



Huzursuz Bacaklar Sendromu ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri İlişkisi

The Relationship Between Restless Legs Syndrome and Cardiovascular Risk Factors

Şenay Aydın^{*1}, Cengiz Özdemir^{*}, Sinem Nedime Sökücü^{*}

¹Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uyku Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Huzursuz Bacaklar sendromu (HBS) toplumda sık gözlenen uyku bozukluklarından biridir. Uyku bozuklukları ile diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve metabolik disregülasyon arasındaki ilişkiye dair birçok çalışma mevcuttur. Ancak HBS'li olgularda yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Biz bu çalışmada HBS ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki olası ilişkiyi retrospektif olarak inceledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya uyku laboratuvarında uyku bozukluğu ön tanısı ile polisomnografisi yapılmış ve uluslararası HBS çalışma grubu tarafından önerilen tanı ölçütlerini karşılayan 107 HBS'li hasta (grup 1) ile basit horlama tanısı alan 97 hasta (grup 2) dahil edildi. Tüm olguların demografik, laboratuvar ve polisomnografik verileri retrospektif olarak gözden geçirildi.

Bulgular: Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ancak kilo, boyun çevresi, bel çevresi ve vücut kitle indeksi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,020$, $p=0,001$, $p=0,002$). Ayrıca yine inceleme gecesinde ölçülen arteriyel diyastolik ve sistolik kan basınç değerleri ile total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol ve trigliserid değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu ve Metabolik sendrom varlığının HBS grubunda belirgin olarak daha fazla gözleendiği saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,024$, $p=0,033$, $p=0,020$, $p=0,002$).

Sonuç: HBS hastalarında hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve Metabolik sendrom sıklığı artmaktadır. HBS ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki bu korelasyonun altında yatan potansiyel mekanizmaların aydınlatılması için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hiperlipidemi, hipertansiyon, Huzursuz Bacaklar sendromu, kardiyovasküler risk faktörleri, obezite

Abstract

Objective: Restless Legs syndrome (RLS) is one of the common sleep disorders in the community. There are many studies on the relationship between sleep disorders and diabetes, hypertension, hyperlipidemia, obesity, and metabolic dysregulation. However, the results are contradicting in the studies conducted in cases with RLS. In this study, we retrospectively examined the possible relationship between cardiovascular risk factors and RLS.

Materials and Methods: The study included 107 patients (group 1) diagnosed with RLS according to the diagnostic criteria recommended by the international RLS study group and 97 patients with the diagnosis of simple snoring (group 2) among the patients who were prescribed a diagnosis of sleep disorder in the sleep laboratory. Demographic, laboratory and polysomnographic data of all cases were retrospectively reviewed.

Results: There was no significant difference between the groups in terms of age, gender, smoking, and alcohol use, however, weight, neck circumference, waist circumference, and body mass index were detected significantly higher ($p=0.008$, $p=0.020$, $p=0.001$, $p=0.002$, respectively). In addition, diastolic and systolic arterial blood pressure values and total cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol, and triglyceride levels measured at the night of the examination were significantly different between the groups, and the presence of Metabolic syndrome was observed significantly higher in the RLS group ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.024$, $p=0.033$, $p=0.020$, $p=0.002$, respectively).

Conclusion: The incidence of hypertension, hyperlipidemia, obesity, and Metabolic syndrome increases in RLS patients. Further prospective studies are needed to elucidate the potential mechanisms underlying this correlation between the RLS and cardiovascular risk factors.

Keywords: Hyperlipidemia, hypertension, Restless Legs syndrome, cardiovascular risk factors, obesity

Giriş

Huzursuz Bacaklar sendromu (HBS) sensorimotor karakterde, sık gözlenen uyku bozukluklarından biridir. Genel popülasyonda prevalansı değişkenlik göstermekle birlikte erişkin nüfusun %5-15'inde görülmektedir (1). Bu oran Avrupa ve Kuzey Amerika'da %4-29, Asya'da %2-12, Türkiye'de ise %3,19-22,2 oranında bildirilmiştir (2-7). HBS prevalansı kadınlarda daha yüksektir ve yaşla birlikte artar (8). HBS etiyojisi henüz yeterince anlaşılmamıştır. Olası patofizyolojik nedenler arasında dopaminerjik disfonksiyon ve demir eksikliği yer almaktadır (9-12). HBS sıklıkla uyku ve yaşam kalitesini bozmakta ve özellikle duyu durum, dikkat ve kognitif fonksiyonları da etkileyebilmektedir (13,14). Ayrıca HBS'nin kardiyovasküler hastalık (KVH) veya koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), serebrovasküler hadise, metabolik disregülasyon ve obezite ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (15-18). Bununla birlikte HBS'nin KVH ile ilişkili olmadığını vurgulayan çalışmalarda bulunmaktadır (19-21). Çalışmalarda elde edilen bu farklı sonuçlar yöntem ile ilgili olası değişkenliklerden kaynaklanmaktadır. İdiyopatik HBS dışında HBS'ye neden olabilecek ve KVH ile ortak noktada kesişen sekonder etiyojiler bulunmaktadır. Ayrıca HBS ile %80-90 oranında birliktelik gösterebilen periyodik ekstremitte hareket bozukluğu (PEHB) ile KVH'ler arasındaki ilişki daha önce vurgulanmıştır (22-24). Çalışmamızda bu faktörler göz önünde bulundurularak PEHB ve diğer uyku bozuklukları olan olgular çalışma dışında bırakılarak saf HBS ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki olası ilişki incelenmesi planlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Ocak 2012 - Ocak 2018 arası uyku laboratuvarında uyku bozukluğu ön tanısı ile polisomnografisi (PSG) yapılmış 4684 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm olguların demografik ve tıbbi verileri, hastane tıbbi kayıt sistemi ve uyku anketlerinden elde edildi. Apne-hipopne indeksi (AHI) ≥ 5 olan Uyku Apne sendromu tanı kriterlerini karşılayan, periyodik bacak hareketi indeksi ≥ 15 olan PEHB tanı kriterlerini karşılayan hastalar ile polisomnografi, biyokimyasal ve muayene verileri tam olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm olguların demografik, laboratuvar ve PSG verileri retrospektif olarak gözden geçirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan yazılı onam alınmıştır. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2018/1494 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Kriterlere uyan 204 olgu iki ayrı grupta incelendi. Yüz yüze görüşmeler ile uluslararası HBS çalışma grubu tanı kriterleri kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda HBS tanı ölçütlerini karşılayan ve basit horlama dışında başka bir uyku bozukluğu tanısı almamış 107 olgu grup 1; AHI < 5 ve basit horlama dışında başka bir uyku bozukluğu tanısı almamış 97 olgu grup 2 olarak sınıflandırıldı (25). Uyku polikliniğinde yapılmış olan klinik değerlendirmesi sonucu elde edilen yaş, cinsiyet, vücut ölçümleri (boy, kilo, bel çevresi, boyun çevresi ve kalça çevresi vb.), sigara ve alkol kullanımı, Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) ile HBS hastalarında ayrıca HBS başlangıç yaşı ve hastalık süresi incelendi.

Tüm olguların uyku laboratuvarında tanı gecesi yapılmış ve elektroensefalogram (C3-A2, C4-A1, O2-A1, O1-A2), sağ ve sol elektro-okülogram, submental ve her iki anterior tibialis elektromiyogram kayıtları, elektrokardiyogram, hava akımı (basınç kanülü ve termistör), solunum çabası (piezo-elektrik bantları), oksihemoglobin doygunluğu (SaO₂) ve horlama verilerini içeren ve Amerikan uyku tıbbi akademisi uluslararası uyku sınıflaması kullanılarak solunum ve bacak hareketi skorlaması yapılmış standart dijital PSG (Grass Technologies, Twin 4.5.2 Yazılımı, Warwick, RI, ABD) verileri incelendi. Uyku latansı (UL), uyku etkinliği (UE), total uyku süresi (TUS), AHI, O₂ desatürasyon indeksi (ODI), ortalama O₂ satürasyon (ort SaO₂) oranı, en düşük O₂ satürasyon (min SaO₂) oranı kaydedildi. Ayrıca tanı gecesi PSG çalışmasından önce 1 saatlik dinlenme sonrası ölçülen arteriyel sistolik kan basıncı (ASKB) ve arteriyel diastolik kan basıncı (ADKB) kaydedildi (25).

Tanı gecesi sonrasında sabah alınmış biyokimyasal değerlerinde açlık kan şekeri (AKŞ), üre, kreatinin, total kolesterol (TK), trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K), demir (Fe), demir bağlama kapasitesi (FeBK), Ferritin, C-reaktif proteini (CRP), hemogram değerleri kaydedildi.

Tüm olgularda HT, diabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi (HL) varlığı incelendi. DM varlığı daha önce DM tanısı almış olması ya da çalışma sonrasında ölçülen AKŞ değeri 110 mg/dL üzerinde olması; HT varlığı daha önce HT tanısı almış olması ya da tanı gecesinde ölçülen ASKB ve ADKB 130/85'in üzerinde olması; HL varlığı ise daha önce HL tanısı olması ya da TK > 240 ve LDL-K > 160 eşlik etmesi ile belirlendi.

Ayrıca hastaların vücut kitle indeksi (VKI), bel kalça oranı (BKO), vücut yağ indeksi [body adiposity index (BAI)], visceral yağ indeksi [visceral adiposity index (VAI)] ölçümleri hesaplandı (26-28). Olgular ulusal kolesterol eğitim programı/yetişkin tedavi paneli 3 (national cholesterol education programadult treatment panel 3) ile değerlendirilerek Metabolik sendrom (MeS) varlığı açısından incelendi (29).

Tüm veriler gruplar arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY) kullanıldı. Niceliksel veriler ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren süreli değişkenler için Student t-testi kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve düzeyi pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak belirlendi. HBS ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörü ortak değişkenlerini belirlemek için HBS ile bağımlı değişken olarak lojistik regresyon kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

HBS grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı açısından fark bulunmadı. HBS grubunda kontrol grubuna göre kilo, boyun çevresi ve bel çevresi, BKO, VKI, VAI istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksekti (sırasıyla $p=0,045$, $p=0,020$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,034$, $p=0,002$).

HBS grubunda HT (n=31, %29, p=0,001), HL (n=37, %34,6, p=0,041) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. MeS varlığı HBS grubunda istatistiksel anlamlılıkta daha yüksek oranda saptandı (p=0,002). Hastaların tanınal çalışma gecesi inceleme öncesi ölçülen ASKB ve ADKB HBS grubunda daha yüksek olarak ölçüldü (p=0,001, p=0,001) (Tablo 1). Gruplar arasında AHL, ODI, ort SaO₂, min SaO₂ oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. HBS grubunda TUS daha kısa, UE daha düşük ve UL belirgin şekilde uzundu (Tablo 2). Olguların biyokimyasal verilerinde AKŞ, üre, kreatinin, HDL-K, FeBK, Ferritin, CRP, hemogram değerlerine bakıldığında gruplar arasında fark yoktu. Ancak TK, TG, LDL-K değerleri HBS grubunda istatistiksel anlamlılıkta daha yüksekti (Tablo 3). HBS grubunda cinsiyete göre bakıldığında HBS başlangıç yaşı, HBS süresi, ASKB ve ADKB, TK, LDL-K ve MeS varlığı açısından fark yoktu. HBS'li kadın olgularda kilo, BKO, VKİ ve BAİ değerlerinin daha yüksek olduğu bununla birlikte erkek olgularda VAI ve TG değerleri belirgin yüksek, HDL-K değerinin ise daha düşük olduğu saptandı (Tablo 4). HBS hastalık süresi ile kardiyovasküler değişkenler arasındaki pearson korelasyon analizi incelendiğinde HBS süresi ile kilo, VKİ, BAİ, ASKB ve MeS varlığı arasında korelasyon saptandı (Tablo 5).

Tablo 1. Huzursuz Bacaklar sendromu ve kontrol grubu demografik ve klinik değişkenleri

	Grup 1 (n=107)	Grup 2 (n=97)	p
Yaş (yıl)	45,01±11,01	43,70±8,90	0,357
Cinsiyet			
K	61 (%57,0)	57 (%58,8)	0,800
E	46 (%43,0)	40 (%41,2)	
Sigara kullanımı (yıl)	61 (%57)	51 (%53,1)	0,578
Alkol kullanımı (yıl)	5 (%4,7)	6 (%6,3)	0,620
HT varlığı	31 (%29,0)	8 (%8,2)	0,001↑
DM varlığı	14 (13,1)	12 (%12,4)	0,879
HL varlığı	37 (%34,6)	21 (%21,6)	0,041↑
Kilo (kg)	83,48±17,40	78,59±17,22	0,044↑
Boy (m)	1,65±0,09	1,66±0,09	0,725
VKİ (kg/m ²)	30,57±6,44	27,96±5,47	0,002↑
Boyun çevresi (cm)	36,58±6,44	35,44±3,41	0,020↑
Bel çevresi (cm)	97,63±13,59	90,33±13,40	0,001↑
Kalça çevresi (cm)	102,72±9,48	101,35±10,26	0,320
BKO	0,94 ± 0,09	0,89±0,09	0,001↑
ASKB (mmHg)	117,85±20,32	106,39±15,32	0,001↑
ADKB (mmHg)	74,01±12,03	68,71±10,88	0,001↑
BAİ	30,59±6,91	29,62±6,10	0,295
VAİ	2,45±2,15	1,89±1,55	0,034↑
MeS	33 (%30,8)	12 (%12,4)	0,002↑

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, HL: Hiperlipidemi, VKİ: Vücut kitle indeksi, ASKB: Arteriyel sistolik kan basıncı, ADKB: Arteriyel diyastolik kan basıncı, BAİ: Vücut yağ indeksi, VAİ: Visseral yağ indeksi, MeS: Metabolik sendrom, BKO: Bel kalça oranı

↑p<0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

HBS varlığı ile olası kardiyovasküler değişkenler arasındaki korelasyon için pearson korelasyon uygulandı. HBS varlığı ile ASKB ve ADKB, kilo, bel çevresi, BKO, VKİ, VAI, TK, TG, LDL-K ve MeS ile korelasyon mevcuttu. Lojistik regresyon analizi sonucunda (NRS: 0,268) yüksek arteriyel sistolik basınç (OR: 1,43, %95 CI: 1,203–1,964), yüksek BKO (OR: 2,202, %95 CI: 2,095–2,941) ve yüksek TG (OR: 1,21, %95CI: 1,124–1,498) düzeylerinin HBS ile anlamlı şekilde ilişkili olan faktörler olduğu saptandı (Tablo 6).

Tablo 2. Huzursuz Bacaklar sendromu ve kontrol grubunun Epworth Uykululuk Ölçeği ve polisomnografi verileri

	Grup 1	Grup 2	p
EUÖ	7,93±4,96	8,36±5,33	0,555
UL (dk)	58,93±23,82	30,60±17,74	0,001↑
UE (%)	80,40±12,29	85,71±9,21	0,001↑
TUS (dk)	378,07±57,77	397,96±51,74	0,011↑
AHI	2,28±1,28	2,42±1,46	0,420
ODI	2,67±2,40	2,70±2,20	0,937
ort O ₂ sat%	94,86±2,13	94,95±1,98	0,754
min O ₂ sat%	90,28±3,10	90,05±3,25	0,594

EUÖ: Epworth Uykululuk Ölçeği, UL: Uyku latansı, UE: Uyku etkinliği, TUS: Total uyku süresi, AHI: Apne-hipopne indeksi, ODI: O₂ desatürasyon indeksi, min O₂ sat%: En düşük O₂ satürasyon oranı, ort O₂sat%: Ortalama O₂ satürasyon oranı
↑p<0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

Tablo 3. Huzursuz Bacaklar sendromu ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri

	Grup 1	Grup 2	p
AKŞ (mg/dL)	98,86±25,22	96,09±14,11	0,341
Üre (mg/dL)	29,45±8,82	29,73±7,11	0,780
Kreatinin (mg/dL)	0,76±0,25	0,77±0,15	0,793
TK (mg/dL)	217,02±46,60	203,14±39,98	0,024↑
TG (mg/dL)	157,69±130,74	122,84±70,35	0,020↑
HDL-K (mg/dL)	48,93±11,98	50,45±12,65	0,379
LDL-K (mg/dL)	137,04±37,87	126,08±34,54	0,033↑
Fe (µg/dL)	87,26±46,52	97,58±45,50	0,113
FeBK (µg/dL)	268,77±83,47	249,67±67,92	0,082
Ferritin (ng/dL)	43,68±54,69	40,08±32,47	0,576
CRP (mg/dL)	4,68±5,57	3,54±3,63	0,103
WBC (10 ³ /UL)	7,82±1,97	7,61±1,82	0,438
RBC (10 ³ /UL)	4,94±0,52	4,93±0,46	0,841
HGB (g/dL)	13,99±1,87	14,43±1,53	0,077
HCT (%)	42,25±4,91	43,05±4,41	0,238

AKŞ: Açlık kan şekeri, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein, Fe: Demir, FeBK: Demir bağlama kapasitesi, CRP: C-reaktif proteini, WBC: Lökosit RBC: Eritrosit, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit

↑p<0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

Tablo 4. Huzursuz Bacaklar sendromu grubunda cinsiyet ile klinik değişkenler arasındaki ilişki

	Kadın (n=61)	Erkek (n=46)	p
HBS başlangıç yaşı (yıl)	35,13±8,02	31,91±10,75	0,092
HBS süresi (yıl)	12,26±6,55	10,26±6,69	0,124
HT varlığı	16 (%26,2)	15 (%32,6)	0,471
DM varlığı	7 (%11,5)	7 (%15,2)	0,570
HL varlığı	21 (%34,4)	16 (%34,8)	0,969
ASKB (mmHg)	116,72±17,60	119,35±23,58	0,511
ADKB(mmHg)	73,59±10,79	74,57±13,61	0,680
Kilo (kg)	86,46±19,06	79,52±13,60	0,038
VKİ (kg/m ²)	32,03±7,05	28,64±5,21	0,007↑
BKO	0,96±0,09	0,92±0,08	0,010↑
BAI	34,26±6,23	25,72±4,28	0,001↑
VAI	2,08±1,39	2,96±2,81	0,036↑
MeS	21 (%34,4)	12 (%26,1)	0,355
TK (mg/dL)	220,12±43,77	212,84±50,29	0,424
TG (mg/dL)	125,18±65,05	200,80±176,89	0,008↑
HDL-K (mg/dL)	54,39±11,21	41,69±8,75	0,001↑
LDL-K (mg/dL)	141,63±36,52	130,95±39,17	0,150

HBS: Huzursuz Bacaklar sendromu, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, ASKB: Arteriyel sistolik kan basıncı, ADKB: Arteriyel diyastolik kan basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi, BKO: Bel kalça oranı, BAI: Vücut yağ indeksi, VAI: Visseral yağ indeksi, MeS: Metabolik sendrom, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HL: Hiperlipidemi
↑p<0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

Tablo 5. Huzursuz Bacaklar sendromu hastalık süresi ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki korelasyon analizi

	Korelasyon analizi	
	r	p
ASKB (mmHg)	0,227	0,019↑
ADKB (mmHg)	0,059	0,183
Kilo (kg)	0,289	0,003↑
Bel Çevresi (cm)	0,071	0,465
BKO	0,063	0,518
VKİ	0,242	0,012↑
VAI	0,121	0,214
BAI	0,266	0,006↑
TK (mg/dL)	0,029	0,771
TG (mg/dL)	0,159	0,102
HDL-K (mg/dL)	0,063	0,518
LDL-K (mg/dL)	0,168	0,083
MeS	0,277	0,004↑

ASKB: Arteriyel sistolik kan basıncı, ADKB: Arteriyel diyastolik kan basıncı, BKO: Bel kalça oranı, VKİ: Vücut kitle indeksi, VAI: Visseral yağ indeksi, BAI: Vücut yağ indeksi, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein, MeS: Metabolik sendrom
↑p<0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

Tablo 6. Huzursuz Bacaklar sendromu ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki korelasyon ve regresyon analizi

	Korelasyon analizi		Lojistik regresyon analizi					
	r	p	B	SE	p	OR	95% CI	
ASKB (mmHg)	0,302	0,001↑	0,032	0,015	0,029↑	1,433	1,203	1,964
ADKB (mmHg)	0,225	0,001↑	0,010	0,023	0,658	0,990	0,946	1,035
Kilo (kg)	0,140	0,044↑	0,012	0,010	0,240	1,012	0,992	1,032
Bel Çevresi (cm)	0,262	0,001↑	0,008	0,021	0,610	0,992	0,953	1,033
BKO	0,293	0,001↑	0,157	0,311	0,007↑	2,202	2,095	2,941
VKI	0,212	0,002↑	0,036	0,038	0,335	1,037	0,963	1,117
VAI	0,149	0,034↑	0,445	0,301	0,139	0,641	0,355	1,155
TK (mg/dL)	0,158	0,024↑	0,010	0,009	0,308	0,990	0,972	1,009
TG (mg/dL)	0,162	0,020↑	0,012	0,006	0,042↑	1,312	1,124	1,498
LDL-K (mg/dL)	0,150	0,033↑	0,014	0,010	0,185	1,014	0,993	1,034
MeS	0,213	0,002↑	0,335	0,492	0,471	0,701	0,267	1,841

ASKB: Arteriyel sistolik kan basıncı, ADKB: Arteriyel diyastolik kan basıncı, BKO: Bel kalça oranı, VKI: Vücut kitle indeksi, VAI: Visseral yağ indeksi, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein, MeS:Metabolik sendrom
↑p<0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

Tartışma

Çalışmamızda başka bir uyku bozukluğu eşlik etmeyen HBS hastalarında HL, hipertansiyon, obezite ve MeS gibi kardiyovasküler hastalıklar için bilinen risk faktörlerinin daha sık gözlemlendiği saptandı.

Daha önce yapılmış çalışmalar ve meta-analizlerde HBS ve KVH ilişkisine dair farklı görüşler bulunmaktadır. HBS'nin KVH veya KAH ile ilişkili olduğuna dair bir çok çalışma mevcuttur (15,17,18,20,21,23,24,30). Bir kohort çalışmasında sadece sekonder HBS'nin hipertansiyon ve KVH riskini artırdığı saptanmış (30). Prospektif kohort grubunda yapılan bir çalışmada HBS'nin varlığı, 10 yıllık takip sonrasında KVH mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (18). Takip süreleri 2 ila 20 yıl arasında değişmekte olan 18 kohort, HBS ve KVH ve/veya tüm nedenlere bağlı mortaliteyi araştıran 15 çalışma ile PLMS ve KVH ve mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendiren 3 çalışmayı inceleyen sistematik incelemede HBS ile KVH ve tüm nedenlere bağlı mortalite için prognostik bir faktör olarak saptanamamış ancak çok sınırlı olmakla birlikte, PLMS'nin KVH ve mortalite için prognostik bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir (31). Prospektif sekiz gözlemsel çalışmanın incelendiği 644.506 hastanın dahil olduğu bir başka meta-analizde ise kontrol grubuna göre hipertansiyon prevalansı, diyabet ve HL anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ancak HBS hastalarının sadece tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin daha yüksek olup HBS hastalarında artmış serebrovasküler ve KVH riskini kanıtlanamamışlardır (32). Literatürde HBS'de sempatik aktivasyondaki artışı vurgulayan önemli çalışmalar bulunmaktadır. A11 çekirdeğine stereotaksik bilateral 6-hidroksidopamin lezyonlu olan sıçanlarda RLS ile uyumlu davranışlarla sonuçlandırıldığı gösterilmiştir (33). HBS'de A11 diensefalospinal yolağın hipofonksiyonu ile ilişkili olan dopamin yetmezliği, omurilikte somatosensoryal ve sempatik yolların disinhibisyonu sonucu sempatik aktivasyonda artış gerçekleşeceği öne sürülmüştür (17). Artmış sempatik aktivasyon

ya da gece kan basıncı ve nabız hızındaki artışa bağlı gelişen otonomik disfonksiyon ile KVH ve SVH sıklık ve insidansında artışına neden olmaktadır (17,34,35). Bir başka çalışmada kardiyak otonomik disfonksiyon ve HBS semptomlarının şiddeti arasında ilişki olduğu saptanmıştır (36). HBS hastalarında sağlıklı bireylere göre daha zayıf vasküler endotel fonksiyona sahip olduğu gösterilmiştir (37). HBS'de bozulmuş endotel fonksiyon dışında artmış aort sertliği, kılcal tortuoze, kalp hızı değişkenliği ve periferik hipoksi gibi çeşitli vasküler bozukluklar için risk artmaktadır (38-40). Sempatik hiperaktivite endotel hasarına ve ateroskleroza katkıda bulunmaktadır (41). Ayrıca HBS hastalarında artmış sempatik aktivite, arteriyel baro refleks ve periferik vasküler rezistansın bozulmasında da rol oynayabilmektedir (42).

Prospektif kohort grubunda yapılan bir çalışmada HBS'nin varlığı, 10 yıllık takip sonrasında KVH mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki HBS süresine bağlı olduğu, HBS hastalık süresi ne kadar uzunsa, KVH mortalite riski de o kadar yüksek olduğu saptanmış. Ayrıca ortak HBS komorbiditeleri olan olgular dışladıktan sonra, örneklem boyutu azalmasına rağmen HBS süresi ile KVH mortalitesi arasındaki ilişki daha güçlü saptandı. Bu sonuç ile mortalitenin sadece HBS'ye eşlik eden komorbiditeler ile açıklanamayacağı öne sürülmüştür (18). Bu çalışmada KVH için önemli bir değişken olan hem sistolik hemde diyastolik arteriyel kan basınç değerlerinin yüksek olduğu ve HBS ile anlamlı şekilde ilişkili olan faktörler arasında sistolik arteriyel kan basıncı yüksekliğinin yer aldığı ve özellikle HBS süresi ile korelasyonun olduğunu saptadık. Bu bulgu literatür ile uyumlu olarak tansiyon yüksekliğinin sempatik hiperaktivasyon sonucu gelişen endotel hasarı ve dolayısıyla arterioskleroza katkıda bulabileceği hipotezini desteklemektedir.

HBS'nin hiperkolesterolemi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğuna dair çalışmalar yanında ilişkili olmadığını vurgulayan çalışmalarda bulunmaktadır (43,44). Schlesinger ve ark. (21)

hiperkolesteroleminin HBS hastalarında 1,6 kat daha fazla olduğu, ayrıca trigliserit değerlerinde yükseklik ve HDL-K değerlerinde anlamlı düşüklük gözlemlenmiştir. Bu çalışmada literatürle uyumlu şekilde TK, TG, LDL-K değerleri HBS grubunda istatistiksel anlamlılıkta daha yüksekti. Bununla birlikte HBS'li erkek olgularda TG değerleri belirgin yüksek, HDL-K değerinin ise daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca yüksek TG düzeyleri (OR: 1.21, %95 CI 1,124-1,498) HBS ile ilişkili faktörlerden biriydi.

HBS'nin patofizyolojisi hala netlik kazanmamıştır. HBS hastalarındaki obezite birlikteliğine dair çalışmalar farklı hipotezlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Salas ve ark. (45) obezitesi olan bireylerde kontroller ile karşılaştırıldığında daha düşük sayıda striatal dopamin D2 reseptörüne sahip olduğu saptamışlardır. Schilling ve ark. (46) ise metabolik disregülasyonun HPA-eksen aktivasyonu ve inflamasyon yolu ile HBS patogenezinde rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Obezite ve metabolik bozukluklar için aşırı kilo dışında çalışmalarda sıklıkla kullanılan abdominal obeziteyi gösteren bel çevresi ve BKO, VKİ, VAI ve BAI gibi indeksler bilinmektedir (28,29). On beş çalışmanın sistematik derlemesi ile 197.204 kişiyi kapsayan bir meta-analiz, aşırı kilo ve obezite ile HBS arasında güçlü ilişkili olduğunu göstermektedir (47). Bazı çalışmalar, yüksek VKİ'nin HBS olasılığını arttırdığını bildirmiştir (3,16,48). Beş Avrupa ülkesinde (n=18,890) yapılan kesitsel bir çalışmada HBS 1,22 kat daha yüksek VKİ oranı ile ilişkili saptanmış (49). Ayrıca VKİ ile HBS arasındaki ilişkinin kadınlarda daha belirgin olduğu da gösterilmiştir (3-47). Bel çevresi ve BKO, KVH riskinin belirlenmesinde kullanılan basit abdominal obezite ölçümlerindedir (50). Özellikle kadınlarda BKO ile KVH mortalite arasında daha yüksek bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (51). Bizim çalışmamızda, HBS hastalarında BKO oranının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu ve HBS ile yaklaşık 2,21 kat daha yüksek ilişki olduğunu saptadık. Bu veri literatür ile uyumlu şekilde HBS'nin özellikle obezite ve KVH arasındaki olası ilişkisini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

HBS ile KVH ve kardiyovasküler mortaliteye yakınlığı artıracak olası mekanizmalar arasında HBS'ye bağlı gelişen zayıf uyku kalitesi ve yetersiz uyku süresinin serum C-reaktif proteinleri gibi inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu artırarak KVH gelişimine katkıda bulunabileceği ve yüksek tansiyon, KKH ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (35,52-55). Gottlieb ve ark. (56) HBS için KVH risk artışında olası üç farklı mekanizmanın etkili olabileceğini ileri sürmüştür. Bu mekanizmalar içinde HBS'nin PEHB birlikteliğine bağlı olarak uykuda artan kalp hızı ve kan basıncındaki artış; uyku fragmantasyonu ve uyku yoksunluğuna bağlı gelişen nöral, metabolik, oksidatif, inflamatuvar ve vasküler olumsuz etkiler ve KVH açısından risk oluşturabilecek Fe eksikliği yer almaktadır (56). Bu çalışmada PEHB'nin olası etkisini dışlamak için bu hastalar dahil edilmedi. Ayrıca Fe ile Ferritin, CRP, WBC inflamatuvar süreci gösterebilecek değerler açısından da gruplar arasında fark saptanmadı ancak yine de uyku fragmantasyonu ya da uyku yoksunluğunun yarattığı olası olumsuz etkinin bu süreci desteklediğini düşünmekteyiz.

Çalışmada HBS dışındaki uyku bozuklukları varlığının sadece klinik değerlendirme ile dışlanmış olması önemli bir limitasyon olabilir. Her ne kadar dikkatli bir değerlendirme yapılmış

olsa bile KVH için risk faktörü olabilecek aşikar olmayan uyku bozuklukları değerlendirmede dışlanamamış olabilir. Örneklem sayısının nispeten küçük olması da analizleri etkileyebilecek limitasyon faktörleri arasında sayılabilir.

Sonuç

Çalışmada diğer uyku bozukluklarının eşlik etmediği HBS'li hastalarda HL, HT, obezite ve MeS gibi KVH'ler için bilinen risk faktörlerinin daha fazla görülmesi HBS ile KVH riski arasında ki ilişkinin önemini göstermektedir. Bu hasta popülasyonunda KVH'ler için bilinen risk faktörlerinin dikkatli bir değerlendirme ile gözden geçirilmesi gereklidir. HBS ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki patofizyolojik ilişkinin belirlenmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2018/1494 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışmanın tüm katılımcılar sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.A., C.Ö., S.N.S., **Dizayn:** Ş.A., C.Ö., S.N.S., **Veri Toplama veya İşleme:** Ş.A., **Analiz veya Yorumlama:** Ş.A., C.Ö., S.N.S., **Literatür Arama:** Ş.A., **Yazan:** Ş.A.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu makale ile ilgili hiçbir kişi ya da kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. *Sleep Breath* 2012;16:987-1007.
2. Innes KE, Selfe TK, Agarwal P. Prevalence of restless legs syndrome in North American and Western European populations: a systematic review. *Sleep Med* 2011;12:623-34.
3. Kim J, Choi C, Shin K, Yi H, Park M, Cho N, Kimm K, Shin C. Prevalence of restless legs syndrome and associated factors in the Korean adult population: the Korean Health and Genome Study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:350-3.
4. Rangarajan S, Rangarajan S, D'Souza GA. Restless legs syndrome in an Indian urban population. *Sleep Med* 2007;9:88-93.
5. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Aral M, Helvacı I. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:1562-9.
6. Özbek SE, Zarifoğlu M, Karlı N, Özçakır A, Yıldız D, Aslan D. A Population-Based Survey to Determine the Prevalence of Movement Disorders in Orhangazi District of Bursa, Turkey. *Turk Norol Derg* 2009;15:109-18.
7. Yılmaz NH, Akbostancı MC, Oto A, Aykac O. Prevalence of restless legs syndrome in Ankara, Turkey: an analysis of diagnostic criteria and awareness. *Acta Neurol Belg* 2013;113:247-51.
8. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012;16:283-95.
9. Cervenka S, Pålhagen SE, Comley RA, Panagiotidis G, Cselényi Z, Matthews JC, Lai RY, Halldin C, Farde L. Support for dopaminergic

- hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 2006;129:2017-28.
10. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. 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;4:101-19.
 11. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5:385-91.
 12. Earley CJ, Barker P, Horská A, Allen RP. MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. *Sleep Med* 2006;7:458-61.
 13. Rist PM, Elbaz A, Dufouil C, Tzourio C, Kurth T. Restless Legs Syndrome and Cognitive Function: A Population-based Cross-sectional Study. *Am J Med* 2015;128:1023.e33-9.
 14. Li G, Tang H, Chen J, Qi X, Chen S, Ma J. Executive and Visuospatial Dysfunction in Patients With Primary Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease: Study of a Chinese Population. *J Clin Sleep Med* 2018;14:785-90.
 15. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008;70:35-42.
 16. Gao X, Schwarzschild MA, Wang H, Ascherio A. Obesity and restless legs syndrome in men and women. *Neurology* 2009;72:1255-61.
 17. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009;32:589-97.
 18. Li Y, Li Y, Winkelman JW, Walters AS, Han J, Hu FB, Gao X. Prospective study of restless legs syndrome and total and cardiovascular mortality among women. *Neurology* 2018;90:135-41.
 19. Walters AS, Moussouttas M, Siddiqui F, Silveira DC, Fuentes K, Wang L, Berger K. Prevalence of stroke in Restless Legs Syndrome: Initial Results Point to the Need for More Sophisticated Studies. *Open Neurol J* 2010;4:73-7.
 20. Dredla BK, Del Brutto OH, Lee AS, Castillo PR. Willis-Ekbom disease is not associated with poor cardiovascular health in adults. *J Negat Results Biomed* 2015;14:17.
 21. Schlesinger I, Erikh I, Avizohar O, Sprecher E, Yarnitsky D. Cardiovascular risk factors in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009;24:1587-92.
 22. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Ferini-Strambi L. New approaches to the study of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome. *Sleep* 2006;29:759-69.
 23. Koo BB, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL, Stefanick ML, Redline S; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study. *Circulation* 2011;124:1223-31.
 24. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, Parker JD, Bradley TD. Relation of periodic leg movements during sleep and mortality in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2011;107:447-51.
 25. Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-73.
 26. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, Xiang AH, Watanabe RM. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1083-9.
 27. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A; AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33:920-2.
 28. Jablonowska-Lietz B, Wrzosek M, Włodarczyk M, Nowicka G. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiol Pol* 2017;75:1185-91.
 29. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
 30. Van Den Eeden SK, Albers KB, Davidson JE, Kushida CA, Leimpeter AD, Nelson LM, Popat R, Tanner CM, Bibeau K, Quesenberry CP. Risk of Cardiovascular Disease Associated with a Restless Legs Syndrome Diagnosis in a Retrospective Cohort Study from Kaiser Permanente Northern California. *Sleep* 2015;38:1009-15.
 31. Kendzerska T, Kamra M, Murray BJ, Boulos MI. Incident Cardiovascular Events and Death in Individuals With Restless Legs Syndrome or Periodic Limb Movements in Sleep: A Systematic Review. *Sleep* 2017;40.
 32. Katsanos AH, Kosmidou M, Konitsiotis S, Tsvigoulis G, Fiolaki A, Kyritsis AP, Giannopoulos S. Restless legs syndrome and cerebrovascular/cardiovascular events: Systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2018;137:142-8.
 33. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:154-8.
 34. Batool-Anwar S, Malhotra A, Forman J, Winkelman J, Li Y, Gao X. Restless legs syndrome and hypertension in middle-aged women. *Hypertension* 2011;58:791-6.
 35. Ferini-Strambi L, Walters AS, Sica D. The relationship among restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *J Neurol* 2014;261:1051-68.
 36. Yıldız A, Yıldız C, Karakurt A. Assessment of cardiac autonomic functions by heart rate variability in patients with restless leg syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:191-6.
 37. Koh SY, Kim MS, Lee SM, Hong JM, Yoon JH. Impaired vascular endothelial function in patients with restless legs syndrome: a new aspect of the vascular pathophysiology. *J Neurol Sci* 2015;359:207-10.
 38. Anderson KN, Di Maria C, Allen J. Novel assessment of microvascular changes in idiopathic restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *J Sleep Res* 2013;22:315-21.
 39. Wåhlin-Larsson B, Ulfberg J, Aulin KP, Kadi F. The expression of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle of patients with sleep disorders. *Muscle Nerve* 2009;40:556-61.
 40. Salminen AV, Rimpilä V, Polo O. Peripheral hypoxia in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Neurology* 2014;82:1856-61.
 41. Volders PG. Novel insights into the role of the sympathetic nervous system in cardiac arrhythmogenesis. *Heart Rhythm* 2010;7:1900-6.
 42. Bertisch SM, Muresan C, Schoerning L, Winkelman JW, Taylor JA. Impact of Restless Legs Syndrome on Cardiovascular Autonomic Control. *Sleep* 2016;39:565-71.
 43. De Vito K, Li Y, Batool-Anwar S, Ning Y, Han J, Gao X. Prospective study of obesity, hypertension, high cholesterol, and risk of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2014;29:1044-52.

44. Liu Y, Liu G, Li L, Yang J, Ma S. Evaluation of Cardiovascular Risk Factors and Restless Legs Syndrome in Women and Men: A Preliminary Population-Based Study in China. *J Clin Sleep Med* 2018;14:445-50.
45. Salas RE, Gamaldo CE, Allen RP. Update in restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010;23:401-6.
46. Schilling C, Schredl M, Strobl P, Deuschle M. Restless legs syndrome: evidence for nocturnal hypothalamic-pituitary-adrenal system activation. *Mov Disord* 2010;25:1047-52.
47. Lin S, Zhang H, Gao T, Zhong F, Sun Y, Cai J, Ma A. The association between obesity and restless legs syndrome: A systemic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord* 2018;235:384-91.
48. Yıldız D, Buyukkoyuncu N, Kilic AK, Cander S, Yıldız A, Gunes A, Seferoglu M, Erer Ozbek S. Obesity: a possible risk factor for restless legs syndrome. *Neurol Res* 2017;39:1044-8.
49. 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.
50. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28:850-6.
51. Streng KW, Voors AA, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Velthuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, van der Meer P, Lang CC. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1269-77.
52. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-92.
53. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep* 2009;32:491-7.
54. Sands-Lincoln M, Loucks EB, Lu B, Carskadon MA, Sharkey K, Stefanick ML, Ockene J, Shah N, Hairston KG, Robinson JG, Limacher M, Hale L, Eaton CB. Sleep duration, insomnia, and coronary heart disease among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:477-86.
55. Li Y, Zhang X, Winkelman JW, Redline S, Hu FB, Stampfer M, Ma J, Gao X. Association between insomnia symptoms and mortality: a prospective study of U.S. men. *Circulation* 2014;129:737-46.
56. Gottlieb DJ, Somers VK, Punjabi NM, Winkelman JW. Restless legs syndrome and cardiovascular disease: a research roadmap. *Sleep Med* 2017;31:10-7.