



Clinical and Polysomnographic Characteristics of Patients With Periodic Limb Movements During Sleep and Insomnia

Yong Kyun Kim¹, Yoonha Hwang², Eun Yeon Joo¹

¹Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,

²Department of Neurology, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

불면증을 호소하는 주기성 다리 떨림 환자의 임상적, 수면다원검사적 특징

김용균¹, 황윤하², 주은연¹

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과, ²가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 신경과

Received November 7, 2023
Revised November 26, 2023
Accepted December 11, 2023

Address for correspondence
Yoonha Hwang, MD, MS
Department of Neurology,
St. Vincent's Hospital,
College of Medicine,
The Catholic University of Korea,
93 Jungbu-daero, Paldal-gu,
Suwon 16247, Korea
Tel: +82-31-249-8887
Fax: +82-31-249-7076
E-mail: yoonhaha10@gmail.com

Objectives: Periodic limb movements of sleep (PLMS) is known to accompany restless legs syndrome, and studies on PLMS are limited. Moreover, the relationship between insomnia and PLMS is underrecognized. This study aimed to investigate the polysomnography (PSG) data, questionnaires, and iron-related laboratory data of patients with insomnia and were confirmed PLMS. **Methods:** Between April 2015 and May 2022, 423 patients with insomnia as the primary symptom who were diagnosed with PLMS based on overnight PSG were included and divided into three groups based on their PLM index (PLMI). The participants' demographics, insomnia-related questionnaires, PSG findings, and iron-related laboratory findings were used in the analysis. **Results:** The severe PLMS group (PLMI >50) were mostly males, had more individuals taking sleeping pills, and had higher body mass index than the mild PLMS group (PLMI 5–25). Significant differences were not found in questionnaire about insomnia and sleep quality. In PSG, the severe PLMS group showed shorter total sleep time and low spontaneous arousal index than the mild to moderate PLMS groups. Moreover, more patients in the severe PLMS group showed arrhythmia than the mild PLMS group. Ferritin and transferrin saturation results had no significant difference between the three groups. **Conclusions:** PLMS did not affect the severity of insomnia and fatigue. The results shown in PSG may be influenced by age or sleeping pills intake. Arrhythmia was higher in the severe PLMS group. More studies on the causal relationship between PLM and cardiac diseases are needed.

J Sleep Med 2023;20(3):197-201

Keywords: Periodic limb movements during sleep; Insomnia; Arrhythmia.

서 론

수면 중 주기성 다리 떨림(periodic limb movements during sleep, PLMS)은 발의 등쪽 굽힘(때로 무릎이나 고관절의 굽힘)을 특징으로 하는 정형화되고 반복되는 움직임으로 1953년 Symonds¹에 의해 처음 보고되었고 1965년 Lugaresi 등²에 의해 처음 수면다원검사에서 확인되었다. PLMS는 하지불안증후군과 흔히 동반되는 것으로 알려져 있으나 그 자

체의 임상적 의미는 아직 연구된 바가 많지 않다. PLMS는 수면다원검사를 통해서만 확인이 가능하므로 연구에 시간적, 경제적 노력이 많이 들어가는 것도 연구 수가 많지 않은 이유가 될 것이다. 현재까지 연구된 바에 따르면 PLMS는 기면병, 수면무호흡, 렘수면 행동장애 등의 수면장애에 동반되고³⁻⁵ 파킨슨병 등 신경퇴행성 질환, 심혈관 질환과의 연관성이 알려져 있다.⁶⁻⁹ 하지만 그 연구의 수가 많지 않으며 인과관계 등 추가적인 연구는 부족한 실정이다.

불면증은 임상에서 흔히 접할 수 있는 수면장애로 적절한 수면 기회가 주어져도 잠들기 어렵거나 중간에 자주 깨고 원하는 시간보다 일찍 깨는 증상으로 나타난다. 이로 인해 수

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

면의 질이 떨어지고, 낮 시간의 일상생활 및 삶의 질에 부정적인 영향을 준다.^{10,11} 불면증에 영향을 주는 요소는 내과적 질환, 기분 장애, 복용 중인 약제나 물질(알코올, 카페인 등) 다양하며 동반된 다른 수면 장애가 있는 경우도 흔하다.¹² 이 중 불면증과 하지불안증후군의 연관성은 많이 연구된 반면^{13,14} PLMS와 단독으로 연구된 바는 많지 않다. 국내에서는 더욱이 수면다원검사의 보험급여 항목에 불면증이 포함되지 않기 때문에 PLMS와 불면증에 관한 연구가 더욱 쉽지 않다.

본 연구는 단일기관에서 불면증을 호소하며 내원한 환자들 중 수면다원검사 시행한 성인을 대상으로 PLMS의 중증도에 따라 환자의 수면다원검사 항목들과 부정맥 여부, 자가보고 설문 내용을 비교하였다. 또한 그중 일부 환자에서 페리틴과 트랜스페린 포화도를 측정하여 함께 비교하여 PLMS 중증도에 따른 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

방 법

연구 대상

본 연구는 의무기록을 이용한 후향적 연구로 2015년 4월부터 2022년 5월까지 불면증을 호소하며 서울의 한 대학병원 수면 클리닉을 내원한 환자 중 수면다원검사를 시행하여 PLMS가 확인된 20세 이상 성인 환자 423명이 포함되었다. 본 연구에 사용된 연구 기준, 방법 및 평가는 삼성서울병원 기관윤리심의위원회의 심의(승인번호: 2023-05-012)와 동의 면제 승인을 획득하였으며, 기관윤리심의위원회의 관리 감독하에 시행되었다.

연구 방법 및 척도

수면다원검사

본 연구 대상자는 수면다원검사 실시 전 연령, 성별, 생년월일, 신장, 체중, 체질량지수(body mass index, BMI) 등의 정보를 수집하였다. 야간 수면다원검사는 Remlogic (Embla system, Denver, CO, USA) 프로그램을 사용하였고 뇌파, 안전도 감지기, 심전도, 흉곽 및 복부 호흡 측정장치, 혈중 산소농도 측정기, 양쪽 하악 및 전경골근 근전도검사 장치를 이용하여 수면 상태와 주기성 사지운동 등에 대하여 평가하였다. 주기성 사지운동은 0.5초에서 10초 동안 지속되는 움직임이 5초에서 90초 사이의 간격을 두고 최소한 4회 이상 분리되어 나타나는 경우로 정의하였다. 시간당 주기성 사지운동의 횟수인 periodic limb movement (PLM) index를 $5 < \text{mild} \leq 25$, $25 < \text{moderate} \leq 50$, $50 < \text{severe}$ 로 정의하였다. 수면다원검사의 판독은 미국수면학회(American Academy of Sleep

Medicine)의 지침에 근거하였다.

자가보고형 설문지

대상자는 총 5개의 설문지를 작성하였다. 불면증 심각도를 측정하기 위한 7문항의 한글판 불면증 심각도 지수(Insomnia Severity Index, ISI), 주관적인 수면의 질을 평가하는 피츠버그 수면의 질 척도(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), 다양한 환경에서 주간의 졸림 정도를 측정하는 엠피스 주간 졸음 척도(Epworth Sleepiness Scale, ESS)와 스탠포드 졸음 척도(Stanford sleepiness scale, SSS), 그리고 2주간의 우울 심각도를 측정하는 벡 우울척도 2판(Beck Depression Inventory-II, BDI-II)를 자가보고 형식으로 진행하였다.

혈액검사

수면다원검사 후 외래 내원 시 혈액검사를 통해 전혈구계산, 혈청 철, 페리틴, 총철결합능을 측정하였고 이를 통해 트랜스페린 포화도를 계산하였다.

자료 분석 방법

수집된 자료는 유의수준 0.05로 하여 윈도우용 SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였다. 대상자의 일반적 특성과 측정 변수들의 평균 및 표준편차, 빈도와 백분율을 알아보기 위해 기술통계와 빈도 분석을 실시하였다. 군 간 비교를 위해 범주형 변수의 경우 chi-squared test와 Fisher's exact test를 시행하였으며, 연속형 변수의 경우 일원배치분산분석(one way analysis of variance, one way ANOVA)를 시행하고 사후 검정은 Bonferroni, Scheffe, Dunnett T3 test를 사용하였다.

결 과

일반적 특성 및 주관적 설문 점수

총 423명의 환자들의 평균 연령은 62.83세, 남성의 비율은 50.59% (214명)였다. 각 군의 분포는 mild PLMS 130명(30.73%), moderate PLMS 116명(27.42%), severe PLMS 177명(41.84%)로 severe 군이 가장 많았다. Severe 군은 mild 군에 비해 남성성이 유의하게 많았고(37.70% vs. 59.89, $p < 0.001$), BMI가 높았으며($23.62 \pm 3.76 \text{ kg/m}^2$ vs. $24.65 \pm 3.58 \text{ kg/m}^2$, $p = 0.045$) 수면제를 복용하는 비율도 많았다(28.22% vs. 47.34%, $p = 0.004$) (Table 1).

ISI, PSQI, ESS, SSS, BDI-II 설문지에서는 각 군 간 유의한 차이가 없었다. 이 중 ISI의 1번 문항은 불면증의 형태(입

Table 1. Demographic characteristics and sleep-related questionnaires (n=423)

	Mild PLMS (a) (n=130)	Moderate PLMS (b) (n=116)	Severe PLMS (c) (n=177)	p	Post-hoc
Age (yr)	56.73±14.05	62.55±11.40	67.53±10.78	0.921	
Sex, male	49 (37.70)	59 (50.86)	106 (59.89)	<0.001	a<c
BMI (kg/m ²)	23.62±3.76	24.23±3.35	24.65±3.58	0.045	a<c
Taking sleeping pill*	35 (28.22)	41 (37.27)	80 (47.34)	0.004	a<c
ISI total*	16.27±5.98	15.89±5.15	15.16±6.09	0.269	
ISI 1a	2.39±1.17	2.33±1.13	2.23±1.27	0.570	
ISI 1b	2.37±1.26	2.25±1.17	2.19±1.25	0.479	
ISI 1c	2.09±1.35	1.91±1.27	1.80±1.29	0.175	
PSQI*	11.83±3.58	11.66±3.90	11.47±4.38	0.761	
ESS*	6.87±4.86	7.45±5.12	7.04±4.53	0.635	
SSS*	2.78±1.17	2.87±1.29	2.82±1.25	0.865	
BDI-II*	15.56±9.22	15.50±10.16	15.85±9.90	0.952	

Values are presented as mean±standard deviation or n (%) unless otherwise indicated. Mann-Whitney U test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. Significance requires $p<0.05$. *missing value: Taking sleeping pill (29), ISI (37), PSQI (57), ESS (21), SSS (23), BDI-II (61). PLMS, periodic limb movements during sleep; BMI, body mass index; ISI, Insomnia Severity Index; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; ESS, Epworth Sleepiness Scale; SSS, Stanford Sleepiness Scale; BDI-II, Beck Depression Inventory-II

Table 2. Polysomnographic and laboratory findings (n=423)

	Mild PLMS (a) (n=130)	Moderate PLMS (b) (n=116)	Severe PLMS (c) (n=177)	p	Post-hoc
TST (min)	356.02±149.99	334.48±80.79	318.12±70.65	0.007	a>c
WASO* (%)	19.95±12.23	20.56±15.02	22.93±13.99	0.144	
Total AI	23.59±12.22	24.84±13.96	25.32±14.39	0.526	
Spontaneous AI*	7.97±5.40	5.78±4.09	3.94±3.18	<0.001	a>b>c
Movement AI	3.91±3.41	6.02±5.34	9.75±10.84	<0.001	a<b<c
AHI	13.48±14.00	15.82±16.13	15.44±12.24	0.350	
PLMI	14.90±5.77	36.62±7.60	83.66±30.34	<0.001	a<b<c
Arrhythmia*	12 (9.68)	13 (11.82)	33 (19.53)	0.040	a<c
Ferritin* (ng/mL)	145.64±145.61	151.55±144.83	175.65±181.30	0.478	
Transferrin saturation* (%)	42.13±55.50	40.18±15.15	34.32±17.28	0.359	

Values are presented as mean±standard deviation or n (%) unless otherwise indicated. Mann-Whitney U test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. Significance requires $p<0.05$. *missing value: WASO (20), Spontaneous AI (20) Arrhythmia (28), Ferritin (216), Transferrin saturation (221). PLMS, periodic limb movements during sleep; TST, total sleep time; WASO, wakefulness after sleep onset; AI, arousal index; AHI, apnea-hypopnea index; PLMI, periodic limb movement index

면, 유지, 조기 기상)을 평가하는 항목으로 이 부항목에 대해서도 각 군 간 차이는 없었다.

수면다원검사 및 혈액학적 검사결과

수면다원검사 결과 총 수면시간(total sleep time, TST)은 mild 군이 356.02±149.99분으로 severe 군보다 유의하게 길었다. 입면 후 각성 시간(wakefulness after sleep onset, WASO)은 세 군에서 차이가 없었고 총 각성 지수(total arousal index, total AI) 역시 차이 없었으나 자발 각성 지수(spontaneous AI) 만 분석했을 때 PLMS 증증도가 낮을수록

각성지수가 높았다($p<0.001$). 야간 수면다원검사 중 부정맥이 나타난 환자의 수는 mild PLMS 군에 비해 severe PLMS 군에서 유의하게 많았다(9.68% vs. 19.53%, $p=0.040$). PLM 증상과 연관성이 알려진 혈액학적 검사인 페리틴과 트랜스페린 포화도는 본 연구에서는 각 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

고 찰

본 연구는 불면증을 호소하는 성인에서 PLMS 증증도에

따라 불면증 정도 및 주간 피로도, 수면다원검사 결과와 철분 관련 혈액검사 결과의 차이를 비교하고자 시행되었다. 먼저 일반적 특성을 보면 PLM index 50 초과인 심한 주기성 다리 떨림이 있는 군에서 남성이 유의하게 많았다. 일반적인 불면 증은 여성에서 빈도가 높다고 알려져 있으나¹⁵ 주기성 다리 떨림은 남성에서 호발하는 경향이 있어 이런 특성이 반영된 결과로 생각된다.¹⁶ 또한 severe PLMS 군이 mild PLMS 군에 비해 BMI가 높았다. 기존 문헌을 보면 비만 환자에서는 striatal dopamine D2 receptor 숫자가 줄어들어 있고, 철분 대사에 변화가 생겨 하지불안증후군과 연관이 많은 것으로 알려져 있다.¹⁷⁻²⁰ PLMS 단독으로 비만과 연구된 바는 많지 않으나 상기 기전과 연관되어 나타난 결과로 생각되며, PLM 환자들에서 심혈관계 질환이 많은 것에도 연관이 있을 것이다.^{6,16,21-24} 수면제를 복용하는 비율도 severe PLM 군에서 높았으며 약제의 종류는 벤조디아제핀(alprazolam, clonazepam, lorazepam, diazepam), 항우울제(trazodone, mirtazapine, doxepin), Z-drugs(zolpidem, zopiclone), 멜라토닌, 쿠에타핀 등과 dopamine agonist가 포함되었다. 삼환성 항우울제나 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 사용이 PLM을 늘린다는 연구 결과도 있어²⁵ 약제 사용과 PLMS의 인과관계에 대한 추가적인 확인이 필요할 것으로 보인다.

설문을 통해 평가한 불면증 정도, 수면의 질 및 일상생활 피로도 결과는 PLMS 증증도에 따라 차이를 보이지 않았다. 기존 연구들에 따르면 불면증 자체가 일상생활에 영향을 많이 주며, 다른 수면질환이 동반되어 있으면 그 정도가 더욱 심한 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 모든 군이 ISI 15 이상, PSQI 5 이상으로 임상적인 불면증과 수면의 질 저하를 호소하지만 ESS, SSS 등 낮시간의 졸림과 피로도에서는 정상 수치를 보였다. 또한 수면 중 일어나는 주기성 다리 떨림이 불면증의 원인이 되는지 알아보기 위해 ISI 1번 문항의 세부 항목들에 대해 비교해 보았으나 이에도 차이를 보이지 않았다. PLMS와 불면증에 관한 연구가 많지 않으나, 한 연구에서 과다 주간 졸림 증상이 심할수록 PLMI 수치가 낮았다는 결과를 보고한 바 있어²⁶ 서로 음의 상관관계가 있는지, 연관된 요인은 무엇인지 추후 연구가 필요한 부분으로 생각된다.

일반 인구에서 PLMS 환자들의 수면다원검사 결과를 분석한 한 연구에 따르면 PLM index가 높은 군에서 각성 지수가 높았다.²¹ 본 연구진은 연구 시작 전, 불면증 환자들을 대상으로 하면 수면 중 각성에 더 취약할 것이고 따라서 PLM이 심할수록 수면 중 각성과 관련된 수면다원검사 지표들이 좋지 않을 것이라 예상했다. 하지만 연구 결과 PLM 증증도에 따라 WASO와 총 각성 지수는 차이가 없었고, 자발 각성 지수는 오히려 PLM index가 높을수록 더 낮아지는 결과를

보였다. 다양한 약제 복용력에 대해 보정하지 않은 결과이므로 해석에 제한점이 있으나, 앞선 PLM index와 excessive daytime sleepiness의 관계와 마찬가지로 추후 같은 결과도 나오는지 추후의 연구들을 지켜볼 필요가 있겠다.

수면다원검사에서 보인 다른 결과로는 severe PLMS 군에서 총 수면 시간이 유의하게 짧았고, 부정맥이 더 많이 관찰되었다. 기존 문헌에서 심방세동이 있는 373명의 환자에서 PLMS가 빈번할수록 발작성 심방세동에서 영구적 심방세동으로 진행할 위험성이 높아진다는 보고가 있었다.²⁷ 또한 구조적 심장 질환이 동반된 환자의 경우 PLM index가 높을수록 심방, 심실 모든 종류의 부정맥 발생률이 높다는 연구,²⁸ 정도의 수면호흡장애가 있는 환자에서 PLMS가 독립적으로 심방세동 유병률과 연관이 있다는 연구 등이 이어져 보고되었다.²⁹ 본 논문에서는 모든 종류의 부정맥 발생률을 보았고, PLMS에서 자율신경계의 변화가 선행하거나 서로 연관되어 있는 것³⁰⁻³²과 위 부정맥 관련 연구 결과들을 뒷받침하는 또 하나의 근거로 사용될 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구의 제한점 및 후속연구를 위한 제언은 다음과 같다. 우선 본 연구에서는 나이, 기저질환, 복용 중인 약제 등에 대해 보정하지 않고 분석되어 결과 해석에 한계가 있다. 후속연구에서 더 많은 환자군을 대상으로 데이터를 수집하여 상기 항목들에 대해 보정하여도 같은 결과를 보이는지 확인할 필요성이 제기된다. 또한 본 연구에서는 부정맥의 종류에 대한 분석은 없었기에 이에 대하여도 추가적으로 확인할 필요가 있겠다.

PLMS의 병태생리학은 아직 밝혀지지 않은 부분이 많으며 그 임상적 중요성 역시 명확치 않아 대부분의 수면 클리닉에서 치료에 있어 적극적이지 않다.¹⁶ 하지만 본 연구 결과 및 위에 언급한 이전 연구 결과들을 봤을 때 부정맥 등 심혈관계 질환, 높은 BMI 등 전반적인 건강상태와 연관이 있는 것은 사실이다. PLMS의 치료가 general health에 영향을 줄 가능성을 열어두고, 추가적인 연구들을 통해 인과관계를 밝히는 것이 필요해 보인다. 그러기 위해서는 수면에 대한 적극적인 검사 시행이 선행되어야 할 것이다.

Conflicts of Interest

Eun Yeon Joo, the Editor-in-Chief of the *Journal of Sleep Medicine*, was not involved in the editorial evaluation or decision to publish this article. All remaining authors have declared no conflicts of interest.

ORCID iDs

Yong Kyun Kim <https://orcid.org/0000-0002-8666-2405>
 Yoonha Hwang <https://orcid.org/0000-0002-2624-9336>
 Eun Yeon Joo <https://orcid.org/0000-0003-1233-959X>

Author Contributions

Conceptualization: Yoonha Hwang, Eun Yeon Joo. Data curation: Yong

Kyun Kim, Eun Yeon Joo. Formal analysis: Yong Kyun Kim. Methodology: Yoonha Hwang. Supervision: Yoonha Hwang, Eun Yeon Joo. Visualization: Yoonha Hwang. Writing—original draft: Yong Kyun Kim. Writing—review & editing: Yoonha Hwang.

Funding Statement

None

REFERENCES

- Symonds CP. Nocturnal myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953; 16:166-171. <https://doi.org/10.1136/jnnp.16.3.166>.
- Lugaresi E, Coccagna G, Tassinari CA, Ambrosetto C. [Polygraphic data on motor phenomena in the restless legs syndrome]. *Riv Neurol* 1965;35:550-561. Italian.
- Chervin RD. Periodic leg movements and sleepiness in patients evaluated for sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 1):1454-1458. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.8.2011062>.
- Dauvilliers Y, Pennestri MH, Petit D, Dang-Vu T, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res* 2007;16:333-339. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00601.x>.
- Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002;59:1889-1894. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000038348.94399.f6>.
- Koo BB, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL, Stefanick ML, Redline S. 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;124:1223-1231. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038968>.
- Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51:103-107. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1997.tb02370.x>.
- Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmächer T, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 2000;23:1-7. <https://doi.org/10.1093/sleep/23.3.1c>.
- Puligheddu M, Figorilli M, Aricò D, Raggi A, Marrosu F, Ferri R. Time structure of leg movement activity during sleep in untreated Parkinson disease and effects of dopaminergic treatment. *Sleep Med* 2014;15:816-824. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.011>.
- Karna B, Sankari A, Tatikonda G. *Sleep disorder*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
- American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders*. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- Arroll B, Fernando A 3rd, Falloon K, Goodyear-Smith F, Samaranyake C, Warman G. Prevalence of causes of insomnia in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2012;62:e99-e103. <https://doi.org/10.3399/bjgp12X625157>.
- Maiolino G, Bisogni V, Soranna D, et al. Effects of insomnia and restless legs syndrome on sleep arterial blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021;59:101497. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101497>.
- Bonakis A, Androutsou A, Koloutsou ME, Vagiakos E. Restless legs syndrome masquerades as chronic insomnia. *Sleep Med* 2020;75:106-111. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.06.003>.
- Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep* 2006;29:85-93. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.1.85>.
- Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Tobback N, et al. Clinical significance of periodic limb movements during sleep: the HypnoLaus study. *Sleep Med* 2018;41:45-50. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.09.014>.
- Earley CJ, Barker PB, Horska A, Allen RP. MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. *Sleep Med* 2006;7:458-461. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.11.009>.
- Lin S, Zhang H, Gao T, et al. The association between obesity and restless legs syndrome: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord* 2018;235:384-391. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.042>.
- Salas RE, Gamaldo CE, Allen RP. Update in restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010;23:401-406. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833bcd8d>.
- Zhao L, Zhang X, Shen Y, Fang X, Wang Y, Wang F. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:1081-1093. <https://doi.org/10.1111/obr.12323>.
- Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, et al. Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population. *Ann Neurol* 2016;79:464-474. <https://doi.org/10.1002/ana.24593>.
- Li Y, Walters AS, Chiuve SE, Rimm EB, Winkelman JW, Gao X. Prospective study of restless legs syndrome and coronary heart disease among women. *Circulation* 2012;126:1689-1694. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112698>.
- 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;32:589-597. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.5.589>.
- Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Relation of periodic leg movements during sleep and mortality in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2011;107:447-451. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.037>.
- Tobback E, Desmet O, Hanouille I, et al. Retrospective analysis of risk factors for periodic limb movements in a large cohort of insomnia and chronic fatigue patients. *Pharmacopsychiatry* 2020;53:71-77. <https://doi.org/10.1055/a-0991-0498>.
- Seong MJ, Kim JR, Choi SJ, Joo EY. Exploration of insomnia with excessive daytime sleepiness from clinical and polysomnographic perspectives. *J Sleep Med* 2022;19:65-74. <https://doi.org/10.13078/jsm.220014>.
- Mirza M, Shen WK, Sofi A, et al. Frequent periodic leg movement during sleep is an unrecognized risk factor for progression of atrial fibrillation. *PLoS One* 2013;8:e78359. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078359>.
- Koo BB, Mehra R, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL, Redline S. Periodic limb movements during sleep and cardiac arrhythmia in older men (MrOS sleep). *J Clin Sleep Med* 2014;10:7-11. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3346>.
- Xie J, Chahal CAA, Covassin N, et al. Periodic limb movements of sleep are associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in patients with mild sleep-disordered breathing. *Int J Cardiol* 2017;241: 200-204. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.060>.
- Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep* 1999;22:575-580. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.5.575>.
- 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;118:1923-1930. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.006>.
- Sforza E, Juony C, Ibanez V. Time-dependent variation in cerebral and autonomic activity during periodic leg movements in sleep: implications for arousal mechanisms. *Clin Neurophysiol* 2002;113:883-891. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00066-4](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00066-4).