A krónikus veseelégtelenség pszichoszociális szempontjai – A nyugtalan láb szindróma és az alvás alatti periodikus lábmozgászavar

Doktori tézisek

Dr. Lindner Anett Virág

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola

Témavezető:	Dr. Molnár Miklós Zsolt, egyetemi tanársegéd, Ph.D.
Hivatalos bírálók:	Dr. Köves Péter, főorvos, C.Sc.
	Dr. Fekete Andrea, posztdoktor, Ph.D.
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Bitter István, egyetemi tanár, Ph.D.
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Magyar Tünde, osztályvezető főorvos, Ph.D.
	Dr. Hidasi Zoltán, egyetemi tanársegéd, Ph.D.

2011
Budapest

BEVEZETÉS

A fejlett országokban az orvostudomány mind nagyobb kihívás elé néz: a különböző krónikus betegségek egyre gyakoribb előfordulása, valamint a társadalom folyamatos elöregedése jelentősen növeli a fejlett országok egészségügyi ellátással kapcsolatos terheit. Az alvászavarok is a krónikus betegségek közé sorolhatók, mivel napjainkban nyilvánvalóvá váltak hosszútávú élettani, és pszichoszociális következményeik. Az utóbbi 20 évben egyre több közlemény foglalkozott a krónikus vesebetegségben szenvedő, illetve végstádiumú veseelégtelenség miatt dialízissel kezelt betegek körében előforduló alvászavarokkal. Ezen betegek döntő többségénél hosszabb-rövidebb ideig kimutatható valamely alvászavar, melyek a meglévő szomatikus és pszichés társbetegségekhez hozzáadódva illetve azokat súlyosbítva, tovább rontják a betegek állapotát.

A nyugtalan láb szindróma (Restless Legs Syndrome, RLS) és az alvás alatti periodikus lábmozgászavar (Periodic Limb Movements in Sleep, PLMS) az alvászavarok közé tartozó kórképek, melyek együtt járhatnak szenzoros, illetve motoros szimptómákkal. A nyugtalan láb szindróma vezető tünete a kellemetlen érzés a lábban, amely mozgáskésztetéshez vezet. Ezek az érzések nyugalomban jelentkeznek, és a végtag mozgatására enyhülnek vagy megszűnnek. A tünetek súlyossága cirkadián ingadozást mutat: este illetve éjszaka jelennek meg vagy súlyosbodnak.

A nyugtalan láb szindróma meglehetősen gyakori kórkép: nagy epidemiológiai vizsgálatok szerint 5-10%-ban fordul elő a lakosság körében. Ennek ellenére az orvosok körében kevéssé ismert, csak töredékét diagnosztizálják és kezelik. Ugyanakkor következményei nem elhanyagolhatók: a betegek túlnyomó többsége inszomniában szenved, és ennek következtében romlik nappali teljesítményük, életminőségük. Bár az RLS az alvászavarok közé tartozik, nemcsak az alvás minőségét befolyásolja. A betegek átélik a kellemetlen szenzoros tüneteiket, így valószínűleg az alvászavartól független tényezők is közrejátszanak abban, hogy az RLS betegek között gyakrabban fordulnak elő depresszív és szorongásos tünetek, rosszabb életminőség. Az utóbbi időben vált nyilvánvalóvá az is, hogy az RLS-nek nemcsak pszichoszociális következményei vannak, hanem a népügyegészségügyi szempontból vezető helyen álló kardiovaszkuláris betegségekkel is kapcsolatot mutat.

A szekunder RLS leggyakrabban krónikus veseelégtelenség talaján alakul ki. Dializált betegpopulációban az RLS jelenlétét összefüggésbe hozták az inszomniával, a rosszabb életminőséggel, a depresszív és szorongásos tünetekkel. Az RLS betegeknek romlik az együttműködési készsége, kevesebb időt töltenek a dialízis kezelésen. Valószínűleg ezzel is összefügghet a dializált RLS betegek körében előforduló magasabb halálozás, és valószínűleg az is szerepet játszik, hogy az átlagpopulációhoz hasonlóan az RLS összefüggést mutat a kardiovaszkuláris kockázat növekedésével. Transzplantáltak között azonban kevés információnk van az RLS előfordulásáról, a betegség következményei kevéssé ismertek.

Az RLS-hez szorosan kapcsolódó kórkép az alvás alatti periodikus lábmozgászavar, amely az előbbivel ellentétben csak alvás alatt jelenik meg, így gyakran a beteg nincs is tudatában az éjszakai lábmozgásoknak. Bár a poliszomnográfia általában kimutatja az alvás töredezettségének objektív jeleit, ez nem mindig függ össze az alvásminőség romlásának szubjektív érzékelésével, valamint a nappali álmossággal. Máig tisztázatlan, hogy a PLMS csupán melléklelet, vagy klinikai következményekkel jár, azonban egyre több vizsgálat számol be arról, hogy a PLMS kardiovaszkuláris hatásai révén klinikai jelentőséggel bírhat.

Az alvászavarok gyakoriak a vesebetegek körében, ugyanakkor nagyon keveset tudunk a vesetranszplantáltak alvászavarairól. Több átlagpopulációs adat szól amellett, hogy az alvás zavara kapcsolatot mutat a kardiovaszkuláris betegségekkel és halálozással. Mivel a transzplantáltak körében vezető halálokként a szívérrendszeri betegségek szerepelnek, nagy jelentőséggel bírhat az alvászavarok és a kardiovaszkuláris rizikótényezők, illetve a halálozás összefüggéseinek feltárása.

Értekezésemben három vizsgálat eredményeit mutatom be, melyek kivitelezésében részt vettem a Pszichonefrológia Munkacsoport tagjaként. A vizsgálatokat transzplantált és várólistás dializált betegek körében végeztük, melynek során a nyugtalan láb szindróma kapcsolatát vizsgáltuk olyan fontos klinikai végpontokkal, mint az életminőség és a halálozás, továbbá elemeztem a PLMS előfordulását és annak kapcsolatát a szív- és agyérrendszeri kockázattal.

CÉLKITŰZÉSEK

1. A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA ÉS AZ ÉLETMINŐSÉG KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

Az irodalmi adatok szerint a nyugtalan láb szindróma jelenléte rosszabb életminőséggel jár együtt. Nem ismert azonban, hogy vesetranszplantált betegek körében milyen összefüggés áll fenn az életminőség egyes aspektusai és az RLS között. Vizsgálatom első részében a Health Survey Kidney Disease Quality-of-Life (KDQoL) skálával mért életminőség és az RLS közötti kapcsolatot elemeztem, valamint arra a kérdésre kerestem a választ, hogy az inszomniás panaszok súlyossága miként befolyásolja az RLS és életminőség kapcsolatát. A következő hipotéziseket állítottam fel:

- A nyugtalan láb szindrómás betegek lényegesen rosszabb életminőségről számolnak be a legtöbb KDQoL életminőséggel foglalkozó tartományban, mint az RLS tüneteit nem mutató résztvevők.
- Az RLS és a rosszabb életminőség közötti kapcsolat nem magyarázható teljes mértékben az inszomnia tüneteivel.

2. A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA ÉS MORTALITÁS KAPCSOLATÁNAK PROSPEKTÍV VIZSGÁLATA

Több vizsgálat beszámol arról, hogy az RLS és a PLMS jelenléte a mortalitás előrejelzője dializált vesebeteg populációban. Feltételezik, hogy ennek hátterében kardiovaszkuláris tényezők is szerepet játszhatnak. A vesetranszplantáltak (Tx) várható élettartama az átlagpopulációhoz mérten kevesebb főként kardiovaszkuláris okoknak köszönhetően. Az RLS és a mortalitás kapcsolatát prospektív tanulmányban vizsgáltam figyelembe véve a halálozást potenciálisan befolyásoló egyéb tényezőket.

A hipotézis a következő volt:

- Az RLS jelenléte a vesetranszplantált betegek magasabb halálozásának szignifikáns, önálló rizikófaktora.

3. AZ ALVÁS ALATTI PERIODIKUS LÁBMOZGÁSZAVAR PREVALENCIÁJÁNAK MEGHATÁROZÁSA ÉS A PLMS VALAMINT A KARDIOCEREBROVASZKULÁRIS KOCKÁZAT ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK KERESZTMETSZETI VIZSGÁLATA DIALIZÁLT ÉS VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

Jelenleg egyetlen tanulmány ismert, amely a PLMS súlyosságának változását vizsgálta vesetranszplantáció után. 18 dializált beteg követése során a PLMS indexének (PLMI) szignifikáns csökkenését tapasztalták veseátültetés után. Irodalmi adatok arra utalnak, hogy az PLMS klinikai jelentőséggel bír a vesebetegek körében. Egy nemrégiben megjelent követéses tanulmány felhívja a figyelmet a PLMS és a kardiovaszkuláris kockázat összefüggésére. Idős férfiak között a harminc feletti PLMI 1,31-szeres kockázatot jelentett szívkoszorúér betegség kialakulására nézve azokhoz képest, akiknek PLM indexük 5/óra alatt volt. Transzplantált betegeknél azonban az előbbiekhez hasonló adatok nem ismertek. A PLMS összefüggése az agyérrendszeri betegségekkel ellentmondásos: néhány tanulmány ugyan felveti a PLMS és az agyérbetegségek kapcsolatának lehetőségét, azonban a már említett követéses vizsgálat nem talált összefüggést a PLMS és az agyérrendszeri rizikó között. Vesebetegek esetében azonban nincs adat a két tényező kapcsolatát illetően.

Keresztmetszeti vizsgálatom célja, hogy felmérjük a PLMS prevalanciáját, továbbá a PLMS és a kardio-, illetve cerebrovaszkuláris kockázat kapcsolatát nagyszámú vesetranszplantált és várólistás dializált mintán.

A következő hipotéziseket ellenőriztem:

- A PLMS gyakrabban fordul elő várólistás dializált betegek (VL) körében, mint transzplantáltakban (Tx).
- A súlyos PLMS jelenléte magasabb kardio- és cerebrovaszkuláris rizikóval jár együtt mindkét betegcsoportban.

MÓDSZEREK

A TransQOL-HU (Transplantation and Quality of Life-Hungary Study) keresztmetszeti vizsgálat során transzplantációs várólistán lévő dializált és vesetranszplantált betegek alvás- és hangulatzavarait, valamint egészséggel kapcsolatos életminőségét vizsgáltuk kérdőíves módszerrel. Rögzítettük továbbá az alapvető szocio-demográfiai adatokat, laboratóriumi paramétereket és a vesebetegség kórtörténetét. A vizsgálat ezt követő prospektív szakaszában a

vesetranszplantált betegek halálozásáról és graftelégtelenségéről gyűjtöttünk adatokat 4 éven át. Poliszomnográfos alvásvizsgálatra a SPEPT (SLeep disorders Evaluation in Patients after kidney Transplantation Study) vizsgálat keretében a vesetranszplantált betegek közül random kiválasztott pácienseket, valamint négy dialízis-centrum transzplantációs várólistán szereplő dializált betegeit kértük fel.

BETEGMINTA A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA VIZSGÁLATÁHOZ

A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika által gondozott, 18 évet betöltött betegeket (n=1067) kértük fel a vizsgálatban való részvételre. Kizárási kritériumként demencia fennállását vagy a részvétel visszautasítását alkalmaztuk. A felmérésnek ez a szakasza 2002 augusztusától 2003 februárjáig zajlott le. Innen származnak a nyugtalan láb szindróma, inszomnia és életminőség keresztmetszeti vizsgálatának adatai.

KÖVETÉSES SZAKASZ

A kezdeti adatfelvételtől követtük a betegeket mintegy 4 éven keresztül. Három kimenetelt definiáltunk: halál működő grafttal, visszatérés dialízis terápiához, és az előbbiek kombinációja, azaz halál működő grafttal vagy visszatérés dialízis kezeléshez. Az RLS és mortalitás kapcsolatának elemzése vesetranszplantált betegek körében az előző pontban összefoglalt kezdeti keresztmetszeti vizsgálat és a követéses szakasz adatain alapszik.

BETEGMINTA A POLISZOMNOGRÁFIÁS VIZSGÁLATHOZ

Vizsgálatunkhoz 1214 pácienst választottunk ki, mindenkit, aki 2006 december 31-ig rendszeresen megjelent járóbeteg transzplantációs szakrendelésen (SLeep disorders Evaluation in Patients after kidney Transplantation (SLEPT) Study). A kizárási kritériumok az alábbiak voltak: obstruktív alvási apnoe (OSA) vagy PLMS korábbi diagnózisa, 3 hónapnál rövidebb első dialíziskezelés vagy transzplantáció óta eltelt idő, aktív vagy akut fertőző betegség, egy hónapon belüli kórházi tartózkodás, valamint három hónapon belüli műtét. Így 1198 beteg alkotta a bázispopulációt. Ebből a mintából random módon választottunk ki 150 transzplantált beteget. A várólistás dializáltak (VL) csoportját a négy legnagyobb budapesti dialíziscentrum páciensei alkották (n=100). A PLMS gyakoriságát valamint a szív- és agyérrendszeri kockázattal való összefüggését ebben a betegmintában vizsgáltuk.

TÁRSBETEGSÉGEK MÉRÉSE

A következő társbetegségek jelenlétéről gyűjtöttünk adatokat a betegektől az End Stage Renal Disease Severity Index (ESRD-SI) alapján: szívbetegség, érbetegség, csont-, tüdő-, és szembetegség, neuropátia, cukorbetegség, illetve egyéb, nem kategorizált betegség. Ezenkívül használtunk egy széles körben alkalmazott komorbiditási skálát a módosított Charlson Komorbiditás Indexet. Kórlapból gyűjtöttünk adatokat a koronária betegségre és magas vérnyomásra vonatkozóan. A poliszomnográfiás vizsgálatba bevont betegek esetében vérnyomásmérés is történt, valamint rögzítettünk antropometriai paramétereket és dohányzásra vonatkozó adatokat. A pitvarfibrillációt EKG-val poliszomnográfiás vizsgálat során detektáltuk.

A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA ÉRTÉKELÉSE

A betegek a széles körben elterjedt Nyugtalan láb szindróma kérdőívet (Restless Legs Syndrome Questionnaire, RLSQ) töltötték ki. A kérdőív nyolc kérdést tartalmaz, mely az RLS négy diagnosztikus kritériumát is magába foglalja. Az RLS kérdőív magyar verzióját 70 fős dializált betegcsoporton validáltuk, melynek során a kérdőív szenzitivitása 75%, specificitása 86% volt.

A DEPRESSZÍV TÜNETEK ÉRTÉKELÉSE

A depresszív tünetek felmérését a húsz kérdésből álló Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) kérdőívvel végeztük. Magyar validálása során dializált és transzplantált betegek körében jó pszichometriai eredményt mutatott. A kérdőív megbízható eszköznek bizonyult a depresszív tünetek mérésére krónikus vesebetegek körében.

AZ INSZOMNIA ÉRTÉKELÉSE

Az inszomnia mérését az Athén Inszomnia Skálával (Athens Insomnia Scale, AIS) végeztük. A skála nyolc kérdést tartalmaz, amelyek közül öt az éjszakai (nehezített elalvás, nehezített átalvás, korai ébredés, alvás ideje és minősége), három a nappali tünetekre (közérzet, erőnlét, nappali álmosság) kérdez rá. Az Athén Inszomnia Skálát munkacsoportunk validálta, melynek során a kérdőív kiváló pszichometriai mutatókkal rendelkezett.

AZ ÉLETMINŐSÉG MÉRÉSE

Az egészséggel kapcsolatos életminőséget a Kidney Disease Quality of Life (KDQoL) kérdőívvel mértük fel. A KDQoL egy moduláris kérdőív, amely a Medical Outcomes Study

Short Form-36 (SF-36) általános életminőség skála mellett a krónikus vesebetegségre fókuszáló dimenziókat tartalmaz. A magyar változat validálása megtörtént dializált és vesetranszplantált betegek között egyaránt.

AZ ALVÁSI APNOE RIZIKÓJÁNAK FELMÉRÉSE

Az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) kockázatát a Berlin alvási apnoe kérdőívvel mértük. A skála 10 kérdést tartalmaz, amely az OSAS leggyakoribb tüneteire, következményeire és a hipertónia, illetve kórosan magas BMI jelenlétére kérdez rá. A válaszok alapján a páciens OSAS-ra nézve magas vagy alacsony rizikójú csoportba sorolható. A Berlin kérdőív validálását lakosság körében végezték és megbízható mérőeszköznek bizonyult az OSAS szűrésére. Apnoeról akkor beszélünk, ha a levegőáramlás több mint 10 másodpercig (s) megszűnik, hipopnoe esetén a légáramlás több mint 10s-on keresztül látható módon csökken, és ébredés következik be, vagy az oxigén szaturáció több mint 3%-kal csökken. Az alvási apnoe súlyosságát az apnoe-hipopnoe indexszel (AHI) fejeztük ki, mely az egy óra alatt jelentkező alvás alatti apnoék és hipopnoék számát mutatja.

LABORATÓRIUMI ADATOK

A következő laboratóriumi paramétereket gyűjtöttük a betegek kartonjaiból és a kórház elektronikus adatbázisából: hemoglobin (Hb), szérum albumin és kreatinin, vér urea nitrogén, vasháztartás (szérum vas, szérum transzferrin, transzferrin szaturáció), szérum triglicerid és koleszterinszint (LDL- és HDL-koleszterin) valamint szérum C-reaktív protein (CRP). Ezen kívül a gyógyszerszedéssel kapcsolatos információkat, illetve a testtömeg-index számításához szükséges testmagasságot és testtömeget szintén a betegek kartonjaiból rögzítettük. Dializált betegek körében rögzítettük a dialízis dózis nagyságát jellemző Kt/V értéket. Vesetranszplantált betegek vesefunkcióját a becsült glomeruláris filtrációs rátával jellemeztük (bGFR), amit az egyszerűsített MDRD képlettel (Modification of Diet in Renal Disease tanulmány) számoltunk ki.

A POLISZOMNOGRÁFIÁS VIZSGÁLAT

Standard egy éjszakás poliszomnográfiás vizsgálatot a SE I. számú Belgyógyászati Klinika Alváslaboratóriumában végeztük. Az alvás stádiumok 30 másodperces (s) epochban kerültek értékelésre a hagyományos Rechtschaffen és Kales módszerrel.

A PLMS értékelése az alábbi kritériumok alapján történt: lábmozgás (LM) ideje: 0,5-5s; lábmozgások közötti idő: 5-90s; mindkét lábon előforduló lábmozgás esetén az minősül külön mozgásnak, ha több mint 5s telik el a két mozgás kezdete között. Egy PLMS ciklusról minimum 4 lábmozgás esetén beszélünk. Periodikus lábmozgás index (PLMI): alvás során az óránkénti lábmozgások száma. A betegeket súlyosság szerint két csoportba soroltuk: enyhe: 15≤PLMI<25, és súlyos: PLMI≥25. A 25 pontot minősítették klinikailag relevánsnak több vizsgálatban is.

TRANSZPLANTÁLT BETEGEK IMMUNSZUPRESSZÍV TERÁPIÁJA

A gyűjtésre került transzplantációhoz kapcsolódó adatok a következők: gyógyszerelés, a transzplantáció előtt a dilaízisen töltött idő, a transzplantáció óta eltelt idő, a transzplantáció formája (élő vagy kadaver vese), az akut kilökődések oka és ideje, HLA összeférhetetlenség, pretranszplantációs antitest titer (PRA/panel reaktív antibodies titer), hideg ischaemiás idő, a donor kora és neme és a késleltetett graft funkció, a kumulatív végstádiumú vesebetegség (ESRD) idő (a legelső kezelésig eltelt idő az ESRD diagnózisa után).

A KARDIOVASZKULÁRIS ÉS CEREBROVASZKULÁRIS KOCKÁZAT BECSLÉSE

A tíz éves koronária megbetegedés kockázat becslése minden beteg esetén a Framingham kardiovaszkuláris rizikó skála alapján történt (LDL koleszterinnel számolva). Ehhez hasonlóan számítottuk a 10 éves stroke rizikót is a módosított Framingham stroke rizikó skálával.

STATISZTIKAI ANALÍZIS

A statisztikai analízist SPSS 15.0 és STATA 11.1 programmal végeztük. Az eredményeket százalékban, átlagolva (±standard deviáció/SD) vagy mediánban (interquartilis távolság/IQT) adtuk meg. A folytonos változókat Student t teszt vagy Mann-Whitney U teszt segítségével hasonlítottuk össze, a kategorikus változók elemzése a χ^2 teszt alkalmazásával történt. Korrelációk vizsgálatát Pearson illetve Spearman módszer segítségével végeztük. Az AIS pontszámmal önálló kapcsolatot mutató tényezők vizsgálatára többváltozós binomiális regressziós modellt alkalmaztunk, mivel a kimeneti változó eloszlása igen nagymértékben eltért a normál eloszlástól. A különböző életminőség alskálákon belül elért pontszámok és az RLS független kapcsolatát többváltozós ordinális regressziós modellekkel vizsgáltuk. Az RLS és mortalitás kapcsolatának prospektív elemzéséhez Kaplan-Meier túlélési görbét, illetve egy- és

többváltozós Cox proporcionális hazárd modelleket alkalmaztunk. A PLMS, a kardio -és cerebrovaszkuláris rizikótényezők elemzéséhez a Framingham kockázati értékeken logaritmikus transzformációját hajtottam végre, hogy a lineáris regressziós modell megfelelően illeszkedjen. A varianciát befolyásoló tényezők a független változók közötti kollineáritás jellemzésére szolgálnak. A súlyos PLMS prediktorait logisztikus regressziós modellben analizáltam. A modellekben tesztelendő magyarázó változókat teoretikus megfontolások alapján választottam ki: olyan tényezőket vizsgáltam, amelyek irodalmi adatok vagy saját korábbi eredményeink szerint összefüggést mutattak a kimeneti változóval. A Framingham skálák és a PLMI közti lineális összefüggést az úgynevezett „fractional polynomial" módszerrel és „restricted cubic sline" segítségével becsültem. Mindegyik elemzésben kétoldalú tesztet végeztünk, és az eredményt akkor fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak, ha p kisebb volt, mint 0,05.

EREDMÉNYEK

A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA ELEMZÉSÉHEZ FELHASZNÁLT BETEGMINTA JELLEMZŐI

1067 Tx beteg adatait elemeztük. A betegek átlagéletkora 49±12 év volt és 60%-uk volt férfi. 12%-ban volt jelen vashiány, 17%-ban pedig diabétesz. Az 1067 Tx betegből 108 beteg utasította el az RLS kérdőív kitöltését és 143 beteg adott vissza hiányos kérdőívet. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az RLS kérdőívet kitöltők és nem kitöltők között a legtöbb változó tekintetében (kor, nem, diabétesz jelenléte, hemoglobin, albumin, CRP és transzplantáció óta eltelt idő). A nyugtalan láb szindróma prevalenciája 5%-os volt vesetranszplantáltak között.

A NYUGTALANLÁB SZINDRÓMA ÉS AZ ÉLETMINŐSÉG ÖSSZEFÜGGÉSE

A nyugtalan láb szindrómában szenvedő betegek mind az általános fizikális illetve mentális, mind a vesebetegség-specifikus életminőség alskálákon szignifikánsan alacsonyabb pontszámot értek el, mint nem RLS-es társaik. Többváltozós modellben elemeztük, hogy az RLS független kapcsolatban áll-e az egyes életminőség alskálákkal. Az RLS független és szignifikáns kapcsolatot mutatott az összes elemzett életminőség tartományban elért pontszámmal fontos szociodemográfiai és klinikai tényezőkre való korrekció után is. Mivel az alvás minősége szoros kapcsolatban áll mind az RLS-sel, mind az életminőséggel, a következő lépésben az Athen Inszomnia Skála (AIS) pontszámot is beléptettük ezekbe a modellekbe független változóként annak kiderítésére, hogy az RLS és rosszabb életminőség közötti összefüggést mennyiben

határozzák meg az inszomniás panaszok. Az RLS és az alacsonyabb életminőség pontszámok közötti kapcsolat a „szerep korlátozódása fizikális állapot miatt” és a „fájdalom” dimenziókban maradt szignifikáns az inszomniára történő korrekciót követően.

A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA ÉS A MORTALITÁS ÖSSZEFÜGGÉSE VESETRANSZPLANTÁLTAK KÖRÉBEN

804 beteg adatai kerültek elemzésre, miután közel 4 éven át követtük a kohort mintát (medián: 46 hónap). A 2765 személy-év alatt 97 beteg halt meg (nyers mortalitási ráta = 35/1000 beteg-év) és 2595 beteg-év során 63 beteg került vissza dialízisre (graftelégtelenségi nyers ráta = 24/1000 beteg-év). A követés alatt az elhunyt betegek 24%-a halt meg kardiovaszkuláris okok miatt, 19% halt meg malignus kórképben, 27%-ban fertőzéses szövődmények, 30%-ban egyéb vagy ismeretlen okok álltak a halálozás hátterében. A halálokok nem különböztek a nyugtalan láb szindrómás és az RLS nélküli csoportokban.

A halálozási ráta magasabb volt az RLS-es betegcsoportban összehasonlítva a nem RLS-es társaikkal (26% vs. 11%). Az RLS-es betegek kumulatív túlélése szignifikánsan alacsonyabb volt, mint nem RLS-es társaiké (Log Rank: $p<0,01$). Arra a kérdésre, vajon az RLS független kapcsolatban áll-e a kimenetellel, többváltozós Cox elemzéssel kerestük a választ, melybe társváltozóként beválasztottuk az életkort, nemet, bGFR-t, szérum albumint, hemoglobint, szérum CRP-t, transzplantáció óta eltelt időt, magas vérnyomást, illetve cukorbetegség jelenlétét Az RLS jelenléte a halálozás önálló, szignifikáns prediktorának bizonyult (EH=2,02; 95% KI: 1,03-3,95; $p<0,05$) vesetranszplantált betegek körében, ugyanakkor a dialízisre való visszakerüléssel, azaz a graftelégtelenséggel nem mutatott kapcsolatot.

AZ ALVÁS ALATTI PERIODIKUS LÁBMOZGÁSZAVAR PREVALENCIÁJÁNAK MEGHATÁROZÁSA ÉS A PLMS VALAMINT A KARDIOCEREBROVASZKULÁRIS KOCKÁZAT ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK KERESZTMETSZETI VIZSGÁLATA DIALIZÁLT ÉS VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

A vizsgált minta bemutatása

A kiválasztott 250 megfelelő személy közül (Tx minta + VL minta) százan (50 Tx (33%) és 50 VL (50%)) visszautasították a vizsgálatban való részvételt. Így a ténylegesen vizsgálat minta 100 fő Tx és 50 fő VL betegből állt. Három várólistás beteg folyamatos abdominális peritoneális dialízist, míg 47-en hemodialízist kaptak. A kutatásban résztvevők valamint a tanulmányból kilépő betegek között nem volt szignifikáns különbség a kor és a nem tekintetében. A 100

vizsgálatban résztvevő transzplantált beteg és a teljes klinikai populáció alap paraméterei (kor, nem, bGFR, hemoglobin, szérum albumin) hasonlóak voltak.

A VL és Tx betegcsoport nem különbözött az alapvető szociodemográfiai paramétereket tekintve. A VL betegek átlagéletkora 50±13 év, a Tx betegeké 51±13 év, az előbbieknek 54%, a Tx betegek 57%-a férfi. A magas vérnyomás szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő Tx betegcsoportban. A dializált populációnak több volt a társbetegsége és alacsonyabb hemoglobinszinttel rendelkeztek.

A periodikus lábmozgászavar prevalenciájának meghatározása dializált és vesetranszplantált betegek körében

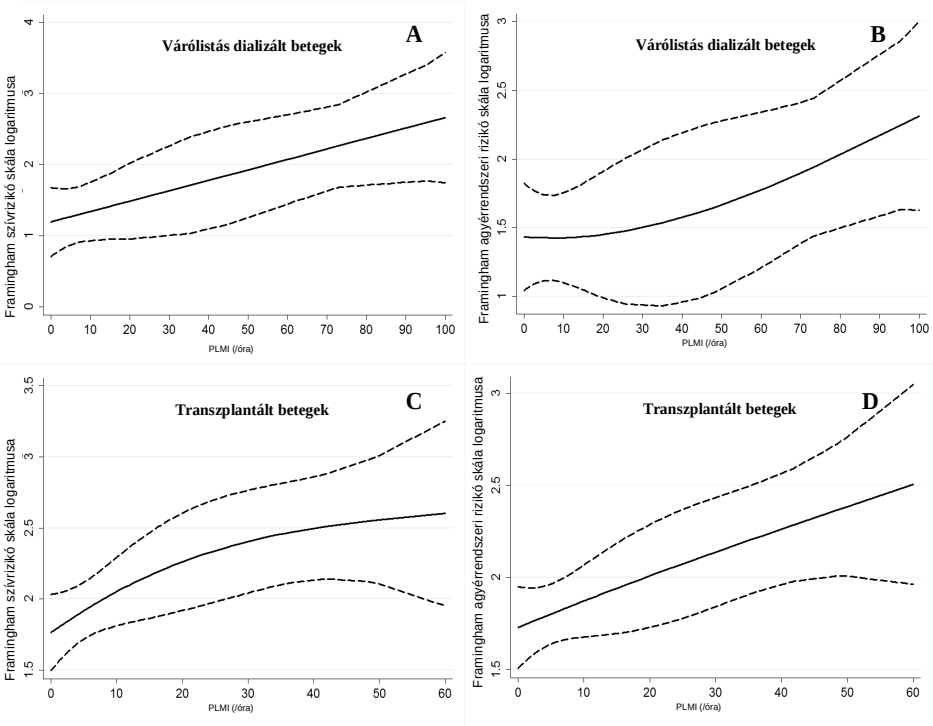
PLMI hasonlónak mutatkozott a transzplantáltak és a várólistás dializáltak között (medián; IOR: 6,2 (15,4) vs. 6,2 (45,2); p= 0,230). A várólistás betegek 42, a transzplantáltak 27%-ának volt PLMS-e (PLMI≥15) (p=0,094). A transzplantált betegcsoportban az enyhe és súlyos PLMS gyakorisága 11% és 16%, míg a várólistás dializáltak esetén 10% és 32% volt. A súlyos PLMS aránya szignifikánsan magasabb volt a dializált betegek körében (p=0,034).

A PLMS és a kardiocerebrovaszkuláris kockázat összefüggésének keresztmetszeti vizsgálata

A transzplantált betegek 10 éves becsült kardiovaszkuláris betegség kockázata (Framingham kardiovaszkuláris rizikó skála alapján) (18 (14) vs. 7 (10); p=0,002) és a stroke kockázata (módosított Framingham stroke rizikó skála alapján) (10 (9) vs. 5 (6); p=0,002) kétszer magasabbnak bizonyult a súlyos PLMS betegek esetében. Mind a becsült kardiovaszkuláris kockázat, mind a becsült stroke kockázat mérsékelten erős pozitív összefüggést mutatott a PLMI-vel (Spearman rho=0,265; p=0,009). Az előzőkhöz hasonlóan súlyos PLMS esetén a dializált betegek körében is nagyobb volt a kardiovaszkuláris kockázat (11 (13) vs. 4 (7); p=0,008), és szignifikáns kapcsolatot mutatott a PLMI-vel (Spearman rho= 0,409; p=0,022). Mindazonáltal e csoporton belül a becsült stroke rizikó nem volt összefüggésben a PLMI-vel.

Cubic spline használatával megbecsültük a Framingham skálák és a PLMI közti összefüggést, amely a Tx és VL csoport közeli hasonlóságát tükrözte a Framingham kardio- és cerebrovaszkuláris rizikó skála logaritmusa és a PLMI kapcsolatát tekintve. Ezzel az analízissel

kifejezhető a hasonló lineáris, dózishatást tükröző kapcsolat a PLMI és a rizikóskálák között mindkét csoportban.



A PLMI összefüggése a szív- és agyérrendszeri rizikó skálák logaritmusával

A PLMI és a Framingham szívérrendszeri rizikó skála közötti független kapcsolat becslésére linearis regressziós modellt hoztunk létre a teljes mintára vonatkozóan (Tx +VL), valamint külön-külön a dializált és a transzplantált csoportban. Az előbbi modellben a PLMI független, szignifikáns prediktornak bizonyult a logaritmikusan transzformált Framingham kardiovaszkuláris rizikó skálára nézve (Beta=0,222; p=0,004) a nemre, szérum albumin és hemoglobin szintre, AHI-ra és komorbiditásra történt korrekció után. A dializált csoportban a PLMI az előbbihez hasonlóan erős kapcsolatot mutatott a Framingham kardiovaszkuláris rizikó skálával (Beta=0,357; p=0,015), a Tx csoportban modellünk pedig egyértelmű trendet írt le a két változó között (Beta=0,157; p=0,090). Továbbá az előzőhöz hasonló lineáris regressziós modellben a PLMI szignifikáns kapcsolatot mutatott a logaritmikusan transzformált Framingham stroke kockázat skálával a teljes populációban (Beta=0,154; p=0,031). A dializált csoportban a

PLMI szintén kapcsolatban állt a stroke rizikó skálával (Beta=0,312; p=0,033), a transzplantáltak között azonban nem volt szignifikáns a kapcsolat (Beta=0,098; p=0,234).

KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ÚJ EREDMÉNYEK JELENTŐSÉGE

Vesetranszplantált betegek körében végzett tanulmányunk során a nyugtalan láb szindróma és olyan fontos klinikai végpontok közötti kapcsolatokat vizsgáltuk, mint az egészséggel kapcsolatos életminőség és a mortalitás. Továbbá új eredményeket kaptunk az alvás alatti periodikus lábmozgászavar gyakoriságát és klinikai jelentőségét illetően várólistás dializált és vesetranszplantált betegek körében.

Az alábbiakban összefoglalom a főbb új eredményeimet és a hipotézisekre kapott válaszokat.

- A nyugtalan láb szindrómás betegek életminősége szignifikánsan rosszabb volt az általános SF-36 és a vesebetegségre specifikus életminőség skálákon mérve.
- Az RLS jelenléte a rosszabb életminőség önálló és szignifikáns prediktora volt a legtöbb életminőség tartományban.
- Egyes életminőség dimenziókban (fájdalom, szerepkorlátozódás fizikai állapot miatt) az RLS az alvás minőségtől függetlenül is rosszabb életminőséggel jár együtt.
- Az RLS jelenléte vesetranszplantált betegek magasabb halálozásának szignifikáns, önálló rizikófaktora.
- A súlyos PLMS szignifikánsan gyakoribb a dializált betegekben, mint a vesetranszplantáltakban.
- A PLMS súlyosságának növekedése független kapcsolatot mutatott mind a kardiovaszkuláris, mind a cerebrovaszkuláris rizikó növekedésével krónikus vesebeteg populációban.

Az értekezésemben tárgyalt három tanulmány az alvás alatti mozgászavarok közé tartózó nyugtalan láb szindróma és alvás alatti periodikus lábmozgászavar előfordulását és jelentőségét elemzi. Mind az RLS, mind a PLMS fontos klinikai végpontokkal állnak összefüggésben, melyek kapcsolatot mutatnak mind a betegek túlélésével, mind életminőségével, valamint az is lényeges,

hogy kezelhető kórképekről van szó, melyek diagnózisa és gyógyítása nem igényel speciális képzettséget a kezelőorvostól. Reményeink szerint eredményeink megnyitják a terápiás irányba történő lépések és a további vizsgálatok felé az utat.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Lindner A, Fornadi K, Lazar AS, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Veber O, Szentkiralyi A, Kiss Z, Toronyi E, Mucsi I, Novak M, Molnar MZ: Periodic Limb Movements in Sleep are associated with stroke and cardiovascular risk factors in patients with renal failure. *J Seep Res,* 2011; Sep 14. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00956.x.

IF: 3,361

2. Lindner A, Molnár MZs, Novák M: A nyugtalan láb szindróma: a leggyakoribb „ismeretlen" kórkép. *Orvosi Hetilap,* 2011;152(7):259-66.

3. Lindner A, Fornádi K, Molnár MZs:
A nyugtalan láb szindróma vesebetegségben szenvedők körében. *Hypertonia és Nephrologia,.* 2011;15(2):29-34.

4. Szentkiralyi A, Molnar MZ, Czira ME, Deak G, Lindner AV, Szeifert L, Torzsa P, Vamos EP, Zoller R, Mucsi I, Novak M.: Association between restless legs syndrome and depression in patients with chronic kidney disease. *J Psychosom Res,* 2009;67(42):173-80.

IF: 2,908

5. Molnar MZ, Novak M, Szeifert L, Ambrus C, Keszei A, Koczy A, Lindner A, Szentkiralyi A, Remport A, Mucsi I: Restless Legs Syndrome, Insomnia and Quality of Life after Renal Transplantation, *J Psychosom Res,* 2007;63(6): 591-7

IF: 1,859

6. Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szeifert L, Kovacs AZ, Fornadi F, Szabo A, Rosivall L, Mucsi I, Novak M: Restless Legs Syndrome and mortality in kidney transplanted patients, *Am J Kidney Dis,* 2007;50(5): 813-20

IF: 3,981

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Lindner A, Fornadi K, Kiss I, Remport A, Novak M, Kennedy SH, Rosivall L, Kovesdy CP, Mucsi I: Association of the Malnutrition-Inflammation Score with Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis,* 2011;58 (1):101-8.

IF: 5,242

2. Czira ME, Lindner AV, Szeifert L, Molnar MZ, Fornadi K, Kelemen A, Laszlo G, Mucsi I, Keszei AP, Kennedy SH, Novak M. Association between the Malnutrition-Inflammation Score and depressive symptoms in kidney transplanted patients. *Gen Hosp Psychiatry*, 2011;33(2):157-65.

IF: 2,777

3. Molnar MZ, Lazar AS, Lindner A, Fornadi K, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Szentkiralyi A, Rosivall L, Shapiro CM, Mucsi I: Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol,* 2010;5 (1):125-32.

IF: 4,763

4. Szeifert L, Molnár MZs, Czira ME, Kovács ÁZs, Lindner A, Ambrus Cs, Remport Á, Szentkirályi A, Novák M, Mucsi I: Vesetranszplantált betegek anaemiája. *Hypertonia és Nephrologia,* 2007; 11(1):13-20.

5. Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szabo A, Mucsi I, Novak M: High prevelance of patients with high risk for obstructive sleep apnoea syndrome after kidney transplantation - association with declinig renal function. *Nephrol Dial Transplant*, 2007;22(9):2686-92.

IF: 3,167