

# Síndrome metabólico y enfermedad de Parkinson

Gómez-Chavarín M<sup>1</sup>, Morales-Gómez Ma. del Rocío<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México

<sup>2</sup>Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud Ciudad de México

**Correspondencia:** Dra. Margarita Gómez-Chavarín,  
Depto. Fisiología. Facultad de Medicina. UNAM. Avenida  
Universidad 3000. CP 04510. México

**E mail:** margaritachavarin@gmail.com

Recibido 24-agosto-2019

Aceptado 17-junio-2020

Publicado 31-julio-2020

## Resumen

En la actualidad el síndrome metabólico es muy común en la población adulta, debido al aumento de la tasa de obesidad. En términos generales, una persona con síndrome metabólico tiene el doble de probabilidades de padecer enfermedad cardiovascular y cinco veces más probabilidades de padecer diabetes, que alguien sin síndrome metabólico. El aumento del estrés oxidativo en el síndrome metabólico y la enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés) se menciona en diversos manuscritos; sin embargo, la relación existente entre ambos se desconoce. En esta revisión, se analiza al síndrome metabólico como factor de riesgo para desarrollar PD y las medidas de prevención que pueden reducir su incidencia, través de regular el estrés oxidativo.

**Palabras clave:** Estrés oxidativo, síndrome metabólico, neurodegeneración y enfermedad de Parkinson.

2020, Gómez-Chavarín M., et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

# Metabolic síndrome and Parkinson's disease

## Abstract

Metabolic syndrome is becoming commoner due to a rise in obesity rates among adults. Generally speaking, a person with metabolic syndrome is twice as likely to develop cardiovascular disease and five times as likely to develop diabetes as someone without metabolic syndrome. Increasing oxidative stress in metabolic syndrome and Parkinson's disease is mentioned in the comprehensive articles; however, the system review about clear relation between metabolic syndrome and Parkinson's disease is deficient. In this review, we will focus on the analysis that the metabolic syndrome may be a risk factor for Parkinson's disease and the preventions that reduce the incident of Parkinson's disease by regulating the oxidative stress.

**Keywords:** oxidative stress, metabolic syndrome neurodegeneration and Parkinson's disease.

## Introducción

El síndrome metabólico es un problema frecuente y creciente de salud pública en todo el mundo, que se relaciona con varias enfermedades crónicas. Sus componentes incluyen principalmente: resistencia a la insulina, obesidad central, intolerancia a la glucosa, dislipidemia con triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo, microalbuminuria, predominio de pequeñas partículas densas de LDL-colesterol, hipertensión, disfunción endotelial, circunferencia de la cintura grande, estrés oxidativo, inflamación, tumores, neurodegeneración y aterosclerosis isquémica cardio o enfermedad vascular cerebral. Estudios recientes han indicado que el aumento del estrés oxidativo es fundamental en el desarrollo de las enfermedades relacionadas con el metabolismo. Durante las últimas décadas, se ha considerada a la PD, como uno de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes que causan demencia y es una de las principales enfermedades

crónicas con alto nivel de especies reactivas del oxígeno (ROS). Evidencias crecientes han demostrado que los componentes del síndrome metabólico contribuyen en la fisiopatología de la PD. En esta breve revisión, se han buscado algunos estudios que proporcionan evidencia que pueden prevenir o retardan el progreso de la PD, a través de regular la homeostasis oxidativa.

### Componentes del síndrome metabólico como factores de riesgo para el desarrollo de PD

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de la PD esta la susceptibilidad genética (por ej.: polimorfismos en los genes SNCA, PARK, PINK y LRRK2) y/o la a exposición factores ambientales de una persona saludable a un evento que puede acelerar la disfunción del sistema nervioso central. El síndrome metabólico es un elemento crucial en la exposición ambiental de la salud humana.

A continuación, se mencionarán algunos de los componentes del síndrome metabólico que actúan como factores de riesgo para el desarrollo de la PD.

### Grasas y Obesidad

La obesidad es una enfermedad que va en aumento<sup>1</sup> y se ha propuesto que aumenta el riesgo de la PD y disminuye la esperanza de vida. Un estudio demostró que el alto grosor de pliegues cutáneos en la mediana edad se asoció con la PD<sup>2</sup>. Y otro estudio encontró que la obesidad en la edad media aumenta el riesgo futuro de demencia independientemente de las condiciones comórbidas. Probablemente la adiposidad aunada a otros factores ambientales, aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas<sup>3</sup>, existen evidencias que muestran que un alto índice de masa corporal se asocia con un mayor riesgo de desarrollar parkinsonismo y el efecto es gradual e independiente de otros factores de riesgo<sup>4</sup>. En el modelo en rata de PD con 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) una toxina específica de dopamina<sup>5,6</sup>, mostro que la dieta alta en grasas aumenta el umbral para el desarrollo de la PD, al afectar el transporte de glucosa, disminuir la fosforilación de la HSP27 y la degradación de  $\alpha$ -syn del sistema nigroestriatal. Por otra parte, se sabe que la alimentación alta en grasa produce un alto metabolismo lipídico y consecuentemente aumentan la señalización inflamatoria, los niveles adipoquinas, estrés oxidativos y disfunción mitocondrial<sup>7-9</sup>.

### Glucosa, hiperglucemia, resistencia a la Insulina y Diabetes

Altos niveles de glucosa inducen muerte celular que se sostiene por el estrés oxidativo y nitrosativo, así como la generación de superóxidos mitocondriales por su unión a la caspasa-3, enzima reguladora de la vía apoptótica<sup>10,14</sup>. En el envejecimiento, la hiperglucemia también se asocia con la PD,

porque induce daño al sistema nervioso central, a consecuencia de la exposición a altos niveles de glucosa por largos periodos<sup>15,16</sup>. De hecho, estudios epidemiológicos han implicado a la diabetes tipo 2 como un factor de riesgo para desarrollar la PD<sup>17</sup>, y también se ha observado que diversas regiones del cerebro de pacientes con párkinson, exhiben cambios celulares y funcionales por reducción en la absorción de glucosa, aumento del estrés oxidativo, reducción en la función mitocondrial y aumento de la lipoperoxidación de las membranas celulares<sup>18</sup>.

### Hipertensión

Varios estudios han demostrado que la hipertensión también es un factor de riesgo para desarrollar la PD. Sin embargo, trabajos recientes han mostrado que la hipertensión es menos frecuente en pacientes con la PD que en la población en general, y otros demuestran que no hay diferencias entre los pacientes con esta enfermedad y las personas sanas<sup>19,20</sup>. Un estudio prospectivo sugirió que el riesgo de desarrollar párkinson no está significativamente relacionado con historia de hipertensión<sup>21</sup>. Aunque se han realizados esfuerzo en probar si existe una relación directa entre la hipertensión y el desarrollo de párkinson, no existen resultados concluyentes.

### Hiperhomocisteinemia y disfunción endotelial

La hiperhomocisteinemia, es un factor de riesgo para la disfunción endotelial<sup>22</sup>, que participa en la fisiopatología de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y PD<sup>23</sup>. La homocisteína conduce a la disfunción endotelial donde el peróxido de hidrógeno juega un papel fundamental produciendo daño celular, como se ha demostrado en modelos *in vitro*<sup>24</sup>. El aumento del estrés oxidativo celular y los procesos inflamatorios que se producen en respuesta al aumento en la concentración de homocisteína induce toxicidad al disminuir el NAD<sup>+</sup><sup>25,29</sup>. Sin embargo, estudios mas

recientes han demostrado que la homocisteína participa como antioxidante y agente reductor intracelular<sup>30</sup>.

### La homeostasis oxidativa como una estrategia terapéutica contra la PD

La participación de los procesos inflamatorios en la PD fue propuesta inicialmente por McGeer, et al.<sup>31</sup> que describieron en 1988 la regulación positiva de HLA-DR por la microglía reactiva en la sustancia nigra de pacientes con párkinson. Además, de demostrar que la microglía activa aporta factores proinflamatorios y neurotóxicos<sup>32</sup>. La neuroinflamación se induce por la exposición a agentes tóxicos o infecciosos con características proinflamatorias. Se ha aceptado en la actualidad como factores inflamatorios en la patogénesis de la PD a diversas citoquinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>32,33</sup>, la interleucina 1 $\beta$ (IL-16) e IL-6<sup>32,34-36</sup>, y las especies reactivas de oxígeno ROS<sup>32</sup>, adicionalmente

existen evidencias recientes que muestran que factores estresantes sobre el retículo endoplásmico (ER)<sup>37-40</sup> y la inflamación, coordinan la patogenia de esta enfermedad.

Existen numerosos estudios que confirma que el estrés oxidativo estimula la incidencia de la apoptosis en diversos tipos celulares y en modelos animales<sup>11,14,41</sup>, en estos trabajos se demuestra que el estrés oxidativo es un elemento fundamental en la evolución del síndrome metabólico, la diabetes, la neuropatía diabética y varios trastornos neurodegenerativos<sup>42-46</sup>. Si bien la aplicación de antioxidantes y algunas medidas en el campo de la prevención de la neurodegeneración han proliferado en los últimos años, no existe una terapia específica.

La *figura 1*, muestra el mecanismo potencial de varios antioxidantes y otras estrategias terapéuticas que reducen el estrés de oxidación.

**Figura 1.** Representación esquemática de la participación múltiple del estrés oxidativo en el desarrollo de la PD, y estrategias antioxidantes



### Extracto de plantas

Los trabajos de Bournival<sup>41,47</sup>, Bureau<sup>48</sup> y Gélinas y Martinoli<sup>49</sup>, han mostrado que extractos de ciertas plantas contienen agentes protectores de las neuronas dopaminérgicas contra el daño oxidativo. Después de la administración de MPP+ *in vitro* o MPTP *in vivo*, la adición de extractos de plantas que contienen resveratrol, quercetina, sesamina<sup>41,47,48</sup>, fermentados de papaya<sup>50</sup>, polifenoles de canela<sup>51</sup>, estradiol y fitoestrógenos<sup>49</sup> inhiben el estrés oxidativo, que altera el funcionamiento normal de estas neuronas a través de la regulación de la actividad de la caspasa-3, la fragmentación del ADN, de los receptores de estrógeno, citocinas, Akt, p38, MAPK y la vía ERK. Adicionalmente se ha encontrado que, los cannabinoides y el extracto de la planta del cáñamo, tiene propiedades antioxidantes y neuroprotectoras en la PD, por su unión a los receptores CB1 y CB2<sup>52-55</sup>.

### Ácido Úrico

Un estudio epidemiológico reveló que existe una asociación entre un alto nivel de ácido úrico en suero y disminución en la prevalencia de PD<sup>56</sup>. Se ha observado que el ácido úrico en el suero de pacientes parkinsonicos son menores que en el grupo control, por lo tanto, se ha propuesto que existe una menor prevalencia de esta enfermedad asociada a altos niveles de ácido úrico. Sin embargo, Gao, et al. señalan que estos estudios no prueban que altos niveles de urato protejan contra la PD; sólo muestra una asociación consistente con un efecto de menor riesgo.

Existen evidencia que muestra que el ácido úrico, en concentraciones fisiológicas, tiene efectos antioxidantes, y podría atenuar el daño neuronal causado por radicales de oxígeno, que se generan durante un accidente cerebrovascular isquémico agudo<sup>60</sup>, se sugiere que el mecanismo protector sea a través de la regulación del daño al ADN<sup>60-62</sup> en el que participan los astrocitos<sup>63</sup>.

### Hidrogeno molecular

El hidrógeno tiene un gran potencial para mejorar enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, ya sea por la inhalación de gas H<sub>2</sub>, la inyección de H<sub>2</sub> disuelto en solución salina o en agua de alta pureza<sup>64</sup>. Recientes investigaciones básicas y clínicas han revelado que el hidrógeno es un importante factor regulador fisiológico, con efectos antioxidantes, antiinflamatorios y anti-apoptóticos en las células y órganos<sup>65</sup>. Un gran número de estudios en modelos animales y ensayos clínicos, han propuesto que el hidrógeno molecular actúa como antioxidante y previene o mejora enfermedades asociadas con estrés oxidativo<sup>66-81</sup>. También se ha sugerido que el hidrógeno molecular induce el FGF21 hepático que coadyuva en la mejoría de la obesidad y la diabetes, al estimular el metabolismo de la glucosa y ácidos grasos en ratones<sup>64</sup>. Fu, et al. mostraron que el hidrógeno molecular protege la degeneración nigroestriatal inducida por 6-hidroxi-dopamina, en un modelo de rata de la PD<sup>75</sup>, sin embargo, poco se sabe sobre el mecanismo por el cual el H<sub>2</sub> actúa en la prevención del estrés oxidativo en la PD.

### Consumo de café y cafeína

Ross, et al. han sugerido que el alto consumo de café y cafeína reducen la incidencia de desarrollar PD<sup>82</sup>. Se sabe que la cafeína es un estimulante del sistema nervioso central e inhibe la neurotransmisión de dopamina al tener un efecto antagónico del receptor de adenosina y movilizar calcio intracelular<sup>83-85</sup>. Adicionalmente, la cafeína se ha considerado un antioxidante contra las tres especies reactivas de oxígeno: los radicales hidroxilos, peróxidos y el singlete de oxígeno<sup>86</sup>.

### Vitamina D y E

Los individuos que muestran altas concentraciones de vitamina D reducen el riesgo de presentar PD, se ha calculado que el riesgo relativo para que se presente esta enfermedad es de 0.33

(95% CCI 0.14-0.80), sin embargo, los mecanismos precisos por los que la vitamina D ejerce su efecto protector no están completamente comprendidos<sup>87</sup>. Pero se ha propuesto que la ingesta de vitamina D, tienen un efecto neuroprotector al actuar como antioxidante, inmunomodulador en la regulación de calcio intracelular, favorecer la conducción neuronal y activar mecanismos de desintoxicación<sup>88-90</sup>.

### Ejercicio

Una actividad física insuficiente ha demostrado que aumenta las tasas de morbilidad y mortalidad en las enfermedades crónicas<sup>91-93</sup>. El ejercicio disminuye la inflamación sistémica mediante el aumento de la liberación de adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento, prolactina y otros factores que tienen efectos inmunomoduladores, además de disminuir la expresión de receptores tipo Toll de los monocitos, que participan en la inflamación sistémica<sup>94-96</sup>. Muchos resultados apoyan el hecho de que los pacientes con PD mejoran su condición física, al tener actividades de la vida diaria, siguiendo un esquema farmacológico preciso y ejercitándose<sup>97-99</sup>, estos resultados son consecuencia de la activación del coactivador transcripcional PGC1 $\alpha$ , que controla la plasticidad muscular y suprime la inflamación sistémica crónica vía represión de la

actividad de FOXO3, aumenta la vascularización, activan mecanismos de detoxificación de ROS y la expresión de genes mitocondriales y metabólicos<sup>92</sup>. Sin embargo, los mecanismos específicos mediante los cuales el ejercicio resulta benéfico en los enfermos de párkinson siguen siendo un enigma.

### Conclusión

Esta revisión resume los datos que vinculan al estrés oxidativo con la PD, que es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta principalmente a la población de edad avanzada y su fisiopatología asociada a la disfunción metabólica. En general se asume que existe un alto estrés oxidativo en etapas tempranas durante el desarrollo de la PD. El estrés oxidativo también es crucial del síndrome metabólico. Sin duda, *la PD debe tratarse también como una enfermedad metabólica*. Numerosos antioxidantes son efectivos y eficientes en la prevención y tratamiento de esta enfermedad, al modular el estrés oxidativo, pero si la enfermedad es o no producto de un síndrome metabólico requiere de estudios epidemiológicos extensos, investigación básica e investigación clínica. En la actualidad, considerables estudios están tomando directrices hacia la investigación que relaciona la PD con el síndrome metabólico y su prevención.

### Referencias

1. Rtveladze K, Marsh T, Barquera S, Sanchez Romero LM, Levy D, Melendez G, Webber L, Kilpi F, McPherson K, Brown M. Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. *Public Health Nutr.* 2014; 17(1): 233-9. DOI: [10.1017/S1368980013000086](https://doi.org/10.1017/S1368980013000086)
2. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2002; 59(7):1051-57 doi: [10.1212/wnl.59.7.1051](https://doi.org/10.1212/wnl.59.7.1051)
3. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP and Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *British Medical Journal.* 2005; 330(7504):1360-1362. doi: [10.1136/bmj.38446.466238.E0](https://doi.org/10.1136/bmj.38446.466238.E0)
4. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Antikainen R, Kivipelto M and J. Tuomilehto. Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurol.* 2006; 67(11):1955-9. DOI: [10.1212/01.wnl.0000247052.18422.e5](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247052.18422.e5)
5. Morris JK, Bomhoff GL, Stanford JA and Geiger PC. Neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease is exacerbated by a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 299(4): R1082-R1090. DOI: [10.1152/ajpregu.00449.2010](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00449.2010)

6. Choi J Y, Jang EH, Park CS, and Kang JH. Enhanced susceptibility to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity in high-fat diet-induced obesity. *Free Radic Biol Med.* 2005; 38(6): 806–16. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2004.12.008](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.12.008)
7. Cano P, Cardinali DP, Ríos-Lugo M J, Fernandez-Mateos MP, Reyes-Toso CF and Esquifino AI. Effect of a high fat diet on 24-hour pattern of circulating adipocytokines in rats. *Obesity.* 2009; 17(10):1866–71. DOI: [10.1038/oby.2009.200](https://doi.org/10.1038/oby.2009.200)
8. Gupte AA, Bomhoff GL, Swerdlow R H and Geiger PC. Heat treatment improves glucose tolerance and prevents skeletal muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Diabetes.* 2009; 58(3):567–578. DOI: [10.2337/db08-1070](https://doi.org/10.2337/db08-1070)
9. Uranga RM, Bruce-Keller AJ, Morris CD, et al. Intersection between metabolic dysfunction, high fat diet consumption, and brain aging. *J Neurochem.* 2010;114(2):344–361. DOI: [10.1111/j.1471-4159.2010.06803.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06803.x)
10. Tsuruta R, Fujita M, Ono T, et al. Hyperglycemia enhances excessive superoxide anion radical generation, oxidative stress, early inflammation, and endothelial injury in forebrain ischemia/reperfusion rats. *Brain Res.* 2009; 1309:155–163. DOI: [10.1016/j.brainres.2009.10.065](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.065)
11. Obrosova IG, Drel VR, Pacher P, et al. Oxidative-nitrosative stress and poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) activation in experimental diabetic neuropathy: the relation is revisited. *Diabetes.* 2005; 54(12):3435–3441. DOI: [10.2337/diabetes.54.12.3435](https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3435)
12. Szabó C. Multiple pathways of peroxynitrite cytotoxicity. *Toxicology Letters.* 2003;140-141: 105–112. DOI: [10.1016/s0378-4274\(02\)00507-6](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(02)00507-6)
13. Vincent AM, Edwards JL, et al. The antioxidant response as a drug target in diabetic neuropathy. *Curr Drug Targets.* 2008; 9(1):94–100. DOI: [10.2174/138945008783431754](https://doi.org/10.2174/138945008783431754)
14. Allen DA, Yaqoob MM and Harwood SM. Mechanisms of high glucose-induced apoptosis and its relationship to diabetic complications. *J Nutr Biochem.* 2005; 16(12):705–713. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.06.007>
15. Tomlinson DR and Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):36–45. DOI: [10.1038/nrn2294](https://doi.org/10.1038/nrn2294)
16. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R and Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care.* 2007;30(4):842–7. DOI: [10.2337/dc06-2011](https://doi.org/10.2337/dc06-2011)
17. Mercer LD, Kelly BL, Horne MK and Beart PM. Dietary polyphenols protect dopamine neurons from oxidative insults and apoptosis: investigations in primary rat mesencephalic cultures. *Biochem Pharmacol.* 2005; 69(2): 339–345. DOI: [10.1016/j.bcp.2004.09.018](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.09.018)
18. Pradhan A D, Manson JE, Rifai N, Burin JE and Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001; 286(3):327–334. DOI: [10.1001/jama.286.3.327](https://doi.org/10.1001/jama.286.3.327)
19. Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, Piccolo I, Ronchetti G and Girotti F. Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study. *Stroke.* 2006; 37(5): 1184–8. DOI: [10.1161/01.STR.0000217384.03237.9c](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217384.03237.9c)
20. Morano A, Jimenez-Jimenez F J, Molina JA and Antolin MA. Risk-factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Caceres, Spain. *Act Neurol Scand.* 1994; 89(3):164–170. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1994.tb01655.x>
21. Simon KC, Chen H, Schwarzschild M and Ascherio A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurol.* 2007; 69(17):1688–1695. DOI: [10.1212/01.wnl.0000271883.45010.8a](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271883.45010.8a)
22. Woo KS, Chook P, Lolini YI, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 1997; 96:2542–2544. DOI: [10.1161/01.cir.96.8.2542](https://doi.org/10.1161/01.cir.96.8.2542)
23. Kruman II, Culmsee C, Chan SL, et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci.* 2000; 20(18):6920-6026 doi: [10.1523/JNEUROSCI.20-18-06920.2000](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-18-06920.2000)
24. Wall RT, Harlan JM, Harker LA and Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res.* 1980; 18(1-2):113–121. DOI: [10.1016/0049-3848\(80\)90175-9](https://doi.org/10.1016/0049-3848(80)90175-9)
25. Gomes Trolin C, Regland B and Oreland L. Decreased methionine adenosyltransferase activity in erythrocytes of patients with dementia disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995; 5(2):107-14. DOI: [10.1016/0924-977x\(95\)00007-c](https://doi.org/10.1016/0924-977x(95)00007-c)

26. Blandini F, Fancellu R, Martignoni E, et al. Plasma homocysteine and L-DOPA metabolism in patients with Parkinson disease. *Clin Chem*. 2001; 47(6):1102-4.
27. Bottiglieri T and Hylan K. S-adenosylmethionine levels in psychiatric and neurological disorders: a review. *Acta Neurol Scand, Suppl*. 1994; 89(54): 19-26. DOI: [10.1111/j.1600-0404.1994.tb05405.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1994.tb05405.x)
28. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest*. 1996; 98(1):5-7. doi: [10.1172/JCI118776](https://doi.org/10.1172/JCI118776)
29. Kurz K, Frick B, Fürhapter C, et al. Homocysteine metabolism in different human cells. *Pteridines*. 2013;24(3-4)183-189. <https://doi.org/10.1515/pterid-2013-0039>
30. Zappacosta B, Mordente A, Persichilli S, et al. Is homocysteine a pro-oxidant? *Free Radical Research*. 2001;35(5):499-505. DOI: [10.1080/10715760100301511](https://doi.org/10.1080/10715760100301511)
31. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE and McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurol*. 1988, 38(8): 1285-91. DOI: [10.1212/wnl.38.8.1285](https://doi.org/10.1212/wnl.38.8.1285)
32. Whitton PS. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *British Journal of Pharmacology*. 2007; 150(8): 963-976. DOI: [10.1038/sj.bjp.0707167](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707167)
33. Tansey MG, Frank-Cannon TC, McCoy MK, et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease: is there sufficient evidence for mechanism-based interventional therapy?. *Front Biosci*. 2008; 13(2):709-17. DOI: [10.2741/2713](https://doi.org/10.2741/2713)
34. Mogi M, Harada M, Kondob T, et al. Interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth factor-Alpha are elevated in the brain from parkinsonian patients. *Neuroscience Letters*. 1994;180(2): 147-50. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90508-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90508-8)
35. Blum-Degen D, Müller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H and Riederer P. Interleukin-1Beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Letters*. 1995; 202(1-2):17-20. DOI: [10.1016/0304-3940\(95\)12192-7](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)12192-7)
36. Müller T, Blum-Degen D, Przuntek H and Kuhn W. Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid inversely correlate to severity of Parkinson's disease. *Act Neurol Scand*. 1998; 98(2): 142-44. DOI: [10.1111/j.1600-0404.1998.tb01736.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1998.tb01736.x)
37. Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y and Takahashi R. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell*. 2001; 105(7):891-902. DOI: [10.1016/S0092-8674\(01\)00407-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00407-X)
38. Imai Y, Soda M, Hatakeyama S, et al. CHIP is associated with Parkin, a gene responsible for familial Parkinson's Disease and enhances its ubiquitin ligase activity. *Mol Cell*. 2002; 10(1): 55-67. DOI: [10.1016/S1097-2765\(02\)00583-X](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00583-X)
39. R. J. Kaufman. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. *J Clin Invest*. 2002;110(10):1389-98. DOI: [10.1172/JCI16886](https://doi.org/10.1172/JCI16886)
40. Imai Y, Soda M and Takahashi R. Parkin suppresses unfolded protein stress-induced cell death through its E3 ubiquitin protein ligase activity. *J Biol Chem*. 2000; 275(46): 35661-4. DOI: [10.1074/jbc.C000447200](https://doi.org/10.1074/jbc.C000447200)
41. Bournival J, Quessy P and Martinoli M. Protective effects of resveratrol and quercetin against MPP+-induced oxidative stress act by modulating markers of apoptotic death in dopaminergic neurons. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;29(8): 1169-80. DOI: [10.1007/s10571-009-9411-5](https://doi.org/10.1007/s10571-009-9411-5)
42. Whaley-Connell A, McCullough PA and Sowers JR. The role of oxidative stress in the metabolic syndrome. *Rev Cardiovas Med*. 2011;12(1): 21-29. DOI: [10.3909/ricm0555](https://doi.org/10.3909/ricm0555)
43. Zhou C, Huang Y and Przedborski S. Oxidative stress in Parkinson's disease: a mechanism of pathogenic and therapeutic significance. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1147:93-104. DOI: [10.1196/annals.1427.023](https://doi.org/10.1196/annals.1427.023)
44. Vincent AM, Brownlee M and Russell JW. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 959: 368-383. DOI: [10.1111/j.1749-6632.2002.tb02108.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02108.x)
45. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006; 212(2):167-78. DOI: [10.1016/j.taap.2006.01.003](https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.01.003)
46. Moreira PI, Santos MS, Seica R, Oliveira CR. Brain mitochondrial dysfunction as a link between Alzheimer's disease and diabetes. *J Neurol Sci*. 2007; 257(1-2): 206-214. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.017>



47. Bournival J, Francoeur MA, Renaud J, Martinoli MG. Quercetin and sesamin protect neuronal PC12 cells from high glucose-induced oxidation, nitrosative stress, and apoptosis. *Rejuvenation Res.* 2012;15(3):322–33. DOI: [10.1089/rej.2011.1242](https://doi.org/10.1089/rej.2011.1242)
48. Bureau G, Longpré F, Martinoli M. Resveratrol and quercetin, two natural polyphenols, reduce apoptotic neuronal cell death induced by neuroinflammation. *J Neurosci Res.* 2008; 86(2): 403–410. DOI: [10.1002/jnr.21503](https://doi.org/10.1002/jnr.21503)
49. Gélinas S and Martinoli M. Neuroprotective effect of estradiol and phytoestrogens on MPP+-induced cytotoxicity in neuronal PC12 cells. *J Neurosci Res.* 2002;70(1): 90–96. DOI: [10.1002/jnr.10315](https://doi.org/10.1002/jnr.10315)
50. Aruoma OI, Hayashi Y, Marotta F, Mantello P, Rachmilewitz E, Montagnier L. Applications and bioefficacy of the functional food supplement fermented papaya preparation. *Toxicology.* 2010; 278(1):6–16. DOI: [10.1016/j.tox.2010.09.006](https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.09.006)
51. H. Cao, B. Qin, K. S. Panickar and R. A. Anderson. Tea and cinnamon polyphenols improve the metabolic syndrome. *Agro Food Industry Hi-Tech.* 2008;19(6):14–17.
52. García-Arencibia M, González S, de Lago E, Ramos JA, et al. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor independent properties. *Brain Res.* 2007; 1134(1):162-170. DOI: [10.1016/j.brainres.2006.11.063](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.063)
53. Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol.* 2009; 23(8): 979–983. DOI: [10.1177/0269881108096519](https://doi.org/10.1177/0269881108096519)
54. Booz GW. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2011;51(5):1054–1061. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.007](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.007)
55. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews.* 2006; 58(3):389-462. doi: [10.1124/pr.58.3.2](https://doi.org/10.1124/pr.58.3.2)
56. A. Winquist, K. Steenland and A. Shankar. Higher serum uric acid associated with decreased Parkinson's disease prevalence in a large community-based survey. *Movement Disorders.* 2010;25(7):932–936.
57. Andreadou E, Nikolaou C, Gournaras F. et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(9): 724–28. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.06.012>
58. Alvarez-Lario B and Macarrón-Vicente J. Is there anything good in uric acid? *QJM.* 2011;104(12):1015–24. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr159>
59. Chen H, Mosley TH, Alonso A, Huang X. Plasma urate and Parkinson's disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 2009;169(9):1064–9. DOI: [10.1093/aje/kwp033](https://doi.org/10.1093/aje/kwp033)
60. Cucuianu M and Brudasc I. Gout, hyperuricemia and the metabolic syndrome. *Revista Romana de Medicina de Laborator.* 2012; 20(3-4):199-206.
61. Cutler RG. Antioxidants and aging. *Am J Clin Nutr.* 1991;53 Sup 1: 373S–379S. DOI: [10.1093/ajcn/53.1.373S](https://doi.org/10.1093/ajcn/53.1.373S)
62. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;78(11): 6858–62. DOI: [10.1073/pnas.78.11.6858](https://doi.org/10.1073/pnas.78.11.6858)
63. Cipriani S, Desjardins CA, Burdett TC, et al. Urate and its transgenic depletion modulate neuronal vulnerability in a cellular model of Parkinson's disease. *PLoS ONE.* 2012;7(5): Article ID e37331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037331>
64. Kamimura N, Nishimaki K, Ohsawa I and Ohta S. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(7):1396–1403. DOI: [10.1038/oby.2011.6](https://doi.org/10.1038/oby.2011.6)
65. Huang CS, Kawamura T, Toyoda Y, Nakao A. Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas. *Free Radic Res.* 2010; 44(9):971–982. DOI: [10.3109/10715762.2010.500328](https://doi.org/10.3109/10715762.2010.500328)
66. Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, Ishikawa M and Ohta S. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 377(4):1195– 98. DOI: [10.1016/j.bbrc.2008.10.156](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.10.156)

67. K. Fukuda, S. Asoh, M. Ishikawa, Y. Yamamoto, I. Ohsawa and S. Ohta. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 2007;361(3): 670–674.
68. Nakao A, Kaczorowski DJ, Wang Y. et al. Amelioration of rat cardiac cold ischemia/reperfusion injury with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(5): 544–53. DOI: [10.1016/j.healun.2009.10.011](https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.10.011)
69. Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, et al. Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury. *Am J Transplant*. 2008;8(10):2015–2024. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2008.02359.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02359.x)
70. Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia reperfusion injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;373(1): 30–35. DOI: [10.1016/j.bbrc.2008.05.165](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.05.165)
71. Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, Ohsawa I and Ohta S. Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice. *Neuropsychopharmacol*. 2009;34(2): 501–508. DOI: [10.1038/npp.2008.95](https://doi.org/10.1038/npp.2008.95)
72. Nakashima-Kamimura N, Mori T, et al. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising antitumor activity in mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009; 64(4):753–761. DOI:[10.1007/s00280-008-0924-2](https://doi.org/10.1007/s00280-008-0924-2)
73. Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, et al. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney International*. 2010; 77(2); 101–109. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.421>
74. Fujita K, Seike T, Yutsudo N, et al. Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *PLoS ONE*. 2009;4(9):Article ID e7247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007247>
75. Fu Y, Ito M, Fujita Y, et al. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*. 2009;453(2): 81–85. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.02.016>
76. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007; 13(6):688–94. DOI: [10.1038/nm1577](https://doi.org/10.1038/nm1577)
77. H. Oharazawa, T. Igarashi, T. Yokota et al. Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(1): 487–492. DOI: [10.1167/iovs.09-4089](https://doi.org/10.1167/iovs.09-4089)
78. Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, et al. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance, *Nutrition Research*. 2008;28(3): 137–43. DOI: [10.1016/j.nutres.2008.01.008](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.01.008)
79. Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, Evans M, Guthrie N. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *J Clin Biochem Nutr*. 2010; 46(2): 140–49. DOI: [10.3164/jcbn.09-100](https://doi.org/10.3164/jcbn.09-100)
80. Nakayama M, Kabayama S, Nakano H, et al. Biological effects of electrolyzed water in hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2009;112(1): c9–c15. DOI: [10.1159/000210569](https://doi.org/10.1159/000210569)
81. Suzuki Y, Sano M, Hayashida K, Ohsawa I, Ohta S, Fukuda K. Are the effects of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract? *FEBS Letters*. 2009; 583(13): 2157–159. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.05.052>
82. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*. 2000; 283(20): 2674–2679. DOI: [10.1001/jama.283.20.2674](https://doi.org/10.1001/jama.283.20.2674)
83. Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Rev*. 1992;17(2): 139–169. DOI: [10.1016/0165-0173\(92\)90012-b](https://doi.org/10.1016/0165-0173(92)90012-b)
84. Popoli P, Caporali M G, Scotti de Carolis A. Akinesia due to catecholamine depletion in mice is prevented by caffeine. Further evidence for an involvement of adenosinergic system in the control of motility. *J Pharm Pharmacol*. 1991;

- 43(4): 280–281. DOI: [10.1111/j.2042-7158.1991.tb06685.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1991.tb06685.x)
85. Daly JW. Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(16): 2153–2169. DOI: [10.1007/s00018-007-7051-9](https://doi.org/10.1007/s00018-007-7051-9)
  86. Devasagayam TP, Kamat JP, Mohan H and Kesavan PC. Caffeine as an antioxidant: inhibition of lipid peroxidation induced by reactive oxygen species. (BBA) *Biomembranes.* 1996; 1282: 63–70. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(96\)00040-5](https://doi.org/10.1016/0005-2736(96)00040-5)
  87. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Saaksjarvi K and Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010; 67(7): 808–811. doi: [10.1001/archneurol.2010.120](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.120)
  88. Buell J S and Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing Decline? *Mol Aspects Med.* 2008; 29(6): 415–422. doi: [10.1016/j.mam.2008.05.001](https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.05.001)
  89. Newmark H, Newmark J. Vitamin D and Parkinson's disease-a hypothesis. *Mov Disord.* 2007;22(4): 461–468. DOI: [10.1002/mds.21317](https://doi.org/10.1002/mds.21317)
  90. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005; 29(1): 21–30. DOI: [10.1016/j.jchemneu.2004.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006)
  91. Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt J, Thaulow E, Sandvik L, Mriksken J. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet.* 1998; 352(9130): 759–762. DOI: [10.1016/S0140-6736\(98\)02268-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)02268-5)
  92. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008; 454(7203):463–469. DOI: [10.1038/nature07206](https://doi.org/10.1038/nature07206)
  93. Hu F B, Willett W C, Li T, Stampfer M J, Colditz G A and Manson J E. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med.* 2004;352(26): 2694–2703. DOI: [10.1056/NEJMoa042135](https://doi.org/10.1056/NEJMoa042135)
  94. Nieman DC. Current perspective on exercise immunology. *Curr Sports Med Rep.* 2003; 2(5):239–242. DOI: [10.1249/00149619-200310000-00001](https://doi.org/10.1249/00149619-200310000-00001)
  95. Gleeson M, McFarlin B and Flynn M. Exercise and toll like receptors. *Exerc Immunol Rev.* 2006; 12:34–53.
  96. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol.* 2007; 103(2): 693–699. DOI: [10.1152/jappphysiol.00008.2007](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00008.2007)
  97. Crizzle AM and Newhouse IJ. Is physical exercise beneficial for persons with Parkinson's disease? *Clin J Sport Med.* 2006;16(5): 422–425. DOI: [10.1097/01.jsm.0000244612.55550.7d](https://doi.org/10.1097/01.jsm.0000244612.55550.7d)
  98. Reuter I, Engelhardt M, Stecker K and Baas H. Therapeutic value of exercise training in Parkinson's disease. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31(11):1544–1549. DOI: [10.1097/00005768-199911000-00008](https://doi.org/10.1097/00005768-199911000-00008)
  99. Palmer SS, Mortimer JA and Webster D D. Exercise therapy for Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986; 67(10):741–745. DOI: [10.1016/0003-9993\(86\)90007-9](https://doi.org/10.1016/0003-9993(86)90007-9)

---

### Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias