

NORMAL SØVN OG SØVNSYKDOMMER: EPIDEMIOLOGI, PATOFYSIOLOGI OG BETYDNING FOR KARDIOMETABOLSKE SYKDOMMER

Gunn Marit Traaen, spesialist i øre-, nese- og halssykdommer

Denne oversikten over søvnen sin betydning for kardiometabolske sykdommer er hentet fra forfatterens prøveforelesning for graden ph.d.

Normal søvn

Søvn er et av de grunnleggende behov vi har som mennesker, og vi sover omtrent en tredjedel av livene våre. Både den elektriske hjerneaktiviteten og bevissthetsnivået endres under søvn, og det er en nødvendig hviletilstand med fysiologiske og beskyttende funksjoner. Søvn er helt nødvendig for at vi skal fungere normalt. Den kjente amerikanske søvnforskeren Allan Rechtschaffen (1927-2021) pleide å si: "If sleep doesn't serve some vital function, it is the biggest mistake evolution ever made". Han illustrerte i et av sine eksperimenter at total søvndeprivasjon fører til død i dyremodeller. Alle rotter som ble utsatt for total søvndeprivasjon, døde etter to til tre uker (1).

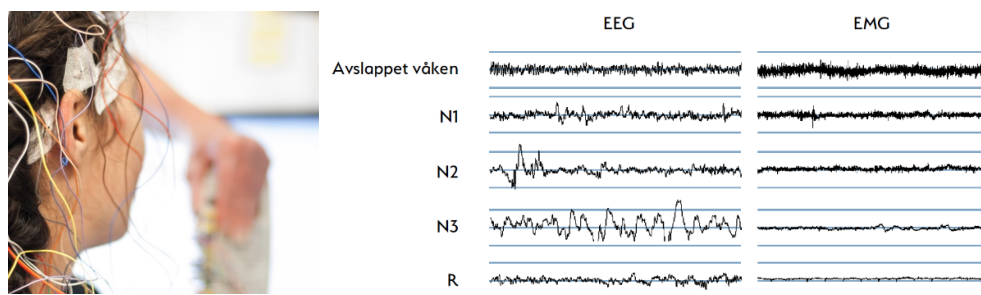
Ved bruk av elektroencefalografi (EEG) registreres hjernens elektriske aktivitet, og man kan se overgangen

fra våken tilstand til søvn og hva slags søvnstadium man er i (figur 1).

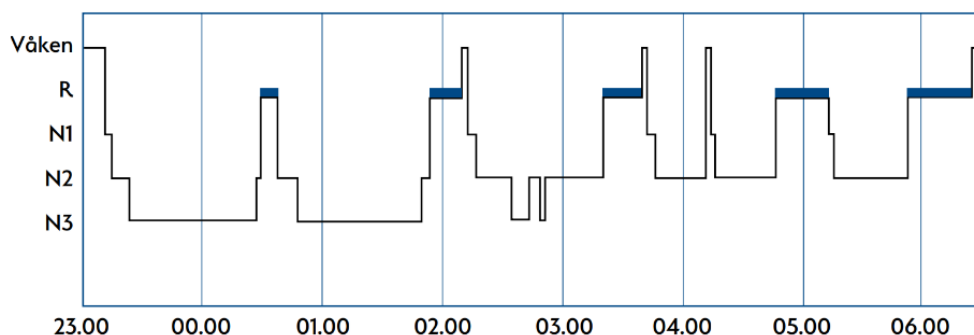
Vi deler inn i søvn uten *rapid eye movement* (REM) (non-REM-søvn) og søvn med REM (REM-søvn) (figur 2). Det meste av søvnen vår tilbringes i non-REM-søvn (75 %). Non-REM-søvn deles videre inn i stadiene N1-N3, hvor N1 er den lette søvnen, når du akkurat begynner å døse av. N3 er den dypeste søvnen, også kalt *slow wave sleep*. *Slow wave*-søvn er viktig for læring og hukommelse.

REM-søvn er den fasen av søvnen hvor det er mest vanlig å drømme. I denne fasen av søvn likner hjerneaktiviteten ganske mye på den aktiviteten vi har i våken tilstand, men forskjellen er redusert muskeltonus, slik at vi ikke kan leve ut det vi drømmer. REM-søvn er viktig for utvikling av vår dømmekraft og emosjonelle intelligens.

I tillegg til at søvn er viktig for å føle seg uthvilt så er den også viktig for stoffskiftet, immunsystemet, fjerning av avfallsstoffer fra hjernen, vekst, utvikling og balanse i det endokrine system.



Figur 1. Hjerneaktivitet (EEG) og muskelspenning (EMG) under våkenhet og ulike søvnstadier (N1, N2, N3 og REM). Hentet fra "Skiftarbeid og søvn", Bjorvatn, 2019.



Figur 2. Fordelingen av søvnstadier gjennom natten. REM-søvn markert med blått. Hentet fra "Skiftarbeid og søvn", Bjorvatn, 2019.

Søvn reguleres av en sirkadisk rytme. Epifysen er viktig i forbindelse med reguleringen av døgnrytmen ved at den mottar impulser fra synsbanene via hypothalamus og produserer hormonet melatonin. Eksponering av lys hemmer melatoninproduksjonen, og det er derfor du ikke bør eksponeres for skarpt lys rett før du skal legge deg. Søvn er viktig for å opprettholde balanse av andre hormoner inkludert veksthormon, kortisol, kjønnshormoner og balanse av glukose og insulin. Videre spiller søvn også en viktig rolle i energibalansen ved at leptin og ghrelin hjelper oss å regulere appetitten. Leptinnivåene er høyest rundt halv tre om natten. De høye leptinnivåene om natten supprimerer sultfølelse under søvn, så du ikke blir sulten midt på natten. Ghrelin frisettes primært fra magen og stimulerer appetitt og vektøkning (2).

I 1993 publiserte Virend Somers og kolleger et viktig funn i New England Journal of Medicine (3). Forfatterne beskrev hvordan normal søvn påvirker hjertet og det sympatiske nervesystem. De viste at sympatikus dominerer i REM-søvn, med en større dominans enn i våken tilstand. Den sympatiske nerveaktiviteten reduseres i non-REM-søvn, slik at blodtrykk og puls blir lavere enn i våken tilstand. De kunne med dette vise at normal søvn er viktig for hjerte- og karsystemet da den sørger for hvile, lavt fysiologisk stress og restitusjon (3).

Søvn og digitale medier

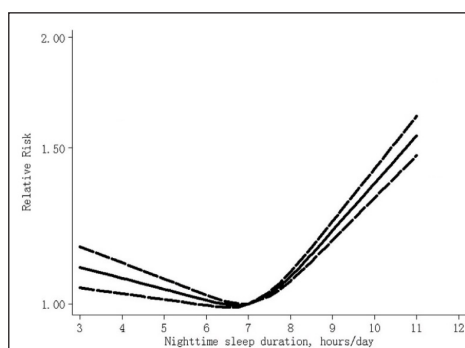
Flere av de ulike søvn sykdommene fører til at man sover mindre. For lite søvn

gjør at det autonome nervesystemet kommer ut av balanse, med en høyere sympatikusaktivering som via patofysiologiske mekanismer øker risikoen for hjerte- og karsykdom (2). Men man trenger ikke å ha en søvnlidelse for å få søvnunderskudd. Noen ganger velger vi å gjøre noe annet enn å sove. Søvn lengden kommer nemlig også an på livsstilsvaner som skiftarbeid, stressende jobber, lengre arbeidstid, tilgjengelighet 24/7, lysforurensning og trafikkstøy om natten. Men det som har påvirket søvn helsen vår mest de siste årene er den teknologiske fremgangen og tilgangen til digitale medier. Mange tar med seg mobilen inn på soverommet og bruker den i senga rett før man skal sove, og kanskje også i løpet av natten. Det skarpe skjermlyset påvirker melatoninproduksjonen og forsinker innsovningen med kortere søvn lengde som konsekvens. Underskudd på søvn øker altså i omfang mye på grunn av digitale medier og er et problem hos både barn og voksne med store konsekvenser.

Sammenheng mellom søvn lengde og mortalitet

Det er individuelle forskjeller på hvor mye søvn man trenger, men likevel foruroligende at 1/3 av voksne sover ≤ 6 timer per natt. Underskudd på søvn har blitt et stort helseproblem i det moderne samfunn. Den kanskje viktigste konsekvensen er vektøkning med senere utvikling av tilstander knyttet til overvekt og fedme og med økt risiko for hjerte- og karsykdom (2).

Det er nå 60 år siden E. Cuyler Hammond undersøkte én million amerikanere og fant en U-formet sammenheng mellom søvnlenge og mortalitet (4). En rekke studier senere har bekreftet dette. En metaanalyse fra 2016 viste at både for kort og for lang søvnvarighet er forbundet med økt mortalitet, og at det er anbefalt at vi sover sju timer for å hindre tidlig død hos voksne (figur 3) (5).



Figur 3. Dose-respons metaanalyse mellom søvnlenge og risiko for død hos voksne (bilde fra ref. 5).

Søvn sykdommer – klassifisering og prevalens

Kardiovaskulære sykdommer er fortsatt den ledende årsaken til død globalt. Til tross for at man de siste årene har gjort mye for å

redusere modifierbare risiko-faktorer, så er det behov for å se på andre faktorer som ulike søvn sykdommer for å se om behandling av disse kan redusere dødeligheten. American Academy of Sleep Medicine (AASM) har gitt ut en klassifisering som skiller mellom seks hovedkategorier av søvn sykdommer. International Classification of Sleep Disorders (ICSD), versjon 3 ble utgitt i 2014 (tabell 1).

Prevalensen av søvn sykdommer i befolkningen er høy. En studie fra Nederland har estimert at prevalensen av å ha en eller annen søvn lidelse i den generelle befolkningen er 32 % (6). Insomni, eller søvn løshet, er den søvn sykdommen som forekommer hyppigst (6). Det er store variasjoner i hvordan insomni blir definert, og derfor er det også vanskelig å sammenlikne de ulike studiene. Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser er den nest største gruppen av søvn sykdommer, hvor obstruktiv søvn apné utgjør den største andelen (7). Også her er det store forskjeller i prevalenstillene fordi ulike populasjoner blir målt og ulike måleteknikker og skåringskriterier brukt.

I denne artikkelen skal vi se på hvilken betydning kort søvnlenge, insomni, obstruktiv søvn apné og skiftarbeid har på kardiometabolsk helse.

Tabell 1. Klassifisering av søvn sykdommer med prevalens.

Hovedkategorier av søvn sykdommer klassifisert i International Classification of Sleep Disorders, versjon 3	Prevalens
Insomni	8-43 % (6)
Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser (f.eks. obstruktiv søvn apné)	17-34 % (7)
Hypersomni av sentralnervøs årsak (f.eks. narkolepsi)	6 % (6)
Døgnrytmeforstyrrelser (f.eks. skiftarbeidslidelse)	5 % (6)
Parasomni (f.eks. søvngjengeri)	6 % (6)
Søvnrelaterte bevegelsesforstyrrelser (f.eks. rastløse bein)	13 % (6)

Insomni og kort søvnlengde

Insomni kjennetegnes av dårlig eller lite søvn enten på grunn av innsovningssvanser, urolig nattesøvn eller tidlig morgenoppvåkning. Noen pasienter opplever alle disse søvnvanskene, mens andre sliter kun med ett av dem. Insomni er mest utbredt hos kvinner. Behandling for insomni er kognitiv atferdsterapi, kortvarig medikamentell behandling samt å praktisere god søvnhygiene. Helsenorge.no anbefaler følgende råd for bedre søvn (<https://www.helsenorge.no/sovnproblemer/rad-for-bedre-sovn>):

- Stå opp og legg deg til samme tid hver dag, også i helgene
- Har du behov for en ettermiddagslur, bør den ikke vare mer enn 20 minutter
- Unngå koffein om ettermiddagen og kvelden
- Styr unna alkohol før leggetid
- Skjerm deg for skjermer den siste timen før leggetid
- Vær fysisk aktiv i det daglige
- Hold soverommet mørkt og kjølig

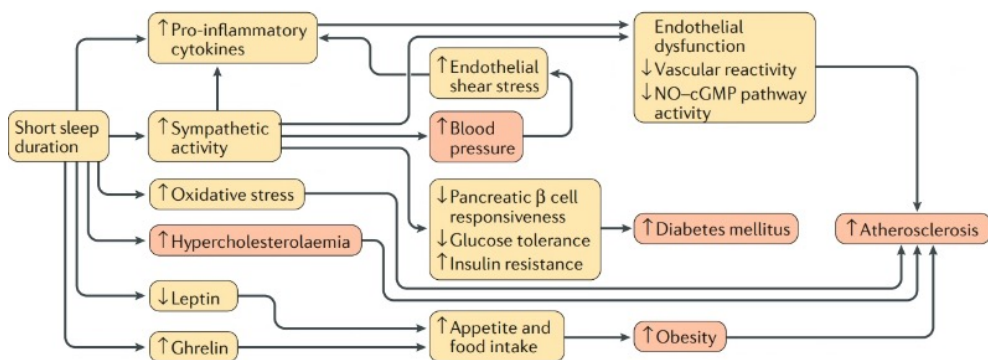
Kort søvnlengde og insomni er begge risikofaktorer for kardiometabolske sykdommer og mortalitet (2). For lite søvn forstyrrer balansen i det autonome nervesystemet mot en overveidende sympatikusaktivitet, fører til inflammasjon, oksidativt stress, hyperkolesterolemi og en dysregulering av leptin og ghrelin som igjen øker appetitt og matinntaket.

Disse endringene kan føre til økt blodtrykk, endotel dysfunksjon, nedsatt glukosetoleranse, økt insulinresistens, diabetes mellitus, fedme og aterosklerose (figur 4) (2).

I en norsk studie publisert i 2022 ble spørreskjemaet Bergen Insomnia Scale brukt for å diagnostisere insomni hos pasienter med koronarsykdom (8). Pasientene ble fulgt i fire år for å vurdere risiko for å få en ny alvorlig kardiovaskulær hendelse. Insomni ble diagnostisert hos 45 % av de 1082 inkluderte pasientene og var blant de tre faktorene som best predikerte en ny alvorlig kardiovaskulær hendelse (16 % av hendelsene), bare slått av røyking (27 %) og lav fysisk aktivitet (21 %) (8). Disse resultatene indikerer at i tillegg til røykevaner og fysisk aktivitet, så er også søvn essensielt for god helse.

I en randomisert, kontrollert overkrysningsstudie fra Mayoklinikken publisert i 2021 (9) ble 20 unge, friske pasienter randomisert til søvnrestriksjon (4 timer søvn per natt) eller kontroll (9 timer søvn per natt) over en periode på 9 dager. Deretter hadde deltagerne en 3 måneders utvaskingsperiode før overkrysningsstudie. Resultatene viste at søvnrestriksjon i 9 dager økte både 24-timers blodtrykk, nattlig blodtrykk samt økte sympatikusaktivitet og vaskulær dysfunksjon (9).

En annen randomisert, kontrollert overkrysningsstudie fra Mayoklinikken publisert året etter (10) randomiserte 12 friske voksne (uten fedme) til å sove kun 4 timer om natten i 14 dager, mens kontrollgruppen skulle sove 9 timer.



Figur 4. For lite søvn og patofysiologiske prosesser som fører til kardiometabolsk sykdom (bilde fra ref. 2).

I søvnrestriksjonsgruppen økte kaloriinntaket med 308 kcal per dag sammenlignet med kontrollgruppen. Vekt og visceralt fett økte også signifikant hos personer med søvnrestriksjon. Sover man mindre, så spiser man altså mer. Lite søvn kombinert med overspising predisponerer for fedme og spesielt abdominal fedme som igjen er assosiert med dårligere helse enn generell fedme og høy kroppsmasseindeks (10). Det er få studier som har sett på hvilken effekt økt søvnlength har på kardiometabolske sykdommer.

Søvnrelaterte respirasjonsslidelser – søvnapné

I overkant av 10 % har moderat til alvorlig søvnapné, men for personer med diabetes, hjertesvikt, høyt blodtrykk, koronarsykdom eller atrieflimmer er prevalensen enda høyere (7). Prevalensen har vært økende, og det skyldes sannsynlig økende fedme i befolkningen, en aldrende populasjon, men også bedre teknologi og en revisjon av skåringskriteriene for å diagnostisere søvnapné.

Det er vanlig å dele pustepausene inn i delvis opphør (hypopné) og fullstendig opphør (apné). Definisjonene er satt av American Academy of Sleep Medicine (AASM):

- Hypopné defineres som minst 30 % reduksjon i luftstrømning med påfølgende oksygenmetningsfall på minst 3 % i ≥ 10 sekunder.
- Apné defineres som fullstendig opphør i luftstrømningen eller redusert med ≥ 90 % i minst 10 sekunder.

Ved polysomnografi registreres antall apnéer og hypopnéer per time pasienten sover. Dette gir en apné-hypopné-indeks (AHI) som angir alvorlighetsgraden av søvnapné. Det regnes som normalt å ha inntil 5 pustestopp per time. Mild grad er definert som 5-15 pustestopp, moderat grad $> 15-30$ pustestopp og alvorlig grad > 30 pustestopp per time.

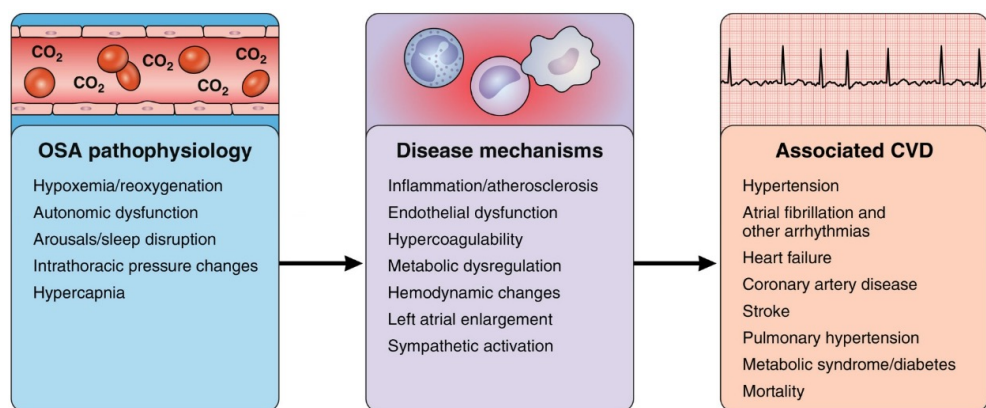
Det finnes tre typer søvnapné (obstruktiv, sentral og blandet). Obstruktiv

søvnapné er den mest vanlige formen og skyldes kollaps av øvre luftveier, er hyppigst hos eldre menn, men kan forekomme i alle aldre. Hos kvinner er menopause en risikofaktor. Hos begge kjønn er overvekt og fedme risikofaktorer for obstruktiv søvnapné. Fedme er et økende problem i store deler av verden. Tromsøundersøkelsen viste at over en 8-årsperiode fra 2007-2008 til 2015-2016 så økte prevalensen av fedme fra 20 til 23 % hos kvinner og fra 20,7 til 25,2 % hos menn. Så mange som 68 % var overvektige i denne studien, og omtrent 1 av 4 hadde fedme (11). Vektøkning fører til forverring av søvnapné, og pustestoppene fører til fragmentering av søvn med mikrooppvåkninger og dårlig søvnkvalitet. Dette fører igjen til en dysregulering av leptin og ghrelin med økt kaloriinntak og ytterligere vektøkning som konsekvens (figur 5).



Figur 5. Circulus vitiosus. Overvekt og fedme er en betydelig risikofaktor for utvikling av obstruktiv søvnapné. Pustestopp om natten gir ofte mikrooppvåkninger og søvnmangel i form av redusert antall timer søvn eller dårlig søvnkvalitet. Søvnmangel i seg selv fører til en dysregulering av leptin og ghrelin som igjen øker matinntaket og gir ny vektøkning med forverret søvnapné.

Kollapsen av øvre luftveier fører til hypoksemi, oppvåkninger under søvn, store intratorakale trykksvingninger og hyperkapni. Dette initierer en kaskade av prosesser som på sikt kan føre til kardiovaskulære sykdommer og økt dødelighet (figur 6) (7).



Figur 6. Patofysiologi og kardiovaskulære komplikasjoner av obstruktiv søvnapné. (bilde fra ref. 7).

Obstruktiv søvnapné og spesielt alvorlig søvnapné er assosiert med dårligere prognose, med økt total- og kardiovaskulær dødelighet (12). Dersom man har søvnapné, er risikoen for plutselig hjertedød økt nesten to ganger. Dette er uavhengig av andre viktige risikofaktorer for plutselig hjertedød, spesielt dersom man har over 20 pustestopp per time og desaturerer til under 78 % oksygenmetning i løpet av natten (13).

Det finnes flere behandlingsmuligheter for obstruktiv søvnapné. Alle med obstruktiv søvnapné bør få livsstilsråd og gå ned i vekt dersom de er overvektige. Alkohol og tobakksrøyking forverrer sykdommen og bør unngås. Mange med obstruktiv søvnapné har størst tendens til pustestopp når de ligger i ryggleie, og man bør da gjøre tiltak som forhindrer dette. Apnéskinne viser også god effekt mot pustestopp ved at underkjeven stabiliseres i fremskjøvet posisjon og hindrer tungen å falle bakover under søvn. *Continuous positive airway pressure* (CPAP) har de siste 40 årene vært førstelinjebehandling for obstruktiv søvnapné. Maskinen gir et positivt lufttrykk, holder luftveiene åpne under søvn og tar effektivt bort nesten alle pustestopp. Dessverre er CPAP-etterlevelse hos pasienter begrenset og har holdt seg på det samme nivået de siste 20 årene. Dersom pasienten i tillegg har mange sentrale pustestopp, brukes adaptiv servoventilasjon (ASV) i stedet for CPAP. Ved sentral søvnapné mangler pusteevnen i perioder, men intet

mekanisk hinder blokkerer luftveiene. Det er ingen ventilasjonsdrive under disse pustestoppene som skyldes en unormal sentralnervøs regulering.

Observasjonelle studier viser en signifikant reduksjon i dødelighet dersom pasienter med søvnapné og etablert hjertesykdom behandles med CPAP eller ASV (14). Skuffelsen var derfor stor da Cowie et al. i 2015 publiserte resultatene fra 1325 pasienter med predominant sentrale pustestopper og hjertesvikt i SERVE-HF-studien. Pasientene ble randomisert til ASV eller kontroll. Selv om ASV effektivt behandlet både obstruktive og sentrale pustestopp, var total- og kardiovaskulær dødelighet økt i gruppen som fikk ASV-behandling sammenlignet med kontrollgruppen (15).

I 2016 ble Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints (SAVE)-studien publisert (16). Den inkluderte 2717 pasienter med moderat til alvorlig søvnapné og etablert kardiovaskulær sykdom. Pasientene ble randomisert til CPAP eller kontroll. Heller ikke her fant man noen effekt av CPAP på kardiovaskulære hendelser.

ISAACC-studien fra 2019 (17) randomiserte 1264 pasienter med akutt koronarsyndrom og moderat til alvorlig obstruktiv søvnapné til CPAP eller kontroll. Etter en oppfølgingstid på over 3 år var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene i nye kardiovaskulære hendelser.

Disse randomiserte studiene har blitt kritisert for lav bruk og dårlig etterlevelse

av CPAP-behandlingen. Subanalyser i noen av studiene, men ikke alle, viser at dersom CPAP brukes ≥ 4 timer per natt, så har CPAP en effekt på kardiovaskulære endepunkter (18).

Det er kun gjort én randomisert, kontrollert studie på CPAP sin effekt på atrieflimmerbyrde og tilbakefall av atrieflimmer etter ablasjon. Her er trenden den samme ved at observasjonelle studier har vist god effekt av CPAP-behandling på tilbakefallsrate, men ved denne første randomiserte studien så er effekten borte. Selv om studien er relativt liten, var etterlevelsen av CPAP-behandling god i denne studien og viste heller ikke noen effekt hos personer med best etterlevelse av CPAP. Livskvalitet og søvnighet på dagtid ble heller ikke bedret ved bruk av CPAP (19, 20).

Når det gjelder effekt av CPAP på hypertensjon, så viser flere randomiserte studier og metaanalyser at CPAP reduserer det systoliske blodtrykket hos pasienter med søvnapné med rundt 2-2,5 mm Hg og det diastoliske blodtrykket med 1,5-2 mm Hg. Ved behandlingsresistent hypertensjon er effekten av CPAP noe større med en reduksjon av systolisk blodtrykk på 5-7 mm Hg og diastolisk blodtrykk på 3-5 mm Hg (21).

CPAP har en moderat effekt på blodtrykk, men når det gjelder CPAP sin effekt på nye kardiovaskulære hendelser og mortalitet, har de siste års randomiserte studier vært nøytrale (22). Det kan være flere grunner til at man ikke har funnet noen effekt av CPAP i disse studiene. I dag brukes AHI for å si noe om alvorlighetsgraden av søvnapné, og kanskje er det ikke et godt nok mål for å finne de pasientene som ev. kan ha effekt av CPAP-behandling. Nytt av å behandle asymptomatiske pasienter for pustestopp er også uklart. Av etiske grunner har til nå pasienter som er mest søvnige på dagtid blitt ekskludert fra studier. Eksklusjon av pasienter med uttalt søvnighet på dagtid kan ha påvirket resultatene da disse pasientene har størst kardiovaskulær risiko (22). Men vi må også ta med at det er en mulighet for at det å behandle søvnapné faktisk ikke reduserer kardiovaskulære hendelser eller at vi må bruke andre behandlingsmetoder enn CPAP. Overvekt

og fedme er kjente risikofaktor for både obstruktiv søvnapné og kardiovaskulære sykdommer og bør behandles i seg selv. Andre aspekter av søvn som dårlig søvnkvalitet, fragmentert søvn og for kort søvn lengde, har også innvirkning på kardiometabolsk helse og bør vies større oppmerksomhet.

Skiftarbeid

Skiftarbeid øker i omfang i det moderne 24/7-samfunnet. En metaanalyse fra 2018 fant en ikke-lineær sammenheng mellom skiftarbeid og risiko for kardiovaskulær sykdom. Etter de 5 første år med skiftarbeid er det en 7 % økt risiko for kardiovaskulære hendelser for hvert 5. år med eksponering (23). En stor studie fra Tromsøundersøkelsen viste at skiftarbeid er assosiert med atrieflimmer hos yngre under 40 år (24). Både normal søvn, skiftarbeid og ulike søvnsykdommer påvirker altså helsen vår. American Heart Association implementerte nylig "healthy sleep" som 1 av 8 komponenter som er viktig for kardiovaskulær helse.

Oppsummering

Normal søvn er viktig for god helse da den sørger for hvile, lavt fysiologisk stress og restitusjon av hjerte- og karsystemet. Underskudd på søvn øker i omfang mye på grunn av digitale medier i et 24/7-samfunn og er et problem hos både barn og voksne med store konsekvenser. For lite søvn, uavhengig av om det er fordi man velger å sove lite eller fordi man har en søvnsykdom, øker risikoen for overvekt og kardiometabolsk sykdom. Søvn er altså en modifiserbar risikofaktor man i mange tilfeller kan gjøre noe med. Når det gjelder obstruktiv søvnapné, har CPAP dype røtter som førstelinjebehandling fordi det så effektivt tar bort nesten alle pustestopp. Det blir derimot mer og mer klart at CPAP er en symptomlindrende behandling som i liten grad har effekt på morbiditet og mortalitet hos pasienter uten søvnighet på dagtid. En viktig årsak til obstruktiv søvnapné er ofte overvekt og fedme. For å adressere komplikasjonene til fedme må fedme behandles i seg selv. Som leger bør vi ta opp vekt og livsstil i samtale med pasienter,

og livsstilsintervensjoner bør brukes i mye større grad. Andre aspekter av søvn som kort søvnlengde og dårlig søvnkvalitet, har ikke fått nok oppmerksomhet og bør adresseres oftere.

Referanser

1. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behav Brain Res* 1995; 69: 55-63.
2. Tobaldini E, Fiorelli EM, Solbiati M et al. Short sleep duration and cardiometabolic risk: from pathophysiology to clinical evidence. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16: 213-24.
3. Somers VK, Dyken ME, Mark AL et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.
4. Hammond EC. Some preliminary findings on physical complaints from a prospective study of 1,064,004 men and women. *Am J Public Health Nations Health* 1964; 54: 11-23.
5. Shen X, Wu Y, Zhang D. Nighttime sleep duration, 24-hour sleep duration and risk of all-cause mortality among adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep* 2016; 6: 21480.
6. Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. *Sleep Med* 2017; 30: 229-39.
7. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*.2021; 144: e56-e67.
8. Frojd LA, Dammen T, Munkhaugen J et al. Insomnia as a predictor of recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *Sleep Adv* 2022; 3: zpac007.
9. Covassin N, Bukartyk J, Singh P et al. Effects of experimental sleep restriction on ambulatory and sleep blood pressure in healthy young adults: a randomized crossover study. *Hypertension* 2021; 78: 859-70.
10. Covassin N, Singh P, McCrady-Spitzer SK et al. Effects of experimental sleep restriction on energy intake, energy expenditure, and visceral obesity. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1254-65.
11. Løvsletten O, Jacobsen BK, Grimsgaard S et al. Prevalence of general and abdominal obesity in 2015-2016 and 8-year longitudinal weight and waist circumference changes in adults and elderly: the Tromsø Study. *BMJ Open* 2020; 10: e038465.
12. Xie C, Zhu R, Tian Y et al. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e013983.
13. Gami AS, Olson EJ, Shen WK et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 610-6.
14. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2019; 15: 335-43.
15. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K et al. Adaptive Servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095-105.
16. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919-31.
17. Sanchez-de-la-Torre M, Sanchez-de-la-Torre A, Bertran S, Abad J et al. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 359-67.
18. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 841-58.
19. Traaen GM, Aakeroy L, Hunt TE et al. Effect of continuous positive airway pressure on arrhythmia in atrial fibrillation and sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 1;204:573-582.
20. Hunt TE, Traaen GM, Aakeroy L et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation in patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Heart Rhythm* 2022; 19: 1433-1441.
21. Jonas DE, Amick HR, Feltner C et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017; 317: 415-33.
22. Xie J, Sert Kuniyoshi FH, Covassin N et al. Excessive daytime sleepiness independently predicts increased cardiovascular risk after myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e007221.
23. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ et al. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand J Work Environ Health* 2018; 44: 229-38.
24. Zwartkruis VW, Sharashova E, Wilsaard T et al. Shift work is associated with 10-year incidence of atrial fibrillation in younger but not older individuals from the general population: results from the Tromsø Study. *Open Heart* 2022; 9: e002086.