




# Μηχανιστική Συσχέτιση μεταξύ της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας και Παραγόντων της Παχυσαρκίας. Η Εμπλοκή των Αντιοξειδωτικών

Φανή-Νίκη Βάρρα <sup>1,2</sup>, Μιχαήλ Βάρρας <sup>3</sup>, Γεώργιος-Αλβέρτος Καρίκας <sup>1</sup>,  
Παναγιώτης 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, 68100 Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα

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

 DOI: 10.60988/p.v37i1.81

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:

Σκλήρυνση Κατά Πλάκας,  
Παχυσαρκία, Αδιποκίνες,  
Αντιοξειδωτικές Ενώσεις

## ARTICLE INFO:

Received: November 18, 2024

Revised: November 25, 2024

Accepted: December 22, 2024

Available on line: March 24, 2025

## \* CORRESPONDING

### AUTHOR:

Δρ Παναγιώτης Θεοδόσης-  
Νόμπελος,  
Email: hsc.np@frederick.ac.cy

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) αποτελεί μία ευρέως διαδεδομένη νευροεκφυλιστική νόσο, που προσβάλλει άτομα νέας και μέσης ηλικίας, με κλινικά συμπτώματα, που εμπλέκουν όλο το αισθητηριακό, κινητικό και νοητικό φάσμα. Η ΣΚΠ σχετίζεται με φλεγμονώδεις και οξειδωτικές διεργασίες, στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, αλλά και περιφερικά επί της συστηματικής κυκλοφορίας, με συμμετοχή πλήθους κυτοκινών και κυτταρών του ανοσοποιητικού. Αντίστοιχα, η παχυσαρκία, αποτελεί μεταβολική νόσο με πολλές μηχανιστικές προεκτάσεις, σε επίπεδο αυξημένου οξειδωτικού stress, φλεγμονής, ορμονικής και μεταβολικής δραστηριότητας του λιπώδους ιστού. Παχυσαρκία και ΣΚΠ δείχνουν να μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς προαγωγής τους, που σχετίζονται με τη φλεγμονή, την ανισορροπία σε οξειδωτικό επίπεδο και την λειτουργία των αδιποκινών. Η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει να αναδείξει την επίδραση της παχυσαρκίας και των εκκρινόμενων από το λιπώδη ιστό αδιποκινών στην εκδήλωση και εξέλιξη της ΣΚΠ, κύρια σε επίπεδο μηχανιστικό αλλά και σε κλινικό. Ακόμα, λόγω της φύσης της ΣΚΠ, αντιοξειδωτικά στοιχεία και ενώσεις, φυσικές ή μη, προερχόμενες από τη διατροφή, θα μπορούσαν, χάρη στον πολυλειτουργικό τους ρόλο να παρέμβουν θετικά επί αυτής, επεμβαίνοντας και σε μονοπάτια που σχετίζονται και αλλοιώνονται από τη παχυσαρκία και τα οποία εμπλέκονται γενικότερα στην εκδήλωση βιολογικού stress, ανεξαρτήτως του παράγοντα πρόκλησης τους. Παραδείγματα τέτοιων ουσιών θα

περιγραφούν, με τους μηχανισμούς εμπλοκής τους στη ΣΚΠ, με σκοπό να διαφανεί η πιθανή συμβολή τους, ως συστατικά συμπληρωμάτων, στην επικουρική αντιμετώπιση της νόσου, τονίζοντας παράλληλα το ρόλο της διατροφής, και του εντερικού μικροβιώματος.

## 1. Εισαγωγή

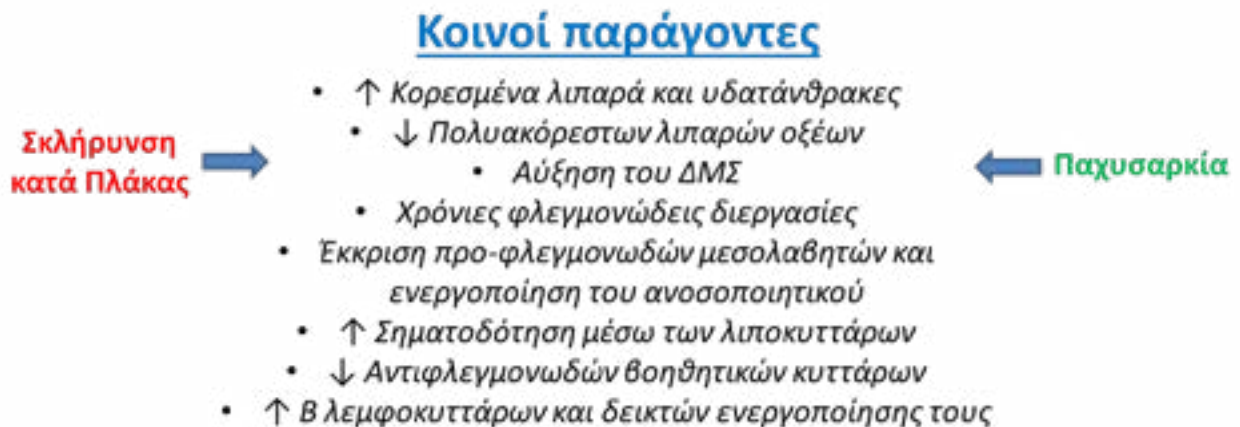
Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) είναι από τις πιο διαδεδομένες χρόνιες νευρολογικές παθήσεις, που επηρεάζει συνήθως νέους ενήλικες ηλικίας μεταξύ 20 και 40 ετών και ιδιαίτερα γυναίκες, με αναλογία 3/1, σε σχέση με τον ανδρικό πληθυσμό.<sup>1,2</sup> Ο επιπολασμός της νόσου εκτιμάται ότι ανέρχεται σε 35.9 ασθενείς ΣΚΠ ανά 100.000 παγκόσμιου πληθυσμού.<sup>3</sup> Τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν αισθητηριακές και νοητικές διαταραχές, προβλήματα όρασης, δυσλειτουργία του εντέρου και του ουροποιητικού συστήματος, αταξία, διαταραχές βάρδισης, κόπωση, γνωστική και συναισθηματική έκπτωση, σεξουαλική δυσλειτουργία, ζάλη και ίλιγγο.<sup>4,5</sup> Η νόσος εμφανίζει τρεις κύριες κλινικές μορφές: (α) την υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή με αναστρέψιμα νευρολογικά επεισόδια, που διαρκούν από λίγες ημέρες έως εβδομάδες, (β) την δευτεροπαθή προοδευτικά εξελισσόμενη νόσο, όπου εμφανίζονται μόνιμα νευρολογικά προβλήματα και αναπηρία με την πάροδο του χρόνου και (γ) την πρωτοπαθή προοδευτικά εξελισσόμενη νόσο, όπου υπάρχει συνεχής προοδευτική εξέλιξη της νόσου από την έναρξή της.<sup>6</sup>

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα ιδιαίτερα διαδεδομένο πρόβλημα υγείας, με τον επιπολασμό της να απαντάται τρεις φορές αυξημένος σε σχέση με τις προηγούμενες γενιές, ενώ η συνάφειά της με τη φλεγμονή και το οξειδωτικό stress την καθιστούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση πολλών συνοδών παθήσεων, όπως ο διαβήτης και το μεταβολικό σύνδρομο, καθιστώντας την αλληλεπίδραση τους αμφίδρομη.<sup>7,8</sup> Η ΣΚΠ δείχνει να μοιράζεται κοινά παθολογικά στοιχεία με την παχυσαρκία σε επίπεδο φλεγμονωδών διεργασιών, εμπλοκής αδιποκινών, οξειδωτικών διεργασιών, αλλά και του εντερικού μικροβιώματος, ενώ η δεύτερη δείχνει να

εμπλέκεται σε πολλές συνοσηρότητες, που τροποποιούν την εγκεφαλική λειτουργία και σηματοδότηση, καθώς και την προαγωγή νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.<sup>9,10</sup> Η αντιμετώπιση των μεταβολικών ανωμαλιών με φυσικές ενώσεις και φαρμακευτικά σκευάσματα δείχνει ότι θα μπορούσε να συμβάλει σε μετριασμό των συνοδών παθήσεων σχετιζόμενων με την παχυσαρκία, ενώ κατάλληλο διαιτολόγιο και χορήγηση ουσιών με δυνατότητα επέμβασης στους μηχανισμούς εκδήλωσης των δύο νόσων δείχνει ότι μπορεί να περιορίσει την δυσκινησία, αλλά και συστηματικούς παθολογικούς δείκτες της νόσου.<sup>8,11</sup> Στην παρούσα ανασκόπηση θα περιγραφούν οι κύριοι μηχανισμοί συνάφειας της παχυσαρκίας και της ΣΚΠ, ο ρόλος των αδιποκινών και του μικροβιώματος καθώς και η απορρύθμιση τους στην προαγωγή της ΣΚΠ. Τέλος, θα δοθούν χαρακτηριστικά παραδείγματα φυσικών βιοδραστικών ενώσεων, με αντιφλεγμονώδες και αντιοξειδωτικό δυναμικό, που θα μπορούσαν, εν δυνάμει, να περιορίσουν την εξέλιξη της.

## 2. Σκλήρυνση κατά Πλάκας (Πολλαπλή Σκλήρυνση) και Παχυσαρκία

Η ΣΚΠ αποτελεί μια αυτοάνοση πάθηση του ΚΝΣ, η οποία χαρακτηρίζεται από διήθηση του ΚΝΣ από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, απομυελίνωση, αξονική βλάβη και νευροεκφύλιση.<sup>12,13</sup> Η αιτιολογία της νόσου είναι πολυπαραγοντική. Κύριο ρόλο στην εκδήλωσή της, φαίνεται ότι διαδραματίζουν η γενετική προδιάθεση, η παχυσαρκία και διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η έκθεση σε μολυσματικές ουσίες, η ανεπάρκεια σε βιταμίνες και το κάπνισμα.<sup>5,14</sup> Υπάρχουν ενδείξεις ότι η πλούσια διαίτα σε κορεσμένα λιπαρά και υδατάνθρακες, όπως και η χαμηλή πρόσληψη πολυακόρεστων λιπα-



**Εικόνα 1.** Απεικόνιση των κοινών παραμέτρων εμπλοκής στην προαγωγή της παχυσαρκίας και της ΣΚΠ.

ρών οξέων, μπορούν να συμβάλλουν στην εμφάνιση ΣΚΠ.<sup>15,16,17</sup> Ακόμα, φαίνεται να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της παχυσαρκίας στην πρώιμη ζωή ενός ατόμου και της εκδήλωσης ΣΚΠ.<sup>9</sup> Επίσης, η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) φαίνεται να συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής της νόσου, ταχύτερη μετατροπή της σε κλινικά σαφή μορφή ΣΚΠ, σοβαρότερη κινητική αναπηρία, υψηλότερη γνωστική έκπτωση και ατροφία του εγκεφάλου.<sup>14,18-21</sup> Η ΣΚΠ στα αρχικά στάδια χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή, ενώ στα προχωρημένα στάδια από νευροεκφύλιση.<sup>22</sup> Ταυτόχρονα, η παχυσαρκία περιλαμβάνει αρχικά υπερτροφία και στην συνέχεια υπερπλασία των λιποκυττάρων και χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή, χαμηλού βαθμού, λόγω της έκκρισης πολλών προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών, που διεγείρουν τη στρατολόγηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>9</sup> Στην παχυσαρκία υπάρχει σημαντική αύξηση των φλεγμονωδών Τ-βοηθητικών κυττάρων 1 (Th1) και μείωση των αντιφλεγμονωδών Th2,<sup>9</sup> ενώ αντίστοιχα στη ΣΚΠ, τα Th1 κύτταρα και οι σχετιζόμενες κυτοκίνες εμπλέκονται στην ανάπτυξη της νόσου.<sup>9</sup> Η φαρμακευτική μετατόπιση του προφίλ των σχετιζόμενων κυτοκινών από τα Th1 κύτταρα προς τα Th2, δείχνει να έχει ευεργετική επίδραση στην κλινική πορεία της νόσου.<sup>23</sup> Επίσης, στην παχυσαρκία υπάρχει αύξηση των Β-λεμφοκυττάρων, ενώ η μείωσή τους σχετίζεται με ελάττωση της αντίστασης

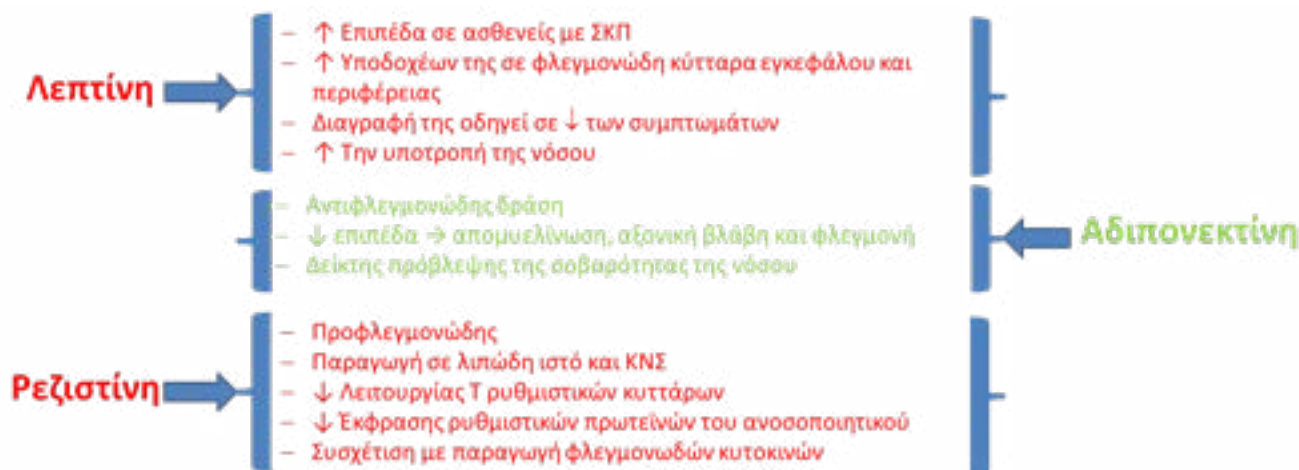
στην ινσουλίνη.<sup>9</sup> Παράλληλα στη ΣΚΠ πιστοποιήθηκε ενεργοποίηση των Β-κυττάρων και ανεύρεση δεικτών ενεργοποίησης των Β-κυττάρων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) ασθενών, προκαλώντας ταχύτερη εξέλιξη την νόσου και της ανικανότητας του ασθενούς<sup>24</sup> (Εικόνα 1).

## 2.1. Αδιποκίνες στη Σκλήρυνση κατά Πλάκας

Όπως είναι γνωστό, οι αδιποκίνες, μια ομάδα κυτοκινών, που παράγονται και εκκρίνονται από λιποκύτταρα ή διηθημένα ανοσοκύτταρα στον λιπώδη ιστό, λειτουργούν ως παρακρινικοί και ενδοκρινικοί παράγοντες που ρυθμίζουν την ενεργειακή δαπάνη, τη μεταβολική ομοιόσταση, τις φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις, την καρδιαγγειακή λειτουργία και πολλές άλλες φυσιολογικές διεργασίες. Οι αλλοιωμένη έκφραση των αδιποκινών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μειωμένη έκφραση των αντιφλεγμονωδών αδιποκινών (π.χ. αδιπονεκτίνη και ομεντίνη-1) και η ανοδική ρύθμιση των προφλεγμονωδών αδιποκινών (π.χ. λεπτίνη, ρεζιστίνη και NAMPT/ Βισφατίνη), πιστεύεται ότι παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας.<sup>25</sup>

### 2.1.1. Λεπτίνη

Έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στον



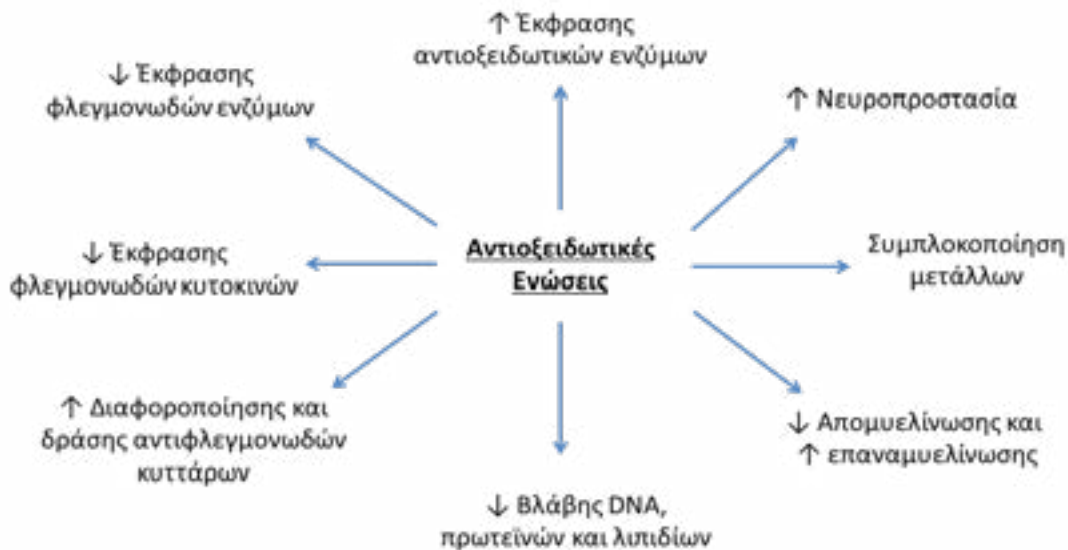
**Εικόνα 2.** Μηχανισμοί συσχέτισης και εμπλοκής αδιποκινών στην ΣΚΠ.

ορό του αίματος ασθενών με παιδιατρική ΣΚΠ,<sup>26</sup> όπως στον ορό του αίματος και στο ΕΝΥ ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΣΚΠ.<sup>27,28</sup> Οι Yousefian και συν. απέδειξαν ότι ο πολυμορφισμός του γονιδίου της λεπτίνης σχετίζεται με τα επίπεδα λεπτίνης και τη ΣΚΠ, και η συσχέτιση αυτή είναι εξαρτώμενη από το φύλο, με μεγαλύτερη εκδήλωση στους άρρενες.<sup>29</sup> Με πρόκληση πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (ΠΑΕ) σε μύες, βρέθηκε προς τα άνω ρύθμιση των υποδοχέων λεπτίνης, στα αστροκύτταρα του ιππόκαμπου, με αυξημένη παθολογική δραστηριότητα.<sup>30</sup> Επιπρόσθετα, σε αντίστοιχο μοντέλο μυών, στα οποία αφαιρέθηκε ο ειδικός υποδοχέας ενδοθηλιακής λεπτίνης και προκλήθηκε αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, διαπιστώθηκε εξασθένηση της διήθησης των λευκοκυττάρων στο ΚΝΣ και καλύτερη λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.<sup>31</sup> Σε ασθενείς με ΣΚΠ η έκφραση του υποδοχέα λεπτίνης βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη στα CD8+ T κύτταρα και στα μονοκύτταρα, ασθενών σε φάση υποτροπής της νόσου, σε σύγκριση με τους ασθενείς σε ύφεση ή τους υγιείς μάρτυρες.<sup>32</sup> Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι υποδοχείς λεπτίνης μπορεί να συμμετέχουν στην κλινική υποτροπή της ΣΚΠ, ειδικά σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή της νόσου.<sup>32</sup> Οι Lock και συν. βρήκαν σε ενεργείς βλάβες σκλή-

ρυνσης κατά πλάκας αυξημένη μεταγραφή γονιδίων, που κωδικοποιούν φλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-6, IL-17, ιντερφερόνη-γ), που σχετίζονται με τα λεμφοκύτταρα Th1.<sup>33</sup> Με βάση τα παραπάνω, η λεπτίνη φαίνεται να συνιστά έναν παράγοντα κινδύνου και πιθανά δείκτη της ΣΚΠ. Όμως η ύπαρξη αντικρουόμενων ευρημάτων σχετικά με τον κλινικό ρόλο της ως δείκτη παρακολούθησης της δραστηριότητας της ΣΚΠ, χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης (Εικόνα 2).<sup>34,35</sup>

### 2.1.2. Αδιπονεκτίνη

Η σημασία της αντιφλεγμονώδους αδιπονεκτίνης στην παθογένεια της ΣΚΠ διερευνήθηκε σε πειραματικό μοντέλο ποντικών με έλλειψη αδιπονεκτίνης, στα οποία προκλήθηκε αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα.<sup>36</sup> Στην μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η απουσία αδιπονεκτίνης οδήγησε σε υψηλότερη φλεγμονή του ΚΝΣ, απομυελίνωση και αξονική βλάβη. Αντίστοιχα, σε άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης μειώνονται στον ορό του αίματος ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.<sup>37</sup> Αν και τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στον ορό του αίματος των ασθενών με ΣΚΠ αποτελούν έναν ισχυρό βιοδείκτη πρόβλεψης της σοβαρότητας και επιδείνωσης της νόσου, υπάρχουν μελέτες, που δεν διαφαίνε-



**Εικόνα 3.** Δυνητικοί μηχανισμοί εμπλοκής αντιοξειδωτικών ενώσεων σε μεταβολικές διαταραχές.

ται συσχέτιση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης με την δραστηριότητα της νόσου (Εικόνα 2).<sup>35,38</sup>

### 2.1.3. Ρεζιστίνη

Η ρεζιστίνη είναι μια προ-φλεγμονώδης αδιποκίνη, η οποία εκτός από τον λιπώδη ιστό παράγεται και από την υπόφυση, επηρεάζοντας την συμπαθητική λειτουργία του ΚΝΣ.<sup>9,39</sup> Έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων ρεζιστίνης και της ελαττωμένης λεμφοκυτταρικής δραστηριότητας των κυττάρων ηTreg (φυσικών ρυθμιστικών T κυττάρων) στον ορό του αίματος ασθενών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.<sup>37</sup> Ομοίως, έχει παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων της ρεζιστίνης και ελαττωμένη έκφραση της πρωτεΐνης FoxP3 (forkhead box P3) των T λεμφοκυττάρων στον ορό ασθενών με ΣΚΠ.<sup>40</sup> Έχουν επίσης διαπιστωθεί υψηλότερα επίπεδα ρεζιστίνης, TNF-α (παράγοντα νέκρωσης όγκου-α), IL-1β (ιντερλευκίνης 1β) και CRP (C αντιδρώσας πρωτεΐνης) στον ορό των ασθενών με ΣΚΠ, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου,<sup>41</sup> υποστηρίζοντας την συσχέτιση της ρεζιστίνης με την παθογένεια της ΣΚΠ (Εικόνα 2).

### 2.2. Το Εντερικό Μικροβίωμα στη Σκλήρυνση κατά Πλάκας

Υπάρχουν ενδείξεις ότι στην παθογένεια της ΣΚΠ μπορεί να συμβάλλουν διάφοροι κυρίαρχοι μικροβιακοί τύποι της μικροχλωρίδας του εντερικού μικροβιώματος.<sup>9</sup> Όπως είναι γνωστό, η μικροχλωρίδα του εντέρου, η οποία περιλαμβάνει όλα τα βακτήρια, μύκητες και ιούς, που φιλοξενούνται στην ανθρώπινη γαστρεντερική οδό, επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες και συμμετέχει τόσο στην υγεία του ξενιστή, όσο και την εκδήλωση ασθενειών.<sup>42</sup> Υπό φυσιολογικές συνθήκες, στο χόριο του βλεννογόνου του εντέρου υπάρχει μεγάλη αναλογία των Th17 κυττάρων, τα οποία προστατεύουν έναντι διαφόρων παθογόνων μικροοργανισμών και κύτταρα Tregs, που εξασθενούν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις και ενεργοποιούν την ανοσολογική ανοχή.<sup>42-44</sup> Η διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στα Th17 και Tregs κύτταρα μπορεί να συμβάλει στην κατάρρευση της ανοσολογικής ανοχής, με αποτέλεσμα την εκδήλωση πολλών αυτοάνοσων, συμπεριλαμβανομένης και της ΣΚΠ.<sup>42</sup> Έτσι, σε ασθενείς με ΣΚΠ έχει βρεθεί αυξημένη συχνότητα των Th17 κυττάρων στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου

ασθενών, η οποία σχετίζεται με την δραστηριότητα της νόσου.<sup>45</sup> Σε πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα μυών φάνηκε ότι ο επαναποικισμός του εντέρου με νηματώδη βακτήρια, αποκατέστησε την εγκεφαλίτιδα, με την προώθηση της διαφοροποίησης των Th17 κυττάρων στο ΚΝΣ, δρώντας με τον τρόπο αυτό στη νευροφλεγμονή.<sup>46</sup> Επίσης, οι Buscaginu και συν. παρατήρησαν ότι υπάρχει αυξημένη εντερική διαπερατότητα σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας,<sup>47</sup> ενώ στη διάρκεια της νόσου παρατηρήθηκαν αλλαγές στο μικροβίωμα, με αφθονία ορισμένων τύπων βακτηρίων, όπως του *Methanobrevibacter* και του *Akkermansia*, με ταυτόχρονη μείωση του *Butyricimonas*,<sup>48</sup> ενώ σε άλλη μελέτη βρέθηκε αφθονία των βακτηρίων *Archaea*, με ταυτόχρονη μείωση ή απουσία *Firmicutes* και *Bacteroidetes phyla*.<sup>49</sup> Τέλος, σε τρωκτικά χωρίς μικροχλωρίδα (germ-free mice) στα οποία πειραματικώς προκλήθηκε αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, απεδείχθη ότι οι μεταμοσχεύσεις μικροβιώματος από ασθενείς με ΣΚΠ προκάλεσαν επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου και ελάττωσαν τις αναλογίες των IL-10+ Tregs κυττάρων συγκριτικά με την ομάδα στην οποία μεταμοσχεύθηκε μικροβίωμα από φυσιολογικά άτομα.<sup>50</sup>

### 2.3. Αντιοξειδωτικές Ενώσεις στην Αντιμετώπιση της Σκλήρυνσης κατά Πλάκας

Οι οξειδωτικές ελεύθερες ρίζες (EP), ανάλογα με τη συγκέντρωσή τους, δρουν ευεργετικά ή βλαπτικά για τον οργανισμό. Παράγονται σε όλα τα κύτταρα του σώματος και συμμετέχουν σε βασικές οδούς του κυτταρικού μεταβολισμού. Γενικά, οι EP είναι γνωστές κυρίως για την παθολογική τους δράση, καθώς προσβάλλουν διαμεμβρανικές κυτταρικές πρωτεΐνες, λιπίδια, DNA και μόρια DNA. Η συνολική συγκέντρωση και δράση τους οδηγεί σε οξειδωτικό stress, το οποίο παίζει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία πολλών διαφορετικών διαταραχών (Εικόνα 3). Ο ρόλος των EP σε ασθένειες, όπως το καρδιαγγειακό, το ανοσοποιητικό σύστημα, οι σκελετικοί μύες, η μεταβολική ρύθμιση, η γήρανση, ο καρκίνος και η αναπαραγωγή είναι καλά τεκμηριωμένος.<sup>51-53</sup>

Τα αντιοξειδωτικά (ενδογενή ή εξωγενή) μπο-

ρούν να ομαδοποιηθούν είτε ως ενζυματικά αντιοξειδωτικά (υπεροξειδική δισμουτάση, καταλάση και υπεροξειδάση γλουταθειόνης) είτε ως μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά (γλουταθειόνη, βιταμίνες, ουβικινόνες, καρροτενοειδή, β-καροτίνη, λυκοπένιο, πολυφαινόλες, και μεταλλικά αντιοξειδωτικά: ψευδάργυρος, χαλκός, σελήνιο).<sup>54</sup> Ένας αριθμός φυσικών αντιοξειδωτικών, που βρέθηκαν να σχετίζονται μηχανιστικά με τη ΣΚΠ, καταγράφονται στη συνέχεια.

#### 2.3.1. Κουρκουμίνη

Έχει αποδειχθεί ότι ενώσεις με αντιοξειδωτικό δυναμικό, μπορούν, μέσω μίας ποικιλίας μηχανισμών, να επέμβουν και να ρυθμίσουν πολλές εκφάνσεις της παθοβιοχημείας της ΣΚΠ.<sup>55</sup> Μεταξύ αυτών είναι και το συστατικό του φυτού *Curcuma longa*, κουρκουμίνη [(1E,6E)-1,7-δισ(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1,6-επταδιενυλο-3,5-διόνη]. Η κουρκουμίνη, συστατικό και πολλών συμπληρωμάτων, διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Blood Brain Barrier, BBB), και έτσι ασκεί αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική επίδραση στο ΚΝΣ.<sup>56</sup> Αναστέλλει, επίσης την ενεργοποίηση του μονοπατιού του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NFκΒ) και τη διαφοροποίηση και επέκταση των κυττάρων Th17, αποτρέποντας την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών στενής σύνδεσης του BBB.<sup>56-58</sup> Η κουρκουμίνη αναστέλλει επίσης την έκφραση της COX-2 (κυκλοοξυγενάσης-2), της iNOS (επαγωγή, συνήθως μέσω κυτοκινών, συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου), της MCP-1 (χημειοελκυστικής πρωτεΐνης μονοκυττάρων 1), της MIP-1α (φλεγμονώδους πρωτεΐνης μακροφάγων 1α) και των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως των ιντερλευκινών IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17 και του TNF-α.<sup>56</sup> Επιπλέον, ενεργοποιεί τον παράγοντα Nrf2 (παράγοντα που σχετίζεται με τον πυρηνικό παράγοντα ερυθροειδούς E2), την HMOX-1 (οξυγενάση της αίμης 1), τις Hsp70s (πρωτεΐνες θερμικού σοκ 70) και την θειορεδοξίνη, προστατεύοντας τα νευρικά κύτταρα κατά του οξειδωτικού stress.<sup>56</sup> Με αυτό τον τρόπο μειώνει το ενδοκυτταρικό οξειδωτικό stress στο ΚΝΣ και ασκεί νευροπροστατευτική δράση, αποτρέποντας

τη βλάβη του DNA και τον θάνατο των νευρικών κυττάρων.<sup>56,59</sup> Τα ευεργετικά αποτελέσματα της κουρκουμίνης έχουν αποδειχθεί σε πολλές νευροεκφυλιστικές ασθένειες, όπως στη νόσο Alzheimer (AD), τη νόσο Parkinson (PD) αποτελώντας μια καινοτόμο θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενειών.<sup>56</sup> Επιπρόσθετα, η κουρκουμίνη διεγείρει την εκκαθάριση των ROS (δραστικών μορφών οξυγόνου) αποκλείοντας έμμεσα τη συσσωμάτωση πρωτεϊνών και διεγείροντας την χηλική δέσμευση των μεταλλικών ιόντων, που συσσωρεύονται στον εγκέφαλο, μετά από εκφύλιση των κυττάρων, όπως των ιόντων  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  και  $Zn^{2+}$ , αποτρέποντας έτσι την περαιτέρω εκφύλιση των νευρικών κυττάρων,<sup>55</sup> όπως συμβαίνει στη ΣΚΠ.

Επί πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (ΠΑΕ) η κουρκουμίνη έδειξε ότι ανέστειλε την εκδήλωση της νόσου, σε συνδυασμό με την αναστολή της μετάδοσης της σηματοδότησης της IL-12 στα T-κύτταρα και της επαγόμενης από την IL-12 διαφοροποίησης των Th1 κυττάρων, με αποτέλεσμα τη ρύθμιση της φλεγμονής.<sup>60</sup> Σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα της *per os* λήψης κουρκουμίνης (100 ή 200 mg/Kg/ημέρα) έναντι της πολλαπλής σκλήρυνσης σε επίμυες, μελέτη κατέδειξε ότι η κουρκουμίνη μείωσε σημαντικά, και δοσοεξαρτώμενα, την κλινική βαρύτητα της αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας και τον αριθμό των φλεγμονωδών κυττάρων, που διείσδυσαν στον νωτιαίο μυελό.<sup>61</sup> Επιπρόσθετα, στον νωτιαίο μυελό παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της έκφρασης του mRNA φλεγμονωδών κυτοκινών και μετατροπέων σήματος, που σχετίζονται με τον φαινότυπο Th17, όπως της IL-17, του TGF-beta (μετατροπικού αυξητικού παράγοντα β), της IL-6, της IL-21, του STAT3 (μετατροπέα σήματος και του ενεργοποιητή μεταγραφής) και του ROPγt (σχετιζόμενου με το ρετινοειδές ορφανού υποδοχέα γt) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, η κουρκουμίνη μείωσε και την προκαλούμενη από παραμεθοξυαμφοταμίνη φωσφορυλίωση του μεταγραφικού παράγοντα STAT3 σε T κύτταρα.<sup>61</sup> Τέλος έχει βρεθεί ότι τα δενδριμερικά νανοσωματίδια πολυμερούς κουρκουμίνης (PNC) (12,5 mg/Kg/ημέρα) σε επίμυες με ΣΚΠ, εκδήλωσαν αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική

δράση, με σημαντική ευεργετική επίδραση στη βαρύτητα της ΠΑΕ, στην εμφάνιση των υποτροπών της νόσου και στην αποκατάσταση της μυελίνης.<sup>62</sup>

### 2.3.2. Ρεσβερατρόλη και Φλαβονοειδή

Η χορήγηση της φυσικής πολυφαινόλης ρεσβερατρόλης (5-[(E)-2-(4-υδροξυφαινοξυ)αιθενο-1-υλοβενζυλο-1,3-διόλη]) μείωσε τα κλινικά συμπτώματα της νόσου και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, που οφείλονταν κυρίως στην ενεργοποίηση της απόπτωσης στα ενεργοποιημένα T κύτταρα στον νωτιαίο μυελό και στη μείωση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως της IL-2, της IL-9, της IL-12, της IL-17, της INF-γ, του TNF-α και της φλεγμονώδους πρωτεΐνης των μακροφάγων τύπου 1α (MIP-1α).<sup>63</sup> Επίσης, σε μελέτη των Shindler και συν. σε μύες με ΠΑΕ βρέθηκε ότι η *per os* λήψη σκευάσματος ρεσβερατρόλης (SRT501) μείωσε την βαρύτητα της νόσου, μέσω της ενεργοποίησης της σιρτουΐνης-1 (SIRT1), αποτρέποντας την βλάβη των νευρώνων και τη νευρολογική δυσλειτουργία μακροπρόθεσμα.<sup>64</sup>

Τα φλαβονοειδή είναι πολύχρωμες πολυφαινόλες με αντιοξειδωτικές ιδιότητες, που βρίσκονται σε πλήθος φυτών και με βάση τη χημική τους δομή κατηγοριοποιούνται σε διάφορες υποκατηγορίες.<sup>65</sup> Τα φλαβονοειδή, όπως η κερσετίνη, η λουτεΐνη, η γενιστεΐνη και η εσπερετίνη, καθώς και τα εκχυλίσματά τους ενεργοποιούν αντιοξειδωτικά μονοπάτια, τα οποία προσδίδουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, με την μείωση της έκφρασης και έκκρισης προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων της IL-1β, της IL-6 και του TNF-α, ενώ δείχνουν να έχουν και ευεργετικό ρόλο στην αντιμετώπιση της ΣΚΠ.<sup>66-68</sup> Οι ανωτέρω μηχανισμοί, σχετίζονται τουλάχιστον εν μέρει, με τη δέσμευση των δραστικών μορφών οξυγόνου, αζώτου, θείου (ROS, RNS, RSS), μεταβατικών μετάλλων, καθώς και από τη μείωση της έκφρασης προοξειδωτικών ενζύμων, όπως της πρωτεϊνικής κινάσης C, της οξειδάσης της ξανθίνης, της iNOS, των κυκλοοξυγενασών (COXs) και των λιποξυγενασών (LOXs).<sup>69,70</sup> Το πράσινο τσάι (*Camelia sinensis*) και ένα από τα κύρια ενεργά συστατικά του, η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη-3 (EGCG), βρέθη-

καν να ρυθμίζουν τη λειτουργία των ανοσοκυττάρων και να βελτιώνουν την κατάσταση ορισμένων αυτοάνοσων παθήσεων, που προκαλούνται από ανισορροπία των T-κυττάρων, όπως στη ΣΚΠ.<sup>55,56,71,72</sup> Η EGCG αναστέλλει την προαγωγή των T-λεμφοκυττάρων CD4+ και τον κυτταρικό διαχωρισμό τους σε Th1 και Th17, επηρεάζοντας την κυτταρική σηματοδότηση και τη δραστηριότητα πολλών μεταγραφικών παραγόντων.<sup>72</sup> Οι Aktas και συν. μελέτησαν την επίδραση της EGCG σε μύες με ΣΚΠ και βρήκαν ότι η από του στόματος χορήγηση EGCG κατέστειλε *in vivo* τη φλεγμονή, μέσω της αναστολής της σύνθεσης του TNF-α στα T-λεμφοκύτταρα.<sup>73</sup> Επιπλέον μείωσε την βλάβη των νευραξόνων και τον θάνατο των νευρωνικών κυττάρων, παρεμβαίνοντας άμεσα στον σχηματισμό των ROS.<sup>73,74</sup> Όταν τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα επώασθησαν με EGCG παρατηρήθηκε μείωση του πολλαπλασιασμού τους, που οφείλεται στην μείωση της έκφρασης του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ στα T-λεμφοκύτταρα, που φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας.<sup>73</sup> Σε αντίστοιχο πειραματικό μοντέλο, η συνδυασμένη εφαρμογή EGCG και GA (οξικής γλατιραμέρης) μείωσε την κλινική βαρύτητα της νόσου, η οποία συνδυάστηκε και με μειωμένη φλεγμονή του ΚΝΣ,<sup>75</sup> ενώ η EGCG φαίνεται να βελτιώνει και τα κλινικά συμπτώματα της νόσου καθώς και να καθυστερεί την έναρξή της, μέσω της μείωσης της φλεγμονής, αλλά και της απομυελίνωσης του ΚΝΣ, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.<sup>71</sup> Επίσης, σε χημικώς προκαλούμενη απομυελίνωση αποδείχθηκε ότι η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση 50 mg/kg ημερησίως EGCG για τέσσερις εβδομάδες αύξησε την έκφραση της πρωτεολιπιδικής πρωτεΐνης (PLP) της μυελίνης και του παράγοντα μεταγραφής των ολιγοδενδροκυττάρων 1 (Olig1) στον εγκεφαλικό φλοιό, υποδεικνύοντας και την αναγεννητική δράση της πολυφαινολικής ένωσης επί της μυελίνης.<sup>76</sup>

#### 2.3.4. Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D απαντά σε δύο μορφές: τη βιταμίνη D2 (εργοκαλσιφερόλη ή καλσιφερόλη) και τη βιταμίνη D3 (χοληκαλσιφερόλη). Οι υποδοχείς της βιταμίνης D (VDRs) υπάρχουν σχεδόν σε όλα τα

κύτταρα του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένων της μικρογλοίας, των νευρώνων, των δενδροκυττάρων, των αστροκυττάρων, των ενεργοποιημένων μονοκυττάρων, των B και T κυττάρων.<sup>77</sup> Η βιταμίνη D ενεργοποιεί τους VDRs και αναστέλλει τα προ-φλεγμονώδη T-λεμφοκύτταρα και την διαφοροποίηση των δενδριτικών κυττάρων, επιδεικνύοντας έτσι ανοσοτροποποιητικά αποτελέσματα.<sup>78</sup> Επίσης, μειώνει τη δραστηριότητα των T-βοηθητικών κυττάρων-1 (Th1) και αυξάνει τη δραστηριότητα των T-βοηθητικών κυττάρων-2 (Th2) και των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων (Tregs).<sup>79</sup>

Η βιταμίνη D φαίνεται ότι ασκεί προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση και την πορεία της ΣΚΠ. Οι Munger και συν. διαπίστωσαν σε ασθενείς με ΣΚΠ, ότι τα υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό του αίματος σχετίζονταν με μειωμένο κίνδυνο της νόσου,<sup>80</sup> ενώ άλλη ερευνητική ομάδα βρήκε ότι η παρουσία επιπέδων 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> άνω των 75 nmol/L στον ορό, σχετίζεται με μείωση κατά 61% του κινδύνου εμφάνισης της νόσου.<sup>81</sup> Επιπρόσθετα, οι Soilu-Hänninen και συν. βρήκαν ότι η συμπληρωματική θεραπεία με βιταμίνη D3 στη θεραπεία με IFN-β-1b (ιντερφερόνη β-1b) μειώνει τη βαρύτητα της ΣΚΠ, σύμφωνα με ευρήματα μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Η μελέτη επίσης έδειξε ότι τα επίπεδα στον ορό της 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> αυξήθηκαν από μέση τιμή 54 nmol/L σε 110 nmol/L στην ομάδα λήψης της βιταμίνης D3.<sup>82</sup> Προτάθηκε ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ένας παράγοντας που σχετίζεται με την αναπηρία των ασθενών με ΣΚΠ και την εξέλιξη της, ανεξάρτητα από το οξειδωτικό stress.<sup>83</sup> Η παχυσαρκία και το κάπνισμα αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΣΚΠ μειώνοντας τα επίπεδα της βιταμίνης D στον οργανισμό.<sup>78</sup> Έχει προταθεί ότι οι πολυμορφισμοί του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D θα μπορούσαν να επηρεάσουν την απορρόφηση της βιταμίνης D και να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης ΣΚΠ.<sup>84</sup> Οι Nashold και συν. σε μοντέλο ποντικών βρήκαν ότι η χορήγηση εξωγενούς 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> απέτρεψε την εμφάνιση ΠΑΕ, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της εμφάνισης ενεργοποιημένων και αυτοαντιδραστικών T-κυττάρων στο ΚΝΣ.<sup>85</sup> Ακόμα, έχει βρεθεί ότι συμπλήρωμα βιταμίνης D3 υφίστανται σύνθεση



της 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> στο νωτιαίο μυελό, η οποία συσχετίστηκε με την καταστολή της νόσου σε θηλυκούς μύες.<sup>86</sup> Είναι πιθανό, ότι οι ωοθηκικές ορμόνες αναστέλλουν στον νωτιαίο μυελό την έκφραση του γονιδίου CYP24A1, που σχετίζεται και με το μεταβολισμό της 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,<sup>86</sup> με αποτέλεσμα η τοπικά παραγόμενη 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> να συσσωρεύεται στον νωτιαίο μυελό, και πιθανά να αποτρέπει την ανάπτυξη σοβαρής πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας.<sup>86</sup> Εντούτοις, για την επίτευξη πιθανών ευεργετικών αποτελεσμάτων στην ΣΚΠ φαίνεται να απαιτούνται υψηλές δόσεις βιταμίνης D σε ημερήσια επίπεδα της τάξης των 50.000 IU ή 1000 IU/kg για να επιτευχθεί αύξηση της 25(OH)2D3 στον ορό του αίματος έως 200–300 ng/mL (500–750 nmol/L).<sup>87</sup>

### 2.3.5. Βιταμίνη A

Η λιποδιαλυτή βιταμίνη A απαντά σε πολλά φρούτα, λαχανικά και ζωικές πηγές.<sup>88</sup> Είναι ζωτικής σημασίας για την διατήρηση της όρασης, την προστασία της ακεραιότητας του επιθηλίου των βλεννογόνων του σώματος και την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>89</sup> Ο πιο ενεργός μεταβολίτης της το ρετινοϊκό οξύ (RA), παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση, την οργανογένεση, την αναπαραγωγή, την αναγέννηση των νευρώνων και την πλαστικότητα των νευρικών συνάψεων.<sup>90-92</sup>

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης A σχετίζεται με την εμφάνιση της ΣΚΠ.<sup>93</sup>, αφού, έχει βρεθεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης A στον ορό και της ανάπτυξης ΣΚΠ.<sup>94</sup> Σε κλινική μελέτη ασθενών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ, για περίοδο έξι μηνών, η χορήγηση της βιταμίνης A, οδήγησε σε αύξηση της έκφρασης των γονιδίων

των TGF-β και Foxp3 στα μονοκύτταρα του αίματος, στην ομάδα των ασθενών.<sup>95</sup> Η βιταμίνη A μπορεί, τέλος, να βελτιώσει τη ΣΚΠ μέσω της μείωσης των φλεγμονωδών διεργασιών, αποκαθιστώντας την ισορροπία μεταξύ παθογόνων (Th1, Th17 και Th9) και των ανοσοπροστατευτικών κυττάρων (Th2 και Tregs), της ρύθμισης της λειτουργίας των B κυττάρων και των δενδριτικών κυττάρων, της αύξησης της ανοχής στην αυτοανοσία, αλλά και της αναγέννησης στο ΚΝΣ<sup>93</sup> (Εικόνα 3).

### 3. Συμπεράσματα

Η εκφυλιστική νόσος της ΣΚΠ συνιστά μία πολυπαραγοντικά δυσάρεστη πραγματικότητα για τον πάσχοντα, έτσι η αντιμετώπιση ή ο περιορισμός της αποτελεί μια από τις κύριες ερευνητικές και κλινικές προτεραιότητες, σήμερα, για τις επιστήμες υγείας. Η εξέλιξη της νόσου αποδεικνύεται ότι μοιράζεται κοινά μονοπάτια και μηχανισμούς, με την παχυσαρκία και τις σχετιζόμενες με αυτή μεταβολικές διαταραχές, που εμπλέκονται σε διάφορες εκφάνσεις της νόσου, σε επίπεδο φλεγμονής, οξειδωτικού stress, κυτταρικής εκφύλισης, αλλά και απόπτωσης. Κατά συνέπεια, ο δραστηστικός περιορισμός της παχυσαρκίας, με ορθολογικές και εξατομικευμένες στρατηγικές στο διαιτολόγιο των ασθενών, που θα περιλαμβάνουν αφ ενός δραστηστικό περιορισμό κορεσμένων λιπαρών και αφ ετέρου αύξηση φυτικών προϊόντων (φρούτα και λαχανικά) με ισχυρό αντιοξειδωτικό δυναμικό (πολυφαινόλες, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία) ή/και συμπληρωμάτων υψηλής βιοδιαθεσιμότητας σε αντιοξειδωτικά, θα μπορούσαν να συνεισφέρουν επικουρικά με την αντιφλεγμονώδη συμπτωματική αγωγή, στη θετική αντιμετώπιση και τον περιορισμό των υποτροπών της νόσου. □

# Mechanistic interrelation between Multiple Sclerosis and the factors related to obesity. Involvement of antioxidants

Fani-Niki Varra<sup>1,2</sup>, Michail Varras<sup>3</sup>, George-Albert Karikas<sup>1</sup>, Panagiotis Theodosios-Nobelos<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, 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

**KEYWORDS:** Multiple Sclerosis; Obesity; Adipokines; Antioxidant compounds

**\* CORRESPONDING AUTHOR:**

Dr Theodosios-Nobelos  
Panagiotis

Email: hsc.np@frederick.ac.cy

## ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a widespread neurodegenerative disease, affecting young and middle-aged individuals, with clinical symptoms that involve the entire sensory, motor and mental spectrum. MS is associated with inflammatory and oxidative processes, in the Central Nervous System but also peripherally on the systemic circulation, with many cytokines and immune cells involved in its manifestation. Accordingly, obesity is a metabolic disease with many mechanistic ramifications, at the level of increased oxidative stress, hormonal inflammation and metabolic activity of adipose tissue. Obesity and MS appear to share common mechanisms of their promotion, related to inflammation, oxidative imbalance and adipokine function. The present review aims to highlight the effect of obesity and adipokines secreted by adipose tissue on the manifestation and progression of MS, mainly at a mechanistic but also at clinical level. Furthermore, due to the nature of MS, antioxidant elements and compounds, natural or not, derived from the diet, could, thanks to their multifunctional role, positively intervene in pathways related to obesity and which are generally involved in the manifestation of biological stress, regardless of their triggering factor. Examples of such substances will be described, with their mechanisms of involvement in MS, with the aim of clarifying their possible contribution, as components of supplements, in the adjuvant treatment of the disease, emphasizing, at the same time, the role of nutrition and the intestinal microbiome.

## Βιβλιογραφία:

1. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3rd Edn, September 2020. PART 1: Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings. Available from Internet: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
2. Vorobeychik G., Cooper P., Cox A. Multiple sclerosis and related challenges to young women's health: Canadian expert review. *Neurodegener. Dis. Manag.* 10, 1-13, 2020.
3. Walton C., King R., Rechtman L., Kaye W., Leray E., Marrie R.A., et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult. Scler.* 26, 1816-

- 1821, 2020.
4. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 372, 1502–1517, 2008.
  5. Ghasemi N., Razavi S., Nikzad E. Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J.* 19, 1–10, 2017.
  6. Lublin F. D., Reingold S.C., Cohen J.A., Cutter G.R., Thompson A. J., Wolinsky J. S., et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 83, 278–286, 2013.
  7. Varra F.N., Varras M., Varra V.K., Theodosis-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.* 29, 95, 2024.
  8. Varra F.N., Gkouzgos S., Varras M., Theodosis-Nobelos P. Efficacy of antioxidant compounds in obesity and its associated comorbidities. *Pharmakeftiki* 36, 2–19, 2024.
  9. Schreiner T.G., Genes T.M. Obesity and multiple sclerosis-A multifaceted association. *J. Clin. Med.* 10, 2689, 2021.
  10. Theodosis-Nobelos P., Kokkinos S., Triantis C. Diabetes in Alzheimer disease Interaction at mechanistic and therapeutic level. *Pharmakeftiki* 34, 103–117, 2022.
  11. Bagur M.J., Murcia M.A., Jiménez-Monreal A.M., Tur J.A., Bibiloni M.M., Alonso G.L., Martínez-Tomé M. Influence of diet in multiple sclerosis: A systematic review. *Adv. Nutr.* 8, 463–472, 2017.
  12. Filippi M., Bar-Or A., Piehl F., Preziosa P., Solari A., Vukusic S. Rocca M.A. Multiple sclerosis. *Nat. Rev. Dis. Primers* 4, 43, 2018.
  13. Murúa S.R., Farez M.F., Francisco J Quintana F.J. The Immune response in multiple sclerosis. *Annu. Rev. Pathol.* 17, 121-139, 2022.
  14. Filippatou, A., Lambe, J., Sotirchos, E., Fitzgerald, K., Aston, A., Murphy, O., et al. Association of body mass index with longitudinal rates of retinal atrophy in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 26, 843–854, 2020.
  15. Riccio P. The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis: a narrative review. *Complement Ther. Med.* 19, 228–237, 2011.
  16. Esposito S., Bonavita S., Sparaco M., Gallo A., Tedeschi G. The role of diet in multiple sclerosis: A review. *Nutr. Neurosci.* 21, 377–39, 2018.
  17. Stoiloudis P., Kesidou E., Bakirtzis C., Sintila S.A., Konstantinidou N., Marina Boziki M., Grigoriadis N. The role of diet and interventions on multiple sclerosis: A review. *Nutrients* 14, 1150, 2022.
  18. Stampanoni Bassi M., Iezzi E., Buttari F., Gilio L., Simonelli I., Carbone F., et al. Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 26, 1237–1246, 2019.
  19. Fitzgerald K., Salter A., Tyry T., Fox R., Cutter G., Marrie R. Measures of general and abdominal obesity and disability severity in a large population of people with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 26, 976–986, 2020.
  20. Lutfullin I., Eveslage M., Bittner S., Antony G., Flaskamp M., Luessi F., et al. Association of obesity with disease outcome in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 94, 57–61, 2022.
  21. Manuel Escobar J., Cortese M., Edan G., Freedman M., Hartung H., Montalbán X., et al. Body mass index as a predictor of MS activity and progression among participants in BENEFIT. *Mult. Scler.* 28, 1277–1285, 2022.
  22. Giovannoni G. The neurodegenerative prodrome in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 16, 413–414, 2017.
  23. Oreja-Guevara C., Ramos-Cejudo J., Aroeira L.S., Chamorro B., Diez-Tejedor E. TH1/TH2 Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with Glatiramer acetate or Natalizumab. *BMC Neurol.* 12, 95, 2012.
  24. Disanto G., Morahan J.M., Barnett M.H., Giovannoni G., Ramagopalan S.V. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology* 78, 823-832, 2012.
  25. Pham D.V., Nguyen T.K., Park P.H. Adipokines at the crossroads of obesity and mesenchymal stem cell therapy. *Exp Mol Med.* 55, 313-324, 2023.
  26. Keyhanian, K., Saxena, S., Gombolay, G., Healy, B.C., Misra, M., Chitnis, T. Adipokines are associated with pediatric multiple sclerosis risk and course.

- Mult. Scler. Relat. Disord.* 36, 101384, 2019.
27. Matarese G., Carrieri, P.B., Montella, S., De Rosa, V., La Cava, A. Leptin as a metabolic link to multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 6, 455–461, 2010.
  28. Evangelopoulos M.E., Koutsis G., Markianos M. Serum leptin levels in treatment-naive patients with clinically isolated syndrome or relapsing-remitting multiple sclerosis. *Autoimmune Dis.* 2014, 486282, 2014.
  29. Yousefian M., Nemati R., Daryabor G., Gholijani N., Nikseresht A., Borhani-Haghighi A., Kamali-Sarvestani E. Gender-specific association of leptin and adiponectin genes with multiple sclerosis. *Am. J. Med. Sci.* 356, 159–167, 2018.
  30. Hsuchou H., Mishra P.K., Kastin, A.J., Wu X., Wang Y., Ouyang S., Pan W. Saturable leptin transport across the BBB persists in EAE mice. *J. Mol. Neurosci.* 51, 364–370, 2013.
  31. Ouyang S., Hsuchou H., Kastin A.J., Mishra P.K., Wang Y., Pan W. Leukocyte infiltration into spinal cord of EAE mice is attenuated by removal of endothelial leptin signaling. *Brain Behav. Immun.* 40, 61–73, 2014.
  32. Frisullo G., Mirabella M., Angelucci F., Caggiula M., Morosetti R., Sancricca C., et al. The effect of disease activity on leptin, leptin receptor and suppressor of cytokine signalling-3 expression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 192, 174–183, 2007.
  33. Lock C., Hermans G., Pedotti R., Brendolan A., Schadt E., Garren H., et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat. Med.* 8, 500–508, 2002.
  34. Batocchi A.P., Rotondi M., Caggiula M., et al. Leptin as a marker of multiple sclerosis activity in patients treated with interferon-beta. *J. Neuroimmunol.* 139, 150–154, 2003.
  35. Kvistad S.S., Myhr K.M., Holmøy T., Benth J.Š., Wergeland S., Beiske A.G., Bjerve K.S., Hovdal H., Midgard R., Sagen J.V., et al. Serum levels of leptin and adiponectin are not associated with disease activity or treatment response in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 323, 73–77, 2018.
  36. Piccio L., Cantoni C., Henderson J.G., Hawiger D., Ramsbottom M., Mikesell R., Ryu J., Hsieh C.S., Cremasco, V., Haynes W., et al. Lack of adiponectin leads to increased lymphocyte activation and increased disease severity in a mouse model of multiple sclerosis. *Eur. J. Immunol.* 43, 2089–2100, 2013.
  37. Kraszula L., Jasińska A., Eusebio M.O., Kuna P., Głabiński A., Pietruczuk M. Evaluation of the relationship between leptin, resistin, adiponectin and natural regulatory T cells in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol. Neurochir. Pol.* 46, 22-8, 2012.
  38. Signoriello E., Lus G., Polito R., Casertano S., Scudiero O., Coletta M., Monaco M.L., Rossi F., Nigro E., Daniele A. Adiponectin profile at baseline is correlated to progression and severity of multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 26, 348–355, 2019.
  39. Badoer E., Kosari S., Stebbing M.J. Resistin, an adipokine with non-generalized actions on sympathetic nerve activity. *Front. Physiol.* 6, 321, 2015.
  40. Emamgholipour S., Eshaghi S.M., Hossein-nezhad A., Mirzaei K., Maghbooli Z., Sahraian M.A. Adipocytokine profile, cytokine levels and Foxp3 expression in multiple sclerosis: a possible link to susceptibility and clinical course of disease. *PLoS ONE* 8, e76555, 2013.
  41. Hossein-Nezhad A., Varzaneh F.N., Mirzaei K., Emamgholipour S., Varzaneh F.N., Sahraian M.A. A polymorphism in the resistin gene promoter and the risk of multiple sclerosis. *Minerva Med.* 104, 431–438, 2013.
  42. Samara A., Cantoni C., Laura Piccio L., Cross A.H., Chahin S.. Obesity, gut microbiota, and multiple sclerosis: Unraveling the connection. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 76, 104768, 2023.
  43. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 133, 775–787, 2008.
  44. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., Brodie E.L., Shima T., Karaoz U., et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 139, 485–498, 2009.
  45. Cosorich I., Dalla-Costa G., Sorini C., Ferrarese R,

- Messina M.J., Dolpady J., et al. High frequency of intestinal T(H)17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci. Adv.* 3, e1700492, 2017.
46. Lee Y.K., Menezes J.S., Umesaki Y., Mazmanian S.K. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 4615–4622, 2011.
  47. Buscarinu M.C., Cerasoli B., Annibali V., Policano C., Lionetto L., Capi M., et al. Altered intestinal permeability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A pilot study. *Mult. Scler.* 23, 442–446, 2017.
  48. Jangi S., Gandhi R., Cox L.M., Li N., von Glehn F., Yan R., et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat. Commun.* 7, 12015, 2016.
  49. Tremlett H., Bauer K.C., Appel-Cresswell S., Finlay B.B., Waubant E. The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Ann. Neurol.* 81, 369–382, 2017.
  50. Cekanaviciute E., Yoo B.B., Runia T.F., Debelius J.W., Singh S., Nelson C.A., et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114, 10713–10718, 2017.
  51. Giles G.I., Nasim M.J., Ali W., Jacob C. The Reactive Sulfur Species Concept: 15 Years On. *Antioxidants* 6, 38, 2017.
  52. Theodosis-Nobelos P., Marc G., Rekka E.A. Design, Synthesis and Evaluation of Antioxidant and NSAID Derivatives with Antioxidant, Anti-Inflammatory and Plasma Lipid Lowering Effects. *Molecules*, 29, 1016, 2024.
  53. Burton G.J., Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 25, 287–299, 2011.
  54. Theodosis-Nobelos P., Rekka, E.A. The Antioxidant Potential of Vitamins and Their Implication in Metabolic Abnormalities. *Nutrients* 16, 2740, 2024.
  55. Theodosis-Nobelos P., Rekka E.A. The multiple sclerosis modulatory potential of natural multi-targeting antioxidants. *Molecules* 27, 8402, 2022.
  56. Miller E.D., Dziedzic A., Saluk-Bijak J., Bijak, M. A Review of various antioxidant compounds and their potential utility as complementary therapy in multiple sclerosis. *Nutrients* 11, 1528, 2019.
  57. Xie L., Li X.K., Takahara S. Curcumin has bright prospects for the treatment of multiple sclerosis. *Int. Immunopharmacol.* 11, 323–330, 2011.
  58. Wu S., Guo T., Qi W., Li Y., Gu J., Liu C., et al. Curcumin ameliorates ischemic stroke injury in rats by protecting the integrity of the blood-brain barrier. *Exp. Ther. Med.* 22, 783, 2021.
  59. Liu S., Liu J., He L., Liu L., Cheng B., Fangliang Zhou F., Cao D., He Y. A Comprehensive review on the benefits and problems of curcumin with respect to human health. *Molecules* 27, 4400, 2022.
  60. Natarajan C., Bright J.J. Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through Janus Kinase-STAT pathway in T lymphocytes. *J. Immunol.* 169, 6506–6513, 2002.
  61. Xie L., Li, X.K., Funeshima-Fuji N., Kimura H., Matsumoto Y., Isaka Y., Takahara S. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by curcumin treatment through inhibition of IL-17 production. *Int. Immunopharmacol.* 9, 575–581, 2009.
  62. Mohajeri M., Sadeghizadeh M., Najafi F., Javan M. Polymerized nano-curcumin attenuates neurological symptoms in EAE model of multiple sclerosis through down regulation of inflammatory and oxidative processes and enhancing neuroprotection and myelin repair. *Neuropharmacol.* 99, 156–167, 2015.
  63. Singh N.P., Hegde V.L., Hofseth L.J., Nagarkatti M., Nagarkatti P. Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) ameliorates experimental allergic encephalomyelitis, primarily via induction of apoptosis in T cells involving activation of aryl hydrocarbon receptor and estrogen receptor. *Mol. Pharmacol.* 72, 1508–21, 2007.
  64. Shindler K.S., Ventura E., Dutt M., Elliott P., Fitzgerald D.C., Rostami A. Oral resveratrol reduces neuronal damage in a model of multiple sclerosis. *J. Neuroophthalmol.* 30, 328–339, 2010.

65. Panche A.N., Diwan A.D., Chandra S.R. Flavonoids: an overview. *J. Nutr. Sci.* 2016; 5: e47.
66. Leyva-López N., Gutierrez-Grijalva E.P., Ambriz-Perez D.L., Heredia J.B. Flavonoids as cytokine modulators: A possible therapy for inflammation-related diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 17, 921, 2016.
67. Karak P. Biological activities of flavonoids: An overview. *IJPSR* 3, 1567–1574, 2019.
68. Bayat P., Farshchi M., Yousefian M., Mahmoudi M., Yazdian-Robati R. Flavonoids, the compounds with anti-inflammatory and immunomodulatory properties, as promising tools in multiple sclerosis (MS) therapy: A systematic review of preclinical evidence. *Int. Immunopharmacol.* 95, 107562, 2021.
69. Banjarnahor S.D.S., Artant N. Antioxidant properties of flavonoids. *Med. J. Indones.* 23, 239–244, 2014.
70. Bhattacharyya A., Chattopadhyay R., Mitra S., Crowe S.E. Oxidative stress: An essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol. Rev.* 94, 329–354, 2014.
71. Wang J., Ren Z., Xu Y., Xiao S., Meydani S.N., Wu D. Epigallocatechin-3-Gallate ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by altering balance among CD4+ T-cell subsets. *Am. J. Pathol.* 180, 221–234, 2012.
72. Wu D. Green tea EGCG, T-cell function, and T-cell-mediated autoimmune encephalomyelitis. *J. Investig. Med.* 64, 1213–1219, 2016.
73. Aktas O., Prozorovski T., Smorodchenko A., Savaskan N.E., Lauster R., Kloetze P.M., et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate mediates T-cellular NF-kappa B inhibition and exerts neuroprotection in autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 173, 5794–5800, 2004.
74. Mähler A., Mandel S., Lorenz M., Ruegg U., Wanker E.E., Boschmann M., Paul F. Epigallocatechin-3-gallate: a useful, effective and safe clinical approach for targeted prevention and individualised treatment of neurological diseases? *EPMA J.* 4, 5, 2013.
75. Herges K., Millward J.M., Hentschel N., Infante-Duarte C., Aktas O., Zipp Z. Neuroprotective effect of combination therapy of glatiramer acetate and epigallocatechin-3-gallate in neuroinflammation. *PLoS* 6, e25456, 2011.
76. Semnani M., Mashayekhi F., Azarnia M., Salehi Z. Effects of green tea epigallocatechin-3-gallate on the proteolipid protein and oligodendrocyte transcription factor 1 messenger RNA gene expression in a mouse model of multiple sclerosis. *Folia Neuropathol.* 55, 199–205, 2017.
77. Gombash S.E., Lee P.W., Sawdai E., Lovett-Racke A.E. Vitamin D as a risk factor for multiple sclerosis: Immunoregulatory or neuroprotective? *Front. Neurol.* 13, 796933, 2022.
78. Ghaseminejad-Raeini A., Ghaderi A., Sharafi A., Nematollahi-Sani B., Moossavi M., Derakhshani A. Sarab G.A. Immunomodulatory actions of vitamin D in various immune-related disorders: a comprehensive review. *Front. Immunol.* 14, 950465, 2023.
79. Sîrbe C., Rednic S., Grama A., Pop T.L. An update on the effects of vitamin D on the immune system and autoimmune diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 9784, 2022.
80. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., Howard N.S., Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 296, 2832–8, 2006.
81. Salzer J., Hallmans G., Nyström M., Stenlund H., Wadell G., Sundström P. Vitamin d as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 79, 2140–5, 2012.
82. Soilu-Hänninen M., Aivo J., Lindström B.M., Elovaara I., Sumelahti M.L., Färkkilä M., et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon  $\beta$ -1b in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83, 565–571, 2012.
83. Oliveira S.R., Simão A.N.C., Alfieri D.F., Flauzino T., Kallaur A.P., Mezzaroba L., et al. Vitamin D deficiency is associated with disability and disease progression in multiple sclerosis patients independently of oxidative and nitrosative stress. *J. Neurol. Sci.* 381, 213–219, 2017.
84. Narooie-Nejad M., Moossavi M., Torkamanzahi A., Moghtaderi A., Salimi S. Vitamin D receptor gene

- polymorphism and the risk of multiple sclerosis in south Eastern of Iran. *J. Mol. Neurosci.* 56, 572–6, 2015.
85. Nashold, F.E.; Hoag, K.A.; Goverman, J.; Hayes, C.E. Rag-1-dependent cells are necessary for 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 119, 16–29, 2001.
86. Spach K.M., Hayes C.E. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J. Immunol.* 2005, 175, 4119–4126.
87. Finamor D.C., Sinigaglia-Coimbra R., Neves L.C.M., Gutierrez M., Silva J.J., Torres L.D., et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol.* 5, 222–234, 2013.
88. Gilbert C. What is vitamin A and why do we need it? *Community Eye Health* 26, 65, 2013.
89. Huang Z., Liu Y., Qi G., Brand D., Zheng S.G. Role of vitamin A in the immune system. *J Clin Med.* 7, 258, 2018.
90. Olson C.R., Mello C.V. Significance of vitamin A to brain function, behavior and learning. *Mol. Nutr. Food Res.* 54, 489–495, 2010.
91. Shearer, K.D., Stoney, P.N., Morgan, P.J., McCaffery, P.J. A vitamin for the brain. *Trends Neurosci.* 35, 733–741, 2012.
92. de Mendonça Oliveira L., Emidio Teixeira F.M., Notomi Sato M. Impact of retinoic acid on immune cells and inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2018, 3067126, 2018.
93. Dorosty-Motlagh A.R., Honarvar M.N., Sedighyan M., Abdolahi M. The molecular mechanisms of vitamin A deficiency in multiple sclerosis. *J. Mol. Neurosci.* 60, 82–90, 2016.
94. Royal W. 3rd, Gartner S., Gajewski C.D. Retinol measurements and retinoid receptor gene expression in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 8, 452–458, 2002.
95. Saboor-Yaraghi A.A., Harirchian M.H., Mohammadzadeh Honarvar N., Bitarafan S., Abdolahi M. Siassi, F., Salehi E. et al. The effect of vitamin A supplementation on Foxp3 and TGF- $\beta$  gene expression in Avonex-treated multiple sclerosis patients. *J. Mol. Neurosci.* 56, 608–612, 2015.