

Mikrobiomo–žarnyno–smegenų ašis, mityba ir Parkinsono liga

Jevgenija Guk*

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos centras

Rūta Kaladytė Lokominienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos centras

Dalius Jatužis

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos centras

Santrauka. Parkinsono liga (PL) – tai lėtinė progresuojanti neurodegeneracinė liga, pasireiškianti motoriniais ir nemotoriniais simptomais. Šiandien dauguma vaistų, skirtų Parkinsono ligai gydyti, gerina motorinius simptomus, tačiau nėra efektyvių priemonių, galinčių sustabdyti arba sulėtinti ligos progresavimą. Pastaruoju metu vis daugiau dėmesio sulaukia aplinkos veiksnių vaidmuo ligos patogenezėje ir jų galimas neuroprotektinis poveikis. Pagal Braako hipotezę, sergant PL pirmi patofiziologiniai procesai gali prasidėti virškinimo trakte, veikiant nežinomam patogenui, o vėliau išplisti į centrinę nervų sistemą. Šiame procese dalyvauja mikrobiomo–žarnyno–smegenų ašis, o mityba gali būti vienas iš modifikuojamų veiksnių, vaidinančių svarbų vaidmenį ligos patogenezėje. Įvairių maisto produktų ir maisto medžiagų, kaip apsauginių ar rizikos veiksnių, siūlymai grindžiami biologinėmis hipotezėmis. Jų neuroprotektinės savybės buvo nustatytos epidemiologinių ir eksperimentinių tyrimų su gyvūnais metu, bet daugelio šių medžiagų efektyvumas nepasitvirtino klinikiškuose tyrimuose. Tačiau kasdien vartojamas maistas susidaro ne iš pavienių, o iš daugelio maisto medžiagų, sąveikaujančių tarpusavyje ir turinčių sinerginį arba antagonistinį poveikį žmogaus organizmui. Todėl mitybos modeliai (dietos), apimančys tam tikrų maisto medžiagų visumą, pastaruoju metu sulaukia vis daugiau susidomėjimo kaip potencialūs ligą modifikuojantys ir simptomus lengvinantys veiksniai. Šiame straipsnyje apžvelgiami sukaupti moksliniai duomenys apie įvairių mitybos veiksnių ir dietos kaip visumos vaidmenį PL patogenezėje ir jų galimas neuroprotektinis ir simptominis poveikis.

Raktažodžiai: Parkinsono liga, mikrobiomo–žarnyno–smegenų ašis, mityba.

The Microbiome-Gut-Brain Axis, Nutrition and Parkinson's Disease

Summary. Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative disorder characterised by both motor and non-motor symptoms. While most PD medications currently available can improve motor symptoms, there is currently no treatment available to halt or slow down the progression of the disease. Recently, there has been increasing focus on environmental factors in the pathophysiology of PD and their possible neuroprotective effects. According to Braak's hypothesis, an unknown pathogen in the gastrointes-

* **Adresas:** Jevgenija Guk, Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Neurologijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius. El. paštas: jevgenija.guk@santa.lt

Received: 09/01/2024. **Accepted:** 31/01/2024

Copyright © Jevgenija Guk, Rūta Kaladytė Lokominienė, Dalius Jatužis, 2023. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

tinal tract may initiate the production of pathogenic α synuclein, which would subsequently spread to the central nervous system. The microbiome-gut-brain axis may be implicated in this process, whereas nutrition can be one of the modifiable regulatory variables. A variety of foods and nutrients have been suggested as either risk or protective factors based on biological theories. Although epidemiological and experimental studies in animal models have shown their neuroprotective properties, their effectiveness was not confirmed in clinical trials. However, daily food intake comprises many nutrients that can interact and produce either a synergistic or antagonistic effect on the human body. Therefore, dietary patterns that include a certain set of nutrients have recently gained increased interest as potential modifiers of disease progression and alleviators of symptoms. This article reviews the current literature on the role of different nutritional factors and diets in the pathogenesis of PD and their possible neuroprotective and symptomatic effects.

Keywords: Parkinson's disease, microbiome-gut-brain axis, nutrition.

Įvadas

Parkinsono liga (PL) – tai lėtinė progresuojanti neurodegeneracinė liga, pasireiškianti motoriniais ir nemotoriniais simptomais. Tai dažniausia judėjimo sutrikimų liga ir antra pagal dažnį neurodegeneracinė liga [1]. Senstanti visuomenė ir lėtinių ligų progresavimas tampa vis didesne našta įvairių šalių sveikatos apsaugos sistemoms. Pasaulio ligų naštos tyrimo (angl. *Global Burden of Disease Study*) apskaičiavimais, PL atvejų skaičius nuo 2015 iki 2040 m. padvigubės nuo 7 mln. iki 14 mln. [2]. Nors simptominis PL gydymas labai pagerėjo, iki šiol nėra didelių pasiekimų kuriant priemonės, galinčias sustabdyti arba sulėtinti ligos progresavimą. Dauguma vaistų, šiandien naudojamų PL gydyti, tik kompensuoja dopamino trūkumą ir palengvina motorinius simptomus, tačiau neapsaugo nuo ligos progresavimo ir turi mažai poveikio nemotoriniams ligos simptomams.

Paskutiniaus dešimtmečiais sukaupta nemažai duomenų apie PL etiologiją ir patogenezę. Manoma, kad 90 % pacientų serga idiopatine daugiaveiksne liga, kuri prasideda dėl genetinių, epigenetinių ir aplinkos neurotoksinių bei neuroprotekcinų veiksnių sąveikos [3]. Taigi gyvenimo būdas ir aplinkos veiksniai vaidina svarbų vaidmenį ligai vystantis ir progresuojant.

Pagrindinis PL patologinis požymis – patologinio baltymo alfa sinukleino (α -syn) sankaupos, sudarančios Lewy kūnelius juodosios medžiagos (lot. *substantia nigra*) dopaminerginiuose neuronuose, taip pat autonominėje nervų sistemoje, smegenų kamieno apatinėse dalyse, smegenų žievėje, uodžiamajame stormenyje, odoje, seilių liaukose ir žarnyno gleivinėje [4, 5].

H. Braakas ir bendraautorai išskėlė hipotezę, kad PL atsiranda veikiant nežinomam patogenui virškinimo trakte (VT), kuris pereina per jo epitelį ir sužadina patologinio α -syn formavimąsi po-gleivio neuronuose, o šis vėliau per atgalinį aksoninį transportą patenka į centrinės nervų sistemos (CNS) branduolius [5]. Nors tikslus triggeris, paleidžiantis patogenezės kaskadą, nėra žinomas, pastaruoju metu daug dėmesio skiriama mitybai ir žarnyno disbiozei kaip galimiems PL atsiradimą ir progresavimą lemiantiems veiksniams [6].

Mityba gali būti vienas iš modifikuojamų PL rizikos veiksnių ir turėti įtakos ligos progresavimui. Įvairių maisto produktų ir maisto medžiagų, kaip apsauginių ar rizikos veiksnių, siūlymai grindžiami biologinėmis hipotezėmis. Epidemiologiniais ir biocheminiais tyrimais buvo nustatytos maisto produktų grupės, galinčios turėti neuroprotekcinų savybių sergant PL arba, atvirkščiai, paskatinti neurodegeneraciją, tačiau daugelio šių medžiagų efektyvumas nepasitvirtino klinikiniuose tyrimuose [7]. Šių tyrimų duomenys yra prieštaringi, o statistiškai reikšmingi skirtumai netenka reikšmingumo, kai analizė yra atliekama atsižvelgiant į kitus PL rizikos veiksnis, tokius kaip rūkymas, kofeino vartojimas, amžius ar lytis. Tačiau kasdien vartojamas maistas susidaro iš daugelio maistinių medžiagų, sąveikaujančių tarpusavyje ir turinčių sinerginį arba antagonistinį poveikį žmogaus organizmui. Dėl šios priežasties vis daugiau susidomėjimo sulaukia ne pavienių maisto medžiagų, o vi-

sos dietos (mitybos įpročių) vertinimas ligų patogenezėje. Tokie mitybos modelių tyrimai atsižvelgia į dietos sudėtingumą, sinerginį maisto medžiagų arba maisto produktų, sudarančių dietą, poveikį ir sąveiką tarp jų. Dieta pastaruoju metu tapo svarbiu PL išsivystymo rizikos veiksniu ir potencialia gydymo intervencija, o Viduržemio jūros regiono dietos ryšys su PL šiandien turi daugiausia įrodymų [8]. Taigi mitybos korekcija siekiant užtikrinti naudingų elementų patekimą į organizmą bei koreguoti mikrobiotos sudėtį galėtų būti nauja neuroprotekcinio ar simptominio gydymo kryptis.

Mikrobiomo–žarnyno–smegenų ašis

Mikrobiomo–žarnyno–smegenų ašis – tai dvikryptė komunikacijos sistema, kuria naudodamasis mikrobiomas gali moduluoti smegenų veiklą ir aktyvumą per savo metabolitus, enterinės nervų sistemos (ENS) stimuliavimą ir siųsdamas signalus tiesiogiai per klajoklį nervą (lot. *n. vagus*). O CNS gali veikti žarnyno peristaltiką, sekreciją, pralaidumą, imuninį atsaką. Šios dvikryptės sistemos sutrikimas, vadinamas disbioze, siejamas su įvairiomis ligomis, tokiomis kaip dirgliosios žarnos sindromas, opinis kolitas, II tipo cukrinis diabetas ir neurodegeneracinės ligos. Manoma, kad dėl žarnyno disbiozės sumažėja neuroprotekcinų faktorių gamyba, padidėja uždegimą skatinančių (prouždegiminių) citokinų koncentracija, įvairių neurotoksinų gamyba ir imuninis atsakas klaidinškai nukreipiamas prieš įvairius neuronų baltymus [9].

Mikroorganizmų, gyvenančių žmogaus organizme ir jo paviršiuje, visuma vadinama mikrobiota, o jos koduojami genai vadinami mikrobiomu [10]. Šiandien VT nustatyta apie 10 milijonų genų, susijusių su įvairiais mikroorganizmais. Šie mikroorganizmai veikia šeimininko sveikatą reguliuodami imuninės sistemos homeostazę, skaidydami maistą iki naudingų maisto medžiagų, sintetindami žmogui reikalingus vitaminus ir apsaugodami šeimininką nuo įvairių pataloginių mikroorganizmų [11]. Skaidulinės medžiagos, gaunamos su maistu, paprastai negali būti suvirškintos žmogaus organizme, tačiau mikrobiotos jos yra naudojamos kaip maisto medžiagos, o pagrindinis šio proceso metabolitas – trumpos grandinės riebalų rūgštys (angl. *short chain fatty acids*, SCFA) – pasižymi teigiamu poveikiu žmogaus sveikatai [12]. Žmonių mikrobiota skiriasi – ji priklauso nuo gyvenimo būdo veiksnių (mitybos, fizinio aktyvumo) ir genetikos. O asmenų, sergančių tam tikromis ligomis, mikrobiota gali turėti tam tikrą bendrą bruožų [13].

Sergančių PL ir sveikų asmenų mikrobiotos sudėties skirtumų buvo nustatyta daugelio tyrėjų grupių JAV, Europoje ir Azijoje. Šis skirtumas išlieka net po dvejų metų stebėjimo. 2020 m. atliktos metaanalizės metu buvo nustatyta, kad sergančių PL išmatose mucino sluoksnį skaidančių ir lipolisacharidus (LPS) gaminančių *Akkermansia* genties bakterijų kiekis yra padidėjęs, o trumpos grandies riebalų rūgštis gaminančių *Roseburia* ir *Faecalibacterium* genčių bakterijų skaičius kiek sumažėjęs. LPS vaidmuo PL patogenezėje patvirtintas gyvūnų modeliuose. Jie gali aktyvinti mikrogliją, skatinti uždegiminius procesus nervų sistemoje ir taip pagreitinti neurodegeneracinius procesus. Kita vertus, dėl mucino kiekio sumažėjimo žarnyne padidėja jo sienelės pralaidumas, o tai gali paskatinti bakterijų gaminamų endotoksinų, pavyzdžiui, LPS, ir uždegiminių mediatorių patekimą į sisteminę cirkuliaciją ir jų tolesnį perėjimą į CNS per hematoencefalinį barjerą. O SCFA palaiko barjerinę žarnyno funkciją ir pasižymi priešuždegiminėmis ir neuromoduliacinėmis savybėmis, taip pat skatina žarnų peristaltiką [12].

Neurouždegimas – vienas svarbiausių PL patogenezės mechanizmų ir potencialus neuroprotekcinio gydymo taikynys [14]. Kol kas nėra aišku, ar neurouždegimas yra pirminė PL priežastis, ar antrinis procesas, prasidedantis dėl neuronų žūties. Neurouždegimo metu aktyvinami mikroglija ir reaktyvūs astrocitai, kurie gamina citokinus, chemokinus, reaktyvųjų deguonį, antrinius siuntiklius (angl. *messengers*), prostaglandinus ir baltymų komplementų kaskadas. PL sergančiųjų smegenų skystyje ir serume, juodojoje medžiagoje ir kiaušinėje aptinkama padidėjusi prouždegiminių citokinų – interleukino-6 (IL-6), tumoro nekrozės faktoriaus α (TNF- α), interleukino-1 β (IL-1 β) koncentracija [14]. Besivystantis VT

uždegimas gali paskatinti α -syn kaupimąsi enterinėje nervų sistemoje [15]. Remiantis Braako teorija, PL patologija gali prasidėti virškinimo trakte arba nosies gleivinėje ir vėliau išplisti į CNS [5]. Ši teorija grindžiama keliais tyrimais su graužikais, kurių metu buvo nustatytas retrogradinis *a-syn* transportas iš žarnyno sienelės į dorsalinį motorinį klajoklio nervo branduolį ir *s. nigra* [5, 12]. Epidemiologinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad kamieninė vagotomija sumažina PL riziką, nors kitų tyrimų duomenimis, šis ryšys nebuvo įrodytas [12]. Eksperimentiniais *in vitro* tyrimais ir tyrimais su gyvūnais buvo nustatyta, kad enterocituose gali būti gaminamas neteisingai susilankstęs α -syn, kuris perduodamas enteriniams nervams. Taip pat patvirtintas panašus į prioninių baltymų α -syn plitimas tarp neuronų [16]. Tarpneuroninį α -syn plitimą patvirtina ir tai, kad pacientams, kuriems buvo atlikta striatinių neuronų transplantacija, po mirties transplantuotose ląstelėse buvo aptiktas patologinis *a-syn*, kuris galėjo patekti į jas iš pažeistų šeiminingo neuronų [16]. Padidėję fosforilinto α -syn kiekiai virškinimo trakte nustatomi ne tik asmenims, kuriems patvirtinta motorinė PL, bet ir asmenims, atitinkantiems prodrominės PL kriterijus. Tai rodo, kad patologiniai pakitimai VT įvyksta jau ankstyvos PL patogenezės stadijose [17]. Taigi visi šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad PL patogenezė gali prasidėti VT, jos atsiradimui įtakos gali turėti žarnyno disbiozė, veikdama uždegiminius procesus, vykstančius žarnyne, o vėliau patologinis procesas per *n. vagus* išplinta į CNS.

Tačiau priežastinis ryšys tarp žarnyno disbiozės ir PL dar nėra tiksliai nustatytas. Kol kas lieka neaišku, ar mikrobiotos sudėties pasikeitimas gali paskatinti PL patogenezę, ar ji išsivysto kaip ligos pasekmė dėl sutrikusios VT funkcijos ir mitybos įpročių pasikeitimo bei vartojamų medikamentų. Kai kurių tyrimų duomenimis, disbiozė yra ryškesnė pacientams, ilgiau sergantiems šia liga [18]. Pacientai, sergantys PL, neretai keičia savo valgymo įpročius dėl atsiradusių VT simptomų, o mityba yra vienas iš pagrindinių mikrobiotos sudėties reguliuojančių aplinkos veiksnių [19]. Nors kai kurių tyrimų metu ryšys tarp mitybos ir disbiozės sergantiems PL nebuvo nustatytas, kitų tyrimų duomenys rodo, kad dieta, paplitusi Vakarų šalyse, ir galbūt pieno produktų vartojimas gali didinti PL riziką [8].

Konstipacijos yra dažnas nemotorinis PL simptomas ir gali pasireikšti dešimtmečiais anksčiau nei pirmi motoriniai ligos simptomai, taip pat jos gali turėti įtakos mikrobiotos sudėčiai [20]. Tačiau disbiozė nustatoma ir neturintiems konstipacijų sergantiems PL [21]. Vaistai, vartojami PL gydyti, taip pat gali sukelti disbiozę, kita vertus, ji nustatoma ir pacientams, dar negydytiems medikamentais [21]. Disbiozės nustatymas asmenims, turintiems idiopatinį paradoksinio miego elgesio sutrikimą – vieną iš premotorinių Parkinsono ligos požymių, rodo, kad žarnyno mikrobiomo sudėties pasikeitimas vyksta net prodrominėje ligos stadijoje [22]. Visi šie duomenys patvirtina, kad vien tik gyvenimo būdo pasikeitimas susirgus PL ir medikamentų vartojimas nepaaiškina disbiozės atsiradimo.

Žarnyno mikrobiomas galbūt ne tik dalyvauja PL patogenezėje ir šiai ligai progresuojant, bet ir gali turėti įtakos gydymo efektyvumui. Nustatyta, kad plonojo žarnyno bakterijos *Lactobacillus* ir *Enterococcus* gamina tirozino dekarboksilazę, kuri metabolizuoja levodopą į dopaminą, o dekarboksilazės inhibitoriai karbidopa ir benserazidas neslopina šio bakterijų sintetiamo fermento. Taigi žarnyno mikrobiomo pokyčiai gali mažinti levodopos efektyvumą ir didinti jos periferinį pašalinį poveikį [23].

Mitybos veiksniai, susiję su padidėjusia PL rizika arba greitesniu ligos progresavimu

Mikronutrientai ir makronutrientai

2015 m. Wangas ir bendraautorai paskelbė metaanalizę, kurioje apibendrinu tyrimų, vertinančių suvartojamų makromedžiagų įtaką rizikai sirgti PL, rezultatus. Nustatyta, kad baltymų, angliavandenių ir cholesterolio vartojimas nėra nepriklausomai susiję su PL rizika, o didesnis polinesočiųjų riebalų rūgščių (RR) vartojimas gali mažinti PL riziką. Tyrimų rezultatai nesiskyrė koregavus analizę pagal dažniausius PL rizikos veiksnius: kofeino vartojimą ir rūkymą [24].

Polinesočiosios RR pasižymi neuroprotektinėmis ir priešuždegiminėmis savybėmis, veikia kaip neurotrofiniai faktoriai, apsaugo dopaminerginius neuronus eksperimentiniuose PL modeliuose [25]. Didelio perspektyviojo populiacinio tyrimo metu nustatyta, kad omega-3 RR vartojimas gali būti susijęs su mažesne rizika sirgti PL [7]. Atsiktinių imčių placebo kontroliuojamo tyrimo metu aptikta, kad, skyrus omega-3 RR kartu su vitaminu E, statistiškai reikšmingai pagerėjo sergančiųjų PL motorinės funkcijos ir sumažėjo didelio jautrumo C reaktyvaus baltymo (CRP) koncentracija, padidėjo antioksidacinis pajėgumas ir glutationo koncentracija [26]. Nustatyta, kad žuvų taukų, turinčių didelį omega-3 RR kiekį, vartojimas yra susijęs su lėtesniu PL progresavimu [6].

Polifenoliai (antocianinai, katechinai, kurkuminas, resveratolis ir teoflavinai), esantys augalinės kilmės maisto produktuose ir gėrimuose, pasižymi antioksidacinėmis ir priešuždegiminėmis savybėmis, jų neuroprotektinis poveikis buvo įrodytas įvairiuose eksperimentiniuose tyrimuose su gyvūnais. Didelio perspektyviojo tyrimo metu buvo nustatyta, kad nuolatinis gausus polifenolių turinčio maisto ir gėrimų vartojimas susijęs su sumažėjusia PL rizika, o juodosios arbatos, turinčios daug polifenolių, vartojimas ne tik susijęs su sumažėjusia PL rizika, bet ir gali atitolinti motorinius PL simptomus daugiau nei 7 metais [27].

Flavonoidai (augalinės kilmės polifenolinės molekulės, kurių gausu arbatoje, kakavoje, uogose, obuoliuose, raudonajame vyne, apelsinų sultyse) pasižymi antioksidacinėmis savybėmis ir mažina neurouždegimą [28]. Eksperimentiniais tyrimais nustatyta, kad flavonoidai gali apsaugoti dopaminerginius neuronus nuo oksidacinės pažeidimo ir apoptozės bei slopinti *a-syn* fibrilių susidarymą [29]. Epidemiologinių tyrimų metu nustatyta, kad flavonoidai susiję su 40 % mažesne PL rizika vyrams, o jau sergantiems PL dažnesnis flavonoidų ir flavonoidais praturtinto maisto vartojimas susijęs su mažesne mirštamumo rizika [30]. Flavonoidų vartojimas yra susijęs su lėtesniu kognityvinių funkcijų blogėjimu vyresniems nei 70 metų asmenims [31].

Kofermentas Q10 (ubikvitinas) – kofermentas, esantis mitochondrijose ir dalyvaujantis elektronų transporto grandinėje gaminant adenozintrifosfatą (ATP). Tyrimuose su gyvūnais nustatyta, kad jis gali apsaugoti nuo dopaminerginių neuronų netekimo, o pacientams, sergantiems PL, nustatomas kofermento Q10 trūkumas [32]. Ankstesniuose atsiktinėms imties placebo kontroliuojamuose tyrimuose buvo nustatytas nuo dozės priklausomas neuroprotektinis jo poveikis, tačiau vėlesnių metaanalizių metu nenustatyta nei simptominio, nei ligos eigą modifikuojančio jo poveikio [33]. Mischley ir bendraautorai nustatė ryšį tarp kofermento Q10 vartojimo ir lėtesnio PL simptomų progresavimo, tačiau jie nurodo, kad šis skirtumas neteko reikšmingumo atsižvelgiant į pajamų dydį, o tai gali reikšti, kad didesnes pajamas turintys asmenys, galintys įsigyti brangaus kofermento Q10, gali vartoti ir brangius maisto produktus, galinčius pasižymėti neuroprotektinėmis savybėmis [6].

Vitaminai

Vitaminas A ir jo pirmtakai (α ir β karotenai) slopina *a-syn* fibrilių susidarymą ir destabilizuoja jau susiformavusias fibriles eksperimentiniuose *in vivo* PL modeliuose. Nors kelių populiacinių tyrimų metu nebuvo rasta ryšio tarp vitamino A ir PL rizikos, Japonijoje atlikto atvejo ir kontrolės tyrimo metu buvo nustatytas ryšys tarp didesnio su maistu gaunamo β karoteno kiekio ir mažesnės rizikos susirgti PL [34].

Vitaminas D yra svarbus neurosteroidas, reikalingas smegenų formavimuisi ir funkcionavimui, pasižymintis neuroprotektinėmis savybėmis, galintis apsaugoti nuo ekscitotoksiškumo, padidinti antioksidantų koncentraciją [34]. Vitamino D koncentracija turi atvirkštinį ryšį su rizika susirgti PL ir ligos sunkumu, o pacientams, jau sergantiems PL, nustatoma mažesnė vitamino D koncentracija serume. Tačiau perspektyviųjų tyrimų rezultatai yra priešaringi ir tvirtai pasakyti, ar sumažėjusi vitamino D koncentracija didina PL riziką, ar yra ligos pasekmė, kol kas negalima [35]. Nors vitamino D papildai padidina jo koncentraciją serume, nenustatyta jų poveikio PL motorinėms funkcijoms [36].

B grupės vitaminai mažina homocisteino, pasižyminčio neurotoksinėmis savybėmis ir siejamo su padidėjusia PL rizika, koncentraciją. Taip pat B grupės vitaminai dalyvauja tam tikrų smegenų oksidacinio metabolizmo fermentų sintezėje, o vitaminas B₆ pasižymi antioksidacinėmis savybėmis ir dalyvauja dopamino sintezėje. Kai kurių epidemiologinių tyrimų metu buvo nustatytas atvirkštinis ryšys tarp vitaminų B₆, folio rūgšties bei vitamino B₁₂ vartojimo ir rizikos susirgti PL [37]. O Roterdame atlikto epidemiologinio tyrimo metu ryšio tarp folatų ir vitamino B₁₂ vartojimo bei rizikos susirgti PL nenustatyta [38]. Panašūs duomenys gauti ir Japonijoje atlikto atvejo ir kontrolės tyrimo metu, nors rūkančių asmenų, vartojusių daugiau vitamino B₆, rizika susirgti PL buvo statistiškai reikšmingai mažesnė [38, 39].

Kadangi oksidacinis stresas svarbus PL patogenezėje, maisto antioksidantai, tokie kaip vitaminai C, E ir karotinoidai, galėtų apsaugoti nuo oksidacinės pažaidos. Tačiau JAV ir Singapūre atliktų perspektyviųjų epidemiologinių tyrimų metu nebuvo nustatyta ryšio tarp šių vitaminų vartojimo, jų koncentracijos kraujyje ir rizikos susirgti PL [40, 41]. O štai Švedijoje atlikto didelės apimties kohortinio tyrimo metu buvo nustatyta, kad vitamino E ir C vartojimas buvo susijęs su mažesne PL rizika [42]. Zhang su bendraautoriais nustatė, kad didesni vitamino E kiekiai, gaunami su maistu, bet ne iš maisto papildų, susiję su mažesne rizika susirgti PL. Tačiau pastarojo tyrimo rezultatai gali būti paaiškinami tuo, kad įtakos gali turėti kitos medžiagos, esančios vitaminu E papildytuose produktuose [43]. Klinikinių tyrimų metu simptominis vitamino E poveikis PL nebuvo patvirtintas, nors autoriai pažymi, kad tyrime naudotas raceminis α -tokoferolis, kurio aktyvumas gali būti mažesnis nei su maistu gaunamos vitamino E formos [44].

Maisto produktai ir maisto produktų grupės

Atlikta nemažai tyrimų siekiant nustatyti įvairių maisto produktų arba jų grupių įtaką rizikai susirgti PL arba ligos progresavimui. Suomijoje atlikto perspektyviojo kohortinio tyrimo metu nenustatyta statistiškai reikšmingo ryšio tarp daugelio maisto produktų grupių ir sergamumo PL, išskyrus teigiamą ryšį tarp vaisių bei uogų vartojimo vyrams ir pieno vartojimo moterims, ir atvirkštinio ryšio tarp mėsos produktų vartojimo moterims [45]. JAV atlikto kohortinio skersinio pjūvio tyrimo metu buvo nustatyta, kad šviežios daržovės ir vaisiai, riešutai ir sėklos, nekepta žuvis, alyvuogių aliejus, vynas, kokosų aliejus, šviežios žolės ir prieskoniai buvo susiję su lėtesniu PL progresavimu, o konservuoti vaisiai ir daržovės, gazuoti gėrimai, keptas maistas, jautiena, ledai, jogurtas ir sūris buvo susiję su greitesniu simptomų progresavimu [6].

Pieno produktai yra plačiai žinomas PL rizikos veiksnys [3]. Kelių tyrimų metu buvo nustatytas ryšys tarp gausaus pieno ir pieno produktų vartojimo ir padidėjusios PL rizikos, kad ir koks būtų suvartojamo kalcio kiekis. Kai kurių tyrimų metu padidėjusi rizika buvo nustatoma tik vyrams arba tik moterims. Duomenys apie skirtingų pieno produktų vartojimą ir PL riziką yra prieštaringi, pavyzdžiui, Park ir Kyrozis nustatė, kad pieno, ledų ir grietinėlės vartojimas yra labiau susijęs su PL rizika, o tokio ryšio tarp sūrio ir jogurto vartojimo nustatyta nebuvo [46]. Mischley ir bendraautorų tyrimo metu buvo nustatyta, kad ledų, sūrio ir jogurto vartojimas yra susijęs su greitesniu PL simptomų progresavimu [6]. 2014 m. paskelbti metaanalizės, apibendrinusios 5 didelės apimties perspektyviųjų kohortinių tyrimų rezultatų duomenis. Nustatyta, kad padidėjus pieno suvartojimui 200 g/d., rizika susirgti PL padidėja 17 %, o padidėjus sūrio suvartojimui 10 g/d., rizika padidėja 13 % [46]. Didelės apimties perspektyviojo kohortinio tyrimo metu buvo nustatyta, kad liesų, bet ne riebių pieno produktų vartojimas yra susijęs su didesne PL rizika [47]. O ryšio tarp fermentuotų pieno produktų (jogurto ir kefyro) vartojimo ir padidėjusios PL rizikos nustatyta nebuvo [48]. Vienas iš mechanizmų gali būti sumažėjusi šlapimo rūgšties ir uratų koncentracija. Pastebėta, kad vartojant daug pieno ir pieno produktų kraujyje mažėja šių medžiagų koncentracija, o serume uratų ir šlapimo rūgšties koncentracija turi atvirkštinį ryšį su PL rizika [46]. Taip pat padidėjusi PL rizika

vartojant pieno produktus gali būti susijusi su galimu pieno užterštumu neurotoksinais [6]. Tačiau kitų tyrimų metu ryšio tarp pieno vartojimo ir PL rizikos nustatyta nebuvo [49].

Mischley ir bendraautorų atlikto tyrimo metu nustatytas ryšys tarp greitesnio PL simptomų progresavimo ir konservuotų vaisių bei daržovių, kepto maisto ir gazuotų saldintų gėrimų (ypač turinčių dirbtinio saldiklio aspartamo vietoj cukraus) vartojimo. Mechanizmai aiškinami toksiniu bisfenolo A ir aliuminio, naudojamų konservuotų produktų gamyboje, poveikiu, taip pat lipidų peroksidacija ir reaktyvių deguonies junginių pagausėjimu kepimo metu [6].

Alkoholio įtaka PL rizikai yra prieštaringa. Atvejo ir kontrolės tyrimų metu buvo nustatytas atvirkštinis ryšys tarp PL rizikos ir suvartojamo alkoholio kiekio, tačiau didelės apimties perspektyviojo kohortinio tyrimo metu aiškaus ryšio tarp bet kokios rūšies alkoholio (alaus, vyno, stipriųjų alkoholinių gėrimų) vartojimo ir PL rizikos nustatyta nebuvo. Kitų tyrimų metu buvo nustatytas ryšys tarp saikingo alkoholio vartojimo (2 ar daugiau porcijų per dieną) ir mažesnės PL rizikos, palyginti su alkoholio nevartojančiais. Remiantis dviejų metaanalizių duomenimis, taip pat nustatytas atvirkštinis ryšys tarp saikaus alkoholio vartojimo ir sumažėjusios PL rizikos [50]. Tik lėtinis gausus alkoholio ir didesnis stipriųjų alkoholinių gėrimų vartojimas buvo susijęs su didesne PL rizika [50, 51]. Apsauginis alaus ir vyno poveikis grindžiamas didele polifenolių ir flavonoidų koncentracija šiuose gėrimuose, nors šiam ryšiui patvirtinti reikia papildomų tyrimų [52].

Kofeinas – CNS stimulatorius, neselektyvus adenosino A₂ (A_{2A}) receptoriaus antagonistas, pasižymintis priešuždegiminėmis savybėmis. Kavos ir kitų kofeino turinčių gėrimų vartojimas yra ne tik susijęs su kur kas mažesne PL rizika (stipriausia apsauga vartojant maždaug 3 puodelius kavos per dieną), bet ir pasižymi neuroprotekcinėmis savybėmis jau prasidėjus neurodegeneraciniam procesui [34, 53, 54]. O kavos be kofeino vartojimas įtakos PL rizikai neturi [55]. Vartojant kavą gali būti slopinami uždegiminiai procesai žarnyne, nes padaugėja priešuždegiminių bifidobakterijų ir sumažėja prouždegiminių *Clostridium spp.* ir *Escherichia coli bakterijų* [56]. Kofeinas taip pat gali padidinti levodopos bioprieinamumą, o jo poveikis PL motoriniams simptomams yra prieštaringas [57–59]. Dviejų tyrimų metu buvo nustatyta, kad asmenų, vartojančių daugiau kofeino, diskinezijų išsivystymo rizika yra mažesnė. Pirmas selektyvus adenosino A₂ receptorių antagonistas istradefilinas, skirtas motoriniams simptomams gydyti kartu su levodopos preparatais, užregistruotas JAV ir Japonijoje [60].

Dietos

Tyrimai, vertinantys, kiek atskiri maisto produktai didina PL riziką, pateikia prieštaringas išvadas, o statistiškai reikšmingi skirtumai netenka reikšmingumo, kai analizė atliekama atsižvelgiant į kitus PL rizikos veiksnius, tokius kaip rūkymas, kofeino vartojimas, amžius ir lytis [61]. Tai rodo, kad nustatyti vieną modifikuojantį ligą veiksnį yra sunku, o šių veiksmių poveikis gali būti sinerginis arba antagonistinis. Dėl šios priežasties vis daugiau susidomėjimo sulaukia ne pavienių maisto medžiagų, o visos dietos (mitybos įpročių) vertinimas ligų patogenezėje. Tokie mitybos modelių tyrimai atsižvelgia į dietos sudėtingumą, sinerginį maisto medžiagų arba maisto produktų, sudarančių dietą, poveikį ir sąveiką tarp jų [8].

Vegetarinė ir veganinė dieta

Tyrimų, vertinančių vegetarinės ar veganinės dietos įtaką rizikai sirgti PL ar ligos simptomams, nėra daug. Indijoje atliktų atvejo ir kontrolės tyrimų metu nebuvo nustatyta ryšio tarp vegetarinės dietos ir PL rizikos [62, 63]. Tačiau buvo pastebėta, kad Rytų Azijoje ir Užsachario Afrikos šalyse, kuriose paplitusi kvazivegetarinė dieta (dieta augaliniu pagrindu, kai suvartojamas mažas baltymų kiekis), pagal amžių koreguota PL rizika yra mažesnė, palyginti su JAV ir Europos šalimis. Šis ryšys gali būti

paašikintas tuo, kad sumažėjęs baltymų ir tam tikrų būtinų aminorūgščių suvartojimas paskatina *Parkin* geno ekspresiją ir geresnę mitochondrijų funkciją *s. nigra* neuronuose [64].

Ketogeninė dieta

Ketogeninė dieta pradėta naudoti siekiant sumažinti traukulių dažnį sergantiesiems epilepsija. Taikant šią dietą santykinai didėja suvartojamų riebalų kiekis proteinų ir angliavandenių sąskaita. Yra keletas ketogeninės dietos modifikacijų, jų skirtumai priklauso nuo riebalų dalies ir trigliceridų grandinės ilgio. Taikant šią dietą organizme mažėja glikolizė ir gaminami ketoniniai kūnai (acetocetatas, beta-hidroksimbutiratas ir acetonas), tampantys pagrindiniu energijos šaltiniu [65].

Ketoniniai kūnai pasižymi neuroprotektinėmis savybėmis *in vitro* ir tyrimuose su gyvūnais, apsaugo dopaminerginius neuronus nuo toksinio MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridino) ir 6-hidroksidopamino poveikio ir pagerina gyvūnų motorines funkcijas PL modeliuose [66]. Ketoninių kūnų neuroprotektinis poveikis yra sąlygotas padidėjusios adenozintrifosfato (ATP) ir sumažėjusios laisvųjų radikalų gamybos, dėl to gerėja mitochondrijų kvėpavimo grandinės funkcija [65]. Pavienių klinikinių tyrimų metu buvo nustatytas PL motorinių ir nemotorinių simptomų pagerėjimas taikant ketogeninę dietą [65]. Tačiau tokių tyrimų trūkumas – maža imtis, trumpas stebėjimo laikotarpis, kontrolinės grupės nebuvimas, o klinikinės būklės pagerėjimas gali būti susijęs su santykinai sumažėjusiu suvartojamų baltymų kiekiu taikant ketogeninę dietą, dėl to pagerėja levodopos bioprieinamumas. Ketogeninės dietos taikymas senyvo amžiaus žmonėms turi ir tam tikrų trūkumų. Asmenims, sergantiems neurodegeneracinėmis ligomis, kyla nepakankamos mitybos rizika, yra sarkopenija, dėl to jiems rekomenduojamas didesnis baltymų kiekis dietoje. Ketogeninė dieta mažina apetitą (ji yra nepatrauklios išvaizdos ir gali sukelti įvairių pašalinių reiškinių virškinimo traktui) ir taip dar labiau sumažinti su maistu gaunamų medžiagų kiekį [65].

Viduržemio jūros dieta

Tradicinė Viduržemio jūros dieta (VJD) – tai mitybos modelis, atitinkantis paplitusį Viduržemio jūros regione po Antrojo pasaulinio karo, bet iki greito maisto kultūros paplitimo. Tai nėra homogeninis modelis ir pasižymi regioniniais skirtumais, priklausančiais nuo socialinių, ekonominių, kultūrinių bei religinių veiksnių. VJD dažnai yra priešpriešinama vakarietiškai mitybai, kuriai būdingas gausus baltymų (mėsos bei mėsos produktų), sočiųjų riebalų, rafinuotų grūdų, cukraus, druskos bei alkoholio ir mažas vaisių, daržovių vartojimas [67].

Alyvuogių aliejus yra vienas pagrindinių VJD komponentų. Bendras suvartojamų riebalų kiekis laikantis šios dietos gali būti didelis (30–40 % ir daugiau paros energijos poreikio), tačiau santykis tarp mononesočiųjų ir sočiųjų RR turi būti ≥ 2 [68].

Alyvuogių aliejuje yra didelė polifenolių koncentracija, dėl to jis pasižymi antioksidacinėmis ir neuroprotektinėmis savybėmis. Hidroksitirozolis (HT) – tai paprastas fenolis, esantis alyvuogių aliejuje, kuris mažina α -syn agregaciją, apsaugo nuo dopaminerginių neuronų degeneracijos ir padidina tarpląstelinio dopamino kiekį, taip pat sumažina neurouždegimą, sulėtina PL progresavimą ir palengvina PL simptomus gyvūnų modeliuose [37].

VJD taip pat pasižymi dažnu ir gausiu viso grūdo produktų, ankštinių daržovių, riešutų, vaisių ir daržovių vartojimu, mažesniu žuvies, jūros gėrybių, baltos mėsos ir kiaušinių vartojimu bei mažu ar vidutiniu paukštienos ir pieno produktų vartojimu [67]. Šiam mitybos modeliui būdingas saikingas alkoholio vartojimas: 1–2 vyno taurės per dieną valgio metu [67].

Dar vienas iš pagrindinių skirtumų tarp Viduržemio jūros dietos ir Vakarų šalyse paplitusios dietos yra suvartojamų maistinių skaidulų kiekis. Paprastai Vakarų šalyse vartojama labai mažai skaidulinių medžiagų (< 10 – 15 g/d.), o laikantis Viduržemio jūros dietos jų suvartojama daugiau (> 25 – 30 g/d.) [69].

VJD tapo plačiai žinoma 1970 m., kai buvo paskelbti „Septynių šalių tyrimo“ rezultatai, kuriuose buvo aprašomas stebėtinai mažas širdies ir kraujagyslių ligų dažnis Viduržemio jūros regione, nors riebalų vartojimas buvo gana didelis, tačiau pagrindinis riebalų šaltinis buvo alyvuogių aliejus. Dar daugiau susidomėjimo ši dieta susilaukė po to, kai epidemiologinių stebėjimų metu buvo nustatyta, kad ji susijusi su sumažėjusiu kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnių paplitimu, sumažėjusia rizika sirgti įvairiomis lėtinėmis ligomis, tokiomis kaip cukrinis diabetas, osteoporozė, tam tikrų lokalizacijų onkologinėmis ligomis ir sumažėjusiu mirštamumu dėl įvairių priežasčių [67].

Įvairių tyrimų duomenimis, VJD yra susijusi su sumažėjusia PL bei prodruminės PL rizika, vėlesniu motorinių simptomų atsiradimu ir lėtesniu ligos progresavimu [37]. Nors kitų autorių tyrimais nebuvo nustatyta teigiamo ryšio tarp PL ir VJD [45, 70]. Be to, VJD susijusi su mažesniu prodrominių PL simptomų (RBD, konstipacijos, hiposmija, padidėjęs mieguistumas dieną, sutrikęs spalvinis regėjimas, kūno skausmas) dažniu, geresne eiseną ir mobilumu, sumažėjusiu trapumu (angl. *fragility*) ir bet kokios kilmės parkinsonizmu [71–75]. Ši dieta pasižymi apsauginiu poveikiu pažintinėms funkcijoms vyresnio amžiaus žmonėms ir sąlygoja geresnę miego kokybę [76, 77].

Yra keletas mechanizmų, paaiškinančių teigiamą VJD poveikį smegenims. Jos komponentai (fenoliai, polinesočiosios riebalų rūgštys, vitaminai C ir E, karotinoidai) padeda mažinti uždegimą, pasižymi antioksidacinėmis savybėmis [6, 27, 37]. Laikantis šios dietos nustatoma mažesnė TNF- α , didelio jautrumo CRB ir interleukino-6 koncentracija ir padidėjęs bendras serumo antioksidacinis pajėgumas [12, 37, 78].

Asmenims, besilaikantiems VJD, mikrobiotos sudėtyje taip pat nustatoma daugiau bakterijų, gaminančių trumpos grandinės riebalų rūgštis (SCFA) [69]. O asmenų, besilaikančių mėsos pagrindu sudarytos dietos, išmatose nustatomi mažesni SCFA gaminančių bakterijų kiekiai ir mažesnė butirato koncentracija [12]. Laikantis Viduržemio jūros dietos reikšmingai sumažėja MTL-cholesterolio koncentracija ir padidėja DTL-cholesterolio [67]. Šis kardiovaskulinio rizikos veiksnio mažinimas gali būti susijęs su geresne smegenų kraujotaka ir funkcionavimu [78].

Apibendrinimas

Parkinsono liga – tai daugiaveiksnė liga, atsirandanti dėl genetinės predispozicijos ir galimų aplinkos rizikos veiksnių sąveikos. Pastaruoju metu atsiranda vis daugiau duomenų, kad pirmi pataloginiai procesai gali prasidėti žarnyne, o žarnyno mikrobiomas ir mityba turėti įtakos ligos patogenezėi, progresavimui, motoriniams ir nemotoriniams simptomams. Kadangi šiandien nėra efektyvaus ligos eigą modifikuojančio gydymo, mitybos intervencijos galėtų tapti naujomis gydymo galimybėmis kaip pridėtinė nefarmakologinė terapija, kuri gali veikti žarnyno–smegenų ašį keičiant mikrobiotos sudėtį, palengvinti lėtinį uždegimą, pagerinti antioksidacinius procesus, sulėtinti ligos progresavimą ir ne tik sumažinti PL simptomus, bet ir pagerinti bendrą gyvenimą kokybę.

Literatūra

1. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1356–64. <http://doi: 10.1056/NEJM2003ra020003>.
2. Feigin VL, Nichols E, Alam T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18(5): 459–80. [http://doi: 10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](http://doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X).
3. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 2016; 15(12): 1257–72. [http://doi: 10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](http://doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7).
4. Gibbons CH, Garcia J, Wang N, et al. The diagnostic discrimination of cutaneous α -synuclein deposition in Parkinson disease. *Neurology*. 2016; 87(5): 505–12. <http://doi: 10.1212/WNL.0000000000002919>.
5. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, et al. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun* 2013; 1:2. <https://doi: 10.1186/2051-5960-1-2>.

6. Mischley LK, Lau RC, Bennett RD. Role of diet and nutritional supplements in Parkinson's disease progression. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 6405278. <http://doi: 10.1155/2017/6405278>.
7. Seidl SE, Santiago JA, Bilyk H, et al. The emerging role of nutrition in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2014; 6:36. <http://doi: 10.3389/fnagi.2014.00036>.
8. Perez-Pardo P, Kliet T, Dodiya HB, et al. The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *Eur J Pharmacol* 2017; 817: 86–95. <https://doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.042>.
9. Elfil M, Kamel S, Kandil M, et al. Implications of the gut microbiome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2020; 35(6): 921–933. <http://doi: 10.1002/mds.28004>.
10. Charbonneau MR, Blanton LV, DiGiulio DB, et al. A microbial perspective of human developmental biology. *Nature* 2016; 535(7610): 48–55. <http://doi: 10.1038/nature18845>.
11. Dusko Ehrlich S; MetaHIT consortium. Métagénomique du microbiote intestinal: les applications potentielles [Metagenomics of the intestinal microbiota: potential applications]. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34 Suppl 1: S23–8. [http://doi: 10.1016/S0399-8320\(10\)70017-8](http://doi: 10.1016/S0399-8320(10)70017-8).
12. Jackson A, Forsyth CB, Shaikh M, et al. Diet in Parkinson's disease: Critical role for the microbiome. *Front Neurol* 2019; 10: 1245. <http://doi: 10.3389/fneur.2019.01245>.
13. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* 2018; 24(4): 392–400. <http://doi: 10.1038/nm.4517>.
14. Wang Q, Liu Y, Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Transl Neurodegener* 2015; 4: 19. <http://doi: 10.1186/s40035-015-0042-0>.
15. Stolzenberg E, Berry D, Yang D, et al. A role for neuronal alpha-synuclein in gastrointestinal immunity. *J Innate Immun* 2017; 9(5): 456–463. <http://doi: 10.1159/000477990>.
16. Kujawska M, Jodanis-Liebert J. What is the evidence that Parkinson's disease is a prion disorder, which originates in the gut? *Int J Mol Sci* 2018; 19(11): 3573. <http://doi: 10.3390/ijms19113573>.
17. Ruffmann C, Parkkinen L. Gut feelings about α -synuclein in gastrointestinal biopsies: Biomarker in the making? *Mov Disord* 2016; 31(2): 193–202. <http://doi: 10.1002/mds.26480>.
18. Minato T, Maeda T, Fujisawa Y, et al. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: Two-year follow-up study. *PLoS One* 2017; 12(11): e0187307. <http://doi: 10.1371/journal.pone.0187307>.
19. Cassani E, Barichella M, Ferri V, et al. Dietary habits in Parkinson's disease: Adherence to Mediterranean diet. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 42: 40–46. <http://doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.007>.
20. Lubomski M, Tan AH, Lim SY, et al. Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome. *J Neurol* 2020; 267(9): 2507–2523. <http://doi: 10.1007/s00415-019-09320-1>.
21. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(10): 1351–60. <http://doi: 10.1002/mds.26307>.
22. Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2018; 33(1): 88–98. <http://doi: 10.1002/mds.27105>.
23. van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, et al. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun* 2019; 10(1): 310. <http://doi: 10.1038/s41467-019-08294-y>.
24. Wang A, Lin Y, Wu Y, et al. Macronutrients intake and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15(5): 606–16. <http://doi: 10.1111/ggi.12321>.
25. Janssen CI, Kiliaan AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Prog Lipid Res* 2014; 53: 1–17. <http://doi: 10.1016/j.plipres.2013.10.002>.
26. Taghizadeh M, Tamtaji OR, Dadgostar E, et al. The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on clinical and metabolic status in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurochem Int* 2017; 108: 183–189. <http://doi: 10.1016/j.neuint.2017.03.014>.
27. Kujawska M, Jodanis-Liebert J. Polyphenols in Parkinson's disease: A systematic review of in vivo studies. *Nutrients* 2018; 10(5): 642. <http://doi: 10.3390/nu10050642>.
28. Spencer JP, Vafeiadou K, Williams RJ, et al. Neuroinflammation: Modulation by flavonoids and mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2012; 33(1): 83–97. <http://doi: 10.1016/j.mam.2011.10.016>.
29. Gao X, Cassidy A, Schwarzschild MA, et al. Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78(15): 1138–45. <http://doi: 10.1212/WNL.0b013e31824f7fc4>.
30. Zhang X, Molsberry SA, Yeh TS, et al. Intake of flavonoids and flavonoid-rich foods and mortality risk among individuals with Parkinson disease: A prospective cohort study. *Neurology* 2022; 98(10): e1064–e1076. <http://doi: 10.1212/WNL.0000000000013275>.

31. Devore EE, Kang JH, Breteler MM, et al. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol* 2012 J; 72(1): 135–43. <http://doi: 10.1002/ana.23594>.
32. Mischley LK, Allen J, Bradley R. Coenzyme Q10 deficiency in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2012 J; 318(1–2): 72–5. <http://doi: 10.1016/j.jns.2012.03.023>.
33. Zhu ZG, Sun MX, Zhang WL, et al. The efficacy and safety of coenzyme Q10 in Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci* 2017; 38(2): 215–224. <http://doi: 10.1007/s10072-016-2757-9>.
34. Agim ZS, Cannon JR. Dietary factors in the etiology of Parkinson's disease. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 672838. <http://doi: 10.1155/2015/672838>.
35. Luo X, Ou R, Dutta R, et al. Association between serum vitamin D levels and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2018; 9: 909. <http://doi: 10.3389/fneur.2018.00909>.
36. Zhou Z, Zhou R, Zhang Z, et al. The association between vitamin D status, vitamin D supplementation, sunlight exposure, and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit* 2019; 25: 666–674. <http://doi: 10.12659/MSM.912840>.
37. Bianchi VE, Rizzi L, Somaa F. The role of nutrition on Parkinson's disease: A systematic review. *Nutr Neurosci* 2023; 26(7): 605–628. <http://doi: 10.1080/1028415X.2022.2073107>.
38. de Lau LM, Koudstaal PJ, Witteman JC, et al. Dietary folate, vitamin B12, and vitamin B6 and the risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2006; 67(2): 315–8. <http://doi: 10.1212/01.wnl.0000225050.57553.6d>.
39. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, et al. Parkinson's Disease Study Group. Dietary intake of folate, vitamin B6, vitamin B12 and riboflavin and risk of Parkinson's disease: A case-control study in Japan. *Br J Nutr* 2010; 104(5): 757–64. <http://doi: 10.1017/S0007114510001005>.
40. Hughes KC, Gao X, Kim IY, et al. Intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31(12): 1909–1914. <http://doi: 10.1002/mds.26819>.
41. Ying AF, Khan S, Wu Y, et al. Dietary antioxidants and risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese health study. *Mov Disord* 2020; 35(10): 1765–1773. <http://doi: 10.1002/mds.28173>.
42. Hantikainen E, Trolle Lagerros Y, Ye W, et al. Dietary antioxidants and the risk of Parkinson disease: The Swedish national march cohort. *Neurology* 2021; 96(6): e895–e903. <http://doi: 10.1212/WNL.00000000000011373>.
43. Zhang SM, Hernán MA, Chen H, et al. Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. *Neurology* 2002; 59(8): 1161–9. <http://doi: 10.1212/01.wnl.0000028688.75881.12>.
44. Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989; 321(20): 1364–71. <http://doi: 10.1056/NEJM198911163212004>.
45. Sääksjärvi K, Knekt P, Lundqvist A, et al. A cohort study on diet and the risk of Parkinson's disease: The role of food groups and diet quality. *Br J Nutr* 2013; 109(2): 329–37. <http://doi: 10.1017/S0007114512000955>.
46. Jiang W, Ju C, Jiang H, Zhang D. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2014; 29(9): 613–9. <http://doi: 10.1007/s10654-014-9921-4>.
47. Hughes KC, Gao X, Kim IY, et al. Intake of dairy foods and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2017; 89(1): 46–52. <http://doi: 10.1212/WNL.0000000000004057>.
48. Olsson E, Byberg L, Höjjer J, et al. Milk and fermented milk intake and Parkinson's disease: Cohort study. *Nutrients*. 2020; 12(9): 2763. <http://doi: 10.3390/nu12092763>.
49. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, et al. Parkinson's Disease Study Group. Lack of association of dairy food, calcium, and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease: A case-control study in Japan. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(2): 112–6. <http://doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.11.018>.
50. Peters S, Gallo V, Vineis P, et al. Alcohol consumption and risk of Parkinson's disease: Data from a large prospective European cohort. *Mov Disord* 2020; 35(7): 1258–1263. <http://doi: 10.1002/mds.28039>.
51. Eriksson AK, Löfving S, Callaghan RC, et al. Alcohol use disorders and risk of Parkinson's disease: Findings from a Swedish national cohort study 1972–2008. *BMC Neurol* 2013; 13: 190. <http://doi: 10.1186/1471-2377-13-190>.
52. Caruana M, Cauchi R, Vassallo N. Putative role of red wine polyphenols against brain pathology in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Front Nutr* 2016; 3: 31. <http://doi: 10.3389/fnut.2016.00031>.
53. Qi H, Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14(2): 430–9. <http://doi: 10.1111/ggi.12123>.
54. Khadrawy YA, Salem AM, El-Shamy KA, et al. Neuroprotective and therapeutic effect of caffeine on the rat model of Parkinson's disease induced by rotenone. *J Diet Suppl* 2017; 14(5): 553–572. <http://doi: 10.1080/19390211.2016.1275916>.

55. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 56–63. <http://doi: 10.1002/ana.1052>. PMID: 11456310.
56. Nakayama T, Oishi K. Influence of coffee (*Coffea arabica*) and galacto-oligosaccharide consumption on intestinal microbiota and the host responses. *FEMS Microbiol Lett* 2013; 343(2): 161–8. <http://doi: 10.1111/1574-6968.12142>.
57. Deleu D, Jacob P, Chand P, et al. Effects of caffeine on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67(5): 897–9. <http://doi: 10.1212/01.wnl.0000233916.57415.9d>.
58. Postuma RB, Anang J, Pelletier A, et al. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD): A randomized trial. *Neurology* 2017; 89(17): 1795–1803. <http://doi: 10.1212/WNL.0000000000004568>.
59. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Neurology* 2012; 79(7): 651–8. <http://doi: 10.1212/WNL.0b013e318263570d>.
60. Reichmann H, Csoti I, Koschel J, et al. Life style and Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2022; 129(9): 1235–1245. <http://doi: 10.1007/s00702-022-02509-1>.
61. Gaenslen A, Gasser T, Berg D. Nutrition and the risk for Parkinson's disease: Review of the literature. *J Neural Transm (Vienna)* 2008; 115(5): 703–13. <http://doi: 10.1007/s00702-007-0005-4>.
62. Sanyal J, Chakraborty DP, Sarkar B, et al. Environmental and familial risk factors of Parkinsons disease: Case-control study. *Can J Neurol Sci* 2010; 37(5): 637–42. <http://doi: 10.1017/s0317167100010829>.
63. Behari M, Srivastava AK, Das RR, et al. Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. *J Neurol Sci* 2001; 190(1–2): 49–55. doi: 10.1016/s0022-510x(01)00578-0.
64. McCarty MF, Lerner A. Perspective: Low risk of Parkinson's disease in quasi-vegan cultures may reflect GCN2-mediated upregulation of Parkin. *Adv Nutr* 2021; 12(2): 355–362. <http://doi: 10.1093/advances/nmaa112>.
65. Włodarek D. Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease). *Nutrients* 2019; 11(1): 169. <http://doi: 10.3390/nu11010169>.
66. Cheng B, Yang X, An L, et al. Ketogenic diet protects dopaminergic neurons against 6-OHDA neurotoxicity via up-regulating glutathione in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* 2009; 1286: 25–31. <http://doi: 10.1016/j.brainres.2009.06.060>.
67. Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: A review. *Public Health Nutr* 2006; 9(1A): 132–46. <http://doi: 10.1079/phn2005936>.
68. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16(8): 559–68. <http://doi: 10.1016/j.numecd.2005.08.006>.
69. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016; 165(6): 1332–1345. <http://doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041>.
70. Cassani E, Barichella M, Ferri V, et al. Dietary habits in Parkinson's disease: Adherence to Mediterranean diet. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 42: 40–46. <http://doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.007>.
71. Molsberry S, Bjornevik K, Hughes KC, et al. Diet pattern and prodromal features of Parkinson disease. *Neurology* 2020; 95(15): e2095–e2108. <http://doi: 10.1212/WNL.00000000000010523>.
72. Shahar DR, Houston DK, Hue TF, et al. Adherence to Mediterranean diet and decline in walking speed over 8 years in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(10): 1881–8. <http://doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04167.x>.
73. Milanesechi Y, Bandinelli S, Corsi AM, et al. Mediterranean diet and mobility decline in older persons. *Exp Gerontol* 2011; 46(4): 303–8. <http://doi: 10.1016/j.exger.2010.11.030>.
74. León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, López-García E, et al. Mediterranean diet and risk of frailty in community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15(12): 899–903. <http://doi: 10.1016/j.jamda.2014.06.013>.
75. Agarwal P, Wang Y, Buchman AS, et al. MIND diet associated with reduced incidence and delayed progression of Parkinsonism in old age. *J Nutr Health Aging* 2018; 22(10): 1211–1215. <http://doi: 10.1007/s12603-018-1094-5>.
76. Féart C, Samieri C, Rondeau V, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA* 2009; 302(6): 638–48. <http://doi: 10.1001/jama.2009.1146>.
77. Godos J, Ferri R, Caraci F, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better sleep quality in Italian adults. *Nutrients* 2019; 11(5): 976. <http://doi: 10.3390/nu11050976>.
78. Paknahad Z, Sheklabadi E, Moravejolahkami AR, et al. The effects of Mediterranean diet on severity of disease and serum Total Antioxidant Capacity (TAC) in patients with Parkinson's disease: A single center, randomized controlled trial. *Nutr Neurosci* 2022; 25(2): 313–320. <http://doi: 10.1080/1028415X.2020.1751509>.