



박 경 원

동아대학교 의과대학 신경과학교실, 동아대학교병원 인지장애·치매센터

Introduction and overview of dementia prevention

Kyung-Won Park, MD, PhD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, Cognitive Disorders and Dementia Center, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Due to the progressive aging of the population, Alzheimer's disease (AD) is becoming a healthcare burden of epidemic proportions for which there is currently no cure. Disappointing results from clinical trials performed in mild-moderate AD dementia combined with clear epidemiological evidence on AD risk factors are contributing to the development of primary prevention initiatives. In addition, the characterization of the long asymptomatic stage of AD is allowing the development of intervention studies and secondary prevention programs on asymptomatic at-risk individuals, before substantial irreversible neuronal dysfunction and loss have occurred, an approach that emerges as highly relevant. With disease-modifying treatment trials unsuccessful at the present time and only medications to treat symptoms available, an emerging approach is prevention. Advances in diagnostic criteria, biomarker development, and greater understanding of the biophysiological basis of AD make these initiatives feasible. Ongoing pharmacological trials using anti-amyloid therapies are underway in sporadic and genetic forms of AD, although a large number of modifiable risk factors for AD have been identified in observational studies. In this manuscript, we review current strategies for AD prevention, from primary prevention strategies based on identifying risk factors and risk reduction, to secondary prevention initiatives based on the early detection of the pathophysiological hallmarks and intervention at the preclinical stage of the disease.

Key Words: Alzheimer's disease, Prevention, Clinical trials

서론

우리나라뿐만 아니라 전세계적으로 고령인구비율은 점차 증가하고 있는 추세이다.¹ 65세 이상 고령인구의 비율은 1999년에 7%를 넘어 고령화 사회에 도달한 이후, 2013년에는 12.2%로 증가하였고, 2030년에는 24.3%로 높아져 초고령 사회로 들어갈 전망이다.^{1,2} 고령인구가 증가하면서 퇴행성 신경계 질환을 가진 환자수도 늘어나게 되었다. 그 중 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 유병률이 높을 뿐 아니라 장기간에 걸친 장애로 노인건강에서 가장 중요한 질환 중 하나가 되었다.¹ 알츠하이머병은 노인에서 치매를

일으키는 가장 흔한 질환이며, 65세에서 85세 범위 내에서는 나이가 5세 증가할 때마다 발병률이 2배씩 높아진다.² 전 세계 고소득 국가의 질병부담의 순위에서 치매는 4위를 차지하고 있다. 치매는 사회경제적 비용이 매우 크며, 본인 뿐 아니라, 수발하는 가족에게도 큰 부담이 된다. 치매가 고령화 사회의 주요 건강문제로 부각되면서 치매예방 즉, 인지 건강증진에 대한 관심이 증대되고 있다. 미국의 한 연구에 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) 및 2차 예방과 같은 적극적 개념의 접근으로 정책방향 전환이 요구되고 있다 (Figure 1.)³. 미국에서는 2007년부터 질병관리본부(CDC)에서 치매예방에 대한 축적된 근거를 바탕으로 인지 건강정책을 수립하

Kyung Won Park, MD, PhD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine,
Tel: 82-51-240-2966 Fax: 82-51-245-2966
E-mail: neuropark@dau.ac.kr

였고, 국가건강증진계획에 인지건강지표를 설정하는 것을 검토하고 있다. 본 연구에서는 알츠하이머병 및 치매 예방에 관련한 전반적인 개요 및 방향에 대한 문헌 고찰과 함께 최신 지견을 정리하고자 한다.

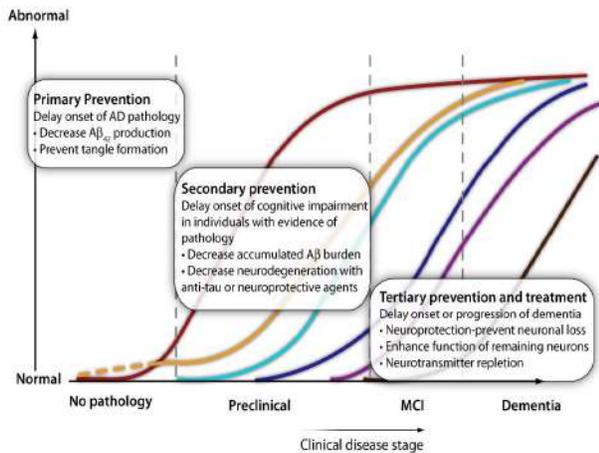


Figure 1. Optimal stage for prevention of Alzheimer's disease (Sci Transl Med. 2011;30;3(111):111cm33)

본론

1. 치매의 위험인자

1) 조절할 수 없는 위험인자

치매에서 위험인자를 찾는 것은 질환의 조기 개입을 통해 치매의 발병률 감소 및 진행 정도를 늦추어서 의학적, 사회경제적 비용을 절감하고 삶의 질 향상을 도모할 수 있는 데 중요한 의의가 있다. 나이는 알츠하이머병, 혈관 치매 및 각종 치매 질환에서 있어서 가장 강력한 위험인자이다. 치매의 발생률을 보면 63세의 치매 발생률은 63세 이전 발생률에 3배이며, 64세에서 75세에서의 치매 발생률은 2배, 84세까지는 1.5배로 나타난다. 또한 유병률을 보면 65세 이상의 노인에서 10% 정도로 나타나며, 점차 증가하여 85세 이상의 노인에서는 거의 50% 가까이 나타난다.⁴ 성별에 따른 치매의 위험도를 살펴보면, 알츠하이머형 치매의 경우 여성이 남성보다 높고, 특히 80세 이상에서는 이러한 현상이 두드러진다. 임상적으로 치매로 진단된 환자들 중에서 알츠하이머병의 병리적 소견이 남성에서보다 여성에서 많이 발견된다는 보고와 동물실험에서 Amyloid precursor protein (APP)의 생성이 성별로 다르다는 보고도 있

으나, 성별에 따른 치매 유병률의 차이는 대체적으로 호르몬, 교육, 평균수명의 차이로 설명한다.⁵ 여성호르몬인 에스트로겐의 경우 베타아밀로이드 침착을 감소시키고 뇌혈류를 증가시키는 등의 효과가 있는 것으로 설명하고 폐경기 이후의 여성들의 뇌세포가 이러한 호르몬 변화에 취약하다는 가설 등도 있으나, 여성호르몬 치료는 인지기능이나 병의 경과에는 효과가 없었다.⁶

유전적 위험인자도 치매의 위험을 증가시킨다. 우성 유전되는 3가지 유전인자 amyloid beta precursor protein (APP), presenilin-1 그리고 presenilin-2의 유전자의 변이는 알츠하이머병을 일으키게 된다. 이와는 별개로 apolipoprotein E (APOE) 유전자의 유전자의 다형성 (polymorphism)은 노년기 알츠하이머병의 매우 중요한 위험인자이다. APOE ϵ 4 대립유전자는 인종에 관계없이 알츠하이머 치매, 루이체 치매, 혈관 치매의 위험인자이다. 그러나 ϵ 2 유전자의 경우 알츠하이머병의 발병 위험을 낮춘다고 알려져 있다.⁷

2) 조절할 수 있는 위험인자

고혈압은 혈관 치매를 조절할 수 있는 가장 중요한 주요 위험인자이다.⁸ 중년에서의 고혈압은 혈관 치매뿐만 아니라 알츠하이머병의 위험인자이며, 혈압의 상승은 알츠하이머 병리소견을 증가시키는 원인이 된다.⁹ 또한 고혈압을 낮추는 치료는 알츠하이머병과 혈관 치매를 예방하는 효과가 있다.¹⁰ 특히 중년기에 발생한 고혈압은 알츠하이머병과 치매의 위험을 50% 증가시키는 것으로 알려져 있다. 혈압 상승으로 인해 혈액-뇌 장벽의 혈관 완전성을 감소시키고, 뇌 조직으로 단백질이 빠져 나가게 되며 결과적으로 세포 손상, 세포 사멸 및 A β 축적의 증가를 야기한다고 알려져 있다.^{9,11}

당뇨병은 인지기능의 변화와 관련이 깊고, 혈관 치매와 알츠하이머병의 주된 위험인자이며 당뇨병을 갖고 있는 환자의 혈관 치매 발병 위험도는 각각 2~3배 높고, 알츠하이머병은 1.5~2배 정도 높다고 알려져 있다.¹² 당뇨병은 산화적 스트레스(oxidative stress)를 증가시켜 당화(glycation)를 증대시킨다. 결국 세포조직에서 최종당화산물(advanced glycation end product: AGE)이 증가되어 미세혈관합병증을 일으키고 아밀로이드 축적이나 신경섬유농축제의 증가와 산화성 손상을 일으켜 치매의 위험성을 높인다.¹³

고콜레스테롤 자체는 알츠하이머병과는 연관이 없다는 보고도 있으나, 저밀도 지질단백질(low-density lipoproteins; LDL)은 혈관 치매의 독립적인 위험인자이다.¹⁴ 알코올의 섭취

는 과도하게 섭취했을 때 치매의 발병을 증가시키며 J형 곡선을 그리게 되는 위험인자이며 술에 종류에 관계가 없다.¹⁵ 흡연 또한 알츠하이머병을 포함한 거의 모든 치매의 위험인자로 알려져 있다.

2. 치매의 보호인자

치매 발병을 억제하는 데 도움을 주는 것으로 알려진 보호 인자로는 운동, 교육과 지적 자극, 비스테로이드 소염진통제 및 항산화제 등을 들 수 있다. 대규모 코호트 연구에서 중등도 이상의 운동이 뇌졸중이나 심혈관계질환의 위험을 낮추고 고밀도콜레스테롤 수치를 높이며, 알츠하이머병과 기타 치매의 위험도를 조절할 수 있는 보호인자로 작용한다고 알려져 있다.¹⁶ 낮은 교육수준은 특히 남성일 경우, 알츠하이머병의 위험인자로 알려져 있다. 더 나은 교육은 더 큰 뇌저장능과 인지 능력을 반영한다. 따라서 높은 교육수준 또는 병전에 높은 지능지수가 치매의 발병에 보호인자로 작용할 것으로 생각된다.¹⁷ 치매의 예방적 효과를 기대하고 비스테로이드성 소염제를 지속적으로 사용할 것 인지에 대해서는 아직도 의견이 분분하다. 지금까지 무작위 대규모 임상시험연구에서는 비스테로이드성 소염제가 인지기능에 좋은 영향을 주고 치매 예방에 효과가 있다는 연구결과는 아직 없다.¹⁸

현재까지의 연구결과를 종합하면 산화성 손상은 치매의 원인이라기 보다 동반되는 연속적인 반응으로 생각된다. 따라서 항산화제 (비타민 E, C)의 사용을 알츠하이머병이나 치매의 일차 혹은 이차 예방으로 추천되는 것은 아직까지 근거가 부족하다.

3. 일반적인 치매예방법

1) 위험인자 조절

치매의 예방을 위해 지속적으로 강조되어도 모자라지 않는 것이 뇌혈관성 위험인자의 조절이다. 2001년도에 이미 중년기의 주요 혈관성 위험인자들이 노년기 경도인지장애 및 알츠하이머병의 위험인자라고 발표되었는데, 이중에서도 특히 중년기 고혈압과 고지혈증이 중요한 위험인자였다. 고지혈증 치료제의 일종인 statin이 치매 예방 효과를 가지고 있다는 연구결과가 있었으나 지금까지의 임상시험의 결과는 그리 희망적이지 않으나 추가적인 결과를 기다려 볼만하다. 따라서 현재로는 뇌졸중이 발생하지 않은 중년기의 뇌혈관성 위험인자를 어떠한 약물 (Statin이나 어떤

고혈압 약 또는 항혈소판제)을 사용하여 치료할 것이냐 보다는 뇌혈관성 위험인자 자체를 철저하게 조절하는 것이 더 중요하다고 할 수 있겠다.^{19,20}

2) 비약물적 요법

생활습관은 알츠하이머병이나 경도인지장애의 예방과 치료에 있어서 매우 중요한 측면이다. 이러한 생활습관 중에서 중요한 부분은 첫 번째로 적절한 신체적 활동 (일주일에 30분 정도, 2회 이상)이 인지기능에 어떤 영향을 미치는지에 대해 시행된 두 가지의 대규모 연구분석(meta-analysis)에서 의미가 있는 것으로 보고되었기 때문에 약물적인 치료 외에 부가적으로 병행하는 것이 매우 중요해졌다.²¹ 두 번째로 기억력 증진활동 또는 인지기능 재활운동(cognitive training)이 또한 인지기능의 악화를 지연시킬 수 있는 것으로 연구결과가 보고되었다.²² 세 번째로 사회활동 또는 인간관계를 긴밀하게 유지하는 것이 인지기능의 저하 또는 치매의 위험도를 낮추는 것으로 보고되어 적절한 사회적 관계형성(social networking)이나 사회적 상호작용을 가지는 것이 매우 중요하다는 것을 입증하였다.²³ 향후 경도인지장애 환자와 같은 고위험군을 대상으로 체계적인 신체활동 및 운동 프로그램, 기억력 증진활동 및 사회적 인간관계를 잘 유지하도록 유도할 수 있는 인지치료 프로그램(cognitive training program)을 개발하는 것이 중요한 이슈로 떠오르고 있다 (Table 1).

3) 약물 요법

그 동안 경도인지장애 혹은 단순인지저하 상태에서 치매로 이행되는 것을 지연시킬 수 있는지에 대해 많은 약물 연구가 진행되어왔다.²⁴ 이러한 약물로는 항콜린분해효소억제제(Donepezil, Rivastigmine, Galantamine), Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, Estrogen Replacement Therapy(ERT), Ginkgo biloba와 Vitamin E가 있다. 아쉽게도 이러한 약물들은 임상적 인지기능의 호전 및 치매로의 이행을 늦추는 효과를 입증하지 못하였다.²⁵ 최근 경도인지장애 환자를 대상으로 Donepezil 을 이용한 48주 무작위 대조군 임상시험연구에서 일부 인지기능의 호전을 보고 하였으나, 경도인지장애의 증상을 치료하기 위한 치료 지침으로 추천되는 약물은 아직 없다.^{25,26}

아밀로이드 전구단백질 (amyloid precursor protein fragment)를 접종한 후 실험용 생쥐 (transgenic mice)에서 뇌의 아밀로이드 축적을 억제할 수 있다는 보고 이후 알츠

Table 1. Recommendations for cognitive health promotion

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. - 지역사회와 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.

하이머병에 대한 면역 요법에 대한 관심이 집중되고 있다.²⁷ 그러나 제 2상 임상시험에서 심각한 부작용으로 임상 연구가 중단되었는데 신경독성이 없는 아밀로이드 백신 제제에 대한 노력이 현재 계속 진행 중이다.²⁴ 이외에도 beta-secretase나 gamma-secretase의 활성을 조절하여 베타 아밀로이드의 생성을 억제하거나 타우단백질의 과인산화(hyperphosphorylation)을 차단하는 등, 알츠하이머병의 치료 및 예방법을 개발하려는 노력이 계속되고 있다.²⁵

현재 눈부신 성취를 보이고 있는 신경과학 분야의 발전 속도를 보았을 때 가까운 장래에 알츠하이머병의 획기적인 치료법이 개발될 가능성을 부인할 수 없다. 이렇게 될 경우 치료 효과의 극대화를 기할 수 있는 방법이 경도인지장애 단계, 더 나아가서 증상 전 알츠하이머병 상태(presymptomatic Alzheimer's disease)에서의 치료라고 할 수 있으며 따라서 무증상성 고위험군, 주관적 인지저하 혹은 경도인지장애 환자를 적극적으로 찾아내고 올바르게 진단하는 것이 매우 중요하다. 최근 학계에서는 알츠하이머병리가 너무 많이 진행되어 뇌의 손상이 비가역적인 단계에 이르기 전에 초기 단계의 환자를 진단하고 치료하는 것에 대한 중요성이 대두되고 있다. 따라서 초기 단계의 알츠하이머병에 대한 임상시험이 급격히 증가하는 추세이며, 미국식품의약국에서는 초기 단계 알츠하이머병 임상시험에 대한 지침을 공시하였고 학계의 의견을 수렴 중에 있다. 초기 단계의 알츠하이머병 환자의 경우 전반적인 일상생활수행능력에는 거의 문제가 없어 이전의 진단기준으로 환자를 선택하고 결과를 측정하는데 어려움이 있다. 따라서 생체지표를 이용한 새로 제시된 알츠하이머병의 진단기준을 적용하여 환자를 선택할 수 있게 하였고, 임상시험의 결과 측정에 인지기능과 사회적 활동 및 일상생활기능을 종합적으로 평가하는 Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes(CDR-SB) score와 같은 혼합스케일(composite scale)을 측정하거나, 치매가 발생 할 때까지의 생존분석(time-to-event survival analysis)방법으로 결과를 분석하는 방안을 제시하고 있다.²⁸

결론 및 향후 전망

예방 혹은 조기 개입으로 치매의 진행을 약 2년 정도 지연시키면 20년 후에는 치매 유병률을 약 30% 줄이는 효과가 있고, 치매 발병 연령을 약 5년 정도 늦추면, 그 유병률은 반으로 줄게 된다. 따라서 치매 예방을 위해서는 치매의 위험인자를 정확히 파악하여 체계적으로 관리하는 것이 필

수적이며, 치매의 진행을 막기 위하여 맞춤형 위험인자의 조절과 보호인자의 증진에 총력을 기울여야 한다. 특히 교정 가능한 혈관성 위험인자들의 적극적인 조절로 치매의 일차예방이 가능하고, 더 나아가 알츠하이머병을 포함한 각종 치매 질환 발병의 억제에 매우 중요하다. 현재 생체지표의 발달로 뇌척수액 생체지표 (Aβ42, 타우) 혹은 아밀로이드 PET 영상을 이용한 조기 발견 및 질병진행 예측 등이 어느 정도 가능해졌으며 알츠하이머병의 진행을 억제하는 대규모 약물 임상시험의 결과가 주목되는 시점이다. 결국 알츠하이머병은 단순히 하나의 특효약에 의해서 치료되기는 어렵고, 질병의 변화가 시작되고 비정상적 신경병리물질이 축적되기 시작하는 중년의 나이부터 다양한 치료 전략을 적용하는 다영역 중재 및 예방적 치료가 무엇보다 필요하다 (Figure 2).^{29,30}

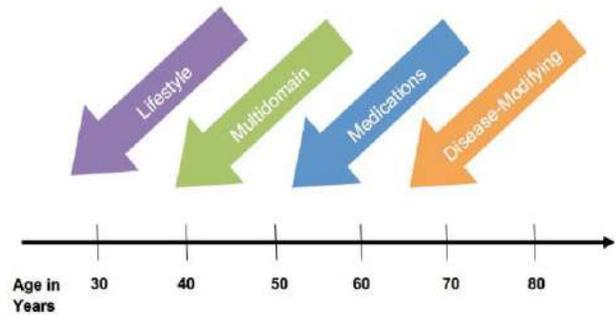


Figure 2. Time for prevention (Curr Alzheimer Res. 2017; 14: 426-440)

References

- Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int* 2014;2014:908-915.
- 보건복지가족부. 2008년 치매 유병률 조사. 2008.
- Sperling RA, Jack CR Jr, Aisen PS. Testing the right target and right drug at the right stage. *Sci Transl Med*. 2011;30:3(111):111cm33
- Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:809-15.
- Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, Schneider JA, Evans DA, Bennett DA. Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:685-91.
- Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, Jin S, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ. Estrogen replacement

- therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 2000;283:1007-15
7. SWilson RS, Bienias JL, Berry-Kravis E, Evans DA, Bennett DA. The apolipoprotein E epsilon 2 allele and decline in episodic memory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:672-7.
 8. SLindsay J, Hebert R, Rockwood K. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for vascular dementia. *Stroke* 1997;28:526-30.
 9. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-5.
 10. SFeigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci* 2005;229-230:151-5.
 11. SPetrovitch H, White LR, Izmirlian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, Nelson J, Davis DG, Hardman J, Foley DJ, Launer LJ. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS, Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging* 2000;21:57-62.
 12. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64-74.
 13. SSingh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44:129-46.
 14. SMoroney JT, Tang MX, Berglund L, Small S, Merchant C, Bell K, Stern Y, Mayeux R. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA* 1999;282:254-60.
 15. SLetenneur L. Risk of dementia and alcohol and wine consumption: a review of recent results. *Biol Res* 2004;37:189-93.
 16. Kirk-Sanchez NJ, McGough EL. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clin Interv Aging*. 2014;9:51-62.
 17. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Baldereschi M, Brayne C, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. *EURODEM Incidence Research Group*. *Neurology*. 1999;10;53(9):1992-7.
 18. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1997;24;336(17):1216-22.
 19. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and alzheimer's disease in later life: Longitudinal, population based study *BMJ* 2001;322:1447-1451.
 20. Chertkow H, Massoud F, Nasreddine Z, Belleville S, Joannette Y, Bocti C, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 3. mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *CMAJ* 2008;178:1273-1285.
 21. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for alzheimer disease: A randomized trial *JAMA* 2008;300:1027-1037.
 22. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: A randomized controlled trial *JAMA* 2002;288:2271-2281.
 23. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: A community-based longitudinal study *Lancet* 2000;355:1315-1319.
 24. Rafii MS, Aisen PS. Recent developments in alzheimer's disease therapeutics. *BMC Med* 2009;7:7.
 25. Neugroschl J, Sano M. Current treatment and recent clinical research in alzheimer's disease *Mt Sinai J Med* 2010;77:3-16.
 26. Doody RS, Ferris SH, Salloway S, Sun Y, Goldman R, Watkins WE, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: A 48-week randomized, placebo-controlled trial *Neurology* 2009;72:1555-1561.
 27. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse *Nature* 1999;400:173-177.
 28. Administration US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. *Alzheimer's disease: Developing drugs for the treatment of early stage disease*. 2013.
 29. Hsu D, Marshall GA. Primary and Secondary Prevention Trials in Alzheimer Disease: Looking Back, Moving Forward. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(4):426-440.
 30. Lee Y, Back JH, Kim J, Kim SH, Na DL, Cheong HK, Hong CH, Kim YG. Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. *Psychogeriatr*. 2010 Mar;22(2):188.