

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE SPECIALISTICHE
NEFROLOGICHE ED UROANDROLOGICHE**

Ciclo 23

**La Restless Legs Syndrome aumenta il rischio
cardiovascolare e la mortalità a breve termine nei
pazienti emodializzati**

Presentata dalla Dr.ssa Elisa Persici

**Coordinatore Dottorato
Prof. Sandro Mattioli**

**Relatore
Prof. Gaetano La Manna**

Esame finale anno 2011

INDICE

INTRODUZIONE.....	2
CLASSIFICAZIONE.....	4
EZIOPATOGENESI.....	6
DIAGNOSI E MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	8
PAZIENTI E METODI.....	10
ANALISI STATISTICA.....	14
RISULTATI.....	15
Restless legs syndrome e parametri laboratoristici.....	15
Restless legs e outcome.....	18
Restless e caratteristiche dei pazienti in dialisi.....	23
DISCUSSIONE.....	25
CONCLUSIONI.....	30
BIBLIOGRAFIA.....	31

Introduzione

La Restless Legs syndrome (RLS) è un disordine neurologico caratterizzato da sintomi sensitivo-motori quali parestesie, spasmi, bruciore ed irrequietezza che coinvolgono prevalentemente gli arti inferiori, si manifestano durante le ore notturne e il riposo e sono parzialmente alleviati dal movimento [1].

La RLS può essere primaria o può manifestarsi come forma secondaria associata a condizioni cliniche come il deficit di ferro, ad altri disturbi neurologici o fisiologici come per esempio la gravidanza che possono scatenare la sintomatologia [2]. Da studi epidemiologici condotti in nord Europa la prevalenza della RLS negli adulti è compresa tra il 5 e il 10%, con un'alta incidenza della forma ereditaria. La RLS può manifestarsi in qualunque momento della vita e il suo decorso clinico è legato all'età di esordio: una comparsa precoce della sindrome (prima dei 45 anni) mostra un decorso intermittente (I-RLS), con un peggioramento della sintomatologia quotidiana che generalmente si manifesta nelle fasi più avanzate della vita, mentre la comparsa tardiva della sindrome (dopo i 45 anni) frequentemente inizia con una rapida progressione della sintomatologia verso un decorso continuo (C-RLS) [2].

Studi condotti nei pazienti con Insufficienza Renale Cronica in fase terminale (ESKD) evidenziano una prevalenza della RLS stimata tra il 12 e il 62%, che risulta più elevata rispetto alla popolazione generale [3-15]. L'eziopatogenesi della RLS nel paziente uremico non è ben definita, anche se il ruolo dell'insufficienza renale cronica (IRC) è rafforzato dalla dimostrazione della precoce scomparsa della sintomatologia dopo un trapianto renale funzionante e dalla ricomparsa dei sintomi in corso di graft failure, il che può indurre a ritenere che, non solo lo stato, ma anche il grado di Insufficienza Renale Cronica (IRC), correli con la patogenesi della RLS [16-17].

La RLS ha un impatto negativo sull'outcome dei pazienti affetti da ESKD in dialisi gravato dagli effetti sulla qualità del sonno [10-12] con conseguente riduzione della qualità di vita dei pazienti [9-10], precoce interruzione della seduta dialitica [4] e dall'aumento significativo del rischio di mortalità a 2,5 anni di follow-up [4, 9, 17].

Inoltre recenti studi epidemiologici condotti sulla popolazione generale hanno messo in evidenza un'associazione tra RLS e malattia cardiovascolare (MCV) [18-23].

Finora in letteratura mancano studi prospettici diretti a valutare le conseguenze cardiovascolari della RLS nel paziente uremico.

La patologia cardiovascolare rappresenta la principale causa di mortalità e morbilità dei pazienti in emodialisi con un rischio annuale di mortalità per eventi cardiovascolari di circa 10-20 volte superiore rispetto alla popolazione generale [24,25]. Quest'aumento dell'incidenza degli eventi cardiovascolari nei pazienti in emodialisi è solo parzialmente spiegato dall'aumento della prevalenza dei fattori di rischio tradizionali quali ipertensione, diabete, obesità, fumo ed inattività fisica. Un rischio addizionale può essere conferito a fattori di rischio non tradizionali specifici del paziente con ESKD come l'uremia, le anomalie del metabolismo minerale, l'infiammazione, lo stress ossidativo e la malnutrizione [26]. In particolare lo stato infiammatorio cronico evidenziato dall'elevazione degli indici di flogosi come la Proteina C Reattiva (PCR) è stato riscontrato nel 30-50% dei pazienti in dialisi. Gli elevati livelli di PCR sono fortemente e indipendentemente associati ad un aumento di 3-5 volte del rischio di eventi coronarici, di morte cardiovascolare e/o di tutte le cause di morte sia nella popolazione generale che in quella dialitica [27].

Infine diversi studi hanno dimostrato una correlazione tra lo stato infiammatorio e i disturbi del sonno sia nei pazienti in dialisi [28] che nella popolazione generale [29], mentre mancano evidenze sul legame tra flogosi e RLS.

Partendo da questi presupposti lo scopo del nostro studio è stato di valutare la possibile correlazione tra RLS con l'infiammazione, l'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari e la mortalità a 18 mesi di follow-up in una popolazione di 100 pazienti affetti da ESKD in trattamento emodialitico cronico.

Classificazione

La RLS fu descritta per la prima volta nel 1672 da Sir Thomas Willis, ma solo nel 1945 è stata riconosciuta come entità patologica distinta ed è stata definita come RLS dal neurologo svedese Ekbom.

La RLS può essere classificata in una forma primaria idiopatica e in una forma secondaria sintomatica.

La forma idiopatica è la più diffusa ed interessa circa il 70-80% dei pazienti affetti da RLS [30]; non si associa né a lesioni neurologiche né a particolari patologie. L'esame neurologico è negativo e anche i principali esami ematochimici rientrano nei limiti della norma. Rispetto alle forme secondarie, l'età di esordio è precoce e può essere presente familiarità: il 40-50% dei pazienti presenta un parente di I grado affetto da RSL [31].

La forma secondaria si manifesta in pazienti che presentano particolari condizioni cliniche nelle quali la prevalenza della RLS è più alta rispetto ai soggetti sani; tali condizioni che possono essere considerate dei fattori di rischio per l'insorgenza della sindrome sono: la gravidanza, l'uremia, l'anemia, la carenza di ferro, la disfunzione tiroidea, le malattie reumatiche, il diabete mellito, la polineuropatia, l'uso di farmaci neurolettici e particolari malattie neurologiche quali la sclerosi multiple e il morbo di Parkinson [30].

La RLS idiopatica può comparire in tutte le fasce d'età ma più frequentemente esordisce nell'età adulto-giovanile e solitamente con una distribuzione bimodale: un picco prima dei 20 anni ed un secondo verso i 40-50 anni.

L'esordio della sindrome durante l'infanzia implica una forte componente genetica, sebbene l'età della comparsa può variare ampiamente dall'infanzia alla senescenza.

L'età di esordio delle forme secondarie solitamente più tardivo, è invece influenzata dal fattore causale responsabile e tali forme sembrano regredire una volta corretto il fattore scatenante.

Entrambe le forme di RLS, in base all'esordio della sintomatologia prima o dopo i 45 anni, si distinguono in precoci e tardive.

L'esperienza clinica mostra che l'entità dei sintomi presenta nel tempo un lento ma progressivo aggravamento che riguarda la frequenza, la durata e l'intensità degli episodi.

Variazioni nel decorso clinico con periodi di remissione più o meno lunghi, possono verificarsi soprattutto nelle fasi iniziali e nei giovani-adulti. Molti pazienti descrivono un andamento stagionale dei sintomi. La RLS rappresenta un disturbo cronico e progressivo che nonostante le terapie farmacologiche e non farmacologiche, non guarisce e dopo l'esordio necessita di un trattamento generalmente prolungato nel tempo.

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della RLS è sconosciuta.

Nella forma idiopatica familiare è stato ricercato un possibile substrato genetico. Analizzando più famiglie si è evidenziato che la RLS pare avere una modalità di trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta. Sono stati identificati alcuni linkage genetici a livello dei cromosomi 12q, 2q33, 4q25-26, 9p22-24, 14q 13-21, 17p 11-13, 20p13, ma il gene responsabile non è ancora stato identificato [33].

Ulteriori studi sono in corso per identificare i vari fenotipi sintomatologici che possano spiegare l'associazione tra RLS e PLMS e le mutazioni dei differenti geni codificanti enzimi del sistema dopaminergico [33,34].

Recentemente sono stati pubblicati importanti studi di "genome-wide" di associazione che hanno portato all'identificazione di varianti introniche o intergeniche di alcuni geni candidati, ampliando perciò anche le ipotesi fisiopatogenetiche alla base della RLS [35].

Gli studi neuroradiologici convenzionali (TC e RM) non evidenziano alterazioni specifiche a carico del sistema nervoso centrale. Le indagini neuroradiologiche funzionali forniscono migliori informazioni e documentano una alterata trasmissione dopaminergica. In particolare con la stimolazione magnetica transcranica (SMT) si può evidenziare una alterazione del sistema dopaminergico sottocorticale la quale si riflette a livello della corteccia motoria con una disinibizione della via corticospinale . La RM funzionale, la SPECT e la PET, che consentono studi metabolici e farmacodinamici di alcuni sistemi neurotrasmettitoriali, hanno evidenziato deficit di dopamina nei gangli della base ed una minor concentrazione di recettori D2 a livello del nucleo caudato, del putamen, della sostanza nigra e un ridotto uptake di F-dopa nello striatum dei pazienti con RLS rispetto ai controlli.

Studi sperimentali su modelli animali hanno posto particolare attenzione sulle cellule A11 un gruppo di cellule che invia assoni dopaminergici al midollo spinale. La disfunzione o atrofia di queste cellule spiega la buona risposta della RLS alla terapia

dopaminergica ed il ritmo circadiano della sindrome, dal momento che queste cellule sono attigue al pacemaker circadiano ipotalamico [36].

Studi autoptici di immunoistochimica condotti su tessuti cerebrali di pazienti che avevano sofferto di RLS hanno evidenziato l'assenza di neurodegenerazione, perdita o danneggiamento di cellule cerebrali (tipico ad esempio del morbo di Parkinson o di Alzheimer), ma piuttosto un deficit del recettore per la transferrina. Tale alterazione determina una ridotta disponibilità di ferro nel tessuto cerebrale. Nel sistema nervoso centrale il ferro è accumulato negli oligodendrociti, in minima parte è trasferito ai neuroni, mentre la maggior parte è usata localmente per la produzione di mielina. Nella RLS probabilmente il fattore critico è rappresentato proprio dai meccanismi di trasporto del ferro soprattutto attraverso la barriera ematoencefalica dato che sono evidenziabili alterazioni delle proteine che legano il ferro (ferroportina-epcidina) nel liquido cerebrospinale e nel tessuto cerebrale. In particolare risultano ridotte sia la ferroportina che la proepcidina nel liquido cerebrospinale, nelle cellule epiteliali del plesso corioideo e nelle cellule ependimali dei ventricoli [37].

L'alterato metabolismo del ferro nel SNC determina disfunzione del sistema dopaminergico poiché il ferro è un cofattore essenziale dell'enzima tiroxina-idrossilasi, un induttore della sintesi di dopamina. Inoltre anche il recettore dopaminergico D² è una proteina che contiene ferro.

I sintomi della RLS sono quindi espressione della disfunzione del sistema dopaminergico e rappresentano alterata coordinazione tra sistema sensitivo afferente e sistema motorio efferente. La disfunzione dopaminergica osservabile in questa condizione determina, quindi, o iperattività delle vie riflesse a livello spinale o alterato controllo della funzione spinale da parte delle vie discendenti dai centri nervosi superiori.

Diagnosi e manifestazioni cliniche

La diagnosi di RLS è sostanzialmente clinica e si basa su un approfondito colloquio anamnestico e sull'attenta analisi dei sintomi e dei segni riferiti dal paziente.

Nel 1995 un gruppo di esperti (International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG) (Walters AS Toward a better defin voce 1 GIN) ha elaborato una serie di criteri che permetteva di identificare e diagnosticare facilmente il disturbo; nel 2003 [1] l'IRLSSG ne ha riformulato i principi essenziali proponendo i seguenti 4 criteri diagnostici:

1. la necessità impellente di muovere le gambe in genere associata a sgradevoli e fastidiosi disturbi della sensibilità agli arti inferiori;
2. l'irrequietezza motoria ed i disturbi sensoriali iniziano e peggiorano durante il riposo o l'inattività, quando il soggetto è seduto o sdraiato; il termine riposo non è riferito ad inattività solo motoria ma anche psichica;
3. l'irrequietezza motoria e sensazioni fastidiose sono prontamente, parzialmente o totalmente alleviate dal movimento come il camminare o tendere i muscoli;
4. il desiderio di muovere le gambe e le spiacevoli sensazioni presentano una variabilità circadiana: insorgono o peggiorano la sera o la notte.

Altri sintomi e segni di accompagnamento (criteri clinici di supporto) sono: a) anamnesi familiare positiva di malattia; b) il miglioramento della sintomatologia dopo terapia con farmaci dopaminergici; c) riscontro nell'85% dei pazienti di movimenti periodici degli arti inferiori durante il sonno (PLMs).

I PLMs sono movimenti ritmici stereotipati, improvvisi ed involontari, generalmente simmetrici che coinvolgono per lo più gli arti inferiori. Con la registrazione polisonnografica si registrano PLMs di estensione dell'alluce con associata flessione della caviglia, del ginocchio e talvolta dell'anca ad intervalli di circa 20 secondi durante il sonno NREM.

La caratteristica principale della RLS è l'irrequietezza motoria ovvero l'urgente necessità di muoversi, uno stato di agitazione, nervosismo, inquietudine, smania ed

impazienza che determina acatisia, necessità di alzarsi e camminare intorno al letto, di muoversi e di stirare i muscoli.

L'intensità dei sintomi presenta un'ampia variabilità interindividuale e nello stesso soggetto in vari periodi dell'anno. La durata dei sintomi varia da pochi minuti, nelle forme più lievi o in fase iniziale, fino ad interessare l'intera notte.

La distribuzione anatomica del sintomo coinvolge gli arti inferiori, in particolare le gambe, quasi sempre in modo simmetrico, coinvolgendo talora anche i piedi e le cosce, mentre solo raramente il tronco o il capo.

Alla componente motoria se ne associa una sensitiva caratterizzata da parestesie e disestesie che il soggetto descrive come disagio che va dal semplice fastidio al tormento, fino al dolore. Il paziente spesso descrive la sintomatologia della RLS utilizzando le definizioni più varia e talora fantasiose: puntura di spilli, scariche elettriche, formicolio o indolenzimento, sensazione di acqua che scorre, dolore, bruciore, sensazione di insetti striscianti o insetti sotto la pelle. La componente sensitiva ricorda la sintomatologia parestesico-urente delle neuropatie sensitivo-assonali periferiche che interessano le fibre nervose di piccolo-medio calibro.

Ma a differenza delle neuropatie sensitive periferiche, nella RLS esiste una stretta relazione tra la componente sensitiva e quella motoria, sia per quanto riguarda la distribuzione topografica, che per le caratteristiche di insorgenza/remissione (insorgono quando gli arti sono a riposo, si attenuano con il movimento, si accompagnano a PLM nel sonno e nella veglia rilassata).

Pazienti e Metodi

Per il nostro studio sono stati analizzati tutti i pazienti affetti da ESKD in trattamento emodialitico presso l'Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto del Policlinico Universitario S.Orsola Malpighi di Bologna diretta dal Prof. Stefoni.

Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico del Policlinico e la partecipazione allo studio non invasivo è stata autorizzata tramite la firma del consenso informato (Protocol SLEEP 09-01, approvato il 10 febbraio 2009).

Dei 126 pazienti, 8 non hanno dato il consenso, 18 non sono stati arruolati per mancanza dei criteri di inclusione e 100 sono risultati eligibili per lo studio.

Tutti i pazienti che avevano iniziato la terapia dialitica sostitutiva da almeno 3 settimane sono stati inclusi nello studio in maniera consecutiva.

I criteri di esclusione sono stati: inizio del trattamento emodialitico inferiore a 3 mesi dalla partenza dello studio, la presenza di neoplasie incluso il mieloma multiplo e le malattie linfoproliferative, la cachessia o la presenza di gravi infezioni.

Abbiamo condotto uno studio prospettico osservazionale su 100 pazienti prevalenti in emodialisi, sottoposti ad un'accurata valutazione neurologica per valutare la presenza della RLS nel momento dell'arruolamento e all'osservazione dei principali parametri clinici e laboratoristici durante un follow-up di 18 mesi.

Nel gruppo di pazienti candidati allo studio è stata effettuata da parte di un neurologo specializzato in Medicina del Sonno un'approfondita intervista con lo scopo di valutare la prevalenza in questi pazienti di Restless Legs Syndrome (RLS) e di ricercare attraverso la raccolta della loro anamnesi familiare la presenza di questa patologia nei parenti di primo grado. Per porre diagnosi clinica di RLS ci si è affidati ai 4 criteri diagnostici stabiliti dal Gruppo di Studio Internazionale sulla RLS [1]. Sono state investigate anche la relazione temporale tra la malattia renale e la comparsa dei disturbi del sonno, e il grado di severità di RLS come indicato dalla International RLS Rating Scale (IRLSS) [38]. La presenza di RLS nel corso della vita del paziente era definita come la positività ai quattro criteri diagnostici, mentre la diagnosi di RLS corrente (al momento della valutazione) si basava non solo sulla

positività ai quattro criteri diagnostici, ma anche su un valore di score IRLSS maggiore o uguale a 4 almeno due volte alla settimana. Per indagare la storia familiare dei pazienti esaminati è stato chiesto loro di riferire l'eventuale presenza di disturbi tipo RLS nei loro parenti di primo grado, ai quali, una volta identificati, veniva sottoposto, di persona o tramite intervista telefonica, il questionario diagnostico (considerato positivo se tutti e quattro i criteri diagnostici erano soddisfatti). Infine la RLS è stata classificata come intermittente (I-RLS) o continua (C-RLS) sulla base del decorso clinico riportato dalla comparsa della sintomatologia al momento della valutazione neurologica.

Per ogni paziente sono stati determinati: il sesso, l'età, la presenza di un precedente trapianto renale, l'età dialitica intesa come la durata del tempo espresso in mesi compreso tra l'inizio della dialisi e il giorno di inserimento nello studio, il numero e la durata (in ore) delle sedute dialitiche eseguite settimanalmente, la diuresi residua, la tecnica dialitica, le caratteristiche antropometriche (peso corporeo, altezza, BMI), i parametri emodinamici misurati all'inizio della seduta emodialitica (pressione arteriosa, frequenza cardiaca), l'efficienza dialitica espressa come Tasso di Riduzione dell'Urea (URR), e valore di Kt/V della singola seduta presa in esame.

Le cause di insufficienza renale cronica sono state determinate in base alla storia clinica dei pazienti, ad indagini radiologiche e/o istologiche (biopsia renale). Il 20% dei pazienti presentava una nefropatia glomerulare, il 28% una nefropatia vascolare/ipertensiva, il 19% una nefropatia diabetica, l'11% una nefropatia interstiziale, il 7% una malattia policistica e un 14% una forma non diagnosticata.

I 100 pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti ad uno screening ematochimico, eseguito entro 4 settimane dalla valutazione clinica, che comprendeva il dosaggio di: emoglobina (Hb), ematocrito (Hct), conta dei globuli bianchi, marcatori infiammatori (VES, PCR e fibrinogeno), parametri del metabolismo osseo (PTH, Calcio, fosforo), albumina, glicemia, protidemia, fosfatasi alcalina, ALT, AST, γ GT, colesterolo totale, col. HDL, col. LDL, trigliceridi, uricemia, fibrinogeno, assetto marziale (sideremia, ferritinemia, TIBC, UIBC).

Ciascun prelievo ematico è stato effettuato prima dell'inizio della seduta emodialitica infrasettimanale. Oltre al prelievo ematico basale per ogni paziente tali parametri sono stati rivalutati a distanza di sei, dodici e diciotto mesi.

Per ciascun paziente preso in esame è stato misurato anche l'indice di comorbidità utilizzando il Charlson score e l'ESRD comorbidity index [39], la presenza di cardiopatia ipertensiva riscontrata mediante ecocardiogramma transesofageo e la patologia cardiovascolare.

La patologia cardiovascolare è stata così valutata: presenza o assenza di cardiopatia ischemica, vasculopatia cerebrale o periferica.

La patologia cardiaca coronarica è stata diagnosticata dall'evidenza di almeno uno dei seguenti parametri:

precedenti anamnestici che documentino un infarto del miocardio;

una storia clinica significativa per angina pectoris, confermata da una positività al test sotto sforzo;

risultati significativamente positivi alla coronarografia (stenosi > 50% per uno dei tre maggiori vasi).

La patologia aterosclerotica cerebro-vascolare è stata definita dalla presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

un precedente ictus cerebri;

l'evidenza di una stenosi > 50% delle carotidi, riscontrata all'ecocolordoppler;

procedure di rivascolarizzazione carotidea.

La vasculopatia periferica è stata diagnosticata per la presenza di claudicatio intermittens, precedenti interventi chirurgici di rivascolarizzazione o di amputazione, la presenza di stenosi emodinamicamente significative all'ecocolordoppler o agli angiogrammi addominali iliaci e femorali.

Ciascun evento cardiovascolare è stato registrato mediante uno score da 0 a 4.

0 indicava nessun evento cardiovascolare;

1 indicava un evento cardiovascolare per paziente;

2 indicava 2 eventi cardiovascolari per paziente;

3 indicava 3 eventi cardiovascolari per paziente;

4 indicava 4 eventi cardiovascolari per paziente.

Inoltre ogni paziente è stato valutato durante un follow up di 18 mesi dall'ingresso nello studio in cui sono stati registrati l'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari, la mortalità e le cause di morte.

Analisi statistica

Tutti i dati sono stati analizzati con statistica descrittiva (media e deviazione standard o mediana e range interquartile per le variabili continue e frequenza per i dati di categoria) per l'intera popolazione e per i due sottogruppi di pazienti uno con e l'altro senza RLS. La rappresentazione con i Box-plot è stata utilizzata per descrivere l'età dialitica nei pazienti senza RLS ed in quelli con I-RLS o C-RLS.

I pazienti con RLS sono stati confrontati con quelli senza RLS usando il test del Chi Quadro, il test di Fisher o il test di Wilcoxon ed è stato considerato significativo un valore di P inferiore a 0.05.

Le curve di Kaplan-Meier per i pazienti con o senza RLS sono state costruite per tutte le cause di mortalità e confrontate mediante il log-rank test. Ogni fattore significativamente associato con la RLS nell'analisi univariata è stato poi incluso in due modelli di regressione logistica di Cox, considerando l'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari e la mortalità come variabili dipendenti. Le interazioni tra RLS e le variabili cliniche e laboratoristiche sono state inoltre testate con il test di Cochran-Mantel-Haenszel. Due modelli sono adatti per ogni outcome, uno include la RLS classificata come assente o presente e il secondo include la RLS classificata come assente, intermittente o continua.

Risultati

L'analisi dei risultati per quanto riguarda la prevalenza della RLS nei pazienti esaminati ha evidenziato che il 31% dei pazienti in dialisi ha la RLS. La forma persistente di RLS è presente nel 30% dei casi mentre il 70% dei pazienti mostra una RLS intermittente. Un paziente non aveva l'indicazione sul decorso della RLS perché di precoce insorgenza.

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con e senza RLS sono riportate in Tabella 1.

RLS e parametri laboratoristici

I parametri laboratoristici dei gruppi di pazienti sono riassunti nella tabella 1B.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata fra i pazienti in dialisi con o senza RLS, per ciò che riguarda i valori di emoglobina, della protidemia totale, dell'uricemia, della fosforemia, del i-PTH ed infine dell'assetto marziale.

I pazienti con RLS presentavano valori significativamente più elevati degli indici di flogosi in particolare della VES, del fibrinogeno e dei globuli bianchi e un ridotto livello di albumina, rispetto ai pazienti senza RLS. La VES e il Fibrinogeno sono risultati statisticamente associati alla RLS anche considerando la suddivisione in I-RLS e C-RLS (Tabella 5).

Per quanto riguarda l'outcome cardiovascolare abbiamo osservato che i pazienti che durante il follow up di 18 mesi hanno manifestato l'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari avevano valori di PCR e di Fibrinogeno statisticamente più elevati (rispettivamente: $p=0.008$ e $p=0.021$)(Tabella 2). Tuttavia l'effetto della PCR non può essere considerato un fattore indipendente di rischio per l'outcome cardiovascolare, in quanto nell'analisi multivariata, la sua associazione con l'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari non è risultata statisticamente significativa, (Tabella 3).

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti esaminati nell'intero campione e nei pazienti con o senza RLS

	Tutti pazienti (n=100)	RLS (n=31)	No RLS (n=69)	p-value
A – Caratteristiche Cliniche				
Età (anni)	65 ± 14.2	69.1 ± 10.6	63.1 ± 15.3	0.111
Sesso (% donne)	37%	51.6%	30.4%	0.042
BMI (kg/m ²)	24.7 ± 4.6	24.6 ± 5	24.7 ± 4.4	0.844
Charlson Comorbidity Index	5 ± 2.2	5.2 ± 2.5	4.9 ± 2.1	0.635
ESKD Comorbidity Index	2.9 ± 2.5	3.6 ± 2.9	2.5 ± 2.1	0.081
Diabete mellito (%)	29	29	29	0.996
Pregresso trapianto (%)	18%	12.9%	20.1%	0.374
Tecnica dialitica (diffusiva; mista) (%)	80; 20	77; 23	81; 19	0.665
Età dialitica (mesi)	61.8 ± 86	63.2 ± 80.5	61.2 ± 88.9	0.489
Sedute dialitiche settimanali (numero)	2.94 ± 0.5	3 ± 0.4	2.9 ± 0.5	0.504
Durata seduta dialitica (ore)	4 ± 0.21	4 ± 0.1	4 ± 0.2	0.663
URR (%)	64.7 ± 10.9	63.8 ± 11.5	65.1 ± 10.7	0.791
spKt/V	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.3	0.900
Diuresi residua (mL/24 h)	216.7 ± 369.5	145.2 ± 264.4	250.8 ± 407.8	0.411
Diuresi residua categorie (>500, 0-500, 0; mL/24 h) (%)	19, 9, 72	3, 23, 74	26, 3, 71	0.001
B – Caratteristiche Laboratoristiche				
Ematocrito (%)	32 ± 3.7	32.45 ± 3.3	31.8 ± 3.9	0.541
Emoglobina (g/dL)	10.2 ± 1.2	10.2 ± 1.1	10.2 ± 1.2	0.716
MCV (fL)	89.6 ± 8.6	89.5 ± 10.2	89.7 ± 7.8	0.845
Globuli bianchi (103/mm ³)	7.0 ± 2.6	6.7 ± 2.6	7.9 ± 2.5	0.026
Ferro (microg/dL)	43.7 ± 22.6	40.8 ± 21	44.9 ± 23.2	0.414
Saturazione del ferro (%)	19.4 ± 13.9	18.1 ± 9.7	20 ± 15.4	0.981
Ferritina (ng/mL)	172.4 ± 412.2	158.4 ± 325.3	177.9 ± 444.2	0.831
TIBC (µg/dL)	243.2 ± 59.5	229 ± 56.2	249.1 ± 60.2	0.151
Albumina (mg/dL)	3.8 ± 0.5	3.6 ± 0.4	3.8 ± 0.5	0.039
Proteine (mg/dL)	6.7 ± 0.8	6.7 ± 0.5	6.8 ± 1	0.325
Creatinina (mg/dL)	9.2 ± 2.5	9.1 ± 2.6	9.2 ± 2.5	0.824
Azotemia (mg/dL)	156.3 ± 43.8	161.1 ± 44.4	154.3 ± 43.7	0.919
Acido urico (mg/dL)	6.3 ± 1.3	6.3 ± 1.8	6.3 ± 1.1	0.869
PTH intatto (pg/mL)	311 ± 250	295.3 ± 254.6	316.9 ± 250.1	0.729
Colesterolo totale (mg/dL)	157.6 ± 42.2	155.2 ± 42.2	158.6 ± 42.5	0.641
HDL-colesterolo (mg/dL)	35.9 ± 10.4	36 ± 8.2	35.9 ± 11.3	0.629
LDL-colesterolo (mg/dL)	86.6 ± 48.9	80.8 ± 56.5	85.7 ± 45.8	0.654
Trigliceridi (mg/dL)	181.4 ± 89.6	187.6 ± 109.6	178.8 ± 80.6	0.985
Glucosio (mg/dL)	107.7 ± 45.5	111.1 ± 41.4	106.2 ± 47.4	0.383
Calcio (mg/dL)	8.7 ± 0.8	8.6 ± 0.7	8.8 ± 0.8	0.208
Potassio (mg/dL)	5.5 ± 0.8	5.5 ± 0.6	5.49 ± 0.88	0.987
Sodio (mmol/L)	139.7 ± 4.3	139.2 ± 4.2	139.9 ± 4.4	0.400
Fosforo (mmol/L)	5.2 ± 1.7	4.9 ± 1.5	5.3 ± 1.8	0.550
Fibrinogeno (mg/dL)	401.3 ± 86.2	384.3 ± 84.0	438.8 ± 80.1	0.004
PCR (mg/dL)	0.9 ± 1.0	0.8 ± 0.8	1.2 ± 1.2	0.190
VES (mm/h)	31.2 ± 21.6	25.7 ± 7.8	43.5 ± 24.5	0.001

Tabella 2. Marcatori infiammatori nei pazienti con o senza nuovi eventi cardiovascolari

	Nuovi eventi cardiovascolari		p-value
	SI (n=47)	NO (n=53)	
VES	35.8 ± 24.3	27.0 ± 18.0	0.11
Fibrinogeno	423.6 ± 75.5	381.6 ± 91	0.021
Globuli bianchi	7.1 ± 2.3	7.0 ± 2.9	0.696
PCR	1.0 ± 0.8	0.8 ± 1.1	0.008

Tabella 5. Marcatori infiammatori nei pazienti con o senza RLS, e con RLS a decorso intermittente (I-RLS) o continuo (C-RLS).

	no RLS (n=69)	RLS (n=31)	p value	no RLS (n=69)	I-RLS (n=21)	C-RLS (n=9)	p-value
VES	25.7 ± 7.8	43.5 ± 24.5	0.001	25.7 ± 7.8	38.8 ± 24.1	53.0 ± 23.5	0.001
Fibrinogeno	384.3 ± 84.0	438.8 ± 80.1	0.004	384.3 ± 84.0	438.8 ± 81.4	438.8 ± 82.5	0.012
Globuli bianchi	6.7 ± 2.6	7.9 ± 2.5	0.026	6.7 ± 2.6	7.8 ± 2.2	8.2 ± 3.3	0.077
PCR	0.8 ± 0.8	1.2 ± 1.2	0.190	0.8 ± 0.8	1.4 ± 1.2	0.5 ± 0.4	0.199

RLS e outcome

Nel campione analizzato il 47% dei pazienti presenta nuovi eventi CV nel corso del follow-up di 18 mesi di osservazione dopo la valutazione neurologica e la mortalità a 18 mesi è del 20%.

La percentuale di nuovi eventi CV nei pazienti con RLS è stata pari a 64.5% mentre i pazienti senza RLS hanno presentato una percentuale di nuovi eventi CV pari a 39.1% (Chi-Square=5.53, p=0.019; Figura 1A).

Confrontando i pazienti con RLS intermittente e quelli con RLS continua, abbiamo riscontrato un incremento dell'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari nei pazienti con una RLS più grave caratterizzata da sintomi persistenti (57.1 in I-RLS e 88,9% in C-RLS; Figura 1B).

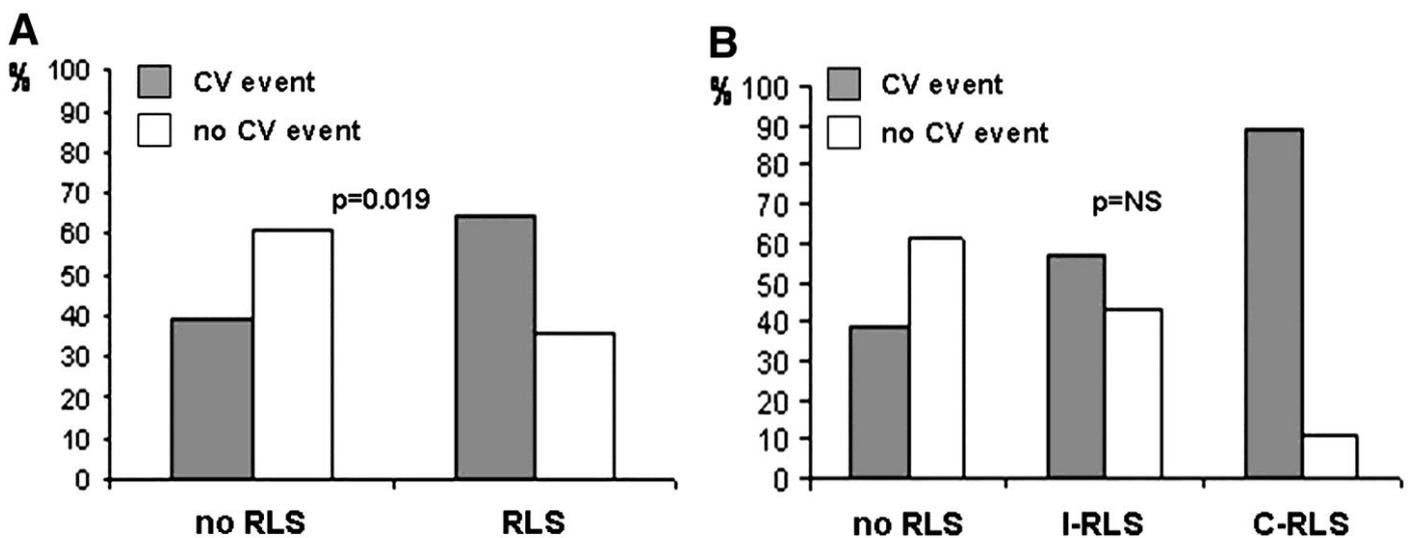


Figura 1. Prevalenza di nuovi eventi cardiovascolari in base alla presenza di RLS (A), e alla presenza di RLS con decorso intermittente (I-RLS) confrontata con quella continua (C-RLS) (B).

L'associazione tra RLS e nuovi eventi cardiovascolari si conferma anche nell'analisi multivariata (Tabella 3). In particolare i pazienti con C-RLS hanno un rischio maggiore (più del doppio) di incorrere in nuovi eventi CV rispetto ai pazienti senza RLS (OR=2.36, 95% CI=0.838-6.71), mentre i pazienti con I-RLS hanno un aumento dell'80% del rischio di nuovi eventi CV rispetto ai pazienti senza RLS (OR=1.83, 95% CI=0.77-4.36), pur non raggiungendo la soglia della significatività statistica.

Tabella 3. Risultati della regressione logistica multivariata per i nuovi eventi cardiovascolari.

	OR (95% CI)	p-value
Modello 1		
Età	1.04 (1.01 - 1.07)	0.014
Sesso maschile	1.15 (0.57 - 2.30)	0.705
Charlson Comorbidity Index	1.08 (0.90 - 1.30)	0.418
Proteinemia	0.70 (0.30 - 1.65)	0.417
Diuresi residua (> 0 vs. 0)	0.66 (0.28 - 1.58)	0.349
PCR	1.16 (0.75 - 1.80)	0.504
Albuminemia	1.20 (0.37 - 3.91)	0.768
Età dialitica	1.00 (0.99 - 1.01)	0.451
Durata seduta dialitica (ore)	1.21 (0.05 - 30.34)	0.908
RLS vs. No RLS	2.01 (0.98 - 4.12)	0.056
Modello 2		
Età	1.04 (1.00 - 1.07)	0.025
Sesso maschile	1.13 (0.56 - 2.28)	0.732
Charlson Comorbidity Index	1.09 (0.90 - 1.31)	0.386
Proteinemia	0.65 (0.26 - 1.64)	0.363
Diuresi residua (> 0 vs. 0)	0.66 (0.27 - 1.58)	0.349
PCR	1.19 (0.76 - 1.86)	0.457
Albuminemia	1.22 (0.37 - 4.01)	0.743
Età dialitica	1.00 (0.99 - 1.01)	0.405
Durata seduta dialitica (ore)	1.10 (0.04 - 27.99)	0.956
I-RLS vs. No RLS	1.83 (0.77 - 4.36)	0.173
C-RLS vs. No RLS	2.36 (0.83 - 6.71)	0.108

Un'altra importante osservazione nel nostro studio è stato il riscontro di una correlazione statisticamente significativa tra la presenza di RLS e la mortalità a 18 mesi. L'analisi della sopravvivenza eseguita mediante le curve di Kaplan-Meier mostra infatti una percentuale di sopravvivenza maggiore nei pazienti senza RLS rispetto ai pazienti con RLS (Log-Rank test $p=0.057$).

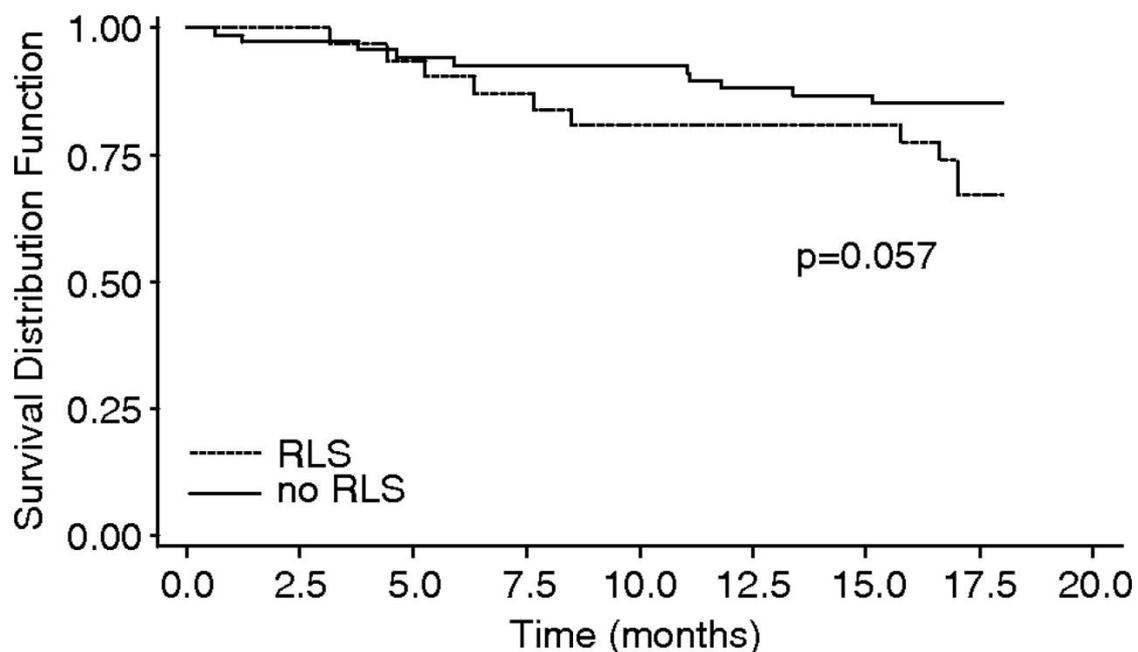


Figura 2. Curve di Kaplan Meier sulla mortalità generale a 18 mesi per i pazienti con e senza RLS.

La mortalità nei pazienti con RLS è stata pari al 32.3%, rispetto ai pazienti senza RLS che hanno registrato una mortalità pari al 14.5% (Chi-Square=4.21, $p=0.04$; Figura 3A).

La mortalità nei pazienti con C-RLS persistente (55.6%) è risultata superiore rispetto a quella dei pazienti con I-RLS (23.8%; Chi Square=8.54, $p=0.014$; Figura 3B).

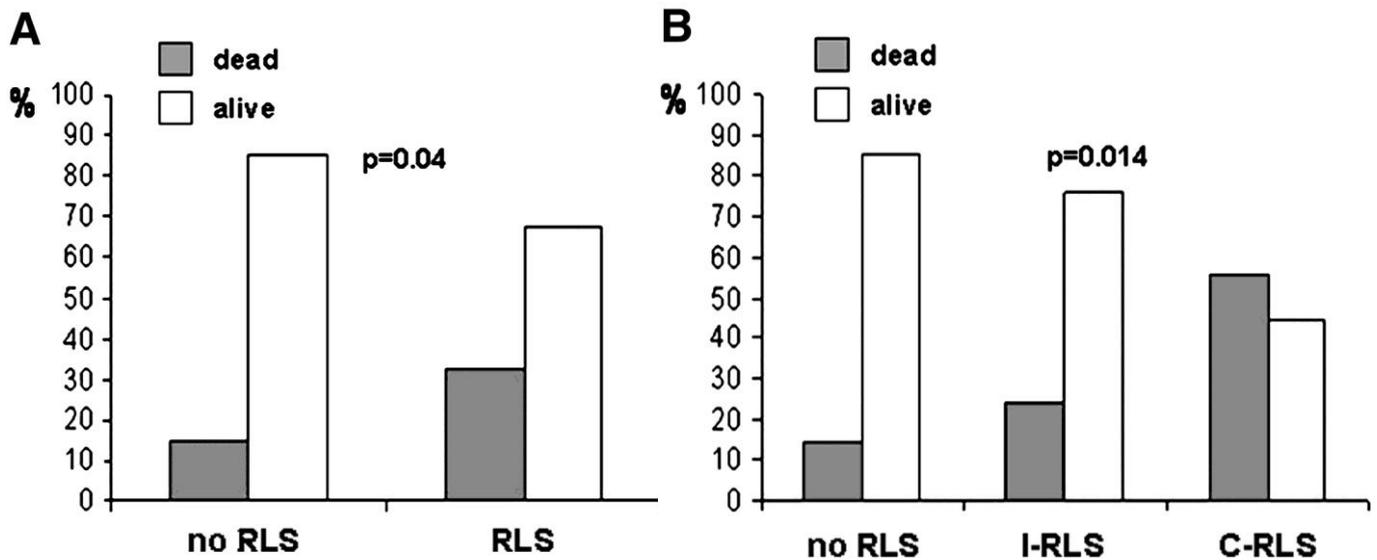


Figura3. Mortalità generale nei pazienti con o senza RLS (A), e suddivisa a secondo del decorso intermittente (I-RLS) o continuo (C-RLS)(B).

L'associazione tra RLS e mortalità è stata confermata mediante un'analisi multivariata considerando anche l'effetto di altri fattori clinici o demografici e i pazienti con RLS hanno un rischio di mortalità significativamente maggiore con un Odd Ratio pari a 3.28 (95% CI=1.08-9.93) rispetto ai pazienti senza RLS. Tale rischio raddoppia se si considerano solo i pazienti con C-RLS (OR=6.29, 95% CI=1.74-22.79) (Tabella 4).

Tabella 4. Risultati dell'analisi multivariata di Cox per la mortalità generale.

	HR (95% CI)	p-value
Modello 3		
Età	1.03 (0.99 - 1.08)	0.185
Sesso maschile	1.79 (0.55 - 5.87)	0.337
BMI	0.80 (0.66 - 0.97)	0.024
Charlson Comorbidity Index	1.33 (1.11 - 1.61)	0.003
Albumina	0.40 (0.11 - 1.43)	0.157
Diuresi residua (>0 vs. 0)	0.53 (0.06 - 4.78)	0.574
RLS vs. No RLS	3.28 (1.08 - 9.93)	0.035
Modello 4		
Età	1.02 (0.98 - 1.07)	0.349
Sesso maschile	1.45 (0.43 - 4.82)	0.549
BMI	0.8 (0.66 - 0.97)	0.025
Charlson Comorbidity Index	1.35 (1.13 - 1.63)	0.001
Albumina	0.29 (0.07 - 1.15)	0.078
Diuresi residua (>0 vs. 0)	0.55 (0.06 - 5.03)	0.598
I-RLS vs. No RLS	1.87 (0.47 - 7.40)	0.375
C-RLS vs. No RLS	6.29 (1.74 - 22.79)	0.005

RLS e caratteristiche dei pazienti in dialisi

Nella Tabella 1 sono descritte le associazioni tra la RLS ed alcuni dei principali parametri della popolazione dialitica esaminata.

L'età, gli indici di comorbidità Charlson score, e ESKD non sono risultati associati alla RLS.

Nell'analisi multivariata si è osservato un incremento del 7% del rischio di insorgenza di nuovi eventi CV al crescere di un anno di età dei pazienti (OR=1.07, CI=1.02-1.13; p=0.025; Tabella 3) e un incremento del rischio di mortalità del 33% al crescere del Charlson score (OR=1.33, CI=1.11-1.61; p=0.003; Tabella 4).

Per quanto riguarda i parametri di laboratorio non è stata riscontrata nessuna correlazione tra la RLS e la sideremia, la ferritinemia, la transferrina, i livelli di emoglobina o la fosforemia.

Così come il Kt/V non è risultato correlato alla RLS, nemmeno la percentuale di URR, la tecnica dialitica, l'età dialitica e i parametri intradialitica sono risultati correlati alla sindrome, mentre la diuresi residua suddivisa nelle categorie >500 mL, compresa tra 0 e 500 mL ed assente, è risultata significativamente correlata con la RLS. La prevalenza della RLS aumenta nei pazienti con ridotta diuresi residua.

Come illustrato nella figura 4, non si è osservata nessuna relazione tra RLS in generale ed età dialitica, mentre quando abbiamo confrontato i sottogruppi dei pazienti, abbiamo riscontrato che i pazienti con C-RLS hanno un'età dialitica inferiore e mostrano una mortalità significativamente maggiore così come una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti con I-RLS o ai pazienti non affetti dalla sindrome (rispettivamente 14 (1-24), 46 (22-110) e 21 (10-75); p=0.022).

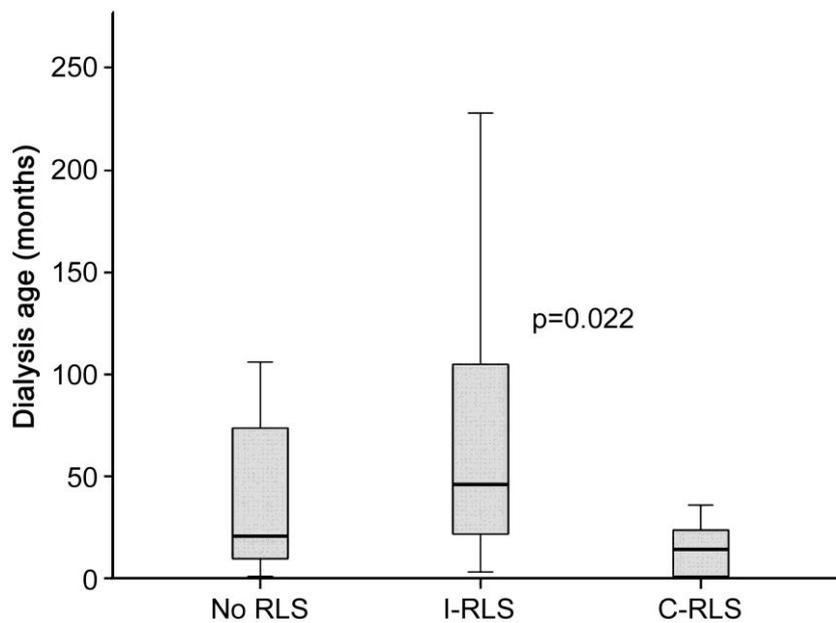


Figura 4. Età dialitica dei pazienti senza RLS, con RLS a decorso intermittente (I-RLS) e con decorso continuo (C-RLS).

Infine nell'analisi multivariata è emersa una relazione statisticamente significativa tra il BMI e la mortalità in particolare si è osservato che al crescere del BMI si riduce il rischio di mortalità di circa il 21% (OR=0.799, CI=0.657–0.971; p=0.024).

Discussione

La RLS è un fenomeno comune a molte patologie e molto più diffusa di quanto non si pensi nella popolazione in dialisi raggiungendo, nella nostra casistica di pazienti in emodialisi, una prevalenza del 31% in linea con le stime riportate in letteratura [3-7,11,12,14]. L'etiologia rimane sconosciuta, ma un aspetto che colpisce è l'eterogeneità dei quadri patologici a cui la RLS è associata. Le forme idiopatiche sono soltanto una minoranza nella prevalenza complessiva, ad esse si aggiungono forme secondarie legate a patologie del sistema nervoso centrale e periferico come mielopatie, Morbo di Parkinson, neuropatie periferiche [40], ma anche altre forme legate a patologie sistemiche molte delle quali ad impronta cardiovascolare rilevante come patologie venose croniche, ipertensione polmonare e insufficienza cardiaca [41-42]. Tra questi quadri è potenzialmente ascrivibile anche il paziente con IRC in terapia conservativa [43] o in trattamento dialitico [44]. In talune patologie vascolari, la prevalenza della RLS può superare quella riscontrata nel paziente in dialisi [42], anche se il confronto tra i diversi studi spesso si rende difficoltoso a causa delle diverse metodiche di rilevamento utilizzate (questionario/intervista) per diagnosticare la RLS [7]. Questo rende ragione della discordanza tra i dati epidemiologici e quelli relativi alla prevalenza che può variare ampiamente a seconda degli studi.

L'associazione tra IRC e comorbidità cardiovascolari è largamente documentata in letteratura [45-48]. Nella nostra popolazione in dialisi, l'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari, rilevati durante 18 mesi di osservazione, è risultata circa del 65% nei pazienti affetti da RLS e del 40% circa nei pazienti senza RLS, evidenziando un rischio aggiustato aumentato di circa 3 volte di nuovi eventi cardiovascolari a breve distanza nei dializzati con RLS rispetto ai pazienti dializzati senza RLS, anche se non statisticamente significativo. La probabilità di sviluppare un nuovo evento cardiovascolare cresce ulteriormente se consideriamo quelle forme di RLS più severe con decorso continuo nel tempo; in tale forme (C-RLS) si raggiunge un rischio statisticamente significativo maggiore del doppio rispetto a quello della popolazione in dialisi non affetta da RLS.

Queste evidenze provenienti dalla letteratura e dalla osservazione della nostra casistica sottolineano una forte correlazione tra specifici fenotipi (decorso continuo o intermittente) di RLS con disfunzioni del sistema cardiocircolatorio paragonabile alla correlazione tra la frequenza dei sintomi della RLS e CVD nella popolazione generale [18-21]. Esistono ben note relazioni tra RLS, PLMs, transitorio aumento della frequenza cardiaca [49-51] e della pressione arteriosa [52,53] probabilmente mediate da un'iperattività del sistema nervoso simpatico. Basandosi su questi presupposti e sull'effetto negativo dell'ipertensione arteriosa notturna sul sistema cardiovascolare, recentemente, alcuni autori hanno ipotizzato che l'ipertensione notturna possa contribuire ad aumentare il rischio cardiovascolare nei pazienti in dialisi affetti da RLS [54]. La RLS può direttamente indurre ipertensione notturna mediante PLMs con conseguente sviluppo di ipertensione diurna. Dalle nostre conoscenze la presenza di un pattern ipertensivo non-dipping è stato dimostrato in un singolo studio su bambini affetti da PLMs [55], mentre nei pazienti affetti da ipertensione diurna è stata riportata un'associazione con l'elevata prevalenza di PLMs [56,57], suggerendo un potenziale ruolo dell'ipertensione stessa nello sviluppo di RLS/PLMs. Data la mancanza di un'associazione tra la RLS e l'ipertensione in alcuni studi [20-21], sono stati ipotizzati altri meccanismi per spiegare il legame tra RLS e CVD come ad esempio l'aumento della formazione e la rottura di placche aterosclerotiche o altre comorbidità [23].

Nei pazienti uremici con ridotti livelli di tirosina (aminoacido precursore della dopamina) [58] è possibile che la riduzione complessiva dell'attività dopaminergica possa essere alla base della patogenesi sia della RLS che dell'ipertensione arteriosa attraverso diversi livelli del sistema nervoso e renale [59].

Altri autori hanno ipotizzato che la RLS possa essere la conseguenza delle variazioni di fluidodinamica nella circolazione vascolare che intervengono durante la notte a carico delle gambe [60]. E' pertanto possibile che condizioni che determinino una accelerazione/alterazione del flusso vascolare periferico abbiano un ruolo importante nella genesi di alcune forme di RLS e che queste ultime siano una causa capace di

indurre alterazioni a carico di importanti sistemi biochimici cerebrali o dei sistemi di neurotrasmettitori e/o del sistema nervoso periferico. Questi dati sono confermati dal miglioramento dei sintomi della RLS dopo il trattamento chirurgico di disordini cronici venosi [61].

Un dato rilevante del nostro studio è rappresentato dal fatto che nella popolazione studiata il $spKt/V$ non rappresenta un fattore associato alla RLS, né al rischio di nuovi eventi cardiovascolari, né ad una aumentata mortalità. Tale dato probabilmente riflette la buona depurazione media ottenuta oggi dalle tecniche e tecnologie usate in dialisi e quindi da un range di Kt/V molto limitato (mediana di 1.28, range di 0.34-2.33). Questo risultato minimizza il potenziale ruolo della inadeguata depurazione e delle medie molecole nella patogenesi della RLS. Anche la mancanza di correlazione con altri parametri contribuisce ad indebolire questa ipotesi dell'inefficienza dialitica. L'età, la tecnica dialitica, la durata della seduta dialitica e l'URR non presentano nessuna correlazione con la RLS; l'unico parametro che presenta una significativa correlazione all'univariata è la ridotta prevalenza della RLS nei pazienti con diuresi residua mantenuta.

La RLS non risulta correlata con l'età dialitica, ma se prendiamo in considerazione i pazienti con C-RLS, questo parametro assume una significatività statistica, come illustrato nella figura 4, i pazienti con una RLS più severa e continua (C-RLS), caratterizzati da un'alta mortalità e un'alta incidenza di nuovi eventi cardiovascolari, hanno un'età dialitica inferiore e un valore mediano più basso rispetto a quelli con I-RLS o senza RLS (rispettivamente 14 (1-24), 46 (22-10) e 21 (10-75); $p=0.022$).

Questi risultati suggeriscono alcune idee audaci come l'esistenza di una "specifica" sottopopolazione di pazienti con una bassa età dialitica che è predisposta a sviluppare forme di RLS più severe e persistenti, con un'alta incidenza di eventi cardiovascolari e un'aumentata mortalità. Tuttavia è possibile che questi pazienti muoiano prima nel corso del tempo e che sopravviva in dialisi la popolazione meno incline a sviluppare la RLS.

Da un punto di vista molecolare, l'infiammazione gioca un ruolo significativo e il paziente in dialisi frequentemente presenta uno stato infiammatorio cronico. L'infiammazione nel contesto della sindrome da malnutrizione infiammazione ed aterosclerosi (MIA) [62,63] è stata inizialmente correlata con l'effettiva dose dialitica e con l'efficacia depurativa e questo può rappresentare l'elemento trigger per lo sviluppo di RLS e non semplicemente solo il valore di $spKt/V$. Sotto questo punto di vista, l'associazione tra bassi livelli di albumina e la RLS è interessante perché l'ipoalbuminemia potrebbe riflettere uno stato di malnutrizione.

In questo studio si documenta come la presenza di RLS e di nuovi eventi cardiovascolari siano associati ad un incremento di indici infiammatori quali la VES, il Fibrinogeno e con la PCR. Tale aspetto, anche se segnalato in modo specifico per la prima volta in questo lavoro, trova riscontri in letteratura, in quanto altri autori hanno ravvisato correlazioni tra RLS e patologie con un coinvolgimento flogistico sistemico quali le malattie reumatiche con sintomatologia prevalentemente muscolo-scheletrica [64]. È ipotizzabile l'attivazione di processi flogistici possa avere un effetto sinergico alle alterazioni su base emodinamica e contribuisca a modificare il flusso microcircolatorio periferico, favorendo l'iperafflusso ematico quale evento trigger di alcune forme di RLS secondaria.

Anche se nel nostro studio non abbiamo trovato un'associazione statisticamente significativa tra PCR e l'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari nell'analisi multivariata, è noto che l'infiammazione presenta correlazioni cliniche ampiamente dimostrate con molecole che possono essere considerate fattori di rischio indipendenti di danno cardiovascolare [65,66] e che sono legate ad un aumentato rischio di mortalità [67,68].

Altri parametri in qualche modo legati con lo stato infiammatorio hanno presentato una associazione significativa con la mortalità come per esempio il BMI che riveste un ruolo di tipo protettivo e il Charlson Score che assume un ruolo negativo.

Nella popolazione dialitica studiata i pazienti affetti da RLS hanno evidenziato non solo un' aumentato rischio cardiovascolare, ma anche un' aumentata mortalità. Tale riscontro è stato precedentemente documentato in due studi sui pazienti con ESKD sottoposti a trattamento emodialitico [4,9].

La mortalità è risultata del 32.3% nei pazienti con RLS e del 14.5% in quelli senza RLS con un ulteriore aumento al 55.6% nei pazienti con C-RLS, aparagonabile a quello che avviene per il rischio di nuovi eventi cardiovascolari.

Un dato interessante è che nei pazienti con forme continue di C-RLS, la PCR risulta significativamente più bassa rispetto ai pazienti con forme intermittenti I-RLS o senza RLS. Questa popolazione è inoltre caratterizzata da una minore età dialitica rispetto agli altri sottogruppi. Questi rilievi risultano difficili da interpretare, ma suggeriscono che i sintomi della RLS possono essere raggruppati in condizioni cliniche o disordini simili derivanti da differenti meccanismi patologici.

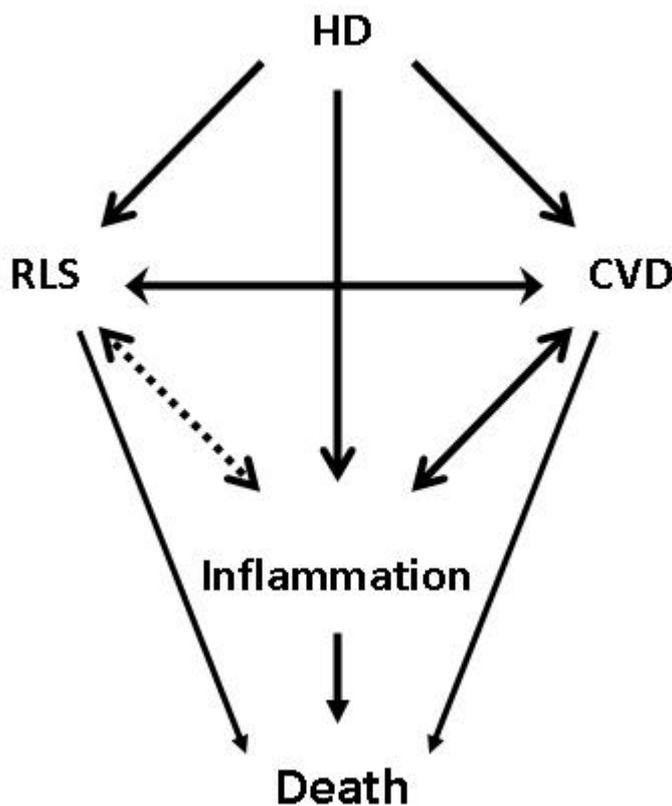


Figura 5. Rappresentazione delle connessioni tra emodialisi (HD), RLS, malattia cardiovascolare, infiammazione e mortalità.

Conclusioni

In conclusione questo studio conferma l'esistenza di una elevata prevalenza della RLS nella popolazione in emodialisi, enfatizzando la necessità di definire il diverso fenotipo della sindrome in base al decorso clinico, il grado di intensità e la tipologia di presentazione clinica, individuando forme con andamento intermittente I-RLS e forme più gravi con andamento continuo C-RLS.

Inoltre evidenzia l'associazione tra la severità della RLS (forma con decorso continuo) sia con il rischio di sviluppare nuovi eventi cardiovascolari a breve distanza, sia con una maggiore mortalità a 18 mesi di follow-up.

Infine nel nostro studio la RLS risulta associata con alcuni parametri correlati all'aterosclerosi e all'infiammazione evidenziando un potenziale effetto delle alterazioni del microcircolo nella patogenesi della RLS nei pazienti affetti da ESKD sottoposti a trattamento emodialitico, tali alterazioni rappresentano un epifenomeno comune a differenti processi patologici.

Bibliografia

1. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institute of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special consideration and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institute of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101-19.
2. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
3. Roger S, Harris D, Stewart J. Possible relation between restless legs syndrome and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet* 1991; 337: 1551.
4. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 372-78.
5. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand G, Oertel W, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 324-28.
6. Huiqui Q, Shan L, Mingcai Q. Restless legs syndrome in uremic patients is related to the frequency of hemodialysis sessions. *Nephron* 2000; 86: 540.
7. 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* 2002; 40: 302-06.
8. 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* 2003; 41: 833-39.
9. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE et al. Restless legs syndrome among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 2003; 43: 900-9.

10. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, Barofti S, Rempfort A and Novak M. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 571-77.
11. 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: c155-60.
12. Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M and Gigli GL. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 184-90.
13. Perl J, Unruh ML and Chan CT. Sleep disorders in end-stage renal disease: markers of inadequate dialysis? *Kidney International* 2006; 70:1687-93.
14. Kim JM, Kwon HM, Lim CS, Kim YS, Lee SJ, Nam H. Restless legs syndrome in patients on hemodialysis: symptom severity and risk factors. *J Clin Neurol* 2008; 4: 153-57.
15. 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* 2009; 20: 378-85.
16. 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: 1072-76.
17. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C et al. Restless legs syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 388-96.
18. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001;16:1159-63.
19. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53:547-54.

20. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med* 2006;7:545-52.
21. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb D. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008; 70: 35-42.
22. Schlesinger I, Erikh I, Avizohar O, Sprecher E, Yarnitsky D. Cardiovascular risk factors in restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2009;24(11):1587-92
23. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movement in sleep to hypertension, heart disease and stroke. *Sleep* 2009; 32(5): 589-97.
24. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5):S112-19.
25. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New Eng J Med* 2004; 351: 1296-305.
26. Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* 2001; 19: 143-51.
27. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
28. Chiu YL, Chuang YF, Fang KC, Liu SK, Chen HY et al. Higher systemic inflammation is associated with poorer sleep quality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 247-51.
29. Simpson N, Dinges DF. Sleep and inflammation. *Nutr Rev.* 2007 Dec;65(12 Pt2):S244-52.
30. MerlinoG, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci.* 2007;28: S37-S46.

31. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel W, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a populations of 300 patients. *Sleep* 2000;23(5):597-602.
32. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord.* 1995;10:634-42.
33. Winkelmann J. Genetics of restless legs syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008;8(3):211-216.
34. Pichler I, Hicks AA, et al. Restless legs syndrome: an update on genetics and future perspectives. *Clin Genet.* 2008;73(4):297-305.
35. Winkelmann J, Schornair B, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet.* 2007;39(8):1000-1006.
36. Paulus W, Dowling P, et al. Update of the pathophysiology of the restless-legs-syndrome. *Mov Disord.* 2007;22(18):S431-439.
37. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2007;22(18):S440-448.
38. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C; International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003;4:121-32.
39. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
40. Rijsman RM, de Weerd AW. Secondary periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Sleep Med Rev.* 1999;3(2):147-58.
41. Minai OA, Malik N, Foldvary N, Bair N, Golish JA. Prevalence and characteristics of restless legs syndrome in patients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(3):335-40.

42. McDonagh B, King T, Guptan RC. Restless legs syndrome in patients with chronic venous disorders: an untold story. *Phlebology*. 2007;22(4):156-63.
43. Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev*. 2003;7(2):131-43.
44. Merlino G, Lorenzuti S, Gigli GL, Romano G, Montanaro D, Moro A, Valente M. A case-control study on restless legs syndrome in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Mov Disord*. 2010;25(8):1019-1025.
45. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1606–1615.
46. Shastri S, Sarnak MJ. Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(2):399-417.
47. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2644-2648.
48. Van der Zee S, Baber U, Elmariah S, Winstion J, Fuster V. Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(9):580-9.
49. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 1999;52:786-91.
50. Ferri R, Zucconi M, Rundo F, Spruyt K, Manconi M, Ferini-Strambi L. Heart rate and spectral EEG changes accompanying periodic and non-periodic leg movements during sleep. *Clin Neurophysiol* 2007;118:438-48.
51. Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. *Sleep* 2007;30:755-66.
52. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2007;68(15):1213-8.

53. Siddiqui F, Strus J, Ming X, Lee IA, Chokroverty S, Walters AS. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1923-30.
54. Portaluppi F, Cortelli P, Buonaura GC, Smolensky MH, Fabbian F. Do restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movements of sleep (PLMS) play a role in nocturnal hypertension and increased cardiovascular risk of renally impaired patients? *Chronobiol Int.* 2009;26(6):1206-21.
55. Wing YK, Zhang J, Ho CK, Au CT, Li AM. Periodic limb movement during sleep is associated with nocturnal hypertension in children. *Sleep.* 2010;33:759-65.
56. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1997;51:103-7.
57. Billars L, Hicks A, Bliwise D, et al. Hypertension risk and PLMS in restless legs syndrome. *Sleep* 2007;30:A297-8
58. Fürst P. Amino acid metabolism in uremia. *J Am Coll Nutr* 1989;8:310-23.
59. Hussain T, Lokhandwala MF. Renal dopamine receptors and hypertension. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228:134-42.
60. Sugita Y. Is restless legs syndrome an entirely neurological disorder? *Eur J Gen Pract.* 2008;14(1):45-6.
61. Hayes CA, Kingsley JR, Hamby KR, Carlow J. The effect of endovenous laser ablation on restless legs syndrome. *Phlebology.* 2008;23:112-7.
62. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 11:28-31
63. Yao Q, Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urol Nefrol.* 2004;56(3):237-48.
64. Moldofsky H. Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(1):59-63.

65. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216–1233.
66. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke HD, Tribouilloy C, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77(6):550-6.
67. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V et al. C-Reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:469–476.
68. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC et al. Inflammation, malnutrition and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1):S28-S36.