



## Prevalencija sindroma nemirnih nogu kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi u centralnoj Srbiji

### Restless legs syndrome prevalence in patients on chronic hemodialysis in central Serbia

Petar M. Nikić\*, Branislav R. Andrić†, Marina Stojanović-Stanojević‡, Verica Đorđević§, Dejan Petrović||, Biljana B. Stojimirović¶

Zdravstveni centar, \*Opšta bolnica, Neurološko odeljenje, Kruševac; Zdravstveni centar, †Interno odeljenje, Nefrološka jedinica, Kruševac; Zdravstveni centar, ‡Opšta bolnica, Centar za dijalizu, Mladenovac; Opšta bolnica, §Odeljenje za dijalizu, Smederevska Palanka; Klinički centar Kragujevac, ||Institut za urologiju i nefrologiju, Klinika za nefrologiju, Kragujevac; Klinički centar Srbije, ¶Klinika za urologiju i nefrologiju, Beograd

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Sindrom nemirnih nogu (SNN) predstavlja senzomotorni poremećaj čije su glavne karakteristike pojava neprijatnih senzacija u donjim ekstremitetima uz neodoljivu potrebu da se noge pomeraju što dovodi do privremenog olakšanja. Kod bolesnika koji su na hroničnoj hemodijalizi, SNN je jedno od najneprijatnijih stanja i značajno je povezan sa povećanim mortalitetom ovih bolesnika. Cilj ovog rada bio je utvrđivanje prevalencije SNN kod bolesnika koji se nalaze na redovnoj hemodijalizi u tri centra za dijalizu na području centralne Srbije, a zatim moguće veze ovog sindroma sa određenim kliničkim i biohemijskim parametrima. **Metode.** Sprovedena je multicentarska studija preseka svih bolesnika na hroničnoj hemodijalizi u pomenutim centrima (n = 166), koji su ispitani pomoću standardnog upitnika zasnovanog na dijagnostičkim kriterijumima Međunarodne naučne grupe za SNN. Sve bolesnike posle popunjavanja upitnika lično je intervjuisao i pregledao klinički neurolog. U sledećoj fazi upoređeni su biohemijski rezultati između grupa bolesnika sa i bez SNN. **Rezultati.** Prevalencija SNN kod naše grupe bolesnika iznosila je 22,96% (95% CI, 16,57–29,35%). Nije bilo razlike u demografskim parametrima, dužini trajanja dijalize i kliničkim karakteristikama bolesnika sa SNN u poređenju sa grupom bez SNN. Između dve grupe nije bilo značajne razlike ni u ispitivanim biohemijskim parametrima. Jedino su vrednosti ureje i kreatinina bile više uz nižu vrednost Kt/V indeksa kod bolesnika sa SNN, što može ukazati na moguću neadekvatnost dijalize kod ovih bolesnika. **Zaključak.** U našoj studiji prevalencija SNN kod bolesnika na regularnoj hemodijalizi iznosila je 22,96%. Dobijeni rezultati su slični rezultatima drugih studija sprovedenih po istoj metodologiji na populaciji belaca koji su na regularnoj hemodijalizi.

**Ključne reči:**  
sindrom nemirnih nogu; dijaliza; prevalenca.

#### Abstract

**Background/Aim.** Restless legs syndrome (RLS) is a sensorymotor disorder and the core feature of this syndrome is a distressing, irresistible need or urge to move the legs. RLS is one of the most troublesome conditions experienced by end-stage renal disease patients treated with regular hemodialysis, and is significantly associated with their increased mortality. The aim of this study was to assess the prevalence of RLS in the patients with end-stage renal failure in the three dialysis centers in central Serbia, and to investigate the association of the syndrome with clinical characteristics and biochemical variables. **Methods.** A cross-sectional multicentric study in which 166 consecutive hemodialysis patients were evaluated using a standard questionnaire based on diagnostic criteria elaborated by the International Restless Legs Syndrome Study Group was performed. All patients were reinterviewed and clinically examined by a qualified neurologist. The data on the patients with and without RLS were compared. **Results.** The prevalence of RLS was 22.96% (95% CI, 16.57% to 29.35%). There was no significant difference in duration of hemodialysis and clinical characteristics when we compared the patients with RLS with those without RLS. We found significantly higher levels of blood urea nitrogen and creatinine and lower level of Kt/V index in the patients with RLS, which might point to inadequate dialysis in these patients. **Conclusion.** In our study the prevalence of RLS in the patients on the regular hemodialysis was 22.96%. The obtained results are similar to those of other studies using the same methodology in the white population on the regular hemodialysis.

**Key words:**  
restless legs syndrome; renal dialysis; prevalence.

## Uvod

Sindrom nemirnih nogu (SNN) je kao poseban klinički entitet opisan početkom pete decenije prošlog veka. Švedski neurolog Karl Ekbom u nekoliko sukcesivnih članaka detaljno je izložio osnovne kliničke odlike ovog senzomotornog poremećaja i nazvao ga po karakterističnim pokretima nogu *restless legs syndrome*<sup>1,2</sup>. Zbog toga se u literaturi pominje i kao Ekbomov sindrom. Osnovna klinička karakteristika SNN su neprijatni senzorni simptomi, najčešće u donjim ekstremitetima, koji dovode do „nemira“ u nogama sa gotovo neizdrživom potrebom da se noge pokreću<sup>3,4</sup>. Međunarodna grupa za proučavanje sindroma nemirnih nogu (*International Restless Legs Syndrome Study Group* – IRLSSG) definisala je i objavila 1995. godine minimalne kriterijume neophodne za dijagnozu ovog poremećaja<sup>5</sup>. Uprkos ogromnom napretku koji je načinjen u poslednjih deset godina u razumevanju prirode SNN, još uvek nije poznata etiologija ovog poremećaja.

Sindrom nemirnih nogu deli se na dve velike grupe: primarnu odnosno idiopatsku formu oboljenja i sekundarne oblike koji su usko povezani sa nekim drugim medicinskim poremećajima (anemija usled nedostatka gvožđa, trudnoća, neurološka oboljenja itd.). Primarni SNN je veoma čest senzomotorni poremećaj u opštoj populaciji sa prevalencijom i do 15%, uz jasnu i izraženu tendenciju nasleđivanja<sup>6-8</sup>. Od sekundarnih formi ovog poremećaja posebno je značajna ona u hroničnoj renalnoj insuficijenciji. Bolesnici sa uremijom svrstavaju SNN među najneprijatnije simptome. Pokazano je da kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi, SNN često dovodi do poremećaja spavanja i značajno utiče na kvalitet života i povećanje mortaliteta ovih osoba<sup>9,10</sup>. Čini se da je prevalencija SNN kod osoba sa hroničnom renalnom insuficijencijom veća nego u opštoj populaciji, mada postoje značajne varijacije rezultata u publikovanim epidemiološkim studijama, najverovatnije zbog nedostatka standardizovanih kriterijuma i etničkih razlika ispitivanih populacija<sup>10-20</sup>.

Iako postoji više hipoteza, za sada nije jasna patofiziološka veza hronične renalne insuficijencije i simptoma SNN kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi. Sugerisano je da kod uremičnih bolesnika na pojavu i intenzitet SNN mogu značajno uticati broj dijaliza u toku nedelje, nedostatak gvožđa, hiperfosfatemija, kao i niske vrednosti intaktnog paratiroidnog hormona u serumu<sup>21</sup>. Pokazano je da nema razlike u učestalosti ovog sindroma kod bolesnika na hemodijalizi u odnosu na one koji su na peritoneumskoj dijalizi<sup>22</sup>.

Cilj ovog rada bio je da se utvrdi prevalencija SNN u populaciji bolesnika na hroničnoj hemodijalizi u tri centra za hemodijalizu na području centralne Srbije, korišćenjem standardizovanih dijagnostičkih kriterijuma koje je definisala Međunarodna grupa za proučavanje sindroma nemirnih nogu. Zatim, da se uporede demografske i biohemijske karakteristike bolesnika na hroničnoj hemodijalizi koji imaju SNN i onih bolesnika su na hroničnoj dijalizi, a koji nemaju ovaj senzorni poremećaj, da bi se uočavanjem eventualnih značajnih razlika bolje sagledali mogući patofiziološki mehanizmi odgovorni za nastanak ovog sindroma.

## Metode

Ovaj rad predstavlja multicentarsku studiju preseka u populaciji hroničnih bolesnika sa uremijom, koji su na programu hemodijalize u tri regionalna centra za dijalizu na području centralne Srbije: Centar za dijalizu Kliničkog centra Kragujevac, Odeljenje za dijalizu Opšte bolnice u Mladenovcu i Odeljenje za dijalizu Opšte bolnice Smederevska Palanka. Svi bolesnici dali su pisanu saglasnost za učestvovanje u studiji. U ovu studiju su uključeni svi bolesnici iz ova tri centra koji su tretirani istom tehnikom hemodijalize i koji su imali isti broj i trajanje (12 sati) dijaliza u toku nedelje. U periodu od 6 nedelja obavljen je intervju. Zatim je detaljno klinički pregledano ukupno 173 bolesnika (četiri bolesnika su odbila klinički pregled, a tri bolesnika su umrli u toku prvih šest nedelja od početka studije) i pri tom su beleženi odgovarajući antropometrijski i klinički podaci. Potom su dobili standardizovani štampani upitnik sa pitanjima na koja su pisano odgovarali za vreme trajanja dijalize. Svim osobama je, ukoliko je bilo potrebno, pružena pomoć da kompletiraju upitnik, a neophodna objašnjenja dobijali su od lekara. U prvom delu upitnika nalazila su se pitanja zasnovana na esencijalnim kriterijumima za dijagnozu SNN i na najnovijoj reviziji koju je objavila Međunarodna grupa za proučavanje SNN<sup>5,23</sup>. Pitanja neophodna za postavljanje dijagnoze glasila su: 1. Da li ste ikada imali neodoljivu potrebu da pomerate noge zbog neprijatnog ili neugodnog osećaja u njima? 2. Da li ove neprijatne tegobe počinju ili se pogoršavaju za vreme mirovanja odnosno neaktivnosti? 3. Da li pokretanje nogu dovodi do olakšanja ili prestanka tegoba? 4. Da li su simptomi izraženiji ili se javljaju samo uveče ili tokom noći?

Drugi deo upitnika bio je tako koncipiran da se ispitanju sledeće oblasti: demografski podaci, istorija bolesti (koliko dugo su na hemodijalizi, komorbiditet, lokalizacija i kliničke karakteristike motornih i senzornih simptoma i tok bolesti), subjektivni poremećaji spavanja i korišćenje medikamenata. Posle obavljenog lekarskog pregleda i obrade dobijenih odgovora na pitanja iz upitnika, sve bolesnike koji su odgovorili pozitivno na najmanje tri pitanja, neophodna za postavljanje dijagnoze SNN, ispitaio je i obavio neurološki pregled jedan ispitivač (P.M.N.). Ispitana je klinička istorija senzomotornih smetnji sa posebnim naglaskom na druge moguće kliničke karakteristike koje podržavaju dijagnozu SNN kao što su: priroda neprijatnih senzacija u nogama (njihov kvalitet, frekvencija i intenzitet), variranje tegoba tokom 24 h i sekundarni poremećaji ciklusa spavanje-budnost. Kod svakog bolesnika obavljen je neurološki pregled sa posebnim osvrtom na objektivne neurološke znake koji sugerišu oštećenje perifernog nervnog sistema (neuropatije i radikulopatije). Klinički kriterijumi za polineuropatiju bili su: postepen, predominantno distalno izražen gubitak površnog i dubokog senzibiliteta na donjim ekstremitetima i arefleksija odnosno hiporefleksija<sup>24</sup>. Posle svih ovih ispitivanja bolesnike smo klasifikovali u 3 grupe: 1. „Siguran SNN“ – bolesnici koji su ispunili esencijalne kriterijume za dijagnozu SNN uz potvrdu

neurologa (klinička dijagnoza SNN je postavljena kao „zlatni standard“); 2. „Nejasan ili sekundaran SNN“ – bolesnici koji su ispunili neke od kriterijuma, ali koji nisu ispunili uslove za kliničku dijagnozu SNN ili bolesnici koji su imali jasan sekundarni uzrok SNN; 3. „Bez SNN“ – bolesnici koji su ispunili manje od tri (od četiri moguća) neophodna dijagnostička kriterijuma koje je definisala Međunarodna grupa za SNN.

Indeks telesne mase dobijen je tako što je masa u kilogramima podeljena sa kvadratom visine u metrima na kvadrat.

Uzorak seruma za određivanje biohemijskih analiza uziman je iz antekubitalne vene u jutarnjim satima, posle najmanje 12 časova od poslednjeg obroka.

Tokom ispitivanja svim bolesnicima određeni su sledeći biohemijski parametri: hemoglobin u plazmi, broj eritrocita, MCHC, MCV i nivoi u serumu: glukoze, elementarnog gvožđa, kreatinina, kalcijuma, fosfora, aspartat-aminotransferaze, alanin-aminotransferaze, mokraćne kiseline, alkalne fosfataze i ukupnih proteina.

Takođe, svim bolesnicima su određivane vrednosti ureje u krvi pre i nakon hemodijalize, a zatim izračunavan Kt/V indeks po standardnoj proceduri.

Sve biohemijske analize kod bolesnika koji su učestvovali u studiji urađene su tokom vremenskog perioda od šest nedelja.

Za unos podataka korišćen je program *Excell* 10.0, a za statističku obradu programski paket *SPSS* 10.0. Urađeno je statističko upoređivanje bolesnika sa definitivnim SNN i bolesnika bez SNN. Sve demografske, kliničke i laboratorijske vrednosti su izražene kroz srednju vrednost  $\pm$  standardnu devijaciju (SD) kao deskriptivne mere normalno distribuisanih varijabli. Za određivanje statističke značajnosti kontinuiranih varijabli između dve grupe ispitivanja, korišćen je Studentov *t* test. Za analizu kategorijskih varijabli korišćen je  $\chi^2$  test.

## Rezultati

Pregledano je ukupno 180 bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom na programu regularne hemodijalize u tri centra na području centralne Srbije. U studiju je uključeno 173 bolesnika (četiri osobe su odbile klinički pregled, a troje je umrlo u toku prvih šest nedelja od početka ispitivanja). Posle analize odgovora na postavljena pitanja i detaljnog kliničkog i neurološkog pregleda, svi bolesnici su podeljeni u tri grupe: prva grupa – siguran SNN, druga grupa – nejasan ili malo verovatan SNN i treća grupa – bez SNN. Iz studije su isključeni bolesnici sa nejasnim ili malo verovatnim SNN ( $n = 7$ ). Ostalo je ukupno 166 obolelih (112 muškaraca i 54 žene).

Na području centralne Srbije, kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi koje smo ispitali, prevalencija klinički sigurnog SNN iznosila je 22,96% (31 bolesnik; CI 95% : 16,57–29,35%). Poređenje demografskih, antropometrijskih i kliničkih podataka bolesnika sa SNN i onih bez SNN prikazano je u tabeli 1. Bolesnici sa SNN bili su značajno mlađi od onih bez SNN. Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na pol, indeks telesne mase i vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska između grupa. Takođe, između dve grupe nije bilo statistički značajne razlike u vremenskom trajanju hemodijalize, kao ni broju osoba koje su primale eritropoetin.

Rezultati biohemijskih analiza kod naših bolesnika u studiji prikazani su u tabeli 2. Nije bilo statistički značajne razlike u biohemijskim parametrima između dve posmatrane grupe, sem u vrednostima ureje i kreatinina, koje su bile značajno veće uz niže vrednosti Kt/V indeksa kod bolesnika sa sigurnim SNN.

Niko od bolesnika koji su bili uključeni u ovu studiju nije koristio dopaminergičke lekove ili neuroleptičku terapiju.

Tabela 1

### Demografski, klinički i antropometrijski podaci o bolesnicima na hroničnoj hemodijalizi sa i bez sindroma nemirnih nogu (SNN)

Bolesnici	Siguran SNN	Bez SNN	<i>p</i>
Ukupan broj	31	135	
Uzrast (godine)	51,8 $\pm$ 12,6	57,11 $\pm$ 13,36	< 0,05
Pol			
Muškarci	24	88	NS
Žene	7	47	
Mesto stanovanja			
Kragujevac	13	62	NS
Mladenovac	9	37	
Smederevska Palanka	9	36	
ITM* (kg/m <sup>2</sup> )	23,01 $\pm$ 2,68	23,42 $\pm$ 3,73	NS
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	142,74 $\pm$ 20,48	137,29 $\pm$ 22,46	NS
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	82,41 $\pm$ 9,38	79,77 $\pm$ 12,27	NS
Trajanje hemodijalize (meseći)	71,54 $\pm$ 53,13	57,22 $\pm$ 51,46	NS
Primali eritropoetin	11 – da 20 – ne (35,5%)	34 – da 101 – ne (25,2%)	NS

\* indeks telesne mase

**Tabela 2**  
**Biohemijske karakteristike bolesnika na hemodijalizi sa i bez sindroma ne-  
 mirnih nogu (SNN)**

Biohemijski parametri	Bolesnici sa SSN	Bolesnici bez SSN	<i>p</i>
Eritrociti ( $\times 10^{12}/l$ )	3,02 $\pm$ 0,63	3,01 $\pm$ 0,72	NS
Hemoglobin (g/dl)	9,72 $\pm$ 2,07	9,84 $\pm$ 5,71	NS
MCHC* (g/l)	337,90 $\pm$ 17,51	333,91 $\pm$ 17,44	NS
MCV <sup>†</sup> (fl)	95,29 $\pm$ 5,37	94,61 $\pm$ 6,21	NS
Gvožđe (μg/dl)	11,88 $\pm$ 5,1	12,31 $\pm$ 5,39	NS
Glukoza (mmol/l)	5,21 $\pm$ 1,25	5,63 $\pm$ 1,3	NS
Ureja (mg/dl)	30,31 $\pm$ 6,33	27,28 $\pm$ 6,63	< 0,05
Kreatinin (mg/dl)	1025,55 $\pm$ 234,44	906,32 $\pm$ 247,87	< 0,05
Kt/V	1,04 $\pm$ 0,21	1,17 $\pm$ 0,17	< 0,05
Kalcijum (mg/dl)	2,27 $\pm$ 0,17	2,26 $\pm$ 0,2	NS
Fosfor (mg/dl)	1,75 $\pm$ 0,52	1,65 $\pm$ 0,49	NS
Alkalna fosfataza (U/l)	166,25 $\pm$ 140,11	167,49 $\pm$ 132,22	NS
AST <sup>‡</sup> (U/l)	21,7 $\pm$ 13,53	24,68 $\pm$ 40,01	NS
ALT <sup>§</sup> (U/l)	24,47 $\pm$ 24,61	25,52 $\pm$ 28,28	NS
Mokraćna kiselina (mmol/l)	396,65 $\pm$ 68,14	389,73 $\pm$ 71,67	NS
Ukupni proteini (g/l)	66,28 $\pm$ 4,54	69,59 $\pm$ 32,48	NS

\* srednja zapremina koncentracije hemoglobina, <sup>†</sup> srednja zapremina eritrocita, <sup>‡</sup> aspartat-aminotransferaza, <sup>§</sup> alanin-aminotransferaza.

## Diskusija

Primarni ili idiopatski SNN je čest senzomotorni poremećaj, posebno kod bele populacije poreklom iz severne i zapadne Evrope. Procenjuje se da tipična prevalencija kod odraslih osoba iznosi od 5 do 15%, ali je tačnu prevalenciju teško odrediti zbog razlika u dijagnostičkim kriterijumima i metodologiji epidemioloških studija koje su se bavile ovim problemom<sup>7, 25, 26</sup>. Pre četiri decenije prvi put je pokazano da je SNN češći kod osoba sa hroničnom renalnom insuficijencijom u odnosu na opštu populaciju<sup>27</sup>.

U populaciji bolesnika na hroničnoj dijalizi, metodološki korektne epidemiološke studije u kojima je korišćen upitnik za procenu prevalencije, pokazale su zastupljenost SNN od 6,6 do 68%<sup>10-14, 18, 27, 28</sup>. Smatra se da su ovako velike varijacije u dobijenim stopama posledica različitih kriterijuma korišćenih za definiciju SNN, visoke zastupljenosti drugih senzomotornih simptoma kod uremičnih bolesnika, kao i rasnih i etničkih posebnosti ispitivanih populacija<sup>21, 28</sup>.

Kod bolesnika u našoj studiji, prevalencija SNN je oko 23%. To je u skladu sa brojnim prethodnim studijama koje su za definisanje SNN koristile esencijalne kriterijume Međunarodne grupe za proučavanje SNN i u kojima se prevalencija ovog poremećaja kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi kretala od približno 12 do 33%<sup>12-14, 18, 20, 29</sup>.

Ipak, mora se imati na umu da su simptomi SNN subjektivni i da je korišćenje samo upitnika sa esencijalnim pitanjima za dijagnozu SNN, na koja bolesnik sam odgovara, manje pouzdano u poređenju sa kliničkom dijagnozom posle procene od strane neurologa. Upitnik, kao sredstvo skrininga za postavljanje dijagnoze SNN, je manje pouzdan u populaciji bolesnika sa hroničnom renalnom insuficijencijom, verovatno zbog postojanja drugih mogućih uzroka neprijatnih senzacija u nogama, objektivnih znakova koji sugerišu perifernu neuropatiju, a i zato što sami bolesnici otežano prepoznaju i registruju specifične tegobe<sup>29</sup>.

U dve novije studije, dijagnoza SNN kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi bila je potvrđena posle kliničke procene od strane neurologa. U radu u kome je bilo ispitano 136 bolesnika na hroničnoj, regularnoj hemodijalizi nađena je prevalencija SNN gotovo identična našem rezultatu od 23% (23/136). U ovoj studiji zapaženo je da je 9% svih bolesnika (12/135) bilo teško klasifikovati, odnosno da su pripadali grupi koja odgovara „nesiguran SNN“ u našem radu. Zastupljenost ovakvih bolesnika bila je u našoj studiji skoro duplo niža i iznosila je 4% (7/173). Nemački autori naglasili su u zaključku da je neke bolesnike veoma teško klasifikovati i sugerisali su dodatna neurofiziološka ispitivanja (polisomnografija ili aktigrafija) kao pomoć za potvrđivanje ili odbacivanje dijagnoze SNN<sup>18</sup>. U drugom radu, u grupi od 114 bolesnika na hroničnoj hemodijalizi, posle kliničkog ispitivanja koje su obavila dva neurologa, dijagnoza SNN potvrđena je kod 38 bolesnika (prevalencija 33%)<sup>29</sup>. U ovoj studiji srednja starost ispitanika (63,6 $\pm$ 12,7 god.) bila je veća nego u našem radu, što uz nešto duži period od početka dijaliziranja (74,1 $\pm$ 71,1 mesec), može biti razlog uočene razlike u stopi prevalencije.

U velikoj epidemiološkoj studiji koja je rađena na opštoj populaciji, SNN bio je povezan sa uzrastom, povećanim indeksom telesne mase i dijabetesom<sup>27</sup>.

Nismo našli pozitivnu korelaciju između SNN i indeksa telesne mase. Bolesnici sa SNN bili su značajno mlađi, što je verovatno posledica malog broja osoba sa ovim sindromom (n = 31) u našoj studiji. Nije bilo statistički značajne razlike među polovima u zastupljenosti SNN. Takođe nismo našli značajnu razliku u vrednostima sistolnog i dijastolnog pritiska između grupa, a nije bilo ni statistički značajne razlike u količini eritropoetina koji su primali bolesnici sa SNN od onih bez ovog sindroma.

I pored obimnih istraživanja poslednjih godina, uzrok SNN je još uvek nepoznat, a predloženo je više hipoteza koje pokušavaju da objasne etiologiju ovog senzomotornog poremećaja. U ovom trenutku najšire je prihvaćena centralna dopaminska hipoteza koja povezuje SNN sa hipofunkcijom do-

pamina u centralnom nervnom sistemu. U prilog ove hipoteze govori zapažanje da su dopaminski agonisti D<sub>2</sub> receptora (posebno ne-ergot dopaminski agonisti sa predilekcijom za D<sub>3</sub> receptore) lekovi prvog izbora kod SNN. Ipak, treba istaći da još uvek ne postoje jasni biološki dokazi koji idu u prilog disfunkciji dopaminskog sistema kod bolesnika sa SNN.

Kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi SNN je ranije bio dovođen u vezu sa anemijom, niskim nivoima feritina i intaktnog paratiroidnog hormona u serumu, kao i sa hiperfosfatemijom.

Dve osnovne sekundarne forme SNN, trudnoća i hronična renalna insuficijencija, povezane su sa smanjenim količinama gvožđa u organizmu. Korelacija između dopaminergičkog sistema i gvožđa je odavno dobro poznata. Ona se najčešće manifestuje smanjenjem nivoa feritina u serumu, što je pokazano u studiji bolesnika bez uremije<sup>30</sup>. Smatra se da lokalna insuficijencija gvožđa u supstanciji nigri može dovesti do oštećenja funkcije dopamina zbog smanjene aktivnosti tirozin-hidrolaze ili redukovane ekspresije dopaminskih transporterata i receptora. U grupi bolesnika sa uremijom i SNN, kod kojih biohemijskim analizama nije otkriven nedostatak gvožđa, pokazano je da je nadoknada gvožđa intravenskim putem dovela do značajnog mada prolaznog, poboljšanja simptoma<sup>31</sup>. U našoj studiji nismo našli statistički značajne razlike u broju eritrocita, vrednostima hemoglobina, MCV i MCHC, između bolesnika sa i bez SNN. Mada iz tehničkih razloga nismo mogli da uradimo nivo feritina u serumu, naši rezultati su u skladu sa dve ranije studije koje takođe nisu našle korelaciju između težine anemije odnosno deficita gvožđa i prisustva SNN kod bolesnika sa uremijom<sup>13, 18</sup>. Ovdje se mora naglasiti da uobičajeni biohemijski parametri koji se koriste u kliničkoj praksi, nisu savršeni indikatori prisustva deficita gvožđa kod bolesnika sa hroničnom renalnom insuficijencijom. Nivoi gvožđa u serumu značajno variraju tokom 24 časa, a feritin u serumu kao reaktant u akutnoj fazi može biti lažno povišen kod bolesnika sa uremijom. Uz to, korekcija anemije nadoknadom gvožđa uz korišćenje eritropoetina je uobičajena praksa kod bolesnika na hemodijalizi. Čak i adekvatni depoi gvožđa u organizmu ne sprečavaju moguću defekt u metabolizmu gvožđa na nivou centralnog nervnog sistema. Pre nekoliko godina pokazano je da smanjen nivo feritina i povišene vrednosti transferina u cerebrospinalnoj tečnosti ukazuju na nisku koncentraciju gvožđa u mozgu bolesnika sa idiopatskim SNN<sup>32</sup>. U prvom neuropatološkom prikazu bolesnika koji su imali dijagnozu

SNN, sugerisano je da je defekt u ushodnoj regulaciji receptora za transferin osnovni mehanizam koji smanjuje preuzimanje gvožđa u neuromelaninske ćelije u supstanciji nigri<sup>33</sup>. Nađena je i značajna povezanost između prisustva SNN i hiperfosfatemije kod bolesnika sa hroničnom renalnom insuficijencijom<sup>20</sup>. Iako su u našoj studiji vrednosti fosfora u serumu bile nešto veće kod bolesnika sa SNN, nije bilo statistički značajne razlike što je u skladu sa ranijim studijama<sup>13, 18</sup>. Takođe nije bilo statistički značajne razlike u ostalim ispitivanim biohemijskim parametrima između bolesnika sa i bez SNN. U našoj studiji nađene su statistički značajno veće vrednosti ureje i kreatinina uz niže vrednosti Kt/V indeksa kod bolesnika sa SNN što može ukazati na slabiju efikasnost hemodijalize kod ovih bolesnika. Zbog malog broja bolesnika sa SNN, kao i kratkog vremena praćenja, nije moguće utvrditi značaj ovog nalaza, kao i moguće razlike u adekvatnosti dijalize između tri centra, ali je ipak verovatno da efikasnost hemodijalize utiče na pojavu simptoma SNN.

Ovaj sindrom je kod uremičnih bolesnika povezan sa slabijim kvalitetom života i povećanim mortalitetom, pa je zbog njegovih implikacija poželjno da iskusni neurolog potvrdi dijagnozu<sup>9</sup>. Za razliku od idiopatske forme, uzroci SNN kod bolesnika sa hroničnom renalnom insuficijencijom su verovatno kompleksni. Hemodijaliza ne utiče na intenzitet simptoma ali se tegobe značajno smanjuju tokom prvih dana posle uspešno izvršene transplantacije bubrega. To ide u prilog metaboličke osnove sekundarnog SNN<sup>34</sup>.

U najnovijoj publikovanoj hipotezi, sugerisano je da je SNN posledica disfunkcije male grupe dopaminergičkih neurona u dorzoposteriornom delu hipotalamusa koja predstavlja jedini izvor dopamina u kičmenoj moždini. Prema ovom modelu bilo koji mehanizam koji povećava tonus simpatikusa ili dovodi do hipertenzije može olakšati ili dovesti do pojave SNN. Ovaj model može da predstavlja vezu između primarnih i sekundarnih formi SNN i to posebno kod bolesnika sa hroničnom insuficijencijom bubrega<sup>35</sup>.

## Zaključak

Rezultati naše multicentarske studije potvrdili su da je SNN čest senzomotorni poremećaj kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi u centralnoj Srbiji i da je prevalencija slična onoj u drugim studijama rađenim po istoj metodologiji na beloj populaciji bolesnika na regularnoj hemodijalizi.

## L I T E R A T U R A

1. *Ekblom KA*. Restless legs; a report of 70 new cases. *Acta Med Scand Suppl* 1950; 246: 64–8.
2. *Ekblom KA*. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10: 868–73.
3. *Earley CJ*. Clinical practice. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2103–9.
4. *Kostić V, Šternić N*. Restless legs therapy. Beograd: Savremena administracija; 1990. (Serbian)
5. *Walters AS*. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10(5): 634–42.
6. *Allen RP, Earley CJ*. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18(2): 128–47.
7. *Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C*. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160(14): 2137–41.
8. *Ondo W, Jankovic J*. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996; 47(6): 1435–41.
9. *Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE, Powe NR, Meyer KB, et al*. Restless legs symptoms among incident dialysis pa-

- tients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5): 900–9.
10. *Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM.* Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(3): 372–8.
  11. *Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, Agarwal SK, Timari SC, Dash SC.* Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study. *Sleep Med* 2003; 4(2): 143–6.
  12. *Goffredo Filho GS, Gorini CC, Puryrsko AS, Silva HC, Elias IE.* Restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis in a Brazilian city: frequency, biochemical findings and comorbidities. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3B): 723–7.
  13. *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* 2001; 129(2): 179–86. (Spanish)
  14. *Huiqi Q, Shan L, Mingcai Q.* Restless legs syndrome (RLS) in uremic patients is related to the frequency of hemodialysis sessions. *Nephron* 2000; 86(4): 540.
  15. *Hui DS, Wong TY, Ko FW, Li TS, Choy DK, Wong KK, et al.* Prevalence of sleep disturbances in chinese patients with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(4): 783–8.
  16. *Roger SD, Harris DC, Stewart JH.* Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet* 1991; 337(8756): 1551.
  17. *Walker S, Fine A, Kryger MH.* Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(5): 751–6.
  18. *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* 1998; 31(2): 324–8.
  19. *Sabbatini M, Minale B, Crispo A, Pisani A, Ragosta A, Esposito R, et al.* Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(5): 852–6.
  20. *Takaki J, Nishi T, Nangaku M, Shimoyama H, Inada T, Matsuyama N, et al.* Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(4): 833–9.
  21. *Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC.* Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5): 763–71.
  22. *De Vecchi A, Finazzo S, Padalino R, Santagostino T, Bottaro E, Roma E, et al.* Sleep disorders in peritoneal and haemodialysis patients as assessed by a self-administered questionnaire. *Int J Artif Organs* 2000; 23(4): 237–42.
  23. *Allen RP, Picchiotti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J, et al.* 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* 2003; 4(2): 101–19.
  24. *Rutkove SB, Matbeson JK, Logigian EL.* Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996; 19(5): 670–2.
  25. *Lavigne GJ, Montplaisir JY.* Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994; 17(8): 739–43.
  26. *Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock 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* 2000 14; 54(5): 1064–8.
  27. *Callaghan N.* Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* 1966; 16(4): 359–61.
  28. *Kutner NG, Blivise DL.* Restless legs complaint in African-American and Caucasian hemodialysis patients. *Sleep Med* 2002; 3(6): 497–500.
  29. *Cirignotta F, Mondini S, Santoro A, Ferrari G, Gerardi R, Buszgj G.* Reliability of a questionnaire screening restless legs syndrome in patients on chronic dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(2): 302–6.
  30. *Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP.* Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21(4): 371–7.
  31. *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* 2004; 43(4): 663–70.
  32. *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* 2000; 54(8): 1698–700.
  33. *Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, et al.* Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003; 61(3): 304–9.
  34. *Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C.* Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 2002; 17(5): 1072–6.
  35. *Clemens S, Rye D, Hochman S.* Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006; 67(1): 125–30.

Rad je primljen 4. X 2006.