

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В МИРЕ

Н.А. Язуина, Ю.К. Комлева, А.Б. Салмина, М.М. Петрова, Г.А. Морозова, Н.А. Малиновская

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого*

Болезнь Альцгеймера (БА) — одна из основных причин слабоумия в пожилом и старческом возрасте, характеризуется постепенной потерей умственных способностей (память, речь, логическое мышление). Риск развития БА повышается после 65 лет. Общемировая заболеваемость на 2010 г. оценивалась в 35,6 млн человек, и эта цифра удваивается почти каждые 20 лет — до 65,7 млн к 2030 г. и до 115,4 млн к 2050 г.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, пресенильная деменция альцгеймеровского типа, сенильная деменция альцгеймеровского типа, распространенность, заболеваемость

Alzheimer disease (AD) is one of the main causes of dementia in presenile and senile age which is characterized by gradual decreasing of cognitive functions (memory, speech, logical mentality). The risk of AD incidence increases at age over 65. Worldwide prevalence in 2010 was 35.5 millions patients and this index will double every 20 years and consist 65.7 millions in 2030 and 115.4 millions in 2050.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, presenile Alzheimer dementia, senile Alzheimer dementia, prevalence, incidence

Актуальность проблемы. Увеличение численности пожилого населения и изменение его возрастного состава привели к росту числа пожилых людей, страдающих нарушением когнитивных функций и деменцией. По общему мнению исследователей, наиболее частая причина слабоумия среди лиц старше 65 лет — болезнь Альцгеймера (БА). БА — наиболее распространенная форма деменции, неизлечимое дегенеративное заболевание [7, 10, 16]. Общемировая заболеваемость на 2010 г. оценивалась в 35,6 млн человек, к 2030 г. увеличится до 65,7 млн, а к 2050 г. — до 115,4 млн [5, 19]. По данным ВОЗ, к 2025 г. около 3/4 из 1,2 млрд людей в возрасте 60 лет и старше будут проживать в развивающихся странах [25]. Согласно последним статистическим данным

центров по контролю и профилактике заболеваний, в 2000—2004 гг. смертность снизилась для большинства серьезных заболеваний: болезни сердца (-8%), рак молочной железы (-2,6%), рак предстательной железы (-6,3%), инсульт (-10,4%), в то время как смертность при БА продолжает расти, увеличившись на 33% за этот период [3]. Согласно последним данным Alzheimer's Association, БА развивается каждые 72 с, а к середине столетия будет развиваться каждые 33 с в возрасте после 60 лет [3].

Дефиниция БА. БА (также сенильная деменция альцгеймеровского типа) впервые описана в 1906 г. немецким психиатром Алоисом Альцгеймером.

Диагноз БА на протяжении большей части XX века ставили лишь относительно молодым пациентам, у которых первые симптомы деменции появились в возрасте от 45 до 65 лет. Терминология изменилась после проведенной в 1977 г. конференции по БА, участники которой пришли к заключению о том, что клинические и патологические проявления пресенильной и сенильной деменций практически идентичны, правда, они и не исключили существования этиологических различий. Постепенно диагноз стали ставить независимо от возраста, хотя какое-то время для описания болезни у лиц старше 65 лет все еще использовали термин «сенильная деменция альцгеймеровского типа» (SDAT), приберегая классический диагноз БА для более молодых больных. В итоге термин «болезнь Альцгеймера» был формально принят в медицинскую номенклатуру как название заболевания, диагностируемого независимо от возраста при наличии соответствующих симптомов, развивающихся характерным образом и сопровождающихся появлением типичных нейropатологических признаков [7].

В Международной классификации болезней (МКБ-10, 1992) представлены следующие определения БА:

1) БА с ранним, т. е. до 65 лет, началом (синонимы: тип II БА, пресенильная деменция альцгеймеровского типа); эта форма соответствует классической болезни Альцгеймера и в литературе иногда обозначается как «чистая» (pure) БА;

*Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. Russia, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1. Сведения об авторе:

Язуина Нина Анатольевна — очный аспирант каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ; e-mail: nina.a.k.85@mail.ru; Комлева Ю.К. — очный аспирант каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ; Салмина А.Б. — д-р мед. наук, проф., зав. каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ; Петрова М.М. — д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе, зав. каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ; Морозова Г.А. — канд. мед. наук, науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ; Малиновская Н.А. — канд. мед. наук, науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, доц. кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика пресенильной и сенильной деменции альцгеймеровского типа

Пресенильный тип БА (<i>синоним</i> : пресенильная деменция альцгеймеровского типа)	Сенильный тип БА (<i>синоним</i> : сенильная деменция альцгеймеровского типа)
Начало преимущественно в пресенильном возрасте	Начало преимущественно в старческом возрасте
Медленное развитие болезни на инициальном этапе и быстрое прогрессирование на этапе клинически выраженной деменции	Менее прогрессивное развитие болезни на всех этапах ее течения, за исключением конечного
Появление афазии, апраксии и агнозии уже на ранних этапах болезни	Апраксия, агнозия и афазия на этапе далеко зашедшей деменции
Множественное тяжелое поражение высших мозговых функций на этапе тяжелой деменции	Общее постепенное ухудшение высших мозговых функций, которое редко достигает степени крайне тяжелых расстройств
Длительная сохранность критики и основных личностных особенностей пациента	Выраженные изменения личности и утрата критики к болезни уже на ранних ее этапах
Относительно гомогенная клиническая картина на развернутом этапе деменции (афато-апракто-агностическая деменция)	Гетерогенная клиническая картина (различные клинические формы) деменции

2) БА с поздним, т. е. после 65 лет, началом (*синонимы*: тип I БА, сенильная деменция альцгеймеровского типа).

Предусмотрено, кроме того, выделение атипичной БА или деменции смешанного типа, т. е. сочетание проявлений, характерных для БА и сосудистой деменции.

По существу тот же хронологический принцип заложен и в широко принятом в настоящее время за рубежом Американском диагностическом и статистическом руководстве 4-го пересмотра — DSM IV (APA, 1994), где рубрика “болезнь Альцгеймера” именуется деменцией альцгеймеровского типа.

Приведенная классификационная схема, основанная прежде всего на формально-возрастном и отчасти феноменологическом критерии, несомненно, отличается простотой и удобством использования в практической медицине. Однако она вряд ли может считаться удовлетворительной с точки зрения этиологически и (или) патогенетически ориентированного подхода.

В этом отношении более адекватной представляется классификация шведских исследователей (Gottfries С., 1993), предусматривающая выделение патогенетически различных форм болезни: семейной, т. е. наследственно-обусловленной формы пресенильной БА; сенильной деменции альцгеймеровского типа; атипичной БА с преобладающей лобно-долевой дегенерацией и деменции альцгеймеровского типа у больных с синдромом Дауна. Выделение двух наиболее распространенных типов, т. е. пресенильной БА и сенильной деменции альцгеймеровского типа, в этой классификации основано не только на различиях в возрасте начала болезни, но и на характерных для каждой из указанных форм особенностях клинической картины и течения, а также на неоднородной психопатологической структуре синдрома деменции. Описываемые шведскими авторами клинические различия между этими формами совпадают с разработанным в отечественной геронтопсихиатрии дифференциальными признаками для разграничения собственно БА, т. е. пресенильного типа заболевания, и сенильной деменции альцгей-

меровского типа (Штернберг Э.Я., 1977; Гаврилова С.И. и соавт., 1992), которые приводятся в табл. 1.

В МКБ 10-го пересмотра (МКБ-10, 2007) представлено следующее определение БА: другие дегенеративные болезни нервной системы (G30—G32), G30. БА.

- Включены: сенильная и пресенильная формы.
- Исключены: сенильная дегенерация головного мозга НКДР (G31.1), деменция БДУ (F03), сенильность БДУ (R54).
- G30.0. Ранняя БА.
- G30.1. Поздняя БА.
- G30.8. Другие формы БА.
- G30.9. БА неуточненная.

Факторы риска деменции. Пожилой возраст является главным фактором риска, что отражается в статистических данных: на каждые пять лет после 65-летнего возраста показатель риска увеличивается примерно в 2 раза, вырастая от 3 случаев в 65 лет до 69 случаев на 1000 человеко-лет к 95 годам [6]. Около 43% больных БА находятся в возрасте от 75 до 85 лет. Существуют и половые различия — женщины чаще заболевают БА, в особенности после 85 лет. Сегодня женщины составляют 72% всех пациентов с БА. В контексте общей деменции, женщины составляют 62% случаев. Для сравнения: женщины составляют 47% больных, страдающих сосудистой деменцией. К относительным факторам риска относят сахарный диабет, гипертонию, ожирение, депрессию, отсутствие физической активности, курение, сосудистые заболевания, легкие и умеренные когнитивные нарушения, низкий уровень образования и семейный анамнез. Сахарный диабет ассоциируется с повышенным риском развития БА и слабоумия в нескольких исследованиях [27—29, 35]. Лечение артериальной гипертензии снижает риск развития БА или деменции [4, 31, 49]. В трех из четырех исследований сообщается о том, что индекс массы тела связан с повышенным риском развития БА и деменции. Депрессия является фактором риска или продромальным симптомом БА [15,48]. Отсутствие физической активности влияет на структуру и функционирование мозга у животных и человека [4].

Количество людей, страдающих деменцией в 2001 г., прогнозы на 2020 и 2040 гг. и процент увеличения по регионам ВОЗ

Регион	Население (в млн) в возрасте 60 лет и старше за 2001 г.	Распространенность (в %) в возрасте 60 лет и старше	Расчетная ежегодная заболеваемость на 1000 человек	Количество людей (в млн) с деменцией в возрасте 60 лет и старше			Пропорциональное увеличение (в %) числа людей, страдающих деменцией	
				2001 г.	2020 г.	2040 г.	2001—2020 гг.	2001—2040 гг.
Западная Европа	89,6	5,4	8,8	4,9	6,9	9,9	43	102
Восточная Европа, низкая смертность взрослых	27,4	3,8	7,7	1,0	1,6	2,8	51	169
Восточная Европа, высокая смертность взрослых	44,6	3,9	8,1	1,8	2,3	3,2	31	84
Северная Америка	53,1	6,4	10,5	3,4	5,1	9,2	49	172
Латинская Америка	40,1	4,6	9,2	1,8	4,1	9,1	120	393
Северная Африка и Ближний Восток	27,5	3,6	7,6	1,0	1,9	4,7	95	385
Развитые страны и западная часть Тихого океана	34,5	4,3	7,0	1,5	2,9	4,3	99	189
Китай и развивающиеся страны западной части Тихого океана	151,1	4,0	8,0	6,0	11,7	26,1	96	336
Индонезия, Таиланд и Шри-Ланка	23,7	2,7	5,9	0,6	1,3	2,7	100	325
Индия и Южная Азия	93,1	1,9	4,3	1,8	3,6	7,5	98	314
Африка	31,5	1,6	3,5	0,5	0,9	1,6	82	235
Итого...	616,2	3,9	7,5	24,3	42,3	81,1	74	234

Курение способствует развитию субклинических и клинических сосудистых заболеваний, включая атеросклероз и цереброваскулярные заболевания, которые в свою очередь могут привести к повышенному риску развития БА [4, 46]. Умеренные когнитивные нарушения — это состояние, при котором у человека есть проблемы с памятью, речью или другими когнитивными способностями, которые являются достаточно серьезными, чтобы быть заметными для других и быть выявленными в когнитивных тестах, но недостаточно серьезными, чтобы помешать повседневной жизни. Результаты исследования пока-

зывают, что больше чем 10—20 % людей в возрасте 65 лет и старше имеют умеренные когнитивные нарушения [4]. Неграмотность и низкий уровень образования являются фактором риска развития БА. Низкая грамотность часто связана с бедностью и низким социально-экономическим статусом, что также сопряжено со слабым здоровьем, снижением доступа к медицинским услугам, а также повышенным риском развития деменции [43]. Семейная история является еще одним фактором риска для БА. Лица, у которых один из родителей, брат или сестра страдают БА, имеют больше шансов на развитие болезни, чем те,

Таблица 3

Прогноз распространенности деменции в РФ в 2010—2020 гг. [1]

Показатель	2010 г.	2015 г.	2020 г.
Численность населения, тыс. человек	140 318	136 479	135 406
Процент лиц старше 60 лет	18,1	20,1	22,5
Численность лиц старше 60 лет, тыс. человек	25 378	27 693	30 454
Распространенность БА, тыс. человек	1248,65 (мужчин 247,2, женщин 1001,45 (80%))	1214,33 (мужчин 218,94, женщин 995,39 (82%))	1354,36 (мужчин 234,13, женщин 1120,23 (83%))
Легкая деменция, чел.	748,2 (59,9%)	723,79 (59,6%)	799,96 (59%)
Умеренная и тяжелая деменция, человек	500,45 (40,1%)	490,54 (40,4%)	554,4 (41%)
Распространенность БА, % всего населения	0,89	0,89	1,00

кто не имеет родственников первой степени родства с БА [4].

К ведущим генетическим факторам риска развития БА относятся апополипротеин E-ε4 (apoE-ε4) и его рецептор SORL1. При семейной форме БА выявлены изменения apoE-ε4-аллеля [4]. apoE-ε4 является одной из трех распространенных форм (E2, E3 и E4) apoE-гена, его экспрессия характеризует риск развития БА [4]. Сниженная экспрессия SORL1 характерна для развития БА и отражает нарушения процессинга белка-предшественника амилоида. Современные представления о молекулярном патогенезе БА

Число лиц с деменцией в РФ в зависимости от возраста и пола (на 1 января 2006 г.) [2]

Показатель	Население России		Мужчины		Женщины	
	<i>n</i>	% от данной возрастной категории	<i>n</i>	% от данной возрастной категории	<i>n</i>	% от данной возрастной категории
Возраст 60—69 лет:	12 015 800	100	4 622 100	38,47	7 393 700	61,53
легкая деменция	59 150	0,49	0	0	59 150	0,8
умеренная и тяжелая деменция	14 787	0,12	0	0	14 787	0,2
лица с деменцией, всего	73 937	0,62	0	0	73 937	1,0
Возраст 70—79 лет:	9 173 500	100	2 032 900	31,97	6 240 600	68,03
легкая деменция	286 187	3,12	111 450	3,8	174 737	2,8
умеренная и тяжелая деменция	143 093	1,56	55 725	1,9	87 368	1,4
лица с деменцией, всего	429 280	4,68	167 175	5,7	262 105	4,2
Возраст 80—89 лет:	2 752 200	100	564 500	20,51	2 187 700	79,49
легкая деменция	260 758	9,47	13 548	2,4	247 210	11,3
умеренная и тяжелая деменция	216 861	7,88	26 531	4,7	190 330	8,7
лица с деменцией, всего	477 619	17,35	40 079	7,1	437 540	20,0
Возраст 90 и старше	338 100	100	55 000	16,27	283 100	83,73
легкая деменция	40 483	11,97	0	0	40 483	14,3
умеренная и тяжелая деменция	40 483	11,97	0	0	40 483	14,3
лица с деменцией, всего	80 966	23,95	0	0	80 966	28,6
Всего...	1 061 802		207 254		854 548	

представлены в обзорах, к которым мы адресуем читателя [22, 23, 34, 41].

К потенциальным факторам риска развития БА относят мигрень, профессиональный контакт с дефолиантами/фумигантами [47]. Результаты недавних исследований показывают, что различные экологические факторы, в том числе воздействия на ранний период развития мозга, социальные условия, черепно-мозговая травма, могут способствовать развитию слабоумия [8,9]. Однако влияние этих факторов не было систематически исследовано. Физические характеристики, такие как длина голени и окружность головы, могут быть маркерами стресса раннего периода жизни [26,33,34], которые приводят к снижению когнитивного резерва. Тем не менее БА является многофакторным заболеванием, и неизвестно, приводит ли устранение факторов риска к снижению развития БА.

БА — диабет 3-го типа. БА относят к метаболическому заболеванию, связанному с нарушением утилизации глюкозы, чувствительности к инсулину и эффектов инсулиноподобного фактора роста (ИФР) в головном мозге. Инсулин и ИФР играют важную роль в регулировании и поддержании когнитивной функции. Основными функциями инсулина и ИФР является регуляция роста, выживания, дифференцировки, миграции, энергетического обмена нейронов, экспрессии генов, синтеза белков цитоскелета, формирования синапсов и др. [13, 18, 30, 35]. Экспрессия инсулина и ИФР, а также их рецепторов выражена во многих областях мозга — как в нейронах, так и в глиальных клетках [17]. Транспортёр глюкозы 4 (GLUT4) экспрессируется вместе с инсулиновыми рецептора-

ми в медиальной височной доле, поражения которой наблюдают при нейродегенерации. Стимуляция инсулином GLUT4 имеет решающее значение для регуляции метаболизма нейронов и генерации энергии, необходимой для памяти и познания. Известно, что на ранних стадиях БА отмечают дефицит мозговой утилизации глюкозы [11, 29, 37, 38], с прогрессированием болезни метаболические нарушения усугубляются [35, 45]. В сущности БА можно рассматривать как одну из форм «диабета мозга», которая содержит как элементы резистентности к инсулину, так и инсулиновую недостаточность [35, 36, 42].

Скрининг деменции. Нейропсихологическая оценка является лучшим методом для выявления лиц с риском развития БА [12], однако валидация и применение таких тестов затруднены в силу разнообразия языков, культур и уровня грамотности [20]. Разработаны нейропсихологические тесты, относительно свободные от культурных и языковых факторов [32], но опыт показывает, что оценка должна быть согласована с культурой и языком исследуемой популяции [32]. Для обеспечения всеобщей стандартизации были созданы Dementia Research Group Centres [40].

Цель настоящего исследования — анализ доступных результатов отечественных и зарубежных исследований эпидемиологии БА в мире.

Материалы и методы

Мы проанализировали доступные базы данных MedlinePlus, OMIM, DiseasesDB, eMedicine, данные ВОЗ, а также эпидемиологические данные по РФ за 2005 г. и прогнозы на 2020 и 2040 гг.

Результаты и обсуждение

Два основных показателя, используемых в эпидемиологических исследованиях, — заболеваемость и распространенность заболевания. Заболеваемость отражает количество новых случаев на единицу человеко-времени (обычно количество новых случаев на 1000 человеко-лет), а распространенность заболевания говорит об общем числе пораженных болезнью в популяции на конкретный момент времени.

Результаты когортных исследований, в ходе которых изначально здоровая популяция отслеживается на протяжении многих лет, говорят о заболеваемости на уровне 10—15 новых случаев на тысячу человеко-лет для всех типов деменции и 5—8 случаев для БА [6], что составляет приблизительно половину общего количества ежегодных диагнозов. Отсюда следует, что БА является основной причиной деменции. Большинство людей со слабоумием живут в развивающихся странах, и, по прогнозам, количество заболевших возрастет — от 60% в 2001 г. до 71% к 2040 г. Число людей, страдающих деменцией, будет удваиваться каждые 20 лет — до 81,1 млн к 2040 г. Признано, что скорость развития БА резко возрастает с возрастом: примерно 53 новых случая на 1000 человек в возрасте от 65 до 74 лет, до 170 новых случаев на 1000 человек в возрасте от 75 до 84 лет и до 231 нового случая на 1000 человек в возрасте старше 85 лет [4]. Результаты некоторых исследований показали, что частота выравнивается после 90 лет, но эти данные спорные (табл. 2, 3).

В западных странах сосудистая деменция по распространенности занимает второе место после БА. Распространенность БА в США составляет 4,5 млн человек в 2000 г., 5,4 млн в 2011 г., 55% в возрасте 65—89 лет и 71,1% в возрасте старше 90 лет в настоящее время [24]. К 2050 г. заболеваемость увеличится почти в 3 раза — до 13,2 млн человек. В возрасте 85 лет и старше заболеваемость увеличится в 4 раза — до 8 млн человек, в возрасте от 75 до 84 лет удвоится до 4,8 млн человек, а в возрасте от 65 до 74 лет останется практически неизменной — 0,3—0,5 млн человек [21]. В настоящее время 58% людей, страдающих слабоумием, живут в странах с низким и средним уровнем доходов и их количество, согласно прогнозам, увеличится до 71% к 2050 г. Будет наблюдаться стремительный рост числа и доли пожилых людей, согласно прогнозам, в Китае, Индии и Латинской Америке. К 2050 г. люди в возрасте от 60 лет и старше будут составлять 22% населения земного шара, 4/5 из которых будут жить в Африке, Азии и Латинской Америке [19, 39]. В развивающихся странах около 4,6 млн новых случаев деменции добавляются каждый год, самые высокие темпы прогнозируются в Китае и других азиатских странах [14].

В России сосудистая деменция встречается у 5,4% лиц старше 60 лет и более распространена, чем БА [16]. В связи со старением населения РФ показатель распространенности БА будет неуклонно расти, приближаясь к 1% всего населения страны к 2020 г., количество больных увеличится на 28% (табл. 4).

По данным ВОЗ, в 2005 г. деменцией страдали 0,379% мирового населения, а прогноз на 2015 г. достигает значения 0,441%, и еще больший процент населения, 0,556, может быть поражен болезнью к 2030 г. К подобным выводам приходят и авторы других работ [16, 49]. Результаты еще одного исследования говорят о том, что в 2006 г. распространенность болезни в мире составляла 0,4% (разброс 0,17—0,89%, абсолютное количество 26,6 млн человек, разброс 11,4—59,4 млн), и предсказывают, что долевой показатель вырастет в 3 раза, а абсолютное количество больных — в 4 раза к 2050 г. [44].

Заключение

Распространенность БА с каждым годом увеличивается, причем увеличивается не только число больных БА, но и скорость, с которой это происходит. Такой рост заболеваемости некоторые авторы связывают с увеличением численности пожилого населения и более совершенными методами диагностики заболевания. Стандартизация методов скрининга и поиск новых молекулярных маркеров БА являются одними из наиболее актуальных задач для оценки ситуации и принятия адекватных мер профилактики и лечения этого заболевания.

Работа выполнена при поддержке гранта в рамках ФЦП “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” на 2009—2013 гг. (Соглашение № 8061).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Зырянов С. К., Белоусов Д. Ю., Бекетов А. С. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России // *Качеств. клин. практ.* — 2009. — № 1. — С. 3—27.
2. Численность населения РФ по полу и возрасту на 1 января 2006 г. Статистический бюллетень Росстат. — М., 2006.
3. Alzheimer's Association Report. Alzheimer's disease prevalence rates rise to more than Five Million in the USA, 2007.
4. Alzheimer's Association Report. Alzheimer's Disease Facts and Figures. — 2011.
5. Barnes D. E., Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence // *Lancet Neurol.* — 2011. — Vol. 10. — P. 819—828.
6. Bermejo-Pareja F., Benito-León J., Vega S. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain // *J. Neurol. Sci.* — 2008. — Vol. 264, № 1. — P. 63—72.
7. Boller F., Forbes M. M. History of dementia and dementia in history: an overview // *J. Neurol. Sci.* — 1998. — Vol. 158, № 2. — P. 125—133.
8. Borenstein A. R., Wu Y., Mortimer J. A., et al. Developmental and vascular risk factors for Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* — 2005. — Vol. 26. — P. 325—334.
9. Borenstein A. R., Copenhaver C. I., Mortimer J. A. Early-life risk factors for Alzheimer disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 2006. — Vol. 2. — P. 63—72.
10. Brookmeyer R., Gray S., Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset // *Am. J. Publ. Hlth.* — 1988. — Vol. 9. — P. 1337—1342.
11. Caselli R. J., Chen K., Lee W. et al. Correlating cerebral hypometabolism with future memory decline in subsequent

- converters to amnesic pre-mild cognitive impairment // *Arch. Neurol.* — 2008. — Vol. 65. — P. 1231—1236.
12. *Chaves M.L., Ilha D., Maia A.L.* et al. Diagnosing dementia and normal aging: clinical relevance of brain ratios and cognitive performance in a Brazilian sample // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 1999. — Vol. 32. — P. 1133—1143.
 13. *Chesik D., De Keyser J., Wilczak N.* Insulin-like growth factor system regulates oligodendroglial cell behavior: therapeutic potential in CNS // *J. Mol. Neurosci.* — 2008. — Vol. 35. — P. 81—90.
 14. *Dong M. J., Peng B., Lin X. T.* et al. The prevalence of dementia in the People's Republic of China: a systematic analysis of 1980—2004 studies // *Age and Ageing.* — 2007 — Vol. 36. — P. 619—624.
 15. *Dotson V. M., Beydoun M. A., Zonderman A. B.* Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment // *Neurology.* — 2010. — Vol. 75. — P. 27—34.
 16. *Ferri C. P., Prince M., Brayne C., Sczufca, M.* Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 2112—2117.
 17. *Freude S., Schilbach K., Schubert M.* The role of IGF-1 receptor and insulin receptor signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: from model organisms to human disease // *Curr. Alzheimer Res.* — 2009. — Vol. 6. — P. 213—223.
 18. *Gong X., Xie Z., Zuo H.* In vivo insulin deficiency as a potential etiology for demyelinating disease // *Med. Hypothes.* — 2008. — Vol. 71. — P. 399—403.
 19. *Gulland A.* Number of people with dementia will reach 65.7 million by 2030, says report // *Br. Med. J.* — 2012. — Vol. 344. — P. e2604.
 20. *Hall K. S., Ogunniyi A. O., Hendrie H. C.* et al. A cross-cultural community based study of dementias: methods and performance of the survey instrument, Indianapolis, USA, and Ibadan, Nigeria // *Int. J. Meth. Psychiatr. Res.* — 1996. — Vol. 6. — P. 129—142.
 21. *Hebert L. E., Scherr P. A., Bienias J. L.* et al. Alzheimer disease in the US Population // *Arch. Neurol.* — 2003. — Vol. 60. — P. 1119—1122.
 22. *Hu X., Pickering E., Liu Y. C.* et al. Meta-analysis for genome-wide association study identifies multiple variants at the BIN1 locus associated with late-onset Alzheimer's disease // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6. — P. e16616.
 23. *Huang Y., Mucke L.* Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies // *Cell.* — 2012. — Vol. 148. — P. 1204—1222.
 24. *James B. D., Bennett D. A., Boyle P. A.* et al. // *J.A.M.A.* — 2012. — Vol. 307. — P. 1798—1800.
 25. *Kalaria R. N., Maestre G. E., Arizaga R.* et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors // *Lancet Neurol.* — 2008. — Vol. 7. — P. 812—825.
 26. *Kim J. M., Stewart R., Shin I. S.*, et al. Associations between head circumference, leg length and dementia in a Korean population // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 23. — P. 41—48.
 27. *Kloppenborg R. P., van den Berg E., Kappelle L. J., Biessels G. J.* Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? // *Eur. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 585. — P. 97—108.
 28. *Kopf D., Frulich L.* Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials // *J. Alzheimer's Dis.* — 2009. — Vol. 16. — P. 677—685.
 29. *Langbaum J. B., Chen K., Caselli R. J.* et al. Hypometabolism in Alzheimer-affected brain regions in cognitively healthy Latino individuals carrying the apolipoprotein E epsilon4 allele // *Arch. Neurol.* — 2010. — Vol. 67. — P. 462—468.
 30. *Liang G., Cline G. W., Macica C. M.* IGF-1 stimulates de novo fatty acid biosynthesis by Schwann cells during myelination // *Glia.* — 2007. — Vol. 55. — P. 632—641.
 31. *Lighthart S. A., Moll van Charante E. P., Van Gool W. A., Richard E.* Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review // *Vasc. Hlth Risk Manag.* — 2010. — Vol. 6. — P. 775—785.
 32. *Maj M., Janssen R., Satz P.*, et al. The World Health Organization's cross-cultural study on neuropsychiatric aspects of infection with the human immunodeficiency virus 1 (HIV-1). Preparation and pilot phase // *Br. J. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 159. — P. 351—356.
 33. *Mak Z., Kim J. M., Stewart R.* Leg length, cognitive impairment and cognitive decline in an African-Caribbean population // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 21. — P. 266—272.
 34. *Masters C. L., Selkoe D. J.* Biochemistry of amyloid β -protein and amyloid deposits in Alzheimer disease // *Cold Spr. Harb. Perspect. Med.* — 2012. — Vol. 6. — P. 1—24.
 35. *de la Monte S. M., Longato L., Tong M., Wands J. R.* Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis // *Curr. Opin. Invest. Drugs.* — 2009. — Vol. 10. — P. 1049—1060.
 36. *de la Monte S. M.* Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease // *Curr. Alzheimer Res.* — 2012. — Vol. 9. — P. 35—66.
 37. *Mosconi L., Pupi A., De Leon M. J.* Brain glucose hypometabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2008. — Vol. 1147. — P. 180—195.
 38. *Mosconi L., Mistur R., Switalski R.* et al. FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* — 2009. — Vol. 36. — P. 811—822.
 39. *Nitrini R., Caramelli P., Herrera E. J.* et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 2004. — Vol. 18. — P. 241—246.
 40. *Prince M., Ferri C. P., Acosta D.* et al. The protocols for the 10/66 Dementia Research Group population-based research programme // *BMC Public. Health.* — 2007. — Vol. 7. — P. 165.
 41. *Raj T., Shulman J. M., Keenan B. T.* et al. Alzheimer disease susceptibility loci: evidence for a protein network under natural selection // *Am. J. Hum. Genet.* — 2012. — Vol. 90. — P. 720—726.
 42. *Rivera E. J., Goldin A., Fulmer N.* et al. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine // *J. Alzheimer's Dis.* — 2005. — Vol. 8. — P. 247—268.
 43. *Sczufca M., Menezes P. R., Vallada H. P.* et al. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in Sao Paulo // *Brazil. Int. Psychogeriatr.* — 2008. — Vol. 20. — P. 394—405.
 44. *Skoog I., Lernfelt B., Landahl S.* et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 1141—1145.
 45. *Steen E., Terry B. M., Rivera E. J.* et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes? // *J. Alzheimer's Dis.* — 2005. — Vol. 7. — P. 63—80.
 46. *Swan G. E., Lessov-Schlaggar C. N.* The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain // *Neuropsychol. Rev.* — 2007. — Vol. 17. — P. 259—273.
 47. *Tyas S. L., Manfreda J., Strain L.A., Montgomery P. R.* Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada // *International Journal of Epidemiology.* — 2001. — Vol. 30. — P. 590—597.
 48. *Wilson R. S., Arnold S. E., Beck T. L.* et al. Change in depressive symptoms during the prodromal phase of Alzheimer disease // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 65. — P. 439—445.
 49. *World Alzheimer Report.* — 2010.