

CONEXIUNI DINTRE BOALA CARDIOVASCULARĂ ȘI BOALA PARKINSON. VIZIUNI MODERNE.

Lilia ROTARU, dr. șt. med., conf. cercet,

Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

tel. 069229543

Rezumat.

Studiile din boala Parkinson (BP) au descoperit o serie de factori comuni cu bolile cardiovasculare (BCV). Există dovezi pentru mecanisme comune în domeniile metabolismului glucozei, stresului celular, metabolismului lipidelor și a inflamației. Stabilirea clară a naturii acestor interrelații ar asigura alegerea terapiei adaptată la profilul de comorbidități ale pacientului. În această revistă a literaturii sunt prezentate rezultatele și concluziile ultimilor studii din domeniul respectiv.

Cuvinte-cheie: boala Parkinson, boli cardiovasculare, factori de risc vascular

Summary. Connections between cardiovascular disease and parkinson's disease. Modern views.

Studies in Parkinson's disease (BP) have found a number of common factors with cardiovascular disease (CVD). There is evidence for common mechanisms in the areas of glucose metabolism, cellular stress, lipid metabolism and inflammation. Clearly establishing the nature of these interrelationships would ensure the choice of therapy tailored to the patient's co-morbidity profile. In this literature review are presented the results and conclusions of the latest studies in the field.

Key-words: Parkinson's disease, cardiovascular disease, vascular risk factors

Резюме. Связь между сердечно-сосудистым заболеванием и болезнью Паркинсона. Современный подход.

Исследования болезни Паркинсона (БП) выявили ряд общих факторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Имеются данные об общих механизмах метаболизма глюкозы, клеточного стресса, липидного обмена и воспаления. Четкое установление характера этих взаимосвязей обеспечило бы выбор терапии с учетом профиля сопутствующих заболеваний пациента. В этом обзоре литературы представлены результаты и выводы последних исследований в данной области.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, сердечно-сосудистые заболевания, сосудистые факторы риска.

Introducere.

Studiile care au investigat asociațiile dintre factorii genetici sau de mediu și boala Parkinson (BP) au descoperit o serie de factori comuni cu bolile cardiovasculare (BCV), fie ca și factori de risc, fie ca și manifestări ale bolii cardiovasculare în sine. Vârsta mai înaintată, sexul masculin și, posibil, diabetul de tip 2 pot fi aduse drept exemple. Pe de altă parte, consumul de cafea și activitatea fizică sunt asociate cu un risc mai mic atât de BP, cât și de BCaV. Această observație ridică întrebări cu privire la legăturile fiziopatologice subiacente dintre bolile cardiovasculare și BP. Există dovezi pentru mecanisme comune în domeniile metabolismului glucozei, stresului celular, metabolismului lipidelor și a inflamației. Pe de altă parte, fumatul și colesterolul total și LDL par să aibă asociații opuse cu boli cardiovasculare și BP. Astfel, nu este sigur dacă tratamentul factorilor de risc cardiovascular va avea impact asupra debutului sau progresiei BP. Datele disponibile sugerează că o abordare nuanțată este necesară pentru a gestiona factorii de risc, cum ar fi nivelul de colesterol. În cele din urmă, alegerea terapiei poate fi adaptată la profilul de co-

morbidități ale pacientului. Această revizuire prezintă dovezi epidemiologice pentru asocieri concordante și discordante între bolile cardiovasculare și BP, discută procesele celulare și metabolice care pot sta la baza acestor legături și explorează implicațiile pe care le au pentru îngrijirea pacientului și cercetările viitoare. © 2019 International Parkinson and Movement Disorder Society.

Factorii de risc CV și BP. Conexiunile cord-creier sunt importante, incontestabile și multifactoriale [59]. Factorii de risc CV - au fost în top-ul cercetării demenței din ultimele decenii. Posibilitatea unei conexiuni etiologice este consolidată de studii longitudinale bine concepute care au găsit asociații între diabetul zaharat (DZ) hipertensiunea arterială (HTA), obezitatea și hipercolesterolemia la vârsta medie, cu un risc mai mare de tulburări cognitive și demență la vârsta înaintată [26]. Legăturile potențiale dintre bolile de inimă și BP au atras atenția și în ultimii ani, dar s-au limitat în mare măsură la studierea comorbidităților CV și disfuncția autonomă cardiacă la pacienții cu BP (de exemplu, hipotensiune arterială ortostatică). Mulți factori potențiali de risc care au fost in-

vestigaţi pentru BP sunt factori clasici de risc CV (de exemplu, DZ, HTA şi obezitatea) şi au fost propuse ipoteze mecanice comune (de exemplu, stresul oxidativ şi inflamaţia cronică) pentru ambele boli [28]. Cu toate acestea, înţelegerea asocierilor între aceşti factori clasici de risc CV şi ai BP nu este simplă, deoarece sunt complexe, uneori controversate sau chiar contradictorii.

Dovezile acumulate până în prezent despre interacţiunile factorilor de risc CV şi BP le putem clasifica în: (1) asocieri concordante, (2) discordante şi (3) dovezi mixte sau asocieri nule.

(1) Asocierile concordante între factorii de risc CV şi BP. În comparaţie cu un stil de viaţă sedentar, activitatea fizică, chiar şi modestă, se asociază cu riscuri mai mici de boli CV şi accident vascular cerebral. Asocierea inversă între activitatea fizică şi PD este o descoperire epidemiologică, susţinută de multiple studii [53]. Mecanismele biologice care stau la baza exerciţiului şi unui risc mai mic de BP pot implica o neuroplasticitate crescută, factori neurotrofici derivaţi din creier şi o reducere a neuroinflamării [37]. Consumul moderat de cafea (3-5 căni/zi) este asociat cu un risc mai scăzut de boli, asocierea fiind în formă de U. Pentru BP asocierea cu consumul de cafea şi PD pare a fi un prototip monoton, iar mecanismul ipotetic ar fi efectul cafeinei ca şi antagonist nespecific al receptorului de adenozină A2A [35].

(2) Asocieri discordante ai factorilor de risc pentru boli CV versus factori de risc pentru BP.

Potrivit studiului Global Burden of Diseases, aproximativ 25% dintre bărbaţi şi 5,4% dintre femeile din întreaga lume sunt fumători zilnici, ceea ce face ca fumatul să fie una dintre cele mai evitabile cauze ale bolilor cronice, inclusiv boala CV [8]. Asocierea fumatului cu BP este inversă - fumătorii au un risc cu aproximativ 50% mai mic de a dezvolta BP decât nefumătorii [50], nu este exclusă, însă, cauzalitatea inversă. De asemenea, sunt discordante relaţiile cu colesterolul seric. Deşi nu sunt în întregime consecutive, studiile epidemiologice au descoperit că un nivel mai ridicat de colesterol total sau LDL este asociat cu un risc mai mic de BP şi o evoluţie mai lentă a acestuia [21], în contrast clar cu rolul lor dăunător în sănătatea CV.

(3) Factori de risc CV cu dovezi mixte sau asocieri nule pentru riscul de BP

Există controverse despre frecvenţa mai mare a DZ la pacienţii diagnosticaţi ulterior cu BP. Majoritatea studiilor de cohortă descriu un risc modest de BP după un diagnostic de DZ, în timp ce majoritatea studiilor caz-control nu au observat vreo asociere sau chiar un risc scăzut de BP la pacienţii cu DZ. Trei metaanalize recente, inclusiv studii de cohortă au sta-

bilit un risc relativ [RR] de 1,38; IC 95%, 1,18-1,62), iar 33 studii caz control - un risc [OR] de 0,75; IC de 95%, 0,58-0,98), confirmând efectul discordant [13]. O posibilă explicaţie pentru discrepanţa dintre rezultatele studiilor de cohortă şi caz control ar putea fi mortalitatea mai mare în rândul pacienţilor cu DZ, conducând la o relaţie inversă între DZ şi BP în studiile caz control. Un risc mai mare de BP a fost observat la cei cu o durată a DZ mai mare de 10 ani [17]. Rezultatele altor studii susţin chiar o relaţie de cauzalitate între DZ şi BP. Un studiu de cohortă mare, care a inclus peste 14 000 de pacienţi cu BP, a prezentat un risc mai mare de BP la pacienţii cu debut tânăr de DZ [17], fapt explicat de autori prin efectele genetice mai exprimate asupra populaţiei cu debut tânăr de DZ, în timp ce asocierea DZ - BP fiind, mai degrabă, legată de stilul de viaţă şi de factorii de mediu pentru populaţia mai în vârstă. Au fost publicate şi câteva studii despre efectul diagnosticului anterior al HTA asupra riscului de BP, cu rezultat nul [60], creştere nesemnificativă a riscului (dar numai pentru femei: TA 130-139/80-89 mmHg: HR 1,63 (95% CI, 1,07-2,47); TA >140/90 mmHg: HR 1,62 (95% CI, 1,09-2,42)) [48], sau risc diminuat de BP la pacienţi cu diagnostic anterior de HTA [52]. Concluzia judicioasă din aceste studii ar fi că dimensiunea efectului, dacă şi este prezentă, este una mică. Mulţi alţi factori de risc CV au fost studiaţi în raport cu riscul de PD, dar datele sunt în mare parte nule sau controversate. În general, studiile epidemiologice au găsit dovezi limitate că obezitatea [62] ar fi asociată cu riscul de a dezvolta BP. Mai multe studii au examinat consumul de alcool în raport cu riscul de PD. Deşi o metaanaliză a studiilor caz control anterioare sugerează o relaţie inversă slabă, [23], o serie de studii prospective recente sugerează o relaţie nulă generală [34]. Un studiu recent de cohortă a analizat riscul de BP asociat cu un diagnostic anterior de sindrom metabolic cu componentele sale [51]. În această analiză, sindromul metabolic a fost asociat cu o scădere semnificativă a riscului de PD (RR 0,50; IC 95%, 0,30-0,83). Creşterea tensiunii arteriale nu a fost asociată cu o modificare a riscului de PD (RR 1,07; IC 95%, 0,55-2,07). Limitările studiului constau în analiza doar a valorilor doar la debutul studiului (care a durat 30 ani) şi numărul limitat de participanţi (89 pacienţi cu BP). Dieta mediteraneană a fost asociată cu un risc redus atât de boală CV, cât şi de BP şi BP prodromală [2]. Relaţia dintre hiperhomocisteinemie şi riscul CV rămâne neclară: multe studii epidemiologice sugerează o asociere, în timp ce studiile intervenţionale de scădere a homocisteinei nu au demonstrat până acum niciun avantaj (pentru o revizuire, a se vedea ref. [15]). Există, totuşi, un interes considerabil pentru rolul potenţial al suplimentării

de vitamina B12 și acid folic cu scopul îmbunătățirii metilării homocisteinei la metionină, necesară în special în BP, din cauza impactului utilizării cronice de levodopa asupra nivelurilor homocisteinei (niveleuri crescute). În caz de nivele scăzute de vitamina B12, în metabolismul metioninei se antrenează betaina în calitate de co-factor, ceea ce are drept consecință efecte negative asupra producției de acetilcolină și potențiale efecte negative asupra procesului colinergic, cum ar fi mersul, echilibrul și cogniția (pentru o recenzie recentă, vezi ref. [40]).

În concluzie, rezultatele studiile referitoare la factorii de risc CV și BP sunt, pe alocuri contradictorii, dar ele sunt și heterogene în privința: dimensiunea eșantionului, definiția bolilor co-morbide și definiția BP. De asemenea, în contextul relației factorilor de risc vascular și BP, trebuie luată în considerare și posibilitatea clasificării greșite a parkinsonismului vascular drept BP.

Dificultăți în studierea rolului factorilor de risc CV în etiologia BP. Atât BP, cât și DZ, HTA și sindromul metabolic sunt predominant boli ale persoanelor în vârstă. Toate au în comun un debut destul de subtil care poate umbri secvențialitatea lor de apariție. Dezvoltarea concomitentă a mai multor factori de risc CV, face dificilă interpretarea relației lor cu riscul de BP.

BP sporadică cu debut tardiv este o boală degenerativă lent progresivă, care se dezvoltă cu decenii înainte ca un diagnostic clinic să devină posibil. Mulți factori pot fi activi în această etapă prodromală de zeci de ani, afectând atât debutul BP cât și evoluția sa. Mai mult, pot apărea o serie de simptome nemotorii (de exemplu, modificări cognitive și de personalitate, hiposmie) și semne motorii subtile în perioada PD prodromală care pot afecta dieta și stilul de viață.

BOALA CARDIOVASCULARĂ ȘI BOALA PARKINSON

Legăturile sugestive între boala CV și BP nu sunt limitate doar la factorii de risc, ci și la boala CV manifestă. Pacienții recent diagnosticați cu BP pot avea un risc statistic semnificativ crescut pentru un infarct miocardic ulterior (IM): studiul bazei de date a Agenției Naționale de Asigurări de Sănătate din Taiwan, a constatat un risc de IM la pacienții cu BP de 1,67. (IC 95%, 1,15-2,41) [29].

În momentul diagnosticării BP, boala ischemică a cordului (BIC) pare să fie la fel de frecventă ca și la persoanele non-BP (OR de 1,05 (IC 95%, 0,93-1,19) [9]. S-a constatat că un diagnostic anterior de accident vascular cerebral a fost mai frecvent la pacienții cu BP decât la lotul control non-PD (OR 5,00; IC 95%, 1,44-17,35) [55]. Riscul crescut pentru un dia-

gnostic primar de după un accident vascular cerebral ar putea fi explicat, în parte, prin modificările vasculare și prin afectarea ischemică a creierului cauzată de un accident cerebro-vascular. Un studiu mare din Regatul Unit a demonstrat un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic după diagnosticul de BP (OR 1,55; IC 95%, 0,98-2,46) [9]. Luate împreună există dovezi, deși nu definitive, că riscul de IM și accident vascular cerebral poate fi crescut după diagnosticarea BP.

MECANISME FIZIOPATOLOGICE.

Explicațiile fiziopatologice pentru factorii de risc și comorbiditățile asociate cu boala CV și BP sunt în prezent necunoscute, dar ambele boli cronice împărtășesc mecanisme patologice, inclusiv **inflamația** și **dereglările metabolice**.

Inflamația. Inflamația joacă un rol cheie în dezvoltarea și progresia bolii CV [5], DZ [7] și PD [47]. Niveleuri cronice crescute de proteină C-reactivă sunt asociate cu toate cele trei boli. În boala CV, inflamația este implicată inițial în recrutarea de leucocite în peretele arterial și mai târziu în ruperea plăcilor instabile. Proteina C-reactivă este implicată, cel mai probabil, în activarea complementului, apoptoză, inhibiția sintezei de oxid nitric endotelial, activarea celulelor vasculare, recrutarea de monocite, acumularea de lipide, tromboză și formarea de citokine proinflamatorii [46]. Proteina C-reactivă poate activa ținta mecanică a semnalizării rapamicinei și căile TGF- α / Smad3, care ar putea crește fibroza renală și duce la DZ [66] și ar crește riscul de BP. Inflamația creierului și a intestinului joacă un anumit rol în dezvoltarea și progresia BP. De remarcat este faptul că limfocitele T autoreactive, prezența autoantigenului și activarea microglială sunt prezente la pacienții cu BP. Identificarea recentă a celulelor T specifice α -sinucleinei la pacienții cu BP sugerează că BP are asemănări cu tulburările autoimune. Este posibil ca sistemul imun adaptativ să fie amorsat de o depunere de sinucleină în intestin. Pacienții cu BP au, de asemenea, o abundență crescută de citokine proinflamatorii periferice și chemokine care acționează asupra celulelor endoteliale ale sistemului nervos central ce formează bariera hemato-encefalică, crescând astfel permeabilitatea vasculară [30] și făcând creierul mai susceptibil față de celulele imune circulante și citokinele proinflamatorii.

Metabolismul glucozei, lipidelor și colesterolul. Se consideră că hiperglicemia și rezistența la insulină, inflamația de grad scăzut, supraproducția speciilor reactive de oxigen și produsele finale ale glicării avansate contribuie la un risc crescut atât de

boala CV, cât și de BP. Sunt cunoscute implicațiile unei reglări deficitare ale glucozei pentru sănătatea CV - printre pacienții cu DZ, boala CV este principala cauză de deces. Creierul consumă aproximativ 25% din glucoza corpului pentru a asigura metabolismul oxidativ. Hiperglicemia este în special în detrimentul neuronilor dopaminergici nigrostriatali, care sunt bogăți în mitocondrii, au niveluri ridicate de ioni de fier care promovează producerea de radicali hidroxil liberi foarte reactivi și au un nivel scăzut al glutatoniului antioxidant. Această combinație de caracteristici poate fi un factor în sensibilitatea neuronilor dopaminergici din substanța nigra pars compacta la pacienții cu reglare defectuoasă a metabolismului glucozei. Probabil, consecința acestei situații, este rezultatul că la pacienții cu stadii incipiente de BP din studiul de cohortă De Novo Parkinson, evoluția bolii a fost mai rapidă la participanții care au avut factori de risc CV, hiperglicemie netratată, niveluri ridicate de acid uric și inflamație [42].

Modificările metabolismului lipidic joacă un rol atât în boala CV, cât și în BP. LDL-urile oxidate sunt un contribuitor major la formarea plăcii aterosclerotice. Ele cresc expresia arginazei, care concurează cu oxidul nitric endotelial pentru arginină, reduce biodisponibilitatea oxidului nitric și promovează progresia aterosclerozei [49]. Pacienții cu BP idiopatică au colesterolul LDL plasmatic mai mare decât loturile control, dar nu este clar dacă acest lucru este important pentru debutul sau progresarea bolii [5].

Acumularea ceramidei sfingolipidice afectează acțiunea insulinei, este un modulator al stresului mitocondrial și al reticulului endoplasmatic, promovează apoptoza și ar putea face conexiunea între bolile CV, rezistența la insulină, inflamația de grad scăzut și BP [14]. În studiul prospectiv Prevención con Dieta Mediterránea, concentrațiile de ceramidă plasmatică au fost asociate cu IM acut non-fatal, accidentul vascular cerebral non-fatal și moartea CV [61]. Și BP se asociază cu metabolizarea sfingolipidă alterată [43]. În studiile post-mortem a țesutului cerebral, ceramidele și sfingomielinele sunt modificate la pacienții BP, comparativ cu lotul martor [1]. Unele forme de ceramidă din plasma pacienților cu BP sunt mai mari la indivizii care au și demență, comparative cu cei non-demenți [65]. În plus, mutațiile genei SMPD1, care codifică sfingomielinaza, sunt corelate cu un risc crescut de BP [3]. Mutațiile genei GBA, care codifică glucocerebrosidaza, ce produce ceramidă din glucocerebrosidă, sunt de asemenea, asociate cu BP [6]. În lizozom, sfingomielinaza și glucocerebrosidaza, hidrolizează sfingolipidele pentru a produce ceramidă. Sfiningomielina poate modifica expresia α -sinucleinei [24]. Deoarece degradarea formelor suprapuse

sau patologice ale α -sinucleinei depinde de sfingomielinaza, modificările din abundență a ceramidelor pot juca un rol central în patologia BP [10]. Un rol central suplimentar în patobiologia BP, a fost propus pentru ceramide, metabolismul, bazat pe disfuncția retromerului și pe defectele mitocondriale [31]. Împreună, aceste studii sugerează că un dezechilibru al lipidelor poate duce la disfuncția mitocondrială și endolizozomală care produce moarte neuronală în BP. Activarea ceramidazei, o enzimă care transformă ceramida în sfingosină, ar reduce nivelurile de ceramidă și ar putea fi benefică pentru tratarea bolii CV, PD, rezistența la insulină și inflamația [64].

Uneori o intervenție terapeutică poate avea efecte opuse asupra diferitelor tulburări. Un exemplu ar fi relația colesterolului cu inima și BP. Este bine stabilit că la persoanele cu un nivel ridicat de colesterol, medicamentele care scad colesterolul, cum ar fi statinele, au efecte benefice asupra sănătății CV [57]. Anumite studii au constatat că colesterolul plasmatic mai mare a fost asociat cu o prevalență mai mică de BP [20], iar un colesterol scăzut a precedat diagnosticul de BP [20]. În plus, colesterolul baseline mai mare a fost legat de o progresie mai lentă a BP [21], performanțe cognitive și motorii mai bune [56] și un debut mai tardiv al BP [36].

În ciuda acestei tendințe, relația colesterol-BP observată poate să nu fie cauzală. Diagnosticul de BP poate duce la adoptarea unui stil de viață „mai sănătos”, ducând astfel la scăderea colesterolului. În mod alternativ, un factor de comportament necunoscut (de exemplu, fumatul) sau medical (de exemplu, utilizarea statinei) poate juca un rol sau colesterolul plasmatic mai scăzut s-ar putea pur și simplu să reflecte modificări metabolice sau nonmotorii asociate cu BP. Deși colesterolul se consideră legat de sistemul CV, creierul este cel mai bogat organ în colesterol din organism (reprezentând ~ 25% din colesterolul total). În creierul adult, este sintetizat în principal de astrocite și apoi transportat la neuroni prin endocitoză și interacțiune cu receptorul LDL și apolipoproteina E [39], astfel colesterolul din creier este format în principal de novo [44] și există un schimb limitat de colesterol prin bariera hemato-encefalică [11]. Totuși, există dovezi pentru absorbția de particule LDL și alte apolipoproteine de-a lungul barierei hemato-encefalice, posibil prin intermediul receptorului LDL și/sau proteine legate de receptorul LDL, iar oxesterolii pot, de asemenea, să medieze comunicarea periferică – centrală a colesterolului [11].

O altă asociație fascinantă se referă la gena APOE. Cea mai rară alelă - $\epsilon 2$ - este prezentă la doar 8% din populație, iar indivizii purtători au o tendință pentru niveluri mai scăzute de colesterol LDL plasmatic, în

timp ce alela $\epsilon 4$, care se întâlnește mai frecvent, este legată de niveluri mai mari de colesterol LDL [16]. În timp ce alela $\epsilon 2$ este legată cu serie de rezultate benefice pentru boala CV și un risc mai mic de boală Alzheimer, în unele studii [63] (dar nu toate [19]), ea a fost asociată cu un risc mai mare de BP; alela $\epsilon 4$, a fost asociată cu rezultate mai proaste pentru bolile CV și un risc semnificativ crescut de boală Alzheimer [35], dar s-a asociat cu un risc mai mic de BP [45].

Mai există mecanisme care pot fi relevante. Un studiu clinic mare a furnizat dovezi că lipidele și lipoproteinele pot afecta cascadele specifice de semnalizare ale neuronilor dopaminergici [25]. Alte studii arată că reciclarea colesterolului poate fi conectată cu BP [45], iar anumite gene sunt asociate cu un risc crescut de BP [54] sau sunt afectate în BP și modelele animale de BP [18].

Deși datele literaturii leagă colesterolul seric total și LDL cu BP [42.], cauza asocierii nu este cunoscută și este complicată în continuare prin compartimentarea în colesterol cerebral și periferic. Un studio al relației de cauzalitate potențială dintre nivelurile de colesterol circulante și BP, care a luat în considerare vârsta, sexul, polimorfismele APOE, istoricul de fumat, consumul de statine și mai multe polimorfisme genetice nucleotidice, a constatat că nivelele joase de colesterol total și LDL au fost asociate invers cu BP, ceea ce sugerează că nivelul de colesterol total și LDL circulant poate influența riscul de PD [67].

Un studiu recent a evaluat dacă metabolismul colesterolului cerebral este legat de BP, cuantificând în plasma nivelele unui metabolit al colesterolului cerebral, și al unui metabolit al colesterolului periferic. Datele au arătat că nivelele metabolitului cerebral a fost invers asociat cu BP (fiind mai mici) și a fost relativ stabil în timp, ceea ce sugerează că numeroasele asociații menționate anterior pot avea o bază mecanică [22].

Există multe mecanisme posibile care pot fi implicate. Colesterolul este esențial pentru sinaptogeneză și s-ar putea să existe un turnover compensator mai mare al colesterolului pentru repararea căilor neuronale lezate, de vreme ce postmortem la pacienții cu BP au fost constatate niveluri mai mari de metaboliți ai colesterolului în creier și mai mulți metaboliți catabolici ai colesterolului în lichidul cefalorahidian. În plus, metabolitul cerebral al colesterolului (S) 24-OH, care este format doar în creier și este considerat un modulator alosteric pozitiv al receptorului de glutamat N-metil-D-aspartat, este mai scăzut la pacienții cu BP. Într-adevăr, glutamatul poate activa alosteric enzima sintetică CYP46A1, crescând astfel producția de (S) 24-OH [38]. Reglarea descendentă a CYP46A1 duce la o scădere compensatorie a sintezei de coleste-

rol și la scăderea în consecință a geranilgeraniolului, un metabolit cheie pentru plasticitatea sinaptică [27]. Colesterolul are totuși multe funcții celulare și sunt necesare cercetări suplimentare pentru a elucidă mecanismele reale care pot fi implicate.

Există controverse cu privire la faptul că asocierea colesterol-BP este de fapt, rezultatul efectelor agenților de scădere a colesterolului (în special a statinelor), spre deosebire de un factor biologic legat de etiologia bolii. S-a sugerat că statinele sunt neuroprotectoare pentru BP [58]. Totuși, un studiu prospectiv de cohortă a constatat că utilizarea statinelor a fost asociată cu creșterea riscului ulterior de BP [20]. La fel, analiza bazei de date naționale MarketScan din SUA a constatat că utilizarea statinelor a fost asociată pozitiv cu un diagnostic de BP [33].

Concluzii.

Boala CV și BP împărtășesc procese biologice comune, în special inflamația, rezistența la insulină, metabolismul lipidelor și stresul oxidativ. Cu toate acestea, nu este clar dacă aceste procese sunt consecința factorilor de risc partajați. Există factori de risc modificabili, care sunt invers asociați atât cu boala CV, cât și cu BP, în special - activitatea fizică și consumul moderat de cafea, însă mecanismele prin care acestea sunt asociate cu BP nu sunt stabilite. Factorii de risc CV cu legături comune mai evidente cu BP (cum ar fi DZ, HTA și obezitatea, care împărtășesc stresul oxidativ și inflamația ca și mecanisme) încă nu sunt catalogați drept factori de risc pentru BP, ceea ce indică, probabil, asupra puterii asociațiilor lor cu BP.

Bibliografie:

1. Abbott SK, Li H, Munoz SS, et al. Altered ceramide acyl chain length and ceramide synthase gene expression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; **29**: 518-526.
2. Alcalay RN, Gu Y, Mejia-Santana H, Cote L, Marder KS, Scarmeas N. The association between Mediterranean diet adherence and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; **27**: 771-774; Maraki MI, Yannakoulia M, Stamelou M, et al. Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; **34**: 48-57.
3. Alcalay RN, Mallett V, Vanderperre B, et al. SMPD1 mutations, activity, and alpha-synuclein accumulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; **34**: 526-535.
4. Anchah L, Hassali MA, Lim MS, Ibrahim MI, Sim KH, Ong TK. Health related quality of life assessment in acute coronary syndrome patients: the effectiveness of early phase I cardiac rehabilitation. *Health Qual Life Outcomes* 2017; **15**: 10.
5. Andican G, Konukoglu D, Bozluolcay M, Bayulkem K, Firtiina S, Burcak G. Plasma oxidative and inflammatory markers in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2012; **112**: 155-159.

6. Arkadir D, Dinur T, Mullin S, et al. Trio approach reveals higher risk of PD in carriers of severe vs. mild GBA mutations. *Blood Cells Mol Dis* 2018; **68**: 115-116.
7. Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh A. Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: a longitudinal randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2008; **31**: 648-654.
8. BD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study.
9. Becker C, Jick SS, Meier CR. Risk of stroke in patients with idiopathic Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; **16**: 31-35.
10. Bienias K, Fiedorowicz A, Sadowska A, Prokopiuk S, Car H. Regulation of sphingomyelin metabolism. *Pharmacol Rep* 2016; **68**: 570-581.
11. Bjorkhem I, Meaney S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**: 806-815.
12. Bjorkhem I. Crossing the barrier: oxysterols as cholesterol transporters and metabolic modulators in the brain. *J Intern Med* 2006; **260**: 493-508.
13. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; **34**: 2614-2623.
14. Chavez JA, Summers SA. A ceramide-centric view of insulin resistance. *Cell Metab* 2012; **15**: 585-594.
15. Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018; **16**: 559-565.
16. Davies NM, Windmeijer F, Martin RM, et al. Use of genotype frequencies in medicated groups to investigate prescribing practice: APOE and statins as a proof of principle. *Clin Chem* 2011; **57**: 502-510.
17. De Pablo-Fernandez E, Goldacre R, Pakpoor J, Noyce AJ, Warner TT. Association between diabetes and subsequent Parkinson disease: a record-linkage cohort study. *Neurology* 2018; **91**: e139-e142.
18. Domenger D, Dea D, Theroux L, Moquin L, Gratton A, Poirier J. The MPTP neurotoxic lesion model of Parkinson's disease activates the apolipoprotein E cascade in the mouse brain. *Exp Neurol* 2012; **233**: 513-522.
19. Federoff M, Jimenez-Rolando B, Nalls MA, Singleton AB. A large study reveals no association between APOE and Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; **46**: 389-392.
20. Huang X, Alonso A, Guo X, et al. Statins, plasma cholesterol, and risk of Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2015; **30**(4): 552-559.
21. Huang X, Auinger P, Eberly S, et al. Serum cholesterol and the progression of Parkinson's disease: results from DATATOP. *PLoS ONE* 2011; **6**: e22854.
22. Huang X, Sterling NW, Du G, et al. Brain cholesterol metabolism and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; **34**: 386-395.
23. Jimenez-Jimenez FJ, Alonso-Navarro H, Garcia-Martin E, Agundez JAG. Alcohol consumption and risk for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2019; **266**(8): 1821-1834.
24. Kim WS, Halliday GM. Changes in sphingomyelin level affect alpha-synuclein and ABCA5 expression. *J Parkinsons Dis* 2012; **2**: 41-46.
25. Klemann C, Martens GJM, Sharma M, et al. Integrated molecular landscape of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2017; **3**: 14.
26. Knopman DS, Gottesman RF, Sharrett AR, et al. Midlife vascular risk factors and midlife cognitive status in relation to prevalence of mild cognitive impairment and dementia in later life: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Alzheimers Dement* 2018; **14**: 14060-1415.
27. Kotti T, Head DD, McKenna CE, Russell DW. Biphasic requirement for geranylgeraniol in hippocampal long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; **105**: 11394-11399.
28. Lang AE, Espay AJ. Disease modification in Parkinson's disease: current approaches, challenges, and future considerations. *Mov disord* 2018; **33**: 660-677.
29. Liang HW, Huang YP, Pan SL. Parkinson disease and risk of acute myocardial infarction: A population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Am Heart J* 2015; **169**: 508-514.
30. Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, Plate KH, Agalliu D, Constantin G. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathol* 2018; **135**: 311-336.
31. Lin G, Wang L, Marcogliese PC, Bellen HJ. Sphingolipids in the pathogenesis of Parkinson's disease and parkinsonism. *Trends Endocrinol Metab* 2019; **30**: 106-117.
32. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol* 2013; **9**: 106-118.
33. Liu G, Sterling NW, Kong L, et al. Statins may facilitate Parkinson's disease: Insight gained from a large, national claims database. *Mov Disord* 2017; **32**: 913-917.
34. Liu R, Guo X, Park Y, et al. Alcohol consumption, types of alcohol, and Parkinson's disease. *PLoS ONE* 2013; **8**: e66452.
35. Liu R, Guo X, Park Y, et al. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol* 2012; **175**: 1200-1207.
36. Mahlknecht P, Sprenger F, Seppi K, Poewe W. Plasma fasting cholesterol profiles and age at onset in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; **30**: 1974-1975.
37. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017; **13**: 689-703.
38. Mast N, Anderson KW, Johnson KM, Phan TTN, Guengerich FP, Pikuleva IA. In vitro cytochrome P450 46A1 (CYP46A1) activation by neuroactive compounds. *J Biol Chem* 2017; **292**: 12934-12946.
39. Mauch DH, Nagler K, Schumacher S, et al. CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 2001; **294**: 1354-1357.
40. McCarter SJ, Teigen LM, McCarter AR, Benarroch EE, St Louis EK, Savica R. Low vitamin B12 and Parkinson disease: potential link to reduced cholin-

ergic transmission and severity of disease. *Mayo Clin Proc* 2019; **94**: 757-762.

41. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, et al. Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. *J Neurol Sci* 2010; **293**: 82-86.

42. Mollenhauer B, Zimmermann J, Sixel-Doring F, et al. Baseline predictors for progression 4 years after Parkinson's disease diagnosis in the De Novo Parkinson Cohort (DeNoPa). *Mov Disord* 2019; **34**: 67-77.

43. Motyl J, Strosznajder JB. Sphingosine kinase 1/sphingosine-1-phosphate receptors dependent signaling in neurodegenerative diseases. The promising target for neuroprotection in Parkinson's disease. *Pharmacol Rep* 2018; **70**: 1010-1014.

44. Orth M, Bellosta S. Cholesterol: its regulation and role in central nervous system disorders. *Cholesterol* 2012; **2012**: 292598.

45. Palacios N, Gao X, McCullough ML, et al. Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; **26**: 2253-2259.

46. Pfitzner A, Schondorf T, Hanefeld M, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients: effects of insulin-sensitizing treatment with pioglitazone. *J Diabetes Sci Technol* 2010; **4**: 706-716.

47. Prins BP, Abbasi A, Wong A, et al. Investigating the causal relationship of C-reactive protein with 32 complex somatic and psychiatric outcomes: a large-scale cross-consortium Mendelian randomization study. *PLoS Med* 2016; **13**: e1001976.

48. Qiu C, Hu G, Kivipelto M, et al. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertension* 2011; **57**: 1094-1100.

49. Rabelo LA, Ferreira FO, Nunes-Souza V, da Fonseca LJ, Goulart MO. Arginase as a critical prooxidant mediator in the binomial endothelial dysfunction-atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev* 2015; **2015**: 924860.

50. Ritz B, Lee PC, Lassen CF, Arah OA. Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease. *Neurology* 2014; **83**: 1396-1402.

51. Sääksjärvi K, Knekt P, Mannisto S, Lyytinen J, Heliovaara M. Prospective study on the components of metabolic syndrome and the incidence of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; **21**: 1148-1155.

52. Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, Piccolo I, Ronchetti G, Girotti F. Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study. *Stroke* 2006; **37**: 1184-1188.

53. Shih IF, Starhof C, Lassen CF, Hansen J, Liew Z, Ritz B. Occupational and recreational physical activity and Parkinson's disease in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 2017; **43**: 210-216.

54. Singh NK, Banerjee BD, Bala K, Mitrabasu, Dung Dung AA, Chhillar N. APOE and LRPAP1 gene polymorphism and risk of Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2014; **35**: 1075-1081.

55. Skeie GO, Muller B, Haugarvoll K, Larsen JP, Tysnes OB. Parkinson disease: associated disorders in the Norwegian population based incident ParkWest study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; **19**: 53-55.

56. Sterling NW, Lichtenstein M, Lee EY, et al. Higher plasma LDL-cholesterol is associated with preserved executive and fine motor functions in Parkinson's disease. *Ageing Dis* 2016; **7**: 237-245.

57. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 2889-2934.

58. Tan EK, Tan LC. Holding on to statins in Parkinson disease. *Neurology* 2013; **81**: 406-407.

59. Vicario A, Cerezo GH. At the heart of brain disorders-preventing cognitive decline and dementia. *Eur Cardiol* 2015; **10**: 60-63.

60. Vikdahl M, Backman L, Johansson I, Forsgren L, Haglin L. Cardiovascular risk factors and the risk of Parkinson's disease. *Eur J Clin Nutr* 2015; **69**: 729-733.

61. Wang DD, Toledo E, Hruby A, et al. Plasma ceramides, Mediterranean diet, and incident cardiovascular disease in the PREDIMED Trial (Prevencion con Dieta Mediterranea). *Circulation* 2017; **135**: 2028-2040.

62. Wang YL, Wang YT, Li JF, Zhang YZ, Yin HL, Han B. Body mass index and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE* 2015; **10**: e0131778.

63. Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M, et al. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009; **256**: 493-498.

64. Xia JY, Holland WL, Kusminski CM, et al. Targeted induction of ceramide degradation leads to improved systemic metabolism and reduced hepatic steatosis. *Cell Metab* 2015; **22**: 266-278.

65. Xing Y, Tang Y, Zhao L, et al. Associations between plasma ceramides and cognitive and neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease dementia. *J Neurol Sci* 2016; **370**: 82-87.

66. You YK, Huang XR, Chen HY, Lyu XF, Liu HF, Lan HY. C-reactive protein promotes diabetic kidney disease in db/db mice via the CD32b-Smad3-mTOR signaling pathway. *Sci Rep* 2016; **6**: 26740.

67. Zhang L, Wang X, Wang M, et al. Circulating cholesterol levels may link to the factors influencing Parkinson's risk. *Front Neurol* 2017; **8**: 501.