어 노인의 영양 상태를 선별하기 위해 공동으로 고안한 NSI checklist로 측정하였다²⁰⁾. 1991년 미국의 NSI에서는 노인의 영양 불량상태의 지표와 위험요인을 판별하기 위한 정의와 표준을 제시하였다. NSI의 영양위험도 설문지는 총 10문항으로 이루어져 각 문항에 대하여 가부로 답하게 되어 있으며, 모든 문항에 “그렇다”고 답할 경우 10점을 받게 되어 있다. 영양위험 정도는 총점이 높을수록 영양상태가 불량한 것을 의미하며, 영양위험 정도의 평가 기준에 따라 0~2점은 좋은 영양상태(good nutritional state), 3~5점은 중간 영양위험상태(moderate nutritional risk state), 6점 이상은 고도 영

양 위험상태(high nutritional risk state)로 분류하였다.

4. 통계 분석

분석에 포함된 변수들의 정규분포 여부를 검토한 후, 나이, 교육수준, 동거하는 가족 수, 키, 몸무게, BMI (body mass index), 허리둘레, 수축기혈압, 이완기혈압, FBS (fasting blood sugar, 이하 FBS), TC (total cholesterol, 이하 TC), TG (triglyceride, 이하 TG), LDLc (low density lipoprotein cholesterol, 이하 LDLc), HDLc (high density lipoprotein cholesterol, 이하 HDLc), K-SGDS 점수, K-MMSE 점수, K-MMSE z 점수, NSI checklist 점수 등 연속변수의 집단별 비교를 위해서 Student's t-test를 시행하였으며, 성별, 문맹, 결혼, EKG, *ApoE* 유전자형 등의 빈도 비교를 위해서 chi-square test를 시행하였다. 나이, 성별, 교육수준에 대한 영향을 보정하면서 영양위험 유무에 따른 인지기능 저하(K-MMSE 점수≤17)의 위험도를 알아보기 위해서 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 다중 로지스틱 회귀분석은 인지기능저하(K-MMSE 점수≤17) 유무를 종속변인으로, 영양위험(NSI checklist 점수≥3)유무, 나이, 성별, 교육수준을 독립변수로 하여 모델을 구축하였으며, AIC (Akaike Information Criterion)를 참조하여 p-value 모형의 성립을 검토하였고, 독립변수의 유의성은 Walt의 chi-square 검정 통계량을 이용하여 평가하였다. 통계프로그램은 SPSS 11.5를 이용하였고, p값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 판정하였다.



결과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

분석에 사용된 최종 응답자는 996명으로 남자는 343명(34.4%)이고, 여자는 653명(65.6%)이었으며, 남녀의 비는 1:1.9였다. 연령별 분포는 60~69세 349명(35.0%), 70~79세 508명(51.0%), 80세 이상 139명(14.0%)이었고, 평균 나이는 72.3(SD=6.27, 범위 60~91)세였다. 평균 교육수준은 4.5년(SD=4.2)으로 무학이 34.6%였고 문맹은 17.4%였다. NSI checklist에 따라 개인별로 획득한 점수는 총 22점 만점에 최저 0점부터 최고 14점까지의 분포를 보였다. 제시된 기준에 따라 영양 위험도를 판정한 결과 전체 대상군의 65.2%(n=649)가 좋은 영양상태(0~2점), 26.1%(n=260)가 중간 영양위험상태(3~5점), 8.7%(n=87)가 고도 영양위험상태(6점 이상)로 분류되었다. 진단된 영양위험도 세 집단에서 남녀간 차이는 없었다($\chi^2=4.44$, df=2, p=0.11). 영양위험

도가 좋은 영양상태인 집단과 중간 또는 고도 영양위험 상태인 집단간의 사회인구학적 변인, K-SGDS 점수, K-MMSE 점수, K-MMSE z 점수, 기초 신체측정값, *ApoE* 유전자형의 차이를 Table 1에 제시하였다. 중간 또는 고도 영양위험 상태인 집단이 좋은 영양상태인 집단보다 나이가 많고($t=6.5$, $df=994$, $p<0.0001$), 문맹이 더 많고($\chi^2=8.6$, $df=1$, $p=0.003$), 사별 또는 이혼 등의 이유로 혼자 사는 경우가 더 많고($\chi^2=24.0$, $df=1$, $p<0.0001$), 노인성 우울점수(K-SGDS 점수)가 더 높은 반면에($t=-5.5$, $df=324$, $p<0.0001$), 교육수준은 더 낮고($t=4.4$, $df=994$, $p<0.0001$), 동거하는 가족 수는 더 적고($t=5.0$, $df=994$, $p=0.000$), K-MMSE 점수 및 K-MMSE z 점수는 더 낮고($t=6.3$, $df=609$, $p<0.0001$; $t=2.4$, $df=728$, $p=0.016$), 키, 몸무게, BMI도 각각 더 작았다($t=3.1$, $df=871$, $p=0.002$; $t=4.7$, $df=887$, $p<0.0001$; $t=2.6$, $df=584$,

$p=0.009$). 그밖에 성별, 수축기 및 이완기 혈압, FBS, TC, 중성지방, HDLc, LDLc 및 *ApoE ε4* 대립유전자 유무는 두 집단간 차이가 없었다. *ApoE ε4* 대립유전자 양성일 때와 음성일 때 K-MMSE 점수는 유의한 차이가 없었지만, K-MMSE 점수를 나이, 성별, 교육수준에 따른 정상 규준에 따라 환산한 K-MMSE z 점수는 *ApoE ε4* 대립유전자 양성일 때(-1.98 ± 1.8)가 음성일 때(-1.59 ± 1.8)보다 유의하게 낮았다($t=2.54$, $df=938$, $p=0.01$).

2. NSI checklist 각 문항 답변에 따른 K-MMSE 점수 및 K-MMSE z 점수와의 관계

NSI checklist 10개 문항과 K-MMSE 점수 및 K-MMSE z 점수와의 관계를 Table 2에 제시하였다. 10개 문항 중 ‘치아나 구강 문제로 음식을 먹기에 어려움이 있다’, ‘필요한 음식을 살 돈이

Table 1. Baseline characteristics of the participants by nutritional risk

		Good nutritional state (NSI score ≤2) N=649, n(%)	Moderate or high nutritional risk (NSI score >2) N=347, n(%)	P-value
Age (years) [‡]	60~69	71.4±6.3	74.0±5.9	<0.0001*
	70~79	272(41.9)	77(22.2)	<0.0001†
	80~	301(46.4)	207(59.7)	
Sex	Male	76(11.7)	63(18.1)	
	Female	237(36.5)	106(30.5)	0.059†
Education (years) [‡]	No	4.9±4.3	3.7±4.0	<0.0001*
Literacy	Yes	96(14.8)	77(22.2)	0.003†
Marital status	Married/ Remarried	553(85.2)	270(77.8)	
	Widowed/Divorced/ Separated/Unmarried	434(66.9)	177(51.0)	<0.0001†
		215(33.1)	170(49.0)	<0.0001*
		3.2±1.8	2.6±1.8	
Number of family living together [‡]		5.0±4.0	7.1±4.6	<0.0001
K-SGDS score [‡]		22.7±4.5	20.5±5.3	<0.0001*
K-MMSE score [‡]		-1.53±1.6	-1.86±1.8	0.016
K-MMSE z-score [‡]		155.3±8.8	153.3±9.1	0.002*
Physical measure		59.2±9.4	56.0±9.5	<0.0001*
Height (cm)		24.5±3.3	23.9±3.3	0.009*
Weight (kg)		129.9±17.7	131.2±18.1	0.32*
BMI (kg/m ²)		81.1±10.5	80.2±10.6	0.26*
Systolic BP (mmHg)		116.4±26.9	117.5±30.0	0.58*
Diastolic BP (mmHg)		209.0±39.2	210.5±39.0	0.64*
FBS (mg/dL)		155.9±71.8	156.5±70.4	0.91*
TC (mg/dL)		123.4±35.5	125.2±36.4	0.53*
Triglyceride (mg/dL)		54.4±13.6	54.1±15.1	0.78*
LDLc (mg/dL)		106(16.8)	58(16.7)	
HDLc (mg/dL)	ε4(+)	543(83.7)	289(83.3)	0.87†
ApoE	ε4(-)			

*Student's t-test, † chi-square test, * mean±SD, NSI: Nutritional Screening Initiative, BMI: body mass index, BP: blood pressure, TC: total cholesterol, LDLc: low density lipoprotein cholesterol, HDLc: high density lipoprotein cholesterol

늘 충분히 가지고 있지 않은 편이다’, ‘대부분 혼자서 식사한다’, ‘혼자서 시장보고, 조리하고 식사하는 것이 신체적으로 어렵다’라고 대답한 집단이 아니라고 대답한 집단에 비해 K-MMSE 점수가 유의하게 낮았다($t=7.9$, $df=947$, $p<0.0001$; $t=3.2$, $df=993$, $p=0.001$; $t=4.1$, $df=190$, $p<0.0001$; $t=8.8$, $df=185$, $p<0.0001$). 반면에 ‘거의 매일 세 컵 이상의 맥주 또는 포도주 등의 술을 마신다’고 대답한 집단은 아니라고 대답한 집단에 비해 K-MMSE 점수가 유의하게 높았다($t=-3.6$, $df=59$, $p=0.001$). 술이 인지기능저하의 예방 효과가 있는 것인지 성별 차에 의한 결과인지를 확인하기 위해 남자 및 여자로 나누어 분석한 결과 4번 문항에 예라고 대답한 사람은 남자는 343명 중 51명 (14.9%)이나 되었으나, 여자는 652명 중 1명(0.2%)에 불과하여 문항 응답의 성별 차이가 매우 심했다. 특히, 남자만 분석하였을 경우 예라고 대답한 집단과 아니오라고 대답한 집단의 K-MMSE 점수의 유의미한 차이는 없어($t=-1.3$, $df=83$, $p=0.21$) 4번 문항에 예라고 대답한 사람이 인지기능이 높게 나온 것은 성별의 차이로 인한 것으로 해석되었다. 나머지 ‘병이나 신체상태에 문제가 있어 평소보다 음식의 양 또는 종류가 변한 것 이 있다’, ‘하루에 2끼 이하를 먹는다’, ‘채소 또는 과일 또는 유제품을 거의 안 먹는다’, ‘하루에 3종류 이상 여러 가지 약을

복용한다’, ‘원하지 않았는데도 지난 6개월간 체중이 4.5Kg 이상 줄거나 늘었다’라는 문항은 응답에 따라 K-MMSE 점수에 유의한 차이가 없었다. 그러나 본 연구에서는 영양위험도가 중간 또는 고도 영양위험상태인 집단이 좋은 영양상태인 집단에 비해 나이가 더 많고, 교육수준이 더 낮은 분포를 보이고 있다는 점과 K-MMSE 점수는 나이 및 교육수준에 큰 영향을 받는다는 사실을 고려하여 K-MMSE의 나이, 성별, 교육수준에 따른 정상규준에 따라 z 점수로 환산하여 분석하였다. 분석 결과 ‘치아나 구강문제로 음식을 먹기에 어려움이 있다’, ‘원하지 않았는데도 지난 6개월간 체중이 4.5Kg 이상 줄거나 늘었다’, ‘혼자서 시장보고, 조리하고 식사하는 것이 신체적으로 어렵다’라고 대답한 집단이 아니라고 대답한 집단에 비해 K-MMSE z 점수가 유의하게 낮았다($t=3.1$, $df=728$, $p=0.002$; $t=2.3$, $df=728$, $p=0.02$; $t=3.7$, $df=89$, $p<0.0001$).

3. ApoE ε4 유전자형에 따른 영양위험도와 인지기능저하군(K-MMSE≤17)과의 관계

K-MMSE 점수가 17점 이하인 집단을 인지기능저하군($n=171$)이라고 하고, 18점 이상인 집단을 인지기능비저하군($n=824$)이

Table 2. Relationship of K-MMSE score and K-MMSE z-score with NSI checklist*

Items (weighted score)	Yes or No	Freq	K-MMSE score		K-MMSE z-score	
			Mean±SD	P-value	Mean±SD	P-value
F1. I have an illness or condition that made me change the kind/or amount of food I eat.(2)	Yes	180	22.4±4.5	0.14	-1.63±1.8	0.97
	No	815	21.8±5.0		-1.64±1.7	
F2. I eat fewer than 2 meals per day.(3)	Yes	11	18.6±8.0	0.19	-1.42±1.5	0.76
	No	984	21.9±4.9		-1.64±1.7	
F3. I eat few fruits or vegetables or milk products.(2)	Yes	18	20.8±5.6	0.35	-1.41±1.6	0.64
	No	977	21.9±4.9		-1.64±1.7	
F4. I have 3 or more drinks of beer, liquor or wine almost every day.(2)	Yes	52	24.0±4.2	0.001	-1.67±1.7	0.91
	No	943	21.8±4.9		-1.64±1.7	
F5. I have tooth or mouth problems that make it hard for me to eat.(2)	Yes	499	20.7±5.3	<0.0001	-1.85±1.7	0.002
	No	496	23.1±4.2		-1.46±1.6	
F6. I don't always have enough money to buy the food I need.(4)	Yes	46	19.6±5.1	0.001	-1.88±1.5	0.43
	No	949	22.0±4.9		-1.63±1.7	
F7. I eat alone most of the time.(1)	Yes	148	20.3±5.3	<0.0001	-1.48±1.4	0.32
	No	847	22.2±4.8		-1.66±1.7	
F8. I take 3 or more different prescribed or over-the-counter drugs a day.(1)	Yes	87	22.4±4.8	0.31	-1.73±2.0	0.69
	No	908	21.9±4.9		-1.63±1.7	
F9. Without wanting to, I have lost or gained 10 pounds in the last 6 months.(2)	Yes	8	22.5±2.9	0.73	-3.21±1.7	0.02
	No	987	21.9±4.9		-1.62±1.7	
F10. I am not always physically able to shop, cook and/or feed myself.(2)	Yes	149	18.4±5.5	<0.0001	-2.48±2.2	<0.0001
	No	846	22.5±4.5		-1.53±1.6	

*NSI(Nutritional Screening Initiative) checklist

Table 3. Relationship between nutritional risk and K-MMSE by presence of *ApoE* genotype

<i>ApoE</i> genotype	K-MMSE score	Good nutritional state (NSI [†] score ≤2) N(%)	Moderate or high nutritional risk (NSI [†] score >2) N(%)	P-value*
Total	>17	568(87.5)	256(74.0)	<0.0001
<i>ApoE ε4 (-)</i>	≤17	81(12.5)	90(26.0)	<0.0001
	>17	474(87.3)	207(71.9)	
<i>ApoE ε4 (+)</i>	≤17	69(12.7)	81(28.1)	0.44
	>17	94(88.7)	49(84.5)	
	≤17	12(11.3)	9(15.5)	

*Chi-square test, [†] NSI (Nutritional Screening Initiative)

라고 정의할 때, *ApoE ε4* 대립유전자 유무에 따른 영양위험 유무의 빈도를 Table 3에 제시하였다. 영양위험도가 중간 또는 고도 영양위험 상태인 집단이 좋은 영양상태인 집단에 비해 인지기능 저하군의 상대빈도가 더 많았고($\chi^2=29.0$, df=1, p<0.0001), *ApoE ε4* 대립 유전자가 없는 경우에는 이러한 차이가 유지되었는데($\chi^2=30.24$, df=1, p<0.0001), *ApoE ε4* 대립유전자가 있는 경우에는 두 집단간 인지기능의 차이가 없었다($\chi^2=0.59$, df=1, p=0.44).

4. *ApoE* 유전자형에 따른 영양위험 유무와 인지 기능저하군(K-MMSE≤17)과의 관계

영양위험 유무에 따른 인지기능 저하(K-MMSE≤17)의 위험도를 알아보기 위해서 *ApoE ε4* 대립유전자의 유무에 따라 각각 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 나이, 교육수준, 영양위험 유무(NSI checklist 점수≥3), 우울점수(K-SGDS 점수)가 통계적으로 유의하게 인지기능 저하(K-MMSE 17점 이하)의 위험도를 높이는 것으로 나타났다. Table 4의 로지스틱 회귀분석에 의하면 *ApoE ε4* 대립유전자가 음성일 때 영양위험이 있는 경우는 나이, 성별, 교육수준, 우울점수를 보정하여도 인지기능저하에 영향을 주지만(OR 1.78, 95% CI 1.15-2.77), *ApoE ε4* 대립유전자가 양성일 때 영양위험이 있어도 나이, 성별, 교육수준, 우울점수를 보정할 경우 인지기능저하에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 즉, *ApoE ε4* 대립유전자 음성일 때 영양위험도가 중간 또는 고도 영양위험 상태인 집단이 좋은 영양상태인 집단에 비해 인지기능저하의 위험도가 1.78배 크다.



고찰

본 연구 결과에서 지역사회에 거주하는 60세 이상 노인 중

중간 또는 고도 영양위험상태인 집단은 좋은 영양상태 집단보다 K-MMSE 원점수가 낮았으며, 나이, 성별, 교육수준을 고려하여 비교한 z 점수도 역시 낮았다. 즉, 영양위험이 높은 집단이 영양상태가 양호한 집단보다 인지기능이 낮았다. 이 결과는 627명의 노인을 대상으로 한 외국의 연구¹⁹⁾와 173명의 노인을 대상으로 한 국내 연구²⁸⁾에서 영양위험도가 높을수록 인지기능이 감소하는 소견을 보인 것과 일치하는 소견이다.

NSI checklist 10개 문항의 답변에 따라서 인지기능에 차이가 있는지를 확인하기 위해 K-MMSE 점수와 인지기능에 영향을 줄 수 있는 나이, 성별, 교육수준을 고려한 K-MMSE z 점수 두 가지를 비교하였다. NSI checklist 10개 문항의 답변에 따라 K-MMSE z 점수가 차이나는 문항은 다음의 3개 문항 뿐이었다. ‘치아나 구강문제로 음식을 먹기에 어려움이 있다’, ‘원하지 않았는데도 지난 6개월간 체중이 4.5 Kg이상 줄거나 늘었다’, ‘혼자서 시장보고, 조리하고 식사하는 것이 신체적으로 어렵다’라고 대답한 집단이 아니라고 대답한 집단에 비해 더 인지기능이 저하된 것으로 나타났다. 치아 문제는 단순히 구강내 문제에 국한된 것이 아니라, 사회경제적 수준, 교육수준, 생활습관, 흡연 뿐 아니라, 심장, 호흡기 질환 등 다양한 신체적 상태와 관련이 있으며, 치아나 구강문제가 많을수록 낮은 인지기능과 서로 관련이 있는 것으로 보고되고 있다²⁹⁾. 그러나, 본 연구의 결과 만으로는 치아 및 구강문제가 있어 영양결핍을 초래하여 인지기능이 저하되었는지, 치아 및 구강문제를 초래한 다른 요인에 의해 인지기능이 저하되었는지, 아니면 인지기능 저하가 생활습관의 변화를 초래하여 치아 및 구강문제가 생겼는지 확인할 수 없다. 마찬가지로 단기간내 급격한 체중 변화 또는 혼자서 음식 준비 및 식사에 어려움이 있는 것이 인지기능 저하와 관련있는 신체적 질환 또는 우울증 때문인지, 아니면 인지기능이 저하되어 이러한 문제가 생겼는지 현재로서 확인

Table 4. Multiple logistic regression analysis for low K-MMSE* with nutritional risk by presence of ApoE ε4

	ApoE ε4(-)			ApoE ε4(+)		
	β (SE)	P-value	Odds ratio (95% CI)	β (SE)	P-value	Odds ratio (95% CI)
Intercept	-2.31(0.27)	<0.0001	-	-2.38(0.66)	<0.0001	-
Age (year)						
60~69		<0.0001			0.64	
70~79	0.76(0.32)	0.017	2.13(1.14~3.97)	0.63(0.67)	0.35	1.88(0.51~6.99)
80~	1.92(0.35)	<0.0001	6.85(3.43~13.69)	0.39(0.86)	0.65	1.48(0.27~7.98)
Sex						
Female	0.40(0.28)	0.15	1.49(0.87~2.57)	1.15(0.83)	0.17	3.15(0.62~16.18)
Educational level(year)						
≥1	-2.11(0.25)	<0.0001	0.12(0.07~0.20)	-2.71(0.64)	<0.0001	0.06(0.02~0.23)
Nutritional Risk						
NSI score ≥3	0.58(0.26)	0.01	1.78(1.15~2.77)	0.75(0.57)	0.19	2.11(0.69~6.46)
K-SGDS score	0.08(0.03)	0.001	1.09(1.03~1.14)	0.01(0.06)	0.84	1.01(0.89~1.15)

*Low MMSE (K-MMSE ≤ 17), [†]K-SGDS (Korean Version of Short Form Geriatric Depression Scale)

할 수 없으며, 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 지역사회 치매선별에 대한 K-MMSE의 절단점을 17/18점으로 하였을 때 치매에 대한 민감도와 특이도가 각각 91, 86%였다고 보고한 국내 연구 결과³⁰⁾를 바탕으로 인지기능 저하군을 K-MMSE 17점 이하, 인지기능비 저하군을 K-MMSE 18점 이상으로 정의하였다. 좋은 영양상태인 집단에서 인지기능 저하군은 12.5%에 불과하였지만, 중간 영양위험 상태 또는 고도 영양위험상태인 집단에서는 인지기능 저하군이 26.0%나 되어 영양 상태가 나쁜 상태는 인지기능의 저하와 관련이 있음을 시사하였다. 알츠하이머병에서 ApoE ε4 대립유전자를 가지고 있는 경우 그렇지 않는 경우와 비교할 때 발병시점, 뇌위축, 뇌혈관순환량, 혈압, 베타 아밀로이드 침착, ApoE 지단백분비, 지질대사, 인지기능, 뇌 생전기적 활성(bioelectrical activity), 세포사멸, 치료성과 등에서 차이가 나는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 즉, ApoE 유전자형은 알츠하이머병의 유전적 위험 요인일 뿐만 아니라, 다양한 영역에서 표현형의 차이와 관련되어 있다. 그러나 아직 까지 이러한 차이를 유발하는 기전에 대한 명확한 해석은 없으며, 현재 ApoE 유전자와 표현형 그리고 환경과의 상호관계를 밝히려는 많은 연구가 진행중이다.

본 연구에서는 ApoE 유전자형에 따라 영양위험도와 인지기능 저하(K-MMSE 17점 이하)의 관계를 알아보기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 인지기능에 영향을 줄 수 있는 나이, 성별, 교육수준, 우울점수를 보정했을 때, ApoE ε4 대립유전자가 음성일 경우에는 중간 또는 고도 영양위험상태인 집단이 좋은 영양 상태인 집단에 비해 인지기능저하(K-MMSE 17점 이하)의 위험을 1.78배 높였다. 그러나 ApoE ε4 대

립유전자가 양성일 때에는 이러한 차이가 사라졌다. 이는 ApoE ε4 대립유전자가 양성일 경우 음성일 경우보다 나이, 성별, 교육수준을 고려한 K-MMSE z 점수가 더 낮게 나온 점을 고려할 때, ApoE ε4 대립 유전자가 양성이어서 이미 유전적으로 취약한 뇌 예비력을 가지고 있기에 인지기능이 상대적으로 더 많이 감소하여 노년기에 영양위험도에 따라 인지기능이 크게 영향을 받지 않을 가능성이 있다. 반대로 ApoE ε4 대립유전자가 음성인 경우는 노년기에 영양위험도를 낮춤으로써 인지기능 저하의 위험도를 줄일 수 있는 가능성이 있다고 해석될 수 있다.

본 연구 결과는 질병, 경제적 곤란, 치아 구강 문제, 사회적 고립, 식생활습관 문제 등 원인이 무엇이든 영양위험도가 높은 경우 인지기능저하와 관련이 있고, ApoE 유전자형이 이들 사이의 관계에 영향을 미칠 가능성이 있는 것으로 나타났다. 향후 ApoE 유전자형이 어떤 기전으로 영양위험도와 인지기능 사이에 영향을 미치는가에 대해 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구는 다음과 같은 의의가 있다. 첫째, ApoE 유전자형이 영양위험과 인지기능과의 관계에 영향을 미칠 가능성이 있음을 밝힌 노인을 대상으로 한 최초의 대규모 연구라는 점이다. 둘째, 본 연구의 결과는 향후 영양위험도를 낮춤으로써 치매 및 인지기능 저하를 막으려고 시도하는 치매의 예방 전략 수립 및 맞춤형 예방을 지향하는 영양유전체학에 기초자료의 근거를 제공할 것으로 기대된다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 가지고 있다. 첫째, 단면연구이기에 결과를 해석하는데 많은 어려움이 있다. 즉, 영양위험도의 증가로 인지기능이 저하되었는지, 인지기능이 저하되어 영양위험도가 증가되었는지 선후관계가 명확하지 않다. 이

는 향후 전향적 코호트 연구를 통해 보완될 수 있을 것이라고 기대한다. 둘째, 본 연구에 이용된 영양위험도 설문은 자료수집에 용이함이 있는 반면에 정보의 양과 질의 제한이 있다. 일반적으로 영양관련 조사로는 영양위험도 이외에도 혈액 및 모발 분석을 통한 생화학적 평가법, 상완위둘레, 삼두근 피부두껍두께 등을 측정하는 신체계측법, 평량조사(weighing method), 식사기록(dietary record), 식품 섭취빈도 조사(food frequency questionnaire), 24시간 회상(24-hours recall method) 등의 식사섭취조사법, 의료전문인이 평가하는 임상 영양평가법 등 다양한 평가 방법이 있으나, 본 연구에서는 영양위험도 설문만 평가하여 노인의 영양위험을 일반화하는데 어려움이 있다. 셋째, 연구에 사용된 K-MMSE는 인지기능을 측정하는 가장 기초적인 수준의 선별검사로서 임상적으로 인지기능저하를 측정하기에는 상당히 제한이 있다는 점이다. 본 연구 결과는 1차 선별도구 검사가 끝난 대상으로만 분석되었으며, 향후 2차 신경심리 검사 및 전문의 진단과정을 거친 후 나온 자료를 바탕으로 후속 결과를 보고할 예정이다. 넷째, NSI checklist는 가족동거유형, 질병, 경제적 여건, 나이, 신체적 건강상태 등에 의해 영향을 받는데, 이들은 인지기능에도 영향을 줄 가능성성이 있다는 점이다.



요 약

연구배경: 본 연구의 목적은 지역사회 거주 노인을 대상으로 영양위험도에 따라 인지기능에 차이가 있는지 확인하고, ApoE 유전자형이 이에 어떤 영향을 미치는지 평가하고자 한다.

방법: 지역사회에 거주하는 996명의 노인을 대상으로 사회인구학적 요인, 현재 및 과거력, 약물력, 기초신체측정값, 혈액검사, K-SGDS(Korean version of Short Form Geriatric Depression Scale), K-MMSE(Korean version-Mini Mental Status Examination), NSI(Nutritional Screening Initiative) checklist, ApoE 유전자 검사를 시행하였다.

결과: 대상자 중 649명(65.2%)이 좋은 영양상태(NSI 2점 이하)였으며 347명(34.8%)이 중간 또는 고도의 영양위험상태(NSI 3점 이상)였다. 로지스틱 다중회귀분석에서 ApoE ε4 대립유전자가 음성일 때 중간 또는 고도의 영양위험상태인 집단은 좋은 영양상태인 집단에 비해 나이, 성별, 교육수준, 우울점수를 보정할 경우 인지기능저하(K-MMSE 17점 이하)의 위험도를 1.78배 높이지만(OR 1.78, 95% CI 1.15-2.77), ApoE ε4 대립유전자가 양성일 때는 영양위험이 있어도 나이, 성별, 교육수준을 보정할 경우 인지기능저하에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

결론: 본 연구의 결과에서 ApoE ε4는 영양 위험도와 인지기능사이의 관계에 영향을 줄 가능성을 시사하였다.

중심단어: 영양, NSI checklist, K-MMSE, 노인, ApoE 유전자형



감사의 글

설문에 응해주신 광주시 지역 주민들과 검사를 도와주신 모든 분들께 감사드립니다.



참 고 문 헌

1. 통계청. 장래인구 특별 추계 결과 2005. 보고서. p30
2. Brownie S. Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency? *Int J Nurs Pract.* 2006;12:110-118.
3. 김기남, 이정원, 박영숙, 혼태선. 청주지역 노인의 영양실태조사-I. 생활습관, 식행동 및 영양소 섭취실태. *대한지역사회영양학회지* 1997;2:556-567.
4. 조항석, 오병훈, 김현수, 김경원, 박지영, 이해리 등. 한 지역 사회 노인의 영양상태와 관련된 요인. *노인병* 1997;1:120-139.
5. 손숙미, 박양자, 구재옥, 김숙배, 이경신, 윤혜영. 도시 저소득층 노인들의 영양 및 건강상태 조사와 급식이 노인들의 영양 및 건강상태의 개선에 미치는 영향. *대한지역사회영양학회지* 1997;1:395-404.
6. 송요숙, 정혜경, 조미숙. 사회복지 시설 여자 노인의 영양 건강 상태. *한국영양학회지* 1995;28:1100-1116.
7. 최윤정, 박유신, 김찬, 장유경. 서울 및 경기지역 노인의 건강자가평가에 따른 기능적 건강 및 영양위험 평가. *한국영양학회지* 2004;37:223-235.
8. Masaki KH, Losonczi KG, Izmirlian G, Foley DJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 2000;54:1265-1272.
9. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287:3223-3239.
10. Cotman CW, Head E, Muggenburg BA, Zicker S, Milgram NW. Brain aging in the canine: A diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. *Neurobiol Aging* 2002;23:809-818.

11. Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, Pedersen WA, Cutler RG, Kruman Y, et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002;22:1752-1762.
12. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997;42:776-782.
13. Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004;62:275-280.
14. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:579-587.
15. Cacabelos R. The application of functional genomics to Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics* 2003;4:597-621.
16. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997;349:151-154.
17. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998;17:14-20.
18. Black MM. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *J Nutr* 2003;133:3927S-3931S.
19. Pearson JM, Schlettwein-Gsell D, Brzozowska A, van Staveren WA, Bjornesbo K. Life style characteristics associated with nutritional risk in elderly subjects aged 80-85 years. *J Nutr Health Aging* 2001;5:278-283.
20. Posner BM, Jette AM, Smith KW, Miller DR. Nutrition and health risks in the elderly. The nutrition screening initiative. *Am J Public Health* 1993;83:972-978.
21. 장연숙, 나덕렬, 한승해. 치매 환자들을 대상으로 한 K-MMSE의 타당도 연구. *대한신경과학회지* 1997;15:300-308.
22. Bae JN, Cho MJ. Development of the Korean version of the Geriatric Depression Scale and its short form among elderly psychiatric patients. *J Psychosom Res* 2004;57:297-305.
23. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med* 2002;18:737-757.
24. Vellas B, Lauque S, Andrieu S, Nourhashemi F, Rolland Y, Baumgartner R, et al. Nutrition assessment in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:5-8.
25. 한경희, 최미숙, 박정숙. 간이 영양상태 평가법에 의한 급식서비스 이용 노인의 영양 위험도와 관련 요인. *한국영양학회지* 2004;37:675-687.
26. 이기완, 이영미, 김정현. 일부지역 저소득층 독거노인의 건강 및 영양불량 위험도 조사 연구. *대한지역사회영양학회지* 2000;5:3-12.
27. 윤지숙, 이정현. NSI Checklist에 의한 우리나라 일부 노년기 여성의 건강위험도와 영양소 섭취량 및 아연 영양상태와의 관련성. *대한지역사회영양학회지* 2002;7:539-547.
28. 정영미, 김주희. 동거유형에 따른 노인의 인지기능, 영양상태, 우울의 비교. *대한간호학회지* 2004;34:495-503.
29. Avlund K, Holm-Pedersen P, Morse DE, Viitanen M, Winblad B. Tooth loss and caries prevalence in very old Swedish people: the relationship to cognitive function and functional ability. *Gerodontology* 2004;21:17-26.
30. 김재민, 신일선, 윤진상, 이형영. 치매선별을 위한 MMSE-K와 K-MMSE의 진단 타당도 비교. *신경정신의학회지* 2003;42:124-130.