

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Επίδραση της παχυσαρκίας στις νόσους Alzheimer και Parkinson και το δυναμικό αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών ενώσεων

Οι νόσοι Alzheimer (AD) και Parkinson (ΝΠ) αποτελούν τις πλέον διαδεδομένες νευροεκφυλιστικές νόσους, επηρεάζοντας την καθημερινότητα και την εκτέλεση βασικών λειτουργικών δραστηριοτήτων πολλών εκατομμυρίων ανθρώπων παγκοσμίως. Οι δύο νόσοι φαίνεται να μοιράζονται κοινά φλεγμονώδη και οξειδωτικά μονοπάτια, τα οποία φέρουν κοινά στοιχεία και με την παχυσαρκία, μια καλά διευκρινισμένη φλεγμονώδη πάθηση, που εμπλέκει το περιφερικό αλλά και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Επίσης, πολλές διατροφικά προερχόμενες ενώσεις και ουσίες με αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικό δυναμικό, που δείχνουν να επεμβαίνουν στην παχυσαρκία, φαίνεται να έχουν έρεισμα εμπλοκής στην AD και ΝΠ, ενώ οι προερχόμενες από τον λιπώδη ιστό αδιποκίνες φαίνεται να επιδρούν στην προαγωγή τους. Στην παρούσα μελέτη θα γίνει προσπάθεια περιγραφής των μονοπατιών που διασυνδέουν την παχυσαρκία με τις νόσους αυτές σε επίπεδο μηχανισμών και εκκρινόμενων αδιποκινών, ενώ θα αναλυθούν και παραδείγματα αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών φυσικών ενώσεων και φαρμάκων με δυναμικό επί των εν λόγω παθήσεων. Συμπερασματικά, διαφαίνεται ισχυρή συσχέτιση των νευροεκφυλιστικών νόσων με την προερχόμενη από την παχυσαρκία χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό stress, ενώ βιοδραστικά μόρια έναντι των εν λόγω καταστάσεων όπως η κουρκουμίνη, η ρεσβερατρόλη και το λιποϊκό οξύ, καθώς και ενεργοποιητές συστημάτων όπως του Nrf2 και του PPAR-γ, καθώς και αναστολείς του TNF-α και γνωστά μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, θα μπορούσαν να έχουν θέση στην αντιμετώπιση των σχετικών νόσων.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Alzheimer (AD) είναι η πλέον συχνή προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος.<sup>1</sup> Αποτελεί τη συχνότερη αιτία άνοιας σε άτομα ηλικίας >65 ετών, αντιπροσωπεύοντας τα δύο τρίτα τουλάχιστον των περιπτώσεων αυτών.<sup>2</sup> Η AD σχετίζεται κυρίως με μείωση της μνήμης και της γνωστικής λειτουργίας<sup>3</sup> και, τελικά, επηρεάζει την ικανότητα ενός ατόμου να εκτελεί βασικές καθημερινές δραστηριότητες.<sup>4</sup> Η νόσος του Parkinson (ΝΠ) είναι επίσης μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή της μέλαινας ουσίας (substantia nigra) και χαρακτηρίζεται αφ' ενός από την προοδευτική απώλεια της ικανότητας των νευρικών κυττάρων να παράγουν την ντοπαμίνη<sup>5</sup> και αφ' ετέρου από τη συσσώρευση σωματίων Lewy εντός των νευρώνων, τα οποία περιέχουν άλφα-συνουκλεΐνη (α-syn), νευροϊνίδια και ουβικουτίνη.<sup>6</sup> Η ΝΠ είναι η πιο συχνή διαταραχή της κίνησης του σώματος

και η δεύτερη σε συχνότητα νευροεκφυλιστική νόσος μετά την AD, προσβάλλοντας το 1–3% των ατόμων ηλικίας >65 ετών.<sup>7</sup> Τα συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν τρόμο, βραδυκίνηση, μυϊκή ακαμψία, κακή στάση σώματος και διαταραχές ισορροπίας.<sup>7</sup> Και οι δύο νόσοι φαίνεται να έχουν κοινά στοιχεία φλεγμονής και οξειδώσεων με την παχυσαρκία, ενεργοποιώντας παραπλήσια μονοπάτια και σηματοδοτικούς άξονες,<sup>8</sup> ενώ θεραπευτικές προσεγγίσεις και υπό μελέτη τρόποι αντιμετώπισης της παχυσαρκίας δείχνουν να μοιράζονται κοινό έδαφος με φαρμακευτικές και διατροφικές ουσίες που φαίνεται να αναχαιτίζουν την επιδείνωση της άνοιας.<sup>9</sup> Έχοντας υπό όψιν αυτά, στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει προσπάθεια ανάλυσης των μηχανισμών (κυρίως φλεγμονωδών και οξειδωτικών) συσχέτισης της παχυσαρκίας με την AD και τη ΝΠ, καθώς και περιγραφή του δυναμικού που έχουν στις εν λόγω νευροεκφυλιστικές καταστάσεις αντιφλεγμονώδεις και

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2026, 43(3):304–314  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2026, 43(3):304–314

Φ.Ν. Βάρρα,<sup>1,2</sup>  
Μ. Βάρρας,<sup>3</sup>  
Π. Θεοδόσης-Νόμπελος<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος  
<sup>2</sup>Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη  
<sup>3</sup>Τέταρτο Μαιευτικό-Γυναικολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο-Μαιευτήριο «Ελενα Βενιζέλου», Αθήνα

Effect of obesity on Alzheimer's and Parkinson's diseases and the potential of anti-inflammatory and antioxidant compounds

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αντιοξειδωτικά  
Αντιφλεγμονώδεις ενώσεις  
Νόσος Alzheimer  
Νόσος του Parkinson  
Παχυσαρκία

Υποβλήθηκε 10.3.2025  
Εγκρίθηκε 17.4.2025

αντιοξειδωτικές ουσίες οι οποίες εμπλέκονται και στην αναχαίτιση των συννοσηροτήτων της παχυσαρκίας.

## 2. ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Πολλά στοιχεία καταδεικνύουν ότι η παχυσαρκία και ο διαβήτης σε συνδυασμό με τη γήρανση του ατόμου μπορεί να συμβάλλουν στην ευαισθησία του ανθρώπου στην εμφάνιση AD.<sup>10</sup> Τα τελευταία 15 έτη έχει συσχετιστεί η παχυσαρκία με τον κίνδυνο για AD.<sup>11</sup> Η αύξηση του λιπώδους ιστού θα μπορούσε να προάγει τη μείωση της ροής του αίματος στον εγκέφαλο, οδηγώντας σε αγγειακό τραυματισμό.<sup>12</sup> Στην παχυσαρκία, τα εγκεφαλικά αγγεία δεν περιβάλλονται από λιπώδη ιστό. Συνεπώς, τα αποτελέσματα της παχυσαρκίας στα εγκεφαλικά αγγεία προκαλούνται κυρίως με αλλαγές στην αρτηριακή πίεση, στη νευρώση και στους συστηματικά κυκλοφορούντες παράγοντες.<sup>13</sup> Οι πλέον ευαίσθητες περιοχές του εγκεφάλου είναι οι νευρώνες που βρίσκονται στις περιοχές του ιππόκαμπου,<sup>14</sup> τα τμήματα του κερκοφόρου πυρήνα,<sup>15</sup> της παρεγκεφαλίδας<sup>16</sup> και των στιβάδων III, V, VI του νεοφλοιού.<sup>17</sup> Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί τη γλυκόζη για κατανάλωση ενέργειας. Στην AD υπάρχει αισθητή μείωση του μεταβολισμού γλυκόζης, πιθανόν λόγω οξειδωτικής βλάβης των ενζύμων που εμπλέκονται στη γλυκόλυση, στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA) και στη βιοσύνθεση του ATP (αδενινο-τριφωσφορικού νουκλεοτιδίου).<sup>18</sup> Επίσης, η χρόνια υποξία του εγκεφάλου είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την AD και την απώλεια μνήμης.<sup>19</sup> Η ινσουλίνη συνιστά τον πρωταρχικό διαμεσολαβητή της μεταβολικής ομοιόστασης, η οποία διαταράσσεται στην παχυσαρκία και αυτή η διαταραχή οδηγεί στη συσσώρευση του αμυλοειδούς β και στον σχηματισμό νευροϊνιδιακών δεσμών.<sup>20</sup> Η παχυσαρκία συνδέεται με λειτουργικές και μορφολογικές αλλοιώσεις στα μιτοχόνδρια του εγκεφάλου, οι οποίες οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη και σε μειωμένη μνήμη.<sup>21</sup> Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία που προκαλείται από την παχυσαρκία σχετίζεται με την AD.<sup>21</sup> Η υπεργλυκαιμία και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τη γήρανση προκαλούν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία.<sup>22</sup> Παράγοντες που επίσης σχετίζονται με τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία στην AD είναι η μειωμένη βιογένεση των μιτοχονδρίων, η αύξηση των δραστικών μορφών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS), η αυξημένη απόπτωση, η μειωμένη παραγωγή ATP και η αυξημένη σχάση σε συνδυασμό με μειωμένη σύντηξη των μιτοχονδρίων.<sup>23</sup> Έτσι, η παχυσαρκία μπορεί να προάγει την εμφάνιση της AD μέσω των μιτοχονδριακών λειτουργιών που παρεμποδίζονται.<sup>21</sup> Επί πλέον, η νευροφλεγμονή θα μπορούσε να προκληθεί από μια ανισορροπία στη μικρο-

χλωρίδα του εντέρου λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη και σάκχαρα δίαιτας, η οποία θα ήταν δυνατόν να προκαλέσει αλλαγή στη διασύνδεση του «άξονα εντέρου-μικροβιώματος-εγκεφάλου».<sup>12</sup>

### 2.1. Αδικοκίνες στη νόσο Alzheimer

Η χρόνια περιφερική φλεγμονή που προκαλείται από την απελευθέρωση αδικοκινών, όπως η λεπτίνη, και άλλων κυτταροκινών στην παχυσαρκία μπορεί να επεκταθεί στον εγκέφαλο. Η επακόλουθη νευροφλεγμονή συνδέεται με μείωση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου, οδηγώντας σε βλάβη των νευρωνικών συνδέσεων.<sup>24</sup>

**2.1.1. Λεπτίνη.** Η λεπτίνη είναι αυξημένη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στον ιππόκαμπο ασθενών με AD, ενώ το mRNA του υποδοχέα λεπτίνης (LepR) μειώνεται στους εκφυλισμένους νευρώνες και αυτό θα μπορούσε να υποδηλώνει νευρωνική αντίσταση στη λεπτίνη στην AD.<sup>25</sup> Σε άλλη μελέτη δεν διαπιστώθηκαν αλλαγές στη συγκέντρωση της λεπτίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), ωστόσο ο LepR βρέθηκε επίσης μειωμένος στους εγκεφάλους ασθενών με AD, επιβεβαιώνοντας ενδεχομένως την εμφάνιση αντίστασης στη λεπτίνη.<sup>21</sup> Η μειωμένη έκφραση του LepR σε σχέση με την ηλικία έχει διαπιστωθεί και σε ζωικά μοντέλα της AD.<sup>27</sup> Η αντίσταση στη λεπτίνη του εγκεφάλου προτείνεται ως μέρος της νευροεκφυλιστικής διαδικασίας. Η λεπτίνη έχει τόσο νευροτροφικές όσο και νευροπροστατευτικές ιδιότητες. Επομένως, τα ελλείμματα σηματοδότησης της λεπτίνης μπορεί να οδηγήσουν σε ευαισθησία σε νευροτοξικές καταστάσεις που σχετίζονται με την AD. Επιπρόσθετα, η λεπτίνη ενδέχεται να τροποποιήσει τα επίπεδα του πεπτιδίου Αβ, περιορίζοντας την παραγωγή του στους νευρώνες μέσω της μείωσης της δραστηριότητας της β-σεκρετάσης. Η λεπτίνη ενισχύει την απομάκρυνση του πεπτιδίου Αβ, προάγοντας την αποικοδόμησή του και ενεργοποιώντας το ένζυμο αποικοδόμησης της ινσουλίνης.<sup>12</sup> Τα υπερτροφικά λιποκύτταρα χαρακτηρίζονται από αύξηση της έκφρασης και της έκκρισης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών που έχουν επιπτώσεις στην περιφέρεια και στον εγκέφαλο. Επί πλέον, αρκετές αδικοκίνες, και ειδικότερα οι ιντερλευκίνες, σχετίζονται με τις φλεγμονώδεις διεργασίες που εμπλέκονται στην AD. Βασικοί παράγοντες της αντίστασης στη λεπτίνη είναι οι πρωτεΐνες SOCS3 (καταστολέας σηματοδότησης κυτταροκίνης 3), PTP1B (πρωτεϊνική φωσφατάση τυροσίνης 1B) και TCPTP (πρωτεϊνική φωσφατάση τυροσίνης των T-λεμφοκυττάρων), η σηματοδότηση των οποίων σχετίζεται με τη φλεγμονή και θα μπορούσε να επιδεινωθεί στην AD. Ποντίκια με νευρωνική ανεπάρκεια SOCS3 ή PTP1B έχουν βελτιωμένη ευαισθησία στη λεπτίνη και στην ινσουλίνη, ενώ είναι ανθεκτικά στις αυξήσεις του σωματικού βάρους.<sup>24</sup>

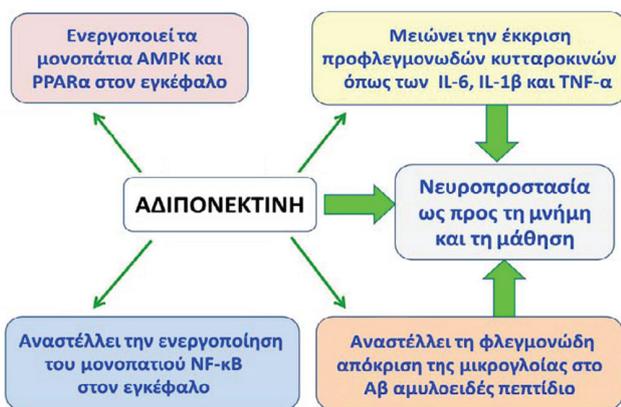
**2.1.2. Αδιπονεκτίνη.** Σε ηλικιωμένα ποντίκια με έλλειψη αδιπονεκτίνης (adiponectin-knockout mice) έχει βρεθεί ότι η χρόνια απουσία αδιπονεκτίνης στον εγκέφαλο σχετίζεται με άγχος και διαταραχές μνήμης και μάθησης. Ακόμη, τα ηλικιωμένα ποντίκια εμφάνισαν στον εγκέφαλο εξωκυτταρική εναπόθεση β-αμυλοειδούς (Αβ), υπερφωσφορυλίωση των πρωτεϊνών ΤΑΥ, μικρογλοΐωση και αστρογλοΐωση με αυξημένη έκφραση της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), αυξημένη απόπτωση νευρώνων και μειωμένα επίπεδα συναπτικών πρωτεϊνών.<sup>28</sup> Επίσης, παρατηρήθηκε ότι στον εγκεφαλικό ιστό ποντικών με AD υπήρχαν μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης.<sup>28</sup> Η δράση της αδιπονεκτίνης είναι νευροπροστατευτική, μέσω μείωσης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον εγκέφαλο (IL-6 και TNF-α), μέσω των μονοπατιών της ενεργοποιημένης από αδενινο-μονοφωσφορικό νουκλεοτίδιο πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK) και των υποδοχών α που ενεργοποιούνται από παράγοντες οι οποίοι επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωματίων (PPARα).<sup>29</sup> Επί πλέον, βρέθηκε ότι η αδιπονεκτίνη αναστέλλει τη φλεγμονώδη απόκριση της μικρογλοΐας στο Αβ αμυλοειδές πεπτιδίον δια της σηματοδότησης του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NF-κΒ) μέσω του συστήματος adipor1-AMPK-NF-κΒ.<sup>30</sup> Στην εικόνα 1 απεικονίζονται σχηματικά οι νευροπροστατευτικές δράσεις της αδιπονεκτίνης κατά της AD.

**2.1.3. Απελίνη.** Σε μοντέλο αρουραίων με πειραματική πρόκληση AD (μέσω ενδοεγκεφαλικής έγχυσης στρεπτοζοτοκίνης) έχει βρεθεί ότι οι ενδοεγκεφαλικές ενέσεις απελίνης βελτίωσαν σημαντικά τον φαινότυπο της προκαλούμενης από στρεπτοζοτοκίνη AD.<sup>31</sup> Συγκεκριμένα, η χορήγηση απελίνης ανέστειλε την ενεργοποίηση της μικρογλοΐας και των

αστροκυττάρων, μείωσε την έκκριση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1β και TNF-α και ρύθμισε προς τα επάνω το μονοπάτι του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο και της σχετιζόμενης με την τροπομοσίση κινάσης (BDNF/TrkB) (εικ. 2).<sup>31</sup> Επίσης, δείχθηκε ότι η ενδογενής απελίνη αυξάνει τον ρυθμό πυροδότησης των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας, ενώ και η εξωγενής χορήγησή της βρέθηκε ότι ασκεί διεγερτικές επιδράσεις σε αυτούς.<sup>32</sup> Από τα παραπάνω προκύπτει ότι οι αδιποκίνες θα μπορούσαν να αποτελέσουν ενδεχομένως χρήσιμο παράγοντα περαιτέρω μελέτης στη θεραπεία της AD, καθώς και ο συσχετισμός του λιπώδους ιστού και των ορμονολογικών χαρακτηριστικών του με το νευρικό σύστημα και μάλιστα με την εξέλιξη της AD.

## 2.2. Φυσικές αντιοξειδωτικές ενώσεις στην αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer

**2.2.1. Κουρκουμίνη.** Η κουρκουμίνη έχει ένα ευρύ φάσμα ευεργετικών ιδιοτήτων, όπως αντιοξειδωτικές με αναστολή της παραγωγής των ROS, αντιφλεγμονώδεις και νευροπροστατευτικές.<sup>33</sup> Σε μοντέλα ποντικών με AD βρέθηκε ότι η κουρκουμίνη αποκαθιστά τα επίπεδα της γλουταθειόνης στον εγκέφαλο και μειώνει τις οξειδωμένες πρωτεΐνες.<sup>34</sup> Επίσης, εμφανίζει και συνδυαστικές δράσεις σε συγχρόνηση με άλλα βιομόρια, όπως η βερβερίνη, όπου σε διαγονιδιακό μοντέλο ποντικών με AD βρέθηκαν σημαντικές συνεργιστικές επιδράσεις στη μείωση της παραγωγής των διαλυτών βήτα-πεπτιδίων αμυλοειδούς (Αβ), αλλά και των φλεγμονωδών αποκρίσεων και του οξειδωτικού stress στον φλοιό και στον ιππόκαμπο.<sup>35</sup> Όμως, η εφαρμογή της κουρκουμίνης στην κλινική πράξη εμφανίζει περιορισμούς λόγω της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητάς της στον εγκέφαλο



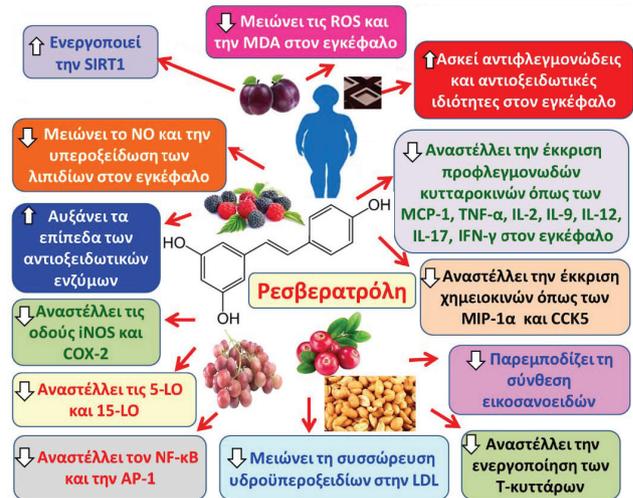
**Εικόνα 1.** Νευροπροστατευτική δράση της αδιπονεκτίνης κατά της νόσου Alzheimer. AMPK: Αδενινο-μονοφωσφορικό νουκλεοτίδιο, PPARα: Υποδοχείς α που ενεργοποιούνται από παράγοντες οι οποίοι επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωματίων, TNF-α: Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α, IL-6: Ιντερλευκίνη-6), NF-κΒ: Σηματοδότηση του πυρηνικού παράγοντα κΒ, Αβ: β-αμυλοειδές.



**Εικόνα 2.** Νευροπροστατευτικές δράσεις της απελίνης έναντι των νευροεκφυλιστικών ασθενειών. TNF-α: Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α, BDNF/TrkB: Το μονοπάτι του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο και της σχετιζόμενης με την τροπομοσίση κινάσης.

και της δυσχέρειας διέλευσης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ). Για τον λόγο αυτόν ο σχεδιασμός τεχνολογικά εξελιγμένων μορφών αποδέσμευσής της, όπως μέσω νανοσωματιδίων, παρέχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς το φαρμακοκινητικό τους προφίλ και την επιλεκτικότητα του στόχου.<sup>36</sup>

**2.2.2. Ρεσβερατρόλη.** Η ρεσβερατρόλη (3,5,4'-τριδροξυ-στυλβένιο) επιδεικνύει μια σειρά από δράσεις, όπως νευροπροστατευτικές, καρδιοπροστατευτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές, αγγειοχαλαρωτικές, φυτοοιστρογονικές και αντιγηραντικές.<sup>37</sup> Η αντιφλεγμονώδης δράση της οφείλεται (α) στην αναστολή της σύνθεσης και απελευθέρωσης προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της μονοκυτταρικής χημειοελκυστικής πρωτεΐνης-1 (MCP-1), της IFN- $\gamma$ , της IL-2, της IL-9, της IL-12, της IL-17 και του TNF- $\alpha$ , καθώς και χημειοκινών, όπως της φλεγμονώδους πρωτεΐνης των μακροφάγων του ανθρώπου τύπου 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) και της χημειοκίνης CCL5 (πρόσδεμα χημειοκίνης 5, μοτίβο CC),<sup>38</sup> (β) της παρεμπόδισης της σύνθεσης των εικοσανοειδών, τα οποία είναι μεσολαβητές της φλεγμονής και της αγγειογένεσης,<sup>39</sup> (γ) της αναστολής της ενεργοποίησης των T ανοσοκυττάρων, με αποτέλεσμα την αποτροπή της αυτοάνοσης εξέλιξης διαφόρων νοσημάτων,<sup>40</sup> (δ) της αναστολής των οδών της επαγωγίσιμης συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) και της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2)<sup>41</sup> και (ε) της αναστολής του πυρηνικού παράγοντα κB (NF-κB) ή της ενεργοποιητικής πρωτεΐνης-1 (AP-1).<sup>38</sup> Επίσης, έχει βρεθεί ότι αναστέλλει και τις 5-λιποξυγενάση (5-LO) και 15-LO στα ουδετερόφιλα (εικ. 3).<sup>42</sup> Ακόμη, η ρεσβερατρόλη μειώνει την επαγόμενη από τη σιδηρομυσοφαιρίνη συσσώρευση των υδροϋπεροξειδίων στη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL)<sup>42</sup> και τις τροποποιήσεις της LDL που προκαλούνται από τα υπεροξυνιτρώδη,<sup>43</sup> ενώ ενεργοποιεί και τη σιρτουΐνη-1 (SIRT1), επιδεικνύοντας έτσι αντιοξειδωτικές δράσεις και αποτρέποντας τον εκφυλισμό των νευραξόνων.<sup>44</sup> Άλλες αντιοξειδωτικές δράσεις της ρεσβερατρόλης περιλαμβάνουν τη μείωση των επιπέδων της μηλονοδιαλδεϋδης και των νιτρωδών με ταυτόχρονη μείωση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων,<sup>45</sup> και την αύξηση των επιπέδων των ενδοκυτταρικών αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως της υπεροξειδάσης γλουταθειόνης (Gpx), της οξυγενάσης της αίμης-1 (HO-1), των δισμουτασών υπεροξειδίου (SOD) και της καταλάσης (CAT).<sup>45</sup> Η ρεσβερατρόλη αποτρέπει τη διαταραχή της μιτοχονδριακής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την ελάττωση της παραγωγής των ROS στον εγκέφαλο,<sup>46</sup> μειώνοντας και την αμυλοειδογόνο διάσπαση της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (amyloid precursor protein, APP), ενισχύοντας την κάθαρση και μειώνοντας τη συσσώρευση των Αβ.<sup>47</sup> Ακόμη, η ρεσβερατρόλη έχει επιδείξει νευροπροστατευτική δράση στους νευρώνες από την προκαλούμενη από τα Αβ



**Εικόνα 3.** Νευροπροστατευτικές δράσεις της ρεσβερατρόλης στον εγκέφαλο έναντι της νόσου Alzheimer. SIRT1: Σιρτουΐνη-1, ROS: Δραστικές μορφές οξυγόνου, NO: Μονοξείδιο του αζώτου, iNOS: Επαγωγίσιμη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου, COX-2: Κυκλοοξυγενάση-2, 5-LO: 5-λιποξυγενάση, 15-LO: 15-λιποξυγενάση, NF-κB: Πυρηνικός παράγοντας κB, AP-1: Ενεργοποιητική πρωτεΐνη-1, MCP-1: Μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1, TNF- $\alpha$ : Παράγοντας νέκρωσης όγκων- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ : Ιντερφερόνη  $\gamma$ , MIP-1 $\alpha$ : Φλεγμονώδης πρωτεΐνη των μακροφάγων του ανθρώπου τύπου 1 $\alpha$ , CCK5: Πρόσδεμα χημειοκίνης 5, μοτίβο CC.

τοξικότητα *in vitro*.<sup>48</sup> Αντίστοιχα, οι Zeini et al σε πειραματικό μοντέλο ποντικών χρόνιας νευροφλεγμονής που προκλήθηκε από χορήγηση λιποπολυσακχαρίτη (LPS) βρήκαν ότι η ρεσβερατρόλη προστάτευσε και από τη γνωστική εξασθένηση και κατέστειλε προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες στον ιππόκαμπο (IL-6, IL-1 $\beta$ , NF-κB), περιορίζοντας την απώλεια της μνήμης.<sup>49</sup>

**2.2.3. Άλφα-λιποϊκό οξύ.** Το άλφα-λιποϊκό οξύ βρίσκεται στα μιτοχόνδρια, όπου χρησιμοποιείται ως βασικό συστατικό για τη δραστηριότητα πολλών μιτοχονδριακών ενζυμικών συμπλοκών, διαδραματίζοντας βασικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας.<sup>37</sup> Το  $\alpha$ -λιποϊκό οξύ μπορεί να αναγεννήσει αντιοξειδωτικά ένζυμα και χαμηλού μοριακού βάρους αντιοξειδωτικές ενώσεις, να επιδιορθώσει τις οξειδωμένες πρωτεΐνες και να απομακρύνει τις δραστικές μορφές οξυγόνου.<sup>45</sup> Επίσης, το λιποϊκό οξύ μπορεί να συμπλοκοποιήσει μέταλλα μεταβατικά, όπως Fe<sup>2+</sup> και Cu<sup>2+</sup>, περιορίζοντας την υπεροξειδωσής των λιπιδίων και την παραγωγή ROS και αυξάνοντας τα επίπεδα της αναχθείσας γλουταθειόνης.<sup>50</sup> Το λιποϊκό οξύ επάγει τον μεταγραφικό παράγοντα που σχετίζεται με το ερυθροειδές 2 (Nrf2), ο οποίος ρυθμίζει πολλά αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως την υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), την καταλάση (CAT) και την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx).<sup>51</sup> Σε μυσ με AD που έλαβαν δίαιτα με άλφα-λιποϊκό οξύ διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της μάθησης και της διατήρησης μνήμης

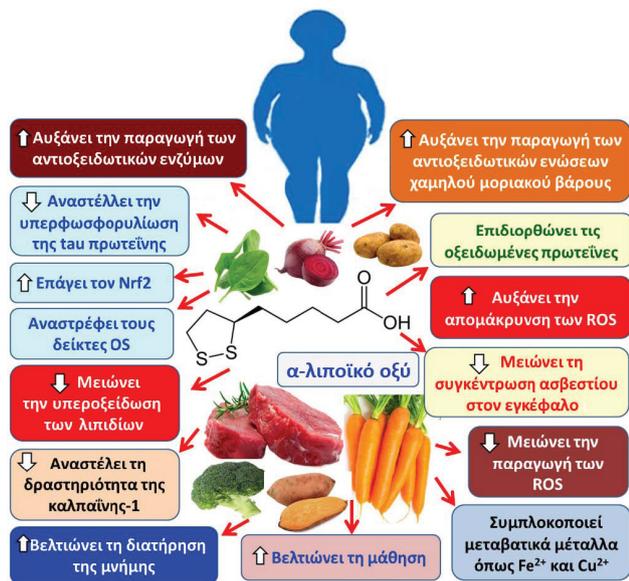
σε σχέση με την ομάδα ελέγχου,<sup>52</sup> ενώ οι Farr et al βρήκαν ότι το λιποϊκό οξύ βελτίωσε τη μνήμη και αντέστρεψε τους δείκτες οξειδωτικού stress σε εξαιρετικά ηλικιωμένα ποντίκια, αλλά παραδόξως με μείωση της διάρκειας ζωής τους.<sup>53</sup> Αντίστοιχα, σε πειραματικό μοντέλο διαγονιδιακών μυών με έκφραση της μεταλλαγμένης μορφής P301S της ανθρώπινης ταυ πρωτεΐνης βρέθηκε ότι συμπλήρωμα άλφα-λιποϊκού οξέος ανέστειλε αποτελεσματικά την υπερφωσφορυλίωση της ταυ πρωτεΐνης σε αρκετές θέσεις που σχετίζονταν με την AD (εικ. 4).<sup>54</sup> Επίσης, το άλφα-λιποϊκό οξύ ανέστειλε τη δραστηριότητα της καλπαΐνης-1 και μείωσε την περιεκτικότητα ασβεστίου στον εγκεφαλικό ιστό,<sup>54</sup> ενώ το πλεονέκτημά της να διέρχεται τον ΑΕΦ, η ικανότητά της να βελτιώνει τη λειτουργία του καρδιαγγειακού καθώς και η ισχυρή αντιοξειδωτική της δράση την καθιστούν ένα υποσχόμενο μόριο.<sup>55</sup>

### 3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ PARKINSON ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Στους παράγοντες που εμπλέκονται στην εκφύλιση του ντοπαμινεργικού συστήματος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και στην εμφάνιση της ΝΠ περιλαμβάνονται η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία,<sup>56</sup> το οξειδωτικό stress,<sup>57</sup> η νευροφλεγμονή,<sup>58</sup> η τοξικότητα εκ διεγέρσεων (excitotoxicity)<sup>59</sup> και η εναπόθεση σιδήρου.<sup>60</sup> Οι αντίστοιχοι παράγοντες έχει δείχθει να επιδρούν και στην προαγωγή των αρνητικών επιπτώσεων της παχυσαρκίας και στις

περιλαμβανόμενες από αυτή συννοσηρότητες, όπως το μεταβολικό σύνδρομο και ο σακχαρώδης διαβήτης, με κοινό παρονομαστή την προαγωγή του οξειδωτικού stress, την ενεργειακή απορρύθμιση και την κυτταρική εκφύλιση.<sup>61,62</sup> Αντίστοιχα, κετογονική δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες και υψηλή σε λιπαρά, η οποία στηρίζεται στην επαγωγή των κετονών που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος και ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση,<sup>63</sup> θεωρείται ότι μπορεί να έχει ευεργετικές επιδράσεις στη ΝΠ, ενώ το ίδιο το κετονικό σώμα D-β-υδροξυβουτυρικό (DβΗΒ) δείχνει να βελτιώνει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων και να διεγείρει τη μιτοχονδριακή βιογένεση και τη μιτοφαγία,<sup>64</sup> αυξάνοντας την κυτταρική γλουταθειόνη (GSH) και μειώνοντας την ενδοκυτταρική παραγωγή ROS, αναστέλλοντας την απόπτωση και ενισχύοντας τη βιωσιμότητα των ντοπαμινεργικών νευρικών κυττάρων.<sup>65</sup>

Στον ορό του αίματος και στο ΕΝΥ ασθενών με ΝΠ έχουν ανιχνευτεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις κυτταροκίνες, όπως οι IL-2, IL-6, TNF-α, υποδηλώνοντας ότι η ΝΠ συνοδεύεται από φλεγμονώδεις αποκρίσεις τόσο στην περιφέρεια όσο και στο ΕΝΥ.<sup>66</sup> Επί πλέον, φαίνεται ότι η συσσώρευση α-syn στο ΚΝΣ ασθενών με ΝΠ ενεργοποιεί τα φλεγμονοσώματα και κυρίως το NLRP3 στη μικρογλοία της μέλαινας ουσίας του μεσεγκεφάλου, υποδηλώνοντας ότι το NLRP3 προάγει τη νευροφλεγμονή, με αποτέλεσμα την προοδευτική καταστροφή των ντοπαμινεργικών νευρώνων.<sup>67</sup> Σε παχυσαρκία, ο λιπώδης ιστός παράγει κυτταροκίνες και οξειδωτικούς παράγοντες που ρυθμίζουν προς τα άνω τη συστηματική φλεγμονή και προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη, επιταχύνοντας ενδεχομένως την εξέλιξη της ΝΠ.<sup>68</sup>



**Εικόνα 4.** Νευροπροστατευτικές δράσεις του άλφα λιποϊκού οξέος στον εγκέφαλο έναντι της νόσου Alzheimer. Nrf2: Μεταγραφικός παράγοντας που σχετίζεται με το ερυθροειδές 2, OS: Οξειδωτικό stress, ROS: Δραστικές μορφές οξυγόνου.

#### 3.1. Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Η μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων χρησιμοποιεί μια σειρά από αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων για τη δημιουργία κυτταρικής ενέργειας με παραγωγή ATP μέσω οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.<sup>69</sup> Συνέπεια της μεταφοράς ηλεκτρονίων είναι η ROS, ενώ η υπερβολική παραγωγή ROS λόγω μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σχετίζεται με βλάβη των νευρώνων και εμφάνιση της ΝΠ.<sup>70</sup> Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μπορεί να δημιουργηθεί από ανεπάρκεια του μιτοχονδριακού συμπλέγματος I και μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες απαραίτητες για τη μιτοχονδριακή ομοιόσταση, όπως είναι η άλφα-συνουκλεΐνη (α-syn), η παρκίνη (parkin), η πρωτεΐνη δεγλυκάση (DJ-1) και η κινάση 1, η οποία επάγεται από το ομόλογο της φωσφατάσης και της τενσίνης (PINK1).<sup>69</sup> Σε περιόδους αυξημένης παραγωγής ROS για διατήρηση της ομοιόστασης του εγκεφάλου θα πρέπει οι κατεστραμμένες πρωτεΐνες να αποβάλλονται με πρωτεόλυση και να συντίθε-

νται νέες προστατευτικές πρωτεΐνες.<sup>69</sup> Όμως, σε περίπτωση λανθασμένης αναδίπλωσης των πρωτεϊνών, όπως της  $\alpha$ -syn, αποτρέπεται το ξεδίπλωμά τους και δυσχεραίνεται η αποικοδόμησή τους από το σύστημα ουβικουιτίνης-πρωτεασώματος ή τη μιτοχονδριακή αυτοφαγία (μιτοφαγία) που εξαρτάται από τις πρωτεΐνες PINK1 και Parkin.<sup>69</sup> Επιπρόσθετα, επί ύπαρξης μεταλλάξεων των γονιδίων *PINK1* και *Parkin* παρεμποδίζεται η μιτοφαγία, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων, τα οποία έχουν απωλέσει την ικανότητά τους να εξαλείφουν τις οξειδωμένες πρωτεΐνες.<sup>71</sup> Ακόμη, η συσσώρευση της  $\alpha$ -syn στα μιτοχόνδρια συμβάλλει στη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων προκαλώντας ανεπάρκεια του μιτοχονδριακού συμπλέγματος I και ελαττωμένο δυναμικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ROS.<sup>72</sup> Η απώλεια της λειτουργίας της πρωτεΐνης DJ-1 λόγω ελλείψεων ή σημειακών μεταλλάξεων του γονιδίου *DJ-1* προκαλεί αυτοσωματική υπολειπόμενη ΝΠ.<sup>73</sup> Επίσης, η οξειδωμένη DJ-1 βρίσκεται στον εγκέφαλο ατόμων με ιδιοπαθή ΝΠ.<sup>73</sup> Στα υγιή άτομα, η πρωτεΐνη DJ-1 συνδέεται με υπομονάδες του μιτοχονδριακού συμπλέγματος I και ρυθμίζει τη δραστηριότητά του.<sup>74</sup> Ακόμη, η DJ-1 δρα ως αισθητήρας οξειδωτικού stress και ως αντιοξειδωτικό.<sup>75</sup> Η DJ-1 εκδηλώνει ιδιότητες πρωτεάσης και γλυοξαλάσης, προστατεύοντας τα μιτοχόνδρια από το οξειδωτικό stress.<sup>75</sup> Επιπρόσθετα, αυξάνει την έκφραση των δύο μιτοχονδριακών πρωτεϊνών αποσύνδεσης, UCP 4 και UCP5, οι οποίες μειώνουν το δυναμικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης, καταστέλλουν την παραγωγή των ROS, βελτιστοποιούν τις μιτοχονδριακές λειτουργίες και προστατεύουν την επιβίωση των νευρωνικών κυττάρων.<sup>75</sup>

### 3.2. Νευροφλεγμονή

Η απώλεια των νευρώνων στη ΝΠ σχετίζεται και με τη χρόνια νευροφλεγμονή.<sup>76</sup> Η χρόνια νευροφλεγμονή ελέγχεται κυρίως από τη μικρογλοία<sup>76</sup> και σε μικρότερο βαθμό από τα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα.<sup>77</sup> Η νευρογλοία αποτελεί τα κύρια έμφυτα ανοσοποιητικά φαγοκύτταρα του εγκεφάλου και δρα νευροπροστατευτικά μέσω της αποβολής ενδογενών και εξωγενών ουσιών.<sup>78</sup> Επίσης, η νευρογλοία έχει υψηλά επίπεδα γλουταθειόνης (GSH) και υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPx) που την προστατεύουν από τα υψηλά επίπεδα του υπεροξειδίου του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ).<sup>78</sup> Ενεργοποιείται σε περίπτωση εγκεφαλικής βλάβης, εγκεφαλικής νευροφλεγμονής ή αστρογλοίωσης στη μέλαινα ουσία.<sup>78</sup> Επίσης, ενεργοποιείται από τις οξειδωμένες πρωτεΐνες, τα λιπίδια και το DNA που απελευθερώνονται στον εξωκυτταρικό χώρο σε περίπτωση θανάτου ντοπαμινεργικών νευρώνων.<sup>78</sup> Η ενεργοποιημένη νευρογλοία είναι σημαντική πηγή ιόντων υπεροξειδίου ( $O_2^-$ )

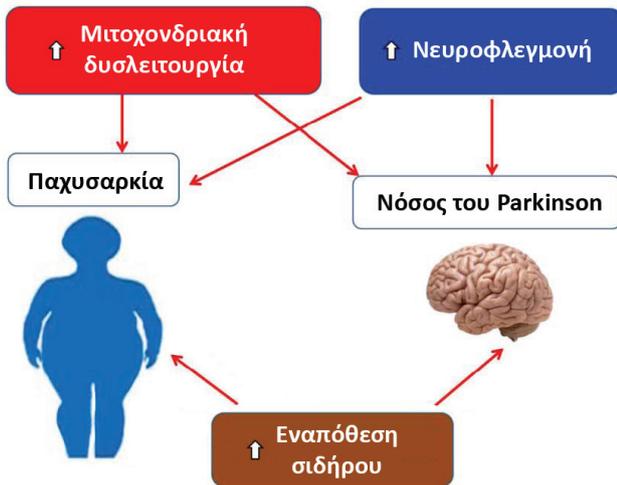
και μονοξειδίου του αζώτου (NO), τα οποία δημιουργούν οξειδωτικό και νιτροζωτικό stress στο μικροπεριβάλλον του εγκεφάλου, στοιχεία που εμφανίζονται και στην παχυσαρκία.<sup>78</sup> Σε νευροφλεγμονή, από την ενεργοποιημένη νευρογλοία ή από τα αστροκύτταρα απελευθερώνεται ο TNF- $\alpha$ , ο οποίος προάγει τη νευροεκφύλιση.<sup>79</sup> Επίσης, η ενεργοποίηση της οξειδάσης-2 του NADPH (NOX2) στη μικρογλοία είναι νευροτοξική μέσω παραγωγής εξωκυττάρων ROS προς γειτονικούς νευρώνες και μέσω παραγωγής ιόντων υπεροξειδίου με αντίδραση οξειδοαναγωγής, ενισχύοντας την προφλεγμονώδη απόκριση.<sup>80</sup> Η νευρομελανίνη παράγεται από την οξείδωση της ντοπαμίνης και είναι χαρακτηριστική για την εμφάνιση της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας (SNpc). Τα υψηλά επίπεδα μεταβολισμού των κατεχολαμινών στον μεσεγκέφαλο σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα νευρομελανίνης στην ίδια περιοχή. Η νευρομελανίνη που απελευθερώνεται από νεκρούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες στην SNpc προκαλεί χρόνια νευροφλεγμονή και οξειδωτικό stress στη ΝΠ.<sup>81</sup> Η νευρομελανίνη διαδραματίζει ρόλο στη ΝΠ μέσω της αλληλεπίδρασης με μέταλλα, όπως είναι ο σίδηρος, και μεσολαβεί στους ενδοκυτταρικούς οξειδωτικούς μηχανισμούς.

### 3.3. Εναπόθεση σιδήρου

Ο σίδηρος αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο για όλους τους κυτταρικούς τύπους γιατί συμμετέχει ως συνένζυμο σε αρκετά ένζυμα, όπως είναι η υδροξυλάση τυροσίνης, που απαιτείται για τη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών κατεχολαμίνης.<sup>82</sup> Τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερου σιδήρου προκαλούν αυξημένη παραγωγή ROS και αυξημένο οξειδωτικό stress, επειδή τόσο ο δισθενής ( $Fe^{2+}$ ) όσο και ο τρισθενής ( $Fe^{3+}$ ) σίδηρος μπορούν να αντιδράσουν με τα ιόντα υπεροξειδίου ( $O_2^-$ ) και το υπεροξειδίο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ), δημιουργώντας την εξαιρετικά δραστική ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου που μπορεί να προκαλέσει νευροτοξικότητα και ΝΠ.<sup>83</sup> Η ομοίωση του σιδήρου ρυθμίζεται από την αγγειοτασίνη στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες, με τη μικρογλοία και τα νευρογλοιακά κύτταρα να συμμετέχουν στη ρύθμιση αυτής της ισορροπίας.<sup>84</sup> Η αγγειοτασίνη του εγκεφάλου είναι ένας από τους πλέον σημαντικούς επαγωγείς της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress και παράγει ROS με την ενεργοποίηση του συμπλέγματος NADPH-οξειδάσης στη μικρογλοία.<sup>85</sup> Στην εικόνα 5 απεικονίζονται σχηματικά κοινός παράγοντες κινδύνου στη ΝΠ και στην προαγωγή της παχυσαρκίας.

### 3.4. Αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές θεραπείες στη νόσο του Parkinson

Διάφορες θεραπείες με αντιφλεγμονώδεις και αντιοξει-



**Εικόνα 5.** Κοινός παράγοντας κινδύνου στη νόσο του Parkinson και την προαγωγή της παχυσαρκίας.

δωτικό δυναμικό έχουν δοκιμαστεί κατά της νευροεκφύλισης, οι οποίες βασίζονται στην υπόθεση ότι η περιφερική φλεγμονή και η νευροφλεγμονή εμπλέκονται στην παθογένεια της ΝΠ.<sup>86</sup> Οι διαφορετικές αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές στρατηγικές που έχουν δοκιμαστεί για τη θεραπεία της ΝΠ περιλαμβάνουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), τους TNF- $\alpha$  και NLRP3 αναστολείς, τους Nrf2 ενεργοποιητές, τους PPAR- $\gamma$  συναγωνιστές και τα στεροειδή φάρμακα.<sup>86</sup>

#### 3.4.1. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

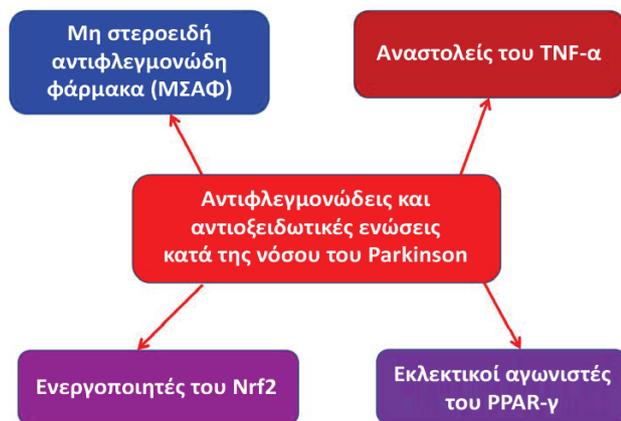
Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση και ρυθμίζουν προς τα κάτω την έκφραση του ενεργοποιημένου από τα ΜΣΑΦ γονιδίου-1 (NAG-1) καταστέλλοντας έτσι την ενεργοποίηση της μικρογλοίας.<sup>86</sup> Οι Casper et al σε πειραματική *in vitro* μελέτη σε εμβρυϊκούς νευρώνες επίμυων από τον μεσεγκέφαλο βρήκαν ότι η ιβουπροφαίνη, η ασπιρίνη και η ακεταμινοφαίνη προστατεύουν έναντι της διεγερσιμότητας μέσω γλουταμινικού οξέος, διατηρώντας με τον τρόπο αυτόν την ακεραιότητα και την επιβίωση των ντοπαμινεργικών νευρώνων.<sup>87</sup> Ομοίως, σε μοντέλο μυών με ΝΠ διαπιστώθηκε ότι η ινδομεθακίνη προστατεύει έναντι της νευροτοξικότητας που επάγεται από την 1-μεθυλ-4-φαινυλ-1,2,3,6-τετραϋδροπυριδίνη (MPTP).<sup>88</sup> Επίσης, η χορήγηση ινδομεθακίνης μείωσε την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και τη λεμφοκυτταρική διήθηση σε τραυματικές εγκεφαλικές περιοχές. Κατά παρόμοιο τρόπο, σε μύς βρέθηκε ότι το σαλικυλικό νάτριο προστατεύει τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες έναντι της τοξικότητας που επάγεται από την MPTP, μειώνοντας την ενεργοποίηση της μικρογλοίας, τις λεμφοκυτταρικές διηθήσεις και τον θάνατο των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία του εγκεφάλου.<sup>89</sup> Παράλληλα, σε επίμυες βρέθηκε ότι η ακε-

ταμινοφαίνη και η ασπιρίνη αναστέλλουν την παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου και την υπεροξειδωση των λιπιδίων και προστατεύουν τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες από την επαγόμενη από την MPTP νευροτοξικότητα.<sup>90</sup> Όμως, σε αντίστοιχη επιδημιολογική μελέτη δεν επιβεβαιώθηκε ο προστατευτικός ρόλος των ΜΣΑΦ στη ΝΠ,<sup>91</sup> ενώ σε μετα-ανάλυση δεν βρέθηκε συσχέτιση των ΜΣΑΦ με τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΠ στον πληθυσμό ηλικιωμένων ατόμων.<sup>92</sup> Συνεπώς, απαιτούνται περισσότερες μελέτες προκειμένου να επιβεβαιωθεί ο πιθανός προστατευτικός ρόλος των ΜΣΑΦ στη ΝΠ.<sup>86</sup>

#### 3.4.2. Αναστολείς του TNF- $\alpha$ , ενεργοποιητές του Nrf2 και εκλεκτικοί αγωνιστές του PPAR- $\gamma$ .

Έχει βρεθεί σε πειραματικό μοντέλο μυών ότι η φαρμακευτική αναστολή της σύνθεσης του TNF- $\alpha$  με θαλιδομίδη εξασθενεί τη βλάβη των νευρώνων που προκαλείται στο ραβδωτό σώμα από την MPTP.<sup>93</sup> Επίσης, οι Peter et al σε μελέτη κοόρτης παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που έλαβαν θεραπεία έναντι του TNF- $\alpha$  παρουσίασαν μείωση κατά 78% στη συχνότητα εμφάνισης της ΝΠ, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν ανάλογη θεραπεία.<sup>94</sup>

Εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, που είναι ένας Nrf2 ενεργοποιητής, σε μύς με ΝΠ προκαλούμενη από ροτενόνη.<sup>95</sup> Βρέθηκε ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μείωσε σε σημαντικό βαθμό την απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων και προώθησε τον σχηματισμό αυτοφαγοσωμάτων, αναστέλλοντας την προκαλούμενη από τον TIGAR απόπτωση (tissue p53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TIGAR).<sup>96</sup> Ομοίως, οι Pinjala et al σε ΝΠ εξέτασαν την αποτελεσματικότητα του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στη μιτοφαγία μέσω της ενεργοποίησης του άξονα Nrf2/BNIP3 (BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3)/PINK1.<sup>97</sup> Η θεραπεία με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα μείωσε σημαντικά την απώλεια των θετικών σε υδροξυλάση τυροσίνης (TH) ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενίσχυσε την αυτοφαγία και βελτίωσε την κινητική δραστηριότητα.<sup>97</sup> Αντίστοιχα, σε ενεργοποίηση του PPAR- $\gamma$ , ενός μεταγραφικού παράγοντα που ανήκει στην υπεροικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων, η πιογλιταζόνη (εκλεκτικός αγωνιστής του PPAR- $\gamma$  και αντιδιαβητικό φάρμακο με έμμεσες δράσεις και κατά της μείωσης του βάρους σώματος και της παχυσαρκίας) έδειξε να αυξάνει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στον ορό του αίματος και να μειώνει τα επίπεδα των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της IL-6 και του TNF- $\alpha$ .<sup>95</sup> Επίσης, η ροσιγλιταζόνη βρέθηκε να εκφράζει αντιφλεγμονώδη δράση στα μονοκύτταρα, σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, διά μέσου της ενεργοποίησης του PPAR- $\gamma$ .<sup>98</sup> Στην εικόνα 6 παρουσιάζονται σχηματικά οι υπό διερεύνηση αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές θεραπείες κατά της ΝΠ.



**Εικόνα 6.** Αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές θεραπείες κατά της νόσου του Parkinson. Nrf2: Μεταγραφικός παράγοντας που σχετίζεται με το ερυθροειδές 2, TNF-α: Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α, PPAR-γ: Υποδοχείς γ που ενεργοποιούνται από παράγοντες οι οποίοι επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξειδωσωμάτων.

#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα ανωτέρω καθίσταται εμφανές ότι μοριακοί σηματοδότες εκκρινόμενοι από τον λιπώδη ιστό μπορεί να επηρεάσουν την εξέλιξη της AD και της ΝΠ, ενώ κοινά βιοχημικά μονοπάτια φαίνεται να οδηγούν στην εκδήλωση

και των τριών παθήσεων (παχυσαρκίας, AD και ΝΠ). Φαρμακευτικές ουσίες που έχει δειχθεί να επεμβαίνουν στην παχυσαρκία βρέθηκε να σχετίζονται με την αναχαίτιση των δύο αυτών εκφυλιστικών νόσων, υποδηλώνοντας μια ακόμη μηχανιστική συσχέτιση των μηχανισμών εκδήλωσης και αντιμετώπισης των εν λόγω καταστάσεων. Επίσης, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ενώσεις, είτε ως θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα, είτε μέσω της διατροφής, είτε ως συμπληρώματα διατροφής, φαίνεται ότι θα μπορούσαν να συμβάλλουν σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα, ενώ αδιποκίνες εκκρινόμενες από τον λιπώδη ιστό δείχνουν να μπορούν να διαδραματίσουν ορμονοεξαρτώμενο ρόλο στις νευροεκφυλιστικές αυτές νόσους.

Συνεπώς, φαρμακευτικά δραστικές ουσίες και φάρμακα με θετικό ρόλο έναντι αυτών των παθήσεων εμφανίζουν στοιχεία τα οποία υποδεικνύουν πιθανή θετική εμπλοκή τους στην εξέλιξη της νευροεκφύλισης, κυρίως επικουρικά στις ήδη εγκεκριμένες για τις νόσους θεραπείες. Ακόμα, περαιτέρω έρευνα θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε μόρια υβριδικά με αντιοξειδωτικό και αντιφλεγμονώδες δυναμικό, που να μπορούν να επιτυγχάνουν επαρκή διέλευση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και δράση στο ΚΝΣ, αλλά και δράσεις στην περιφέρεια και ειδικά στο καρδιαγγειακό.

#### ABSTRACT

##### Effect of obesity on Alzheimer's and Parkinson's diseases and the potential of anti-inflammatory and antioxidant compounds

F.N. VARRA,<sup>1,2</sup> M. VARRAS,<sup>3</sup> P. THEODOSIS-NOBELOS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, Cyprus, <sup>2</sup>Medical School, Democritus University of Thrace, Alexandroupoli, <sup>3</sup>Fourth Department of Obstetrics and Gynecology, "Elena Venizelou" General Hospital, Athens

*Archives of Hellenic Medicine 2026, 43(3):304–314*

Alzheimer's (AD) and Parkinson's (PD) diseases are the most widespread neurodegenerative diseases, affecting the daily life, performance and basic functional activities of many millions of people worldwide. The two diseases appear to share common inflammatory and oxidative pathways, which also share common elements with obesity, a well-defined inflammatory condition, involving the peripheral as well as the central nervous system. Also, many nutritionally derived compounds and substances with anti-inflammatory and antioxidant potential, which appear to intervene in obesity, appear to be involved in AD and PD, while adipose tissue-derived adipokines appear to act towards their promotion. In the present study, an attempt will be made to describe the pathways that link obesity with these diseases at the level of mechanisms and secreted adipokines, while examples of antioxidant and anti-inflammatory natural compounds and drugs with potential against these diseases will be analyzed. In conclusion, neurodegenerative diseases are strongly associated with obesity-induced chronic inflammation and oxidative stress, while bioactive molecules against these conditions, such as curcumin, resveratrol, and lipoic acid, as well as activators of systems such as NRF2 and PPAR-γ, as well as TNF-α inhibitors and known NSAIDs could have a place in the treatment of these diseases.

**Key words:** Alzheimer disease, Anti-inflammatory compounds, Antioxidants, Obesity, Parkinson disease

## Βιβλιογραφία

1. SANTIAGO JA, POTASHKIN JA. The impact of disease comorbidities in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2021, 13:631770
2. KUMAR A, SIDHU J, LUI F, TSAO JW. *Alzheimer disease*. StatPearls [Internet], StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2025
3. DeTURE MA, DICKSON DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2019, 14:32
4. PORSTEINSSON AP, ISAACSON RS, KNOX S, SABBAGH MN, RUBINO I. Diagnosis of early Alzheimer's disease: Clinical practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis* 2021, 8:371–386
5. LATIF S, JAHANGEER M, RAZIA DM, ASHIQ M, GHAFAR A, AKRAM M ET AL. Dopamine in Parkinson's disease. *Clin Chim Acta* 2021, 522:114–126
6. MAHUL-MELLIER AL, BURTSCHER J, MAHARJAN N, WEERENS L, CROISIERER M, KUTTLER F ET AL. The process of Lewy body formation, rather than simply  $\alpha$ -synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020, 117:4971–4982
7. MAITI P, MANNA J, DUNBAR G. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. *Transl Neurodegener* 2017, 6:28
8. NETO A, FERNANDES A, BARATEIRO A. The complex relationship between obesity and neurodegenerative diseases: An updated review. *Front Cell Neurosci* 2023, 17:1294420
9. ANTONIADOU F, PAPANITSOU T, KAVVADAS D, KAPOUKRANIDOU D, SIOGA A, PAPALIAGKAS V. Vitamins and antioxidants for use against dementia: A literature analysis. *Arch Hellen Med* 2021, 38:18–27
10. EBRAHIMPOUR S, ZAKERI M, ESMAEILI A. Crosstalk between obesity, diabetes, and Alzheimer's disease: Introducing quercetin as an effective triple herbal medicine. *Ageing Res Rev* 2020, 62:101095
11. NADERALI EK, RATCLIFFE SH, DALE MC. Obesity and Alzheimer's disease: A link between body weight and cognitive function in old age. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009, 24:445–449
12. LLORET A, MONLLOR P, ESTEVE D, CERVERA-FERRI A, LLORET MA. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: Implication of leptin and glutamate. *Front Neurosci* 2019, 13:508
13. DORRANCE AM, MATIN N, PIRES PW. The effects of obesity on the cerebral vasculature. *Curr Vasc Pharmacol* 2014, 12:462–472
14. RAO YL, GANARAJA B, MURLIMANJU BV, JOY T, KRISHNAMURTHY A, AGRAWAL A. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: A review. *3 Biotech* 2022, 12:55
15. PERSSON K, BOHBOT VD, BOGDANOVIC N, SELBÆK G, BRÆKHUS A, ENGEDAL K. Finding of increased caudate nucleus in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2018, 137:224–232
16. HOXHA E, LIPPIELLO P, ZURLO F, BALBO I, SANTAMARIA R, TEMPIA F ET AL. The emerging role of altered cerebellar synaptic processing in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2018, 10:396
17. VAN DAM D, VERMEIREN Y, DEKKER AD, NAUDÉ PJW, DE DEYN PP. Neuropsychiatric disturbances in Alzheimer's disease: What have we learned from neuropathological studies? *Curr Alzheimer Res* 2016, 13:1145–1146
18. BUTTERFIELD DA, HALLIWELL B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism, and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* 2019, 20:148–160
19. LIU G, YANG C, WANG X, CHEN X, WANG Y, LE W. Oxygen metabolism abnormality and Alzheimer's disease: An update. *Redox Biol* 2023, 68:102955
20. WEI Z, KOYA J, REZNIK SE. Insulin resistance exacerbates Alzheimer disease via multiple mechanisms. *Front Neurosci* 2021, 15:687157
21. TABASSUM S, MISRANI A, YANG L. Exploiting common aspects of obesity and Alzheimer's disease. *Front Hum Neurosci* 2020, 14:602360
22. POTENZA MA, SGARRA L, DESANTIS V, NACCI C, MONTAGNANI M. Diabetes and Alzheimer's disease: Might mitochondrial dysfunction help deciphering the common path? *Antioxidants (Basel)* 2021, 10:1257
23. MISRANI A, TABASSUM S, YANG L. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2021, 13:617588
24. FLORES-CORDERO JA, PÉREZ-PÉREZ A, JIMÉNEZ-CONTEGANA C, ALBA G, FLORES-BARRAGÁN A, SÁNCHEZ-MARGALET V. Obesity as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: The role of leptin. *Int J Mol Sci* 2022, 23:5202
25. BONDA DJ, STONE JG, TORRES SL, SIEDLAK SL, PERRY G, KRYSZCIO R ET AL. Dysregulation of leptin signaling in Alzheimer disease: Evidence for neuronal leptin resistance. *J Neurochem* 2014, 128:162–172
26. MAIOLI S, LODEIRO M, MERINO-SERRAIS P, FALAHATI F, KHAN W, PUERTA E ET AL. Alterations in brain leptin signaling in spite of unchanged CSF leptin levels in Alzheimer's disease. *Aging Cell* 2015, 14:122–129
27. KING A, BRAIN A, HANSON K, DITTMANN J, VICKERS J, FERNANDEZ-MARTOS C. Disruption of leptin signalling in a mouse model of Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis* 2018, 33:1097–1110
28. NG RCL, CHENG OY, JIAN M, KWAN JSC, HO PWL, CHENG KKY ET AL. Chronic adiponectin deficiency leads to Alzheimer's disease-like cognitive impairments and pathologies through AMPK inactivation and cerebral insulin resistance in aged mice. *Mol Neurodegener* 2016, 11:71
29. RIZZO MR, FASANO R, PAOLISSO G. Adiponectin and cognitive decline. *Int J Mol Sci* 2020, 21:2010
30. YAN XD, QU XS, YIN J, QIAO J, ZHANG J, QI JS ET AL. Adiponectin ameliorates cognitive behaviors and *in vivo* synaptic plasticity impairments in 3xTg-AD mice. *J Alzheimers Dis* 2022, 85:343–357
31. LUO H, XIANG Y, QU X, LIU H, LIU C, LI G ET AL. Apelin-13 suppresses neuroinflammation against cognitive deficit in a streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease through activation of BDNF-TrkB signaling pathway. *Front Pharmacol* 2019, 10:395
32. LIU C, KANG NW, WANG Y, XUE Y, CHEN XY, CHEN L. Neuropeptide apelin presented in the dopaminergic neurons modulates the neuronal excitability in the substantia nigra pars compacta. *Neuropharmacology* 2022, 219:109235
33. DAVEREY A, AGRAWAL SK. Pre- and post-treatment with curcumin and resveratrol protects astrocytes after oxidative stress. *Brain Res* 2018, 1692:45–55
34. NISHINAKA T, ICHIJO Y, ITO M, KIMURA M, KATSUYAMA M, IWATA K

- ET AL. Curcumin activates human glutathione S-transferase P1 expression through antioxidant response element. *Toxicol Lett* 2007, 170:238–247
35. LIN L, LI C, ZHANG D, YUAN M, CHEN CH, LI M. Synergic effects of berberine and curcumin on improving cognitive function in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurochem Res* 2020, 45:1130–1141
36. SHABBIR U, RUBAB M, TYAGI A, OH DH. Curcumin and its derivatives as theranostic agents in Alzheimer's disease: The implication of nanotechnology. *Int J Mol Sci* 2021, 22:196
37. SALEHI B, YILMAZ YB, ANTIKA G, TUMER TB, AHOMOODALLY MF, LOBINE D ET AL. Insights on the use of  $\alpha$ -lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules* 2019, 9:356
38. DE LA LASTRA CA, VILLEGAS I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: Mechanisms and clinical implications. *Mol Nutr Food Res* 2005, 49:405–430
39. YAMAGUCHI A, BOTTA E, HOLINSTAT M. Eicosanoids in inflammation in the blood and the vessel. *Front Pharmacol* 2022, 13:997403
40. ALESCI A, NICOSIA N, FUMIA A, GIORGIANNI F, SANTINI A, CICERO N. Resveratrol and immune cells: A link to improve human health. *Molecules* 2022, 27:424
41. KIM YA, LIM SY, RHEE SH, PARK KY, KIM CH, CHOI BT ET AL. Resveratrol inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in beta-amyloid-treated C6 glioma cells. *Int J Mol Med* 2006, 17:1069–1075
42. PANDEY KB, RIZVI SI. Anti-oxidative action of resveratrol: Implications for human health. *Arab J Chem* 2011, 4:293–298
43. BRITO P, ALMEIDA LM, DINIS TCP. The interaction of resveratrol with ferrylmyoglobin and peroxynitrite; protection against LDL oxidation. *Free Radic Res* 2002, 36:621–631
44. DONMEZ G, OUTEIRO TF. SIRT1 and SIRT2: Emerging targets in neurodegeneration. *EMBO Mol Med* 2013, 5:344–352
45. PRITAM P, DEKA R, BHARDWAJ A, SRIVASTAVA R, KUMAR D, JHA AK ET AL. Antioxidants in Alzheimer's disease: Current therapeutic significance and future prospects. *Biology* 2022, 11:212
46. ARBO BD, ANDRÉ-MIRAL C, NASRE-NASSER RG, SCHIMITH LE, SANTOS MG, COSTA-SILVA D ET AL. Resveratrol derivatives as potential treatments for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2020, 12:103
47. JIA Y, WANG N, LIU X. Resveratrol and amyloid-beta: Mechanistic insights. *Nutrients* 2017, 9:1122
48. RÉGE SD, GEETHA T, BRODERICK TL, BABU JR. Resveratrol protects  $\beta$  amyloid-induced oxidative damage and memory associated proteins in H19-7 hippocampal neuronal cells. *Curr Alzheimer Res* 2015, 12:147–156
49. ZEINI S, DAVOODIAN N, KAZEMI H, BROJENI MS, GHANI E, FIROUZJAEI MA ET AL. Resveratrol prevents cognitive impairment and hippocampal inflammatory response induced by lipopolysaccharide in a mouse model of chronic neuroinflammation. *Physiol Behav* 2024, 278:114508
50. SIEDLAK SL, CASADESUS G, WEBBER KM, PAPPOLLA MA, ATWOOD CS, SMITH MA ET AL. Chronic antioxidant therapy reduces oxidative stress in a mouse model of Alzheimer's disease. *Free Radic Res* 2009, 43:156–164
51. SAJJAD N, WANI A, HASSAN S, ALI R, HAMID R, AKBAR S ET AL. Interplay of antioxidants in Alzheimer's disease. *J Transl Sci* 2019, 6: doi: 10.15761/JTS.1000313
52. QUINN JF, BUSSIÈRE JR, HAMMOND RS, MONTINE TJ, HENSON E, JONES RE ET AL. Chronic dietary alpha-lipoic acid reduces deficits in hippocampal memory of aged Tg2576 mice. *Neurobiol Aging* 2007, 28:213–225
53. FARR SA, PRICE TO, BANKS WA, ERCAL N, MORLEY JE. Effect of alpha-lipoic acid on memory, oxidation, and lifespan in SAMP8 mice. *J Alzheimers Dis* 2012, 32:447–455
54. ZHANG YH, WANG DW, XU SF, ZHANG S, FAN YG, YANG YY ET AL.  $\alpha$ -Lipoic acid improves abnormal behavior by mitigation of oxidative stress, inflammation, ferroptosis, and tauopathy in P301S Tau transgenic mice. *Redox Biol* 2018, 14:535–548
55. BANKS WA, RHEA EM. The blood-brain barrier, oxidative stress, and insulin resistance. *Antioxidans (Basel)* 2021, 10:1695
56. HU Q, WANG G. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Transl Neurodegener* 2016, 5:14
57. MOURTZI AE, THEODOSIS-NOBELOS P, PAPAGIOUVANNIS G. Newer and under investigation therapies against Parkinson's disease. *Arch Hellen Med* 2024, 41:459–469
58. WANG Q, LIU Y, ZHOU J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Transl Neurodegener* 2015, 4:19
59. IOVINO L, TREMBLAY ME, CIVIERO L. Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *J Pharmacol Sci* 2020, 144:151–164
60. ZENG W, CAI J, ZHANG L, PENG Q. Iron deposition in Parkinson's disease: A mini review. *Cell Mol Neurobiol* 2024, 44:26
61. VARRA FN, GKOUZGOS S, VARRAS M, THEODOSIS-NOBELOS P. Efficacy of antioxidant compounds in obesity and its associated comorbidities. *Pharmakeftiki* 2024, 36:2–19
62. THEODOSIS-NOBELOS P, REKKA EA. The antioxidant potential of vitamins and their implication in metabolic abnormalities. *Nutrients* 2024, 16:2740
63. FLECK AK, SCHUPPAN D, WIENDL H, KLOTZ L. Gut-CNS-axis as possibility to modulate inflammatory disease activity – implications for multiple sclerosis. *Int J Mol Sci* 2017, 18:1526
64. JANG J, KIM SR, LEE JE, LEE S, SON HJ, CHOE W ET AL. Molecular mechanisms of neuroprotection by ketone bodies and ketogenic diet in cerebral ischemia and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci* 2023, 25:124
65. CHEN B, LU H, BAI B, CHEN J. D- $\beta$ -hydroxybutyrate inhibited the apoptosis of PC12 cells induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> via inhibiting oxidative stress. *Neurochem Int* 2013, 62:620–625
66. QU Y, LI J, QIN Q, WANG D, ZHAO J, AN K ET AL. A systematic review and meta-analysis of inflammatory biomarkers in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2023, 9:18
67. YU J, ZHAO Z, LI Y, CHEN J, HUANG N, LUO Y. Role of NLRP3 in Parkinson's disease: Specific activation especially in dopaminergic neurons. *Heliyon* 2024, 10:e28838
68. GREENBERG AS, OBIN MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006, 83:461S–465S
69. BLESA J, TRIGO-DAMAS I, QUIROGA-VARELA A, JACKSON-LEWIS VR. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat* 2015, 9:91

70. NOLFI-DONEGAN D, BRAGANZA A, SHIVA S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biol* 2020, 37:101674
71. SHIRIHAI OS, SONG M, DORN GW 2nd. How mitochondrial dynamism orchestrates mitophagy. *Circ Res* 2015, 116:1835–1849
72. CHINTA SJ, MALLAJOSYULA JK, RANE A, ANDERSEN JK. Mitochondrial  $\alpha$ -synuclein accumulation impairs complex I function in dopaminergic neurons and results in increased mitophagy *in vivo*. *Neurosci Lett* 2010, 486:235–239
73. REPICI M, GIORGINI F. DJ-1 in Parkinson's disease: Clinical insights and therapeutic perspectives. *J Clin Med* 2019, 8:1377
74. HAYASHI T, ISHIMORI C, TAKAHASHI-NIKI K, TAIRA T, KIM YC, MAITA H ET AL. DJ-1 binds to mitochondrial complex I and maintains its activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2009, 390:667–672
75. DOLGACHEVA LP, BEREZHNOV AV, FEDOTOVA EI, ZINCHENKO VP, ABRAMOV AY. Role of DJ-1 in the mechanism of pathogenesis of Parkinson's disease. *J Bioenerg Biomembr* 2019, 51:175–188
76. BARCIA C, BARREIRO AF, POZA M, HERRERO MT. Parkinson's disease and inflammatory changes. *Neurotox Res* 2003, 5:411–418
77. PERRY VH. Innate inflammation in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012, 2:a009373
78. DIAS V, JUNN E, MOURADIAN MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2013, 3:461–491
79. NENISKYTE U, VILALTA A, BROWN GC. Tumour necrosis factor  $\alpha$ -induced neuronal loss is mediated by microglial phagocytosis. *FEBS Lett* 2014, 588:2952–2956
80. SURACE MJ, BLOCK ML. Targeting microglia-mediated neurotoxicity: The potential of NOX2 inhibitors. *Cell Mol Life Sci* 2012, 69:2409–2427
81. ZHANG W, PHILLIPS K, WIELGUS AR, LIU J, ALBERTINI A, ZUCCA FA ET AL. Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: Implications for progression of Parkinson's disease. *Neurotox Res* 2011, 19:63–72
82. BEARD JL, WIESINGER JA, CONNOR JR. Pre- and postweaning iron deficiency alters myelination in Sprague-Dawley rats. *Dev Neurosci* 2003, 25:308–315
83. NÚÑEZ MT, URRUTIA P, MENA N, AGUIRRE P, TAPIA V, SALAZAR J. Iron toxicity in neurodegeneration. *Biometals* 2012, 25:761–776
84. GARRIDO-GIL P, RODRIGUEZ-PALLARES J, DOMINGUEZ-MEIJIDE A, GUERRA MJ, LABANDEIRA-GARCIA JL. Brain angiotensin regulates iron homeostasis in dopaminergic neurons and microglial cells. *Exp Neurol* 2013, 250:384–396
85. JOGLAR B, RODRIGUEZ-PALLARES J, RODRIGUEZ-PEREZ AI, REY P, GUERRA MJ, LABANDEIRA-GARCIA JL. The inflammatory response in the MPTP model of Parkinson's disease is mediated by brain angiotensin: Relevance to progression of the disease. *J Neurochem* 2009, 109:656–669
86. LIU TW, CHEN CM, CHANG KH. Biomarker of neuroinflammation in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2022, 23:4148
87. CASPER D, YAPARPALVI U, REMPEL N, WERNER P. Ibuprofen protects dopaminergic neurons against glutamate toxicity *in vitro*. *Neurosci Lett* 2000, 289:201–204
88. KURKOWSKA-JASTRZEBSKA I, BABIUCH M, JONIEC I, PRZYBYŁKOWSKI A, CZŁONKOWSKI A, CZŁONKOWSKA A. Indomethacin protects against neurodegeneration caused by MPTP intoxication in mice. *Int Immunopharmacol* 2002, 2:1213–1218
89. SAIRAM K, SARAVANAN KS, BANERJEE R, MOHANAKUMAR KP. Non-steroidal anti-inflammatory drug sodium salicylate, but not diclofenac or celecoxib, protects against 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced dopaminergic neurotoxicity in rats. *Brain Res* 2003, 966:245–252
90. MAHARAJ DS, SARAVANAN KS, MAHARAJ H, MOHANAKUMAR KP, DAYA S. Acetaminophen and aspirin inhibit superoxide anion generation and lipid peroxidation, and protect against 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced dopaminergic neurotoxicity in rats. *Neurochem Int* 2004, 44:355–360
91. MANTHRIPRAGADA AD, SCHERNHAMMER ES, QIU J, FRIIS S, WERMUTH L, OLSEN JH ET AL. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 2011, 36:155–161
92. POLY TN, ISLAM MMR, YANG HC, LI YCJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson's disease in the elderly population: A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2019, 75:99–108
93. FERGER B, LENG A, MURA A, HENGERER B, FELDON J. Genetic ablation of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and pharmacological inhibition of TNF-synthesis attenuates MPTP toxicity in mouse striatum. *J Neurochem* 2004, 89:822–833
94. PETER I, DUDINSKY M, BRESSMAN S, PARK A, LU C, CHEN N ET AL. Anti-tumor necrosis factor therapy and incidence of Parkinson disease among patients with inflammatory bowel disease. *JAMA Neurol* 2018, 75:939–946
95. KAPLAN J, NOWELL M, CHIMA R, ZINGARELLI B. Pioglitazone reduces inflammation through inhibition of NF- $\kappa$ B in polymicrobial sepsis. *Innate Immun* 2014, 20:519–528
96. KHOT M, SOOD A, TRYPHENA KP, PINJALA P, SRIVASTAVA S, SINGH SB ET AL. Dimethyl fumarate ameliorates parkinsonian pathology by modulating autophagy and apoptosis via Nrf2-TIGAR-LAMP2/Cathepsin D axis. *Brain Res* 2023, 1815:148462
97. PINJALA P, TRYPHENA KP, KULKARNI A, GOSWANI PG, KHATRI DK. Dimethyl fumarate exerts a neuroprotective effect by enhancing mitophagy via the NRF2/BNIP3/PINK1 axis in the MPP<sup>+</sup> iodide-induced Parkinson's disease mice model. *J Alzheimers Dis Rep* 2024, 8:329–344
98. MOHAMMED T, SANAPALLI BKR, MOMINA SS, JAT RK, PALADUGU ND. Hypothesis validation of rosiglitazone, a potential inhibitor against glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , for the management of multifaceted pathophysiology of the diabetic wound: An *in silico* study. *Med Hypotheses* 2020, 144:109990

*Corresponding author:*

P. Theodosios-Nompelos, 7 Y. Frederickou street, 1036 Pallouriotisa, Nicosia, Cyprus  
e-mail: hsc.np@frederick.ac.cy