

Agnieszka Gorzkowska

Received: 01.12.2017

Accepted: 19.12.2017

Published: 29.12.2017

## Żywnienie w chorobie Parkinsona

### Nutrition in Parkinson's disease

Katedra Neurologii, Klinika Neurorehabilitacji Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Katowice, Polska

Adres do korespondencji: Agnieszka Gorzkowska, Oddział Neurologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel.: +48 32 789 45 56, e-mail: a\_gorzkowska@wp.pl

#### Streszczenie

Choroba Parkinsona to przewlekła choroba neurodegeneracyjna o bogatej symptomatologii ruchowej i pozaruchowej. Wśród czynników wpływających na ryzyko wystąpienia choroby i na jej przebieg ważne miejsce zajmują składniki codziennej diety. Jest wysoce prawdopodobne, że niewłaściwe żywienie promuje procesy neurodegeneracyjne. Odpowiedni sposób odżywiania to potencjalny element terapii i czynnik neuroprotektoryjny, spowalniający postęp choroby. Pod wpływem diety zmieniać się może skuteczność leczenia farmakologicznego. Pacjenci z chorobą Parkinsona mają specyficzne potrzeby żywieniowe związane z problemami pozaruchowymi, żywienie jest również istotne w kontekście barier w przyjmowaniu pokarmu stwarzanych przez chorobę. Dieta chorego powinna zapewniać utrzymanie prawidłowej masy ciała, zaspokajając zapotrzebowanie na białka, tłuszcze, węglowodany, błonnik, witaminy i składniki mineralne zgodnie z aktualnymi normami, wspomagać działanie leków i terapię dominujących objawów, a w świetle badań naukowych – wiązać się z wolniejszym lub łagodniejszym przebiegiem choroby. Najwięcej oczekiwań spełnia obecnie dieta śródziemnomorska, należy jednak podkreślić, że żywienie każdej osoby z chorobą Parkinsona wymaga indywidualnego podejścia: uwzględnienia etapu i obrazu choroby oraz schorzeń współistniejących. Brak w pełni skutecznego postępowania w tym względzie przejawia się w wysokich wskaźnikach niedożywienia w analizowanej populacji chorych. W artykule przedstawiono aktualne spojrzenie na problemy związane z żywieniem oraz możliwości wykorzystania zaleceń dietetycznych w optymalizacji prowadzenia pacjenta z chorobą Parkinsona.

**Słowa kluczowe:** choroba Parkinsona, dieta, leczenie

#### Abstract

Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative disorder with extensive motor and non-motor symptoms. Several specific dietary components have emerged as being of potential importance in the occurrence and course of Parkinson's disease. Inappropriate nutrition is likely to aggravate neurodegenerative processes. Conversely, a proper diet can be an element of therapy and a potential neuroprotective factor that slows down the progression of the disease. Even the effectiveness of pharmacological treatment in Parkinson's disease may be affected by dietary habits. Parkinson's disease patients have also specific nutritional needs related to non-motor problems resulting from changes occurring in the course of the disease. Adequate nutrition needs also to be considered in the context of barriers posed by the disease in food intake. A proper diet in Parkinson's disease should ensure the maintenance of normal body weight, meet the demand for proteins, fats, carbohydrates, fibre, vitamins and minerals in accordance with the current standards, aid the effective action of drugs and therapy of the prevalent symptoms, and thus, in the light of current scientific research, facilitate a slower or milder course of the disease. Currently, the Mediterranean diet meets the most expectations in this case. However, it should be emphasized that the nutrition of each Parkinson's disease patient requires a fully individual approach, taking into consideration the stage and the picture of the disease and comorbidities. A lack of fully effective management concerning dietary pattern is reflected by high rates of malnutrition in this population of patients. The article presents the current views on the dietary problems associated with Parkinson's disease and the potential for using nutritional guidance to optimise the treatment of Parkinson's disease patients.

**Keywords:** Parkinson's disease, diet, treatment

## WPROWADZENIE

**C**horoba Parkinsona (chP) jest jednym z najczęstszych schorzeń neurodegeneracyjnych i najczęstszą postacią zespołu parkinsonowskiego. Typowymi objawami chP są: bradykineza, czyli spowolnienie ruchowe, drżenie spoczynkowe, sztywność mięśniowa i zaburzenia odruchów postawy. Współcześnie stosowane leczenie chP ma charakter niemal wyłącznie objawowy. W ostatnich latach dokonał się imponujący postęp w zakresie badań nad chP, mimo to nadal brak strategii prowadzących do wyleczenia. Dlatego też ważne są niefarmakologiczne podejścia służące optymalizacji postępowania z pacjentem z chP.

### DIETA A PRZEBIEG I OBRAZ KLINICZNY CHOROBY PARKINSONA

#### Jaki rodzaj diety może mieć znaczenie dla wystąpienia i przebiegu choroby Parkinsona?

Nie istnieje obecnie dieta, która mogłaby zapobiec chP lub powstrzymać jej rozwój, ale odpowiedni sposób odżywiania stanowi potwierdzony element terapii i potencjalny czynnik spowalniający postęp tej przewlekłej choroby. Liczne badania wykazały, że wysoce prawdopodobny jest udział czynników żywieniowych w wystąpieniu i przebiegu chP, jednak wyniki obserwacji nie są jednoznaczne, a nawet bywają sprzeczne (Chen *et al.*, 2002, 2003, 2004; de Lau *et al.*, 2005; Etminan *et al.*, 2005; Paganini-Hill, 2001; Zhang *et al.*, 2002). Warto zauważyć, iż dzieje się tak najczęściej w przypadku ocen pojedynczych składników diety, nieco bardziej spójne są natomiast rezultaty analiz wzorców żywieniowych – uwzględniają one bowiem nawyki poszczególnych osób oraz interakcje między składnikami odżywczymi.

W największym prospektywnym badaniu wzorców żywieniowych za czynnik ochronny w kontekście chP, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, uznano dietę śródziemnomorską (Gao *et al.*, 2007). Wiązała się ona z mniejszą częstością zachorowań na chP i późniejszym pojawianiem się objawów (Alcalay *et al.*, 2012). Co ważne, dieta śródziemnomorska ma także związek z mniejszym nasileniem objawów parkinsonowskich u osób już chorujących i może się przyczyniać do łagodniejszego przebiegu choroby (Mischley *et al.*, 2017). Warto zatem, by pacjenci spożywali świeże warzywa, zioła i owoce, ryby czy oliwę z oliwek, a do potraw dodawali przyprawę.

Mechanizm ochronnego działania diety śródziemnomorskiej – nie tylko w chP, ale ogólnie w chorobach neurodegeneracyjnych – nie został jeszcze dobrze poznany. W literaturze przedmiotu podnoszone są kwestie ograniczenia stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego poprzez zawarte w tej diecie antyutleniacze: fenole, witaminy C i E czy karotenoidy (Cummings, 2004; Joshipura *et al.*, 2001). Korzystny efekt stosowania diety śródziemnomorskiej może być osiągnięty również poprzez redukcję spożycia

pokarmów, które wiążą się z wyższym ryzykiem chP. Dotyczy to przykładowo produktów mlecznych, takich jak sery, jogurty, lody, mleko czy śmietana – w dotychczasowych badaniach niejednokrotnie ocenianych jako czynnik ryzyka wystąpienia i szybszej progresji chP (Chen *et al.*, 2007, 2002; Jiang *et al.*, 2014; Kyrozis *et al.*, 2013; Mischley *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2005). Opisano dotąd kilka wysoce prawdopodobnych mechanizmów mogących tłumaczyć powyższe obserwacje. Przyjmowanie produktów mlecznych obniża poziom kwasu moczowego, który w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wygasa działanie nadtlenoazotynu, biorącego udział w procesach stresu oksydacyjnego (Dalbeth *et al.*, 2012). O tym, że zarówno niski poziom kwasu moczowego, jak i stres oksydacyjny wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia i szybszym postępem chP, donoszono już od dawna (Vieru *et al.*, 2016). Warto pamiętać, iż stężenie kwasu moczowego we krwi wyraźnie zależy od sposobu żywienia i rośnie w przypadku spożywania mięsa, ryb oraz produktów bogatych we fruktozę, czyli miodu, owoców i niektórych warzyw (Gao *et al.*, 2008; Majdan i Borys, 2010).

W ostatnim czasie zyskuje na popularności koncepcja zakładająca, że chP i inne choroby neurodegeneracyjne są formą „cukrzycy typu III” (Duarte *et al.*, 2013). Spożywanie produktów mlecznych wpisuje się w tę koncepcję, ponieważ kojarzone jest z rozwojem insulinooporności (Tucker *et al.*, 2015). Z dietą wiąże się też hipoteza, zgodnie z którą w rozwój chP może być zaangażowane zjawisko nietolerancji laktozy. Zaburzenie to pojawia się, gdy aktywność laktazy, odpowiedzialnej za trawienie cukru mlecznego, maleje wraz z wiekiem (Bertron *et al.*, 1999). Spożywanie wówczas produktów mlecznych może się przyczyniać do zapalenia jelit i ich zwiększonej przepuszczalności – także dla czynników indukujących proces zapalny w OUN. Kolejny czynnik patogenetyczny chP związany z dietą mleczną to możliwość kontaminacji produktów mlecznych pestycydami, które są potencjalnymi środowiskowymi czynnikami sprzyjającymi rozwojowi chP (Bertron *et al.*, 1999). Ponadto wprowadzenie mikroflory bydłej do ludzkiego jelita ułatwia zaszczerpanie organizmów metanogennych i może prowadzić do rozwoju zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO) i innych form nieprawidłowej flory jelitowej (Makhani *et al.*, 2011; Tan *et al.*, 2014), co jest dziś poważnie rozważanym mechanizmem patogenetycznym chP.

Nie należy przez to rozumieć, że powinno się wyeliminować z diety wszystkie produkty mleczne. Można jednak zalecać pacjentom z chP pewne ograniczenie ich spożywania.

Kolejnym elementem diety, na który warto zwrócić uwagę, są potrawy mięsne. Zgodnie z wynikami badań epidemiologicznych jedzenie wołowiny ma związek z większą częstością zachorowań na chP i szybszą progresją (Gao *et al.*, 2007; Mischley *et al.*, 2017). Mechanizm tego zjawiska nie został do końca wyjaśniony. Jedną z hipotez wskazuje, że  $\alpha$ -synukleina w jelitowym układzie nerwowym jest związana z aktywacją komórek układu immunologicznego

(Stolzenberg *et al.*, 2017). Taka sama reakcja immunologiczna jak na synukleinę (reakcja krzyżowa) może zachodzić w odpowiedzi na antygeny zawarte w mleku i mięsie pochodzącym od bydła (Restani *et al.*, 2009).

Zaleca się, aby osoby ze zdiagnozowaną chP ograniczały spożycie tłuszczu zwierzęcego – głównie ze względu na zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych, których nadmiar zaburza gospodarkę lipidową w organizmie (Sakowska *et al.*, 2015). Najniższą zawartością tłuszczu i jednocześnie obecnością wartościowych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT) charakteryzuje się mięso piersi indyka i kurcząt, stąd warto je uwzględnić w jadłospisie. Tłuste mięsa można częściowo zastępować rybami.

Ponieważ mięso dostarcza wielu ważnych mikroelementów i aminokwasów, które w żywności pochodzenia roślinnego mają słabą biodostępność lub są nieobecne, powinno być częścią diety chorych z chP. Warto jednak ograniczyć spożycie mięsa do 2–3 razy w tygodniu (Biesalski, 2005; Pereira i Vicente, 2013).

Na przebieg chP może wpływać nie tylko rodzaj żywności, lecz także sposób jej przygotowania. Pacjenci powinni unikać potraw smażonych, podejrzewa się bowiem, że sprzyjają one rozwojowi choroby przez peroksydację lipidów wynikającą ze wzrostu liczby reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species*, ROS). Peroksydacja lipidów prowadzi do produkcji aldehydów, takich jak akroleina, które wiążąc się kowalencyjnie z grupami tiolowymi białek, powodują ich agregację i w konsekwencji dysfunkcję (Plotegher i Bubacco, 2016). W istocie czarnej akroleina może kumulować się w neuronach dopaminergicznych, modyfikować  $\alpha$ -synukleinę i hamować aktywność proteasomów (Shamoto-Nagai *et al.*, 2017). Chorzy powinni więc jadać potrawy gotowane, w tym gotowane na parze.

Dobrze jest, jeśli osoba z chP do każdego posiłku spożywa porcję warzyw lub owoców, najlepiej sezonowych i w postaci surowej, o ile nie ma problemów z ich tolerancją. Stanowią one bowiem naturalne źródło przeciwutleniaaczy (witamina C,  $\beta$ -karoten, witamina E) i są ważnym elementem diety śródziemnomorskiej.

Warto zwracać pacjentom uwagę, że nie powinni zastępować świeżych warzyw i owoców konserwami warzywnymi i owocowymi. Pojawiły się bowiem doniesienia, zgodnie z którymi dieta zawierająca takie produkty może być predyktorem postępu chP (Mischley *et al.*, 2017). Czynnikiem podejrzanym o ten efekt jest stosowany w wewnętrznych powłokach puszek bisfenol A (BPA) – substancja wzbudzająca szczególnie duże obawy. Przypuszcza się, że BPA, zanieczyszczając żywność przechowywaną w puszkach, może korelować z otyłością i zaburzać równowagę energetyczną organizmu, a w konsekwencji prowadzić do rozwoju chP (Le Corre *et al.*, 2015). Jeżeli pacjenci sięgają po omawiany rodzaj żywności, powinni starać się wybierać produkty z napisem *bisphenol free* lub *BPA free*. Niemniej pozostaje jeszcze jeden zawarty w konserwach neurotoksyczny czynnik ryzyka – aluminium, które także może się przyczyniać do rozwoju chP (Campdelacreu, 2014).

Na to, jak będą chorowali pacjenci z chP, może wpływać również rodzaj spożywanych płynów. Niekorzystne są zarówno napoje słodzone cukrem, jak i dietetyczne. Te pierwsze dostarczają zbędnych kalorii i wiążą się z otyłością (Malik *et al.*, 2006), która w badaniach korelowała z szybszą progresją chP (Mischley *et al.*, 2017). Z kolei obecny w napojach dietetycznych aspartam jest metabolizowany do fenyloalaniny, kwasu asparaginowego i metanolu – wzrost poziomu dwóch pierwszych substancji w organizmie chorego może zakłócać transport serotoniny i dopaminy w OUN, zwiększać nadpobudliwość neuronów i prowadzić do degeneracji w astrocytach i neuronach (Rycerz i Jaworska-Adamu, 2013). Natomiast regularne picie czarnej herbaty i kawy, a zatem większe spożycie kofeiny, może się wiązać z blokowaniem receptorów adenozyliny A1 i A2, co skutkuje wzrostem aktywności OUN. Blokowanie receptorów adenozyliny A1 wpływa na zwiększenie uwalniania neuroprzekazników, m.in. dopaminy, a inaktywacja receptorów adenozyliny A2 powoduje zwiększoną aktywność tego neuroprzekaznika i jego silniejsze wiązanie z receptorem D2 oraz wykazuje działanie ochronne w stosunku do receptorów dopaminergicznych (Costa *et al.*, 2010; Palacios *et al.*, 2012). Warto podkreślić, że kofeina występuje nie tylko w ziarnach kawy i liściach krzewu herbacianego, lecz także w kakao czy ostrokrzewie paragwajskim (mate).

Podsumowując: pacjenci z chP powinni zwrócić uwagę na swój sposób odżywiania. W dotychczasowych badaniach ignorowanie rodzaju jedzenia i brak zdrowych posiłków były związane z szybszą progresją choroby (Mischley *et al.*, 2017). Co interesujące, zauważono, że przygotowywanie posiłków przez chorych – dla siebie i dla innych – oraz samodzielne kupowanie żywności na lokalnych bazarkach i z ekologicznych upraw mają związek z wolniejszym postępem choroby. Powinno się więc zalecać pacjentom takie właśnie postępowanie. Należy pamiętać, że w chP często dochodzi do spadku masy ciała, stąd doradzanie chorym ograniczeń w zakresie spożywania pokarmów potencjalnie podwyższających ryzyko progresji choroby może sprzyjać restrykcji kalorii i w konsekwencji niedożywieniu. Każdej takiej sugestii powinno zatem towarzyszyć wskazanie alternatywnych źródeł składników odżywczych.

### Jaki rodzaj diety działa korzystnie w przypadku specyficznych problemów pacjentów z chorobą Parkinsona?

1. Problem z żuciem i połykaniem – należy przede wszystkim rozważyć, czy nie mamy do czynienia z odwracalną przyczyną. Niekiedy objawy wynikają z kserostomii (*aphtalismus*), czyli suchości w jamie ustnej, co może być efektem ubocznym terapii dopaminergicznej (lewodopa). W tej sytuacji modyfikacja leczenia daje szansę na ustąpienie lub wyraźną redukcję objawów. Dyskomfort można łagodzić poprzez ssanie przygotowanych przez pacjenta w domu kostek lodu z sokiem owocowym. Jeśli zaburzenia żucia i połykania wynikają z samej chP

i nie jest możliwa ich eliminacja, chory powinien otrzymywać potrawy miękkie lub półpłynne, a pojedyncze posiłki powinny mieć niewielką objętość. Do codziennego jadłospisu warto wprowadzić zupy kremy lub przecierane, purée warzywne, kasze, pasty, musy i galaretki owocowe. Pacjent powinien unikać twardych i suchych produktów – orzechów, chrupkiego pieczywa czy sucharków. Na rynku dostępne są preparaty przeznaczone dla chorych z dysfagią, którzy potrzebują zmiany konsystencji posiłków. Zagęszczacze w proszku po dodaniu do posiłku albo napoju pozwalają uzyskać odpowiednią konsystencję. Są bezbarwne, nie mają smaku ani zapachu, nie zmieniają naturalnego smaku potraw i napojów, nie ulegają rozkładowi w jamie ustnej pod wpływem amylazy, umożliwiają uzyskanie szybkiego i trwałego efektu zagęszczenia w temperaturze pokojowej. W precyzyjnej ocenie zaburzeń połykania i dobraniu preparatów żywieniowych skutecznie pomagają neurologopedzi.

2. Zaburzenia smaku, węchu i apetytu – przygotowywane potrawy powinny być urozmaicone oraz mieć wyrazisty smak i zapach. W tym celu można sięgać po aromatyczne przyprawy, np. bazylię, kminek czy majeranek.
3. Zaburzenia opróżniania żołądka i zaparcia – objawy te są powszechnym problemem w chP i tu również wspomagającą rolę może odegrać właściwe odżywianie. Opróżnianie żołądka zwiększają węglowodany proste, zawarte np. w miodzie, pacjent może zatem stosować diety ze zrównoważoną zawartością tych składników pokarmowych. Jednocześnie warto pamiętać, że błonnik, który działa korzystnie w przypadku zaparc, zmniejsza opróżnianie żołądka, podobnie jak tłuszcze. Dieta nie powinna więc zawierać dużej ilości potraw tłustych, a także powinna być kontrolowana pod względem zawartości błonnika i modyfikowana w zależności od aktualnie doświadczanych przez pacjenta problemów. Zaparcia mogą dotyczyć nawet 85% chorych z chP i zwiększają ryzyko niedożywienia (Maeda *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2010). Oprócz fizycznego dyskomfortu zmniejszają apetyt, zakłócają przyjmowanie leków, prowadzą do ponownego wchłaniania substancji toksycznych i są związane ze wzrostem nieprawidłowej mikroflory jelitowej, czyli z dysbiozą, która może dodatkowo utrzymywać opóźnione opróżnianie żołądka. Osłabienie pragnienia i zaparcia identyfikowano jako czynniki poprzedzające objawy ruchowe chP nawet u ponad 18 lat (Ueki i Otsuka, 2004). Zaobserwowano, że probiotyki mogą redukować objawy wzdęć i bólu w obrębie jamy brzusznej u pacjentów z chP, stąd można rozważać ich stosowanie w tym wskazaniu. Pomocne jest wówczas wzbogacenie diety w błonnik pokarmowy, który wzmacnia perystaltykę jelit i przyspiesza przesuwanie się treści pokarmowej. Zwiększanie jego ilości w diecie nie powinno być jednak nadmierne i powinno następować powoli. Skuteczne w przypadku zaparc bywa spożywanie otrębów pszennych, kaszy gryczanej, pieczywa razowego i graham, owoców suszonych oraz przyrządzanych

z nich kompotów (szczególnie na początku), świeżych warzyw i owoców. Korzystnie na perystaltykę jelit wpływają również miód, oliwa czy siemię lniane. Choć pozytywny efekt mogą wywołać także jogurty, kefiry czy masło, chorzy z chP z opisanych wcześniej powodów nie powinni sięgać po nie w nadmiarze. Dla motoryki przewodu pokarmowego dobre jest spożywanie posiłków regularnie, najlepiej 4–5 razy dziennie, o tych samych porach. Regulacja pracy jelit wymaga też przyjmowania odpowiedniej ilości wody, m.in. dlatego, że dopiero wiążąc wodę, błonnik pobudza perystaltykę. Pacjenci powinni spożywać codziennie 6–8 szklanek wody lub napojów bezalkoholowych, zarówno w celu poprawy pracy przewodu pokarmowego, jak i zapobiegania odwodnieniu czy spadkom ciśnienia krwi.

4. Niedociśnienie ortostatyczne – problem ten dotyka nawet 50% osób z chP, a odpowiednia dieta może wspomagać leczenie. Posiłki powinny być niezbyt obfite i pozbawione dużej ilości węglowodanów, szczególnie zaś cukrów prostych, które poprzez wazodylatacyjne działanie insuliny indukują niedociśnienie w przypadku niewydolności autonomicznej. Zaleca się też znaczne ograniczenie spożycia alkoholu lub całkowitą rezygnację z niego.

Opisane dotąd zaburzenia są przykładami typowych objawów chP, w których przypadku wskazana jest modyfikacja diety, a błędy żywieniowe mogą skutkować pogorszeniem. Zdecydowanie rzadziej z odżywianiem łączone są objawy neuropsychiatryczne.

5. Zauważono, iż pacjenci z chP i nieprawidłowym stanem odżywienia są bardziej narażeni na zaburzenia nastroju: lęk i depresję (Fereshtehnejad *et al.*, 2014). Co interesujące, w jednym z badań zwrócono uwagę na fakt, że wynik w geriatrycznej skali depresji był drugim najważniejszym predyktorem zaburzeń odżywiania, zaraz po zaparciach (Wang *et al.*, 2010). Z kolei da Silva i wsp. (2008) odnotowali redukcję objawów depresyjnych, mierzonych skalami Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) i Clinical Global Impression (CGI), u pacjentów z chP i depresją podczas suplementacji kwasami omega-3, których źródłem był olej ryb, niezależnie od tego, czy przyjmowali leki przeciwdepresyjne, czy nie. Także zaburzeniom lękowym sprzyja zły stan odżywienia, oceniany za pomocą Mini Nutritional Assessment (MNA) – jest on odwrotnie skorelowany z poziomem kortyzolu w surowicy (Häglin i Bäckman, 2016). Pojawiły się też doniesienia, w których związek między dietą a nastrojem wyjaśniano działaniem czynnika pośredniczącego w postaci mikroflory jelitowej (Mischley, 2017). Beezhold i wsp. (2015) odnotowali zaś, że weganie zgłaszają mniejszy stres i niepokój niż osoby niestosujące żadnych ograniczeń żywieniowych. Dotychczasowe dane sugerują, iż to właśnie dieta oparta na roślinach i rybach, ewentualnie wzbogacona suplementem z kwasami tłuszczowymi omega-3, powinna być rozważana u chorych z zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi.

6. Zaburzenia poznawcze w chP stanowią istotny problem, a składniki diety są jednym z analizowanych czynników sprzyjających ich powstawaniu. Zauważono, że otyłość brzuszna i zaburzenia węchu w momencie rozpoznania chP były związane z niższym wynikiem w Mini-Mental State Examination (MMSE) po 3 latach od diagnozy (Vikdahl *et al.*, 2015). Metaanaliza 21 badań kohortowych oceniających związki między spożywaniem ryb i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (DHA) a ryzykiem wystąpienia deficytów poznawczych wykazała, iż spożywanie ryb przygotowywanych w sposób dietetyczny wiąże się z niższym ryzykiem deficytów intelektualnych i otępienia (Zhang *et al.*, 2016). Stąd w celu zmniejszenia ryzyka zaburzeń poznawczych pacjenci z chP powinni być zachęceni do uwzględniania w diecie kilku porcji niesmażonych ryb tygodniowo. Ponadto należy rozważyć suplementację DHA.

Niedobór kwasu foliowego, betainy (trimetyloglicyny) i witaminy B<sub>12</sub> może prowadzić do wzrostu stężenia homocysteiny, która w wysokich stężeniach jest neurotoksyczna, przyspiesza degenerację dopaminergiczną i stanowi potwierdzony czynnik ryzyka osłabienia poznawczego w chP (Xie *et al.*, 2017). Odnotowano, że dieta chorych z chP (przede wszystkim tych po 60. roku życia) cechuje się niewystarczającą zawartością wymienionych substancji w diecie. Zaobserwowano też zależność między wysokością dawki lewodopy a stężeniem homocysteiny, co może być spowodowane zaburzeniem przez lewodopę wykorzystania kwasu foliowego (Paul i Borah, 2016). Osoby leczone lewodopą i pacjenci z objawami osłabienia zdolności poznawczych powinni corocznie mierzyć stężenia homocysteiny. U chorych z chP przy stężeniach homocysteiny większych niż 10 μmol/l należy już rozważyć suplementację obniżającą jej stężenie (Mischley, 2017). W leczeniu hiperhomocysteinemii stosuje się kwas foliowy, witaminę B<sub>12</sub> i witaminę B<sub>6</sub> (odpowiednio 500 μg, 100–600 μg i 6–25 mg). Po 6 tygodniach takiej terapii poziom homocysteiny normalizuje się u ponad 90% leczonych. W profilaktyce hiperhomocysteinemii zalecane jest uwzględnienie w diecie przede wszystkim folianów, których głównym źródłem są zielone warzywa, takie jak szpinak, sałata, brokuły, brukselka, szparagi, kalafior czy pietruszka, ale także rośliny strączkowe, pełnoziarniste pieczywo, otręby, płatki owsiane i pomarańcze (Dochniak i Ekiert, 2015). Poza promowaniem innych schorzeń homocysteina może wpływać na przyspieszenie przebiegu chP, trzeba więc dbać o odpowiednią dietę i suplementację ograniczającą hiperhomocysteinemię. Zważywszy na wysokie ryzyko otępienia w przebiegu chP i brak jego skutecznego leczenia, strategie zapobiegania otępieniu z pewnością będą budziły coraz większe zainteresowanie. W świetle powyższych obserwacji działania te mogą obejmować modyfikację diety i terapię oszczędzającą lewodopę, np. z zastosowaniem CDP-choliny (Cubells i Hernando, 1988).

7. Niedobór witaminy D to problem globalny, występujący też u dużego odsetka pacjentów z chP. Chociaż naturalne źródła witaminy D w diecie nie są w stanie w pełni zaspokoić zapotrzebowania organizmu na tę witaminę, warto zwrócić uwagę na wspomaganie profilaktyki i leczenia niedoboru właściwym żywieniem. Głównym źródłem witaminy D w diecie są tłuste ryby: śledzie, makrela czy łosoś. Chorzy powinni je spożywać mniej więcej dwa razy w tygodniu. Dobrym rozwiązaniem jest także przygotowywanie past rybnych do kanapek czy dodawanie ryb do sałatek. Istnieją również produkty spożywcze wzbogacone w witaminę D – informacji należy poszukiwać na etykietach (niestety w Polsce oferta takich produktów jest na razie bardzo ograniczona).

Niezależnie od diety pacjentom zaleca się suplementację witaminy D przez cały rok, ze względu m.in. na ograniczenie ekspozycji na słońce, koniecznej do właściwego przebiegu produkcji endogennej witaminy D. Do suplementacji najlepiej wybierać sprawdzone preparaty. U pacjentów z chP powinno się rozważyć podawanie α-kalcydiolu (1-α-hydroksycholekalcyferol), ponieważ mamy tu do czynienia ze słabszym procesem hydroksylacji nerkowej (Sato *et al.*, 1997). Istotne jest przyjmowanie preparatów witaminy D w trakcie jedzenia, zapewniające lepszą wchłaniania. Rutynowe monitorowanie poziomu witaminy D oraz działania ukierunkowane na zapobieganie niedoborowi wynikają m.in. z faktu, że u chorych z chP istnieje wyższe ryzyko osteoporozy. Uzupełnianie witaminy D może pomóc w zwiększeniu gęstości kości i zmniejszeniu ryzyka złamań (sugeruje się, by pacjenci przyjmowali dodatkowo preparaty wapnia). Wpływ na regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej, a w konsekwencji na układ kostno-szkieletowy, jest najlepiej poznana rola witaminy D, nie należy jednak zapominać o działaniu antykancerogennym, immunomodulującym, zmniejszającym ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych oraz neuroprotekcijnym. Witamina D nasila syntezę neurotransmiterów, szczególnie dopaminy. W wielu badaniach niski poziom witaminy D korelował z większym ryzykiem wystąpienia chP (Knekt *et al.*, 2010). W badaniu z udziałem 51 nieleczonych chorych z chP i 20 osób z grupy kontrolnej stężenia witaminy D<sub>3</sub> w surowicy były niższe w grupie z dłuższym czasem opróżniania żołądka. Autorzy zauważają, że niedobór witaminy D może brać udział w patogenezie opóźnionego opróżniania żołądka w chP (Kwon *et al.*, 2016).

## NIEDOŻYWIENIE W CHOROBI PARKINSONA

Większe wydatkowanie energii związane z drżeniem, wzmożone napięcie mięśniowe, współwystępowanie lęku i depresji, trudności w posługiwaniu się sztućcami, zaburzenia pracy przewodu pokarmowego z szybkim uczuciem sytości, dysfagią (zazwyczaj w bardziej zaawansowanych

stadiach choroby), zaparciami czy zaburzeniami smaku i węchu mogą prowadzić do niedożywienia pacjentów z chP. Pomimo mniejszej często aktywności fizycznej chorzy mogą mieć większe zapotrzebowanie energetyczne niż zdrowe osoby w tym samym wieku.

European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) definiuje niedożywienie jako stan organizmu, w którym z powodu niedostatecznej podaży lub nieprawidłowego przyswajania niezbędnych składników odżywczych dochodzi do zmian składu ciała z następowym upośledzeniem aktywności fizycznej i mentalnej oraz niekorzystnym wpływem na wynik terapii choroby podstawowej (Burgos *et al.*, 2017). Rozpowszechnienie niedożywienia w populacji pacjentów z chP wynosi około 24%, ale ponad połowa chorych jest niedożywieniem zagrożona (Sheard *et al.*, 2013). Zauważono, że na niedożywienie bardziej narażone są osoby, u których diagnoza chP została postawiona w późniejszym wieku, oraz te przyjmujące większe dawki lewodopy i żyjące samotnie (Burgos *et al.*, 2017). Z niedożywieniem związane są zarówno obniżony wskaźnik masy ciała, jak i otyłość; w tym drugim przypadku tkanka tłuszczowa jest dodatkowo źródłem zapalnych cytokin (Gulland, 2016).

Pacjenci z chP niewątpliwie powinni być okresowo oceniani pod kątem niedożywienia. Nie sformułowano jednak dotąd spójnych zasad badania przesiewowego, oceny i modyfikowania stanu odżywienia. Nie istnieją pojedyncze testy, a klinicyści powinni poszukiwać objawów związanych z niedoborem substancji odżywczych. Warto pamiętać, że krew nie jest jedynym materiałem biologicznym wykorzystywanym do oceny parametrów stanu odżywienia – mogą to być także włosy czy mocz, a w wykrywaniu SIBO przydatne okazały się testy oddechowe.

Do oceny stanu odżywienia służą też specjalne skale, przykładowo subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (Subjective Global Assessment, SGA) czy ocena ryzyka związanego z niedożywieniem (Nutritional Risk Screening 2002, NRS 2002).

Profilaktyka niedożywienia obejmuje suplementację diety i edukację w zakresie prawidłowego żywienia. Z problemami prowadzącymi do niedożywienia można – przynajmniej częściowo – radzić sobie dzięki odpowiednio skomponowanym i przygotowanym posiłkom. W razie niewystarczającej skuteczności takiego postępowania należy rozważyć stosowanie żywności medycznej.

## DIETA A FARMAKOTERAPIA CHOROBY PARKINSONA

U pacjentów z chP zarówno sama żywność, jak i sposób odżywiania odgrywają bardzo ważną rolę w procesie farmakoterapii. Interakcje części leków z żywnością mogą pogarszać skuteczność leczenia. Dowiedziono, że istotne zmiany w oczekiwanych efektach działania niektórych substancji leczniczych związane są z wpływem przyjmowanych pokarmów na wchłanianie, metabolizm

i wydalanie leku. Warto zaznaczyć, iż każdy etap farmakokinetyki leku – wchłanianie, biodostępność, metabolizm, wydalanie – jest potencjalnie modyfikowany przez składniki dostarczane do organizmu w codziennej diecie.

Lewodopa powinna być stosowana na czczo (minimum 30 minut przed posiłkiem) lub 1,5–2 godziny po jedzeniu. Zażycie leku w trakcie posiłku prowadzi do redukcji stężenia maksymalnego o około 30%, jak również do wydłużenia czasu  $C_{max}$  o około 30 minut (opóźnienie rozpoczęcia fazy „on”) (Białecka i Sławek, 2015). Im dłużej lek pozostaje w żołądku, tym dłużej działają na niego enzymy trawienne soku żołądkowego, a więc tym mniejsza będzie wchłaniania w jelicie cienkim. Najdłużej w żołądku są trawione tłuszcze, najkrócej natomiast – węglowodany. Do wydłużenia czasu trawienia przyczynia się ponadto obecność błonnika pokarmowego. Właściwe proporcje składników pokarmowych w diecie korzystnie wpływają na dostępność biologiczną lewodopy (Białecka i Sławek, 2015).

W czasie transportu aktywnego o ten sam nośnik konkurują z lewodopą niektóre aminokwasy zawarte w diecie, stąd dla lewodopoterapii najistotniejsze znaczenie ma interakcja z białkiem. Posiłki bogate w białko spożyte przed zażyciem lewodopy utrudniają jej wchłanianie. Pod względem budowy chemicznej lewodopa należy do grupy związków nazywanych dużymi obojętnymi aminokwasami (*large neutral amino acids*, LNAA), a te znajdują się w wielu produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego i roślinnego. Najbogatszym źródłem konkurencyjnych LNAA są mleko i jego przetwory, jaja, mięso oraz ryby, a najmniej LNAA zawierają warzywa i owoce (Dochniak i Ekiert, 2015). Chorym powinno się więc zalecać kontrolowane spożycie białka, co daje możliwość skuteczniejszego leczenia, szczególnie w bardziej zaawansowanych stadiach chP.

## WYBRANE WARIANTY DIETY W ZALEŻNOŚCI OD PROFILU CHOROBY PARKINSONA

W odniesieniu do chP można rozważać dwa rodzaje diety: z dystrybucją białka i z redystrybucją białka, w zależności od zaawansowania choroby i trybu życia pacjenta (Cereda *et al.*, 2010). Dieta z dystrybucją białka powinna się sprawdzać u chorych z mniej nasilonymi fluktuacjami ruchowymi, którzy dodatkowo wykazują stosunkowo dużą aktywność w godzinach wieczornych. W ramach tej diety białko jest równomiernie rozłożone w poszczególnych posiłkach, których pacjent spożywa pięć w ciągu dnia. Podstawą każdego z nich są niskobiałkowe produkty zbożowe wzbogacane produktami stanowiącymi źródło pełnowartościowego białka (mięso, nabiał, ryby). Dodatkowo w posiłkach muszą się znaleźć warzywa i owoce, a także niewielka ilość masła lub oleju. Kluczowe znaczenie ma bilansowanie proporcji między składnikami dostarczającymi białek i węglowodanów, ponieważ cukry – stymulując trzustkę do uwalniania

insuliny – umożliwiają części LNAA transfer z krwi do tkanek. W konsekwencji, mimo spożycia posiłku zawierającego białko, powstają w organizmie lepsze warunki do transportu lewodopy do OUN. Zalecany stosunek węglowodanów do białek wynosi około 5:1 lub 6:1.

Drugi typ diety o kontrolowanej podaży białka to dieta z redystrybucją białka, przeznaczona przede wszystkim dla osób na późniejszym etapie choroby, u których występują ostre fluktuacje ruchowe i które są bardziej aktywne w pierwszej części dnia. Pacjent stosujący tę dietę powinien dostarczać większość zalecanej dobowej ilości białka w posiłku wieczornym, a w pozostałej części dnia całkowita ilość białka nie powinna przekraczać 7–10 g. Pierwsze trzy posiłki mogą zawierać niskobiałkowe produkty zbożowe, owoce, warzywa i tłuszcze, a wyeliminować z nich należy mleko i jego przetwory, mięso, jaja, ryby, nasiona i orzechy oraz większość produktów zbożowych. Z kolei deser i kolacja powinny zawierać wszystkie produkty wykluczone w ciągu dnia.

Jeżeli mimo przestrzegania powyższych zaleceń chory nie odpowiada w sposób stały na leczenie lewodopą, należy rozważyć poprawę czasu pasażu jelitowego – dostępne dane wskazują na potencjalną skuteczność wykorzystania w tym celu diety roślinnej, zwiększonego przyjmowania płynów, suplementacji witaminy D i suplementacji probiotycznej (Barichella *et al.*, 2016; Kwon *et al.*, 2016). W kontekście przyczyn innej niż oczekiwana skuteczności terapii dopaminergicznej, a także w celu zwiększania jej efektywności i tolerancji warto pamiętać o licznych interakcjach stosowanego leczenia z innymi lekami i ze składnikami diety (tab. 1).

Podsumowując: dieta pacjenta ma wpływ na skuteczność leczenia chP. Na początku terapii jest to mniej widoczne, jednak wraz z postępem choroby dzięki zmianom w diecie można wydłużyć dzienny czas aktywności chorego – dzieje się tak przede wszystkim po ograniczeniu ilości spożywanego białka. Pozytywne efekty zmiany diety są zazwyczaj widoczne już po kilku dniach.

Produkt/pokarm	Interakcja/skutek	Komentarz/zalecenie
Lewodopa + kwas askorbinowy	Wzrost efektywności leczenia lewodopą (Nagayama <i>et al.</i> , 2004)	Do aktywacji lewodopy wymagane jest silnie kwaśne środowisko żołądkowe; w przypadku braku oczekiwanego działania lewodopy lub przy objawach złego wchłaniania (utrata masy ciała, osteopenia) rozważ ocenę wydzielania HCl oraz przejściowe dołączanie kwasu askorbinowego do pojedynczych dawek stosowanych preparatów lewodopy.
Lewodopa + posiłek Agonista dopaminy + posiłek, napar z imbiru, mięty pieprzowej, rumianku	Redukcja nudności polekowych	W razie występowania nudności po leku dopaminergicznym rozważ stosowanie go z lekkim posiłkiem ubogobiałkowym – krakersy, owoce, soki (w przypadku lewodopy), z posiłkiem w ogóle (agonista dopaminy) lub z herbatkami ziołowymi – imbirową, rumiankową, miętową.
Lewodopa + posiłek	Redukcja dyskinez po lewodopie	Nasilone dyskinezy szczytu dawki można złagodzić przez zażywanie leku w czasie posiłku, należy jednak pamiętać, że poprawa sprawności ruchowej może być wtedy mniejsza.
Lewodopa + gazowana woda mineralna	Możliwe zwiększenie efektywności leczenia lewodopą w zaawansowanej chP; redukcja fluktuacji ruchowych czy skrócenie czasu „off”	Gazowana woda mineralna przyspiesza opróżnienie żołądka i moment znalezienia się leku w pierwszym odcinku jelita cienkiego, gdzie odbywa się jego wchłanianie; szczególnie na bardziej zaawansowanych etapach chP, gdy spada skuteczność lewodopoterapii i nasilają się powikłania ruchowe, warto rozważyć popijanie taką wodą pojedynczych dawek preparatów lewodopy.
Lewodopa + witamina B <sub>6</sub>	Zmniejszenie efektywności wykorzystania lewodopy w OUN (Dochniak i Ekiert, 2015)	Witamina B <sub>6</sub> przyspiesza obwodowy proces przekształcania lewodopy. Brak rekomendacji, ale w przypadku suplementowania witaminy B <sub>6</sub> warto zachować ostrożność i monitorować ewentualne zmiany skuteczności lewodopoterapii.
Lewodopa + omega-3 DHA	Redukcja dyskinez, w przypadku wysokich dawek omega-3 DHA nawet o 30–50% (Mischley i McNames, 2013; Samadi <i>et al.</i> , 2006)	Pojedyncze badania, brak rekomendacji; warto pamiętać o tej opcji w razie nieskuteczności standardowych metod ograniczania dyskinez.
Lewodopa + CDP-cholina	Poprawa skuteczności lewodopoterapii (donoszono, że 500–1200 mg CDP-choliny pozwoliło zredukować dawkę lewodopy o 30–50%) (Cubells i Hernando, 1988)	Pojedyncze badania, brak rekomendacji.
Lewodopa + preparaty żelaza	Zmniejszenie skuteczności lewodopoterapii, redukcja stężenia lewodopy nawet o 50%	Żelazo wchodzi w istotną klinicznie interakcję z preparatami lewodopy; trójwartościowe żelazo silnie wiąże się z lewodopą i karbidopą, a poprzez tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów zaburza jej wchłanianie; preparaty żelaza powinny być stosowane z zachowaniem co najmniej 2-godzinnej przerwy w przyjmowaniu lewodopy (Białecka i Sławek, 2015). Uwaga: pacjenci z chP nie powinni rutynowo otrzymywać suplementów diety zawierających żelazo. Jeśli pamięta się o prawidłowej, zrównoważonej diecie, to przy braku schorzeń współistniejących nie jest wskazane dodatkowe podawanie żelaza.

Tab. 1. Leczenie dopaminergiczne a wybrane składniki diety i leki

## PODSUMOWANIE

1. Właściwa dieta pacjenta z chP to taka, która pozwala na utrzymanie prawidłowej masy ciała, pokrywa zapotrzebowanie na białka, tłuszcze, węglowodany, błonnik, witaminy i składniki mineralne (zgodnie z normami przygotowanymi w Instytucie Żywności i Żywienia), jak również warunkuje skuteczne działanie leków i wspomaga terapię niektórych objawów, a w świetle aktualnych wyników badań może się wiązać z wolniejszym lub łagodniejszym przebiegiem choroby.
2. Chory z chP powinien jeść regularnie – jeśli to możliwe, 4–5 razy w ciągu dnia, z dostosowaniem godzin posiłków do schematu dawkowania leków. Korzystne jest stosowanie diety śródziemnomorskiej, bazującej m.in. na warzywach, owocach i rybach. Spośród metod obróbki termicznej warto wybierać gotowanie, a eliminować smażenie.
3. Pacjent powinien pamiętać o przyjmowaniu odpowiedniej ilości płynów. Najlepiej, by znaczną ich część stanowiła woda mineralna, uzupełniana herbatą, kawą, świeżymi sokami.
4. W wybranych problemach klinicznych występujących w przebiegu chP dietę można suplementować.
5. Preparaty lewodopy powinny być przyjmowane co najmniej 30 minut przed posiłkiem lub 1–1,5 godziny po nim. W przypadku obfitszych posiłków warto zachować jeszcze dłuższy odstęp.
6. W przypadku wielu objawów charakterystycznych dla chP skutecznym sposobem postępowania może być modyfikacja diety.
7. Dietę pacjent powinien konsultować z lekarzem i dietetykiem.

### Konflikt interesów

*Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

Alcalay RN, Gu Y, Mejia-Santana H et al.: The association between Mediterranean diet adherence and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 771–774.

Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C et al.: Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: an RCT. *Neurology* 2016; 87: 1274–1280.

Beezhold B, Radnitz C, Rinne A et al.: Vegans report less stress and anxiety than omnivores. *Nutr Neurosci* 2015; 18: 289–296.

Bertron P, Barnard ND, Mills M: Racial bias in federal nutrition policy, Part I: The public health implications of variations in lactase persistence. *J Natl Med Assoc* 1999; 91: 151–157.

Bialecka M, Sławek J: Leki stosowane w chorobach układu pozapiramidowego i neuronu ruchowego. In: Bialecka M, Sławek J (eds.): *Interakcje leków w neurologii*. Via Medica, Gdańsk 2015.

Biesalski HK: Meat as a component of a healthy diet – are there any risks or benefits if meat is avoided in the diet? *Meat Sci* 2005; 70: 509–524.

Burgos R, Bretón I, Cereda E et al.: ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr* 2017. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.003.

Campdelacreu J: Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors. *Neurologia* 2014; 29: 541–549.

Cereda E, Barichella M, Pezzoli G: Controlled-protein dietary regimens for Parkinson's disease. *Nutr Neurosci* 2010; 13: 29–32.

Chen H, O'Reilly E, McCullough ML et al.: Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 998–1006.

Chen H, Zhang SM, Hernán MA et al.: Diet and Parkinson's disease: a potential role of dairy products in men. *Ann Neurol* 2002; 52: 793–801.

Chen H, Zhang SM, Hernán MA et al.: Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1007–1014.

Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA et al.: Folate intake and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 368–375.

Costa J, Lunet N, Santos C et al.: Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis* 2010; 20 Suppl 1: S221–S238.

Cubells JM, Hernando C: Clinical trial on the use of cytidine diphosphate choline in Parkinson's disease. *Clin Ther* 1988; 10: 664–671.

Cummings JL: Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56–67.

da Silva TM, Munhoz RP, Alvarez C et al.: Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *J Affect Disord* 2008; 111: 351–359.

Dalbeth N, Ames R, Gamble GD et al.: Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 929–934.

de Lau LM, Bornebroek M, Witteman JC et al.: Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study. *Neurology* 2005; 64: 2040–2045.

Dochniak M, Ekiert K: Żywnienie w prewencji i leczeniu choroby Alzheimer'a i choroby Parkinsona. *Piel Zdr Publ* 2015; 5: 199–208.

Duarte AI, Candeias E, Correia SC et al.: Crosstalk between diabetes and brain: glucagon-like peptide-1 mimetics as a promising therapy against neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 527–541.

Etmiman M, Gill SS, Samii A: Intake of vitamin E, vitamin C, and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 362–365.

Fereshtehnejad SM, Ghazi L, Shafieesabet M et al.: Motor, psychiatric and fatigue features associated with nutritional status and its effects on quality of life in Parkinson's disease patients. *PLoS One* 2014; 9: e91153.

Gao X, Chen H, Choi HK et al.: Diet, urate, and Parkinson's disease risk in men. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 831–838.

Gao X, Chen H, Fung TT et al.: Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1486–1494.

Gulland A: Malnutrition and obesity coexist in many countries, report finds. *BMJ* 2016; 353: i3351.

Häglin L, Bäckman L: Covariation between plasma phosphate and daytime cortisol in early Parkinson's disease. *Brain Behav* 2016; 6: e00556.

Jiang W, Ju C, Jiang H et al.: Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 613–619.

Joshiyura KJ, Hu FB, Manson JE et al.: The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1106–1114.

Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H et al.: Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 808–811.

Kwon KY, Jo KD, Lee MK et al.: Low serum vitamin D levels may contribute to gastric dysmotility in de novo Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 199–205.

Kyrozis A, Ghika A, Stathopoulos P et al.: Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson's disease in Greece. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 67–77.



- Le Corre L, Besnard P, Chagnon MC: BPA, an energy balance disruptor. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015; 55: 769–777.
- Maeda T, Shimo Y, Chiu SW et al.; J-FIRST group: Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 38: 54–60.
- Majdan M, Borys O: Dna i schorzenia towarzyszące podwyższonemu stężeniu kwasu moczowego. *Ann Acad Med Stetin* 2010; 56 Suppl 1: 34–39.
- Makhani M, Yang J, Mirocha J et al.: Factor analysis demonstrates a symptom cluster related to methane and non-methane production in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 40–44.
- Malik VS, Schulze MB, Hu FB: Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 274–288.
- Mischley LK: Nutrition and nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 134: 1143–1161.
- Mischley LK, McNames J: A case report of fish oil for the treatment of levodopa-induced dyskinesia [abstract]. *Mov Disord* 2013; 28 Suppl. 1: 994.
- Mischley LK, Lau RC, Bennett RD: Role of diet and nutritional supplements in Parkinson's disease progression. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 6405278.
- Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M et al.: The effect of ascorbic acid on the pharmacokinetics of levodopa in elderly patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 270–273.
- Paganini-Hill A: Risk factors for Parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 118–124.
- Palacios N, Gao X, McCullough ML et al.: Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord* 2012; 27: 1276–1282.
- Park M, Ross GW, Petrovitch H et al.: Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 1047–1051.
- Paul R, Borah A: L-DOPA-induced hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease: elephant in the room. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1860: 1989–1997.
- Pereira PMCC, Vicente AFRB: Meat nutritional composition and nutritive role in the human diet. *Meat Sci* 2013; 93: 586–592.
- Plotegher N, Bubacco L: Lysines, Achilles' heel in alpha-synuclein conversion to a deadly neuronal endotoxin. *Ageing Res Rev* 2016; 26: 62–71.
- Restani P, Ballabio C, Tripodi S et al.: Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 265–269.
- Rycerz K, Jaworska-Adamu JE: Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurons. *Folia Neuropathol* 2013; 51: 10–17.
- Sakowska A, Łopacka J, Rafalska UK et al.: Znaczenie mięsa w diecie osób z chorobą Parkinsona. *Geriatrics* 2015; 9: 161–169.
- Samadi P, Grégoire L, Rouillard C et al.: Docosahexaenoic acid reduces levodopa-induced dyskinesias in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine monkeys. *Ann Neurol* 2006; 59: 282–288.
- Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K: High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 1273–1278.
- Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Hashizume Y et al.: In parkinsonian substantia nigra, alpha-synuclein is modified by acrolein, a lipid-peroxidation product, and accumulates in the dopamine neurons with inhibition of proteasome activity. *J Neural Transm (Vienna)* 2007; 114: 1559–1567.
- Sheard JM, Ash S, Mellick GD et al.: Malnutrition in a sample of community-dwelling people with Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; 8: e53290.
- Stolzenberg E, Berry D, Yang D et al.: A role for neuronal alpha-synuclein in gastrointestinal immunity. *J Innate Immun* 2017; 9: 456–463.
- Tan AH, Mahadeva S, Thalha AM et al.: Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 535–540.
- Tucker LA, Erickson A, LeCheminant JD et al.: Dairy consumption and insulin resistance: the role of body fat, physical activity, and energy intake. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 206959.
- Ueki A, Otsuka M: Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 2004; 251 Suppl 7: vii18–vii23.
- Vieru E, Köksal A, Mutluay B et al.: The relation of serum uric acid levels with L-Dopa treatment and progression in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2016; 37: 743–747.
- Vikdahl M, Domellöf ME, Forsgren L et al.: Olfactory function, eating ability, and visceral obesity associated with MMSE three years after Parkinson's disease diagnosis. *J Nutr Health Aging* 2015; 19: 894–900.
- Wang G, Wan Y, Cheng Q et al.: Malnutrition and associated factors in Chinese patients with Parkinson's disease: results from a pilot investigation. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 119–123.
- Xie Y, Feng H, Peng S et al.: Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels with cognitive function in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurosci Lett* 2017; 636: 190–195.
- Zhang SM, Hernán MA, Chen H et al.: Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. *Neurology* 2002; 59: 1161–1169.
- Zhang Y, Chen J, Qiu J et al.: Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 330–340.