

Research Article



농촌지역에 거주하는 노인의 생선 섭취량과 인지기능저하 위험도 간의 상관성

유아름 ^{1,*}, 김지혜 ^{2,*}, 최보울 ³, 김미경 ³, 양윤경 ⁴, 양윤정 ⁵

¹동덕여자대학교 임상영양학과

²한양대학교 류마티즘 연구원

³한양대학교 의과대학 예방의학교실

⁴안산대학교 식품영양학과

⁵동덕여자대학교 식품영양학과

OPEN ACCESS

Received: Dec 2, 2020

Revised: Feb 2, 2021

Accepted: Feb 18, 2021

Correspondence to

Yoon Jung Yang

Department of Food and Nutrition, School of Natural Science, Dongduk Women's University, 60 Hwarang-ro 13-gil, Seongbuk-gu, Seoul 02748, Korea.

Tel: +82-2-940-4465

E-mail: yjyang@dongduk.ac.kr

*These authors contributed equally to this article.

© 2021 The Korean Nutrition Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Areum Yu

<https://orcid.org/0000-0002-4101-3962>

Jihye Kim

<https://orcid.org/0000-0002-6927-8540>

Bo Youl Choi

<https://orcid.org/0000-0003-0115-5736>

Mi Kyung Kim

<https://orcid.org/0000-0001-8503-2631>

Yoonkyoung Yang

<https://orcid.org/0000-0003-2304-7197>

Yoon Jung Yang

<https://orcid.org/0000-0001-9395-0854>

Correlation between fish consumption and the risk of mild cognitive impairment in the elderly living in rural areas

Areum Yu ^{1,*}, Jihye Kim ^{2,*}, Bo Youl Choi ³, Mi Kyung Kim ³, Yoonkyoung Yang ⁴, and Yoon Jung Yang ⁵

¹Department of Clinical Nutrition, Graduate School of Public Health, Dongduk Women's University, Seoul 02748, Korea

²Hanyang University Institute for Rheumatology Research, Seoul 04763, Korea

³Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul 04763, Korea

⁴Department of Food and Nutrition, Ansan University, Ansan 15328, Korea

⁵Department of Food and Nutrition, School of Natural Science, Dongduk Women's University, Seoul 02748, Korea

ABSTRACT

Purpose: This study examines the correlation between fish consumption and the risk of mild cognitive impairment in the elderly living in rural areas.

Methods: The Yangpyeong cohort data collected from Yangpyeong in July 2009 and August 2010 was used as the data set. Adults greater than or equal to 60 years who have completed the Korean version of the Mini-Mental State Examination (MMSE-KC) were selected for the study. After excluding participants with less than 500 kcal of energy intake (n = 2), a total of 806 adults were enrolled as the final subjects. Cognitive function was assessed using the MMSE-KC, and dietary intake was collected using the quantitative food frequency questionnaire comprising 106 foods or food groups.

Results: The educational level, proportion of people who exercise, fruits and vegetable intake, and energy intake, tended to increase with fish intake among men, while increasing age resulted in decreased fish consumption. Among women, the educational level, proportion of subjects who exercise, proportion of subjects currently taking dietary

Funding

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (NRF-2018R1D1A1B07049353). This work was also supported by the Research Program funded by the Korea Centers for Disease Control and Prevention (2004-E71004-00, 2005-E71011-00, 2006-E71009-00, 2007-E71002-00, 2008-E71004-00, 2009-E71006-00, 2010-E71003-00, 2011-E71002-00).

Conflict of Interest

There are no financial or other issues that might lead to conflict of interest.

supplements, fruits and vegetable intake, and energy intake, tended to increase with fish consumption, whereas increasing age showed decreasing fish consumption. Increased fish intake resulted in a higher MMSE-KC score after adjusting for the confounding variables in women (p for trend = 0.016), but no significant trend was observed between fish intake and MMSE-KC score in men. Fish intake was inversely related to the risk of mild cognitive impairment after adjusting for covariates in women (Q1 vs. Q4; odds ratio, 0.46 [0.23–0.90]; p for trend = 0.009).

Conclusion: This study determined that increased fish consumption is correlated with reduced risk of mild cognitive impairment in the female elderly. Further longitudinal studies with larger samples are required to determine a causal relationship between fish intake and cognitive function.

Keywords: fish, cognitive function, mild cognitive impairment, elderly

서론

치매란 뇌기능의 기질성 손상 결과 지적 능력이 감퇴하거나 소실하여 인지기능 저하가 정상 범위를 벗어나게 되어, 이로 인한 인지기능 장애가 일상생활이나 사회생활에 지장을 주는 상태를 말한다 [1]. 인지기능의 저하가 정상 범위를 벗어나지만 치매라 할 만큼 심하지 않은 경우는 경도인지장애라고 한다 [1]. 노인인구가 증가함에 따라 치매 환자수도 늘어나게 되는데 이는 노인인구 증가에 따른 환자 수의 절대적 증가가 일차적인 원인이다 [1].

선행연구에서 식이패턴과 영양섭취상태가 치매의 전단계인 경도인지장애의 위험도와 관련이 있음을 보고하였고 [2], 선행 메타분석 연구에서 n-3 지방산의 섭취가 인지기능과 관련이 있음이 보고되고 있다 [3]. 생선은 중요한 n-3 지방산의 급원 식품이다 [4,5]. 뇌를 구성하는 글리세로인지질의 주된 구성성분은 n-3 지방산인 docosahexaenoic acid (DHA)와 n-6 지방산인 arachidonic acid (AA)이며 인지기능에 영향을 미친다 [6-8]. n-3 지방산은 신경전달 작용 및 시냅스 가소성과 같은 정상적인 뇌기능을 위해서 필수적인 영양소이다 [9,10]. n-3 지방산은 면역 및 염증에 영향을 미치고 [11,12], DHA와 AA는 신경세포막의 물리화학적 성질뿐만 아니라 신호 전달과 관련된 효소의 유전자 발현에 기인한다 [13]. DHA와 AA는 종양 괴사 인자- α 의 독성 작용으로부터 뇌의 신경세포를 보호하는 역할을 하며, 뇌 안의 아세틸콜린 증가, 내피 질소산화물 형성 및 방출, 신경세포에 의한 포도당 섭취를 통하여 기억력을 향상시킨다 [14]. 이처럼 생선에 함유된 지방산은 정상적인 뇌기능을 유지하는데 중요한 역할을 하며, 결국 인지능력에 영향을 미칠 것으로 사료된다.

생선섭취와 인지기능에 대한 국외 연구를 살펴보면 네덜란드, 프랑스, 미국에서 55세 이상, 68세 이상, 65–94세 노인들을 대상으로 생선섭취와 치매위험도를 연구한 결과 생선 섭취량이 높을수록 치매위험도가 낮아지는 경향을 보였고 [15], 생선 섭취량과 치매 위험도와의 관계가 ApoE ϵ 4 유전자 보유에 따라 다르게 나타났다 [16]. 하지만 Rotterdam Study 자료를 이용하여 55세 이상을 대상으로 Mini-Mental State Examination (MMSE), Geriatric Mental State schedule을 활용하여 생선 섭취량과 치매와의 관계를 조사한 결과 생선섭취와 치매위험도는 유의적인 상관성이 없었다 [17].

국내연구로는 한국에서 알츠하이머병으로 진단받고 병원에 내원한 65세 이상을 대상으로 Korean-MMSE (K-MMSE)로 인지기능 상태를 평가하여 인지기능과 관련된 식이 요인을 연구한 결과 생선 및 어패류 섭취량과 인지기능이 양의 상관관계로 나타났고 [18]. 강원도 농촌지역에 거주하는 주민 226명을 대상으로 K-MMSE로 인지기능 상태를 평가하여 인지기능 감소와 관련된 식이 요인을 연구한 결과 생선 섭취량이 가장 높은 군이 가장 낮은 군에 비해서 인지기능이 높게 측정되었다 [19]. 또한 한국에서 치매예방관리센터를 방문한 60세 이상을 대상으로 MMSE Dementia Screening으로 인지기능 상태를 평가하여 인지능력에 따른 식품 섭취실태를 조사한 결과 인지기능이 정상인 군에 비하여 인지기능이 저하된 군에서 고등어 섭취빈도가 낮게 나타났다 [20]. 이들 연구는 병원 및 치매예방관리센터에 내원한 노인, 특정 지역의 주민을 대상으로 한 연구이므로 추가적으로 다른 지역사회 노인을 대상으로 생선 섭취량과 인지기능저하와의 상관성을 살펴볼 필요가 있었다. 그러므로 본 연구는 한국 양평에 거주하는 노인을 대상으로 생선 섭취량과 인지기능저하 위험도 간의 상관성을 확인하여 치매 예방 및 치매 발병의 지연을 위한 식이지침의 근거자료를 제공하기 위해 수행되었다.

연구방법

연구대상

본 연구는 2009-2010년 양평지역에서 수행된 양평코호트 자료를 활용하였다. 연구대상자는 2009-2010년 조사된 1,638명 중에서 60세 이상의 Korean version of the MMSE (MMSE-KC)가 조사된 808명으로 선정하였다. 이 중 에너지 섭취량 500 kcal미만 ($n = 2$)을 제외한 총 806명을 대상으로 하였다 [21]. 피시험자의 권리와 안전을 위하여 한양대학교 임상시험심사위원회 (2016R1A2B2011352)의 승인을 받았으며, 일대일 면담을 통하여 연구에 참여한 모든 대상자들로부터 연구참여동의서를 받았다.

일반사항

양평코호트에서 매해 조사·수집되는 자료는 설문조사, 신체계측, 임상검사, 생체시료 등이며, 이 중 설문조사와 신체계측 자료를 활용하였다. 설문조사를 통해 연령, 성별, 교육수준, 동거상태 (최근 1년간), 음주 여부, 흡연 여부, 운동 여부, 현재 식이 보충제 복용 여부에 대한 정보를 수집하였다. 또한 당뇨병, 뇌졸중 (중풍), 고혈압, 협심증 또는 심근경색, 이상지질혈증 진단여부에 대한 정보를 수집하였다. 신체계측을 통해 신장, 체중에 대한 정보를 수집하였으며, 체질량지수 (body mass index, BMI)는 체중 (kg)을 신장 (m^2)으로 나누어 계산하였다.

인지능력 검사

연구 대상자의 인지능력검사는 사전 교육을 통하여 훈련된 조사원이 수행하였으며, 자료는 설문조사 결과로부터 얻었다. 치매선별검사도구인 MMSE는 1975년 Folstein 등 [22]에 의해 처음 소개되었으며, 본 연구에서 사용한 MMSE-KC는 Lee 등 [23]에 의해 연령, 교육, 성별 등을 고려하여 60세 이상 한국 노인을 대상으로 개발된 평가도구이다. MMSE-KC는 지남력 10점, 기억력 6점, 주의집중력 5점, 언어 능력 3점, 실행 능력 3점, 시공간 구성능력 1점, 판단 및 추상적 사고력 2점의 총 30점으로 구성되었으며, 총 점수가 높을수록 인지능력이 더 좋아짐을 나타낸다. MMSE-KC 결과 판정 기준은 나이, 성별, 교육수준에 따라 점수를 제시하였고, 대상자들의 MMSE-KC 점수가 정상규준의 -1.5표준편차 미만인 경우 '인지기능저하'로 분류

하였다 [24]. 나이는 60-69세, 70-74세, 75-79세, 80세 이상으로 분류하였으며, 교육수준은 교육받은 기간을 0-3년, 4-6년, 7-12년, 13년 이상으로 분류하였다.

식이 조사

본 연구에서 이용한 식품섭취빈도 자료는 설문조사를 통해 수집하였으며 총 106개의 식품으로 이루어진 식품섭취빈도 설문지를 사용하여 대상자들의 식사 내용을 조사하였다 [25]. 식품섭취빈도 설문지의 타당성은 Ahn 등 [25]에 의해 보고되었다. 식품섭취빈도는 지난 1년간 평균 섭취빈도를 조사하였으며 거의 안 먹음, 월 1회, 월 2-3회, 주 1-2회, 주 3-4회, 주 5-6회, 일 1회, 일 2회, 일 3회로 분류하였다. 섭취분량은 평균 1회 섭취분량을 조사하여 기준분량의 0.5배, 기준분량, 기준분량의 1.5배로 분류하였다. 총 106개 식품 중 생선, 항산화 비타민과 엽산의 대표적인 급원식품인 과일과 채소의 섭취량과 섭취횟수를 구하여 인지능력과의 상관성을 살펴보았다. 생선 섭취량은 생선회, 등푸른 생선, 갈치, 장어, 조기, 돔, 가자미, 명태, 동태, 북어, 멸치, 멸치볶음, 참치 (캔), 새우 섭취량의 합으로 하였고, 과일 섭취량은 딸기, 참외, 멜론, 수박, 복숭아, 자두, 바나나, 감, 귤, 배, 배즙, 사과, 사과주스, 오렌지, 오렌지주스, 포도, 포도주스의 합으로 하였다. 채소 섭취량은 배추, 배추국, 시금치, 상치, 들깻잎, 야채쌈, 야채샐러드, 기타 녹색채소, 더덕, 도라지, 콩나물, 숙주나물, 고사리, 고구마줄기, 토란대, 고춧잎, 참나물, 취나물, 쪽갓, 부추, 미나리, 오이, 당근, 당근주스, 양파, 풋고추, 애호박, 늙은호박, 당호박, 호박즙, 김, 다시마, 미역, 토마토, 방울토마토, 토마토주스, 배추김치, 깍두기, 무김치, 나박김치, 동치미, 기타 김치의 합으로 하였다. 식품 섭취량과 인지능력 간의 관계를 알아보기 위하여 1인 1회 분량을 산출하여 분석에 이용하였다. 각 식품별 섭취량은 조사된 섭취빈도 자료를 1일당 섭취빈도로 환산한 후 평균 1회 섭취 분량을 곱하여 1회 분량에 대한 1일 평균 섭취량으로 계산하였다. 1일 영양소 섭취량 분석은 106개 식품 및 식품군의 각 식품별 가중치와 기준량을 CAN-Pro 4.0 (Computer Aided Nutritional Analysis Program for Professionals)에 입력하여서 106개 식품 및 식품군별 영양소함량을 산출하였고, 이 결과와 각 대상자의 식품섭취빈도와 섭취량 자료를 가지고 SAS 프로그램 (SAS 9.4; Institute Inc., Cary, NC, USA)을 이용하여 각 대상자의 영양소섭취량을 산출하였으며, 에너지를 보정하여 분석에 사용하였다.

통계분석

자료의 통계처리 및 분석은 SAS 프로그램 (SAS 9.4; Institute Inc.)을 사용하였다. 조사 대상자의 일반사항은 평균과 빈도로 제시하였고, 대상자를 생선 섭취량에 따라 사분위로 나누어 각 군의 일반사항을 비교하였다. 유의성을 검증하기 위하여 범주형 변수는 χ^2 test를 실시하였으며 기대빈도가 5 이하인 셀이 많아 χ^2 검정 값을 제시하기 어려운 경우에는 Fisher's exact test의 검정 값을 제시하였다. 연속형 변수는 분산분석 (analysis of variance)을 실시하였다. The p for trend를 확인하기 위하여 범주형 변수는 Cochran-Armitage trend test를 실시하였으며, 연속형 변수는 회귀분석을 이용하였다. 또한 일반 선형 모델 (general linear model)을 사용하여 나이를 공변량으로 통제하고 생선섭취와 영양소 섭취량을 비교하였다. 생선 섭취량에 따른 MMSE-KC의 평균을 비교할 때 남·녀의 생선 섭취량에 따라 유의한 차이를 보이는 요인들을 잠재적 교란요인으로 간주하였다. 남자의 경우 연령, 교육 수준, 운동 여부, 과일 및 채소 섭취량, 에너지 섭취를 교란요인으로 간주하였고, 여자에서는 연령, 교육 수준, 운동 여부, 현재 식이 보충제 복용 여부, 과일 및 채소 섭취량, 에너지 섭취량을 교란요인으로 간주하였다. 다중 로지스틱 회귀분석 (multiple logistic regression)을 통하여 생선 섭취량에 따

른 인지능력과 상관관계를 교란요인들을 통제한 후 확인하였다. 모든 분석의 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결과

일반적 특징

본 연구 대상자의 성별에 따른 일반적인 특징은 **Table 1**과 같다. 연구대상자 중 여자의 비율이 남자보다 더 높고, 남자는 여자보다 교육수준, 음주하는 사람의 비율, 현재 흡연하는 사람의 비율, 과일 및 채소 섭취량, 에너지 섭취량이 유의적으로 높았으며, 여자는 남자보다 BMI, 1인 가구 비율, 고혈압을 진단받은 사람의 비율이 유의적으로 높았다.

생선 섭취량에 따른 일반적 특징

남·녀의 생선 섭취량에 따른 일반사항은 **Table 2**와 같다. 남자의 경우 생선 섭취량에 따라 연령, 교육 수준, 운동 여부, 과일 및 채소 섭취량, 에너지 섭취량에서 유의적인 경향을 보였다. 이 중 생선 섭취량이 높을수록 교육 수준, 운동하는 사람의 비율, 과일 및 채소 섭취량, 에너지

Table 1. Characteristics of the study subjects

Characteristics	Male (n = 340)	Female (n = 466)	p-value ¹⁾
Age (yrs)	68.2 ± 5.4	67.6 ± 5.3	0.164
Height (cm)	163.7 ± 5.8	151.0 ± 5.7	< 0.001
Weight (kg)	63.3 ± 9.0	57.0 ± 8.6	< 0.001
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 2.8	25.0 ± 3.3	< 0.001
Education			< 0.001
Uneducated	25 (7.4)	144 (30.9)	
Elementary school	154 (45.6)	255 (54.7)	
Middle school	59 (17.5)	35 (7.5)	
High school	71 (21.0)	21 (4.5)	
College or higher	29 (8.6)	11 (2.4)	
Living arrangements			< 0.001
Living alone	26 (7.7)	111 (23.8)	
Living with a spouse or family	311 (92.3)	355 (76.2)	
Alcohol intake			< 0.001
Non-drinker/former drinker	130 (38.2)	357 (76.6)	
Current drinker	210 (61.8)	109 (23.4)	
Smoking status			< 0.001
Non-smoker/former smoker	321 (94.4)	465 (99.8)	
Current smoker	19 (5.6)	1 (0.2)	
Exercise			0.225
Yes	106 (31.2)	127 (27.3)	
No	234 (68.8)	339 (72.8)	
Supplement use			0.277
Yes	60 (17.7)	69 (14.8)	
No	280 (82.4)	397 (85.2)	
Fruit and vegetable intakes (serving/day)	7.1 ± 4.0	6.1 ± 3.7	< 0.001
Energy intake (kcal/day)	1,581.4 ± 457.7	1,324.4 ± 413.0	< 0.001
Diabetes	32 (9.4)	63 (13.5)	0.074
Stroke	12 (3.5)	9 (1.9)	0.160
Hypertension	89 (26.2)	184 (39.5)	< 0.001
Cardiovascular disease	27 (7.9)	27 (5.8)	0.229
Hyperlipidemia	7 (2.1)	16 (3.4)	0.247

Values are expressed as mean ± SD or number (%).

BMI, body mass index.

¹⁾t-test or χ^2 test.

Table 2. Characteristics of the study subjects by quartile of total fish intake

Characteristics	Male (n = 340)				Female (n = 466)			
	Q1 (n = 86)	Q4 (n = 85)	p-value ¹⁾	p trend ²⁾	Q1 (n = 114)	Q4 (n = 116)	p-value ¹⁾	p trend ²⁾
Fish intakes (serving/day)	0.07 ± 0.05	1.53 ± 1.35			0.03 ± 0.03	1.42 ± 0.76		
Age (yrs)	69.5 ± 5.6	66.7 ± 5.1	0.005	0.001	68.6 ± 5.6	66.4 ± 4.8	0.008	0.001
Height (cm)	162.9 ± 6.2	164.6 ± 6.1	0.318	0.093	149.7 ± 5.5	152.3 ± 5.6	0.004	0.001
Weight (kg)	61.9 ± 9.6	64.2 ± 9.1	0.306	0.230	55.6 ± 8.7	57.4 ± 8.2	0.058	0.153
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 2.9	23.6 ± 2.6	0.53	0.725	24.8 ± 3.5	24.7 ± 3.0	0.209	0.717
Education			< 0.001	< 0.001 ³⁾			< 0.001	< 0.001 ³⁾
Uneducated	12 (14.1)	2 (2.4)			56 (49.1)	19 (16.4)		
Elementary school	51 (60.0)	23 (27.4)			55 (48.3)	65 (56.0)		
Middle school	12 (14.1)	18 (21.4)			2 (1.8)	12 (10.3)		
High school	8 (9.4)	26 (31.0)			1 (0.9)	12 (10.3)		
College or higher	2 (2.4)	15 (17.9)			0 (0)	8 (6.9)		
Living arrangements			0.569	0.303			0.311	0.242
Living alone	9 (10.5)	6 (7.2)			31 (27.2)	27 (23.3)		
Living with a spouse or family	77 (89.5)	77 (92.8)			83 (72.8)	89 (76.7)		
Alcohol intake			0.980	0.813			0.074	0.169
Non-drinker/former drinker	33 (38.4)	34 (40.0)			78 (68.4)	88 (75.9)		
Current drinker	53 (61.6)	51 (60.0)			36 (31.6)	28 (24.1)		
Smoking status			< 0.001	0.926			0.255	0.650
Non-smoker/former smoker	83 (96.5)	84 (98.8)			114 (100.0)	116 (100.0)		
Current smoker	3 (3.5)	1 (1.2)			0 (0.0)	0 (0.0)		
Exercise			0.055	0.011			< 0.001	< 0.001
Yes	17 (19.8)	32 (37.7)			17 (14.9)	51 (44.0)		
No	69 (80.2)	53 (62.4)			97 (85.1)	65 (56.0)		
Supplement use			0.591	0.299			0.003	0.0003
Yes	11 (12.8)	16 (18.8)			6 (5.3)	26 (22.4)		
No	75 (87.2)	69 (81.2)			108 (94.7)	90 (77.6)		
Fruit and vegetable intakes (serving/day)	5.0 ± 2.7	9.8 ± 5.0	< 0.001	< 0.001	4.2 ± 3.3	8.6 ± 4.0	< 0.001	< 0.001
Energy intake (kcal/day)	1,294.1 ± 324.8	1,901.2 ± 484.7	< 0.001	< 0.001	1,136.8 ± 358.5	1,575.1 ± 495.3	< 0.001	< 0.001
Diabetes	7 (8.1)	4 (4.7)	0.235	0.416	20 (17.5)	15 (12.9)	0.444	0.234
Stroke	3 (3.5)	2 (2.4)	0.017	0.800	2 (1.8)	3 (2.6)	0.029	0.658
Hypertension	19 (22.1)	23 (27.1)	0.787	0.526	34 (29.8)	44 (37.9)	0.058	0.226
Cardiovascular disease	5 (5.8)	5 (5.9)	0.540	0.940	7 (6.1)	10 (8.6)	0.266	0.671
Hyperlipidemia	4 (4.7)	0 (0.0)	0.007	0.062	1 (0.9)	5 (4.3)	0.001	0.070

Values are expressed as mean ± SD or number (%).

BMI, body mass index.

¹⁾ χ^2 test, Fisher's exact test, or analysis of variance. ²⁾Simple regression analysis or Cochran-Armitage trend test. ³⁾To calculate p for trend, education was categorized into binary variables (higher or lower educational level).

섭취량이 높아지는 경향을 보였고, 반면에 연령은 낮아지는 경향을 보였다. 여자의 경우 생선 섭취량에 따라 연령, 신장, 교육 수준, 운동 여부, 현재 식이 보충제 복용 여부, 과일 및 채소 섭취량, 에너지 섭취량에서 유의적인 경향을 보였다. 이 중 생선 섭취량이 높을수록 교육 수준, 운동하는 사람의 비율, 현재 식이 보충제 복용하는 사람의 비율, 과일 및 채소 섭취량, 에너지 섭취량이 높아지는 경향을 보였고, 반면에 연령은 낮아지는 경향을 보였다.

생선 섭취량에 따른 영양소 섭취량

생선 섭취량에 따른 영양소 섭취량을 분석한 결과는 **Table 3**과 같다. 연령, 에너지 섭취량을 보정하여 생선 섭취량에 따른 영양소 섭취량을 분석한 결과 남자의 경우 생선 섭취량이 높을수록 항산화 비타민 (베타 카로틴, 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E), 비타민 B군 (엽산, 비타민 B₁₂), 지방산 (총 지방산, 포화지방산, 단일불포화지방산, 다불포화지방산, α -리놀렌산, eicosapentaenoic acid [EPA], DHA, 총 n-3 다불포화지방산) 섭취량이 높아지는 경향을 보였다. 여자의 경우 생선 섭취량이 높을수록 항산화 비타민 (베타 카로틴, 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E), 비타민 B군 (엽산, 비타민 B₁₂), 지방산 (총 지방산, 포화지방산, 단일불포화지방산)

Table 3. Dietary nutrient intake by quartile of total fish intake¹⁾

Nutrients	Male (n = 340)				Female (n = 466)			
	Q1 (n = 86)	Q4 (n = 85)	p-value ²⁾	p trend ²⁾	Q1 (n = 114)	Q4 (n = 116)	p-value ²⁾	p trend ²⁾
Fruit and vegetable intakes (serving/day)	5.1 ± 0.4	9.7 ± 0.4	< 0.001	< 0.001	4.2 ± 0.3	8.5 ± 0.3	< 0.001	< 0.001
Energy intake (kcal/day)	1,310.1 ± 43.5	1,885.0 ± 43.8	< 0.001	< 0.001	1,143.9 ± 35.4	1,563.7 ± 35.3	< 0.001	< 0.001
Beta carotene (µg)	2,068.6 ± 147.6	2,875.6 ± 148.4	< 0.001	< 0.001	1,390.7 ± 98.6	2,599.8 ± 98.2	< 0.001	< 0.001
Vitamin A (µg RE)	375.7 ± 25.0	530.0 ± 25.2	< 0.001	< 0.001	251.1 ± 16.9	475.2 ± 16.9	< 0.001	< 0.001
Vitamin C (mg)	62.6 ± 3.7	84.4 ± 3.8	< 0.001	< 0.001	50.7 ± 3.0	65.7 ± 2.9	< 0.001	< 0.001
Vitamin E (mg)	5.5 ± 0.2	7.8 ± 0.2	< 0.001	< 0.001	4.1 ± 0.1	6.9 ± 0.1	< 0.001	< 0.001
Folate (µg)	381.3 ± 12.4	445.6 ± 12.5	0.001	< 0.001	305.7 ± 8.9	378.7 ± 8.9	< 0.001	< 0.001
Vitamin B ₁₂ (ug)	1.4 ± 0.2	3.1 ± 0.2	< 0.001	< 0.001	0.8 ± 0.1	2.6 ± 0.1	< 0.001	< 0.001
All fat (g)	8.6 ± 0.8	12.3 ± 0.8	0.007	0.002	4.3 ± 0.4	9.7 ± 0.4	< 0.001	< 0.001
Saturated fat (g)	3.6 ± 0.4	5.3 ± 0.4	0.015	0.003	2.0 ± 0.2	4.3 ± 0.2	< 0.001	< 0.001
Monounsaturated fat (g)	3.6 ± 0.4	6.1 ± 0.4	< 0.001	< 0.001	1.7 ± 0.2	4.8 ± 0.2	< 0.001	< 0.001
Polyunsaturated fat (g)	1.5 ± 0.1	3.3 ± 0.1	< 0.001	< 0.001	0.7 ± 0.1	3.0 ± 0.1	< 0.001	< 0.001
α-linolenic acid (g)	0.12 ± 0.01	0.23 ± 0.01	< 0.001	< 0.001	0.06 ± 0.01	0.23 ± 0.01	< 0.001	< 0.001
EPA (g)	0.02 ± 0.01	0.11 ± 0.01	< 0.001	< 0.001	0.01 ± 0.01	0.10 ± 0.01	< 0.001	< 0.001
DHA (g)	0.04 ± 0.03	0.23 ± 0.03	< 0.001	< 0.001	0.01 ± 0.03	0.24 ± 0.03	< 0.001	< 0.001
Total n-3 PUFAs (g) ³⁾	0.16 ± 0.03	0.59 ± 0.03	< 0.001	< 0.001	0.08 ± 0.02	0.55 ± 0.02	< 0.001	< 0.001

Values are expressed as mean ± SD.

EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid.

¹⁾All nutrients were adjusted for energy intakes by residual method after log transformation. ²⁾The general linear model was adjusted by age. ³⁾Total n-3 fatty acids are the sum of the following long chain n-3 PUFAs: 18:3n-3 (α-linolenic acid), 18:4n-3 (stearidonic acid), 20:4n-3 (eicosatetraenoic acid), 20:5n-3 (EPA), 22:5n-3 (docosapentaenoic acid), 22:6n-3 (DHA).

산, 다불포화지방산, α-리놀렌산, EPA, DHA, 총 n-3 다불포화지방산) 섭취량이 높아지는 경향을 보였다.

생선 섭취량에 따른 MMSE-KC 점수

생선 섭취량에 따른 MMSE-KC 평균 점수를 분석한 결과는 Fig. 1과 같다. 성별을 구분한 후 생선 섭취량에 따른 MMSE-KC 평균 점수의 경향을 분석한 결과 남자의 경우 연령, 교육수준, 운동 여부, 에너지 섭취량, 과일 및 채소 섭취량을 보정하였을 때 유의한 경향이 나타나지 않았다 (p for trend = 0.634). 여자의 경우 연령, 교육수준, 운동 여부, 현재 식이 보충제 복용 여부, 에너지 섭취량, 과일 및 채소 섭취량을 보정하였을 때 생선 섭취량이 높을수록 MMSE-KC 평균 점수가 높아지는 경향을 보였다 (p for trend = 0.016). 성별을 구분하지 않고 연령, 성별, 교

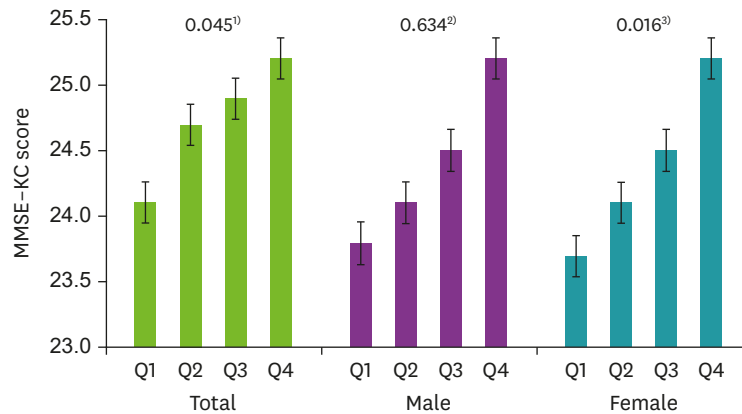


Fig. 1. Means of MMSE-KC scores by quartile of total fish intake after adjusting for covariates.

MMSE-KC, Korean version of Mini-Mental State Examination.

¹⁾Adjusting for age, sex, education, exercise, living arrangements, supplement use, energy intake, and fruit and vegetable intakes. ²⁾Adjusting for age, education, exercise, energy intake, and fruit and vegetable intakes. ³⁾Adjusting for age, education, exercise, supplement use, energy intake, and fruit and vegetable intakes.

Table 4. Adjusted odds ratio and 95% confidence intervals of the risk of mild cognitive impairment according to total fish intake

Sex	Q1	Q2	Q3	Q4	p trend
Male					
Crude	1.0 (Ref)	0.48 (0.25–0.90)	0.50 (0.27–0.93)	0.40 (0.21–0.76)	0.024
Model 1 ¹⁾	1.0 (Ref)	0.55 (0.29–1.05)	0.60 (0.31–1.16)	0.56 (0.28–1.12)	0.239
Model 2 ²⁾	1.0 (Ref)	0.60 (0.31–1.16)	0.68 (0.34–1.36)	0.70 (0.31–1.57)	0.675
Female					
Crude	1.0 (Ref)	1.10 (0.66–1.86)	0.71 (0.42–1.22)	0.48 (0.28–0.84)	0.002
Model 1 ³⁾	1.0 (Ref)	1.08 (0.63–1.84)	0.77 (0.44–1.35)	0.58 (0.32–1.07)	0.035
Model 2 ⁴⁾	1.0 (Ref)	1.03 (0.60–1.77)	0.68 (0.38–1.22)	0.46 (0.23–0.90)	0.009

¹⁾Adjusting for age, education, and exercise. ²⁾Adjusting for age, education, exercise, energy intake, and fruit and vegetable intakes. ³⁾Adjusting for age, education, exercise, and supplement use. ⁴⁾Adjusting for age, education, exercise, supplement use, energy intake, and fruit and vegetable intakes.

육수준, 운동 여부, 주거 상태 (최근 1년간), 현재 식이 보충제 복용 여부, 에너지 섭취량, 과일 및 채소 섭취량을 보정하여 생선 섭취량에 따른 MMSE-KC 평균 점수의 경향을 분석한 결과 생선 섭취량이 높을수록 MMSE-KC 평균 점수가 높아지는 경향을 보였다 (p for trend = 0.045).

생선 섭취량에 따른 인지기능 저하 위험도

생선 섭취량에 따른 인지기능저하의 오즈비 경향을 분석한 결과는 **Table 4**와 같다. 남자의 경우 교란 변수를 보정하지 않았을 때 생선 섭취량이 높을수록 인지기능저하의 위험이 낮았다 (Q1 vs. Q4; odds ratio [OR], 0.40 (0.21–0.76); p for trend = 0.024). 반면에 교란 변수를 보정하였을 때 유의한 차이가 나타나지 않았다. 여자의 경우 교란 변수를 보정하지 않았을 때 생선 섭취량이 높을수록 인지기능저하의 위험이 낮았으며 (Q1 vs. Q4; OR, 0.48 [0.28–0.84]; p for trend = 0.002), 연령, 교육수준, 운동 여부, 현재 식이 보충제 복용 여부를 보정하였을 때 생선 섭취량이 높을수록 인지기능저하의 위험이 낮았다 (Q1 vs. Q4; OR, 0.58 [0.32–1.07]; p for trend = 0.035). 또한 연령, 교육수준, 운동 여부, 현재 식이 보충제 복용 여부, 에너지 섭취량, 과일 및 채소 섭취량을 보정하였을 때 생선 섭취량이 높을수록 인지기능저하의 위험이 낮았다 (Q1 vs. Q4; OR, 0.46 [0.23–0.90]; p for trend = 0.009).

고찰

본 연구는 양평지역에 거주하는 60세 이상 노인을 대상으로 인지기능저하 위험도와 생선 섭취량 간의 상관성을 연구하였다. 여성노인에서 생선섭취가 많을수록 MMSE-KC점수가 높아지는 경향을 보였고, 생선섭취가 높은 군이 낮은 군보다 인지기능저하의 위험이 낮았다.

인지기능에 영향을 미치는 식품 및 영양소로 생선 이외에도 과일 및 채소, 항산화 비타민, 엽산이 보고되었으며 [15,26-30], 항산화 비타민과 엽산의 대표적인 급원식품은 과일 및 채소이다 [31]. 이와 같은 연구 결과를 고려하여 인지능력에 영향을 미치는 항산화 비타민과 엽산이 모두 포함된 과일 및 채소 섭취량을 교란변수로 사용하였고, 인지기능저하와 생선 섭취량에 따른 연관성을 확인하였다. 본 연구에서 성별로 나눈 후 교란 변수를 보정하여 생선 섭취량에 따른 인지기능 저하 위험성의 오즈비 경향을 분석한 결과 여자의 경우 연령, 교육 수준, 운동 여부, 현재 식이 보충제 복용 여부, 과일 및 채소 섭취량, 에너지 섭취량을 보정했을 때 생선 섭취량이 높을수록 인지기능저하의 위험이 낮아지는 경향을 보였으나 남자의 경우 통계적으로 유의한 결과가 나타나지 않았다. 중국인을 대상으로 한 연구에서 여성의 육류-생선

섭취 식사패턴은 인지기능저하의 위험과 연관성이 없었고 [32], 인구사회학적으로 유사한 특성을 가진 50-85세 남성을 대상으로 한 종적연구에서는 생선 섭취와 인지기능저하의 연관성이 확인되지 않았다 [33]. 하지만 5년간 추적 관찰한 연구에서는 생선을 섭취한 남성 노인들이 생선을 섭취하지 않은 노인들에 비하여 인지기능저하가 적었다 [34]. 따라서 현재까지는 성별에 따른 생선 섭취와 인지능력 사이의 연관성을 명확하게 확인할 수 없으므로 추가적인 연구가 필요하다.

또한 생선의 섭취와 치매의 위험도 및 인지기능저하에 관한 노인을 대상으로 하는 여러 국외연구들이 있었다. 프랑스에서 Personners Agées QUID 자료를 이용하여 68세 이상을 대상으로 MMSE, DSM-III-R로 치매 발생 여부를 진단하여 생선 및 해산물 섭취량과 치매와의 관계를 조사한 결과 생선 및 해산물 섭취량이 높을수록 치매 발생률이 낮아지는 경향을 보였다 [35]. 미국에서 Chicago Health and Aging Project 자료를 이용하여 65-94세를 대상으로 생선 섭취량과 치매와의 관계를 조사한 결과 생선 섭취량은 치매 위험도를 유의적으로 감소시키는 것으로 나타났다 [36]. ApoE 유전자는 서로 다른 6가지 유전형으로 구성되며 그중 $\epsilon 4$ 의 경우 신경세포 보호기능 정도가 낮아서 신경세포의 퇴행 방지를 어렵게 하는 것으로 보고되고 있다 [37]. 프랑스의 연구에서 65세 이상 노인을 대상으로 생선 섭취량과 치매와의 관계를 조사한 결과 ApoE $\epsilon 4$ 유전자를 보유하지 않은 대상자의 경우 생선 섭취량이 높을수록 치매 발생률이 낮아지는 경향을 보였다 [16]. 반면에 네덜란드에서 Rotterdam Study 자료를 이용하여 55세 이상을 대상으로 생선 섭취량과 치매와의 관계를 조사한 결과 생선섭취와 치매와는 관련성이 없어서 [17] 추후 생선 섭취량과 노인의 인지기능저하에 대한 지속적인 연구가 이루어져야 한다고 사료된다.

생선 섭취와 인지능과의 관계는 생선이 중요한 n-3 지방산의 근원이라는 것과 관련이 있다. n-3 지방산은 신경전달 작용 및 시냅스 가소성과 같은 정상적인 뇌기능을 위해서 필수적인 영양소이다 [10]. n-3 지방산은 도파민, 노르아드레날린, 세로토닌, gamma-aminobutyric acid의 신경전달에 영향을 미친다 [38]. DHA와 AA는 신경세포막의 물리화학적 성질뿐만 아니라 신호 전달과 관련된 효소의 유전자 발현에 기인한다 [13]. 또한 DHA와 AA는 종양 괴사인자- α 의 독성 작용으로부터 뇌의 신경세포를 보호하는 역할을 하여 뇌 안의 아세틸콜린 증가, 내피질소산화물 형성 및 방출, 신경세포에 의한 포도당 섭취를 통하여 기억력을 향상시킨다 [14]. 이처럼 DHA와 AA는 기억 형성 및 정상적인 뇌 기능을 유지하는데 중요한 역할을 하면서 인지능력에 영향을 미치게 된다.

생선은 n-3 지방산의 주요 급원식품으로 [4,5,39] n-3 지방산의 식이 섭취량이 부족할 경우 뇌에 존재하는 DHA가 감소할 수 있다는 연구결과가 있다 [40]. 한국인의 n-3 지방산의 에너지 적정비율은 1% 내외이며 충분섭취량은 현재까지는 설정되어 있지 않다 [41]. 일본의 경우 성인의 n-3 지방산 충분섭취량은 1.6-2.4 g/일이었고 [42], 미국은 알파-리놀렌산으로 성인기준 1.1-2.0 g/일을 제시하고 있다 [43]. 본 연구 대상자의 n-3 지방산과 알파-리놀렌산 섭취량은 일본과 미국 충분섭취량과 기준에 미치지 못하였다. 또한 보건복지부와 질병관리본부가 보고한 제6기 국민건강영양조사에서 1일 평균 어패류 섭취량은 남자, 여자 각각 60.8 g, 40.5 g 이었는데 [44], 본 연구 대상자들의 1일 평균 생선 섭취량은 남자, 여자 각각 43.8 g, 39.2 g으로 나타났다. 이상의 결과를 종합하였을 때 생선 섭취를 통한 충분한 n-3 지방산 섭취가 필요할 것으로 사료된다. 하지만 본 연구는 농촌지역 노인을 대상으로 하였고, Rhie 등 [45]의 연구

에 따르면 양평지역을 포함한 농촌지역 노인의 전반적인 영양소 섭취량이 낮음을 보고 하였기 때문에 낮은 생선 섭취량은 해당 연구 대상자들만의 특성일 수 있으므로 일반인구 집단에서 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구의 한계점으로는 첫째, 단면 연구이므로 생선섭취와 노인의 인지기능저하와의 인과 관계를 밝힐 수 없다는 점이 있다. 둘째, 선행연구에서 연구 대상자의 인지능력 점수가 매우 낮은 경우 식이 섭취 결과에 영향을 미칠 것으로 판단하여 해당 연구 대상자를 제외하여 분석하였지만 [17,34,46,47], 본 연구에서는 인지능력 점수가 매우 낮은 대상자들도 포함하여 분석하였으므로 이러한 바이어스를 줄이지 못하였다. 셋째, 본 연구는 양평지역 노인을 대상으로 한 연구로 일반인구 집단의 노인을 대표하는 표본집단으로 간주하기에는 제한점이 있으므로 향후 다양한 지역 연구가 필요하다. 넷째, n-3 지방산의 주요 급원은 생선류이나 생선 종류에 따라 그 함량이 다양하고 특히 등푸른 생선에 n-3 지방산이 많이 함유되어 있다 [48]. 그러나 본 연구에서는 총 생선섭취량과 인지기능저하의 연관성을 확인했기 때문에 특정 생선류와의 연관성은 확인할 수 없었다. 이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 병원이나 치매 예방관리센터 등에 내원한 노인이 아닌 지역사회 일반노인을 대상으로 과일 및 채소 섭취량 등 다양한 교란변수를 보정 후에 생선의 섭취와 인지기능저하와의 관련성을 연구하였다는 것에 의미가 있으며, 노인의 인지기능저하의 위험도를 감소시키기 위해 생선섭취가 중요함을 확인하였다. 추후 생선의 섭취 분포가 다양한 연구집단들을 대상으로 인과 관계를 확인할 수 있는 종적연구가 필요하다.

요약

본 연구는 2009-2010년 양평지역에서 수행된 양평 코호트 자료를 활용하여 60세 이상 노인을 대상으로 생선 섭취량과 인지기능저하와의 상관성을 확인하였다. 여자 노인의 경우 생선 섭취량이 높을수록 MMSE-KC 평균 점수가 높아지는 경향을 보였으나 (p for trend = 0.016), 남자 노인의 경우 유의한 차이가 나타나지 않았다. 또한 여자 노인의 경우 생선 섭취량이 높을수록 인지기능저하의 위험이 낮아지는 경향을 보였으나 (p for trend = 0.009), 남자 노인의 경우 통계적으로 유의한 결과가 나타나지 않았다. 여자 노인의 경우 생선 섭취량이 높을수록 항산화 비타민 (베타 카로틴, 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E), 비타민 B군 (엽산, 비타민 B₁₂), 지방산 (총 지방산, 포화지방산, 단일불포화지방산, 다불포화지방산, α -리놀렌산, EPA, DHA, 총 n-3 다불포화지방산) 섭취량이 높아지는 경향을 보였다. 남자 노인의 경우 생선 섭취량이 높을수록 항산화 비타민 (베타 카로틴, 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E), 비타민 B군 (엽산, 비타민 B₁₂), 지방산 (총 지방산, 포화지방산, 단일불포화지방산, 다불포화지방산, α -리놀렌산, EPA, DHA, 총 n-3 다불포화지방산) 섭취량이 높아지는 경향을 보였다. 본 연구 결과 여자 노인에서 생선의 섭취가 많을 수록 인지기능저하 위험도가 감소함을 확인하였다. 향후 다양한 집단에서 생선 섭취량과 노인의 인지능력 간의 인과관계를 규명할 수 있는 종적연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Korean Dementia Association. Dementia: a clinical approach. 2nd ed. Anyang: Academy; 2011.
2. Kim J, Yu A, Choi BY, Nam JH, Kim MK, Oh DH, et al. Dietary patterns and cognitive function in Korean older adults. *Eur J Nutr* 2015; 54(2): 309-318.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Zhang XW, Hou WS, Li M, Tang ZY. Omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline in the elderly: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28(1): 165-166.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Abd Aziz N, Azlan A, Ismail A, Mohd Alinafiah S, Razman MR. Quantitative determination of fatty acids in marine fish and shellfish from warm water of Straits of Malacca for nutraceutical purposes. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 284329.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Mohanty BP, Ganguly S, Mahanty A, Sankar TV, Anandan R, Chakraborty K, et al. DHA and EPA content and fatty acid profile of 39 food fishes from India. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 4027437.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Svennerholm L. Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides in normal human brain. *J Lipid Res* 1968; 9(5): 570-579.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Calderon F, Kim HY. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem* 2004; 90(4): 979-988.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Tassoni D, Kaur G, Weisinger RS, Sinclair AJ. The role of eicosanoids in the brain. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17 Suppl 1: 220-228.
[PUBMED](#)
9. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol Aging* 2002; 23(5): 843-853.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(2): 281-295.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Wu D, Meydani SN. n-3 polyunsaturated fatty acids and immune function. *Proc Nutr Soc* 1998; 57(4): 503-509.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1 Suppl): 343S-348S.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Jump DB. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13(2): 155-164.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Das UN, Fams . Long-chain polyunsaturated fatty acids in the growth and development of the brain and memory. *Nutrition* 2003; 19(1): 62-65.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. 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(5): 776-782.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. 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(20): 1921-1930.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, Hofman A, Rosner B, Stampfer MJ, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(1): 170-176.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Jung K, Lee YA, Kim SY, Chang N. Associations of cognitive function and dietary factors in elderly patients with Alzheimer's disease. *Korean J Nutr* 2008; 41(8): 718-732.
19. Kim SY, Shin DH, Ko YL, Ganchimerg , Kim SY, Kim SJ, et al. Cognitive impairment and some related factors among the elderly residents. *Korean J Health Promot Dis Prev* 2008; 8(1): 1-7.
20. Kim HY, Lee JS, Youn JC, Chang MJ. Food and nutrient intake status of Korean elderly by degree of cognitive function. *J Nutr Health* 2016; 49(5): 313-322.
[CROSSREF](#)

21. Willett W. Nutritional epidemiology. Oxford: Oxford university press; 2012.
22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Lee DY, Lee KU, Lee JH, Kim KW, Jhoo JH, Youn JC, et al. A normative study of the Mini-Mental State Examination in the Korean elderly. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002; 41(3): 508-525.
24. Lee DY, Lee KU, Lee JH, Kim KW, Jhoo JH, Kim SY, et al. A normative study of the CERAD neuropsychological assessment battery in the Korean elderly. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10(1): 72-81.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Ahn Y, Kwon E, Shim JE, Park MK, Joo Y, Kimm K, et al. Validation and reproducibility of food frequency questionnaire for Korean genome epidemiologic study. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(12): 1435-1441.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Huang TL, Zandi PP, Tucker KL, Fitzpatrick AL, Kuller LH, Fried LP, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE ε4. *Neurology* 2005; 65(9): 1409-1414.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Rafnsson SB, Dilis V, Trichopoulou A. Antioxidant nutrients and age-related cognitive decline: a systematic review of population-based cohort studies. *Eur J Nutr* 2013; 52(6): 1553-1567.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. van der Zwaluw NL, Dhonukshe-Rutten RA, van Wijngaarden JP, Brouwer-Brolsma EM, van de Rest O, In 't Veld PH, et al. Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance: secondary data from an RCT. *Neurology* 2014; 83(23): 2158-2166.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. Araújo JR, Martel F, Borges N, Araújo JM, Keating E. Foliates and aging: Role in mild cognitive impairment, dementia and depression. *Ageing Res Rev* 2015; 22: 9-19.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
30. Loef M, Walach H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. *J Nutr Health Aging* 2012; 16(7): 626-630.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
31. Gropper SAS, Smith JL, Groff JL. Advanced nutrition and human metabolism. 5th ed. Belmont (CA): Wadsworth, Cengage Learning; 2009.
32. Chan R, Chan D, Woo J. A cross sectional study to examine the association between dietary patterns and cognitive impairment in older Chinese people in Hong Kong. *J Nutr Health Aging* 2013; 17(9): 757-765.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
33. van de Rest O, Spiro A 3rd, Krall-Kaye E, Geleijnse JM, de Groot LC, Tucker KL. Intakes of (n-3) fatty acids and fatty fish are not associated with cognitive performance and 6-year cognitive change in men participating in the Veterans Affairs Normative Aging Study. *J Nutr* 2009; 139(12): 2329-2336.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
34. van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-year cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(4): 1142-1147.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
35. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002; 325(7370): 932-933.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
36. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60(7): 940-946.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
37. Bertoni-Freddari C, Fattoretti P, Solazzi M, Giorgetti B, Di Stefano G, Casoli T, et al. Neuronal death versus synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1010(1): 635-638.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
38. Chalon S, Vancassel S, Zimmer L, Guilloteau D, Durand G. Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids* 2001; 36(9): 937-944.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
39. Wang DH, Jackson JR, Twining C, Rudstam LG, Zollweg-Horan E, Kraft C, et al. Saturated branched chain, normal odd-carbon-numbered, and n-3 (omega-3) polyunsaturated fatty acids in freshwater fish in the northeastern United States. *J Agric Food Chem* 2016; 64(40): 7512-7519.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
40. Ward G, Woods J, Reyzer M, Salem N Jr. Artificial rearing of infant rats on milk formula deficient in n-3 essential fatty acids: a rapid method for the production of experimental n-3 deficiency. *Lipids* 1996; 31(1): 71-77.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

41. The Korean Nutrition Society, Ministry of Health and Welfare. Dietary reference intakes for Koreans. 2nd ed. Seoul: The Korean Nutrition Society; 2015.
42. Ministry of Health, Labour and Welfare. Dietary reference intakes for Japanese (2015). Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare; 2015.
43. National Academy of Science. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, D.C.; National Academy of Science; 2010.
44. Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. National health statistics—The 6th Korea National Health and Nutrition Examination, the first year. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2015.
45. Rhie SG, Choi MY, Won HR. The elderly health and dietary management in Gyeonggi Province II: comparison with younger old and older old. *Korean J Community Living Sci* 2006; 17(1): 141-154.
46. Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocké 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(2): 275-280.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
47. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fletcher A, Richards M, Uauy R. Fish consumption and cognitive function among older people in the UK: baseline data from the OPAL study. *J Nutr Health Aging* 2009; 13(3): 198-202.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
48. Strobel C, Jahreis G, Kuhnt K. Survey of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in fish and fish products. *Lipids Health Dis* 2012; 11(1): 144.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)