

Utilizzo di un alimento a fini medici speciali muscolo specifico in pazienti affetti da malattia di Parkinson

Uno studio pragmatico, bicentrico, randomizzato condotto durante la riabilitazione

Michela Barichella, Erica Cassani

Centro Parkinson, ASST Pini CTO Milano

Fondazione Grigioni per il Parkinson

Brain and Malnutrition in Chronic Diseases Association

cassani@parkinson.it, barichella@parkinson.it

Parole chiave: Malattia di Parkinson, Vitamina D, Riabilitazione, Siero proteine, Leucina

SUMMARY

Muscle-targeted nutritional support for rehabilitation in patients with parkinsonian syndrome

A pragmatic, bicentric, randomized, assessor-blind controlled trial during multidisciplinary intensive rehabilitation treatment
We evaluated the efficacy of muscle-targeted nutritional support on the functional outcomes of multidisciplinary intensive rehabilitation treatment in patients with Parkinson Disease (PD) or parkinsonism. We conducted a pragmatic, bicentric, randomized (1:1), assessor-blind controlled trial (Protein, Leucine and Vitamin D Enhancing Rehabilitation [PRO-LEADER]; April 2017 to January 2018) in cognitively intact patients with PD or parkinsonism and undergoing a 30-day multidisciplinary intensive rehabilitation treatment.

Patients (n=150) received a standard hospital diet with or without a whey protein-based nutritional supplement enriched with leucine and vitamin D twice daily.

The primary efficacy endpoint was the increase in the distance walked during a 6-minute walking test (6MWT). Secondary endpoints were changes in 4-meter walking speed, Timed Up and Go test (TUG), Berg balance scale, handgrip strength, Selfassessment Parkinson's Disease Disability Scale, body weight, and skeletal muscle mass (SMM). Nutritional support resulted in greater increase in the distance walked during 6MWT (mean 69,6 meters [95% confidence interval (CI) 60,7-78,6]) than no support (51,8 meters [95% CI 37,0-66,7]): center-adjusted mean difference, 18,1 meters (95% CI 0,9-35,3) (p=0,039). Further adjustment for changes in dopaminergic therapy and SMM yielded consistent results: mean difference, 18,0 meters (95% CI 0,7-35,2) (p=0,043). A meaningful effect was also found for the following secondary endpoints: 4-meter walking speed (p=0,032), TUG (p=0,046), SMM, and SMM index (p=0,029). Six patients discontinued the nutritional therapy due to mild side effects. In conclusion the consumption of a whey protein-based nutritional formula enriched with leucine and vitamin D with multidisciplinary intensive rehabilitation treatment improved lower extremity function and preserved muscle mass in patients with PD or parkinsonism.

Riassunto

Abbiamo valutato l'efficacia di un alimento a fini medici speciali mirato al muscolo sugli esiti funzionali del trattamento di riabilitazione intensiva multidisciplinare, in pazienti affetti da malattia di Parkinson o parkinsonismi. È stato condotto uno studio pragmatico, bicentrico, randomizzato (1:1), da aprile 2017 a gennaio 2018, in pazienti cognitivamente integri, affetti da malattia di Parkinson o parkinsonismi, sottoposti a un trattamento

di riabilitazione intensiva multidisciplinare di 30 giorni. I pazienti (n=150) hanno ricevuto una dieta ospedaliera standard, con o senza un integratore alimentare a base di proteine del siero di latte arricchito con leucina, calcio e vitamina D.

L'endpoint primario di efficacia era l'aumento della distanza percorsa durante il test del cammino di 6 minuti. Gli endpoint secondari prevedevano, invece, un cambiamento della velocità del cammino su 4 metri del test *Timed Up and Go* (TUG), della *Berg Balance Scale* (per

l'equilibrio), della forza di impugnatura (*handgrip*), della *Self Assessment Parkinson's Disease Disability Scale* (per valutare la disabilità), del peso corporeo e della massa muscolare scheletrica. È stata inoltre dosata la vitamina 25 OH D all'ingresso e in dimissione, sia nel gruppo trattato sia nel gruppo di controllo.

La somministrazione del supplemento nutrizionale ha comportato un aumento del 25% della distanza percorsa durante il *6 Minute Walking Test* (6MWT) dai soggetti supplementati (media 69,6 metri, 95% intervallo di confidenza, *range* 60,7-78,6) rispetto ai soggetti non supplementati (media 51,8 metri, 95% intervallo di confidenza, *range* 37-66,7), non modificata da ulteriori aggiustamenti statistici per terapia e massa muscolare. È stato inoltre riscontrato un effetto significativo per i seguenti *endpoint* secondari: velocità del cammino di 4 metri ($p=0,032$), *Timed Up and Go* ($p=0,046$), massa muscolare e indice di massa muscolare ($p=0,029$). Sei pazienti hanno interrotto la terapia nutrizionale prevista, a causa di lievi effetti collaterali. Nei soggetti supplementati aumenta anche la vitamina D ematica.

In conclusione, la supplementazione di una formula nutrizionale a base di proteine del siero di latte arricchita con leucina e vitamina D, associata a un trattamento di riabilitazione intensiva multidisciplinare, è in grado di migliorare la funzione motoria e di preservare la massa muscolare nei pazienti con PD o parkinsonismo.

Introduzione

La malattia di Parkinson (PD) e i parkinsonismi (PKS) sono caratterizzati da limitazioni motorie che condizionano la qualità della vita. Il trattamento di questi disturbi, oltre alla terapia farmacologica, prevede interventi di fisioterapia mirata e trattamenti nutrizionali specifici (terapia integrata) (1). Per quanto riguarda il trattamento nutrizionale, è noto che le proteine introdotte con la dieta possono interferire con l'efficacia della terapia farmacologica (levodopa); pertanto, viene impostata un'alimentazione a redistribuzione proteica che prevede l'assunzione di proteine animali solo al pasto serale (2,3). Una dieta a redistribuzione proteica correttamente pianificata è in grado di soddisfare in maniera ottimale i fabbisogni proteici del paziente e ridurre al minimo le interferenze tra alimentazione e farmaci; tuttavia, spesso i pazienti tendono a gestire autonomamente la propria alimentazione, riducendo eccessivamente le proteine e andando incontro, pertanto, a un aumenta-

to rischio di malnutrizione proteica. Inoltre, sebbene nei malati di Parkinson vi sia una nota bassa prevalenza di sarcopenia, ben descritta in letteratura, la ridotta performance motoria legata alla malattia può influire negativamente sul muscolo e di conseguenza sui benefici derivanti dalla riabilitazione (2,4). Altro punto chiave del trattamento nutrizionale dei pazienti PD è la vitamina D, poiché in letteratura sono descritti bassi livelli plasmatici di vitamina D nei pazienti PD e migliori performance motorie nei pazienti con livelli di 25OH vitamina D più alti (5).

Esistono, pertanto, varie supplementazioni orali che possono essere utilizzate nel trattamento della malattia di Parkinson. Fino ad oggi sono stati utilizzati prevalentemente integratori ipercalorici e ipoproteici, più comunemente commercializzati per pazienti con insufficienza renale (6). Questi prodotti rivestono tuttora un ruolo importante nel trattamento nutrizionale dei pazienti con fluttuazioni motorie, in cui è davvero indispensabile ottimizzare l'efficacia della levodopa e minimizzare le interferenze tra levodopa e proteine. Tuttavia, vi è un'attenzione crescente all'utilizzo di integratori proteici nei pazienti PD, soprattutto se a rischio di malnutrizione proteica, di sarcopenia o se sottoposti a riabilitazione fisica intensiva.

Abbiamo pertanto condotto uno studio scientifico, con lo scopo di valutare i benefici di una supplementazione orale specifica per la massa magra nei malati di Parkinson ricoverati in riabilitazione intensiva multidisciplinare per 30 giorni. Il *trial* è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista *Neurology* nel 2019 (7) ed è stato condotto come descritto nei paragrafi successivi.

Materiali e Metodi

Lo studio è stato condotto con un disegno pragmatico, bicentrico e randomizzato (1:1). Ha ricevuto l'approvazione da parte del comitato etico di riferimento ed è stato condotto secondo la dichiarazione di Helsinki.

I pazienti sono stati reclutati consecutivamente in due diverse strutture riabilitative specifiche per malati di Parkinson (Ospedale Moriggia Pelascini di Gravedona e Fondazione Gaetano e Piera Borghi di Brebbia), nel periodo tra aprile 2017 e gennaio 2018. Tutti i pazienti hanno partecipato a un programma riabilitativo di 30 giorni in regime di ricovero, finalizzato al miglioramento del cammino o della stabilità posturale. I criteri di esclusione erano la presenza di declino cognitivo, uno stadio

di malattia avanzata (Hoen e Yahr score >4/5), insufficienza epatica o renale, malattie psichiatriche o neoplasie negli ultimi 5 anni o controindicazioni all'utilizzo del prodotto (assunzione di altri integratori a base di calcio, vitamina D o proteine ad alto dosaggio oppure allergia alle proteine del latte vaccino).

Il prodotto utilizzato è stato una polvere a base di proteine del latte vaccino arricchito con calcio e vitamina D (Fortifit Nutricia®). I pazienti (n=150) hanno ricevuto una dieta ospedaliera standard, con o senza l'integratore alimentare (randomizzazione 1:1). La randomizzazione è avvenuta tramite mezzi informatici. Il dosaggio giornaliero della supplementazione orale era di 40 g di polvere in 100-150 ml di acqua, che corrispondono a 20 g di proteine del latte, 2,8 g di leucina, 9 g di carboidrati, 3 g di lipidi, 800 UI di vitamina D e 500 mg di calcio. Il prodotto è stato somministrato due volte al giorno, in orari della giornata in cui non potesse interferire con la terapia farmacologica con levodopa, nel rispetto della dieta a redistribuzione proteica.

Sono state condotte le seguenti valutazioni:

- Valutazioni neurologiche: *Mini Mental State Examination* per valutare la performance cognitiva, stadiazione secondo il punteggio di Hoen e Yahr, valutazione della gravità della malattia secondo il calcolo del punteggio UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) e valutazione della terapia farmacologica antiparkinson.
- Valutazioni nutrizionali: misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza polpaccio); misurazione della composizione corporea con bioimpedenziometria (BIA Akern 101); anamnesi alimentare mirata al calcolo dell'apporto proteico e calorico, con diario alimentare quantitativo dei 3 giorni e *recall* delle 24 ore basato su atlanti validati delle porzioni e analisi dei dati tramite il software WinFood.
- Valutazione della performance motoria: *6 Minute Walking Test*, che valuta la distanza percorsa in 6 minuti; velocità del cammino per 4 metri; punteggio al test *Time Up and Go*, che valuta motilità, equilibrio, rischio di caduta e abilità nel cammino; punteggio della *Berg Balance Scale* (per l'equilibrio) e della forza di impugnatura (*handgrip*).
- Una valutazione aggiuntiva è stata rappresentata dalla *Self-assessment Parkinson's Disease Disability Scale* per valutare il grado di disabilità nello svolgimento delle attività quotidiane. È stata inoltre dosata la vitamina 25 OH D all'ingresso e in dimissione, sia nel gruppo trattato sia nel gruppo di controllo.

Come *endpoint* primario di efficacia è stato individuato l'aumento della distanza percorsa durante il test del cammino di 6 minuti (6MWT). Gli *endpoint* secondari

prevedevano, invece, un cambiamento della velocità del cammino su 4 metri, del test *Timed Up and Go*, della *Berg Balance Scale* (per l'equilibrio), della forza di impugnatura (*handgrip*), della *Unified Parkinson's Disease Disability Scale* per valutare la disabilità, del peso corporeo e della massa muscolare scheletrica (SMM).

L'analisi statistica dei dati è stata condotta col Software STATA.

Risultati

Abbiamo valutato 327 pazienti per arrivare a includerne 150 nello studio. I principali criteri di esclusione sono stati il declino cognitivo, uno stadio di malattia di Parkinson troppo avanzato o l'integrazione di vitamina D. I pazienti sono stati divisi tramite randomizzazione in due bracci da 75 pazienti ciascuno. Tra i 75 pazienti che hanno assunto la supplementazione orale vi sono stati 6 *drop out*, di cui 4 per intolleranza gastro-intestinale (uno per dispepsia, due per meteorismo e uno per diarrea) al supplemento e 2 per interferenza tra le proteine del supplemento ed efficacia della levodopa.

La somministrazione del supplemento nutrizionale ha comportato un aumento del 25% della distanza percorsa durante il 6MWT nei soggetti supplementati (media 69,6 metri, 95% intervallo di confidenza, *range*, 60,7-78,6) rispetto ai soggetti non supplementati (media 51,8 metri, 95% intervallo di confidenza, *range* 37-66,7), non modificata da ulteriori aggiustamenti statistici per terapia e massa muscolare (**Tab. 1**).

È stato inoltre riscontrato un effetto significativo del supplemento per i seguenti *endpoint* secondari: una maggiore velocità del cammino di 4 metri ($p=0,032$), un miglior punteggio nel *Timed Up and Go* ($p=0,046$), una conservata massa muscolare misurata alla bioimpedenziometria, non solo in termini di valore assoluto ma anche in termini di indice di massa muscolare (kg/m^2) ($p=0,029$) (**Tab. 1**).

Nel gruppo dei pazienti supplementati si è osservato, inoltre, un aumento dell'*intake* proteico ($p=0,007$), dell'*intake* calorico ($p<0,01$), della circonferenza del polpaccio ($p=0,031$) e della vitamina D ematica ($p<0,01$) (**Tab. 1**).

Conclusioni

La supplementazione di una formula nutrizionale a base di proteine del siero di latte arricchita con leucina e vitamina D, associata a un trattamento di riabilitazione intensiva multidisciplinare, è in grado di migliorare la funzione motoria e di preservare la massa muscolare nei pazienti con PD o parkinsonismo. Questo tipo

di supplementazione è a maggior ragione indicata nei soggetti con sarcopenia o con elevato rischio di malnutrizione.

Commento degli autori

Nei casi in cui l'utilizzo di questo tipo di supplementazione fosse controindicata per preesistente integrazione con calcio e/o vitamina D oppure per intolleranza gastro-intestinale, è possibile utilizzare supplementazioni di altro tipo. Ad esempio, esistono integratori specifici di malattia di Parkinson a base di siero proteico del latte vaccino, senza l'aggiunta di calcio e vitamina D e con una buona tollerabilità gastrica (Fortiral Ralpharma®).

Inoltre, a prescindere dalla riabilitazione e dall'indice di massa magra, nei pazienti affetti da malattia di Parkinson vi è l'indicazione a dosare i livelli plasmatici di 25OH vitamina D. Qualora i valori siano carenti o insufficienti, vi è l'indicazione a utilizzare integratori di colecalciferolo secondo i dosaggi previsti dalle linee guida (8).

Ringraziamenti

Ringraziamo tutti gli autori dell'articolo originale pubblicato su *Neurology* nel 2019 (7), in particolar modo Emanuele Cereda che ha condotto l'analisi statistica dei dati.

Bibliografia

1. Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G et al (2015) Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease: a randomized pilot study with a 2-year follow-up. *Neurorehabil Neural Repair* 29:123-131
2. Burgos R, Bret'on I, Cereda E et al (2018) ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr* 37:354-396
3. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C et al (2010) Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients

with motor fluctuations: a systematic review.

Mov Disord 25:2021-2034

4. Barichella M, Pinelli G, Iorio L et al (2016) Sarcopenia and dynapenia in patients with parkinsonism. *J Am Med Dir Assoc* 17:640-646
5. Rimmelzwaan LM, van Schoor NM, Lips P et al (2016) Systematic review of the relationship between vitamin D and Parkinson's disease. *J Park Dis* 6:29-37
6. Barichella M, Madio C, Cassani E et al (2011) Oral High-Calorie, Low-Protein Supplements in a Parkinson's Disease Patient: A Case Report. *Mov Disord* 26(2):354-355
7. Barichella M, Cereda E, Pinelli G et al (2019) Muscle-targeted nutritional support for rehabilitation in patients with parkinsonian syndrome. *Neurology* 93(5):e485-e496
8. Pludowski P, Holick MF, Grant WB et al (2018) Vitamin D supplementation guidelines. *Steroid Biochem Mol Biol* 175:125-135

Endpoint	Pazienti supplementati (N=75)	Pazienti non supplementati (N=75)	P-value
Endpoint primario			
Distanza percorsa al 6-Minute Walking Test (m)	69,6	51,8	0,039
Endpoint secondari			
Velocità del cammino per 4 metri (m/s)	0,12	0,06	0,032
Timed Up and Go test (s)	-3,8	-2,7	0,046
Berg Balance Scale (punteggio)	6,4	6,8	0,69
Handgrip strength (kg)	1,2	-0,1	0,068
SPDDS (punteggio)	-11,6	-12,1	0,52
Peso corporeo (kg)	-1,3	-1,2	0,78
Massa Muscolare (kg)	0,1	-0,5	0,029
Skeletal muscle mass index (kg/m ²)	0,03	-0,15	0,029
Endpoint nutrizionali			
Apporto calorico (kcal/kg /die)	2,6	0,6	0,007
Apporto proteico (g/kg/die)	0,43	0,04	<0,001
Circonferenza polpaccio (cm)	0,2	-0,1	0,031
Livelli sierici di 25-OHvitamina D (nmol/l)	6,6	-3,2	<0,001

Tabella 1 - Analisi degli endpoint primari e secondari nella popolazione randomizzata. I dati rappresentano il cambiamento medio delle variabili al termine del trattamento, nei due diversi gruppi