

Trastornos del sueño y riesgo cardiovascular

Sleep disorders and cardiovascular risk

Lorena Paola Jaya Larraga, MgSc^{1,2,3*} <https://orcid.org/0009-0006-7774-5598>
Gloria Alicia Chimborazo Chimborazo, MgSc^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-0922-556X>
Emily Bridghith Chugá Martínez, MgSc^{1,3,4} <https://orcid.org/0009-0000-6264-8855>
Milena Paola Martínez Erazo, MgSc^{3,4} <https://orcid.org/0009-0008-3872-9899>
Mishael del Rocío Tigsilema Duque, MgSc^{1,5,6} <https://orcid.org/0000-0003-2975-794X>
Daniel Sebastián Calderón Beltrán, MD⁷ <https://orcid.org/0009-0008-5609-2596>
María Paula Quezada Pesantez, MD⁸ <https://orcid.org/0000-0002-1361-4808>
Michael Alejandro Guaman Freire, MD⁹ <https://orcid.org/0009-0009-0514-1172>
Gustavo Alejandro Reyes Asmal, MD¹⁰ <https://orcid.org/0009-0008-9023-6135>
Karla Misshel Ocampo Menéndez, MD¹¹ <https://orcid.org/0009-0000-7271-4465>
Anderson Fernando Urresta Rosero, Lcdo^{12,13} <https://orcid.org/0009-0004-6122-2659>

¹Docente. Universidad Indoamérica. Ecuador.

²Magíster en Enfermería con mención en Cuidados Críticos.

³PhD (c) Doctorado en Ciencias de Enfermería. Universidad Nacional de Trujillo.

⁴Magíster en Enfermería con mención en Enfermería Quirúrgica.

⁵Máster Universitario en Educación Universitaria.

⁶Especialista en Enfermería en Medicina Crítica.

⁷Médico rural en centro de salud Tipo A "Ramón Campaña".

⁸Médico General, Universidad Católica de Cuenca

⁹Médico residente con funciones hospitalarias hospital Pediátrico Baca Ortiz.

¹⁰Universidad de las Américas Médico general.

¹¹Médico Ocupacional, Universidad de Guayaquil.

¹²Universidad Regional Autónoma de los Andes UNIANDES.

¹³Licenciado en enfermería en el Hospital José María Velasco Ibarra. Ecuador.

***Autor de correspondencia:** Lorena Paola Jaya Larraga, MD. Docente. Universidad Indoamérica. Ecuador. Magíster en Enfermería con mención en Cuidados Críticos. PhD (c) Doctorado en Ciencias de Enfermería. Universidad Nacional de Trujillo. Correo electrónico: lorenajaya@uti.edu.ec

Received: 07/02/2025 Accepted: 09/03/2026 Published: 15/04/2026 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.19708207>

Resumen

Durante los últimos años, tanto la calidad como la duración del sueño se han visto afectadas por los distintos cambios que impone la sociedad moderna. La falta de sueño de condiciones óptimas, dada por algún trastorno del sueño, acarrea consigo una serie de alteraciones a nivel fisiopatológico, como las desregulaciones de los ejes hipotálamo-hipófisis-adrenal y simpático-adrenal-medular, disminución de la liberación del neuropéptido hipocretina y la generación de un estado proinflamatorio; los cuales en conjunto aumentan el riesgo de desarrollar múltiples enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, infarto al miocardio, enfermedad arterial coronaria y aterosclerosis, entre muchas otras. La creciente prevalencia de los trastornos del sueño y su asociación con el riesgo cardiovascular resulta ser alarmante, con-

virtiéndose en un problema de salud pública. Por lo tanto, es necesario contar con la realización de estudios que permitan determinar cuáles son las intervenciones óptimas que puedan aplicarse en la población con el fin de ayudar a reducir el riesgo cardiovascular causado por los diversos trastornos del sueño. El objetivo de esta revisión consiste en revisar la evidencia científica reciente en el tema, así como también describir los posibles mecanismos fisiopatológicos que apoyen la existencia de una asociación entre los trastornos del sueño y el riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Trastornos del sueño, riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular, insomnio, hipertensión arterial.

In recent years, both the quality and duration of sleep have been affected by various changes imposed by modern society. The lack of sleep in optimal conditions due to a sleep disorder entails various pathophysiologic alterations, such as the dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary axis, lower release of the neuropeptide hypocretin, and the generation of a proinflammatory state; all of which in ensemble raise the risk of developing multiple cardiovascular diseases such as hypertension, myocardial infarction, coronary artery disease, and atherosclerosis, among many others. The increasing prevalence of sleep disorders and their association with cardiovascular risk is alarming, highlighting it as a public health problem. Therefore, it is necessary to study which interventions are optimal to apply in the population in order to reduce the cardiovascular risk imposed by sleep disorders. The objective of this review is to revise the recent scientific evidence on the topic, and describe the possible pathophysiologic mechanisms supporting the existence of the association between sleep disorders and cardiovascular risk.

Keywords: Sleep disorders, cardiovascular risk, cardiovascular disease, insomnia, hypertension.

Los trastornos del sueño representan un problema común y frecuente que afecta a la población mundial, siendo considerados una preocupación para la salud pública debido al incremento en su prevalencia durante los últimos años¹. En países desarrollados, la falta de sueño es una condición bastante común y según señala la evidencia, las personas de poblaciones occidentales duermen en promedio solo 6,8 horas (hr) por noche, lo que equivale a 1,5 horas menos en comparación con el siglo pasado¹.

Es bien sabido que dormir lo suficiente y de manera adecuada resulta esencial para lograr un óptimo funcionamiento, rendimiento y bienestar durante el día. Sin embargo, tanto la calidad como la duración del sueño puede verse afectada por una variedad de influencias culturales, sociales, psicológicas, conductuales, fisiopatológicas y ambientales que han venido surgiendo durante los últimos años. En este sentido, cambios en la sociedad moderna, como jornadas laborales más lar-

gas, más trabajo por turnos, la disponibilidad de productos básicos las 24 hr del día, los 7 días de la semana y la conectividad global las 24 hr, se han asociado con una reducción gradual en la duración del sueño y los patrones de sueño en las poblaciones occidentalizadas².

Aunque las consecuencias neurocognitivas de los trastornos del sueño son bien conocidas y establecidas^{3,4}, en los últimos años ha surgido interés por estudiar otras áreas que puedan verse afectadas por dichos trastornos, encontrándose evidencia que sugiere grandes consecuencias cardiometabólicas como la obesidad y/o el desarrollo de diabetes mellitus⁵⁻⁹ y la enfermedad cardiovascular (ECV)¹⁰. En lo que respecta a esta última, tanto estudios observacionales como la evidencia experimental han planteado la existencia de un vínculo estrecho entre trastornos del sueño y múltiples ECV, como la hipertensión¹¹ mm y la enfermedad de arterias coronarias (EAC)¹².

Dado que la ECV representa la principal causa de muerte a nivel mundial, el conocer los factores de riesgo y sus implicaciones es de gran importancia¹³. De tal manera, el estudio de los trastornos tanto cualitativos como cuantitativos del sueño y su asociación con el desarrollo de ECV resulta de gran interés, por lo que el objetivo de esta revisión consiste en revisar la evidencia científica reciente, así como también describir los posibles mecanismos fisiopatológicos que apoyen la existencia de una asociación entre los trastornos del sueño y el riesgo cardiovascular.

Asociación entre trastornos del sueño y riesgo cardiovascular: evidencia clínica-epidemiológica

Para comprender mejor la evidencia que se plantea a continuación, es necesario dividir los trastornos en aquellos que afectan la calidad del sueño y los que afectan la cantidad de sueño. Una de las clasificaciones más utilizadas para describir los trastornos que afectan la calidad del sueño es la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD) creada por la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño¹⁴. Esta clasificación divide los trastornos del sueño en las siguientes categorías: Insomnio, Trastornos respiratorios relacionados con el sueño; Trastornos centrales de hipersomnolencia, Trastornos del ritmo circadiano del sueño y la vigilia, Parasomnias y Trastornos del movimiento relacionados con el sueño.

El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente, encontrándose en aproximadamente un tercio de la población general en Europa¹⁵. En los últimos años han surgido varias revisiones sistemáticas y metanálisis sobre la asociación del insomnio con el riesgo de ECV. En este sentido, un metanálisis arrojó que el riesgo estimado de hipertensión incidental asociada con "falta de sueño" o insomnio oscila entre el 5 y el 20%¹¹. A su vez, este estudio señala que el riesgo es más pronunciado cuando el

insomnio se asocia con una corta duración objetiva del sueño. De igual manera, el insomnio se ha asociado con el riesgo de entre 41% y 55% para infarto de miocardio (IM) y EAC respectivamente^{16,17}.

Con respecto a los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, el más frecuente es la apnea obstructiva del sueño (AOS), estableciéndose que afecta aproximadamente al 49% de los hombres y al 23% de las mujeres en Europa y representa, con diferencia, la categoría de trastornos del sueño más estudiada en relación con las ECV¹⁸. Los estudios a gran escala sugirieron un vínculo dependiente entre el número de AOS y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, que también aumenta para las formas leves (entre 5 y 15 eventos de apnea-hipopnea por hr)¹⁹.

Estudios señalan que la AOS grave se vincula con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mortales; específicamente muerte por IM (OR de 2,87; 1.17–7.51), así como eventos cardiovasculares no mortales como el IM no mortal (OR de 3.17; 1.12–7.51) en comparación con un control de individuos sanos²⁰. Asimismo, un estudio observacional informó que los pacientes con AOS no tratados tenían el doble de riesgo de recurrencia de la fibrilación auricular en comparación con el grupo tratado con terapia de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)²¹.

Dentro de los trastornos centrales de hipersomnolencia, la narcolepsia es la más estudiada. Así, en el estudio BOND, un análisis retrospectivo a gran escala de cinco años que contó con la participación de 55.871 adultos con narcolepsia con o sin cataplejía y sujetos control, se observó que el riesgo para IM (OR 1,6), paro cardíaco (OR 1,6) e insuficiencia cardíaca (OR 2,6) aumentaron significativamente en las personas con narcolepsia en comparación con los sujetos controles²².

En cuanto a los trastornos del ritmo circadiano del sueño y la vigilia, se ha observado que la presencia de interrupciones crónicas del reloj circadiano, como por ejemplo, el trabajo nocturno, contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular, en particular, eventos coronarios, en un 17%. Además, este riesgo parece aumentar acumulativamente a partir del quinto año de trabajo por turnos²³. Con respecto a las parasomnias, algunos estudios documentan que la presencia de algún tipo de parasomnias como pesadillas y el trastorno de conducta durante el sueño MOR (movimientos oculares rápidos) se ha asociado con aumento de la presión arterial^{24,25}.

En los trastornos del movimiento relacionados con el sueño, destaca el síndrome de piernas inquietas (RLS por sus siglas en inglés), en el que estudios señalan que las personas con RLS grave tienen 2,32 veces más probabilidades de tener EAC que aquellas sin RLS²⁶. Asimismo, en el Nurses' Health Study, los sujetos que informaron síntomas compatibles con RLS parecían tener un mayor riesgo de desarrollar IM (OR 1,8) y muerte por

cardiopatía isquémica (OR 1,5) con el tiempo. Aunado a esto, el riesgo fue aún mayor cuando se consideraron sujetos con una duración de los síntomas superior a al menos 3 años²⁷.

Por último, los trastornos que afectan la cantidad de sueño pueden dividirse en aquellos que provocan una corta duración del sueño y una larga duración del sueño. En este sentido, revisiones sistemáticas, metanálisis y metarregresiones han señalado que aquellas personas con una corta duración del sueño (<6 o 7 hr de sueño por día) tienen un riesgo mayor de padecer hipertensión (17%) y EAC (26%)²⁸. De igual forma, múltiples estudios han asociado a sujetos con una larga duración del sueño (≥9 hr de sueño por día) y el riesgo de desarrollar ECV en general, y más específicamente, EAC^{29,30}.

Fisiopatología de los trastornos del sueño y el riesgo cardiovascular: posibles mecanismos implicados

Dentro de los mecanismos propuestos, los más estudiados suelen ser las alteraciones neuroendocrinas fundamentales. Entre ellas, una de las más importantes ha sido la desregulación en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), seguida por las alteraciones en el eje simpático-adrenal-medular (SAM). En este sentido, numerosos estudios señalan que el sueño se relaciona estrechamente y de manera recíproca con el funcionamiento del eje HPA^{31,32}. El sueño de mala calidad aumenta la actividad del eje HPA, por lo que a su vez, se asocia con niveles más altos de cortisol durante el día^{33,34}, y con una respuesta alterada del cortisol al despertar, en el cual ésta se ve aumentada³⁵.

Dicho cortisol puede influir de manera directa en el sistema nervioso central (SNC), alterando las áreas cerebrales involucradas con el control de la presión arterial (el hipotálamo, el sistema límbico, entre otros). Además, el cortisol puede afectar otras áreas, como es el caso de los receptores de glucocorticoides presentes en el corazón y en el músculo liso vascular de los vasos de resistencia, así como en el riñón, donde puede alterar el sistema del óxido nítrico (ON), inhibiendo las isoformas ON sintasa inducible (iNOS) y ON sintasa endotelial (eNOS), el transporte transmembrana de arginina y la síntesis del cofactor de NO sintasa tetrahidrobiopterina, y por lo tanto, afectando directamente la presión arterial^{36,37}.

De manera similar, se ha propuesto que la privación del sueño puede originar una regulación positiva del eje SAM, encontrándose una mayor activación del eje SAM, medida por la frecuencia cardíaca, en individuos con sueño breve (<6 hr) en comparación con individuos que dormían entre 7 y 8,9 hr³⁸. En algunos trastornos como el insomnio y especialmente cuando se combina con una corta duración del sueño, se ha observado una hiperactividad del eje HPA (incluido el aumento de la secreción de cortisol) y del eje SAM (por ejemplo, al-

teración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca) y, en consecuencia, se asocia a su vez, con un riesgo clínicamente significativo de ECV como la hipertensión, el IM y la EAC^{39,40}.

Otro de los posibles mecanismos puede ser el del neuropéptido hipocretina (también llamado orexina) el cual regula los ciclos de sueño y vigilia y el ritmo circadiano y desempeña un papel en la función cognitiva y el sistema cardiovascular⁴¹. Así, en condiciones de sueño óptimas, la hipocretina juega un papel protector contra la aterosclerosis al inhibir la liberación del factor 1 estimulante de colonias de macrófagos (CSF1) de los preneutrófilos en la médula ósea. No obstante, estudios revelan que la fragmentación del sueño es capaz de disminuir la expresión de hipocretina en el hipotálamo, lo que se correlaciona, a su vez, con niveles reducidos de la isoforma hipocretina-1 en plasma y médula ósea⁴².

Un estudio en modelos con ratones arrojó que los ratones *Ldlr*^{-/-} con médula ósea de tipo salvaje que se sometieron a fragmentación del sueño desarrollaron monocitosis a través de un aumento de la hematopoyesis, una mayor proliferación de células *Lin*⁻*Sca1*⁺*c-kithi* (LSK) y un aumento de los niveles de CSF1 en la médula ósea, procesos que en conjunto condujeron a lesiones ateroscleróticas más grandes, a comparación de los ratones *Ldlr*^{-/-} con sueño fragmentado con deficiencia hematopoyética de CSF1 o suplementos de hipocretina que tuvieron un número reducido de monocitos circulantes y lesiones ateroscleróticas más pequeñas, concluyendo con estos resultados que existe un eje neuroinmune que vincula el sueño con la hematopoyesis y la ECV⁴².

Por otra parte, la inflamación también ha sido planteada como mecanismo subyacente entre los trastornos del sueño y el riesgo cardiovascular. Esto se debe a que el sueño influye tanto en el eje HPA como en el SNC, y estos dos, en conjunto, pueden modificar el perfil de expresión génica basal hacia un mayor sesgo proinflamatorio⁴³. Así, la presencia de algún trastorno del sueño facilita la activación de la señalización β -adrenérgica que induce aumentos en la expresión de NF- κ B, así como también en la expresión de genes inflamatorios, producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y marcadores de inflamación sistémica como la proteína C reactiva (PCR). La presencia de citocinas proinflamatorias pueden contribuir al desarrollo y la progresión de múltiples ECV al promover agregación plaquetaria, hipertrofia miocárdica, activación de las metaloproteinasas de la matriz, provocar alteraciones de la contractibilidad cardíaca e inducir la apoptosis de los miocardiocitos^{44,45}.

Durante los últimos años, tanto la calidad como la duración del sueño se han visto afectadas por los distintos cambios que impone la sociedad moderna. Asimismo, la falta de sueño de condiciones óptimas, dada por algún trastorno del sueño, acarrea consigo una serie de alteraciones a nivel fisiopatológico, como las desregulaciones de los ejes HPA y SAM, disminución de la liberación del neuropéptido hipocretina y la generación de un estado proinflamatorio; los cuales en conjunto aumentan el riesgo de desarrollar múltiples ECV como hipertensión, IM, EAC y aterosclerosis, entre muchas otras. La creciente prevalencia de trastornos del sueño y su asociación con el riesgo cardiovascular resulta ser alarmante, convirtiéndose en un problema de salud pública. Por lo tanto, es necesario contar con la realización de estudios que permitan determinar cuáles son las intervenciones óptimas que puedan aplicarse en la población con el fin de ayudar a reducir el riesgo cardiovascular causado por los diversos trastornos del sueño.

References

1. Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH. The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep Med Rev.* 2015 Aug;22:23–36.
2. Cappuccio FP, Miller MA. Sleep and Cardio-Metabolic Disease. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2017 Nov [cited 2022 Jan 20];19(11). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11886-017-0916-0>.
3. Van Dongen HPA, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The Cumulative Cost of Additional Wakefulness: Dose-Response Effects on Neurobehavioral Functions and Sleep Physiology From Chronic Sleep Restriction and Total Sleep Deprivation. *Sleep.* 2003 Mar;26(2):117–26.
4. Sun Y, Shi L, Bao Y, Sun Y, Shi J, Lu L. The bidirectional relationship between sleep duration and depression in community-dwelling middle-aged and elderly individuals: evidence from a longitudinal study. *Sleep Med.* 2018 Dec;52:221–9.
5. Contreras F, Rivera M, Vásquez F. J, Yáñez B. CJ, De la Parte MA, Velasco M. Diabetes e Hipertensión Aspectos Clínicos y Terapéuticos. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* 2000;19(1):11-6.
6. Contreras F, Lares M, Sánchez de Mayorca E, Fragoza S. Indicadores bioquímicos de disfunción endotelial en pacientes diabéticos e hipertensos. *Diabetes Internacional.* 2012;4(1):12-7.
7. Bermúdez V, Mendoza L, Cabrera M, Leal N, Nucette L, Nuñez J, et al. Niveles séricos de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva. *Latinoamericana de Hipertensión.* 2009;4(2):39-43.
8. Contreras F, Terán L, Barreto N, de la Parte M, Simonovis N, Velasco M. Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores atí de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* 2000;19(2):121-8.

9. Huerfano T, Gómez E, Vecchionacce + H, Lares M, Contreras F. Angiotensina II y PCR en pacientes con síndrome metabólico e hipertensión. *Diabetes Internacional*. 2012;4(1):21-6.
10. Nagai M, Hoshida S, Kario K. Sleep Duration as a Risk Factor for Cardiovascular Disease- a Review of the Recent Literature. *Curr Cardiol Rev*. 2010 Feb 1;6(1):54-61.
11. Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertens Res*. 2013 Nov;36(11):985-95.
12. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J*. 2006 Sep 1;28(3):596-602.
13. Colantonio LD, Muntner P. It Is Time for Reducing Global Cardiovascular Mortality. *Circulation*. 2019 Aug 27;140(9):726-8.
14. Hertenstein E, Feige B, Grmeiner T, Kienzler C, Spiegelhalder K, Johann A, et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2019 Feb;43:96-105.
15. Ohayon MM, Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med*. 2002 Mar;3(2):115-20.
16. Li M, Zhang X-W, Hou W-S, Tang Z-Y. Insomnia and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol*. 2014 Oct;176(3):1044-7.
17. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Jan;21(1):57-64.
18. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015 Apr;3(4):310-8.
19. Bouloukaki I, Grote L, McNicholas WT, Hedner J, Verbraecken J, Parati G, et al. Mild obstructive sleep apnea increases hypertension risk, challenging traditional severity classification. *J Clin Sleep Med*. 2020 Jun 15;16(6):889-98.
20. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet*. 2005 Mar;365(9464):1046-53.
21. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2003 May 27;107(20):2589-94.
22. Jennum PJ, Plazzi G, Silvani A, Surkin LA, Dauvilliers Y. Cardiovascular disorders in narcolepsy: Review of associations and determinants. *Sleep Med Rev*. 2021 Aug;58:101440.
23. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand J Work Environ Health*. 2018 May;44(3):229-38.
24. Ulmer CS. 0812 Nightmares: An Independent Risk Factor For Cardiovascular Disease. *Sleep*. 2020 May 27;43(Supplement_1):A309-A309.
25. Miyamoto T, Miyamoto M, Inoue Y, Usui Y, Suzuki K, Hirata K. Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2236-8.
26. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med*. 2006 Oct;7(7):545-52.
27. Gottlieb DJ, Somers VK, Punjabi NM, Winkelman JW. Restless legs syndrome and cardiovascular disease: a research roadmap. *Sleep Med*. 2017 Mar;31:10-7.
28. Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med*. 2017 Apr;32:246-56.
29. Jike M, Itani O, Watanabe N, Buysse DJ, Kaneita Y. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Med Rev*. 2018 Jun;39:25-36.
30. Yin J, Jin X, Shan Z, Li S, Huang H, Li P, et al. Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2017 Sep 22 [cited 2022 Jan 20];6(9). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.005947>.
31. Balbo M, Leproult R, Van Cauter E. Impact of Sleep and Its Disturbances on Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Activity. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:1-16.
32. Buckley TM, Schatzberg AF. On the Interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):3106-14.
33. Morgan E, Schumm LP, McClintock M, Waite L, Lauderdale DS. Sleep Characteristics and Daytime Cortisol Levels in Older Adults. *Sleep [Internet]*. 2017 Mar 9 [cited 2022 Jan 20]; Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/zsx043>.
34. van Dalsen JH, Markus CR. The influence of sleep on human hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2018 Jun;39:187-94.
35. Elder GJ, Wetherell MA, Barclay NL, Ellis JG. The cortisol awakening response - Applications and implications for sleep medicine. *Sleep Med Rev*. 2014 Jun;18(3):215-24.
36. al'Absi M, Arnett DK. Adrenocortical responses to psychological stress and risk for hypertension. *Biomed Pharmacother*. 2000 Jun;54(5):234-44.
37. Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. Cushing, Cortisol, and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2000 Nov;36(5):912-6.
38. Castro-Diehl C, Diez Roux AV, Redline S, Seeman T, McKinley P, Sloan R, et al. Sleep Duration and Quality in Relation to Autonomic Nervous System Measures: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2016 Nov 1;39(11):1927-40.
39. Grandner MA, Perlis ML. Treating Insomnia Disorder in the Context of Medical and Psychiatric Comorbidities. *JAMA Intern Med*. 2015 Sep 1;175(9):1472.
40. Grandner MA, Perlis ML. Insomnia as a Cardiometabolic Risk Factor. *Sleep*. 2013 Jan;36(1):11-2.
41. Sieminski M, Szypienbejl J, Partinen E. Orexins, Sleep, and Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep [Internet]*. 2018 Sep [cited 2022 Jan 20];20(9). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-018-0879-6>.
42. McAlpine CS, Kiss MG, Rattik S, He S, Vassalli A, Valet C, et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis. *Nature*. 2019 Feb;566(7744):383-7.
43. Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol*. 2011 Sep;11(9):625-32.
44. Grandner M, Sands-Lincoln, Pak, Garland. Sleep duration, cardiovascular disease, and proinflammatory biomarkers. *Nat Sci Sleep*. 2013 Jul;93.
45. Yndestad A, Damås JK, Øie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2007 May;9(3):236-41.