



# Συσχέτιση της Επιληψίας με την Παθολογία της Παχυσαρκίας και η Εμπλοκή των Αντιφλεγμονωδών Ενώσεων

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

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

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

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



<https://doi.org/10.60988/p.v38i2.322>

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:

**Παχυσαρκία,  
Επιληψία, Αδипοκίνες,  
Αντιφλεγμονώδεις ενώσεις,  
Προσταγλανδίνες**

ARTICLE INFO:

Received: March 5, 2026

Revised: March 23, 2026

Accepted: March 23, 2026

Available on line: May 17, 2026

\* ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΓΙΑ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ:

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

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επιληψία αποτελεί χρόνια υποτροπιάζουσα νευρολογική νόσο με επιπολασμό που αγγίζει τα 62 άτομα ανά 100000 κατοίκους, ειδικά σε χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες. Η εγκεφαλική βλάβη μπορεί προκληθεί από φλεγμονώδεις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα κεντρικά και περιφερικά, ενώ συστηματικοί φλεγμονώδεις παράγοντες μπορούν να την προάγουν. Η παχυσαρκία, ως φλεγμονώδης συστηματική κατάσταση που εμπλέκει οξειδωτικό στρες και περίσσεια αδипοκινών, δείχνει να εμπλέκεται σε πολλούς από τους σχετιζόμενους μηχανισμούς της επιληψίας με ποικίλους τρόπους. Στην παρούσα μελέτη θα περιγραφούν και θα αναλυθούν οι μηχανισμοί συσχέτισης της παχυσαρκίας και της επιληψίας και η επιρροή της πρώτης και των εκκρινόμενων από αυτή παραγόντων στην εξέλιξη της δεύτερης, ενώ θα γίνει και περιγραφή φλεγμονωδών μονοπατιών που μπορούν να επιβαρύνουν την επιληψία καθώς και ενώσεων που μπορούν να αναχαιτίσουν την εξέλιξη της, επεμβαίνοντας επί αυτών. Συμπερασματικά, η επιληψία δείχνει να μοιράζεται μηχανισμούς που βαίνουν παράλληλα στην παθολογία της με αντίστοιχους της παχυσαρκίας, και ενώσεις με δυναμικό έναντι χρόνιας και οξείας φλεγμονής δείχνουν να μπορούν να περιορίσουν, τουλάχιστον εν μέρει, μηχανισμούς που οδηγούν στην εξέλιξη της πρώτης, επιβεβαιώνοντας το φλεγμονώδες δυναμικό της πάθησης. Επομένως, ενώσεις όπως αυτές που περιγράφονται στο παρόν κείμενο, αλλά και άλλες που μπορούν να επέμβουν επί των περιγραφεισών στην ανασκόπηση διεργασιών πιθανά θα μπορούσαν να επιφέρουν ευεργετικά οφέλη στην αντιστροφή και όχι μόνο στη συμπτωματική αντιμετώπιση της επιληψίας.

## 1. Εισαγωγή

Η επιληψία αποτελεί μια συχνή χρόνια υποτροπιάζουσα νευρολογική νόσο που χαρακτηρίζεται από ανώμαλες υπερβολικές εκφορτίσεις των νευρώνων στον εγκέφαλο με περισσότερες από μία επαναλαμβανόμενες αυθόρμητες επιληπτικές κρίσεις.<sup>1</sup> Αυτές οι επιληπτικές κρίσεις μπορούν να εκδηλωθούν με συμπτώματα που κυμαίνονται από ανεπαίσθητες αισθητικές διαταραχές έως ακούσιες κινήσεις των άνω και κάτω άκρων και απώλεια της συνείδησης.<sup>2</sup> Οι επιληπτικές κρίσεις διακρίνονται στις γενικευμένες και τις εστιακές κρίσεις. Οι γενικευμένες κρίσεις αφορούν ολόκληρο τον εγκέφαλο, ενώ οι εστιακές κρίσεις ένα σημείο ή τμήμα του εγκεφάλου.<sup>3</sup> Οι γενικευμένες κρίσεις περιλαμβάνουν (α) τις αφαιρετικές (absence) ή petit mal και (β) τις τονικοκλονικές κρίσεις (tonic-clonic) ή grand mal.<sup>4</sup> Ο επιπολασμός της επιληψίας είναι 61,4 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα και είναι χαμηλότερος στις χώρες υψηλού εισοδήματος από ό,τι στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος.<sup>3</sup> Η εγκεφαλική βλάβη μπορεί να πυροδοτήσει και να πυροδοτηθεί αντίστοιχα από φλεγμονώδεις διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αλλά και περιφερικά, με συστηματικούς φλεγμονώδεις παράγοντες να ευθύνονται για την προαγωγή της επιληψίας, ενώ αντιφλεγμονώδεις θεραπείες, και με βάση το φλεγμονώδες δυναμικό της πάθησης, πιθανά να έχουν θέση στην αντιμετώπιση της.<sup>5,6</sup> Πολλοί από αυτούς τους φλεγμονώδεις και οξειδωτικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην επιληψία σχετίζονται και έχουν ως σημείο εκκίνησης και την παχυσαρκία και τις συναφείς με αυτή συννοσηρότητες. Ουσίες φυσικές και φαρμακευτικές δείχνουν να περιορίζουν τους φλεγμονώδεις αυτούς δείκτες, ορμόνες του λιπώδους ιστού δείχνουν να εμπλέκονται μηχανιστικά με την επιληψία, ενώ η παχυσαρκία δείχνει να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διάφορους τύπους επιληψίας.<sup>7-9</sup> Στη βάση των ανωτέρω, στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται τα στοιχεία, από άποψη κυρίως μηχανισμών εκδήλωσης, που συσχετίζουν την επιληψία με την παχυσαρκία, ο ρόλος των προερχόμενων από το λιπώδη ιστό αδιποκινών, καθώς και η θέση που μπορεί να έχουν οι

αντιφλεγμονώδεις θεραπείες στον περιορισμό και την αναχαίτηση αυτής της νευροεκφυλιστικής νόσου.

## 2. Επιληψία και Παχυσαρκία

Μελέτες της κατάστασης υγείας και των προτύπων συμπεριφοράς των ενηλίκων ασθενών με επιληψία έδειξαν ότι το 34,0% ασκούνταν λιγότερο και το 23,7% ήταν πιο παχύσαρκοι από τον υγιή πληθυσμό, ακόμα κι αν οι κρίσεις τους ήταν υπό έλεγχο.<sup>9-13</sup> Μετα-ανάλυση διαπίστωσε ότι οι επιληπτικοί ασθενείς είναι πιο επιρρεπείς στην παχυσαρκία συγκριτικά με τους υγιείς ανθρώπους.<sup>14</sup> Η παθοφυσιολογία της επιληψίας περιλαμβάνει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ διεγερτικής και ανασταλτικής σηματοδότησης των νευρώνων, με αποτέλεσμα την υπερδιέγερση των νευρώνων. Στη διεγερτική νευρωνική σηματοδότηση ο κύριος νευροδιαβιβαστής είναι το γλουταμινικό οξύ (προκαλώντας και συμπτώματα διεγερσιμοτοξικότητας), ενώ στην ανασταλτική νευρωνική σηματοδότηση ο κύριος νευροδιαβιβαστής είναι το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA).<sup>3</sup> Η νευροφλεγμονή και οι διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) μπορεί να δημιουργηθούν από την εγκεφαλική υποξία, το οξειδωτικό στρες και διάφορους πολυμορφισμούς που αλλάζουν την επιγενετική κατάσταση του ασθενούς.<sup>15</sup> Η ενεργοποιημένη μικρογλοία και τα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα παράγουν μικρές ποσότητες ιντερλευκίνης-1 (IL-1).<sup>3</sup> Η IL-1 προκαλεί υπερδιέγερση των νευρώνων αναγκάζοντας τα αστροκύτταρα να καταναλώνουν λιγότερη ενέργεια και να απελευθερώνουν μεγαλύτερες ποσότητες γλουταμικών ιόντων.<sup>16-18</sup> Επίσης, η IL-1 αυξάνει την έκφραση του υποδοχέα N-μεθυλο-D-ασπαρτικού (NMDAR) στα μετασυναπτικά κύτταρα με αποτέλεσμα την πρόκληση επιληπτικών κρίσεων.<sup>16-18</sup> Η φλεγμονή που εμφανίζεται στην παχυσαρκία επιδεινώνει την δραστηριότητα των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με επιληψία ανεξαρτήτως της τοπικής ή συστηματικής προέλευσής της. Συγκεκριμένα οι φλεγμονώδεις παράγοντες αλληλεπιδρούν με εγκεφαλικές δομές όπως είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) με αποτέλεσμα να προ-

καλούν διαμορφωτικές αλλαγές σε έναν επιληπτικό εγκέφαλο. Η υπερέκφραση κυτοκινών όπως του TNF-α και της IL-6, οι οποίες αυξάνονται στην παχυσαρκία, έχει βρεθεί στον εγκέφαλο μυών ότι οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή, η οποία τους ευαισθητοποιεί στις επιληπτικές κρίσεις και τις νευρολογικές βλάβες.<sup>19</sup> Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (Tumor necrosis factor-α, TNF-α) στον ιππόκαμπο αρουραίων έδειξε ότι αυτή η κυτοκίνη παράγεται κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων από τα αστροκύτταρα. Η μικρογλοία και το ενδοθήλιο των αγγείων του εγκεφάλου παράγουν επίσης τον TNF-α κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων.<sup>20</sup> Ο TNF-α ρυθμίζει τη Ν-καντχερίνη, η οποία είναι απαραίτητη για την κατασκευή και ανάπτυξη των διεγερτικών και ανασταλτικών νευρικών συνάψεων.<sup>3</sup> Ακόμα, ο TNF-α ενισχύει την παραγωγή γλουταμινάσης στις συνάψεις, ώστε η μικρογλοία να απελευθερώσει περισσότερα μόρια γλουταμικών ιόντων.<sup>3</sup> Επίσης, ο TNF-α αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολοπροπιονικού οξέος (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR), ώστε να ενισχυθεί η γλουταμινεργική μετάδοση με αποτέλεσμα την υπερβολική εισροή ιόντων ασβεστίου διαμέσου της πλασματικής μεμβράνης και την εκδήλωση νευροτοξικότητας.<sup>3,16-18</sup> Παράλληλα, ο TNF-α πυροδοτεί την ενδοκυττάρωση του υποδοχέα GABA που μειώνει την ανασταλτική διεγερσιμότητα των νευρώνων με αποτέλεσμα σημαντικές αλλοιώσεις στην διεγερσιμότητα.<sup>3,16-18</sup> Η παραγωγή της IL-6 στο ΚΝΣ ενεργοποιείται από την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και των αστροκυττάρων.<sup>3</sup> Τα αυξημένα επίπεδα IL-6 μειώνουν τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο, ενώ αυξάνουν την γλοίωση, δημιουργώντας έτσι συνθήκες που μπορεί να συμβάλλουν στην πρόκληση επιληψίας διαφόρων τύπων.<sup>21</sup> Επιπλέον, η παχυσαρκία είναι γνωστό ότι οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη (IR), η οποία με την σειρά της προάγει την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs) και την ενεργοποίηση περιφερικών κυτοκινών που επιδεινώνουν το οξειδωτικό στρες. Αυτό συνεπάγεται πρόκληση βλάβης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB) και κατά συνέπεια παραγωγή κυτοκινών από τη μικρογλοία, οδηγώντας εν

τέλει σε νευροφλεγμονή που αποτελεί παθολογικό χαρακτηριστικό γνώρισμα της επιληψίας. Επομένως, η αύξηση ευρέος φάσματος κυτοκινών στην παχυσαρκία ενδέχεται να οδηγήσει σε νευρωνικό εκφυλισμό και νευροτοξικότητα στον εγκεφαλικό ιστό, προάγοντας την εμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων.<sup>22</sup> Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σχετίζεται με την επιληψία μέσω των αλλαγών που προκαλούνται στην παραγωγή ATP και στην ομοιόσταση του ασβεστίου καθώς και μέσω του οξειδωτικού στρες. Στην παχυσαρκία προκαλείται μιτοχονδριακή δυσλειτουργία λόγω οξειδωτικής φωσφορυλίωσης ή «υπερφόρτωσης» της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας. Η οξειδωτική φωσφορυλίωση που λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια αποτελεί την κύρια πηγή παραγωγής ATP (αδενινο-τριφωσφορικού νουκλεοτιδίου) στους νευρώνες.<sup>23</sup> Οι μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA ή στα πυρηνικά γονίδια οδηγούν στην εξασθένηση της αναπνευστικής αλυσίδας ή της μιτοχονδριακής σύνθεσης ATP και έχουν συσχετιστεί με την επιληψία.<sup>24</sup> Τα μιτοχόνδρια εμπλέκονται επίσης στην κυτταρική ομοιόσταση του ασβεστίου, το οποίο σχετίζεται με την επιληψία. Επίσης, στα μιτοχόνδρια παράγονται δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) που προκαλούν οξειδωτικό στρες. Η δυσλειτουργία που προκύπτει από το οξειδωτικό στρες προάγει την νευρωνική υπερδιεγερσιμότητα και μεταβάλλει την συναπτική μετάδοση αλλοιώνοντας διάλυους ιόντων (όπως του Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) και μεταφορείς νευροδιαβιβαστών και αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο την ευαισθησία στις επιληπτικές κρίσεις.<sup>25</sup> Συνεπώς, η μη ορθή λειτουργία των μιτοχονδρίων λόγω και της παχυσαρκίας μπορεί να ευθύνεται και για αλλαγές στο ΚΝΣ.

Στην **Εικόνα 1** απεικονίζονται σχηματικά οι παθολογικοί μηχανισμοί συσχέτισης της παχυσαρκίας με την επιληψία όπου διαφαίνονται τα εξής: Στην παχυσαρκία παρατηρείται αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως των TNF-α, IL-6 και IL-1β με αποτέλεσμα τη δημιουργία χρόνιας φλεγμονής, νευροφλεγμονής, νευροτοξικότητας, νευρωνικής εκφύλισης και πρόκληση διαφόρων μορφών επιληψίας. Επίσης, η παχυσαρκία ευθύνεται για την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία με αποτέλεσμα την



ση, η οποία προάγει την εμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων.

## 2.1. Αδипοκίνες στην Επιληψία

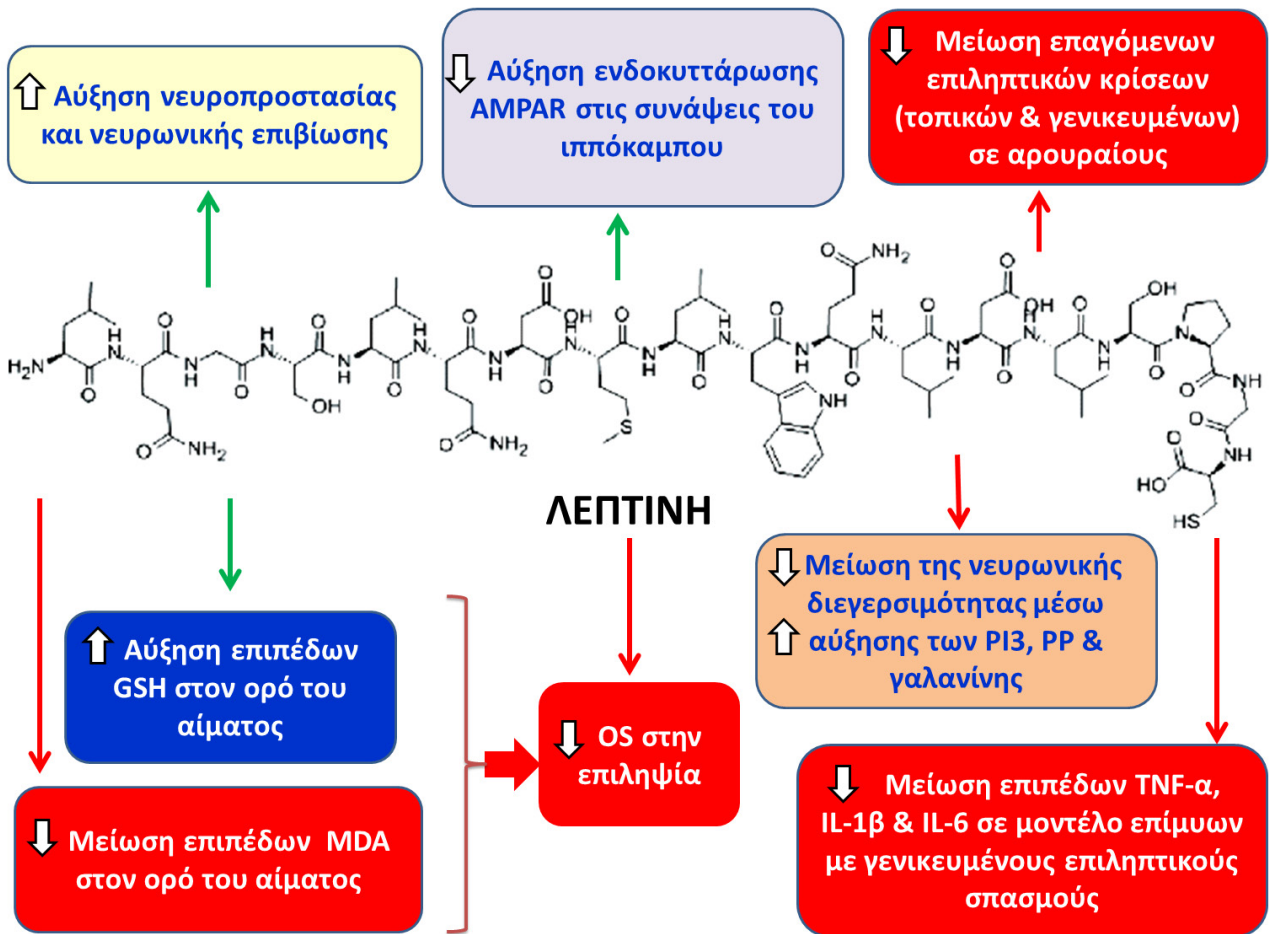
### 2.1.1. Λεπτίνη

Οι υποδοχείς της λεπτίνης εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στον υποθάλαμο και η ανεπάρκεια τους στον άνθρωπο αποτελεί μια συγγενή διαταραχή που προκαλείται από ομόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου LEPR, στο χρωμόσωμα 1p31. Τα κύρια συμπτώματα περιλαμβάνουν παχυσαρκία, επιληπτικές κρίσεις, υπερφαγία, υπογοναδισμό, παρορμητικότητα και μειωμένη Τ-κυτταρικά διαμεσολαβούμενη ανοσία.<sup>26</sup> Έχει διαπιστωθεί ότι η λεπτίνη είναι νευροπροστατευτική, ενισχύει την νευρωνική επιβίωση και εμπλέκεται στην ρύθμιση της νευρωνικής διεγερσιμότητας.<sup>28</sup> Οι Erbayat-Altay και συνεργάτες διερεύνησαν την ευαισθησία μυών με έλλειψη λεπτίνης (ob/ob) σε σχέση με αυτούς χωρίς έλλειψη λεπτίνης (wild type) στην επιληψία που προκαλείται μέσω της πεντυλενοτετραζόλης (PTZ). Οι ερευνητές βρήκαν ότι η χρόνια ανεπάρκεια λεπτίνης συμβάλλει στην αυξημένη διεγερσιμότητα όλου του εγκεφάλου, καθώς οι μύες ob/ob είναι πιο επιρρεπείς σε γενικευμένους κλονικούς και τονικοκλονικούς σπασμούς σε σχέση με τους φυσιολογικούς.<sup>29</sup> Η αυξημένη αυτή διεγερσιμότητα μπορεί να οφείλεται στην καταστολή του AMPAR (υποδοχέας α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ) από τη λεπτίνη.<sup>29</sup> Πρόσθετα, έχει βρεθεί ότι οι τοπικές και γενικευμένες επαγόμενες επιληπτικές κρίσεις σε αρουραίους συντομεύονται και μειώνονται σε αριθμό με την χορήγηση λεπτίνης.<sup>30</sup> Επίσης, η λεπτίνη προωθεί την ενδοκυττάρωση των υποδοχέων AMPAR στις συνάψεις του ιππόκαμπου.<sup>31</sup> Ακόμα, η κετογονική δίαιτα, που χρησιμοποιείται ως αντισπασμωδικό σε ορισμένους τύπους επιληψίας, αυξάνει τα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό του αίματος και πιθανώς και στον εγκέφαλο γεγονός που υποδηλώνει ότι πιθανά να διαδραματίζει ρόλο στην καταστολή των επιληπτικών κρίσεων.<sup>32</sup> Παράλληλα, έχει δείχθει ότι τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στον ορό του αίματος μείωσαν τη νευρωνική διεγερσιμότητα,

ανεξάρτητα από το μονοπάτι της MAPK (πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιούμενης από μιτογόνο) αλλά διαμέσου της δράσης της PI3 (τριφωσφορικής ινοσιτόλης) και της πρωτεϊνικής φωσφατάσης (PP).<sup>33</sup> Στην συνέχεια, οι Oztas και συνεργάτες μελέτησαν την επίδραση της λεπτίνης σε μοντέλο επιμύων με γενικευμένους επιληπτικούς σπασμούς, οι οποίοι προκλήθηκαν πειραματικά με PTZ, η οποία είναι ένας ανταγωνιστής του GABA-AR (υποδοχέα A του γαμμα-αμινο βουτυρικού οξέος). Φάνηκε ότι η ενδοπεριτοναϊκή ένεση λεπτίνης μείωσε τα επίπεδα των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών TNF-α, IL-1β, και IL-6, υποδηλώνοντας την αντιφλεγμονώδη δράση της λεπτίνης στην επιληψία.<sup>34</sup> Επίσης, η θεραπεία με λεπτίνη οδήγησε σε πτώση των επιπέδων μηλονοδι-αλδεύδης (MDA) στον ορό του αίματος και αύξηση της γλουταθειόνης (GSH) υποδηλώνοντας έτσι τις ευεργετικές επιδράσεις της λεπτίνης κατά της οξειδωτικής βλάβης στην επιληψία.<sup>34</sup> Επιπλέον, η λεπτίνη αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα στον ορό του αίματος της γαλανίνης, η οποία είναι ένα νευροπεπτίδιο του ΚΝΣ με αντιδιεγερτικά χαρακτηριστικά.<sup>35</sup> Έχει βρεθεί ότι κατά την νεογνική ανάπτυξη, η λεπτίνη ρυθμίζει προς τα άνω την έκφραση του KLF4 (Kruppel-Like Factor 4) και του SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3) και αναστέλλει την δραστηριότητα του STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) στους νευρώνες του ιπποκάμπου με αποτέλεσμα την ενίσχυση της γλουταμινεργικής συναπτογένεσης.<sup>36</sup> Από όλα τα παραπάνω προκύπτει η συσχέτιση της λεπτίνης με την εγκεφαλική λειτουργία καταδεικνύοντας την σπουδαία σημασία της στο ΚΝΣ. Στην παχυσαρκία λόγω της αύξησης του λιπώδους ιστού υπάρχει υπερλεπτιναϊμία με επακόλουθη αντίσταση στην λεπτίνη, η οποία μειώνει την νευροπροστατική δράση της λεπτίνης.<sup>35</sup> Η Εικόνα 2 απεικονίζει τις νευροπροστατευτικές δράσεις της λεπτίνης έναντι της επιληψίας, οι οποίες αίρονται στην παχυσαρκία λόγω της αντίστασης στην λεπτίνη που αναπτύσσεται.

### 2.1.2. Αδипονεκτίνη

Η αδипονεκτίνη είναι μια κυκλοφορούσα αδипοκίνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και ασκεί



**Εικόνα 2.** Νευροπροστατευτικές δράσεις της λεπτίνης έναντι της επιληψίας. AMPR: γλουταμινικός υποδοχέας στον οποίο δρα ως εκλεκτικός συναγωνιστής το α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ, MDA: μηλονική διαλδεΐδη, GSH: γλουταθειόνη, OS: οξειδωτικό στρες, TNF-α: παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα, IL-1β: ιντερλευκίνη 1β, IL-6: ιντερλευκίνη-6, PI3: τριφωσφορική ινοσιτόλη, PP: πρωτεϊνική φωσφατάση.

προστατευτικό ρόλο έναντι της φλεγμονής και ρυθμίζει θετικά το ενδοκρινικό σύστημα, ενισχύοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη.<sup>37</sup> Η ανεπάρκεια αδιπονεκτίνης προδιαθέτει στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο χαρακτηρίζεται από κοιλιακή παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία και καρδιαγγειακή νοσηρότητα.<sup>38</sup> Η αδιπονεκτίνη διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB) και επηρεάζει βασικές λειτουργίες

του εγκεφάλου, όπως είναι η ενεργειακή ισορροπία, η νευρογένεση του ιπποκάμπου και η συναπτική πλαστικότητα μέσω των υποδοχέων του.<sup>39</sup> Οι Greco και οι συνεργάτες του διερεύνησαν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης, λεπτίνης και γκρελίνης σε επιληπτικά άτομα πριν και μετά από 2 χρόνια μετά τη θεραπεία με το αντιεπιληπτικό βαλπροϊκό οξύ και βρήκαν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς σε θεραπεία με βαλπροϊκό εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης και ινσουλίνης ορού, 2 χρόνια μετά τη θεραπεία, ενώ

τα επίπεδα αδιπονεκτίνης και γκρελίνης μειώθηκαν σημαντικά σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που δεν ενίσχυσαν το σωματικό τους βάρος.<sup>40</sup> Στη συνέχεια, οι Qiū και συνεργάτες βρήκαν ότι η αδιπονεκτίνη προστατεύει καλλιέργειες νευρώνων του ιππόκαμπου από την επαγόμενη από το καϊνικό οξύ (KA) κυτταροτοξικότητα μέσω ενεργοποίησης του μονοπατιού AMPK (μονοπάτι πρωτεϊνικής κίνησης ενεργοποιημένης από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη).<sup>41</sup> Παράλληλα, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και των επιληπτικών κρίσεων σε ποντίκια με εξουδετέρωση του γονιδίου αδιπονεκτίνης, σε σχέση με φυσιολογικούς μύες. Και οι δύο ομάδες σιτίστηκαν με δίαιτα με υψηλά λιπαρά και στη συνέχεια έλαβαν θεραπεία με χαμηλές δόσεις καϊνικού οξέος (KA) για την πρόκληση επιληπτικών σπασμών.<sup>38</sup> Τα ποντίκια με ανεπάρκεια αδιπονεκτίνης που σιτίστηκαν με δίαιτα υψηλών λιπαρών παρουσίασαν αυξημένη επιληπτική δραστηριότητα σε σύγκριση με τα φυσιολογικού τύπου ποντίκια.<sup>38</sup> Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι το μεταβολικό σύνδρομο που προκαλείται από ανεπάρκεια αδιπονεκτίνης οδηγεί σε παρατεταμένη και πιο έντονη δραστηριότητα των επιληπτικών κρίσεων.<sup>38</sup> Στη συνέχεια, διερευνήθηκαν τα επίπεδα των αδιποκινών όπως είναι η αδιπονεκτίνη, λεπτίνη και ρεζιστίνη στον ορό του αίματος ασθενών με επιληψία κροταφικού λοβού, η οποία είναι η πιο συχνή μορφή εστιακής επιληψίας και αφορά τον έναν ή και τους δύο λοβούς του εγκεφάλου. Οι ερευνητές βρήκαν ότι οι ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού παρουσίασαν ελαττωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης και ρεζιστίνης και αυξημένα επίπεδα λεπτίνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα αυτών των αδιποκινών σχετίστηκαν με την διάρκεια της νόσου.<sup>42</sup> Από τα παραπάνω ευρήματα προκύπτει ότι η αδιπονεκτίνη πιθανά να έχει νευροπροστατική δράση στην επιληψία, ενώ τα ελαττωμένα επίπεδα ή η απουσία αδιπονεκτίνης στον ορό του αίματος, που παρατηρούνται στην παχυσαρκία φαίνεται ότι εμπλέκονται στην παθογένεια της επιληψίας.<sup>43</sup>

### 2.1.3. Απελίνη

Η απελίνη είναι ένας ενδογενής συνδέτης των

υποδοχέων απελίνης (APJ) που απομονώθηκε από το στομάχι των βοοειδών και έχει πολλές ισομορφές εκ των οποίων οι κυριότερες είναι η απελίνη 13, 17 και 36.<sup>44</sup> Η απελίνη βρίσκεται άφθονη στα γλοιοκύτταρα και τους νευρώνες.<sup>3,45</sup> Έχει ανακαλυφθεί ότι η απελίνη έχει αντιφλεγμονώδη δράση και μειώνει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως της IL-6, IL-1 και του TNF-α καθώς και του φλεγμονοσώματος NLRP3.<sup>3,45</sup> Οι Zhang και συνεργάτες ανέφεραν ότι η απελίνη ρυθμίστηκε προς τα άνω σε νευρώνες εγκεφάλων ασθενών με επιληψία κροταφικού λοβού, ανθεκτική σε φαρμακευτική αγωγή, καθώς και σε μοντέλο επιμύων με πειραματική πρόκληση επιληψίας.<sup>46</sup> Επίσης, φάνηκε σε μοντέλο επιληπτικών ποντικών ότι η χορήγηση της απελίνης-13, πριν από την χορήγηση της PTZ, μπορεί να βελτιώσει τους οξείς επιληπτικούς σπασμούς, την απώλεια των νευρώνων, τη νευροφλεγμονή και την ενεργοποίηση των αστροκυττάρων. Αντίθετα, η χορήγηση του ανταγωνιστή F13A των υποδοχέων της απελίνης (APJ) πριν από την χορήγηση της PTZ εμπόδισε τα ευεργετικά αποτελέσματα της απελίνης-13.<sup>47</sup> Στη συνέχεια, οι Dong και συνεργάτες επιβεβαίωσαν ότι η απελίνη μπορεί να προστατεύσει τους νευρώνες του ιππόκαμπου από την απόπτωση, αναστέλλοντας την έκφραση του μεταβοτροπικού υποδοχέα γλουταμικού (mGluR1) και των προ-αποπτωτικών πρωτεϊνών Bax και κασπάσης-3, προωθώντας την έκφραση της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-2 και αυξάνοντας τα επίπεδα του φωσφορυλιωμένου-AKT (p-AKT).<sup>48</sup> Από τα παραπάνω προκύπτει ότι το σύστημα απελίνης/APJ ρυθμίζει την δραστηριότητα των επιληπτικών κρίσεων και θα μπορούσε να είναι ένας αναδυόμενος θεραπευτικός στόχος, μελλοντικά, για την επιληψία, ειδικά στις περιπτώσεις που τα συνήθη αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν είναι αποτελεσματικά, ή προς ενίσχυση της δράσης τους.<sup>49</sup>

## 2.2. Φαρμακευτική Στόχευση των Φλεγμονωδών Μεσολαβητών στην Επιληψία

### 2.2.1 Αναστολείς της κυκλο-οξυγονάσης (COX)

Το ενζυμικό σύστημα της COX καταλύει την με-

τατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνες PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> και PGI<sub>2</sub> και θρομβοξάνη A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>).<sup>50,51</sup> Η COX υπάρχει σε δύο ισομορφές, την COX-1 και την COX-2.<sup>51</sup> Η COX-1 βρίσκεται στους περισσότερους ιστούς του σώματος, παράγεται αδιαλείπτως, και λαμβάνει μέρος στις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού.<sup>52</sup> Αντιθέτως, η COX-2 συνήθως είναι μη ανιχνεύσιμη στους περισσότερους ιστούς του σώματος και θεωρείται γενικά ως κύριος προφλεγμονώδης μεσολαβητής.<sup>51</sup> Οι Kalley και συνεργάτες χρησιμοποίησαν καϊνικό οξύ, που ενδοεγκεφαλικά προκαλεί σοβαρές επιληπτικές κρίσεις, με νέκρωση των νευρώνων του ιππόκαμπου. Έτσι, διαπίστωσαν σε διαγονιδιακό μοντέλο μυών με νευρωνική υπερέκφραση της ανθρώπινης COX-2 ότι αυξάνεται η ένταση και η θνησιμότητα της νευροτοξικότητας εκ διεγέρσεως με καϊνικό οξύ στις περιπτώσεις αυτές.<sup>53</sup> Αντίστοιχα, βρέθηκε αυξημένη έκφραση της COX-2 σε βιοψίες ιππόκαμπου ασθενών με επιληψία κροταφικού λοβού (TLE) και σκλήρυνση του ιππόκαμπου.<sup>54</sup> Τα ευρήματα μελετών υποδηλώνουν ότι η επαγωγή της COX-2 εμπλέκεται στην παθογένεια της σκλήρυνσης του ιππόκαμπου στην επιληψία του κροταφικού λοβού.<sup>54</sup> Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι μύες υπό συνθήκες ανεπάρκειας της COX-2, και πειραματική πρόκληση επιληψίας, παρουσίασαν μείωση στις υποτροπές των σπασμών τους.<sup>55</sup> Επίσης, έχει δειχθεί αντίσταση στον νευρικό θάνατο σε τρωκτικά με έλλειψη (knockout) της COX-2,<sup>55</sup> ενώ έχει βρεθεί ότι η θεραπεία με αναστολείς της COX-2, όπως είναι η ασπιρίνη, η σελεκοξίμπη και το NS398 έχουν πιθανά ευεργετικά αποτελέσματα ως προς τις επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις, τη νευρωνική βλάβη και τις ανωμαλίες συμπεριφοράς όταν χορηγούνται μετά την έναρξη (και όχι πριν) της επιληπτικής κρίσης.<sup>51</sup>

### 2.2.2. Αναγωνιστές των Υποδοχέων της Προσταγλανδίνης E2

Η PGE<sub>2</sub> (προσταγλανδίνη E2) προωθεί την τοπική αγγειοδιαστολή στις φλεγμονώδεις περιοχές του εγκεφάλου, την διήθηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και την προς τα άνω ρύθμιση πολλών προφλεγμονωδών μεσολαβητών

στις περιοχές αυτές.<sup>51</sup> Έτσι, στο ΚΝΣ η PGE<sub>2</sub> παίζει κύριο ρόλο στην τοπική νευροφλεγμονή, την νευρωνική υπερδιέγερση και την διεγερτική τοξικότητα κυρίως μέσω της δράσης της στον Ga<sub>s</sub>-συζευγμένο υποδοχέα προσταγλανδινών EP<sub>2</sub>.<sup>56</sup> Συνεπώς, η θεραπευτική στόχευση της προφλεγμονώδους οδού PGE<sub>2</sub>/EP<sub>2</sub> μπορεί να αποτελεί μια συμπληρωματική θεραπευτική στρατηγική για την πρόληψη της νευροφλεγμονής και νευρωνικής βλάβης που παρατηρείται μετά από διάφορες νευρολογικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένων και των επιληπτικών κρίσεων.<sup>57</sup> Έχει βρεθεί ότι η φαρμακολογική αναστολή του υποδοχέα EP<sub>2</sub> μειώνει τη μαζική επαγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών στο ΚΝΣ, όπως της IL-1β, της IL-6 και του TNF-α που απελευθερώνεται από την ενεργοποιημένη μικρογλοία.<sup>58-60</sup> Οι Jiang και συνεργάτες μελέτησαν, σε μοντέλο μυών, επιληπτικής κατάστασης με πιλοκαρπίνη, την επίδραση του TG6-10-1, που είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα EP<sub>2</sub> της προσταγλανδίνης PGE<sub>2</sub>, και βρήκαν ότι η συστηματική χορήγησή του προκαλεί μείωση της φλεγμονής του εγκεφάλου και νευροπροστασία του ιππόκαμπου.<sup>57</sup> Η χρήση των ανταγωνιστών του υποδοχέα EP<sub>2</sub> θα πρέπει να γίνεται μετά (και όχι πριν) την έναρξη της επιληψίας, ώστε να είναι αποτελεσματική ως αντιφλεγμονώδης στρατηγική για την αναχαίτιση της.<sup>57</sup> Επίσης, τα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης του TG6-10-1 στους παρατεταμένους σπασμούς επιβεβαιώθηκαν σε μοντέλο μυών με καϊνικό οξύ<sup>57</sup> και σε μοντέλο επιμύων επιληπτικής κατάστασης με φθοροφωσφορικό δισοπροπυλεστέρα (DFP).<sup>61</sup>

### 2.2.3. Αναστολείς της σύνθεσης της IL-1β και Ανταγωνιστές του Υποδοχέα της IL-1β

Έχει μελετηθεί η επίδραση του VX-765, που είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της ιντερλευκίνης 1β (ICE) στην επιληψία.<sup>62</sup> Έτσι, σε επιληπτικές κρίσεις που προκλήθηκαν από ενδοϊπποκαμπική ένεση καϊνικού οξέος σε C57BL6 τρωκτικά, εδείχθη ότι το VX-765 είναι μια ισχυρή αντισπασμωδική ένωση, αναστέλλοντας την σύνθεση της IL-1β στα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα μέσω της αναστολής του ICE και της τροποποίησης



**Εικόνα 3.** Σχηματική απεικόνιση της φαρμακευτικής στόχευσης των φλεγμονωδών μεσολαβητών κατά της επιληψίας. COX: κυκλο-οξυγονάση, TGF-β: μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας.

των υποδοχέων του N-μεθυλο-Δ-ασπαρτικού οξέος (NMDA).<sup>62</sup> Επίσης, διερευνήθηκε ο ρόλος της βινποσετίνης, η οποία έχει αντιφλεγμονώδη δράση, σε μοντέλο επιληπτικών αρουραίων. Από την μελέτη δείχθηκε ότι η βινποσετίνη προκάλεσε μείωση της έκφρασης της IL-1β στον ιππόκαμπο, και μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης της συνέβαλε στην αντισπασμωδική της δράση.<sup>63</sup>

Έχει βρεθεί αυξημένη έκφραση της IL-1β και του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1 (IL-1R1) στα νευρογλοιακά κύτταρα και σε νευρώνες από εστίες ανθρώπινων φαρμακοανθεκτικών μορφών επιληψίας και πειραματικών μοντέλων επιληπτικών κρίσεων.<sup>64-67</sup> Επίσης, έχει βρεθεί σε πειραματικά μοντέλα ποντικών και αρουραίων, με πρόκληση νευροδιέ-

γερσης με δικουκουλίνη και καϊνικό οξύ αντίστοιχα, ότι η ενδοϊπποκαμπική χορήγηση ανασυνδυασμένου ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-1 (IL-1RA) αναστέλλει τις ματαιχμιακές επιληπτικές κρίσεις.<sup>68,69</sup> Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η αναστολή της σύνθεσης της IL-1β καθώς και η χρήση ανταγωνιστών του IL-1β υποδοχέα (IL-1R1a) μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην μείωση της επιληπτικής δραστηριότητας.

#### 2.2.4. Αναστολείς της Σηματοδότησης του Μετασχηματιστικού Αυξητικού Παράγοντα-β (TGF-β)

Έχει βρεθεί ότι το μονοπάτι του TGF-β συμμετέχει

στην παθογένεια της επιληψίας.<sup>70,71</sup> Συγκεκριμένα, η δυσλειτουργία του BBB οδηγεί στην ανάπτυξη εστιακής επιληπτικής δραστηριότητας.<sup>72</sup> Κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια της επιληψίας διαδραματίζει η έκθεση του εγκεφαλικού ιστού στην εξαγγειωμένη λευκωματίνη ορού αίματος λόγω αγγειακού τραυματισμού.<sup>73,74</sup> Η λευκωματίνη αυτή αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς του TGF- $\beta$  στα αστροκύτταρα και προκαλεί φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Smad2<sup>75,76</sup> με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μονοπατιού TGF- $\beta$ , η οποία οδηγεί σε δυσλειτουργία των αστροκυττάρων να αλληλεπιδρούν σωστά με τους νευρώνες και τελικά σε επιληπτικές κρίσεις.<sup>75,77</sup> Οι αναστολείς της σηματοδότησης του TGF- $\beta$  περιορίζουν την προκαλούμενη από την αλβουμίνη σηματοδότηση μέσω TGF- $\beta$  και αποτρέπουν τη δημιουργία επιληπτικών κρίσεων,<sup>71</sup> ενώ η λήψη λοσαρτάνης, ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II τύπου 1 και αναστολέα της περιφερικής σηματοδότησης του TGF- $\beta$ , αποκλείει την επαγόμενη από την αλβουμίνη ενεργοποίηση του TGF- $\beta$  στον εγκέφαλο.<sup>78</sup>

Η Εικόνα 3 απεικονίζει σχηματικά φαρμακευτικούς τρόπους στόχευσης φλεγμονωδών μεσολαβητών έναντι της επιληψίας.

### 3. Συμπεράσματα

Η επιληψία ως μία φλεγμονώδης νόσος, που εμπλέκει εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος και δυσλειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και φλεγμονή κεντρικά, αλλά και περιφερικά, μπορεί να σχετίζεται με φλεγμονώδη και οξειδωτικά μονοπάτια που δείχνουν να εμπλέκονται στην παχυσαρκία. Ορμόνες, του λιπώδους, και όχι μόνο, ιστού, εκκρινόμενες στη διάρκεια της παχυσαρκίας, αλλά και δείκτες φλεγμονής, δείχνουν επίσης να επιδρούν επί της επιληψίας, ενώ θεραπευτικές προσεγγίσεις αναστολής μερικών εξ αυτών των μονοπατιών δείχνουν να επιφέρουν ευεργετικά αποτελέσματα επί διαφόρων επιληπτικών καταστάσεων που εκδηλώνονται σε διάφορα τμήματα του εγκεφάλου. Η περαιτέρω έρευνα θα μπορούσε να συμβάλει επίσης στην ανάδειξη και άλλων φλεγμονωδών μονοπατιών που εμπλέκονται στην επιληψία καθώς και ουσιών, φαρμακευτικών και μη, που θα μπορούσαν να αναστείλουν αυτά τα πιθανά κοινά μονοπάτια, που ευθύνονται για την εκδήλωση της επιληψίας, αλλά και στην παθογένεση και προαγωγή της παχυσαρκίας.

## Interrelation of Epilepsy with the Pathology of Obesity, and the Implication of Anti-inflammatory Compounds

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

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

<sup>2</sup>Medical School, Democritus University of Thrace, Alexandroupoli 68100, Greece

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

**KEYWORDS:** Obesity; Epilepsy; Adipokines; Anti-inflammatory compounds; Prostaglandins

### ABSTRACT

Epilepsy is a chronic relapsing neurological disease with a prevalence of up to 62 people per 100,000 inhabitants, especially in the low and middle-income countries. Brain damage can be caused by inflammatory processes

occurring centrally and peripherally, while systemic inflammatory factors could lead to its promotion. Obesity, as a systemic inflammatory condition involving oxidative stress and excess of adipokines, appears to be involved in many of the related mechanisms of epilepsy in a variety of pathways. In the present review, the mechanisms of association between obesity and epilepsy will be analyzed, describing also the influence of the former, and the factors secreted by it, on the development of the latter, whilst a description of inflammatory pathways that can burden epilepsy as well as compounds that could halt its development, by intervening on them, will be attempted. In conclusion, epilepsy appears to share mechanisms that go in parallel in its pathology with obesity, and compounds with potential against chronic and acute inflammation appear to be able to limit, at least in part, mechanisms that lead to the progression of the former, confirming the inflammatory potential of the condition. Therefore, compounds such as those described herein, but also others that can interfere with the processes described in this review could potentially provide beneficial effects in the reversal and not only at the symptomatic management of epilepsy.

**\* CORRESPONDING**

**AUTHOR:**

Theodosios-Nobelos Panagiotis  
Email: hsc.np@frederick.ac.cy

**Βιβλιογραφία:**

1. Sumadewi K.T., Harkitasari S., Tjandra, D.C. Biomolecular mechanisms of epileptic seizures and epilepsy: a review. *Acta Epileptol.* 5, 28, 2023.
2. Ighodaro E.T., Maini K, Arya K, Sharma S. (2023) Focal Onset Seizure. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763181/>
3. Shaikh I., Bhatt L.K. Targeting Adipokines: A Promising Therapeutic Strategy for Epilepsy. *Neurochem. Res.* 49, 2973-2987, 2024.
4. Kammerman S., Wasserman L. Seizure disorders: Part 1. Classification and diagnosis. *West J. Med.* 175, 99-103, 2001.
5. Rana A., Musto A.E. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J. Neuroinflammation* 15, 144, 2018.
6. Mourtzi A.E., Theodosios-Nobelos P., Papagiouvannis G. Newer and under investigation therapies against Parkinson's disease. *Arch. Hell. Med.* 41, 459-469, 2024.
7. Varra F.N., Gkouzgos S., Varras M., Theodosios-Nobelos P. Efficacy of Antioxidant Compounds in Obesity and its Associated Comorbidities. *Pharmakeftiki* 36, 2-19, 2024.
8. Varra F.-N., Varras 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 (Review). *Mol. Med. Rep.* 29, 13219, 2024.
9. Zhou K., Yang H., Chen R., Wang W., Qu Z. Causal relationship among obesity and body fat distribution and epilepsy subtypes. *Front. Neurol.* 13, 984824, 2022.
10. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy—a review. *Epilepsia* 48, 42-45, 2007.
11. Ablah E, Haug A, Konda K, Tinius AM, Ram S, Sadler T, Liow K. Exercise and epilepsy: A survey of Midwest epilepsy patients. *Epilepsy Behav.* 14, 162-166, 2009.
12. Zhou Y., Kobau R., Pastula D.M., Greenlund K.J.

- (2024) Comorbidity Among Adults With Epilepsy — United States, 2021–2022. *Prev. Chronic Dis.* 21, E100, 2024
13. Li Y.-x., Chen R.-x., Lv X.-r., Zi Q., Zhang F.-m., Li Y. Investigation of the relationship between Body Mass Index and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 165, 110295, 2025.
  14. Li Y.-x., Guo W., Chen R.-x., Lv X.-r., Li Y. The relationships between obesity and epilepsy: A systematic review with meta-analysis. *PLoS ONE* 19, e0306175, 2024.
  15. Sloviter R.S., Bumanglag A.V. Defining epileptogenesis and identifying antiepileptogenic targets in animal models of acquired temporal lobe epilepsy is not as simple as it might seem. *Neuropharmacology* 69, 3–15, 2013.
  16. Youn Y., Sung I.K., Lee I.G. The role of cytokines in seizures: interleukin (IL)-1 $\beta$ . *Korean J. Pediatr.* 56, 271–4, 2013.
  17. Bronisz E., Kurkowska-Jastrzębska I. Matrix Metalloproteinase 9 in Epilepsy: The Role of Neuroinflammation in Seizure Development. *Mediators Inflamm.* 2016, 7369020, 2016.
  18. Rana A., Musto A.E. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J. Neuroinflammation* 15, 1–12, 2018.
  19. Samland H., Huitron-Resendiz S., Masliah E., Criado J., Henriksen S.J., Campbell I.L. Profound increase in sensitivity to glutamatergic-but not cholinergic agonist-induced seizures in transgenic mice with astrocyte production of IL-6. *J. Neurosci. Res.* 73, 176–187, 2003.
  20. Balosso S., Ravizza T., Aronica E., Vezzani A. The dual role of TNF- $\alpha$  and its receptors in seizures. *Expl. Neurol.* 247, 267–271, 2013.
  21. Levin S.G., Godukhin O.V. Modulating effect of cytokines on mechanisms of synaptic plasticity in the brain. *Biochemistry (Moscow)* 82, 264–274, 2017.
  22. Sinha S., Patil S.A., Jayalekshmy V., Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Res.* 82, 171–176, 2008.
  23. Theodosis-Nobelos P., Rekkas E.A. The Antioxidant Potential of Vitamins and Their Implication in Metabolic Abnormalities. *Nutrients* 16, 2740, 2024.
  24. Folbergrová J., Kunz W.S. Mitochondrial dysfunction in epilepsy. *Mitochondrion* 12, 35–40, 2012.
  25. Chang S.J., Yu B.C. Mitochondrial matters of the brain: Mitochondrial dysfunction and oxidative status in epilepsy. *J. Bioenerg. Biomembr.* 42, 457–459, 2010.
  26. Yakubov B., Berall G., Hwang P. Seizures in patients with leptin receptor deficiency: Coincidence or close correlation? *Clin. Neurophysiol.* 125, e52, 2014.
  27. Fukunaka A., Fujitani Y. Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes and obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 476, 2018.
  28. Fujita Y., Yamashita T. The Effects of Leptin on Glial Cells in Neurological Diseases. *Front. Neurosci.* 13, 828, 2019.
  29. Erbayat-Altay E., Yamada K.A., Wong M., Thio L.L. Increased severity of pentylentetrazol induced seizures in leptin deficient ob/ob mice. *Neurosci. Lett.* 433, 82–86, 2008.
  30. Lynch III J.J., Shek E.W., Castagné V., Mittelstadt S.W. The proconvulsant effects of leptin on glutamate receptor-mediated seizures in mice. *Brain Res. Bull.* 82, 99–103, 2010.
  31. Irving A.J., Harvey J. Leptin regulation of hippocampal synaptic function in health and disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 369, 20130155, 2014.
  32. Diano S, Horvath TL. Anticonvulsant effects of leptin in epilepsy. *J. Clin. Invest.* 118, 26–28, 2008.
  33. Durakoglugil M., Irving A.J., Harvey J. Leptin induces a novel form of NMDA receptor-dependent long-term depression. *J. Neurochem.* 95, 396–405, 2005.
  34. Oztas B, Sahin D, Kir H et al. The effect of leptin, ghrelin, and neuropeptide-Y on serum Tnf- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, Fgf-2, galanin levels and oxidative stress in an experimental generalized convulsive seizure model. *Neuropeptides* 61, 31–37, 2017.
  35. Mora-Muñoz L., Guerrero-Naranjo A., Rodríguez-Jimenez E.A., Mastronardi C.A., Velez-van-Meerbeke A. Leptin: role over central nervous system in epilepsy. *BMC Neurosci.* 19, 51, 2018.

36. Sahin G.S., Dhar M., Dillon C., Zhu M, Shiina H., Winters B.D., Lambert T.J., Impey S., Appleyard S.M., Wayman G.A. Leptin stimulates synaptogenesis in hippocampal neurons via KLF4 and SOCS3 inhibition of STAT3 signaling. *Mol. Cell Neurosci.* 106, 103500, 2020.
37. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A., Ziyaiyan A., Taherkhani S., Elguindy N.M., Bragazzi N.L. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients* 13, 1180, 2021.
38. Lee E.B., Warmann G., Dhir W., Ahima R. Metabolic dysfunction associated with adiponectin deficiency enhances kainic acid-induced seizure severity. *J. Neurosci.* 31, 14361-6, 2011.
39. Formolo D.A., Cheng T., Yu J., Kranz G.S., Yau S.-Y. Central Adiponectin Signaling – A Metabolic Regulator in Support of Brain Plasticity. *Brain Plast.* 8, 79-96, 2022.
40. Greco R., Latini G., Chiarelli F. Iannetti P., Verrotti I.A. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology* 65, 1808–1809, 2005.
41. Qiu G., Wan R., Hu J., Mattson M.P., Spangler E., Liu S., Yau S.-Y., et al. Adiponectin protects rat hippocampal neurons against excitotoxicity. *Age (Dordr)* 33, 155–165, 2010.
42. De Brito Toscano E.C., Lessa J.M.K., Gonçalves A.P., Rocha N.P., Giannetti A.V., de Oliveira G.N., et al. Circulating levels of adipokines are altered in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 90, 137–141, 2019.
43. Chen J., Jin M., Tang L., Liu Y., Ni H. Acute Phase Serum Leptin, Adiponectin, Interleukin-6, and Visfatin Are Altered in Chinese Children With Febrile Seizures: A Cross-Sectional Study. *Front. Endocrinol.* 11, 531, 2020.
44. Respekta N., Pich K., Dawid M., Mlyczyńska E., Kurowska P., Rak A. The Apelinergic System: Apelin, ELABELA, and APJ Action on Cell Apoptosis: Anti-Apoptotic or Pro-Apoptotic Effect? *Cells* 12, 150, 2023.
45. Luo H., Han L., Xu J. Apelin/APJ system: a novel promising target for neurodegenerative diseases. *J. Cell Physiol.* 235, 638– 657, 2020.
46. Zhang X., Peng X., Fang M., Zhou C., Zhao F., Zhang Y., Xu Y., Zhu Q., Luo J., Chen G., Wang X. Up-regulation of apelin in brain tissue of patients with epilepsy and an epileptic rat model. *Peptides* 32, 1793–1799, 2011.
47. Kalantaripour T.P., Esmaeili-Mahani S., Sheibani V., Asadi-Shekaari M., Pasban- Aliabadi H. Anticonvulsant and neuroprotective effects of apelin-13 on pentylenetetrazole-induced seizures in male rats. *Biomed. Pharmacother.* 84, 258–263, 2016.
48. Dong H., Dong B., Zhang N., Liu S., Zhao H. MicroRNA-182 negatively influences the neuroprotective effect of Apelin against Neuronal Injury in Epilepsy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 16, 327–338, 2020.
49. Polito R., Meo I.D., Barbieri M., Daniele A., Paolisso G., Rizzo M.R. Adiponectin Role in Neurodegenerative Diseases: Focus on Nutrition Review. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 9255, 2020.
50. Nørregaard R., Kwon T.-H., Frøkiær J. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. *Kidney Res. Clin. Pract.* 34, 194–200, 2015.
51. Dey A., Kang X., Qiu J., Du Y., Jiang J. Anti-inflammatory small molecules to treat seizures and epilepsy: from bench to bedside. *Trends Pharmacol. Sci.* 37, 463–484, 2016.
52. Bazan N.G., Stark D.T, Petasis N.A. (2012) Chapter 36 - Lipid Mediators: Eicosanoids, Docosanoids and Platelet-Activating Factor. In: Basic Neurochemistry (Eighth Edition). Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology, Brady S.T, Siegel G.J. Albers R.W., Price D.L. (eds), pp: 643-662.
53. Kelley K.A., Ho L., Winger D., Freire-Moar J., Borelli C.B., Aisen P.S., Pasinetti G.M. Potentiation of excitotoxicity in transgenic mice overexpressing neuronal cyclooxygenase-2. *Am. J. Pathol.* 155, 995–1004, 1999.
54. Desjardins P., Sauvageau A., Bouthillier A., Navarro D., Hazell A.S., Rose C., Butterworth R.F. Induction of astrocytic cyclooxygenase-2 in epileptic patients with hippocampal sclerosis. *Neurochem. Int.* 42, 299–303, 2003.

55. Takemiya T., Suzuki K., Sugiura H., Yasuda S., Yamagata K., Kawakami Y., Maru E. Inducible brain COX-2 facilitates the recurrence of hippocampal seizures in mouse rapid kindling. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 71, 205–216, 2003.
56. Li L., Yu Y., Hou R., Hao J., Jiang J. Inhibiting the PGE2 Receptor EP2 Mitigates Excitotoxicity and Ischemic Injury. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 3, 635-643, 2020.
57. Jiang J., Yu Y., Nguyen E.P., Dingledine R. Suppressing pro-inflammatory prostaglandin signaling attenuates excitotoxicity-associated neuronal inflammation and injury. *Neuropharmacology* 149, 149-160, 2019.
58. Andreasson K. Emerging roles of PGE2 receptors in models of neurological disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 91, 104–112, 2010.
59. Johansson J.U., Pradhan S., Lokteva L.A., Woodling N.S., Ko N., Brown H.D., Wang Q., Loh C., Cekanaviciute E., Buckwalter M., Manning-Bog A.B., Andreasson K.I. Suppression of inflammation with conditional deletion of the prostaglandin E2 EP2 receptor in macrophages and brain microglia. *J. Neurosci.* 33, 16016–16032, 2013.
60. Quan Y., Jiang J., Dingledine R. EP2 receptor signaling pathways regulate classical activation of microglia. *J. Biol. Chem.* 288, 9293–9302, 2013.
61. Rojas A., Ganesh T., Lelutiu N., Gueorguieva P., Dingledine R. Inhibition of the prostaglandin EP2 receptor is neuroprotective and accelerates functional recovery in a rat model of organophosphorus induced status epilepticus. *Neuropharmacology* 93, 15–27, 2015.
62. Marosso M., Balosso S., Ravizza T., Iori V., Wright C.I., French J., Vezzani A. Interleukin-1b biosynthesis inhibition reduces acute seizures and drug resistant chronic epileptic activity in mice. *Neurotherapeutics* 8(2), 304–15, 2011.
63. Gómez C.D., Buijs R.M., Sitges M. The anti-seizure drugs Vinpocetine and Carbamazepine but not valproic acid reduce inflammatory IL-1b and TNF- $\alpha$  expression in rat hippocampus. *J. Neurochem.* 130, 770–9, 2014.
64. Henshall D.C., Clark R.S., Adelson P.D., Chen M., Watkins S.C., Simon R.P. Alterations in bcl-2 and caspase gene family protein expression in human temporal lobe epilepsy. *Neurology* 55, 250–257, 2000.
65. Ravizza T., Vezzani A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. *Neuroscience* 137, 301–308, 2006.
66. Ravizza T., Gagliardi B., Noé F., Boer K., Aronica E., Vezzani A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 29, 142–160, 2008.
67. Boer K., Jansen F., Nellist M., Redeker S., van den Ouweland A.M.W., Spliet W.G.M. et al. Inflammatory processes in cortical tubers and subependymal giant cell tumors of tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res.* 78, 7–21, 2008.
68. Vezzani A., Moneta D., Conti M., Richichi C., Ravizza T., De Luigi A., et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 11534–11539, 2000.
69. Vezzani A., Moneta D., Richichi C., Aliprandi M., Burrows S., Ravizza T., et al. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 43, 30–35, 2002.
70. Heinemann U., Kaufer D., Friedman A. Blood-Brain Barrier Dysfunction, TGF $\beta$  Signaling, and Astrocyte Dysfunction in Epilepsy. *Glia* 60, 1251–1257, 2012.
71. Kambli L., Bhatt L.K., Oza M., Prabhavalkar K. Novel therapeutic targets for epilepsy intervention. *Seizure* 51, 27-34, 2017.
72. Han J., Wang Y., Wei P., Lu D., Shan Y. Unveiling the hidden connection: the blood-brain barrier's role in epilepsy. *Front. Neurol.* 15, 1413023, 2024.
73. Weissberg I., Wood L., Kamintsky L., Vazquez O., Dan Z., Milikovsky D.Z., Alexander A., et al. Albumin induces excitatory synaptogenesis through astrocytic TGF- $\beta$ /ALK5 signaling in a model of acquired epilepsy following blood-brain

- barrier dysfunction. *Neurobiol. Dis.* 78, 115–125, 2015.
74. Luo J. TGF- $\beta$  as a Key Modulator of Astrocyte Reactivity: Disease Relevance and Therapeutic Implications. *Biomedicines* 10, 1206, 2022.
75. Cacheaux L., Ivens S., David Y., Lakhter A.J., Bar-Klein G., Shapira M., et al. Transcriptome profiling reveals TGF-beta signaling involvement in Epilepto- genesis. *Neuroscience* 29, 8927–35, 2009.
76. Ranaivo H.R., Patel F., Wainwright M.S. Albumin activates the canonical TGF receptor-smad signaling pathway but this is not required for activation of astrocytes. *Exp. Neurol.* 226, 310-319, 2010.
77. Henning L., Steinhäuser C., Bedner P. Initiation of Experimental Temporal Lobe Epilepsy by Early Astrocyte Uncoupling Is Independent of TGF- $\beta$ R1/ALK5 Signaling. *Front. Neurol.* 12, 660591, 2021.
78. Bar-Klein G., Cacheaux L.P., Kamintsky L., Prager O., Weissberg I., Schoknecht K, et al. Losartan prevents acquired epilepsy via TGF- $\beta$  signaling suppression. *Ann. Neurol.* 75, 864-75, 2014.