

Importancia del cuidado de la calidad del sueño en los pacientes con síndrome metabólico

Importance of sleep quality care in patients with metabolic syndrome

357

Estefanía Carolina Santamaria Loza, MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-3174-4873>Pérez Miranda Patricio Javier, MD² <https://orcid.org/0000-0003-3395-0937>Johanna Cristina Altamirano Castillo, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-8203-9392>Wilson Eduardo Altamirano Castillo, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0002-1159-7485>María Fernanda Díaz Alarcón, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0003-2681-9682>Karla Patricia Engel Arrieta, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0003-4366-5574>Wagner Renato Silva Jara, MD⁷ <https://orcid.org/0000-0001-6082-6304>Edwin Ricardo Carvajal Flores, MD⁸ <https://orcid.org/0000-0002-9870-8546>Roberth Santiago Pineda Narváez, MD⁹ <https://orcid.org/0000-0002-5451-1522>María Cristina Acosta Bonilla, MD¹⁰ <https://orcid.org/0000-0001-6462-155X>¹Docente en Universidad De Las Américas. Quito-Ecuador.²Médico General en Funciones Hospitalarias. Hospital General Docente Ambato.³Médico General en Centro de Salud San Valentín.⁴Médico General en Consultorio Médico Altamirano.⁵Médico Rural. Subcentro de Salud Lorocachi.⁶Médico Residente en Neonatología. Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora.⁷Médico General Centro de Salud San Antonio.⁸Médico General en Fundación de Amparo Social Manos Amigas.⁹Médico General. Médico Ocupacional Universidad Técnica del Norte.¹⁰Médico Residente en Medicina Interna. Hospital Instituto de Seguridad Social de Latacunga.

Autor de correspondencia: Estefanía Carolina Santamaria Loza. MD. Docente en Universidad De Las Américas. Quito-Ecuador. Correo electrónico:

carosantamaria2590@gmail.comReceived/Recibido: 07/21/2021 Accepted/Aceptado: 10/15/2021 Published/Publicado: 11/12/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6233051>

Resumen

El síndrome metabólico (SM) se define como la conglomeración de una serie de trastornos metabólicos como la obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión arterial e hiperlipidemia. En conjunto, estos elementos incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes mellitus tipo 2 y otras causas de mortalidad. El SM se ha reconocido como una entidad de etiología multifactorial; entre los elementos contribuyentes se han identificado los ciclos circadianos (CC). La implementación de intervenciones relacionadas con la higiene del sueño podría ser una herramienta especialmente poderosa en este contexto, en particular para el control de condiciones como la obesidad, el SM y la ECV, que constituyen un peso avasallante para los sistemas

de salud pública. Estas se centran en la duración del sueño, su regularidad, y la armonía entre los horarios de sueño y los patrones alimentarios, al igual que la atención al contenido nutricional. Debido al importante impacto comunitario de las enfermedades cardiometabólicas y los trastornos del sueño en la actualidad, el objetivo de esta revisión es esclarecer el papel de estos y las modificaciones del CC en el desarrollo del SM y cómo la intervención a través de la atención a las medidas de higiene del sueño puede ayudar a prevenir este proceso.

Palabras clave: Síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, ciclo circadiano, higiene del sueño, calidad del sueño.

The metabolic syndrome (MS) is defined as the conglomeration of various metabolic disorders such as abdominal obesity, insulin resistance, hypertension, and hyperlipidemia. In consonance, these elements increase the risk for cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes mellitus, and other causes of mortality. MS has been recognized as a multifactorial entity; with circadian cycles (CC) among the contributing factors. Implementation of interventions related to sleep hygiene may be an especially powerful tool in this context, in particular for the control of conditions such as obesity, MS, and CVD, which constitute an overwhelming load for public health systems. These ones center on sleep duration and regularity, and the harmonization between sleep time and eating patterns, as well as nutritional contents. Due to the important community impact of cardiometabolic diseases and sleep disorders at present, the objective of this review is to revise the role of the latter and the modifications of the CC in the development of MS, and how the intervention through sleep hygiene measures may aid in the prevention of this process.

Keywords: Metabolic syndrome, cardiovascular disease, circadian cycle, sleep hygiene, sleep quality.

El síndrome metabólico (SM) se define como la conglomeración de una serie de trastornos metabólicos como la obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión arterial e hiperlipidemia¹, que se acompaña de componentes satélites como la disfunción endotelial, inflamación crónica, estados de hipercoagulabilidad y adiposopatía. En conjunto, estos elementos incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y otras causas de mortalidad². Son abundantes los esfuerzos para determinar la etiología de esta condición, la cual es típicamente descrita como multifactorial. Entre los aspectos contribuyentes se encuentran las dietas altas hipercalóricas, la inactividad física y un componente genético. Sin embargo, estos factores por sí solos no explican la creciente epidemia de obesidad y SM observada en la actualidad, por lo que la necesidad de identificar otros factores causales resulta imperante^{3,4}.

Entre estos, se ha subrayado la influencia de los ritmos o ciclos circadianos (CC), los cuales, a través de intrincados

sistemas de autorregulación, organizan las funciones fisiológicas de todo el organismo en períodos repetitivos y estables de 24 horas, cual pieza de relojería⁵. Las alteraciones en estos ciclos están íntimamente vinculados con los trastornos del sueño⁶. Por muy lejanos que se perciban estos componentes del SM, se ha llegado a correlacionar los trastornos del sueño y de los CC con la aparición de SM y ECV. Este panorama se torna alarmante al considerar que 26% de la población mundial reporta no dormir suficientes horas, mientras que el insomnio propiamente y la apnea obstructiva del sueño exhiben cifras de prevalencia de 1% y 4%, respectivamente. Además, los problemas relacionados con el sueño podrían estar infradiagnosticados y subreportados, en tanto se estima que hasta un tercio de la población general ha presentado el insomnio como motivo de consulta en algún punto de su vida^{7,8}. Debido al importante impacto comunitario de las enfermedades cardiometabólicas y los trastornos del sueño en la actualidad, el objetivo de esta revisión es esclarecer el papel de los trastornos del sueño y las modificaciones del CC en el desarrollo del SM y cómo la intervención a través de la atención a las medidas de higiene del sueño puede ayudar a prevenir este proceso.

Ciclo circadiano, trastornos del sueño y síndrome metabólico

Los CC son sistemas de regulación interna cuya funcionalidad es modulada por estímulos externos tales como la luz, la temperatura, los patrones de alimentación, entre otros; al igual que indicadores internos como la disponibilidad de nutrientes macromoleculares, y señales propioceptivas y viscerales⁵. A nivel molecular, se articulan por un componente activador representado por las proteínas CLOCK y BMAL1, y un componente inhibitorio constituido por las proteínas PER y CRY⁹. La heterodimerización de las proteínas CLOCK y BMAL1 durante el día promueve la activación de genes que codifican para el polo opuesto del ciclo, PER y CRY; posteriormente, hacia la noche PER y CRY se encuentran en niveles más elevados, y tras dimerizarse, pueden inhibir el complejo CLOCK/BMAL1, ejerciendo un feedback negativo y permitiendo el "reinicio" del ciclo¹⁰.

El sitio principal de acción para este proceso es el núcleo supraquiasmático en el hipotálamo, donde se integran todas las señales internas y externas para su regulación. No obstante, esta maquinaria genética está presente en todas las células, en sincronización con el "reloj central" hipotalámico. Se ha descrito la participación de este sistema de regulación circadiana en el metabolismo de la glucosa, por ende, subyaciendo al nexo plausible entre los CC y la DM2¹¹. En efecto, si bien los mecanismos moleculares aún no han sido del todo dilucidados, es sabido que estas proteínas son ubicuas en el organismo generando varios "relojes periféricos". Por ejemplo, se ha descrito que la supresión de Bmal1 en el hígado resulta en un incremento de la tolerancia a la glucosa¹², mientras que la supresión de Cry resulta en inhibición de la gluconeogénesis¹³, reprimiendo la expresión

de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) —la enzima de paso limitante para la gluconeogénesis— a través de mecanismos mediados por el receptor de glucocorticoides^{14,15}.

El funcionamiento del páncreas no escapa a la influencia de los CC. Si bien es cierto que la secreción de insulina está fuertemente relacionada con la alimentación, las células beta pancreáticas también muestran un patrón autónomo independiente de la ingesta de alimentos^{16, 17, 18}. En este sentido, la supresión de los genes *Clock* y *Bmal1* genera una disminución en la secreción de insulina inducida por glucosa, así como también tolerancia disminuida a la glucosa y una proliferación deficiente de los islotes pancreáticos^{19,15}.

Las interrupciones de los CC pueden ser causadas por múltiples factores, incluyendo el estrés, la sobreexposición a la luz artificial, trastornos depresivos y ansiosos, y varios otros. La reducción en el tiempo de sueño parece ejercer uno de los efectos más severos en este escenario²⁰. En particular, se ha observado que los períodos de sueño corto (menores de 7 horas) están fuertemente relacionados con la ganancia de peso en adultos jóvenes²¹. Más allá de la disregulación endocrino-metabólica condicionada por los cambios en el funcionamiento de los relojes circadianos, se ha documentado que los individuos con privación del sueño tienden a ingerir mayores cantidades de alimentos con mayor contenido graso y a tener horarios y hábitos de alimentación más irregulares²².

Esta alteración en los hábitos alimentarios es sumamente relevante, puesto que tanto la consistencia de los horarios de alimentación como lo que se ingiere por se tiene impacto en el perfil circadiano y metabólico²³. Estudios en ratones demuestran que el consumo elevado de grasas hacia el final de la fase activa del ciclo circadiano, la noche, incrementa significativamente la adiposidad, la secreción de insulina y leptina y los niveles de triacilglicéridos séricos, efectos no encontrados en los ratones que se alimentaron predominantemente al inicio de la fase activa²⁴. De manera similar, un estudio realizado en mujeres obesas demostró que la pérdida de peso tiende a ser mayor en aquellas que consumían la mayor proporción de alimentos en horas tempranas del día. Esto sugiere que la fijación de horarios de alimentación y la restricción del consumo de alimentos hipercalóricos en la noche podrían ser factores protectores contra el SM^{25, 26}. Además, el consumo de ciertos alimentos durante la noche se ha asociado de forma consistente con peor calidad del sueño²⁷.

Otro regulador clave del CC es la percepción de luz, sea natural o artificial. Múltiples estudios han demostrado que la "luz nocturna" es un precipitador muy relevante de la interrupción circadiana²⁸, ya que la retina percibe la luz y activa neuronas en el sistema nervioso central que inducen alteraciones en la expresión normal de los genes *Per1* y *Per2*²⁹. De igual forma, esto se ha asociado con la elevada prevalencia de obesidad y trastornos metabólicos en los trabajadores de turnos nocturnos por su evidente

exposición a luz durante la noche³⁰. No obstante, el estilo de vida actual condiciona que estos problemas no se limiten a esta población, sino que se extienden a todos los usuarios de dispositivos electrónicos en horas de la noche, en estrecho vínculo con la aparición de trastornos del sueño³¹.

Con base en lo anterior, se vislumbran los posibles fenómenos explicativos de la coexistencia de alteraciones de los CC y del sueño con diversos trastornos cardiometabólicos³². De hecho, esta relación podría ser bidireccional: Se ha observado que los individuos obesos tienden a presentar mayor interrupción circadiana, en asociación con factores como la apnea obstructiva del sueño y la alteración de los horarios de alimentación³³. De esta manera, los trastornos metabólicos y los trastornos circadianos se retroalimentan entre sí, de forma que mutuamente contribuyen a deteriorar la calidad de vida del paciente³⁴.

Higiene del sueño y su rol en el síndrome metabólico

Se denomina higiene del sueño al conjunto de intervenciones elaboradas con la finalidad de mejorar la calidad del sueño del individuo primordialmente a través de medidas no farmacológicas³⁵. A su vez, la calidad del sueño es una variable multifactorial que describe el nivel de satisfacción de un individuo con respecto a su hábito del sueño³⁶. Las medidas de higiene del sueño suponen modificaciones de los hábitos que rodean la hora de dormir, así como también modificaciones en el horario para dormir y despertarse³⁷.

Un aspecto primordial a abordar es la duración del tiempo de sueño, donde ambos extremos son perjudiciales: tanto la restricción crónica del sueño (<6 horas/día) como la prolongación excesiva del sueño (>10 horas/día) comportan efectos deletéreos en la esfera cardiometabólica, por lo que las recomendaciones actuales sugieren al menos 7 horas de sueño continuo hasta un máximo de 9 horas³⁸. Estudios realizados en personas sanas sugieren que cambios tan mínimos como aumentar una hora de sueño por 6 semanas puede generar una significativa mejoría en la sensibilidad a la insulina³⁰. A la inversa, se ha demostrado que una sola noche de privación del sueño puede inducir resistencia a la insulina por múltiples vías metabólicas³⁸, efecto que se ve exacerbado en la medida que se extiende el periodo de privación³⁹.

Otro aspecto sumamente relevante a la hora de modificar los hábitos de sueño es la regularidad del horario de sueño. Se recomienda establecer una hora fija para dormirse y despertarse todos los días, respetando el tiempo de sueño antes establecido³⁵. Se ha descrito que a mayor variabilidad en el horario de sueño se incrementa el riesgo de desarrollar alteraciones cardiometabólicas de forma significativa, independientemente de la duración del sueño e incluso de otros factores del estilo de vida, colocando la regularidad de los horarios del sueño en un puesto de muy alta relevancia en el control metabólico del paciente⁴⁰. Este riesgo elevado es importante para

la aparición de obesidad, hipertensión arterial y DM2. Asimismo, la irregularidad en los horarios de sueño se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar trastornos por estrés, trastornos depresivos y trastornos de ansiedad; los cuales por sí mismos también están ligados con la aparición de SM⁴¹.

Por otro lado, la exposición a luz artificial en las horas cercanas al periodo de dormir también puede afectar severamente la calidad del sueño y la estabilidad de los CC⁴². En estudios experimentales se ha demostrado que, a mayor exposición a luz artificial, peor es la respuesta de la retina para inducir la secreción de melatonina. De igual forma, la utilización de lentes con la capacidad de bloquear las longitudes de ondas cortas en la luz resulta en una mejoría en la regularidad de los CC. En suma, se ha recomendado la restricción de la exposición a la luz artificial 4 horas antes de dormir⁴³.

Finalmente, otro aspecto a considerar es disminuir el consumo de cafeína y otros estimulantes durante el día y específicamente en el horario cercano a la hora de dormir. La ingesta de café a la hora de dormir, e incluso 3-6 horas antes de este momento, tiene un impacto deletéreo en la calidad del sueño. Por ende, no se recomienda el consumo de estas sustancias en este período de tiempo⁴⁴. Sin embargo, algunos estudios han arrojado resultados ambiguos, por cuanto se requiere mayor investigación en esta área a futuro⁴⁵.

Las alteraciones de los CC, los trastornos del sueño y las enfermedades cardiometabólicas constituyen un conglomerado patológico virtualmente indivisible, cuyo alto impacto epidemiológico demanda intervenciones prontas y efectivas. La corrección de los malos hábitos de sueño podría ser una herramienta especialmente poderosa en este contexto, en particular para el control de condiciones como la obesidad, el SM y la ECV, que constituyen un peso avasallante para los sistemas de salud pública. En efecto, las recomendaciones antes expuestas podrían ser una opción efectiva para mejorar el perfil metabólico de los pacientes y por ende mejorar su calidad de vida en varias esferas. Este potencial justifica la importancia de mayor estudio ulterior sobre el tema en el futuro.

Referencias

1. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1999;16(5):442-3.
2. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215-25.
3. Carnethon MR, Loria CM, Hill JO, Sidney S, Savage PJ, Liu K, et al. Risk factors for the metabolic syndrome: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2707-15.
4. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J Mol Sci.* 2018;20(1).
5. Xie Y, Tang Q, Chen G, Xie M, Yu S, Zhao J, et al. New Insights Into the Circadian Rhythm and Its Related Diseases. *Front Physiol.* 2019;10:682.
6. Zhu L, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders. *Neurol Clin.* 2012;30(4):1167-91.
7. Ohayon MM. Epidemiological Overview of sleep Disorders in the General Population. *Sleep Med Res.* 2011;2(1):1-9.
8. Ram S, Seirawan H, Kumar S, Clark G. Prevalence and impact of sleep disorders and sleep habits in the United States. *Sleep Breath.* 2010;14(1):63-70.
9. Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of circadian rhythms in Mammalian model organisms. *Adv Genet.* 2011;74:175-230.
10. Buhr ED, Takahashi JS. Molecular components of the Mammalian circadian clock. *Handb Exp Pharmacol.* 2013;(217):3-27.
11. Shi S, Ansari TS, McGuinness OP, Wasserman DH, Johnson CH. Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. *Curr Biol CB.* 2013;23(5):372-81.
12. Lamia KA, Storch K-F, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(39):15172-7.
13. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T, et al. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med.* 2010;16(10):1152-6.
14. Lamia KA, Papp SJ, Yu RT, Barish GD, Uhlentaut NH, Jonker JW, et al. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature.* 2011;480(7378):552-6.
15. Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab.* 2014;3(4):372-83.
16. Vieira E, Burris TP, Quesada I. Clock genes, pancreatic function, and diabetes. *Trends Mol Med.* 2014;20(12):685-93.
17. Rakshit K, Qian J, Colwell CS, Matveyenko AV. The islet circadian clock: entrainment mechanisms, function and role in glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(Suppl 1):115-22.
18. Allaman-Pillet N, Roduit R, Oberson A, Abdelli S, Ruiz J, Beckmann JS, et al. Circadian regulation of islet genes involved in insulin production and secretion. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;226(1-2):59-66.
19. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature.* 2010;466(7306):627-31.
20. Walker WH, Walton JC, DeVries AC, Nelson RJ. Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):1-13.

21. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obes Silver Spring Md.* 2008;16(3):643–53.
22. Dashti HS, Scheer FA, Jacques PF, Lamon-Fava S, Ordovás JM. Short sleep duration and dietary intake: epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications. *Adv Nutr Bethesda Md.* 2015;6(6):648–59.
23. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell.* 2015;161(1):84–92.
24. Bray MS, Tsai J-Y, Villegas-Montoya C, Boland BB, Blasier Z, Egbejimi O, et al. Time-of-day-dependent dietary fat consumption influences multiple cardiometabolic syndrome parameters in mice. *Int J Obes* 2005. 2010;34(11):1589–98.
25. Potter GDM, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the circadian system. *Br J Nutr.* 2016;116(3):434–42.
26. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obes Silver Spring Md.* 2013;21(12):2504–12.
27. St-Onge M-P, Mikic A, Pietrolungo CE. Effects of Diet on Sleep Quality. *Adv Nutr.* 2016;7(5):938–49.
28. Blume C, Garbazza C, Spitschan M. Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie Schlafforschung Schlafmed Somnologie Sleep Res Sleep Med.* 2019;23(3):147–56.
29. Noh J. The Effect of Circadian and Sleep Disruptions on Obesity Risk. *J Obes Metab Syndr.* 2018;27(2):78–83.
30. Leproult R, Deliens G, Gilson M, Peigneux P. Beneficial impact of sleep extension on fasting insulin sensitivity in adults with habitual sleep restriction. *Sleep.* 2015;38(5):707–15.
31. Figueiro MG, Wood B, Plitnick B, Rea MS. The impact of light from computer monitors on melatonin levels in college students. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32(2):158–63.
32. Beccuti G, Pannain S. Sleep and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(4):402–12.
33. Hargens TA, Kaleth AS, Edwards ES, Butner KL. Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review. *Nat Sci Sleep.* 2013;5:27–35.
34. Ding C, Lim LL, Xu L, Kong APS. Sleep and Obesity. *J Obes Metab Syndr.* 2018;27(1):4–24.
35. Owens JA, Avidan A, Baldwin D, Landrigan C. Improving sleep hygiene. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1229–30; author reply 1230.
36. Salahuddin M, Maru TT, Kumalo A, Pandi-Perumal SR, Bahammam AS, Manzar MD. Validation of the Pittsburgh sleep quality index in community dwelling Ethiopian adults. *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15(1):58.
37. Zarcone V. Sleep hygiene. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores *Principles and Practice of Sleep Medicine* 3rd ed. Philadelphia; 2000. p. 657–61.
38. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers G-J, van Kralingen KW, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2963–8.
39. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes.* 2010;59(9):2126–33.
40. Huang T, Redline S. Cross-sectional and Prospective Associations of Actigraphy-Assessed Sleep Regularity With Metabolic Abnormalities: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1422–9.
41. Lunsford-Avery JR, Engelhard MM, Navar AM, Kollins SH. Validation of the Sleep Regularity Index in Older Adults and Associations with Cardiometabolic Risk. *Sci Rep.* 2018;8(1):14158.
42. Aulsebrook AE, Jones TM, Mulder RA, Lesku JA. Impacts of artificial light at night on sleep: A review and prospectus. *J Exp Zool Part Ecol Integr Physiol.* 2018;329(8–9):409–18.
43. Ostrin LA, Abbott KS, Queener HM. Attenuation of short wavelengths alters sleep and the ipRGC pupil response. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom.* 2017;37(4):440–50.
44. Drake C, Roehrs T, Shambroom J, Roth T. Caffeine Effects on Sleep Taken 0, 3, or 6 Hours before Going to Bed. *J Clin Sleep Med.* 2013;09(11):1195–200.
45. O’Callaghan F, Muurlink O, Reid N. Effects of caffeine on sleep quality and daytime functioning. *Risk Manag Healthc Policy.* 2018;11:263–71.