



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ



ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Ιωάννης Στεφανίδης

Διδακτορική Διατριβή

“ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ (ΣΑΠ)
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΧΝΑ)
ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ”

του

ΑΝΔΡΕΑ Δ. ΒΑΪΝΑ

Ιατρού Ειδικού Νεφρολόγου

Υποβλήθηκε για την εκπλήρωση μέρους
των απαιτήσεων για την απόκτηση
του Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2013

© 2013 Ανδρέας Δ. Βαϊνάς

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (05-02-2013 ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης**
(Επιβλέπων) Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Γεώργιος Χατζηγεωργίου**
Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Γεώργιος Κουκούλης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Σπυρίδων Πουρνάρας**
Επίκουρος Καθηγητής Μικροβιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Αλέξανδρος Παπαδημητρίου**
Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Φίλιππος Τρυποσκιάδης**
Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Ηλίας Ζιντζαράς**
Αναπληρωτής Καθηγητής Βιομαθηματικών - Βιομετρίας,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ευχαριστίες

Θα ήθελα από βάθους καρδιάς να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Νεφρολογίας κ. Ιωάννη Στεφανίδη για δύο σημαντικούς λόγους. Πρώτον γιατί μου έδωσε τη δυνατότητα αλλά και την αμέριστη βοήθεια και συμπαράσταση να εκπονήσω την παρούσα διδακτορική διατριβή. Δεύτερον και ίσως σημαντικότερο, γιατί μέσω της επαφής αυτής γνώρισα έναν δάσκαλο με σπάνιες επιστημονικές αρετές αλλά και ηθικές αξίες.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Νευρολογίας κ. Γεώργιο Χατζηγεωργίου για την πολύτιμες συμβουλές του στην εξοικείωση μου με ένα καινούριο γνωστικό αντικείμενο, τον Λέκτορα κ. Γεώργιο Σακκά για την υποστήριξη του και τον συνάδελφο κ. Κώστα Τουλή για τη βοήθεια του στην επεξεργασία των στατιστικών δεδομένων. Επίσης ευχαριστώ τους υπευθύνους των Μονάδων Τεχνητού Νεφρού και το νοσηλευτικό προσωπικό για την διευκόλυνση που μου παρείχαν, όπως και τους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς για τη συναίνεση και τη συνεργασία τους.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένεια μου, που με πολύ αγάπη και κατανόηση με υποστήριξε για να ολοκληρώσω το παρών πόνημα.

Στη μνήμη του πατέρα μου

Σύντομο Βιογραφικό

Όνομα: **Ανδρέας**
Επίθετο: **Βαϊνάς**
Πατρώνυμο: **Δημήτριος**
Ημερομηνία γέννησης: **11-09-1968**

Αποφοίτησα από το Ιατρικό τμήμα της ΣΣΑΣ το 1992 με βαθμό πτυχίου «λίαν καλώς» (7,8). Το 1994 αποφοίτησα από την Σχολή Εφαρμογής Υγειονομικού και υπηρέτησα επί έτους στο 216 ΤΥΓ, ως Ιατρός Μονάδος. Στη συνέχεια ως Δκτης του 1^{ου} ΛΥΓ του ιδίου Τάγματος επί εξαμήνου και ως Δκτης του ΛΥΓ/3^{ου} ΤΥΠ του 3^{ου} Συντάγματος για έξι ακόμη μήνες. Το 1996 ξεκίνησα την ειδίκευσή μου στη Νεφρολογία στο 424ΓΣΝΕ (δυο χρόνια παθολογία) και το 1998 στο Νεφρολογικό Τμήμα του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης (τέσσερα χρόνια παθολογία), όπου και την ολοκλήρωσα. Εργάστηκα ως Επιμελητής στο Νεφρολογικό τμήμα του 424 ΓΣΝΕ από 11-1-2003 έως 15-9-2003. Στη συνέχεια υπηρέτησα στην 181ΜΚΒ/ΧΩΚ ως ιατρός Μονάδος και αποφοίτησα από τη Σχολή Εφαρμογών Υγειονομικού. Επανήλθα στο 424 ΓΣΝΕ ως Επιμελητής στο Νεφρολογικό τμήμα και υπεύθυνος του τμήματος Περιτοναϊκής Κάθαρσης από 24-6-2005 έως 6-5-2009. Στη συνέχεια έλαβα τη θέση του Διευθυντή του Νεφρολογικού τμήματος από 7-5-2009 έως σήμερα.

Επίσης εργάστηκα ως υπεύθυνος νεφρολόγος στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού στην Κλινική Γαληνός από το 2003 έως το 2007 και από το 2007 μέχρι σήμερα είμαι υπεύθυνος νεφρολόγος στην Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης Α' Νεφροδυναμική.

Είμαι μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Θεσσαλονίκης, της Ελληνικής, Ευρωπαϊκής και Παγκόσμιας Νεφρολογικής Εταιρείας.

Από τον Δεκέμβριο του 2006 έλαβα θέμα διδακτορικής διατριβής με θέμα: Έπιδημιολογική μελέτη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (ΣΑΠ) σε ασθενείς με χρόνια

νεφρική ανεπάρκεια, στον Τομέα Παθολογίας, του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, η οποία βρίσκεται στο τελικό στάδιο παρουσίας (παραδίδεται τον 1/13).

Παρακολούθησα τα εξής συνέδρια και εκπαιδευτικά σεμινάρια έως σήμερα:

- 16^ο, 20^ο, 21^ο, 22^ο και 23^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων
- 10^ο, 11^ο, 12^ο, 13^ο, 14^ο, 15^ο, 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
- 56^η έως 80^η, Επιστημονική Συνάντηση της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας
- 3rd Seminar in Nephrology, που έγινε στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης υπό την αιγίδα της Ελληνικής και Παγκόσμιας Νεφρολογικής Εταιρείας, με ενεργό συμμετοχή στην οργανωτική επιτροπή.
- 36^ο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας (EDTA)
- 37^ο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας (EDTA)
- 39^ο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας (EDTA)
- 40^ο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας (EDTA)
- 41^ο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας (EDTA)
- 42^ο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας (EDTA)
- 44^ο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας (EDTA)
- Παγκόσμιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Rio de Janeiro 2007
- Παγκόσμιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Μιλάνο, Ιταλία, 22-25 Μαΐου 2009
- 5^ο Συνέδριο Νεφρολογίας των Βαλκανικών Χωρών (BANTAO)
- Δορυφορικό συνέδριο για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου 1999
- Αρτηριακή Υπέρταση 2000
- Ογκολογικό Συνέδριο του ΑΠΘ, 2000
- 1^ο Επιστημονικό Συνέδριο Τμήματος Ιατρικής ΑΠΘ
- 3^ο Παγκόσμιο Συνέδριο Quality in clinical practice
- 8^ο Διεθνές Συνέδριο Γηριατρικής Νεφρολογίας και Ουρολογίας
- Ενδοκρινείς αδένες και μεταβολισμός 2002
- 3^ο Διεθνές Συνέδριο Ποιότητας Ζωής στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
- Αλκονίδες ημέρες Νεφρολογίας, 6^{ος} κύκλος
- 3^ο Πολυθεματικό Ιατρικό Συνέδριο
- Σπειραματονεφρίτιδες «Από το εργαστήριο στην κλινική πράξη»
- 2^ο Ετήσιο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Υγρών Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας

- 4^ο Διεθνές Συνέδριο «Παράγοντες Κινδύνου και Ποότητας Ζωής στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια»
- Ημέρες Νεφρολογίας στην Έδεσσα «Πρωτοπαθή Σύνδρομα Συστηματικών Αγγειοτιδων των Μικρού Μεγέθους Αγγείων»

Έλαβα μέρος σε παρουσιάσεις και μετεκπαιδευτικά μαθήματα του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης. Από το 2010 έως και σήμερα συμμετέχω στην εκπαίδευση των τριτοετών και πεμπτοετών φοιτητών της Ιατρικής σχολής του ΑΠΘ σε μαθήματα αμφιθεάτρου στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος του Παθολογικού Τομέα, που εκπονείται στο 424 ΓΣΝΕ.

Έως σήμερα έχω ενεργό συμμετοχή στις εξής εργασίες:

1. Σπειραματονεφρίτιδα σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο, στο Ογκολογικό Συνέδριο 2000 του ΑΠΘ.
2. Νεφρική προσβολή ως πρώιμη εκδήλωση πολλαπλού μυελώματος, στο Ογκολογικό Συνέδριο 2000 του ΑΠΘ.
3. Μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό, στο 1^ο Επιστημονικό Συνέδριο Τμήματος Ιατρικής ΑΠΘ
4. Περιτονίτιδα σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση: Συχνότητα παθογόνων μικροοργανισμών, στο 1^ο Επιστημονικό Συνέδριο Τμήματος Ιατρικής ΑΠΘ
5. Επίπτωση της αρτηριακής πίεσης ως αίτιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, στο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσηλευτών (Κέρκυρα 2012)
6. Αιτιολογία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και διάρκεια αιμοκάθαρσης σε 115 ασθενείς Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, στο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσηλευτών (Κέρκυρα 2012)
7. Πολυκυστική νόσος νεφρών ως αίτιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, στο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσηλευτών (Κέρκυρα 2012)
8. Η αποτελεσματικότητα της από του στόματος σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου στην σιδηροπενία της αιμοκάθαρσης, στο 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
9. Επεισόδια ραβδομύλωσης κατά την διάρκεια μιας διαιτίας, στο 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
10. Νεφροτοξικότητα χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων σε ομάδες νεοπλασματικών ασθενών, στο 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας

11. Μελέτη της κοιλιακής μαρμαρυγής σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, στο 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
12. Ο ρόλος της CsA ως εναλλακτικής θεραπείας στην ιδιοπαθή μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα, στο 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας.
13. Επίπεδα κυκλοσπορίνης 2ώρου σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Σύγκριση με τα επίπεδα πριν τη λήψη του φαρμάκου, στο 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
14. Ασβεστιαστικό προφίλ ασθενών υπό αιμοκάθαρση. Δοσολογία δεσμευτικών του φωσφόρου, στο 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
15. Εξέλιξη της νεφρικής λειτουργίας σε 50 ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα και θετικά ANCA. Εμπειρία δεκαετίας, στο 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
16. Αγγειακά προβλήματα ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και παρεμβατική αντιμετώπιση τους, στο 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
17. Συσχέτιση μεμβρανών αιμοκάθαρσης και κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, στο 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
18. Ανίχνευση της α5 αλυσού του κολλαγόνου IV στη βασική μεμβράνη της επιδερμίδας. Το πρώτο βήμα στη διάγνωση του συνδρόμου Alport, στο 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
19. Προφυλακτική θεραπεία για δευτεροπαθή μυκητιασική περιτονίτιδα σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση, στο 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
20. Μελέτη χορήγησης πεντοξυφυλίνης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, στο 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
21. Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα σε ασθενή με non-Hodgkin λέμφωμα, στην 56^η Επιστημονική Συνάντηση της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας
22. Ανίχνευση της α5 αλυσού του COL IV στη βασική μεμβράνη της επιδερμίδας. Διαγνωστική σημασία στο σύνδρομο Alport, στην 60^η Επιστημονική Συνάντηση της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας.
23. Η εφαρμογή της παρακαλσιτόλης στο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Αποτελεσματικότητα και ασφαλεία., στην 70^η Επιστημονική συνάντηση της ΕΝΕ
24. Βιοψίες νεφρού κατά τη διάρκεια μιας εξαετίας. Χρήση και αποτελεσματικότητα, στην 70^η Επιστημονική συνάντηση της ΕΝΕ
25. Νεοπλάσματα σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (ΑΚ). Συχνότητα και χαρακτηριστικά. 72^η ΕΝΕ
26. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενή με λέμφωμα υπό Χ/Θ. 72^η ΕΝΕ

27. Οικογένεια με εμφάνιση σ.Alport και σ.Αδαμαντιάδη-Behcet. 72^η ENE
28. Επιδημιολογία της αρτηριακής υπέρτασης σε ομάδα ασθενών νεαρής ηλικίας στο 16^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων.
29. Συμμετοχή ως προεδρείο σε ελεύθερες ανακοινώσεις στο 20^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων
30. Η επίδραση της ερυθροποιητίνης στην αναιμία των χρόνιων σιμοκαθαιρόμενων ασθενών, συμμετοχή ως προεδρείο σε ελεύθερες ανακοινώσεις στο 20^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων
31. Συσχέτιση ασβεστιαμικού προφίλ ασθενών υπό αιμοκάθαρση και μεμβρανών αιμοκάθαρσης, στο 20^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων
32. Αγγειακά προβλήματα ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και παρεμβατική αντιμετώπιση τους, στο 20^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων
33. Αιτιολογία και αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης στους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, στο 20^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων
34. IgA νεφροπάθεια ως νεφρική εκδήλωση ψωριασικής αρθρίτιδας – Η παρουσίαση δύο περιστατικών, στο 20^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων
35. Μεταβολές των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου πριν και μετά την αιμοκάθαρση, στο 21^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων
36. Συμμετοχή εισηγητής στο 21^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων σε στρογγυλή τράπεζα με θέμα «Εξελίξεις στην αντιμετώπιση της χρόνιας νεφρικής νόσου και της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας», με ανάπτυξη του θέματος «Μεταμόσχευση νεφρού»
37. Συμμετοχή ως προεδρείο σε ελεύθερες ανακοινώσεις στο 21^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων
38. Θεραπεία δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Προσθήκη νέων φαρμάκων, στο 22^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων
39. Παρακολούθηση 23 ασθενών με IgA νεφροπάθεια κατά τη διάρκεια μιας δεκαπενταετίας, στο 22^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων
40. Καρδιολογικά ευρήματα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, στο 22^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων
41. Ταυτόχρονη λοίμωξη από δύο ευκαιριακούς μικροοργανισμούς σε ασθενή με αγγειίτιδα στο 22^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων
42. Διαδικασία αντισηψίας Α/Φ αναστόμωσης ασθενών υπό αιμοκάθαρση, στο Συνέδριο, Πρόοδοι στη διάγνωση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων

43. Λοιμώξεις αγγειακής προσπέλασης αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, στο Συνέδριο, Πρόοδοι στη διάγνωση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων
44. Συχνότητα εμφάνισης της ηπατίτιδας C (HCV) σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς στη διάρκεια μιας τριετίας, στο Συνέδριο, Πρόοδοι στη διάγνωση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων
45. Ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις σε βιοψίες νεφρού ασθενών με ANCA-θετική αγγειίτιδα. Διαφορές μεταξύ των διαγνωστικών και ορολογικών υποομάδων, στο 9^ο Πανελλήνιο Παθολογοανατομικό Συνέδριο
46. ANCA-θετική αγγειίτιδα με νεφρική προσβολή. Η συμβολή της νεφρικής βιοψίας στην πρόγνωση της νεφρικής λειτουργίας. Αναφορά ενός κέντρου, στο 9^ο Παναλλήνιο Παθολογοανατομικό Συνέδριο
47. Detection of α5 (IV) in epidermal basement membrane (EBM): diagnostic significance in Alport's syndrome, στο 37^ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας (EDTA).
48. Role of ICAM-1, VCAM-1 and E-Selectin in atherosclerosis of dialysis patients, στο 38^ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας (EDTA).
49. Epidemiological factors in hospitalized hypertensive patients during one year in a military hospital, στο 34^ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας (EDTA).
50. Progression of renal disease in women with X-linked Alport syndrome, στο 39^ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας (EDTA).
51. The efficacy of cyclosporin in a difficult to treat idiopathic membranous nephropathy, στο 39^ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας (EDTA).
52. Progression of renal disease in patients with ANCA-associated glomerulonephritis: a ten-year experience στο XLI Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας(EDTA).
53. Treatment of secondary hyperparathyroidism with paracalcitol in patients on hemodialysis. Combination with calcimimetics. 2 year experience, στο XLIV Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Νεφρολογίας(EDTA).
54. Immunosuppressive therapy and clinical evolution in 49 patients with ANCA-associated glomerulonephritis, 4th international congress on autoimmunity
55. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules (AM) in end stage renal disease patients, στο European Radiology,2003
56. Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis during an eleven-year period, στο 8th of European Confederation of Medical Mycology

Επίσης έχω δημοσιεύσει τις παρακάτω εργασίες σε ελληνικά και ξένα επιστημονικά περιοδικά:

1. Μεμβρανοπαραγωγική σπειραματονεφρίτιδα σε ασθενή με μη Hodgkin λέμφωμα, Ελληνική Νεφρολογία, 1999; 11(4):581-586
2. Επίπεδα λεπτίνης πλάσματος σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Συσχέτιση με δείκτες θρέψης, στο περιοδικό Ελληνική Νεφρολογία 2001, 13(3): 266-272
3. Επίπεδα μορίων προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων και αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις σε χρονίως αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, Ελληνική Νεφρολογία, 2001; 13(4):347-356
4. Επίπεδα μορίων προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων και αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις σε ασθενείς υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση, Ελληνική Νεφρολογία, 2003; 15(2):135-144
5. Efficacy of cyclosporin in a difficult-to-treat idiopathic membranous nephropathy, στο Nephrology 2002; 7(2): 51-55
6. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation molecules and endothelial adhesion molecules in chronic haemodialysis patients, Nephrol Dial Transplant 2003 18: 1-7
7. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and inter-cellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, Nephrol Dial Transplant 2004 19: 1258-1263
8. Immunosuppressive therapy and clinical evolution in forty-nine patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated glomerulonephritis, Ann N Y Acad Sci. 2005 Jun; 1051: 597-605.
9. Brain calcinosis in a dialysis patient with hypoparathyroidism, NDT Plus (2008) 1: 36-40
10. Platypnea and orthodeoxia associated with Pneumonocystis jiroveci and Cytomegalovirus pneumonia: a case report, Journal of Medical Case Reports 2009, 3:9319
11. MEIS1 and BTBD9 : genetic association with restless legs syndrome in end stage renal disease, J Med Genet. 2011 Jul; 48(7): 462-6
12. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: an epidemiological survey in Greece. Am J Kid Dis (submitted)

Τέλος συμμετείχα ως βασικός συγγραφέας σε συνεργασία με τον Σύλλογο Νεφροπαθών Θεσσαλονίκης, στο ενημερωτικό φυλλάδιο **«Γενικές διατροφικές οδηγίες στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου»**.

**“ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ (ΣΑΠ)
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΧΝΑ)
ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ”**

ΑΝΔΡΕΑΣ Δ. ΒΑΪΝΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2013

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης**, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας – (Επιβλέπων)
2. **Δρ. Γεώργιος Χατζηγεωργίου**, Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Γεώργιος Κουκούλης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Εισαγωγή

Το Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ) είναι μια νοσολογική οντότητα, που χαρακτηρίζεται από έντονη ανάγκη για συνεχή μετακίνηση των κάτω άκρων και συνήθως συνοδεύεται από δυσάρεστες παραισθήσεις. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση, το σύνδρομο και τα επιδημιολογικά του χαρακτηριστικά δεν είναι επαρκώς μελετημένα στον ελληνικό πληθυσμό, καθώς καμία αντίστοιχη μελέτη δεν έχει δημοσιευτεί μέχρι σήμερα.

Σκοπός

Σκοπός ήταν η επιδημιολογική μελέτη του ΣΑΠ σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς και η πιθανή συσχέτιση του με σωματομετρικούς, κλινικούς και εργαστηριακούς δείκτες.

Ασθενείς – Μέθοδοι

Η επιλογή των ασθενών της μελέτης πραγματοποιήθηκε στη βάση του συνεχούς δείγματος στο χρονικό διάστημα από Ιανουάριος 2006 έως Δεκέμβριος 2010 από τις Μονάδες Τεχνητού Νεφρού (MTN) νοσοκομείων και κλινικών της Περιφέρειας Θεσσαλίας και Θεσσαλονίκης (μελετήθηκαν συνολικά 687 αιμοκαθαρόμενοι ασθενείς και εντάχθηκαν τελικά στη μελέτη 579). Η μελέτη ήταν σχεδιασμού χρονικής στιγμής (cross-sectional). Η διάγνωση του συνδρόμου πραγματοποιήθηκε με βάση τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Μελέτης του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (IRLSSG) και η εκτίμηση της βαρύτητας με βάση τη προτυποποιημένη Κλίμακα Σοβαρότητας Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (RLS rating scale for severity). Ταυτόχρονα καταγράφηκαν επιδημιολογικά και σωματομετρικά στοιχεία, κλινικά ευρήματα και πραγματοποιήθηκαν αιμοληψίες στους υπό μελέτη ασθενείς. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με κατάλληλες παραμετρικές και μη παραμετρικές δοκιμασίες και απλά και πολυωνμικά μοντέλα ιεραρχικής λογιστικής παλινδρόμησης. Ως επίπεδο σημαντικότητας, θεωρήθηκε το 0,05.

Αποτελέσματα

Ο επιπολασμός του συνδρόμου ήταν 26,6% μεταξύ των αιμοκαθαρόμενων ασθενών. Οι άρρενες [OR 0,66 (95% CI 0,45-0,99)] και οι μεγαλύτεροι σε ηλικία [OR 0,97 (95% CI 0,95-0,98)] φαίνεται να είχαν μειωμένες πιθανότητες διάγνωσης του ΣΑΠ, ενώ η ύπαρξη περιφερικής νευροπάθειας συσχετίστηκε με σχεδόν τριπλάσιες πιθανότητες διάγνωσης του συνδρόμου [OR 2,74 (95% CI 1,65-4,56)]. Κάθε μονάδα αύξησης στα επίπεδα της β₂-μικροσφαιρίνης και της παραθορμόνης (iPTH) συσχετίστηκε με αυξημένες πιθανότητες διάγνωσης του συνδρόμου κατά 1,15 (95% CI 1,01-1,30) και 1,00 (95% CI 1,00-1,002) αντίστοιχα. Επίσης το 84% των ασθενών με ΣΑΠ (n=129) είχαν ήπιας ή μέσης βαρύτητας συμπτωματολογία και μόλις 2,6% (n=4) την πολύ βαριά μορφή του συνδρόμου.

Συμπέρασμα

Η παρούσα επιδημιολογική μελέτη κατέγραψε ότι περίπου το ένα τέταρτο του αιμοκαθαρόμενου πληθυσμού στις περιφέρειες Θεσσαλίας και Θεσσαλονίκης πάσχει από ΣΑΠ, με το σχετικό κίνδυνο να είναι αυξημένος στους ασθενείς με προϋπάρχουσα περιφερική νευροπάθεια, τις γυναίκες, τους νεότερους σε ηλικία και σ' αυτούς με αυξημένα επίπεδα β₂-μικροσφαιρίνης και iPTH. Αντίθετα, καμία αιτιολογική συσχέτιση δεν προέκυψε με τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, του σιδήρου, της φερριτίνης και τα χαρακτηριστικά της αιμοκάθαρσης.

Λέξεις-κλειδιά: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αιμοκάθαρση, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, επιδημιολογική μελέτη.

Abstract

Introduction

Restless legs syndrome (RLS) is a common disorder of the lower limbs, characterized by intense need for continuous movement and usually accompanied by unpleasant sensations. The syndrome and its epidemiological features are not sufficiently studied in Greek population, in patients with chronic renal failure under haemodialysis, as similar epidemiological study has not been published until today.

Aim of the study

Aim of this document was the epidemiological study of RLS in haemodialysed patients and its possible correlation with clinical and laboratory findings.

Patients – Methods

Patients' selection was made on the basis of continuous sample in the period from January 2006 to December 2010 from Dialysis Units of Thessaly and Thessaloniki (from overall 687 patients that initially studied, 579 finally included in the study). This study was a cross-sectional one. Diagnosis was based on the criteria of International RLS Study Group (IRLSSG) and the assessment of severity on standard RLS rating scale for severity. Simultaneously were recorded epidemiological and clinical findings, and obtained appropriate blood and serum tests from patients. Statistical analysis was carried out with appropriate parametric and non-parametric tests and simple and polyonimic hierarchical regression's models. As level of significance was defined $p < 0,05$.

Results

The prevalence of the syndrome was estimated at 26,6%. Male [OR 0,66 (95% CI 0,45-0,99)] and older [OR 0,97 (95% CI 0,95-0,98)] patients had reduced chances of RLS diagnosis, while the existence of neuropathy related strongly with the syndrome

[OR 2,74 (95% CI 1,65-4,56)]. Also each unit increment in β_2 -microglobulin and iPTH levels was associated with increased odds of RLS diagnosis per 1,15 (95% CI 1,01-1,30) and 1,00 (95% CI 1,00-1,002) respectively. Finally 84% of patients with RLS reported mild to moderate symptoms and only at 2,6% (n=4) of them attributed the very severe form of the syndrome.

Conclusion

This epidemiological study recorded that around a quarter of dialysis patients in Thessaly and Thessaloniki regions, suffered from RLS, the relative risk was increased in patients with pre-existing distal neuropathy, women, younger in age and those with elevated levels of β_2 -microglobulin and iPTH. Instead, it showed no causative association with the levels of hemoglobin, iron, ferritin and dialysis features.

Keywords: chronic renal failure, haemodialysis, Restless Legs Syndrome, epidemiological study.

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή.....	29
Επιδημιολογικά στοιχεία	31
Παθοφυσιολογία του συνδρόμου.....	35
Α. Εντοπισμός της περιοχής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που ευθύνεται για τη βλάβη.....	35
Β. Μελέτη των νευροδιαβιβαστών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του ΣΑΠ.	36
Γ. Ο μεταβολισμός του σιδήρου στο ΣΑΠ.....	37
Γενετική του ΣΑΠ.....	38
Παράγοντες κινδύνου	39
Κλινική εικόνα – Διαγνωστικά κριτήρια	40
Υποστηρικτικά κλινικά χαρακτηριστικά	42
Σύννοδα κλινικά χαρακτηριστικά.....	42
Καταστάσεις που συνδέονται με το ΣΑΠ	46
Τύποι του ΣΑΠ.....	48
Α. Με βάση την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων διακρίνεται στο ΣΑΠ με μικρή ηλικία έναρξης και στο ΣΑΠ με μεγάλη ηλικία έναρξης	48
Β. Με βάση την αιτιολογία το ΣΑΠ διακρίνεται σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές.	49
Κύηση και ΣΑΠ.....	49
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και ΣΑΠ	50
Διαιτητικές διαταραχές/ελλείψεις.....	53
Κλινική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις.....	54
Πολυπνογραφία.....	55
Δοκιμασία ακινητοποίησης.....	56

Κινησιογραφία	57
Δοκιμασία L-dopa	57
Κλίμακα εκτίμησης βαρύτητας του ΣΑΠ.....	58
Συνοσηρότητα.....	59
Διαταραχές του ύπνου	59
Κατάθλιψη.....	59
Νευροπάθεια και Αγγειοπάθεια	60
Ποιότητα ζωής και ΣΑΠ	60
Θεραπεία του ΣΑΠ.....	62
Μη φαρμακευτική θεραπεία του ΣΑΠ.....	62
Φαρμακευτική θεραπεία.....	63
Λεβοντόπα	65
Αγωνιστές της ντοπαμίνης	66
Αντισπασμωδικά	68
Οπιοειδή	69
Κατασταλτικά – Ηρεμιστικά	69
Θεραπεία δευτεροπαθούς ΣΑΠ.....	71
Φάρμακα που επιδεινώνουν το ΣΑΠ.....	74
Ενίσχυση (Augmentation).....	76

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός.....	81
Υλικό και μέθοδοι.....	82
Ασθενείς και σχεδιασμός της μελέτης.....	82
Μετρήσεις αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων	83
Στατιστική ανάλυση	84
Αποτελέσματα.....	85
Γενική περιγραφική στατιστική και ανάλυση βασικών στοιχείων ως προς τη διάγνωση του ΣΑΠ.....	85
Επαγωγική στατιστική – Λογιστική παλινδρόμηση	89

Επαγωγική στατιστική – Πολυωνυμική λογιστική παλινδρόμηση.....	91
Συζήτηση.....	95
Βιβλιογραφία	105

Παράρτημα

Φόρμα μελέτης	131
Κλίμακα Σοβαρότητας Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ)	
(IRLS rating scale for severity).....	133
Κλίμακα Σοβαρότητας Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ)	
(IRLS rating scale for severity).....	134

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ) αποτελεί μια διαταραχή των κάτω άκρων, που χαρακτηρίζεται από έντονη ανάγκη για συνεχή μετακίνηση τους και συνήθως συνοδεύεται δυσάρεστες παραισθησίες. Χαρακτηριστικά συμβαίνει κατά την ανάπαυση και κυρίως τις βραδινές ώρες προκαλώντας διαταραχές του ύπνου, ενώ τα συμπτώματα υποχωρούν τουλάχιστον μερικώς, με την κινητοποίηση. Επίσης, αρκετά συχνά συνδυάζεται με περιοδικές κινήσεις των ποδιών κατά τη διάρκεια του ύπνου (PLMs), οι οποίες όμως, αποτελούν διαφορετική νοσολογική οντότητα. Η συχνότητα εμφάνισης του στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,1-15%^{1,2}. Σε μια μεγάλη μελέτη με δείγμα 15.391 Αμερικανούς και Ευρωπαίους ο επιπολασμός του συνδρόμου ήταν 7,2% αυξανόμενος με την ηλικία και σχεδόν διπλάσιος στις γυναίκες. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου είναι μεγαλύτερη απ' ότι στο γενικό πληθυσμό, κυμαινόμενη από 7-68%³.

Τόσο το ίδιο το σύνδρομο, όσο και η χρήση οπιοειδών για τη θεραπεία του, πρωτοπεριγράφηκαν στα τέλη του 17ου αιώνα (1685) από τον Sir Thomas Willis⁴. Διακόσια χρόνια αργότερα επανέρχεται στο προσκήνιο και περιγράφεται ως ψυχιατρική διαταραχή από τον Wittmaack (1861), αποδιδόμενη με τον όρο «anxietas tibiarum»⁵. Ακολούθως στη δεκαετία του '40 (1945) ο Karl Ekblom περιέγραψε λεπτομερώς το σύνδρομο και είναι αυτός ο οποίος του απέδωσε τη σημερινή ονομασία του⁶. Τέλος, η ομάδα του Lugaresi στην Ιταλία κατάφερε να καταγράψει περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων κατά τη διάρκεια του ύπνου (PLMs) μέσω ηλεκτρομυογραφήματος σε ασθενείς με ΣΑΠ, καταδεικνύοντας έτσι τη συχνή συνύπαρξη του ΣΑΠ με PLMs⁷.

Τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου αρχικά ορίστηκαν στο τέλος της δεκαετίας του '70 από την Αμερικανική Ένωση Διαταραχών Ύπνου (American Sleep Disorders Association), ενώ το 1999 η ίδια Ένωση περιέγραψε οδηγίες για τη θεραπεία του⁸. Το ΣΑΠ διακρίνεται σε ιδιοπαθές και δευτεροπαθές. Η παθογένεια του ιδιοπαθούς δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Εμπλέκονται γενετικοί μηχανισμοί και αρχικά

περιγράφηκε αυτοσωματικός επικρατών τύπος κληρονομικότητας⁹. Παράλληλα η διενέργεια απεικονιστικών μεθόδων του εγκεφάλου (SPECT, PET) κατέδειξαν ελαττωμένη έκφραση των υποδοχέων της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια¹⁰. Σημαντικά αίτια δευτεροπαθούς ΣΑΠ είναι η διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου, η εγκευμοσύνη, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η νόσος του Πάρκινσον και η ρευματοειδής αρθρίτιδα¹¹.

Η σημασία του σιδήρου στη θεραπεία του συνδρόμου επισημάνθηκε μόλις στο δεύτερο μισό του 20ου αιώνα από τον Ekblom¹², ενώ στο τέλος της δεκαετίας του '70 αναγνωρίστηκε η θεραπευτική χρησιμότητα των βενζοδιαζεπινών¹³. Η μεγαλύτερη πρόοδος διαδραματίστηκε τις τελευταίες δεκαετίες με την ανακάλυψη της θεραπευτικής δράσης της L-Dopa και άλλων ντοπαμινεργικών παραγόντων¹⁴. Επιπλέον θεραπευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα με καλά αποτελέσματα είναι οι βενζοδιαζεπίνες, τα αντιεπιληπτικά και τα οπιοειδή¹⁵. Στο δευτεροπαθές ΣΑΠ η εξάλειψη της πρωτοπαθούς αιτίας, όπως για παράδειγμα ο τοκετός, η μεταμόσχευση νεφρού, η χορήγηση σιδήρου επιφέρει βελτίωση των συμπτωμάτων.

Το ΣΑΠ επηρεάζει τόσο την κοινωνική όσο και την επαγγελματική ζωή των ασθενών. Η απώλεια ύπνου που προκαλεί, επηρεάζει την ποιότητα ζωής τους στον ίδιο ή και σε μεγαλύτερο βαθμό, όπως η οστεοαρθρίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Σε ασθενείς με ΣΑΠ έχει παρατηρηθεί να συνυπάρχουν κατάθλιψη και το σύνδρομο διάσπασης προσοχής (ADHD)¹⁶.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο επιπολασμός του ΣΑΠ ποικίλει στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες, όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Επιδημιολογικές μελέτες του ΣΑΠ στο γενικό πληθυσμό

Έτος	Συγγραφέας	Χώρα	Πληθυσμός	Μέθοδος	N	%
2011	Szentkiralyi A.	Γερμανία	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	1312	9,1
					4308	7
2011	Gitai L.	Βραζιλία	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	1155	6,4
2010	Tasdemir M.	Τουρκία	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	2111	3,4
2009	Cho S.	N. Κορέα	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	6509	0,9
2008	Nomura T.	Ιαπωνία	Γενικός πληθυσμός	Τηλεφωνική Συνέντευξη	5528	1,8
2007	Rangarajan, S.	Ινδία	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	1266	2,1
2006	Castillo P.R.	B. Αμερική	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	520	2
2006	Phillips B.	H.Π.Α.	Γενικός πληθυσμός	Τηλεφωνική Συνέντευξη	1506	9,7
2005	Tison F.	Γαλλία	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	10263	8,5
2005	Allen R.P.	H.Π.Α., Ευρώπη	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	15391	7,2
2005	Hogl B.	Ιταλία	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	701	10,6

Έτος	Συγγραφέας	Χώρα	Πληθυσμός	Μέθοδος	N	%
2005	Bjorvatn B.	Νορβηγία, Δανία	Γενικός πληθυσμός	Τηλεφωνική Συνέντευξη	20051	11,5
2004	Hening W.	Η.Π.Α, Ευρώπη	Πληθυσμός ΠΦΥ*	Ερωτηματο- λόγιο	23052	9,6
2004	Berger K.	Γερμανία	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	4310	10,6
2004	Van De Vijver	Ηνωμένο Βασίλειο	Πληθυσμός ΠΦΥ*	Βάση δεδο- μένων γενι- κής ιατρικής	3877	0,25
2003	Nichols D.A.	Η.Π.Α	Πληθυσμός ΠΦΥ*	Ερωτηματο- λόγιο	2099	15,3
2003	Sevim S.	Τουρκία	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	3234	3,19
2002	Ohayon M.M.	Ευρώπη	Γενικός πληθυσμός	Τηλεφωνική Συνέντευξη	18980	5,5
2001	Ulfberg J.	Σουηδία (γυναίκες)	Γενικός πληθυσμός	Ερωτηματο- λόγιο	200	11,4
2001	Ulfberg J.	Σουηδία (άνδρες)	Γενικός πληθυσμός	Ερωτηματο- λόγιο	4000	5,8
2001	Tan E.K.	Σιγκαπού- ρη	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	1000	0,10
2001	Miranda M.	Χιλή	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	100	13
2000	Rothdach A.J.	Γερμανία	Γενικός πληθυσμός	Συνέντευξη	369	9,8
2000	Phillips B.	Η.Π.Α	Γενικός πληθυσμός	Τηλεφωνική συνέντευξη	1803	10

* ΠΦΥ: Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας

Στις παραπάνω μελέτες, ο επιπολασμός του ΣΑΠ κυμαίνεται από 0,1% έως 15%. Σε ορισμένους πληθυσμούς είναι πολύ μικρός συγκριτικά με άλλους, όπως για παράδειγ-

μα σε Ασιατικές χώρες (Σιγκαπούρη 0,10%, Ν. Κορέα 0,9%, Ιαπωνία 1,8%) και στους γηγενείς Βορειοαμερικάνους (2%). Η διακύμανση αυτή μπορεί να οφείλεται στη διαφορετική μέθοδο συλλογής των δεδομένων (συνέντευξη, ερωτηματολόγιο, τηλεφωνική επικοινωνία, ερευνητική βάση δεδομένων), στη διαφορετική σύνθεση του δείγματος και ενδεχομένως στο γενετικό υπόβαθρο της νόσου. Η συλλογή δεδομένων μέσω ερωτηματολογίου ενέχει τον κίνδυνο της μη ορθής διάγνωσης της νόσου, καθώς και την ελλιπή διαφοροδιάγνωση από άλλες παρόμοιες κλινικές καταστάσεις. Η κατά πρόσωπο συνέντευξη περιορίζει την πιθανότητα της μη ορθής διάγνωσης, ωστόσο ως μέθοδος θεωρείται πιο δαπανηρή και χρονοβόρα και απαιτεί μεγαλύτερο ανθρώπινο δυναμικό άρτια εκπαιδευμένο στη διάγνωση του ΣΑΠ.

Στη χώρα μας έχει διεξαχθεί μόνο μια επιδημιολογική μελέτη για το ΣΑΠ από τον Χατζηγεωργίου κ συν το 2007¹⁷. Η διεξαγωγή της μελέτης έγινε στην Κεντρική Ελλάδα σε δείγμα 3033 ατόμων με προσωπική συνέντευξη. Η διάγνωση στηρίχθηκε στα 4 κριτήρια του IRLSSG. Ο επιπολασμός ήταν 3,9%, παρόμοιος με τον αντίστοιχο σε πληθυσμό της Νοτιοανατολικής Ευρώπης (Τουρκία 3,19% και 3,4%).

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ο επιπολασμός του ΣΑΠ σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς απεικονίζεται στον Πίνακα 2.

Όπως προκύπτει ο επιπολασμός του ΣΑΠ σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς είναι μεγαλύτερος απ' ότι στο γενικό πληθυσμό. Ωστόσο παρουσιάζει μια ευρεία διακύμανση (6,6% έως 68%). Αυτό μπορεί, εν μέρει, να αποδοθεί στην εισαγωγή των διαγνωστικών κριτηρίων μετά το 1995, καθώς και στο ότι αυτά δεν χρησιμοποιήθηκαν από όλες τις μελέτες. Επιπλέον, παρατηρείται μια φυλετική κατανομή με τη μικρότερη επίπτωση να καταγράφεται σε Ινδούς αιμοκαθαρόμενους. Χαρακτηριστική είναι και η μελέτη των Kutner and Bliwise¹⁸, οι οποίοι διαπίστωσαν διαφορά στον επιπολασμό του ΣΑΠ ανάμεσα σε Καυκάσιους και Αφροαμερικανούς.

Στην Ελλάδα, η σχετική βιβλιογραφία είναι αρκετά περιορισμένη. Μετά από βιβλιογραφική αναζήτηση, προκύπτει ότι έχει ανακοινωθεί ή δημοσιευθεί μόνο μια επιδημιολογική μελέτη του ΣΑΠ στο γενικό πληθυσμό, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, από τον Χατζηγεωργίου και συν το 2007¹⁷ και μία άλλη που αφορά διαταραχές του ύπνου σε μη αιμοκαθαρόμενους ασθενείς με ΧΝΑ από τον Μάρκου και συν το 2006¹⁹, ενώ δεν υπάρχει αντίστοιχη μελέτη σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς.

Πίνακας 2. Επιπολασμός του ΣΑΠ σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς

Συγγραφέας	Χώρα	Έτος Δημοσίευσης	Επιπολασμός (%)	Χρήση κριτηρίων IRLSSG
Roger et al	Αυστραλία	1991	40	Όχι
Walker et al	Καναδάς	1995	57,4	Όχι
Winkelman et al	Η.Π.Α	1996	20	Όχι
Collad - Seidel et al	Γερμανία	1998	23	Ναι
Huigi et al	Κίνα	2000	34,2	Ναι
Hui et al	Κίνα	2000	62	Ναι
Miranda et al	Χιλή	2001	25,9	Ναι
Sabbatini et al	Ιταλία	2002	37	Όχι
Cirignotta et al	Ιταλία	2002	33	Ναι
Kutner and Bliwise	Η.Π.Α *	2002	68	Όχι
Kutner and Bliwise	Η.Π.Α **	2002	48	Όχι
Filho et al	Βραζιλία	2003	14,8	Ναι
Bhowmilk et al	Ινδία	2003	6,6	Ναι
Takaki et al	Ιαπωνία	2003	12,2	Ναι
Siddiqui et al	Ην. Βασίλειο	2003	49	Ναι
Gigli et al	Ιταλία	2004	21,5	Ναι
Nikic et al	Σερβία	2007	23	Ναι
Kim et al	Ν. Κορέα	2008	28	Ναι
Araujo et al	Βραζιλία	2010	21,5	Ναι

* Καυκάσιοι,

** Αφρο-Αμερικανοί

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Από τη μακρόχρονη μελέτη του ΣΑΠ, προέκυψαν ενδείξεις γενετικής προδιάθεσης στην εμφάνιση της νόσου ή/και συσχετισμός του με ορισμένες παθήσεις όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και η έλλειψη σιδήρου, αλλά και η κύηση²⁰. Κοινό χαρακτηριστικό των ανωτέρω καταστάσεων, με την εξαίρεση της γενετικής προδιάθεσης, είναι η διαταραχή στο μεταβολισμό του σιδήρου. Η παρατήρηση αυτή, όπως και η ανταπόκριση της νόσου στη θεραπευτική χορήγηση ντοπαμινεργικών παραγόντων, υποδεικνύει ότι η παθοφυσιολογία της νόσου συνδέεται με διαταραχές στο μεταβολισμό του σιδήρου και του ντοπαμινεργικού συστήματος²¹⁻²³. Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου περιλαμβάνει τη μελέτη τριών σημείων²⁴:

- A. Τον εντοπισμό της περιοχής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που ευθύνεται για τη βλάβη.
- B. Τη μελέτη των νευροδιαβιβαστών που ευθύνονται για τη θεραπευτική δράση της ντοπαμίνης.
- Γ. Το ρόλο της έλλειψης του σιδήρου.

A. Εντοπισμός της περιοχής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που ευθύνεται για τη βλάβη

Η χορήγηση ντοπαμινεργικών ανταγωνιστών, που διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, επιδεινώνει τα συμπτώματα, ενώ η δομπεριδόνη, φάρμακο της ίδιας κατηγορίας, που όμως δεν διέρχεται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό δεν επηρεάζει τα συμπτώματα. Η παρατήρηση αυτή οδηγεί στον προσδιορισμό της βλάβης, πιθανά, στο κεντρικό νευρικό σύστημα²⁴.

Από ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, καθώς και από μελέτες με μαγνητική τομογραφία (MRI-magnetic resonance imaging) διαφαίνεται μια αυξημένη διεγερσιμότητα στον εγκεφαλικό φλοιό και συγχρόνως μια ελαττωμένη ανασταλτικότητα κάτω από το στέλεχος. Από τη μελέτη του νωτιαίου αντανεκλαστικού των καμπτήρων μυών

(spinal flexor reflex) σε ασθενείς με ΣΑΠ βρέθηκε αυξημένη διεγερσιμότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου συγκριτικά με την εγρήγορση²⁵.

Από μελέτες με μαγνητική τομογραφία (MRI) υψηλής ανάλυσης διαπιστώθηκε αυξημένη δραστηριότητα στην παρεγκεφαλίδα και στο θάλαμο κατά τη διάρκεια αισθητηριακών συμπτωμάτων, χωρίς όμως κινητικές διαταραχές στους ασθενείς. Στην περίπτωση που οι ασθενείς είχαν και κινητικές διαταραχές, παρουσίαζαν αυξημένη δραστηριότητα εκτός από τις παραπάνω περιοχές και στον ερυθρό πυρήνα και στο εγκεφαλικό στέλεχος κοντά στο δικτυωτό σχηματισμό²⁶. Προκύπτει, λοιπόν, ότι το ΣΑΠ σχετίζεται με δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος σε επίπεδο νωτιαίου μυελού και πιθανά και στο εγκεφαλικό στέλεχος.

Ένα άλλο αντικείμενο μελέτης αποτελούν τα ντοπαμινεργικά A11 κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά διαθέτουν άξονες που διασχίζουν εγκάρσια όλο το μήκος της σπονδυλικής στήλης^{27,28} και φαίνεται να εμπλέκονται σε λειτουργίες, όπως η δημιουργία οδονηρών ερεθισμάτων. Οι ντοπαμινεργικοί υποδοχείς A11 φαίνεται να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω έρευνα στο πεδίο αυτό²⁹.

B. Μελέτη των νευροδιαβιβαστών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του ΣΑΠ

Σήμερα πλέον είναι γνωστό ότι όλοι οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές δρουν θεραπευτικά στο ΣΑΠ. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει μια διαταραχή στη ντοπαμινεργική λειτουργία. Προκειμένου να διερευνηθεί αυτή η δυσλειτουργία διενεργήθηκαν PET (positron emission tomography) ή SPECT (single photon emission computed tomography) μελέτες. Σε μια PET μελέτη διαπιστώθηκε σε ασθενείς με ΣΑΠ, ελαττωμένη δεσμευτική ικανότητα του ντοπαμινεργικού-2 υποδοχέα (D2R) στα βασικά γάγγλια³⁰. Τα αποτελέσματα από τις SPECT μελέτες, ωστόσο, ήταν συγκρουόμενα. Σε δύο από αυτές προέκυψε ελαττωμένη δεσμευτική ικανότητα στους υπό μελέτη υποδοχείς^{10, 31}, ενώ σε μια άλλη δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς και στην ομάδα ελέγχου³². Το μειονέκτημα των μελετών αυτών είναι ότι διενεργούνται κατά τη διάρκεια της ημέρας, όταν οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί. Οι παρατηρούμενες

αλλαγές κατά την ασυμπτωματική περίοδο ενδεχομένως να αντιπροσωπεύουν μια αντισταθμιστική αλλαγή στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς.

Σε άλλη μελέτη μετρήθηκε ο πρόδρομος μεταβολίτης της ντοπαμίνης, το ομοβανιλικό οξύ, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Δεν διαπιστώθηκε όμως, σημαντική διαφορά σε ασθενείς με ΣΑΠ και σε υγιείς³³. Πάντως και αυτή η μελέτη διενεργήθηκε στην ασυμπτωματική φάση των ασθενών. Εκκρεμεί, λοιπόν, η διενέργεια των παραπάνω μελετών κατά τη διάρκεια της νύχτας, όταν οι ασθενείς παρουσιάζουν τα συμπτώματα.

Γ. Ο μεταβολισμός του σιδήρου στο ΣΑΠ

Έχει παρατηρηθεί ότι οι δευτεροπαθείς αιτίες του ΣΑΠ, όπως η κύηση, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και η σιδηροπενική αναιμία, συνδέονται με έλλειψη σιδήρου. Επιπλέον, τα επίπεδα της αποθήκης σιδήρου, της φερριτίνης, συνδέονται αντιστρόφως ανάλογα με τη σοβαρότητα του συνδρόμου^{34, 35}. Από μετρήσεις σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με ΣΑΠ διαπιστώθηκαν χαμηλά επίπεδα φερριτίνης και υψηλά επίπεδα τρανσφερρίνης³⁶.

Σε μελέτη, που περιλάμβανε απεικονιστικό έλεγχο του εγκεφάλου με μαγνητική τομογραφία (MRI) τα επίπεδα σιδήρου ήταν χαμηλά στη μέλαινα ουσία (substantia nigra) σε ασθενείς με το σύνδρομο συγκριτικά με υγιείς. Οι τιμές του σιδήρου, μάλιστα, συνδέονταν με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων^{33, 37}. Τόσο η από του στόματος (per os) θεραπεία με σκευάσματα σιδήρου όσο και η ενδοφλέβια (i.v) χορήγηση, διαπιστώθηκε ότι βελτιώνει ή σε μερικές περιπτώσεις, εξαφανίζει τα συμπτώματα³⁵.

Ένα άλλο στοιχείο που υποστηρίζει τη συσχέτιση του σιδήρου με το ΣΑΠ είναι η συμμετοχή του στο μεταβολισμό της ντοπαμίνης. Ο σίδηρος είναι ένας απαραίτητος συμπαράγοντας για την υδροξυλάση της τυροσίνης, ενός ενζύμου που συμμετέχει στο μεταβολισμό της ντοπαμίνης³⁸.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΣΑΠ

Πάνω από τους μισούς ασθενείς με ΣΑΠ έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό. Ο Allen et al⁹ παρατήρησε ότι ένας ασθενής με το σύνδρομο έχει 3 έως 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχει θετικό οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο συγκριτικά με κάποιον που δεν πάσχει. Οι ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΣΑΠ αναφέρουν συμπτώματα σε ηλικία μικρότερη των 30 ετών και επιδείνωση τους με την κατανάλωση αλκοόλ και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης³⁹.

Παρ' όλο που η νόσος κληρονομείται κυρίως με αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο⁴⁰, έχει παρατηρηθεί ότι η πλήρης κλινική εικόνα του συνδρόμου ποικίλει μεταξύ διδύμων ή ακόμα και ανάμεσα στα μέλη της ίδιας οικογένειας⁴¹⁻⁴³. Πέρα από την κληρονομική μορφή της νόσου, υπάρχουν και οι «σποραδικές» μορφές, με έναρξη των συμπτωμάτων σε μεγαλύτερη ηλικία. Στις περιπτώσεις αυτές ο ρόλος της κληρονομικότητας δεν είναι καλά διευκρινισμένος.

Από μελέτες σε οικογένειες που πάσχουν από τη νόσο, μια πιθανή θέση για το υπεύθυνο χρωμόσωμα, έχει περιγραφεί στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 12 (RLS1, αυτοσωματικός υπολειπόμενος χαρακτήρας)⁴⁴⁻⁴⁶. Άλλη πιθανή θέση (RLS2) βρίσκεται, επίσης, στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 14 (14q)⁴⁷. Γι' αυτή τη θέση πρωτοπεριγράφηκε ο αυτοσωματικός επικρατούντας τύπος κληρονομικότητας⁴⁸. Τέλος, μια τρίτη θέση (RLS3) έχει βρεθεί στον κοντό βραχίονα του χρωμοσώματος 9. Και αυτή η θέση υποδηλώνει τον προαναφερθέντα τύπο κληρονομικότητας του συνδρόμου⁴⁹. Πρόσφατα περιγράφηκαν και άλλες γονιδιακές θέσεις (RLS4: 2q, RLS5: 20p, RLS6: 16p)^{50, 51} και προσδιορίστηκαν πολυμορφίες συγκεκριμένων γονιδίων (MEIS1, LBXCOR1/MAP2K5, BTBD9) που συσχετίστηκαν με το ΣΑΠ^{50, 52, 53}. Πρόκειται για μια πολυγονιδιακή διαταραχή, η οποία απαιτεί περαιτέρω έρευνα προκειμένου να διαλευκανθεί πλήρως η κληρονομικότητα της.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου για το ΣΑΠ²:

- ▶ *Οικογενειακό ιστορικό*
- ▶ *Διάσπαση προσοχής*: Το ΣΑΠ, όπως και η διαταραχή PLMD(periodic limb movement disorder) στα παιδιά σχετίζονται με υπερδραστηριότητα και έλλειψη προσοχής. Περίπου 25% των παιδιών με διάσπαση προσοχής έχει επίσης, και ΣΑΠ ή PLMD. Κοινά χαρακτηριστικά των δύο αυτών συνδρόμων είναι οι διαταραχές του ύπνου, καθώς και το συχνό περπάτημα. Επίσης, διαπιστώθηκε συσχέτιση του ΣΑΠ με το σύνδρομο διάσπασης προσοχής και στους ενήλικες.
- ▶ *Κύηση*: Περίπου 20% των εγκύων παρουσιάζουν το σύνδρομο, το οποίο υποχωρεί περίπου ένα μήνα μετά τον τοκετό και αποδίδεται στην έλλειψη σιδήρου και φυλικού οξέος
- ▶ *Ηλικία*: Έχει βρεθεί ότι ο επιπολασμός του ΣΑΠ αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας⁵⁴.
- ▶ *Εισόδημα*: Ετήσιο εισόδημα μικρότερο των 25.000 δολαρίων ετησίως σχετίζεται με το σύνδρομο. Η συσχέτιση αυτή μπορεί να οφείλεται στο ότι ο πληθυσμός αυτός έχει γενικά περισσότερα προβλήματα υγείας.
- ▶ *Αιμοκάθαρση*: Αιμοκαθαρόμενοι ασθενείς παρουσιάζουν ΣΑΠ σε ποσοστό 7-68%, το οποίο φαίνεται ότι υποχωρεί μετά από μεταμόσχευση νεφρού³.
- ▶ *Άγχος*: Το άγχος μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια με το ΣΑΠ, όπως είναι η αγωνία και η κούραση κατά τη διάρκεια της νύχτας.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Η διάγνωση του συνδρόμου στηρίζεται στη συμπτωματολογία του ασθενούς και στην εκπλήρωση των 4 διαγνωστικών κριτηρίων που έχουν οριστεί από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (International Restless Legs Syndrome Study Group)²⁰. Το 2003 το Διεθνές Ινστιτούτο Υγείας (National Institute of Health) σε συνεργασία με το IRLSSG αναθεώρησαν τα ισχύοντα από το 1995 κριτήρια του ΣΑΠ, ενώ συγχρόνως περιέγραψαν τα υποστηρικτικά κλινικά χαρακτηριστικά του (supportive clinical features) και τα συνοδά χαρακτηριστικά του (associated features), που συμβάλλουν στη διάγνωση²⁰.

Για τη διάγνωση του συνδρόμου, είναι απαραίτητα τα 4 ακόλουθα κριτήρια:

1. Ανάγκη για κίνηση των κάτω άκρων, που μπορεί να συνοδεύεται με δυσάρεστες παραισθησίες (δυσαισθησίες)

Οι ασθενείς αισθάνονται την ανάγκη να κινήσουν τα κάτω άκρα, ενώ μπορεί να περιγράφουν και παραισθησίες. Κάποιοι ασθενείς δυσκολεύονται να διαχωρίσουν την κινητική διαταραχή από την αισθητηριακή. Γενικά εντοπίζουν την αισθητηριακή διαταραχή βαθιά μέσα στο πόδι. Μερικές φορές η κίνηση μπορεί να αφορά και τα άνω άκρα ή άλλα σημεία του σώματος.

Ενώ μέχρι τώρα η παρουσία πόνου απέκλειε τη διάγνωση του συνδρόμου, σε ορισμένες μελέτες, οι ασθενείς περιγράφουν και αυτό το στοιχείο ως συνοδό των παραισθησιών τους^{55, 56}. Είναι δυνατόν το ΣΑΠ να εντοπίζεται στα άνω άκρα ή σε άλλα σημεία του σώματος³⁹. Οι παραισθησίες πάντως, σχεδόν πάντα εμφανίζονται πρώτα στα κάτω άκρα και μετά μπορεί επεκταθούν και σε άλλα σημεία του σώματος, όπως οι γοφοί, ο κορμός και το πρόσωπο.

2. Έναρξη ή επιδείνωση κατά την ανάπαυση

Τα κινητικά ή αισθητηριακά συμπτώματα ξεκινούν ή επιδεινώνονται κατά την ανάπαυση (καθιστή ή ύπτια θέση) ή την απουσία δραστηριότητας. Για την καταγραφή των περιοδικών κινήσεων των ποδιών και των αισθητηριακών προβλημάτων χρησιμοποιείται η δοκιμασία ακινητοποίησης (SIT)⁵⁷. Η ανάπαυση περιλαμβάνει όχι μόνο

τη φυσική ακινησία, αλλά και την ελάττωση της εγκεφαλικής δραστηριότητας⁵⁸. Δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη θέση του σώματος, που να πυροδοτεί την έναρξη των συμπτωμάτων περισσότερο από κάποια άλλη. Όσο πιο αναπαυτική είναι η θέση και όσο μεγαλύτερη η διάρκεια, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα έναρξης των συμπτωμάτων.

3. Ανακούφιση με την κίνηση

Το χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων, κινητικών και αισθητηριακών, με την κίνηση. Η υποχώρηση των συμπτωμάτων παρατηρείται αμέσως ή πολύ σύντομα μετά την κίνηση. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι οι μεταβολές στη θερμοκρασία, όπως ένα ζεστό ή κρύο μπάνιο μπορεί να ανακουφίσει τα συμπτώματα^{12, 39}.

Σε σοβαρές περιπτώσεις είναι δυνατόν να μην υποχωρούν τα συμπτώματα με την κίνηση ή τις μεταβολές της θερμοκρασίας. Η παρουσία πάντως αυτού του κριτηρίου είναι απαραίτητο για τη διάγνωση, γι' αυτό σε τέτοιες περιπτώσεις η υποχώρηση των συμπτωμάτων με την κίνηση σε κάποια στιγμή στο παρελθόν θεωρείται επαρκές κριτήριο.

4. Η ανάγκη για κίνηση ή οι δυσάρεστες παραισθησίες εμφανίζονται ή επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια της νύχτας (κιρκάδιος ρυθμός)

Από μελέτες έχει προκύψει ότι η κορύφωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ καταγράφεται τις ώρες αμέσως μετά τα μεσάνυχτα, ενώ ελαττώνονται τις πρωινές ώρες. Σε προχωρημένες μορφές του συνδρόμου η συμπτωματολογία μπορεί να είναι παρούσα καθ' όλη τη διάρκεια του εικοσιτετραώρου. Ωστόσο, ακόμα και σ' αυτές τις περιπτώσεις ο κιρκάδιος ρυθμός υπήρχε σε πρωιμότερα στάδια της νόσου με ηπιότερη συμπτωματολογία^{58, 59}.

Υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών, οι οποίοι, παρουσιάζουν συμπτώματα μόνο κατά τη διάρκεια παρατεταμένης ακινησίας, όπως για παράδειγμα κατά τη διάρκεια ενός αεροπορικού ταξιδιού. Ακόμα και αυτοί οι ασθενείς, όμως, αναφέρουν ότι τα συμπτώματα είναι χειρότερα, όταν η ακινησία συμβαίνει κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Υποστηρικτικά κλινικά χαρακτηριστικά

Παρόλο που τα ακόλουθα χαρακτηριστικά δεν είναι απαραίτητα για τη διάγνωση, η παρουσία τους δρα επικουρικά σε αμφίβολες διαγνωστικές περιπτώσεις.

1. Οικογενειακό ιστορικό

Ο επιπολασμός της νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών είναι 3 με 5 φορές μεγαλύτερος συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό^{9, 39, 60, 61}.

2. Ανταπόκριση στη ντοπαμινεργική θεραπεία

Σχεδόν η πλειοψηφία των ασθενών ανταποκρίνεται θετικά, τουλάχιστον αρχικά, στη θεραπευτική χορήγηση της L-dopa. Οι χρησιμοποιούμενες δόσεις είναι μικρότερες από τις αντίστοιχες που χορηγούνται στη νόσο Πάρκινσον. Δυστυχώς η ανταπόκριση στην παραπάνω θεραπεία δεν διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου⁶²⁻⁶⁴.

3. Περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων κατά τη διάρκεια του ύπνου (PLMs)

Οι PLMs παρατηρούνται στο 80% των ασθενών⁶⁵. Βέβαια, οι κινήσεις αυτές δεν παρατηρούνται μόνο στο ΣΑΠ, αλλά και σε άλλες παθήσεις, καθώς και στους ηλικιωμένους⁶⁶.

Σύνοδα κλινικά χαρακτηριστικά

Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά συνεπικουρούν στη διάγνωση:

1. Φυσική κλινική πορεία, που ακολουθεί συγκεκριμένα πρότυπα

Παρόλο που το ΣΑΠ ως κλινική οντότητα μπορεί να εκδηλώνεται ποικιλόμορφα, έχουν αναγνωριστεί συγκεκριμένες μορφές της νόσου. Έναρξη του συνδρόμου σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών συνήθως είναι πιο ήπια. Αντιθέτως, έναρξη σε ηλικίες μεγαλύτερες των 50 ετών, συχνά είναι αιφνίδια και με εντονότερη συμπτωματολογία⁶⁷. Επίσης, είναι δυνατόν το σύνδρομο σε μερικές περιπτώσεις να έχει διαλείποντα χαρακτήρα με μακρές περιόδους ύφεσης. Η συχνότητα και η βαρύτητα του ιδιοπαθούς ΣΑΠ αυξάνει στις μεγάλες ηλικίες, αν και δεν αποκλείεται η παρουσία του και σε νεό-

τερες ηλικίες⁶⁸. Μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν ύφεση των συμπτωμάτων για κάποιο χρονικό διάστημα, συνήθως όμως, τα συμπτώματα επανεμφανίζονται και με την πάροδο των ετών επιδεινώνονται σε βαρύτητα. Και οι ασθενείς με έναρξη της νόσου σε νεαρή ηλικία παρουσιάζουν επιδείνωση της σοβαρότητας και της συχνότητας της νόσου με την πάροδο των ετών, με σχετικά βραδεία όμως εξέλιξη⁶⁹.

Από την άλλη πλευρά οι ασθενείς με δευτεροπαθές ΣΑΠ εμφανίζουν σε πρώιμη φάση τη συμπτωματολογία του συνδρόμου, η οποία όμως υποχωρεί, όταν αρθεί η αιτία που το προκαλεί, όπως για παράδειγμα η μεταμόσχευση νεφρού^{70, 71} και ο τοκετός⁷².

2. Διαταραχές του ύπνου

Οι διαταραχές του ύπνου σε ασθενείς με ΣΑΠ αποτελούν σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και είναι μια από τις βασικές αιτίες που αναγκάζει τον ασθενή να αναζητήσει ιατρική βοήθεια. Ανάμεσα σε ασθενείς με διαταραχές του ύπνου, οι πάσχοντες από ΣΑΠ είναι αυτοί με τις λιγότερες ώρες ύπνου ημερησίως (κατά μέσο όρο 5 ώρες σε μέτριο προς σοβαρό ΣΑΠ)⁷³. Επειδή, όμως, οι διαταραχές ύπνου συνυπάρχουν με πολλές παθήσεις δεν θεωρούνται απαραίτητο κριτήριο για τη διάγνωση της νόσου.

3. Φυσική κλινική εξέταση

Σε γενικές γραμμές κατά την κλινική εξέταση των ασθενών δεν ανευρίσκονται παθολογικά ευρήματα, εκτός από τις περιπτώσεις δευτεροπαθούς συνδρόμου. Μια από τις βασικές εξετάσεις, που πρέπει να διενεργηθεί είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων σιδήρου, διότι αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου. Επίσης, πρέπει να ελεγχθεί η παρουσία περιφερικής νευροπάθειας ή αγγειοπάθειας⁷⁴. Ακόμη, θα πρέπει να εξετάζονται τα επίπεδα φερριτίνης, καθώς έχει αναφερθεί ότι τιμές μικρότερες των 45-50 μg/L πιθανό να σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για εκδήλωση του συνδρόμου. Επιπλέον, πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες αιτίες του συνδρόμου, όπως η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και η κύηση^{34, 35}.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά του ΣΑΠ

A) Βασικά κριτήρια

1. Ανάγκη για κίνηση
2. Έναρξη ή επιδείνωση κατά την ανάπαυση
3. Ανακούφιση με την κίνηση
4. Κιρκάδιος ρυθμός

B) Υποστηρικτικά κλινικά χαρακτηριστικά

1. Οικογενειακό ιστορικό
2. Ανταπόκριση στη θεραπεία με ντοπαμινεργικούς παράγοντες
3. Περιοδική κίνηση των κάτω άκρων (PLMs)

Γ) Σύννοδα κλινικά χαρακτηριστικά

1. Φυσική κλινική πορεία, που ακολουθεί συγκεκριμένα πρότυπα
 2. Διαταραχή του ύπνου
 3. Φυσική κλινική εξέταση
-

Προσαρμοσμένο από Allen et al²⁰

Προτού τεθεί η διάγνωση του συνδρόμου, θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες παθήσεις, οι οποίες δυνητικά μπορεί να εμφανισθούν με παρόμοια συμπτωματολογία. Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου συστήνεται να γίνει από τις ακόλουθες παθήσεις²⁴:

- Σύνδρομα νευροπαθητικού άλγους
- Περιφερική νευροπάθεια
- Αρθρίτιδα
- Νυχτερινές μυϊκές κράμπες
- Αϋπνία
- Αρτηριακή/Φλεβική ανεπάρκεια
- Φαρμακευτικής προέλευσης ακαθισία

Στη διαφοροδιάγνωση θα βοηθήσει η απουσία του κιρκάδιου ρυθμού από τις παραπάνω παθήσεις, όπως και το γεγονός ότι η κίνηση δεν ανακουφίζει από τα συμπτώμα-

τα. Οι νυχτερινές μυϊκές κράμπες συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της νύχτας, ωστόσο εντοπίζονται σε ένα σημείο, ενώ πολλές φορές ψηλαφάται ο μυς ο οποίος είναι σε σύσπαση και είναι σκληρός. Η αρτηριακή ανεπάρκεια συνήθως επιδεινώνεται με την κίνηση, ενώ βελτιώνεται με την ανάπαυση. Η φλεβική ανεπάρκεια συνοδεύεται με οίδημα των κάτω άκρων, ενώ συγχρόνως προκαλεί αλλαγές στη δερματική χροιά. Τέλος, η φαρμακευτικής προέλευσης ακαθισία συνοδεύεται με κινήσεις όλου του σώματος²⁴.

ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΣΑΠ

Οι ακόλουθες καταστάσεις συνδέονται με το ΣΑΠ. Η ακριβής αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει διευκρινιστεί. Μπορεί να έχουν απλά κάποιους κοινούς παράγοντες κινδύνου.

- ◆ *Οστεοαρθρίτιδα:* Ασθενείς με ΣΑΠ έχουν συγχρόνως και οστεοαρθρίτιδα σε ποσοστό 72%.
- ◆ *Παχυσαρκία*
- ◆ *Σακχαρώδης διαβήτης:* Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν 4 φορές συχνότερα ΣΑΠ συγκριτικά με μη διαβητικούς.
- ◆ *Αλκοολισμός*
- ◆ *Υπνική άπνοια*
- ◆ *Εμφύσημα*
- ◆ *Κεφαλαλγία*
- ◆ *Ινομυαλγία*
- ◆ *Ρευματοειδής αρθρίτιδα*
- ◆ *Υπέρταση*
- ◆ *Υποθυρεοειδισμός*
- ◆ *Διαταραχές των νεύρων ή των μυών:* Πρόκειται για κληρονομικές διαταραχές με απώλεια του κινητικού ελέγχου, όπως η κληρονομική αταξία.
- ◆ *Τραυματισμοί του κεντρικού νευρικού συστήματος ή του νωτιαίου μυελού*
- ◆ *Περιβαλλοντικοί και Διαιτητικοί Παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν ΣΑΠ ή και να το επιδεινώσουν:*
 - Έλλειψη σιδήρου: Η έλλειψη σιδήρου μπορεί να αποτελέσει αιτιολογικό παράγοντα του ΣΑΠ ακόμα και με φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης
 - Έλλειψη φυλικού οξέος ή μαγνησίου
 - Εξάντληση
 - Στρες
 - Αλκοόλ

- Κάπνισμα
- Καφεΐνη
- Παρατεταμένη έκθεση στο κρύο⁷⁵

ΤΥΠΟΙ ΤΟΥ ΣΑΠ

A. Με βάση την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων διακρίνεται στο ΣΑΠ με μικρή ηλικία έναρξης και στο ΣΑΠ με μεγάλη ηλικία έναρξης (Πίνακας 4)

Μικρή ηλικία έναρξης

Τα συμπτώματα πρωτοεμφανίζονται σε ηλικία μικρότερη των 45 ετών. Υπάρχει έντονα το στοιχείο της κληρονομικότητας και η νόσος έχει πιο αργή εξέλιξη και ηπιότερη συμπτωματολογία. Δεν σχετίζεται έντονα με τα επίπεδα σιδήρου του οργανισμού²⁴.

Η σοβαρότητα της νόσου αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Ειδικότερα καταγράφηκε αύξηση του αθροίσματος στην κλίμακα βαρύτητας JHRLSS (John Hopkins' RLS Scale) στις ηλικίες 45-80 ετών⁶⁸.

Πίνακας 4. Σύγκριση ΣΑΠ με πρόωμη και καθυστερημένη έναρξη⁷⁷

Πρόωμη έναρξη	Καθυστερημένη έναρξη
Έναρξη <45 ετών	Έναρξη >45 ετών
Οικογενειακό ιστορικό	Συχνά δευτεροπαθές ΣΑΠ
Συχνό σε συγγενείς α' βαθμού	Πιο συχνή η νευροπάθεια
Πιο αργή εξέλιξη	Πιο γρήγορη εξέλιξη

Μεγάλη ηλικία έναρξης

Σ' αυτή τη μορφή οι ασθενείς δεν έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό και τα συμπτώματα εμφανίζονται μετά την ηλικία των 45 ετών. Εξελίσσεται δε πιο γρήγορα με την πρόοδο της ηλικίας⁷⁶. Οι περισσότερες περιπτώσεις δευτεροπαθούς ΣΑΠ ανήκουν σ' αυτή τη μορφή. Ωστόσο οι Allen και Earley υποστήριξαν ότι πολλές περιπτώσεις με καθυστερημένη έναρξη μπορεί να μην οφείλονται σε κάποιο από τα δευτεροπαθή αίτια του συνδρόμου, αλλά να αποτελούν μια οικογενή μορφή με καθυστερημένη έκφραση²⁴.

Οι ίδιοι συγγραφείς βρήκαν σ' αυτούς τους ασθενείς χαμηλότερα επίπεδα σιδήρου (φερριτίνη ορού), που σχετίζονταν συγχρόνως με μεγαλύτερη σοβαρότητα της νόσου, σύμφωνα με την κλίμακα JHRLSS. Υποστηρίζεται ότι οι ασθενείς με αυτή τη μορφή έχουν έναν συνδυασμό πρωτοπαθούς ΣΑΠ, που επιδεινώνεται με δευτεροπαθείς παράγοντες.

B. Με βάση την αιτιολογία το ΣΑΠ διακρίνεται σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές.

Πρωτοπαθές ΣΑΠ

Το ΣΑΠ χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθές ή ιδιοπαθές, όταν απουσιάζουν όλες εκείνες οι παθήσεις που προκαλούν το δευτεροπαθές ΣΑΠ. Αποτελεί το 70-80% όλων των μορφών του συνδρόμου. Η κλινική εξέταση, οι εργαστηριακές εξετάσεις και ο νευροφυσιολογικός έλεγχος είναι φυσιολογικά⁷⁸. Συγκριτικά με το δευτεροπαθές έχει πιο συχνά οικογενή χαρακτήρα. Όπως προαναφέρθηκε το κληρονομικό ΣΑΠ έχει έναρξη σε νεαρότερη ηλικία (<45 ετών) με ηπιότερη συμπτωματολογία.

Ωστόσο, υπάρχει και μια μορφή ιδιοπαθούς ΣΑΠ χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Η μορφή αυτή χαρακτηρίζεται ως σποραδική, αν και υπάρχουν αμφιβολίες για το αν πρόκειται για μια ξεχωριστή μορφή του συνδρόμου ή αν πρόκειται για μια κληρονομική μορφή ή για δευτεροπαθές ΣΑΠ, που όμως δεν έχει διαγνωσθεί⁷⁹.

Δευτεροπαθές ΣΑΠ

Το δευτεροπαθές ΣΑΠ σχετίζεται με παθήσεις όπως η ουραιμία, η κύηση, η έλλειψη σιδήρου, η πολυνευροπάθεια, και πιθανά ο σακχαρώδης διαβήτης και η νόσος του Πάρκινσον⁸⁰.

Κύηση και ΣΑΠ

Η κύηση αποτελεί ένα από τα συχνά αίτια του δευτεροπαθούς ΣΑΠ. Το σύνδρομο μπορεί είτε να πρωτοεμφανισθεί είτε να επιδεινωθεί κατά τη διάρκειά της. Μελέτες περιγράφουν επιπολασμό του συνδρόμου κατά την κύηση από 11 έως 33%. Γυναίκες με οικογενή μορφή ΣΑΠ παρουσιάζουν επιδείνωση των συμπτωμάτων συχνότερα

κατά την κύηση συγκριτικά με αυτές που πάσχουν από τη σποραδική μορφή. Τα συμπτώματα επιδεινώνονται κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, αλλά με τον τοκετό βελτιώνονται.

Η κύηση πιθανά προκαλεί δευτεροπαθές ΣΑΠ λόγω της σιδηροπενικής αναιμίας αλλά και των ορμονικών αλλαγών που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της. Σε μια μελέτη, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες τιμές φερριτίνης πριν την εγκυμοσύνη, σε γυναίκες που παρουσίασαν τελικά ΣΑΠ κατά την κύηση. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί συσχέτιση μεταξύ του ΣΑΠ λόγω εγκυμοσύνης και της έλλειψης φυλικού οξέος^{81, 82}.

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και ΣΑΠ

Έχει παρατηρηθεί ότι το ΣΑΠ είναι συχνό σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Οι διάφορες μελέτες καταγράφουν επιπολασμό της νόσου σ' αυτή την κατηγορία ασθενών από 6,6 έως 68%⁸³⁻⁸⁶ ενώ σε ασθενείς προτελικού σταδίου είναι χαμηλότερος^{87, 88}. Η μεγάλη διακύμανση στον επιπολασμό του συνδρόμου οφείλεται στη χρησιμοποίηση διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων, στην ταυτόχρονη παρουσία νευροπάθειας, και στη διαφορετική αξιολόγηση των συμπτωμάτων από τους ίδιους τους ασθενείς³. Ενδεχομένως, το γεγονός αυτό να οφείλεται και σε φυλετική κατανομή της νόσου στους νεφροπαθείς, καθ' ότι παρατηρείται συχνότερα σε Ευρωπαίους και λιγότερο σε Ινδούς⁸⁹. Σε μία πρόσφατη μελέτη από τη Γερμανία⁹⁰, στην οποία συμμετείχε και δείγμα ασθενών της παρούσας μελέτης, πιστοποιήθηκε γονιδιακή συσχέτιση οικογενούς ΣΑΠ σε Έλληνες και Γερμανούς αιμοκαθαρόμενους ασθενείς.

Όπως προαναφέρθηκε, μια ποικιλία παραγόντων συμβάλλουν στην εμφάνιση του ΣΑΠ, όπως για παράδειγμα η αναιμία και η έλλειψη σιδήρου, λειτουργικές διαταραχές του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, καθώς και διαιτητικές διαταραχές. Κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες συνυπάρχουν σε ουραιμικούς ασθενείς. Ειδικότερα, η αναιμία λόγω ελαττωμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης, αλλά και η έλλειψη σιδήρου από τις απώλειες κατά την αιμοκάθαρση και την μειωμένη πρόσληψη θεωρούνται ενοχοποιητικοί παράγοντες. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρούνται συχνά διαιτητικές διαταραχές, όπως για παράδειγμα έλλειψη της βιταμίνης B₁₂ και φυλι-

κού οξέος (υδατοδιαλυτές βιταμίνες), λόγω μειωμένης πρόσληψης, απωλειών κατά την αιμοκάθαρση, επηρεασμένου μεταβολισμού και απορρόφησης⁹¹. Επιπλέον, μυοσκελετικές ανωμαλίες απότοκες του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, η συχνή συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και περιφερικής νευροπάθειας προδιαθέτουν με τη σειρά τους για το ΣΑΠ.

Στην εμφάνιση του ΣΑΠ εμπλέκονται και διαταραχές του μεταβολισμού της ντοπαμίνης και των οπιοειδών⁹². Έχουν αναφερθεί χαμηλά επίπεδα της τυροσίνης, πρόδρομης ουσίας της ντοπαμίνης σε ουραιμικούς ασθενείς⁹³. Η ανταπόκριση στη θεραπευτική χορήγηση της L-Dopa επιβεβαιώνει την ύπαρξη της διαταραχής αυτής. Διαταραχές έχουν περιγραφεί και στο ενδογενές σύστημα των οπιοειδών. Απουσιάζουν ωστόσο μελέτες ελέγχου της ασφάλειας χορήγησής τους σε ουραιμικούς ασθενείς^{94,95}.

Αιμοκαθαρόμενοι με ΣΑΠ παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές ουρίας και κρεατινίνης πριν την αιμοκάθαρση⁸³. Το ουραιμικό ΣΑΠ έχει, επίσης, συσχετιστεί με την υπερφωσφαταιμία, καθώς και χαμηλότερα ή και ψηλότερα επίπεδα παραθορμόνης (iPTH). Ο Collado-Seidel et al⁸⁶ σε μελέτη του σε αιμοκαθαρόμενους παρατήρησε ότι ασθενείς με ΣΑΠ λάμβαναν περισσότερα νευροληπτικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων της L-DOPA και των βενζοδιαζεπινών, συγκριτικά με αιμοκαθαρόμενους χωρίς το σύνδρομο. Η μεγαλύτερη κατανάλωση βενζοδιαζεπινών μπορεί να οφείλεται και στη θεραπευτική τους δράση στις διαταραχές ύπνου, που παρατηρούνται σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Ο Mucsi et al⁹⁶ σε μελέτη του σε αιμοκαθαρόμενους αναφέρει ότι σχεδόν 90% των ασθενών με ΣΑΠ είχαν συχνότερα διαταραχές του ύπνου, ειδικότερα κατά την έναρξη αυτού, ενώ μόνο οι μισοί από τους ασθενείς χωρίς το σύνδρομο περιγράφουν αυτή τη διαταραχή. Επίσης, περισσότερο από τα 2/3 των ασθενών με ΣΑΠ είχαν διάσπαση του ύπνου και πρόωπη αφύπνιση συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΣΑΠ. Ο Filho et al⁹⁷ αναφέρει στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ΣΑΠ με τη χρόνια σπειραματονεφρίτιδα ως πρωτοπαθές νόσημα ΧΝΑ τελικού σταδίου, σε μελέτη του σε αιμοκαθαρόμενους, ενώ Ο Gigli et al⁹⁸ μελετώντας το ΣΑΠ στην αιμοκάθαρση παρατήρησε μικρότερη λήψη δεσμευτικών του φωσφόρου και αντιυπερτασικών στους ασθενείς με το σύνδρομο. Το είδος της μεθόδου αιμοκάθαρσης (περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση με τεχνητό

νεφρό) δεν φαίνεται να επηρεάζει τον επιπολασμό του ΣΑΠ^{99, 100}. Πάντως ο Huiqi et al¹⁰¹ παρατήρησε μεγαλύτερο αριθμό συνεδριών αιμοκάθαρσης εβδομαδιαίως σε ασθενείς με το σύνδρομο συγκριτικά με αιμοκαθαρόμενους χωρίς αυτό. Άλλοι μελετητές, ωστόσο, δεν κατέγραψαν διαφορά στον εβδομαδιαίο αριθμό των συνεδριών αιμοκάθαρσης^{18, 86, 102}. Τέλος, η παρουσία του συνδρόμου αυξάνει τη θνησιμότητα στους αιμοκαθαρόμενους¹⁰³. Οι περιοδικές κινήσεις των ποδιών τόσο κατά τον ύπνο (PLMs) όσο και στην εγρήγορση (PLMw) εμφανίζονται συχνά σε ΣΑΠ ουραιμικής αιτιολογίας, επηρεάζοντας την ποιότητα του ύπνου, σύμφωνα με τον De Santo¹⁰⁴. Σε μελέτη της ποιότητας ζωής των αιμοκαθαρόμενων ο Unruh et al¹⁰⁵ διαπίστωσε χειρότερη ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ΣΑΠ, μάλιστα η ποιότητα ζωής ήταν αντιστρόφως ανάλογη με τη σοβαρότητα του συνδρόμου. Σοβαρές μορφές ΣΑΠ συνδέονταν με αύξηση της θνησιμότητας κατά 40%. Σε μελέτη του Molnar et al¹⁰⁶ διαπιστώθηκε μικρότερη συχνότητα του συνδρόμου σε μεταμοσχευμένους που δεν λάμβαναν στεροειδή συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν (9% versus 4%, $p < 0,05$). Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με άλλα ανοσοκατασταλτικά, όπως η κυκλοσπορίνη Α.

Θεραπευτικά χορηγούνται ερυθροποιητίνη¹⁰⁷ και σκευάσματα σιδήρου¹⁰⁸. Η χορήγηση της γκαμπαμπεντίνης απαιτεί προσαρμογή της δόσης³. Σε λίγους ασθενείς παρατηρήθηκαν νευρομυϊκά συμπτώματα, καθώς και αύξηση της κρεατινικής κινάσης μετά τη θεραπεία με γκαμπαμπεντίνης¹⁰⁹. Η χορήγηση ουσιών, όπως η λεβοντόπα, πρόδρομης ουσίας της ντοπαμίνης, απαιτεί προσοχή λόγω της πιθανής επανεμφάνισης (rebound) και της ενίσχυσης (augmentation) των συμπτωμάτων⁹⁹, ενώ ικανοποιητικά αποτελέσματα έχει και η διαδερμική χορήγηση της ροτιγοτίνης, όπως αναφέρει πρόσφατη μελέτη¹¹⁰. Άλλη θεραπευτική επιλογή αποτελεί η κλοναζεπάμη¹¹¹. Τα οπιοειδή απαιτούν προσοχή και στενή παρακολούθηση, λόγω πιθανής ανάπτυξης εξάρτησης και παρενεργειών¹¹². Η εφαρμοζόμενη μέθοδος αιμοκάθαρσης δεν φαίνεται να επηρεάζει τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων^{99, 100}, ενώ η πιο αποτελεσματική θεραπεία είναι η μεταμόσχευση νεφρού^{70, 71}.

Διαιτητικές διαταραχές/ελλείψεις

Έχει διαπιστωθεί ότι η αποκατάσταση της έλλειψης ορισμένων διατροφικών στοιχείων από τον οργανισμό, όπως το φυλικό οξύ και το μαγνήσιο^{113, 114} μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα του ΣΑΠ, όμως το σημαντικότερο διατροφικό στοιχείο που σχετίζεται με τη συμπτωματολογία του συνδρόμου, είναι ο σίδηρος. Από τους πρώτους που παρατήρησαν αυτή τη συσχέτιση ήταν ο Nordlander το 1950¹¹⁵. Το μειονέκτημα της μελέτης ήταν ότι κατά την περίοδο διεξαγωγής της δεν γινόταν προσδιορισμός της φερριτίνης και τρανσφερρίνης ορού και εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Και ο Ekblom μια δεκαετία αργότερα διαπίστωσε ότι η per os χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου σε ασθενείς με ΣΑΠ και έλλειψη σιδήρου βελτίωνε τα συμπτώματα¹². Το αξιοσημείωτο είναι ότι σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου και φερριτίνης ορού η per os χορήγηση σιδήρου δεν είχε ακριβώς τα ίδια αποτελέσματα. Όσο πιο υψηλά ήταν τα επίπεδα της φερριτίνης κατά την έναρξη της θεραπείας τόσο μικρότερο το όφελος από τη θεραπεία. Αξίζει να επισημανθεί ότι, μια τυχαioποιημένη διπλά τυφλή μελέτη του Davis et al¹¹⁶, δεν διαπίστωσε αξιόλογη μεταβολή των συμπτωμάτων με τη χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου. Τα διαφορούμενα αποτελέσματα ενδεχομένως να οφείλονται στο ποσοστό απορρόφησης του per os χορηγούμενου σιδήρου από τον ανθρώπινο οργανισμό. Η θεραπεία πάντως φαίνεται ότι είναι πιο αποτελεσματική όσο πιο χαμηλά είναι τα επίπεδα σιδήρου και όσο πιο αιφνίδια είναι η έναρξη των συμπτωμάτων.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Στο πρωτοπαθές ΣΑΠ η κλινική και νευρολογική εξέταση του ασθενούς, καθώς και οι λοιπές εργαστηριακές εξετάσεις είναι φυσιολογικές. Η δοκιμασία αγωγιμότητας των νEURων και η βιοψία μυός δεν αποτελούν ευαίσθητες και ειδικές εξετάσεις, ενώ δεν υπάρχει κάποια ειδική εξέταση για την επιβεβαίωση της διάγνωσης¹¹⁷.

Στην περίπτωση του δευτεροπαθούς ΣΑΠ θα πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και να ελεγχθούν οι αποθήκες σιδήρου (φερριτίνη) και ο κορεσμός της τρανσφερρίνης. Τιμές φερριτίνης μικρότερες των 45-50 µg/L σχετίζονται με το σύνδρομο και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων¹¹⁸. Σε ασθενείς με ΣΑΠ καθυστερημένης έναρξης δυνατόν να υπάρχει περιφερική νευροπάθεια ή αγγειοπάθεια^{119, 120}. Στη διάγνωση συμβάλουν οι ακόλουθες εξετάσεις:

- Γενική αίματος (ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια)
- Προσδιορισμός ηλεκτρολυτών, ειδικά ασβεστίου και φωσφόρου
- Ουρία, κρεατινίνη
- Σάκχαρο, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
- Σίδηρος, φερριτίνη, κορεσμός τρανσφερρίνης
- Βιταμίνη B12, φυλικό οξύ
- TSH
- Τεστ κύησης
- Έλεγχος για πολυνευροπάθεια, αν προκύπτει από το ιστορικό και την κλινική εξέταση
- Πολυπνογραφία (polysomnography)
- Δοκιμασία ακινητοποίησης (SIT)
- Κινησιογραφία, προκειμένου να διαπιστωθούν PLMs σε νεαρούς ασθενείς ή για να αποκλειστούν σε ηλικιωμένους

Η διάγνωση του συνδρόμου είναι κατά βάση κλινική. Οι διαθέσιμες εργαστηριακές εξετάσεις είναι χρήσιμες για τις αμφίβολες περιπτώσεις, καθώς και για τη διαφορική διάγνωση. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται 3 εξετάσεις: η πολυπνογραφία, η δοκιμασία ακινητοποίησης(SIT) και η κινησιογραφία²⁰.

Πολυπνογραφία^{121, 122}

Η πολυπνογραφία χρησιμοποιείται για τη διάγνωση ποικίλων διαταραχών του ύπνου, όπως η υπνική άπνοια, οι περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων και η ναρκοληψία. Διενεργείται σε εργαστήριο ύπνου κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου του ασθενούς. Με τη βοήθεια ηλεκτροδίων, που προσαρμόζονται σε διάφορες περιοχές του σώματος του εξεταζόμενου καταγράφονται διάφορες βιοπαράμετροι (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηλεκτρομυογράφημα, κορεσμός του αίματος σε οξυγόνο κά). Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας, αξιολογούνται τα ακόλουθα:

- Επέλευση του ύπνου από τη στιγμή που θα σβήσουν τα φώτα. (sleep onset latency)
- Αποτελεσματικότητα του ύπνου: είναι το πηλίκο των λεπτών που ο ασθενής κοιμάται, σύμφωνα με το ΗΕΓ, προς τα συνολικά λεπτά, που είναι ξαπλωμένος στην κλίνη. Φυσιολογικά είναι μεγαλύτερο ή ίσο του 85-90%.
- Τα στάδια του ύπνου: ο ύπνος περιλαμβάνει τα στάδια 1-3 ή αλλιώς non-REM και τη φάση REM (Rapid Eye Movement). Τα στάδια 1 και 2 αποτελούν τον λεγόμενο «ελαφρύ» ύπνο (light) και το στάδιο 3 το «βαρύ» ύπνο (deep)
- Διαταραχές της αναπνοής: υπόπνοια ή άπνοια
- Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού
- Θέση του σώματος
- Κορεσμός του οξυγόνου
- **Περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων (PLMs):** πρωτοπεριγράφηκαν από τον Symonds τη δεκαετία του '50 ως «νυχτερινές μυοκλονίες» και θεωρήθηκαν ως επιληπτική εκδήλωση. Πρόκειται για ρυθμικές κινήσεις της πατούσας, με κάμψη αυτής και του αστραγάλου και έκταση του γόνατος και του ισχίου. Πρόκειται για κινήσεις παρόμοιες με το τριπλό καμπτικό αντανakλαστικό του ισχίου, του γόνατος και του αστραγάλου, καθώς και με το αντανakλαστικό Babinski. Οι κινήσεις αυτές μπορούν να συμβούν τόσο στον ύπνο, όσο και κατά την εγρήγορση (PLMw). Περίπου 80% των ασθενών με ΣΑΠ έχει PLMs. Ακόμα και στον ίδιο ασθενή παρατηρείται μεταβλητότητα στις κινήσεις από νύχτα σε νύχτα. Οι περιοδικές κινήσεις δεν είναι ειδικές για το ΣΑΠ¹²³. Μπορεί να παρατηρηθούν σε ποικίλες άλλες καταστάσεις,

όπως η υπνική άπνοια, η ναρκοληψία, αλλά και σε ηλικιωμένους, ακόμα και με απουσία κάποιας διαταραχής του ύπνου.

Ο προσδιοριζόμενος με την πολυπνογραφία PLM δείκτης, είναι ο αριθμός αυτών των κινήσεων στη διάρκεια μιας ώρας. Δείκτης μεγαλύτερος του 5 θεωρείται μη φυσιολογικός. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς που πληρούν μόνο τα 3 από τα 4 διαγνωστικά κριτήρια του IRLSSG, προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί η διάγνωση. Είναι απαραίτητη η καταγραφή των PLM τόσο κατά τη διάρκεια του ύπνου (PLMs) όσο και κατά την εγρήγορση (PLMw), σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια του IRLSSG¹²³

Δοκιμασία ακινητοποίησης

Η δοκιμασία ακινητοποίησης διεξάγεται σε εργαστήριο ύπνου και χρησιμοποιείται για την καταγραφή των PLMw. Πρωτοεφαρμόστηκε από τον Montplaisir το 1998¹²⁴. Κατά τη διάρκεια της εξηντάλεπτης δοκιμασίας ο ασθενής παραμένει ξαπλωμένος σε ένα κρεβάτι σε γωνία 45° με ανοιχτά μάτια και τεντωμένα πόδια. Ο ασθενής δεν πρέπει να κοιμηθεί ή να κουνηθεί. Συγχρόνως λαμβάνεται και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι ο ασθενής βρίσκεται σε εγρήγορση, ενώ με τη βοήθεια ηλεκτρομυογραφήματος καταγράφονται οι κινήσεις PLMw^{57, 125}. Με τη λήψη πολλαπλών δοκιμασιών ακινητοποίησης επιβεβαιώθηκε ο κερκάδιος ρυθμός του ΣΑΠ και παρατηρήθηκε ότι το μέγιστο των κλινικών εκδηλώσεων παρατηρείται στο πρώτο ήμισυ της νύχτας (περί τη 1:00 πμ)^{123, 126}. Η δοκιμασία ακινητοποίησης κοστίζει λιγότερο από την πολυπνογραφία και είναι χρήσιμη σε αμφίβολες κλινικές περιπτώσεις. Εκτιμά το υποκειμενικό αίσθημα ενοχλήσεων των ασθενών στα πόδια τους και τη σοβαρότητα των PLMw. Η αύξηση του αριθμού των PLMw με βαθμιαία αυξανόμενη διάρκεια της ανάπαυσης αποτελεί εύρημα υπέρ της διάγνωσης του ΣΑΠ¹²⁷.

Ο Haba-Rubio et al¹²⁸ παρατήρησε μια μεγάλη ποικιλία στα αποτελέσματα επαναλαμβανόμενων δοκιμασιών στο ίδιο άτομο. Η ανίχνευση PLMs στην πολυπνογραφία ή PLMw στη δοκιμασία ακινητοποίησης είναι υπέρ της διάγνωσης του ΣΑΠ. Δυστυχώς, όμως, καμία από τις δύο αυτές εξετάσεις δεν είναι ούτε ειδική ούτε ευαίσθητη για τη βέβαιη διάγνωση της νόσου. Αντίθετα η εφαρμογή των σύγχρονων διαγνωστικών κριτηρίων του IRLSSG εξασφαλίζουν μια πιο ακριβή και σίγουρη διάγνωση²⁰.

Κινησιογραφία

Η κινησιογραφία χρησιμοποιείται και αυτή για την καταγραφή των κινήσεων των κάτω άκρων κατά τη διάρκεια του ύπνου και την εγρήγορση¹²⁹. Καταγράφει τον αριθμό και τη διάρκεια των κινήσεων, τη συμμετοχή ή μη και των δύο ποδιών, καθώς και την επίδρασή τους στον ύπνο. Ωστόσο, ενώ δεν έχει τη δυνατότητα παρακολούθησης ποικίλων βιολογικών παραμέτρων, όπως η πολυπνογραφία, το άθροισμα που προκύπτει στην κινησιογραφία σχετίζεται με το αντίστοιχο της πολυπνογραφίας, ωστόσο και οι δύο εξετάσεις δεν είναι ειδικές για το ΣΑΠ¹³⁰.

Δοκιμασία L-DOPA

Οι Stiasny-Kolster et al¹³¹ χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία αυτή για τη διάγνωση του ΣΑΠ. Πρόκειται για τη χορήγηση μιας δόσης 100 mg L-DOPA μαζί 25 mg βενσεραζίδης (αναστολέα της δεκαρβοξυλάσης), όταν ο ασθενής εμφανίσει τα συμπτώματα της νόσου στα κάτω άκρα του, ανεξάρτητα από την ώρα του 24ώρου. Δεκαπέντε λεπτά πριν τη χορήγηση του φαρμάκου και κάθε 15 λεπτά για τις επόμενες 2 ώρες ο ασθενής προσδιορίζει τη βαρύτητα των συμπτωμάτων του με τη βοήθεια μιας σταθμισμένης κλίμακας. Η δοκιμασία αυτή προτείνεται σε αμφίβολες περιπτώσεις, καθώς και σε ιατρούς με μικρή κλινική εμπειρία στο ΣΑΠ¹³².

Μετά την οριστική διάγνωση της νόσου, ο ιατρός θα πρέπει να αναζητήσει την αιτία του συνδρόμου και να ελέγξει την παρουσία ιάσιμων δευτεροπαθών αιτιών. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και η λήψη ορισμένων φαρμάκων, που πιθανό να προκαλέσουν το σύνδρομο, όπως για παράδειγμα οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης (νευροληπτικά, αντιεμετικά), αντιισταμινικά, ανταγωνιστές ασβεστίου, λίθιο και ορισμένα αντικαταθλιπτικά. Αφού τεθεί η διάγνωση πρέπει να καθοριστεί η βαρύτητα της νόσου.

ΚΛΙΜΑΚΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΣΑΠ

Υπάρχουν 3 κλίμακες εκτίμησης της βαρύτητας του ΣΑΠ, η Διεθνής Κλίμακα του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (IRLS rating scale for severity)^{133, 134}, η κλίμακα RLS-6¹³⁴ και η κλίμακα βαρύτητας του ΣΑΠ του John Hopkins (JHRLSS)^{134, 135}.

Η πρώτη κλίμακα, η IRLS rating scale for severity, αποτελεί την καλύτερη επιλογή. Εφαρμόζεται εύκολα σε όλους τους ασθενείς, είτε λαμβάνουν θεραπεία είτε όχι. Η αξιοπιστία και η εγκυρότητά της έχουν ελεγχθεί αυστηρά. Αποτελείται από 10 ερωτήσεις, κάθε μία από τις οποίες έχει 5 απαντήσεις, που βαθμολογούνται από το 0 (αντιστοιχεί σε απουσία συμπτωμάτων) μέχρι το 4 (πολύ σοβαρά συμπτώματα). Το συνολικό άθροισμα κυμαίνεται από 0-40. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο στην καθημερινή κλινική πράξη, όσο και σε επιδημιολογικές μελέτες ή κλινικές δοκιμές, σε ασθενείς με ή χωρίς θεραπεία. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου απαιτεί την παρουσία εκπαιδευμένου προσωπικού.

Η RLS-6 αποτελείται από 6 ερωτήσεις και η JHRLSS περιλαμβάνει μόνο 1 ερώτηση. Ωστόσο οι 2 αυτές κλίμακες δεν χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα στην κλινική πράξη. Η JHRLSS αξιολογεί τη βαρύτητα με βάση την ώρα έναρξης των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Η αξιοπιστία της έχει ελεγχθεί με αντικειμενικά κριτήρια, όπως είναι η αποτελεσματικότητα του ύπνου και ο δείκτης PLM¹³⁵. Επιπλέον, συσχετίζει τη βαρύτητα της νόσου με τη φερριτίνη ορού³⁴. Το μειονέκτημα της κλίμακας είναι ότι δεν καλύπτει όλο το φάσμα του ΣΑΠ. Πάντως είναι συμπληρωματική της IRLS κλίμακας.

Διαταραχές του ύπνου

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με το σύνδρομο οι οποίοι προσέρχονται στον ιατρό για θεραπεία έχουν συγχρόνως και διαταραχές του ύπνου. Πρόκειται για δυσκολία τόσο στην επέλευση του ύπνου όσο και στη διατήρησή του²⁴. Ο Allen et al⁶⁸ σε μελέτη του με τη βοήθεια πολυπνογραφίας παρατήρησε ότι το 20% των ασθενών κοιμάται λιγότερο από 3 ώρες τη νύχτα, με αποτελεσματικότητα ύπνου (sleep efficiency) μικρότερη από 35%. Η έλλειψη του ύπνου προκαλεί κούραση κατά τη διάρκεια της ημέρας και υπνηλία στο 22,2% των γυναικών και στο 46,2% των ανδρών¹³⁶.

Ασθενείς με ΣΑΠ έχουν διαταραγμένες νοητικές λειτουργίες, όπως προκύπτει από 2 μελέτες που χρησιμοποίησαν τις κλίμακες γνωστικών λειτουργιών και ύπνου της Medical Outcomes Study (MOS). Με τη βοήθεια αυτών βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΣΑΠ είχαν υψηλότερο άθροισμα στις διαταραχές ύπνου και χαμηλότερο στις νοητικές λειτουργίες συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό¹³⁷.

Κατάθλιψη

Το ΣΑΠ συνδέεται στενά τόσο με τις διαταραχές του ύπνου όσο και με την κατάθλιψη. Η κατάθλιψη παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με ΣΑΠ απ' ό,τι στον υπόλοιπο πληθυσμό. Βέβαια, είναι δυνατόν το ΣΑΠ εσφαλμένα να θεωρηθεί ως εκδήλωση κατάθλιψης ή και το αντίστροφο¹³⁸. Σε μελέτη του ο Winkleman et al¹³⁹ κατέγραψε ότι ασθενείς με ΣΑΠ, παρουσιάζουν συχνότερα καταθλιπτικές διαταραχές και επεισόδια πανικού κατά τη διάρκεια ενός έτους. Ωστόσο, οι ίδιοι οι ασθενείς θεωρούν ότι η κατάθλιψή τους οφείλεται στο ΣΑΠ. Γενικά ασθενείς με το σύνδρομο έχουν υψηλό άθροισμα σε αξιόπιστες κλίμακες μέτρησης της κατάθλιψης. Ο Hornyak et al^{140, 141} χρησιμοποίησε 2 κλίμακες, την κλίμακα του IRLSSG και την Κλίμακα Κατάθλιψης Beck (Beck Depression Inventory, BDI), προκειμένου να διερευνήσει τη συσχέτιση του ΣΑΠ με την κατάθλιψη και τις διαταραχές του ύπνου. Στην BDI οι ασθενείς με ΣΑΠ είχαν υψηλότερο άθροισμα στη μικρή διάρκεια, στη δυσκολία επέλευσης, αλλά και

διατήρησης του ύπνου, στην έλλειψη ενέργειας, και σε σωματικά συμπτώματα της κατάθλιψης. Η σοβαρότητα του συνδρόμου συνδεόταν με διαταραγμένο ύπνο, όχι όμως με αυτοαναφερόμενα συμπτώματα κατάθλιψης από τους ασθενείς. Από την άλλη πλευρά, όμως, υψηλό άθροισμα στη διαταραχή του ύπνου συνδεόταν με υψηλό άθροισμα στην κατάθλιψη^{140, 142}.

Η συσχέτιση της κατάθλιψης με το ΣΑΠ θα μπορούσε να οφείλεται σε μια κοινή διαταραχή στο ντοπαμινεργικό σύστημα ή να πρόκειται για μια απλή συσχέτιση. Προφανώς, απαιτούνται περισσότερες μελέτες στο συγκεκριμένο θέμα¹⁴³.

Νευροπάθεια και Αγγειοπάθεια

Οι ασθενείς με ΣΑΠ παρουσιάζουν νευροπάθειες και αγγειοπάθειες. Η νευροπάθεια αφορά συχνότερα το μη οικογενές ΣΑΠ, παρουσιάζεται σε μεγάλη ηλικία και ο ασθενής είναι δυνατό να παρουσιάζει αισθητηριακού τύπου συμπτώματα και ενοχλήσεις¹⁴⁴.

Περιγράφεται, επίσης, ο συνδυασμός στον ίδιο ασθενή ΣΑΠ και παθήσεων, όπως κρυοσφαιριναιμική νευροπάθεια, νόσος Charcot-Marie-Tooth τύπου 2 και οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια. Τέλος, η νευροπάθεια του σακχαρώδη διαβήτη και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας παρουσιάζεται συχνότερα σε ασθενείς με ΣΑΠ¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

Ποιότητα ζωής και ΣΑΠ

Προκειμένου να ελεγχθεί η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ΣΑΠ έχει δημιουργηθεί ένα ερωτηματολόγιο γνωστό ως Ερωτηματολόγιο για την Ποιότητα Ζωής στο Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών (Restless Legs Syndrome Quality of Life questionnaire). Πρόκειται για ένα εύχρηστο και σύντομο ερωτηματολόγιο¹⁴⁸. Περιλαμβάνει 18 ερωτήσεις, οι οποίες εξετάζουν την επίπτωση του συνδρόμου στις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς, τόσο τις πρωινές όσο και τις βραδινές ώρες, στη σεξουαλική δραστηριότητα, στην εργασία και στην ικανότητα συγκέντρωσης κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες. Χαμηλό άθροισμα αντιστοιχεί σε χαμηλή ποιότητα ζωής. Όσον αφορά στις διαταραχές του ύπνου οι ασθενείς διακρίνονται σε 3 κατηγορίες: ήπιες, μέτριες και σοβαρές διαταραχές. Αυτοί με σοβαρές διαταραχές ύπνου είχαν χαμηλότερη ποιότητα ζωής¹⁴⁹.

Ένα δεύτερο ερωτηματολόγιο έχει δημιουργηθεί για τον ίδιο σκοπό. Αξιολογεί την καθημερινή λειτουργία με 6 ερωτήσεις που εξετάζουν την επίδραση του ΣΑΠ στην εκτέλεση καθηκόντων, την οξυδέρκεια και την τάση για ατυχήματα. Η κοινωνική ζωή ελέγχεται με 4 ερωτήσεις σχετικά με τις σχέσεις των ασθενών και τις κοινωνικές δραστηριότητες. Άλλες 4 ερωτήσεις αξιολογούν την ποιότητα του ύπνου, την ικανοποίηση των ασθενών σχετικά με τη συνολική διάρκειά του και τη συνολική επίδραση του ΣΑΠ στον ύπνο. Η συναισθηματική κατάσταση εξετάζεται με τη βοήθεια 3 ερωτήσεων σχετικά με την επίπτωση του ΣΑΠ στη διάθεση, την ευερεθιστότητα και το αίσθημα απαισιοδοξίας¹⁵⁰.

Μη φαρμακευτική θεραπεία του ΣΑΠ

Η μη φαρμακευτική θεραπεία προτείνεται για ασθενείς με ήπιο ΣΑΠ πριν την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής. Έμφαση δίνεται στην υιοθέτηση υγιών συνηθειών ύπνου, στην άσκηση και στη διατροφή¹⁵¹. Πολλές φορές και οι ίδιοι οι ασθενείς παρατηρούν βελτίωση των συμπτωμάτων με συγκεκριμένες συμπεριφορές. Η σωματική άσκηση που προτείνεται, αφορά κυρίως τα κάτω άκρα με εκτατικές ασκήσεις πριν την κατάκλιση. Επίσης, δραστηριότητες που αποσπούν την προσοχή, όπως ενασχόληση με ηλεκτρονικό υπολογιστή, ηλεκτρονικά παιχνίδια, ζωγραφική, κέντημα ή ακόμα και ο διάλογος, μπορεί να βοηθήσουν τον ασθενή. Πολλοί ασθενείς αναφέρουν ότι τα συμπτώματά τους ποικίλουν ανάλογα με την ένταση της σωματικής άσκησης. Βοηθητικά δρα η ήπια με μέτρια άσκηση. Αντιθέτως, τόσο η παντελής απουσία άσκησης όσο και η έντονη άσκηση επιδεινώνουν τα συμπτώματα. Επιπλέον, επικουρικά δρα και το ζεστό ή σπανιότερα, το πολύ κρύο μπάνιο ή και οι εναλλαγές ανάμεσα σε ζεστό και κρύο μπάνιο. Στους ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο συστήνεται να αναπτύξουν συγκεκριμένες συνήθειες ύπνου, δηλαδή να κοιμούνται την ίδια περίπου ώρα καθημερινά. Είναι σημαντικό να αποφεύγουν τη στέρηση ύπνου. Επιπρόσθετα πρέπει να προσαρμόζουν το είδος των δραστηριοτήτων τους ανάλογα με την ώρα του εικοσιτετράωρου. Έτσι καθιστικές δραστηριότητες είναι προτιμότερο να διενεργούνται το πρωί, ενώ άλλες που απαιτούν κίνηση, όπως η άσκηση, να γίνονται αργότερα κατά τη διάρκεια της ημέρας¹⁵². Συνοπτικά η μη φαρμακολογική αντιμετώπιση του συνδρόμου παρατίθεται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Μη φαρμακευτική θεραπεία του ΣΑΠ

1) Αποφυγή των εκλυτικών παραγόντων:

- Αποκλειστές των υποδοχέων ντοπαμίνης, νευροληπτικά,
- Φάρμακα για τη ναυτία, μετοκλοπραμίδη
- Αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης)
- Αντιισταμινικά
- Διεγερτικά: καφεΐνη, αλκοόλ, νικοτίνη

2) Υιοθέτηση υγιεινών συνηθειών ύπνου:

- Συγκεκριμένες ώρες κατάκλισης και έγερσης
- Αποφυγή ενοχλητικών δραστηριοτήτων αμέσως πριν την κατάκλιση
- Σύντομος περίπατος πριν τον ύπνο
- Ζεστό ή κρύο μπάνιο
- Μασάζ των κάτω άκρων

3) Ήπια άσκηση

- Αποφυγή της έλλειψης άσκησης ή/και υπερβολικής άσκησης
- Διαχείριση του σωματικού βάρους
- Υγιεινή διατροφή και κατάλληλη σωματική άσκηση

4) Πληροφόρηση και υποστήριξη

- Διαδικτυακοί τόποι και ομάδες στήριξης ασθενών
-

Προσαρμοσμένο από Silber et al¹⁵³.

Φαρμακευτική θεραπεία

Οι παραπάνω μέθοδοι μπορεί να βοηθήσουν ασθενείς με ήπια συμπτώματα. Σε περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής βαρύτητας απαιτείται η χορήγηση θεραπευτικής αγωγής. Ο πρώτος στόχος της φαρμακευτικής αντιμετώπισης είναι η εξασφάλιση αποτελεσματικού ύπνου, τις επιθυμητές και κατάλληλες για τον ασθενή ώρες. Δεύτερος στόχος είναι να μπορέσει ο ασθενής να απολαύσει δραστηριότητες που μπορεί να πυροδοτούν τα συμπτώματα, όπως ένα ταξίδι με αυτοκίνητο ή αεροπλάνο, το διάβασμα, η τηλεόραση και ο κινηματογράφος.

Πίνακας 6. Φαρμακευτική θεραπεία του ΣΑΠ

Διαλείποντα συμπτώματα – Κατ' επίκληση θεραπεία:

- Αγωνιστής ντοπαμίνης σε χαμηλή δόση
- Λεβοντόπα με αναστολέα της δεκαρβοξυλάσης (καρβιντόπα ή βενσεραζίδη)
- Ήπιας με μέτριας δράσης οπιοειδή (κωδεΐνη, προποξυφαΐνη, τραμαδόλη, υδροκωδώνη, οξυκωδώνη)
- Κατασταλτικά - ηρεμιστικά

Καθημερινά συμπτώματα

- *Αγωνιστές ντοπαμίνης:*
Ροπινιρόλη (0,25-6 mg/ημέρα)
Πραμιπεξόλη (0,125-1,5 mg/ημέρα)
Ροτιγοτίνη (2-4,5 mg/ημέρα)
- *Αντισπασμωδικά:*
Γκαμπαμπεντίνη (300-2,7 mg/ημέρα)
- *Οπιοειδή:*
Τραμαδόλη (100-400 mg/ημέρα)
Υδροκωδώνη (5-20 mg/ημέρα)
Οξυκωδώνη (5-20 mg/ημέρα)
- *Βενζοδιαζεπίνες:*
Κλοναζεπάμη (0,5-4 mg/ημέρα)

Ανθιστάμενα συμπτώματα

- Αλλαγή σε άλλο ντοπαμινεργικό αγωνιστή
 - Αλλαγή σε οπιοειδές ή αντισπασμωδικό
 - Προσθήκη δεύτερου φαρμάκου, πιθανά με ελαττωμένη δράση αγωνιστή (π.χ. προσθήκη 1 φαρμάκου από άλλη κατηγορία μαζί με τον ντοπαμινεργικό αγωνιστή)
 - “Διακοπή ενός φαρμάκου”.
Μεγάλης ισχύος οπιοειδή για σοβαρές και ανθεκτικές περιπτώσεις (π.χ. μεθαδόνη 5-40 mg/ημέρα)
-

Προσαρμοσμένο από Silber et al¹⁵³

Σύμφωνα με τα παραπάνω (Πίνακας 6), περιπτώσεις ασθενών με διαλείποντα συμπτώματα μπορούν να λάβουν κατ' επίκληση θεραπεία. Διαλείπων ΣΑΠ είναι αυτό, το οποίο όταν παρουσιάζεται, δημιουργεί προβλήματα στον ασθενή και απαιτεί τη λήψη θεραπευτικής αγωγής, αλλά δεν συμβαίνει αρκετά συχνά, ώστε να απαιτεί καθημερινή θεραπεία. Κατ' επίκληση θεραπεία προτείνεται επίσης, στις περιπτώσεις που υπάρχουν πρόδρομα συμπτώματα ή όταν αυτά εμφανίζονται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως κατά τη διάρκεια ενός ταξιδιού, μετά από έντονη φυσική άσκηση ή προεμμηνορυσιακά. Στις περιπτώσεις αυτές προτείνεται λεβοντόπα (με έναν αναστολέα της δεκαρβοξυλάσης), ήπια με μέτριας ισχύος οπιοειδή και κατασταλτικά-ηρεμιστικά¹⁵⁴. Οι αγωνιστές της ντοπαμίνης έχουν το μειονέκτημα της καθυστερημένης έναρξης δράσης και συνεπώς είναι αναποτελεσματικοί, εφ' όσον ληφθούν μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η λεβοντόπα, από την άλλη πλευρά, έχει μικρότερη διάρκεια δράσης και μπορεί να προκαλέσει φαινόμενο επανεμφάνισης (rebound) των συμπτωμάτων.

Η καθημερινή εμφάνιση συμπτωμάτων απαιτεί τη χορήγηση αγωγής σε ημερήσια βάση. Πρώτης γραμμής φάρμακα αποτελούν οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές. Εναλλακτική επιλογή θεωρείται η γκαμπαμπεντίνη, από την κατηγορία των αντισπασμωδικών, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθούν και ήπιας με μέτριας ισχύος οπιοειδή. Σε ορισμένες περιπτώσεις επιλέγονται και κατασταλτικά υπνωτικά. Η χρήση της λεβοντόπα μειονεκτεί λόγω της πιθανότητας επιδείνωσης των συμπτωμάτων με το φαινόμενο της ενίσχυσης (augmentation)¹⁵⁵. Επίσης, υπάρχει και η δυνατότητα συνδυασμού φαρμάκων με ελάττωση της δόσης του αγωνιστή και προσθήκη ενός κατασταλτικού-ηρεμιστικού. Μεγάλης ισχύος οπιοειδή, όπως η μεθαδόνη, επιλέγονται για σοβαρές περιπτώσεις¹⁵⁶.

Λεβοντόπα

Η λεβοντόπα σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της δεκαρβοξυλάσης αποτελεί ένα από τα πρώτα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στο ΣΑΠ, ακόμα και σε ουραιμικούς ασθενείς^{62, 63, 157, 158}. Αποτελεί την πρώτη επιλογή για περιστασιακή χρήση ή για ασθενείς με περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων μόνο στον ύπνο ή τέλος για πολύ ήπιες περιπτώσεις. Μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώ-

ματα μόνο κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, όπως, οι αεροπορικές πτήσεις, τα ταξίδια με αυτοκίνητο ή στο θέατρο.

Η συνιστώμενη δόση 100/25mg έως 200/50mg (λεβοντόπα/DDCI: αναστολέας της δεκαρβοξυλάσης) εντός μιας ώρας από τη λήψη, βελτιώνει τη συμπτωματολογία και την ποιότητα του ύπνου⁶³. Λόγω, όμως, της μικρής διάρκειας ημίσειας ζωής του φαρμάκου (1-2 ώρες), είναι δυνατόν να επανεμφανιστούν τα συμπτώματα στο δεύτερο ήμισυ της νύχτας. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με τη συνδυασμένη χορήγηση της άμεσα απελευθερώμενης λεβοντόπα/βενσεραζίδης, 1 ώρα πριν την κατάκλιση μαζί με καθυστερημένης απελευθέρωσης λεβοντόπα/DDCI (100/25 mg)¹⁵⁸. Η άμεση υποχώρηση των συμπτωμάτων με την χορήγηση της λεβοντόπα ουσιαστικά λειτουργεί υπέρ της διάγνωσης του ΣΑΠ.

Όπως προαναφέρθηκε η χορήγηση του φαρμάκου γίνεται πριν την κατάκλιση. Συμπληρωματικά μπορεί να προστεθεί και μια δεύτερη δόση κατά τη διάρκεια της ημέρας για τον έλεγχο των ημερήσιων συμπτωμάτων. Η λήψη πρωτεϊνούχων τροφών δεν θα πρέπει να γίνεται μαζί με το φάρμακο, διότι επηρεάζει την απορρόφησή του¹⁵⁹. Οι συχνότερα περιγραφόμενες παρενέργειες του φαρμάκου είναι κατά σειρά συχνότητας εμφάνισης: ναυτία (10,4%), κεφαλαλγία (9,3%), ρινοφαρυγγίτιδα (4,4%) και κόπωση (4,4%)¹⁶⁰.

Αγωνιστές της ντοπαμίνης

Από τους διαθέσιμους αγωνιστές στοιχεία υπάρχουν για τα παράγωγα της εργολίνης (περγολίδη^{64, 161}, καβεργολίνη¹⁶²⁻¹⁶⁴) και τα μη-εργολινικά παράγωγα (ροπινιρόλη¹⁶⁵⁻¹⁶⁷, πραμιπεξόλη¹⁶⁸⁻¹⁷⁰). Όσον αφορά τη βρωμοκρυπτίνη, τη διυδροεργοκρυπτίνη και τη λισουρίδη, τα διαθέσιμα στοιχεία δεν είναι επαρκή, ενώ φαίνεται να κερδίζει έδαφος στη θεραπεία του ΣΑΠ η ροτιγοτίνη σύμφωνα με τα τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα¹⁷¹⁻¹⁷³. Τα φάρμακα ενεργοποιούν τους κεντρικούς υποδοχείς ντοπαμίνης προ- και μετασυναπτικά. Χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις μέτριου και σοβαρού ΣΑΠ. Έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής συγκριτικά με τη λεβοντόπα, είναι καλύτερα ανεκτά και προκαλούν λιγότερο συχνά ενίσχυση.

Οι μακράς δράσης αγωνιστές χορηγούνται άπαξ ημερησίως, 2-3 ώρες πριν την κατάκλιση, ενώ οι βραχύτερης δράσης μπορεί να απαιτούν και δύο δόσεις, μια αργά το απόγευμα και μια δεύτερη το βράδυ. Καταστέλλουν τόσο τα κινητικά όσο και τα αισθητηριακά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της νύχτας, βελτιώνοντας την ποιότητα του ύπνου. Εάν τα συμπτώματα δεν ελέγχονται με το χορηγούμενο ντοπαμινεργικό αγωνιστή ή εάν εμφανιστούν παρενέργειες, μπορεί να γίνει αντικατάσταση από κάποιον άλλο αγωνιστή¹⁵⁹.

Σε μια μελέτη με τη χρήση πολυπνογραφίας η χορήγηση 0,125 έως 0,75 mgπραμιπεξόλης μείωσε τον δείκτη PLM μέχρι 53/ώρα TIB (με το placebo η μείωση ήταν 3/ώρα TIB), τον PLMS δείκτη μέχρι 27/ώρα TST (placebo 3/ώρα TST) και τον arousal PLMS δείκτη μέχρι 3/ώρα TST (placebo 2/ώρα TST). Η αποτελεσματικότητα του ύπνου αυξήθηκε κατά 8%, ποσοστό όμως στατιστικά μη σημαντικό (placebo 6%)¹⁷⁴. Σε άλλη μελέτη η χορήγηση ροπινιρόλης σε μέση δόση 1,5 mg (0,5-4 mg), 1-3 ώρες πριν τη νυχτερινή κατάκλιση ελάττωσε το δείκτη IRLS κατά 11,2 (placebo 8,7 βαθμούς, $P=0,0197$, $n=267$)¹⁶⁵.

Από μελέτη σε παράγωγα της εργοταμίνης ημερήσια χορήγηση 2 έως 3 mgκαβεργολίνης μείωσε το άθροισμα IRLS κατά 23,7 βαθμούς (placebo -7,9 βαθμούς, $P=0,0002$) και 16,1 βαθμούς (λεβοντόπα/βενσεραζίδη -9,6 βαθμούς, $P=0,001$) αντιστοίχως^{164, 175}. Η περγολίδη, το άλλο παράγωγο της εργοταμίνης, δεν αποτελεί πλέον φάρμακο πρώτης γραμμής, λόγω της εμπλοκής της σε ίνωση των καρδιακών βαλβίδων. Η χορήγηση πάντως 0,4 mg κατά μέσο όρο ημερησίως ελάττωσε το άθροισμα IRLS από 12,2 σε 11,5 (placebo -1,8 points)¹⁷⁶. Τα παράγωγα εργοταμίνης έχουν ενοχοποιηθεί για περικαρδιακή, περιτοναϊκή και πλευρική ίνωση. Η χορήγησή τους σε ασθενείς με νόσο του Πάρκισον αύξησε τον κίνδυνο για βαλβιδοπάθειες και ανεπάρκεια των καρδιακών βαλβίδων, συγκριτικά με μη-παράγωγα της εργοταμίνης¹⁷⁷. Η πιθανή δυσμενής επίδρασή τους στην καρδιακή λειτουργία παραμέρισε τα παράγωγα της εργολίνης και οδήγησε στη χρήση των μη-εργολινικών παραγώγων, όπως η ροπινιρόλη, ηπραμιπεξόλη και η ροτιγοτίνη που προαναφέρθηκαν. Οι παρενέργειές τους είναι ηπιότερες. Το μειονέκτημά τους είναι η ανάγκη τιτλοποίησης.

Οι παρενέργειες που παρατηρούνται με όλους τους αγωνιστές είναι: ναυτία και ζάλη, που συνήθως υποχωρούν σε 10-14 ημέρες, ρινική συμφόρηση, οίδημα κάτω άκρων, δυσκοιλιότητα και αϋπνία. Οι παρενέργειες αυτές υποχωρούν με τη διακοπή της θεραπείας. Λόγω της χορήγησης μικρότερων δόσεων σε σχέση με τη νόσο Πάρκινσον η υπερυπνία παρατηρείται λιγότερο συχνά. Παρενέργειες όπως δυσκινησία, ψύχωση, υπερσεξουαλικότητα, παραισθήσεις, που παρατηρούνται σε ασθενείς με Πάρκινσον, δεν συμβαίνουν σε ασθενείς με ΣΑΠ. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη φυσιολογική λειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος στους ασθενείς με ΣΑΠ σε συνδυασμό με τη χορήγηση μικρότερων δόσεων¹⁵⁴.

Οι συνιστώμενες δόσεις των αγωνιστών στο ΣΑΠ είναι σαφώς μικρότερες από τις αντίστοιχες που απαιτούνται στη νόσο του Πάρκινσον. Πρακτικά, οι μέγιστες δόσεις που επιλέγονται στο ΣΑΠ αντιστοιχούν στις μικρότερες δόσεις της νόσου του Πάρκινσον. Η αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται αργά και σταδιακά κάθε λίγες μέρες, προκειμένου να αποφευχθούν οι παρενέργειες του φαρμάκου. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι υψηλότερες δόσεις κάποιων σκευασμάτων δεν δρουν τόσο αποτελεσματικά όσο μικρότερες δόσεις τους¹⁷⁸.

Αντισπασμωδικά

Ένα από τα πρώτα αντισπασμωδικά που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία του ΣΑΠ είναι η καρμπαμαζεπίνη¹⁷⁹, αν και πλέον, έχει παραμεριστεί και αντικατασταθεί από την γκαμπαμπεντίνη¹⁸⁰. Επιλέγεται σε περιπτώσεις αποτυχίας ή μη ανοχής των φαρμάκων πρώτης γραμμής. Επίσης, έχει ένδειξη σε περιπτώσεις ΣΑΠ που συνδυάζεται με περιφερική νευροπάθεια που προκαλεί και άλγος στον ασθενή¹⁵⁹. Η δράση της είναι αποτελεσματική και σε μια μελέτη βρέθηκε ισοδύναμη με τη ροπινιρόλη¹⁸¹. Χορηγείται άπαξ ή δις ημερησίως. Η δόση έναρξης είναι 300 mg/δόση, λόγω πιθανής πρόκλησης υπνηλίας και αστάθειας βάδισης, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Η απαραίτητη μέση ημερήσια δόση είναι 1800 mg/δόση¹⁸⁰. Σε γενικές γραμμές είναι καλά ανεκτή. Είναι δυνατόν, όμως, να προκαλέσει καταστολή, ενώ οι ηλικιωμένοι μπορεί να παρουσιάσουν και αταξία.

Οπιοειδή

Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ΣΑΠ είναι τα οπιοειδή. Βέβαια, συγκριτικά με τους αγωνιστές της ντοπαμίνης είναι λιγότερο αποτελεσματικά¹¹². Διαθέσιμα οπιοειδή είναι τα ακόλουθα:

- Μέτριας ισχύος: προποξυφαίνη, κωδεΐνη, πενταζοκίνη
- Ενδιάμεσης ισχύος: υδροκωδόνη
- Μεγάλης ισχύος: φαιντανύλη, μεθαδόνη, οξυκωδόνη, μορφίνη και υδρομορφίνη¹⁸²

Τα οπιοειδή έχουν θέση σε προχωρημένες και σοβαρές περιπτώσεις ΣΑΠ. Η πιθανότητα ανάπτυξης εξάρτησης ή ανοχής δεν θα πρέπει να αποτρέπει τον ιατρό από τη χορήγησή τους σε πάσχοντες από το σύνδρομο. Εφόσον δεν υπάρχει ιστορικό χρήσης αυτών των ουσιών η ανάπτυξη εξάρτησης δεν είναι συχνή¹¹². Ο Ondo αναφέρει ότι ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα ωφελήθηκαν από τη χρήση μεθαδόνης¹⁵⁶. Επίσης, έχουν δοκιμαστεί η χορήγηση μορφίνης¹⁸³ ενδοραχιαία, η τραμαδόλη¹⁸⁴ και η οξυκωδόνη¹¹².

Ο τρόπος δράσης τους δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Πιθανό να ενεργοποιούν τους υποδοχείς οπιοειδών με μηχανισμό ανάλογο, όπως και στη χρήση τους ως αναλγητικά. Μια άλλη υπόθεση είναι η έμμεση δράση τους μέσω ντοπαμινεργικών μηχανισμών¹⁸⁵. Οι συνήθεις παρενέργειες των οπιοειδών είναι η κατακράτηση ούρων, η δυσκοιλιότητα, η καταστολή και τα αναπνευστικά προβλήματα, για τα οποία απαιτείται παρακολούθηση του ασθενούς σε μακροχρόνια χορήγησή τους. Η ανάπτυξη ανοχής είναι γενικά χαμηλή σε ασθενείς με ΣΑΠ¹¹².

Κατασταλτικά – Ηρεμιστικά

Η κλοναζεπάμη είναι από τα πρώτα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, που μελετήθηκε, ωστόσο, όμως, δεν υπάρχουν πρόσφατα διαθέσιμα στοιχεία¹⁸⁶. Για τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας τα διαθέσιμα στοιχεία είναι ακόμα λιγότερα¹⁵⁴. Χορηγούνται σε ήπιες και μέτριες περιπτώσεις με εμφάνιση των συμπτωμάτων μόνο κατά τις νυχτερινές ώρες. Πέρα από την ανακούφιση των συμπτωμάτων, διευκολύνουν την επέλευση και διατήρηση του ύπνου, και ελαττώνουν τις PLMs. Περίπου 20% των ασθενών

μπορεί να χρειαστεί συνδυασμένη θεραπεία ενός ντοπαμινεργικού αγωνιστή με οπιοειδές, βενζοδιαζεπίνη ή αντισπασμωδικό¹⁸⁷. Επίσης, έχει αναφερθεί και η χρήση της κλονιδίνης για ασθενείς με συμπτωματολογία κατά την κατάκλιση.

Η χορήγηση μαγνησίου πιθανό να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με ήπιο ΣΑΠ⁶³. Δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν χρήσιμη τη χορήγηση σκευασμάτων βιταμίνης B1, B12, C, E και ψευδαργύρου. Πέρα από τις βασικές θεραπευτικές κατευθύνσεις που προαναφέρθηκαν, η θεραπεία κάθε ασθενούς θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες του κάθε φαρμάκου¹⁵⁹.

Οι μελέτες του ΣΑΠ στον παιδικό πληθυσμό είναι σπάνιες. Αρχικά προτείνεται ο περιορισμός της λήψης καφεΐνης και η υιοθέτηση υγιών συνηθειών ύπνου. Οι ντοπαμινεργικοί παράγοντες βελτιώνουν τα συμπτώματα του ΣΑΠ, όπως επίσης και της έλλειψης προσοχής και του συνδρόμου υπερδραστηριότητας, που μπορεί να συνυπάρχει¹⁸⁸.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΣΑΠ

Όπως προαναφέρθηκε συνήθεις αιτίες δευτεροπαθούς ΣΑΠ είναι η κύηση, η ουραιμία, η αναιμία και η έλλειψη σιδήρου.

Η κύηση προδιαθέτει στην εμφάνιση του ΣΑΠ, κυρίως κατά το τρίτο τρίμηνο. Πρακτικά, η χορήγηση φαρμάκων στην εγκυμοσύνη δεν είναι ασφαλής. Αρχικά πρέπει να διορθωθεί η έλλειψη σιδήρου και φυλικού οξέος. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθούν με σχετική ασφάλεια κάποια οπιοειδή, μόνο όμως στο τρίτο τρίμηνο. Πάντως, το ίδιο το ΣΑΠ λόγω της επακόλουθης διαταραχής του ύπνου ενοχοποιείται για προωρότητα και δυσκολίες κατά τον τοκετό¹⁸⁹. Στο πλείστο των περιπτώσεων πρωτοεμφανιζόμενου συνδρόμου, ο ίδιος ο τοκετός θα οδηγήσει στην υποχώρηση των συμπτωμάτων¹⁹⁰.

Όσον αφορά την φαρμακευτική θεραπεία με σίδηρο, διατίθενται διάφορα σκεύασματά τόσο για από του στόματος χορήγηση (θειικός, γλυκονικός, καρβονύλιο του σιδήρου), όσο και παρεντερικά (σουκροζικός, δεξτρανικός). Η ενδοφλέβια οδός χορήγησης προτιμάται σε ασθενείς με μεγάλη έλλειψη σιδήρου και ανάγκη για άμεση αύξηση των τιμών, όπως για παράδειγμα, οι εγκυμονούσες και οι αιμοκαθαρόμενοι. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας απαιτείται προσδιορισμός της φερριτίνης ορού και του κορεσμού της τρανσφερρίνης κάθε τρίμηνο.

Ένα άλλο σημείο που απαιτεί προσοχή κατά τη θεραπεία με σίδηρο είναι ο έλεγχος για την παρουσία αιμοχρωμάτωσης. Πρόκειται για μια κληρονομική νόσο, που χαρακτηρίζεται από εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ, στο πάγκρεας, στην καρδιά και σε άλλα όργανα, λόγω αυξημένης εντερικής απορρόφησής του. Τιμές κορεσμού τρανσφερρίνης μεγαλύτερες του 50% εγείρουν την υπόνοια της νόσου. Συνεπώς, πριν την έναρξη της θεραπείας με σίδηρο, θα πρέπει να αποκλείεται η παρουσία αιμοχρωμάτωσης¹⁹¹.

Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου και ερυθροποιητίνης βελτιώνει τα συμπτώματα του ουραιμικού ΣΑΠ¹⁹². Επιπρόσθετα, η χορήγηση διαλυμάτων αιμοκάθαρσης σε θερμοκρασία 36,5°C βελτιώνει τη συμπτωματολογία του ΣΑΠ συγκριτικά με διαλύματα θερμοκρασίας 37°C¹⁹³. Πιλοτικά έχει εφαρμοστεί και η αερόβια άσκηση κατά τη διάρ-

κεια της αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με ΣΑΠ με βελτίωση της συμπτωματολογίας του συνδρόμου¹⁹⁴.

Όπως και στην περίπτωση του ιδιοπαθούς ΣΑΠ, έτσι και στο ουραιμικής αιτιολογίας, η L-dopa σε συνδυασμό με ένα αναστολέα δεκαρβοξυλάσης αποτελεί την πρώτη επιλογή στην φαρμακευτική αντιμετώπιση⁶³. Σε περίπτωση εμφάνισης ενίσχυσης απαιτείται αλλαγή σε κάποιον ντοπαμινεργικό αγωνιστή¹⁹⁵. Επιπρόσθετα, η ενίσχυση είναι λιγότερο συχνή με τους αγωνιστές¹⁶¹ απ' ό,τι με την L-dopa (20-30% vs. 80%)¹⁹⁶. Σε περιστασιακή εμφάνιση των συμπτωμάτων η L-dopa είναι μια καλή επιλογή, διότι έχει ταχύ χρόνο έναρξης δράσης (1 ώρα). Η χρήση των οπιοειδών δεν έχει θέση στους αιμοκαθαιρόμενους. Η συσσώρευση των δραστικών μεταβολιτών τους, που φυσιολογικά απεκκρίνονται από τους νεφρούς, οδηγεί στη συχνή εμφάνιση παρενεργειών. Η

Πίνακας 7. Φαρμακευτική αγωγή χορηγούμενη σε νεφροπαθείς με ΣΑΠ

Φάρμακο	Δόση (mg)	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Πρόδρομα ντοπαμίνης		Υψηλή αποτελεσματικότητα	Ενίσχυση (80%), Αϋπνία,
L-Dopa	50	Χρήσιμη σε διαλείπων ΣΑΠ	Γαστρεντερικές διαταραχές
Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές		Υψηλή αποτελεσματικότητα	Άγνωστα αποτελέσματα μακροχρόνιας χρήσης,
Ροτιγοτίνη	2,5-4	Μικρότερη ενίσχυση	ναυτία, σταδιακή αύξηση
Ροπινιρόλη	0,25-2		της δοσολογίας
Αντιεπιληπτικά		Σε αποτυχία των ντοπαμινεργικών αγωνιστών	Συσσώρευση σε ΧΝΑ, Γαστρεντερικές διαταραχές
Γκαμπαμπεντίνη	300 μετά από ΤΝ		
Οπιοειδή		Διαλείπουσα χρήση	Συσσώρευση σε ΧΝΑ, Δυσκοιλιότητα, υπνηλία, ανοχή, εξάρτηση
Βενζοδιαζεπίνες		Πιθανή βελτίωση του ύπνου	Ημερήσια υπνηλία, νοητική εξασθένηση

χρήση της κλοναζεπάμης είναι αμφιλεγόμενη^{197, 198}. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της γκαμπαμπεντίνης σε αιμοκαθαιρόμενους αποδείχθηκε σε μια τυχαioποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη¹⁹⁹, αλλά και σε ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση²⁰⁰. Πάντως η χορήγηση της ροτιγοτίνης σε διαδερμική μορφή φαίνεται να είναι αρκετά αποτελεσματική στους ασθενείς αυτούς^{110, 201}.

Η πιο αποτελεσματική θεραπεία είναι η μεταμόσχευση νεφρού. Η υποχώρηση του ΣΑΠ μετά από μεταμόσχευση νεφρού πρωτοπεριγράφηκε το 1986⁷⁰. Σε άλλη σειρά μεταμοσχευμένων περιγράφεται λύση των συμπτωμάτων εντός 3 εβδομάδων, ενώ η απόρριψη του μοσχεύματος οδηγεί σε επανεμφάνιση του ΣΑΠ⁷¹. Η μελέτη “TRANS-QOL” διαπιστώνει μικρότερο επιπολασμό του ΣΑΠ στους μεταμοσχευμένους¹⁰⁶.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΕΠΙΔΕΙΝΩΝΟΥΝ ΤΟ ΣΑΠ

Είναι γνωστό ότι μια σειρά φαρμάκων είναι δυνατόν να επιδεινώσει το σύνδρομο. Σ' αυτά ανήκουν οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, τα νευροληπτικά και ορισμένα ηρεμιστικά. Ειδικά οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης μπορεί να χορηγηθούν ως ηρεμιστικά κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης ή ακόμα και σε μια διαγνωστική εξέταση²⁰². Άλλα φάρμακα που πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ΣΑΠ είναι τα αντιεμετικά, όπως η μετοκλοπραμίδη, διότι επιδεινώνει τα συμπτώματα, ειδικά όταν χορηγηθεί το απόγευμα και η χλωροπρομαζίνη. Όταν απαιτείται η χορήγηση κάποιου αντιεμετικού, όπως σε μια χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας, προτιμάται η δομπεριδόνη, η οποία δεν διέρχεται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όπως και τα νεώτερα υδροχλωρική γρανισετρόνη και υδροχλωρική ονδανσετρόνη²⁰³. Πρόκειται για εκλεκτικούς ανταγωνιστές των 5-HT₃ υποδοχέων, με μικρή συγγένεια με τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Ακόμη και οι ανταγωνιστές ασβεστίου έχουν ενοχοποιηθεί για την παρόξυνση των συμπτωμάτων²⁰⁴.

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και ειδικότερα οι ανταγωνιστές επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), πιθανό να επιδεινώνουν και αυτά το ΣΑΠ. Ωστόσο κάποιοι ασθενείς ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σ' αυτά τα φάρμακα. Πιθανό αυτή η θετική ανταπόκριση να οφείλεται στην καταστολή του άγχους και της στέρησης ύπνου, που οφείλονται στο ΣΑΠ. Τα αντικαταθλιπτικά εκλογής για ασθενείς με ΣΑΠ είναι φάρμακα, όπως η βουπροπιόνη, που ενεργοποιούν την απελευθέρωση ντοπαμίνης^{138, 205}. Ακόμη και νεότερα νευροληπτικά φάρμακα περιγράφεται να προκαλούν συμπτώματα του ΣΑΠ στα κάτω άκρα και διαταραχές του ύπνου. Έχει αναφερθεί η εμφάνιση συμπτωμάτων παρόμοιων με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο μετά από τη χορήγηση ενδοφλέβιας αναισθησίας με δομπεριδόνη σε ασθενείς με ΣΑΠ^{206, 207}.

Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που επιδεινώνουν τη νόσο είναι τα H₁-αντιισταμινικά, όπως η διφενυδραμίνη, τα οποία υπάρχουν σε μια ποικιλία σκευασμάτων όπως τα αντιαλλεργικά και τα αποσυμφορητικά. Η επιδείνωση των συμπτωμάτων μπορεί να

είναι σοβαρή και να διαρκέσει μέχρι και 48 ώρες, λόγω μιας πιθανής έμμεσης δράσης στους υποδοχείς της ντοπαμίνης²⁰⁸.

Επίσης, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν το κάπνισμα, το αλκοόλ και την καφεΐνη. Αν αυτό δεν είναι δυνατόν, το κάπνισμα και η κατανάλωση καφέ θα πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά μετά τις 3.00 μ.μ. Το αλκοόλ μπορεί προσωρινά να ανακουφίσει τον ασθενή, αλλά μετά την πάροδο 30 με 90 λεπτών, μπορεί να ενεργοποιήσει το συμπαθητικό και να επιδεινώσει τα συμπτώματα από τα πόδια και τη διαταραχή του ύπνου. Τέλος, τροφές, όπως το παγωτό και οι υδατάνθρακες φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση των συμπτωμάτων²⁰⁹.

ΕΝΙΣΧΥΣΗ (AUGMENTATION)

Πρόκειται για μία επιπλοκή της θεραπείας με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές. Σύμφωνα με τα κριτήρια που προτάθηκαν το 2002 η ενίσχυση χαρακτηρίζεται από πρωιμότερη έναρξη των συμπτωμάτων, τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη συνήθη ώρα εμφάνισής τους, τα οποία είναι παρόντα για 5 ή περισσότερες ημέρες και για μία ή περισσότερες εβδομάδες. Εμφανίζεται μετά την πάροδο εξαμήνου από την έναρξη της θεραπείας^{210, 211} αν και μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή, ακόμα και από την πρώτη εβδομάδα. Μπορεί να είναι ήπια ή σοβαρή, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις τα συμπτώματα εξαπλώνονται και σε άλλα μέρη του σώματος. Σύμφωνα με μια υπόθεση η ενίσχυση μπορεί να οφείλεται στην αλλαγή που προκαλούν οι αγωνιστές στον κιν-κάδιο ρυθμό εμφάνισης των συμπτωμάτων. Η δράση αυτή μπορεί να συμβαίνει στον υποθάλαμο, στο ραβδωτό σώμα ή στη σπονδυλική στήλη¹³².

Δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες για τη θεραπεία της ενίσχυσης. Ο Winkelman et al προτείνει την προσθήκη μιας δόσης νωρίτερα στη διάρκεια της ημέρας για τις ήπιες περιπτώσεις. Οι σοβαρές περιπτώσεις υποχωρούν με τη διακοπή της θεραπείας²¹². Επίσης έχει προταθεί η εναλλαγή μεταξύ των θεραπευτικών αγωγών, ως πρόληψη αλλά και αντιμετώπιση του φαινομένου της ενίσχυσης.²¹³ Η επίπτωση της ενίσχυσης ανάλογα με τον αγωνιστή έχει περιγραφεί ως εξής: λεβοντόπα 27-82%,πραμιπεξόλη 0-39%,καβεργολίνη 0%,περγολίδη 0-27%,αμανταδίνη 0% και πιριμπεδίλη 0%^{213, 214}.

Βέβαια πριν τεθεί η διάγνωση της ενίσχυσης θα πρέπει να αποκλεισθούν:

- Εξέλιξη και επιδείνωση της νόσου
- Χρήση άλλων φαρμακευτικών παραγόντων όπως: αποκλειστές υποδοχέων ντοπαμίνης, αντικαταθλιπτικά
- Επίδραση επιβαρυντικών παραγόντων όπως είναι το αλκοόλ, η στέρηση ύπνου, η απώλεια αίματος και επακόλουθη έλλειψη σιδήρου
- Ανάπτυξη ανοχής
- Επανεμφάνιση (Rebound)²¹⁵

Είναι δυνατόν να γίνει σύγχυση της ενίσχυσης με το rebound. Ο όρος rebound περιγράφει την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων κατά τις πρώτες πρωινές ώρες. Εξαρτάται από το χρόνο ημίσειας ζωής του φαρμάκου και οφείλεται στην απουσία δράσης του φαρμάκου λόγω εξάντλησης της δόσης του. Ειδικά για τη λεβοντόπα το rebound εμφανίζεται λιγότερο συχνά από ότι η ενίσχυση (rebound 20% vs. ενίσχυσης 82%)²¹⁶. Ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά της ενίσχυσης²¹⁷.

Πίνακας 8. Χαρακτηριστικά της ενίσχυσης

- Προσωρινή αύξηση της έντασης των συμπτωμάτων σχετιζόμενη με την αύξηση της ημερήσιας δόσης
 - Προσωρινή μείωση της έντασης των συμπτωμάτων σχετιζόμενη με μείωση της ημερήσιας δόσης
 - Λανθάνουσα περίοδος εμφάνισης του ΣΑΠ κατά την ανάπαυση μικρότερη από την αρχική θεραπευτική ανταπόκριση
 - Επέκταση των συμπτωμάτων και σε άλλα μη προσβεβλημένα μέρη του σώματος
 - Μικρότερη διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος συγκριτικά με την αρχική θεραπευτική ανταπόκριση
 - Πρωτοεμφανιζόμενες PLMw ή επιδείνωσή τους
-

PLMw: περιοδικές κινήσεις των ποδιών κατά την εγρήγορση

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα επιδημιολογική μελέτη σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε με σκοπό:

1. Την καταγραφή και περιγραφή των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών του ΣΑΠ σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, καθώς δεν έχει διενεργηθεί παρόμοια μελέτη στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών στον ελληνικό πληθυσμό.
2. Την ανεύρεση των πιθανών παραγόντων πρόβλεψης του συνδρόμου στην υπό μελέτη ομάδα ασθενών.
3. Την σύγκριση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης με τα αντίστοιχα της διεθνούς βιβλιογραφίας και την ερμηνεία των πιθανών διαφορών.

Ασθενείς και σχεδιασμός της μελέτης

Η επιλογή του υπό μελέτη πληθυσμού πραγματοποιήθηκε στη βάση του συνεχούς δείγματος στο χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο του 2006 έως και τον Δεκέμβριο του 2010 από Μονάδες Τεχνητού Νεφρού (MTN) νοσοκομείων και κλινικών της περιφέρειας Θεσσαλονίκης και Λάρισας. Η επιλογή του δείγματος των MTN πραγματοποιήθηκε στη βάση της προσβασιμότητας και της αντιπροσωπευτικότητας. Για τον τελευταίο λόγο, συμπεριλήφθησαν κλινικές και νοσοκομεία τόσο από το δημόσιο και όσο και τον ιδιωτικό τομέα, με σκοπό να εξισορροπηθεί πιθανό σφάλμα επιλογής (selections bias). Επιπλέον, ειδική μέριμνα κατεβλήθη για την κατά το δυνατό πιο αντιπροσωπευτική γεωγραφική κατανομή του δείγματος των MTN, με σκοπό την αναλογική αντιπροσώπευση μονάδων της περιφέρειας και του αστικού κέντρου. Δεν εφαρμόστηκε κανενός είδους κριτήριο αποκλεισμού, με την εξαίρεση της ελλιπούς καταγραφής ή της απουσίας του ασθενούς λόγω νοσηλείας ή διακοπών. Η ένταξη των αιμοκαθαρόμενων ασθενών στη μελέτη πραγματοποιήθηκε μετά από ενημέρωση και προφορική συναίνεση τους.

Η διάγνωση του συνδρόμου πραγματοποιήθηκε με βάση τα 4 αναθεωρημένα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Μελέτης του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (International Restless Legs Syndrome Study Group)²⁰. Η εκτίμηση πραγματοποιήθηκε από τον ίδιο ερευνητή, εξοικειωμένο με την υπό μελέτη κλινική οντότητα και των διαφοροδιαγνωστικών βημάτων που προαπαιτούνται για τη διάγνωσή της. Η συνέντευξη με τους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς έγινε πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά την ολοκλήρωση της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης. Τα αποτελέσματα καταγράφηκαν σε ειδική φόρμα μελέτης (βλ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ), στην οποία εντάχθηκε και το ειδικό ερωτηματολόγιο των τεσσάρων μειζόνων κριτηρίων για τη διάγνωση του ΣΑΠ. Η ανίχνευση πιθανών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της νύχτας βασίσθηκε σε συνέντευξη του συντρόφου του ασθενούς, όπου αυτό ήταν εφικτό.

Η εκτίμηση της βαρύτητας του συνδρόμου βασίσθηκε στην προτυποποιημένη Κλίμακα Σοβαρότητας Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (IRLS rating scale for severity) και πραγματοποιήθηκε με λήψη ερωτηματολογίου (βλ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Υπολογίσθηκε το άθροισμα των απαντήσεων του κάθε ασθενή με ΣΑΠ ξεχωριστά και αποδόθηκε ο χαρακτηρισμός της βαρύτητας του συνδρόμου. Η ερμηνεία της κλίμακας βασίσθηκε σε προηγούμενη αξιολόγησή της ως ακολούθως:

- 0-10: Ήπιας βαρύτητας ΣΑΠ
- 11-20: Μέτριας βαρύτητας ΣΑΠ,
- 21-30: Σοβαρής βαρύτητας ΣΑΠ
- 31-40: Πολύ σοβαρής βαρύτητας ΣΑΠ

Επίσης καταγράφηκαν τα επιδημιολογικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, σωματομετρικά στοιχεία), το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, το πρωτοπαθές νεφρικό νόσημα, η ύπαρξη περιφερικής νευροπάθειας επιβεβαιωμένη με ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και η φαρμακευτική αγωγή.

Τέλος καταγράφηκαν και ομαδοποιήθηκαν τα χαρακτηριστικά της αιμοκάθαρσης:

- συνολικό χρονικό διάστημα θεραπείας στην αιμοκάθαρση (έτη)
- διάρκεια της συνεδρίας
- μέθοδος (κλασσική αιμοκάθαρση με διττανθρακικά, αιμοδιαδιήθηση ή on-line αιμοδιαδιήθηση)
- επάρκεια της αιμοκάθαρσης με την καταγραφή του ρυθμού μείωσης της ουρίας- Urea Reduction Ratio (URR%) σύμφωνα με τον μαθηματικό τύπο (ουρία ασθενούς προ TN-ουρία ασθενούς μετά TN)/(ουρία ασθενούς προ TN)*100

Μετρήσεις αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων

Οι εργαστηριακές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε κάθε ασθενή με αιμοληψίες πριν την έναρξη της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης και περιελάμβαναν:

- αιμοσφαιρίνη αίματος (φωτομετρική μέθοδος μεθαιμοσφαιρίνης, Sysmex XE 2100)
- σίδηρο (χρωματομετρική τελικού σημείου, IL 650), φερριτίνη (ανοσοθολοσιμετρία, Architect 8000), τρανσφερρίνη (ανοσοθολοσιμετρία, Integra 400 plus), σιδηροδεσμευτική ικανότητα (ανοσοθολοσιμετρία, Integra 400 plus), βιταμίνη B₁₂ (ανοσο-

θολοσιμετρία, Architect 8000) και φυλικό οξύ ορού (ανοσοθολοσιμετρία, Architect 8000)

- σάκχαρο (χρωματομετρική τελικού σημείου, IL 650), ουρία στην έναρξη και στο τέλος της συνεδρίας (χρωματομετρική τελικού σημείου, IL 650), κρεατινίνη (χρωματομετρική τελικού σημείου, IL 650), ασβέστιο (χρωματομετρική τελικού σημείου, Architect 8000), φωσφόρο (χρωματομετρική τελικού σημείου, IL 650) και αλκαλική φωσφατάση ορού (κινητική, IL 650)
- αλβουμίνη ορού (διχρωματική τελικού σημείου, Hitatchi cobas 411)
- παραθορμόνη (intact PTH) ορού (ενισχυμένη χημειοφωταύγεια, Hitatchi cobas 411)
- C-αντιδρώσα πρωτεΐνη-CRP (ανοσοθολοσιμετρία, Architect 8000) και β₂-μικροσφαιρίνη ορού (θολοσιμετρία, Integra 400 plus).

Στατιστική ανάλυση

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε έλεγχος της κανονικότητας των υπό μελέτη μεταβλητών με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov, καθώς το δείγμα ασθενών ήταν μεγαλύτερο των 50. Το δείγμα περιγράφηκε με τους μέσους όρους (ΜΟ) και την τυπική απόκλιση (ΤΑ) για τις ποσοτικές μεταβλητές και τον απόλυτο αριθμό (Ν) και την σχετική συχνότητα (%) για τις ποιοτικές μεταβλητές. Οι συγκρίσεις ανεξάρτητων δειγμάτων πραγματοποιήθηκαν με τη δοκιμασία συνάφειας Chi-Square (χ^2) και το στατιστικό κριτήριο t (Student's t-test). Τέλος, για την κύρια επαγωγική στατιστική ανάλυση, εφαρμόστηκε μοντέλο ιεραρχικής λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression), απλής και πολυωνυμικής, ανάλογα με την εξαρτημένη μεταβλητή που χρησιμοποιήθηκε κάθε φορά (διχοτομική ή κατηγορική). Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 18 (Statistical Package for Social Sciences). Ως επίπεδο σημαντικότητας, θεωρήθηκε το 0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γενική περιγραφική στατιστική και ανάλυση βασικών στοιχείων ως προς τη διάγνωση του ΣΑΠ

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν συνολικά 687 ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, 108 εκ των οποίων δεν είχαν πλήρως συμπληρωμένα στοιχεία και εξαιρέθηκαν από περαιτέρω στατιστικές αναλύσεις. Κατά συνέπεια, το τελικό δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 579 ασθενείς, 236 (41%) γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 64,92 (ΤΑ±13,15) έτη.

Το 76,9% (n=445) των ασθενών αιμοκαθαίροταν με την κλασσική μέθοδο ενώ το 23,1% (n=134) με αιμοδιαδιήθηση (hemodiafiltration), με μέσο χρονικό διάστημα θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με ΤΝ τα 3,5 (ΤΑ±3,7) έτη. Το 41% είχε σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια σπειραματονεφρίτιδα ενώ μόνο το 15% των ασθενών είχε νευροπάθεια. Στον πίνακα 9 παρουσιάζονται τα βασικά επιδημιολογικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της αιμοκάθαρσης των συμμετεχόντων.

Στατιστική ανάλυση με τη χρήση της δοκιμασίας συνάφειας Chi-Square (χ^2) έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών ως προς το πρωτοπαθές νόσημα ($\chi^2=1,210$, $df=3$, $p=0,75$), την μέθοδο αιμοκάθαρσης ($\chi^2=0,460$ $df=1$, $p=0,28$) και την ύπαρξη νευροπάθειας ($\chi^2=0,036$, $df=1$, $p=0,45$). Επιπλέον, η χρήση του στατιστικού κριτηρίου t για ανεξάρτητα δείγματα έδειξε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$) μεταξύ ανδρών και γυναικών ως προς την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος και τα έτη αιμοκάθαρσης.

Από τους 579 ασθενείς οι 154 (26,6%) είχαν διάγνωση ΣΑΠ και οι 425 (73,4%) δεν είχαν το σύνδρομο. Ο συνολικός επιπολασμός του συνδρόμου αλλά και η γεωγραφική κατανομή του (Θεσσαλονίκη-4 μονάδες αιμοκάθαρσης, Θεσσαλία-2 μονάδες αιμοκάθαρσης) φαίνονται στον πίνακα 10, ενώ η συσχέτιση του με τα δημογραφικά στοιχεία, τα κλινικά χαρακτηριστικά και τα δεδομένα της αιμοκάθαρσης των ασθενών, στον πίνακα 11.

Πίνακας 9. Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της αιμοκάθαρσης των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, αλλά και αυτών που αποκλείστηκαν λόγω ελλιπούς καταγραφής.

Αριθμός ασθενών	579	108
Φύλο		
Ανδρες	343(59,2%)	77(71,3%)
Γυναίκες	236(40,8%)	31(28,7%)
Ηλικία (έτη)	64,9(±13,2)	55,9(±16,3)
Έτη στην αιμοκάθαρση	3,6(±3,7)	3,3(±3,1)
Δείκτης μάζας σώματος - BMI (kg/m²)	25,3(±4,1)	ΕΣ
Μέθοδος αιμοκάθαρσης		
Κλασσική αιμοκάθαρση	445(76,9%)	98(90,7%)
Αιμοδιαδιήθηση	134(23,1%)	10(9,3%)
Ρυθμός ελάττωσης της ουρίας (URR%)	65,1(±6,2)	ΕΣ
Περιφερική νευροπάθεια	86(14,9%)	ΕΣ

ΕΣ: Ελλιπή Στοιχεία

Πίνακας 10. Επιπολασμός του ΣΑΠ με βάση τη γεωγραφική κατανομή του δείγματος.

	ΣΑΠ			
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	Οικογενειακό ιστορικό	Προ αιμοκάθαρσης
Θεσσαλονίκη	107(25,8%)	308	5(3,2%)	22(14,3%)
Θεσσαλία	47(28,7%)	117	0	9(5,8%)
Συνολικά	154(26,6%)	425	5(3,2%)	31(20,1%)

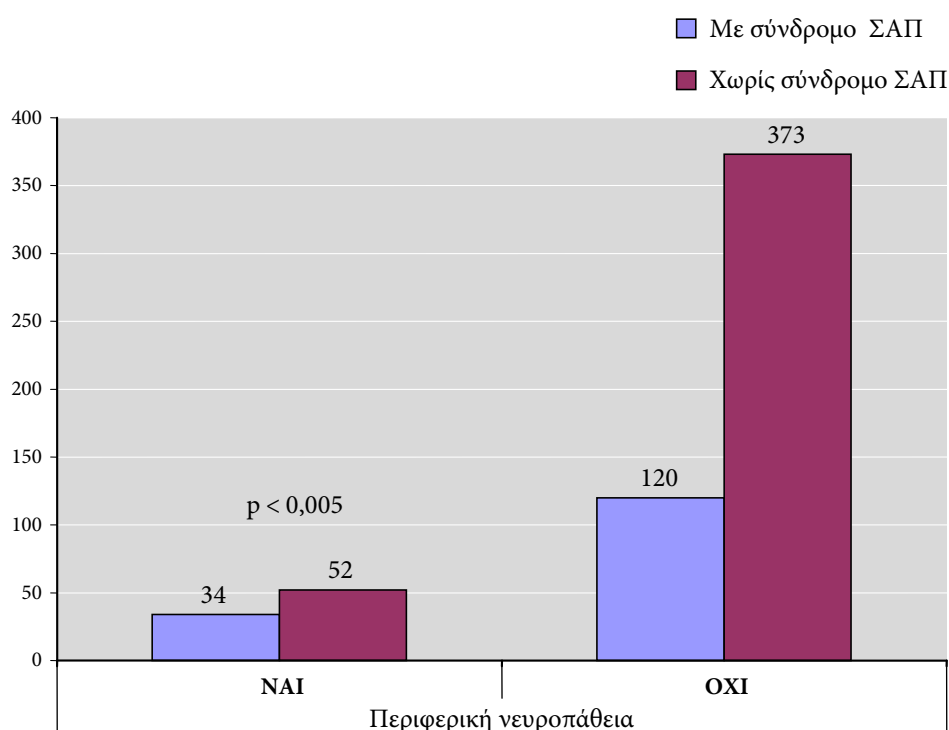
Πίνακας 11. Συσχέτιση του ΣΑΠ με δημογραφικά στοιχεία, κλινικά χαρακτηριστικά και δεδομένα αιμοκάθαρσης

	Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (N=579)			
	N (%)	ΣΑΠ- (%)	ΣΑΠ+ (%)	p
Πρωτοπαθές νόσημα				
Διαβητική νεφροπάθεια	135(23,3)	105(77,8)	30(22,2)	
Αγγειακή νεφρική νόσος	135(23,3)	93(68,9)	42(31,1)	
Σπειραματονεφρίτιδα	102(17,6)	71(69,6)	31(30,4)	
Πολυκυστική νόσος	37(6,4)	26(70,3)	11(29,7)	
Χρόνια διάμεση νεφρίτιδα	51(8,8)	40(78,4)	11(21,6)	
Συστηματικό νόσημα	27(4,7)	19(70,4)	8(29,6)	
Άλλα αίτια	76(13,1)	58(76,3)	18(23,7)	
Αγνώστου αιτιολογία	16(2,8)	13(81,2)	3(18,8)	0,624
Βαρύτητα(IRLSS rating scale)				
Mild (<11)	66(11,4)	–	66(42,9)	–
Moderate (11–20)	63(10,9)	–	63(40,9)	–
Severe (21–30)	21(3,6)	–	21(13,6)	–
Very severe (31–40)	4(0,7)	–	4(2,6)	–
Φύλο				
Άνδρες	343(59,2)	260(44,9)	83(14,3)	
Γυναίκες	236(40,8)	165(28,5)	71(12,3)	0,126
Ηλικία (έτη)	65±13	66±13	61±13	<0,001
Έτη στην αιμοκάθαρση	3,6±3,7	3,4±3,7	3,9±3,6	0,071
Περιφερική νευροπάθεια	86(14,9)	52(9)	34(5,9)	<0,005
BMI(kg/m²)	25,3±4,1	25,3±4,0	25,4±4,2	0,925
Μέθοδος αιμοκάθαρσης				
Κλασσική	445(76,9)	332(57,3)	113(19,5)	
Αιμοδιαδιήθηση	134(23,1)	93(16,1)	41(7,1)	0,265
URR%	65,1±6,2	65,3±6,4	64,5±5,6	0,145

Από τους 154 ασθενείς με ΣΑΠ, οι 31 (20,1%) είχαν τη διάγνωση πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης, ενώ μόνο 5 (3,2%) είχαν οικογενειακό ιστορικό του συνδρόμου. Όσον αφορά στην μέθοδο αιμοκάθαρσης, το 73,4% (n=113) των ασθενών με

ΣΑΠ αιμοκαθαίροταν με την κλασσική μέθοδο ενώ το 26,6% (n=41) με αιμοδιήθηση. Η αιτιολογία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την ύπαρξη ή μη του συνδρόμου, ενώ το 22,1% είχε περιφερική νευροπάθεια.

Στατιστική ανάλυση με τη χρήση της δοκιμασίας συνάφειας χ^2 έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΣΑΠ ως προς το φύλο ($p=0,126$), το πρωτοπαθές νόσημα ($p=0,624$) και την μέθοδο αιμοκάθαρσης ($p=0,265$). Βρέθηκε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ύπαρξη νευροπάθειας ($p<0,005$) όπου 34 αιμοκαθαρόμενοι με περιφερική νευροπάθεια είχαν και ΣΑΠ (σχήμα 1).



Σχήμα 1. Διαφορές ασθενών με και χωρίς ΣΑΠ ως προς την ύπαρξη περιφερικής νευροπάθειας.

Επιπλέον, η χρήση του στατιστικού κριτηρίου t για ανεξάρτητα δείγματα έδειξε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$) μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΣΑΠ ως προς τα έτη αιμοκάθαρσης και το δείκτη μάζας σώματος. Βρέθηκαν όμως σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία ($p<0,001$), με τους ασθενείς με ΣΑΠ να είναι νεότεροι σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν το σύνδρομο. Αντιστοίχως από την επεξεργασία των εργαστηριακών ευρημάτων προέκυψε στατιστική συσχέτιση των αιμο-

καθαρόμενων με ΣΑΠ με αυξημένες τιμές της β_2 -μικροσφαιρίνης ($p < 0,006$), του φωσφόρου ($p < 0,014$) και της iPTH ($p < 0,001$), όπως φαίνεται και στον πίνακα 12.

Πίνακας 12. Εργαστηριακά ευρήματα ασθενών ως μέσος όρος και τυπική απόκλιση ($MO \pm TA$) με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου σε αιμοκάθαρση. Συσχέτιση με ΣΑΠ.

	Σύνολο (N=579)	ΣΑΠ- (N=425)	ΣΑΠ+ (N=154)	P
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	11,3 \pm 1,3	11,3 \pm 1,3	11,2 \pm 1,3	0,539
Σίδηρος ορού (μg/dl)	48,3 \pm 27,4	49,4 \pm 28	45,2 \pm 25,5	0,104
Φερριτίνη (ng/ml)	270 \pm 259	275 \pm 249	254 \pm 286	0,385
Τρανσφερρίνη (mg/dl)	191 \pm 44	191 \pm 44	190 \pm 43	0,693
B ₁₂ (pg/ml)	1929 \pm 1411	1913 \pm 1372	1972 \pm 1518	0,657
Φυλικό οξύ (ng/ml)	9,8 \pm 6,7	9,9 \pm 6,7	9,5 \pm 6,6	0,549
Ασβέστιο (mg/dl)	8,8 \pm 0,8	8,8 \pm 0,8	8,8 \pm 0,8	0,562
Φωσφόρος (mg/dl)	5,5 \pm 1,7	5,4 \pm 1,6	5,8 \pm 1,7	<0,014
iPTH (pg/ml)	294 \pm 259	272 \pm 240	356 \pm 298	<0,001
Αλβουμίνη (g/dl)	4,09 \pm 0,36	4,07 \pm 0,37	4,13 \pm 0,32	0,065
β_2 -μικροσφαιρίνη (mg/l)	3,43 \pm 1,76	3,35 \pm 1,3	3,77 \pm 2,61	<0,006
C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/l)	1,19 \pm 2,71	1,16 \pm 2,53	1,29 \pm 3,17	0,604

Επαγωγική στατιστική – Λογιστική παλινδρόμηση

Για να διερευνηθούν οι παράγοντες που σχετίζονται με τη διάγνωση του ΣΑΠ, διεξήχθη ανάλυση ιεραρχικής λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη διάγνωση του ΣΑΠ και προβλεπτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος, τα έτη αιμοκάθαρσης, τη διάγνωση περιφερικής νευροπάθειας καθώς και τους αιματολογικούς και βιοχημικούς δείκτες.

Συνολικά αναλύθηκαν 579 περιπτώσεις και το μοντέλο που προέκυψε είναι στατιστικά σημαντικό για την πρόβλεψη της διάγνωσης του ΣΑΠ (omnibus chi-

square=48,53, df=5, $p<0,000$). Το μοντέλο εξηγεί συνολικά μεταξύ του 8,1% και 11,8% της διακύμανσης στη διάγνωση του συνδρόμου προβλέποντας επιτυχώς το 95,8% των ασθενών που δεν έχουν σύνδρομο. Συνολικά, το 73,7% των προβλέψεων σχετικά με τη διάγνωση του ΣΑΠ ήταν επιτυχείς. Οι προβλεπτικοί παράγοντες που απαρτίζουν το μοντέλο είναι το φύλο, η ηλικία, η περιφερική νευροπάθεια καθώς και η β_2 -μικροσφαιρίνη και η iPTH. Στον πίνακα 13, παρουσιάζονται οι συντελεστές παλινδρόμησης, ο συντελεστής Wald και οι τιμές των πιθανοτήτων για κάθε προβλεπτικό παράγοντα.

Πίνακας 13. Παράγοντες πρόβλεψης της διάγνωσης του ΣΑΠ

	B	Wald	Odds ratio
Φύλο – Άντρας	-0,402	4,033	0,669*
Ηλικία (έτη)	-0,032	18,364	0,969**
Περιφερική νευροπάθεια	1,010	15,117	2,746**
β_2-μικροσφαιρίνη(mg/l)	0,139	4,618	1,149*
iPTH (pg/ml)	0,001	10,164	1,001**
Τρανσφερρίνη (mg/dl)	-0,002	0,436	0,998
CRP (mg/l)	-0,002	0,002	0,998
Σίδηρος ορού (μg/dl)	-0,005	1,123	0,995
Φυλικό οξύ (ng/ml)	0,005	0,074	1,005
B12 (pg/ml)	0,000	0,735	1,000
URR%	-0,025	1,750	0,975
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	-0,048	0,238	0,953
Φερριτίνη (ng/ml)	0,000	0,009	1,000
Ασβέστιο (mg/dl)	-0,143	0,773	0,867
Φώσφορος (mg/dl)	0,049	0,399	1,050
Αλβουμίνη (g/dl)	1,081	8,135	2,948

* $p<0,05$

** $p<0,01$

Συγκεκριμένα, οι συντελεστές παλινδρόμησης δείχνουν ότι η αύξηση της ηλικίας σχετίζεται με μείωση των πιθανοτήτων διάγνωσης του ΣΑΠ κατά 0,97 (95% CI 0,95-0,98) ενώ κάθε μονάδα αύξησης των επιπέδων της β_2 -μικροσφαιρίνης και της iPTH σχετίζεται με αύξηση στις πιθανότητες διάγνωσης του συνδρόμου κατά 1,15 (95% CI 1,01-1,30) και 1,00 (95% CI 1,00-1,002) αντίστοιχα. Επίσης, οι άντρες φαίνεται να έχουν μειωμένες πιθανότητες διάγνωσης του συνδρόμου (OR 0,66 95% CI 0,45-0,99), ενώ η ύπαρξη νευροπάθειας σχετίζεται με σχεδόν τριπλάσιες πιθανότητες διάγνωσης του ΣΑΠ (OR 2,74 95% CI 1,65-4,56).

Η ανάλυση δε διενεργήθηκε ξεχωριστά για άντρες και γυναίκες καθώς η μεταβλητή φύλο εντάχθηκε στα προηγούμενα μοντέλα και κατά συνέπεια έγινε έλεγχος ως προς την αλληλεπίδρασή της με τις υπόλοιπες μεταβλητές. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν οι αρχικές τιμές των δεικτών καθώς η λογαριθμική μετατροπή τους δεν βελτίωσε την κανονικότητα της κατανομής, ενώ περαιτέρω αναλύσεις μετά την μετατροπή των τιμών έδειξαν ότι δεν συνέβαλε στη βελτίωση του προβλεπτικού μοντέλου.

Επαγωγική στατιστική – Πολυωνυμική λογιστική παλινδρόμηση

Για να διερευνηθούν οι παράγοντες που σχετίζονται με το βαθμό σοβαρότητας του ΣΑΠ, διεξήχθη σειρά αναλύσεων πολυωνυμικής λογιστικής παλινδρόμησης. Στην πρώτη ανάλυση, η εξαρτημένη μεταβλητή ήταν ο βαθμός σοβαρότητας του ΣΑΠ με προβλεπτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος, τα έτη αιμοκάθαρσης και τη διάγνωση νευροπάθειας.

Συνολικά αναλύθηκαν 154 περιπτώσεις και το μοντέλο που προέκυψε είναι στατιστικά σημαντικό για την πρόβλεψη της βαρύτητας του ΣΑΠ ($\chi^2=42,40$ $df=24$ $p=0,012$). Το μοντέλο εξηγεί συνολικά μεταξύ του 15,1% και 26,8% της διακύμανσης στο βαθμό σοβαρότητας του συνδρόμου προβλέποντας επιτυχώς το 59,3% των ασθενών με ήπιας σοβαρότητας ΣΑΠ, το 60,4% των ασθενών με μετρίου βαθμού σοβαρότητας και το 41,7% των ασθενών με σοβαρού βαθμού ΣΑΠ. Συνολικά, το 56,6% των προβλέψεων σχετικά με το βαθμό βαρύτητας ήταν επιτυχείς. Στον πίνακα 14, παρουσιάζονται οι συντελεστές παλινδρόμησης, ο συντελεστής Wald και οι τιμές των πιθανοτήτων για κάθε παράγοντα πρόβλεψης.

Πίνακας 14. Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία ως παράγοντες πρόβλεψης σοβαρού βαθμού ΣΑΠ.

	B	Wald	Odds ratio
Φύλο – Άντρας	0,155	0,072	1,168
Ηλικία			
40 - 49	-1,945	1,773	0,143
50 - 59	-1,044	0,693	0,352
60 - 69	-1,330	1,076	0,264
70 - 79	-3,051	4,694	0,047*
Δείκτης Μάζας Σώματος			
Φυσιολογικό βάρος	-1,778	5,072	0,169*
Υπέρβαρος	-1,399	3,431	0,247
Έτη αιμοκάθαρσης			
μέχρι 1 έτος	0,335	0,054	1,398
1 - 3 έτη	1,496	1,261	4,466
3 - 5 έτη	1,572	1,223	4,817
5 - 10 έτη	1,912	1,997	6,766
Ύπαρξη νευροπάθειας	-1,505	5,204	0,222*

* $p < 0,05$

Συγκεκριμένα, οι συντελεστές παλινδρόμησης δείχνουν ότι τα άτομα ηλικίας 70-79 ετών, άτομα με φυσιολογικό βάρος καθώς και όσοι δεν είχαν διάγνωση νευροπάθειας εμφάνιζαν λιγότερες πιθανότητες να έχουν σοβαρού βαθμού ΣΑΠ [(OR 0,047 95%CI 0,003-0,748), (OR 0,169 95%CI 0,036-0,749) και (OR 0,222 95%CI 0,061-0,809) αντίστοιχα].

Στη δεύτερη ανάλυση με εξαρτημένη μεταβλητή το βαθμό σοβαρότητας του ΣΑΠ, οι προβλεπτικοί παράγοντες ήταν οι αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες (Πίνακας 15). Συνολικά αναλύθηκαν 154 περιπτώσεις και το μοντέλο που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό για την πρόβλεψη της βαρύτητας του συνδρόμου ($\chi^2=29,35$ $df=28$ $p=0,395$) καθώς φαίνεται πως οριακά εξηγεί τα δεδομένα (Pearson $\chi^2=211,744$ $df=184$ $p=0,079$). Το μοντέλο εξηγεί συνολικά μεταξύ του 13,4% και

Πίνακας 15. Αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες ως παράγοντες πρόβλεψης σχετιζόμενοι με μετρίου βαθμού και σοβαρού βαθμού ΣΑΠ.

	B	Wald	Odds ratio
Μετρίου βαθμού βαρύτητας ΣΑΠ			
Τρανσφερρίνη	0,002	0,073	1,002
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	0,023	0,114	1,023
Σίδηρος	0,006	0,250	1,006
Φυλικό οξύ	0,014	0,134	1,014
B ₁₂	0,000	0,359	1,000
β ₂ -μικροσφαιρίνη	-0,078	0,458	0,925
URR%	0,033	0,471	1,033
Αιμοσφαιρίνη	0,585	4,922	1,796
Φερριτίνη	-0,001	1,085	0,999
Ασβέστιο	-0,012	0,001	0,988
Φώσφορος	0,042	0,044	1,042
Αλβουμίνη	0,433	0,223	1,542
iPTH	-0,001	0,800	0,999
Σοβαρού βαθμού βαρύτητας ΣΑΠ			
Τρανσφερρίνη	0,003	0,122	1,003
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	-0,019	0,031	0,981
Σίδηρος	0,020	1,587	1,020
Φυλικό οξύ	0,050	0,919	1,051
B ₁₂	0,001	0,571	1,001
β ₂ -μικροσφαιρίνη	-0,247	0,823	0,781
URR%	0,007	0,010	1,007
Αιμοσφαιρίνη	0,299	0,682	1,348
Φερριτίνη	-0,001	0,369	0,999
Ασβέστιο	0,992	3,222	2,697
Φώσφορος	0,733	6,694	2,081
Αλβουμίνη	-0,829	0,300	0,436
iPTH	0,000	0,039	1,000

24% της διακύμανσης το βαθμό σοβαρότητας του συνδρόμου προβλέποντας επιτυχώς το 70,6% των ασθενών με ήπιας σοβαρότητας ΣΑΠ, το 44,7% των ασθενών με μετρίου βαθμού σοβαρότητας και το 33,3% των ασθενών με σοβαρού βαθμού ΣΑΠ. Συνολικά, το 55,1% των προβλέψεων σχετικά με το βαθμό σοβαρότητας του συνδρόμου ήταν επιτυχείς. Στον πίνακα 15, παρουσιάζονται οι συντελεστές παλινδρόμησης, ο συντελεστής Wald και οι τιμές των πιθανοτήτων για κάθε προβλεπτικό παράγοντα.

Συγκεκριμένα, οι συντελεστές παλινδρόμησης δείχνουν ότι κάθε μονάδα αύξησης της αιμοσφαιρίνης σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης μετρίου βαθμού σοβαρότητας του συνδρόμου κατά 1,79 (95% CI 1,07-3,01), ενώ κάθε μονάδα αύξησης του φωσφόρου σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας σοβαρού βαθμού ΣΑΠ κατά 2,08 (95% CI 1,19-3,62).

Η ανάλυση δε διενεργήθηκε ξεχωριστά για άντρες και γυναίκες καθώς η μεταβλητή φύλο εντάχθηκε στα προηγούμενα μοντέλα και κατά συνέπεια έγινε έλεγχος ως προς την αλληλεπίδρασή της με τις υπόλοιπες μεταβλητές. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν οι αρχικές τιμές των δεικτών γιατί όπως έχει ήδη αναφερθεί η λογαριθμική μετατροπή τους δεν βελτίωσε την κανονικότητα της κατανομής και περαιτέρω αναλύσεις μετά την μετατροπή των τιμών έδειξαν ότι δε συνέβαλε στη βελτίωση του προβλεπτικού μοντέλου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα επιδημιολογική μελέτη σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε με σκοπό την καταγραφή και περιγραφή των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών του ΣΑΠ και την ανεύρεση των πιθανών προβλεπτικών παραγόντων του συνδρόμου σε πληθυσμό ασθενών με ΧΝΑ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση σε Μονάδες Τεχνητού Νεφρού (MTN) νοσοκομείων και κλινικών των περιφερειών Θεσσαλονίκης και Θεσσαλίας. Είναι η πρώτη φορά που διενεργείται μια τέτοια μελέτη στην Ελλάδα και προσφέρει τη δυνατότητα για περαιτέρω μελέτη και συγκρίσεις, καθώς προηγήθηκε μια παρόμοια στο γενικό πληθυσμό της Θεσσαλίας¹⁷. Θα πρέπει να σημειωθεί πάντως, ότι οι αιτιολογικές συσχετίσεις που προκύπτουν, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη με βάση τους περιορισμούς που θέτουν αυτού του είδους οι μελέτες (cross-sectional).

Ο επιπολασμός του ΣΑΠ ανέρχεται στο 26,6% (154 στους 579 αιμοκαθαρόμενους ασθενείς). Το ποσοστό αυτό βρίσκεται σε παρόμοια επίπεδα με άλλες μελέτες, αν και από το σύνολο της βιβλιογραφίας διαπιστώνεται μεγάλο εύρος στη συχνότητα του συνδρόμου³. Ο Araujo et al²¹⁸, σε μελέτη 400 αιμοκαθαρόμενων από τη Βραζιλία αναφέρει ποσοστό ΣΑΠ 21,5% (86 ασθενείς). Σε άλλη μελέτη από τη Σαουδική Αραβία, ο Al-Jahdali et al²¹⁹ αναφέρει επιπολασμό του συνδρόμου 50,2%. Οι Gigli et al⁹⁸ και La Manna et al²²⁰ από την Ιταλία διέγνωσαν ΣΑΠ στο 21,5% και 31,5% αντίστοιχα των ασθενών που μελέτησαν, ο Cengic et al²²¹ από το Σεράγεβο στο 20,5%, ενώ ο Takaki et al⁸⁴ από την Ιαπωνία αναφέρει ποσοστό 12,2% επί συνόλου 490 ασθενών υπό αιμοκάθαρση. Τέλος ο Siddiqui et al²²² βρήκε ποσοστό ΣΑΠ 45,8% επί δείγματος 227 αιμοκαθαρόμενων ασθενών από τη Γλασκώβη, ενώ ο Bhowmik et al²²³ σε δείγμα 121 νεαρών (34,5±11,1 έτη) Ινδών νεφροπαθών (102 άνδρες), βρήκε ποσοστό ΣΑΠ μόλις 6,6%. Οι διαφορές στον επιπολασμό του ΣΑΠ μεταξύ των αιμοκαθαρόμενων ασθενών που έχουν καταγραφεί, μπορεί να αποδοθούν σε φυλετικές διαφοροποιήσεις^{219, 84} με πιθανό διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο του συνδρόμου ή και στο διαφορετικό αριθμό του υπό μελέτη δείγματος^{218, 222}. Αξίζει να σημειωθεί πως σε όλες τις παραπάνω μελέτες η διάγνωση του ΣΑΠ βασίστηκε στα 4 κριτήρια του IRLSSG, όχι όμως απαραίτητα σε

προσωπική συνέντευξη. Βέβαια πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη και η εμπειρία τόσο του ερευνητή, όσο και η αμεσότητα της έρευνας για τη διάγνωση του ΣΑΠ (προσωπική συνέντευξη), θέτοντας προβληματισμό για πιθανή βελτίωση της αξιοπιστίας και αντικειμενικότητας των κριτηρίων της διάγνωσης²²⁴. Καταληκτικά, μπορεί να αναφερθεί ότι το ποσοστό του ΣΑΠ (26,6%) της παρούσας μελέτης, βρίσκεται στο μέσο όρο της διεθνούς βιβλιογραφίας και μπορεί να θεωρηθεί αντιπροσωπευτικό με βάση και τον αριθμό των ασθενών που μελετήθηκαν.

Αναλύοντας περαιτέρω διαπιστώθηκε ότι από τους 154 ασθενείς της μελέτης με το σύνδρομο οι 5 (3,2%) ανέφεραν ότι και άλλα μέλη της οικογένειας είχαν διαγνωσμένο ΣΑΠ. Από τα αντίστοιχα δημογραφικά στοιχεία της βιβλιογραφίας, διαπιστώνουμε ότι σε αντίθεση με το ιδιοπαθές ΣΑΠ, το ουραιμικό δεν φαίνεται να έχει τον ίδιο οικογενή χαρακτήρα. Συγκεκριμένα ο Winkelmann et al³⁹ βρήκε ποσοστό θετικού οικογενειακού ιστορικού 42,3% σε ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ και 11,7% σε ουραιμικούς, ενώ ο Enomoto et al²²⁵ 81,8% και 7,1% αντίστοιχα, σε μικρότερο όμως δείγμα ασθενών. Εντελώς αντίθετα ευρήματα παραθέτει ο Pizza et al²²⁶ με ποσοστό 22% κληρονομικής συσχέτισης του ΣΑΠ σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, έναντι μόνο 6% στην ομάδα του ιδιοπαθούς ΣΑΠ. Συμπερασματικά όμως φαίνεται ότι το ποσοστό του οικογενούς ΣΑΠ στους αιμοκαθαρόμενους είναι πολύ μικρότερο από αυτό του ιδιοπαθούς, υποδηλώνοντας ενδεχομένως και διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς, όπως θα συζητηθεί και παρακάτω.

Τριάντα ένας (20,1%) ασθενείς ανέφεραν την ύπαρξη συμπτωμάτων του συνδρόμου πριν την ένταξη τους στην αιμοκάθαρση. Μικρός αριθμός μελετών καταγράφει την ύπαρξη του ΣΑΠ προ της ένταξης στην αιμοκάθαρση. Μία απ' αυτές είναι του Rijnsman et al²²⁷, στην οποία 13 (46%) από τους 28 αιμοκαθαρόμενους ασθενείς αναφέρουν έναρξη των συμπτωμάτων πριν την ένταξη στο τεχνητό νεφρό, ενώ ο Araujo et al²¹⁸ βρήκε ποσοστό 16%. Ο Merlino et al⁸⁷ μελέτησε μη αιμοκαθαρόμενους ασθενείς με ΧΝΑ και βρήκε επιπολασμό του ΣΑΠ 10,8%, ποσοστό αρκετά χαμηλότερο σε σχέση με τους αιμοκαθαρόμενους. Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς που ανέφεραν συμπτωματολογία του ΣΑΠ πριν ενταχθούν στην αιμοκάθαρση, δεν μπορούσαν να προσδιορίσουν χρονικά την αρχική εκδήλωση του συνδρόμου, αλλά και τη συσχέτιση

του με την έναρξη της νεφρικής νόσου. Εξαίρεση αποτέλεσαν οι 5 ασθενείς με το θετικό οικογενειακό ιστορικό, οι οποίοι βέβαια γνώριζαν ήδη το σύνδρομο. Απαιτείται προφανώς, σχεδιασμός μελετών για να διερευνηθεί η συχνότητα του συνδρόμου, προ της εμφάνισης της νεφρικής νόσου, κατά τη διάρκεια της και μετά την ένταξη στον TN, και η πιθανή συσχέτιση τους, για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Επίσης με βάση το ερωτηματολόγιο της βαρύτητας του συνδρόμου, καταγράφηκαν κυρίως ήπιες και μετρίου βαθμού σοβαρότητας περιπτώσεις (129 ασθενείς 83,8%), ενώ πολύ σπανιότερες (25 ασθενείς 16,2%) ήταν οι σοβαρές και πολύ σοβαρές μορφές. Λίγες είναι οι μελέτες στη βιβλιογραφία που καταγράφουν τη βαρύτητα του ΣΑΠ σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, με βάση το ερωτηματολόγιο της Κλίμακας Σοβαρότητας Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (IRLS rating scale for severity). Ο Siddiqui et al²²² μελετώντας 127 ασθενείς με ΣΑΠ (επιπολασμός 45,8% επί συνόλου 277), κατέγραψε παρόμοια ποσοστά βαρύτητας του συνδρόμου (86% ήπιας και μέτριας βαρύτητας), ενώ ο Merlino et al²²⁸ το 47% των ασθενών με ΣΑΠ (επιπολασμός 18,4%) που μελέτησε είχαν τη βαριά και πολύ βαριά μορφή του συνδρόμου. Οι διαφορές αυτές μπορούν να ερμηνευτούν από το γεγονός ότι η βαρύτητα του συνδρόμου, μπορεί να μεταβάλλεται από τη μία κλίμακα σε άλλη στον ίδιο ασθενή, εξαιτίας συμπαρομαρτούντων παραγοντών, όπως η φαρμακευτική αγωγή, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και η χορήγηση σιδήρου.

Σποραδικά στην βιβλιογραφία αναφέρονται συσχετίσεις του ΣΑΠ με το πρωτοπαθές νεφρικό νόσημα. Οι Unruh et al¹⁰⁵ και Al-Jahdali et al²¹⁹, διαπίστωσαν στις μελέτες τους ότι ο σακχαρώδης διαβήτης, ως πρωτοπαθές νόσημα της ΧΝΑ, αποτελεί προγνωστικό παράγοντα εκδήλωσης του ΣΑΠ στην αιμοκάθαρση. Σύμφωνα με τους συγγραφείς η παραπάνω συσχέτιση μπορεί ενδεχομένως να αποδοθεί στην περιφερική νευροπάθεια του σακχαρώδη διαβήτη, αν και το ΣΑΠ στις συγκεκριμένες μελέτες δεν είχε στατιστική συσχέτιση με την περιφερική νευροπάθεια. Ούτως ή άλλως όμως, ο σακχαρώδης διαβήτης και το ΣΑΠ σε ασθενείς χωρίς ΧΝΑ φαίνεται να έχουν ισχυρότερη συσχέτιση όπως κατέδειξε με τη μελέτη της η Phillips et al²²⁹. Ο Filho et al⁹⁷ αναφέρει τη χρόνια σπειραματονεφρίτιδα ως προδιαθεσικό παράγοντα του ΣΑΠ στους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς που μελέτησε, πιθανολογώντας κοινό ανοσολογικό υπό-

βαθρο. Η δική μας μελέτη πάντως, όπως και οι περισσότερες στη βιβλιογραφία^{18, 96, 98, 218} δεν κατέδειξαν παρόμοιες συσχετίσεις.

Η μέθοδος αιμοκάθαρσης (κλασσική αιμοκάθαρση και αιμοδιαδιήθηση), δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τον επιπολασμό του συνδρόμου, όπως προκύπτει από την ανάλυση του δείγματος της παρούσας μελέτης. Παρόμοια συμπεράσματα προέκυψαν τόσο για τη συχνότητα (συνήθως 3 τετράωρες συνεδρίες ανά εβδομάδα) και την επάρκεια της κάθαρσης (URR%), όσο και για το συνολικό χρονικό διάστημα της θεραπείας με αιμοκάθαρση των ασθενών με ΣΑΠ. Ο Siddiqui et al²²² βρήκε θετική συσχέτιση του ΣΑΠ με τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης σε έτη, καμία όμως συσχέτιση με τον δείκτη URR ή την μέθοδο αιμοκάθαρσης, συμφωνώντας με τα ευρήματα των Gigli et al⁹⁸ και Roger et al²³⁰. Στις περισσότερες πάντως μελέτες^{84, 86, 223, 231} τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά της αιμοκάθαρσης δεν επηρεάζουν τον επιπολασμό του ΣΑΠ. Ενδεχομένως «ουσίες» και μόρια μέσου και μεγάλου μοριακού βάρους που δεν απομακρύνονται επαρκώς με την αιμοκάθαρση, να συμμετέχουν στην παθογένεια του συνδρόμου, όπως θα συζητηθεί και παρακάτω. Σ' αυτό δε συνηγορεί και η μελέτη του Jaber et al²³² στην οποία 125 αιμοκαθαρόμενοι ασθενείς με ΣΑΠ και αφού αξιολογήθηκε η βαρύτητα του με βάση τα κριτήρια του IRLSSG, υποβλήθηκαν επί 12 μήνες σε καθημερινές μικρής διάρκειας αιμοκαθάρσεις (short daily hemodialysis, SDHD, 6 φορές εβδομαδιαίως). Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική και μακροχρόνια βελτίωση των συμπτωμάτων και ελάττωση της φαρμακευτικής αγωγής, κυρίως στις ομάδες της σοβαρής και πολύ σοβαρής βαρύτητας ΣΑΠ, με παράλληλη βελτίωση και των παραμέτρων της επάρκειας της αιμοκάθαρσης (FREEDOM STUDY). Θα μπορούσε να σημειωθεί εδώ, ότι κατά τον συγγραφέα, υπήρχε η προσδοκία οι περισσότεροι ασθενείς με το σύνδρομο να αιμοκαθαίρονται με αιμοδιαδιήθηση, καθώς «το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών» είναι μία γνωστή έννοια στη Νεφρολογία²³³, με την αιμοδιαδιήθηση να είναι μια προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) μεταξύ των αιμοκαθαρόμενων με και χωρίς ΣΑΠ δεν διέφερε, όπως κατέδειξαν και άλλες μελέτες. Πιο συγκεκριμένα τόσο ο Kutner et al¹⁸, όσο και οι Gigli et al⁹², Al-Jahdali et al²³³, Hui et al²³⁴, μελετώντας αιμοκαθαρόμενους με ΣΑΠ δεν βρήκαν καμία συσχέτιση του συνδρόμου με τον BMI. Αντίθετα η

παχυσαρκία ($BMI > 30\text{kg/m}^2$) αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου σε μη ουραιμικούς ασθενείς, όπως αναφέρουν οι Phillips et al⁴⁹ και Gao et al²³³, λόγω δυσλειτουργίας του ντοπαμινεργικού συστήματος στον εγκέφαλο.

Ένα σημαντικό εύρημα το οποίο διαπιστώθηκε κατά τον στατιστικό έλεγχο στη μελέτη αυτή, είναι η υψηλού βαθμού συσχέτιση της περιφερικής νευροπάθειας (επιβεβαιωμένης με ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο), με το ΣΑΠ ($p < 0,005$). Επειδή όμως, μαζί με την ηλικία, το φύλο και κάποιους βιοχημικούς δείκτες (β_2 -μικροσφαιρίνη και iPTH) συμμετέχουν ως προβλεπτικοί παράγοντες στο μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης, θα συζητηθούν παρακάτω.

Ένας από τους σημαντικότερους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του ΣΑΠ, πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς, είναι η διαταραχή στο μεταβολισμό του σιδήρου και της ντοπαμίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα^{77, 229, 234, 235}. Η αναιμία προκαλεί ή επιτείνει τα συμπτώματα του συνδρόμου, ενώ η αποκατάσταση της τα βελτιώνει^{118, 236, 237}. Οι ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου έχουν αναιμία οφειλόμενη κατά κύριο λόγο στην ελαττωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης, αλλά και στην έλλειψη σιδήρου, φυλικού οξέος και βιταμίνης B_{12} , που αναπληρώνονται συνήθως ενδοφλεβίως κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Στους ασθενείς που μελετήθηκαν, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, σιδήρου, φερριτίνης, τρανσφερρίνης, φυλικού οξέος και βιταμίνης B_{12} δεν διέφεραν μεταξύ αυτών με και χωρίς ΣΑΠ. Ο Roger et al²³⁰ το 1991 σε δημοσίευση του αναφέρει συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων της αιμοσφαιρίνης με το ΣΑΠ σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, εύρημα που επιβεβαιώνουν σε πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις και οι Takaki et al (2003)⁸⁴, Araujo et al (2010)²¹⁸ και Ibrahim et al (2011)²³⁸. Αντιθέτως ένας μεγάλος αριθμός μελετών^{86, 98, 222, 223, 227, 231, 239} δεν απέδειξε καμία συσχέτιση της αναιμίας, των επιπέδων σιδήρου, φερριτίνης και τρανσφερρίνης ή της χορήγησης ερυθροποιητίνης στην εκδήλωση και/ή στη βαρύτητα του ΣΑΠ στην αιμοκάθαρση. Από τα παραπάνω γίνεται εμφανές ότι ενώ στο μη ουραιμικό ΣΑΠ υπάρχει άμεση συσχέτιση με τους βιοχημικούς δείκτες της έλλειψης σιδήρου, στο ΣΑΠ της ΧΝΑ τελικού σταδίου τέτοια συσχέτιση δεν φαίνεται να υπάρχει, τουλάχιστον ικανοποιητικά ισχυρή. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη του Sloan et al¹⁰⁸ που αναφέρει ότι η χορήγηση ενδοφλέβιου δεξτρανικού σιδήρου σε ασθενείς με ΣΑΠ στην αιμοκάθαρση, βελτίωνε έστω και πα-

ροδικά τη συμπτωματολογία τους σε σχέση την ομάδα του placebo. Μάλιστα η βελτίωση αυτή παρατηρούνταν ακόμα και όταν οι τιμές σιδήρου και φερριτίνης ήταν επαρκείς. Προσπαθώντας να ερμηνεύσει κανείς τα παραπάνω ευρήματα, μπορεί να υποθέσει ότι παρόλο που είναι πλέον κοινή πρακτική στην αιμοκάθαρση η αποκατάσταση των επιπέδων της φερριτίνης σε επίπεδα «άνω του φυσιολογικού» με χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου, και της αναιμίας με τη χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων, φαίνεται ότι υπάρχει κάποιου είδους «λειτουργική» έλλειψη στο μεταβολισμό και τις αποθήκες του σιδήρου. Ο Connor et al²⁴⁰ σε μελέτη του αναφέρει δυσλειτουργία των υποδοχέων της τρανσφερρίνης στον εγκέφαλο ασθενών με ΣΑΠ, με συνέπεια την ελαττωμένη πρόσληψη και χρησιμοποίηση του σιδήρου από τα εγκεφαλικά κύτταρα, ενώ ο Early et al²⁴¹ βρήκε ελαττωμένα επίπεδα φερριτίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε ασθενείς με το σύνδρομο. Είναι προφανές ότι πρέπει να γίνουν περαιτέρω έρευνες για να εξακριβωθεί αν στο ουραιμικό ΣΑΠ υπάρχει όντως ένδεια σιδήρου στον εγκέφαλο, παρά τις φυσιολογικές ή και αυξημένες τιμές του στους βιοχημικούς δείκτες του αίματος, είτε με ανίχνευση νέων μορίων-μεταφορέων του σιδήρου, είτε με νεότερες απεικονιστικές μεθόδους του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Από τη στατιστική ανάλυση για ανεξάρτητα δείγματα (t test), προέκυψε στη μελέτη μας, διαφορά στα επίπεδα του φωσφόρου μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΣΑΠ, με αυτούς με το σύνδρομο να έχουν υψηλότερες τιμές. Παρόμοιο εύρημα αναφέρει και ο Takaki et al⁸⁴, ενώ οι Ibrahim et al²³⁸ και Sabry et al²⁴² συσχετίζουν το ΣΑΠ των αιμοκαθαρόμενων ασθενών που μελέτησαν, με υπερφωσφαταιμία και ταυτόχρονα με υπολευκωματιναιμία και χαμηλούς δείκτες επάρκειας της αιμοκάθαρσης. Η υπόθεση των «αγγειακών βλαβών» από συσσώρευση ουσιών και φωσφορικών αλάτων, ως παθογενετικό αίτιο του ΣΑΠ, όπως εκφράστηκε από τον Ekblom et al¹² το 1960, μάλλον πρέπει να θεωρηθεί παρωχημένη. Είναι γνωστό, ότι η υπερφωσφαταιμία στην αιμοκάθαρση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας, όπως όμως επίσης και ότι τα επίπεδα του φωσφόρου επηρεάζονται από τη διατροφή, τη λήψη φωσφοροδεσμευτικών φαρμάκων, τα επίπεδα της 1,24(OH)₂-χοληκαλσιφερόλης (βιταμίνη D), την iPTH και τα χαρακτηριστικά της αιμοκάθαρσης. Ενδεχομένως θα μπορούσε κάποιος να συνδυάσει το ΣΑΠ με την υπερφωσφαταιμία και τον δευτεροπαθή υπερπα-

ραθυρεοειδισμό και κατ'επέκταση, με αυξημένη θνητότητα. Ο Unruh et al¹⁰⁵ μελετώντας έναν υποπληθυσμό αιμοκαθαρόμενων ασθενών της μελέτης CHOICE (Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease Study), διαπίστωσε ότι το ΣΑΠ συσχετιζόταν με χαμηλότερη ποιότητα ζωής και αυξημένο κίνδυνο θανάτου (δείκτης Karnofsky). Σε άλλες μελέτες με αιμοκαθαρόμενους ασθενείς και ΣΑΠ, όπως του Merlino et al²⁴³ η αυξημένη θνητότητα συσχετίζεται με διαταραχές του ύπνου, ενώ ο La Manna et al²²⁰ συσχέτισε το ΣΑΠ με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αυξημένη θνητότητα διαπίστωσε και ο Mallon et al²⁴⁴ σε γυναίκες από τη Σουηδία με ΣΑΠ και διαταραχές ύπνου, μελετώντας δείγμα 5102 ατόμων του γενικού πληθυσμού. Προκύπτει από τα παραπάνω ότι το ΣΑΠ συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, με διαφορετικούς πιθανόν μηχανισμούς τουλάχιστον μεταξύ ουραιμικού και ιδιοπαθούς, καθιστώντας απαραίτητη την σχολαστικότερη μελέτη και κατανόηση των μηχανισμών αυτών.

Από την ανάλυση των δεδομένων του μοντέλου της ιεραρχικής λογιστικής παλινδρόμησης, διαπιστώθηκε ότι παράγοντες πρόβλεψης του ΣΑΠ στους 579 αιμοκαθαρόμενους ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν το φύλο, η ηλικία, η περιφερική νευροπάθεια, η β_2 -μικροσφαιρίνη και η iPTH.

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες στο γενικό πληθυσμό που αφορούσαν τον επιπολασμό του ΣΑΠ, κυρίως στην Κεντρική Ευρώπη και Βόρεια Αμερική, αναφέρουν περίπου διπλάσια συχνότητα εμφάνισης του στις γυναίκες^{21, 245-247}. Μάλιστα σε μία απ' αυτές ο Berger et al²⁴⁶ αναφέρει το ενδιαφέρον εύρημα ότι οι άτοκες γυναίκες έχουν ίδιο επιπολασμό του συνδρόμου με τους άνδρες, πιθανολογώντας την κύηση ως έναν από τους παράγοντες που αυξάνουν τη συχνότερη εμφάνιση του στο γυναικείο φύλο. Αντικρουόμενα ευρήματα όμως προκύπτουν από τις μελέτες του ΣΑΠ στους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς. Σε ορισμένες^{220, 222, 248, 249}, μεταξύ των οποίων και η παρούσα, το γυναικείο φύλο συσχετίζεται με το ΣΑΠ, ενώ σε κάποιες άλλες όχι^{98, 218, 239, 250}. Η ερμηνεία της διαφοράς του επιπολασμού του συνδρόμου σε σχέση με το φύλο μεταξύ του γενικού πληθυσμού και των αιμοκαθαρόμενων ασθενών, δεν είναι προφανής. Πιθανόν κοινωνικοί και οικονομικοί παράγοντες, συμπαρομαρτούντα νοσήματα, οι ορμόνες του φύλου και γενετικές διαφοροποιήσεις, να χρήζουν περαιτέρω ανάλυσης και διερεύνησης.

Ένα ιδιαίτερο εύρημα που προέκυψε στην παρούσα μελέτη, είναι ότι αυξανόμενης της ηλικίας ελαττωνόταν η συχνότητα εμφάνισης του ΣΑΠ, με το οποίο συμφωνεί και ο Unruh et al¹⁰⁵. Στις περισσότερες όμως δημοσιεύσεις που αφορούν το ΣΑΠ σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς^{98, 218, 219, 222} καμία συσχέτιση δεν αναφέρεται με την ηλικία. Αντιθέτως ο επιπολασμός του στο γενικό πληθυσμό αυξάνει στις μεγαλύτερες ηλικίες^{229, 251}. Πιθανόν η ετερογένεια των υπό μελέτη αιμοκαθαρόμενων ασθενών, η αυξημένη θνητότητα ή άλλοι άγνωστοι νευροφυσιολογικοί παράμετροι να πρέπει περαιτέρω να διευκρινιστούν.

Ο σημαντικότερος, πάντως, προβλεπτικός παράγοντας του ΣΑΠ στους ασθενείς της μελέτης αυτής, όπως προέκυψε από τη λογιστική παλινδρόμηση, ήταν η περιφερική νευροπάθεια, πιστοποιημένη με ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο. Συγκεκριμένα οι αιμοκαθαρόμενοι με περιφερική νευροπάθεια, είχαν τριπλάσια πιθανότητα διάγνωσης του συνδρόμου σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν. Παρόμοια ευρήματα αναφέρει και ο Pizza et al²²⁶ αλλά και οι Oka et al²⁵² και Krishnan et al²⁵³ στις ανασκοπήσεις τους. Ο Rijsman et al²²⁷ αφού πρώτα διέγνωσε το ΣΑΠ σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, στη συνέχεια τους υπέβαλλε σε νευροφυσιολογική μελέτη, περιλαμβάνοντας και αυτούς που δεν είχαν ΣΑΠ, χωρίς όμως να βρεί σημαντικές διαφορές στις δύο ομάδες. Ο Jurcic et al²⁵⁴ σε 131 ασθενείς υπό TN, διέγνωσε νευροπάθεια, με κλινικά όμως κριτήρια, στο 80% και ΣΑΠ στο 47%. Ο Cirignotta et al²²⁴ θέτει ερωτήματα περί της αξιοπιστίας των κριτηρίων του IRLSSG στη διάγνωση του ΣΑΠ, αναφέροντας διαφοροδιαγνωστικά λάθη λόγω της νευροπάθειας των ασθενών με ΧΝΑ τελικού σταδίου. Η νευροπάθεια και ειδικότερα η περιφερική νευροπάθεια που παρατηρείται στην αιμοκάθαρση και κατ' επέκταση στους χρόνιους «ουραιμικούς ασθενείς», αποδίδεται σε μία πληθώρα παραγόντων, γνωστών, όπως για παράδειγμα η iPTH και η β₂-μικροσφαιρίνη, αλλά και μη, αποτελώντας συχνά ένα σοβαρό κλινικό πρόβλημα για τους ασθενείς αυτούς. Είναι πολύ πιθανό οι «ουραιμικές τοξίνες» που ενοχοποιούνται για την περιφερική νευροπάθεια στη ΧΝΑ, να συμμετέχουν και στην παθοφυσιολογία του ΣΑΠ.

Στα πλαίσια της χρόνιας φλεγμονής της ουραιμίας, ενδεχομένως θα πρέπει να αποδοθούν και τα αυξημένα επίπεδα της β₂-μικροσφαιρίνης των ασθενών με ΣΑΠ της

παρούσας μελέτης. Καμία άλλη παρόμοια βιβλιογραφική αναφορά δεν υπάρχει μέχρι σήμερα που να συσχετίζει τη β_2 -μικροσφαιρίνη με το ΣΑΠ στην αιμοκάθαρση. Ο Siddiqui et al²²² συσχετίζοντας το ΣΑΠ με τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, κάνει μία έμμεση αναφορά πιθανολογώντας ότι η β_2 -μικροσφαιρίνη και παρόμοιου μοριακού βάρους ουσίες, που δεν καθαίρονται στο TN, να είναι υπεύθυνες. Σίγουρα πάντως αποτελεί ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον εύρημα, το οποίο αν επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες, μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο δείκτη τόσο για τη διάγνωση, όσο και για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας του ΣΑΠ στην αιμοκάθαρση.

Τέλος η iPTH, πιθανό να συσχετίζεται με τον επιπολασμό του συνδρόμου στη ΧΝΑ τελικού σταδίου. Στην παρούσα μελέτη, αλλά και σ' αυτή του Mucsi et al⁹⁶ οι αιμοκαθαρόμενοι με ΣΑΠ είχαν υψηλότερες τιμές iPTH, ενώ οι Siddiqui et al²²² και Miranda et al²³¹ δεν βρήκαν καμία συσχέτιση. Σε παλαιότερη μελέτη ο Collado-Seidel et al⁸⁶, συσχέτισε το ουραιμικό ΣΑΠ με χαμηλότερες τιμές iPTH (με διαφορετική μεθοδολογία προσδιορισμού του μορίου της). Ένας μεγάλος αριθμός αιμοκαθαρόμενων ασθενών πάσχει από δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (ΔΥΠΘ), έχοντας υψηλές τιμές iPTH και λαμβάνοντας θεραπεία με ανάλογα της βιταμίνης D. Η iPTH ενοχοποιείται για διαταραχές μεταβολισμού των οστών, μυοπάθεια, νευροπάθεια, αναιμία και αυξημένη θνητότητα. Επομένως χρήζει περαιτέρω μελέτης για να διευκρινιστεί ο ρόλος της στο ουραιμικό ΣΑΠ.

Αξίζει εδώ να αναφερθεί ότι ο επιπολασμός και η βαρύτητα του ΣΑΠ ελαττώνεται σημαντικά σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, εμφανίζοντας ταυτόχρονα συσχετίσεις, όπως για παράδειγμα με τις τιμές αιμοσφαιρίνης ή φερριτίνης, παρόμοιες με τη μη ουραιμική μορφή του συνδρόμου⁷¹. Είναι επίσης γνωστό ότι η μεταμόσχευση νεφρού βελτιώνει σημαντικά τον ΔΥΠΘ, την νευροπάθεια, την αμυλοείδωση της αιμοκάθαρσης ελαττώνοντας τα επίπεδα της β_2 -μικροσφαιρίνης και γενικά το «ουραιμικό προφίλ» που εμφανίζουν οι αιμοκαθαρόμενοι. Θα μπορούσε λοιπόν να υποθέσει κανείς ότι η αδυναμία της συμβατικής αιμοκάθαρσης (συμπεριλαμβανόμενης και της αιμοδιαδιήθησης που κατά κανόνα βελτιώνει την κάθαρση μέσου και μεγάλου μοριακού βάρους μορίων), να εξαλείψει όλες τις «ουραιμικές τοξίνες», καθιστούν τις τοξίνες αυτές πιθανό παθογενετικό μηχανισμό του ΣΑΠ, μιας και αυτό βελτιώνεται μαζί με την απομάκρυνση τους, με τη μεταμόσχευση νεφρού¹⁰⁶.

Ολοκληρώνοντας τη συζήτηση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης, αναφέρουμε την πολύ ασθενή αρνητική συσχέτιση του σοβαρού βαθμού ΣΑΠ με αιμοκαθαρόμενους μεγάλης ηλικίας (70-79 ετών), φυσιολογικού BMI και με απουσία περιφερικής νευροπάθειας, όπως προέκυψαν από την πολυωνυμική λογιστική παλινδρόμηση. Όμως αφενός η πολύ χαμηλής ισχύος στατιστική συσχέτιση και αφετέρου το είδος της μελέτης (cross-sectional) που αδυνατεί να προβλέψει την μετάβαση ενός ασθενούς με ΣΑΠ από μία κλίμακα βαρύτητας σε άλλη, δεν επιτρέπουν την ασφαλή εξαγωγή κάποιου συμπεράσματος.

Συμπερασματικά, η παρούσα επιδημιολογική μελέτη καταγράφει ότι το 26,6% του αιμοκαθαρόμενου πληθυσμού στις περιφέρειες Θεσσαλίας και Θεσσαλονίκης πάσχει από ΣΑΠ με το σχετικό κίνδυνο να είναι πολλαπλά υψηλότερος στην υποομάδα ασθενών με προϋπάρχουσα νευροπάθεια, και υψηλότερος στους νεότερους σε ηλικία, στις γυναίκες και σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα β_2 -μικροσφαιρίνης, φωσφόρου και iPTH. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν, επίσης, και τα αρνητικά ευρήματα της ανάλυσης και συγκεκριμένα, το γεγονός ότι δεν αναδείχθηκε στατιστική συσχέτιση με το οικογενειακό ιστορικό, τον αιματοκρίτη, το σίδηρο και τη φερριτίνη, μεταβλητές που έχουν συσχετισθεί με το ΣΑΠ ή ενοχοποιούνται στην παθογένεια του. Πιθανότατα λοιπόν, στο ουραιμικό ΣΑΠ, οι παθογενετικοί μηχανισμοί που το προκαλούν να διαφέρουν σε σχέση με τις άλλες δευτεροπαθείς μορφές του συνδρόμου, γεγονός που πρέπει να διερευνηθεί διεξοδικότερα, έτσι ώστε να αποσαφηνιστεί πληρέστερα ο ρόλος και η σημασία των «ουραιμικών τοξινών». Οι προεκτάσεις για την κλινική πράξη που προκύπτουν από την παρούσα μελέτη αναφέρονται στην αναγκαιότητα υψηλής κλινικής υποψίας του συνδρόμου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, καθώς αυτό αφορά περίπου το $\frac{1}{4}$ του συγκεκριμένου πληθυσμού.

Βιβλιογραφία

1. O'Keeffe ST. Restless legs syndrome. A review. *Arch Intern Med.* Feb 12 1996;156(3):243-248.
2. Hening W, Allen RP, Tenzer P, Winkelman JW. Restless legs syndrome: demographics, presentation, and differential diagnosis. *Geriatrics.* Sep 2007;62(9):26-29.
3. Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* May 2004;43(5):763-771.
4. Willis T. The London Practice of Physic. London: Bassett and Crooke, 1685
5. Wittmaack T. Pathologie und Therapie der Sensibilitat Neurosen. Leipzig, Germany: Schafer, 1861
6. Ekbom K.A. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand.* 1945;158(suppl):1-122.
7. Lugaresi E, Coccagna G, Berti Ceroni G, Ammbrosetto C. Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus. In: Gataut H, Lugaresi E, Berti Ceroni G, Coccagna G. The abnormalities of sleep in man. Bologna: Aulo Gaggi Editore; 1968: 285-94
8. Chesson AL, Jr., Wise M, Davila D, et al. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep.* Nov 1 1999;22(7):961-968.
9. Allen RP, La Buda MC, Becker P, Earley CJ. Family history study of the restless legs syndrome. *Sleep Med.* Nov 2002;3 Suppl:S3-7.
10. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol.* Feb 2002;249(2):164-170.

11. O'Hare JA, Abuaisha F, Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. *Ir J Med Sci.* Mar 1994;163(3):132-135.
12. Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology.* Sep 1960;10:868-873.
13. Read DJ, Feest TG, Nassim MA. Clonazepam: effective treatment for restless legs syndrome in uraemia. *Br Med J (Clin Res Ed).* Oct 3 1981;283(6296):885-886.
14. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol.* Nov 1982;39(11):739.
15. Novak M, Mendelssohn D, Shapiro CM, Mucsi I. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. *Semin Dial.* May-Jun 2006;19(3):210-216.
16. Making a difference Restless Legs Syndrome Foundation. 2010 Annual Report
17. Hadjigeorgiou GM, Stefanidis I, Dardiotis E, et al. Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiological survey. *Eur J Neurol.* Nov 2007;14(11):1275-1280.
18. Kutner NG, Bliwise DL. Restless legs complaint in African-American and Caucasian hemodialysis patients. *Sleep Med.* Nov 2002;3(6):497-500.
19. Markou N, Kanakaki M, Myrianthefs P, et al. Sleep-disordered breathing in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Lung.* Jan-Feb 2006;184(1):43-49.
20. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* Mar 2003;4(2):101-119.
21. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med.* May 2004;5(3):237-246.

22. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* Jul 2004;5(4):385-391.
23. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res.* Dec 1 2000;62(5):623-628.
24. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol.* Mar 2001;18(2):128-147.
25. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology.* Apr 25 2000;54(8):1609-1616.
26. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol.* May 1997;41(5):639-645.
27. Hokfelt T, Phillipson O, Goldstein M. Evidence for a dopaminergic pathway in the rat descending from A11 cell group to the spinal cord. *Acta Physiol scand.* 1979;107:393-395
28. Skagerberg G, Bjorklund A, Lindvall O, Schmidt RH. Origin and termination of the diencephalo-spinal dopamine system in the rat. *Brain Res Bull.* 1982;9:237-244
29. Fleetwood-Walker SM, Hope PJ, Mitchell R, el-Yassir N, Molony V. The influence of opioid receptor subtypes on the processing of nociceptive inputs in the spinal dorsal horn of the cat. *Brain Res.* 1988;451:213-216
30. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology.* Mar 23 1999;52(5):932-937.
31. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, et al. Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related to central dopamine D2-receptor alteration. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995;245(1):8-10.

32. Eiseensehr I, Wetter TC, Linke R, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology*. Oct 9 2001;57(7):1307-1309.
33. Earley CJ, Hyland K, Allen RP. CSF dopamine, serotonin, and bipterin metabolites in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord*. Jan 2001;16(1):144-149.
34. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep*. Jun 15 1998;21(4):371-377.
35. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing*. May 1994;23(3):200-203.
36. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*. Apr 25 2000;54(8):1698-1700.
37. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. Jan 23 2001;56(2):263-265.
38. Winkelman JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol*. Oct 2006;13 Suppl 3:8-14.
39. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*. Aug 1 2000;23(5):597-602.
40. Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol*. Sep 2002;52(3):297-302.
41. Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology*. Nov 14 2000;55(9):1404-1406.
42. Walters AS, Picchietti DL, Ehrenberg BL, Wagner ML. Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol*. Oct 1994;11(3):241-245.

43. Lazzarini A, Walters AS, Hickey K, et al. Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. *Mov Disord.* Jan 1999;14(1):111-116.
44. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet.* Dec 2001;69(6):1266-1270.
45. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. *Arch Neurol.* Apr 2005;62(4):591-596.
46. Pichler I, Hicks AA, Pramstaller PP. Restless legs syndrome: an update on genetics and future perspectives. *Clin Genet.* Apr 2008;73(4):297-305.
47. Levchenko A, Montplaisir JY, Dube MP, et al. The 14q restless legs syndrome locus in the French Canadian population. *Ann Neurol.* Jun 2004;55(6):887-891.
48. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain.* Jun 2003;126(Pt 6):1485-1492.
49. Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet.* May 2004;74(5):876-885.
50. Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Suzuki K, Hirata K. [Pathophysiology of restless legs syndrome]. *Brain Nerve.* May 2009;61(5):523-532.
51. Ekbom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med.* Nov 2009;266(5):419-431.
52. Xiong L, Catoire H, Dion P, et al. MEIS1 intronic risk haplotype associated with restless legs syndrome affects its mRNA and protein expression levels. *Hum Mol Genet.* Mar 15 2009;18(6):1065-1074.
53. Yang Q, Li L, Chen Q, Foldvary-Schaefer N, Ondo WG, Wang QK. Association studies of variants in MEIS1, BTBD9, and MAP2K5/SKOR1 with restless legs syndrome in a US population. *Sleep Med.* Sep 2011;12(8):800-804.

54. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med.* Jul 24 2000;160(14):2137-2141.
55. Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol.* 2001;45(2):67-74.
56. San Pedro EC, Mountz JM, Mountz JD, Liu HG, Katholi CR, Deutsch G. Familial painful restless legs syndrome correlates with pain dependent variation of blood flow to the caudate, thalamus, and anterior cingulate gyrus. *J Rheumatol.* Nov 1998;25(11):2270-2275.
57. Michaud M, Lavigne G, Desautels A, Poirier G, Montplaisir J. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord.* Jan 2002;17(1):112-115.
58. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord.* Jan 1999;14(1):102-110.
59. Hening WA, Walters AS, Wagner M, et al. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep.* Nov 1 1999;22(7):901-912.
60. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology.* Dec 1996;47(6):1435-1441.
61. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology.* Jan 1996;46(1):92-95.
62. Benes H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohnen R. Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep.* Dec 15 1999;22(8):1073-1081.
63. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep.* Oct 1995;18(8):681-688.

64. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. Mar 23 1999;52(5):944-950.
65. Trenkwalder C, Walters AS, Hening W. Periodic limb movements and restless legs syndrome. *Neurol Clin*. Aug 1996;14(3):629-650.
66. Telles SC, Alves RC, Chadi G. Periodic limb movements during sleep and restless legs syndrome in patients with ASIA A spinal cord injury. *J Neurol Sci*. Apr 15 2011;303(1-2):119-123.
67. Ondo W. Epidemiology of restless legs syndrome. *Sleep Med*. Nov 2002;3 Suppl:S13-15.
68. Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med*. Feb 1 2000;1(1):11-19.
69. Ondo WG. Restless legs syndrome. *Neurol Clin*. Aug 2009;27(3):779-799, vii.
70. Yasuda T, Nishimura A, Katsuki Y, Tsuji Y. Restless legs syndrome treated successfully by kidney transplantation--a case report. *Clin Transpl*. 1986:138.
71. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord*. Sep 2002;17(5):1072-1076.
72. Tunc T, Karadag YS, Dogulu F, Inan LE. Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. *Mov Disord*. Apr 15 2007;22(5):627-631.
73. Thobaben M. Sleep disorders. *Home Care Provid*. Feb 1998;3(1):14-16.
74. Ramchandren S, Chervin RD. The relationship between restless legs syndrome and neuropathy. *Mov Disord*. Mar 15 2007;22(4):588; author reply 589.
75. Available at: <http://www.lifespan.org/adam/indepthreports/10/000095.html>
76. Milligan SA, Chesson AL. Restless legs syndrome in the older adult: diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2002;19(10):741-751.
77. Allen RP. Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. *Am J Med*. Jan 2007;120(1 Suppl 1): S13-21.

78. Bassetti CL, Kretzschmar U, Werth E, Baumann CR. Restless legs and restless legs-like syndrome. *Sleep Med.* Sep 2006;7(6):534.
79. Ziaei J, Saadatnia M. Epidemiology of familial and sporadic restless legs syndrome in Iran. *Arch Iran Med.* Jan 2006;9(1):65-67.
80. Bayard M, Avonda T, Wadzinski J. Restless legs syndrome. *Am Fam Physician.* Jul 15 2008;78(2):235-240.
81. McParland P, Pearce JM. Restless legs syndrome in pregnancy. Case reports. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1990;17(1):5-6.
82. Cesnik E, Casetta I, Turri M, et al. Transient RLS during pregnancy is a risk factor for the chronic idiopathic form. *Neurology.* Dec 7 2010;75(23):2117-2120.
83. Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis.* Nov 1995;26(5):751-756.
84. Takaki J, Nishi T, Nangaku M, et al. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* Apr 2003;41(4):833-839.
85. Hui DS, Wong TY, Ko FW, et al. Prevalence of sleep disturbances in chinese patients with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* Oct 2000;36(4):783-788.
86. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis.* Feb 1998;31(2):324-328.
87. Merlino G, Lorenzot S, Gigli GL, et al. A case-control study on restless legs syndrome in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Mov Disord.* Jun 15 2010;25(8):1019-1025.
88. Pierratos A, Hanly PJ. Sleep disorders over the full range of chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2011;31(1-3):146-150.

89. Bhowmik D, Bhatia M, Tiwari S, et al. Low prevalence of restless legs syndrome in patients with advanced chronic renal failure in the Indian population: a case controlled study. *Ren Fail.* Jan 2004;26(1):69-72.
90. Schormair B, Plag J, Kaffe M, et al. MEIS1 and BTBD9: genetic association with restless leg syndrome in end stage renal disease. *J Med Genet.* Jul 2011;48(7):462-466.
91. Rocco MV, Blumenkrantz MJ. Nutrition. In: Daugirdas JT, Blake PG, Todd SI. Handbook of dialysis. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007 pp420-445
92. Montplaisir J, Lorrain D, Godbout R. Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism. *Eur Neurol.* 1991;31(1):41-43.
93. Furst P. Amino acid metabolism in uremia. *J Am Coll Nutr* 1989; 8(4):310-323.
94. Montplaisir J, Denesle R, Petit D. Pramipexole in the treatment of restless legs syndrome: a follow-up study. *Eur J Neurol.* May 2000;7 Suppl 1:27-31.
95. Levine S, Morley E, Raij L. Opiates and anorexia of uremia. *Physiol Behav* 1986;37(6):835-838.
96. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* Mar 2005;20(3):571-577.
97. Goffredo Filho GS, Gorini CC, Purysko AS, Silva HC, Elias IE. Restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis in a Brazilian city: frequency, biochemical findings and comorbidities. *Arq Neuropsiquiatr.* Sep 2003;61(3B):723-727.
98. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med.* May 2004;5(3):309-315.
99. Janzen L, Rich JA, Vercaigne LM. An overview of levodopa in the management of restless legs syndrome in a dialysis population: pharmacokinetics, clinical trials, and complications of therapy. *Ann Pharmacother.* Jan 1999;33(1):86-92.

100. De Vecchi A, Finazzi S, Padalino R, et al. Sleep disorders in peritoneal and haemodialysis patients as assessed by a self-administered questionnaire. *Int J Artif Organs*. Apr 2000;23(4):237-242.
101. Huiqi Q, Shan L, Mingcai Q. Restless legs syndrome (RLS) in uremic patients is related to the frequency of hemodialysis sessions. *Nephron*. Dec 2000;86(4):540.
102. Sabbatini M, Minale B, Crispo A, et al. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. May 2002;17(5):852-856.
103. Inonu H, Kokturk O. [Sleep disorders in end-stage renal failure]. *Tuberk Toraks*. 2010;58(4):450-454.
104. De Santo RM, Perna A, Di Iorio BR, Cirillo M. Sleep disorders in kidney disease. *Minerva Urol Nefrol*. Mar 2010;62(1):111-128.
105. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE, Powe NR, Meyer KB. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis*. May 2004;43(5):900-909.
106. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, et al. Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. Feb 2005;45(2):388-396.
107. Benz L, Pressman R, Hovick T, Peterson D. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients(The SLEEPO study). *Am J Kidney Dis* 1999;34(6):1089-95
108. Sloan JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis*. Apr 2004;43(4):663-670.
109. Lipson J, Lavoie S, Zimmerman D. Gabapentin-induced myopathy in 2 patients on short daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis*
110. Cawello W, Ahrweiler S, Sulowicz W, Szymczakiewicz-Multanowska A, Braun M. Single dose pharmacokinetics of the transdermal rotigotine patch in

- patients with impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol*. Jan 2012;73(1):46-54.
111. Braude W, Barnes T. Clonazepam: effective treatment for restless legs syndrome in uraemia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Feb 13 1982;284(6314):510.
 112. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord*. Nov 2001;16(6):1105-1109.
 113. Popoviciu L, Asgian B, Delast-Popoviciu D, Alexandrescu A, Petrutiu S, Bagathal I. Clinical, EEG, electromyographic and polysomnographic studies in restless legs syndrome caused by magnesium deficiency. *Rom J Neurol Psychiatry*. Jan-Mar 1993;31(1):55-61.
 114. Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep*. Aug 1 1998;21(5):501-505.
 115. Nordlander B. Therapy in restless legs. *Acta Med Scand* 1953;145(6):453-57
 116. Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol*. 2000;43(2):70-75.
 117. Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol*. 2011;11:28.
 118. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med*. Oct 2009;10(9):973-975.
 119. Pedroso JL, Bezerra ML, Braga-Neto P, et al. Is neuropathy involved with restless legs syndrome in Machado-Joseph disease? *Eur Neurol*. 2011;66(4):200-203.

120. McDonagh B, King T, Guptan RC. Restless legs syndrome in patients with chronic venous disorders: an untold story. *Phlebology*. 2007;22(4):156-163.
121. Yang C, Winkelman JW. Clinical and polysomnographic characteristics of high frequency leg movements. *J Clin Sleep Med*. Oct 15 2010;6(5):431-438.
122. Winkelman JW, Redline S, Baldwin CM, Resnick HE, Newman AB, Gottlieb DJ. Polysomnographic and health-related quality of life correlates of restless legs syndrome in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. Jun 2009;32(6):772-778.
123. Zucconi M, Ferri R, Allen R, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med*. Mar 2006;7(2):175-183.
124. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord*. Mar 1998;13(2):324-329.
125. Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol*. 2002;48(2):108-113.
126. Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol*. Mar 2004;55(3):372-380.
127. Allen RP, Dean T, Earley CJ. Effects of rest-duration, time-of-day and their interaction on periodic leg movements while awake in restless legs syndrome. *Sleep Med*. Sep 2005;6(5):429-434.
128. Haba-Rubio J, Sforza E. Test-to-test variability in motor activity during the suggested immobilization test in restless legs patients. *Sleep Med*. Oct 2006;7(7):561-566.
129. Kushida CA. Clinical presentation, diagnosis, and quality of life issues in restless legs syndrome. *Am J Med*. Jan 2007;120(1 Suppl 1):S4-S12.

130. Zucconi M, Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med.* May 2004;5(3):293-299.
131. Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Moller JC, Trenkwalder C, Oertel WH. Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord.* Sep 2006;21(9):1333-1339.
132. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Granizo JJ, de la Llave Y, Hening WA. Circadian variation in neuroendocrine response to L-dopa in patients with restless legs syndrome. *Sleep.* Jun 15 2004;27(4):669-673.
133. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* Mar 2003;4(2):121-132.
134. Kohnen R, Allen RP, Benes H, et al. Assessment of restless legs syndrome--methodological approaches for use in practice and clinical trials. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl 18:S485-494.
135. Allen RP, Earley CJ. Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. *Sleep Med.* May 2001;2(3):239-242.
136. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord.* Jan 1997;12(1):61-65.
137. Edinger JD. Cognitive and behavioral anomalies among insomnia patients with mixed restless legs and periodic limb movement disorder. *Behav Sleep Med.* 2003;1(1):37-53.
138. Picchietti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep.* Jul 2005;28(7):891-898.
139. Winkelman J, Prager M, Lieb R, et al. "Anxietas tibiaram". Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol.* Jan 2005;252(1):67-71.

140. Hornyak M, Trenkwalder C. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the elderly. *J Psychosom Res.* May 2004;56(5):543-548.
141. Hornyak M, Kopasz M, Berger M, Riemann D, Voderholzer U. Impact of sleep-related complaints on depressive symptoms in patients with restless legs syndrome. *J Clin Psychiatry.* Sep 2005;66(9):1139-1145.
142. Vandeputte M, de Weerd A. Sleep disorders and depressive feelings: a global survey with the Beck depression scale. *Sleep Med.* Jul 2003;4(4):343-345.
143. Hornyak M, Benes H, Eisensehr I, et al. [Depression in restless legs syndrome. Pathogenesis, assessment, and implications for treatment]. *Nervenarzt.* Oct 2009;80(10):1160-1166, 1164-1166, 1168.
144. Gemignani F, Brindani F, Negrotti A, Vitetta F, Alfieri S, Marbini A. Restless legs syndrome and polyneuropathy. *Mov Disord.* Aug 2006;21(8):1254-1257.
145. Gemignani F, Brindani F, Vitetta F, Marbini A, Calzetti S. Restless legs syndrome in diabetic neuropathy: a frequent manifestation of small fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* Mar 2007;12(1):50-53.
146. Gemignani F, Brindani F, Marbini A. Restless legs syndrome and polyneuropathy in rheumatologic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* Feb 2009;38(4):336.
147. Rajabally YA, Shah RS. Restless legs syndrome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* Aug 2010;42(2):252-256.
148. Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, Mavraki E, Kirsch J. The reliability, validity and responsiveness of the Restless Legs Syndrome Quality of Life questionnaire (RLSQoL) in a trial population. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:79.
149. Abetz L, Vallow SM, Kirsch J, Allen RP, Washburn T, Earley CJ. Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life questionnaire. *Value Health.* Mar-Apr 2005;8(2):157-167.
150. Atkinson MJ, Allen RP, DuChane J, Murray C, Kushida C, Roth T. Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life Instrument (RLS-QLI): findings

of a consortium of national experts and the RLS Foundation. *Qual Life Res.* Apr 2004;13(3):679-693.

151. Paulson GW. Restless legs syndrome. How to provide symptom relief with drug and nondrug therapies. *Geriatrics.* Apr 2000;55(4):35-38, 43-34, 47-38.
152. Youngstedt SD. Effects of exercise on sleep. *Clin Sports Med.* Apr 2005;24(2):355-365, xi.
153. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc.* Jul 2004;79(7):916-922.
154. Hening WA. Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. *Am J Med.* Jan 2007;120(1 Suppl 1):S22-27.
155. Earley CJ, Allen RP. Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. *Sleep.* Dec 1996;19(10):801-810.
156. Ondo WG. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord.* Mar 2005;20(3):345-348.
157. Saletu M, Anderer P, Hogl B, et al. Acute double-blind, placebo-controlled sleep laboratory and clinical follow-up studies with a combination treatment of rr-L-dopa and sr-L-dopa in restless legs syndrome. *J Neural Transm.* Jun 2003;110(6):611-626.
158. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology.* Jan 15 1999;52(2):285-290.
159. Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M, et al. State of the art in restless legs syndrome therapy: practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl 18:S466-475.
160. Conti CF, de Oliveira MM, Andriolo RB, et al. Levodopa for idiopathic restless legs syndrome: evidence-based review. *Mov Disord.* Oct 15 2007;22(13):1943-1951.

161. Stiasny K, Wetter TC, Winkelmann J, et al. Long-term effects of pergolide in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology*. May 22 2001;56(10):1399-1402.
162. Stiasny K, Robbecke J, Schuler P, Oertel WH. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with the D2-agonist cabergoline--an open clinical trial. *Sleep*. May 1 2000;23(3):349-354.
163. Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, et al. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology*. Dec 28 2004;63(12):2272-2279.
164. Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, et al. Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology*. Sep 26 2006;67(6):1040-1046.
165. Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Mov Disord*. Dec 2004;19(12):1414-1423.
166. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, et al. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jan 2004;75(1):92-97.
167. Bogan RK. Ropinirole treatment for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. Mar 2008;9(4):611-623.
168. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology*. Mar 23 1999;52(5):938-943.
169. Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Kupsch A, Oertel WH, Koester J, Reess J. Controlled withdrawal of pramipexole after 6 months of open-label treatment in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord*. Sep 2006;21(9):1404-1410.
170. Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology*. Sep 26 2006;67(6):1034-1039.

171. Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, et al. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* Jul 2008;7(7):595-604.
172. Sixel-Doring F, Trenkwalder C. Rotigotine transdermal delivery for the treatment of restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* Mar 2010;11(4):649-656.
173. Reading P. Treating restless legs syndrome with rotigotine. *Br J Hosp Med (Lond).* Apr 2010;71(4):216-219.
174. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study--the PRELUDE study. *Sleep Med.* Aug 2006;7(5):407-417.
175. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord.* Apr 15 2007;22(5):696-703.
176. Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, et al. Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome: the PEARLS Study. *Neurology.* Apr 27 2004;62(8):1391-1397.
177. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* Jan 4 2007;356(1):29-38.
178. Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* Oct 2006;5(10):878-886.
179. Telstad W, Sorensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed).* Feb 11 1984;288(6415):444-446.
180. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology.* Nov 26 2002;59(10):1573-1579.

181. Happe S, Sauter C, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology*. 2003;48(2):82-86.
182. MEDICAL BULLETIN 2005. A publication for healthcare providers.
183. Jakobsson B, Ruuth K. Successful treatment of restless legs syndrome with an implanted pump for intrathecal drug delivery. *Acta Anaesthesiol Scand*. Jan 2002;46(1):114-117.
184. Lauerma H, Markkula J. Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry*. Apr 1999;60(4):241-244.
185. Fulda S, Wetter TC. Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. *Brain*. Apr 2008;131(Pt 4):902-917.
186. Matthews WB. Treatment of the restless legs syndrome with clonazepam. *Br Med J*. Mar 17 1979;1(6165):751.
187. Clavdetscher SC, Gugger M, Bassetti CL. Restless legs syndrome: clinical experience with long-term treatment. *Sleep Med*. Sep 2004;5(5):495-500.
188. Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S, England SJ, Miller M. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. Dopaminergic Therapy Study Group. *Pediatr Neurol*. Mar 2000;22(3):182-186.
189. Manconi M, Ferini-Strambi L, Hening WA. Response to Clinical Corners case (Sleep Medicine 6/2: 83-4): Pregnancy associated with daytime sleepiness and nighttime restlessness. *Sleep Med*. Sep 2005;6(5):477-478.
190. Manconi M, Govoni V, De Vito A, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology*. Sep 28 2004;63(6):1065-1069.
191. Ondo WG. Intravenous iron dextran for severe refractory restless legs syndrome. *Sleep Med*. May 2010;11(5):494-496.

192. Quinn C, Uzbek M, Saleem I, et al. Iron status and chronic kidney disease predict restless legs syndrome in an older hospital population. *Sleep Med.* Mar 2011;12(3):295-301.
193. Kerr G, van Bakel C, Dawborn K. Assessment of the symptomatic benefit of cool dialysate. *Nephron* 1989;52:166-169.
194. Sakkas GK, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, et al. Intradialytic aerobic exercise training ameliorates symptoms of restless legs syndrome and improves functional capacity in patients on hemodialysis: a pilot study. *ASAIO J.* Mar-Apr 2008;54(2):185-190.
195. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep.* Apr 1996;19(3):205-213.
196. Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchietti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Review. *Sleep.* Nov 1 1999;22(7):970-999.
197. Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand.* Jun 1984;69(6):428-430.
198. Boghen D, Lamothe L, Elie R, Godbout R, Montplaisir J. The treatment of the restless legs syndrome with clonazepam: a prospective controlled study. *Can J Neurol Sci.* Aug 1986;13(3):245-247.
199. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* Jul 2001;38(1):104-108.
200. Tan J, Derwa A, Sanu V, Rahman N, Woodrow G. Gabapentin in treatment of restless legs syndrome in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* Mar-Apr 2006;26(2):276-278.
201. Boroojerdi B, Wolff HM, Braun M, Scheller DK. Rotigotine transdermal patch for the treatment of Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Drugs Today (Barc).* Jul 2010;46(7):483-505.

202. Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother.* May 2008;8(5):781-797.
203. Braun M, Cawello W, Boekens H, Horstmann R. Influence of domperidone on pharmacokinetics, safety and tolerability of the dopamine agonist rotigotine. *Br J Clin Pharmacol.* Feb 2009;67(2):209-215.
204. Telarovic S, Relja M, Trkulja V. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: association with calcium antagonists. A preliminary report. *Eur Neurol.* 2007;58(3):166-169.
205. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs.* 2005;65(7):927-947.
206. Leutgeb U, Martus P. Regular intake of non-opioid analgesics is associated with an increased risk of restless legs syndrome in patients maintained on antidepressants. *Eur J Med Res.* Aug 30 2002;7(8):368-378.
207. Drug-induced restless legs syndrome. *Prescrire Int.* Aug 2010;19(108):164-165.
208. Hoque R, Chesson AL, Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med.* Feb 15 2010;6(1):79-83.
209. Medical Bulletin 2005. A publication for healthcare providers
210. Hogl B, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C, et al. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med.* Apr 2011;12(4):351-360.
211. Allen RP, Ondo WG, Ball E, et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med.* May 2011;12(5):431-439.
212. Winkelman JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* Jan 2004;5(1):9-14.

213. Kurlan R, Richard IH, Deeley C. Medication tolerance and augmentation in restless legs syndrome: the need for drug class rotation. *J Gen Intern Med.* Dec 2006;21(12):C1-4.
214. Hogl B, Paulus W, Clarenbach P, Trenkwalder C. Restless legs syndrome: diagnostic assessment and the advantages and risks of dopaminergic treatment. *J Neurol.* Aug 2006;253 Suppl 4:IV22-28.
215. Williams AM, Garcia-Borreguero D. Management of restless legs syndrome augmentation. *Curr Treat Options Neurol.* Sep 2009;11(5):327-332.
216. Comella CL. Restless legs syndrome: treatment with dopaminergic agents. *Neurology.* Feb 26 2002;58(4 Suppl 1):S87-92.
217. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Benes H, et al. Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: concept and management. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl 18:S476-484.
218. Araujo SM, de Bruin VM, Nepomuceno LA, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease: Clinical characteristics and associated comorbidities. *Sleep Med.* Sep 2010;11(8):785-790.
219. Al-Jahdali HH, Al-Qadhi WA, Khogeer HA, Al-Hejaili FF, Al-Ghamdi SM, Al Sayyari AA. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* May 2009;20(3):378-385.
220. La Manna G, Pizza F, Persici E, et al. Restless legs syndrome enhances cardiovascular risk and mortality in patients with end-stage kidney disease undergoing long-term haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* Jun 2011;26(6):1976-1983.
221. Cengic B, Resic H, Spasovski G, Avdic E, Alajbegovic A. Quality of sleep in patients undergoing hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* Dec 9 2010.
222. Siddiqui S, Kavanagh D, Traynor J, Mak M, Deighan C, Geddes C. Risk factors for restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2005;101(3):c155-160.

223. Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC. Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study. *Sleep Med.* Mar 2003;4(2):143-146.
224. Cirignotta F, Mondini S, Santoro A, Ferrari G, Gerardi R, Buzzi G. Reliability of a questionnaire screening restless legs syndrome in patients on chronic dialysis. *Am J Kidney Dis.* Aug 2002;40(2):302-306.
225. Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T, Matsuura M. Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. *Mov Disord.* Apr 30 2008;23(6):811-816; quiz 926.
226. Pizza F, Persici E, La Manna G, et al. Family recurrence and oligo-anuria predict uremic restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand.* Aug 9 2011.
227. Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ, Kerkhof GA, Rosman JB. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephrology (Carlton).* Dec 2004;9(6):353-361.
228. Merlino G, Piani A, Dolso P, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant.* Jan 2006;21(1):184-190.
229. Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest.* Jan 2006;129(1):76-80.
230. Roger SD, Harris DC, Stewart JH. Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet.* Jun 22 1991;337(8756):1551.
231. Miranda M, Araya F, Castillo JL, Duran C, Gonzalez F, Aris L. [Restless legs syndrome: a clinical study in adult general population and in uremic patients]. *Rev Med Chil.* Feb 2001;129(2):179-186.
232. Jaber BL, Schiller B, Burkart JM, et al. Impact of short daily hemodialysis on restless legs symptoms and sleep disturbances. *Clin J Am Soc Nephrol.* May 2011;6(5):1049-1056.
233. Barry M. Brenner. The kidney. Seventh Edition; Volume 2:p2245

234. Yadav D, Chandra J. Iron deficiency: beyond anemia. *Indian J Pediatr.* Jan 2011;78(1):65-72.
235. Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, Patton SM, Allen RP, Earley CJ. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain.* Apr 2011;134(Pt 4):959-968.
236. Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med.* May 2004;5(3):231-235.
237. Earley CJ. The importance of oral iron therapy in restless legs syndrome. *Sleep Med.* Oct 2009;10(9):945-946.
238. Ibrahim JM, Wegdan OM. Epidemiology of sleep disorders in patients with chronic renal disease in Cairo, Egypt. *J Egypt Public Health Assoc.* 2011;86(3-4):68-72.
239. Salman SM. Restless legs syndrome in patients on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* Mar 2011;22(2):368-372.
240. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology.* Aug 12 2003;61(3):304-309.
241. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Clardy SL, Allen RP. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. *Sleep.* Sep 2005;28(9):1069-1075.
242. Sabry AA, Abo-Zenah H, Wafa E, et al. Sleep disorders in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* Mar 2010;21(2):300-305.
243. Merlino G, Gigli GL, Valente M. Sleep disturbances in dialysis patients. *J Nephrol.* Mar-Apr 2008;21 Suppl 13:S66-70.
244. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Restless legs symptoms with sleepiness in relation to mortality: 20-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *Psychiatry Clin Neurosci.* Aug 2008;62(4):457-463.

245. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology*. Mar 14 2000;54(5):1064-1068.
246. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*. Jan 26 2004;164(2):196-202.
247. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*. Jun 13 2005;165(11):1286-1292.
248. Al-Jahdali HH, Khogeer HA, Al-Qadhi WA, et al. Insomnia in chronic renal patients on dialysis in Saudi Arabia. *J Circadian Rhythms*. 2010;8:7.
249. Colbay M, Yuksel S, Fidan F, Acarturk G, Karaman O, Unlu M. [Evaluation of the hemodialysis patient with Pittsburgh sleep quality index]. *Tuberk Toraks*. 2007;55(2):167-173.
250. Tuncel D, Orhan FO, Sayarlioglu H, Isik IO, Utku U, Dinc A. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: association with depression and quality of life. *Sleep Breath*. Sep 2011;15(3):311-315.
251. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. *Sleep Med Rev*. Jul 25 2011.
252. Oka Y, Ioue Y. [Secondary restless legs syndrome]. *Brain Nerve*. May 2009;61(5):539-547.
253. Krishnan AV, Kiernan MC. Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Neurol*. Oct 2009;5(10):542-551.
254. Jurcic D, Bilic A, Schwarz D, et al. Clinical course of uremic neuropathy in long-term hemodialysis. *Coll Antropol*. Sep 2008;32(3):771-775.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΦΟΡΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΟΝΟΜΑ	<input type="text"/>		
ΕΠΙΘΕΤΟ	<input type="text"/>		
ΗΛΙΚΙΑ	<input type="text"/>	ΦΥΛΛΟ	<input type="checkbox"/> ΑΝΔΡΑΣ <input type="checkbox"/> ΓΥΝΑΙΚΑ
		BMI	<input type="text"/>

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΑΠ

1. Έντονη επιθυμία για κίνηση στα πόδια η οποία συνήθως (όχι απαραίτητα) συνοδεύεται από ένα δυσάρεστο αίσθημα στα πόδια.[Μερικές φορές οι κινήσεις αφορούν και τα χέρια ή όλο το σώμα]. ☐
2. Η έντονη επιθυμία για κίνηση στα πόδια ή το δυσάρεστο συναίσθημα στα πόδια ξεκινάει ή επιδεινώνεται σε φάση ανάπαυσης ή έλλειψης δραστηριότητας όπως π.χ. όταν κάποιος κάθεται ή ξαπλώνει. ☐
3. Η έντονη επιθυμία για κίνηση στα πόδια ή το δυσάρεστο συναίσθημα στα πόδια ανακουφίζεται ή εξαφανίζεται πλήρως κατά τη διάρκεια της κίνησης, όπως π.χ. το περπάτημα ή το τέντωμα, τουλάχιστον για όσο κρατάει η κίνηση ή το τέντωμα. ☐
4. Η έντονη επιθυμία για κίνηση στα πόδια ή το δυσάρεστο αίσθημα στα πόδια είναι χειρότερο το απόγευμα ή τη νύκτα σε σχέση με την ημέρα ή εμφανίζεται μόνο το απόγευμα ή το βράδυ. (Όταν τα συμπτώματα είναι σοβαρά τότε η επιδείνωση το απόγευμα ή το βράδυ σε σχέση με την ημέρα δεν είναι τόσο εμφανής αλλά πρέπει να υπήρχε στα αρχικά στάδια εμφάνισης του συνδρόμου). ☐

Πρωτοπαθές νόσημα	<input type="text"/>
Συνοδά νοσήματα	<input type="text"/>
Οικογενειακό ιστορικό	<input type="text"/>

Κλινική εξέταση	<input type="text"/>
-----------------	----------------------

Φαρμακευτική αγωγή

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ (ομάδα TN)

Ημερομηνία ένταξης

Μέθοδος

Φίλτρο

Ωρες

kt/v

Εργαστηριακός έλεγχος

**Κλίμακα Σοβαρότητας Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ)
(IRLS rating scale for severity)**

Ημερομηνία (ημέρα / μήνας / έτος) _____/_____/_____ Patient's ID: _____	Παρακαλώ κυκλώστε ένα από τα νούμερα που βρίσκονται κάτω από την απάντηση που σας αντιπροσωπεύει.				
Οι ερωτήσεις αναφέρονται στα συμπτώματα που μπορεί να είχατε τις δύο τελευταίες εβδομάδες	Κανένα ή καθόλου	Ήπια	Μέτρια	Αρκετά Σοβαρά	Πολύ Σοβαρά
1. Συνολικά, πως θα βαθμολογούσατε τα συμπτώματα που έχετε λόγω του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών (ΣΑΠ);	0	1	2	3	4
2. Συνολικά, πως θα βαθμολογούσατε την ανάγκη να κινήστε (και να κουνιέστε) συνέχεια λόγω του ΣΑΠ;	0	1	2	3	4
3. Συνολικά, πόσο ανακουφίζεστε από τα συμπτώματα του ΣΑΠ με το να κινείτε τα χέρια και τα πόδια σας;	Δεν έχω το ΣΑΠ και έτσι η ερώτηση δεν με αφορά 0	Ολική ή σχεδόν ολική ανακούφιση 1	Μέτρια ανακούφιση 2	Λίγη ανακούφιση 3	Καμία ανακούφιση 4
4. Συνολικά, πόσο σοβαρές είναι οι διαταραχές του ύπνου σας λόγω του ΣΑΠ;	0	1	2	3	4
5. Συνολικά, πόσο σοβαρή είναι η κούραση ή η υπνηλία που αισθάνεστε λόγω του ΣΑΠ;	0	1	2	3	4
6. Συνολικά, πόσο σοβαρά είναι τα συμπτώματα του ΣΑΠ	0	1	2	3	4

Κλίμακα Σοβαρότητας Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ) (IRLS rating scale for severity)					
Οι ερωτήσεις αναφέρονται στα συμπτώματα που μπορεί να είχατε τις δύο τελευταίες εβδομάδες	Κανένα ή καθόλου	Ήπια	Μέτρια	Αρκετά Σοβαρά	Πολύ Σοβαρά
7. Συνολικά, πόσο συχνά είναι τα συμπτώματα του ΣΑΠ	0	1 ημέρα την εβδομάδα	2-3 ημέρες την εβδομάδα	4-5 ημέρες την εβδομάδα	6-7 ημέρες την εβδομάδα
		1	2	3	4
8. Όταν έχετε τα συμπτώματα του ΣΑΠ, πόσο σοβαρά είναι αυτά σε μία συνήθη μέρα;	0	Λιγότερο από 1 ώρα την ημέρα	1-3 ώρες την ημέρα	3-8 ώρες την ημέρα	8 ώρες ή και περισσότερες την ημέρα
		1	2	3	4
9. Συνολικά, πόσο σοβαρές είναι οι επιπτώσεις του ΣΑΠ στην καθημερινότητά σας (πχ επηρεάζεται η εργασία σας ή η κοινωνική σας ζωή;)	0	1	2	3	4
10. Πόσο αλλάζει η διάθεσή σας από τα συμπτώματα του συνδρόμου αυτού;	0	1	2	3	4

Υπογραφή

Score:

0-10 Mild

11-20 Moderate

21-30 Severe

31-40 Very severe