

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobą Parkinsona

Joanna Samborska-Ćwik, Andrzej Friedman

Klinika Neurologii Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) jest schorzeniem neurodegeneracyjnym występującym przede wszystkim u osób w średnim i starszym wieku, u których często obserwuje się współistnienie chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano możliwy wpływ czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na naturalny przebieg PD. Jednocześnie dane z piśmiennictwa sugerują, że pacjenci z PD mogą się znacząco różnić pod względem takich parametrów, jak lipidogram, dobowy profil ciśnienia tętniczego, zmienność rytmu serca czy parametry antropometryczne od osób z populacji ogólnej. Sposób leczenia PD (farmakoterapia v. głęboka stymulacja mózgu) może również w istotny sposób modyfikować wspomniane parametry.

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 14 (2): 47-51

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, lewodopa, DBS

Wprowadzenie

Choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) jest schorzeniem neurodegeneracyjnym, powszechnie kojarzonym z takimi objawami ruchowymi, jak bradykinezja, sztywność mięśniowa, drżenie spoczynkowe, niestabilność postawy. Objawy te są związane przede wszystkim z przedwczesnym zanikiem neuronów dopaminergicznych istoty czarnej śródmózgowia. Ubytek neuronów i obecność ciał Lewy'ego stwierdza

się w niemal wszystkich częściach układu nerwowego, co prawdopodobnie stanowi podłoże objawów pozaruchowych, takich jak dysautonomia, które mają także istotny wpływ na jakość życia chorych.

Podstawową metodą leczenia PD wciąż pozostaje farmakoterapia oparta głównie na lewodopie lub agonistach dopaminy. Obecnie istotną alternatywę dla pacjentów, u których farmakoterapia nie zapewnia dostatecznej kontroli objawów, stanowi głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*). To procedura neurochirurgiczna polegająca na implantacji neurostymulatora, który przez wszczepione elektrody wysyła impulsy elektryczne do określonych struktur mózgowia. W przypadku PD preferowanym celem dla DBS jest jądro niskowzgórzowe (STN, *subthalamic nucleus*). Skuteczność leczenia operacyjnego dobrze udokumentowano w odniesieniu do sfery motorycznej, jednakże jego wpływ na inne aspekty zdrowotne chorych wymaga dalszych badań.

Celem niniejszej pracy jest, oparta na piśmiennictwie, analiza związku między PD a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego z uwzględnieniem możliwego wpływu wybranej metody leczenia PD na te czynniki.

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego a przebieg choroby Parkinsona

Choroba Parkinsona dotyczy przede wszystkim populacji osób w starszym i średnim wieku, w której choroby układu sercowo-naczyniowego mają znaczący wpływ zarówno na jakość życia, jak i śmiertelność. Wpływ czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na śmiertelność nie budzi wątpliwości, przypuszcza się jednak, że czynniki te mogą się także przyczyniać do progresji objawów PD [1, 2]. Jakkolwiek choroba naczyn

Adres do korespondencji:

lek. Joanna Samborska-Ćwik
 Klinika Neurologii, Wydział Nauki o Zdrowiu
 Warszawski Uniwersytet Medyczny
 ul. Kondratowicza 8, budynek G, 03-242 Warszawa
 tel. 22 326 58 15, faks 22 326 58 15
 e-mail: josamborska@gmail.com
 Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (2): 47-51
 Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
 Copyright © 2017 Via Medica

mózgowych u pacjentów z PD rzadko ujawnia się klinicznie, to obecność subklinicznych zmian naczyniopochodnych w mózgu może istotnie wpływać na stan funkcjonalny chorych. Kotagal i wsp. [1] zaobserwowali, że pacjenci obciążeni wyższym ogólnym ryzykiem sercowo-naczyniowym wyliczanym na podstawie skali *Framingham* charakteryzują się większym nasileniem objawów osiowych PD, do których wspomniani badacze zaliczyli, oceniane w Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona (UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), chód, mowę, sylwetkę, wstawanie z krzesła oraz stabilność postawy. W pracach Rektora i wsp. [2] stwierdzono, że grubość kompleksu *intima-media*, która odzwierciedla obecność innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, dodatnio koreluje z zaburzeniami poznawczymi i ruchowymi u pacjentów z PD. Na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć, że jest to jedynie kumulacyjny efekt dwóch współistniejących, ale niezależnych procesów chorobowych. Brak istotnych klinicznych objawów choroby naczyń mózgowych u większości chorych przemawia jednak przeciwko takiej interpretacji, sugerując raczej większy uszkadzający wpływ niemej klinicznie hipoperfuzji na tkanki [2].

Na globalne ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego wpływa wiele zmiennych, co sprawia, że jest ono bardzo trudne do oceny. Dane z obserwacji klinicznych dowodzą, że u pacjentów z PD mogą występować czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak zwiększenie masy ciała, zaburzony profil lipidowy czy nieprawidłowe ciśnienie tętnicze. Należy podkreślić, że pacjenci z PD mogą się nie tylko wyróżniać pod względem czynników ryzyka na tle populacji ogólnej, ale istotne różnice mogą także występować między grupami chorych leczonymi farmakologicznie oraz poddawanymi DBS. Biorąc to pod uwagę, uzasadnione wydaje się poszukiwanie określonych czynników poddających się modyfikacji, których wpływ na patogenezę chorób układu sercowo-naczyniowego jest powszechnie uznawany, w celu optymalizacji terapii.

Profil kardiometaboliczny u pacjentów z chorobą Parkinsona

Wydaje się, że pacjenci z PD charakteryzują się korzystniejszym profilem kardiometabolicznym niż osoby z populacji ogólnej. Według części autorów różnice te są niezależne od stanu odżywienia, składu ciała i rozkładu tkanki tłuszczowej [3, 4].

W swoich badaniach przeprowadzone w grupie 150 chorych Cassani i wsp. [3] potwierdzili, że stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) było dodatnio skorelowane z okresem choroby niezależnie od wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie oraz stopnia nasilenia objawów ruchowych wyrażonego w UPDRS i dawki lewodopy. W innych badaniach zaobserwowano odpowiednio niższe stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego, a zwłaszcza cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) [5, 6] oraz niższe stężenie triglicerydów, cholesterolu frakcji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low-density lipoproteins*) i apolipoproteiny B [7] wśród pacjentów z PD. Opisywana tendencja wraz z postulowanym wcześniej rzadszym stosowaniem wyrobów tytoniowych przekłada się prawdopodobnie na mniejszą częstość występowania udarów mózgu w tej grupie chorych [8, 9].

Jednocześnie niektórzy autorzy, na przykład Scigliano i wsp. [10], donoszą, że u pacjentów leczonych lewodopą stężenia trójglicerydów i cholesterolu całkowitego w osoczu są istotnie niższe niż u osób nieleczonych w ten sposób [10]. Może się to wiązać z obwodowym działaniem dopaminy hamującej współczulny układ nerwowy, a co za tym idzie — z poprawą wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę. Otwartą pozostaje kwestia, jak zmieniają się te parametry z upływem czasu u chorych poddanych leczeniu operacyjnemu.

Zmniejszenie masy ciała w przebiegu choroby Parkinsona

Kolejnymi czynnikami wpływającym na ryzyko sercowo-naczyniowe, które w PD mogą się kształtować inaczej niż u osób zdrowych w podobnym wieku, są wartość BMI oraz zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie. Doniesienia w piśmiennictwie, poświęcone korelacjom między PD a współczynnikami antropomorficznymi, wskazują na spadek BMI wraz z postępem choroby [11–13], przy czym chudnięcie może występować już w okresie znacznie poprzedzającym ustalenie rozpoznania [11, 14]. Istnieje wiele hipotez, za pomocą których próbuje się wytłumaczyć to zjawisko — począwszy od zmniejszonej podaży pokarmów wtórnej do zaburzeń węchu i niesprawności ruchowej, poprzez towarzyszącą depresję czy zaburzenia odżywiania związane z deregulacją autonomiczną przewodu pokarmowego,

zaburzoną regulację metabolizmu energetycznego ze zwiększoną podstawową przemianą materii, a skończywszy na dobowym wydatku energetycznym związanym ze wzmożonym napięciem mięśniowym i fluktuacjami ruchowymi [15–18].

Przyrost masy ciała po implantacji układu do głębokiej stymulacji mózgu w rejonie jądra niskowzgórzowego

Wspomniana tendencja może się zasadniczo zmienić u chorych leczonych operacyjnie. W większości przypadków po implantacji DBS w rejonie jądra niskowzgórzowego (STN-DBS) obserwuje się istotny przyrost masy ciała [19–26]. Początkowo wydawało się, że jest to reakcja homeostatyczna mająca kompensować wcześniejsze chudnięcie związane z chorobą, dłuższa obserwacja sugeruje jednak, że u tych pacjentów następuje nie tylko normalizacja masy ciała (do poziomu sprzed zachorowania), ale stwierdza się tycie, które może prowadzić do nadwagi lub otyłości i związanych z tym powikłań. Mechanizm leżący u podstaw takiej reakcji organizmu pozostaje niejasny.

Jak wiadomo, główną rolę w ośrodkowej regulacji przyjmowania pokarmów odgrywa podwzgórze. Na ośrodki pokarmowe w podwzgórze wpływają między innymi neuropeptyd Y, serotonina, katecholaminy i inne substancje. Produkcja i uwalnianie neuropeptydu Y w jądrze łukowatym są pobudzane przez grelinę, peptyd o silnym działaniu oreksygenicznym i promującym adipogenezę, a hamowane przez leptynę. Podwzgórze ma liczne połączenia między innymi z jądrem miejsca sinawego, które jest jednym z głównych źródeł projekcji noradrenergicznej w mózgowiu. Autorzy prac z ostatnich lat wskazują na liczne złożone interakcje między dopaminergiczną projekcją nigrostriatalną a wydzielaniem noradrenaliny w *locus coeruleus*, a więc także na istotną rolę zmienionej aktywności układu noradrenergicznego w przebiegu PD [27].

Biorąc pod uwagę wspomniane interakcje, wydaje się, że STN-DBS oddziałuje na szlaki podwzgorza przechodzące przez jądro niskowzgórzowe bądź przez bezpośrednią stymulację układu noradrenergicznego STN, bądź przez miejscowe działanie prądu elektrycznego na ośrodki podwzgorzowe (bezpośrednio lub też pośrednio przez włókna nerwowe biegnące do podwzgorza). Zdaniem niektórych autorów skutkuje to normalizacją zaburzonego w związku z samą PD przekazywania noradrenergicznego, co przekłada

się na zmiany w metabolizmie energetycznym [21]. Markaki i wsp. [24] postulują, że opisywany wpływ STN-DBS na podwzgórze powoduje jego czasową deregulację z następowym zwiększeniem syntezy i wydzielania greliny.

Podnoszona była również kwestia roli lokalizacji elektrody w obrębie jądra niskowzgórzowego w patofizjologii pooperacyjnego wzrostu BMI i związanej z tym stymulacji określonych sąsiadujących struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obserwowano odwrotną korelację między przyrostem masy ciała a odległością elektrody od ściany komory trzeciej — pacjenci, u których chociaż jedna elektroda była zlokalizowana przyśrodkowo w jądrze niskowzgórzowym, wybierali istotnie więcej na wadze niż ci, u których obie elektrody były zlokalizowane bocznie [22]. Stanowi to kolejny argument przemawiający za możliwym regionalnym wpływem DBS na struktury położone w bezpośrednim sąsiedztwie jądra niskowzgórzowego. Przy czym Rużička i wsp. [22] zwracają uwagę, że może to dotyczyć nie tylko struktur zaangażowanych w ośrodkową regulację równowagi energetycznej, ale także stanowiących element układu nagrody i motywacji (takich jak pęczek przyśrodkowy przodomózgowia), co może prowadzić do nadmiernego przyjmowania pokarmów. Dodatkowo nie bez znaczenia może być redukcja dobowego wydatku energetycznego przy niezmięnionej podaży energii, związana między innymi z redukcją drżenia i napięcia mięśniowego oraz polekowych dyskinez [20, 28].

Zmiany parametrów antropometrycznych po DBS kształtują się różnie, w zależności między innymi od pooperacyjnego nasilenia objawów oraz płci. Jak podają Bannier i wsp. [19] oraz Montaurier i wsp. [20], najmniejszy przyrost masy ciała obserwowano u pacjentów z najwyższą punktacją w UPDRS przed operacją, u których poprawa po leczeniu jest najwyraźniejsza. Z kolei poprawa w części III UPDRS odwrotnie koreluje z przyrostem samej tkanki tłuszczowej. Badania tych autorów wskazują również, że w początkowym okresie po operacji w przypadku kobiet dochodzi do przyrostu tkanki tłuszczowej, podczas gdy u mężczyzn dotyczy on także beztłuszczowej masy ciała, natomiast w późniejszej obserwacji stwierdzano niemal wyłącznie przyrost tkanki tłuszczowej u obu płci [19, 20].

Niezależnie od mechanizmu leżącego u podłoża omawianego zjawiska wzrost BMI i zmiana zawartości tkanki tłuszczowej nie mogą pozostać bez wpływu na profil lipidowy, tolerancję

glukozy i proces miażdżycowy naczyń, co uzasadnia celowość pogłębianych badań w tym zakresie i wskazuje na istotną rolę dietetyków w zespołach opiekujących się pacjentami z PD.

Zaburzenia autonomicznej regulacji układu sercowo-naczyniowego w chorobie Parkinsona

Kolejnym istotnym zagadnieniem, mogącym mieć związek z występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych w omawianej grupie chorych, są zaburzenia autonomicznej regulacji układu krążenia, będące jedną z często obserwowanych patologii w PD. Dysautonomia objawia się między innymi nieprawidłowym dobowym profilem ciśnienia tętniczego ze zmniejszonym lub wręcz nieobecny spadek ciśnienia tętniczego i porannym niedociśnieniem, hipotonią ortostatyczną i poposiłkową oraz zmniejszeniem zmienności rytmu serca, co stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu z przyczyn sercowych. Anomalie te były wielokrotnie opisywane w literaturze [29–32]. Badanie autorów niniejszego artykułu, przeprowadzone w grupie 89 pacjentów z PD, również potwierdziło brak nocnego spadku ciśnienia krwi w ponad połowie przypadków, przy czym u części spośród tych chorych obserwowano nawet wzrost średniego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w godzinach nocnych. Stwierdzono także istotną statystycznie zależność między tymi zaburzeniami a stadiem zaawansowania choroby [33].

Jak wiadomo, zaburzenia dobowego profilu ciśnienia tętniczego, zwłaszcza brak jego nocnego spadku, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem powikłań narządowych, takich jak zastoinowa niewydolność serca czy przewlekła choroba nerek [30]. Jednocześnie leczenie nocnego nadciśnienia jest utrudnione przez możliwość potencjalnego nasilenia objawów hipotonii ortostatycznej, która — wraz z porannym niedociśnieniem i zaburzeniami postawnymi — przyczynia się do częstych upadków, nierzadko groźnych dla zdrowia [30, 32].

Wpływ leczenia lewodopą i agonistami dopaminy

Według niektórych autorów zaburzenia regulacji układu krążenia, związane z procesami zwyrodnieniowymi w obrębie autonomicznego układu nerwowego w przebiegu samej PD, mogą być nasilane przez działanie leków dopaminergicznych [34]. W warunkach zaburzonego odruchu z baroreceptorów i współczulnej denerwacji układu krążenia rozszerzenie naczyń i zmniejszenie rzutu serca, powodowane działaniem dopaminy

pochodzącej z lewodopy, mogą skutkować nasileniem objawów hipotonii ortostatycznej, mimo że obwodowe działanie lewodopy jest obecnie w znacznym stopniu eliminowane przez jednoczesne stosowanie inhibitorów pozamózgowej dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych [30, 32, 35]. Nie stwierdzono natomiast zależności między dawką lewodopy a zmiennością rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) [35].

Wpływ głębokiej stymulacji mózgu w rejonie jądra niskowzgórzowego na sercowo-naczyniowe objawy dysautonomii

Nie ma jednoznacznego stanowiska w kwestii wpływu DBS na dysautonomię w PD. Zdaniem wielu badaczy DBS nie wpływa znacząco na omawiane wcześniej zaburzenia [36–38], choć istnieją również badania wskazujące na przeciwną tezę [39]. Na przykład Chen i wsp. [40] stwierdzili istotną poprawę regulacji autonomicznej krążenia u chorych z dobrą reakcją na leczenie neurochirurgiczne, rozumianą jako ponad 50-procentowa poprawa w UPDRS po implantacji DBS. Otwarte pozostaje zagadnienie, czy STN-DBS bezpośrednio wpływa na określone struktury zaangażowane w ośrodkową reakcję autonomiczną, jak postulują między innymi Chen i wsp. [40] Liu i wsp. [41], czy też obserwowana u niektórych chorych poprawa wynika na przykład ze zmiany stylu życia pacjentów w związku ze zmniejszeniem objawów ruchowych [42]. Podnoszona jest też kwestia korzystnego wpływu leczenia operacyjnego na objawy dysautonomii pośrednio przez redukcję dawek leków dopaminergicznych [35, 43].

Podsumowanie

Na podstawie przedstawionych doniesień z piśmiennictwa u pacjentów z PD poziom niektórych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jest niższy niż w populacji ogólnej, natomiast mogą występować nieobserwowane, powszechnie zmienne czynniki, niekorzystnie wpływające na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Biorąc pod uwagę ich znaczenie dla ogólnej chorobowości i umieralności oraz możliwy wpływ na progresję objawów choroby podstawowej, a także fakt, że mogą one być w znacznym stopniu zależne od wybranej metody leczenia, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego stanowią istotny kierunek badań, a ich ocena nie powinna być pomijana w planowaniu wielospecjalistycznej opieki nad pacjentami z PD.

PIŚMIENNICTWO

1. Kotagal V, Albin RL, Müller ML, et al. Modifiable cardiovascular risk factors and axial motor impairments in Parkinson disease. *Neurology*. 2014; 82(17): 1514–1519, doi: [10.1212/WNL.0000000000000356](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000356), indexed in Pubmed: [24682965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24682965/).
2. Rektor I, Goldemund D, Sheardová K, et al. Vascular pathology in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15(1): 24–29, doi: [10.1016/j.parkreldis.2008.02.007](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.02.007), indexed in Pubmed: [18403246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18403246/).
3. Cassani E, Cereda E, Barichella M, et al. Cardiometabolic factors and disease duration in patients with Parkinson's disease. *Nutrition*. 2013; 29(11–12): 1331–1335, doi: [10.1016/j.nut.2013.04.013](https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.04.013), indexed in Pubmed: [24035054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24035054/).
4. Cereda E, Cassani E, Barichella M, et al. Low cardiometabolic risk in Parkinson's disease is independent of nutritional status, body composition and fat distribution. *Clin Nutr*. 2012; 31(5): 699–704, doi: [10.1016/j.clnu.2012.02.004](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.02.004), indexed in Pubmed: [22402420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22402420/).
5. Guo X, Song W, Chen K, et al. The serum lipid profile of Parkinson's disease patients: a study for China. *Int J Neurosci*. 2015; 125(11): 838–844, doi: [10.3109/00207454.2014.979288](https://doi.org/10.3109/00207454.2014.979288), indexed in Pubmed: [25340257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25340257/).
6. Huang X, Chen H, Miller WC, et al. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22(3): 377–381, doi: [10.1002/mds.21290](https://doi.org/10.1002/mds.21290), indexed in Pubmed: [17177184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17177184/).
7. Wei Q, Wang H, Tian Y, et al. Reduced serum levels of triglyceride, very low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in Parkinson's disease patients. *PLoS One*. 2013; 8(9): e75743, doi: [10.1371/journal.pone.0075743](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075743), indexed in Pubmed: [24086623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24086623/).
8. Struck LK, Rodnitzky RL, Dobson JK, et al. Stroke and its modification in Parkinson's disease. *Stroke*. 1990; 21(10): 1395–1399, indexed in Pubmed: [2219202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2219202/).
9. Nataraj A, Rajput AH. Parkinson's disease, stroke, and related epidemiology. *Mov Disord*. 2005; 20(11): 1476–1480, doi: [10.1002/mds.20608](https://doi.org/10.1002/mds.20608), indexed in Pubmed: [16037918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16037918/).
10. Scigliano G, Ronchetti G, Girotti F, et al. Sympathetic modulation by levodopa reduces vascular risk factors in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15(2): 138–143, doi: [10.1016/j.parkreldis.2008.04.036](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.04.036), indexed in Pubmed: [18556236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18556236/).
11. van der Marck MA, Dicke HC, Uc EY, et al. Body mass index in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(3): 263–267, doi: [10.1016/j.parkreldis.2011.10.016](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.10.016), indexed in Pubmed: [22100523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22100523/).
12. Beyer PL, Palarino MY, Michalek D, et al. Weight change and body composition in patients with Parkinson's disease. *J Am Diet Assoc*. 1995; 95(9): 979–983, doi: [10.1016/S0002-8223\(95\)00269-3](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(95)00269-3), indexed in Pubmed: [7657912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7657912/).
13. Cheshire WP, Wszolek ZK. Body mass index is reduced early in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005; 11(1): 35–38, doi: [10.1016/j.parkreldis.2004.07.001](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.07.001), indexed in Pubmed: [15619460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15619460/).
14. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, et al. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003; 53(5): 676–679, doi: [10.1002/ana.10577](https://doi.org/10.1002/ana.10577), indexed in Pubmed: [12731005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12731005/).
15. Andersson I, Sidenvall B. Case studies of food shopping, cooking and eating habits in older women with Parkinson's disease. *J Adv Nurs*. 2001; 35(1): 69–78, indexed in Pubmed: [11442684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11442684/).
16. Markus HS, Cox M, Tomkins AM. Raised resting energy expenditure in Parkinson's disease and its relationship to muscle rigidity. *Clin Sci (Lond)*. 1992; 83(2): 199–204, indexed in Pubmed: [1327636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1327636/).
17. Kistner A, Lhommée E, Krack P. Mechanisms of body weight fluctuations in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2014; 5: 84, doi: [10.3389/fneur.2014.00084](https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00084), indexed in Pubmed: [24917848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24917848/).
18. Lorefält B, Ganowiak W, Pålhagen S, et al. Factors of importance for weight loss in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2004; 110(3): 180–187, doi: [10.1111/j.1600-0404.2004.00307.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00307.x), indexed in Pubmed: [15285776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15285776/).
19. Bannier S, Montaurier C, Derost PP, et al. Overweight after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(5): 484–488, doi: [10.1136/jnnp.2008.158576](https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.158576), indexed in Pubmed: [19060023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19060023/).
20. Montaurier C, Morio B, Bannier S, et al. Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation. *Brain*. 2007; 130(7): 1808–1818, doi: [10.1093/brain/awm113](https://doi.org/10.1093/brain/awm113), indexed in Pubmed: [17535833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17535833/).
21. Guimarães J, Moura E, Vieira-Coelho MA, et al. Weight variation before and after surgery in Parkinson's disease: a noradrenergic modulation? *Mov Disord*. 2012; 27(9): 1078–1082, doi: [10.1002/mds.25063](https://doi.org/10.1002/mds.25063), indexed in Pubmed: [22700383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22700383/).
22. Růžička F, Jech R, Nováková L, et al. Weight gain is associated with medial contact site of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2012; 7(5): e38020, doi: [10.1371/journal.pone.0038020](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038020), indexed in Pubmed: [22666437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22666437/).
23. Rieu I, Derost P, Ulla M, et al. Body weight gain and deep brain stimulation. *J Neurol Sci*. 2011; 310(1–2): 267–270, doi: [10.1016/j.jns.2011.06.055](https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.06.055), indexed in Pubmed: [21764406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21764406/).
24. Markaki E, Ellul J, Kefalopoulou Z, et al. The role of ghrelin, neuropeptide Y and leptin peptides in weight gain after deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012; 90(2): 104–112, doi: [10.1159/000335045](https://doi.org/10.1159/000335045), indexed in Pubmed: [22398667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22398667/).
25. Macia F, Perlempoine C, Coman I I. Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. *Mov Disord*. 2004; 19(2): 206–212, doi: [10.1002/mds.10630](https://doi.org/10.1002/mds.10630), indexed in Pubmed: [14978678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14978678/).
26. Tuite PJ, Maxwell RE, Ikramuddin S, et al. Weight and body mass index in Parkinson's disease patients after deep brain stimulation surgery. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005; 11(4): 247–252, doi: [10.1016/j.parkreldis.2005.01.006](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.01.006), indexed in Pubmed: [15878586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15878586/).
27. Isaias IU, Marotta G, Pezzoli G, et al. Enhanced catecholamine transporter binding in the locus coeruleus of patients with early Parkinson disease. *BMC Neurol*. 2011; 21(11): 88, doi: [10.1186/1471-2377-11-88](https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-88), indexed in Pubmed: [21777421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21777421/).
28. Barichella M, Marczevska AM, Mariani C, et al. Body weight gain rate in patients with Parkinson's disease and deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2003; 18(11): 1337–1340, doi: [10.1002/mds.10543](https://doi.org/10.1002/mds.10543), indexed in Pubmed: [14639677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14639677/).
29. Ziemssen T, Reichmann H. Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010; 289(1–2): 74–80, doi: [10.1016/j.jns.2009.08.031](https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.031), indexed in Pubmed: [19740484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19740484/).
30. Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2011; 310(1–2): 123–128, doi: [10.1016/j.jns.2011.06.047](https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.06.047), indexed in Pubmed: [21762927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21762927/).
31. Ejaz AA, Sekhon IS, Munjal S. Characteristic findings on 24-h ambulatory blood pressure monitoring in a series of patients with Parkinson's disease. *Eur J Intern Med*. 2006; 17(6): 417–420, doi: [10.1016/j.ejim.2006.02.020](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2006.02.020), indexed in Pubmed: [16962949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16962949/).
32. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol*. 2003; 2(11): 669–676, indexed in Pubmed: [14572735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14572735/).
33. Samborska J, Szuffik S, Kozirowski D. Characteristic changes in 24-hour blood pressure profile in Parkinson's disease patients. *Arch Med Sci*. 2012; 8(Suppl. 1): 127.
34. Noack C, Schroeder C, Heusser K, et al. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(8): 815–818, doi: [10.1016/j.parkreldis.2014.04.007](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.04.007), indexed in Pubmed: [24819390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24819390/).
35. Ludwig J, Remien P, Guballa C, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(7): 742–745, doi: [10.1136/jnnp.2006.103739](https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.103739), indexed in Pubmed: [17371906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17371906/).
36. Vigneri S, Guaraldi P, Calandra-Buonaura G, et al. Switching on the deep brain stimulation: effects on cardiovascular regulation and respiration. *Auton Neurosci*. 2012; 166(1–2): 81–84, doi: [10.1016/j.autneu.2011.09.002](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2011.09.002), indexed in Pubmed: [21978795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21978795/).
37. Trachani E, Constantoyannis C, Sakellaropoulos GC, et al. Heart rate variability in Parkinson's disease unaffected by deep brain stimulation. *Acta Neurol Scand*. 2012; 126(1): 56–61, doi: [10.1111/j.1600-0404.2011.1605.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.1605.x), indexed in Pubmed: [22007954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22007954/).
38. Erola T, Haapaniemi T, Heikkinen E, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation does not alter long-term heart rate variability in Parkinson's disease. *Clin Auton Res*. 2006; 16(4): 286–288, doi: [10.1007/s10286-006-0354-3](https://doi.org/10.1007/s10286-006-0354-3), indexed in Pubmed: [16791409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16791409/).
39. Stemper B, Berić A, Welsch G, et al. Deep brain stimulation improves orthostatic regulation of patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2006; 67(10): 1781–1785, doi: [10.1212/01.wnl.0000244416.30605.f1](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000244416.30605.f1), indexed in Pubmed: [17130410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130410/).
40. Chen SY, Yang C, Kuo T, et al. Association of heart rate variability with clinical outcome in Parkinsonian patients after subthalamic deep brain stimulation: a retrospective cohort study. *J Formos Med Assoc*. 2011; 110(9): 593–599, doi: [10.1016/j.jfma.2011.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jfma.2011.07.007), indexed in Pubmed: [21930070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21930070/).
41. Liu KD, Shan DE, Kuo T, et al. The effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on heart rate variability in patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013; 260(7): 1714–1723, doi: [10.1007/s00415-013-6849-7](https://doi.org/10.1007/s00415-013-6849-7), indexed in Pubmed: [23381615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23381615/).
42. Sumi K, Katayama Y, Otaka T, et al. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on the autonomic nervous system in Parkinson's disease patients assessed by spectral analyses of R-R interval variability and blood pressure variability. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012; 90(4): 248–254, doi: [10.1159/000338090](https://doi.org/10.1159/000338090), indexed in Pubmed: [22699844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699844/).
43. Borgohain R, Kandadai RM, Jabeen A, et al. Nonmotor outcomes in Parkinson's disease: is deep brain stimulation better than dopamine replacement therapy? *Ther Adv Neurol Disord*. 2012; 5(1): 23–41, doi: [10.1177/1756285611423412](https://doi.org/10.1177/1756285611423412), indexed in Pubmed: [22276074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22276074/).