

Tkachenko O. V. Этиопатогенетические, психопатогенетические и клинические аспекты когнитивных нарушений при сахарном диабете 2-го типа = Etiopathogenic, psychopathogenetic and clinical aspects of cognitive disorders in type 2 diabetes. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(11):279-288. ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.34006>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%2811%29%3A279-288>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/670229>

Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed 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 work is properly cited.
This is an open access article licensed 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 work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 25.09.2015. Revised 25.10.2015. Accepted: 10.11.2015.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ПСИХОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

ETIOPATHOGENIC, PSYCHOPATHOGENETIC AND CLINICAL ASPECTS OF COGNITIVE DISORDERS IN TYPE 2 DIABETES

О. В. Ткаченко

O. V. Tkachenko

Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства
здравоохранения Украины

Medical Academy for Post-Diploma Training of Doctors of the Ministry of Health care
of Ukraine, Zaporozhe

Summary

Etiopathogenetic, psychopathogenetic and clinical aspects of cognitive impairments in type 2 diabetes patients have been analyzed and systematized. Etiopathogenetic and psychopathologic classification of cognitive disorders in the group under study is presented. Comorbid cognitive mental disorders for which cognitive impairment is a factor of amplification are detached. Morphological phenomena associated with cognitive insufficiency in the patients under study has been marked. The main tactics for cognitive insufficiency prevention and therapy in type 2 diabetes patients are considered.

Key words: type 2 diabetes, cognitive impairment, mental pathology.

Реферат

В статье проанализированы и систематизированы этиопатогенетические, психопатогенетические и клинические аспекты когнитивных нарушений при СД 2-го типа. Приведена этиопатогенетическая и психопатологическая классификация когнитивных нарушений при СД 2-го типа. Рассмотрены коморбидные когнитивным психическим расстройствам, для которых когнитивные нарушения выступают фактором амплификации. Выделены ассоциированные с когнитивной недостаточностью морфологические феномены у пациентов с СД 2-го типа. Рассмотрены основные тактики профилактики и терапии когнитивной недостаточностью у пациентов с СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, когнитивные нарушения, психическая патология.

Актуальность исследования. Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных заболеваний, приводящих к развитию хронических осложнений, в том числе затрагивающих центральную нервную систему и нарушающих психические функции пациента. Превалирующими среди них являются когнитивные нарушения.

Нарушения в когнитивной сфере у больных СД известны с 1922 года. В 1965 году такие коморбидные расстройства высших психических функций как нарушение памяти, внимания, познавательной деятельности, мышления, были объединены под названием «диабетической энцефалопатии» [10, 18].

В настоящее время взаимосвязь между СД 2-го типа и когнитивными нарушениями является неоспоримой. Доказано наличие когнитивных нарушений у 40% больных СД, а также наличие субъективного чувства когнитивного снижения у 39% обследованных пациентов с СД [6, 12].

При этом риск достижения деменции среди пациентов с СД, согласно результатам современных мета-анализов, составляет от 50 до 100% [5, 14, 17].

В некоторых исследованиях отмечается предрасполагающая роль метаболического синдрома в развитии болезни Альцгеймера [20].

В то же время наличие когнитивной дисфункции у пожилых больных с СД 2-го типа увеличивает риск смерти на 20% за 2 года [3].

Помимо общего снижения уровня качества жизни и социального функционирования, когнитивные нарушения при СД демонстрируют клиническое значение в контексте терапии СД за счет индукции нарушения комплаенса к терапии, снижения контроля гликемии и, как следствие, увеличения риска развития хронических осложнений СД.

Формируется *circulus vitiosus*: со одной стороны когнитивные расстройства при СД приводят к экзацербации СД, с другой, – эксацербация СД обеспечивает развитие когнитивных нарушений у пациентов, страдающих СД.

В связи с этим, **целью исследования** было изучение этиопатогенетических, психопатогенетических и клинических аспектов когнитивных нарушений при СД 2-го типа.

Материалы и методы исследования: контент-анализ публикаций по теме исследования, медицинской документации; 85 пациентов с СД 2-го типа, обследованных на базе ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины».

Результаты исследования. Когнитивные нарушения при СД 2-го типа в контексте этиопатогенеза следует подразделять на:

- а) этиологически не связанные с СД. Данные нарушения могут выступать в роли предшествующих либо сопутствующих СД, возникших на его фоне (когнитивные нарушения вследствие перенесенных черепно-мозговых травм; умственная отсталость; эндогенные деменции и др.) и психопатогенетически являться факторами его экзацербации;
- б) осложнения СД;
- в) следствие осложнений СД (диабетическая энцефалопатия).

Согласно исследованиям, когнитивные расстройства при СД 2-го типа прогрессируют медленно, постепенно прогрессируя до уровня деменции.

Психопатологически когнитивные нарушения при СД 2-го типа можно подразделить на:

– истинные – основу которых составляют стойкие, нарастающие, чаще необратимые нарушения в сфере мышления и памяти. Клинически к ним относятся замедление темпа мышления, его инертность, снижение уровня абстрактно-логического мышления, нарушение осмысления и обработки информации, снижение способности к обучению; снижение слухоречевой и зрительной памяти [8, 10, 21, 25].

– псевдонарушения/функциональные – обусловленные другими психическими нарушениями: за счет быстрой утомляемости, снижения волевого компонента и

устойчивости внимания в рамках астенического синдрома; интрапсихической ориентировки внимания, его рассеянности, трудности концентрации, депрессивного сужения памяти, замедления темпа мышления и восприятия, депрессивного моноидеизма, утраты интереса к интеллектуальной деятельности в рамках депрессии и т.д.

Когнитивные нарушения также способны выступать фактором амлификации иных психических расстройств, в том числе в:

– эмоциональной сфере. В данном случае широко известен ряд аффективных нарушений, входящих в состав психоорганического синдрома: эмоциональная лабильность, недержание аффекта; возможно присоединение коморбидных деменции состояний депрессивного, маниакального, дисфорического, тревожного спектров, доходящих до психотического уровня;

– сфере воли и влечений (обеднение побуждений, расстройство влечений, снижение волевого контроля). Данные расстройства способны приводить к выраженному нарушению комплаенса за счет снижения волевого контроля за выполнением медицинских рекомендаций, соблюдением диеты, обеспечением физических нагрузок и др.

– личностной сфере. Речь идет о характерных для дементных нарушений обострений личностных черт, утрате высших эмоций, личностном огрубении;

– сфере мышления. Имеются ввиду не только характерные для когнитивных нарушений обеднение ассоциативного процесса мышления, утрата абстрактного мышления, но и коморбидные деменции параноидные включения;

– сфере ощущений и восприятия. Это различные галлюцинаторные включения от простых – акоазмов и фотопсий, до делириозных и онейроидных переживаний.

Патогенетически когнитивные нарушения обусловлены:

1) прямым повреждающим действием гипер- и гипогликемии на ткани головного мозга с усилением нейродегенеративных процессов [19, 23];

2) уменьшение гиппокампального нейрогенеза и нейропластичности с последующим нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что оказывает прямое влияние на снижение обучаемости и памяти [9];

3) повышением уровня внутриклеточного и внеклеточного β -амилоида и фосфотау (ассоциированных с болезнью Альцгеймера), а также истощение ингибирования β -амилоида за счет:

- прямого эффекта инсулина на отложение β -амилоида: вследствие как вывода β -амилоида из нейрона в ответ на инсулин, так и повышения количества внутриклеточного β -амилоида и поддержание его внеклеточного накопления в ответ на инсулинорезистентность за счет нарушения функции фермента, разрушающего как инсулин, так, одновременно, и β -амилоид [14];
 - нарушения лептинового гомеостаза с дефицитом лептина [26];
 - инсулиновысловленного повышения содержания мозгового холестерина [22];
- 4) нарушением внутримозгового гомеостаза, в т.ч.:
- снижение противовоспалительного и антиапоптотического эффектов в головном мозге за счет снижения уровня мозгового инсулина и уровня инсулиноподобного фактора роста-1 с последующим нарушением утилизации глюкозы, метаболизма энергии, генетической регуляции нейротрофических факторов и их рецепторов, экспрессии холинергического гена, экспрессии и фосфорилирования тау-протеина, регуляции образования β -амилоида. Все это выступает активирующим фактором нейронального апоптоза и окисидантного стресса [1, 16];
 - нарушение гомеостаза нейротрансмиттеров, в т.ч. ацетилхолина и глутамата в ответ на нарушение гомеостаза инсулина в головном мозге [7];
 - активация факторов воспаления и нарушением синтеза факторов роста нервов в ответ на инсулинорезистентность и гиперинсулинемию [11];
- 5) нарушением гемодинамики головного мозга вследствие следующих факторов:
- а) внутримозговым нарушением гемодинамики вследствие:
 - нарушения липидного обмена с последующим формированием атеросклероза головного мозга как конечного результата патологических реакций, вызванный гипергликемией и инсулинорезистентностью [4];
 - внутримозговой микроангиопатии вследствие накапливания конечных продуктов гликозилирования белков и нарастания процессов свободнорадикального окисления [2];
 - ухудшения вазодилатации вследствие снижения экспрессии NO-синтазы при гипергликемии, а также снижение протеинкиназы С и повышение активности NADPH-оксидазы [15];
- б) внемозговой патологии сердечно-сосудистой системы как осложнения СД (диабетическая ангиопатия и ангиосклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) [2].

Морфологически у пациентов с СД 2-го типа выявляются такие ассоциированные с когнитивной недостаточностью феномены, как уменьшение объема гиппокампа, миндалин мозжечка, белого вещества, развития теменной атрофии [16].

В настоящее время специфическая терапия когнитивных расстройств при СД 2-го типа отсутствует. В числе основных терапевтических тактик выделяют:

- контроль гипергликемии, достижение оптимального уровня глюкозы крови;
- соблюдение диетических рекомендаций, антидиабетический образ жизни;
- фармакотерапия, в т.ч. ноотропы, вазоактивные препараты, нейропротекторы, антигипоксанты.

Выводы. Таким образом, сопутствующие СД 2-типа нарушение внутримозгового гомеостаза с вовлечением нарушения гомеостаза нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов; активация апоптоза; накопление β -амилоида и фосфотау; развитие окисидантного стресса; прямое повреждающее действие гипо- и гипергликемии; а также снижение гиппокампального нейрогенеза влекут за собой атрофию различных отделов головного мозга с прогрессирующими когнитивными нарушениями.

В свою очередь когнитивные нарушения выступают фактором экзацербации СД за счет нарушения комплаенса терапии, снижения контроля уровня глюкозы в крови и нарушение соблюдения антидиабетического образа жизни.

Учитывая значение когнитивных нарушений в терапии СД 2-го типа, поддержании качества жизни и должного социального функционирования, они подлежат дальнейшему изучению с целью установления их этиопатогенетических и психопатогенетических особенностей; усовершенствования методов своевременной диагностики, терапии и профилактики.

Литература

1. Есин Р. Г. Современные представления о механизмах когнитивных расстройств при сахарном диабете / Р.Г. Есин, И.Х. Хайруллин, О.Р. Есин // Медицинский альманах. – 2013. – №1(25). – С. 135 – 138.
2. Захаров В. В. Возможности антигипоксантов в лечении умеренных когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом / В.В.Захаров, В.Б. Сосина // Лечащий Врач. – 2010. – № 3. – С. 87 – 91.
3. Строков И. А. Диабетическая энцефалопатия / И.А.Строков, В.В.Захаров, К.И. Строков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 30 – 39.

4. Beckman J. A. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management / J.A.Bekman, M.A.Creager, P.Libby // JAMA. – 2002. – Vol.287. – P. 2570 – 2581.
5. Biessels G. J. Diabetes and cognitive impairment. Clinical diagnosis and brain imaging in patients attending a memory clinic / G.J.Biessels, A.Koffeman, P.Scheltens // J. Neurol. – 2006. – №253. – P.477 – 482.
6. Brismar T. Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes / T.Brismar, L.Maurex, G.Cooray, L.Juntti-Berggren, P.Lindstrom, K.Ekberg, N.Adner, S.Andersson // Psychoneuroendocrinology. – 2007. – №32. – P.1041 – 1051.
7. Brunton S. Beyond glycemic control: treating the entire type 2 diabetes disorder / S.Brunton // Postgrad. Med. – 2009. – №121(5). – P. 68 – 81.
8. Cassels C. Type 2 diabetes linked to MCI / C.Cassels, C.Vega // Arch. Neurol. – 2007. – №64. – P. 570 – 575.
9. Champaneri S. Biological basis of depression in adults with diabetes / S. Champaneri, G.S. Wand, S.S. Malhotra, S.S. Casagrande, S.H. Golden // Curr. Diab. Rep. – 2010. – №10. – P. 396 – 405.
10. Cox D. J., Kovatchev B. P., Gonder-Frederick L. A. et al. Relationships Between Hyperglycemia and Cognitive Performance Among Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes / D.J. Cox, B.P. Kovatchev, L.A. Gonder-Frederick et al. //Diabetes Care. –1997. – Vol.28. – P.71 – 77.
11. de la Monte S.M. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed / S.M. de la Monte, J.R. Wands // J. Diabet Sci. Tech. – 2008. – №2. – P. 1101 – 1113.
12. Dejgaard A. Evidence for diabetic encephalopathy / Dejgaard A., Gade A., Larsson H., Balle V., Parving A., Parving H.H. // Diabet Med. – 1991. – №8. – P.162 – 167.
13. Farris W. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo / W.Farris, S.Mansourian, Y.Chang // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – №100. – P. 4162 – 4167.
14. Gaudieri P.A. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis / P.A.Gaudieri, R.Chen, T.F.Greer, C.S. Holmes // Diabetes care. – 2008. –№31. – P.1892 – 1897.
15. Inoguchi T. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein-kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells / T.Inoguchi, P.Li, F.Umeda et al. // Diabetes. – 2000. – №49. – P. 1939 – 1945.

16. Li Z-G. Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes / Z-G.Li, W.Zhang, A.A.F. Sima // Diabetes. – 2007. – №56. – P. 1817 – 1824.
17. Lu F.P. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis / F.P.Lu, K.P.Lin, H.K.Kuo // PLoS One. – 2009. – №4. – [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2607544>.
18. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients / S.Mattis // Geriatric Psychiatry / Eds. L. Bellack, T. B. Karasu. – New York: Grune a Stratton, 1976. – P. 383.
19. Nielson K.A. Apolipoprotein-E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease? / K.A.Nielson, J.H.Nolan, N.C.Berchtold, C.A.Sandman, R.A.Mulnard, C.W.Cotman // J. Am. Geriatr. Soc. – 1996. – Vol. 44. – P. 897 – 904.
20. Pinkston J.B. Stroke and dementia / J.B.Pinkston, N.Alekseeva, E. Gonza lez Toledo // Neurol. Res. – 2009. – №31. – P. 824 – 831.
21. Reaven G. Haskins E. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients / G.Reaven, L.Thompson, D.Nahum // Diabetes Care. – 1990. – №13. – P.16 – 21.
22. Refolo L.M. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model / L.M.Refolo, B.Malester, J.LaFrancois // Neurobiol. Dis. – 2000. – № 7. – P.321 – 331.
23. Sima A.A. Insulin C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes / A.A.Sima, H.Kamiya, Z.G. Li // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 490. – P. 187 – 197.
24. Sima A.A.F. Encephalopathies: the emerging diabetic complications / A.A.F. Sima // Acta. Diabetol. – 2010. – №47(4). – P. 279 – 293.
25. Stewart R. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia / R.Stewart, D.Liolitsa // Diabet Med. – 1999. – Vol. 16. – P. 93 – 112.
26. Tezapsidis N. Leptin: a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease / N.Tezapsidis, J.M.Johnston, M.A.Smith et al. // J. Alzheimer Dis. – 2009. – №16. – P. 731 – 740.

References

1. Esin R.G., Hayrullin I. H., Esin O.R. Modern ideas about the mechanisms of cognitive disorders in diabetes mellitus. *Medical almanac*, 2013, N.1(25), P.135 – 138 (Rus.).
2. Zaharov V.V., Sosina V.B. The possibility of antihypoxants in the treatment of moderate cognitive impairment in patients with diabetes mellitus. *Lechashchiy Vrach*, 2010, N.3, P.87 – 91 (Rus.).
3. Strokov I.A., Zaharov V.V., Strokov K.I. Diabetic encephalopathy. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*, 2012, N.2, P.30 – 39 (Rus.).
4. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002, vol.287, pp.2570 – 2581.
5. Biessels G.J., Koffeman A., Scheltens P. Diabetes and cognitive impairment. Clinical diagnosis and brain imaging in patients attending a memory clinic. *J. Neurol.*, 2006, no.253, pp.477 – 482.
6. Brismar T., Maurex L., Cooray G., Juntti-Berggren L., Lindstrom P., Ekberg K., Adner N., Andersson S. Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, no.32, pp.1041 – 1051.
7. Brunton S. Beyond glycemic control: treating the entire type 2 diabetes disorder. *Postgrad Med.*, 2009, no.121 (5), pp.68 – 81.
8. Cassels C., Vega C. Type 2 diabetes linked to MCI. *Arch. Neurol.*, 2007, vol. 64, pp.570 – 575.
9. Champaneri S., Wand G.S., Malhotra S.S., Casagrande S.S., Golden S.H. Biological basis of depression in adults with diabetes. *Curr. Diab. Rep.*, 2010, no.10, pp.396 – 405.
10. Cox D.J., Kovatchev B.P., Gonder-Frederick L.A. et al. Relationships Between Hyperglycemia and Cognitive Performance Among Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.*, 1997, vol.28, pp.71 – 77.
11. de la Monte S.M., Wands J.R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J. Diabet Sci. Tech.*, 2008, no.2, pp.1101–1113.
12. Dejgaard A., Gade A., Larsson H., Balle V., Parving A., Parving H.H. Evidence for diabetic encephalopathy. *Diabet Med.*, 1991, no.8, pp.162 – 167.
13. Farris W., Mansourian S., Chang Y. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, no.100, pp.4162 – 4167.

14. Gaudieri P.A., Chen R., Greer T.F., Holmes C.S. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*, 2008, no.31, pp.1892–1897.
15. Inoguchi T., Li P., Umeda F. et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein-kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 2000, no.49, pp.1939 – 1945.
16. Li Z-G., Zhang W., Sima A.A.F. Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes. *Diabetes*, 2007, no.56, pp.1817–1824.
17. Lu F.P. Lin K.P., Kuo H.K. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2009, no.4. – Regime to access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2607544>
18. Mattis S., Eds L. Bellack, Karasu T. B. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. *Geriatric Psychiatry*. New York: Grune a. Stratton, 1976, p.383.
19. Nielson K.A., Nolan J.H., Berchtold N.C., Sandman C.A., Mulnard R.A., Cotman C. W. Apolipoprotein-E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease? *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1996, vol. 44, pp.897 – 904.
20. Pinkston J.B., Alekseeva N., Gonza lez Toledo E. Stroke and dementia. *Neurol Res.*, 2009, no.31, pp.824-831.
21. Reaven G., Thompson L., Nahum D., Haskins E. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care.*, 1990, vol. 13, pp.16 – 21.
22. Refolo L.M., Malester B., LaFrancois J. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis.*, 2000, no.7, pp. 321–331.
23. Sima A.A., Kamiya H., Li Z.G. Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, vol. 490, pp.187 – 197.
24. Sima A.A.F. Encephalopathies: the emerging diabetic complications. *Acta Diabetol.*, 2010, no.47(4), pp.279 – 293.
25. Stewart R., Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med.*, 1999, vol. 16, pp.93 – 112.
26. Tezapsidis N., Johnston J.M., Smith M.A. et al. Leptin: a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *J. Alzheimer Dis.*, 2009, no.16. pp.731 – 740.