

치매 방지를 위한 운동 요법

최인성 · 이삼규 · 한재영

전남대학교 의과대학 재활의학교실, 의과학연구소 및 노인의학센터, 전남대학교병원 권역심뇌혈관질환센터

Exercise Program for the Prevention of Dementia

In-Sung Choi, M.D., Ph.D., Sam-Gyu Lee, M.D., Ph.D. and Jae-Young Han, M.D.

Department of Physical & Rehabilitation Medicine, Research Institute of Medical Sciences,
Center for Aging & Geriatrics, Regional CardioCerebroVascular Center,
Chonnam National University Medical School & Hospital, Gwangju 501-757, Korea

Abstract

Exercise promotes good health of the cardiovascular, pulmonary, and musculoskeletal systems. Recently, exercise has emerged as a key lifestyle factor in the prevention of dementia and age-related cognitive decline. Both epidemiological and experimental studies generally support a positive relationship between the cognitive function of the elderly and exercise. Various mechanisms may be involved in the positive effects of exercise on the cognitive function. This article gives an account of the benefits and action mechanisms of exercise on the cognitive function in the elderly, and reviews the literatures on the exercise prescriptions and the strategy for the prevention of dementia. Further studies searching for proper exercise protocol for the prevention of dementia or age-related cognitive decline will be needed in the future.

Key Words

Cognition, Dementia, Elderly, Exercise

접수일 : 2011년 11월 14일

게재 승인일 : 2011년 12월 7일

교신저자 : 이삼규

주소 : 광주광역시 동구 제봉로 42

전남대학교병원 재활의학과

Tel : 82 62 220 5198

Fax : 82 62 228 5975

e-mail : LEE9299@hitel.net

서론

노인 인구의 급속한 증가로 인해 노인에서 흔히 발생하는 만성 질환에 대한 관심이 높아지고 있으며, 우리나라에서도 노인성 질환으로서 치매에 대한 인식과 우려가 심각한 사회 문제로 표출되고 있다. 통계청 자료에 의하면 2006년 현재 치매 유병률이 전체 노인 인구의 8.3%를 차지하고 있으며, 2020년에는 9.0%까지 증가할 것으로 예측된다.¹

인지기능은 특별한 이상이 없더라도, 정상적인 노화 과정의 결과로 감퇴하게 된다. 치매는 비가역적인 진행성 인지

능 감퇴이며, 신체적 기능과 사회적 기능에 심각한 장애를 초래한다.² 인지기능의 감퇴는 개인적 측면에서 보면, 삶의 질 저하, 기능적 제한, 장애로 인해 환자와 가족에게 부담이 되고,³⁻⁵ 사회적 측면에서 보면 재정, 노동력의 측면에서 의료 관리제도에 막대한 부담을 지우게 된다.⁶ 치매는 완치가 어렵고, 증상이 심할수록 치료가 어려워지며, 원인 치료가 힘든 경우가 대부분이기 때문에, 치매의 발생을 예방하거나, 진행을 늦추는 것이 최선의 치료라고 할 수 있다. 치매 예방 전략이 치매의 발생을 2년 정도만 늦춘다면, 치매 환자의 25%가 예방될 것이다.⁷ 치매의 치료로 현재까지는 주로 콜린성 약물 치료에 의존하고 있으나, 이와 함께 심리치료, 인지재활, 행

동치료, 일상생활동작훈련, 운동치료, 여가 활동 등의 다각적이고 종합적인 치료 프로그램이 필요하다.

운동은 심장질환, 뇌졸중, 제2형 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 대사증후군, 대장암과 유방암의 위험을 감소시키고, 체중 증가를 막고, 심폐 적응도(fitness)와 근육 적응도를 향상시키고, 낙상을 예방하며, 우울증을 감소시키고, 노인에서 인지 기능을 향상시키는 등 건강에 긍정적인 영향을 미친다.⁸ 운동은 치매의 위험을 28%, 알츠하이머병의 위험을 45% 낮춘다. 또한, 운동은 인지기능 감퇴 예방에도 중요한 역할을 담당한다.⁹ 본문에서는 운동이 인지기능에 미치는 효과 및 그에 대한 기전 고찰과 함께 치매 방지를 위한 효과적인 운동 방법을 제시하고자 한다.

본론

1) 인지기능에 대한 운동의 효과

노화에서 운동의 생리적 효과에 대한 연구에 비하면, 인지 기능에 미치는 효과에 대한 연구는 그리 많지 않다. 그럼에도 불구하고, 운동과 인지기능의 연관성에 대한 연구는 수십년 전부터 시작되었고,¹⁰ 이에 관한 많은 메타 분석 및 체계적 평가가 이뤄졌다. 일부 연구에서는 치매 환자에서 운동의 효과를 밝히지 못하였으나,^{11,12} 대부분의 연구에서는 인지기능 감퇴가 없는 노인이나 치매 노인에서 운동의 긍정적 효과들을 보고하였다.^{13,14} 반면 어떠한 연구에서도 운동이 인지기능에 해로운 영향을 미친다는 결과는 없었다. 운동이 인지기능에 긍정적인 영향을 미친다는 것은 이제 정설로 받아들여지고 있다.⁸

지역사회에 거주하고 있는 건강한 노인을 대상으로 한 전향적 무작위대조시험에서 주당 3시간씩, 12개월간 지속적으로 지구력 운동을 시행한 노인에서 노화에 따른 인지기능 감퇴의 진행이 줄어들었다.¹⁵ Yaffe 등¹⁶은 신체기능과 인지기능이 모두 건강한 65세 이상 여성에서, 더 많이 걸을수록 6년 후 간 이정신상태검사(mini-mental status exam, MMSE)상 인지 기능 감퇴가 유의하게 줄었다고 보고하였다. 인지장애가 없는 노인에서 인지기능에 대한 운동의 효과를 알아본 메타 분석에서, 11개의 무작위대조시험 중 8개의 연구에서 유산소운동이 심폐 적응도를 약 14% 증가시켰고, 이는 인지기능의 향상으로 이어졌는데, 가장 큰 효과는 운동기능, 청각 집중력, 지연된 기억 능력이었다. 인지 속도와 시각 집중력에서는 중등도의 효과

가 관찰되었다.¹⁷ 모집단중심 환자대조군연구에서 중년 또는 노년에 시행된 중등도 강도의 운동은 빈도가 어떻든 간에 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)의 교차비 감소와 관련되었다.¹⁸ Heyn 등¹⁴은 치매나 연관 인지장애가 있는 사람에서 운동이 신체 적응도, 신체기능, 긍정적 행동, 인지기능을 향상시킨다고 보고하였다.

2) 작용 기전

운동은 다양한 작용 기전을 통해 인지기능의 감퇴와 치매 예방에 관여한다. 유산소 적응도 가설(aerobic fitness hypothesis)은 유산소 운동을 통한 유산소 적응도의 증가가 인지기능에 긍정적 영향을 미친다는 것이다.¹⁹ 건강한 노인의 6년 추적연구에서 기초 심폐 적응도가 더 나뉘었던 경우 6년 후 인지기능의 감소가 관찰되었고, 심폐 적응도는 전반적 인지 기능과 집중력, 실행 능력과 강한 연관성이 있었다.²⁰ 운동이 뇌혈류와 뇌로 가는 산소 공급을 원활하게 함으로써 신경세포 생성을 향상시키고, 신경세포의 손상을 방지하며, 뇌의 용적을 유지하여 인지기능을 향상시킨다는 주장도 있으나,^{21,22} 최근의 메타 분석 및 체계적 평가에 의하면 이러한 가설은 설득력을 잃고 있다.^{17,23}

유산소 운동은 유산소 적응도 외의 다른 생리학적 또는 심리학적 기전에 의해 단기 인지능력의 향상을 초래한다.²³ 인지 기능에 대한 운동의 효과에 관한 다양한 잠재적 기전에 대한 가설로 Fratiglioni 등²⁴은 3가지 가설을 제시하였다. 인지 예비능 가설(cognitive reserve hypothesis)은 운동이 뇌의 비신경(non-neural) 요소를 향상시킴으로써 뇌의 관류를 증가시켜 더 큰 인지 예비능을 초래한다는 것이다. 이러한 인지 예비능은 알츠하이머병과 같은 퇴행성 질환에서 사용될 수 있다. Middleton 등²⁵은 여러 연령대의 신체 활동 중 10대 시기의 신체 활동이 노인에서 인지장애의 비율이 낮아지는 것과 연관되며, 10대 시기의 신체 활동이 노년에서의 인지장애를 예방하는 인지 예비능을 형성한다고 주장하였다. 10대 시기에 비활동적이었더라도, 노년기에 활동적인 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 노년기 인지장애의 위험이 거의 절반 정도 감소하였다.²⁵

혈관 가설(vascular hypothesis)은 운동이 심혈관 질환의 위험을 낮춘다는 것이다. 운동은 뇌로 가는 산소와 영양분의 공급과 혈류를 유지함으로써 뇌혈관 통합성(integrity)을 유지한다.²⁶ 운동은 치매와 알츠하이머병의 위험 인자인 고혈

압, 이상지질증, 비만, 염증 표지자를 낮추고, 내피세포 기능을 향상시킴으로써 혈관의 건강을 증진시킨다.²⁷ 또한, 심혈관 위험인자에 긍정적인 영향을 미치고, 혈액동학적 장점과 더불어 심혈관 및 뇌혈관 사고의 발생률을 낮춘다.²⁸

스트레스 가설(stress hypothesis)은 스트레스에 민감한 사람은 치매의 위험이 2배 더 높기 때문에 운동을 통해 스트레스를 낮춤으로써 인지기능에 도움이 된다는 것이다. 운동은 코티솔을 감소시켜 스트레스를 예방하고, 이는 인지기능에 긍정적인 영향을 미친다.²⁹ 운동은 또한 심리적 행복을 증진하고, 삶의 질을 향상시킴으로써 심리적 효과를 발휘한다.³⁰ 우울증이 심혈관 질환에서 인지기능에 영향을 미칠 수 있으므로,³¹ 우울증의 개선 또한 인지기능 향상과 관련될 수 있다.³²

운동이 인지기능에 미치는 효과를 설명할 생물학적 기전은 아직도 논란이 많다. 운동의 작용 기전으로 뇌 가소성, 인지 예비능, 혈관신생, 신경세포생성, 시냅스생성, 영양인자의 증가 등이 관여한다.³³⁻³⁵ 운동이 신경세포생성을 증가시켜서 인지기능을 향상시킨다는 사실은 많은 연구들에 의해 증명되었고, 이러한 연구 결과는 퇴행성 뇌질환의 예방 및 치료에 있어서 운동이 효과적인 방법임을 입증하는 과학적인 기전이 될 것이다.³⁶ 인간의 해마 치상회의 과립세포하 영역에서는 신경세포생성이 지속적으로 일어나고 있으며, 이는 적절한 자극으로 뇌의 신경세포생성을 유도하면 뇌 가소성을 증가시킬 수 있다는 가능성을 보여주는 것이다.³⁷ 뇌의 신경세포생성을 촉진시키는 요인으로는 호르몬, 신경전달물질, 신경영양인자, 학습, 풍부한 환경, 운동 등이 알려져 있으며, 감소 요인으로는 스트레스와 노화 등이 알려져 있다.³⁸ 운동은 신경영양인자의 분비를 촉진하여, 시냅스와 가시돌기 수용체를 증가시키고, 신경세포의 성장과 생존을 증진시킨다.³⁸ 운동은 뇌 기능에 대한 운동의 예방적, 치료적 효과를 매개하는 BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), IGF (Insulin-like Growth Factor) 등의 성장 인자를 증가시키고,³⁵ 알츠하이머병의 특징인 β -아밀로이드의 축적을 감소시켰다.³⁹ 운동은 신경전달물질에도 영향을 줄 수 있는데, 달리기 등의 유산소 운동은 노화 백서의 피질에서 콜린 섭취를 향상시키고, 뇌에서 도파민 수용체의 밀도를 증가시켰다.⁴⁰

기존 연구에 의하면 저항 운동에 참여한 노인에서 인지능력 향상이 보고되었다.^{41,42} 6개월간 중등도 강도 또는 고강도의 저항 운동에 참여한 노인 남성에서 기억과 언어 개념 구성의 호전이 관찰되었고,⁴¹ 12개월간 주 1회 또는 주 2회 저항

운동에 참여한 노인 여성에서 선택적 집중의 실행 인지기능과 분쟁 해결 능력에서 호전이 관찰되었다.⁴² 저항 운동이 인지기능에 영향을 미치는 특정 경로에 대해서는 거의 알려진 바가 없으나, 저항 운동이 유산소 운동에 참여하는 능력을 향상시키거나, 인지기능 향상에 기여하는 다른 인자들에 영향을 미칠 가능성이 있다.⁴³

태극권은 대표적인 심신 운동인데, 최근의 단면연구에 의하면 태극권 시행자에서 유산소 운동군 또는 비운동군보다 집중력과 기억력 호전이 더 유의하였다.⁴⁴ 이는 태극권이 정신 훈련, 불안 감소, 우울증 경감을 제공하기 때문으로 추측하고 있다.⁴⁵

3) 운동 처방에 따른 효과의 차이

정상 노인과 치매 노인에서 인지기능에 대한 운동의 효과를 체계적으로 분석한 23개의 연구 중 15개는 인지기능이 정상인 노인을 대상으로 한 연구였고, 8개는 치매 노인을 대상으로 한 연구였다.⁴³ 인지기능이 정상인 노인을 대상으로 한 연구 중에서 2개는 유산소 운동 단독, 1개는 저항 운동, 1개는 저항 운동과 균형 운동, 1개는 유산소 운동, 저항 운동, 균형 운동과 유연성 운동을 모두 포함한 종합 운동이 효과가 있었고, 정보 처리, 실행 능력, 기억력 항목에서 효과가 있었다. 치매 노인을 대상으로 한 연구 중에서 3개는 유산소 운동, 2개는 저항 운동과 유연성 또는 균형 운동의 복합 운동이 효과가 있었고, 전반적인 인지기능, 실행 능력, 기억력 항목에서 효과가 있었다.⁴³

29개의 무작위대조시험이 포함된 유산소 운동과 인지기능과의 연관성을 살펴 본 체계적 평가에서 유산소 운동은 집중력, 처리 속도, 실행 능력, 기억력에서 중등도의 향상을 보였으나, 작업 기억력에 대한 효과는 일치되지 않았다.⁴⁶ 6개월간 유산소 운동을 시행한 노인군과 유연성 운동과 저항 운동의 복합 운동을 시행한 노인군의 비교 연구에서 유산소 운동군에서만 실행 기능의 향상이 관찰되었으나,⁴⁷ 메타 분석 결과 유산소 운동과 저항 운동의 복합 운동이 유산소 운동 단독에 비해 인지기능에 더 뛰어난 효과를 나타냈다.¹³

운동의 기간보다는 강도가 인지기능에 더 효과적이다.⁴⁸ 저항도 운동을 시행한 노인에서 중등도 강도의 운동을 시행한 노인에 비해 10년 후 추시관찰에서 인지기능 저하가 1.8-3.5배 더 심했다.⁴⁹ 치매가 없는 사람에서 운동과 인지기능 감퇴의 위험 간의 연관성에 대한 전향적 연구의 체계적 메타 분석

에서 모든 수준의 운동이 인지기능 감퇴의 발생에 대한 유의한 보호 효과를 확인하였다. 높은 수준의 운동을 시행한 경우 치매의 위험을 38% 감소시켰고, 낮거나 중간 수준의 운동을 시행한 경우 인지기능 감퇴의 위험을 35% 감소시켰다.⁵⁰ 일부 연구에서는 중등도 강도보다 고강도에서 신경전달물질이 더 많아지고, 실행 능력을 향상시킨다고 주장하였으나,^{51,52} 인지기능 향상을 위한 운동의 강도가 반드시 심혈관 적응도를 향상시킬 정도로 격렬한 필요는 없겠다.

운동의 종류 중 달리기는 긍정적인 효과가 많이 보고된 반면, 수영은 효과에 있어서 아직도 논쟁의 여지가 있다.^{53,54} 여성들은 기초 운동 수준이 더 낮기 때문에, 남성에 비해 더 많은 효과가 있었던 것 같다.³⁴

운동의 양과 반응에 대한 상관성 연구에서 항상 선형 상관관계가 성립되는 것은 아닌 듯하다. Abbott 등⁵⁵은 매일 걷는 거리가 증가할수록 치매의 위험이 감소했다고 하였으나, Laurin 등⁵⁶은 이러한 상관관계를 밝히지 못하였다.

4) 치매 방지를 위한 전략

인지 활동, 신체 활동, 사회 활동, 혈관성 위험인자, 식이 등이 치매와 연관이 많으며, 각각은 치매 예방 전략의 표적이다. 무작위대조시험에 의하면 인지 활동, 신체 활동, 사회 활동의 세 가지 모두를 적극적으로 시행하는 것이 가장 효과적인 치매 예방법이며, 그 다음으로는 혈관성 위험인자의 수정이라고 할 수 있다.⁵⁷

치매 예방 방법은 수분과 영양분을 충분히 섭취하고, 규칙적으로 운동하고, 금연, 절주, 스트레스 해소, 숙면, 두뇌 손상 예방 등의 건강한 생활 습관을 유지하며, 독서, 일기 쓰기, 퍼즐, 게임 등의 두뇌 운동을 지속하고, 자원봉사 활동, 종교 생활, 야외 활동 등의 사회 활동을 적극적으로 지속하고, 치매의 조기 발견을 위해 정기적으로 건강 검진을 실시하는 것이다.⁵⁸

5) 치매 방지를 위한 운동 처방

노인에서 치매 방지를 위한 목적으로만 특정화된 운동 프로토콜이나 프로그램이 따로 마련되어 있지는 않다. 따라서 본문에서는 노인의 신체 활동과 운동에 관한 일반적인 권고 사항에 대해 언급하였다. 향후 인지기능 향상을 목적으로 하는 개별화된 운동 프로그램 개발이 필요하겠다.

노인에서는 나이, 체중, 건강 문제 또는 운동 능력에 상관 없이 어떠한 형태로든 신체 활동 및 운동이 필요하고, 신체 적응도, 근력, 균형, 유연성을 모두 통합하는 다양한 방식의 신체 활동을 가능한 한 날마다 시행해야 한다.⁵⁹ 미국 질병관리본부에서는 노인에서 건강에 영향을 미치기 위한 최소한의 운동으로 주 150분의 중등도 강도의 유산소 운동(활발한 걷기)과 적어도 주 2일의 근력강화 운동, 주 75분의 고강도의 유산소 운동(가벼운 뛰기, 달리기)과 적어도 주 2일의 근력강화 운동, 또는 위의 권고안에 상응하는 중등도 강도와 고강도의 혼합 유산소 운동과 적어도 주 2일의 근력강화 운동을 권고하였다. 또한, 부가적 이득을 얻기 위해 더 많은 운동을 즉, 주 300분의 중등도 강도의 유산소 운동(활발한 걷기)과 적어도 주 2일의 근력강화 운동, 주 150분의 고강도의 유산소 운동(가벼운 뛰기, 달리기)과 적어도 주 2일의 근력강화 운동, 또는 위의 권고안에 상응하는 중등도 강도와 고강도를 결합한 유산소 운동과 적어도 주 2일의 근력강화 운동을 권고하였다.^{8,60}

한편, 미국스포츠의학회(American College of Sports Medicine)와 미국심장협회(American Heart Association)에서는 노인에서 운동과 신체 활동에 관한 권고안을 발표하였는데,⁶¹ 이는 노인의 운동 처방에 도움이 될 것으로 생각한다.

(1) 유산소 운동

앉아 있는 것을 0점, 최대한의 노력을 10점으로 하는 10점 척도에서 5-6점(심박수와 호흡에서 눈에 띄는 증가)에 해당하는 중등도 강도의 유산소 운동은 최소 주 5일, 7-8점(심박수와 호흡에서 큰 증가)에 해당하는 고강도 유산소 운동은 최소 주 3일 시행한다. 중등도 강도는 하루 누적 시간이 적어도 30분, 적어도 한 번에 10분, 지속적인 고강도는 적어도 하루 20분간 시행한다.⁶¹ 유산소 운동 및 신체 활동으로는 걷기, 달리기, 수영, 자전거 타기, 댄스, 카트를 타지 않고 골프, 갈퀴로 끌어 모으기, 잔디 깎기용 기계 밀기 등의 정원 가꾸기, 수중 에어로빅, 테니스, 라켓볼, 진공청소기 돌리기 등이 있다.⁸

(2) 근력강화 운동

움직임이 없는 것을 0점, 하나의 근육에서 최대한의 노력을 10점으로 하는 10점 척도에서 중등도 강도는 5-6점, 고강도는 7-8점에 해당한다. 근력강화 운동은 적어도 주 2일, 주요 근육군에 대한 8-10종의 운동을 각각 10-15회 반복한다.⁶¹ 근력강화 운동 및 신체 활동으로는 유연성 운동, 장보

기, 웨이트 장비, 휴대용 웨이트, 운동 밴드 등을 이용한 운동, 필라테스, 땅 파기, 들어 올리기, 나르기 등의 정원 가꾸기, 요가와 태극권, 창이나 바닥 청소하기 등이 있다.⁸

(3) 유연성 운동

규칙적인 신체 활동과 일상생활에 필요한 유연성을 유지하기 위해 적어도 하루에 10분, 주 2일의 유연성 운동이 필요하다. 유연성 운동이 인지기능 향상에 효과적이라는 근거는 없으나, 유산소 운동이나 근력강화 운동을 시행할 때, 준비 운동 또는 마무리 운동에 포함시켜 같이 시행하는 것이 좋겠다. 주요 근육 및 힘줄에 10-30초의 정적 스트레칭을 3-4회 시행하는 것이 바람직하다.⁶¹

(4) 균형 운동

낙상으로 인한 손상의 위험을 감소시키기 위해 낙상의 위험이 있는 지역사회 거주 노인은 균형을 유지하거나 증진시키기 위한 운동을 시행해야 한다.⁶¹ 주 3회의 균형 운동이 낙상 예방에 효과적이었다.⁶²

또한, 노인에서 운동을 시작할 때 다음과 같은 사항을 고려해야 한다. 운동을 처음 시작할 때는 10분 미만 지속되는 저강도 운동으로 시작해서, 천천히 지속시간과 주당 운동 일수를 증가시킨다. 저강도 걷기는 운동을 시작하는 노인에서 좋은 운동이며, 점차 중등도 강도의 유산소 운동을 추가할 수 있다. 손상의 위험을 줄이기 위해 처음부터 고강도의 운동에 참여하는 것은 피해야 한다. 규칙적인 운동은 안전하고, 기능 향상에 도움이 된다. 때때로, 질환이나 손상으로 인해 규칙적인 운동이 어려운 상황이 발생하면, 가능한 한 낮은 수준에서 활동을 시작하고, 점진적으로 이전의 단계까지 증가시킨다.⁸ 운동을 중단했다가 다시 시작할 경우, 쉽게 수행 가능한 수준에서 시작하고, 점차 활동의 양, 종류, 빈도를 증가시킨다. 평생 동안 고강도의 운동을 즐겼던 노인은 안전에 유의하면서, 능력껏 비슷한 수준의 운동을 지속하도록 한다.⁵⁹

결론

많은 임상 연구와 동물 실험을 통해 얻은 결과를 바탕으로, 운동이 인지기능 향상 및 치매 예방에 효과적임이 밝혀지고

있다. 동물 실험에서의 인상적인 결과에도 불구하고, 인체 연구에서의 결과는 확실하지 않은 경우가 많은데, 이는 운동의 종류, 강도 및 시간 등이 연구마다 다양하고, 적응도 평가 방식의 차이, 연구 시작 시 참여자의 일반적인 건강과 적응도 수준의 차이 등 방법론의 다양성 때문으로 생각한다. 많은 연구에서 다양한 평가 지표를 사용하여 결과 해석에 어려움이 있을 수 있으므로, 향후 연구에서는 통일된 간편한 인지평가 척도를 사용하여 연구를 시행하는 것이 바람직하겠다. 또한, 단기간에 효과를 보는 것보다는 장기적인 효과를 판정하고,¹⁷ 운동 후 대뇌의 변화를 추적하기 위한 기능 자기공명영상 및 확산텐서영상 연구가 필요할 것으로 생각한다.⁴⁶ 향후 인지기능 증진 및 치매 예방을 위해 개인의 신체 수준에 맞춘 운동량과 운동 종류를 정확히 처방하여 부작용 없이 운동의 최대 효과를 얻을 수 있도록 맞춤형 운동 프로그램 개발이 필요하겠다.

REFERENCES

1. Korean National Statistic Office. Statistics for the elderly. 2008.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000
3. Mol M, Carpay M, Ramakers I, Rozendaal N, Verhey F, Jolles J. The effect of perceived forgetfulness on quality of life in older adults; a qualitative review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:393-400
4. Gill TM, Williams CS, Richardson ED, Tinetti ME. Impairments in physical performance and cognitive status as predisposing factors for functional dependence among nondisabled older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51:M283-M288
5. Moritz DK, Kasl SV, Berkman LF. Cognitive functioning and the incidence of limitation in activities of daily living in an elderly community sample. *Am J Epidemiol* 1995;141:41-49
6. Haan MN, Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context. *Annu Rev Public*

Health 2004;25:1-24

7. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:1004-1010
8. US Department of Health and Human Services. 2008 physical activity guidelines for Americans [Internet]. Accessed December 8, 2008 Available from: <http://www.health.gov/paguidelines/guidelines>
9. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 2009;39:3-11
10. Spirduso WW, Clifford P. Replication of age and physical activity effects on reaction time movement time. *J Gerontol* 1978;33:26-30
11. Penrose FK. Can exercise affect cognitive functioning in Alzheimer's disease? A review of the literature. *Activities, Adaptation & Aging* 2005;29:15-40
12. Christoforetti G, Oliani MM, Gobbi S. Effects of motor intervention in elderly patients with dementia: an analysis of randomized controlled trials. *Topics in Geriatric Rehabilitation* 2007;23:149-154
13. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003;14:125-130
14. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia; a meta analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:1694-1704
15. Muscari A, Giannoni C, Pierpaoli L, Berzigotti A, Maietta P, Foschi E, et al. Chronic endurance exercise training prevents aging-related cognitive decline in healthy older adults: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:1055-1064
16. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui L, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: Women who walk. *Arch Intern Med* 2001;161:1703-1708
17. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD005381
18. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Ivnik RJ, et al. Physical exercise and mild cognitive impairment: A population-based study. *Arch Neurol* 2010;67:80-86
19. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1166-1170
20. Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:459-465
21. Williams K, Kemper S. Exploring interventions to reduce cognitive decline in aging. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2010;48:42-51
22. Holmes PV. Current findings in neurobiological system's response to exercise. In: Poon LW, Chodzko-Zajko WJ, Tomporowski PD, editors. *Active living, cognitive functioning, and aging*, Champaign: Human Kinetics; 2006:75-90
23. Etner JL, Nowell PM, Landers DM, Sibley BA. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev* 2006;52:119-130
24. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343-353
25. Middleton LE, Barnes DE, Lui LY, Yaffe K. Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1322-1326
26. Chodzko-Zajko WJ, Moore KA. Physical fitness and cognitive functioning in aging. *Exerc Sport Sci Rev* 1994;22:195-220
27. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer

- disease. *Arch Neurol* 2005;62:1556-1560
28. Sofi F, Capalbo A, Marcucci R, Gori AM, Fedi S, Macchi C, et al. Leisure time but not occupational physical activity significantly affects cardiovascular risk factors in an adult population. *Eur J Clin Invest* 2007;37:947-953
 29. Kalmijn S, Launer LJ, Stolck RP, de Jong FH, Pols HA, Hofman A, et al. A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3487-3492
 30. Netz Y, Wu MJ, Becker BJ, Tenenbaum G. Physical activity and psychological well-being in advanced age: A meta-analysis of intervention studies. *Psychol Aging* 2005;20:272-284
 31. Pullicino PM, Wadley VG, McClure LA, Safford MM, Lazar RM, Klapholz M, et al. Factors contributing to global cognitive impairment in heart failure: Results from a population-based cohort. *J Card Fail* 2008;14:290-295
 32. Stanek KM, Gunstad J, Spitznagel MB, Waechter D, Hughes JW, Luyster F, et al. Improvements in cognitive function following cardiac rehabilitation for older adults with cardiovascular disease. *Int J Neurosci*. 2011;121:86-93
 33. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002;25:295-301
 34. Kramer AF, Colcombe SJ, McAuley E, Scalf PE, Erickson KI. Fitness, aging and neurocognitive function. *Neurobiol Aging* 2005;26(Suppl 1):S124-127
 35. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007;30:464-472
 36. Kim H. The effect of exercise on neurogenesis and cognitive function. *Journal of Coaching Development* 2007;9:15-27
 37. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-1317
 38. Gomez-Pinilla F, So V, Kesslak JP. Spatial learning and physical activity contribute to the induction of fibroblast growth factor: neural substrates for increased cognition associated with exercise. *Neuroscience* 1998;85:53-61
 39. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005;25:4217-4221
 40. Fordyce DE, Farrar RP. Physical activity effects on hippocampal and parietal cholinergic function and spatial learning in F344 rats. *Behav Brain Res* 1991;43:115-123
 41. Cassilhas RC, Viana VA, Grassmann V, Santos RT, Santos RF, Tufik S, et al. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1401-1407
 42. Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P, Beattie BL, Ashe MC, Handy TC. Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:170-178
 43. van Uffelen JG, Chin A Paw MJ, Hopman-Rock M, van Mechelen W. The effects of exercise on cognition in older adults with and without cognitive decline: A systematic review. *Clin J Sport Med* 2008;18:486-500
 44. Man DW, Tsang WW, Hui-Chan CW. Do older T'ai Chi practitioners have better attention and memory function? *J Altern Complement Med* 2010;16:1259-1264
 45. Ralph LF. Mind-body fitness: Encouraging prospects for primary and secondary prevention. *J Cardiovas Nurs* 1997;11:53-65
 46. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2010;72:239-252
 47. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, et al. Aging, fitness and neurocognitive function. *Nature* 1999;400:418-419
 48. Angevaren M, Vanhees L, Wendel-Vos W, Verhaar HJ, Aufdemkampe G, Aleman A, et al. Intensity, but not duration, of physical activities is related to cognitive function. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:825-830
 49. Van Gelder BM, Tijhuis MA, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. Physical activity in relation

- to cognitive decline in elderly men: The FINE study. *Neurology* 2004;63:2316-2321
50. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269:107-117
51. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem* 2007;87:597-609
52. McMorris T, Collard K, Corbett J, Dicks M, Swain JP. A test of the catecholamines hypothesis for an acute exercise-cognition interaction. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;89:106-115
53. Ra SM, Kim H, Jang MH, Shin MC, Lee TH, Lim BV, et al. Treadmill running and swimming increase cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus of rats. *Neurosci Lett* 2002;333:123-126
54. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:13427-13431
55. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004;292:1447-1453
56. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58:498-504
57. Middleton LE, Yaffe K. Targets for the prevention of dementia. *J Alzheimers Dis* 2010;20:915-924
58. Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, The Korean Association for Dementia. Dementia case control manual. 2010
59. Sims J, Hill K, Hunt S, Haralambous B. Physical activity recommendations for older Australians. *Australas J Ageing* 2010;29:81-87
60. Centers for Disease Control and Prevention. Physical activity for everyone. How much physical activity do older adults need? [Internet] Accessed August 17, 2009 Available from <http://www.cdc.gov/physicalactivity/everyone/guidelines/olderadults.html>.
61. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1094-1105
62. Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, Devlin N. Preventing injuries in older people by preventing falls: a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:905-911