



## Resting energy expenditure in Parkinson's disease patients under dopaminergic treatment

Michela Barichella, Emanuele Cereda, Samanta Andrea Faierman, Gabriele Piuri, Carlotta Bolliri, Valentina Ferri, Erica Cassani, Eleonora Vaccarella, Ornella Violetta Donnarumma, Giovanna Pinelli, Serena Caronni, Chiara Pusani & Gianni Pezzoli

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** il mantenimento del peso corporeo è difficile nel Parkinson (PD) e il peso corporeo cambia notevolmente durante il corso della malattia. Abbiamo pianificato uno studio caso-controllo per investigare se la malattia di Parkinson fosse associata a cambiamenti della spesa energetica a riposo (REE), per valutare quanto accuratamente la spesa energetica a riposo possa essere predetta in pazienti con malattia di Parkinson, usando le equazioni predittive formulate per la popolazione sana ed eventualmente per formulare una nuova equazione.

**MATERIALI E METODI:** la spesa energetica a riposo (mREE) è stata misurata in 122 pazienti PD e 122 controlli con BMI identico. Nei PD, è stata indagata la precisione della stima spesa energetica a riposo (REE) stimata, calcolata con 5 equazioni in uso (Harris e Benedict- 1919, Roza/Shizgal-1984, Mifflin St. Jeor, WHO/FAO e formule complessive) usando l'analisi Bland-Altman per confrontare le stime coi valori misurati e riportando la percentuale di accuratezza delle predizioni (+/- 10%). Anche i coefficienti di correlazione di conformità (CCC) sono stati calcolati. Poi, è stata formulata una nuova equazione (considerando genere, età, peso, altezza e scala Hoehn-Yahr) e l'abbiamo validata con un campione indipendente (N=100).

**RISULTATI:** Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa della spesa energetica a riposo misurata (mREE) tra il campione PD ed i controlli sani. Tuttavia, mREE era maggiore nei pazienti con BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> e scala Hoehn-Yahr  $\geq 3$ . È stata riscontrata una limitata precisione delle equazioni disponibili per la stima della REE (percentuale della precisione di predizione [ $\pm 10\%$ ], <60% per tutte). Per la nuova equazione invece la percentuale di accurata predizione è 67% (sovrastima 24%) e CCC uguale a 0,77.

**CONCLUSIONI:** i pazienti PD non sono caratterizzati in genere da un aumento della spesa energetica a riposo (REE). L'aumento è limitato a pazienti che soffrono di obesità e altre patologie importanti. Le comuni equazioni per la stima della spesa energetica a riposo sono apparse inaccurate. La nuova equazione predittiva proposta in questo studio fornisce una migliore stima della spesa energetica a riposo.

## INTRODUZIONE

Il mantenimento del peso corporeo è difficile nella malattia di Parkinson. In generale il peso corporeo dei pazienti PD è minore rispetto a quello di individui adulti, ma cambia sostanzialmente nel corso della malattia con una diminuzione nella fase preclinica, un aumento nella fase caratterizzata da iniziale sintomatologia e una successiva riduzione nelle fasi più avanzate. Inoltre i pazienti possono andare incontro ad un considerevole aumento di peso dopo l'intervento di deep brain stimulation subtalamico.

Infatti, bisognerebbe tenere in considerazione che la perdita di peso è associata principalmente ad una riduzione della massa grassa, mentre l'aumento di peso che si verifica dopo l'intervento chirurgico cambia in base al sesso, nei maschi si ha un aumento principalmente della fat-free mass mentre nelle donne di tessuto adiposo. I diversi effetti sui compartimenti corporei hanno importanti conseguenze sul metabolismo energetico, dato che la fat-free mass contribuisce maggiormente alla spesa energetica.

Diversi fattori sono stati proposti per spiegare i cambiamenti del peso corporeo.

Deficit olfattivo, riduzione dell'appetito così come disturbo cognitivo e dell'umore potrebbero essere responsabili di una diminuzione del consumo di cibo, mentre l'uso di dopaminoagonisti potrebbe essere associato ad un consumo compulsivo di cibo.

Dall'altra parte fattori e interventi correlati alla patologia possono avere un effetto opposto sulla spesa energetica.

I fattori che potrebbero essere associati a un aumento della richiesta energetica sono l'aumento della rigidità, che si verifica con la progressione della patologia, la bassa risposta alla levodopa dovuta all'interferenza nel trasporto a livello intestinale ed a livello della barriera emato-encefalica di aminoacidi introdotti con la dieta, o le discinesie indotta dalla levodopa.

Un recente studio sulla relazione tra peso corporeo, bilancio energetico e complicazioni dovute all'assunzione di levodopa ha evidenziato l'esistenza di alterazioni nel metabolismo energetico, dal momento che la riduzione del peso corporeo che si verifica nelle fasi avanzate della patologia era associata paradossalmente con un consistente aumento dell'intake calorico, una scoperta che suggeriva l'inadeguatezza delle comuni equazioni predittive nello stimare il fabbisogno energetico.

Sebbene questo squilibrio possa essere spiegato dai cambiamenti nella spesa energetica totale giornaliera associata con rigidità e discinesia, cambiamenti nel metabolismo energetico basale non possono essere completamente esclusi.

Sebbene un effetto non sia mai stato dimostrato, anche lo stile di vita e le caratteristiche peculiari dei pazienti PD potrebbero contribuire alla variabilità del peso corporeo e della spesa energetica. Questi fattori includono l'attività fisica, comportamenti nel sonno così come disfunzioni del sistema nervoso autonomo e gli effetti delle medicine sulla variabilità delle pulsazioni cardiache.

Diversi studi sono stati condotti per affrontare il problema del metabolismo energetico nella malattia di Parkinson. Tuttavia le evidenze scientifiche sono ancora discordanti, con alcuni studiosi che mostrano un aumento della spesa energetica a riposo (REE) nei pazienti PD rispetto ai soggetti sani e altri che invece non riportano alcuna differenza.

Molti studi, infatti, hanno delle limitazioni come la bassa numerosità campionaria o un errore nella selezione dei gruppi di controllo.

Una migliore conoscenza di questo tema potrebbe permettere un miglioramento nella gestione nutrizionale e nell'outcome del paziente, dato che una riduzione del peso corporeo è associata ad una scarsa prospettiva e qualità di vita.

Inoltre le complicazioni della terapia dopaminergica sono fortemente associate al cambiamento della dose di levodopa in base al peso corporeo. Sfortunatamente la continua e diretta valutazione della spesa energetica in diverse condizioni neurologiche non è possibile nella pratica clinica quotidiana ed il problema sull'accuratezza delle equazioni predittive per la stima del dispendio energetico a riposo è stato poco affrontato nella malattia di Parkinson.

Noi abbiamo progettato un ampio studio caso-controllo per investigare se la malattia di Parkinson sia associata a cambiamenti nella spesa energetica a riposo e per stimare quanto accuratamente REE possa essere predetta nei pazienti PD usando le equazioni formulate per gli individui sani.

## **METODI**

### POPOLAZIONE STUDIO

I pazienti ed i controlli sono stati reclutati in modo consecutivo presso l'ambulatorio del Centro Parkinson (ASST G.Pini-CTO, Milano, Italia). In particolare pazienti normopeso (N=41), sovrappeso (N=40) e obesi (N=41) con Parkinson idiopatico, diagnosticati seguendo i criteri della UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, sono stati appaiati (1:1) in base a sesso, età ( $\pm 1$  anno), ed indice di massa corporea (BMI;  $\pm 1$  kg/m<sup>2</sup>) a pazienti controllo selezionati tra i coniugi dei pazienti inclusi nello studio o gli accompagnatori (controlli sani). Sulla base di studi precedenti sono stati considerati i seguenti criteri di esclusione: inclusione in un altro studio sperimentale, perdita di peso negli ultimi 3 mesi, diabete scompensato, malattie respiratorie importanti, insufficienza epatica e renale, malattia della tiroide e altre condizioni/malattie che influiscono sulla spesa energetica a riposo (per esempio febbre, infezioni, tumore). Sono stati esclusi anche pazienti con severa discinesia in fase ON (discinesia che interessa il paziente per più del 50% delle ore di attività e che determina da una moderata ad una severa disabilità) e quelli che riportano un cambiamento nella terapia farmacologica negli ultimi 3 mesi.

### VALUTAZIONI

Oltre alle informazioni demografiche sono state eseguite le seguenti valutazioni:

*Antropometria:* il peso corporeo (arrotondato allo 0,5 kg più vicino) e l'altezza (arrotondato allo 0,5 cm più vicino) sono stati misurati usando la stessa bilancia piatta calibrata e stadiometro (SECA 711; Germania) secondo la procedura standard mentre l'indice di massa corporea (BMI) è stato calcolato come rapporto tra peso (in kg) e altezza (in m) quadrato (kg/m<sup>2</sup>).

*Caratteristiche dei pazienti PD:* sono stati raccolti dati sulla durata della malattia, la dose giornaliera di terapia farmacologica con levodopa (mg / giorno e mg / kg / giorno) ed in fase ON è stata effettuata la valutazione clinica della gravità della malattia e dei sintomi motori utilizzando il sistema di stadiazione di Hoehn-Yahr (H&Y) e la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) parte III.

*Consumo energetico a riposo (REE):* REE è stato misurato (mREE), in base al consumo di ossigeno (VO<sub>2</sub>), con il calorimetro portatile FitMate® (Cosmed, Roma, Italia) utilizzando un sistema di casco ventilato impostato dopo una calibrazione automatica dello strumento prima di ogni test. Tutti i pazienti con PD erano in fase ON. Il test includeva una registrazione di 15 minuti usando la tecnica del casco ventilato dopo 15 minuti di riposo in regime stazionario. Il dispendio energetico a riposo è stato derivato dal consumo di ossigeno (analizzando la frazione di ossigeno nei gas espirati) e usando un quoziente respiratorio fisso (RQ) di 0,85 come descritto da Nieman et al. La spesa energetica a riposo è stata anche stimata (eREE) usando equazioni predittive specifiche per persone sane convalidate e ampiamente utilizzate con variabili peso, altezza ed età (Harris / Benedict-1919, Roza / Shizgal-1984, Mifflin St. Jeor e WHO / FAO) e loro valore medio (aggregato).

### ANALISI STATISTICA

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software statistico STATA 15.0 (Stata Corporation, College Station, TX). Per tutte le analisi, il livello di significatività è stato impostato

su un valore  $p < 0,05$ . Le variabili continue sono state riportate come mediana e intervallo interquartile (IQR) o media e deviazione standard (DS). I dati categorici sono stati espressi come frequenza e percentuale.

Il REE misurato (mREE) è stato confrontato tra pazienti e controlli corrispondenti utilizzando il t di Student. Sono state prese in considerazione anche analisi di sottogruppi preselezionati per genere, categorie di BMI e gravità della malattia (stadio H&Y  $< 3$  vs.  $\geq 3$ ). La concordanza tra mREE ed eREE nei pazienti è stata valutata attraverso il calcolo del bias, delle differenze massime dell'accordo (limits of agreement) con il metodo di Bland e Altman e il coefficiente di correlazione di conformità di Lin (CCC). L'accuratezza delle equazioni predittive è stata anche descritta come la percentuale di pazienti al di fuori della soglia di accurata previsione  $\pm 10\%$ . Sono state effettuate anche analisi dei sottogruppi preselezionati per genere, categorie di BMI e gravità della malattia (stadio H&Y  $< 3$  vs.  $\geq 3$ ). Poi è stata condotta l'analisi di regressione lineare multivariata per esaminare potenziali fattori indipendenti (età, sesso, BMI e durata della malattia / stadio H & Y [predittori alternativi dovuti alla collinearità]) associati ad errori. Infine, tenendo conto dell'analisi rivolta ai predittori della stima dell'errore, abbiamo tentato di costruire una nuova equazione predittiva, utilizzando parametri semplici non collineari (verificati con la statistica di Pearson), che potesse essere facilmente usata in ogni ambiente neurologico. La nuova equazione è stata inizialmente formulata impiegando la stessa popolazione di pazienti (campione di derivazione,  $N = 122$ ) utilizzata nella prima parte dello studio e successivamente validata in un gruppo indipendente di pazienti ( $N = 100$ ). L'accordo e l'accuratezza dell'equazione sono stati quindi valutati con lo stesso approccio statistico sopra riportato.

## ETICA

Lo studio è stato approvato dal Comitato etico istituzionale ed è stato condotto in conformità con i principi stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki del 1964 e successive modifiche. I soggetti hanno dato il loro consenso scritto allo studio.

## **RISULTATI**

### REE MISURATO IN PAZIENTI PD VS. CONTROLLI

Le caratteristiche di base della popolazione in studio sono riportate nella Tabella 1. Nell'intero campione di studio, non è stata osservata alcuna differenza significativa tra mREE dei pazienti e controlli sani (Tabella 2). Risultati simili sono stati riscontrati in sottogruppi dello stesso sesso e pazienti con BMI che rientra nel range di normalità e sovrappeso. Tuttavia, i pazienti con BMI  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup> (quindi obesi) e affetti da patologie più gravi (stadio H&Y  $\geq 3$ ) erano caratterizzati da mREE più elevato rispetto a quello dei corrispondenti controlli ( $P = 0,021$  e  $P = 0,033$  rispettivamente).

### DISPENDIO ENERGETICO STIMATO VS. MISURATO NEI PAZIENTI PD

I risultati delle analisi riguardanti l'accuratezza delle equazioni predittive del dispendio energetico a riposo nell'intera popolazione di pazienti e nei sottogruppi preselezionati sono presentati nella Tabella 3. Abbiamo trovato un moderato accordo tra mREE (REE misurato) ed eREE (REE stimato), con un errore compreso tra  $-14,2\%$  e  $+ 9,0\%$  e ampi limiti di accordo. La percentuale di accurata previsione (differenza del  $\pm 10\%$  tra mREE ed eREE) nell'intera popolazione era sempre  $< 60\%$  e successivamente concentrandosi sui sottogruppi di interesse la percentuale di accurata previsione variava tra il  $37,5\%$  e il  $72,5\%$ . In generale, le equazioni di Mifflin St. Jeor probabilmente sottostimavano mREE (intervallo di sottostima, dal  $27,6\%$  al  $54,2\%$  dei casi; intervallo di sovrastima, dal  $2,4\%$  al  $12,5\%$  dei casi), mentre l'uso di altre equazioni in genere portava ad una percentuale più elevata di sovrastima (intervallo di sottostima dal  $5,0\%$  al  $45,8\%$  dei casi; intervallo di sovrastima dal  $16,7\%$  al  $45,0\%$  dei casi). A livello di popolazione, utilizzando

l'analisi dei dati accoppiati, eREE e mREE non erano significativamente differenti con eccezione di REE stimato usando le equazioni di Mifflin St. Jeor ( $P < 0,001$ ). Il CCC di Lin variava tra 0,27 e 0,78 mostrando scarso accordo tra mREE ed eREE in diversi casi. I grafici di Bland e Altman per le equazioni predittive selezionate nell'intero campione di studio e in sottogruppi preselezionati sono mostrati rispettivamente nella Figura 1 e nella Figura 1 supplementare.

Nell'analisi di regressione multivariata, l'indice di massa corporea e la gravità della malattia sono risultati fattori significativi che hanno svolto un importante ruolo in termini di stima dell'errore per tutte le equazioni. Non è stato rilevato alcun effetto rispetto alla durata della malattia.

Poi utilizzando semplici parametri antropometrici che possono essere trovati in un ambiente neurologico, abbiamo formulato una nuova equazione usando lo stesso campione di derivazione in modo da avere una più accurata e specifica equazione per la malattia di Parkinson.

Utilizzando i coefficienti di regressione ottenuti, la nuova equazione (Nuovo-eREE) era:

$$(11,8 \times \text{Peso [kg]}) + (7,4 \times \text{Altezza [cm]}) - (7,3 \times \text{Età [anni]}) + 147,8 \text{ (se uomini)} + 152,8 \text{ (se stadio H \& Y} \geq 3) - 261,3$$

La varianza spiegata dal modello era moderata con un R-quadrato del 66%. Perciò, l'equazione è stata applicata ad un campione di validazione ( $N = 100$ ; media mREE [SD], 1432 [285] kcal / giorno; Tabella 1). A livello di gruppo, mREE e nuovo-eREE non erano significativamente differenti ( $P = 0,86$ ): errore +3 kcal (+ 2,1%). La percentuale di accurata previsione era del 67,0% (sottostima, 19,0%; sovrastima, 24,0%), con differenze massime dell'accordo (limits of agreement) comprese tra -355 kcal e +361 kcal (diagramma di Bland e Altman, figura 2) e un CCC di Lin di 0,77 (IC al 95%, 0,68-0,84; buon accordo). Infine, nell'analisi di regressione multivariabile, non abbiamo rilevato alcun errore di associazione (differenza tra nuovo- eREE e mREE) con età, sesso, BMI e gravità della malattia.

## DISCUSSIONE

Nel presente studio, abbiamo scoperto che il dispendio energetico a riposo non è maggiore nei pazienti con PD a livello di popolazione. Tuttavia, nelle analisi dei sottogruppi, i pazienti con BMI  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup> (obesi) e affetti da patologie più gravi (stadio H&Y  $\geq 3$ ) sono caratterizzati da REE più elevato rispetto ai controlli corrispondenti. Perciò abbiamo riportato la limitata accuratezza e il bias delle equazioni predittive REE per le persone sane e convalidato una nuova equazione specifica per PD che ha permesso migliori previsioni.

### REE MISURATO IN PAZIENTI PD VS. CONTROLLI

È risaputo che il mantenimento del peso è un importante problema nutrizionale nel Parkinson con cambiamenti sostanziali (aumento o perdita) che si verificano durante l'intero decorso della malattia. Questa osservazione ha stimolato interesse nel cercare l'esistenza degli squilibri nel metabolismo energetico, in particolare tenendo conto del fatto che i cambiamenti coinvolgono principalmente la massa grassa con un aumento più significativo nelle donne. Sono stati condotti numerosi studi caso-controllo per studiare i cambiamenti nella REE, ma i risultati erano contrastanti, con il limite maggiore di essere stati raccolti in piccoli gruppi di pazienti (<20 casi). In particolare, un REE più elevato nei pazienti PD rispetto ai controlli sani è stato riportato in tre studi, mentre negli altri il REE è risultato simile tra pazienti e controlli. Nel primo studio condotto da Levi et al. nel 1990 (14 pazienti con PD e 16 volontari sani), il REE è risultato più elevato a livello di gruppo. Tuttavia, sono state osservate differenze in fase ON, con una riduzione del REE nei pazienti con uno stato ipertonico e un aumento di quelli che presentavano movimenti involontari. Broussolle et al. ha studiato 18 pazienti con malattia di Parkinson e 6 volontari sani corrispondenti per età e ha osservato un REE più elevato nei soggetti PD, ma non è stata osservata alcuna correlazione tra REE e durata o stadio della malattia. In un successivo studio retrospettivo Markus et al., confrontando 12 pazienti PD non discinetici e 8 soggetti sani corrispondenti per età, ha scoperto che REE è più alto

nei pazienti PD, in particolare in fase OFF, suggerendo che la rigidità e la rigidità muscolare sono probabilmente due fattori responsabili dell'aumento del dispendio energetico. In 16 pazienti PD con peso stabile, Toth et al. ha trovato che REE era inferiore del 15% nei pazienti PD rispetto ai soggetti sani, in contrasto con l'ipotesi che la perdita di peso nei pazienti PD fosse dovuta a un REE elevato. Nel 2004, Lorefalt et al. ha analizzato retrospettivamente il REE di 26 pazienti PD trattati con levodopa (il 73% ha riportato una perdita di peso recente nonostante l'aumento dell'apporto energetico) e 26 controlli sani corrispondenti (per genere ed età) e ha scoperto che il REE non era più elevato nei pazienti PD né nel campione di studio complessivo né in coloro che avevano perso peso.

Infine, in uno studio recente su 10 pazienti con PD precoce, senza trattamento dopaminergico e 10 controlli sani Margalio Kalifa et al. non ha riportato alcuna differenza del REE. Dopo una revisione critica di questi dati, si potrebbe sostenere che la rigidità muscolare sia il fattore più importante di questo cambiamento che è più probabile si verifichi nelle fasi avanzate della malattia. Queste osservazioni sono state recentemente confermate da una serie di studi con maggiore numerosità campionaria con pazienti aventi peso stabile (N = 58) condotti da Capecci et al. che ha rilevato come sia la durata /gravità della malattia che la rigidità contribuiscano all'aumento del REE sia in fase OFF che in fase ON. Ciò è coerente con i nostri risultati, poiché nel nostro studio il REE era più elevato nei pazienti con stadio H&Y  $\geq 3$  rispetto ai controlli corrispondenti.

Un aumento di mREE è stato riscontrato anche in pazienti obesi e, cosa interessante, un trend significativo di mREE più elevato rispetto ai controlli è stato riscontrato nei pazienti maschi ma non nelle femmine PD. In aggiunta al peggioramento dei sintomi motori, un importante fattore responsabile potrebbe essere l'esistenza di differenze nella composizione corporea, dato che la fat-free mass contribuisce in modo significativo al dispendio energetico. Sebbene il BMI sia stato inversamente associato alla durata e alla gravità della malattia, i pazienti PD sono tipicamente caratterizzati da una maggiore fat-free mass (in particolare uomini), indipendentemente dallo stato nutrizionale. Inoltre, è stato precedentemente segnalato che il genere è associato a differenze nelle caratteristiche motorie e non motorie, in particolare un fenotipo bradicinetico-rigido superiore. Sebbene un significativo effetto indipendente del genere sul bias non sia stato rilevato nell'analisi multivariata, nella popolazione pazienti PD è stato osservato un cambiamento nella composizione del corpo dipendente dal genere. Sfortunatamente, il ruolo della composizione corporea nel nostro studio non può essere completamente chiarito a causa dell'assenza di dati più approfonditi.

### REE STIMATA VS. MISURATA NEI PAZIENTI PD

Come recentemente esaminato da Çekici et al. non esiste un'equazione appropriata e accurata per predire il REE nei pazienti con PD. Anche le recenti Linee guida della Società Europea per la Nutrizione Clinica e il Metabolismo (ESPEN) non suggeriscono alcun approccio specifico per la stima di eventuali requisiti in questa popolazione di pazienti. Ad oggi, questo problema non è stato formalmente affrontato da nessuno studio e una discrepanza tra REE misurato e stimato è stata segnalata solo in alcuni studi. Markus et al. ha riscontrato una significativa sottostima usando l'equazione OMS / FAO (~35%), mentre Broussolle et al. e Capecci et al. hanno rilevato, rispettivamente, una leggera sottostima e sovrastima con le equazioni di Harris / Benedict-1919. Il nostro studio è il primo a valutare ampiamente l'accuratezza delle equazioni predittive. Nella popolazione generale, le equazioni di Mifflin St. Jeor sottostimavano notevolmente l'mREE, mentre l'uso di altre equazioni comporta in genere una sovrastima non significativa. Tuttavia, tutte le equazioni sono associate ad errori sostanziali e scarso accordo tra mREE ed eREE, in particolare per quanto riguarda alcuni sottogruppi (ad esempio pazienti che erano in sovrappeso / obesi o che avevano una malattia grave). Tra le equazioni testate, quelle di Mifflin St. Jeor sono risultate essere le più accurate, in quanto il loro utilizzo ha portato ad avere la più alta percentuale di accurata previsione ( $\pm 10\%$ ) non solo nell'intera popolazione di studio, ma anche in tutti i sottogruppi (che arrivava al 72,5% nei pazienti in sovrappeso), con eccezione dei pazienti che presentavano uno

stadio H&Y  $\geq 3$ . In effetti, questo sottogruppo ha i maggiori problemi in quanto nessuna equazione consente di prevedere con precisione REE in almeno il 50% dei pazienti. In questo sottogruppo è stato osservato un aumento di REE e tutte le equazioni sono associate ad una sostanziale sottovalutazione. Nei pazienti maschi, l'accuratezza delle equazioni di Harris / Benedict-1919 e Roza / Shizgal-1984 è paragonabile a quelle di Mifflin St. Jeor. Un'accuratezza equiparabile è stata anche osservata per Roza / Shizgal-1984 e per l'equazione aggregata nei pazienti normopeso e obesi, rispettivamente. Infine, l'equazione aggregata è risultata la più accurata per i pazienti con una malattia meno grave (stadio H&Y  $< 3$ ). Queste osservazioni hanno giustificato gli sforzi volti a formulare una nuova equazione sufficientemente accurata tenendo conto dei principali fattori responsabili dell'errore della stima. Potrebbe essere proposto l'uso di questa equazione nella pratica clinica quotidiana sebbene si dovrebbe considerare che la predizione di REE è scarsa per il 33% dei pazienti. Tuttavia, anche per questa nuova equazione, la percentuale di accurata previsione nei pazienti con stadio H&Y  $\geq 3$  è inferiore al 50%, nonostante noi riconosciamo le dimensioni limitate di questo sottogruppo come potenziale limitazione. Di conseguenza c'è spazio per un miglioramento e l'incorporazione dei dati sulla composizione corporea potrebbe comportare una maggiore precisione (ad es. fat-free mass), come precedentemente fatto per altre condizioni di malattia.

#### GENERALIZZABILITA' DEI RISULTATI E LIMITAZIONI DELLO STUDIO

Lo studio ha incluso pazienti trattati con levodopa e con un peso corporeo stabile. Margaliot Kalifa et al. non ha riportato in precedenza alcuna differenza del REE tra pazienti in terapia con levodopa e pazienti non in terapia con levodopa. Il dispendio energetico a riposo dovrebbe essere misurato in fase OFF ed in questa condizione solo la rigidità probabilmente gioca un ruolo, ma questo vale per i pazienti nelle fasi avanzate della malattia. La terapia è in genere gestita per avere il controllo dei sintomi motori (stato attivo del farmaco) per il maggior tempo possibile durante la giornata attraverso l'uso di più farmaci e la programmazione di più somministrazioni. Pertanto, una fase OFF è meno rilevante per un bilancio giornaliero. L'esclusione dei pazienti che presentavano una perdita di peso corporeo ha permesso anche di controllare la possibile riduzione nell'assunzione di cibo, un fattore determinante per il bilancio energetico. Un altro importante fattore che determina la perdita di peso è un effetto indesiderato della levodopa, ossia le discinesie indotte dalla levodopa. Queste si verificano nella fase ON e sono responsabili dell'aumento del fabbisogno energetico giornaliero totale, tenendo conto del dispendio energetico attivo, per questo sono stati esclusi i pazienti con gravi discinesie. Pertanto, lo studio è stato progettato per evitare il più possibile l'effetto di potenziali fattori confondenti, non solo per concentrarsi sui fattori che svolgono un ruolo significativo sul metabolismo energetico basale, ma anche per avere una popolazione di pazienti altamente rappresentativa. Per quanto riguarda il REE, si potrebbe sostenere che la mancanza di dati sulla composizione corporea sia una limitazione dato che la fat-free mass è spesso inclusa nelle equazioni predittive, in particolare quando è probabile che si verifichino cambiamenti correlati alla malattia. Tuttavia, nonostante l'uso sempre più diffuso di procedure che possano essere eseguite direttamente nella stanza di degenza (ad es. Impedenza), queste tecnologie sono meno disponibili in ambito neurologico. Per lo stesso motivo, abbiamo utilizzato un calorimetro portatile. Sebbene l'uso di un quoziente respiratorio costante (RQ; di 0,85) possa essere una fonte di errore, abbiamo precedentemente dimostrato in un ampio studio caso-controllo che la dieta (consumo di macronutrienti) nei pazienti con PD è sostanzialmente paragonabile a quello della popolazione generale. Inoltre, in altri studi non è stata segnalata alcuna differenza nell'RQ tra pazienti e controlli. Di conseguenza, abbiamo deciso di lavorare con i parametri che potessero essere facilmente valutati in qualsiasi contesto e dalla maggior parte degli operatori sanitari senza competenze specifiche.

Non possiamo raccomandare l'uso della nuova equazione per stimare la REE in pazienti sottoposti a DBS subtalamica. Questa procedura neurochirurgica è stata associata a importanti cambiamenti nel

peso corporeo, nella composizione corporea e nell'omeostasi energetica, con una riduzione sia del fabbisogno energetico giornaliero totale sia di REE. Tuttavia, mentre in passato questo intervento era stato proposto per il trattamento di pazienti con discinesia disabilitante nelle fasi avanzate della malattia, il suo uso sta diventando più comune nei primi anni di Parkinson in assenza di tali discinesie, con l'obiettivo di migliorare e rallentare potenzialmente la progressione dei sintomi motori.

## **CONCLUSIONI**

I pazienti PD, principalmente quelli che soffrono di obesità e/o malattia più grave, potrebbero essere caratterizzati da un aumento della spesa energetica a riposo (REE) a causa di diversi potenziali meccanismi associati alla progressione della malattia (ad es. Sintomi motori ipercinetici o aumento della rigidità). Le equazioni per la stima della spesa energetica a riposo per le persone sane sembrano inesatte, in particolare nei pazienti che presentano uno stadio H&Y  $\geq 3$ . Tra le equazioni testate, quelle formulate da Mifflin St. Jeor sono risultate essere le più accurate, in particolare nei pazienti in sovrappeso. La nuova equazione predittiva fornisce stime migliori di REE, ma rimangono importanti limiti per i pazienti con uno stadio H&Y  $\geq 3$ . La sua introduzione nella pratica clinica può essere proposta per contrastare il problema dell'indisponibilità della calorimetria indiretta. Tuttavia, in tutti i casi in cui lo stato nutrizionale è difficile da mantenere, la raccomandazione è quella di misurare REE e procedere con una valutazione più approfondita di tutti i principali fattori che contribuiscono all'omeostasi energetica.