

치매예방을 위한 생활습관

¹아주대학교 의과대학 예방의학교실, ²아주대의료원 노인보건연구센터, ³성균관대학교 의과대학 신경과학교실, ⁴성균관대학교 의과대학 사회의학교실, ⁵아주대학교 의과대학 정신과학교실

이윤환^{1,2} · 나덕렬³ · 정해관⁴ · 홍창형⁵ · 백종환^{1,2} · 김진희^{1,2} · 김시현¹ · 김윤구¹

Lifestyle Recommendations for Dementia Prevention: PASCAL

Yunhwan Lee, MD^{1,2}, Duk L. Na, MD³, Hae-Kwan Cheong, MD⁴, Chang Hyung Hong⁵,
Joung Hwan Back, MS^{1,2}, Jinhee Kim, MPH^{1,2}, Si-Heon Kim, MD¹, Youn Gu Kim¹

¹Department of Preventive Medicine & Public Health, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

²Institute on Aging, Ajou University Medical Center, Suwon, Korea

³Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

⁴Department of Social and Preventive Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Suwon, Korea

⁵Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

The increasing number of persons with dementia poses a serious threat to public health in an aging society. Efforts to curb the rising prevalence of dementia have directed attention to health promotion as a viable strategy for delaying dementia onset and maintaining cognitive function in later life. For the latter purpose, public recommendations were developed based on a systematic review of the literature. Significant lifestyle variables found to predict cognitive function and dementia in later life were physical activity, non-smoking, social activity, cognitive activity, moderate alcohol consumption, normal body weight (BMI), and healthy nutrition and diet (fish, vegetables, fruits, vitamin C and E, etc.). Cognitive health recommendations were developed and named PASCAL, an acronym for (1) Physical activity, (2) Anti-smoking, (3) Social activity, (4) Cognitive activity, (5) Alcohol drinking in moderation, and (6) Lean body mass and healthy diet. These recommendations can be used to educate the public and raise awareness in health professionals to the important role a healthy lifestyle plays in maintaining cognitive health in later life.

Key Words: Cognitive health promotion, Dementia, Life style, Prevention, Public recommendations

▶Received: June 14, 2009 ▶Revised: June 15, 2009

▶Accepted: June 24, 2009

Address for correspondence: **Yunhwan Lee**, MD, DrPH
Department of Preventive Medicine & Public Health, Ajou University
School of Medicine, San 5, Wonchun-dong, Youngtong-gu,
Suwon 443-721, Korea
Tel: +82-31-219-5085, Fax: +82-31-219-5084
E-mail: yhlee@ajou.ac.kr

*이 연구는 보건복지가족부 국민건강증진기금으로 수행되었으며(08-23), 보건복지가족부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A050079). 연구 내용의 일부는 대한노인병학회 제43차 춘계학술대회에서 발표되었음.

서론

우리나라는 2008년도 현재 65세 이상 인구에서 치매 유병률이 8.4%로 42만 명의 치매환자가 있는 것으로 추정되고 있다¹⁾. 향후 인구고령화에 따라 치매환자 수가 급증하여 2020년에는 77만 명에 이를 것으로 전망된다. 전 세계 고소득 국가의 질병부담의 순위에서 치매는 4위를 차지하고 있다. 치매는 사회경제적 비용이 매우 크며, 본인 뿐 아

니라, 수발하는 가족에게도 큰 부담이 된다²⁾.

치매가 고령화 사회의 주요 건강문제로 부각되면서 치매예방 즉, 인지 건강증진에 대한 관심이 증대되고 있다. 미국의 한 연구³⁾에 따르면 치매의 발생시점을 2년 늦출 경우 194만 명의 환자 발생을 줄일 수 있는 것으로 추산되어 치매예방의 영향력과 중요성을 시사해주고 있다. 이에 따라 국가 정책도 치매환자관리의 소극적 대응(3차 예방) 차원에서 1차 예방(인지건강의 유지와 증진)과 같은 적극적 개념의 접근으로 정책방향 전환이 요구되고 있다. 미국에서는 2007년부터 질병관리본부(CDC)에서 치매예방에 대한 축적된 근거를 바탕으로 인지 건강정책을 수립하였고⁴⁾, 국가건강증진계획에 인지건강지표를 설정하는 것을 검토하고 있다.

그동안 치매의 위험요인에 대한 연구가 많이 진행되어 유전적 소인, 사회경제적 수준, 생활습관 등 치매관련요인이 밝혀지고 있다⁵⁾. 그러나 아직 인지건강에 대한 체계적 연구가 많지 않아 이에 대한 근거가 명확하지 않다. 우리나라에서는 아직 인지건강의 개념 및 중요성에 대한 인식이 부족하며, 보건사업과 정책에 응용할 근거가 마련되어 있지 않다. 또한 일반인을 위한 수칙이 개발되지 않아 치

매에 대한 고정관념과 편견이 난무한 실정이다.

여기서는 체계적 고찰(systematic review)을 통해 조사된 결과를 바탕으로 노인의 인지기능상태와 치매에 영향을 미치는 생활습관(lifestyle) 요인을 정리하고, 이를 바탕으로 노년기 인지건강증진을 위한 근거중심의 수칙을 제시하고자 하였다.

본 론

1. 체계적 고찰

체계적 고찰을 위해 지역사회 노인의 인지건강에 영향을 미치는 생활습관 요인에 대한 광범위한 문헌검색을 실시하였다. 문헌의 선정기준은 (1) 지역사회 노인(65세 이상)의 대표성 있는 표본, (2) 건강행태 및 생활습관, (3) 인지기능의 변화 및 치매발생, (4) 전향적 코호트 연구로 정하였다. PubMed, Embase, PsycINFO 데이터베이스를 이용하여 노인, 위험요인, 건강행위, 인지, 치매, 코호트 연구 등의 중심단어를 검색한 결과 12,105개의 문헌이 검색되었다(Fig. 1). 이에 대한 초록과 제목 검토를 통한 1차 선별결

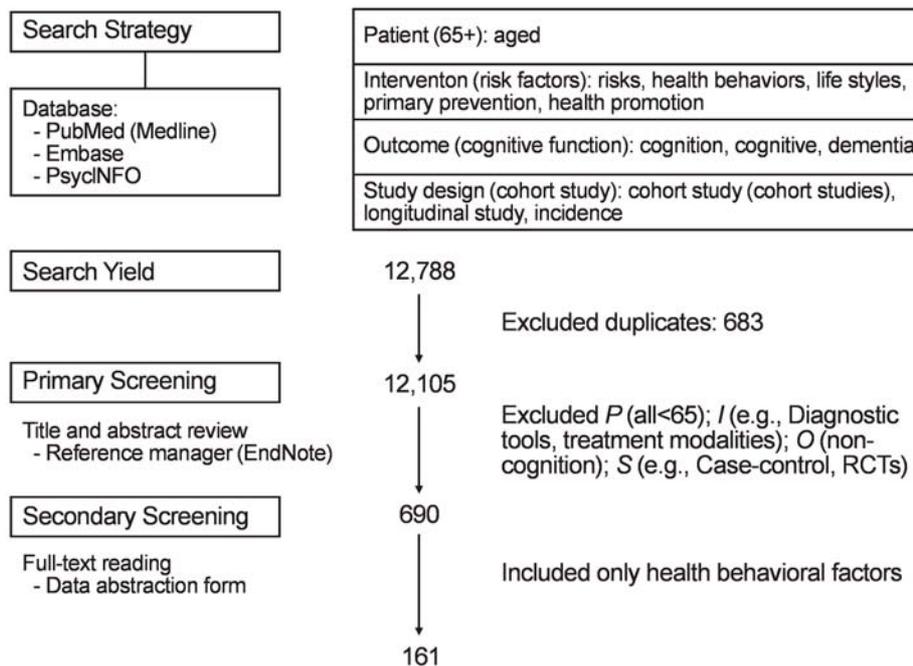


Fig. 1. Literature search process.

과 690편의 논문이 관련이 있는 것으로 파악되었으며, 이에 대한 전문(full-text)을 찾아 자료 추출 양식에 따라 분석한 결과 161편의 논문이 인지건강과 생활습관에 관한 선정기준에 적합한 논문으로 평가되어 최종 선정하였다. 연구의 주요내용은 생활습관별로 종합표(summary table)를 작성하여 정리하였다.

연구의 질 평가를 위해 표본의 선택적 편견(대표성, 대상인구, 표본수, 추적 조사율, 추적 조사 기간, 결과변수의 측정, 개입변수의 측정, 혼란변수 등 8개 영역에 대하여 평가하였다. 연구의 질적 수준은 이들 8개 항목의 점수(총점 20점 만점)를 합산하여 상(≥ 16 점), 중(12-15점), 하(≤ 11 점)로 구분하였다.

연구의 질 평가 결과를 토대로 인지건강수칙에서 제시할 근거의 수준(level of evidence)을 정하였다. 근거의 수준은 긍정적 관련성을 보인 생활습관별 연구 수의 백분율(%)에 따라 최상(A: $\geq 80\%$), 최우수(B: 60-79%), 우수(C: 50-59%), 불충분(I: $< 50\%$)으로 구분하였다. 이를 근거로 전문가 자문을 거쳐 생활습관에 따른 인지건강수칙을 작성하였다.

2. 생활습관과 인지건강

생활습관과 인지건강에 대한 연구로 최종 선정된 문헌은 총 161편이었다. 생활습관 요인은 신체적 활동, 금연, 사회적 활동, 인지적 활동, 적당한 음주, 체질량지수(body mass index, BMI), 영양 등 7가지로 분류되었다. 생활습관 요인별로 구분할 경우 연구 수는 총 229개이었다(Table 1).

신체활동, 금연, 사회활동, 인지활동, 적당한 음주, 적정 체중, 영양(생선, 채소, 과일, 비타민 C와 비타민 E 섭취 등)이 인지건강의 주요 예방요인으로 밝혀졌다. 근거수준은 중급 이상의 질적 수준을 지닌 연구만을 대상으로 했을 경우 사회활동과 인지활동이 최상(A), 신체활동, 적당한 음주, 영양이 최우수(B), 적정체중은 우수(C) 수준이었다. 금연의 근거는 불충분(I) 수준이었으나, 상급 수준의 연구만을 대상으로 했을 경우는 최우수(B)의 근거를 보였고 금연의 건강효과를 참작하여 수칙에 포함하기로 하였다. 생활습관별 측정 방법과 인지건강과의 관련성을 요약하면 다음과 같다.

1) 신체활동

신체활동의 측정은 자기보고식으로 이루어졌으며, 간단하게는 운동 또는 규칙적인 운동 여부를 질문하였다. 다수의 연구에서는 운동종류, 시간, 횟수 등을 통해 에너지 대사량(MET)을 산출하였다. 또한 다양한 운동 종목(걷기, 조깅, 춤추기, 체조, 골프, 볼링, 자전거, 수영 등)에 대하여 일주일에 운동하는 총 시간을 계산하였다⁶⁾. 걷기와 같은 경미한 정도의 운동에 관한 연구도 많이 보고되었다. Yaffe 등⁷⁾은 걷기, 계단 오르기 등을 통한 에너지 소비량을 산출하였다. 직장의 성격에 따라 주로 앉아서 일을 하는지 또는 활동적 일을 하는지를 질문하여 직업관련 활동 정도를 본 연구도 있었다⁸⁾. Dik 등⁹⁾은 15-25세 연령 때 평균 운동횟수를 통해 청년기의 운동정도가 노년기 인지기능에 미친

Table 1. Summary of the association between lifestyle factors and cognitive function (number of studies)

Lifestyle factors	Total	Positive [*]	Negative [†]	NS [‡]
Physical activity	38	28	0	10
Not smoking	36	18	0	18
Social activity	25	20	0	5
Cognitive activity	16	14	0	2
Alcohol drinking	39	21	7	11
BMI	20	7	5	8
Nutrition	55	37	2	16

BMI, body mass index.

^{*} positive association, [†] negative association, [‡] no significant association.

영향을 연구하였다.

연구의 질 평가에서 중급 이상의 연구 결과에서 운동에 대한 긍정적인 연구는 26개, 유의하지 않은 관련성을 보인 연구는 9개이었다. 전반적으로 신체활동(운동)은 인지건강에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 분석되었다. 걷기와 같은 경미한 운동 또는 각종 스포츠 활동을 통한 강도가 높은 운동을 하는 경우 상대적으로 인지기능 상태가 더 양호하였고 인지기능 저하, 인지장애, 치매, 알츠하이머병 등의 발생률이 낮았다.

2) 금 연

흡연에 대해서는 담배를 피우기 시작한 연령, 기간, 양 등을 조사하여 현재 흡연자, 과거 흡연자, 비흡연자로 구분해서 조사한 연구가 많았다. 또한 흡연 중단자에 대해 조사하여 흡연 중단이 인지기능에 미치는 효과를 보려고 한 경우도 있었다. 한편 하루 평균 흡연량에 흡연 연수를 곱해 갑년(pack-years)으로 계산함으로써 중년부터 흡연량과 기간에 따른 영향을 본 연구도 있었다^{10,11)}.

금연과 인지건강에 대한 코호트 연구는 1995년부터 2008년까지 총 36개이었으며, 금연의 긍정적인 영향에 대한 연구는 이 중 18개이었다. 연구의 질 평가에서 하급인 연구 8건을 제외한 분석에서 유의한 결과(13건)와 유의하지 않은 결과(15건)의 연구 수가 비슷하였다. 그러나 5편의 상급 논문 중 3편에서는 금연의 긍정적 영향을 보였다. 아직까지 금연이 인지건강에 미치는 영향에 대한 확고한 결론을 내리는 데는 연구 결과의 일관성이 부족한 면이 있다. 그럼에도 금연에 대한 긍정적인 연구들이 상당수 있고, 금연의 다른 건강효과에 대한 근거들이 많은 것을 고려할 때 금연을 인지건강을 위한 권장사항으로 채택하는 것은 별 무리가 없을 것으로 본다.

3) 사회활동

사회활동에 대한 일관성 있는 지표가 개발되지 않은 상황을 반영하듯이 변수의 정의는 연구마다 매우 다양하다. Bassuk 등¹²⁾은 사회참여 정도를 친구, 친척과 접촉빈도, 종교 활동, 단체활동 등 여러 활동에 따라 그 정도를 파악하고 합

산하여 지표로 만들었다. Aartsen 등¹³⁾은 교회예배 참석, 주민단체 참여, 노인 및 장애인을 위한 자원봉사활동으로 정의하였다. 사회활동을 신체활동과 인지활동과 같은 여가활동의 영역으로 분류한 연구도 있었다¹⁴⁾. Saczynski 등¹⁵⁾은 사회 참여 정도를 중년기와 노년기로 구분하여 그 차이를 보았다.

연구의 질 평가에서 하급으로 판정된 조사 연구 2건을 제외한 총 23개 연구 중 19개의 연구에서 사회활동이 인지건강에 긍정적인 것으로 분석되었다. 사회활동에 더 많이 참여할수록 상대적으로 인지기능의 저하속도가 느리고 치매, 알츠하이머병의 발생률이 낮았다.

4) 인지활동

인지활동은 설문조사를 통해 두뇌활동과 관계되는 여러 활동을 측정하였다. Hultsch 등¹⁶⁾은 새로운 언어를 배우기, 카드게임 하기 등 지적활동과 인지건강의 관련성을 보았다. 연구에 따라서는 책읽기, 글쓰기, 수업청강, 공부하기, 퍼즐 맞추기, 미술활동 등 적극적인 두뇌활동과 텔레비전 시청과 같은 소극적인 지적활동도 구분하여 보았다.

연구의 질 평가 결과 수준에 미달한 1개의 연구를 제외한 15개의 연구 중 13개에서 인지활동이 인지건강에 도움이 되는 것으로 보고했다. Scarmeas 등¹⁷⁾은 독서가 치매의 위험을 51% (RR=0.49, 95% CI: 0.35-0.68) 낮추는 것으로 보고하였다. Wilson 등¹⁸⁾의 연구에 의하면 독서, 서양장기, 도서관 이용, 연극관람 등 지적 활동 횟수가 빈번할수록 알츠하이머병의 발생위험이 낮았다.

5) 음 주

음주에 대한 측정은 설문조사 양식에 의해 이루어졌으며, 알코올의 종류, 음주량, 빈도 등을 질문하였다. Orgogozo 등¹⁹⁾은 마신 잔(drink 또는 glass)의 수에 따라 소량음주(mild), 적당한 음주(moderate), 과음주(heavy)로 분류하였다. 다른 연구^{20,21)}에서는 주당 그램(gram) 또는 온스(ounce)로 환산하여 분석하기도 하였다. 또한 폭음²²⁾, 문제음주²³⁾의 인지건강에 대한 영향을 연구한 경우도 있었다.

연구의 질평가에서 하급으로 판명된 5편의 논문을 제외한 34편의 논문을 최종분석에 사용하였다. 21편의 논문에

서 중등도의 적당한 음주가 인지건강에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 나왔다. 그러나 4개 연구에서는 과음, 문제 음주, 폭음 등이 인지건강에 해가 되는 것으로 조사되었다.

6) 체질량지수

체질량지수는 체중(kg)을 신장의 제곱(m²)으로 나눈 값으로 대부분의 연구에서는 체중과 신장을 눈금측정기(calibrated scale)를 이용하여 신장은 0.01 m, 체중은 0.01 kg 단위까지 측정하였다. 일반적으로 체질량지수가 30 이상인 경우 비만(obesity)으로 정의하였다. 어깨밑(견갑하) 또는 위팔세 갈래근(삼두근)의 피지두께를 측정하여 비만의 지표로 사용한 연구도 있었다²⁴⁾. Wolf 등²⁵⁾은 복부비만을 허리/엉덩이 둘레비(waist/hip ratio)로 정의하였다. 한편 Atti 등²⁶⁾은 심한 체중감소(>10%)와 인지건강간의 관련성을 분석하였다.

연구의 질평가에서 1개 연구만이 하급으로 판단되었다. 이를 제외한 총 19개 연구 중 7개에서 비만이 인지건강에 악영향을 미치는 것으로 조사되었다. 또한 4건의 연구는 어느 정도의 체질량지수 증가가 인지건강에 보호요인으로 작용하는 것으로 보고했다. 그러나 급격한 체중 감소는 치매 발생위험을 높이는 것으로 드러났다²⁶⁾.

7) 영 양

연구에서 식품섭취빈도 설문(FFQ), 식습관 조사, 식사일기 등을 통해 비타민 C, 비타민 E, 플라보노이드, 지방 등을 측정하였다. 한편 생선, 채소, 육류, 두부 등 특정 식품군과 인지건강에 대한 연구 조사도 있었다. 커피, 녹차 등 음료에 대한 섭취를 조사하거나, 임상검사를 통해 영양소의 혈중 농도를 측정하기도 하였다. Maxwell 등²⁷⁾은 혈중 엽산 농도를 측정하였다.

영양과 인지건강에 대한 연구 중 연구의 질 평가 결과 5편을 제외한 나머지 50개의 연구 중 35개에서 긍정적인 영향이 발견되었다. 다수의 연구에서 생선, 채소, 과일, 우유 등의 섭취가 인지건강에 좋은 영향을 미치는 것으로 보고했다^{28,29)}. 또한 비타민 C와 E 같은 비타민제 복용도 도움이 되는 것으로 보고되었다³⁰⁾. 그러나 육류 등의 고지방 섭취는 치매의 위험을 높이는 것으로 조사되었다³¹⁾.

3. 인지건강수칙

생활습관이 인지건강에 미치는 영향에 대한 체계적 고찰 결과를 바탕으로 인지건강수칙을 개발하였다. 인지건강수칙은 적정체중과 영양을 합쳐서 취급하여 총 6개 생활습관별로 (1) 규칙적으로 운동합니다, (2) 금연합니다, (3) 사회활동을 활발히 합니다, (4) 적극적인 두뇌활동을 합니다, (5) 절주합니다, (6) 뇌 건강식사를 합니다 등으로 내용을 구성하였다(Table 2). 신경과학, 정신과학, 예방의학, 영양학 등 전문가 자문을 통해 생활습관에 대한 구체적인 권장사항을 작성하였다. 각 권장사항에 대해 체계적 고찰 결과를 바탕으로 한 인지건강보호 및 치매예방에 관한 효과를 제시하였다(생략). 수칙의 제목은 생활습관별 영문 알파벳 앞 글자를 따서 'PASCAL'로 명명하였다(Physical activity, Anti-smoking, Social activity, Cognitive activity, Alcohol drinking in moderation, Lean body mass and healthy diet).

결 론

생활습관과 인지건강에 대한 문헌의 체계적 고찰 결과 신체활동, 금연, 사회활동, 인지활동, 적당한 음주, 적당체중 및 뇌건강식사 등의 건강생활습관이 인지건강에 긍정적인 영향을 미치는 것을 확인하였다. 또한 체계적 고찰 결과를 기반으로 일반인들이 쉽게 활용할 수 있는 인지건강수칙을 작성하였다. 앞으로 개발된 수칙을 일반인이 적극 활용할 수 있도록 다양한 매체를 통한 홍보 방안이 모색되어야 할 것이다. 의료인 또한 진료현장에서 건강상담시 인지건강수칙을 치매예방 교육자료로 활용할 수 있을 것으로 본다. 나아가 인지건강수칙을 노인보건사업과 치매예방프로그램 개발에 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

치매를 지닌 고령인구 수가 점차 증가할 것으로 전망됨에 따라 치매예방에 대한 관심이 높아지고 있다. 생활습관이 인지건강에 미치는 영향에 대한 연구의 체계적 고찰을

Table 2. Recommendations for cognitive health promotion: PASCAL

Healthy lifestyle variables	Evidence level*	Recommendations
Physical activity 규칙적으로 운동을 합니다	B	운동을 생활화하십시오. - 규칙적으로 운동을 하십시오. - 숨차고 땀나는 운동을 일주일에 3회 이상 하십시오. - 다양한 스포츠를 즐기십시오. 걷기를 자주하십시오. - 1주일에 3회 이상 걸으십시오. - 가능하면 많이 걸으십시오.
Anti-smoking 금연합니다	I	담배를 멀리하십시오. - 흡연을 시작하지 마십시오. - 여성은 각별히 주의하십시오. 지금 담배를 끊으십시오. - 지금 흡연하고 계시다면 바로 담배를 끊으십시오. - 지금 금연해도 늦지 않습니다.
Social activity 사회활동을 활발히 합니다	A	사람을 많이 만나십시오. - 친구를 많이 사귀십시오. - 친척과 친구를 최소 한 달에 한번 이상 자주 만나십시오. 사회활동과 여가활동에 적극 참여하십시오. - 지역사회 다양한 사회활동에 참여하십시오. - 여가생활을 즐기십시오. - 여러 가지 활동을 많이 하십시오.
Cognitive activity 적극적인 두뇌활동을 합니다	A	머리를 많이 쓰는 활동을 적극적으로 하십시오. - 독서를 하십시오. - 적극적인 사고와 생각을 많이 하십시오. 배움에는 정년이 없습니다. - 새로운 것을 배우고 경험하십시오. - 뇌를 자극할 수 있는 다양한 활동을 많이 하십시오.
Alcohol drinking in moderation 절주합니다	B	과음을 삼가하십시오. - 술을 절제하십시오. 음주를 하신다면 술은 적당히 드십시오. - 한 번에 1-2잔, 일주일에 3회 이하로 드십시오.
Lean body mass and healthy diet 뇌건강식사를 합니다	B	뇌건강에 좋은 식품의 섭취를 늘리십시오. - 생선을 섭취하십시오. - 채소와 과일을 매일 섭취하십시오. - 우유를 즐겨 드십시오. - 수분을 충분히 섭취하십시오. - 필요하시다면 비타민제를 복용하십시오. 고지방 식품의 섭취를 줄이십시오. - 육류를 적게 드십시오. 적절한 체중을 유지하십시오. - 비만이 되지 않도록 주의하십시오. - 체중관리를 잘 하십시오.

* A: excellent, B: very good, C: good, I: insufficient (recommended due to other health effects).

출처: 이윤환 등. 노인인지건강증진의 효과성 평가 및 관리지침 개발. 아주대학교, 건강증진사업지원단, 2009.

통해 신체적 활동, 금연, 사회활동, 인지활동, 적당한 음주, 적절 체중 유지 및 뇌건강식 등의 건강생활습관이 주요 요인으로 밝혀졌다. 이에 생활습관 요인을 중심으로 한 인지건강수칙(PASCAL)을 개발하였다. 이 수칙은 일반인을 대상으로 한 치매예방 교육과 노인보건사업에 있어 인지건강 증진을 위한 자료로 활용되어질 수 있을 것으로 본다.

참 고 문 헌

1. Cho MJ, Kim KO, Kim MH, Kim MD, Kim BJ, Kim SG, et al. Chimaenoin yubyungyul josa. Seoul: Seoul National University Hospital; 2008.
2. Lee Y, Na DL, Cheong HK, Hong CH, Back JH, Kim J. Noin inji gungang jeungjineui hyogwasung pyunga mit gwanlijichim gaebal. Suwon: Ajou University, Management Center for Health Promotion; 2009.
3. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 1998;88:1337-42.
4. Centers for Disease Control and Prevention, Alzheimer's Association. The Healthy Brain Initiative: a national public health road map to maintaining cognitive health. Chicago: Alzheimer's Association; 2007.
5. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343-53.
6. Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287:742-8.
7. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* 2001;161:1703-8.
8. Rovio S, Kareholt I, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, et al. Work-related physical activity and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:874-82.
9. Dik M, Deeg DJ, Visser M, Jonker C. Early life physical activity and cognition at old age. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:643-53.
10. Tyas SL, White LR, Petrovitch H, Webster Ross G, Foley DJ, Heimovitz HK, et al. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 2003;24:589-96.
11. Sabia S, Marmot M, Dufouil C, Singh-Manoux A. Smoking history and cognitive function in middle age from the Whitehall II study. *Arch Intern Med* 2008;168:1165-73.
12. Bassuk SS, Glass TA, Berkman LF. Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Ann Intern Med* 1999;131:165-73.
13. Aartsen MJ, Smits CH, van Tilburg T, Knipscheer KC, Deeg DJ. Activity in older adults: cause or consequence of cognitive functioning? A longitudinal study on everyday activities and cognitive performance in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:P153-62.
14. Wang JY, Zhou DH, Li J, Zhang M, Deng J, Tang M, et al. Leisure activity and risk of cognitive impairment: the Chongqing aging study. *Neurology* 2006;66:911-3.
15. Saczynski JS, Pfeifer LA, Masaki K, Korf ES, Laurin D, White L, et al. The effect of social engagement on incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2006;163:433-40.
16. Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ, Dixon RA. Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychol Aging* 1999;14:245-63.
17. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:2236-42.
18. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, Tang Y, Bennett DA. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:1911-20.
19. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux

- area. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153:185-92.
20. Edelstein SL, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Prospective association of smoking and alcohol use with cognitive function in an elderly cohort. *J Womens Health* 1998;7:1271-81.
 21. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wolf PA. Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:580-9.
 22. Järvenpää T, Rinne JO, Koskenvuo M, Rähä I, Kaprio J. Binge drinking in midlife and dementia risk. *Epidemiology* 2005;16:766-71.
 23. Perreira KM, Sloan FA. Excess alcohol consumption and health outcomes: a 6-year follow-up of men over age 50 from the Health and Retirement Study. *Addiction* 2002;97:301-10.
 24. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005;330:1360.
 25. Wolf PA, Beiser A, Elias MF, Au R, Vasani RS, Seshadri S. Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study. *Curr Alzheimer Res* 2007;4:111-6.
 26. Atti AR, Palmer K, Volpato S, Winblad B, De Ronchi D, Fratiglioni L. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:111-6.
 27. Maxwell CJ, Hogan DB, Ebly EM. Serum folate levels and subsequent adverse cerebrovascular outcomes in elderly persons. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:225-34.
 28. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007; 69:1921-30.
 29. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:410-4.
 30. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2004;61:82-8.
 31. Kivipelto M, Rovio S, Ngandu T, Kareholt I, Eskelinen M, Winblad B, et al. Apolipoprotein E epsilon4 magnifies lifestyle risks for dementia: a population-based study. *J Cell Mol Med* 2008;12:2762-71.