

Leczenie żywieniowe w neurologii — stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów

Część II. Rola żywienia w chorobie Parkinsona

Aleksandra Karbowniczek¹, Halina Sienkiewicz-Jarosz², Anna Czernuszenko³,
Stanisław Kłęk⁴, Tomasz Sobów⁵, Jarosław Sławek^{6, 7}

¹Zakład Fizjologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

²Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

³Rehaklinik Bellikon w Szwajcarii

⁴Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Szpitala Wielospecjalistycznego im. Stanleja Dudricka w Skawinie

⁵Zakład Psychologii Lekarskiej Katedry Nauk Humanistycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁶Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁷Oddział Neurologii Szpitala św. Wojciecha, Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o. w Gdańsku

STRESZCZENIE

Choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) to schorzenie neurozwyrodnieniowe z osiowymi objawami, takimi jak bradykineza, sztywność, drżenie i zaburzenia odruchów postawnych. Prawidłowe odżywianie oraz dostosowanie diety do przyjmowanych leków ma istotne znaczenie na każdym etapie choroby. U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium PD obserwuje się chudnięcie (niekorzystny wskaźnik przebiegu choroby). Terapie w zaawansowanym okresie także wpływają na zmianę masy ciała — dochodzi do jej zwiększenia po zabiegach głębokiej stymulacji mózgu czy chudnięcia po założeniu systemu Duodopa. Metabolizm lewodopy sprzyja powstawaniu homocysteiny, co prawdopodobnie może mieć związek z powstawaniem obwodowych neuropatii, nasileniem osteoporozy (ryzyko złamań) oraz pogorszeniem funkcji poznawczych i wymaga suplementowania kwasu foliowego oraz witaminy B12 w celu ich uniknięcia. Dieta zaburza również wchłanianie lewodopy i wymaga odpowiedniego dostosowania, aby utrzymać skuteczność terapii. Od wczesnych stadiów choroby dokuczliwe są zaparcia (modyfikacja diety) oraz dysfagia z ryzykiem poważnych powikłań (zachłyśnięcie) lub po prostu nieprzewidywalnym działaniem leków doustnych.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek
Oddział Neurologii, Szpital św. Wojciecha
Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o.
al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk
e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (3): 117-130
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2018 Via Medica

Hipotonia ortostatyczna wymaga odpowiedniej podaży płynów i unikania obfitych posiłków. Wszystkie te problemy mogą znacznie pogarszać jakość życia chorego i wymagają skutecznych interwencji w celu zapobiegania powikłaniom. Rekomendacje grupy ekspertów w zakresie odżywiania mają pomóc w codziennej opiece nad chorymi z PD.

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (3): 117-130

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, niedożywienie, dystrybucja białka, dysfagia

The power of conveying the food to the mouth is at length so much impeded that the patient is obliged to consent to be fed by others. The bowels... demand stimulating medicines of very considerable power... Food is conveyed to the mouth, food is with difficulty retained in the mouth until masticated and then difficultly swallowed.

James Parkinson (1817)

Wprowadzenie

Choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) jest postępującym schorzeniem neurozwyrodnieniowym, u którego podłoża leży degeneracja komórek dopaminergicznych istoty czarnej wynikająca z odkładania się wewnątrzkomórkowych złogów α -synukleiny oraz obecności wtrętów śródcytoplazmatycznych określanych jako ciała

Lewy'ego. Te patologiczne zmiany są rozsiane nie tylko w pniu mózgu i jądrach podkorowych, ale także są obecne w splotach Meissnera i Auerbacha przewodu pokarmowego oraz w układzie autonomicznym, a w późniejszych fazach — także w układzie limbicznym i korze nowej. Ich skutkiem są objawy ruchowe (bradykineza, sztywność, drżenie, zaburzenia postawne) oraz pozaruchowe (autonomiczne: nietrzymanie moczu, zaburzenia seksualne, hipotonia, zaparcia), neuropsychiatryczne (zaburzenia poznawcze, depresja, apatia, lęk, zaburzenia snu, omamy i urojenia) oraz inne, takie jak ból, diplopia czy chudnięcie. W miarę rozwoju choroby nasilają się zaburzenia mowy, dysfagia (ze ślinotokiem), zwiększa się ryzyko upadków z ryzykiem złamań.

Nowy profil objawów przynoszą także terapie zaawansowanej postaci PD, między innymi zabiegi głębokiej stymulacji mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) czy terapie infuzyjne (Duodopa podawana dojelitowo, apomorfina — podskórnie). Również terapia lewodopą wymaga uwzględnienia zaleceń dietetycznych, ponieważ jako aminokwas konkuruje we wchłanianiu i przechodzeniu przez barierę krew–mózg z innymi aminokwasami, pochodzącymi z białka pokarmu. Problemy żywieniowe zatem zmieniają się wraz z postępem choroby oraz stosowanym leczeniem.

Powszechnie stosowane skale oceny klinicznej PD skupiają się głównie na zaburzeniach ruchowych. Skale pozaruchowe uwzględniają jedynie niektóre problemy związane z żywieniem, na przykład zaparcia, zaburzenia połykania, ślinotok. W zakresie problemów związanych z żywieniem przydatne stają się inne powszechnie stosowane skale oceny stanu odżywienia: *Subjective Global Assessment/Nutritional Risk Screening* (SGA/NRS) oraz przesiewowy kwestionariusz oceny dysfagii — *Eating Assessment Tool-10* (EAT-10).

W tej grupie chorych koniecznie należy zwrócić uwagę, czy występują dysfagia i zaburzenia odżywiania, ponieważ nasilające się objawy neurologiczne — zarówno ruchowe, jak i pozaruchowe — mogą mieć wpływ na stan odżywienia chorego. Obserwuje się je jednak w różnym stopniu i w odmiennych mechanizmach, na przykład nasilone dyskinezy pląsawicze szczytu dawki, a także apatia i depresja mogą być przyczynami chudnięcia [1]. Osiowe objawy ruchowe, czyli drżenie i sztywność mięśniowa, powodują nie tylko zwiększony wydatek energetyczny, ale też ograniczają sprawność chorego w zakresie posługiwania się sztućcami czy zdolność przy-

gotowania sobie posiłku. Inne objawy choroby, takie jak bradykineza oraz dyskinezy pląsawicze szczytu dawki, wiążą się z intensyfikacją leczenia dopaminergicznego. Mogą one powodować problemy z żuciem pokarmu oraz nadmierny wydatek energetyczny związany z dyskinezami. Jednym z późnych objawów PD jest dysfagia, która wraz z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi może prowadzić do niedoboru składników pokarmowych, a także stwarzać ryzyko zachłyśnięcia. Spośród objawów pozaruchowych mogących mieć znaczenie dla stanu odżywienia należy zwrócić przede wszystkim uwagę na pojawiające się zwykle w późniejszym okresie choroby zaburzenia układu autonomicznego, depresję i zaburzenia funkcji poznawczych.

W dalszej części niniejszego opracowania omówiono wpływ tych najważniejszych czynników na stan odżywienia oraz przedstawiono zalecenia żywieniowe dla pacjentów z PD. Rekomendacje dotyczące oceny stanu odżywienia i form żywienia u osób z chorobami neurologicznymi przedstawiono w pierwszej części wytycznych [2]. Mają one również zastosowanie w przypadku pacjentów z PD (szczególnie postępowanie związane z dysfagią).

Stan odżywienia i ryzyko niedożywienia u pacjentów z PD

Według wielu badań ryzyko niedożywienia u osób cierpiących z powodu PD jest istotnie wyższe niż w populacji ogólnej, dlatego wskazane jest monitorowanie stanu odżywienia w tej grupie chorych [3–6]. Dane szacunkowe dotyczące rozpowszechnienia niedożywienia u pacjentów z PD prawdopodobnie są zaniżone. Według niektórych autorów niedożywienie występuje u około 15% chorych [3], inni zaś wskazują, że średnie lub wysokie ryzyko niedożywienia dotyczy 24% [7]. W początkowym stadium PD zaleca się stosowanie zbilansowanej diety, odżywianie się zgodnie z piramidą żywieniową i regularne spożywanie posiłków. Mimo to nawet u połowy chorych z tym rozpoznaniem utrata masy ciała następuje już w pierwszych latach choroby [3], a pacjenci w zaawansowanym stadium choroby mają niższą masę ciała i wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) niż populacja ogólna [8, 9].

Wskazuje się na wiele czynników sprzyjających wystąpieniu niedożywienia w tej grupie pacjentów. Najważniejsze z nich to: starszy wiek zachorowania, duża dobową dawką lewodopy, niższa wyjściowa masa ciała, lęk, depresja i samotne

zamieszkiwanie [4, 5, 8]. Potencjalne przyczyny jednak wydają się znacznie szersze. Mogą to być zaburzenia nastroju (depresja, apatia), występujące już we wczesnych stadiach choroby zaburzenia węchu (hyposmia), zwiększony wydatek energetyczny związany ze sztywnością, drżeniem, a w umiarkowanej/zaawansowanej fazie choroby także nasilone dyskinezy pląsawicze szczytu dawki. Nasilone drżenie (w zaawansowanym stadium także posturalno-kinetyczne) oraz bradykineza mogą sprzyjać gorszemu odżywianiu. Podobnie w późnej fazie choroby przyczyną mogą być ograniczenie ilości spożytych pokarmów oraz ich gorsza jakość spowodowane dysfagią, ślinotokiem, wzdęciami i zaparciami [10]. Zwiększa to zapotrzebowanie kaloryczne mimo potencjalnie ograniczonej aktywności fizycznej chorego. W sytuacji utraty masy ciała wskazane wydaje się pokrycie zwiększonego wydatku energetycznego przez podaż 30–35 kcal/kg mc./dobę.

Na początku choroby objawy ruchowe zazwyczaj nie są główną przyczyną utraty masy ciała, ponieważ dość dobrze dają się kontrolować. W przeciwieństwie do na przykład pacjentów z udarem, utrata masy ciała u osób z PD dotyczy przede wszystkim tkanki tłuszczowej, mięśnie szkieletowe są zwykle zaoszczędzone, a ryzyko sarkopenii jest niewielkie [3, 11, 12]. Niedożywienie zwykle wiąże się z nasileniem choroby [3, 4], jak również ze zwiększeniem dziennej dawki lewodopy (zarówno dawki całkowitej, jak i w przeliczeniu na kilogram masy ciała), co w pewnym stopniu może być wynikiem obecności dyskinez. Nie ustalono jak dotąd prognostycznej roli utraty masy ciała w PD. Warto jednak zaznaczyć, że w innych schorzeniach, na przykład chorobie Huntingtona (HD, *Huntington's disease*), jest to czynnik niekorzystny rokowniczo. U niektórych chorych z PD znaczna utrata masy ciała nie daje się wytłumaczyć żadną wcześniej wspomnianą przyczyną.

Przyczyn niedożywienia w PD upatruje się w zaburzeniach równowagi między neurochemiczną regulacją ośrodkową (oreksyna) a sygnałami z obwodowych szlaków sytości i głodu (grelina i leptyna), skutkujących problemami z kontrolowaniem głodu, spożyciem pokarmu i zużyciem energii. Leptyna wytwarzana przez tkankę tłuszczową prowadzi do pojawienia się uczucia sytości, a tym samym wpływa na zmniejszenie przyjmowania pokarmu, podczas gdy grelina, peptyd syntetyzowany przez błonę śluzową żołądka, sprzyja wystąpieniu uczucia głodu, zwiększonej

podażi pokarmów i stymuluje wydzielanie hormonu wzrostu. Hormony głodu i sytości pozwalają kontrolować ilość spożywanego pokarmu. Zmiany masy ciała i spożycia pokarmu w chorobach neurodegeneracyjnych były przedmiotem dość licznych badań [11]. Co ciekawe, w badaniu polskich autorów chudnięcie chorych z PD korelowało z niskim stężeniem leptyny [13]. Inne koncepcje wiążą zmianę masy ciała w PD z: wydzielaniem melatoniny, wahaniami stężenia glukozy, insulinoopornością, a także z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej [10]. Prawdopodobnie za zmianę masy ciała mogą również odpowiadać dopamina i serotonina. Wykazano dodatnią korelację między dostępnością transportera serotoniny a BMI. Z kolei dopamina bierze udział w kształtowaniu zachowań żywieniowych przez wpływ na układ nagrody i motywację do przyjmowania pokarmu [14–16].

REKOMENDACJA 1.

Ocena żywieniowa u chorych z PD powinna być przeprowadzana co najmniej raz w roku i opierać się przede wszystkim na zebraniu dokładnego wywiadu pod kątem obecności czynników ryzyka niedożywienia oraz dysfagii

Do oceny stopnia niedożywienia jest wskazane stosowanie zwalidowanych narzędzi (skale SGA/NRS, EAT-10, MNA)

Zwiększony wydatek energetyczny w PD wymaga zwykłej podażi wynoszącej 30–35 kcal/kg idealnej masy ciała/dobę

Wpływ terapii na stan odżywienia

Wpływ leków przeciwparkinsonowskich na stan odżywienia można rozważać w dwóch głównych aspektach — z jednej strony leki stosowane w PD w wyniku poprawy motoryki ciała mogą pozytywnie wpływać na przyjmowanie posiłków i zmniejszać ryzyko dysfagii, z drugiej zaś niektóre działania niepożądane leków dopaminergicznych, takie jak nudności, wymioty, bóle brzucha, niestrawność, zaparcia, chudnięcie, suchość w jamie ustnej, biegunka, jadłowstręt i inne zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, mogą niekorzystnie wpływać na stan odżywienia chorych [17–19]. Działania niepożądane leków są wymieniane przez pacjentów jako przyczyna utraty masy ciała, a także zmian w smaku i zapachu żywności [20]. Na stan chorych w szczególny sposób wpływają leki spowalniające perystaltykę przewodu pokarmowego (o działaniu antycholinergicznym), na przykład pridinol czy biperiden, a także amantadyna. Prowadzą one często do uporczywych zaparć — z tego powodu ograniczają one przyjmowanie pokarmów.

Obserwacje kliniczne wskazują, że stosowanie lewodopy może być związane z pogorszeniem stanu odżywienia i ryzykiem niedożywienia. Stwierdzono, że zwiększanie dawek dobowych lewodopy wpływa na wzrost ryzyka niedożywienia w skali *Mini-Nutritional Assessment* (MNA). Podobnego związku nie obserwowano w przypadku agonistów dopaminy [21]. W badaniach z lewodopą wykazano zmniejszenie masy ciała u osób stosujących ten lek, zwłaszcza u kobiet (co może wynikać z większej dawki lewodopy/kg mc.), które występowało krótko po rozpoczęciu leczenia [22]. Nie jest do końca jasne, czy zmniejszenie masy ciała, tkanki tłuszczowej oraz BMI w tej grupie chorych wynika z samego przyjmowania lewodopy, czy też jest skutkiem większej liczby chorób współistniejących u osób w zaawansowanych stadiach PD. Wyższe dawki lewodopy są zwykle stosowane w bardziej zaawansowanych stadiach po to, by poprawić kontrolę pogarszających się objawów motorycznych. Wraz ze wzrostem dawek lewodopy zwiększa się jednak ryzyko dyskinez płasawicznych szczytu dawki, co potencjalnie może powodować utratę masy ciała [4]. Ponadto osoby z fluktuacjami i dyskinezami szczytu dawki zwykle ograniczają spożywanie posiłków, ponieważ zaburzają one wchłanianie leków i powodują nieprzewidywalne pojawianie się fluktuacji/dyskinez. W serii badań podkreślono zależność między masą ciała a dyskinezami indukowanymi przyjmowaniem lewodopy. W badaniu Sharma i wsp. [23] u pacjentów w III stadium choroby według Hoehn i Yahra, z wyłączeniem chorych z wcześniej występującymi dyskinezami, stwierdzono, że pacjenci z dyskinezami płasawiczymi stracili na wadze już przed ich wystąpieniem, a grupy osób z dyskinezami i bez nich różniły się istotnie masą ciała. W cytowanym badaniu pacjenci z dyskinezami otrzymali wyższą dawkę lewodopy na kilogram masy ciała. Wielkość dawki lewodopy na kilogram masy ciała korelowała z ryzykiem dyskinez (2,7% przy dawce < 2,88 mg/kg mc. w porównaniu z 29% przy dawce > 8,8 mg/kg mc.). Jest to zgodne z wynikami obserwacji klinicznych, że dyskinezy częściej występują u młodszych osób z małą masą ciała, szczególnie u kobiet. Nie jest do końca jasny związek przyczynowo-skutkowy między dyskinezami płasawiczymi szczytu dawki a chudnięciem.

Przedmiotem innych badań był wpływ lewodopy na metabolizm. Stwierdzono, że lewodopa i benserazyd mogą — przez wpływ na metabo-

lizm lipidów i węglowodanów — powodować zmiany w tkance mięśniowej i tłuszczowej [24], prowadząc do redukcji ich objętości. Stosowanie lewodopy może również powodować hiperhomocysteinemię [25–28]. Mechanizm niekorzystnego wpływu lewodopy na stężenie homocysteiny można zmniejszyć, stosując ją w połączeniu z witaminami z grupy B i kwasem foliowym. Pacjenci przyjmujący lewodopę wydają się potrzebować wyższych dawek tych witamin, aby utrzymać prawidłowe stężenie homocysteiny [26]. Warto zauważyć, że wielu pacjentów przyjmuje także leki przeciwbólowe, co może być również przyczyną niedoborów kwasu foliowego i cyjanokobalaminy [27]. Innymi czynnikami ryzyka zwiększonego stężenia homocysteiny niezależnymi od terapii dopaminergicznej i niedoboru witamin grupy B są starszy wiek i dłuższy czas trwania choroby [27]. Nie ustalono jednoznacznie klinicznych implikacji hiperhomocysteinemii u pacjentów z PD, przyjmuje się jednak, że wysokie stężenie homocysteiny może być związane z występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zwłaszcza choroby wieńcowej, a także depresji oraz neuropatii i otępienia [26–30]. Szczegółowe informacje na temat roli witamin grupy B i hiperhomocysteinemii w PD przedstawiono w dalszej części artykułu.

REKOMENDACJA 2.

Zaleca się obserwację działań niepożądanych leków przeciwparkinsonowskich i monitorowanie stanu odżywienia oraz ewentualną modyfikację leczenia indywidualnie u każdego chorego

Chudnięcie związane z nasilonymi dyskinezami płasawiczymi szczytu dawki powinno skłaniać do modyfikacji terapii, by zmniejszyć ich nasilenie

U chorych otrzymujących lewodopę należy zwrócić szczególną uwagę na stężenia homocysteiny, witamin z grupy B i kwasu foliowego

Żywność pacjentów leczonych zaawansowanymi metodami

U coraz większej grupy chorych z PD, zwłaszcza w późnych stadiach choroby, stosuje się zaawansowane metody terapii, takie jak DBS, podskórne podanie apomorfiny czy stosowanie dojelitowej lewodopy z karbidopą (system Duodopa). Wykazano, że DBS odpowiada za zwiększenie masy ciała u większości pacjentów leczonych tą metodą, najprawdopodobniej ze względu na zmniejszenie wydatku energetycznego związanego z powikłaniami leczenia farmakologicznego, poprawę sprawności ruchowej oraz zmianę nawyków żywieniowych [3–5, 12, 31].

Pacjenci leczeni metodą DBS wymagają monitorowania masy ciała, ponieważ jej przyrost jest spowodowany głównie przyrostem tkanki tłuszczowej, w znacznym stopniu gromadzącej się w okolicy brzucha [32]. Należy podkreślić, że podczas gdy nadwaga u pacjentów z PD leczonych farmakologicznie nie oznacza typowego ryzyka zespołu metabolicznego dla układu sercowo-naczyniowego [13], przyrost masy ciała po DBS wywołuje zaburzenia metaboliczne zwiększające ryzyko wystąpienia takiego zespołu [33].

W przypadku leczenia Duodopą natomiast częściej dochodzi do spadku masy ciała. W wieloosrodkowym badaniu zbierającym dane z 43 włoskich ośrodków, które leczyły 905 chorych w ciągu średnio $6,1 \pm 3,0$ lata, u około 15% leczonych stwierdzono chudnięcie, nawet do 10 kg od początku podjęcia tej terapii [34]. Postępowanie i zalecenia są zbliżone do standardowego leczenia lewodopą, choć większą uwagę należy poświęcić możliwości wystąpienia hiperhomocysteinemii i wtórnie do niej — neuropatii.

Neuropatia ma dwojaki charakter u leczonych Duodopą: częściej obserwuje się polineuropatię czuciową, aksonalną oraz rzadziej — choć ma większą dynamikę i nasilenie objawów — demielinizacyjną, przypominającą objawy zespołu Guillain-Barrego lub przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*). Częstość jej występowania to około 10,6% (postać przewlekła) i 2,5% (postać ostra/podostra) [34]. Patomechanizm wiąże się najpewniej z bardzo wysokim stężeniem homocysteiny po rozpoczęciu terapii ciągłym wlewem dojelitowym. Neuropatia aksonalna może wystąpić zarówno w grupie pacjentów leczonych Duodopą, jak i u stosujących terapię doustną. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują jednak, że nieprawidłowości w elektromiografii są bardziej wyrażone u pacjentów leczonych wlewami Duodopy niż u chorych przyjmujących lewodopę doustnie [33]. Co ciekawe, w grupie leczonej Duodopą stopień zaawansowania zmian neuropatycznych korelował z utratą masy ciała mierzoną od rozpoczęcia terapii i z dawką leku [35].

Nie ma jednoznacznych rekomendacji, czy od początku leczenia suplementować u tych chorych kwas foliowy, witaminy B12 i B6, ale być może taki sposób działania mógłby zapobiegać rozwojowi neuropatii w tej grupie [36]. Według wielu autorów zasadne byłoby wykonanie systematycznej, długoterminowej klinicznej oceny neuropatii

w PD z uwzględnieniem monitorowania stężenia witaminy B12, B6, homocysteiny oraz kwasu metylomalonowego (MMA) i wdrożeniem odpowiedniego postępowania: suplementacji witaminy B6, B12 lub kwasu foliowego w przypadku obniżenia stężenia witaminy B12 (< 300 ng/l), wzrostu homocysteiny lub MMA [37–40].

Dane dotyczące terapii infuzyjnej za pomocą apomorfiny i jej wpływu na stan odżywienia są ograniczone. Według nielicznych prac na małych grupach chorych podczas stosowania apomorfiny zanotowano poprawę połykania oraz zapań [41].

REKOMENDACJA 3.

Podczas terapii lewodopą, szczególnie w postaci ciągłego wlewu dojelitowego (Duodopa), zaleca się okresową ocenę stężeń homocysteiny, witamin B12 i B6 oraz kwasu foliowego, a także wykonanie badań (zarówno klinicznych, jak i elektrofizjologicznych) w kierunku występowania polineuropatii. W przypadku jej stwierdzenia zaleca się intensywną suplementację za pomocą witamin B podawanych parenteralnie oraz kwasu foliowego

Niedobory witamin i składników mineralnych

U chorych na PD należy monitorować stężenie witamin. Istotne znaczenie ma stężenie witaminy D3. Prawdopodobnie niskie stężenie witaminy D wiąże się z ryzykiem rozwoju PD. Stężenie witaminy D w surowicy chorych z PD jest niższe niż w grupie osób zdrowych [32, 42, 43]. Zawsze należy rozważyć suplementację, ponieważ wydaje się, że wpływając na aktywność czynników neurotroficznych, spowalnia ona postęp choroby. U chorych z PD częściej opisywano nadekspresję allelu b i homozygoty bb receptorów witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*), jak również polimorfizm genu VDR (BsmI) [44, 45]. Chorzy na PD wykazują mniejszą gęstość mineralną kości (BMD, *bone mineral density*), co może dodatkowo zwiększać ryzyko złamań związanych na przykład z upadkami w porównaniu z pacjentami w podobnym wieku, bez tego rozpoznania [46, 47]. W badaniu brytyjskim częstość złamań szyjki kości udowej była niemal 4-krotnie wyższa w populacji chorych z PD powyżej 60. roku życia w porównaniu z populacją ogólną [48]. Zmniejszenie gęstości kości u pacjentów z PD może być spowodowane różnymi mechanizmami [49]. Wykazano, że istnieje korelacja między gęstością kości a masą ciała i BMI, postuluje się również: udział deficytów witaminy D, stosowanie lewodopy (zwłaszcza w dużych dawkach dobowych, także przez wzrost stężenia homocysteiny oddziałujący na stężenie witaminy D), wpływ ogólnego stanu odżywienia,

w tym najczęściej niedożywienie [46]. Istotne znaczenie ma również mniejsza aktywność tych chorych, a także mniejsza ekspozycja na światło z powodu częstszego pozostawiania w domu ze względu na mniejszą mobilność, co prowadzi do zmniejszenia siły i masy mięśniowej [46].

Istotną rolę w rozwoju osteoporozy w przebiegu PD odgrywają witamina B12 i kwas foliowy. W badaniu Malochet-Guinamand i wsp. [49] dowiedziano, że odpowiednie stężenie witaminy B12 oraz kwasu foliowego może zapobiegać obniżeniu gęstości kości i rozwojowi hiperhomocysteinemii u pacjentów z PD leczonych lewodopą. U pacjentów z PD stosujących lewodopę obserwowano wzrost stężenia homocysteiny [46], który był wyraźniejszy u chorych otrzymujących wyższą dawkę lewodopy, co wynika z metylacji lewodopy przez katecholo-O-methyltransferazę (COMT, *catechol-O-methyltransferase*) [50]. Odpowiednio, jednoczesne stosowanie inhibitorów COMT (np. entakaponu) może ograniczać wzrost stężenia homocysteiny w osoczu przez zmniejszenie syntezy jej prekursora — S-adenozylhomocysteiny (SAH). Regulacja tego procesu ściśle się wiąże ze stężeniami witaminy B12 i kwasu foliowego, które są niższe u osób z PD [51, 52]. Suplementacja tych witamin powoduje obniżenie stężenia homocysteiny [53–55], dzięki czemu może zapobiegać neuropatii [56, 57] i innym powikłaniom związanym z hiperhomocysteinemią. Jak dotąd nie ma jednak dowodów klinicznych na ochronny wpływ inhibitorów COMT na rozwój neuropatii czy otępienia związanego ze stężeniem homocysteiny. Z tych powodów w PD zaleca się kontrolę gęstości kości oraz suplementację witaminą D, bifosfonianami i wapniem w celu zwiększenia BMD i redukcji złamań kości.

Rola przeciwutleniaczy, takich jak witamina C, witamina E i koenzym Q, nadal jest niejednoznaczna. Dotychczasowe badania przeprowadzono na niewielkich grupach chorych i wykazano w nich obniżone stężenia witaminy C, E i koenzymu Q u osób z PD. W przeprowadzonym w 2012 roku badaniu obejmującym 22 chorych z PD i 88 osób z grupy kontrolnej odpowiednio dobranej pod względem wieku i płci porównywano częstość niedoborów żywieniowych za pomocą funkcjonalnego testu wewnątrzkomórkowego (FIA, *functional intracellular assay*) — 34% osób z PD miało niedobór koenzymu Q10 w porównaniu z zaledwie 8,5% w grupie kontrolnej ($p = 0,0012-0,006$) [58].

REKOMENDACJA 4.

Zaleca się kontrolę stężeń witaminy D3, wapnia, witaminy B12, kwasu foliowego i homocysteiny przynajmniej raz w roku i suplementację zależnie od wartości stwierdzonych u pacjenta. W przypadku nieprawidłowych wartości i wdrożonej suplementacji częstotliwość kontroli również ustala się indywidualnie. W kontekście niedoboru witamin wskazane są również okresowa kontrola BMD oraz ocena pod kątem objawów neuropatii

Dieta z redystrybucją białka

Lewodopa jest najskuteczniejszym lekiem w leczeniu PD. Z powodu swojej struktury chemicznej konkuruje z aminokwasami zawartymi w pożywieniu, co prowadzi do zaburzeń jej wchłaniania i transportu przez barierę krew–mózg. Dlatego pacjenci powinni przyjmować leki zawierające lewodopę około 30 minut przed posiłkiem lub co najmniej 2 godziny po nim, co pozwala na uniknięcie interakcji z pokarmem [3, 59, 60]. Jednak u pacjentów z wyraźnymi fluktuacjami ruchowymi (nagle/nieprzewidywalne przejście z fazy optymalnej sprawności ruchowej z dyskinezami lub bez [stan *on*] do fazy nasilonych zaburzeń ruchowych [stan *off*]) należy zalecić, aby przyjmowanie dawek lewodopy było zgodne z reżimem diety białkowej w celu maksymalizacji wchłaniania lewodopy [61, 62].

Redystrybucja spożycia białka (ograniczenie białka w godzinach porannych i popołudniowych, a spożywanie produktów bogatobiałkowych w godzinach wieczornych) według niektórych badań zdecydowanie poprawia funkcje ruchowe i wpływa na wydłużenie czasu stanu *on* u pacjentów z PD [61]. W ciągu dnia (od rana do późnych godzin popołudniowych) całkowita ilość białka w diecie nie powinna przekroczyć 7–10 g (ok. 10% dziennego zapotrzebowania na białko). Taka modyfikacja diety proponowana jest już na początku choroby u pacjentów z rozpoznaniem PD i u wszystkich chorych w zaawansowanym stadium z obecnością fluktuacji ruchowych. Niemniej dane dotyczące diety z redystrybucją białka u chorych z PD w starszym wieku są nadal niewystarczające, dlatego potencjalne korzyści należy rozważać w kontekście stanu klinicznego (np. obecność chorób współistniejących, stan odżywienia itp.) oraz możliwości zastosowania takiej diety przez chorego w warunkach domowych. Realizując zasady redystrybucji białka, należy również pamiętać o zaleceniach dotyczących dobowego spożycia białka, które powinno zostać zwiększo-

ne u tych chorych do powyżej 1 g/kg aktualnej masy ciała (zalecenia dla zdrowej populacji to 0,8 g/kg mc.).

O ile dieta z redystrybucją białka znajduje odzwierciedlenie w badaniach, jak dotąd nie ma wystarczających danych klinicznych dotyczących roli ścisłej diety niskobiałkowej [61]. W randomizowanym badaniu klinicznym udowodniono jednak, że stosowanie doustnych preparatów o niskiej zawartości białka przeznaczonych dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek jest również wskazane i pomocne u pacjentów z PD w celu zapewnienia prawidłowej redystrybucji białka [63]. U chorych z PD obserwowano zmniejszenie fluktuacji ruchowych w ciągu dnia, przede wszystkim przez redukcję epizodów *off*. Zwykle takie preparaty dostarczają około 10% energii pochodzącej z białka przy jednoczesnym wysokim udziale energii z węglowodanów. Preparaty te we wspomnianej obserwacji klinicznej badani spożywali na śniadanie oraz w czasie obiadu, zastępowały one codzienną dietę. Należy jednak pamiętać, że pacjenci nadal powinni być aktywnie monitorowani pod względem żywieniowym, co powinno zmniejszyć ryzyko powikłań, takich jak utrata masy ciała, powstanie niedoborów pierwiastków śladowych, uczucie głodu przed porą obiadową oraz dyskinezy.

Mimo powszechnego zainteresowania stosowaniem diety bezglutenowej czy wegetariańskiej/wegańskiej nie znaleziono wystarczających dowodów na korzyści z zastosowania tego rodzaju diet u pacjentów z PD [64].

REKOMENDACJA 5.

Ze względu na ryzyko jej słabszego działania lewodopę należy podawać 30 min przed posiłkiem lub 2 godziny po nim

W przypadku fluktuacji ruchowych wskazany jest schemat diety z tak zwaną redystrybucją białka (zmniejszenie spożycia w ciągu dnia, podawanie wieczorem). Dobowe spożycie białka u wszystkich pacjentów z PD powinno zostać zwiększone do ponad 1 g/kg aktualnej masy ciała. Pacjentom należy zalecać regularne przyjmowanie posiłków w ciągu dnia

W celu prawidłowego wchłaniania leków chorzy powinni je przyjmować z dużą ilością płynu. Woda gazowana rozpieiera ścianki żołądka, przyspieszając jego opróżnianie. Lewodopa najlepiej wchłania się w kwaśnym pH, zatem najlepsza wydaje się woda gazowana z dodatkiem cytryny lub witaminy C

U chorych z fluktuacjami i dyskinezami niepoddającymi się modyfikacjom dawek leków należy wykonać test w kierunku infekcji *H. pylori* i przeprowadzić jego ewentualną eradykację

Nie zaleca się rutynowego i długotrwałego podawania (bez wyraźnych wskazań klinicznych) leków alkalizujących treść żołądkową

Na wchłanianie lewodopy może mieć wpływ infekcja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). W kilku badaniach stwierdzono zmniejszenie fluktuacji i dyskinez po przeprowadzeniu eradykacji. Dokładny patomechanizm nie jest jednak dobrze poznany. Być może infekcja *H. pylori* zmienia (alkalizuje) środowisko żołądka, co zmniejsza wchłanianie lewodopy, które jest najlepsze w kwaśnym środowisku. Jednak w badaniach farmakokinetyki lewodopy u osób z fluktuacjami i bez nich nie stwierdzono istotnych różnic [65–67].

W codziennej praktyce klinicznej wielu lekarzy rodzinnych podaje leki alkalizujące treść żołądkową. Nie jest to wskazane ze względu na ryzyko gorszego wchłaniania lewodopy.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w PD

Zaparcia

Zaparcia są najczęstszym objawem pozaruchowym wskazującym na dysfunkcję żołądkowo-jelitową u pacjentów z PD [3, 59, 60]. Wynika to głównie z neurodegeneracji — proces obejmuje układ nerwowy przewodu pokarmowego, ale może być również efektem działania niepożądanego niektórych leków stosowanych w PD (głównie leków antycholinergicznym) [68]. Ponadto zmniejszona aktywność fizyczna i ogólne upośledzenie motoryki chorego to znaczące czynniki dodatkowe [3]. Warto jednak wspomnieć, że problemy z defekacją mogą wynikać nie tylko z upośledzenia motoryki okrężnicy, ale także z powodu dyssynergii mięśni dna miednicy (nadaktywność *m. puborectalis*) [3, 60, 69].

Zaparcia dotyczą niemal 85% chorych z PD. Oprócz dyskomfortu, jaki wywołują, powodują także zmniejszenie apetytu (ryzyko niedożywienia i chudnięcia), problem z przyjmowaniem i absorpcją leków (zaleganie w żołądku, zahamowanie pasażu do jelita cienkiego, gdzie są wchłaniane), reabsorpcję toksyn oraz rozwój nieprawidłowej flory jelitowej (tzw. dysbioza), które nasilają problemy z opróżnianiem żołądka [70, 71].

W wielu badaniach potwierdzono skuteczność diety z dzienną podażą błonnika powyżej 25 g/dobę i płynów powyżej 2 l/dobę w regulacji rytmu wypróżnień [3, 68, 72]. W jednym z badań na niewielkiej grupie chorych wykazano także, że w porównaniu z placebo dzienne spożycie fermentowanego mleka zawierającego probiotyki i błonnik prebiotyczny przez 4 tygodnie spowodowało nie tylko zwiększenie efektywności wypróżnień, ale także poprawę konsystencji stolca i skutkowało

ograniczeniem stosowania środków przeczyszczających [73]. Mimo że produkt eksperymentalny użyty w tym badaniu nie jest dostępny na rynku, stosowanie probiotyków jako sposobu leczenia zaparc dla pacjentów z PD może być zalecane ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa. Należy jednak pamiętać, że dieta wysokobłonnikowa stosowana u pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi może z kolei skutkować zmniejszoną biodostępnością lewodopy i wiązać się z koniecznością modyfikacji dawek leku [3, 43].

Perystaltyka jelit poprawia się także po zabiegach DBS jądra niskowzgórzowego (DBS STN, *deep brain stimulation subthalamic nucleus*) [74].

W rekomendacjach *European Federation of Neurological Societies* (EFNS, obecnie: *European Academy of Neurology*) z 2013 roku autorzy zalecają w przypadku zaparc u chorych z PD stosowanie: zwiększonej ilości płynów i błonnika w diecie, zwiększenie aktywności fizycznej, podawanie leków (makrogol, laktuloza) oraz suplementów błonnika, takich jak *psyllium* i metyloceluloza [75].

REKOMENDACJA 6.

W celu poprawy pasażu jelitowego zaleca się głównie postępowanie dietetyczne — między innymi dietę bogatą w błonnik i zwiększone spożycie płynów. Spożycie błonnika i płynów powinno być ustalane indywidualnie. Obecnie przyjętą normą dla populacji zdrowej jest 25 g błonnika/dobę oraz około 2 l płynów/dobę

Zaleca się również stosowanie produktów fermentowanych — mleka zawierającego probiotyki i błonnika prebiotycznego

Ze względu na fakt, że przebadano niewiele opcji farmakoterapii, u pacjentów z PD należy stosować ten sam algorytm leczenia, co u pacjentów z przewlekłym zaparciem idiopatycznym

Spośród leków można zalecić stosowanie makrogolu i laktulozy. Nie powinno się stosować leków prokinetycznych, takich jak metoklopramid (ryzyko nasilenia się objawów motorycznych)

W wybranych przypadkach nadaktywności *m. puborectalis* pomocne mogą być miejscowe iniekcje toksyny botulinowej do tego mięśnia

Dysfagia

Ponad 80% pacjentów z PD rozwija objawy dysfagii [76, 77]. Dysfagia pojawia się zazwyczaj po 10–11 latach od wystąpienia pierwszych objawów ruchowych [78, 79], chociaż czasami dotyczy chorych już we wczesnej fazie choroby [78, 80]. Dla dysfagii w PD charakterystyczne jest występowanie w różnym nasileniu i konfiguracji objawów zaburzeń fazy ustnej, gardłowej i przełykowej stwierdzanych w badaniach instrumentalnych. W fazie ustnej obserwuje się: wielokrotne pompujące ruchy języka przed wyzwoleniem

odruchu połykania, przedwczesne ściekania kęsa do gardła wskutek jego niedostatecznej kontroli, dzielenie kęsa/łyka na wiele połknięć oraz zaleganie kęsa w jamie ustnej. Typowe zaburzenia w fazie gardłowej obejmują: zaleganie w dołkach nagłośniowych i zachyłkach gruszkowatych, aspiracje — występujące u 50% chorych z dysfagią, osłabienie czucia w obrębie struktur gardła oraz zmniejszoną spontaniczną częstość połykania. W fazie przełykowej stwierdza się zmniejszoną ruchomość przełyku, jego wielokrotne i/lub odcinowe skurcze [76, 81].

Statystycznie istotne czynniki ryzyka dysfagii w PD to stadium choroby w skali Hoehn i Yahra powyżej III, ubytek masy ciała w przebiegu choroby, BMI poniżej 20 kg/m², ślinienie się i otępienie [76, 82, 83]. W dostępnej metaanalizie badań na ten temat wykazano, że częstość dysfagii ustno-gardłowej określanej na podstawie subiektywnych objawów u pacjentów z PD wynosi 35%, natomiast wzrasta do 82%, gdy rozpoznanie opierało na obiektywnie stwierdzanych objawach [84, 85]. Tylko 40% pacjentów z PD jest świadomych występowania u siebie zaburzeń połykania i tylko mniej niż 10% zgłasza spontanicznie objawy dysfagii. Dysfagia może mieć istotne znaczenie w upośledzaniu przyjmowania leków drogą doustną (ryzyko zachłyśnięcia) i ich skuteczności (ryzyko pozostania w jamie ustnej, gardle, przełyku). Dane te wyraźnie pokazują, że wywiad jest zawodną metodą w rozpoznawaniu zaburzeń połykania w tej grupie chorych. Jednocześnie często w badaniach instrumentalnych stwierdza się istotne klinicznie zaburzenia czucia w obrębie struktur gardła z towarzyszącymi im niemymi aspiracjami [86, 87]. To tłumaczy, dlaczego konieczne jest badanie pacjentów z PD w kierunku dysfagii. Dysfagia wiąże się z wysokim ryzykiem zmniejszenia spożycia pokarmu i płynów, ryzykiem aspiracji i zapalenia płuc [88]. Zapalenie płuc jest najczęstszą przyczyną śmierci w PD i może mieć związek z dysfagią [89]. Badania wskazują, że dysfagia jest istotnym czynnikiem prognostycznym w PD — średni czas przeżycia od momentu wystąpienia jawnej klinicznie dysfagii szacuje się na 1–2 lat [86, 90].

Strach przed aspiracją i zadławieniem, konieczność modyfikacji żywności i uzależnienie od innych w zakresie przyjmowania pokarmu znacząco wpływają na pogorszenie jakości życia chorych i ich nastroj, a także mogą oddziaływać również na dobrostan psychiczny i funkcjonowanie społeczne pacjentów z PD [91]. Chociaż

dysfagię odnotowano u pacjentów już na etapie choroby odpowiadającym drugiemu stopniowi w skali Hoehn i Yahra, to nie wydaje się, by była ona wówczas klinicznie istotna jako przyczyna ryzyka aspiracji i niedożywienia. Dlatego zaleca się rozpoczęcie regularnych badań przesiewowych od stadium III. Jeśli jednak występują alarmowe objawy dysfagii, takie jak kaszel podczas posiłków lub po wypiciu płynów, zapalenie płuc lub subiektywne uczucie dysfagii zgłaszane przez chorego, chudnięcie, to badania przesiewowe i — jeśli to konieczne — ocenę instrumentalną dysfagii należy wykonać niezależnie od stadium choroby.

Jako pierwsze działanie zaleca się badanie przesiewowe za pomocą swoistych dla choroby kwestionariuszy przesiewowych. Do oceny połykania w PD służą dwa standaryzowane kwestionariusze: kwestionariusz dotyczący zaburzeń połykania (SDQ, *swallowing disturbance questionnaire*) i monachijski test dysfagii w chorobie Parkinsona (MDT-PD, *Munich Dysphagia Test — Parkinson's disease*). Na podstawie tych kwestionariuszy dysfagię związaną z PD stwierdza się z czułością 81% dla obu kwestionariuszy i swoistością, odpowiednio: 82% i 71%. Kwestionariusz SDQ jest prostszy i łatwiejszy do zastosowania, natomiast MDT-PD jest w stanie wykryć łagodniejsze formy zaburzeń połykania w fazie ustno-gardłowej.

Alternatywnym lub następnym krokiem powinno być wykonanie testu przesiewowego połykania. Zaleca się w tym przypadku test *Dysphagia Limit* lub obliczenie średniej objętości przełykanej jednorazowo na podstawie liczby przełknięć koniecznych do wypicia znanej objętości wody. Jako patologiczne uznaje się wartości o jednorazowej objętości przełykanej poniżej 20 ml. Stosowane w przypadku udaru mózgu zwykle testy połykania wody nie mają wartości diagnostycznej u chorych z PD [86].

W zakresie metod instrumentalnych preferuje się ocenę połykania w trakcie badania endoskopowego (FEES, *fiberoptic endoscopic examination of swallowing*), a jeśli nie jest to możliwe, wskazana jest ocena za pomocą fluoroskopii (VFSS, *videofluoroscopy swallowing study*). W ocenie połykania którąkolwiek metodą, mimo nikłych, jak dotąd, dowodów na wpływ leków na funkcję połykania, powinno się dokonać oceny funkcji połykania w stanie *off* i *on*. W razie stwierdzenia znaczących różnic możliwe jest formułowanie zaleceń dotyczących koordynacji czasu posiłków

z porami przyjmowania leków [74] (tzn. podawanie posiłków tylko w fazie *on*).

Jeżeli instrumentalna ocena dysfagii nie jest możliwa, ocenę kliniczną powinien przeprowadzić neurologoped, mimo że z powodu znacznego odsetka niemych klinicznie aspiracji może to nie być wystarczająco czuła metoda diagnostyczna.

U pacjentów z podejrzeniem dysfagii przełykowej należy wykonać manometrię przełyku.

REKOMENDACJA 7.

U wszystkich chorych z klinicznymi objawami trudności w połykaniu, niezależnie od stadium choroby, zaleca się przeprowadzenie badania przesiewowego (skale kliniczne) lub instrumentalnego

U wszystkich chorych w stadium III i wyższym w skali Hoehn i Yahra zaleca się regularne monitorowanie zaburzeń połykania

Posiłki powinno się podawać w fazie *on* (w przypadku dobrej sprawności ruchowej chorego, ale pod warunkiem niewystępowania dyskinez płasawicznych szczytu dawki), w pozycji siedzącej, powoli i w małych porcjach z dostosowaną do możliwości połykania konsystencją

U chorych z zaburzeniami połykania posiłki powinny być półpłynne; można je zagęszczać, stosując odpowiednie dostępne na rynku preparaty

Lewodopa i inne leki przeciwparkinsonowskie mają na celu poprawę funkcji motorycznych pacjentów z PD. Jednak istnieje niewiele dowodów na wpływ lewodopy na czynność połykania u pacjentów z dysfagią. Jak dotąd żadne randomizowane, kontrolowane badania nie zakończyły się potwierdzeniem wpływu leków dopaminergicznych na połykanie; dostępne są tylko: jedna metaanaliza oraz wnikliwy systematyczny przegląd literatury [92].

Niektórzy autorzy opisywali poprawę połykania związaną z leczeniem lewodopą [93, 94], w tym w jednym badaniu prospektywnym u *de novo* zdiagnozowanych pacjentów z PD, w którym porównywano 140 pacjentów z PD w pierwszym roku po zastosowaniu leczenia z 31 chorymi bez terapii dopaminergicznej [78]. Prawdopodobieństwo poprawy funkcji przełykania jest pośrednio związane ze zmniejszeniem objawów motorycznych (czas fazy przygotowawczej w jamie ustnej, praca mięśniowa klatki piersiowej, bradykinezja i sztywność języka, ruchy żuchwy). Ponadto zmniejszenie objawów ruchowych umożliwia przyjęcie kompensacyjnych pozycji, które zwiększają ochronę dróg oddechowych podczas połykania.

Rekomendacje EFNS na pierwszym miejscu wymieniają optymalizację leczenia objawów ruchowych choroby, następnie: wykonanie wideofluoroskopii, terapię logopedyczną oraz instruktaż dotyczący sposobu połykania. W sytuacjach skrajnych zaleca się czasowe założenie sondy nosowo-gardłowej lub wykonanie przezskórnej gastrostomii (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*) [75].

Istotnym problemem związanym z zaburzeniami połykania w PD są także wspomniane wcześniej trudności z połykaniem leków. Tabletki często zalegają w gardle, co powoduje, że nie są właściwie absorbowane. Problemy z połykaniem leków dotyczą 27% pacjentów z PD niezależnie od czasu trwania choroby. Najczęściej (58%) trudności sprawiają tabletki o owalnym kształcie, najrzadziej (18%) — kapsułki [95, 96]. Tylko niektóre leki w formie tabletek można rozkruszać. Dotyczy to preparatów o natychmiastowym uwalnianiu, natomiast tych o powolnym uwalnianiu nie należy miażdżyć czy kruszyć, grozi to natychmiastowym wchłonięciem się całej dobowej dawki leków (np. w przypadkach agonistów dopaminy) i wywołaniem działań niepożądanych (np. ciężkiej hipotonii).

Ocena połykania leków powinna być nieodłączną częścią instrumentalnej oceny połykania w tej grupie chorych.

Nadmierne ślinienie

Ślinienie jest zazwyczaj w PD efektem zaburzeń połykania i gromadzenia się oraz wycieku śliny z jamy ustnej. Ślinotok występuje u 10–84% chorych z PD na różnych etapach (metaanaliza 15 badań, którymi objęto 44–943 chorych). Sprzyjają mu także: akinezja języka, pochylenie sylwetki, opuszczenie żuchwy (otwarte usta) czy hipomimia [97]. Skutki nadmiernego ślinienia — poza izolacją towarzyską i wycofaniem się czy depresją — obejmują także zaburzenia w jedzeniu, mówieniu, nieprzyjemny zapach z ust oraz ryzyko aspiracji i zapalenia płuc. Leki „wysuszające” śluzówki są zwykle u chorych w PD niewskazane ze względu na działania antycholinergiczne i ryzyko zaburzeń poznawczych oraz psychotycznych. Lekiem z wyboru wydaje się miejscowo podawana do ślinianek toksyna botulinowa. Oczywiście istotna jest poprawa funkcji połykania, czyli optymalizacja terapii dopaminergicznej. Dodatkowo w diecie u tych chorych należy unikać przypraw i potraw nasilających wydzielanie śliny [71].

REKOMENDACJA 8.

Zaleca się optymalizację leczenia przeciwparkinsonowskiego w celu złagodzenia objawów ruchowych, które przyczyniają się do wystąpienia lub zaostrzenia zaburzeń połykania u chorych z PD. U pacjentów z dysfagią powinno się również dokonać oceny połykania leków

Leków o powolnym uwalnianiu nie należy kruszyć ani miażdżyć

W przypadku nadmiernego ślinienia skuteczną metodą terapii są iniekcje toksyny botulinowej do ślinianek przyusznej i podżuchwowej

Inne zaburzenia autonomiczne

Hipotonia ortostatyczna

Hipotonia ortostatyczna jest poważnym problemem w zaawansowanej PD. Wiąże się z ryzykiem nadmiernej senności, a przede wszystkim omdleń z upadkami i złamaniami kości. Jej występowanie w szczególnych sytuacjach (odwodnienie, obfity posiłek, nadmierny wysiłek fizyczny, kumulacja leków, np. hipodensyjnych, parkinsonowskich stosowanych w łagodnym przerostie prostaty czy diuretyków) często jest niedoszacowane. Pierwotną przyczyną jest neurozwyrodnienie w obszarze unerwienia współczulnego serca, choć przyczyny są wielorakie i złożone, związane między innymi z upośledzeniem uwalniania norepinefryny. Dodatkowo do spadków ciśnienia przyczyniają się leki dopaminergiczne (zarówno lewodopa — w mniejszym stopniu, jak i — bardziej — agoniści dopaminy) oraz zmniejszona aktywność fizyczna. Interwencje pozafarmakologiczne, także te związane z żywieniem, mają istotne znaczenie. Do spadków ciśnienia często dochodzi po spożyciu obfitego posiłku czy alkoholu oraz podczas przeżrania.

Do interwencji pozafarmakologicznych należą: spanie z wyżej uniesioną (30–40°) głową, spożywanie większej ilości płynów (szczególnie w godzinach rannych i przedpołudniowych, kiedy ciśnienie jest najniższe), dosalanie pokarmów, noszenie elastycznych pończoch, krzyżowanie kończyn dolnych podczas stania, ćwiczenia fizyczne. Nade wszystko powinno się unikać gwałtownego wstawania (efekt spadku ciśnienia może pojawić się nawet po 10 min) czy oddawania moczu (mężczyźni) w pozycji stojącej. W szczególnie trudnych przypadkach zaleca się doraźne (lub stałe) podawanie midodryny i/lub fludrokortyzonu doustnie [75, 98]. W Stanach Zjednoczonych jest dostępny prolek dla norepinefryny o nazwie droxidopa, zarejestrowany w leczeniu hipotonii ortostatycznej w PD.

REKOMENDACJA 9.

W przypadku hipotonii ortostatycznej choremu należy zalecić unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego, obfitych posiłków i alkoholu

Należy zweryfikować listę przyjmowanych przez chorego leków (szczególnie obniżających ciśnienie tętnicze, także stosowanych w leczeniu łagodnego przerostu prostaty).

Powinno się zwiększyć ilość soli w diecie

Zalecane jest zwiększenie aktywności fizycznej

Skuteczne leki to midodryna (choremu nie wolno się kłaść po jej przyjęciu), fludrokortyzon i droxidopa (nieodstępna w Polsce)

Depresja i inne objawy neuropsychiatryczne

Objawy neuropsychiatryczne, należące do objawów pozaruchowych PD, znacząco wpływają na jakość życia, zarówno chorych, jak i ich najbliższych. Do najważniejszych zaburzeń neuropsychiatrycznych w PD należy depresja [83, 99]. W publikacjach ocenia się rozpowszechnienie depresji w PD na 40–60% [100]. Uważa się, że w ponad połowie przypadków jest to tzw. duża depresja, a w pozostałych — dystymia, czyli tzw. mała depresja [100]. W polskich badaniach potwierdzono znaczenie depresji jako wiodącego czynnika związanego z niską jakością życia chorych z PD [101, 102].

W kontekście ryzyka niedożywienia chorzy z PD i jednoczesnym rozpoznaniem depresji najczęściej nie mają apetytu, niechętnie przyjmują posiłki i/lub spożywają posiłki mało urozmaicone. Ponadto wiele objawów dodatkowych, między innymi dolegliwości somatyczne czy zaburzenia snu, mogą potęgować ten stan i pogłębiać niedożywienie. W rezultacie depresja, podobnie jak otępienie oraz podeszły wiek, wiąże się ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością wśród chorych z PD [103].

Farmakoterapia depresji w PD powinna być wsparta psychoterapią oraz jak najszerszym programem fizjoterapii. W wielu przypadkach skuteczne leczenie zaburzeń ruchowych oraz wpływ leków dopaminergicznych wywierają efekt przeciwdepresyjny [104]. W wielu badaniach wykazano również, że zaburzenia funkcji poznawczych oraz objawy wytwórcze mogą być związane z utratą masy ciała, a jej mechanizm może być zbliżony do opisywanego w przebiegu choroby Alzheimera, gdzie dochodzi do utraty masy ciała niezależnie od zwiększonego wydatku energetycznego, zaburzeń ruchowych i stosowanego leczenia [105–107].

Dokładne omawianie zaburzeń funkcji poznawczych i ich wpływu na stan odżywienia wykracza poza ramy tego opracowania. Problem ten zostanie

przedstawiony w kolejnych wytycznych dotyczących żywienia w chorobie Alzheimera i innych zespołach otępiennych.

REKOMENDACJA 10.

W przypadku zaburzeń w odżywianiu i chudnięcia zaleca się dokładne zebranie wywiadu, wykonanie badań za pomocą odpowiednich skal (np. *Beck's Inventory*) i konsultację psychiatryczną w celu zdiagnozowania depresji jako potencjalnej przyczyny

Leczenie depresji oraz apatii może także skutkować poprawą w odżywianiu chorego. To samo dotyczy zaburzeń psychotycznych i ewentualnych urojeń związanych z przyjmowaniem posiłków czy leków (np. podejrzenie trucja)

PIŚMIENNICTWO

- Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord.* 2014; 29(2): 195–202, doi: [10.1002/mds.25664](https://doi.org/10.1002/mds.25664), indexed in Pubmed: [24123307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123307/).
- Kłęk S, Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, et al. Leczenie żywieniowe w neurologii – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów. Część I. Zasady ustalania wskazań do leczenia żywieniowego. *Pol Przegl Neurol.* 2017; 14(3): 106–119.
- Barichella M, Cereda E, Pezzoli G. Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(13): 1881–1892, doi: [10.1002/mds.22705](https://doi.org/10.1002/mds.22705), indexed in Pubmed: [19691125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19691125/).
- Sharma JC, Vassallo M. Prognostic significance of weight changes in Parkinson's disease: the Park-weight phenotype. *Neurodegener Dis Manag.* 2014; 4(4): 309–316, doi: [10.2217/nmt.14.25](https://doi.org/10.2217/nmt.14.25), indexed in Pubmed: [25313987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25313987/).
- 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/).
- Sergi G, De Rui M, Coin A, et al. Weight loss and Alzheimer's disease: temporal and aetiologic connections. *Proc Nutr Soc.* 2013; 72(1): 160–165, doi: [10.1017/S0029665112002753](https://doi.org/10.1017/S0029665112002753), indexed in Pubmed: [23110988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23110988/).
- Sheard JM, Ash S, Mellick GD, et al. Malnutrition in a sample of community-dwelling people with Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013; 8(1): e53290, doi: [10.1371/journal.pone.0053290](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053290), indexed in Pubmed: [23326408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23326408/).
- Bachmann CG, Zapf A, Brunner E, et al. Dopaminergic treatment is associated with decreased body weight in patients with Parkinson's disease and dyskinesias. *Eur J Neurol.* 2009; 16(8): 895–901, doi: [10.1111/j.1468-1331.2009.02617.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02617.x), indexed in Pubmed: [19374662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19374662/).
- 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/).
- De PaF, Tur C, Revesz T, et al. Association of autonomic dysfunction with disease progression and survival in Parkinson disease. Metabolic hormones, dopamine circuits, and feeding. *Front Neuroendocrinol.* 2010; 31(1): 104–112, doi: [10.1016/j.yfrne.2009.10.004](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.10.004), indexed in Pubmed: [19836414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19836414/).
- Aziz NA, van der Marck MA, Pijl H, et al. Weight loss in neurodegenerative disorders. *J Neurol.* 2008; 255(12): 1872–1880, doi: [10.1007/s00415-009-0062-8](https://doi.org/10.1007/s00415-009-0062-8), indexed in Pubmed: [19165531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165531/).
- Fischer U, Michałowska M, Baranowska B, et al. Leptin and ghrelin concentrations and weight loss in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2010; 121(4): 230–236, doi: [10.1111/j.1600-0404.2009.01185.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01185.x), indexed in Pubmed: [20028343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20028343/).
- 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/).
- Barichella M, Pinelli G, Iorio L, et al. Sarcopenia and dynapenia in patients with parkinsonism. *J Am Med Dir Assoc.* 2016; 17(7): 640–646, doi: [10.1016/j.jamda.2016.03.016](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.03.016), indexed in Pubmed: [27143236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143236/).

15. Palmiter RD. Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends Neurosci.* 2007; 30(8): 375–381, doi: [10.1016/j.tins.2007.06.004](https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.004), indexed in Pubmed: [17604133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17604133/).
16. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci.* 2011; 15(1): 37–46, doi: [10.1016/j.tics.2010.11.001](https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.001), indexed in Pubmed: [21109477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109477/).
17. Grosset DG, Macphee GJA, Nairn M, et al. Guideline Development Group. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: summary of SIGN guidelines. *BMJ.* 2010; 340: b5614, indexed in Pubmed: [20068048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20068048/).
18. Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M. *European handbook of neurological management.* Wiley-Blackwell 2011.
19. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006; 66(7): 983–995, doi: [10.1212/01.wnl.0000215250.82576.87](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000215250.82576.87), indexed in Pubmed: [16606909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16606909/).
20. 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/).
21. Laudisio A, Vetrano DL, Meloni E, et al. Dopaminergic agents and nutritional status in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014; 29(12): 1543–1547, doi: [10.1002/mds.25991](https://doi.org/10.1002/mds.25991), indexed in Pubmed: [25214286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25214286/).
22. Pålhagen S, Lorefält B, Carlsson M, et al. Does L-dopa treatment contribute to reduction in body weight in elderly patients with Parkinson's disease? *Acta Neurol Scand.* 2005; 111(1): 12–20, doi: [10.1111/j.1600-0404.2004.00364.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00364.x), indexed in Pubmed: [15595933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15595933/).
23. Sharma JC, Macnamara L, Hasoon M, et al. Cascade of levodopa dose and weight-related dyskinesia in Parkinson's disease (LD-WD-PD cascade). *Parkinsonism Relat Disord.* 2006; 12(8): 499–505, doi: [10.1016/j.parkreldis.2006.07.002](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.07.002), indexed in Pubmed: [16935018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16935018/).
24. Adams F, Boschmann M, Lobsien E, et al. Influences of levodopa on adipose tissue and skeletal muscle metabolism in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64(9): 863–870, doi: [10.1007/s00228-008-0532-4](https://doi.org/10.1007/s00228-008-0532-4), indexed in Pubmed: [18665357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18665357/).
25. Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, et al. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. *Neurology.* 2003; 60(7): 1125–1129, indexed in Pubmed: [12682318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682318/).
26. Rogers JD, Sanchez-Saffon A, Frol AB, et al. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. *Arch Neurol.* 2003; 60(1): 59–64, indexed in Pubmed: [12533089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12533089/).
27. Siniscalchi A, Mancuso F, Gallelli L, et al. Increase in plasma homocysteine levels induced by drug treatments in neurologic patients. *Pharmacol Res.* 2005; 52(5): 367–375, doi: [10.1016/j.phrs.2005.05.013](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.05.013), indexed in Pubmed: [16039138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16039138/).
28. Zoccolella S, Iliceto G, deMari M, et al. Management of L-Dopa related hyperhomocysteinemia: catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors or B vitamins? Results from a review. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45(12): 1607–1613, doi: [10.1515/CCLM.2007.337](https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.337), indexed in Pubmed: [17963454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17963454/).
29. Stawek J, Roszmann A, Robowski P, et al. The impact of MRI white matter hyperintensities on dementia in Parkinson's disease in relation to the homocysteine level and other vascular risk factors. *Neurodegener Dis.* 2013; 12(1): 1–12, doi: [10.1159/000338610](https://doi.org/10.1159/000338610), indexed in Pubmed: [22831964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22831964/).
30. Szadejko K, Szabat K, Ludwichowska A, et al. [Homocysteine and its role in pathogenesis of Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders]. *Przegl Lek.* 2013; 70(7): 443–447, indexed in Pubmed: [24167945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24167945/).
31. Aiello M, Eleopra R, Rumiati RI. Body weight and food intake in Parkinson's disease. A review of the association to non-motor symptoms. *Appetite.* 2015; 84: 204–211, doi: [10.1016/j.appet.2014.10.011](https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.10.011), indexed in Pubmed: [25453591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453591/).
32. 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/).
33. Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology.* 2011; 77(22): 1947–1950, doi: [10.1212/WNL.0b013e31823a0ee4](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823a0ee4), indexed in Pubmed: [22049200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22049200/).
34. Sensi M, Cossu G, Mancini F, et al. Italian Levodopa Carbidopa Intestinal Gel Working Group. Which patients discontinue? Issues on Levodopa/carbidopa intestinal gel treatment: Italian multicentre survey of 905 patients with long-term follow-up. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 38: 90–92, doi: [10.1016/j.parkreldis.2017.02.020](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.020), indexed in Pubmed: [28238650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28238650/).
35. Jugel C, Ehlen F, Taskin B, et al. Neuropathy in Parkinson's disease patients with intestinal levodopa infusion versus oral drugs. *PLoS One.* 2013; 8(6): e66639, doi: [10.1371/journal.pone.0066639](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066639), indexed in Pubmed: [23818953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23818953/).
36. Szadejko K, Dziewiatowski K, Szabat K, et al. Polyneuropathy in levodopa-treated Parkinson's patients. *J Neurol Sci.* 2016; 371: 36–41, doi: [10.1016/j.jns.2016.09.061](https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.09.061), indexed in Pubmed: [27871444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871444/).
37. Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology.* 2011; 77(22): 1947–1950, doi: [10.1212/WNL.0b013e31823a0ee4](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823a0ee4), indexed in Pubmed: [22049200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22049200/).
38. Teodoro T, Pires D, Rosa MM, et al. Has „levodopa-induced neuropathy” been reported in Parkinson's disease clinical trials? *Mov Disord.* 2011; 26(10): 1966–1967, doi: [10.1002/mds.23760](https://doi.org/10.1002/mds.23760), indexed in Pubmed: [21567458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21567458/).
39. Montastruc JL, Danton AC, Durrieu G, et al. French Association of Regional, Pharmacovigilance Centres. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease: a pharmacological and pharmacovigilance point of view. *Mov Disord.* 2010; 25(5): 660–661, doi: [10.1002/mds.22878](https://doi.org/10.1002/mds.22878), indexed in Pubmed: [20213824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20213824/).
40. Toth C, Breithaupt K, Ge S, et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2010; 68(1): 28–36, doi: [10.1002/ana.22021](https://doi.org/10.1002/ana.22021), indexed in Pubmed: [20582991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20582991/).
41. Mundt-Petersen U, Odin P. Infusional Therapies, Continuous Dopaminergic Stimulation, and Nonmotor Symptoms. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 134: 1019–1044, doi: [10.1016/bs.irn.2017.05.036](https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.036), indexed in Pubmed: [28805563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28805563/).
42. Rimmelzwaan LM, van Schoor NM, Lips P, et al. Systematic Review of the Relationship between Vitamin D and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2016; 6(1): 29–37, doi: [10.3233/JPD-150615](https://doi.org/10.3233/JPD-150615), indexed in Pubmed: [26756741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26756741/).
43. Barichella M, Cereda E, Cassani E, et al. Dietary habits and neurological features of Parkinson's disease patients: Implications for practice. *Clin Nutr.* 2017; 36(4): 1054–1061, doi: [10.1016/j.clnu.2016.06.020](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.020), indexed in Pubmed: [27406858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27406858/).
44. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97(5): 1004–1013, doi: [10.3945/ajcn.112.051664](https://doi.org/10.3945/ajcn.112.051664), indexed in Pubmed: [23485413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485413/).
45. Sleeman I, Aspray T, Lawson R, et al. The role of vitamin D in disease progression in early Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7(4): 669–675, doi: [10.3233/JPD-171122](https://doi.org/10.3233/JPD-171122), indexed in Pubmed: [28984616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28984616/).
46. van den Bos F, Speelman AD, Samson M, et al. Parkinson's disease and osteoporosis. *Age Ageing.* 2013; 42(2): 156–162, doi: [10.1093/ageing/afs161](https://doi.org/10.1093/ageing/afs161), indexed in Pubmed: [23132148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23132148/).
47. Wood B, Walker R. Osteoporosis in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20(12): 1636–1640, doi: [10.1002/mds.20643](https://doi.org/10.1002/mds.20643), indexed in Pubmed: [16108011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16108011/).
48. Walker RW, Chaplin A, Hancock RL, et al. Hip fractures in people with idiopathic Parkinson's disease: incidence and outcomes. *Mov Disord.* 2013; 28(3): 334–340, doi: [10.1002/mds.25297](https://doi.org/10.1002/mds.25297), indexed in Pubmed: [23389925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23389925/).
49. Malochet-Guinamand S, Durif F, Thomas T. Parkinson's disease: a risk factor for osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2015; 82(6): 406–410, doi: [10.1016/j.jbspin.2015.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.03.009), indexed in Pubmed: [26453100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26453100/).
50. Zesiewicz TA, Wecker L, Sullivan KL, et al. The controversy concerning plasma homocysteine in Parkinson disease patients treated with levodopa alone or with entacapone: effects of vitamin status. *Clin Neuropharmacol.* 2006; 29(3): 106–111, doi: [10.1097/01.WNF.0000220817.94102.95](https://doi.org/10.1097/01.WNF.0000220817.94102.95), indexed in Pubmed: [16772808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16772808/).
51. Zoccolella S, Lamberti P, Armenise E, et al. Plasma homocysteine levels in Parkinson's disease: role of antiparkinsonian medications. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11(2): 131–133, doi: [10.1016/j.parkreldis.2004.07.008](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.07.008), indexed in Pubmed: [15734674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15734674/).
52. Triantafyllou NI, Kararizou E, Angelopoulos E, et al. The influence of levodopa and the COMT inhibitor on serum vitamin B12 and folate levels in Parkinson's disease patients. *Eur Neurol.* 2007; 58(2): 96–99, doi: [10.1159/000103644](https://doi.org/10.1159/000103644), indexed in Pubmed: [17565222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17565222/).
53. Hu XW, Qin SM, Li D, et al. Elevated homocysteine levels in levodopa-treated idiopathic Parkinson's disease: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2013; 128(2): 73–82, doi: [10.1111/ane.12106](https://doi.org/10.1111/ane.12106), indexed in Pubmed: [23432663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432663/).
54. Lamberti P, Zoccolella S, Armenise E, et al. Hyperhomocysteinemia in L-dopa treated Parkinson's disease patients: effect of cobalamin and folate administration. *Eur J Neurol.* 2005; 12(5): 365–368, doi: [10.1111/j.1468-1331.2004.00973.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00973.x), indexed in Pubmed: [15804266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15804266/).

55. Postuma RB, Espay AJ, Zadikoff C, et al. Vitamins and entacapone in levodopa-induced hyperhomocysteinemia: a randomized controlled study. *Neurology*. 2006; 66(12): 1941–1943, doi: [10.1212/01.wnl.0000219815.83681.f7](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219815.83681.f7), indexed in Pubmed: 16801668.
56. Ceravolo R, Cossu G, Bandettini di Poggio M, et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: evidence from a multicenter study. *Mov Disord*. 2013; 28(10): 1391–1397, doi: [10.1002/mds.25585](https://doi.org/10.1002/mds.25585), indexed in Pubmed: 23836370.
57. Mari F, Matei M, Ceravolo MG, et al. Predictive value of clinical indices in detecting aspiration in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63(4): 456–460, indexed in Pubmed: 9343123.
58. Mischley LK, Allen J, Bradley R. Coenzyme Q10 deficiency in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2012; 318(1-2): 72–75, doi: [10.1016/j.jns.2012.03.023](https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.03.023), indexed in Pubmed: 22542608.
59. Soloro C, Rezzani C, Trabucco E, et al. Prevalence of patient-reported dysphagia in multiple sclerosis patients: an Italian multicenter study (using the DY MUS questionnaire). *J Neurol Sci*. 2013; 331(1-2): 94–97, doi: [10.1016/j.jns.2013.05.020](https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.020), indexed in Pubmed: 23747002.
60. Rossi M, Merello M, Perez-Lloret S. Management of constipation in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16(4): 547–557, doi: [10.1517/14656566.2015.997211](https://doi.org/10.1517/14656566.2015.997211), indexed in Pubmed: 25539892.
61. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, et al. Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a systematic review. *Mov Disord*. 2010; 25(13): 2021–2034, doi: [10.1002/mds.23226](https://doi.org/10.1002/mds.23226), indexed in Pubmed: 20669318.
62. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*. 2001; 56(11 Suppl 5): S1–S88, indexed in Pubmed: 11402154.
63. Barichella M, Marczevska A, De Notaris R, et al. Special low-protein foods ameliorate postprandial off in patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21(10): 1682–1687, doi: [10.1002/mds.21003](https://doi.org/10.1002/mds.21003), indexed in Pubmed: 16773618.
64. Baroni L, Bonetto C, Tesson F, et al. Pilot dietary study with normoprotein protein-redistributed plant-food diet and motor performance in patients with Parkinson's disease. *Nutr Neurosci*. 2011; 14(1): 1–9, doi: [10.1179/174313211X12966635733231](https://doi.org/10.1179/174313211X12966635733231), indexed in Pubmed: 21535916.
65. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L, et al. Helicobacter pylori eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology*. 2006; 66(12): 1824–1829, doi: [10.1212/01.wnl.0000221672.01272.ba](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000221672.01272.ba), indexed in Pubmed: 16801644.
66. Liu H, Su W, Li S, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection might improve clinical status of patients with Parkinson's disease, especially on bradykinesia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017; 160: 101–104, doi: [10.1016/j.clineuro.2017.07.003](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.07.003), indexed in Pubmed: 28704778.
67. Narożarska E, Bialecka M, Adamiak-Giera U, et al. Pharmacokinetics of levodopa in patients with Parkinson disease and motor fluctuations depending on the presence of Helicobacter pylori infection. *Clin Neuropharmacol*. 2014; 37(4): 96–99, doi: [10.1097/WNF.0000000000000037](https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000037), indexed in Pubmed: 24992088.
68. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2015; 14(6): 625–639, doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)00007-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00007-1), indexed in Pubmed: 25987282.
69. Hanson B. A review of diet standardization and bolus rheology in the management of dysphagia. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 24(3): 183–190, doi: [10.1097/MOO.0000000000000251](https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000251), indexed in Pubmed: 26900822.
70. Mischley LK. Nutrition and nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017; 134: 1143–1161, doi: [10.1016/bs.irm.2017.04.013](https://doi.org/10.1016/bs.irm.2017.04.013), indexed in Pubmed: 28805567.
71. Slawek J, Madaliński M. Botulinum toxin therapy for nonmotor aspects of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017; 134: 1111–1142, doi: [10.1016/bs.irm.2017.04.012](https://doi.org/10.1016/bs.irm.2017.04.012), indexed in Pubmed: 28805566.
72. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013; 144(1): 218–238, doi: [10.1053/j.gastro.2012.10.028](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.028), indexed in Pubmed: 23261065.
73. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: an RCT. *Neurology*. 2016; 87(12): 1274–1280, doi: [10.1212/WNL.00000000000003127](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003127), indexed in Pubmed: 27543643.
74. Krygowska-Wajs A, Furgala A, Gorecka-Mazur A, et al. The effect of subthalamic deep brain stimulation on gastric motility in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 26: 35–40, doi: [10.1016/j.parkreldis.2016.02.010](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.010), indexed in Pubmed: 26952698.
75. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013; 20(1): 5–15, doi: [10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x), indexed in Pubmed: 23279439.
76. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*. 2016; 31(1): 24–32, doi: [10.1007/s00455-015-9671-9](https://doi.org/10.1007/s00455-015-9671-9), indexed in Pubmed: 26590572.
77. Takizawa C, Gemmell E, Kenworthy J, et al. Systematic review of the prevalence of oropharyngeal dysphagia in stroke, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, head injury, and pneumonia. *Dysphagia*. 2016; 31(3): 434–441, doi: [10.1007/s00455-015-9671-9](https://doi.org/10.1007/s00455-015-9671-9), indexed in Pubmed: 26590572.
78. Müller B, Assmus J, Larsen JP, et al. ParkWest study group. Autonomic symptoms and dopaminergic treatment in de novo Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2013; 127(4): 290–294, doi: [10.1111/ane.12010](https://doi.org/10.1111/ane.12010), indexed in Pubmed: 22998158.
79. Dziejewski R, Beck AM, Clave P, et al. Recognizing the importance of dysphagia: stumbling blocks and stepping Q7 stones in the twenty-first century. *Dysphagia*. 2017; 32(1): 78–82, doi: [10.1007/s00455-016-9746-2](https://doi.org/10.1007/s00455-016-9746-2), indexed in Pubmed: 27571768.
80. Miller N, Noble E, Jones D, et al. Hard to swallow: dysphagia in Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2006; 35(6): 614–618, doi: [10.1093/ageing/af1105](https://doi.org/10.1093/ageing/af1105), indexed in Pubmed: 17047007.
81. Dziejewski R, Glahn J, Helfer C, et al. Flexible endoscopic evaluation of swallowing (FEES) for neurogenic dysphagia: training curriculum of the German Society of Neurology and the German stroke society. *BMC Med Educ*. 2016; 16: 70, doi: [10.1186/s12909-016-0587-3](https://doi.org/10.1186/s12909-016-0587-3), indexed in Pubmed: 26911194.
82. Lam K, Lam FK, Lau KK, et al. Simple clinical tests may predict severe oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22(5): 640–644, doi: [10.1002/mds.21362](https://doi.org/10.1002/mds.21362), indexed in Pubmed: 17266075.
83. Cereda E, Cilia R, Klersy C, et al. Swallowing disturbances in Parkinson's disease: A multivariate analysis of contributing factors. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2014; 20(12): 1382–1387, doi: [10.1016/j.parkreldis.2014.09.031](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.09.031).
84. Kalf JG, de Swart BJM, Bloem BR, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(4): 311–315, doi: [10.1016/j.parkreldis.2011.11.006](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.11.006), indexed in Pubmed: 22137459.
85. Hoffmann S, Malzahn U, Harms H, et al. Berlin Stroke Register and the Stroke Register of Northwest Germany. Development of a clinical score (A2DS2) to predict pneumonia in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012; 43(10): 2617–2623, doi: [10.1161/STROKEAHA.112.653055](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.653055), indexed in Pubmed: 22798325.
86. Rodrigues B, Nóbrega AC, Sampaio M, et al. Silent saliva aspiration in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26(1): 138–141, doi: [10.1002/mds.23301](https://doi.org/10.1002/mds.23301), indexed in Pubmed: 21322025.
87. Martino R, Foley N, Bhogal S, et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*. 2005; 36(12): 2756–2763, doi: [10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb), indexed in Pubmed: 16269630.
88. Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, et al. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010; 8(4): 294–315, doi: [10.1016/j.amjopharm.2010.08.002](https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.08.002), indexed in Pubmed: 20869620.
89. Lethbridge L, Johnston GM, Turnbull G. Co-morbidities of persons dying of Parkinson's disease. *Prog Palliat Care*. 2013; 21(3): 140–145, doi: [10.1179/1743291X12Y.00000000037](https://doi.org/10.1179/1743291X12Y.00000000037), indexed in Pubmed: 23843685.
90. Müller J, Wenning GK, Verny M, et al. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol*. 2001; 58(2): 259–264, indexed in Pubmed: 11176964.
91. Manor Y, Balas M, Giladi N, et al. Anxiety, depression and swallowing disorders in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15(6): 453–456, doi: [10.1016/j.parkreldis.2008.11.005](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.11.005), indexed in Pubmed: 19071054.
92. Baijens LWJ, Speyer R. Effects of therapy for dysphagia in Parkinson's disease: systematic review. *Dysphagia*. 2009; 24(1): 91–102, doi: [10.1007/s00455-008-9180-1](https://doi.org/10.1007/s00455-008-9180-1), indexed in Pubmed: 18931877.
93. Monte FS, da Silva-Júnior FP, Braga-Neto P, et al. Swallowing abnormalities and dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20(4): 457–462, doi: [10.1002/mds.20342](https://doi.org/10.1002/mds.20342), indexed in Pubmed: 15625689.
94. Vardi J, Oberman Z, Rabey I, et al. Weight loss in patients treated long-term with levodopa. *Metabolic aspects*. *J Neurol Sci*. 1976; 30(1): 33–40, indexed in Pubmed: 824407.
95. Pflug C, Bihler M, Emich K, et al. Critical dysphagia is common in Parkinson disease and occurs even in early stages: a prospective cohort study. *Dysphagia*. 2018; 33(1): 41–50, doi: [10.1007/s00455-017-9831-1](https://doi.org/10.1007/s00455-017-9831-1), indexed in Pubmed: 28828545.

96. Calcagno P, Ruoppolo G, Grasso MG, et al. Dysphagia in multiple sclerosis — prevalence and prognostic factors. *Acta Neurol Scand.* 2002; 105(1): 40–43, indexed in Pubmed: [11903107](#).
97. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20(11): 1109–1118, doi: [10.1016/j.parkreldis.2014.08.013](#), indexed in Pubmed: [25200111](#).
98. Jost WH. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: cardiovascular symptoms, thermoregulation, and urogenital symptoms. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 134: 771–785, doi: [10.1016/bs.irm.2017.04.003](#), indexed in Pubmed: [28805582](#).
99. Karlsen KH, Tandberg E, Arslan D, et al. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 69(5): 584–589, indexed in Pubmed: [11032608](#).
100. Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, et al. Depression and Parkinson's disease. *J Neurol.* 2004; 251(Suppl 6): VI/24–VI/27, indexed in Pubmed: [15675721](#).
101. Stawek J, Derejko M, Lass P. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease — a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11(7): 465–468, doi: [10.1016/j.parkreldis.2005.04.006](#), indexed in Pubmed: [16154794](#).
102. Zach M, Friedman A, Stawek J, et al. Quality of life in Polish patients with long-lasting Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004; 19(6): 667–672, doi: [10.1002/mds.10698](#), indexed in Pubmed: [15197705](#).
103. Mackay LE, Morgan AS, Bernstein BA. Factors affecting oral feeding with severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 1999; 14(5): 435–447, indexed in Pubmed: [10653939](#).
104. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013; 20(1): 16–34, doi: [10.1111/ene.12022](#), indexed in Pubmed: [23279440](#).
105. Chiu PY, Tsai CT, Chen PK, et al. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease dementia are more similar to Alzheimer's disease than dementia with Lewy bodies: a case-control study. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153989, doi: [10.1371/journal.pone.0153989](#), indexed in Pubmed: [27101140](#).
106. 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](#), indexed in Pubmed: [15285776](#).
107. Poehlman ET, Dvorak RV. Energy expenditure, energy intake, and weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(2): 650S–655S, doi: [10.1093/ajcn/71.2.650s](#), indexed in Pubmed: [10681274](#).