

## 노인의 인지감퇴에 미치는 아포지단백 E4와 교육수준의 상호작용\*

김재민<sup>1)†</sup> · 신일선<sup>1)</sup> · 김성완<sup>1)</sup> · 양수진<sup>1)</sup> · 박상욱<sup>1)</sup> · 신희영<sup>2)</sup> · 윤진상<sup>1)2)</sup>Interaction of Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 and Education on Cognitive Decline in Korean Elders\*Jae-Min Kim, M.D., Ph.D.,<sup>1)†</sup> Il-Seon Shin, M.D., Ph.D.,<sup>1)</sup> Sung-Wan Kim, M.D., Ph.D.,<sup>1)</sup>  
Su-Jin Yang, M.D., Ph.D.,<sup>1)</sup> Sang-Wook Park, M.D.,<sup>1)</sup>  
Hee-Young Shin, M.D., Ph.D.,<sup>2)</sup> Jin-Sang Yoon, M.D., Ph.D.<sup>1)2)</sup>

## ABSTRACT

**Objectives** : This study aimed to test potential modifying effects of education on the association between apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 (Apo E4) and cognitive decline.

**Methods** : A community cohort(N=683) aged 65 or over completed the Korean version of Mini-Mental State Examination(MMSE-K) at baseline and two years later(1999-2001). Apo E polymorphisms were genotyped, and classified into that with or without Apo E4. Educational levels were categorized into people with or without education. Covariates included demographic(age, gender), life style(smoking, alcohol drinking), clinical (depression, sleep disorder, vascular risk factors) characteristics.

**Results** : The association between Apo E4 and cognitive decline was significant only in the old persons with no education. The interaction term between education and Apo E4 on cognitive decline was significant ( $p=0.040$ ).

**Conclusion** : Elders with no education might be more vulnerable to the impact of Apo E4 on cognitive decline, which suggests gene-environment interaction.

**KEY WORDS** : Cognitive decline · Apolipoprotein E · Education · Elderly · Gene-environment interaction.

## 서론

인지감퇴는 인지기능을 추적조사 했을 때 기억력을 비

롯한 인지수행이 이전에 비해 감소된 것을 의미한다. 인지감퇴는 치매의 주요한 진단기준 중 하나이고,<sup>1)2)</sup> 노인의 기능장애 및 사망률과도 관련이 깊다.<sup>3)</sup> 인지감퇴와 연관된 요인으로는 고령,<sup>4)</sup> 낮은 교육수준,<sup>5)</sup> 음주,<sup>6)</sup> 우

\*본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 이루어진 것임(과제번호 A050174).

<sup>1)</sup>전남대학교 의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

<sup>2)</sup>전남대학교병원 임상시험센터 Clinical Trial Center, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

<sup>†</sup>교신저자 : 김재민, 501-746 광주광역시 동구 학동 5

전화) (062) 220-6143, 전송) (062) 225-2351, E-mail) jmkim@chonnam.ac.kr

울증,<sup>7)</sup> 불면증,<sup>8)</sup> 혈관성 위험인자,<sup>9)</sup> 그리고 아포지단백 E ε4 (apolipoprotein E ε4, 이하 Apo E4)<sup>10)</sup> 등이 보고되고 있다.

Apo E는 지단백의 합성, 분비, 전달, 대사에 관여하는 지단백 입자의 구조 성분으로, 혈액내 지질 대사뿐만 아니라 면역기능 조절, 신경조직 재생, 지질분해효소 반응에 작용한다.<sup>11)</sup> Apo E4는 뇌에 베타 아밀로이드 단백질의 침착을 증가시키고, 또한 과인산화된 tau-단백질의 형성을 촉진하여 신경세포 내 신경원섬유농축체를 비정상적으로 축적시킴으로써 인지감퇴 및 치매의 발병을 조장한다.<sup>12)</sup>

교육수준은 사회경제적 상태나 유년기 영양상태의 지표로 흔히 사용된다.<sup>13)14)</sup> 낮은 교육수준은 인지장애 및 인지감퇴와 연관성이 깊다.<sup>5)</sup> 뿐만 아니라 교육수준은 혈관성 질환이나 Apo E4와 같은 생물학적 위험인자들이 인지기능 또는 인지감퇴에 미치는 영향을 수정하는 것으로 보고되었다.<sup>15)16)</sup> 즉, 교육수준이 낮은 경우 위험인자들과 인지기능 간에 부정적 상관관계가 보다 현저하였다. 저자들은 선행 연구를 통해 알코올 및 혈관성 위험인자와 인지기능 간의 연관성이 무학군에서 보다 두드러짐을 보고하였다.<sup>17)18)</sup> 그렇지만 이 분야에 대한 전향적 연구는 국내외를 막론하고 아직 드문 실정이다.

저자들은 1999년 및 2001년도에 광주광역시 일 지역의 동일한 인구집단에 대해 노년기 정신질환에 대한 전향적 역학조사를 실시하였다. 이 추적연구를 통해 수집된 자료를 이용하여 본 분석에서는 Apo E4와 인지감퇴 간의 연관성을 조사하고, 교육수준이 둘 간의 연관성에 영향을 미치는지 조사하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

연구대상은 1999년도 조사에 참가한 65세 이상 노인 1,134명 가운데, 2년 후의 조사에서 추적평가가 완료된 노인이었다. 본 연구는 전남대학교병원 연구윤리위원회의 승인을 받았으며, 모든 참가자로부터 서면동의를 받았다.

### 2. 연구절차 및 평가

1999년도 및 2001년도에 각각 시행된 연구의 구체적인 절차 및 내용은 국내외 논문에 이미 발표되었다.<sup>14)18-20)</sup>

요약하면, 정신과 전문의로부터 훈련 및 감독을 받은 사회복지학 또는 간호학 전공의 연구보조자들이 광주광역시 광산구 2개동에 거주하는 65세 이상 노인들을 가가호호 방문조사하였다. 수집된 자료들 중, 본 연구에서는 다음과 같은 정보를 분석하였다. 인지기능은 기저선과 추적조사 때 각각 측정되었고, 그 외 변인들은 모두 기저선에서 조사되었다.

### 1) 인지기능 및 인지감퇴

한국판 간이정신상태검사(Korean version of Mini-Mental State Examination ; MMSE-K)<sup>21)</sup>로 평가하였다. 인지기능의 변화는 2001년도에 평가된 MMSE-K 점수에서 1999년에 평가된 MMSE-K 점수를 뺀 값으로 산출하였다.

### 2) Apo E 유전자형 분석

정맥혈을 EDTA 시험관에 10mL를 채혈한 후, 백혈구는 Histopaque-1119(Sigma, USA)를 이용하여 분리하였다. genomic DNA 추출은 분리한 백혈구에서 salting-out법으로 추출하였다.<sup>22)</sup> DNA의 증폭은 polymerase chain reaction(PCR)법으로 이루어졌다. forward primer(Apo E-2F) 5'-TCCAAGGAGCTGCAGGGCGCA-3'와 reverse primer(Apo E-2R) 5'-GCCCCGGCCTGGTACTACTGCC A-3'가 사용되었다.<sup>23)</sup> PCR반응의 조성은 KCl 50mM, Tris 10mM(PH 8.3), MgCl<sub>2</sub> 1.5mM, dNTP 200uM, DMSO 10%, primer(ApoE-2F & ApoE-2R) 각각 10pmol, Taq polymerase(Takara, Japan) 0.6U, genomic DNA 200ng으로 25uL 부피로 시행하였으며, PCR은 Thermal Cycler(GeneAmp PCR System 9600, Perkin Elmer, USA)로 95°C 1분, 56°C 1분, 72°C 1분 동안 30 cycles을 시행하고 72°C에서 7분간 두었다. PCR산물을 확인하기 위해서 2% agarose에서 100V에서 30분간 전기영동 후 자외선 하에서 Apo E 다형성의 양단을 포함하는 218bp DNA 조각을 관찰하였다. 증폭된 DNA(15 uL)을 *Afl* III(New England Biologicals, USA) 2.5 unit와 *Hae* II(New England Biologicals, USA) 5unit로 37°C에서 24시간 동안 동시에 반응시켰다. 제한효소로 절단된 DNA 조각은 3% 3 : 1 NuSieve gel에서 100V에서 30분간 전기영동 후 자외선 하에서 관찰하였다. Apo E 유전자 다형성은 Apo E4의 존재 여부에 따라 분류하였다.

**Table 1.** Comparison of baseline characteristics between participants who completed both examinations and those lost to follow-up

	Completed follow up (n=686)	Lost to follow up (n=448)	P*
Age, mean (SD) years	71.8(5.5)	72.9(6.5)	0.002
Men : Women (% women)	286 : 400(58.3)	171 : 277(61.8)	0.237
Education, mean (SD) years	3.3(4.0)	3.1(4.1)	0.467
MMSE-K, mean (SD) scores	25.1(4.1)	24.6(5.0)	0.096

\* : t- or  $\chi^2$  tests as appropriate. MMSE-K : Korean version of Mini-Mental State Examination

### 3) 교육수준

정기 학교교육을 받은 년수를 기록한 후, 무학군 및 유학군으로 대별하였다.

### 4) 공변인

인지기능에 영향을 미칠 수 있는 변인들을 추가 조사하였다. 인구학적 특징으로 연령과 성별을 기록하였다. 생활습관 특징으로 조사 당시 현재 흡연과 음주 여부를 평가하였다. 임상적 특징으로 우울증, 불면증, 그리고 혈관성위험인자를 조사하였다. 우울증은 한국형 노인우울검사(Korean Form of Geriatric Depression Scale ; KGDS)를 이용하여 평가하였고, 개발자들이 제안한대로 30점 만점에 14점 이상인 경우 우울증이 있는 것으로 진단하였다.<sup>24)</sup> 불면증은 지난 일주일 동안의 수면에 대한 다음 세 가지 질문을 통해 조사하였다 : i) 밤에 잠이 쉽게 드니까?, ii) 밤에 잠을 깨지 않고 잘 잡니까?, iii) 새벽에 잠을 잘 깡니까? 불면증은 이 문항 가운데 하나 이상 “그렇다”고 대답한 경우로 정의하였다. 불면증에 대한 이와 같은 조사방법은 여러 선행연구에서 이용되었다.<sup>25)</sup> 혈관성 위험인자로 고혈압 또는 당뇨병의 이환 여부를 의사에 의한 진단과 약물복용 여부에 근거하여 조사하였다. 이와 같은 조사방법은 역학연구에서 흔히 이용된다.<sup>15)</sup>

### 3. 통계분석

추적조사가 완료된 군과 탈락된 군간에 인구사회학적 특징의 비교는 t- 또는  $\chi^2$  test를 이용하였다. Apo E4의 존재여부에 따라 인지기능 변화값을 ANOVA를 이용하여 비교하였다. 공변인의 각범주에 따른 인지기능 변화값은 선형회귀분석을 통해 B값으로 표시하였다. 마지막으로, 교육수준에 따른 Apo E4와 인지기능 변화값간의 연관성은 공변인을 통제한 선형회귀분석을 통해 각각 B값으로 나타냈고, 교육수준과 Apo E4 간의 상호작용의 유의성을 측정하였다. 유의수준은 양측검정에서 P<

0.05인 경우로 가정하였다. 모든 분석에는 SPSS 13.0을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 대상모집

1999년도에 시행된 연구에 참가했던 1,134명 중, 683명(61%)에 대해 2001년도 추적조사가 완료되어 본 연구의 분석에 이용되었다. 추적조사 완료군과 탈락군의 기저선 특징은 표 1에 비교되었다. 완료군이 탈락군에 비해 연령이 유의하게 낮았으나, 기타 특징은 유의한 차이가 없었다. 두 조사간의 시간간격은 24~26개월이었다.

### 2. 인지기능 및 인지감퇴

연구대상의 MMSE-K 평균(표준편차) 점수는 1999년도에 25.2(4.8)이었고, 2001년도에는 23.4(4.9)였다. 2년에 걸친 두 시점 사이에 MMSE-K 변화값의 평균(표준편차)은 -1.7(3.0)이었다.

### 3. 기타 기술적 자료

연구대상 683명 중 Apo E4는 118명(17%), 흡연자는 258명(38%), 음주자는 240명(35%), 우울증은 225명(33%), 불면증은 198명(29%), 혈관성 위험인자는 246명(36%)에 분포해 있었다. 교육수준은 무학이 331명(48%)이었고, 초등학교 중퇴 101명(15%), 초등학교 졸업 155명(23%), 중학교 졸업 40명(6%), 고등학교 졸업 42명(6%), 그리고 대학재학 이상의 학력이 14명(2%)이었다.

### 4. Apo E에 따른 인지감퇴

Apo E4 존재 여부에 따른 MMSE-K의 변화값은 그림 1에 제시되었다. 1999년 조사 시에는 두 군간에 MMSE-K 점수가 차이가 없었으나, 2001년 조사 시에는 Apo E4가 있는 군이 유의하게 낮았다. 두 시점에 걸친 변화 정

도는 두 군간에 유의한 차이가 있었다(F=4.26 ; P=0.012).

### 5. 공변인과 인지감퇴 간의 연관성

기타 공변인의 기저선 측정치와 MMSE-K 변화값 간에 단일변량 연관성은 표 2에 요약되었다. 연령이 증가할수록, 여성인 경우, 불면증이 있는 경우, 그리고 혈관성 위험인자가 있는 경우에 인지감퇴가 유의하게 심하였다.

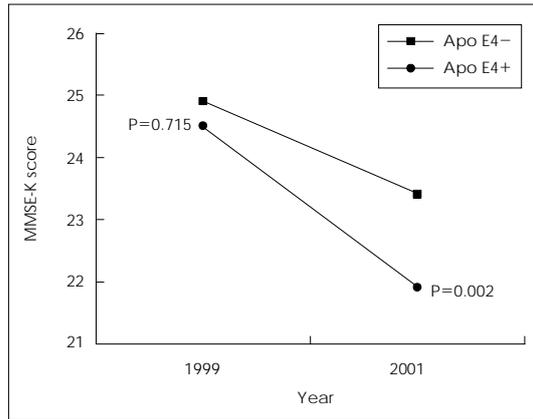


Fig. 1. Scores on Korean version of Mini-Mental State Examination (MMSE-K) at year 1999 and 2001 between those with and without apolipoprotein E4 (Apo E4).

### 6. 학력에 따른 Apo E4와 인지감퇴 간의 연관성

학력과 Apo E4에 따른 인지감퇴 정도는 그림 2와 표 3에 제시되었다. Apo E4와 인지감퇴 간의 연관성은 무학인 경우에만 유의하였고, 유학인 경우에는 유의성이 상실되었다. 이러한 연관성은 공변인(연령, 성별, 불면증, 혈관성 위험인자)으로 통제된 후에도 거의 그대로 유지되었다. 인지감퇴에 대한 Apo E4와 교육수준의 상호작용도 통계적으로 유의한 수준이었다.

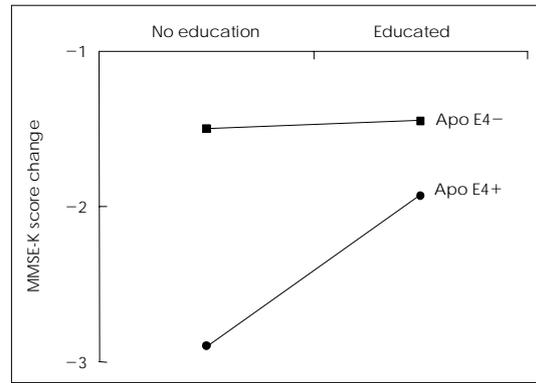


Fig. 2. Scores on Korean version of Mini-Mental State Examination (MMSE-K) change by educational level and apolipoprotein E4 (Apo E4) status.

Table 2. Uni-variate associations between covariates at baseline and MMSE-K scores change over two years (N=683)

	B (95% CI)	P
Age, 5 year increase	-0.44 (-0.69, -0.19)	0.001
Gender (male : female)	-0.79 (-1.33, -1.26)	0.004
Educational level (none : educated)	0.02 (-0.04, 0.09)	0.466
Current smoking (no : yes)	0.30 (-0.31, 0.90)	0.334
Current alcohol drinking (no : yes)	0.17 (-0.81, 1.14)	0.740
Depression (none : have)	-0.27 (-0.83, 0.30)	0.356
Insomnia (none : have)	-0.66 (-1.30, -0.02)	0.042
Vascular risk factors (none : have)	-0.48 (-1.21, 0.00)	0.050

MMSE-K : Korean version of Mini-Mental State Examination

Table 3. Associations between apolipoprotein E4 and MMSE-K scores change over two years stratified by educational level

	Unadjusted		Adjusted*	
	B (95% CI)	P	B (95% CI)	P
Total sample (N=683)	-1.32 (-2.16, -0.42)	0.003	-1.22 (-2.05, -0.39)	0.004
No education (N=331)	-1.65 (-2.86, -0.51)	0.003	-1.62 (-2.79, -0.46) <sup>†</sup>	0.006
Educated (N=352)	-0.81 (-2.10, 0.39)	0.243	-0.79 (-2.01, 0.43) <sup>†</sup>	0.267

\* : Adjusted for age, gender, insomnia, and vascular risk factors, † : Likelihood ratio test for interaction between apolipoprotein E4 and education : P=0.040. MMSE-K : Korean version of Mini-Mental State Examination

## 고 찰

지역사회 거주노인을 전향적으로 추적조사한 본 연구의 주요 소견은 Apo E4와 인지감퇴 간의 연관성은 무학인 경우에만 두드러지고, 유학인 경우에는 유의성을 상실한다는 것이다. 즉, 인지감퇴에 영향을 미치는 유전자인 Apo E4의 영향이 교육수준이 낮은 노인들에게 보다 잘 발현되었다. 이 결과는 인지감퇴에 있어서 유전자-환경 상호작용이 있음을 시사한다.

본 연구의 강점은 지역사회 거주노인을 대상으로 추적연구를 시행하였고, 표준화된 평가도구를 사용하였으며, 인지감퇴와 관련이 있을 수 있는 제반 공변인들을 분석에 고려하였다는데 있다. 한편 제한점으로 본 연구의 추적률은 61%로 낮았고, 추적이 완료된 군과 탈락된 군 간에 연령에서 유의한 차이가 있었다. 또한 인지기능을 MMSE-K로만 평가하였고, 보다 자세한 인지검사도구를 적용하지 못하였다. 그렇지만 저자들은 이러한 제한점이 본 연구를 통해 획득된 주요 소견들의 가치와 타당도를 훼손시켰다고 생각지는 않는다. 한편, 무학군이 많은 본 대상군의 특성을 고려하여 교육수준을 무학과 유학으로 이분하여 분석하였다. 이러한 접근은 다양한 교육수준을 반영하지 못했다는 제한점일 수 있으나, 선행연구에 의하면 무학은 뇌기능의 보다 정확한 표지자가 될 수도 있다.<sup>26)</sup>

Apo E4와 인지감퇴 간의 연관성에 교육수준이 수정인자로 작용하는 기전은 몇 가지 관점에서 설명이 가능하다. 첫째, 교육은 Apo E4와 같은 유전학적 또는 생물학적 위험요인에 대한 방어인자로 작용할 수 있다. 뇌의 해부학적 구조 또는 생리적 기능은 교육에 의해 보다 우수해질 수 있음은 동물실험을 통해 증명되었다. 적절한 환경적 자극을 받은 동물들은 그렇지 않은 동물에 비해 대뇌 뇌의 질량 및 신경세포의 성장 증가를 보였다.<sup>27)</sup> Apo E4가 뇌에 미칠 수 있는 부정적 영향에 대해, 교육수준이 높은 노인은 우수한 뇌의 구조 및 기능을 통해 이를 방어할 수 있는 반면, 교육수준이 낮은 노인은 효과적인 방어를 못할 수 있다. 둘째, 교육은 뇌의 구조나 기능 자체에 영향을 주기 보다는 인지 예비력(cognitive reserve)을 증가시킬 수 있다. Apo E4로 인한 뇌 손상을 방어할 수는 없지만, 교육에 의해 축적된 인지 예비력을 이용해 인지감퇴를 지연시킬 수 있다. 반면, 교육수준이

낮으면 인지 예비력이 낮기 때문에 Apo E4로 인한 인지감퇴에 보다 취약하다.<sup>28)</sup> 셋째, 교육수준에 따라 인지감퇴에 따른 태도 및 질병행동이 다를 수 있다. 즉, 교육수준이 낮을수록 인지감퇴가 있더라도 이에 대한 인식이나 대처 및 관리가 부족할 가능성이 높다.<sup>29)</sup> 인지장애 및 인지감퇴가 방치될수록 뇌의 병적 변화가 심화되고, 결국 인지감퇴가 보다 심하게 나타날 수 있다.<sup>30)</sup>

인지감퇴는 치매를 예측할 수 있는 중요한 인자이다. 치매를 예방하기 위해서는 인지감퇴를 보이는 노인들에 대해 공중보건정책 수준에서 적절한 대응책을 마련하는 것은 필요하다. 그렇지만 Apo E4와 같은 유전적 인자에 대해서는 개입이 불가능하다. 반면, 교육은 개인적인 노력 또는 사회국가적인 차원의 정책을 통해 이를 향상시킬 수 있는 방안을 모색할 수 있다. 본 연구의 대상들과 같이 노인의 약 절반이 무학인 우리나라의 실정에서는, 학교 정규교육에 대한 관심은 물론이고 노년기에도 적절한 교육환경을 마련해주는 노력이 필요하다. 이러한 관심은 특히 교육수준이 낮은 노인에게 보다 적극적으로 집중되어야 한다. 이들은 위험인자로 인한 인지감퇴에 보다 취약하고, 치료에 대한 순응도가 낮으며, 또한 사회경제적으로도 불리한 환경에 처해있기 때문이다.

## 결 론

지역사회 거주노인 683명을 2년에 걸쳐 추적조사한 본 연구 결과, Apo E4는 인지감퇴와 유의한 연관성이 있었다. 그런데 이 연관성은 무학인 노인에서만 유의하였고, 정규교육을 받은 노인에서는 유의하지 않았다. 즉, 무학인 노인은 Apo E4의 인지감퇴에 대한 부정적 영향에 보다 취약하였다. 이 결과는 인지감퇴에 있어서 유전자-환경 상호작용이 있음을 시사한다.

**중심 단어** : 인지감퇴 · 아포지단백 E · 교육 · 노인 · 유전자-환경 상호작용.

## 참고문헌

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press;1994.
2. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group

- under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
3. Schupf N, Tang MX, Albert SM, Costa R, Andrews H, Lee JH, et al. Decline in cognitive and functional skills increases mortality risk in nondemented elderly. *Neurology* 2005;65:1218-1226.
  4. Small GW, La Rue A, Komo S, Kaplan A, Mandelkern MA. Predictors of cognitive change in middle-aged and older adults with memory loss. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1757-1764.
  5. Evans DA, Beckett LA, Albert MS, Hebert LE, Scherr PA, Funkenstein HH, et al. Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Ann Epidemiol* 1993;3:71-77.
  6. Fratiglioni L, Ahlborn A, Viitanen M, Winblad B. Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol* 1993;33:258-266.
  7. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530-538.
  8. Cricco M, Simonsick EM, Foley DJ. The impact of insomnia on cognitive functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1185-1189.
  9. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 2001;56: 42-48.
  10. Henderson AS, Eastaer S, Jorm AF, Mackinnon AJ, Korten AE, Christensen H, et al. Apolipoprotein E allele epsilon 4, dementia, and cognitive decline in a population sample. *Lancet* 1995;346:1387-1390.
  11. Boyles JK, Zoellner CD, Anderson LJ, Kosik LM, Pitas RE, Weisgraber KH. A role for apolipoprotein E, apolipoprotein A-I and low density lipoprotein receptor in cholesterol transport during regeneration and remyelination of the rat sciatic nerve. *J Clin Invest* 1989; 83:1015-1031.
  12. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Englund J, Salvesen GS, Roses AD. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1977-1981.
  13. Hall KS, Gao S, Unverzagt FW, Hendrie HC. Low education and childhood rural residence: risk for Alzheimer's disease in African Americans. *Neurology* 2000;54: 95-99.
  14. Kim JM, Stewart R, Shin IS, Yoon JS. Limb length and dementia in an older Korean population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:427-432.
  15. Stewart R, Richards M, Brayne C, Mann A. Vascular risk and cognitive impairment in an older, British, African-Caribbean population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49: 263-269.
  16. Shadlen MF, Larson EB, Wang L, Phelan EA, McCormick WC, Jolley L, et al. Education modifies the effect of apolipoprotein epsilon 4 on cognitive decline. *Neurobiol Aging* 2005;26:17-24.
  17. Kim JM, Shin IS, Kim SW, Lee H, Yoon BH, Yoon JS. Relationships between lifetime alcohol consumption and cognitive function in an elderly population -Effect modification by level of education-. *Kr J Psychopharmacol* 2003;14:239-243.
  18. Stewart R, Kim JM, Shin IS, Yoon JS. Education and the association between vascular risk factors and cognitive function: A cross-sectional study in older Koreans with cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2003;15: 27-38.
  19. Shin IS, Kim JM, Yoon JS, Kim SJ, Yang SJ, Kim WJ, et al. Prevalence rate and risk factors of dementia compared between urban and rural communities of the metropolitan Kwangju area. *J Kor Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:1165-1173.
  20. Kim JM, Shin IS, Yoon JS, Lee HY. Comparison of diagnostic validities between MMSE-K and K-MMSE for screening of dementia. *J Kor Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:124-130.
  21. Park JH, Kwon YC. Modification of the mini-mental state examination for use in the elderly in a non-western society: Part I. Development of Korean version of Mini-Mental State Examination. *Int J Geriatr Psychiatry* 1990; 5:381-387.
  22. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215.
  23. Zivelin A, Rosenberg N, Peretz H, Amit Y, Kornbrot N, Seligsohn U. Improved method for genotyping apolipoprotein E polymorphisms by a PCR-based assay simultaneously utilizing two distinct restriction enzymes. *Clin Chemistry* 1997;43:1657-1659.
  24. Jung IK, Kwak DI, Joe SH, Lee HS. A study of standardization of Korean Form of Geriatric Depression Scale (KGDS). *Kor J Geriatr Psychiatry* 1997;1:61-72.
  25. Dodge R, Cline MG, Quan SF. The natural history of insomnia and its relationship to respiratory symptoms. *Arch Intern Med* 1995;155:1797-1800.
  26. Manly JJ, Touradji P, Tang MX, Stern Y. Literacy and memory decline among ethnically diverse elders. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:680-690.
  27. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:13-20.
  28. Unverzagt FW, Hui SL, Farlow MR, Hall KS, Hendrie HC. Cognitive decline and education in mild dementia. *Neurology* 1998;50:181-185.
  29. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS. A prospective study of changes in subjective memory complaints and onset of dementia in South Korea. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:949-956.
  30. Friedland RP. Epidemiology, education, and the ecology of Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:246-249.