

# Αποτελεσματικότητα των Αντιοξειδωτικών Ενώσεων στην Παχυσαρκία και τις Σχετιζόμενες με αυτήν Συννοσηρότητες

Βάρρα Φανή-Νίκη<sup>1,2</sup>, Γκούζγκος Στέργιος<sup>1</sup>, Βάρρας Μιχαήλ<sup>3</sup>,  
Θεοδόσης-Νόμπελος Παναγιώτης<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Frederick, Γ. Φρειδερίκου 7, 1036  
Λευκωσία, Κύπρος

<sup>2</sup>Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, 68100 Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα

<sup>3</sup>Τέταρτο Μαιευτικό-Γυναικολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Μαιευτήριο «Έλενα Βενιζέλου», Πλατείας  
Έλενας Βενιζέλου 2, Αμπελόκηποι, 11521 Αθήνα, Ελλάδα

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:

Παχυσαρκία;  
Αντιοξειδωτικές Ενώσεις;  
Βιταμίνη Ε; Άλφα-λιποϊκό  
Οξύ; Αντιοξειδωτικά  
Ένζυμα

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από υπερβολική συσσώρευση σωματικού λίπους. Είναι μια χρόνια μεταβολική πολυπαραγοντική νόσος που αποτελεί παγκόσμια επιδημία εδώ και δεκαετίες. Συνδέεται με δυσμενείς αλλοιώσεις στην ενδοκρινική και μεταβολική δραστηριότητα του λιπώδους ιστού, προκαλώντας σημαντική αύξηση του συστημικού οξειδωτικού στρες (OS) λόγω των αυξημένων επιπέδων των ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS). Η παρατεταμένη περίσσεια των ROS προάγει τη χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή στο σώμα διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της παχυσαρκίας και στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, μεταβολικού συνδρόμου (MetS), σακχαρώδους διαβήτη τύπου II (ΣΔ2), καρδιαγγειακών παθήσεων, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD), διάφορες μορφές καρκίνου και λοιπές συναφείς ασθένειες. Λόγω της ύπαρξης υπέρεκφρασης του OS μαζί με υποπαραγωγή των αντιοξειδωτικών μορίων στον παθογενετικό μηχανισμό της παχυσαρκίας, υπάρξει αυξανόμενο ενδιαφέρον για την άρση της οξειδωτικής κατάστασης στην παχυσαρκία με αντιοξειδωτικές ενώσεις προκειμένου να βελτιωθεί η παχυσαρκία και οι συνοδές νοσηρότητες. Αυτή η ανασκόπηση στοχεύει να αναπτύξει τις θεραπευτικές ιδιότητες των βιταμινών Ε και C, του άλφα-λιποϊκού οξέος, της L-καρνιτίνης, του συνενζύμου Q10, του ψευδαργύρου, των δισμουτασών ρίζας ανιόντος υπεροξειδίου (SODs), της καταλάσης, της υπεροξειδάσης της

## ARTICLE INFO:

Received: March 4, 2024

Revised: April 30, 2024

Accepted: May 10, 2024

Available on line: June 4, 2024

## \* CORRESPONDING

### AUTHOR:

Δρ Παναγιώτης Θεοδόσης-  
Νόμπελος,

Email: [hsc.np@frederick.ac.cy](mailto:hsc.np@frederick.ac.cy)

Tel: +357 22394394

Γ. Φρειδερίκου 7, 1036 Λευκωσία,  
1036, Κύπρος

γλουταθειόνης, της Ν-ακετυλοκυστεΐνης και των καρτενοειδών στην άρση της οξειδωτικής κατάστασης των κυττάρων και στη βελτίωση της παχυσαρκίας και των συνοδών νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα, αυτή η ανασκόπηση θα διερευνήσει πώς αυτές οι αντιοξειδωτικές ενώσεις επηρεάζουν τις μοριακές οδούς σηματοδότησης ώστε να επιδείξουν έναν αντιοξειδωτικό αμυντικό μηχανισμό. Οι μηχανισμοί κατά της παχυσαρκίας αυτών των αντιοξειδωτικών ενώσεων περιλαμβάνουν την ικανότητά τους να βελτιώνουν τις διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων στο MetS και τον ΣΔ2, να αποτρέπουν την ακεραιότητα του ενδοθηλίου και να ομαλοποιούν την αντιοξειδωτική κατάσταση στο ήπαρ αποτρέποντας τη σχετιζόμενη με την παχυσαρκία NAFLD.

## 1. Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί παγκοσμίως σημαντική αύξηση του ποσοστού παχυσαρκίας.<sup>1</sup> Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει σχεδόν τριπλασιαστεί παγκοσμίως από το 1980, ώστε περίπου το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού να είναι παχύσαρκο ή υπέρβαρο.<sup>2</sup> Η πιθανότητα να γίνει κάποιος παχύσαρκος μπορεί να επηρεασθεί από την ανατροφή, και να ενισχυθεί από γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως είναι η τάση για συσσώρευση λίπους ή ο τρόπος ζωής, όπως είναι οι κακές διατροφικές συνήθειες και η απουσία σωματικής άσκησης.<sup>2</sup> Ακόμα το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει τις διάφορες λειτουργίες του οργανισμού και το τροποποιημένο μικροπεριβάλλον του εντέρου που συμβαίνει σε παχύσαρκα άτομα μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ασθένειες.<sup>3</sup> Η γνώση, της θεραπείας της παχυσαρκίας με φάρμακα και των παραγόντων που την προκαλούν, έχει εξελιχθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια.<sup>1,3</sup> Σήμερα, ειδικά φάρμακα κατά της παχυσαρκίας (AOMs) έχουν εγκριθεί από τους εκάστοτε οργανισμούς φαρμάκων των χωρών, έχοντας εν μέρει και δράση στο φλεγμονώδες και αντιοξειδωτικό δυναμικό του οργανισμού.<sup>1,3</sup> Εκτός από τα συγκεκριμένα εξειδικευμένα φάρμακα, αντιοξειδωτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και αντιφλεγμονώδη μπορούν να αποτελέσουν πολλά υποσχόμενη επικουρική θεραπεία της παχυσαρκίας και των νοσημάτων που προκαλούνται από την παχυσαρκία.<sup>1</sup> Τα αντιοξειδωτικά έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς για να αντιμετωπιστούν τα αποτελέσματα

της περίσσειας δραστικών μορφών οξυγόνου σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα συστατικά όπως μέταλλα, βιταμίνες, αμινοξέα, μεταβολίτες, ή και φυτικά συστατικά. Συνήθως τα συμπληρώματα διατροφής δεν προτείνονται για τη θεραπεία της παχυσαρκίας μόνα τους, αλλά ως επικουρικά με άλλες καλά καθιερωμένες θεραπείες που εφαρμόζονται για να νοσήματα που σχετίζονται με την παχυσαρκία.<sup>1,3</sup> Οι αντιοξειδωτικές ενώσεις ως πρόσθετα στις υπάρχουσες θεραπείες των ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία θα μπορούσαν να συμβάλλουν σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα αυτών των ασθενειών.<sup>1</sup> Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τους οξειδωτικούς και φλεγμονώδεις παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς επί των οποίων δρύνε διάφορες αντιοξειδωτικές ενδογενείς ενώσεις, τα παράγωγά τους και ενζυμικά αντιοξειδωτικά συστήματα και ιχνοστοιχεία του οργανισμού, κατά την διαδικασία εξέλιξης του μεταβολικού συνδρόμου και της παχυσαρκίας, και περιγράφονται τα οφέλη που μπορεί να έχουν, ως συμπληρώματα, στις υπάρχουσες θεραπείες των ασθενειών, που συνδυάζουν αυτές τις καταστάσεις.

## 2. Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E είναι μια ομάδα λιποδιαλυτών ουσιών που ανήκουν σε δύο οικογένειες με στενή συγγένεια: τις τοκοφερόλες (κορεσμένες) και τις

τοκοτριενόλες (ακόρεστες), όπου κάθε οικογένεια αποτελείται από α-, β-, γ- και δ- ισομερή της βιταμίνης E, ανάλογα με την παρουσία και τη θέση των ομάδων μεθυλίου ως πλευρικών αλυσίδων στον αρωματικό δακτύλιο χρωμανόλης.<sup>4</sup> Η βιταμίνη E είναι ένα σημαντικό συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης και μεταφέρεται στις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος.<sup>5</sup> Κάθε μία από τις οκτώ μορφές βιταμίνης E έχει παρόμοιες αντιοξειδωτικές ιδιότητες.<sup>6</sup> Οι τοκοφερόλες και οι τοκοτριενόλες έχουν μια ομάδα υδροξυλίου στη χημική δομή του δακτυλίου τους, η οποία τις καθιστά αποτελεσματικούς δότες τουλάχιστον ενός ατόμου υδρογόνου, και παρουσία δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου (ROS και RNS), η βιταμίνη E αποτρέπει την οξείδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων των ιστών (PUFA).<sup>7</sup> Η βιταμίνη E απαιτεί βιταμίνη C ή το συνένζυμο Q για να αναγεννηθεί, αφού χρησιμοποιηθεί στην αντίδραση των ελεύθερων ριζών.<sup>8</sup> Η άλφα-τοκοφερόλη είναι η πιο ισχυρή φυσική πηγή βιταμίνης E και δρα ως αντιοξειδωτικό των λιποπρωτεϊνών, εμποδίζοντας τη διάδοση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων και εντός της πλασματικής μεμβράνης,<sup>8</sup> ενώ δείχνει να μειώνει και τα συνολικά επίπεδα των λιπιδίων στην κυκλοφορία του αίματος.<sup>9</sup> Η προστασία των κυτταρικών μεμβρανών από τη βιταμίνη E είναι σημαντική για την ακεραιότητα του ενδοθηλιακού φραγμού, για τη μείωση του πολλαπλασιασμού των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και για την αναστολή της προσκόλλησης των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο.<sup>5</sup> Η βιταμίνη E λαμβάνεται από φυτικά έλαια, το πίτουρο ρυζιού, το φύτρο σιταριού, την ελιά, το κριθάρι, τη σόγια, τους ξηρούς καρπούς και τα δημητριακά.<sup>4</sup> Μελέτες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη E έχει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, μειώνοντας την έκφραση της IL-6, του TNF-α και της CRP, και αυξάνοντας τα αντιοξειδωτικά αποθέματα του οργανισμού.<sup>10</sup> Επίσης, η βιταμίνη E αναστέλλει τη δραστηριότητα του ενζύμου κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2) και τη δημιουργία εικοσανοειδών.<sup>11</sup> Επιπλέον, μπλοκάρει τα προφλεγμονώδη μονοπάτια σηματοδότησης, όπως του NF-κβ (Nuclear Factor kappa B) και το STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3),<sup>11</sup> ενώ αναστέλλει και το μονοπάτι της MAP-κινάσης p38, το οποίο παίζει βασικό ρόλο στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (όπως της IL-1β, του TNF-α και της IL-6)

σε επίπεδο μεταγραφής και μετάφρασης.<sup>12</sup> Επιπλέον, η βιταμίνη E βελτιώνει την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της αναστολής της οδού κινάσης που ενεργοποιείται από το μιτογόνο p38 (p38 MAP-κινάση).<sup>13</sup> Σε παχύσαρκα ζωικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι η βιταμίνη E έχει αποτελέσματα κατά της παχυσαρκίας.<sup>14</sup> Τα από του στόματος συμπληρώματα γ-τοκοτριενόλης (50 mg/kg) σε παχύσαρκα, με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, ποντίκια, μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στο αίμα, τα επίπεδα ινσουλίνης και την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών και ενίσχυσαν τη σηματοδότηση της ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό.<sup>14</sup> Αντίστοιχα, μελέτη σε διαβητικούς επίμυες έδειξε ότι η ενίσχυση της διαίτας με συμπληρώματα πλούσια σε μίγμα τοκοτριενολών (200 mg/kg/ημέρα) μείωσε τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, στο αίμα, και τα επίπεδα των δεικτών του οξειδωτικού στρες (OS), καθώς βελτίωσε και τη δυσλιπιδαιμία.<sup>15</sup> Σε παχύσαρκα μοντέλα ποντικών, η χορήγηση άλφα-τοκοφερόλης κατέστειλε την ηπατική στεάτωση, υποδεικνύοντας έτσι έναν πιθανό ρόλο της στην πρόληψη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD) που σχετίζεται με την παχυσαρκία.<sup>16</sup> Επιπλέον, η χορήγηση άλφα-τοκοφερόλης βελτιώνει την ευασθησία στην ινσουλίνη,<sup>13</sup> ενώ η ικανότητα της άλφα-τοκοφερόλης να δρα ως δεσμευτής των λιπιδικών υπεροξειδικών ριζών, και ιδιαίτερα επί της οξειδωμένης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (oxLDL), μπορεί να έχει οφέλη για την υγεία, σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, μειώνοντας τον κίνδυνο για ΣΔ2 και αποτρέποντας την παχυσαρκία και την αθηροσκλήρωση.<sup>13</sup> Στοιχεία σχετικά με μοντέλα υπέρτασης σε ποντίκια, υποδηλώνουν ότι η άλφα-τοκοφερόλη μειώνει τη συστολική αρτηριακή πίεση και μέσω της αύξησης της δραστηριότητας της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου, στο ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων.<sup>17,18</sup> Επίσης, μπορεί να ενισχύσει την απελευθέρωση προστακυκλίνης χαλαρώνοντας τα αιμοφόρα αγγεία και μεσολαβώντας καρδιοπροστατευτικά.<sup>13,17</sup> Επιπλέον, η άλφα-τοκοφερόλη μπορεί να βοηθήσει στον περιορισμό της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, παρουσιάζοντας μείωση του κινδύνου για αρτηριακή θρόμβωση στην παχυσαρκία,<sup>18</sup> ενώ έχει επιπλέον αντι-αθηροσκληρωτικά αποτελέσματα στην παχυσαρκία, αφού αποτρέπει την επαγόμενη από τον

TNF- $\alpha$  διέγερση του μορίου ενδοκυτταρικής προσκόλλησης των κυττάρων ICAM- 1 και VCAM-1.<sup>18</sup>

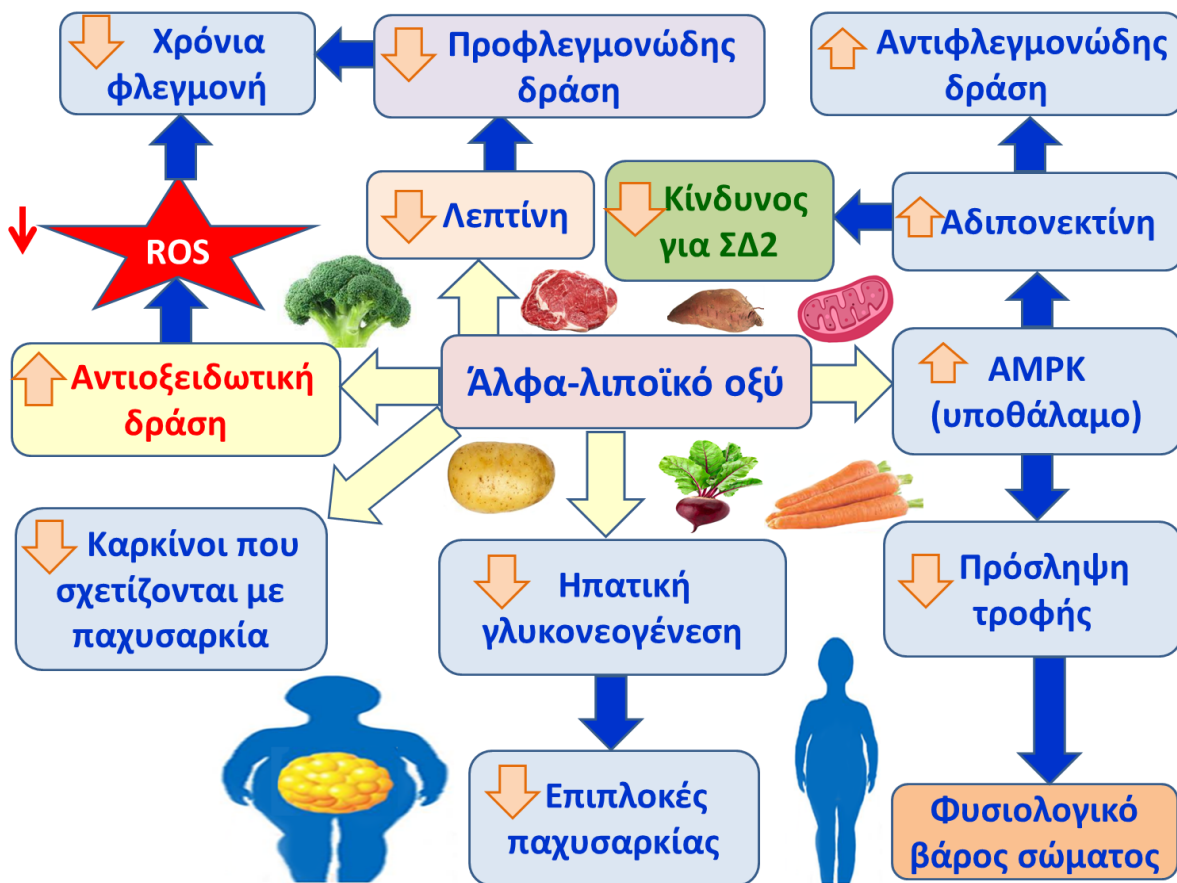
### 3. Βιταμίνη C

Βιταμίνη C είναι η γενική ονομασία του L-ασκορβικού οξέος.<sup>19</sup> Η βιταμίνη C είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη,<sup>19</sup> η οποία ως συνένζυμο συμμετέχει σε πολλές ενζυμικές αντιδράσεις.<sup>20</sup> Η βιταμίνη C διασυνδέεται στο σώμα με τη βιταμίνη E.<sup>19</sup> Ωστόσο, το ανθρώπινο σώμα δεν μπορεί να συνθέσει βιταμίνη C και κανονικά τη λαμβάνει από τα τρόφιμα.<sup>19</sup> Η βιταμίνη C είναι ένα σημαντικό αντιοξειδωτικό λόγω του χαρακτηριστικού της γνωρίσματος να δίνει έως και δύο ηλεκτρόνια για να εκκαθαρίσει τις ελεύθερες ρίζες προκειμένου να μειώσει την βλαπτική τους ικανότητα.<sup>19</sup> Επίσης, η βιταμίνη C μπορεί να αναστείλει την ικανότητα πρόσδεσης στο DNA του NF-kB στο οξειδωτικό στρες, είτε με την προς τα κάτω ρύθμιση της επαγόμενης ενεργοποίησης από τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), είτε με άμεση αναστολή της IKK $\alpha$  (IkB κινάση  $\alpha$ ) και της IKK $\beta$  (IkB $\alpha$  κινάση  $\beta$ ).<sup>21</sup> Η πλούσια διαίτα σε βιταμίνη C μπορεί να αναστείλει την ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως είναι οι TNF- $\alpha$  και IL-6, μέσω της σημαντικής προς τα κάτω ρύθμισης της ηπατικής τους mRNA έκφρασης.<sup>22</sup> Επιπλέον, η βιταμίνη C ως αντιοξειδωτικό διεγείρει την εξωκυτταρική σύνθεση κολλαγόνου, η οποία είναι σημαντική για την φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>23</sup> Το ασκορβικό οξύ έχει δομή μονοσακχαρίτη αποτελούμενου από ένα σκελετό έξι ατόμων άνθρακα, ομοιάζοντας με τη γλυκόζη, και είναι αποτελεσματικό στη μείωση της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών.<sup>24</sup> Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τις επιδράσεις της βιταμίνης C στον ΣΔ2 και έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η βιταμίνη C μπορεί να παρέχει σαφή οφέλη από τη μακροχρόνια κατανάλωσή της μέσω της διαίτας που περιέχουν τα φρούτα και λαχανικά,<sup>25</sup> αλλά τα οφέλη της με λήψη σκευασμάτων που περιέχουν συμπληρώματα βιταμίνης C είναι σε οριακό επίπεδο, με αποτέλεσμα να απαιτούνται περαιτέρω δεδομένα και στοιχεία για ασφαλή συμπεράσματα.<sup>20</sup> Παρόλα αυτά, οι αρχικές τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA $_{1c}$ ), της δισμουτάσης του υπεροξειδίου και της γλυταθειόνης, σε ομάδες χορήγη-

σης βιταμίνης C και E, έδειξαν σημαντικές διαφορές στη συγκέντρωση, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.<sup>20</sup>

### 4. Άλφα-λιποϊκό οξύ

Το άλφα-λιποϊκό οξύ είναι ένα λιπαρό οξύ με οκτώ άτομα άνθρακα, το οποίο είναι επίσης γνωστό ως θειοκτικό οξύ.<sup>26</sup> Το άλφα-λιποϊκό-οξύ βρίσκεται στα μιτοχόνδρια, όπου χρησιμοποιείται ως βασικό συνένζυμο για τη δραστηριότητα πολλών μιτοχονδριακών ενζυμικών σύμπλοκων, όπως είναι η αφυδρογονάση του πυροσταφυλικού και η  $\alpha$ -κετογλουταρική αφυδρογονάση, διαδραματίζοντας βασικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας.<sup>27</sup> Το άλφα-λιποϊκό οξύ μπορεί να βρεθεί σε ορισμένα τρόφιμα, όπως το κόκκινο κρέας, το σπανάκι, το μπρόκολο, τις πατάτες, τις γλυκοπατάτες, τα καρότα, τα παντζάρια και τη μαγιά (Εικόνα 1).<sup>27</sup> Ωστόσο, η περιεκτικότητα σε  $\alpha$ -λιποϊκό οξύ στα τρόφιμα είναι πολύ χαμηλή και έχει μικρό χρόνο ημιζωής, ενώ η βιοδιαθεσιμότητα του περιορίζεται λόγω της σύζευξής του με τη λυσίνη, της ηπατικής αποικοδόμησής του, της μειωμένης διαλυτότητάς του και της αστάθειάς του στο στομάχι.<sup>27</sup> Το  $\alpha$ -λιποϊκό οξύ είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό καθώς μπορεί να ανακυκλώσει και τις βιταμίνες E και C, να επιδιορθώσει τις οξειδωμένες πρωτεΐνες και να απομακρύνει τις δραστικές μορφές οξυγόνου.<sup>28</sup> Η λήψη  $\alpha$ -λιποϊκού οξέος ως συμπλήρωμα μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο για παχυσαρκία και επίσης μειώνει τις επιπλοκές της, μέσω αναστολής της ηπατικής γλυκονογένεσης και της ενίσχυσης της περιφερικής χρήσης γλυκόζης στους διαβητικούς ασθενείς (Εικόνα 1).<sup>28</sup> Προκλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η λήψη του  $\alpha$ -λιποϊκού οξέος ως συμπλήρωμα μπορεί να ρυθμίσει το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων αυξάνοντας τη δραστηριότητα της ενεργοποιημένης από μονοφωσφορική 5'-αδενοσίνη πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK) στον υποθάλαμο.<sup>29</sup> Αυτή η επίδραση έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της πρόσληψης τροφής, την ενίσχυση της ενεργειακής δαπάνης και την απώλεια βάρους.<sup>29</sup> Επιπλέον, οι ευεργετικές επιδράσεις στην παχυσαρκία, του  $\alpha$ -λιποϊκού οξέος, που λαμβάνεται ως συμπλήρωμα διατροφής, σχετίζονται με τη μείωση των επιπέδων λεπτίνης και την



**Εικόνα 1.** Σχηματική απεικόνιση των μηχανισμών δράσης του άλφα-λιποϊκού οξέος κατά της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της.<sup>2</sup>

ενίσχυση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης.<sup>26</sup> Η αυξημένη παραγωγή αδιπονεκτίνης από το α-λιποϊκό οξύ, οφείλεται στις επιδράσεις του στην AMPK και στον μεταγραφικό παράγοντα PPAR-γ, οδηγώντας στην εμφάνιση αυξημένων αντιφλεγμονωδών δράσεων στον οργανισμό και την επακόλουθη μείωση της χρόνιας φλεγμονής.<sup>30</sup> Επιπλέον, το α-λιποϊκό οξύ θεωρείται ότι είναι μια ισχυρή αντιοξειδωτική ένωση που ρυθμίζει τη μεταγωγή σηματοδότησης πολλών οδών,<sup>31</sup> ενώ έχει δείξει αντικαρκινικά αποτελέσματα και μπορεί να είναι χρήσιμος παράγοντας για τη διαχείριση ή τη χημειοπρόληψη των καρκίνων που σχετίζονται με την παχυσαρκία.<sup>32</sup>

### 5. L-καρνιτίνη

Η καρνιτίνη είναι μια υδατοδιαλυτή τεταρτοταγής αμίνη (β-υδροξυ-γ-N-τριμεθυλαμινοβουτυρικό οξύ ή 3- υδροξυ-4,N,N,N-τριμεθυλαμινοβουτυρικό) απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία όλων των ιστών.<sup>20</sup> Οι διατροφικές πηγές καρνιτίνης περιλαμβάνουν το κόκκινο κρέας, τα ψάρια, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τη σόγια, τους ξηρούς καρπούς και τους σπόρους.<sup>20</sup> Η καρνιτίνη εμφανίζεται ως δύο ισομερή, το D και το L. Ωστόσο, μόνο η L-καρνιτίνη (λεβο-καρνιτίνη) είναι βιολογικά ενεργή.<sup>33</sup> Η D-καρνιτίνη δεν εμφανίζεται ως φυσικό προϊόν, αλλά

μπορεί να βρεθεί σε ορισμένα συνθετικά παρασκευάσματα.<sup>34</sup> Η χορήγηση συμπληρωμάτων D-καρνιτίνης έχει βρεθεί σε μελέτες σε ζώα ότι προκαλεί ηπατική φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και απόπτωση.<sup>34</sup> Αντιθέτως, η L-καρνιτίνη εμπλέκεται κυρίως στον ενεργειακό μεταβολισμό μέσω της μιτοχονδριακής β-οξειδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs).<sup>35</sup> Μετα-ανάλυση έδειξε ότι η λήψη συμπληρωμάτων L-καρνιτίνης μείωσε σημαντικά το σωματικό βάρος και συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του οξειδωτικού στρες και αύξηση των αντιοξειδωτικών ενζύμων.<sup>20,36</sup> Ωστόσο, οι Liu και συν παρατήρησαν σε επίμυες ανεπιθύμητες ενέργειες της per os εξωγενούς λήψης συμπληρωμάτων L-καρνιτίνης, για χρονικό διάστημα 8 εβδομάδων, ως προς τη λειτουργία του ήπατος και των νεφρών.<sup>37</sup>

## 6. Συνένζυμο Q10

Το συνένζυμο Q10 (CoQ10) είναι ένα μόριο βενζοκινόνης (2,3-διμεθοξυ-5-μεθυλο-6-δεκαπρενυλο-βενζοκινόνη) που βρίσκεται σχεδόν σε όλα τα κύτταρα του σώματος.<sup>38</sup> Ο υψηλός αριθμός μονάδων ισοπρενίου που διαθέτει, καθορίζει τη χαμηλή πολικότητά του και επιτρέπει τη γρήγορη διάχυσή του μέσω της μιτοχονδριακής μεμβράνης.<sup>38</sup> Το CoQ10 είναι ένας μοναδικός μεταφορέας ηλεκτρονίων στη μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα, για τη σύνθεση του ATP, και ως εκ τούτου έχει βασικό ρόλο στην παροχή κυτταρικής ενέργειας.<sup>39</sup> Οι ζωικοί ιστοί (όπως το συκώτι), τα πουλερικά, τα λιπαρά ψάρια (όπως ο σολομός και ο τόνος), οι ξηροί καρποί, τα δημητριακά ολικής αλέσεως και ορισμένα φυτικά έλαια, είναι οι πιο πλούσιες διατροφικές πηγές του CoQ10, ενώ σε μικρότερες ποσότητες βρίσκεται στα περισσότερα γαλακτοκομικά προϊόντα.<sup>39</sup> Η απορρόφηση του CoQ10 από τη διατροφή γίνεται κυρίως στο λεπτό έντερο και απορροφάται καλύτερα με την παρουσία τροφών πλούσιων σε λιπίδια.<sup>40</sup> Το CoQ10 στη συνέχεια μεταφέρεται στο ήπαρ σχηματίζοντας σύμπλοκο με το σύμπλεγμα λιποπρωτεϊνών.<sup>40</sup> Οι ιστοί με υψηλούς μιτοχονδριακούς και μεταβολικούς ρυθμούς, όπως η καρδιά, τα νεφρά, το ήπαρ και οι σκελετικοί μύες, περιέχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις CoQ10.<sup>41</sup> Η συνιστώ-

μενη ποσότητα συμπληρώματος CoQ10 είναι 200 mg την ημέρα για 8 εβδομάδες και θα πρέπει να λαμβάνεται με ένα γεύμα που περιέχει λάδι ή λίπος για καλύτερη απορρόφηση.<sup>42</sup> Πιθανές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις του CoQ10 έχουν περιγραφεί *in vitro*.<sup>43</sup> Σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, η προσθήκη CoQ10 φαίνεται να έχει οφέλη στη βελτίωση των λιπιδικών και γλυκαιμικών δεικτών, της αντιοξειδωτικής ικανότητας, της ενδοθηλιακής δραστηριότητας και της αρτηριακής πίεσης.<sup>44</sup> Έχει προταθεί ότι το CoQ10 θα μπορούσε να βελτιώσει το λιπιδικό προφίλ με δύο πιθανούς μοριακούς μηχανισμούς, (i) μέσω γονιδιακής έκφρασης του πυρηνικού υποδοχέα PPAR-γ (υποδοχέας-γάμμα ενεργοποιούμενος από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωματίων),<sup>45</sup> ο οποίος ρυθμίζει τα μονοπάτια που σχετίζονται με την ευαισθησία στην ινσουλίνη,<sup>45</sup> τον μεταβολισμό των λιπιδίων και τη φλεγμονή και (ii) μέσω ενεργοποίησης της AMPK και αναστολής της οδού σηματοδότησης της οξειδάσης του NADPH, με αποτέλεσμα την καταστολή της LOX-1 (οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας υποδοχέα τύπου λεκτίνης-1) και αναστολή της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS).<sup>45,46</sup>

## 7. Ψευδάργυρος

Ο ψευδάργυρος είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο για την ανθρώπινη υγεία.<sup>47</sup> Λειτουργεί ως συμπάρογος για περισσότερα από 300 ένζυμα και 2.000 μεταγραφικούς παράγοντες που επηρεάζουν διάφορα όργανα.<sup>47</sup> Ο ψευδάργυρος επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων και ρυθμίζει τις ενδοκυτταρικές οδούς σηματοδότησης.<sup>47</sup> Επίσης, είναι ένας αντιοξειδωτικός παράγοντας που παρέχει σταθερότητα στη δομή της κυτταρικής μεμβράνης.<sup>47</sup> Τα συμπληρώματα ψευδαργύρου ενισχύουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και βελτιώνουν τα επίπεδα γλυκόζης, νηστείας και μεταγευματικά, του πλάσματος.<sup>47</sup> Η ευαισθησία στην ινσουλίνη, που προσφέρει, έχει αποδοθεί στην αδρανοποίηση της δραστηριότητας της πρωτεΐνης τυροσινοφωσφατάσης 1B (PTP1B), εμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την αποφωσφορλίωση του υποδοχέα ινσουλίνης

(IR).<sup>47</sup> Επίσης, η λήψη συμπληρωμάτων ψευδαργύρου έχει ευνοϊκές επιδράσεις στο λιπιδικό προφίλ του πλάσματος, μειώνοντας τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που σχετίζεται με καρδιαγγειακά νοσήματα.<sup>20</sup> Ως εκ τούτου, το ιόν ψευδαργύρου έχει ινσουλινομιμητικά αποτελέσματα και μπορεί ίσως να δρα ως αντι-υπεργλυκαιμικός παράγοντας.<sup>48</sup> Τα ιόντα ψευδαργύρου μειώνουν την παραγωγή ROS υπό υπεργλυκαιμικές συνθήκες, μειώνοντας τη χρόνια υπεργλυκαιμία και αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος καθώς και την ικανότητα αποθήκευσης ινσουλίνης και τη δομική της σταθερότητα.<sup>47</sup> Με τη λήψη συμπληρώματος ψευδαργύρου, έχει φανεί οι ασθενείς να λαμβάνουν ακόμη μεγαλύτερο όφελος σε εκείνες τις περιπτώσεις που ρυθμίζονται ελάχιστα ή ανεπαρκώς με τα αντιδιαβητικά φάρμακα.<sup>20,47</sup> Ενώ, μπορεί να οφληθούν και οι ασθενείς με υπερβολική συσσώρευση λίπους, και ανεπάρκεια ψευδαργύρου, η οποία επιδεινώνει το οξειδωτικό στρες (OS).<sup>20,47</sup> Ο ψευδάργυρος είναι ένα δομικό συστατικό του ενζύμου υπεροξειδική δισμουτάση.<sup>49</sup> Η υπεροξειδική δισμουτάση βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου και δρα σχηματίζοντας ομοδιμερή.<sup>49</sup> Κάθε μονομερές αυτού του ενζύμου έχει ένα ενεργό κέντρο που περιέχει δύο μέταλλα, ένα ιόν χαλκού και ένα ιόν ψευδάργυρου, τα οποία μαζί έχουν είτε δομική είτε καταλυτική λειτουργία.<sup>50</sup> Η υπεροξειδική δισμουτάση προάγει τη μετατροπή ριζών ανιόντος υπεροξειδίου ( $O_2^{\bullet-}$ ) σε μοριακό οξυγόνο ( $O_2$ ) και υπεροξείδιο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ) μειώνοντας τις τοξικές επιδράσεις της συσσώρευσης των ROS, λόγω της μετατροπής τους σε λιγότερο επικίνδυνα προϊόντα.<sup>47</sup> Έτσι, η διατήρηση επαρκούς συγκέντρωσης ψευδαργύρου στα κυτταρικά διαμερίσματα είναι σημαντική για τη σωστή αντιοξειδωτική αμυντική δραστηριότητα.<sup>47</sup> Ο ψευδάργυρος δρα επίσης ως αντιοξειδωτικό ρυθμίζοντας την έκφραση της γλουταμινικής-κυστεϊνικής λιγάσης (GCL), η οποία είναι το ένζυμο για τη *de novo* σύνθεση της γλουταθειόνης στο κυτταρόπλασμα.<sup>51</sup> Υπό κανονικές συνθήκες, ο ψευδάργυρος συνδέεται με μεταλλοθειονεΐνες (MTs), με χαμηλή συγγένεια, ενώ υπό συνθήκες οξειδωτικού στρες ο ψευδάργυρος απελευθερώνεται από τις θέσεις πρόσδεσής του με

τις μεταλλοθειονεΐνες (MTs) για να ασκήσει αντιοξειδωτική δράση.<sup>51</sup> Από την άλλη πλευρά, όταν η συγκέντρωση ψευδαργύρου είναι ανεπαρκής, τότε ο ψευδάργυρος γίνεται προφλεγμονώδης και οδηγεί σε οξειδωτικό στρες προάγοντας τη δημιουργία κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-1β, IL-2, IL-6 και TNF-α.<sup>52</sup> Επιπλέον, η ανεπάρκεια Zn μπορεί να πυροδοτήσει την απόπτωση με διαταραχή των κυτταρικών αυξητικών παραγόντων, εξασθένηση των ενδοκυτταρικών οδών σηματοδότησης και ενίσχυση των οδών p53.<sup>52</sup> Οι ασθενείς με ΣΔ2 έχουν ανεπάρκεια ψευδαργύρου πιθανώς λόγω αυξημένης απέκκρισης ψευδαργύρου από τα ούρα, όπου προκύπτει από πολυουρία, λόγω της υπεργλυκαιμικής επαγόμενης ωσμωτικής διούρησης.<sup>53</sup> Επιπλέον, η χρόνια χαμηλή πρόσληψη ψευδαργύρου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη παχυσαρκίας και ΣΔ2.<sup>48</sup> Ως εκ τούτου, η λήψη συμπληρωμάτων ψευδαργύρου φαίνεται να προλαμβάνει το μεταβολικό σύνδρομο και τον ΣΔ2.<sup>48</sup> Τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης από τους Wang και συν δείχνουν ότι η λήψη συμπληρωμάτων ψευδαργύρου βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε διαβητικούς ασθενείς και σε άτομα με υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε ΣΔ2.<sup>54</sup> Ωστόσο, και η υπερβολική συγκέντρωση ψευδαργύρου προκαλεί ανεπάρκεια χαλκού και επηρεάζει την έκφραση των εξαρτώμενων από χαλκό ενζύμων, όπως η υπεροξειδική δισμουτάση και η σερουλοπλασμίνη, τα οποία είναι σημαντικά ένζυμα για την αντιοξειδωτική κυτταρική άμυνα έναντι της οξειδωτικής βλάβης στο σώμα.<sup>47</sup>

## 8. Δισμουτάσες ρίζας ανιόντος υπεροξειδίου (SODs)

Οι δισμουτάσες της ρίζας ανιόντος υπεροξειδίου (SOD) αντιπροσωπεύουν μια ενδογενή πρωτεϊνική ομάδα μεταλλοενζύμων, που έχουν διπλές και αντίθετες δράσεις: Πρώτον, δρουν ως αντιοξειδωτικά ένζυμα έναντι των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), και μετατρέπουν τις ελεύθερες ρίζες ανιόντος υπεροξειδίου σε υπεροξείδιο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ) και μοριακό οξυγόνο ( $O_2$ ) στο κυτταρόπλασμα, τα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων.<sup>55</sup> Στη συνέχεια, το  $H_2O_2$  εξουδετε-

ρώνεται σε H<sub>2</sub>O από τα ένζυμα καταλάση (CAT), υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) και υπεροξειδοξίνη (Prx) εξαρτώμενη από θειορεδοξίνη (Trx), επειδή μπορεί να δράσει ως προ-οξειδωτικό μέσω της αντίδρασης Fenton και της παραγωγής ριζών υδροξυλίου.<sup>55</sup> Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο άλλα ενδογενή αντιοξειδωτικά ένζυμα πρώτης γραμμής άμυνας, όπως η CAT και η GPx να βρίσκονται σε επάρκεια.<sup>56</sup> Στα θηλαστικά, υπάρχουν 3 ισομορφές της SOD, που παράγονται από διαφορετικά γονίδια, το ένζυμο SOD1, που είναι ένα ομοδιμερές που σχετίζεται με χαλκό και ψευδάργυρο, το SOD2, που είναι ένα ομοτετραμερές που σχετίζεται με μαγγάνιο και εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια (στην εσωτερική μεμβράνη), και το SOD3, που είναι μια τετραμερής γλυκοπρωτεΐνη που επίσης σχετίζεται με χαλκό και ψευδάργυρο και εντοπίζεται στα εξωκυτταρικά διαμερίσματα (πλάσμα, αρθρικό υγρό, λέμφο, εγκεφαλονωτιαίο υγρό).<sup>56</sup> Η προφλεγμονώδης κυτοκίνη, TNF-α αναστέλλει τη μεταγραφή της SOD1, μέσω της οδού c-Jun N-τερματικής κινάσης/πρωτεΐνης ενεργοποιητή-1 (JNK/AP-1).<sup>57</sup> Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η IL-4, η IL-6 και ο TNF-α είναι ισχυροί ενεργοποιητές της SOD2.<sup>58</sup> Η περιοχή προαγωγής και ενίσχυσης του γονιδίου SOD2 περιέχει πολλές θέσεις δέσμευσης για μεταγραφικούς παράγοντες, όπως ο πυρηνικός παράγοντας-κΒ (NF-κΒ) και ο πυρηνικός παράγοντας-1 (NF-1).<sup>59</sup> Στοιχεία δείχνουν ότι η αντιοξειδωτική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διαχείριση του ΣΔ2,<sup>58</sup> ενώ μελέτες έδειξαν ότι η δραστηριότητα της SOD ήταν σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με ΣΔ2, σε σύγκριση με υγιείς, στην ομάδα ελέγχου.<sup>60</sup> Σε μοντέλο ΣΔ2, χορήγηση μιμητικών της SOD ενώσεων, όπως είναι η μεσο-τετρακή (N-αιθυλοπυριдино-2-υλο) πορφυρίνο μαγγανίαση (III) (MnP) βρέθηκε ότι κατείχε θετικά αποτελέσματα στον έλεγχο του διαβήτη, αφού προστατεύει τα κύτταρα από τη φλεγμονή, μέσω των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της.<sup>61</sup> Η θεραπεία με τη MnP ενισχύει τη δραστηριότητα της ακονιτάσης (ευαίσθητου στο υπεροξείδιο ενζύμου, που εμπλέκεται στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA) και ελέγχει την παραγωγή των ROS).<sup>61</sup> Αυτή η διαδικασία επιτρέπει τη σταθεροποίηση της μιτοχονδριακής μεμ-

βράνης, την καλύτερη μιτοχονδριακή λειτουργία, βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη καθώς και βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη.<sup>61</sup> Επίσης, η MnP, έχει δείξει να βελτιώνει τους δείκτες της ηπατικής δυσλειτουργίας και στεάτωσης.<sup>61</sup> Παράλληλα, η *in vivo* θεραπεία με νανοσωματιδιακή SOD (NanoSOD), σε μύες που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, μείωσε τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στον ορό,<sup>62</sup> ενώ ήταν αποτελεσματική και στη μείωση της συσσώρευσης μακροφάγων και φλεγμονωδών δεικτών, όπως οι TNF-α, MCP1 και MMP12.<sup>63</sup> Επιπλέον, η θεραπεία με NanoSOD μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της παλμιτοϋλοτρανσφεράσης-1 της καρνιτίνης (CPT-1, μεταβολικό ένζυμο των λιπαρών οξέων) και φάνηκε να ρυθμίζει το μονοπάτι σηματοδότησης ERK1/2 (κινασών που ρυθμίζονται με εξωκυττάρια σήματα),<sup>63</sup> αναστέλλοντας έτσι το μονοπάτι φλεγμονής ROS/NF-κΒ.<sup>63</sup> Ομοίως, *in vivo* μελέτη, με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, έδειξε ότι οι μύες που έλαβαν συμπληρώματα με το SOD-μιμητικό Tempol (2,2,6,6-τετραμεθυλο-1,4-πιπεριδινοδιόλη), στη διατροφή τους, έχασαν σημαντικά περισσότερο σωματικό βάρος, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.<sup>64</sup> Η καλλιέργεια λιποκυττάρων κατέδειξε ότι το Tempol μείωσε σημαντικά το κυτταρικό επίπεδο των PPARγ και PPARα και προκάλεσε την προς τα κάτω ρύθμιση του επαγόμενου από τη νηστεία λιπώδη παράγοντα (FIAF),<sup>64</sup> αναστέλλοντας την προς τα άνω ρύθμιση στο ήπαρ και τους σκελετικούς μύς της λιπογένεσης.<sup>65</sup> Αντίστοιχη δράση, κατά της παχυσαρκίας, εμφανίστηκε κατά τη μεταφορά σε πειραματόζωα του γονιδίου της SOD3, μέσω αδενοϊκών φορέων,<sup>66</sup> όπου εμφάνισαν χαμηλότερο σωματικό βάρος και επίπεδα τριγλυκεριδίων, βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη και μειωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>66</sup> Επιπλέον, τα επίπεδα έκφρασης του mRNA των γονιδίων που εμπλέκονται στη λιπόλυση (συμπεριλαμβανομένων των CPT1α, CPT1β, PGC1α, PGC1β και UCP2) ήταν χαμηλότερα σε μύες που έλαβαν τον αδενοϊό (Ade-SOD3).<sup>66</sup>

## 9. Καταλάση

Η καταλάση είναι ένα κρίσιμο αντιοξειδωτικό έν-



ζυμο που βρίσκεται σχεδόν σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς και καταλύει τη διάσπαση του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό και οξυγόνο, προστατεύοντας τα κύτταρα από οξειδωτικές βλάβες.<sup>67</sup> Όταν η συγκέντρωση  $H_2O_2$  αυξάνεται λόγω μειωμένης έκφρασης της καταλάσης, τότε μεταναστεύει στο κυτταρόπλασμα, και σε άλλα οργανίδια, προκαλώντας κυτταρική βλάβη και συμμετέχοντας στην αντίδραση Fenton, με αποτέλεσμα σοβαρό οξειδωτικό στρες.<sup>67</sup> Η δραστηριότητα της καταλάσης έχει βρεθεί σημαντικά μειωμένη στον λιπώδη ιστό των παχύσαρκων ατόμων και προτείνεται ότι αυτό θα μπορούσε να συμβάλει στην εμφάνιση του οξειδωτικού στρες και της χρόνιας φλεγμονή στον λιπώδη ιστό και στην ανάπτυξη των προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με την παχυσαρκία.<sup>68</sup> Επίσης, φαίνεται ότι η ανεπάρκεια της καταλάσης μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη της NAFLD καθώς έχει βρεθεί ότι οδηγεί σε αυξημένη συσσώρευση λιπιδίων, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και οξειδωτικό στρες στο ήπαρ.<sup>69</sup> Η αφαίρεση της ενδογενούς καταλάσης, η οποία απομακρύνει το ενδοκυττάριο  $H_2O_2$ , οδηγεί σε αύξηση του σωματικού λίπους και αύξηση βάρους σε ποντίκια.<sup>70</sup> Το υπερβολικό  $H_2O_2$  και το οξειδωτικό στρες προωθούν τόσο την υπερπλασία όσο και την υπερτροφία των λευκών λιποκυττάρων (WAT), συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας.<sup>70</sup> Εικάζεται ότι η συσσώρευση του  $H_2O_2$  λόγω της αφαίρεσης της ενδογενούς καταλάσης στα WAT επάγει τόσο την αδιπογένεση όσο και την λιπογένεση.<sup>70</sup> Επιπρόσθετα, η έκφραση της NOX4, μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στο οξειδωτικό στρες, αυξάνεται στα λιποκύτταρα με ανεπάρκεια καταλάσης, ενώ η έκφραση της AMPK, μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στη ρύθμιση της ενέργειας, μειώνεται.<sup>70</sup>

### 10. Υπεροξειδάση γλουταθειόνης (Glutathione peroxidase)

Ένας σημαντικός δείκτης του οξειδωτικού στρες (OS) είναι η γλουταθειονική υπεροξειδάση (GPx). Η δραστηριότητα του συγκεκριμένου ενζύμου, που ρυθμίζει το  $H_2O_2$  αξιολογήθηκε σε υγιείς μάρτυρες και σε παχύσαρκους και μη παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς.<sup>71</sup> Οι διαβητικοί ασθενείς παρου-

σίασαν καταστολή της δραστηριότητας της GPx, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, με μεγαλύτερη καταστολή στους παχύσαρκους διαβητικούς, σε σχέση με τους μη παχύσαρκους διαβητικούς, γεγονός που υποδεικνύει τα υψηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες σε παχύσαρκους διαβητικούς.<sup>71</sup> Το σελήνιο, αποτελεί γνωστό αντιοξειδωτικό και συμπαράγοντα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης.<sup>72</sup> Η συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια βρέθηκε να αυξάνει την έκφραση και την δραστηριότητα ενζύμων που σχετίζονται με την γλουταθειόνη.<sup>72</sup> Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε πολυάριθμα ζωικά είδη, έδειξε ότι τα εμπλουτισμένα σε σελήνιο τρόφιμα είναι αποτελεσματικά στην αύξηση της δραστηριότητας της GPx σε μια σειρά ιστών.<sup>73</sup> Επίσης σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η συμπληρωματική χορήγηση αμυγδάλων *bagu* αύξησε την δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPx) σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες.<sup>74</sup> Φαίνεται ότι τα αμύγδαλα *bagu*, αυξάνοντας τη δραστηριότητα της GPx, μπορούν να ενισχύσουν την ικανότητα του οργανισμού να απομακρύνει το υπεροξείδιο του υδρογόνου και τα οργανικά υδροϋπεροξειδία.<sup>74</sup> Αυτή η αύξηση της δραστηριότητας της GPx μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της αντιοξειδωτικής κατάστασης σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες,<sup>74</sup> όμως απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την πλήρη κατανόηση των συγκεκριμένων μηχανισμών που ασκούνται οι δράσεις αυτές.

### 11. Ν-Ακετυλοκυστεΐνη

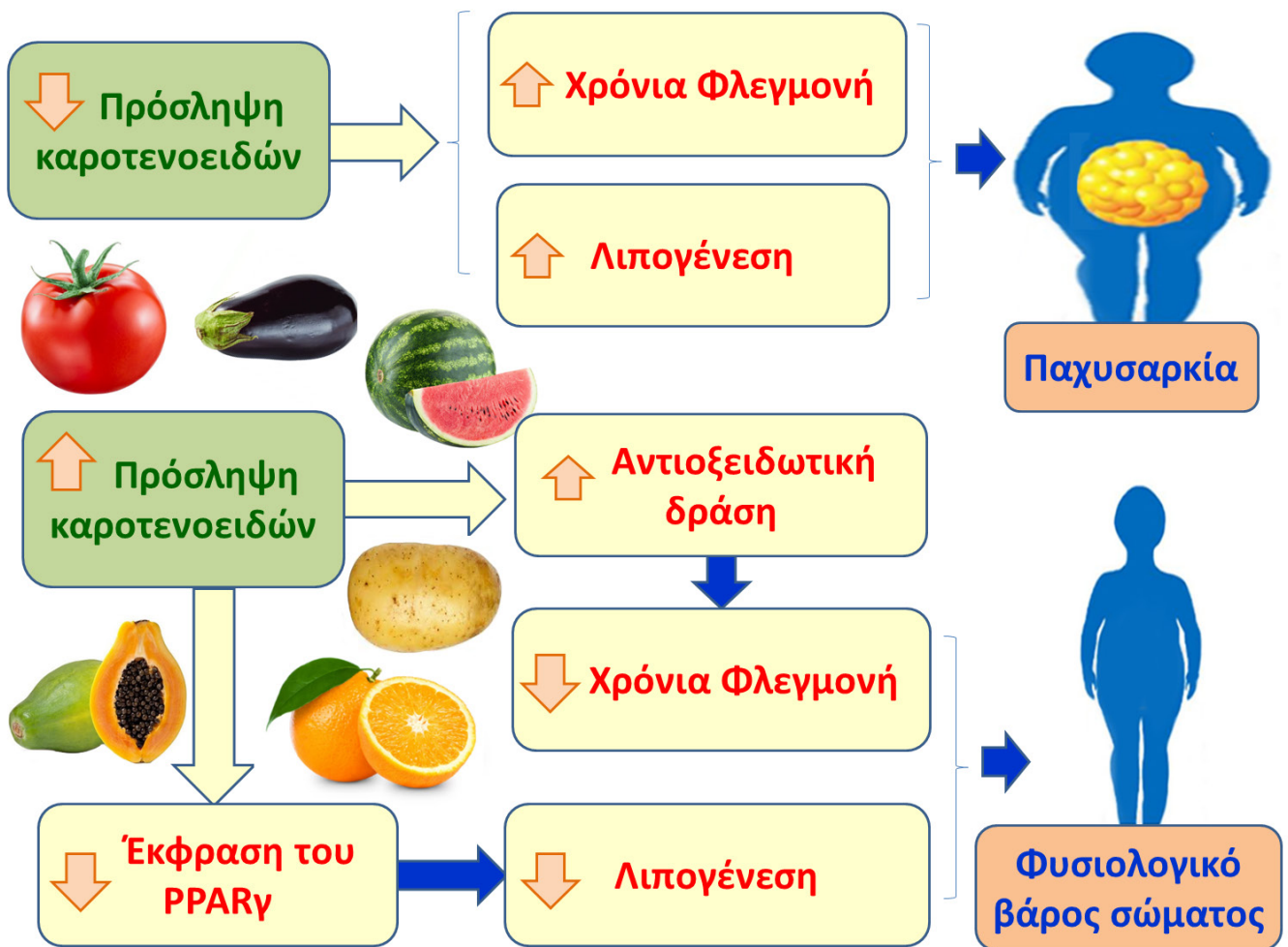
Η Ν-ακετυλοκυστεΐνη (NAC) είναι το Ν-ακετυλιωμένο παράγωγο του φυσικού αμινοξέος L-κυστεΐνη και πρόδρομος της γλουταθειόνης (GSH).<sup>75</sup> Επίσης, η NAC διαθέτει βλεννολυτικές ιδιότητες, ως δότης θειολών, και επιπρόσθετα αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις.<sup>75</sup> Η NAC μπορεί να μειώσει τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) τόσο μέσω των άμεσων όσο και των έμμεσων, μέσω σχηματισμού γλουταθειόνης, επιδράσεών της,<sup>75</sup> καθώς η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της γλουταθειόνης είναι χαμηλή, λόγω της ταχείας διάσπασής της και της μειωμένης απορρόφησης της.<sup>76</sup> Μελέτες έχουν

δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση της NAC κατά της εξέλιξης της παχυσαρκίας και των επιπλοκών που σχετίζονται με αυτή, συμπεριλαμβανομένης της συσσώρευσης λιπιδίων, της χρόνιας φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και της αντίστασης στην ινσουλίνη.<sup>77</sup> Σε καλλιέργειες λιποκυττάρων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με NAC, παρατηρήθηκε αναστολή της συσσώρευσης των σταγονιδίων λιπιδίων και καταστολή των λιπογενών παραγόντων όπως είναι η μεταλλοθειονίνη, η αμινοακυλάση-1, η πρωτεΐνη θερμικού σοκ-70, η τρανσκετολάση και η περιλιπίνη.<sup>78</sup> Έχει αναφερθεί επίσης ότι η NAC μπορεί να μειώσει την απελευθέρωση των φλεγμονωδών κυτοκινών TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 και IL-1 $\beta$ , και μέσω καταστολής του NF- $\kappa$ B.<sup>79</sup> Η ενεργοποίηση του NF- $\kappa$ B και η μετακίνηση του στον πυρήνα, οδηγεί σε μεταγραφή γονιδίων που εμπλέκονται τόσο στην φλεγμονή, όσο και στην αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>79</sup> Στην καταστολή αυτή από την NAC εμπλέκεται και η σάρωση δραστικών μορφών οξυγόνου, αναστέλλοντας τόσο την ενεργοποίηση του άξονα IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B όσο και την πυρηνική μετατόπιση του NF- $\kappa$ B.<sup>79</sup> Η από του στόματος χορήγηση NAC δείχνει να εξασθενεί τη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα κύτταρα, αναστέλλοντας την έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων του λιπώδους ιστού, όπως ο PPAR $\gamma$  και την πρωτεΐνη δέσμευσης ρυθμιστικού στοιχείου στερολών (SREBP-1).<sup>80</sup> Ακόμη, η ικανότητα της NAC να αναστέλλει τις φλεγμονώδεις οδούς και τις αποκρίσεις του οξειδωτικού στρες μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα άτομα που αναπτύσσουν ΣΔ2.<sup>81</sup> Η έρευνα σε ανθρώπους έδειξε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση συμπληρώματος NAC κατά τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας αύξησε την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την περιφερική πρόσληψη γλυκόζης,<sup>82</sup> ενώ εξάωρη ενδοφλέβια έγχυση της NAC, σε μη διαβητικούς επίμυες, έδειξε πρόληψη της υπεργλυκαιμίας, που σχετίζεται με οξειδωτικό στρες, μειώνοντας τα επίπεδα υπεροξειδωσίας λιπιδίων και καρβονυλίωσης πρωτεϊνών και τους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη.<sup>83</sup> Επιπλέον, η καθημερινή θεραπεία με NAC, για 11 εβδομάδες, επίμυων ανθεκτικών στην ινσουλίνη, που τρέφονταν με δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες, μείωσε τα επίπεδα

ινσουλίνης στον ορό και την αντίσταση σε αυτή και βελτίωσε τα επίπεδα της ινσουλίνης που διαγείρεται από την πρόσληψη γλυκόζης στα λιποκύτταρα, μέσω του δικτύου σηματοδότησης ινσουλίνης, όπως της φωσφοϊνοσιτιδικής 3-κινάσης (PI3K), του υποστρώματος υποδοχέα ινσουλίνης-1 (IRS-1) και της JNK2/STAT3.<sup>84</sup> Στους καρδιακούς ιστούς διαβητικών αρουραίων, η NAC αύξησε επίσης τη δραστηριότητα των AKT, STAT3 και eNOS (ενδοθηλιακή συνθάση μονοξειδίου του αζώτου) και τα επίπεδα NO.<sup>85</sup> Η NAC μειώνει τη θρομβωτική τάση σε ασθενείς με ΣΔ2 αυξάνοντας την αντιοξειδωτική άμυνα των αιμοπεταλίων ως αποτέλεσμα της αυξημένης σύνθεσης της γλουταθειόνης (GSH) και ομαλοποίησε τα επίπεδα της ηπατικής μηλονικής διαλδεύδης (MDA) και της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD), έχοντας τη δυνατότητα να αποτρέψουν ίσως συννοσηρότητες που σχετίζονται με την παχυσαρκία στο ήπαρ, συμπεριλαμβανομένης της NASH (μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας).<sup>86,87</sup> Σωρευτικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι τα συμπληρώματα NAC μπορεί να μειώσουν την επαγόμενη από υπεργλυκαιμία οξειδωτική βλάβη στα καρδιακά μυοκύτταρα και επομένως μπορεί να έχει καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα,<sup>88</sup> συμπεριλαμβανομένων των αντι-αποπτωτικών ιδιοτήτων.<sup>89</sup>

## 12. Ομάδα καρτενοειδών

Τα καρτενοειδή είναι μόρια με 40 άτομα άνθρακα (της ομάδας του τετρατερπενίου) που βρίσκονται σε κόκκινα, κίτρινα και πορτοκαλί φρούτα και λαχανικά και υποδιαιρούνται σε καροτίνες και ξανθοφύλλες (Εικόνα 2).<sup>90</sup> Οι καροτίνες διαφέρουν στη δομή από τις ξανθοφύλλες λόγω της απουσίας ομάδων οξυγόνου, ενώ οι ξανθοφύλλες μπορεί να έχουν πολλαπλές ομάδες οξυγόνου, και είναι πιο υδατοδιαλυτές.<sup>91</sup> Η πολυπλοκότητα των δράσεών τους στις λιπιδικές μεμβράνες οφείλεται στη μοναδική δράση του κάθε καρτενοειδούς.<sup>92</sup> Στο λεπτό έντερο, τα καρτενοειδή γαλακτωματοποιούνται σε μικκύλια και η απορρόφησή τους διευκολύνεται από τις πρωτεΐνες της κυτταρικής επιφάνειας.<sup>93</sup> Μετά την απορρόφηση, τα καρτενοειδή συσσωρεύονται σε κυλομικά για μεταφορά στο ήπαρ και στη συνέχεια



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση των μηχανισμών δράσης των καροτενοειδών κατά της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της.

απελευθερώνονται στο αίμα.<sup>94</sup> Τα καροτένια συνήθως συσσωρεύονται στην LDL, ενώ οι ξανθοφύλλες στην HDL.<sup>94</sup> Και οι δύο τύποι καροτενοειδών φαίνεται ότι έχουν ευεργετικά αποτελέσματα κατά της παχυσαρκίας, ενώ η ελαττωμένη πρόσληψη καροτενοειδών έχει συσχετισθεί με την αυξημένη λιπογένεση με αποτέλεσμα την εμφάνιση παχυσαρκίας και των σχετιζόμενων με αυτή επιπλοκών.<sup>95</sup> Μελέτες έχουν δείξει ότι το β-καροτένιο δρα ως πρόδρομος ουσία της βιταμίνης A και συμμετέχει στην διαφοροποίηση του λίπους.<sup>96</sup> Σε μοντέλο κυτταροκαλλιέργειας, το ρετινοϊκό οξύ ανέστειλε την έκφραση λι-

πογονικών παραγόντων μεταγραφής, όπως είναι ο PPARγ, με αποτέλεσμα τη μείωση της λιπογένεσης<sup>96</sup> (Εικόνα 2). Επίσης, η χορήγηση βιταμίνης A, φάνηκε να ρυθμίζει το σωματικό βάρος, αλλά μόνο σε επίμυες με ώριμα λιποκύτταρα.<sup>95</sup> Σε κλινική μελέτη με 29.000 συμμετέχοντες βρέθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα β-καροτένιου στον ορό του αίματος συσχετίστηκαν με χαμηλότερα καρδιαγγειακά νοσήματα,<sup>97</sup> ενώ σε άλλη φάνηκε τα επίπεδα του β-καροτένιου στον ορό του αίματος να συσχετίζονται με χαμηλότερο σωματικό βάρος και μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, αυξάνοντας

και τις αντιοξειδωτικές δράσεις του οργανισμού με αποτέλεσμα και τη μείωση της χρόνιας φλεγμονής.<sup>98</sup> Από την άλλη, το λυκοπένιο, καρροτενοειδές και αντιοξειδωτικό, με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, και προστατευτικές έναντι της καρδιαγγειακής νόσου,<sup>99</sup> έδειξε να φέρει μη σημαντική προστιθέμενη αξία, εκτός από οριακές επιδράσεις στο οξειδωτικό στρες και τους δείκτες φλεγμονής (IL-6, TNF-α και CRP).<sup>99</sup>

### 13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, οι αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ενώσεις είτε σαν θεραπευτικά σκευάσματα, είτε με την λήψη μέσω της δίαιτας, είτε

ως συμπληρώματα διατροφής, θα μπορούσαν να συμβάλλουν σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα εκείνων των ασθενειών, που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο, λόγω παχυσαρκίας, ως επικουρική θεραπεία, στις ήδη καλά καθιερωμένες υπάρχουσες θεραπείες των νόσων αυτών. Η περαιτέρω έρευνα θα μπορούσε να συμβάλλει επίσης στην εξεύρεση δεδομένων και τεχνικών, ώστε να μπορούν οι αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ενώσεις να εισαχθούν στη θεραπευτική, και να επιτύχουν επαρκή βιοδιαθεσιμότητα, για την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες και της χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής, που ευθύνονται για την παθογένεση καταστάσεων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. □

## Efficacy of Antioxidant Compounds in Obesity and its Associated Comorbidities

Varra Fani-Niki<sup>1,2</sup>, Gkouzgos Stergios<sup>1</sup>, Varras Michail<sup>3</sup>, Theodosios-Nobelos Panagiotis<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, School of Health Sciences, Frederick University, Y. Frederickou Str., Nicosia 1036 Cyprus

<sup>2</sup>Department of Medicine, Democritus University of Thrace, 68100 Alexandroupoli, Greece

<sup>3</sup>Fourth Department of Obstetrics and Gynecology, "Elena Venizelou" General Hospital, Elena Venizelou Square, Ampelokipoi, 11521 Athens, Greece

### KEY WORDS:

**Obesity; Antioxidant compounds; Vitamin E; Alpha-lipoic acid; Antioxidant Enzymes**

### \* CORRESPONDING

#### AUTHOR:

Dr Theodosios-Nobelos

Panagiotis

Email: hsc.np@frederick.ac.cy

Tel: +357 22394394

7 Y. Frederickou Str.,

Nicosia

### ABSTRACT

Obesity is characterized by an excessive accumulation of body fat. It is a chronic metabolic disease caused by multiple factors and has become a worldwide epidemic for decades. It is associated with adverse alterations in adipose tissue endocrine and metabolic activity, which causes substantial increase in systemic oxidative stress (OS) mediated by elevated intracellular reactive oxygen species (ROS). The prolonged excess of ROS in cells promotes chronic low-grade inflammation in the body. The combination of OS and chronic inflammation plays a vital role in maintaining the obesity and is a risk factor that leads to the development of insulin resistance (IR), metabolic syndrome (MetS), type II diabetes mellitus (T2DM), cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), various cancers and other associated diseases. Because of the apparent role of over-expression of OS together with under-production of antioxidant mechanisms in the pathogenesis of obesity, there has been a growing interest in negating the pro-oxidant state in obesity in

order to ameliorate obesity and associated comorbidities. The administration of various antioxidants compounds have been reported to have activities against obesity and related comorbidities via several mechanism. This review aims to highlight the therapeutic properties of vitamin E, vitamin C, alpha-lipoic acid, L-carnitine, coenzyme Q10, zinc, superoxide anion radical dismutases (SODs), catalase, glutathione peroxidase, N-acetylcysteine and carotenoids in negating OS of cells and ameliorating obesity and associated comorbidities. More specifically, this review will explore how these antioxidant compounds influence molecular signaling pathways to exhibit an antioxidant defense mechanism. Some of the anti-obesity mechanisms of these antioxidants include their ability to improve carbohydrate and lipid metabolism disorders in MetS and T2DM, to prevent endothelial integrity and to normalize the antioxidant status in the liver by preventing obesity-related NAFLD.

### Βιβλιογραφία:

1. Varra F.N., Varra M., Varra V.K., Theodosios-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediating treatment options. *Mol. Med. Rep.* 2024 (in press).
2. Hruby A., Manson J.E., Qi L., Malik V.S., Rimm E.B., Sun Q., Willet W.C., Hu F.B. Determinants and Consequences of Obesity. *Am. J. Public Health.* 106, 1656-1662, 2016.
3. Triantis C., Theodosios-Nobelos P., Asimakopoulou E., Spathis A. The gut microbiome and its association with mental disorders. *Pharmakeftiki* 33, 72-87, 2021.
4. Zaffarin A.S.M., Fern S., Hwei M., Hassan H., Alias E. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E : Nanoformulations to Enhance Bioavailability. *Int. J. Nanomedicine* 15, 9961-9974, 2020.
5. Riccioni G., Bucciarelli T., Mancini B., Corradi F., Ilio C.D., Mattei P.A., D’Orazio N. Antioxidant vitamin supplementation in cardiovascular diseases. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 37, 89-95, 2007.
6. Traber M.G., Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic. Biol. Med.* 43, 4-15, 2007.
7. Theodosios-Nobelos P., Papagiouvannis G., Rekka E.A. A review on vitamin e natural analogues and on the design of synthetic vitamin e derivatives as cytoprotective agents. *Mini Rev Med Chem.* 21, 10-22, 2021.
8. Tucker J.M., Townsend D.M. Alpha-tocopherol: roles in prevention and therapy of human disease. *Biomed. Pharmacother.* 59, 380-387, 2005.
9. Wallert M., Schmolz L., Galli F., Birringer M., Lorkowski S. Regulatory metabolites of vitamin E and their putative relevance for atherogenesis. *Redox. Biol.* 2, 495-503, 2014.
10. Uzick M., Patrick L. Cardiovascular disease: C-reactive protein and the inflammatory disease paradigm: HMG-CoA reductase inhibitors, alpha-tocopherol, red yeast rice, and olive oil polyphenols. A review of the literature. *Altern Med Rev* 6, 248-271, 2001.
11. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic. Biol. Med.* 72.76-90.2014.
12. Cuenda A., Rousseau S. p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochim. Biophys. Acta* 1773, 1358-1375, 2007.
13. Wong S.K., Chin K.Y., Suhaimi F.H., Ahmad F., Ima-Nirwana S. Vitamin E as a potential interventional treatment for metabolic syndrome: Evidence from animal and human studies. *Front. Pharmacol.* 8,

- 444, 2017.
14. Zhao L., Kang I., Fang X., Wang W., Lee M.A., Hollins R.R., Marshall M.R., Chung S. Gamma-tocotrienol attenuates high-fat diet-induced obesity and insulin resistance by inhibiting adipose inflammation and M1 macrophage recruitment. *Int. J. Obes. (Lond.)* 39, 438-446, 2015.
  15. Budin S.B., Othman F., Louis S.R., Bakar M.A., Das S., Mohamed J. The effects of palm oil tocotrienol-rich fraction supplementation on biochemical parameters, oxidative stress and the vascular wall of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clinics (Sao Paulo)* 64, 235-244, 2009.
  16. Kawanaka M., Nishino K., Nakamura J., Suehiro M., Goto D., Urata N., Oka T., Kawamoto H., Nakamura H., Yodoi J., Hino K., Yamada G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with vitamins E and C: a pilot study. *Hepat. Med.* 4, 11-16, 2013.
  17. Chan A.C., Tran K. R,R,R-alpha-tocopherol potentiates prostacyclin release in human endothelial cells. Evidence for structural specificity of the tocopherol molecule. *Biochim. Biophys. Acta* 2, 189-197, 1990.
  18. Rizvi S., Raza S.T., Ahmed F., Ahmad A., Abbas S., Mahdi F. The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 14, 157-165, 2014.
  19. Ellulu M.S. Obesity, cardiovascular disease, and role of vitamin C on inflammation: a review of facts and underlying mechanisms. *Inflammopharmacology* 25, 313-328, 2017.
  20. Abdali D., Samson S.E., Grover A.K. How effective are antioxidant supplements in obesity and diabetes?. *Med. Princ. Pract.* 24, 201-215, 2015.
  21. Carcamo J.M., Pedraza A., Ojeda O.B., Zhang B., Sanchez R., Golde D.W. Vitamin C Is a Kinase Inhibitor: Dehydroascorbic Acid Inhibits  $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$  Kinase  $\beta$ . *Mol. Cell Biol.* 24, 6645-6652, 2004.
  22. Jang I.-S., Ko Y.-H., Moon Y.-S., Sohn S.-H. Effects of vitamin C or E on the pro-inflammatory cytokines, heat shock protein 70 and antioxidant status in broiler chicks under summer conditions. *Asian Aust. J. Anim. Sci.* 27, 749-756, 2014.
  23. Ottoboni F., Ottoboni A. Ascorbic acid and the immune system. *J. Orthomol. Med.* 20, 179-183, 2005.
  24. Garcia-Diaz D.F., Lopez-Legarrea P., Quintero P., Martinez J.A. Vitamin C in the treatment and/or prevention of obesity. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 60, 367-379, 2014.
  25. Rafeigh Z., Shiva A., Arab S., Yousof R.M. Association of dietary vitamin C and e intake and antioxidant enzymes in type 2 diabetes mellitus patients. *Glob. J. Health Sci.* 20, 183-187, 2013.
  26. Haghghatdoost F., Gholami A., Hariri M. Alpha-lipoic acid effect on leptin and adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 76, 649-657, 2020.
  27. Salehi B., Yilmaz Y.B., Antika G., Tumer T.B., Mahomoodally M.F., Lobine D., Akram M., Riaz M., Capanoglu E., Sharopov F., Martins N., Cho W.C., Sharifi-Rad J. Insights on the Use of  $\alpha$ -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules* 9, 356, 2019.
  28. Amrousy D.E., El-Afify D. Effects of alpha lipoic acid as a supplement in obese children and adolescents. *Cytokine* 130, 155084, 2020.
  29. Capece U., Moffa S., Improta I., Giuseppe G.D., Nista E.C., Cefalo C.M.A., Cinti F., Pontecorvi A., Gasbarrini A., Giaccari A., Mezza T. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. *Nutrients* 21, 15-18, 2022.
  30. Pershadsingh H.A. Alpha-lipoic acid: physiologic mechanisms and indications for the treatment of metabolic syndrome. *Expert Opin. Investig. Drugs* 16, 291-302, 2007.
  31. Serhiyenko V., Serhiyenko L., Suslik G., Serhiyenko A. Alpha-lipoic acid: mechanisms of action and beneficial effects in the prevention and treatment of diabetic complications. *Public Health* 7, 174-178, 2018.
  32. Moon H.S. Chemopreventive effects of alpha lipoic acid on obesity-related cancers. *Ann. Nutr. Metab.* 68, 137-144, 2016.
  33. Cha Y.S. Effects of L-carnitine on obesity, diabetes, and as an ergogenic aid. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 17, 306-308, 2008.
  34. Zhao H., Li N. Role of carnitine in non-alcoholic

- fatty liver disease and other related diseases: An update. *Front Med. (Lausanne)* 8, 689042, 2021.
35. Normann P.T., Flatmark T. Long-chain acyl-CoA synthetase and "outer" carnitine long-chain acyltransferase activities of intact brown adipose tissue mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta* 530, 461- 473, 1978.
  36. Askarpour M., Hadi A., Miraghajani M., Symonds M.E., Sheikhi A., Ghaedi E. Beneficial effects of l- carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: An updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.* 151, 104554, 2020.
  37. Liu L., Zhang D.M., Wang M.X., Fan C.Y., Zhou F., Wang S.J., Kong L.D. The adverse effects of long-term l-carnitine supplementation on liver and kidney function in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 34, 1148-1161, 2015.
  38. Zozina V.I., Covantev S., Goroshko O.A., Krasnykh L.M., Kukes V.G. Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases: Current state of the problem. *Curr. Cardiol. Rev.* 14, 164-174, 2018.
  39. Alam M.A., Rahman M.M. Mitochondrial dysfunction in obesity: potential benefit and mechanism of Co-enzyme Q10 supplementation in metabolic syndrome. *J. Diabetes Metab. Disord.* 13, 60, 2014.
  40. Casagrande D., Waib P.H., Jordão Júnior A.A. Mechanisms of action and effects of the administration of coenzyme Q10 on metabolic syndrome. *J. Nutr. Int. Metabol.* 13.26-32, 2018.
  41. Bhagavan H.N., Chopra R.K. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion* 7, 78-88, 2007.
  42. Saini R. Coenzyme Q10: The essential nutrient. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 3, 466-467, 2011.
  43. Neyrinck A.M., Catry E., Sohet F.M., Cani P.D., Pachikian B.D., Bindels L.B., Delzenne N.M. Lack of anti-inflammatory effect of coenzyme Q10 supplementation in the liver of rodents after lipopolysaccharide challenge. *Clin Nutr Exper* 1, 10-18, 2015.
  44. Zhang P., Yang C., Guo H., Wang J., Lin S., Li H., Yang Y., Ling W. Treatment of coenzyme Q10 for 24 weeks improves lipid and glycemic profile in dyslipidemic individuals. *J. Clin. Lipidol.* 12, 417-427, 2018.
  45. Lee B.J., Huang Y.C., Chen S.J., Lin P.T. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease. *Nutrition* 28, 250-255, 2012.
  46. Tsai K.L., Chen L.H., Chiou S.H., Chiou G.Y., Chen Y.C., Chou H.Y., Chen L.K., Chen H.Y., Chiu T.H., Tsai C.S., Ou H.C. Coenzyme Q10 suppresses oxLDL-induced endothelial oxidative injuries by the modulation of LOX-1-mediated ROS generation via the AMPK/PKC/NADPH oxidase signaling pathway. *Mol. Nutr. Food Res.* 55, 227-240, 2011.
  47. Marreiro D.D.N., Cruz K.J.C., Morais J.B.S., Beserra J.B., Severo J.S., Oliveira A.R.S. Zinc and oxidative stress: Current mechanisms. *Antioxidants (Basel)* 6. 2017.
  48. Fukunaka A., Fujitani Y. Role of Zinc Homeostasis in the pathogenesis of Diabetes and Obesity. *Int J Mol Sci* 19, 476, 2018.
  49. Muñoz I.G., Moran J.F., Becana M., Montoya G. The crystal structure of an eukaryotic iron superoxide dismutase suggests intersubunit cooperation during catalysis. *Protein Sci.* 14, 387-394, 2005.
  50. Altobelli G.G., Noorden S.V., Balato A., Cimini V. Copper/Zinc Superoxide Dismutase in Human Skin: Current Knowledge. *Front Med.* 7, 183, 2020.
  51. Ruttkay-Nedecky B., Nejdil L., Gumulec J., Zitka O., Masarik M., Eckschlager T., Stiborova M., Adam V., Kizek R. The Role of metallothionein in oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 14, 6044-6066, 2013.
  52. Clegg M.S., Hanna L.A., Niles B.J., Momma T.Y., Keen C.L. Zinc deficiency-induced cell death. *IUBMB Life* 57, 661-669, 2005.
  53. Lima V.B.D.S., Sampaio F.D.A., Bezerra D.L.C., Neto J.M.M., Marreiro D.D.N. Parameters of glycemic control and their relationship with zinc concentrations in blood and with superoxide dismutase enzyme activity in type 2 diabetes patients. *Arq. Bras Endocrinol. Metabol.* 55, 701-707, 2011.
  54. Wang X., Wu W., Zheng W., Fang X., Chen L., Rink

- L., Min J., Wang F. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 110, 76-90, 2019.
55. Rosa A.C., Corsi D., Cavi N., Bruni N., Dosio F. Superoxide Dismutase Administration: A Review of Proposed Human Uses. *Molecures* 26, 1844, 2021.
56. Carillon J., Rouanet J.M., Cristol J.P., Brion R. Superoxide dismutase administration, a potential therapy against oxidative stress related diseases: several routes of supplementation and proposal of an original mechanism of action. *Pharm. Res.* 30, 2718-2728, 2013.
57. Afonso V., Santos G., Collin P., Khatib A.M., Mitrovic D.R., Lomri N., Leitman D.C., Lomri A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  down-regulates human Cu/Zn superoxide dismutase 1 promoter via JNK/AP-1 signaling pathway. *Free Radic. Biol. Med.* 41, 709-721, 2006.
58. Rajendran P., Nandakumar N., Rengarajan T., Palaniswami R., Gnanadhas E.N., Lakshminarasiah U., Gopas J., Nishigaki I. Antioxidants and human diseases. *Clin. Chim. Acta* 436, 332-47, 2014.
59. Kiningham K.K., Xu Y., Daosukho C., Popova B., Clair D.K.S. Nuclear factor  $\kappa$ B-dependent mechanisms coordinate the synergistic effect of PMA and cytokines on the induction of superoxide dismutase 2. *Biochem. J.* 353, 147-156, 2001.
60. Saxena P., Selvaraj K., Khare S.K., Chaudhary N. Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme : Role in human diseases. *Biotechnol. Lett.* 44, 1-22, 2022.
61. Coudriet G.M., Greenwood M.M.D., Previte D.M., Marre M.L., O'Connor E.C., Novak E.A., Vincent G., Mollen K.P., Lee S., Dong H.H., Piganelli J.D. Treatment with a Catalytic Superoxide Dismutase (SOD) Mimetic improves liver steatosis, insulin sensitivity, and inflammation in obesity-induced type 2 diabetes. *Antioxidants (Basel)* 6, 85, 2017.
62. Natarajan G., Periotte-Olson C., Bhinderwala F., Powers R., Desouza C.V., Talmon G.A., Yuhang J., Zimmerman M.C., Kabanov A.V., Saraswathi V. Nanoformulated Copper/Zinc superoxide dismutase exerts differential effects on glucose versus lipid homeostasis depending on the diet composition possibly via altered AMPK signaling. *Transl. Res.* 188, 10-26, 2017.
63. Perriotte-Olson C., Adi N., Manickam D.S., Westwood R.A., Desouza C.V., Natarajan G., Crook A., Kabanov A.V., Saraswathi V. Nanoformulated copper/zinc superoxide dismutase reduces adipose inflammation in obesity. *Obesity (Silver Spring)* 24, 148-156, 2016.
64. Samuni Y., Cook J.A., Choudhuri R., DeGraff W., Sowers A.L., Krishna M.C., Mitchell J.B. Inhibition of adipogenesis by tempol in 3T3-L1 Cells. *Free Radic Biol Med* 49, 667-673, 2010.
65. Dutton S., Trayhurn P. Regulation of angiotensin-like protein 4/fasting-induced adipose factor (Angptl4/FIAF) expression in mouse white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Br J Nutr* 100, 18-26, 2008.
66. Cui R., Gao M., Qu S., Liu D. Overexpression of superoxide dismutase 3 gene blocks high fat diet-induced obesity, fatty liver and insulin resistance. *Gene Ther.* 21, 840-848, 2014.
67. Shin S.K., Cho H.W., Song S.E., Song D.K. Catalase and nonalcoholic fatty liver disease. *Pflügers Arch.* 470, 1721-1737, 2018.
68. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 114, 1752-1761, 2004.
69. Shin S.K., Cho H.W., Song S.E., Bae J.H., Im S.S., Hwang I., Ha H., Song D.K. Ablation of catalase promotes non-alcoholic fatty liver via oxidative stress and mitochondrial dysfunction in diet-induced obese mice. *Pflügers Arch* 471, 829-843, 2019.
70. Shin S.K., Cho H.W., Song S.E., Im S.S., Bae J.H. Oxidative stress resulting from the removal of endogenous catalase induces obesity by promoting hyperplasia and hypertrophy of white adipocytes. *Redox Biol.* 37, 101749, 2020.
71. Goyal R., Singhai M., Faizy A.F. Glutathione



- peroxidase activity in obese and nonobese diabetic patients and role of hyperglycemia in oxidative stress. *J. Midlife Health* 2, 72-76, 2011.
72. Song E., Su C., Fu J., Xia X., Yang S., Xiao C., Lu B., Chen H., Sun Z., Wu S., Song Y. Selenium supplementation shows protective effects against patulin-induced brain damage in mice via increases in GSH-related enzyme activity and expression. *Life Sci.* 109, 37-43, 2014.
73. Bermingham E.M., Hesketh J.E., Sinclair B.R., Koolaard J.P., Roy N.C. Selenium-enriched foods are more effective at increasing glutathione peroxidase (GPx) activity compared with selenomethionine: A Meta-Analysis. *Nutrients* 6, 4002-4031.2014.
74. De Souza R.G.M., Gomes A.C., Navarro A.M., Da Cunha L.C., Silva M.A.C., Barbosa F.J., Mota J.F. Baru almonds increase the activity of glutathione peroxidase in overweight and obese women: A randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients* 11, 1750, 2019.
75. Guerini M., Condro G., Friuli V., Maggi L., Perugini P. N-acetylcysteine (NAC) and its role in clinical practice management of cystic fibrosis (CF): A Review. *Pharmaceuticals (Basel)* 15, 217, 2022.
76. Schmitt B., Vicenzi M., Garrel C., Denis F.M. Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study. *Redox Biol.* 6, 198-205, 2015.
77. Dlodla P.V., Mazibuko-Mbeje S.E., Nyambuya T.M., Mxinwa V., Tiano L., Marcheggiani F., Cirilli I., Louw J., Nkambule B.B. The beneficial effects of N-acetyl cysteine (NAC) against obesity associated complications: A systematic review of pre-clinical studies. *Pharmacol. Res.* 146, 104332, 2019.
78. Calzadilla P., Gomez-Serrano M., Santos E.G., Schiappacasse A., Abalde Y., Calvo J.C., Peral B., Guerra L.N. N-Acetylcysteine affects obesity-related protein expression in 3T3-L1 adipocytes. *Redox Rep.* 18, 210-218, 2013.
79. Lasram M.M., Dhouib I.B., Annabi A., Fazaa S.E., Gharbi N. A review on the possible molecular mechanism of action of N-acetylcysteine against insulin resistance and type-2 diabetes development. *Clin. Biochem.* 48, 1200-1208, 2015.
80. Dlodla P.V., Nkambule B.B., Mazibuko-Mbeje E., Nyambuya T.M., Marcheggiani F., Cirilli I., Ziqubu K., Shabalala S.C., Johnson R., Louw J., Damiani E., Tiano L.N. Acetyl Cysteine Targets Hepatic Lipid Accumulation to Curb Oxidative Stress and Inflammation in NAFLD: A Comprehensive Analysis of the Literature. *Antioxidants (Basel)* 9, 1283, 2020.
81. Shen F.C., Weng S.W., Tsao C.F., Lin H.Y., Chang C.S., Lin C.Y., Lian W.S., Chuang J.H., Lin T.K., Liou C.W., Wang P.W. Early intervention of N-acetylcysteine better improves insulin resistance in diet-induced obesity mice. *Free Radic. Res.* 52, 1296-1310, 2018.
82. Ammon H.P., Muller P.H., Eggstein M., Wintermantel C., Aigner B., Safayhi H., Stutzle M., Renn W. Increase in glucose consumption by acetylcysteine during hyperglycemic clamp. A study with healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 42, 642-645, 1992.
83. Haber C.A., Lam T.K.T., Yu Z., Gupta N., Goh T., Bogdanovic E., Giacca A., Fantus I.G. N-acetylcysteine and taurine prevent hyperglycemia-induced insulin resistance in vivo: possible role of oxidative stress. *Am J Physiol. Endocrinol. Metab.* 285, 744-753, 2003.
84. Ismael M.A., Talbot S., Carbonneau C.L., Beauséjour C.M., Couture R. Blockade of sensory abnormalities and kinin B(1) receptor expression by N-acetyl-L-cysteine and ramipril in a rat model of insulin resistance. *Eur. J. Pharmacol.* 589, 66-72, 2008.
85. Wang T., Mao X., Li H., Qiao S., Xu A., Wang J., Lei S., Liu Z., Ng K.F.J., Wong G.T., Vanhoutte P.M., Irwin M.G., Xia Z. N-Acetylcysteine and allopurinol up-regulated the Jak/STAT3 and PI3K/Akt pathways via adiponectin and attenuated myocardial postischemic injury in diabetes. *Free Radic. Biol. Med.* 63, 291-303, 2013.
86. Gibson K.R., Winterburn T.J., Barrett F., Sharma S., MacRury S.M., Megson I.L. Therapeutic potential of N-acetylcysteine as an antiplatelet agent

- in patients with type-2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 10, 43, 2011.
87. Thong-Ngam D., Samuhasaneeto S., Kulaputana O., Klaikeaw N. N-acetylcysteine attenuates oxidative stress and liver pathology in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 13, 5127- 5132, 2007.
  88. Dlundla P.V., Nkambule B.B., Dias S.C., Johnson R. Cardioprotective potential of N-acetyl cysteine against hyperglycaemia-induced oxidative damage: a protocol for a systematic review. *Syst. Rev.* 6, 96, 2017.
  89. Harchegani A.B., Rostami S., Mohsenifar Z., Dafchahi A.B., Moghadam F.M., Jaafarzadeh M., Saraabestan S., Ranji N. Anti-apoptotic properties of N-Acetyl cysteine and its effects on of Liver X receptor and Sirtuin 1 expression in the liver of rats exposed to Lead. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 74, 127070, 2022.
  90. Langi P., Kiokias S., Varzakas T., Proestos C. Carotenoids: from plants to food and feed industries. *Methods Mol. Biol.* 1852, 57-71, 2018.
  91. Moran N.E., Mohn E.S., Hason N., Erdman Jr J.W., Johnson E.J. Intrinsic and extrinsic factors impacting absorption, metabolism, and health effects of dietary carotenoids. *Adv. Nutr.* 9, 465-492, 2018.
  92. Johnson Q.R., Mostofian B., Gomez G.F., Smith J.C., Cheng X. Effects of carotenoids on lipid bilayers. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 20, 3795-3804, 2018.
  93. Bohn T., Desmarchelier C., Dragsted L.O., Nielsen C.S., Stahl W., Rühl R., Keijer J., Borel P. Host- related factors explaining interindividual variability of carotenoid bioavailability and tissue concentrations in humans. *Mol. Nutr. Food Res.* 61, 1600685, 2017.
  94. Wang W., Connor S.L., Johnson E.J., Klein M.L., Hughes S., E Connor W. Effect of dietary lutein and zeaxanthin on plasma carotenoids and their transport in lipoproteins in age-related macular degeneration. *Am. J. Clin. Nutr.* 85, 762-769, 2007.
  95. Coronel J., Pinos I., Amengual J.  $\beta$ -carotene in obesity research: Technical considerations and current status of the field. *Nutrients* 11, 842, 2019.
  96. Schwarz E.J., Reginato M.J., Shao D., Krakow S.L., Lazar M.A. Retinoic acid blocks adipogenesis by inhibiting C/EBPbeta-mediated transcription. *Mol. Cell Biol.* 17, 1552-1561, 1997.
  97. Huang J., Weinstein S.J., Yu K., Männistö S., Albanes D. Serum beta-carotene and overall and cause- specific mortality: A prospective cohort study. *Circ. Res.* 123, 1339-1349, 2018.
  98. Beydoun M.A., Chen X., Jha K., Beydoun H.A., Zonderman A.B., Canas J.A. Carotenoids, vitamin A, and their association with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 77, 32- 45, 2019.
  99. Friedman M. Anticarcinogenic, cardioprotective, and other health benefits of tomato compounds lycopene,  $\alpha$ -tomatine, and tomatidine in pure form and in fresh and processed tomatoes. *J. Agric. Food Chem.* 61, 9534-9550, 2013.