

Parkinson hastalığında beden kitle indeksi ve osteoporozla ilişkisi

Sennur DELİBAŞ KATI *, Aşlı Ece ÇİLLİLER **, Hayat GÜVEN **, Selim Selçuk ÇOMOĞLU **

ÖZET

Parkinson hastalığı (PH) genetik ve çevresel faktörlerin ortaklaşa neden olduğu beyinde substantia nigradaki dopaminerjik nöron harabiyetine bağlı gelişen motor ve motor olmayan bulguların bir arada bulunabildiği ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (1-15). Hastaların ileri yaşta olması, hareket güçlüğü bulunması ve zaman içinde oluşan beslenme sorunları nedeniyle osteoporozla yakınlık oluşabilmektedir (16-27). Parkinson hastalığında yutmadan başlayarak sindirimi etkileyen birtakım mekanizmalar nedeniyle beden kitle indeksi düşük olmakta, bu da osteoporozla yol açmaktadır.

Artan yaşlı nüfusu olan Türkiye gibi toplumlarda kronik hastalıklar ve bunların yol açtığı ek sorunlar yaşam kalitesini bozmakta, bakıcı yükünü artırmakta ve yüksek maliyete yol açmaktadır. Bu nedenlerle Parkinson hastalarının da düşme riskinin de artmış olması nedeniyle osteoporozla bağlı oluşabilecek kırık gibi komplikasyonların önlenmesi ve buna yol açabilecek nedenlerin daha iyi ortaya konması gerekir.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, osteoporoz, düşük beden kitle indeksi

Parkinson hastalığı (PH) genetik ve çevresel faktörlerin ortaklaşa neden olduğu beyinde substantia nigradaki dopaminerjik nöron harabiyetine bağlı gelişen motor ve motor olmayan bulguların bir arada bulunabildiği ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (1-15). Yaşla birlikte sıklığı artmaktadır (1-4,6,8,11,14). Hastalığın temel bulguları tremor, rijidite, bradikinezi ve postural instabilitedir (1-15).

Hastaların ileri yaşta olması, hareket güçlüğü bulunması ve zaman içinde oluşan beslenme sorunları nedeniyle osteoporozla yakınlık oluşabilmektedir (16-27). Osteoporoz, düşük kemik kitlesi ve yoğunlu-

SUMMARY

Body mass index in parkinson disease and the relationship with osteoporosis

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder caused by both genetic and environmental factors which end up in dopaminergic neuron damage at substantia nigra resulting in motor and non motor symptoms (1- 15). Because of the old age, movement disability and feeding problems, PD patients have a tendency for osteoporosis (16-27). Some gastrointestinal problems in Parkinson's disease starting with swallowing problems cause low body mass index which is a risk factor for osteoporosis.

In countries with relatively higher percentage of older populations such as Turkey, chronic diseases and related conditions ruin the life quality, increase the need of caregivers and high costs. The factors which cause osteoporotic fractures in the PD patients with high risk of falls should be revealed in order to prevent these complications.

Key words: Parkinson's disease, osteoporosis, low body mass index

ğu ile karakterize artmış kırık riskine yol açan bir hastalıktır (28,29). Dünya Sağlık Örgütünün tanımına göre spinal veya kalça kemik yoğunluğu ölçümü genç sağlıklı erişkinlere göre 2,5 standart deviasyon veya altında olanlar bu gruba girmektedir (28-33). Bu değer T skoru olarak isimlendirilir (28-33).

Primer osteoporoz, yaşa bağlı gonadal disfonksiyon sonucu oluşan kemik kaybıyla karakterizedir (28). Sekonder osteoporoz ise, kronik hastalıklar, travma veya nutrisyonel eksikliklere bağlı olarak kemik metabolizmasındaki bozulma sonucu meydana gelir (28).

Geliş tarihi: 06.01.2014

Kabul tarihi: 03.03.2014

* Çanakkale Çan Devlet Hastanesi

** Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

e-mail: drsennurdelibas@yahoo.com

Beden kitle indeksi (BKİ: BMI=body mass index) düşüklüğü de osteoporozu yaratması açısından önemlidir ^(19,23,34). PH'de orofarengeal ve larengeal rijidite ve bradikineziye bağlı olarak yutma ve çiğneme yavaşlamıştır ⁽²⁾, bu da kilo kaybına yol açabilir. Yutma refleksinin başlatılmasında zorluk vardır ⁽²⁾. Yutmanın diğer fazı olan larengeal ve özofageal evreler de aynı nedenlerle yavaşlamıştır ⁽²⁾.

Bu çalışmada osteoporozlu Parkinson hastalarında beden kitle indeksi değerleri osteoporozu olmayanlara göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

2009 Haziran-2010 Haziran tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği Hareket Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve en az 1 yıldır idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı ile takip edilmekte olan 42 Parkinson hastası çalışmaya alındı. D vitamini veya kalsiyum kullanım öyküsü, hormon replasman tedavisi öyküsü, tiroksin kullanımı, kronik renal hastalık veya kronik karaciğer hastalığı varlığı, tiroid hastalığı, hiperparatiroidi, diyabetes mellitus, diğer endokrin bozukluklar, daha önceden osteoporoz tanısı alıp tedavi uygulanmış olması, nutrisyonel durumu etkileyen hastalıklar, alkol ya da ilaç bağımlılığı, son 5 yıl içinde tanı almış malign hastalık öyküsü açısından hastalar sorgulandılar ve bu durumlardan herhangi biri tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı. Parkinson hastalığı olan her hastaya birleşik parkinson hastalığı derecelendirme ölçeği (BPHDÖ-UPDRS), değiştirilmiş Hoehn Yahr evrelemesi, mini mental durum testi, Parkinson hastalığında osteoporozu ilişkin anket formu (kadınlar için menopoz varlığı, sigara kullanımı, diyet özellikleri, kırık öyküsü, güneş ışığına maruziyet, mesleki durum), fizik aktivite skorlaması testi uygulandı.

Kilo ve boy değerleri ile beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı. Hastaların tümünden 12 saatlik açlık sonrası rutin kan alınarak hemogram, biyokimya,

kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), albumin, kadınlarda estradiol, erkeklerde testosteron, parathormon (PTH), 1,25 hidroksi vitamin D (1,25 OH D), osteokalsin tetkikleri istendi. Hastalara kemik mineral dansitometrisi yapıldı. Hologic QDR-4500A (S/N 45780) model array scan mode tekniği ile DEXA (dual energy x ray absorbsiometry) femur ve lomber AP olarak uygulandı. Buna göre T skoru -1 ile -2,5 arasında olanlar osteopenik, -2,5'un altında olanlar osteoporotik olarak kabul edildi. Z skorları da aynı yaş grubundaki hastaların ortalamasını göstermesi bakımından önemli olduğu için çalışmada değerlendirilmeye alındı. Osteoporoz ve osteopeni saptanan hastalar endokrinoloji ve fizik tedavi ünitelerine konsülte edildi.

İkinci nöroloji polikliniğine başvuran ve yukarıdaki kriterlere uyan 26 kontrol hastası çalışmaya dâhil edildi. Aynı tetkikler istendi. Bu hastalara da osteopeni veya osteoporoz saptanması hâlinde endokrinoloji ve fizik tedavi konsültasyonları istendi.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler; değişken türlerine ve dağılım yapısına göre sayı, yüzde, ortalaması±standart sapma, (minimum-maksimum) ve ortanca şeklinde verildi. Sürekli değişkenler için değişkenlerin normal dağılıma uyum gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde parametrik testler, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde ise parametrik olmayan testler kullanıldı. Gruplar arasında nitel değişkenler açısından fark olup olmadığı ki-kare testleri ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızda PH olanlarla kontrol grubu arasında hem femur hem de lomber Tve Z skorlarına bakıldığında osteoporoz sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak, tanımlayıcı istatistiklere bakıldığında lomber T skoru için PH olanların BKİ değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu sonucu elde edilmiştir (p<0,05:

P=0,008). Femur T skoru için ise PH olanlarda kontrol grubuna göre albumin ve 1.25 OH D vitamini düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 1).

Tablo 1.

Değişken	Grup	Lombert Ölçümleri		
		Normal	Osteopeni	Osteoporoz
D-Vit	Kontrol	158,91±43,49	183,9±33,68	159,95±68,94
	Parkinson	203,04±99,97	143,78±109,66	213,17±72,26
	Toplam	187±85,38	157,74±91,63	190,03±74,3
BMI*p=0,008	Kontrol	28,83±5,79	31,23±5,15	33,56±6,98
	Parkinson	27,3±4,32	26,87±4,58	28,39±4,26
	Toplam	27,86±4,83	28,39±5,12	30,64±6,06
CA	Kontrol	9,2±0,87	9,35±1,06	8,96±1,38
	Parkinson	9,51±0,58	9,62±0,62	8,99±1,32
	Toplam	9,4±0,69	9,53±0,79	8,98±1,32
P	Kontrol	3,39±0,7	3,31±0,38	2,82±0,98
	Parkinson	3,23±0,67	3,26±0,51	3,22±0,54
	Toplam	3,29±0,67	3,28±0,46	3,05±0,77
ALP	Kontrol	160,25±60,28	204,63±107,46	190,8±56,45
	Parkinson	181,14±41,94	177,27±53,27	178,31±65,54
	Toplam	173,55±49,05	186,78±75,21	183,74±60,72
Albumin	Kontrol	4±0,12	4,23±0,18	4,03±0,13
	Parkinson	4,05±0,33	4,05±0,43	3,95±0,25
	Toplam	4,03±0,27	4,11±0,36	3,98±0,21
PTH	Kontrol	40,3±23,54	50,48±20,18	72,02±52,59
	Parkinson	59,73±27,09	69,93±22,92	68,77±26,28
	Toplam	52,66±27,03	63,16±23,53	70,18±38,87
Testes/Öst	Kontrol	16,29±13,82	19,76±14,17	17,09±8,34
	Parkinson	6,86±5,5	10,89±9,04	13,34±8,81
	Toplam	10,29±10,2	13,97±11,6	14,97±8,63
Osteokalsin	Kontrol	16,04±7,19	16,89±7,23	14,86±8,17
	Parkinson	17,19±8,36	22,23±11,88	19,18±18,54
	Toplam	16,77±7,8	20,37±10,64	17,3±14,82
1,25 OH D	Kontrol	38,7±21,51	35,63±19	28,17±12,95
	Parkinson	25,84±11,96	31,93±15,18	24,79±10,88
	Toplam	30,52±16,82	33,21±16,27	26,26±11,67
fizik akt. skoru	Kontrol	27,25±6,52	25,75±3,73	24,1±3,96
	Parkinson	24,14±6,6	22,33±4,67	22,46±8,03
	Toplam	25,27±6,59	23,52±4,59	23,17±6,5

* p<0,05 (Osteoporoz olan grupta kontrol ve Parkinson hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var).

TARTIŞMA

PH'nin tanısında ve tedavisinde son dönemlerdeki gelişmeler nedeniyle Parkinson hastalarında beklenen yaşam süresi oldukça uzamıştır. Dolayısıyla Parkinson hastalarının takibinde hastaların fiziksel durumları oldukça önem kazanmıştır. Hastaların ileri yaşta olması, hareket güclüğü bulunması ve zaman içinde oluşan beslenme sorunları nedeniyle osteoporozla yakınlık oluşabilmektedir (16-27). Osteoporozla yol açan nedenler arasında diyetle ilgili faktörler de bulunmaktadır (35-38). Çalışmamızda PH olanların

BKİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (p=0,008). BKİ düşüklüğü de osteoporozla yakınlık yaratması açısından önemlidir. Cheshire ve ark. (39) 100 Parkinson hastasını BKİ değerlerine göre değerlendirmişler ve buna göre Parkinson hastalarının BKİ değerleri kontrol grubuna göre % 9 daha az olarak bulunmuş. BKİ ile PH süresi arasında ise herhangi bir ilişki tespit edilmemiş (39). PH ile kilo kaybı arasındaki ilişki daha karmaşık gibi gözükmektedir. Birkaç farklı nedene bağlı olarak PH'da kilo kaybı ve BKİ düşüklüğü görülebilir (39). Çalışmacının adı; wewewewewewe Bununla ilgili 4 hipotez mevcuttur: birincisi; PH olanların premorbid kişilik özelliklerine bağlı beslenme şekillerindeki farklılık olabilir (39). İkincisi; bazı Parkinson hastalarında motor belirtilerden önce anosminin ortaya çıkması tat almayı ve iştahı etkilediği için kilo kaybı yapabilir (39). Üçüncüsü; PH motor semptomlarından önce özellikle iştahla ilgili olan hipotalamusun etkilenmesi ve otonomik bozuklukların ortaya çıkması da buna neden olabilir (39). Hatta erken evrede myenterik plexus tutulumu olduğu ve buna bağlı bulantı, kusma, konstipasyon gibi yakınmaların oluşumunun da bu sürece katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (2,11,40). Dördüncüsü ise; PH'ye yol açan tanımlanamayan çevresel etkenlere karşı artmış vücut yağı bir tampon görevi görüyor olabilir, ancak vücut yağı azalmış kişilerde ise bu olası olmayabilir ve dolayısıyla PH ortaya çıkabilir (39). Ayrıca, PH'de orofarengeal ve larengeal rijidite ve bradikineziye bağlı olarak yutma ve çiğneme yavaşlamıştır (2), bu da kilo kaybına yol açabilir. Fernandez ve ark. (41) tarafından 22 parkinson hastasında yapılan bir çalışmada özellikle kadın Parkinson hastalarında daha düşük BKİ saptanmış ve tüm grupta BKİ ile PH süresi arasında anlamlı bir negatif ilişki tespit etmişlerdir. Genever ve ark.'nın (42) kırık öyküsü olan Parkinson hastalarında yaptıkları çalışmada özellikle düşük BKİ'ye sahip hastaların kalça kırığına daha yatkın oldukları belirtilmiştir. Tüm bu sonuçlar genel olarak PH'de yetersiz beslenmeye bağlı BKİ düşüklüğü olması ile açıklanabilir. Vaserman ve ark. (34) yayınladığı bir makalede de PH'de osteoporozun nedenleri arasında düşük BKİ, yetersiz güneşlenme ve yetersiz D vitamini üzerinde du-

rumuştur. Bu konuda yapılmış diğer iki çalışmada ise PH'de düşük kemik yoğunluğu ile BKİ arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir^(23,27,43).

Ancak, yapılan bu çalışmaların ve çalışmamızın sonucunun aksine; Sato ve ark.'nın⁽²⁰⁾ bu konuda yaptıkları iki çalışmada PH ile BKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır⁽²²⁾. Bu hastalarda kemik yoğunluğu değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış olup, bu sonuç yetersiz güneşlenme ve beslenmeye bağlı D vitamini eksikliği ile açıklanmıştır⁽²⁰⁾.

Sonuçta, Parkinson hastalığına bağlı olarak oluşan düşük beden kitle indeksi bu hastalarda osteoporozun ana nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde de beklenen yaşam süresinin uzamış olması ve genel olarak osteoporozu oluşturan eğilim nedeniyle Parkinson hastalarının mutlaka D vitamini dâhil beslenme eksikliklerinin giderilmesi oluşacak kırıkları önleme, hasta bakım maliyetlerinin azaltılması ve bakım verenlerin yükünün azaltılması yönünde toplumsal önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Jankovich J, Tolosa E. Parkinson's Disease and Movement Disorders 2008;16(225):620-692.
- Emre M. Parkinson Hastalığı 2009; 1-381.
- Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. Nöroloji Ders Kitabı 2000; 67-96, 335-348.
- Rowland LP. Merrit's Neurology 2008; 828-846.
- Öge E. Nöroloji İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2008 (İTF Nöroloji e-kitap güncellenmiş hali). 417-449.
- Hauser RA, Pahwa R, Lyons KE, McClain T. Parkinson Disease. E Medicine Neurology 2010; emedicine.medscape.com/article/1151267-overview.
- Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: Its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiology of Disease* 2010;37:510-518. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2009.11.004>
- Obeso JA, Podriguez-Oroz MC, Goetz CG ve ark. Missing pieces in the Parkinson's Disease puzzle. *Nature Medicine* 2010;16:653-661. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2165>
- Pahwa R, Lyons KE. Early Diagnosis of Parkinson's Disease. *The American Journal of Managed Care* 2010;16:94-99.
- Chung YC, Ko HW, Bok E ve ark. The role of neuroinflammation on the pathogenesis of Parkinson's disease. *BMB Reports* 2010;43(4):225-232. <http://dx.doi.org/10.5483/BMBRep.2010.43.4.225>
- Hindle JV. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age and Aging* 2010;39:156-161. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afp223>
- Stephenson R, Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: Clinical Features and Detection Strategies. *Movement Disorders* 2009;24(2):665-670. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.22403>
- Parent M, Parent A. Substantia nigra and Parkinson's disease: A Brief History of Their Long and Intimate Relationship. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2010;37(3):313-319.
- Weintraub D, Comella C, Horn S. Pathophysiology, Symptoms, Burden, Diagnosis and Treatment in Parkinson's disease. *The American Journal of Managed Care* 2008;2:40-48.
- Löhle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: non-motor features of Parkinson's disease. *J Neural Trans* 2009;116(11):1483-1492. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-009-0274-1>
- Kamide N, Fukuda M, Miura H. The relationship between Bone Density and the Physical Performance of Ambulatory Patients with Parkinson's disease. *J of Physiological Anthropology* 2008;27(1):7-10. <http://dx.doi.org/10.2114/jpa2.27.7>
- Monaco MD, Vallero F, Monaco RD ve ark. Bone Mineral Density in Hip-Fracture Patients with Parkinson's disease: A Case Control Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87(11):1459-1462. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2006.07.265>
- Ishizaki F, Harada T, Katayama S ve ark. Bone changes in Parkinson's disease. *No To Shinkei* 1993;45(8):719-724.
- Invernizzi M, Carda S, Viscontini GS, Cisari C. Osteoporosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009;15:339-346. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.02.009>
- Sato Y, Honda Y, Iwamoto J ve ark. Abnormal Bone and Calcium Metabolism in Immobilized Parkinson's disease patients. *Movement Disorders* 2005;20(12):1598-1603. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20658>
- Kamanli A, Ardicoglu O, Ozgocmen S, Yoldas TK. Bone mineral density in patients with Parkinson's disease. *Aging Clin Exp Res* 2008;20(3):277-279. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03324774>
- 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. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.49.5.1273>
- Lorefalt B, Toss G, Granerus AK. Bone mass in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2007;116:248-254. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00875.x>
- Wood B, Walker R. Osteoporosis in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2005;20:1636-1640. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20643>
- Eng ML, Lyons KE. Prevalence of Bone Mineral Density Screening in Parkinson's disease Clinic Outpatients. *Movement Disorders* 2006;21(12):2265-2266. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21155>
- Song IU, Kim JS, Lee SB ve ark. The relationship between low bone mineral density and Parkinson's disease in a Korean population. *Journal of Clinical Neuroscience* 2009;16:807-809. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2008.08.027>

27. Bezza A, Ouzzif Z, Naji H ve ark. Prevalance and risk factors of osteoporosis in patients with Parkinson's disease. *Rheumatol Int* 2008;28:1205-1209. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-008-0632-6>
28. Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *American Family Physician* 2009;79(3):193-200.
29. Duncan EL, Brown MA. Genetic studies in osteoporosis-the end of the beginning. *Arthritis Res Ther* 2008;10(5):214. Review... <http://dx.doi.org/10.1186/ar2479>
30. Gronholz J. Prevention, diagnosis and management of osteoporosis-related fracture: a multifactorial osteopathic approach. *J Am Osteopath Assoc* 2008;108(10):575-585.
31. Liu H, Paige NM, Goldzweig CL ve ark. Screening for osteoporosis in men: a systematic review for an American College of Physicians Guideline. *Ann Intern Med* 2008;148(9):685-701. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-9-200805060-00009>
32. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008;29(4):441-464. Review. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2008-0002>
33. Lewiecki EM. Managing osteoporosis: challenges and strategies. *Cleve Clin J Med* 2009;76(8):457-466. Review. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.76a.09019>
34. Vaserman N. Parkinson's disease and Osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2005;72(6):484-488. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.04.012>
35. Stransky M, Rysava L. Nutrition as prevention and treatment of osteoporosis. *Physiol Res* 2009;58(1):7-11.
36. Bhatia V. Detary calcium intake-a critical reappraisal. *Indian J Med Res* 2008;127:269-273.
37. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *American J Clin Nutrition* 2008;87(4):1080-1086.
38. Cranney A, Weiler H, O'Donnell S, Puil L. Vitamin D and health in the 21st century: an update, Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):513-519. Review. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.10.016. Epub 2011 Nov 18.
39. Cheshire Jr WP, Wszolek ZK. Body mass index is reduced early in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2005;11:35-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.07.001>
40. Hawkes CH, Tredici KD, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2010;16:79-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.08.007>
41. Fernandez MC, Parisi MS, Diaz SP ve ark. A pilot study on the impact of body composition on bone and mineral metabolism in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007;13(6):355-358. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.12.010>
42. Genever RW, Downes TW, Medcalf P. Fracture rates in Parkinson's disease compared with age and gender matched controls: a retrospective cohort study. *Age and Aging* 2005;34:21-24. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afh203>
43. Van der Marck MA, Dicke HC, Uc EY, Kentin ZH, Borm GF, Bloem BR, Overeem S, Munneke M. Body mass index in Parkinson's disease:a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(3):263-267. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.10.016>