



# Взаимосвязь болезни Паркинсона и сахарного диабета 2 типа

А.Ю. Трошнева, О.С. Левин, д.м.н., проф., А.С. Аметов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Анна Юрьевна Трошнева, troshneva@yandex.ru

Для цитирования: Трошнева А.Ю., Левин О.С., Аметов А.С. Взаимосвязь болезни Паркинсона и сахарного диабета 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (19): 32–41.  
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-19-32-41

*В последние годы появляется все больше данных, подтверждающих связь между болезнью Паркинсона и сахарным диабетом 2 типа.*

*Установлено, что сахарный диабет 2 типа ассоциируется с повышением риска развития болезни Паркинсона, скоростью ее прогрессирования, тяжестью моторного и когнитивного дефицита.*

*Одним из ключевых звеньев патогенеза сахарного диабета 2 типа является инсулинорезистентность. Процесс, аналогичный периферической инсулинорезистентности, происходит в тканях головного мозга пациентов с болезнью Паркинсона.*

*На сегодняшний день не существует эффективных методов лечения болезни Паркинсона, которые бы изменили ее течение. Применение противодиабетических препаратов в качестве нейропротективных средств открывает новые возможности таргетной терапии патологии.*

*В статье рассматриваются эпидемиологические, клинические и патофизиологические аспекты связи этих двух заболеваний, а также возможности перепрофилирования противодиабетических препаратов для лечения болезни Паркинсона.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, сахарный диабет, инсулинорезистентность, нейродегенерация

## Введение

Болезнь Паркинсона является наиболее частым двигательным расстройством, вторым по распространенности нейродегенеративным [1] и самым быстро распространяющимся неврологическим заболеванием. Так, количество страдающих болезнью Паркинсона с 1990 по 2016 г. увеличилось более чем вдвое, при этом ожидается, что эта тенденция будет сохраняться в течение следующих 30 лет [2].

Несмотря на многолетние исследования, этиология болезни Паркинсона остается неизвестной. От 5 до 10% случаев обусловлены наследственной предрасположенностью. В большинстве случаев заболевание является спорадическим и имеет мультифакторную природу [3].

Ключевым молекулярным событием в развитии нейродегенерации при болезни Паркинсона считается нарушение конформации везикулярного белка  $\alpha$ -синуклеина с формированием нейротоксичных цитоплазматических агрегатов и телец/нейритов Леви [3]. Классические двигательные проявления патологии, такие как гипокинезия, ригидность, тремор покоя,

нарушение ходьбы, обусловлены преимущественно утратой nigrostriарных дофаминергических нейронов. Спектр немоторных симптомов более широк и часто связан не только с дегенерацией nigrostriарных нейронов и дефицитом дофамина в головном мозге, но и с другими механизмами, включая нейроэндокринные и нейрометаболические [4].

Сахарный диабет – одно из наиболее распространенных хронических метаболических заболеваний [5].

В многочисленных исследованиях была выявлена связь между болезнью Паркинсона и сахарным диабетом 2 типа [6–11].

В статье рассматриваются эпидемиология, патогенез, а также общие подходы к терапии сахарного диабета 2 типа и болезни Паркинсона.

## Эпидемиология

Диабет является глобальной проблемой здравоохранения. Данной патологией страдают почти 537 млн человек во всем мире [12].

Согласно эпидемиологическим данным, сахарный диабет 2 типа увеличивает риск возникновения



болезни Паркинсона [13, 14]. Развитие сахарного диабета 2 типа у пациентов с болезнью Паркинсона коррелирует с быстрым прогрессированием заболевания, а также тяжестью моторного и когнитивного дефицита [14, 15]. Однако эти данные находят подтверждение не во всех работах [16, 17].

### Патогенез

Инсулинорезистентность является одним из ключевых звеньев патогенеза как сахарного диабета 2 типа, так и болезни Паркинсона. Для обеих патологий характерны aberrантное накопление белка, лизосомная и митохондриальная дисфункция, хроническое системное воспаление [6, 18].

Между инсулином и дофамином возможна функциональная связь. Так, на сегодняшний день убедительно доказано действие дофамина на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, а также плейотропные эффекты инсулина в центральной нервной системе, в значительной степени независимые от утилизации глюкозы [19].

В недавних работах установлено взаимодействие патологических форм белка амилина и  $\alpha$ -синуклеина [20], что приводило к их коагрегации как *in vitro*, так и *in vivo*. Это позволяет предположить как роль  $\alpha$ -синуклеина в образовании амилоида  $\beta$ -клеток, так и возможную роль амилина в формировании амилоидов  $\alpha$ -синуклеина в клетках поджелудочной железы [21–23].

Для диабета и болезни Паркинсона характерны общие патологические микрососудистые изменения в головном мозге. В исследовании O.F. Elabi и соавт. по оценке влияния 21-недельного воздействия диеты с высоким содержанием жиров в сочетании с индуцированной токсинами моделью болезни Паркинсона на микрососудистые изменения установлено, что это приводило к значительному истощению перицитов, отсутствию ангиогенного ответа и значительному снижению взаимодействия микроглии/сосудов, что указывало на усугубление сосудистой патологии [24].

Открытие общих патофизиологических характеристик диабетической ретинопатии и болезни Паркинсона позволило предположить наличие положительной связи между этими патологиями.

До недавнего времени диабетическая ретинопатия считалась преимущественно микрососудистым заболеванием. Однако последние данные идентифицируют нейродегенерацию сетчатки как раннее событие ее патогенеза.

Болезнь Паркинсона и диабетическая ретинопатия коррелируют по заболеваемости, клиническим проявлениям и патофизиологическим механизмам, обусловленным нарушением активности дофамина (снижение уровня дофамина, повышение экспрессии  $\alpha$ -синуклеина и аномальная экспрессия нейротрофических факторов) [25]. Однако доказательств того, что диабетическая ретинопатия относится к независимым факторам риска развития болезни Паркинсона, не обнаружено [26].

Накапливаются данные о том, что конечные продукты усиленного гликирования и их предшественник метилглиоксаль также влияют на изменение дофаминергической системы.

В исследовании, проведенном Y.Q. Lv и соавт., показано, что нейровоспаление, вызванное гипергликемией, способствовало нигростриарной дегенерации и прогрессированию болезни Паркинсона [27].

Однако E. de Pablo-Fernández и соавт. установили, что более быстрое прогрессирование болезни Паркинсона и повышение смертности среди пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, не связано с вкладом сосудистой патологии или усилением отложения  $\alpha$ -синуклеина в ключевых областях мозга [28]. Исследователи предположили, что на течение болезни Паркинсона влияет дополнительная неспецифическая нейродегенерация, связанная с хронической инсулинорезистентностью мозга.

Инсулин играет важную роль в росте и регенерации нейронов, оказывает нейротрофическое, нейромодулирующее воздействие, способствует поддержанию нейропластичности [29–33]. Таким образом, нарушение передачи сигналов инсулина в клетках головного мозга потенциально может как предрасполагать к возникновению, так и способствовать прогрессированию нейродегенерации.

Инсулинорезистентность – состояние, сопровождающееся нарушением биологического ответа периферических тканей на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина. В широком смысле данное понятие отражает реакцию периферических тканей на все эффекты инсулина, включая его воздействие на жировой и белковый метаболизм. Однако клинический термин «инсулинорезистентность» характеризует это состояние как нарушение ответа тканей на сахароснижающее действие инсулина [34].

*Периферическая инсулинорезистентность.* Многочисленные исследования указывают на высокий уровень аномальной толерантности к глюкозе у пациентов с болезнью Паркинсона [35, 36]. В то же время некоторые авторы сообщают о том, что явно нарушенный метаболизм глюкозы встречался примерно у 20% больных [37].

В большей степени инсулинорезистентность характерна для пациентов с избыточным весом или ожирением, что нередко встречается на ранних стадиях болезни Паркинсона из-за снижения физической активности, побочных эффектов препаратов [38–41], а также после глубокой стимуляции головного мозга [42].

Однако E. Hogg и соавт. выявили высокий процент худых среди пациентов с болезнью Паркинсона, у которых имела место инсулинорезистентность [43]. Исследователи также установили, что почти две трети лиц с болезнью Паркинсона, но без сахарного диабета 2 типа, могут быть инсулинорезистентными, несмотря на нормальный уровень глюкозы в крови натощак и во многих случаях нормальный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c).



**Центральная инсулинорезистентность.** Исторически считалось, что инсулин обладает исключительно периферическим действием. Однако в последнее десятилетие было установлено, что инсулин может преодолевать гематоэнцефалический барьер и влиять на клеточный и митохондриальный метаболизм не только на периферии, но и в головном мозге [29, 44–46]. В частности, показано, что процесс, аналогичный периферической инсулинорезистентности, происходит в головном мозге пациентов с болезнью Паркинсона [34].

Существует тесная связь между центральной инсулинорезистентностью и нарушением функции гематоэнцефалического барьера при болезни Паркинсона [47, 48], модуляцией синаптической передачи [11, 18] и аутофагией [49], нарушением функции митохондрий и системным воспалением [50, 51] (рис. 1).

В связи со сказанным ранее особый интерес могут представлять результаты исследования М. Tagliati и соавт., которые установили, что инсулинорезистентность тканей головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона не зависела от периферической инсулинорезистентности [52].

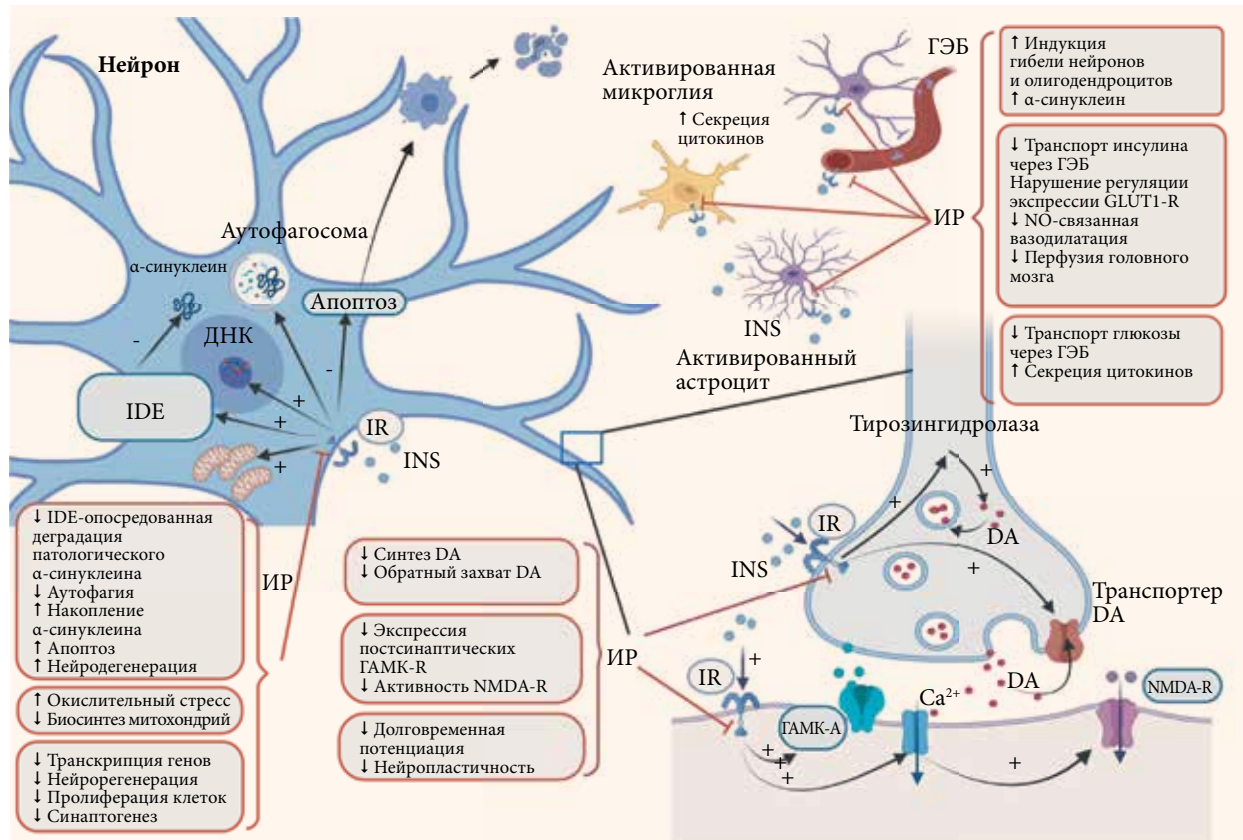
Важно отметить, что она может быть как причиной [53], так и следствием нейродегенерации [54].

**Нарушение клеточных механизмов передачи сигналов инсулина в головном мозге.** Передача сигналов инсулина в нейронах происходит посредством двух сигнальных путей, известных как путь PI3K/Akt (комплекс протеинкиназы В) и путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК).

Снижение передачи сигналов инсулина уменьшает активность Akt, модулируя активность множества киназ, включая механистическую мишень рапамицина, киназу гликогенсинтазы 3β и фактор транскрипции FoxO1, которые регулируют процессы, участвующие в развитии болезни Паркинсона [6], такие как деградация α-синуклеина [55, 56], митохондриальный биогенез и модуляция путей воспалительного и окислительного стресса [18, 33] (рис. 2).

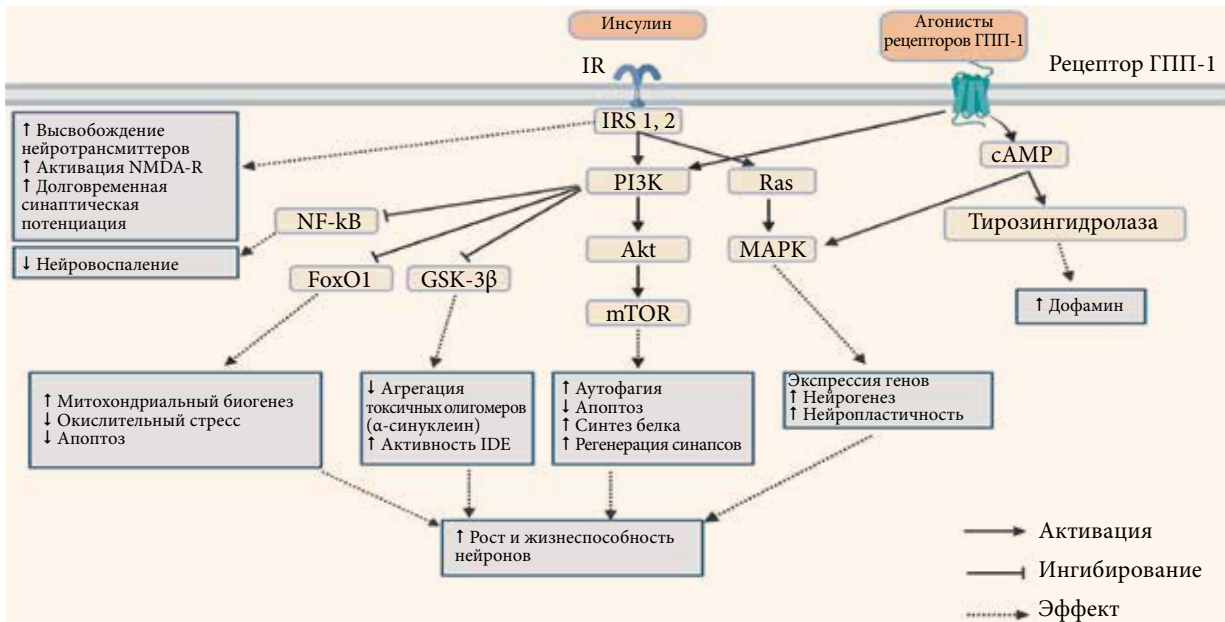
### Клинические особенности болезни Паркинсона на фоне сахарного диабета 2 типа

Влияние инсулинорезистентности в рамках сахарного диабета и метаболического синдрома на моторные проявления болезни Паркинсона Согласно данным некоторых исследований, метаболический синдром и сахарный диабет коррелируют с тяжестью моторного дефицита [15, 37, 57]. При этом высокий уровень триглицеридов ассоциируется с защитным эффектом, высокое кровяное давление



Примечание. IDE – белок, разрушающий инсулин; INS – инсулин; DA – дофамин; IR – рецептор инсулина; ИР – инсулинорезистентность; ГАМК-R – рецептор ГАМК; NMDA-R – ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат; GLUT1-R – глюкозный транспортер 1; Ca<sup>2+</sup> – ионы кальция; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

Рис. 1. Основные механизмы взаимосвязи центральной инсулинорезистентности с развитием болезни Паркинсона



Примечание. IR – рецептор инсулина; IRS 1, 2 – субстраты инсулинового рецептора 1, 2; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; NF-kB – транскрипционный ядерный фактор kB; FoxO1 – фактор транскрипции FoxO1; GSK-3β – киназа гликогенсинтазы 3β; Akt – протеинкиназа B; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих; Ras – пептид вируса саркомы крысы; cAMP – циклический аденозинмонофосфат; IDE – белок, разрушающий инсулин; NMDA-R – ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспаратат.

Рис. 2. Физиологическая роль инсулина и эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 в нейронах

ние и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности – с ухудшением моторной функции и повышением риска падений [58]. Кроме того, в ряде исследований показано, что не только высокий, но и низкий уровень HbA1c может быть связан с ускорением прогрессирования двигательной симптоматики при болезни Паркинсона [59].

Диабет может способствовать постуральной нестабильности и затруднению походки через механизмы, не связанные с нигростриарной дофаминергической денервацией [14, 57, 60]. В то же время увеличение степени брадикинезии, скорее всего, обусловлено дофаминергической дисфункцией [61]. В исследовании J.D. Meléndez-Flores и соавт. не было выявлено связи компонентов метаболического синдрома с моторными проявлениями болезни Паркинсона [62]. Однако, используя метаанализ традиционных наблюдательных исследований и генетических данных, H. Choan и соавт. [63] получили убедительные доказательства роли сахарного диабета 2 типа в более быстром прогрессировании двигательных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона.

**Влияние инсулинорезистентности в рамках сахарного диабета и метаболического синдрома на немоторные проявления болезни Паркинсона**  
Корреляция метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа с риском возникновения когнитивных нарушений и тяжестью когнитивного дефицита у пациентов с болезнью Паркинсона неоднократно подтверждалась в разных работах [62, 63]. Так, M.R. Ashraghi и соавт. показали, что у пациентов

с болезнью Паркинсона и сахарным диабетом 2 типа дефицит внимания и исполнительной функции был выражен намного сильнее, чем у лиц с болезнью Паркинсона, но без сахарного диабета [64].

В нескольких клинических и экспериментальных исследованиях установлена корреляция между когнитивными нарушениями и инсулинорезистентностью [65]. Согласно данным C. Willmann и соавт. [66] и M.R. Ashraghi и соавт. [64], снижение когнитивных способностей у пациентов с инсулинорезистентностью преимущественно было обусловлено нарушением передачи сигналов инсулина в головном мозге, а не секрецией инсулина и уровнем гликемии.

Одним из наиболее важных открытий стала связь между патогенезом деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, и механизмами развития инсулинорезистентности [67]. У лиц с деменцией вследствие болезни Паркинсона в два раза чаще встречалась инсулинорезистентность по сравнению с пациентами с болезнью Паркинсона, но без деменции [68].

При этом деменция со смешанным морфологическим вариантом (патология паркинсонического типа + патология альцгеймеровского типа) может быть особенно тесно связана с центральной инсулинорезистентностью [67].

Отмечено также влияние метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа на развитие депрессии [69, 70]. Однако при болезни Паркинсона получены лишь отдельные доказательства связи депрессии с сахарным диабетом 2 типа и инсулинорезистентностью [71].



## Метаболический синдром и болезнь Паркинсона

Сахарный диабет 2 типа считается компонентом метаболического синдрома.

В исследовании дисбаланса глюкозы у пациентов с болезнью Паркинсона было предложено рассматривать метаболический синдром как новое немоторное последствие дизавтономии [38]. В то же время J. Roh и соавт. показали, что метаболический синдром увеличивает риск развития болезни Паркинсона прямо пропорционально увеличению количества компонентов метаболического синдрома [72]. В исследовании G. Nam и соавт. абдоминальное ожирение, высокое кровяное давление, низкий уровень липопротеинов высокой плотности, высокий уровень триглицеридов и глюкозы в крови натошак увеличивали частоту случаев развития болезни Паркинсона [73]. Наличие сразу пяти компонентов метаболического синдрома удваивало риск возникновения патологии [73]. В то же время в исследовании K. Sääksjärvi и соавт. высокий уровень триглицеридов в плазме крови ассоциировался со снижением риска развития болезни Паркинсона, особенно среди мужчин [74].

## Общие терапевтические подходы

На сегодняшний день не существует клинически эффективных нейропротективных или модифицирующих течение болезни Паркинсона методов лечения. С учетом влияния инсулинорезистентности на течение болезни Паркинсона представляют особый интерес способы восстановления чувствительности тканей к инсулину.

Известно, что низкокалорийная диета и физические упражнения, восстанавливающие чувствительность тканей к инсулину, положительно влияют на течение болезни Паркинсона. Не так давно было показано, что средиземноморская диета может играть нейропротективную роль, снижая риск развития патологии [75]. Необходимо отметить, что не во всех эпидемиологических исследованиях продемонстрировано положительное влияние средиземноморской диеты при нейродегенеративных заболеваниях [76].

Получены также данные о дозозависимой пользе упражнений при болезни Паркинсона, о способности упражнений высокой интенсивности нормализовать кортикомоторную возбудимость на ранних стадиях заболевания [77]. Актуальным направлением современных исследований является оценка возможностей коррекции инсулинорезистентности сахароснижающими препаратами.

## Инсулин

С учетом описанных выше нейрозащитных эффектов инсулина введение экзогенного инсулина может принести потенциальную пользу пациентам с болезнью Паркинсона. Инсулин следует вводить интраназально, чтобы избежать воздействия на периферические уровни глюкозы. В экспериментах на моделях грызунов установлено, что интраназальный инсулин улучшал активацию и восстановление нейрональных стволовых клеток, разрастание дендритов и оказывал нейропротективное воздействие в условиях окислительного стресса [78].

В двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном клиническом исследовании у пациентов с болезнью Альцгеймера продемонстрировано, что интраназальное введение инсулина улучшало память и сохраняло познавательные способности [79].

Однако следует отметить, что постоянное использование препаратов инсулина может способствовать десенсibilизации инсулина в головном мозге [18].

## Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

К наиболее перспективным методам лечения следует отнести агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Данные препараты не влияют на рецепторы инсулина и таким образом предотвращают снижение чувствительности к инсулину с течением времени [80, 81]. Кроме того, они способны повторно сенсibilизировать передачу сигналов инсулина [82], не влияют на уровень глюкозы в крови при нормогликемии [83]. Именно поэтому можно не опасаться назначать их пациентам с болезнью Паркинсона в отсутствие сахарного диабета 2 типа [11]. В центральной нервной системе рецепторы ГПП-1 в основном экспрессируются на поверхности пирамидных нейронов коры или гиппокампа и нейронах Пуркинье в мозжечке и черной субстанции [84].

Синтетические агонисты рецепторов ГПП-1 характеризуются более длительным периодом полувыведения по сравнению с эндогенным ГПП-1 [85]. Эти препараты связываются с рецепторами ГПП-1 и активируют путь PI3K/Akt, что приводит к инактивации микроглиальных клеток, снижению концентрации медиаторов воспаления, агрегации  $\alpha$ -синуклеина [86], апоптоза [87] (см. рис. 2).

Через путь MAPK агонисты рецепторов ГПП-1 также активируют экспрессию генов, участвующих в росте и репарации клеток, улучшая нейрозащиту от стрессовых факторов, таких как  $\alpha$ -синуклеин и медиаторы воспаления [78].

В исследованиях агониста рецепторов ГПП-1 эксенатиды получены многообещающие результаты в отношении замедления прогрессирования болезни Паркинсона, индуцированной у мышей [88].

В ходе открытого клинического испытания зафиксировано значимое улучшение моторных и когнитивных проявлений болезни Паркинсона [89].

При этом положительные эффекты терапии эксенатидом сохранялись через год после его отмены [90].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании подтвердилась концепция, согласно которой миметики ГПП-1 могут нормализовать передачу сигналов инсулина в головном мозге и изменять прогрессирование заболевания.

Проводятся также клинические испытания у пациентов с болезнью Паркинсона таких препаратов, как ликсисенатид [18], лираглутид [11] и семаглутид [91].

## Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы – еще один класс пероральных сахароснижающих средств, продемонстрировавший значительное снижение риска развития болезни Паркинсона



у страдающих сахарным диабетом 2 типа [92, 93]. В первую очередь они воздействуют на рецептор  $\gamma$ -активатора пролифератора пероксисом, модулируя транскрипцию генов, отвечающих за чувствительность к инсулину [7, 94].

Кроме того, считается, что тиазолидиндионы подавляют активацию микроглии и уменьшают окислительный стресс в нейронах, улучшая функцию митохондрий [95] и предотвращая нейродегенерацию. Однако в недавнем двойном слепом клиническом исследовании фазы II было отмечено, что применение пиоглитазона в течение года значительно не влияло на снижение риска прогрессирования болезни Паркинсона по сравнению с использованием плацебо [96]. Эффективность тиазолидиндионов как потенциального варианта лечения болезни Паркинсона может быть ограничена из-за возможности развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой, костной (переломы) и мочевыделительной систем (рак мочевого пузыря) [6].

### Метформин

Метформин помимо сахароснижающего обладает плейотропным действием и потенциально замедляет старение, воздействуя на митохондриальный метаболизм и передачу сигналов инсулина [97]. В исследованиях последних лет доказана способность метформина быстро проникать через гематоэнцефалический барьер [98] и обеспечивать нейрозащиту от инсульта, когнитивных нарушений, болезни Хантингтона, а также потенциально предотвращать деменцию [99]. Метформин может снижать фосфорилирование и агрегацию  $\alpha$ -синуклеина, влиять на клеточные процессы, связанные с возрастными состояниями, включая воспаление и аутофагию. Кроме того, он способен восстанавливать физиологические молекулярные функции, нарушенные генетическими мутациями, ассоциированными с болезнью Паркинсона (Parkin, PINK1, DJ1, SNCA и LRRK2), и влиять на познавательные процессы.

В недавнем исследовании с участием пожилых ветеранов США, страдающих сахарным диабетом 2 типа, оценивалась связь между продолжительностью воздействия метформина и риском развития болезни Паркинсона. В ходе исследования установлено, что снижение риска возникновения этого нейродегенеративного заболевания могло быть обусловлено длительной терапией метформином [99].

Известно также, что длительный прием метформина приводил к дефициту витамина  $B_{12}$  и, как следствие, ухудшению состояния больных [100–102].

### Агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и двойные агонисты

Некоторые методы лечения воздействуют на другие медиаторы инсулинового пути, в частности глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). ГИП – это инкретин, гормон, который участвует в снижении уровня глюкозы в крови и запускает различные нисходящие пути инсулина, способствуя его биосинтезу и секреции [80]. При тестировании на мышинной модели болезни Паркинсона аналог ГИП уменьшал хронический воспалительный ответ

в головном мозге и окислительный стресс, оказывал нейропротективное воздействие на дофаминергические нейроны черной субстанции [11].

Определенные надежды связывают с разработкой двойных агонистов – и рецепторов ГИП, и рецепторов ГПП-1, которые обладают сходным сродством в отношении активации рецепторов как ГИП, так и ГПП-1, способных преодолевать гематоэнцефалический барьер и оказывать нейропротективное воздействие [103]. По сравнению с агонистом рецепторов ГПП-1 двойной агонист более эффективен в отношении стимуляции передачи сигналов инсулина [104] и обладает меньшим количеством побочных эффектов [105].

Двойной агонист рецепторов ГПП-1/ГИП может снижать активацию микроглии, что способствует выработке дофамина и обеспечивает нейрозащиту дофаминергических нейронов [106]. Кроме того, сообщалось о снижении нейровоспаления и восстановлении чувствительности к инсулину у грызунов, получавших 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин, после применения агониста рецепторов ГПП-1/ГИП [107].

### Субетта

В качестве перспективного направления коррекции инсулинорезистентного состояния рассматривается оригинальный препарат на основе технологически обработанных антител Субетта.

Препарат активирует рецептор инсулина, увеличивает инсулинзависимый метаболизм глюкозы, повышая захват глюкозы миоцитами на 43% [108]. Второй компонент препарата позволяет корректировать эндотелиальную дисфункцию за счет стимулирования синтеза оксида азота (NO). Способность технологически обработанных антител к эндотелиальной NO-синтазе нивелировать дефицит NO приводит к снижению реактивности сосудов, уменьшению сосудистого спазма, нормализации уровня артериального давления и улучшению периферической микроциркуляции [109, 110]. Сосудистые эффекты препарата позволяют профилактировать развитие осложнений сахарного диабета.

В исследовании эффективности и безопасности препарата Субетта у пациентов с предиабетом было продемонстрировано значимое снижение уровня двухчасовой глюкозы плазмы до нормальных значений, что свидетельствовало о возможностях профилактики прогрессирования нарушений углеводного обмена [111].

### Заключение

Эпидемиологические и экспериментальные данные подтверждают связь между болезнью Паркинсона и сахарным диабетом 2 типа. Патофизиология нейродегенерации при болезни Паркинсона гетерогенна и сложна. Сахарный диабет 2 типа увеличивает риск возникновения болезни Паркинсона, коррелирует с быстрым прогрессированием заболевания, тяжестью моторного и когнитивного дефицита.

В основе патогенеза как сахарного диабета 2 типа, так и болезни Паркинсона лежат aberrантное накопление белка, лизосомная и митохондриальная дисфункция, хроническое системное воспаление.



Ключевую роль в патогенезе болезни Паркинсона играет инсулинорезистентность. Нарушение передачи сигналов инсулина в клетках головного мозга потенциально может predisполагать к возникновению и прогрессированию нейродегенерации.

Общие патофизиологические процессы рассматриваемых нозологий обуславливают возможность применения сахароснижающих препаратов в качестве нейропротективных средств. Таким образом, может быть разработана новая стратегия таргетной терапии, модифицирующей течение болезни Паркинсона.

## Литература

1. Mhyre T.R., Boyd J.T., Hamill R.W., Maguire-Zeiss K.A. Parkinson's disease. *Subcell. Biochem.* 2012; 65: 389–455.
2. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (11): 939–953.
3. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015; 20 (4): 4–13.
4. Верюгина Н.И., Левин О.С., Ляшенко Е.А. Нейроэндокринные и метаболические нарушения при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020; 120 (10–2): 67–73.
5. Hassan A., Kandel R.Sh., Mishra R., et al. Diabetes mellitus and Parkinson's disease: shared pathophysiological links and possible therapeutic implications. *Cureus.* 2020; 12 (8): e9853.
6. Athauda D., Foltynie T. Insulin resistance and Parkinson's disease: a new target for disease modification? *Prog. Neurobiol.* 2016; 145–146: 98–120.
7. Aviles-Olmos I., Limousin P., Lees A., Foltynie T. Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain.* 2013; 136 (Pt. 2): 374–384.
8. Santiago J.A., Potashkin J.A. Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes. *Trends Mol. Med.* 2013; 19 (3): 176–186.
9. Craft S., Watson G.S. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol.* 2004; 3 (3): 169–178.
10. Biosa A., Outeiro T.F., Bubacco L., Bisaglia M. Diabetes mellitus as a risk factor for Parkinson's disease: a molecular point of view. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55 (11): 8754–8763.
11. Hölscher C. Brain insulin resistance: role in neurodegenerative disease and potential for targeting. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2020; 29 (4): 333–348.
12. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022; 183: 109119.
13. Pagano G., Polychronis S., Wilson H., et al. Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology.* 2018; 90 (19): e1654–e1662.
14. Ben-Joseph A., Haque T., Gallagher D., et al. Type 2 diabetes mellitus may worsen severity of motor symptoms in people with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2020; 35 (Suppl. 1) // <https://doi.org/10.1002/mds.28268>.
15. Hussein M., Khamis A., Soliman R., Ali S. Metabolic syndrome and insulin resistance in Parkinson's disease: could they affect motor or cognitive symptoms? *Mov. Disord.* 2019; 34 (Suppl. 2) // <https://www.mdabstracts.org/abstract/metabolic-syndrome-and-insulin-resistance-in-parkinsons-disease-could-they-affect-motor-or-cognitive-symptoms/>.
16. Palacios N., Gao X., McCullough M.L., et al. Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26 (12): 2253–2259.
17. Lu L., Fu D., Li H., et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease: an updated meta-analysis of case-control studies. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e85781.
18. Cheong J., de Pablo-Fernandez E., Foltynie T., Noyce A. The association between type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2020; 10 (3): 775–789.
19. De Iuliis A., Montinaro E., Fatati G., et al. Diabetes mellitus and Parkinson's disease: dangerous liaisons between insulin and dopamine. *Neural. Regen. Res.* 2022; 17 (3): 523–533.
20. Martinez-Valbuena I., Valenti-Azcarate R., Amat-Villegas I., et al. Mixed pathologies in pancreatic  $\beta$  cells from subjects with neurodegenerative diseases and their interaction with prion protein. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021; 9 (1): 64.
21. Delamarre A., Rigalleau V., Meissner W. Insulin resistance, diabetes and Parkinson's disease: the match continues. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2020; 80: 199–200.
22. Mollenhauer B., Zimmermann J., Sixel-Döring F., et al. Baseline predictors for progression 4 years after Parkinson's disease diagnosis in the De Novo Parkinson Cohort (DeNoPa). *Mov. Disord.* 2019; 34 (1): 67–77.
23. Mucibabic M., Steneberg P., Lidh E., et al.  $\alpha$ -Synuclein promotes IAPP fibril formation in vitro and  $\beta$ -cell amyloid formation in vivo in mice. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 20438.
24. Elabi O.F., Cunha J.P.M.C.M., Gaceb A., et al. High-fat diet-induced diabetes leads to vascular alterations, pericyte reduction, and perivascular depletion of microglia in a 6-OHDA toxin model of Parkinson disease. *J. Neuroinflammation.* 2021; 18 (1): 175.
25. Larsen M.E.C., Thykjaer A.S., Pedersen F.N., et al. Diabetic retinopathy as a potential marker of Parkinson's disease: a register-based cohort study. *Brain Commun.* 2021; 3 (4): fcab262.
26. Mauricio D., Vlachou B., Barrot de la Puente J., et al. Associations between diabetic retinopathy and Parkinson's disease: results from the Catalan primary care cohort study. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 8: 800973.
27. Lv Y.Q., Yuan L., Sun Y., et al. Long-term hyperglycemia aggravates  $\alpha$ -synuclein aggregation and dopaminergic neuronal loss in a Parkinson's disease mouse model. *Transl. Neurodegener.* 2022; 11 (1): 14.

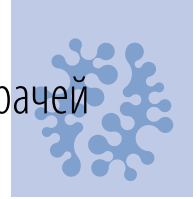


28. De Pablo-Fernández E., Courtney R., Rockliffe A., et al. Faster disease progression in Parkinson's disease with type 2 diabetes is not associated with increased  $\alpha$ -synuclein, tau, amyloid- $\beta$  or vascular pathology. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2021; 47 (7): 1080–1091.
29. Milstein J, Ferris H. The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. *Mol. Metab.* 2021; 52: 101234.
30. Fiory F, Perruolo G., Cimmino I., et al. The relevance of insulin action in the dopaminergic system. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 868.
31. Spinelli M., Fusco S., Grassi C. Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: mechanisms and biomarkers of cognitive decline. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 788.
32. Duarte A., Moreira P., Oliveira C. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J. Aging Res.* 2012; 2012: 1–21.
33. Pomytkin I., Pinelis V. Brain insulin resistance: focus on insulin receptor-mitochondria interactions. *Life (Basel).* 2021; 11 (3): 262.
34. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
35. Woert M., Mueller P. Glucose, insulin, and free fatty acid metabolism in Parkinson's disease treated with levodopa. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1971; 12 (2): 360–367.
36. Sandyk R. The relationship between diabetes mellitus and Parkinson's disease. *Int. J. Neurosci.* 1993; 69 (1–4): 125–130.
37. Marques A., Duthheil F., Durand E., et al. Glucose dysregulation in Parkinson's disease: too much glucose or not enough insulin? *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018; 55: 122–127.
38. Vikdahl M., Carlsson M., Linder J., et al. Weight gain and increased central obesity in the early phase of Parkinson's disease. *Clin. Nutr.* 2014; 33 (6): 1132–1139.
39. Morales-Briceno H., Cervantes-Arriaga A., Rodríguez-Violante M., et al. Overweight is more prevalent in patients with Parkinson's disease. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2012; 70 (11): 843–846.
40. Petroni M., Albani G., Bicchiera V., et al. Body composition in advanced-stage Parkinson's disease. *Acta Diabetol.* 2003; 40 (Suppl. 1): S187–190.
41. Femat-Roldán G., Gaitán Palau M.A., Castilla-Cortázar I., et al. Altered body composition and increased resting metabolic rate associated with the postural instability/gait difficulty Parkinson's disease subtype. *Parkinsons Dis.* 2020; 2020: 8060259.
42. Barichella M., Marczevska A., Mariani C., et al. Body weight gain rate in patients with Parkinson's disease and deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2003; 18 (11): 1337–1340.
43. Hogg E., Athreya K., Basile C., et al. High prevalence of undiagnosed insulin resistance in non-diabetic subjects with Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2018; 8 (2): 259–265.
44. Clegg D.J., Gotoh K., Kemp C., et al. Consumption of a high-fat diet induces central insulin resistance independent of adiposity. *Physiol. Behav.* 2011; 103 (1): 10–16.
45. Prasuhn J., Davis R., Kumar K. Targeting mitochondrial impairment in Parkinson's disease: challenges and opportunities. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021; 8: 615461.
46. Салмина А.Б., Язуина Н.А., Кувачева Н.В. и др. Инсулин и инсулинорезистентность: новые молекулы-маркеры и молекулы-мишени для диагностики и терапии заболеваний центральной нервной системы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2013; 12 (5): 104–118.
47. Rhea E.M., Banks W.A. Role of the blood-brain barrier in central nervous system insulin resistance. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 521.
48. Wu Y.C., Sonninen T.M., Peltonen S., et al. Blood-brain barrier and neurodegenerative diseases-modeling with iPSC-derived brain cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (14): 7710.
49. Hou X., Watzlawik J., Fiesel F., Springer W. Autophagy in Parkinson's disease. *J. Mol. Biol.* 2020; 432 (8): 2651–2672.
50. Liu X.L., Wang Y.D., Yu X.M., et al. Mitochondria-mediated damage to dopaminergic neurons in Parkinson's disease (review). *Int. J. Mol. Med.* 2018; 41 (2): 615–623.
51. Sripetchwandee J., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Links between obesity-induced brain insulin resistance, brain mitochondrial dysfunction, and dementia. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 9: 496.
52. Tagliati M., Hogg E., Wu T., et al. Central insulin resistance index is independent of peripheral insulin resistance in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2019; 34 (Suppl. 2) // <https://www.mdabstracts.org/abstract/central-insulin-resistance-index-is-independent-of-peripheral-insulin-resistance-in-parkinsons-disease/>.
53. Kleinridders A., Cai W., Cappellucci L., et al. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112 (11): 3463–3468.
54. Gao S., Duan C., Gao G., et al. Alpha-synuclein overexpression negatively regulates insulin receptor substrate 1 by activating mTORC1/S6K1 signaling. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2015; 64: 25–33.
55. Iravanpour F., Dargahi L., Rezaei M., et al. Intranasal insulin improves mitochondrial function and attenuates motor deficits in a rat 6-OHDA model of Parkinson's disease. *CNS. Neurosci. Ther.* 2021; 27 (3): 308–319.
56. Sharma S.K., Chorell E., Steneberg P., et al. Insulin-degrading enzyme prevents  $\alpha$ -synuclein fibril formation in a nonproteolytical manner. *Sci. Rep.* 2015; 5: 12531.
57. Cereda E., Barichella M., Cassani E., et al. Clinical features of Parkinson disease when onset of diabetes came first: a case-control study. *Neurology.* 2012; 78 (19): 1507–1511.
58. Chan H., Cheung Y., Chau D., et al. Metabolic syndrome: its link with motor function of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2017; 32 (Suppl. 2). Abstr. 522 // <https://doi.org/10.1002/mds.27087>.
59. Zittel S., Uyar M., Lezius S., et al. HbA1c and motor outcome in Parkinson's disease in the Mark-PD study. *Mov. Disord.* 2021; 36 (8): 1991–1992.
60. Kotagal V., Albin R., Müller M., et al. Diabetes is associated with postural instability and gait difficulty in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19 (5): 522–526.





61. Sharma T, Kaur D, Grewal A, Singh T. Therapies modulating insulin resistance in Parkinson's disease: a cross talk. *Neurosci. Lett.* 2021; 749: 135754.
62. Meléndez-Flores J.D., Castillo-Torres S.A., Cerda-Contreras C., et al. Características clínicas del síndrome metabólico en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Rev. Neurol.* 2021; 72 (1): 9–15.
63. Chohan H, Senkevich K, Patel R, et al. Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression. *Mov. Disord.* 2021; 36 (6): 1420–1429.
64. Ashraghi M.R., Pagano G., Polychronis S., et al. Parkinson's disease, diabetes and cognitive impairment. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2016; 10 (1): 11–21.
65. Bergantin L.B. A link between brain insulin resistance and cognitive dysfunctions: targeting  $Ca^{2+}$ /cAMP signalling. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 2020; 20 (2): 103–109.
66. Willmann C., Brockmann K., Wagner R., et al. Insulin sensitivity predicts cognitive decline in individuals with prediabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2020; 8 (2): e001741.
67. Yoo H, Chung S, Lee P, et al. The influence of body mass index at diagnosis on cognitive decline in Parkinson's disease. *J. Clin. Neurol.* 2019; 15 (4): 517.
68. Kim H, Oh E, Lee J, et al. Relationship between changes of body mass index (BMI) and cognitive decline in Parkinson's disease (PD). *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2012; 55 (1): 70–72.
69. Lorefalt B, Ganowiak W, Palhagen S, et al. Factors of importance for weight loss in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 2004; 110 (3): 180–187.
70. Wills A, Li R, Pérez A, et al. Predictors of weight loss in early treated Parkinson's disease from the NET-PD LS-1 cohort. *J. Neurol.* 2017; 264 (8): 1746–1753.
71. Yang L, Wang H, Liu L, Xie A. The role of insulin/IGF-1/PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  signaling in Parkinson's disease dementia. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 73.
72. Roh J, Lee S, Yoon J. Metabolic syndrome and Parkinson's disease incidence: a nationwide study using propensity score matching. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2021; 19 (1): 1–7.
73. Nam G, Kim S, Han K, et al. Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease: a nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2018; 15 (8): e1002640.
74. Sääksjärvi K, Knekt P, Männistö S, et al. Prospective study on the components of metabolic syndrome and the incidence of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21 (10): 1148–1155.
75. Maraki M.I., Yannakoulia M., Stamelou M., et al. Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2019; 34 (1): 48–57.
76. Cassani E, Barichella M., Ferri V, et al. Dietary habits in Parkinson's disease: adherence to mediterranean diet. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017; 42: 40–46.
77. Fisher B.E., Wu A.D., Salem G.J., et al. The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2008; 89 (7): 1221–1229.
78. Hölscher C. First clinical data of the neuroprotective effects of nasal insulin application in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014; 10 (Suppl. 1): S33–S37.
79. Hölscher C. Insulin signaling impairment in the brain as a risk factor in Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2019; 11: 88.
80. Yu Y.W., Hsueh S.C., Lai J.H., et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide mitigates 6-OHDA-induced behavioral impairments in Parkinsonian rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (4): 1153.
81. Vaccari C., Grotto D., Pereira T, et al. GLP-1 and GIP receptor agonists in the treatment of Parkinson's disease: translational systematic review and meta-analysis protocol of clinical and preclinical studies. *PLoS One.* 2021; 16 (8): e0255726.
82. Zhou M., Chen S., Peng P, et al. Dulaglutide ameliorates STZ induced AD-like impairment of learning and memory ability by modulating hyperphosphorylation of tau and NFs through GSK3 $\beta$ . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 511 (1): 154–160.
83. Wadden T.A., Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int. J. Obes. (Lond).* 2013; 37 (11): 1443–1451.
84. Hamilton A., Hölscher C. Receptors for the incretin glucagon-like peptide-1 are expressed on neurons in the central nervous system. *Neuroreport.* 2009; 20 (13): 1161–1166.
85. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007; 132 (6): 2131–2157.
86. Zhang L., Li L., Hölscher C. Semaglutide is neuroprotective and reduces  $\alpha$ -synuclein levels in the chronic mptp mouse model of Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2019; 9 (1): 157–171.
87. Grieco M., Giorgi A., Gentile M., et al. Glucagon-like peptide-1: a focus on neurodegenerative diseases. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 1112.
88. Liu W., Jalewa J., Sharma M., et al. Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2015; 303: 42–50.
89. Aviles-Olmos I., Dickson J, Kefalopoulou Z., et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (6): 2730–2736.
90. Aviles-Olmos I., Dickson J, Kefalopoulou Z., et al. Motor and cognitive advantages persist 12 months after exenatide exposure in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2014; 4 (3): 337–344.
91. Athauda D., Maclagan K, Skene S, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 390 (10103): 1664–1675.
92. Zhu Y., Pu J., Chen Y., Zhang B. Decreased risk of Parkinson's disease in diabetic patients with thiazolidinediones therapy: an exploratory meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14 (10): e0224236.



93. Brakedal B, Flønes I, Reiter S.F, et al. Glitazone use associated with reduced risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2017; 32 (11): 1594–1599.
94. Wu H.F, Kao L.T, Shih J.H., et al. Pioglitazone use and Parkinson's disease: a retrospective cohort study in Taiwan. *BMJ Open.* 2018; 8 (8): e023302.
95. Saunders A., Burns D., Gottschalk W. Reassessment of pioglitazone for Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 666958.
96. NINDS Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) FS-ZONE Investigators. Pioglitazone in early Parkinson's disease: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14 (8): 795–803.
97. Valencia W, Palacio A, Tamariz L, Florez H. Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control. *Diabetologia.* 2017; 60 (9): 1630–1638.
98. Łabuzek K., Suchy D., Gabryel B., et al. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62 (5): 956–965.
99. Shi Q, Liu S., Fonseca V., et al. Effect of metformin on neurodegenerative disease among elderly adult US veterans with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open.* 2019; 9 (7): e024954.
100. Sportelli C., Urso D., Jenner P., Chaudhuri K. Metformin as a potential neuroprotective agent in prodromal Parkinson's disease – viewpoint. *Front. Neurol.* 2020; 11: 556.
101. Aroda V., Edelstein S., Goldberg R., et al. Long-term metformin use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (4): 1754–1761.
102. Christine C.W., Auinger P., Saleh N., et al. Relationship of cerebrospinal fluid vitamin B<sub>12</sub> status markers with Parkinson's disease progression. *Mov. Disord.* 2020; 35 (8): 1466–1471.
103. Hunter K., Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 33.
104. Yuan Z., Li D., Feng P., et al. A novel GLP-1/GIP dual agonist is more effective than liraglutide in reducing inflammation and enhancing GDNF release in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 812: 82–90.
105. Finan B., Ma T., Ottaway N., et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (209): 209ra151.
106. Ji C., Xue G., Lijun C., et al. A novel dual GLP-1 and GIP receptor agonist is neuroprotective in the MPTP mouse model of Parkinson's disease by increasing expression of BDNF. *Brain Res.* 2016; 1634: 1–11.
107. Shi L., Zhang Z., Li L., Hölscher C. A novel dual GLP-1/GIP receptor agonist alleviates cognitive decline by re-sensitizing insulin signaling in the Alzheimer icv. STZ rat model. *Behav. Brain Res.* 2017; 327: 65–74.
108. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor  $\beta$ -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr. Diabetes.* 2015; 5 (7): e169.
109. Белоус А.С., Покровская Т.Г., Покровский М.В. и др. Изучение кардиопротективных эффектов смеси гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота (eNOS) C12, C30, C200 при экспериментальном моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида. Тезисы докладов XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2007.
110. Petrova N.V., Tarasov S.A., Epstein O.L., et al. Highly diluted antibodies to eNOS restore endothelium function in aortic rings from hypertensive rats. *Dose Response.* 2022; 20 (2): 15593258221099281.
111. Mkrtumyan A., Ametov A., Demidova T., et al. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (5): 1390.

## The Relationship Between Parkinson's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

A.Yu. Troshneva, O.S. Levin, MD, PhD, Prof., A.S. Ametov, MD, PhD, Prof.

*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*

Contact person: Anna Yu. Troshneva, troshneva@yandex.ru

*In recent years, an emerging body of evidence has forged links between Parkinson's disease and type 2 diabetes mellitus. Type 2 diabetes mellitus is associated with an increased risk for developing and faster progression of Parkinson's disease, correlates with the severity of motor and cognitive deficits in this group of patients.*

*One of the key links in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus is insulin resistance. There is growing evidence that a process similar to peripheral insulin resistance occurs in the brain tissue of patients with Parkinson's disease. Today, there are no available effective disease modifying treatments for Parkinson's disease. The use of antidiabetic drugs as neuroprotective agents opens up the possibility of developing a new strategy for targeted therapy that modifies the course of Parkinson's disease.*

*This review examines the epidemiological, clinical, and pathophysiological aspects of the relationship between insulin resistance and Parkinson's disease, as well as potential ways of repurposing antidiabetic therapy for the treatment of Parkinson's disease.*

**Key words:** Parkinson's disease, diabetes mellitus, insulin resistance, neurodegeneration