

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE POTENCIAL INFLAMATÓRIO DA DIETA, HORÁRIO  
DE COMER E PADRÃO DE SONO EM PACIENTES COM SÍNDROME DA  
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO**

**TÁSSIA DO VALE CARDOSO LOPES**

**Uberlândia**

**2018**

**TÁSSIA DO VALE CARDOSO LOPES**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE POTENCIAL INFLAMATÓRIO DA DIETA, HORÁRIO  
DE COMER E PADRÃO DE SONO EM PACIENTES COM SÍNDROME DA  
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.**

**Área de concentração: Ciências da Saúde.**

**Orientador(a): Cibele Aparecida Crispim.**

**Co-orientador(a): Vinicius Vasconcelos Teodoro.**

**Uberlândia**

**2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

L864a  
2018      Lopes, Tássia do Vale Cardoso, 1986  
            Associação entre potencial inflamatório da dieta, horário de comer e  
            padrão de sono em pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono  
            [recurso eletrônico] / Tássia do Vale Cardoso Lopes. - 2018.

            Orientadora: Cibele Aparecida Crispim.  
            Coorientador: Vinicius Vasconcelos Teodoro.  
            Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa  
            de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
            Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2018.496>  
            Inclui bibliografia.  
            Inclui ilustrações.

            1. Ciências médicas. 2. Sono - Aspectos fisiológicos. 3. Apnéia. 4.  
            Nutrição. I. Crispim, Cibele Aparecida, (Orient.). II. Teodoro, Vinicius  
            Vasconcelos, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia.  
            Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

---

CDU: 61

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947

## FOLHA DE APROVAÇÃO

TÁSSIA DO VALE CARDOSO LOPES.

### ASSOCIAÇÃO ENTRE POTENCIAL INFLAMATÓRIO DA DIETA, HORÁRIO DE COMER E PADRÃO DE SONO EM PACIENTES COM SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

**Presidente da banca (orientador): Profa. Dra. Cibele Aparecida Crispim**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

#### **Banca Examinadora**

**Titular: Profa. Dra. Camila Maria de Melo**

Instituição: Universidade Federal de Lavras (UFLA)

**Titular: Prof. Dr. Rogério Santos e Silva**

Instituição: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

**Titular: Profa. Dra. Geórgia das Graças Pena**

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

**Titular: Prof. Dr. Thúlio Marquez Cunha**

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

**Suplente: Profa. Dra. Luana Padua Soares**

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

**Suplente: Profa. Dra. Hanna Karen Moreira Antunes**

Instituição: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ana Celina e Ralph, por estarem sempre ao meu lado e por todo suporte e incentivo durante toda a minha vida acadêmica.

Ao meu marido Diego, por sempre estar presente, por nunca me deixar desistir e sempre me lembrar do quanto sou capaz.

À minha irmã Raíssa, por toda ajuda e dedicação dispendida em minha tese; continuou com função de tradutora e corretora oficial.

À minha orientadora, profa. Cibele Aparecida Crispim, por ter concordado em me orientar e possibilitar a realização desse doutorado.

À Ioná Zalcman Zimberg, por suas ideias e contribuições ao longo do projeto.

Ao professor Vinícius Teodoro e Samantha Paim, por terem permitido a realização da coleta de dados na Clínica do Sono e por todos os ensinamentos em apneia.

Às funcionárias da Clínica do Sono e ao aluno Matheus por toda a ajuda e paciência durante a coleta de dados.

Aos pacientes que fizeram parte desse trabalho, meu eterno agradecimento. Sem suas participações, esse trabalho não seria possível.

Aos amigos do grupo Ceinutri, principalmente Luisa e Laura, por todas as conversas, viagens, cafés e desabafos ao longo desse período.

Às funcionárias do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Gisele e Viviane, pela atenção dispensada em todas as minhas dúvidas e solicitações.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de doutorado.

## RESUMO

**Introdução:** Nos últimos tempos, houve um aumento no número de indivíduos com distúrbios do sono relacionadas à obesidade, como a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Sabe-se que as interrupções no sono por causa dessas desordens podem gerar patologias devido à inflamação crônica, a qual pode ser agravada pelo tipo de alimentação adotada pelo indivíduo. Porém, a literatura científica carece de estudos que tenham avaliado interferências alimentares, como o potencial inflamatório da dieta e os horários das refeições, na SAOS. **Objetivos:** Avaliar a associação entre potencial inflamatório da dieta, horários das refeições e parâmetros do sono em apneicos, bem como a eficácia do índice inflamatório da dieta em prever o padrão do sono. **Material e métodos:** Pacientes com idade entre 18 a 60 anos e sem diagnóstico prévio de distúrbios do sono foram incluídos no estudo. Os indivíduos selecionados foram avaliados em relação ao padrão antropométrico, alimentar, do sono e do nível de atividade física e pressão arterial. Os dados alimentares foram obtidos por questionário de frequência alimentar e, posteriormente, utilizados para o cálculo do índice. Os valores obtidos pelo índice foram organizados em quintis e os participantes foram classificados em comedores tardios e não tardios para comparações posteriores. Os parâmetros do sono foram avaliados de forma objetiva por meio de polissonografia e subjetiva por questionários. **Resultados:** O índice inflamatório da dieta apresentou boa eficácia em prever a severidade da apneia ( $p=0.048$ ) e a sonolência diurna ( $p=0.015$ ) em estratificações da amostra por idade, além de prever a latência do sono REM em apneicos obesos ( $p=0.026$ ). Não foram encontradas associações entre o potencial inflamatório da dieta e o tempo total de sono ( $p=0.991$ ), eficiência ( $p=0.989$ ), latência ( $p=0.910$ ), latência do sono REM ( $p=0.889$ ), estágios N1 ( $p=0.916$ ), N2 ( $p=0.972$ ), N3 ( $p=0.281$ ) e REM ( $p=0.916$ ), e índice de apneia-hipopneia (IAH) ( $p=0.916$ ). O índice da dieta somente foi associado à sonolência diurna, em que pacientes com dietas mais pró-

inflamatórias tiveram maior sonolência que o grupo com tendência a uma dieta mais anti-inflamatória (Exp(B)= 0.470, CI= 0.222-0.994, p=0.048). Os resultados relacionados às associações entre os horários das refeições e os parâmetros do sono demonstraram que o horário do jantar foi associado à latência ( $\beta=0.130$ , p=0.022), ao IAH ( $\beta=1.284$ , p=0.033) e à uma pior qualidade do sono ( $\beta=1.140$ , p=0.015); o horário do café da manhã foi associado à vigília ( $\beta=3.567$ , p=0.003) e aos estágios N1 ( $\beta=0.130$ , p<0.001) e REM ( $\beta= -1.189$ , p=0.001); o horário do almoço também foi associado ao estágio N1 ( $\beta=0.095$ , p=0.025), à latência ( $\beta=0.293$ , p=0.001) e à sonolência diurna ( $\beta=1.267$ , p=0.009). Indivíduos com refeições tardias apresentaram menor duração do sono REM e maior valor de latência, vigília, estágio N1 e IAH, além de pior qualidade do sono e sonolência diurna quando comparados aos indivíduos que comem mais cedo (p<0.005). **Conclusão:** Hábitos alimentares não saudáveis, como dietas inflamatórias e refeições tardias, estão associados a alterações no padrão do sono e à severidade da apneia.

**Palavras-chave:** Nutrição, SAOS, Dieta, Inflamação, Horário da refeição.

## ABSTRACT

**Background:** In the last years, there has been an increase in the number of individuals with sleep disorders related to obesity, such as obstructive sleep apnea (OSA). It is well described in the literature that sleep interruptions caused by sleep disorders may result in diseases due to the chronic inflammation, which could be aggravated for the dietary pattern of the individual. However, scientific literature lacks studies that evaluated the impact of dietary pattern, such as the inflammatory potential of diet and meal timing, in OSA. **Objectives:** To analyze the associations between the inflammatory potential of diet, meal timing and sleep parameters, as well as to analyze the efficacy of the diet inflammatory index (DII) at predicting sleep pattern. **Methods:** Patients aged 18–60 years old and with no previous sleep disorders were included in the study. The individuals selected were evaluated for anthropometric measures, blood pressure, food and sleep patterns, and physical activity. The food intake was obtained by a food frequency questionnaire and the nutrients data were used to calculate DII. The DII values were organized in quintiles and the individuals were classified as late and early eaters for multiple comparisons. The sleep parameters were evaluated by objective (polysomnography) and subjective (questionnaires) methods. **Results:** DII was efficient at predicting apnea severity ( $p=0.048$ ) and daytime sleepiness ( $p=0.015$ ) in age stratification, and REM latency in obese sleep apnea individuals ( $p=0.026$ ). No significant associations were found between DII and the majority of sleep parameters, such as total sleep time ( $p=0.991$ ), sleep efficiency ( $p=0.989$ ), sleep latency ( $p=0.910$ ), REM latency ( $p=0.889$ ), N1 ( $p=0.916$ ), N2 ( $p=0.972$ ), N3 ( $p=0.281$ ), R sleep stage ( $p=0.916$ ), and apnea severity ( $p=0.916$ ). DII was only associated with daytime sleepiness, once patients with more pro-inflammatory diet (quintile 4) showed more subjective sleepiness than the group with more anti-inflammatory diet (quintile 1)



(Exp(B)= 0.470, CI= 0.222-0.994, p=0.048). Regarding meal timing, dinner timing was associated with sleep latency ( $\beta=0.130$ ,  $p=0.022$ ), apnea-hypopnea index (AHI) ( $\beta=1.284$ ,  $p=0.033$ ), and poor sleep quality ( $\beta=1.140$ ,  $p=0.015$ ). Breakfast timing was associated with wakefulness after sleep onset (WASO) ( $\beta=3.567$ ,  $p=0.003$ ), N1 ( $\beta=0.130$ ,  $p<0.001$ ), and R sleep ( $\beta= -1.189$ ,  $p=0.001$ ). Lunch timing also was associated with N1 sleep ( $\beta=0.095$ ,  $p=0.025$ ), sleep latency ( $\beta=0.293$ ,  $p=0.001$ ), and daytime sleepiness ( $\beta=1.267$ ,  $p=0.009$ ). Compared to early eaters, late eaters presented lower duration of R sleep and greater values of sleep latency, WASO, N1 sleep, and AHI, beyond increased risk of poor sleep quality and daytime sleepiness ( $p<0.005$ ).

**Conclusion:** Poor dietary pattern, such as diets with higher inflammatory potential and late meal timing, was associated with worse sleep pattern and apnea severity.

**Keywords:** Nutrition, OSA, Diet, Inflammation, Meal timing.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### *Manuscrito 1*

**Figura 1.** Study sample flow chart.....31

### *Manuscrito 2*

**Figura 1.** Study sample flow chart.....55

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Parâmetros alimentares incluídos no índice inflamatório da dieta e valores de ingestão do conjunto de dados da coleta global.....21

### *Manuscrito 1*

**Table 1.** OSA participants' characteristics according to DII Quintiles.....36

**Table 2.** Adjusted mean (95% Confidence Interval) of energy and nutrients intake by DII quintiles.....37

**Table 3.** ROC curve for the ability of DII to predict a worse sleep pattern and apnea severity in stratified groups.....38

**Table 4.** Effect of DII on objective sleep parameters (PSG).....39

**Table 5.** Effects of DII quintiles on subjective sleep parameters.....40

### *Manuscrito 2*

**Table 1.** Participants' characteristics according to food patterns.....60

**Table 2.** Medians of objective (PSG) and subjective sleep parameters by meal timing.62

**Table 3.** Effects of meal timing and eating duration on PSG parameters.....64

**Table 4.** Effects of meal timing and eating duration on subjective sleep and fatigue parameters.....65

## LISTA DE ABREVIATURA E SÍMBOLOS

CPAP- *Continuous Positive Airway Pressure*

EROs - Espécies Reativas de Oxigênio

IAH- Índice de Apneia-Hipopneia

ICSD-3 - *International Classification of Sleep Disorder*

IL – Interleucina

IMC- Índice de Massa Corporal

PCR- Proteína C Reativa

PSG- Polissonografia

SAOS- Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral-Alfa

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b> .....	12
<b>2. Referencial teórico</b> .....	13
2.1. Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono .....	13
2.2. A relação da SAOS com as doenças.....	14
2.3. SAOS e inflamação .....	18
2.4. Ingestão alimentar e inflamação .....	20
2.5. Ingestão alimentar e sono .....	22
<b>3. Objetivos</b> .....	25
3.1 Objetivo Geral .....	25
3.2 Objetivos Específicos .....	25
<b>4. Resultados</b> .....	26
4.1 Primeiro manuscrito .....	26
4.2 Segundo manuscrito .....	50
<b>5. Considerações finais</b> .....	75
REFERÊNCIAS .....	76
APÊNDICE A .....	866
APÊNDICE B.....	911
APÊNDICE C.....	922
ANEXO A .....	955
ANEXO B .....	988
ANEXO C .....	100100
ANEXO D .....	1033
ANEXO E.....	1044
ANEXO F.....	1066
ANEXO G .....	107

## APRESENTAÇÃO

Essa tese está estruturada no formato alternativo aprovado pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde dessa Universidade, o qual define que os resultados do estudo sejam apresentados em formato de artigos científicos.

A tese está organizada nas seguintes seções: (1) Introdução, que aborda o referencial teórico que norteia as hipóteses do presente trabalho; (2) Objetivos, em que são expostos os propósitos do estudo; (3) Resultados, que contempla os manuscritos elaborados; (4) Considerações finais, que discorre sobre a síntese dos principais resultados do estudo.

O primeiro manuscrito original intitulado “**The association between a diet with higher inflammatory potential and sleep parameters in sleep apnea patients**”, foi elaborado em conjunto com parceiros que atuam na área de consumo alimentar e sono em instituições internacionais e nacionais. O artigo teve como objetivo analisar a associação entre os efeitos de uma dieta potencialmente inflamatória e parâmetros do sono em indivíduos com síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Observou-se que a dieta com características mais inflamatórias associou-se com a sonolência diurna. Entretanto, não foram encontradas associações dessa dieta com os estágios do sono ou a severidade da apneia. Em adição, o instrumento utilizado para pontuar o potencial inflamatório da dieta demonstrou eficácia em prever alguns parâmetros do sono em alguns grupos da população avaliada, como a severidade da apneia. O artigo foi submetido à revista *The Journal of Nutrition* e aguarda avaliação dos revisores.

O segundo artigo, intitulado “**Eating late negatively impacts on sleep pattern and apnea severity in individuals with sleep apnea**”, também foi elaborado com o apoio de instituições parceiras na área de consumo alimentar e sono. O artigo apresenta a associação entre os horários das principais refeições (café-da manhã, almoço e jantar) e os parâmetros do sono em indivíduos com SAOS, sendo que indivíduos que fazem as refeições mais tardiamente apresentaram pior qualidade do sono e severidade da apneia em comparação aos indivíduos que comem mais cedo. O manuscrito foi aceito pela revista *Journal of Clinical Sleep Medicine*.

## 1. Introdução

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é considerada um problema de saúde pública com elevadas taxas de morbidade e mortalidade (MAHBOUB et al., 2013; PEPPARD et al., 2013). Juntamente a esse fator, a alta prevalência de indivíduos que apresentam a doença sem diagnóstico confirmado torna-se um forte incentivo para melhorar o reconhecimento dessa doença na comunidade (REDLINE, 2017).

Estudos apontam uma relação entre obesidade e SAOS (PILLAR; SHEHADEH, 2008; SCHWARTZ et al., 2010; YOUNG; PEPPARD; GOTTLIEB, 2002), sendo essa associação bidirecional, ou seja, a apneia do sono pode levar ao ganho de peso, bem como o ganho de peso pode aumentar o risco de SAOS (PILLAR; SHEHADEH, 2008). Com isso, a obesidade pode ser um fator de risco para a SAOS (SCHWARTZ et al., 2010). Em todo o mundo, a obesidade é um problema em ascensão, sendo descrita como um importante problema de saúde pública da atualidade, devido a suas altas taxas de prevalência na população (BHATT; THOMAS; NANJAN, 2012). No Brasil, de acordo com dados da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), realizada em 2016, a prevalência de excesso de peso e obesidade entre adultos de 35 a 44 anos é de 61,1% e 22,5%, respectivamente, sendo mais frequente após os 35 anos para ambos os sexos (BRASIL, 2017).

O desenvolvimento econômico e o processo de urbanização determinaram modificações importantes no estilo de vida da população, traduzidas por padrões alimentares inadequados e modelos de ocupação predominantemente sedentários. Essas melhorias nas condições de vida, em especial o maior acesso aos alimentos pelas camadas mais pobres da população, e a redução do gasto diário de energia proporcionado por avanços tecnológicos são apontados como responsáveis pelo incremento na prevalência da obesidade (FORSHEE et al., 2004). Com isso, o padrão da dieta dos indivíduos poderia aumentar o risco de desenvolvimento de SAOS ou agravamento de sua severidade pelo aumento do risco de desenvolver obesidade (CAO et al., 2016; TRAKADA et al., 2014). Em adição, diversos estudos já apontaram que o consumo de determinados alimentos, bem como o horário de se alimentar, também podem influenciar nos padrões de sono (AFAGHI; O'CONNOR; CHOW, 2007; CAO et al., 2016; TANAKA et al., 2013). Diante da relevância dessa temática e suas escassez

na literatura, estudos que avaliem o padrão alimentar de apneicos e sua possível relação com os padrões do sono e severidade da apneia devem ser incentivados.

## **2. Referencial teórico**

### **2.1. Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono**

A SAOS é caracterizada por apneia recorrente associada a mudanças cíclicas na saturação da oxihemoglobina, além de alterações no padrão cardíaco e na pressão sanguínea durante o sono (RIEDL et al., 2014). A SAOS é causada pelo fechamento das vias aéreas superiores, o que desencadeia uma parada do fluxo aéreo nasal e bucal, com manutenção do esforço ventilatório pela musculatura inspiratória, incluindo os movimentos toracoabdominais (APPLETON et al., 2015; PAIVA; ATTARIAN, 2014). Essas pausas respiratórias que se interpõem aos roncos podem resultar em engasgos, sensação de sufocamento, vocalizações ou breves despertares. Como resultado, ocorre fragmentação do sono e consequente sonolência diurna, cansaço, redução da atenção e do desempenho cognitivo (ALGHANIM et al., 2008).

A fisiopatologia da SAOS não pode ser vista isoladamente como uma disfunção da musculatura de vias aéreas superiores (RIHA; GISLASSON; DIEFENBACH, 2009; VIEGAS, 2010). Estudos sugerem que a etiologia para a transição de ronco habitual para o desenvolvimento da síndrome ainda não está clara e envolve fatores como idade, obesidade, sexo, etnicidade, menopausa, consumo de álcool e sedativos, restrição do sono, anormalidades craniofaciais (principalmente envolvendo anormalidades mandibulares), bem como a presença de outras comorbidades (ANDERSEN et al., 2011; RIHA; GISLASSON; DIEFENBACH, 2009; VIEGAS, 2010; WITTERT, 2014). Fatores atribuídos à alimentação também foram observados como um agravante à severidade da apneia e à qualidade do sono (CAO et al., 2016; TRAKADA et al., 2014); entretanto, a associação entre alimentação e severidade da apneia parece ser mediada pelo ganho de peso, ao contrário dos outros parâmetros do sono que tiveram efeito direto do consumo de nutrientes (CAO et al., 2016).

O diagnóstico da SAOS consiste numa combinação de avaliação clínica e parâmetros objetivos, os quais são capazes de demonstrar a respiração prejudicada durante o sono. Nesse sentido, a polissonografia (PSG) é considerada o exame padrão-



ouro para o diagnóstico de distúrbios do sono e consiste no registro de diversos parâmetros fisiológicos, como eletroencefalografia, eletro-oculograma, eletrocardiografia, eletromiografia submentoniana e tibial anterior, fluxo aéreo nasal por cânula e oronasal por sensor térmico, movimentos torácicos e abdominais, saturação da oxihemoglobina por oxímetro digital, registro do ronco por microfone e monitorização do decúbito (GARCIA et al., 2010). De acordo com a *International Classification of Sleep Disorder* (ICSD-3), o diagnóstico de SAOS requer cinco ou mais eventos obstrutivos na respiração por hora de sono durante a PSG (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE - AASM, 1999). Se os pacientes estiverem com índice de apneia-hipopneia (IAH) entre  $\geq 5$  e  $\leq 14,9$ , precisarão apresentar ao menos um dos seguintes sintomas para serem diagnosticados com SAOS: ronco alto, sonolência diurna, fadiga, interrupções respiratórias durante o sono e comorbidades associadas; caso apresentem  $IAH \geq 15$ , os indivíduos já serão diagnosticados com apneia do sono, independente dos sintomas (AASM, 1999). De acordo com a AASM (1999), considera-se SAOS de grau leve o IAH entre cinco e 15, moderado entre 15 e 30 e severo se o valor for maior que 30.

Em todo o mundo, a prevalência estimada de SAOS varia de 2 a 33% da população (MAHBOUB et al., 2013; PEPPARD et al., 2013; TUFIK et al., 2010), dependendo da metodologia do estudo. Em associação à sonolência diurna, a prevalência varia entre 3% a 7% em homens adultos e 2% a 5% em mulheres (PUNJABI, 2008). Entretanto, quando a SAOS é definida pelo valor do IAH igual ou superior a 5 eventos/hora, a prevalência é maior, sendo 33,9% em homens e 17,4% em mulheres (PEPPARD et al., 2013). No Brasil, um estudo populacional na cidade de São Paulo observou que 32,8% dos indivíduos possuíam SAOS, sendo a maior prevalência em homens (TUFIK et al., 2010). Além de sua significativa prevalência, a SAOS vem sendo considerada como um dos grandes problemas de saúde pública da atualidade, devido ser reconhecida como uma das importantes causas de morbidade e mortalidade por sua associação a doenças cardiovasculares, metabólicas, neurológicas e alterações endoteliais (DEAK; KIRSCH, 2014; NICKERSON et al., 2015; PEPPARD et al., 2013; TUFIK et al., 2010).

## **2.2. A relação da SAOS com as doenças**

Observações iniciais de indivíduos com SAOS mostraram que cerca de 60% a 90% desses pacientes são obesos e existe uma forte associação dessa doença com a obesidade

(TUFIK et al., 2010; YOUNG; PEPPARD; GOTTLIEB, 2002). Entretanto, essa associação parece ser bidirecional, ou seja, a apneia do sono pode levar ao ganho de peso, assim como o ganho de peso pode aumentar o risco de SAOS (PILLAR; SHEHADEH, 2008). Nesse sentido, sabe-se que a obesidade é um fator de risco bem reconhecido para os distúrbios respiratórios do sono, sendo geralmente aceito que homens de meia-idade, com excesso de peso e circunferência do pescoço aumentada são especialmente predispostos a esses distúrbios (SCHWARTZ et al., 2010). Isso pode ocorrer pela elevada deposição de gordura, principalmente no pescoço e no abdômen superior, que resulta em uma redução do calibre nasofaríngeo que, se significativo, pode levar à hipoventilação devido à reduzida complacência da parede torácica; outro fator é devido à leptina, normalmente elevada em indivíduos com excesso de peso e acúmulo de gordura visceral, a qual pode afetar a regulação do centro respiratório (KAPSIMALIS et al., 2008). Devido à essa estreita relação entre SAOS e obesidade, ainda é controverso na literatura o real impacto da SAOS, independente do excesso de peso, em todas as doenças já relacionadas à ela.

A prevalência de SAOS em pacientes com diabetes tipo 2 é de aproximadamente 71% e cerca de 19 milhões de diabéticos podem tê-la não tratada ou não diagnosticada (ARONSOHN et al., 2010). Evidências sugerem que os distúrbios do sono, como a SAOS, estão associadas a um ineficaz controle glicêmico e à diabetes tipo 2 (FREDHEIM et al., 2011; HEFFNER et al., 2012; LARCHER et al., 2015; LECOMTE et al., 2013), independente do peso corporal (NAGAYOSHI et al., 2016). Há vários mecanismos fisiológicos ligados à associação do sono com a regulação da glicose, como o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, da secreção de cortisol, inflamação e mudanças nos hormônios reguladores de apetite e do crescimento (LARCHER et al., 2015; REUTRAKUL; VAN CAUTER, 2014).

Uma significativa relação entre SAOS e doença renal crônica também foi reportada. Estudos com pacientes com doença renal em último estágio mostraram uma prevalência de apneia do sono de mais de 50% (SAKAGUCHI et al., 2011; SARDO et al., 2015) e uma correlação positiva entre severidade da apneia e prejuízo da função renal em pacientes sem *diabetes mellitus* e hipertensão arterial, o que sugere que a SAOS pode ser um importante fator de risco independente para o início e progressão da doença renal crônica (CHOU et al., 2011). A relação de causa e efeito e o motivo da associação entre essas duas doenças ainda não são claros. Uma hipótese para essa

associação seria o aumento da pressão arterial decorrente da SAOS (MENG et al., 2016), a qual poderia resultar em piora da função renal, já que a hipertensão é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica (ARCHONTOGEOGRIS et al., 2016). Além disso, Kanbay et al. (2012) sugerem que o efeito da hipopneia decorrente da SAOS poderia acarretar em fatores que auxiliariam na progressão da doença renal em pacientes com SAOS, como a dessaturação do oxigênio durante o sono, o aumento dos níveis de citocinas e a resistência à insulina.

Os frequentes despertares associados à SAOS, os quais resultam na fragmentação crônica do sono, normalmente ocorrem juntamente com mudanças na pressão de oxigênio, a qual pode causar momentos de isquemia e reperfusão. A redução do tempo de sono ocasionada por essa fragmentação pode resultar em prejuízos na aprendizagem e na memória, pois a quantidade e a qualidade do tempo de sono facilita a manutenção da função e saúde neurocognitiva, a qual ultimamente contribui para baixas taxas de morbidade e mortalidade (FANG et al., 2014; MARKWALD et al., 2013; STIEFEL et al., 2013; ZIELINSKI et al., 2013). Foi relatado também que a hipóxia intermitente afeta o córtex cerebral (BURCKHARDT et al., 2008) e que a hipóxia crônica recorrente induz à lesão irreversível em grupos neuronais ativos na vigília (ZHU et al., 2007). Entretanto, Ayalon et al. (2009) sugerem que a redução do grau de alerta e a lentificação do tempo de resposta estão mais fortemente associados à fragmentação do sono do que a hipóxia.

Ainda em relação aos fatores neurológicos, pioras em algumas alterações neuropsicológicas em pacientes com SAOS podem ocorrer por desequilíbrio entre os níveis de antioxidantes e oxidantes, pois além de um possível aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) (SMITH; FRIEDLE; WATTERS, 2013), há diminuição da concentração de antioxidantes no organismo (SALES et al., 2013). Níveis plasmáticos de antioxidantes como a glutathione peroxidase,  $\gamma$ -glutamyltransferase, vitaminas A, E e B12, folato e homocisteína têm sido reportados como significativamente menores em pacientes com SAOS do que em grupos controle, com idade e índice de massa corporal (IMC) similares (SÁNCHEZ-ARMENGOL et al., 2015; SINGH et al., 2009), o que pode exarcebar o efeito deletério do aumento do estresse oxidativo nos pacientes com SAOS (BADRAN; AYAS; LAHER, 2014). A geração de EROs em pacientes com SAOS pode ser iniciada pela mudança na pressão de oxigênio, a qual pode causar momentos de isquemia e reperfusão (BAGUET et al., 2012, SMITH; FRIEDLE;

WATTERS, 2013) e, também, devido à ativação da xantina oxidase, a qual gera ânions superóxido e peróxido de hidrogênio, ambos contribuidores do estresse oxidativo (BAGUET et al., 2012). O inadequado suprimento de oxigênio também pode implicar na formação de adenosina trifosfato, a qual posteriormente irá se degradar em adenosina difosfato e monofosfato (SAITO et al., 2002). Esse processo causa a liberação de intermediários de purina (adenosina, inosina, hipoxantina e xantina), a qual resultam em uma superprodução de ácido úrico, que é o produto final do catabolismo de purinas. A hiperuricemia tem sido associada à falência cardíaca, ao processo aterogênico e à hipertensão arterial, além de ser considerada um preditor independente para a mortalidade em pacientes com alto risco de doenças cardiovasculares (IOACHIMESCU et al., 2008).

A inflamação do endotélio vascular e o estresse oxidativo endotelial são o ponto inicial para gerar os mecanismos que resultam na associação entre SAOS e doenças cardiovasculares (KANIMOZHI et al., 2015). De fato, a prevalência de SAOS entre pacientes com diagnóstico de doença cardiovascular é elevada, sendo de 30% e 70% entre pacientes com hipertensão arterial sistêmica e hipertensão arterial refratária, respectivamente (GUS et al., 2008), e de 50% em pacientes com fibrilação atrial (CAPLES; SOMERS, 2009). É importante destacar que a maior parte dos pacientes com doença cardiovascular permanece sem diagnóstico (DRAGER et al., 2009) e há uma dificuldade constante em comprovar uma relação causal entre SAOS e essa doença, visto que vários fatores de confusão, em particular a obesidade, são frequentes nesses pacientes. Evidências epidemiológicas demonstram que a SAOS promove aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares independente de idade, sexo, raça e outros fatores de risco comuns, como fumar, ingestão de bebidas alcóolicas, *diabetes mellitus*, obesidade, dislipidemia e hipertensão (REDLINE, 2017; VIJAYAN, 2012). A relação mais bem estudada entre SAOS e doença cardiovascular é a com a hipertensão arterial sistêmica, já que os pacientes apresentam aumentos cíclicos da pressão arterial associados aos episódios de apneia (YAYAN; RASCHE; VLACHOU, 2017). Os potenciais mecanismos que ligam SAOS à hipertensão arterial sistêmica são múltiplos e, entre eles, estão a ativação simpática e hiper-responsividade vascular (BAZZANO et al. 2007). Em adição, estudos revelam que as apneias repetidas, a hipóxia intermitente e o desequilíbrio autonômico, frequentemente encontrados em apneicos, também aumentam o risco de desenvolver aterosclerose, insuficiência

coronariana, arritmias e acidente vascular encefálico (AYAS; TAYLOR; LAHER, 2016; DRAGER et al., 2009; 2010).

Embora a etiologia da SAOS seja incerta, a presença da inflamação local intensa e sistêmica nesses pacientes é bem consolidada, a qual pode implicar na patogênese das doenças associadas à apneia do sono (PATEL et al., 2009; TARANTINO et al., 2014). Estudos têm demonstrado uma associação entre marcadores inflamatórios e obesidade (GUILLEMINAULT; KIRISOGLU; OHAYON, 2004; RYAN et al., 2007; SHARMA et al., 2008), síndrome metabólica (SHIINA et al., 2006) e obesidade visceral (VGONTZAS et al., 2000) em pacientes com SAOS. Entretanto, a magnitude da resposta inflamatória sistêmica parece estar relacionada com a severidade da apneia (ELTZSCHIG; CARMELIET, 2011; KRITIKOU et al., 2014; SHAMSUZZAMAN et al. 2002; YOKOE et al., 2003), independente da presença de comorbidades frequentemente associadas à SAOS como a obesidade (BROWN; PATIL, 2010; VGONTZAS et al., 1997; YAMAUCHI; KIMURA, 2008). Entretanto, ainda não é claro se a inflamação é o resultado ou causa dessas patologias, mas parece ser um relacionamento bidirecional (CONWELL; LEE-CHIONG, 2013).

### **2.3. SAOS e inflamação**

A inflamação é uma parte normal da resposta imune, a qual é necessária para a cicatrização de feridas e combate de infecções (LIBBY, 2007). Entretanto, a repetição de injúrias, como uso de tabaco, infecção crônica, obesidade e fragmentação do sono podem resultar em uma inflamação sistêmica crônica (AHMADI-ABHARI et al., 2013; KEIBEL; SINGH; SHARMA, 2009; LIBBY, 2007).

Entre os distúrbios do sono, a apneia está relacionada com a resposta inflamatória sistêmica (VAN LEEUWEN et al., 2009), uma vez que níveis de mediadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), interleucina (IL) 6 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) são elevados em pacientes com SAOS em decorrência da hipóxia intermitente, a qual desencadeia na expressão dessas citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão, as quais podem contribuir para a disfunção endotelial (INANCLI; ENOZ, 2010; SCHWARTZ et al., 2010), além de prejudicar as respostas neuromusculares, o que gera obstrução das vias aéreas superiores e, posteriormente, um colapso das vias (BRIGHAM et al., 2014).

Em situações de fragmentação do sono, a qual é comum em pacientes com SAOS, observa-se uma resposta imune caracterizada por um aumento no número de leucócitos, monócitos, granulócitos, células *natural killers* e diminuição da imunoregulação de citocinas, como IL 4 e 10 (DUMAINE; ASHLEY, 2015). Uma única noite de sono insuficiente aumenta a expressão gênica de citocinas inflamatórias, como IL 1 e 6 e TNF- $\alpha$  em ratos e humanos (ALVES et al., 2013). A restrição do sono também estimula mudanças em outras concentrações de proteínas e hormônios, o que conduz mudanças no metabolismo e no estresse, como alterações na concentração de hormônios da saciedade, como leptina, grelina e peptídeo YY (BADRAN; AYAS; LAHER, 2014; MARTÍNEZ; CASITAS; GARCÍA-RÍO, 2015; SHECHTER, 2017), bem como em marcadores de peroxidação lipídica (LAVIE L; VISHNEVSKY; LAVIE P, 2004). Além de desencadear o processo de inflamação, a IL-1 e o TNF- $\alpha$  têm papel central nas vias de ativação do sono e de outras citocinas, como IL 10, 6, 2 e 4, em indivíduos com SAOS (VGONTZAS; BIXLER; CHROUSOS, 2005).

Estudos de intervenção foram realizados em apneicos para avaliar a interferência de tratamentos em parâmetros inflamatórios. Em estudo de Chirinos et al. (2014) com duração de 24 semanas, comparou-se os resultados de diferentes intervenções, como perda de peso, *continuous positive airway pressure* (CPAP) ou as duas intervenções em conjunto, sobre os níveis de PCR no plasma. O CPAP sozinho não teve efeito na PCR ultra sensível, enquanto a perda de peso isolada e a combinação das intervenções promoveram a diminuição desse marcador. Estudos clínicos não demonstraram modificações nos marcadores inflamatórios com o uso de CPAP para tratamento da SAOS (GOTTLIEB et al., 2014; KRITIKOU et al., 2014; STRADLING et al., 2015). A ausência dos efeitos do CPAP nesses marcadores pode ser explicado pelo fato de o CPAP isoladamente não diminuir a gordura visceral, a qual é a fonte de inflamação nesses pacientes (KRITIKOU et al., 2014). Por isso, intervenções que contemplem um conjunto de fatores, dentre eles a orientação nutricional, podem auxiliar os indivíduos com SAOS a terem mais benefícios em seu tratamento, visto que o excesso de peso e a gordura corporal são descritos como fatores de risco para a severidade da apneia e a inflamação.

Mesmo com o aumento de pesquisas que analisaram os efeitos inflamatórios da SAOS, principalmente dos mediadores inflamatórios PCR, IL-6 e TNF- $\alpha$ , poucos estudos observaram a relação da dieta com a doença. Com isso, o desenvolvimento de

propostas de estudos para avaliar a relação da ingestão alimentar com essa síndrome poderia agregar importante valor à literatura.

#### **2.4. Ingestão alimentar e inflamação**

Pesquisas sobre o papel da dieta na inflamação sugerem que a ingestão alimentar representa um complexo conjunto de exposições de efeito acumulativo, a qual modifica a resposta inflamatória do corpo e os resultados na saúde (AHLUWALIA et al., 2013; SHIVAPPA et al., 2014a). Atualmente, o consumo da dieta mediterrânea (rica em frutas, vegetais, peixes e azeite de oliva) tem sido associada a baixos níveis de inflamação sistêmica. Em contrapartida, o estilo de dieta *Western* (rico em gorduras, proteína e carboidratos simples) é tipicamente associado ao aumento da inflamação (AHLUWALIA et al., 2013; ESMAILLZADEH et al., 2007). Dietas com alto consumo de frutas e vegetais têm sido associadas a menores níveis de PCR (ESMAILLZADEH et al., 2006), bem como o maior consumo de nutrientes específicos também demonstraram associação a menores níveis de inflamação, como carboidratos complexos (KITABCHI et al., 2013), ômega 3 (FERRUCCI et al., 2006), fibras (MA et al., 2006), vitaminas E e C (BERTRAN et al., 2005; WANNAMETHEE et al., 2006) e  $\beta$ -caroteno (ERLINGER et al., 2001).

A dieta pró-inflamatória possui elevado consumo de nutrientes como gordura saturada, carboidrato, proteína e baixo consumo de ácidos graxos poli-insaturados, flavonoides e outros componentes alimentares (AHLUWALIA et al., 2013; ESMAILLZADEH et al., 2007). No Brasil, a evolução temporal da disponibilidade domiciliar de alimentos nas áreas metropolitanas, considerando o período 1974-2008, evidenciou um aumento na proporção de gorduras e diminuição de carboidratos na dieta, além de maior participação de embutidos, óleos e gorduras vegetais, biscoitos, refeições prontas, açúcar e refrigerantes. Já a participação de frutas, legumes e verduras permaneceu relativamente constante durante todo o período, com valores muito aquém das recomendações (LEVY et al., 2012).

Com o objetivo de avaliar o efeito da dieta em parâmetros inflamatórios, foi criado o Índice Inflamatório da Dieta (CAVICCHIA et al., 2009), o qual foi atualizado por Shivappa et al. (2014b). O índice é uma ferramenta que caracteriza as dietas dos indivíduos em anti-inflamatória ou pró-inflamatória, por meio de um cálculo

previamente descrito (SHIVAPPA et al., 2014b), o qual conta com dados de 45 parâmetros alimentares (Tabela 1).

**Tabela 1.** Parâmetros alimentares incluídos no índice inflamatório da dieta e valores de ingestão do conjunto de dados da coleta global.

Parâmetro alimentar	Fator calculado com base no número de artigos	Pontuação individual do efeito inflamatório bruto	Pontuação global do efeito inflamatório*	Ingestão média diária global (unidades/dia)†	D.P.‡
Alecrim (mg)	9	-0.333	-0.013	1.00	15.00
Ácidos graxos monoinsaturados (g)	106	-0.019	-0.009	27.0	6.1
Ácidos graxos poli-insaturados (g)	4002	-0.337	-0.337	13.88	3.76
Ácido fólico (µg)	217	-0.207	-0.190	273.0	70.7
Açafrão (g)	33	-1.000	-0.140	0.37	1.78
Álcool (g)	417	-0.278	-0.278	13.98	3.72
Alho (g)	277	-0.412	-0.412	4.35	2.90
Antocianidinas (mg)	69	-0.449	-0.131	18.05	21.14
B-caroteno (µg)	401	-0.584	-0.584	3718	1720
Caféina (g)	209	-0.124	-0.110	8.05	6.67
Carboidratos (g)	211	0.109	0.097	272.2	40.0
Cebola (g)	145	-0.490	-0.301	35.9	18.4
Chá verde/preto (g)	735	-0.536	-0.536	1.69	1.53
Colesterol (mg)	75	0.347	0.110	279.4	51.2
Cúrcuma (mg)	814	-0.785	-0.785	533.6	754.3
Energia (kcal)	245	0.180	0.180	2056	338
Eugenol (mg)	38	-0.868	-0.140	0.01	0.08
Flavan-3-ol (mg)	521	-0.415	-0.415	95.8	85.9
Flavonas (mg)	318	-0.616	-0.616	1.55	0.07
Flavonois (mg)	887	-0.467	-0.467	17.70	6.79
Flavononas (mg)	65	-0.908	-0.250	11.70	3.82
Ferro (mg)	619	-0.032	0.032	13.35	3.71
Fibras (g)	261	-0.663	-0.663	18.8	4.9
Gengibre (g)	182	-0.588	-0.453	59.0	63.2
Gordura saturada (g)	205	0.429	0.373	28.6	8.0
Gordura total (g)	443	0.298	0.298	71.4	19.4
Gordura trans (g)	125	0.432	0.229	3.15	3.75
Isoflavonas (mg)	484	-0.593	-0.593	1.20	0.20
Magnésio (mg)	351	-0.484	-0.484	310.1	139.4
Niacina (mg)	58	-1.000	-0.246	25.90	11.77
n-3 ácidos graxos (g)	2588	-0.436	-0.436	1.06	1.06
n-6 ácidos graxos (g)	924	-0.159	-0.159	10.80	7.50
Pimenta (g)	78	-0.397	-0.131	10.00	7.07
Proteína (g)	102	0.049	0.021	79.4	13.9
Riboflavina (mg)	22	-0.727	-0.068	1.70	0.79
Selênio (µg)	372	-0.191	-0.191	67.0	25.1
Tiamina (mg)	65	-0.354	-0.098	1.70	0.66
Tomilho/Orégano (mg)	24	-1.000	-0.102	0.33	0.99
Vitamina A (RE)	663	-0.401	-0.401	983.9	518.6
Vitamina B6 (mg)	227	-0.379	-0.365	1.47	0.74
Vitamina C (mg)	733	-0.424	-0.424	118.2	43.46
Vitamina D (µg)	996	-0.446	-0.446	6.26	2.21
Vitamina E (mg)	1495	-0.419	-0.419	8.73	1.49
Zinco (mg)	1036	-0.313	-0.313	9.84	2.19

Adaptado de: SHIVAPPA et al., 2014b.†Valores baseados na ingestão mundial de nutrientes e alimentos. D.P., desvio-padrão.



Diversos estudos analisaram a associação entre o potencial inflamatório da dieta e parâmetros inflamatórios (CAVICCHIA et al., 2009; SHIVAPPA et al., 2015; WIRTH et al., 2014; WOOD et al., 2015), bem como a sua associação a doenças (ANTWI et al., 2018; SHIVAPPA et al., 2016a,b; VAHID et al., 2018; WOOD et al., 2015). Em estudo com policiais, encontrou-se que uma dieta com característica pró-inflamatória foi associada ao aumento dos níveis de PCR e à intolerância à glicose, componentes da síndrome metabólica (WIRTH et al., 2014). Em estudo caso-controle de Wood et al. (2015), encontrou-se que o potencial inflamatório da dieta foi associado ao aumento da inflamação sistêmica e à uma piora na função pulmonar em uma população de asmáticos, sendo que indivíduos com dietas mais pró-inflamatórias possuíam 70% mais chances de desenvolver asma em relação aos com dietas menos inflamatórias. Diversos tipos de câncer também foram associados positivamente à dieta com potencial inflamatório, como o câncer pancreático (ANTWI et al., 2018), gástrico (VAHID et al., 2018), hepatocelular (SHIVAPPA et al., 2016), endometrial (SHIVAPPA et al., 2016) e coloretal (HARMON et al., 2017; SHARMA et al., 2017; WIRTH et al., 2015). Em adição, Veronese et al. (2018) também encontraram que mulheres que consumiam dietas com características mais inflamatórias tiveram maior predisposição a fraturas ósseas. Porém, mesmo com os diversos resultados na literatura sobre a influência do potencial inflamatório da dieta em diversas doenças, não há estudos que associem esse padrão alimentar aos distúrbios do sono, como a SAOS. Ademais, pesquisas que avaliaram a ingestão alimentar desses pacientes são escassas na literatura científica.

## **2.5. Ingestão alimentar e sono**

Estudos têm evidenciado associações entre a ingestão de macronutrientes e parâmetros do sono (AFAGHI; O'CONNOR; CHOW, 2007; JALILOLGHADR et al., 2011; TANAKA et al., 2013; TRAKADA et al., 2014). Porém, os resultados dos mesmos ainda são inconsistentes. Carboidratos, particularmente os com alto índice glicêmico, foram associados a um menor tempo de latência do sono e de vigília em adultos (AFAGHI; O'CONNOR; CHOW, 2007) e a um aumento da excitação em crianças (JALILOLGHADR et al., 2011), quando comparados aos de baixo índice glicêmico. A baixa ingestão de proteína (<16% vs ≥16%) tem sido associada a

dificuldades em iniciar o sono, mas a alta quantidade desse nutriente ( $\geq 19\%$  vs  $< 19\%$ ) também foi associada à dificuldade em manter o sono em adultos (TANAKA et al., 2013).

Foi encontrado que uma refeição gordurosa pode agravar a severidade da apneia em pacientes apneicos com sobrepeso e obesidade (TRAKADA et al., 2014). Em adição, um estudo *crossover* randomizado encontrou que baixa quantidade de fibras e alta ingestão de açúcar e gordura saturada foram associados a um sono mais leve e com mais despertares em adultos saudáveis, jovens e de meia-idade (ST-ONGE et al., 2016). Cao et al. (2016) em estudo com apneicos, encontraram que refeições ricas em gordura estavam positivamente associadas à sonolência diurna. Entretanto, outros estudos sugerem que não há associação entre a ingestão de gordura e a qualidade do sono (YAMAGUCHI et al., 2013) ou sintomas de insônia (TANAKA et al., 2013).

Embora os mecanismos das associações entre consumo de nutrientes e parâmetros do sono ainda permaneçam incertos, algumas hipóteses foram sugeridas na literatura. Os nutrientes podem afetar o sono por meio de alterações circadianas responsáveis pela regulação hormonal, pelo sistema nervoso central e metabólico (KOHSAKA et al., 2007; PEUHKURI; SIHVOLA; KORPELA, 2012), principalmente quando o consumo alimentar ocorre próximo ao horário de dormir. Alguns estudos referem que o horário das refeições podem interferir na qualidade do sono, uma vez que horários de comer tardios podem gerar um desalinhamento no ritmo circadiano por induzir uma dessincronização interna, a qual pode gerar disfunções metabólicas (SCHEER et al., 2009) que interferem em menor duração do tempo total de sono, alteração no tempo dos estágios do sono e aumento de peso e adiposidade (BANDÍN et al. 2015; GARAULET et al., 2013; GILL; PANDA, 2015), os quais podem influenciar na severidade da apneia. Entretanto, os estudos que avaliaram os mecanismos que levam os nutrientes e o horário das refeições a impactar nos parâmetros do sono ainda são inconclusivos, sendo que ainda é muito escassa a abordagem da relação entre horário de comer e sono na literatura, visto que a maioria das pesquisas nessa área enfocam em alterações no ganho de peso e no tempo total de sono avaliado de forma subjetiva (BANDÍN et al. 2015; GARAULET et al., 2013; GILL; PANDA, 2015).

De acordo com o exposto, é evidente a relação da SAOS com a inflamação e do hábito alimentar com a resposta inflamatória e parâmetros do sono. Com isso, é

fundamental que sejam realizadas pesquisas que avaliem fatores que possam contribuir para o agravo da inflamação e deterioração do padrão do sono em apneicos, como os hábitos alimentares.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar a associação entre potencial inflamatório da dieta, horário de comer e padrão de sono em pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar os indivíduos apneicos e não apneicos em relação às variáveis sócio-demográficas, físicas, de sono, alimentares e de atividade física.
- Estudar as associações entre o índice inflamatório da dieta e os parâmetros do sono (manuscrito 1).
- Estudar as associações entre os horários das refeições e os parâmetros do sono (manuscrito 2).

## 4. Resultados

### 4.1 Primeiro manuscrito

#### **The association between a diet with higher inflammatory potential and sleep parameters in sleep apnea patients**

*Artigo submetido ao The Journal of Nutrition*

Tássia VC Lopes<sup>1</sup>  
Matheus ES Borba<sup>1</sup>  
Raíssa VC Lopes<sup>2</sup>  
Regina M Fisberg<sup>2</sup>  
Samantha L Paim<sup>1</sup>  
Vinicius V Teodoro<sup>1</sup>  
Ioná Z Zimberg<sup>3</sup>  
Lúcio B Araújo<sup>4</sup>  
Nitin Shivappa<sup>5,6,7</sup>  
James R. Hébert<sup>5,6,7</sup>  
Cibele A Crispim<sup>1</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine. Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Brazil; <sup>2</sup> School of Public Health. University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; <sup>3</sup> Department of Psychobiology, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; <sup>4</sup> Department of Statistics, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Brazil; <sup>5</sup> Cancer Prevention and Control Program, University of South Carolina, Columbia, USA; <sup>6</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, Arnold School of Public Health, University of South Carolina, Columbia, USA; <sup>7</sup> Connecting Health Innovations LLC, Columbia, SC 29208, USA.

**Corresponding author:** Cibele Aparecida Crispim, Phone/ Fax: +5534 3218-2084. *E-mail:* cibelegcrispim@gmail.com. Address: Avenida Pará 1720 - Bloco 2U - Campus Umuarama - Bairro Umuarama - CEP: 38400-902. Uberlândia – MG – Brazil

**List of all authors' last names:** Lopes, Borba, Lopes, Fisberg, Paim, Teodoro, Zimberg, Araújo, Shivappa, Hébert, Crispim.

**Word count for the entire manuscript:** 3783

**Number of figures:** 1

**Number of tables:** 5

**Supplementary data:** no

**Running title:** The association between DII and sleep parameters

**Financial Support:** This work has been supported in part by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG).

**Author disclosures:** Dr. James R. Hébert owns controlling interest in Connecting Health Innovations LLC (CHI), a company planning to license the right to his invention of the dietary inflammatory index (DII) from the University of South Carolina in order to develop computer and smart phone applications for patient counselling and dietary intervention in clinical settings. Dr. Nitin Shivappa is an employee of CHI. All the other authors have indicated no conflicts of interest.

**Abbreviations:** **AASM-** American Academy of Sleep Medicine, **AHI-** apnea-hypopnea index, **AIC-** Akaike Information Criterion, **BMI-** body mass index, **CPAP-** continuous positive airway pressure, **CRP-** C-reactive protein, **DBP-** diastolic blood pressure, **DII-** dietary inflammatory index, **EEG-** electroencephalogram, **ESS-** Epworth Sleepiness Scale, **FFQ-** food frequency questionnaire, **GLzMM-** Generalized Linear Models, **ICAM-** intercellular adhesion molecule 1, **ICSD-** International Classification of Sleep Disorders **NC-** neck circumference, **IPAQ-SF-** International Physical Activity Questionnaire-short form, **NDSR-** Nutrition Data System for Research, **OSA-** obstructive sleep apnea, **PA-** physical activity, **PSG-** polysomnography, **PSQI-** Pittsburgh Sleep Quality Index, **ROC-** receiver operating characteristic, **SBP-** systolic blood pressure, **TST-** Total Sleep Time, **WASO-** Wakefulness After Sleep Onset, **WC-** waist circumference.

## Abstract

Study objective: to analyze the association between the inflammatory potential of diet as determined by the dietary inflammatory index (DII<sup>®</sup>) and sleep parameters in individuals with obstructive sleep apnea (OSA), as well as to evaluate the sensitivity and specificity of the DII at predicting sleep pattern.

Methods: Patients that were diagnosed with mild to severe OSA were included in the study (n=296). Sleep pattern was analyzed by polysomnography (PSG) and subjective parameters (sleep and fatigue questionnaires). The DII scores were calculated from a validated food frequency questionnaire. The ability of the DII at predicting sleep pattern was determined using the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The DII values were categorized into quintiles for multiple comparisons using Generalized Linear Models to determine the effects of the DII on PSG and subjective sleep and fatigue parameters.

Results: DII scores were efficient at predicting apnea severity ( $p < 0.05$ ) and daytime sleepiness ( $p = 0.02$ ) in age stratification, as well as predicting REM latency in obese individuals ( $p = 0.03$ ). No significant associations were found between DII scores and the majority of sleep parameters including total sleep time ( $p = 0.99$ ), sleep efficiency ( $p = 0.99$ ), sleep latency ( $p = 0.91$ ), REM latency ( $p = 0.89$ ), N1 ( $p = 0.92$ ), N2 ( $p = 0.97$ ), N3 ( $p = 0.28$ ), R sleep stage ( $p = 0.92$ ), and apnea severity ( $p = 0.92$ ). The DII was only associated with daytime sleepiness; patients with a more pro-inflammatory diet (quintile 4) showed more subjective sleepiness than the group with a more anti-inflammatory diet (quintile 1) (Exp(B) = 0.470, CI = 0.222-0.994,  $p < 0.05$ ).

Conclusion: Findings from this study indicate that the DII could be sensitive and specific for predicting apnea severity in individuals commonly associated with OSA. Although the inflammatory potential of diet was not associated with most of the sleep parameters, it still could influence symptoms of OSA.

Keywords: Nutrition, OSA, Dietary Inflammatory Index, Daytime sleepiness, REM Sleep, Slow Wave Sleep

## Introduction

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a worldwide public health problem (1–6). In Brazil, the prevalence estimate of OSA is 32.8% of the population (3). This disturbance is characterized by recurrent episodes of apneas associated with cyclic changes in oxyhemoglobin saturation, alterations in heart rate, and in blood pressure during sleep (7). The full pathogenesis of OSA is not clear; some studies suggest that in addition to mechanical factors in the airway, there may be an inflammatory etiology (8). Systemic inflammatory response mediators, such as coagulation factors (Factor VIII, Tissue factor), inter cell adhesion molecules (ICAM), C-reactive protein (CRP), and pro-inflammatory cytokines (particularly TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6), are up-regulated in individuals with OSA (9–11).

Previous studies have consistently found evidence that obesity, which is a state of low-grade chronic inflammation (12), is a well-established leading risk factor for OSA (13, 14). In this sense, the pattern of the diet of the individuals could enhance the risk of OSA or worsen the severity of OSA by increasing the chance of developing obesity (15, 16). Some studies have shown that dietary patterns, mainly those with higher inflammatory potential, could have a profound influence obesity (17, 18) and chronic inflammation (19–23). Accordingly, certain nutrients modify systemic inflammation, such as n-3 polyunsaturated fatty acids (24) and fiber (25), which have consistently shown anti-inflammatory activity, in contrast to high-fat meals, which have pro-inflammatory action (26).

The Dietary Inflammatory Index (DII<sup>®</sup>) was developed to estimate the inflammatory potential of individuals' diets (27). The overall score is dependent on the whole diet, not just certain nutrients or foods (22), and a high DII score indicates a pro-inflammatory diet while a low DII score indicates that diet is more anti-inflammatory (27). The DII has been validated and used in diverse populations to assess the effect of dietary inflammation on the risk of developing and surviving of various chronic diseases (18–20, 29), such as respiratory problems (22) and several types of cancer (30,31). In addition, the DII was associated with circulating levels of inflammatory markers (19–22), anthropometric measurements (18), and components of diseases, such as glucose intolerance and dyslipidemia (20, 32). However, to the best of our knowledge there is



no information about the effect of a pro-inflammatory diet on sleep pattern and apnea severity in OSA individuals.

Considering the body of evidence on the influence of dietary pattern on inflammation and obesity (17–22), the association of obesity and sleep apnea (13, 14), and higher levels of inflammation parameters in OSA patients (33), we hypothesized that a diet with a higher inflammatory potential could be associated with worse sleep pattern and apnea severity in these individuals. The main objective of this study was to analyze the association between the inflammatory potential of diet and sleep parameters in individuals with obstructive sleep apnea, as well as to evaluate the sensitivity and specificity of the DII in predicting sleep pattern and apnea severity.

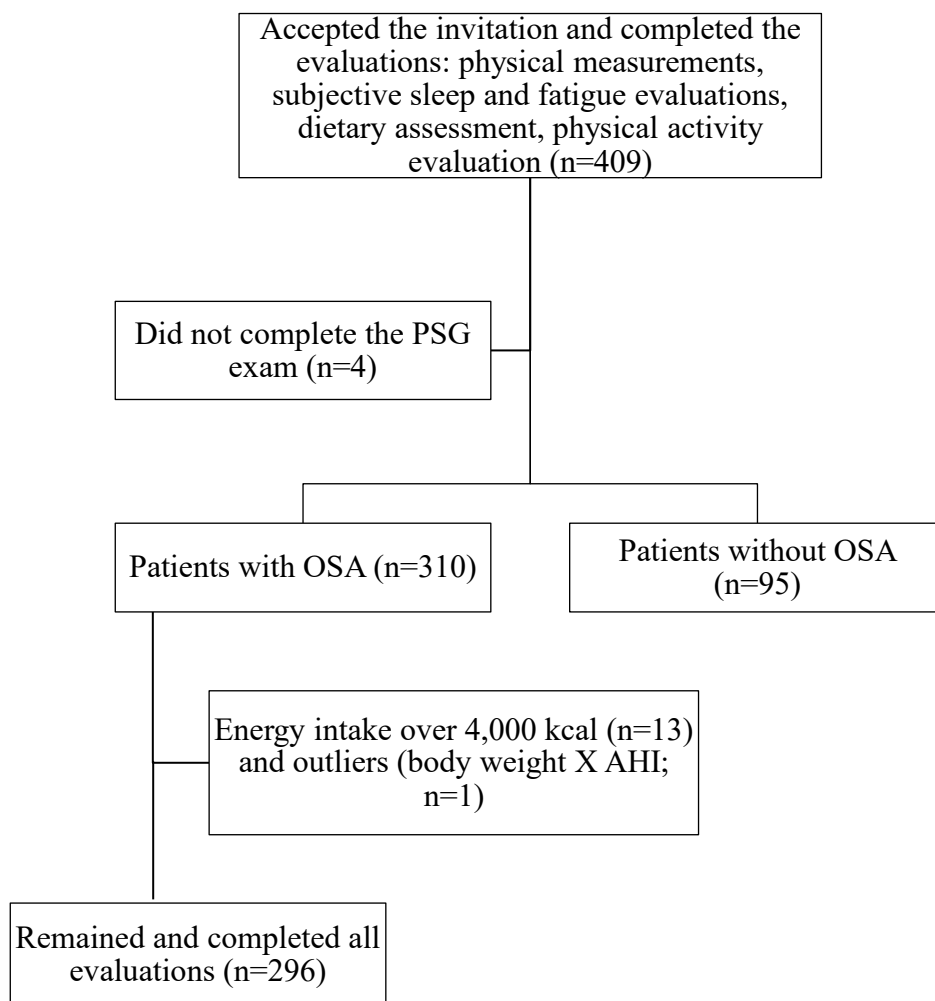
## **Materials and Methods**

### *Study Population*

Patients with sleep complaints and that were suspected to have sleep apnea were referred by their physicians to a polysomnography (PSG) exam in a private sleep clinic where this cross-sectional study was conducted. Data collection was performed from August 2016 to March 2017. During the study period, volunteers were eligible to participate if they were aged from 18–60 years old, reported no previous apnea treatments such as surgery or continuous positive airway pressure (CPAP) therapy, had no previous diagnosis of sleep disorders, and did not take medications that could affect sleep. A sample size of 282 participants was established with post-hoc power of 72% using G\*Power software with a specified significance level of 0.05 and a power of 90%. Of the 409 patients who agreed to participate in this research, 296 were included in the study and 113 were excluded (95 for having apnea-hypopnea index (AHI) < 5, 13 for energy consumption above 4,000 kcal, 4 for incomplete PSG, and 1 outlier (Body Mass Index (BMI) and AHI) (Figure 1).

Initially, a questionnaire with personal information (age, alcohol consumption, smoking habit, and medication use), sociodemographic characteristics, and previous diseases was administered. Physical measurements were collected and participants also answered questions about subjective sleep, fatigue, and dietary habits, which will be described in detail later.

This study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Uberlandia (protocol no. 57610416.7.0000.5152) and was conducted according to international ethical standards. An informed written consent was obtained from all volunteers before starting the study.



**Figure 1 Title.** Study sample flow chart. PSG: polysomnography; OSA: obstructive sleep apnea; AHI: apnea-hypopnea index.

### *Physical Measurements*

Physical measurements were taken by trained staff using standardized methods (34,35) and included neck circumference (NC) at the thyroid cartilage level, waist circumference (WC) at the level of the umbilicus, body weight (kg), height (m), and systolic (SBP, mmHg) and diastolic blood pressure (DBP, mmHg). The participants

were weighed with light clothes while barefoot on a digital scale that measured to the nearest 0.1 kg. Height was measured using a stadiometer and the participant was positioned upright and relaxed, with their head on the Frankfurt plane. Circumference measurements were made using a flexible and inextensible measuring tape. Participants were classified according to BMI, which was calculated as the ratio of their weight and squared height (34). Diastolic and systolic blood pressures were measured twice in each participant using the left arm after ten minutes rest and the average of the two measurements was used in our analyses.

### *Subjective Sleep and Fatigue Evaluations*

Subjective sleep evaluations were obtained by questionnaires that evaluated daytime sleepiness, sleep quality, and fatigue. Daytime sleepiness was measured using the Epworth Sleepiness Scale (ESS) (36), a self-administered questionnaire with eight items that is designed to provide a measure of a subject's propensity to fall asleep in a variety of situations. A total score of eight indicates excessive sleepiness (36). Sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) which includes 19 items and yields a score from 0 (good quality) to 21 (poor quality); a total sum greater than five indicates poor sleep quality (37). Fatigue was assessed using the Chalder Scale, a questionnaire with 11 items that are scored on a four-point scale from "less than usual (0)" to "much more than usual (3)"; the higher the summed score, the more fatigued the individual (38).

### *Polysomnography*

Objective approaches of sleep were evaluated using a full-night PSG, which was performed using a digital system (Alice Sleepware version 2.8.78, Respironics Inc., Murrysville, PA, USA) at the sleep clinic during the subject's habitual sleep time. Physiological variables that were evaluated during the PSG included: chin and leg electromyograms, electrooculogram, electroencephalogram (EEG) (C3/A2, C4/A1, O2/A1, O1/A2), and electrocardiogram. During the PSG, airflow was monitored with oral and nasal thermocouples. Abdominal and thoracic respiratory movements were measured using inductive respiratory plethysmography and arterial oxygen saturation with pulse oximetry. Snoring was measured using a tracheal microphone, and a sensor that was located on the chest measured body position. Trained technicians visually scored all PSGs and the exam was accomplished according to specific criteria that

define the sleep stages (39). Leg movements and EEG arousals were scored in agreement with the criteria established by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) (39). Apneas were scored and classified according to the recommended respiratory rules for adults by the AASM Manual, and hypopneas were scored by the alternative rules (39).

OSA was diagnosed in accordance with the criteria of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) (40). Subjects were classified with OSA diagnosis if they had an  $AHI \geq 15$  or  $5 \leq AHI \leq 14.9$  and presented at least one of the following complaints: breathing interruptions during sleep, loud snoring, daytime sleepiness, and fatigue. The complaints were assessed according to Tufik et al. (3): breathing interruptions and loud snoring using the second and fifth questions of the Berlin Questionnaire for sleep apnea, respectively (41); daytime sleepiness using the Epworth Sleepiness Scale (36) and the eight questions of the PSQI (37); and fatigue using the Chalder Fatigue Scale (38).

#### *Dietary Inflammatory Index*

A validated semiquantitative food frequency questionnaire (FFQ) (42) was administered in person by trained interviewers at recruitment to assess habitual dietary intake of the study participants over the past 1 y. Questions about recent changes in eating habits, consumption of dietary supplements, and other important foods that the instrument did not cover were also included. The Nutrition Data System for Research (NDSR) software (version 2014, University of Minnesota, Minneapolis) was used to quantify the energy and nutrients consumed as obtained by the FFQ. Following this, these data were adjusted for energy intake using the residual method (43).

FFQ dietary data were used to calculate DII scores for all study participants. The development and construct validation of the DII have been described previously (27). Dietary data for each study participant were first linked to a regionally representative global database that provided a robust estimate of means and standard deviations for each of the food parameters considered (i.e. foods, nutrients, and other food components) (27). A z score was created for each food component for each participant by subtracting the standard global mean from the amount reported, and then this value was divided by the standard deviation. To minimize the effect of right skewing, this value was converted to a proportion, which was then multiplied by two and one was subtracted in order to center the value around zero. This centered proportion score was

then multiplied by the respective inflammatory effect score of the food parameters (derived from a literature review and scoring of 1,943 ‘qualified’ articles) to obtain the subject’s food parameter-specific DII score. For the current FFQ, data were available for a total of twenty-seven food parameters: (energy (kcal); carbohydrates; protein; total fat; fiber; cholesterol; saturated, monounsaturated, polyunsaturated, and trans fatty; n-6 and n-3 fatty acids; thiamin; riboflavin; niacin; selenium; iron; magnesium; zinc; vitamins A, C, D, E, B6, and B12; alcohol; and caffeine). All of the food parameter-specific DII scores were then summed to create the overall DII score for each subject in the study. The greater the DII score, the more pro-inflammatory the diet, while more negative values represent more anti-inflammatory diets.

### *Physical Activity Level*

The short-form of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF), version 6, was used to evaluate physical activity (PA) level. This questionnaire was translated into Portuguese and validated by Matsudo et al. (44). Participants were considered physically active if they performed at least 150 minutes of PA per week, moderately active if they performed between 10 and 149 minutes of PA per week, and insufficiently active if they performed less than 10 minutes of PA per week.

### *Statistical Analysis*

Initially, the normality of the data was established using Kolmogorov-Smirnov tests. Data are presented as the mean and interquartile range. DII values were converted to quintiles (quintile 1 = -4.37 to -2.37; quintile 2 = -2.36 to -1.68; quintile 3: -1.67 to -0.87; quintile 4 = -0.86 to -0.23; quintile 5 = -0.22 to 3.41). A Kruskal Wallis test with a Games-Howell post-hoc test was used to assess median differences between quintiles 1 and 5. The qualitative variables were analyzed using a chi-square test. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to detect the efficacy of the DII at predicting sleep disorders and apnea severity by objective and subjective sleep parameters. The cut-off values used for each objective and subjective parameters to detect sleep pattern were in accordance with the literature (36–38, 45). The ROC curve analysis was stratified in different models based on the most common associated factors in sleep pattern and OSA: non-stratification, stratification for BMI (eutrophic,

overweight, and obese), age (18–30 years old, 31–50 years old, and 51–60 years old), and sex (men and women).

To determine the effects of the DII on PSG and subjective sleep and fatigue parameters, Generalized Linear Models (GLzMM) were used. Individual tests were done for each PSG and subjective parameter (dependent variables) and quintiles of DII (independent variables) using gamma, linear, or tweedie distributions for continuous variables. The best model was chosen based on the Akaike Information Criterion (AIC). Ordinal and binary logistic distributions were used for categorical variables. To establish possible confounders associated with each PSG and subjective parameters (dependent variables), independent multivariate logistic regression models were performed using backward stepwise elimination ( $p \leq 0.15$ ). In addition, collinearity diagnostics tests were done between these variables of adjustment. Individual tests also were conducted for each nutrient (dependent variables) for different quintiles of the DII (independent variables), using the same distributions cited before for continuous variables to establish the effect of some food parameters in the DII; age, BMI, and sex were used as confounders. Multiple comparisons were performed using sequential Sidak post-hoc test when necessary. Trends also were tested for all of the variables across quintiles of DII score. All statistical analyses were performed using SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA). For statistical significance,  $\alpha$  error was set at 5%.

## Results

Characteristics of the study population based on DII quintiles are shown in Table 1. Age and neck circumference showed significant differences between quintiles 1 and 5 ( $p= 0.001$  and  $0.02$ , respectively). OSA patients with a more anti-inflammatory diet (quintile 1) were older and presented a lower neck circumference than the group with a more pro-inflammatory diet (Table 1). The majority of the participants in quintile 1 (more anti-inflammatory diet) were women and, in quintile 5 (more pro-inflammatory diet), men ( $p=0.02$ ) (Table 1). No differences in the other parameters were observed between the quintiles 1 and 5.

**Table 1.** OSA participants' characteristics according to DII quintiles

	Quintile 1 (n=59)	Quintile 2 (n=59)	Quintile 3 (n=60)	Quintile 4 (n=59)	Quintile 5 (n=59)	p-value*
<i>Age (years)</i>	45.6 (43.1-48.1)	43.1 (40.6-45.7)	40.3 (37.8-42.8)	38.5 (36.0-41.0)	38.3 (35.8-40.9)	<b>0.001</b>
<i>Sex (%)</i>						
Men	45.8	61	68.3	66.1	79.7	<b>0.023</b>
<i>Marital status</i>						
With partner	70.5	72.2	73.2	72.9	70.0	0.57
<i>Monthly household income (R\$)</i>						
> 2100	88.1	86.4	85.0	81.4	89.8	
<i>Education</i>						
≤ High school	57.6	66.1	60.0	64.4	55.9	0.72
Graduated	23.7	20.3	21.7	25.4	28.8	
Post-graduate	18.6	13.6	18.3	10.2	15.3	
<i>Smoking habits (%)</i>						
Yes	11.9	8.5	8.3	11.9	16.9	0.49
<i>Alcohol consumption (%)</i>						
Yes	52.5	54.2	63.3	55.9	64.4	0.46
<i>Physical activity level (%)</i>						
Insufficiently active	52.5	79.7	8.3	1.7	5.1	0.13
Moderately active	39.0	20.3	68.3	66.1	69.5	
Active	8.5	0.0	23.3	32.2	25.4	
<i>Physical measurements</i>						
BMI( kg/m <sup>2</sup> )	30.7 (29.5-32.1)	31.0 (29.7-32.3)	30.9 (29.6-32.2)	31.1 (29.8-32.4)	31.5 (30.2-32.8)	0.99
Waist circumference (cm)	101.8 (98.8-104.9)	102.5 (99.4-105.6)	102.7 (99.7-105.8)	104.5 (101.4-107.7)	105.6 (102.5-108.8)	0.62
Neck circumference (cm)	38.4 (37.4-39.3)	38.8 (37.9-39.8)	39.7 (38.7-40.7)	39.2 (38.2-40.2)	40.6 (39.6-41.6)	<b>0.02</b>
SBP(mmHg)	120.8 (117.4-124.3)	126.0 (122.5-129.7)	124.5 (121.0-128.1)	123.2 (119.7-126.7)	125.4 (121.9-129.1)	0.48
DBP(mmHg)	76.3 (73.0-79.6)	76.4 (73.1-79.6)	79.7 (76.4-82.9)	77.5 (74.2-80.7)	76.5 (73.2-79.8)	0.99

Note. Quintile ranges are as follows: Quintile 1 = Lowest to -2.369184; Quintile 2 = -2.369183 to -1.680988; Quintile 3: -1.680987 to -0.868230; Quintile 4 = -0.868229 to -0.230459; Quintile 5 = -0.230458 to highest. Age, physical measurements, and nutrients intake are presented by mean (interquartile range), multiple comparisons GLZMM; other variables are presented by %, Chi-square test. Protein, carbohydrates, and fat are adjusted for energy intake (kcal). Bold values represent p<0.05. \*For continuous variables, p-value represents the difference between quintiles 1 and 5; for categorical variables, p-value represents the association between DII quintile and dependent variables Abbreviations: BMI, body mass index; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

The means of energy and nutrient intake of OSA patients according to DII quintiles are described in Table 2. Sleep apnea patients with a more pro-inflammatory diet (quintile 5) had higher intakes of total fat, saturated fat, and carbohydrates than the group with a more anti-inflammatory diet (quintile 1) (total fat: 90.1 g vs 80.1 g; saturated fat: 29.2 g vs 22.9 g; carbohydrates: 303.5 g vs 272.3 g, respectively, p<0.001). On the other hand, the consumption of n-3 fatty acids and fiber were significantly lower in quintile 5 than in quintile 1 (n-3 fatty acids: 2.1 g vs 2.4; fiber: 17.8 g vs 29.5 g, respectively, p<0.001). No significant differences were found for any other parameters.

**Table 2.** Adjusted mean (95% Confidence Interval) of energy and nutrient intake by DII quintiles

Dependent Variables	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	p-value 1 vs 5
Energy (kcal)	2313.4 (2147.8-2491.9)	2273.4 (2112.3-2446.7)	2059.4 (1910.9-2219.4)	2131.7 (1977.8-2297.6)	2192.6 (2031.5-2366.5)	0.87
Fat (g)	80.1 (76.8-83.3)	82.2 (79.0-85.3)	80.8 (77.6-83.9)	81.4 (78.2-84.6)	90.1 (86.7-93.5)	<b>&lt;0.001</b>
Carbohydrate (g)	303.5 (291.9-315.0)	298.3 (287.0-309.6)	306.6 (295.3-317.9)	303.4 (292.0-314.8)	272.3 (260.3-284.4)	<b>0.003</b>
Protein (g)	106.1 (101.2-111.1)	106.8 (101.8-111.7)	101.3 (96.6-106.0)	100.0 (95.3-104.7)	106.7 (101.5-111.9)	0.99
Alcohol (g)	6.8 (5.1-9.0)	5.4 (4.1-7.1)	4.8 (3.6-6.4)	5.6 (4.2-7.4)	6.8 (5.2-8.9)	0.99
Cholesterol (mg)	346.0 (315.1-383.7)	314.9 (287.3-348.4)	308.1 (281.3-340.6)	299.1 (272.8-330.9)	329.0 (299.3-365.1)	0.95
Saturated (g)	22.9 (21.6-24.4)	24.1 (22.8-25.6)	24.4 (23.0-25.8)	24.9 (23.6-26.4)	29.2 (27.8-30.8)	<b>&lt;0.001</b>
Monounsaturated(g)	27.5 (26.2-28.9)	27.7 (26.3-29.0)	27.2 (25.9-28.6)	27.2 (25.9-28.6)	29.6 (28.2-31.1)	0.26
Polyunsaturated (g)	16.3 (15.6-17.1)	16.3 (15.6-17.1)	15.7 (14.9-16.4)	15.5 (14.8-16.3)	15.9 (15.0-16.7)	0.97
Trans (g)	3.0 (2.7-3.3)	3.3 (2.9-3.7)	3.1 (2.8-3.5)	3.4 (3.0-3.8)	3.6 (3.2-4.0)	0.19
n-3 fatty acids (g)	2.4 (2.3-2.5)	2.4 (2.3-2.5)	2.2 (2.2-2.3)	2.2 (2.1-2.3)	2.1 (2.0-2.2)	<b>&lt;0.001</b>
Fiber (g)	29.5 (28.0-31.2)	27.1 (25.7-28.6)	25.3 (24.0-26.7)	22.8 (21.6-24.1)	17.8 (16.9-18.8)	<b>&lt;0.001</b>
Iron (mg)	12.7 (12.1-13.3)	13.6 (13.0-14.3)	12.6 (12.0-13.2)	12.2 (11.6-12.7)	12.3 (11.8-12.9)	0.82
Zinc (mg)	15.0 (14.1-15.9)	15.3 (14.4-16.2)	15.2 (14.3-16.1)	14.6 (13.6-15.5)	15.1 (14.1-16.0)	0.99
Selenium (mcg)	134.2 (128.1-141.0)	141.1 (134.7-148.2)	132.2 (126.2-138.8)	131.7 (125.7-138.3)	138.1 (131.3-145.3)	0.94

Note. Model adjust: age, BMI and sex. Quintile ranges are as follows: Quintile 1 = -4.37 to -2.37; Quintile 2 = -2.36 to -1.68; Quintile 3: -1.67 to -0.87; Quintile 4 = -0.86 to -0.23; Quintile 5 = -0.22 to 3.41. Abbreviations: DII, Dietary Inflammatory Index; CI, confidence interval. Bold values represent  $p < 0.05$

The efficiency of the DII at predicting sleep pattern and apnea severity is described in Table 3. The DII was not a sensitive and specific tool for predicting sleep pattern (alteration in sleep duration, efficiency, latency, sleep stages, and WASO, poor sleep quality, daytime sleepiness, and fatigue), and it did not show efficacy in predicting apnea severity (AHI) when confounder factors were not controlled. However, when the sample population was stratified by age and BMI, the DII was efficient at predicting REM latency for obesity ( $p=0.03$ ), AHI for older adults aged 51–60 years old ( $p<0.05$ ), and daytime sleepiness for younger adults aged 18–30 years old ( $p=0.02$ ) (Table 3).



**Table 3.** ROC curve for the ability of DII to predict a worse sleep pattern and apnea severity in stratified groups

PSG variables	TST (min)	Sleep efficiency (%)	Sleep latency (min)	REM latency (min)	WASO (min)	N1 (%TST)	N2 (%TST)	N3 (%TST)	R sleep (%TST)	AHI	Poor sleep quality	Daytime sleepiness	Fatigue
	AUC	AUC	AUC	AUC	AUC	AUC	AUC	AUC	AUC	AUC	AUC	AUC	AUC
<i>Non stratification</i>													
<b>All</b>	0.52 (0.44-0.59)	0.56 (0.44-0.68)	0.56 (0.37-0.75)	0.54 (0.46-0.61)	0.52 (0.45-0.59)	0.54 (0.47-0.62)	0.51 (0.43-0.58)	0.54 (0.47-0.61)	0.56 (0.47-0.65)	0.52 (0.45-0.59)	0.54 (0.46-0.61)	0.51 (0.44-0.58)	0.52 (0.45-0.58)
<i>BMI</i>													
<b>Eutrophic</b>	0.49 (0.24-0.74)	0.11 (0.00-0.22)	0.85 (0.68-1.00)	0.56 (0.34-0.78)	0.51 (0.28-0.73)	0.41 (0.18-0.64)	0.53 (0.30-0.76)	0.55 (0.31-0.80)	0.74 (0.49-0.99)	0.54 (0.32-0.76)	0.44 (0.19-0.68)	0.41 (0.20-0.62)	0.38 (0.17-0.59)
<b>Overweight</b>	0.53 (0.41-0.65)	0.57 (0.40-0.73)	0.60 (0.51-0.70)	0.42 (0.31-0.54)	0.52 (0.40-0.63)	0.50 (0.38-0.62)	0.44 (0.31-0.56)	0.54 (0.41-0.66)	0.48 (0.33-0.62)	0.52 (0.41-0.64)	0.60 (0.48-0.72)	0.55 (0.44-0.67)	0.58 (0.46-0.69)
<b>Obesity</b>	0.52 (0.41-0.63)	0.60 (0.42-0.78)	0.45 (0.22-0.69)	<b>0.62 (0.52-0.71)</b>	0.54 (0.45-0.64)	0.60 (0.50-0.70)	0.53 (0.43-0.63)	0.55 (0.45-0.64)	0.58 (0.46-0.70)	0.52 (0.43-0.62)	0.52 (0.42-0.63)	0.52 (0.43-0.61)	0.48 (0.39-0.58)
<i>Age</i>													
<b>18-30 y</b>	0.58 (0.40-0.77)	0.63 (0.35-0.92)	0.52 (0.26-0.78)	0.54 (0.37-0.71)	0.50 (0.33-0.67)	0.60 (0.44-0.76)	0.46 (0.28-0.65)	0.40 (0.22-0.58)	0.44 (0.22-0.58)	0.54 (0.37-0.71)	0.63 (0.47-0.79)	<b>0.71 (0.56-0.86)</b>	0.58 (0.41-0.75)
<b>31-50 y</b>	0.47 (0.37-0.56)	0.57 (0.42-0.72)	0.57 (0.27-0.87)	0.57 (0.47-0.66)	0.54 (0.45-0.63)	0.50 (0.39-0.60)	0.53 (0.44-0.63)	0.53 (0.43-0.62)	0.57 (0.45-0.68)	0.54 (0.45-0.63)	0.54 (0.44-0.63)	0.54 (0.45-0.63)	0.51 (0.42-0.59)
<b>51-60 y</b>	0.51 (0.31-0.71)	0.41 (0.12-0.70)	0.88 (0.74-1.00)	0.52 (0.36-0.68)	0.45 (0.31-0.60)	0.57 (0.43-0.72)	0.53 (0.39-0.68)	0.60 (0.45-0.74)	0.67 (0.51-0.82)	<b>0.35 (0.21-0.49)</b>	0.49 (0.33-0.65)	0.37 (0.23-0.51)	0.44 (0.28-0.60)
<i>Sex</i>													
<b>Women</b>	0.53 (0.39-0.66)	0.55 (0.32-0.77)	0.67 (0.42-0.93)	0.50 (0.38-0.62)	0.51 (0.40-0.62)	0.50 (0.38-0.62)	0.44 (0.28-0.60)	0.58 (0.44-0.72)	0.56 (0.43-0.69)	0.61 (0.50-0.72)	0.50 (0.37-0.63)	0.53 (0.42-0.64)	0.43 (0.29-0.56)
<b>Men</b>	0.50 (0.40-0.59)	0.55 (0.40-0.69)	0.54 (0.30-0.78)	0.56 (0.47-0.65)	0.53 (0.45-0.62)	0.59 (0.50-0.69)	0.49 (0.40-0.57)	0.56 (0.47-0.65)	0.52 (0.39-0.65)	0.54 (0.44-0.63)	0.55 (0.46-0.64)	0.52 (0.44-0.61)	0.48 (0.39-0.56)

Note: Data are presented as AUC values (95% confidence interval). Cut-off values for objective sleep parameters: **Total sleep time**: group 1 < 420 min and group 2 ≥ 420 min; **Sleep efficiency**: group 1 < 85% and group 2 ≥ 85%; **Sleep latency**: group 1 ≤ 30 min and group 2 > 30 min; **R sleep latency**: group 1 ≤ 120 min and group 2 > 120 min; **WASO**: group 1 ≤ 30 min and group 2 > 30 min; **N1**: group 1 ≤ 5% and group 2 > 5%; **N2**: group 1 ≤ 55% and group 2 > 55%; **N3**: group 1 < 20% and group 2 ≥ 20%; **R sleep**: group 1 < 20% and group 2 ≥ 20%; **AHI**: group 1 > 5 and < 15 and group 2 ≥ 15; Abbreviations: AUC, Area Under the Curve; DII, Dietary Inflammatory Index; TST, total sleep time; WASO, wakefulness after sleep onset; R sleep, rapid eye movement sleep stage; AHI, apnea-hypopnea index. Bold values represent p < 0.05.

Sleep parameters (based on PSG) according to DII quintiles are presented in Table 4. Multiple comparisons showed no differences between OSA patients in DII quintiles 1 and 5.

**Table 4.** Effect of DII on objective sleep parameters (PSG)

<b>Dependent Variables</b>	<b>Quintile 1</b>	<b>Quintile 2</b>	<b>Quintile 3</b>	<b>Quintile 4</b>	<b>Quintile 5</b>	<b>p-value 1 vs 5</b>
TST (min)	436.39 (421.79-450.98)	435.20 (420.00-450.40)	439.95 (424.51-455.38)	444.84 (429.41-460.28)	432.94 (417.45-448.38)	0.99
Sleep efficiency (%)	90.28 (88.30-92.26)	92.37 (90.18-94.56)	90.58 (88.55-92.61)	90.90 (88.81-92.99)	90.09 (88.08-92.10)	0.99
Sleep latency (min)	3.76 (2.36-5.98)	2.75 (1.69-4.45)	3.46 (2.23-5.35)	2.21 (1.35-3.63)	2.86 (1.76-4.64)	0.91
REM latency (min)	198.45 (170.10-231.53)	189.92 (162.31-222.22)	214.40 (184.64-248.96)	212.70 (183.32-246.78)	221.23 (190.12-257.42)	0.89
WASO (min)	41.54 (34.73-49.69)	31.07 (25.78-37.45)	39.16 (32.60-47.04)	38.92 (32.21-47.02)	38.82 (32.03-47.03)	0.99
N1 (%TST)	12.68 (9.90-16.25)	10.34 (8.01-13.36)	12.82 (9.87-16.66)	10.75 (8.35-13.83)	11.48 (8.80-14.97)	0.96
N2 (%TST)	48.10 (45.33-51.03)	46.98 (44.25-49.88)	49.28 (46.46-52.27)	47.67 (44.89-50.62)	46.19 (43.41-49.15)	0.97
N3 (%TST)	24.04 (20.81-27.27)	26.88 (23.58-30.17)	23.34 (20.02-26.65)	25.56 (22.28-28.83)	28.53 (25.26-31.80)	0.28
R sleep (%TST)	14.00 (12.20-16.03)	14.23 (12.41-16.32)	12.95 (11.27-14.89)	13.83 (12.02-15.91)	12.52 (10.74-14.59)	0.92
AHI	25.57 (21.36-30.61)	23.86 (19.85-28.68)	25.99 (21.71-31.12)	22.55 (18.72-27.16)	21.92 (18.26-23.32)	0.92

Note: Data are presented as adjusted mean (95% Confidence Interval). Quintile ranges are as follows: Quintile 1 = -4.37 to -2.37; Quintile 2 = -2.36 to -1.68; Quintile 3: -1.67 to -0.87; Quintile 4 = -0.86 to -0.23; Quintile 5 = -0.22 to 3.41. Model adjust: **Total sleep time**: diastolic blood pressure, marital status, smoking habit, waist and neck circumferences, and carbohydrates intake; **Sleep efficiency**: physical activity, smoking habit, protein intake, and systolic blood pressure; **Sleep latency**: sex, body mass index, marital status, neck circumference, and AHI; **R sleep latency**: age, waist circumference, household income, education, systolic blood pressure, and fat intake; **WASO**: systolic blood pressure, work status, protein intake, and waist circumference; **N1**: sex, age, marital status, household income, work status, diastolic blood pressure, and protein intake; **N2**: AHI, sex, protein and carbohydrate intake; **N3**: age, sex, AHI, and smoking habits; **R sleep**: sex, napping, AHI, systolic blood pressure, alcohol consumption, and work status; **AHI**: age, education, alcohol consumption, and neck circumference. Abbreviations: DII, Dietary Inflammatory Index; TST, total sleep time; WASO, wakefulness after sleep onset; R sleep, rapid eye movement sleep stage; AHI, apnea-hypopnea index; CI, confidence interval. Bold values represent  $p < 0.05$

The effects of DII quintile on subjective sleep parameters were analyzed in Table 5. The DII was only associated with daytime sleepiness; patients with more pro-inflammatory diets (quintile 4) showed significantly more sleepiness than the group with an anti-inflammatory diet (quintile 1-referent) (Exp (B) = 0.47, CI= 0.22-0.99,  $p < 0.05$ ).

**Table 5.** Effects of DII quintiles on subjective sleep parameters

Dependent variables	Exp(B)	Wald Chi-Square	95% CI	p-value
<b>Poor sleep quality</b>				
Quintile 1	1.0 (Referent)	1.0 (Referent)	1.0 (Referent)	1.0 (Referent)
Quintile 2	1.25	0.38	0.62 2.54	0.54
Quintile 3	0.95	0.02	0.47 1.92	0.88
Quintile 4	1.00	0.00	0.49 2.04	0.99
Quintile 5	0.61	1.97	0.31 1.21	0.16
<b>Daytime sleepiness</b>				
Quintile 1	1.0 (Referent)	1.0 (Referent)	1.0 (Referent)	1.0 (Referent)
Quintile 2	0.55	2.54	0.26 1.15	0.11
Quintile 3	0.90	0.08	0.43 1.91	0.78
Quintile 4	0.47	3.90	0.22 0.99	<b>&lt;0.05</b>
Quintile 5	1.44	0.85	0.66 3.13	0.36
<b>Fatigue</b>				
Quintile 1	1.0 (Referent)	1.0 (Referent)	1.0 (Referent)	1.0 (Referent)
Quintile 2	0.55	1.90	0.23 1.29	0.17
Quintile 3	0.50	2.63	0.22 1.16	0.11
Quintile 4	1.51	0.82	0.62 3.69	0.36
Quintile 5	0.98	0.002	0.42 2.31	0.97

Note: Quintile ranges are as follows: Quintile 1 = -4.37 to -2.37; Quintile 2 = -2.36 to -1.68; Quintile 3: -1.67 to -0.87; Quintile 4 = -0.86 to -0.23; Quintile 5 = -0.22 to 3.41. Model adjust: **Poor sleep quality**: body mass index, waist and neck circumferences, physical activity; **Daytime sleepiness**: diastolic blood pressure, alcohol consumption, energy intake, and household income; **Fatigue**: body mass index, sex, physical activity, shiftwork, and neck circumference. Abbreviations: DII, Dietary Inflammatory Index; CI, confidence interval. Bold values represent  $p < 0.05$ .

## Discussion

To the best of our knowledge, this is the first time that the association between DII has been tested with respect to sleep and apnea severity by PSG and subjective sleep parameters. The DII showed sensibility/specificity at predicting a poor sleep pattern (alteration in REM latency and daytime sleepiness) and apnea severity when the sample was stratified by BMI and age. We also observed an association between daytime sleepiness and the inflammatory potential of diet.

The high prevalence of undiagnosed OSA and its concomitant morbidity and mortality may be an incentive to improve the recognition of this disorder (46). In this sense, screening questionnaires could help with the observation of OSA symptoms and encourage further evaluation, reducing the proportion of undiagnosed patients that probably would go years without treatment (46). Diet is correlated with obesity, which is strongly associated with OSA (13, 14), and numerous studies have already found that overweight/obesity, which is a state of low-grade chronic inflammation (47, 48), could partly mediate the association between dietary inflammatory potential and concentrations of inflammatory markers or chronic disease outcomes (49). Therefore,

we hypothesized that food pattern, mainly its inflammatory potential, could be a predictor of OSA severity and a poor sleep pattern in our sample. As hypothesized, the DII predicted apnea severity, particularly for individuals aged 51-60 years old. OSA is more prevalent in men, the elderly and obese individuals (50). A feasible screening tool that is capable of detecting food patterns that are associated with some of these risk factors of OSA could help with faster diagnosis and treatment of these individuals.

Even though the DII could predict AHI in older participants (Table 3), a group with higher incidence of OSA (50), we could not find an association between the inflammatory potential of diet and apnea severity (Table 4). This might have occurred because of the inclusion of adjustment variables in the GLzMM other than the stratified variables used to produce the ROC curve. The low sensitivity and specificity of the DII at predicting the remaining sleep parameters in the other stratified models is worth noting. A possible explanation for these results is that food pattern may affect OSA indirectly; i.e., through its effect on excess weight, which in turn affects OSA. This could explain why we only observed significant differences in neck circumference, which is a risk factor for OSA (50).

The inflammatory potential of diet affected daytime sleepiness (Table 5), particularly in young adults (Table 3). Cao et al. (16) found that a fatty meal was positively associated with daytime sleepiness in apnea patients. In some ways, our results corroborated the data of Cao et al. in that total and saturated fat could have been responsible for the association between daytime sleepiness and the inflammatory potential of the diet, as found in our study (Table 5). Individuals with a more pro-inflammatory diet presented higher consumption of these nutrients than did individuals with a more anti-inflammatory diet (Table 2). Other studies, including those with sleep apnea patients, have described associations between specific nutrient intake and sleep disorders and apnea severity (51–54). In general, they showed that a fatty meal was positively associated with AHI (51), saturated fat and carbohydrates were positively associated with faster sleep onset (52, 54), higher amounts of protein could increase the difficulty in maintaining sleep (53) and decrease the difficulty in initiating sleep (53), and that a decrease in the ingestion of fiber could increase the number of arousals (52). In the present study, only daytime sleepiness showed significant differences according to DII quintiles. This result is different from those of previous studies that did not evaluate the inflammatory potential of diet on sleep but showed the influence of nutrient intake on sleep pattern and apnea severity (51–54). Unlike our study, these other studies

of single nutrients and foods were not account for complex interactions inherent in whole diets (55–57), as the dietary interactions may confound these associations (58, 59). Foods or nutrients are usually not eaten in isolation; so their effects will tend to amplify or attenuate their individual effects (60). Furthermore, the high correlation among nutrients and across foods may interfere in the risk estimation due to multicollinearity and the possible loss of statistical power (60). In this way, the evaluation of the effects of a whole diet or dietary patterns, which were assessed in this study by the DII, on the prevalence or worsening of diseases could be more effective than the evaluation of a single nutrient since foods/nutrients act together (55, 60–62).

In our study, we hypothesize that the lack of associations between sleep parameters and the DII (Table 4) occurred because the association with PSG parameters is inherently weaker (Table 3) than the association with inflammatory biomarkers. In addition, as in most other studies (30, 63, 64), younger individuals tended to have higher DII scores (i.e., more pro-inflammatory diets) (Table 1). In this sense, the duration of exposure to pro-inflammatory diets could be insufficient to affect indirectly sleep pattern and apnea severity as Wirth et al. (20) argued in their study between the DII with metabolic syndrome and its parameters.

The major strength of our study is that we evaluated the sleep parameters by PSG and used a validated and reproducible FFQ, which allowed for a comprehensive assessment of major nutrient sources in the diet, although some measurement error inherent in the FFQ may be present. The collection of comprehensive information on diet and important covariates could reduce the potential for residual confounding. Despite its strengths, the study has certain limitations that need to be considered. Though we adjusted for several potential confounding variables, sleep pattern and apnea could be affected for multiple factors and we cannot completely rule out that this study was confounded by unmeasured variables such as inflammatory biomarkers; but on the other hand, we adjusted our analysis for the main factors related to sleep and apnea, which are BMI, neck circumference, sex, and age (50). The sample size of this study is relatively small in comparison to other population cohorts but nonetheless it had sufficient power to detect significant associations. However, this could be insufficient to provide a robust estimate of the association between the DII and OSA severity and objective sleep parameters. While this study design can detect associations, a limitation of the study is its cross-sectional design, which does not allow determination of cause and effect.

Findings from this study show that DII scores, an indication of the inflammatory potential of diet, could be sensitive and specific enough to reflect on a few alterations in sleep pattern in some stratified models. The use of a relatively inexpensive but strictly-developed self-reporting measure, such as a validated FFQ, is the only feasible option (65) to evaluate the impact of dietary patterns, such inflammatory diets, on some diseases, mainly ones that have expensive diagnosis tests such as PSG to detect OSA. Moreover, although we did not find associations between the inflammatory potential of diet and most sleep parameters, diets with more inflammatory potential could influence the symptoms of OSA such as daytime sleepiness. Further studies are required to confirm the results presented in this study and to provide causality in the relationship between a pro-inflammatory diet and sleep parameters, as well as the possible mechanisms involved in this association.

### **Acknowledgments**

The authors' responsibilities were as follows: T.V.C.L., I.Z.Z., and C.A.C. designed research; T.V.C.L. and C.A.C. conducted research; T.V.C.L. and M.E.S.B. sample collection; S.L.P. and V.V.T. assisted with sleep design and with sleep and apnea data interpretation; T.V.C.L., R.V.C.L., R.M.F., L.B.A., N.S., and J.R.H. analyzed data; T.V.C.L., I.Z.Z., and C.A.C. wrote the paper. T.V.C.L. had primary responsibility for final content. All authors read and approved the final manuscript.

## References

- 1- Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(5): 467–72.
- 2- Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep* 2007; 30(3): 291–303.
- 3- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010; 11(5): 441–6.
- 4- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3(4): 310–8.
- 5- Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ* 2009; 108(5): 246–9.
- 6- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177(9): 1006–14.
- 7- Sato F, Nishimura M, Shinano H, Saito H, Miyamoto K, Kawakami Y. Heart rate during obstructive sleep apnea depends on individual hypoxic chemosensitivity of the carotid body. *Circulation* 1997; 96: 274–81.
- 8- Yue HJ, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Lored JS, Ziegler MG, Dimsdale JE. The roles of TNF- $\alpha$  and the soluble TNF receptor I on sleep architecture in OSA. *Sleep Breath* 2009; 13:263–9.
- 9- Ursavaş A, Karadağ M, Rodoplu E, Yilmaztepe A, Oral HB, Gözü RO. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2007; 74:525–32.
- 10- von Känel R, Lored JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007; 131:733–9.
- 11- Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep* 2007; 30:29–34.
- 12- Van Gulder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, Desouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity* 2006; 14: 2127–31.

- 13- Fernandes JFR, Araújo LS, Kaiser SE, Sanjuliani AF, Klein MRST. The effects of moderate energy restriction on apnoea severity and CVD risk factors in obese patients with obstructive sleep apnoea. *Br J Nutr* 2015; 114(12): 2022–31.
- 14- Gilardini L, Lombardi C, Redaelli G, Vallone L, Faini A, Mattaliano P, Parati G, Invitti C. Glucose tolerance and weight loss in obese women with obstructive sleep apnea. *PLoS One* 2013; 8(4): e61382.
- 15- Trakada G, Steiropoulos P, Zarogoulidis P, Nena E, Papanas N, Maltezos E, Bouros D. A fatty meal aggravates apnea and increases sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2014; 18(1): 53–8.
- 16- Cao Y, Wittert G, Taylor AW, Adams R, Shi Z. Associations between macronutrient intake and obstructive sleep apnoea as well as self-reported sleep symptoms: results from a cohort of community dwelling Australian men. *Nutrients* 2016; 8(4): 207.
- 17- Ahluwalia N, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Dietary patterns, Inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2013;39: 99–110.
- 18- Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, Hebert JR, Sanchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvado J, Fito M, Lamuela-Raventos RM, Rekondo J, Fernandez-Crehuet J et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvencion con DIeta MEDiterranea) trial. *Br J Nutr*. 2015; 113(6):984-95.
- 19- Shivappa N, Hébert JR, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Langlois M, Debruyne E, Marcos A, Huybrechts I. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *Br J Nutr*. 2015; 113(4):665-71.
- 20- Wirth MD, Burch J, Shivappa N, Violanti JM, Burchfiel CM, Fekedulegn D, Andrew ME, Hartley TA, Miller DB, Mnatsakanova A et al. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers. *J Occup Environ Med*; 2014; 56(9):986–9.
- 21- Tabung FK, Steck SE, Zhang J, Ma Y, Liese AD, Agalliu I, Hingle M, Hou L, Hurley TG, Jiao L et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Ann Epidemiol*. 2015; 25(6):398-405.
- 22- Wood LG, Shivappa N, Berthon BS, Gibson PG, Hebert JR. Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(1):177–83.



- 23- Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev* 2013; 71: 511–27.
- 24- Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, Martin A, Andres-Lacueva C, Senin U. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:439–46.
- 25- King DE, Egan BM, Woolson RF, Mainous AGI, Al-Solaiman Y, Jesri A. Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Arch Intern Med* 2007; 167:502–6.
- 26- Aljada A, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, Dandona P. Increase in intracellular nuclear factor  $\kappa$ B and decrease in inhibitor  $\kappa$ B in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:682–90.
- 27- Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 2014;17 (08):1689-96.
- 28- Zamora-Ros R, Shivappa N, Steck SE, Canzian F, Landi S, Alonso MH, Hebert JR, Moreno V. Dietary inflammatory index and inflammatory gene interactions in relation to colorectal cancer risk in the Bellvitge colorectal cancer case–control study. *Genes Nutr* 2015; 10(1):447.
- 29- Carvalho C. The Dietary Inflammatory Index and Insulin Resistance or Metabolic Syndrome in Young Adults. *Nutrition* 2018 Aug 23 (Epub ahead of print; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.014>).
- 30- Shivappa N, Hébert JR, Polesel J, Zucchetto A, Crispo A, Montella M, Franceschi S, Rossi M, La Vecchia C, Serraino D. Inflammatory potential of diet and risk for hepatocellular cancer in a case–control study from Italy. *Br J Nutr* 2016; 115: 324–31.
- 31- Peres LC, Bandera EV, Qin B, Guertin KA, Shivappa N, Hebert JR, Abbott SE, Alberg AJ, Barnholtz-Sloan J, Bondy M et al. Dietary inflammatory index and risk of epithelial ovarian cancer in African American women. *Int J Cancer* 2017;140(3):535-43.
- 32- Alkerwi A, Shivappa N, Crichton G, Hébert JR. No significant independent relationships with cardiometabolic biomarkers were detected in the observation of

- cardiovascular risk factors in luxembourg study population. *Nutr Res* 2014; 34(12): 1058–1065.
- 33- Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovic S, Liao D, Tsaoussoglou M, Bixler EO, Stefanakis Z, Chrousos GP. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. *Eur Respir J* 2014 43: 145-55.
- 34- World Health Organization, editor. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO Technical Report Series n° 894. Geneva, Switzerland: WHO; 2000.
- 35- World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-92.
- 36- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14 (6): 540–5.
- 37- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2): 193–213.
- 38- Chalder T, Berflowitz G, Pawlikowaska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallage EP. Development of fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37(2): 147–53.
- 39- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Jr. Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- 40- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 3rd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- 41- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131(7): 485–91.
- 42- Selem SSC, Carvalho AM, Verly-Junior E, Carlos JV, Teixeira JA, Marchioni DML, Fisberg RM. Validade e reprodutibilidade de um questionário de frequência alimentar para adultos de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2014; 17(4): 852–9.
- 43- Willett WC, Howe GR, Kushi LW. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(4): 1220S–8S.

- 44- Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): Study of validity and reliability in Brazil. *Brazilian J Phys Activity Health* 2001; 6: 5–18.
- 45- Carskadon MA, Dement WC. Monitoring and staging human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2011: 16–26.
- 46- Redline S. Screening for Obstructive Sleep Apnea Implications for the Sleep Health of the Population. *JAMA* 2017; 317(4): 368-70.
- 47- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92:347–55.
- 48- Lee H, Lee IS, Choue R. Obesity, inflammation and diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013; 16:143–52.
- 49- Nguyen XM, Lane J, Smith BR, Nguyen NT. Changes in inflammatory biomarkers across weight classes in a representative US population: a link between obesity and inflammation. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:1205–12.
- 50- Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004; 291:2013–16.
- 51- Trakada, G, Steiropoulos P, Zarogoulidis P, Nena E, Papanas N, Maltezos E, Bouros D. A fatty meal aggravates apnea and increases sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2014; 18:53-8.
- 52- St-Onge MP, Roberts A, Shechter A, Choudhury AR. Fiber and saturated fat are associated with sleep arousals and slow wave sleep. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 19–24.
- 53- Tanaka E, Yatsuya H, Uemura M, Murata C, Otsuka R, Toyoshima H, Tamakoshi K, Sasaki S, Kawaguchi L, Aoyama A. Associations of protein, fat, and carbohydrate intakes with insomnia symptoms among middle-aged Japanese workers. *J Epidemiol* 2013; 23: 132–8.
- 54- Afaghi A, O’Connor H, Chow CM. High-glycemic-index carbohydrate meals shorten sleep onset. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 426–30.
- 55- Tabung FK, Liu L, Wang W, Fung TT, Wu K, Smith-Warner SA, Cao Y, Hu FB, Ogino S, Fuchs CS et al. Association of Dietary Inflammatory Potential With Colorectal Cancer Risk in Men and Women. *JAMA Oncol.* 2018; 4(3): 366-73.
- 56- Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13:3–9.

- 57- Cespedes EM, Hu FB. Dietary patterns: from nutritional epidemiologic analysis to national guidelines. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101(5):899-900.
- 58- Satija A, Stampfer MJ, Rimm EB, Willett W, Hu FB. Perspective: Are Large, Simple Trials the Solution for Nutrition Research? *Adv Nutr* 2018; 9:378–87.
- 59- Slattery ML. Analysis of dietary patterns in epidemiological research. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010; 35(2):207-10.
- 60- Shivappa N, Prizment AE, Blair CK, Jacobs DR Jr, Steck SE, Hébert JR. Dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(11):2383-92.
- 61- Dixon LB, Balder HF, Virtanen MJ, Rashidkhani B, Mannisto S, Krogh V, van Den Brandt PA, Hartman AM, Pietinen P, Tan F et al. Dietary patterns associated with colon and rectal cancer: results from the Dietary Patterns and Cancer (DIETSCAN) Project. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(4):1003-11.
- 62- Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, Castillo A, Slattery ML, Caan BJ. Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(6):919-26.
- 63- Sharma I, Zhu Y, Woodrow JR, Mulay S, Parfrey PS, McLaughlin JR, Hébert JR, Shivappa N, Li Y, Zhou X et al. Inflammatory diet and risk for colorectal cancer: A population-based case-control study in Newfoundland, Canada. *Nutrition* 2017; 42: 69-74.
- 64- Alkerwia A, Shivappa N, Crichton G, Hébert JR. No significant independent relationships with cardiometabolic biomarkers were detected in the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study population. *Nutr Res* 2014; 34(12): 1058–1065
- 65- Satija A, Yu E, Willett WC, Hu FB. Understanding nutritional epidemiology and its role in policy. *Adv Nutr* 2015; 6(1):5–18.

## 4.2 Segundo manuscrito

### **Eating late negatively impacts on sleep pattern and apnea severity in individuals with sleep apnea**

*Artigo aceito pelo Journal of Clinical Sleep Medicine*

Lopes TVC<sup>1</sup>

Borba MES<sup>1</sup>

Lopes RVC<sup>2</sup>

Fisberg, RM<sup>2</sup>

Paim SL<sup>1</sup>

Teodoro VV<sup>1</sup>

Zimberg IZ<sup>3</sup>

Crispim CA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine. Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Brazil; <sup>2</sup> School of Public Health. University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; <sup>3</sup> School of Public Health and Preventive Medicine. Monash University, Melbourne, Australia

## Abstract

**Study objective:** This study aimed to analyze the association between habitual meal timing and sleep parameters, as well as habitual meal timing and apnea severity in individuals with obstructive sleep apnea (OSA).

**Methods:** Patients diagnosed with mild to severe OSA were included in the study (n=296). Sleep parameters were analyzed by polysomnography. Dietary pattern was obtained by a food frequency questionnaire and meal timing of the participants. OSA individuals were categorized by meal timing (early, late, and skippers).

**Results:** Dinner timing was associated with sleep latency ( $\beta=0.130$ ,  $p=.022$ ), apnea-hypopnea index (AHI) ( $\beta=1.284$ ,  $p=.033$ ) and poor sleep quality ( $\beta=1.140$ ,  $p=.015$ ). Breakfast timing was associated with wakefulness after sleep onset (WASO) ( $\beta=3.567$ ,  $p=.003$ ), N1 ( $\beta=0.130$ ,  $p<.001$ ), and R sleep ( $\beta= -1.189$ ,  $p=.001$ ). Lunch timing also was associated with N1 sleep ( $\beta=0.095$ ,  $p=.025$ ), sleep latency ( $\beta=0.293$ ,  $p=.001$ ), and daytime sleepiness ( $\beta=1.267$ ,  $p=.009$ ). Compared to early eaters, late eaters presented lower duration of R sleep and greater values of sleep latency, WASO, N1 sleep, and AHI, besides increased risk of poor sleep quality and daytime sleepiness ( $p<0.005$ ).

**Conclusion:** Late meal timing was associated with worse sleep pattern and quality and apnea severity than early. A better understanding about how meal timing affects OSA and sleep parameters could help to improve sleep quality, apnea severity, and metabolic health in these patients.

**Keywords:** Nutrition, OSA, meal timing, eating duration, REM Sleep, Slow Wave Sleep

## **Brief Summary**

**Current Knowledge/Study Rationale:** Several recent studies demonstrated that the timing of food intake and eating duration (interval between the first and last meal of the day), independent of energy intake, have a major role in obesity, which is a well-established leading risk factor for OSA and sleep disorders.

**Study Impact:** Given the chronic diseases and sleep disturbance that obese OSA patients often have, methods to improve dietary patterns and metabolic health should be encouraged for these individuals to reduce AHI and improve sleep architecture.

## **Abbreviations**

OSA- obstructive sleep apnea; AHI- apnea-hypopnea index; PSG- polysomnography; CPAP- continuous positive airway pressure; BMI- body mass index; SBP- systolic blood pressure; DBP- diastolic blood pressure; NC- neck circumference; WC- waist circumference; PSQI- Pittsburgh Sleep Quality Index; ESS- Epworth Sleepiness Scale; EEG- electroencephalogram; AASM- American Academy of Sleep Medicine; ICSD- International Classification of Sleep Disorders; FFQ- food frequency questionnaire; NDSR- Nutrition Data System for Research; PA- physical activity; IPAQ- International Physical Activity Questionnaire; GLZMM- Generalized Linear Models; AIC- Akaike Information Criterion; WASO- Wakefulness After Sleep Onset; TST- Total Sleep Time.

## Introduction

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a significant public health problem that is prevalent worldwide. In association with excessive daytime somnolence, rates ranged from 3% to 7% in adult men and from 2% to 5% in women.<sup>1</sup> However, defining OSA as an AHI  $\geq 5$  events/hour - as used by Wisconsin Sleep Cohort -, the prevalence is higher; 24% in men and 9% in women aged 30-60 years.<sup>2</sup> This disturbance is characterized by recurrent episodes of partial (hypopnea) or complete (apnea) obstruction of the upper airway, intermittent hypoxia, and frequent arousal from sleep.<sup>3</sup> Symptoms of OSA include daytime sleepiness and fatigue, and sleep-related loud snoring or gasping for air, and reduced or cessation of airflow during sleep.<sup>3</sup>

Consistent findings from studies support a strong bidirectional association between OSA and metabolic diseases such as obesity.<sup>4,5</sup> In this sense, obesity is a well-established leading risk factor for OSA, and OSA itself may promote further weight gain.<sup>4</sup> Although the reasons underlying this reciprocal relationship remain uncertain, evidence from observational and laboratory-based studies demonstrates a relationship between sleep and factors regulating body weight, such as physical activity and food intake.<sup>6,7</sup>

Several recent studies demonstrated that the timing of food intake<sup>8,9</sup> and eating duration (interval between the first and last meal of the day),<sup>10</sup> independent of energy intake, have a major role in obesity. These results indicate that avoiding late meals, mainly night meals and nearly bedtime, could reduce weight gain and contribute to a decrease in eating duration and an increase in fasting period, which is associated with reduced adiposity, elevated lean mass, and longer sleep duration.<sup>8,9,10</sup>

Besides the increase of obesity risk, late meal timing - mainly night meals -, could impact on sleep pattern. Different studies have observed the effect of the nutrients from these meals on sleep,<sup>11</sup> and apnea severity<sup>12,13</sup>; nevertheless, there is little information about the isolated association between meal times and sleep pattern of sleep apnea individuals. The few studies in this area did not find significant associations between meal timing and sleep duration or subjective sleep parameters such as sleepiness,<sup>7,8</sup> but none of them investigated if meal timing is associated with sleep architecture and sleep apnea severity of individuals with OSA.

Considering the disruptive effects of obesity on sleep and apnea severity,<sup>4</sup> an inadequate meal timing could aggravate even more the sleep pattern and apnea severity



of these individuals. Thus, we hypothesized that late eating and a longer eating duration are associated with worse sleep parameters and apnea severity compared to early eating and a shorter eating duration, respectively. The objective of this study was to assess differences in sleep parameters and AHI (apnea-hypopnea index) among early/ late eaters and longer/ shorter eating duration groups, as well as to analyze the association between sleep parameters and apnea severity with meal timing and eating duration.

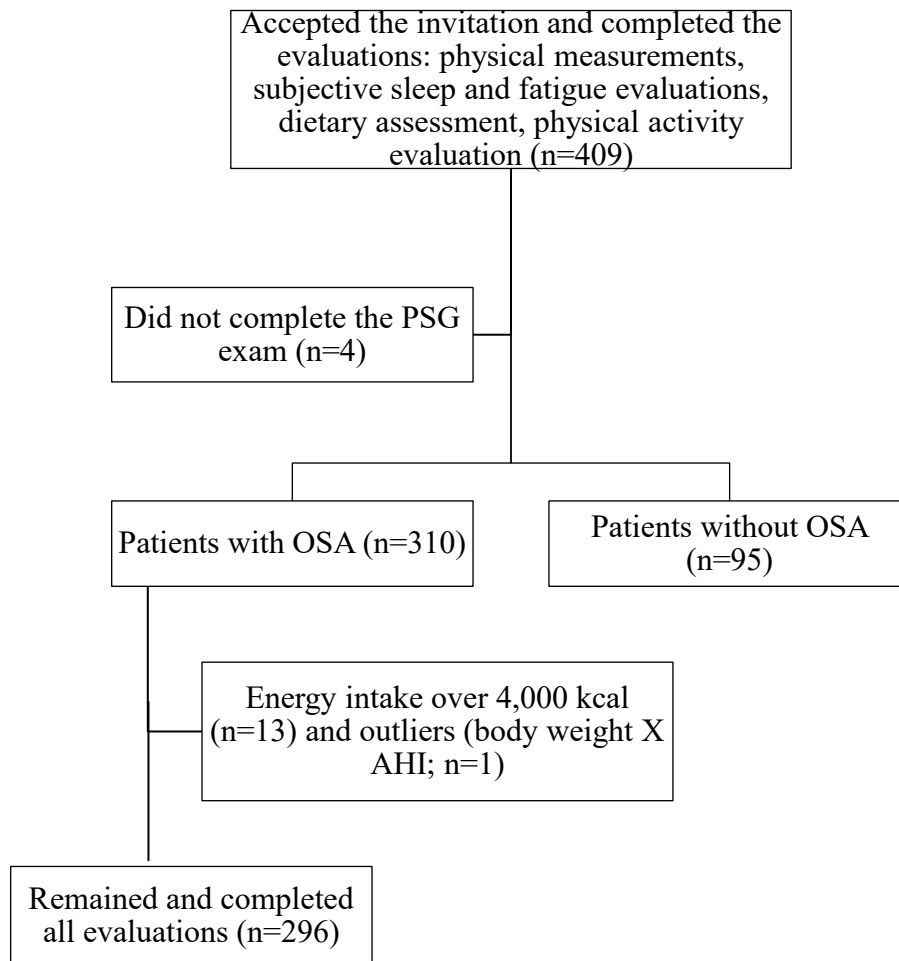
## **Materials and Methods**

### *Study Population*

This cross-sectional study was conducted with individuals with sleep apnea from August 2016 to March 2017. Patients with sleep complaints and with suspected sleep apnea were referred by their physicians to a polysomnography (PSG) exam in a private sleep clinic where the study was conducted. During the study period, all the individuals aged 20-60 years were invited to take part voluntarily in the research study. Volunteers were eligible for participation if they reported no apnea treatment, such as surgery or continuous positive airway pressure (CPAP) therapy, no previous diagnostic of sleep disorders, and no intake of medication that could affect sleep. Using G\*Power software, and specifying significance level of 0.05 and a power of 90%, a sample size of 282 participants was established with a post-hoc power of 72%. Of 409 patients that agreed to participate in the research, 296 were included in the study and 113 were excluded - 95 for AHI < 5, 13 for energy consumption above 4,000 kcal, 4 for incomplete PSG, and 1 outlier (Body Mass Index (BMI) and AHI) - (Figure 1).

Initially, a questionnaire was applied, which provides information about sociodemographic characteristics, personal information (age, alcohol consumption, smoking habit, and medication use), and previous diseases. Physical measurements were collected and participants also answered questionnaires about subjective sleep and fatigue evaluations and dietary assessment, as will be described in detail later.

This study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Uberlandia (protocol no. 57610416.7.0000.5152) and was conducted according to international ethical standards. An informed written consent was obtained from all volunteers before starting the study.



**Figure 1 Title.** Study sample flow chart

### *Physical Measurements*

Physical measurements were measured by trained staff using standardized methods<sup>14,15</sup> and included: systolic blood pressure (SBP, mmHg), diastolic blood pressure (DBP, mmHg), neck circumference (NC, cm) at the thyroid cartilage level, and waist circumference (WC, cm) at the level of the umbilicus, body weight (kg), and height (m). Diastolic and systolic blood pressures were measured twice for each participant using the left arm after 10 minutes rest and the average of two measurements was considered for analyses. The participants were weighed while barefoot, wearing light clothes, on a digital scale that measured to the nearest 0.1 kg. Height was measured using a stadiometer and the participant was positioned upright, and relaxed, with head on the Frankfurt plane. Circumferences measurements were made with a flexible and

inextensible measuring tape. Participants were classified according to BMI, obtained by weight and squared height ratio.<sup>14</sup>

### *Sleep and Fatigue Evaluations*

Sleep evaluation consisted of subjective and objective approaches (PSG). Subjective sleep evaluations were obtained before the PSG examination. Poor sleep quality, habitual bedtime and sleep duration were assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) that includes 19 items and yields a score from 0 (good quality) to 21 (poor quality); a total sum greater than 5 indicates poor sleep quality.<sup>16</sup> Daytime sleepiness was assessed using the Epworth Sleepiness Scale (ESS), a widely used and reliable predictor of daytime sleepiness.<sup>17</sup> The ESS is an eight-item, self-administered questionnaire that is designed to provide a measure of a subject's propensity to fall asleep in a variety of situations. A total score of 8 indicated excessive sleepiness.<sup>17</sup>

Fatigue was measured by the Chalder Scale, a questionnaire with 11 items that are scored on a four-point scale from "less than usual (0)" to "much more than usual (3)"; the higher the summed score, the more fatigued the individual.<sup>18</sup>

### *Polysomnography*

A full-night PSG was accomplished using a digital system (Alice Sleepware version 2.8.78, Respironics Inc., Murrysville, PA, USA) at the sleep clinic during the subject's habitual sleep time. The PSGs evaluations were standardized to have the same duration with an 8-hour sleep opportunity approximately. Physiological variables evaluated during PSG included: electroencephalogram (EEG) (C3/A2, C4/A1, O2/A1, O1/A2), electrooculogram, chin and leg electromyogram, and electrocardiogram. During the PSG, airflow was monitored with nasal and oral thermocouples. Thoracic and abdominal respiratory movements were measured with inductive respiratory plethysmography, arterial oxygen saturation with pulse oximetry, while snoring was measured by tracheal microphone, and body position was measured by a sensor located on the chest. Trained technicians visually scored all PSGs and the exam was accomplished according to specific criteria for the definition of sleep stages.<sup>19</sup> EEG arousals and leg movements were scored in agreement with the criteria established by the AASM Manual for Scoring Sleep and Associated Events.<sup>19</sup> Apneas were scored and classified according to the recommended respiratory rules for adults by the AASM Manual, and hypopneas were scored by the alternative rules.<sup>19</sup>

OSA was diagnosed in accordance with the criteria of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3).<sup>20</sup> Subjects were diagnosed with OSA if they had  $AHI \geq 15$  or  $5 \leq AHI \leq 14.9$  and presented at least one of these complaints: loud snoring, breathing interruptions during sleep, daytime sleepiness, and fatigue. The complaints were assessed according to Tufik et al.<sup>21</sup>: loud snoring and breathing interruptions using the second and fifth questions of the Berlin Questionnaire for sleep apnea, respectively<sup>22</sup>; daytime sleepiness using the Epworth Sleepiness Scale<sup>17</sup> and the 8 questions of the PSQI<sup>16</sup>; fatigue was assessed with the Chalder Fatigue Scale.<sup>18</sup>

#### *Habitual Dietary Assessment*

A semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) was administered in person by trained interviewers at recruitment to assess habitual dietary intakes of the study participants over the past 1 y. The FFQ was developed and validated<sup>23</sup> to use in Brazilian studies, showing a good validity and reproducibility for estimating the food consumption of adults.<sup>23</sup>

The questionnaire is composed of 67 food items. For each food item listed, participants indicated their frequency of consumption (from 0-10 times a day, week, month, or year) and the portion consumed (small, medium, large, or extra-large). Questions about recent changes in eating habits, consumption of dietary supplements, and other important foods that the instrument did not cover were also included. Eating duration was calculated as the interval between the first and last meal of the day. Participants described the times of day when meals took place and the definition of each meal was self-reported by the participant.

The Nutrition Data System for Research (NDSR) software (version 2014, University of Minnesota, Minneapolis) was used to quantify the energy and nutrients consumed obtained by the FFQ. Subsequently, these data were adjusted for energy intake using the residual method.<sup>24</sup>

#### *Physical Activity Level*

Physical activity (PA) level was evaluated by the short-form International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF), version 6, translated into Portuguese and validated by Matsudo et al.<sup>25</sup> Participants were considered physically active if they performed at least 150 minutes of PA per week, moderately active if they performed

between 10 and 149 minutes of PA, and insufficiently active if less than 10 minutes per week.

### *Statistical Analysis*

Initially, the normality of the data was established using Kolmogorov-Smirnov tests. Data are presented as median and interquartile range. Subjects were dichotomized into early and late eaters for breakfast (median: 7h30 AM), lunch (median: 12h00 PM) and dinner (median: 20h00 PM) using the median values of these meals in the population as the cut-off point.<sup>8</sup> The results of breakfast and dinner skippers were also used and compared with early and late eaters; lunch skippers were excluded for reduced sample (3 individuals). In this study, we considered as skippers the participants who reported not eating a meal (breakfast, lunch, or dinner) more than 4 days a week. Participants were also dichotomized into  $\leq 12$  and  $> 12$  hours regarding eating duration (interval between the first and last meal), as proposed by Gill and Panda.<sup>10</sup> A Kruskal Wallis test, with Games-Howell post-hoc, was used to assess median differences. Qualitative variables were analyzed using chi-square test.

In order to determine the associations between evaluated variables (meal timing, eating duration, PSG, and subjective sleep and fatigue parameters), generalized linear models (GLzMM) were used. Individual tests were done for each PSG and subjective parameters (poor sleep quality, daytime sleepiness, and fatigue) (dependent variables) and meal timing and eating duration (independent variables), using gamma, linear, or Tweedie distributions for continuous variables. The best model was chosen based on the smaller Akaike Information Criterion (AIC) resultant from the analysis. For categorical variables, ordinal and binary logistic distributions were used. To establish possible factors associated with each PSG and subjective parameter (dependent variables), independent multivariate logistic regression models were performed using backwards stepwise elimination ( $p \leq 0.15$ ). For collinearity diagnostic between adjustment variables,  $VIF < 10$  and tolerance  $> 0.1$  were considered. All variables used to adjust models were in table notes. Multiple comparisons were performed using sequential Sidak post-hoc test when necessary. All statistical analyses were performed using SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA). For statistical significance,  $\alpha$  error was set at 5%.

## Results

Characteristics of the population of the study based on meal timing and eating duration are shown in Table 1. Breakfast ( $X=16.773$ ,  $df=2$ ,  $p<0.001$ ) and dinner ( $X=11.794$ ,  $df=2$ ,  $p=0.003$ ) timing groups showed differences in age. Breakfast skippers were younger than early ( $p<0.001$ ) and late ( $p=0.019$ ) eaters and early dinner eaters were older than late eaters ( $p=0.002$ ).

The majority of participants had household income at the higher level and education at the lower level. Breakfast timing was associated with household income ( $X^2=6.476$ ,  $df=2$ ,  $p=0.039$ ) and education level ( $X^2=11.184$ ,  $df=4$ ,  $p=0.025$ ), while eating duration was associated with education level ( $X^2=13.311$ ,  $df=2$ ,  $p=0.001$ ) and alcohol consumption ( $X^2=4.533$ ,  $df=1$ ,  $p=0.033$ ) (Table 1).

Individuals with eating duration  $> 12$  hours showed significantly lower BMI than  $\leq 12$  hours ( $X=4.171$ ,  $df=1$ ,  $p=0.041$ ). The majority of participants was insufficiently active and physical activity level was associated with breakfast timing ( $X^2=12.998$ ,  $df=4$ ,  $p=0.011$ ) (Table 1). No differences in blood pressure were observed between the groups, with only 27% of participants using anti-hypertensive medication (data not shown).

Dinner timing groups showed differences in energy intake ( $X=10.114$ ,  $df=2$ ,  $p=0.006$ ), with late eaters showing significantly more energy intake than early eaters ( $p=0.003$ ). Individuals with eating duration  $> 12$  hours had higher energy ( $X=8.118$ ,  $df=1$ ,  $p=0.004$ ) and carbohydrates intake ( $X=4.127$ ,  $df=1$ ,  $p=0.042$ ) than  $\leq 12$  hours, which had higher protein intake ( $X=4.431$ ,  $df=1$ ,  $p=0.035$ ) (Table 1).

**Table 1.** Participants' characteristics according to food patterns

	Breakfast			Lunch		Dinner			Eating duration	
	Skippers (23)	Early (140)	Late (133)	Early (226)	Late (67)	Skippers (11)	Early (226)	Late (59)	≤12h (99)	>12h (197)
Age(y)	<b>36(27-38)<sup>a</sup></b>	<b>42(39-47)<sup>b</sup></b>	<b>39(35-46)<sup>b</sup></b>	41(37-46)	40(37-46)	<b>41(36-43)<sup>a,b</sup></b>	<b>42(37-47)<sup>a</sup></b>	<b>37(32-41)<sup>b</sup></b>	42(37-48)	40(37-46)
Sex (%)										
Men	60.9	67.9	60.9	64.6	61.2	72.7	61.9	71.2	33.0	67.0
Marital status (%)										
With partner	60.9	70.7	73.7	71.7	70.1	72.7	70.8	72.9	74.7	69.5
Monthly household income (R\$)(%)										
> 2100	<b>69.6</b>	<b>89.3</b>	<b>85.7</b>	86.7	85.1	81.8	85.8	88.1	78.8	89.8
Education (%)										
≤ High school	<b>91.3</b>	<b>55.7</b>	<b>60.9</b>	61.9	55.2	72.7	59.7	62.7	<b>74.7</b>	<b>53.8</b>
Graduated	<b>8.7</b>	<b>25.7</b>	<b>24.8</b>	21.7	32.8	9.1	26.5	16.9	<b>18.2</b>	<b>26.9</b>
Post-graduate	<b>0.0</b>	<b>18.6</b>	<b>14.3</b>	16.4	11.9	18.2	13.7	20.3	<b>7.1</b>	<b>19.3</b>
Smoking habits (%)										
Yes	17.4	8.6	13.5	12.4	9	27.3	10.6	11.9	13.1	10.7
Alcohol consumption (%)										
Yes	65.2	58.6	56.4	57.5	59.7	36.4	58	62.7	<b>49.5</b>	<b>62.4</b>
Physical activity level (%)										
Insufficiently active	<b>65.2</b>	<b>62.9</b>	<b>72.2</b>	65	74.6	63.6	68.1	64.4	67.7	67
Moderately active	<b>34.8</b>	<b>27.9</b>	<b>27.1</b>	29.6	22.4	27.3	27	32.2	29.3	27.4
Active	<b>0.0</b>	<b>9.3</b>	<b>0.8</b>	5.3	3.0	9.1	4.9	3.4	3.0	5.6
Physical measurements										
BMI( kg/m <sup>2</sup> )	32.6(28.8-36.2)	29.7(27.9-31.6)	30.8(28.0-33.4)	30.2(28.0-33.1)	30.4(28.7-32.4)	30.02(28.6-32.3)	30.3(28.0-33.5)	30.1(27.6-32.1)	<b>31.4(28.7-34.4)<sup>a</sup></b>	<b>29.8(27.7-32.2)<sup>b</sup></b>
Waist circumference (cm)	106.0(97.9-109.0)	102.0(97.0-107.0)	102.0(97.0-108.0)	102.0(97.0-108.0)	104.0(99.3-107.0)	106.0(102.0-108.9)	102.0(96.0-108.0)	100.0(97.0-106.9)	105.0(99.3-108.6)	102.0(97.0-107.0)
Neck circumference (cm)	40.0(38.0-41.0)	39.0(37.0-41.0)	39.0(38.0-41.0)	39.0(38.0-41.0)	39.0(36.0-40.0)	39.0(38.0-40.0)	39.5(37.0-41.0)	38.5(38.0-40.0)	40.0(38.0-42.0)	39.0(38.0-41.0)
SBP(mmHg)	119(115-125)	126(117-129)	124(116 -129)	124(117-129)	124(117-128)	129(121-143)	125(117-129)	122(116-128)	122(116-128)	125(118-129)
DBP(mmHg)	76(72-78)	76(71-88)	77(72-81)	76(72-81)	76(71-81)	80(76-81)	76(72-82)	74(70-77)	75(70-81)	76(72-81)
Nutrients intake										
Energy (kcal)	2281.16(1976.9-8-2486.56)	2217.60(1965.9-8-2560.58)	2145.09(1868.0-6-2490.63)	2235.88(1961.7-0-2540.63)	2111.30(1750.0-3-2473.38)	<b>2189.19(2032.0-9-2520.92)<sup>a,b</sup></b>	<b>2146.04(1858.2-6-2480.23)<sup>a</sup></b>	<b>2429.03(2138.1-6-2857.71)<sup>b</sup></b>	<b>2045.79(1751.3-4-2325.84)<sup>a</sup></b>	<b>2281.22(2012.0-2-2583.43)<sup>b</sup></b>
Protein (g)	104.92(95.30-118.85)	100.90(96.88-108.91)	103.40(95.51-108.75)	102.29(97.13-109.51)	102.45(93.02-107.80)	102.25(97.73-108.53)	102.76(96.88-108.92)	100.51(93.58-110.82)	104.63(99.31-112.09)	100.72(93.72-108.12)
Carbohydrate (g)	290.57(257.50-307.15)	298.97(280.27-312.06)	294.85(278.56-316.44)	295.41(278.08-311.77)	300.85(285.75-317.62)	283.77(278.07-297.12)	295.93(278.75-314.49)	297.02(280.36-312.23)	<b>290.50(277.61-302.36)<sup>a</sup></b>	<b>300.51 (285.29-316.35)<sup>b</sup></b>
Fat (g)	83.09(80.23-89.71)	81.69(77.86-87.68)	82.86(76.29-86.59)	82.78(78.08-87.30)	82.61(76.29-86.69)	82.86(80.17-84.75)	82.69(77.06-87.25)	82.84(78.86-88.09)	83.36(78.99-87.72)	81.75(76.76-87.10)

Note. Age, physical measurements, and nutrients intake are presented by median (interquartile range), Kruskal Wallis test; other variables are presented by %, Chi-square test. Protein, carbohydrates, and fat are adjusted for energy intake (kcal). Bold values and with different letters represent significant differences (p<0.05). Abbreviations: BMI, body mass index; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

PSG and subjective sleep parameters (sleep duration and bedtime) according to meal timing and eating duration are presented in Table 2. Subjective sleep duration ( $X=6.346, df=2, p=0.002$ ) and bedtime ( $X=9.657, df=2, p<0.001$ ) were different between breakfast timing groups. The early breakfast eaters had higher subjective sleep duration than late ( $p=0.002$ ), and breakfast skippers slept later than early and late eaters ( $p=0.036$  for both). Subjective sleep duration was also different between dinner timing ( $X=10.250, df=2, p<0.001$ ) and eating duration ( $X=4.410, df=1, p=0.036$ ) groups. As for these data, early dinner eaters and eating duration  $\leq 12$  hours presented higher subjective sleep duration than late eaters ( $p<0.001$ ) and individuals with eating duration  $> 12$  hours, respectively.



**Table 2.** Medians of objective (PSG) and subjective sleep parameters by meal timing

	Breakfast time			Lunch time		Dinner time			Eating duration (hours)	
	Skippers (23)	Early (140)	Late (133)	Early (226)	Late (67)	Skippers (11)	Early (227)	Late (58)	≤12 (99)	>12(197)
TST (min)	440.50 (417.49- 443.98)	447.00(430.32- 465.50)	447.00(426.37- 463.87)	446.50(428.98- 462.09)	445.50(423.97- 472.43)	438.50(410.93- 471.85)	447.00(427.50- 465.50)	443.00(430.06- 454.76)	444.50(431.50- 459.50)	447.00(423.51- 464.86)
Sleep efficiency (%)	92.87(90.60- 95.64)	93.25(90.80- 95.10)	93.50(90.30- 95.32)	93.02(90.76- 95.42)	93.70(90.41- 95.36)	94.50(92.60- 96.19)	93.20(90.30- 95.29)	93.37(91.29- 95.08)	92.80(89.60- 95.20)	93.50(91.03- 95.10)
Sleep latency (min)	1.00(0.50- 3.50)	0.50(0.50- 2.00)	0.50(0.50- 2.50)	0.50(0.50- 1.50)	1.00(0.50- 3.00)	2.50(0.50- 3.49)	0.50(0.50- 2.00)	0.75(0.50-3.50)	0.50(0.50- 3.00)	0.50(0.50- 2.00)
REM latency (min)	122.50(109.99- 165.94)	158.50(115.31- 202.46)	158.75(135.00- 202.16)	158.50(121.39- 192.85)	152.75(128.40- 205.81)	169.50(125.34- 188.86)	159.00(124.27- 206.00)	142.75(121.09- 171.26)	158.25(123.17- 209.05)	158.00(122.51- 189.00)
WASO (min)	19.50(17.92- 33.80)	28.50(21.00- 40.00)	28.50(20.11- 41.50)	28.25(20.50- 40.41)	26.00(19.72- 41.20)	25.50(19.96- 37.14)	28.00(20.50- 41.50)	27.00(19.40- 40.30)	28.00(19.50- 45.00)	28.00(20.50- 38.68)
N1 (%TST)	7.50(5.89- 10.10)	8.40(5.79- 11.88)	8.70(5.52- 12.47)	8.05(5.40- 11.52)	10.40(5.99- 14.02)	6.50(4.59- 7.20)	8.80(5.58- 12.27)	8.55(5.99- 10.12)	9.70(5.40- 12.70)	8.20(5.63- 11.34)
N2 (%TST)	45.40(39.69- 52.66)	48.70(43.37- 54.17)	46.50(41.56- 51.52)	48.05(42.18- 53.72)	45.40(40.85- 50.40)	51.70(47.90- 55.49)	48.30(41.60- 54.15)	43.72(41.31- 49.21)	47.20(41.60- 54.50)	47.90(41.93- 51.97)
N3 (%TST)	26.40(19.80- 37.38)	25.70(19.68- 31.68)	28.50(22.32- 32.62)	26.48(20.71- 32.32)	27.90(22.98- 31.97)	30.10(22.08- 30.40)	26.10(20.19- 31.89)	28.95(24.23- 33.05)	26.50(21.10- 32.20)	27.60(20.53- 32.00)
R sleep (%TST)	12.50(9.30- 16.87)	13.90(11.20- 16.32)	13.40(10.44- 15.70)	14.05(11.66- 16.43)	11.90(8.93- 14.73)	12.10(8.10- 15.59)	13.70(10.70- 15.69)	14.45(10.90- 16.55)	12.20(10.00- 15.20)	14.20(11.03- 16.28)
AHI	20.30(12.69- 30.97)	22.80(12.79- 29.58)	15.90(9.54- 30.19)	20.75(11.47- 29.44)	22.30(12.30- 32.82)	29.80(24.88- 52.32)	21.00(11.98- 29.57)	18.45(10.79- 29.19)	14.90(9.90- 28.50)	21.50(12.60- 30.10)
Sleep duration (h)*	<b>7.00(6.83- 8.00)<sup>ab</sup></b>	<b>7.50(7.00- 8.00)<sup>a</sup></b>	<b>8.00(7.50- 8.50)<sup>b</sup></b>	7.75(7.00- 8.43)	8.00(7.00- 8.14)	<b>7.00(6.00- 7.83)<sup>ab</sup></b>	<b>8.00(7.50- 8.50)<sup>a</sup></b>	<b>7.00(6.80-7.50)<sup>b</sup></b>	<b>8.00(7.50- 8.50)<sup>a</sup></b>	<b>7.50(7.00- 8.00)<sup>b</sup></b>
Bedtime (h:min) *	<b>22:00(7:00- 23:30)<sup>a</sup></b>	<b>22:30(22:00- 23:00)<sup>b</sup></b>	<b>22:30(22:00- 23:00)<sup>b</sup></b>	22:30(22:00- 23:00)	22:30(21:30- 23:00)	22:30(22:00- 23:00)	22:30(22:00- 23:00)	23:00(22:42- 24:00)	22:30(22:00- 23:00)	22:30(22:00- 23:00)

Note. Results are expressed as median (interquartile range). Bold values and with different letters represent significant differences ( $p < 0.05$ ); \* obtained by subjective parameter (Pittsburgh questionnaire); Abbreviations: TST, total sleep time; WASO, wakefulness after sleep onset; R sleep, rapid eye movement sleep stage; AHI, apnea-hypopnea index.

The association between meal patterns (meal timing and eating duration) and PSG parameters were analyzed and displayed in Table 3. The generalized linear model showed that in patients with OSA, breakfast timing was associated with wakefulness after sleep onset (WASO) even after being adjusted for different variables (Table 3 note) ( $B= 3.567$ ,  $CI= 1.243-5.892$ ,  $p=0.003$ ). Multiple comparisons showed that late breakfast eaters had higher values of WASO (mean=39.77, SE=2.22) than early eaters (mean 33.21, SE=2.02) ( $p=0.024$ ) and breakfast skippers (mean=28.61, SE=3.76) ( $p=0.021$ ). Moreover, breakfast timing was also associated with N1 ( $B=0.130$ ,  $CI= 0.060-0.199$ ,  $p< 0.001$ ) and R sleep ( $B=-1.189$ ,  $CI=-1.889 -0.490$ ,  $p=0.001$ ) stages. Early breakfast eaters (mean= 8.80, SE=0.91) presented reduced sleep time in N1 stage in comparison with late eaters (mean=10.78, SE=1.01) ( $p=0.038$ ). For stage R sleep, no differences were found between groups in the multiple comparisons test.

The timing of lunch intake was associated with sleep latency ( $B= 0.293$ ,  $CI= 0.124-0.463$ ,  $p= 0.001$ ) and N1 ( $B= 0.095$ ,  $CI= 0.012-0.178$ ,  $p=0.025$ ). Regarding sleep latency, early lunch eaters had lower latency (mean=2.18, SE=0.52) than late eaters (mean=3.14, SE=0.52) ( $p=0.023$ ). The same occurred for N1 (mean early=8.85, SE=0.89; mean late=11.33, SE=1.38;  $p=0.021$ ) (Table 3).

Dinner timing was associated with sleep latency ( $B= 0.130$ ,  $CI= 0.019-0.241$ ,  $p=0.022$ ) and AHI ( $B=1.284$ ,  $CI= 0.102-2.466$ ,  $p=0.033$ ). In this case, early dinner eaters showed lower sleep latency (mean= 2.08, SD= 0.42) than late eaters (mean= 3.30, SD=0.59) ( $p=0.047$ ). For AHI, early dinner eaters had lower AHI (mean= 21.41, SE= 1.26) than dinner skippers (mean=34.38, SE=5.08) ( $p=0.036$ ) and late eaters (mean=26.89, SE=2.20) ( $p=0.047$ ) (Table 3).

**Table 3.** Effects of meal timing and eating duration on PSG parameters

PSG parameters	B	Wald Chi-Square	95% CI	p-value
<b>Total sleep time (min)</b>				
Breakfast time	-2.613	1.178	-7.331 2.105	0.278
Lunch time	-0.172	0.003	-6.068 5.725	0.954
Dinner time	-2.398	2.132	-5.618 0.821	0.144
Eating duration	-0.298	0.057	-2.741 2.146	0.811
<b>Sleep efficiency (%)</b>				
Breakfast time	-0.362	1.147	-1.025 0.300	0.284
Lunch time	-0.242	0.333	-1.064 0.580	0.564
Dinner time	0.021	0.009	-0.415 0.457	0.925
Eating duration	0.162	0.873	-0.178 0.502	0.350
<b>Sleep latency (min)</b>				
Breakfast time	0.016	0.044	-0.133 0.165	0.834
Lunch time	0.293	11.552	0.124 0.463	<b>0.001</b>
Dinner time	0.130	5.232	0.019 0.241	<b>0.022</b>
Eating duration	0.017	0.239	-0.052 0.086	0.625
<b>R sleep latency (min)</b>				
Breakfast time	0.033	1.237	-0.025 0.091	0.266
Lunch time	0.014	0.152	-0.057 0.085	0.697
Dinner time	-0.013	0.540	-0.049 0.022	0.462
Eating duration	0.009	0.332	-0.021 0.039	0.565
<b>WASO (min)</b>				
Breakfast time	3.567	9.048	1.243 5.892	<b>0.003</b>
Lunch time	1.237	0.641	-1.790 4.263	0.423
Dinner time	0.379	0.251	-1.102 1.860	0.251
Eating duration	0.013	0.000	-1.282 1.307	0.985
<b>N1 (%TST)</b>				
Breakfast time	0.130	13.271	0.060 0.199	<b>&lt;0.001</b>
Lunch time	0.095	5.014	0.012 0.178	0.025
Dinner time	0.314	1.284	-0.229 0.856	0.257
Eating duration	-0.039	3.633	-0.078 0.001	0.057
<b>N2 (%TST)</b>				
Breakfast time	-0.017	1.648	-0.043 0.009	0.199
Lunch time	-0.388	0.263	-1.869 1.093	0.608
Dinner time	-0.458	0.968	-1.369 0.454	0.325
Eating duration	0.002	0.000	-0.618 0.622	0.996
<b>N3 (%TST)</b>				
Breakfast time	0.239	0.145	-0.990 1.468	0.703
Lunch time	-0.456	0.357	-1.951 1.039	0.550
Dinner time	0.147	0.121	-0.679 0.973	0.728
Eating duration	0.139	0.194	-0.479 0.756	0.659
<b>R sleep (%TST)</b>				
Breakfast time	-1.189	11.102	-1.889 -0.490	<b>0.001</b>
Lunch time	-0.151	0.109	-1.046 0.745	0.742
Dinner time	0.104	0.156	-0.414 0.623	0.693
Eating duration	0.166	0.864	-0.184 0.517	0.353

<b>AHI</b>					
Breakfast time	-0.007	0.039	-0.076	0.062	0.844
Lunch time	0.762	0.310	-1.919	0.344	0.577
Dinner time	1.284	4.530	0.102	2.466	<b>0.033</b>
Eating duration	0.507	0.798	-0.606	1.621	0.372

Note. Model adjust: **Total sleep time**: diastolic blood pressure, marital status, smoking habit, waist and neck circumferences; **Sleep efficiency**: physical activity, smoking habit, protein intake, and systolic blood pressure; **Sleep latency**: sex, body mass index, marital status, neck circumference, and AHI; **R sleep latency**: age, waist circumference, household income, education, systolic blood pressure, and fat intake; **WASO**: systolic blood pressure, work status, protein intake, and waist circumference; **N1**: sex, age, marital status, household income, work status, diastolic blood pressure, and protein intake; **N2**: AHI, sex, protein and carbohydrate intake; **N3**: age, sex, AHI, and smoking habits; **R sleep**: sex, napping, AHI, systolic blood pressure, alcohol consumption, and work status; **AHI**: age, education, alcohol consumption, and neck circumference. Abbreviations: TST, total sleep time; WASO, wakefulness after sleep onset; R sleep, rapid eye movement sleep stage; AHI, apnea-hypopnea index; CI, confidence interval. Bold values represent  $p < 0.05$

Table 4 presents the association between meal patterns (meal timing and eating duration) and subjective sleep and fatigue parameters. The timing of dinner intake was positively associated with poor sleep quality (Exp(B)= 1.140, CI= 1.025-1.267,  $p=0.015$ ). Lunch timing (Exp(B)= 1.267, CI= 1.060-1.515,  $p=0.009$ ) and eating duration (Exp(B)= 0.907, CI=0.839-0.980,  $p=0.014$ ) were positively and negatively associated, respectively, with daytime sleepiness; with respect to fatigue, only eating duration showed a positive association (Exp(B)= 1.088, CI= 1.001-1.182,  $p=0.047$ ). No significant associations were found for other parameters.

**Table 4.** Effects of meal timing and eating duration on subjective sleep and fatigue parameters

Subjective parameters	Exp(B)	Wald Chi-Square	95% CI	p-value
<b>Poor sleep quality</b>				
Breakfast time	0.908	1.991	0.794 1.038	0.158
Lunch time	0.983	0.046	0.842 1.148	0.830
Dinner time	1.140	5.860	1.025 1.267	<b>0.015</b>
Eating duration	1.049	2.043	0.983 1.119	0.153
<b>Daytime sleepiness</b>				
Breakfast time	1.134	2.810	0.979 1.314	0.094
Lunch time	1.267	6.772	1.060 1.515	<b>0.009</b>
Dinner time	0.968	0.420	0.879 1.067	0.517
Eating duration	0.907	6.079	0.839 0.980	<b>0.014</b>
<b>Fatigue</b>				
Breakfast time	0.969	0.161	0.832 1.129	0.688
Lunch time	0.985	0.026	0.817 1.187	0.872
Dinner time	1.017	0.114	0.923 1.121	0.735
Eating duration	1.088	3.938	1.001 1.182	<b>0.047</b>

Note. Model adjust: **Poor sleep quality** (obtained by Pittsburgh Sleep Quality Index): body mass index, waist and neck circumferences, physical activity; **Daytime sleepiness** (obtained by Epworth Sleepiness Scale): diastolic blood pressure, alcohol consumption, energy intake, and household income; **Fatigue** (obtained by Chalder Scale): body mass index, sex, physical activity, shiftwork, and neck circumference. Abbreviations: CI, confidence interval. Bold values represent  $p < 0.05$ .

## Discussion

Although some recent studies have shown associations between meal timing<sup>8,9</sup> and eating duration<sup>10</sup> with sleep duration and quality, few studies evaluated these associations through objective sleep measures and focused on sleep apnea patients. In the present study, the GLZMM analysis showed that habitual late meal intake was associated with worse sleep parameters, even after adjustments for confounders. We found that eating late was positively associated with poor sleep quality and daytime sleepiness, and late eaters had longer WASO, sleep time in N1, and sleep latency, and higher AHI than early eaters. These results suggest that the timing of meal intake itself could impact on sleep and apnea severity of these individuals.

Sleep apnea individuals already have sleep disruptions characteristic of OSA, which could result in worse sleep pattern (alteration in sleep duration, efficiency, latency, sleep stages, and WASO).<sup>26</sup> Previous studies conducted in volunteers without OSA suggested that sleep disruptions could be aggravated by the timing<sup>27</sup> and nutrient intake<sup>11</sup> of meals, mainly evening meals, which may result in worse sleep quality and daytime sleepiness, as shown in the current study (Tables 3 and 4). Furthermore, late dinner eaters showed higher AHI than early eaters (Table 3), even though no differences were found in BMI, WC, and NC between late and early eaters (Table 1), which would be expected as evening meals are associated with weight gain<sup>8,9</sup> and with OSA severity.<sup>4</sup> These results lead us to believe that not only obesity but also the habit of eating late – in particular the evening meal – could be associated with OSA severity. Studies in humans<sup>12</sup> and animals<sup>28</sup> found that a high-fat meal before bedtime increased the number of apneas, suggesting that both meal timing and nutrient intake could impact on AHI. Another potential explanatory mechanism would be the variation in leptin levels, which could be increased after meals, and could also induce apnea and affect AHI to enhance hypercapnic sensitivity.<sup>26</sup> However, this theme is controversial in the literature.<sup>29</sup>

A higher food intake preceding the sleeping period is associated with negative aspects in sleep patterns, such as impairment of the consolidation of sleep onset and an increase in the number of awakenings.<sup>11</sup> In the current study, individuals that eat close to bedtime had higher sleep latency (Table 3). Considering that sleep apnea volunteers who had late breakfast or lunch could also be the individuals who had dinner close to bedtime – as preceding meal timing and resulting satiety largely determine the size and time of the following meal<sup>30</sup> –, the higher values of WASO, sleep latency, and N1 of

late breakfast and lunch eaters (Table 3) may also be explained by the habit of eating late.

In the present study, late breakfast and lunch eaters showed longer sleep time in N1 in relation to early eaters. This outcome, together with reductions in N2, stage R, and slow-wave sleep are common in obese individuals with apnea,<sup>26</sup> and it represents a common sign of severely disrupted sleep<sup>31</sup> and poor sleep quality.<sup>32</sup> Although both early and late breakfast and lunch eaters were above the recommended time in this stage (2 to 5% of total sleep time (TST)) (early breakfast = 8.80, late breakfast = 10.78, early lunch = 8.85, late lunch = 11.33), our results lead us to believe that meal timing may contribute even more to the increase of the N1 stage in late eaters, aggravating sleep quality. Ghrelin levels could also affect the sleep time in N1, since this hormone – that is higher in sleep apnea individuals<sup>33</sup> – could be enhanced after meals and increase non-R sleep and slow-wave sleep.<sup>34,35</sup> This hormone may also have influenced the negative association between breakfast timing and stage R sleep found in our study (Table 3), since late breakfast eaters could also have been the individuals who had dinner late. Thus, the increase in ghrelin<sup>34,35</sup> and other hormones related to eating in the evening – such as cortisol and insulin<sup>36,37</sup> could decrease stage R sleep.<sup>38,39</sup> Nevertheless, it is unclear whether physiological changes in hormone level from intake of a meal are enough to affect sleep architecture.<sup>40</sup>

The time in stage R sleep may also be affected by nocturnal body temperature, which could be increased after meal intake<sup>39</sup> decreasing the stage R sleep.<sup>41</sup> As sleep onset is triggered by the reduction in body temperature,<sup>42</sup> thermogenic events, such as evening meals, may improve alertness at bedtime and delay sleep onset.<sup>39,43</sup> rather than to an altered energy intake.<sup>39</sup> In addition, Roky et al.<sup>39</sup> found that these changes in temperature rhythm may be accompanied by alterations in the circadian pattern of melatonin secretion,<sup>44</sup> which could also interfere in sleep onset. Thus, it is possible that late meal timing observed in this study may have caused an increase in body temperature and altered melatonin secretion resulting in worse results of late eaters regarding subjective sleep quality, as well as WASO, N1, and even sleep latency that showed a clinically minor, but significant, difference between the meal timing groups (Tables 3 and 4). Additional studies are necessary to evaluate the relationship between late meal intake, body temperature, and sleep pattern in sleep apnea individuals to validate this association and possible mechanisms involved.

Studies have shown that the absence or presence of food at night changes the type of nutrient that will be oxidized, which could interfere with sleep stages.<sup>45</sup> In this way, studies with animals<sup>46</sup> and humans<sup>40,47</sup> have described that not eating close to bedtime could help fat oxidation and, because of this, increase slow-wave sleep. In contrast, meals close to this time favor the oxidation of other nutrients like carbohydrate.<sup>40</sup> However, the mechanism behind this relationship is not well described.<sup>40</sup> This information may support the results found in our study whereby late eaters showed worse sleep patterns, such as higher sleep latency (Table 3).

Several studies have reported that reductions in sleep time and quality could contribute to an increase in obesity.<sup>7,48</sup> This relation may be partly explained by the reduced duration of overnight fasting once short sleep duration increases the wakefulness period and, consequently, eating duration that contributes to increased caloric intake.<sup>7</sup> Time-restricted eating (without changes in caloric intake and physical activity) may improve sleep quality and prevent weight gain, benefits that appear to be mediated by circadian rhythms.<sup>10</sup> Gill and Panda<sup>10</sup> found that overweight volunteers with an eating period of more than 14 hours decreased their body weight and improved sleep after a reduction in eating period to 10 to 11 hours per day for 16 weeks. In the present study, we found that apnea volunteers with an eating period greater than 12 hours showed higher energy and carbohydrate intake (Table 1), as showed in another study<sup>10</sup>; however, no relationship between eating duration and sleep parameters (Table 3) was found.

Usually, there is no reduction in sleep time in OSA individuals<sup>26</sup>; however, we expected that individuals with greater eating duration, as found among later eaters, would have a shorter sleep and worse sleep pattern than those with a lower eating duration (Table 3). One of the hypotheses for this result is that late night snack, which was included in the eating period as the last meal, may have contributed to increasing the eating period without impacting sleep, since it usually consists of a smaller food portion and, probably, lower calorie content, not interfering in metabolic factors that could impact on sleep in the way that dinner does.

In the present study, eating duration was negatively associated with daytime sleepiness. This result can explain, at least in part, the fact that individuals with higher eating duration presented higher intake of carbohydrates (Table 1). Some study results<sup>49,50</sup> have suggested that the amount of carbohydrates and the glycemic index may

have an important influence on sleep patterns, especially on inducing sleepiness and decreasing sleep latency. However, more studies are necessary to confirm the causality between carbohydrate intake and sleepiness.

This study has some limitations. As subjects with sleep apnea volunteered for this study there is a potential for selection bias in that the dietary intakes of these subjects may not be completely representative. Another point is that the nutrient results depend on the respondents' memory and could be affected by measurement error in dietary intake, a common limitation of epidemiological studies. However, the characteristics of the participants are typical of these populations and the food questionnaire used was previously validated. As our objective was to evaluate habitual dietary intake, we assessed food intake of participants by food frequency questionnaire, which did not allow us to obtain the distribution of energy for each meal and its dietary composition for adjustment of the statistical analysis. However, we have considered macronutrient intake throughout the day for confounders. While this study design can detect associations, a limitation of the study is its cross-sectional design, which does not allow determination of cause and effect between the meal timing and eating duration patterns and sleep parameters. In a PSG exam, the first night in the lab could affect the duration of some sleep stages of the patients; nevertheless, it is a common limitation in studies that use PSG and some of them reported no significant impact on the results. In addition, we also used subjective parameters to compare to the habitual sleep pattern of these individuals, such as bedtime and sleep duration by PSQI.

Taken together, our findings showed that sleep apnea individuals with late meals and higher eating duration presented worse sleep pattern and apnea severity in addition to higher risk of fatigue and poor sleep quality than earlier eaters and individuals with lower eating duration. Therefore, the present study supports the idea that late eaters and individuals with higher eating duration have physiopathological alterations that contribute to different disturbances, including sleep. Further studies in this area are required to provide causality in the relationship between meal timing and eating duration with sleep, especially regarding sleep architecture, and possible mechanisms involved. However, these results may imply that methods to improve dietary patterns and metabolic health should be encouraged for obese OSA patients to reduce AHI and improve sleep architecture.



## References

- 1- Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-43.
- 2- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- 3- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Adult obstructive sleep apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine: clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5(3): 263–276.
- 4- Fernandes JFR, Araújo LS, Kaiser SE, Sanjuliani AF, Klein MRST. The effects of moderate energy restriction on apnoea severity and CVD risk factors in obese patients with obstructive sleep apnoea. *Br J Nutr*. 2015; 114(12): 2022–2031.
- 5- Gilardini L, Lombardi C, Redaelli G, et al. Glucose tolerance and weight loss in obese women with obstructive sleep apnea. *PLOS ONE*. 2013; 8(4): e61382.
- 6- Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep*. 2004; 27(4): 661–666.
- 7- Reid KJ, Baron KG, Zee PC. Meal timing influences daily caloric intake in healthy adults. *Nutr Res*. 2014; 34(11): 930–935.
- 8- Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee Y-C, Ordovás JM, Scheer FAJL. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes*. 2013; 37(4): 604–611.
- 9- Bandín C, Scheer FAJL, Luque AJ, et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *Int J Obes*. 2015; 39(5): 828–833.
- 10- Gill S, Panda S. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. *Cell Metab*. 2015; 22(5): 789–798.
- 11- Crispim CA, Zimberg IZ, dos Reis BG, Diniz RM, Tufik S, de Mello MT. Relationship between food intake and sleep pattern in healthy individuals. *J Clin Sleep Med*. 2011; 7(6): 659–664.
- 12- Trakada G, Steiropoulos P, Zarogoulidis P, Nena E, Papanas N, Maltezos E, Bouros D. A fatty meal aggravates apnea and increases sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014; 18(1): 53–58.

- 13- Cao Y, Wittert G, Taylor AW, Adams R, Shi Z. Associations between macronutrient intake and obstructive sleep apnoea as well as self-reported sleep symptoms: results from a cohort of community dwelling Australian men. *Nutrients*. 2016; 8(4): 207.
- 14- World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO Technical Report Series n° 894. Geneva, Switzerland: WHO; 2000.
- 15- World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21:1983-1992.
- 16- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989; 28(2): 193–213.
- 17- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14 (6): 540–545.
- 18- Chalder T, Berflowitz G, Pawlikowaska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallage EP. Development of fatigue scale. *J Psychosom Res*. 1993; 37(2): 147–153.
- 19- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Jr., Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2007.
- 20- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 3rd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- 21- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010; 11(5): 441–446.
- 22- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999; 131(7): 485–491.
- 23- Selem SSC, Carvalho AM, Verly-Junior E, Carlos JV, Teixeira JA, Marchioni DML, Fisberg RM. Validade e reprodutibilidade de um questionário de

- frequência alimentar para adultos de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2014; 17(4): 852–859.
- 24- Willett WC, Howe GR, Kushi LW. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65(4): 1220S–1228S.
- 25- Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): Study of validity and reliability in Brazil. *Brazilian J Phys Activity Health*. 2001; 6: 5–18.
- 26- Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med*. 1994; 154(15): 1705–1711.
- 27- Dollander M. Etiology of adult insomnia. *Encephale*. 2002; 28: 493–502.
- 28- Ramadan W, Dewasmes G, Petitjean M, Wiernsperger N, Delanaud S, Geloën A, Libert JP. Sleep apnea is induced by a high-fat diet and reversed and prevented by metformin in non-obese rats. *Obes*. 2007; 15: 1409–1418.
- 29- Imayama I, Prasad B. Role of leptin in obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(11): 1607–1621.
- 30- Garaulet M, Gómez-Abellán P. Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiol Behav*. 2014; 134: 44–50.
- 31- Carskadon MA, Dement WC. Monitoring and staging human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2011: 16–26.
- 32- Redline S, Sotres-Alvarez D, Loredó J, et al. Sleep-disordered breathing in Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds. The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189(3): 335–344.
- 33- Chihara Y, Akamizu T, Azuma M, et al. Among metabolic factors, significance of fasting and postprandial increases in acyl and desacyl ghrelin and the acyl/desacyl ratio in obstructive sleep apnea before and after treatment. *J Clin Sleep Med*. 2015; 11(8): 895–905.
- 34- Weikel JC, Wichniak A, Ising M, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284(2): E407–415.
- 35- Kluge M, Schussler P, Bleninger P, et al. Ghrelin alone or co-administered with GHRH or CRH increases non-REM sleep and decreases REM sleep in young males. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33(4): 497–506.

- 36- Hansen K, Sickelmann F, Pietrowsky R, Fehm HL, Born J. Systemic immune changes following meal intake in humans. *Am J Physiol.* 1997; 273(2Pt2): R548–553.
- 37- Iraki L, Bogdan A, Hakkou F, Amrani N, Abkari A, Touitou, Y. Ramadan diet restriction modify the circadian time structure in humans. Study on plasma gastrin, insulin, glucose and calcium and on gastric pH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(4): 1261–1273.
- 38- Buguet A, Cespuoglio R, Radomski MW. Sleep and stress in man: an approach through exercise and exposure to extreme environments. *Can J Physiol Pharmacol.* 1998; 76(5): 553–561.
- 39- Roky R, Chapotot F, Hakkou F, Benchekroun MT, Buguet A. Sleep during Ramadan intermittent fasting. *J Sleep Res.* 2001; 10(4): 319–327.
- 40- Yajima K, Seya T, Iwayama K, et al. Effects of nutrient composition of dinner on sleep architecture and energy metabolism during sleep. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2014; 60(2), 114–121.
- 41- Krueger MJ, Takahashi S. Thermoregulation and sleep. Closely linked but separable. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; 813: 281–286.
- 42- Murphy PJ, Campbell SS. Night-time drop in body temperature: a physiological trigger for sleep onset? *Sleep.* 1997; 20(7): 505–511.
- 43- Smith A, Maben A, Brockman P. Effects of evening meals and caffeine on cognitive performance, mood and cardiovascular functioning. *Appetite.* 1994; 22(1): 57–65.
- 44- Qasrawi SO, Pandi-Perumal SR, BaHamam AS. The effect of intermittent fasting during Ramadan on sleep, sleepiness, cognitive function, and circadian rhythm. *Sleep Breath.* 2017. Doi: 10.1007/s11325-017-1473-x
- 45- Katayose Y, Tasaki M, Ogata H, Nakata Y, Tokuyama K, Satoh M. Metabolic rate and fuel utilization during sleep assessed whole –body indirect calorimetry. *Metabolism.* 2009; 58(7): 920–926.
- 46- Dewasmes G, Cohen-Adad F, Koubi H, Le Maho Y. Sleep changes in long-term fasting geese in relation to lipid and protein metabolism. *Am J Physiol.* 1984; 247 (4 Pt 2): 663–671.
- 47- MacFadyen UM, Oswald I, Lewis SA. Starvation and human slow-wave sleep. *J Appl Physiol.* 1973; 35(3): 391–394.

- 48- Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep*. 2004; 27(4): 661–666.
- 49- Driver HS, Shulman I, Baker FC, Buffenstein R. Energy content of the evening meal alters nocturnal body temperature but not sleep. *Physiol Behav*. 1999; 68:17-23.
- 50- American Academy of Sleep Medicine. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999; 22:667-89.

## 5. Considerações finais

Estudos já foram realizados a fim de avaliar a relação entre uma dieta inflamatória e diversas doenças. Além disso, a relação dos hábitos alimentares, como horários das refeições e o consumo de alguns nutrientes, com o sono e a severidade da apneia também já foi descrita na literatura, mas ainda com resultados inconsistentes. No entanto, pouco se sabe a respeito do papel da inflamação causada por alimentos nos parâmetros do sono e, principalmente, na severidade da apneia do sono. Essa tese teve como objetivo analisar a associação entre uma dieta com diferentes padrões inflamatórios e variáveis do sono, bem como a severidade da apneia. Em adição, objetivou-se analisar a relação entre horários das refeições e parâmetros do sono.

Os resultados sugerem que dietas com padrão pró-inflamatório podem influenciar em sintomas de SAOS, como a sonolência diurna. Entretanto, a ferramenta utilizada para avaliar o padrão inflamatório da dieta não foi sensível o suficiente, nessa população, para refletir o impacto desse tipo de dieta na maioria dos parâmetros do sono avaliados. Sobre os resultados dos horários das refeições, encontrou-se que indivíduos com padrões tardios de consumo, principalmente noturnos, e maior período alimentar possuem piora na qualidade do sono, na severidade da apneia e maior risco de fadiga.

Nessa perspectiva, o monitoramento do consumo alimentar e a educação nutricional dos pacientes apneicos é essencial para garantir um melhor padrão do sono e menor risco de aumento da severidade da SAOS e desenvolvimento de doenças correlatas. Estudos futuros nessa área podem prover a relação de causalidade na relação entre as variáveis alimentares e sono/apneia, além dos possíveis mecanismos envolvidos.

## REFERÊNCIAS

- AFAGHI, A.; O'CONNOR, H.; CHOW, C.M. High-glycemic-index carbohydrate meals shorten sleep onset. **American Journal of Clinical Nutrition**. v. 85, p. 426–430, 2007. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.426>
- AHLUWALIA, N. et al. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. **Diabetes Metabolism**. v. 39, p. 99–110, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.08.007>
- AHMADI-ABHARI, S. et al. Seventeen year risk of all-cause and cause-specific mortality associated with C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count in men and women: the EPIC-Norfolk study. **European Journal of Epidemiology**. v. 28, p. 541–550, 2013. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9819-6>
- ALGHANIM, N.; COMONDORÉ, V.R.; FLEETHAM, J.; MARRA, C.A.; AYAS, N.T. The economic impact of obstructive sleep apnea. **Lung**. v.186, p.7–12, 2008. <https://doi.org/10.1007/s00408-007-9055-5>
- ALVES, E.D. et al. Does physical exercise reduce excessive daytime sleepiness by improving inflammatory profiles in obstructive sleep apnea patients? **Sleep Breath**. v. 17, p. 505-510, 2013. <https://doi.org/10.1007/s11325-012-0729-8>
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. **Sleep**. v.22, p.667-89, 1999. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.5.667>
- ANDERSEN, M.L.; ALVARENGA, T.F.; MAZARO-COSTA, R.; HACHUL, H.C.; TUFIK, S. The association of testosterone, sleep, and sexual function in men and women. **Brain Research**. v. 1416, p.80-104, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.07.060>
- ANTWI, S.O. et al. Pancreatic Cancer Risk is Modulated by Inflammatory Potential of Diet and ABO Genotype: A Consortia-based Evaluation and Replication Study. **Carcinogenesis**. v. 39, n. 8, p. 1056–1067, 2018. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy072>
- APPLETON, S.L. et al. Undiagnosed obstructive sleep apnea is independently associated with reductions in quality of life in middle-aged but not elderly men of a population cohort. **Sleep Breath**. v.19, n.4, p.1309-1316, 2015. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1171-5>
- ARCHONTOGEOGRIS, K. Cystatin C Levels in Middle-Aged Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. **Pulmonary Medicine**. v. 2016, p. 1-8, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8081723>
- ARONSOHN, R.S.; WHITMORE, H.; VAN CAUTER, E.; TASALI, E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v.181, p.507–513, 2010. <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1423OC>
- AYAS, N.T.; TAYLOR, C.M.; LAHER, I. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. **Current Opinion in Cardiology**. v. 31, n. 6, p. 599-605, 2016. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000329>

AYALON, L.; ANCOLI-ISRAEL, S.; AKA, A.A.; MCKENNA, B.S.; DRUMMOND, S.P. Relationship between obstructive sleep apnea severity and brain activation during a sustained attention task. **Sleep**. v. 32, n. 3, p. 373-381, 2009. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.3.373>

BADRAN, M.; AYAS, N.; LAHER, I. Insights into obstructive sleep apnea research **Sleep Medicine**. v. 15, p.485–495, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.01.009>

BAGUET, J.P. et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. **Nature Reviews Cardiology**. v. 9, p.679–688, 2012. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.141>

BANDÍN, C. et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. **International Journal of Obesity**. v. 39, n.5, p. 828–833, 2015. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.182>

BAZZANO, L.A.; KHAN, Z.; REYNOLDS, K.; HE, J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. **Hypertension**. v. 50, n. 2, p. 417-423, 2007. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085175>

BERTRAN, N. et al. Diet and lifestyle are associated with serum C-reactive protein concentrations in a population-based study. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**. v. 145, p.41–46, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.lab.2004.11.002>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016**. Brasília: Ministério da Saúde. 2017. 160 p.

BRIGHAM, E.P. et al. Association between systemic inflammation and obstructive sleep apnea in men with or at risk for HIV infection. **Antiviral Therapy**. v. 19, n.8, p. 725–733, 2014. <https://doi.org/10.3851/IMP2745>

BROWN, T.T. et al. Anthropometry in the prediction of sleep disordered breathing in HIV-positive and HIV-negative men. **Antiviral Therapy**. v. 15, n. 4, p. 651–659, 2010. <https://doi.org/10.3851/IMP1572>

BURCKHARDT, I.C. et al. Green tea catechin polyphenols attenuate behavioral and oxidative responses to intermittent hypoxia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v.177, n. 10, p.1135-1141, 2008. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-1100C>

CAO, Y.; WITTERT, G.; TAYLOR, A.W.; ADAMS, R.; SHI, Z. Associations between macronutrient intake and obstructive sleep apnoea as well as self-reported sleep symptoms: results from a cohort of community dwelling Australian men. **Nutrients**. v. 8, n. 4, p.207, 2016. <https://doi.org/10.3390/nu8040207>



CAPLES, S.M.; SOMERS, V.K. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation. **Progress in Cardiovasc Disease**. v. 51, n. 5, p. 411-415, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2008.06.004>

CHIRINOS, J.A. et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. **The New England Journal of Medicine**. v. 370, n. 24, p. 2265–2275, 2014. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306187>

CHOU, Y.T. et al. Obstructive sleep apnea: a stand-alone risk factor for chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplant**. v. 26, n. 7, p. 2244–2250, 2011. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq821>

CONWELL, W.; LEE-CHIONG, T. Sleep apnea. chronic sleep restriction and inflammation. Perioperative implications. **Sleep Medicine Clinics**. v. 8, p. 11-21, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2012.11.003>

DEAK, M.C.; KIRSCH, D.B. Sleep-disordered breathing in neurologic conditions. **Clinics in Chest Medicine**. v. 35, p.547– 556, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.06.009>

DRAGER, L.F.; QUEIROZ, E.L.; LOPES, H.F.; GENTA, P.R.; KRIEGER, E.M.; LORENZI-FILHO, G. Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. **Journal of Cardiometabolic Syndrome**. v. 4, n. 2, p. 89-95, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1559-4572.2008.00046.x>

DRAGER, L.F. et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. **Atherosclerosis**. v. 208, n. 2, p. 490-495, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.016>

DRAGER, L.F.; JUN, J.; POLOTSKY, V.Y. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**. v.17, p.161-165, 2010. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283373624>

DUMAINE, J.E.; ASHLEY, N.T. Acute sleep fragmentation induces tissue-specific changes in cytokine gene expression and increases serum corticosterone concentration. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**. v. 308, p. R1062–1069, 2015. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00049.2015>

ELTZSCHIG, H.K.; CARMELIET, P. Hypoxia and inflammation. **The New England Journal of Medicine**. v. 364, p. 656–665, 2011. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0910283>

ERLINGER, T.P. et al. Relationship between systemic markers of inflammation and serum  $\beta$ -carotene levels. **Archives of Internal Medicine**. v.161, p.1903–1908, 2001. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.15.1903>

ESMAILZADEH A, et al. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 84, p.1489–1497, 2006. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.6.1489>

ESMAILZADEH, A. et al. Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. **Journal of Nutrition**. v. 137, p. 992–998, 2007. <https://doi.org/10.1093/jn/137.4.992>

FANG, Y.; ZHANG, Q.; TAN, J.; LI, L.; AN, X.; LEI, P. Intermittent hypoxia-induced rat pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis and protective effects of antioxidant intervention. **Nutrition & Diabetes**. v. 4, p.1 – 5, 2014. <https://doi.org/10.1038/nutd.2014.28>

FERRUCCI, L.; et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers (see comment). **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 91, p.439–446, 2006. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1303>

FORSHEE, R.A.; ANDERSON, P.A.; STOREY, M.L. The role of beverage consumption. physical activity. sedentary behavior. and demographics on body mass index of adolescents. **International Journal of Food Science and Nutrition**. v. 55, n.6, p.463-478, 2004. <https://doi.org/10.1080/09637480400015729>

FREDHEIM, J.M. et al. Type 2 diabetes and pre-diabetes are associated with obstructive sleep apnea in extremely obese subjects: a cross-sectional study. **Cardiovascular Diabetology**. v.10, p.1-9, 2011. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-84>

GARAULET, M.; GÓMEZ-ABELLÁN, P.; ALBURQUERQUE-BÉJAR, J.J.; LEE, Y.C.; ORDOVÁS, J.M.; SCHEER, F.A.J.L. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. **International Journal of Obesity**. v. 37, n. 4, p. 604–611, 2013. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.229>

GARCIA, L.B.S. et al. Avaliação clínica e polissonográfica de pacientes com distúrbio respiratório obstrutivo do sono. **Acta ORL**. v.28, n.2, p.52-55, 2010.

GILL, S.; PANDA, S. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. **Cell Metabolism**. v. 22, n. 5, p. 789–798, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.005>

GOTTLIEB, D.J. et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. **The New England Journal of Medicine**. v. 370, n. 24, p. 2276–2285, 2014. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306766>

GUILLEMINAULT, C.; KIRISOGLU, C.; OHAYON, M.M. C-reactive protein and sleepdisordered breathing. **Sleep**. v. 27, p. 1507–1511, 2004. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.8.1507>

GUS, M. et al. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire but not daytime sleepiness is associated with resistant hypertension: a case-control study. **American Journal of Hypertension**. v. 21, n. 7, p. 832-835, 2008. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.184>

HARMON, B.E. et al. The Dietary Inflammatory Index Is Associated with Colorectal Cancer Risk in the Multiethnic Cohort. **Jornal of Nutrition**. v.147, n.3, p.430-438, 2017. <https://doi.org/10.3945/jn.116.242529>

HEFFNER, J.E.; ROZENFELD, Y.; KAI, M.; STEPHENS, E.A.; BROWN, L.K. Prevalence of diagnosed sleep apnea among patients with type 2 diabetes in primary care. **Chest**. v. 141, p. 1414–1421, 2012. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1945>

INANCLI, H.M.; ENOZ, M. Obstructive sleep apnea syndrome and upper airway inflammation. **Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery**. v. 4, p. 54-57, 2010. <https://doi.org/10.2174/187221310789895568>

IOACHIMESCU, A.G.; BRENNAN, D.M.; HOAR, B.M.; HAZEN, S.L.; HOOGWERF, B.J. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. **Arthritis & Rheumatology**. v. 58, p. 623–630, 2008. <https://doi.org/10.1002/art.23121>

JALILOLGHADR, S.; AFAGHI, A.; O'CONNOR, H.; CHOW, C.M. Effect of low and high glycaemic index drink on sleep pattern in children. *Journal of the Pakistan Medical Association*. v. 61, p. 533–536, 2011.

KANIMOZHI, S.; BALAJI, C.; SARAVANAN, A.; RAVI, K. Effect of Short Term CpapTherapy in Obstructive Sleep Apnea Patients with Metabolic Syndrome. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. v. 9, n. 4, p. CC07-10, 2015.

KAPSIMALIS, F. et al. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. **Lung**. v. 186, n. 4, p. 209-217, 2008. <https://doi.org/10.1007/s00408-008-9082-x>

KEIBEL, A.; SINGH, V.; SHARMA, M.C. Inflammation. microenvironment and the immune system in cancer progression. **Current Pharmaceutical Design**. v. 15, p. 1949–1955, 2009. <https://doi.org/10.2174/138161209788453167>

KITABCHI AE, et al. Effects of high-protein versus high-carbohydrate diets on markers of  $\beta$ -cell function, oxidative stress, lipid peroxidation, proinflammatory cytokines, and adipokines in obese, premenopausal women without diabetes: a randomized controlled trial. **Diabetes Care**. v.36, p.1919–1925, 2013.

KOHSAKA, A. et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. **Cell Metabolism**. v. 6, p. 414–421, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.09.006>

KRITIKOU, I. et al. Sleep apnoea. sleepiness. inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. **European Respiratory Journal**. v. 43, n. 1, p. 145–155, 2014. <https://doi.org/10.1183/09031936.00126712>

LARCHER, S.; BENHAMOU, P.Y.; PEPIN, J.L.; BOREL, A.L. Sleep habits and diabetes. **Diabetes Metabolism**. v. 41, n. 4, p. 263-271, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2014.12.004>

LAVIE, L.; VISHNEVSKY, A.; LAVIE P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. **Sleep**. v. 27, p. 123–128, 2004.

LECOMTE, P.; CRINIÈRE, L.; FAGOT-CAMPAGNA, A.; DRUET, C.; FUHRMAN, C. Under diagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome in patients with type 2 diabetes in France: ENTRED 2007. **Diabetes Metabolism**. v. 39, p. 139–147, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.10.004>

LEVY, R.B.; CLARO, R.M.; MONDINI, L.; SICHIERI, R.; MONTEIRO, C.A. Distribuição regional e socioeconômica da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil em 2008-2009. **Revista de Saúde Pública**. v.46, n.1, p. 6-15, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102011005000088>

- LIBBY, P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. **Nutrition Reviews**. v.65, p.S140–S146, 2007. <https://doi.org/10.1301/nr.2007.dec.S140-S146>
- MA, Y. et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. **American Journal of Clinical Nutrition**. v.83, p.760–766, 2006. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.4.760>
- MAHBOUB, B.; AFZAL, S.; ALHARIRI, H.; ALZAABI, A.; VATS, M.; SOANS, A. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in Dubai. UAE. **International Journal of General Medicine**. v. 6, p.109-114, 2013.
- MARKWALD, R.R. et al. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure. food intake. and weight gain. **Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America**. v. 110, p. 5695–5700, 2013. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216951110>
- MARTÍNEZ, C.E.; CASITAS, M.R.; GARCÍA-RÍO, F. Síndrome de apneas hipopneas del sueño y diabetes tipo 2. ¿Una relación de ida y vuelta? **Archivos de Bronconeumología**. v. 51, p.:128-139, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.06.017>
- MENG, F.; MA, J.; WANG, W.; LIN, B. Obstructive sleep apnea syndrome is a risk factor of hypertension. **Minerva Medica**. v. 107, n. 5, p. 294-299, 2016.
- NICKERSON, J.; LEE, E.; NEDELMAN, M.; AURORA, R.N.; KRIEGER, A.; HOROWITZ, C.R. Feasibility of portable sleep monitors to detect obstructive sleep apnea (OSA) in a vulnerable urban population. **Journal of the American Board of Family Medicine**. v. 25, n. 2, p.257-264, 2015. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2015.02.140273>
- PAIVA, T.; ATTARIAN, H. Obstructive sleep apnea and other sleep-related syndromes. **Handbook of Clinical Neurology**. v. 119, p. 251–271, 2014. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00018-7>
- PATEL, S.R. et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation. **Sleep**. v. 32, n. 2, p. 200–204, 2009. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.2.200>
- PEPPARD, P.E.; YOUNG, T.; BARNET, J.H.; PALTA, M.; HAGEN, E.W.; HLA, K.M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. **American Journal of Epidemiology**. v. 177, p. 1006–1014, 2013. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- PEUHKURI, K.; SIHVOLA, N.; KORPELA, R. Diet promotes sleep duration and quality. **Nutrition Research**. v. 32, p. 309–319, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.03.009>
- PILLAR, G.; SHEHADEH, N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? **Diabetes Care**. v. 31, Suppl. 2, p. S303–309, 2008. <https://doi.org/10.2337/dc08-s272>
- PUNJABI, N.M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. **Proceedings of the American Thoracic Society**. v. 5, p.136–143, 2008. <https://doi.org/10.1513/pats.200709-155MG>

REDLINE, S. Screening for Obstructive Sleep Apnea. Implications for the Sleep Health of the Population. **JAMA**. v. 317, n. 4, p. 368-370, 2017. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.18630>

REUTRAKUL, S.; VAN CAUTER, E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 1311, p.151-173, 2014. <https://doi.org/10.1111/nyas.12355>

RIEDL, M.; MÜLLER, A.; KRAEMER, J.F.; PENZEL, T.; KURTHS, J.; WESSEL, N. Cardio-respiratory coordination increases during sleep apnea. **PLoS One**. v. 9, n. 4, p. e93866, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093866>

RIHA, R.L.; GISLASSON, T.; DIEFENBACH, K. The phenotype and genotype of adult obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. **European Respiratory Journal**. v. 33, n. 3, p. 646-655, 2009. <https://doi.org/10.1183/09031936.00151008>

RYAN, S.; NOLAN, G.M.; HANNIGAN, E.; CUNNINGHAM, S.; TAYLOR, C.; MCNICHOLAS, W.T. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. **Thorax**. v. 62, p. 509–514, 2007. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.066720>

SAITO, H. et al. Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. **Chest**. v. 122, p.1686–1694, 2002. <https://doi.org/10.1378/chest.122.5.1686>

SAKAGUCHI, Y. et al. High Prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic kidney disease patients in Japan: a cross-sectional study. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**. v. 6, n. 5, p. 995–1000, 2011. <https://doi.org/10.2215/CJN.08670910>

SALES, L.V. et al. Cognition and biomarkers of oxidative stress in obstructive sleep apnea. **Clinics**. v. 68, n. 4, p. 449-455, 2013. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(04\)03](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(04)03)

SÁNCHEZ-ARMENGOL, A. et al. Gamma glutamyl transferase and oxidative stress in obstructive sleep apnea: a study in 1744 patients. **Sleep Breath**. v. 19, n. 3, p. 883-890, 2015. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-1115-5>

SARDO, L. et al. Intrarenal hemodynamic and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep Breath**. v. 19, n.4, p. 1205-1212, 2015. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1140-z>

SCHEER, F.A.; HILTON, M.F.; MANTZOROS, C.S.; SHEA, S.A. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 106, n. 11, p. 4453–4458, 2009. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808180106>

SCHWARTZ, A.R.; PATIL, S.P.; SQUIER, S.; SCHNEIDER, H.; KIRKNESS, J.P.; SMITH, P.L. Obesity and upper airway control during sleep. **Journal of Applied Physiology**. v. 108, n. 2, p. 430–435, 2010. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00919.2009>

SHAMSUZZAMAN, A.S. et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. **Circulation**. v. 105, p. 2462–2464, 2002. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000018948.95175.03>

SHARMA, S.K. et al. Obesity and not obstructive sleep apnea is responsible for increased serum hs-CRP in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. **Sleep Medicine**. v. 9, p. 149–156, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.02.004>

SHARMA, I et al. Inflammatory diet and risk for colorectal cancer: A population-based case-control study in Newfoundland, Canada. **Nutrition**. v.42, p.69-74, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.05.010>

SHECHTER, A. Obstructive sleep apnea and energy balance regulation: A systematic review. **Sleep Medicine Reviews**. v. 34, p. 59-69, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.001>

SHIINA, K. et al. Concurrent presence of metabolic syndrome in obstructive sleep apnea syndrome exacerbates the cardiovascular risk: a sleep clinic cohort study. **Hypertension Research**. v. 29, p. 433–441, 2006. <https://doi.org/10.1291/hyres.29.433>

SHIVAPPA, N. et al. A population based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). **Public Health Nutrition**. v. 17, p.1825–1833, 2014a. <https://doi.org/10.1017/S1368980013002565>

SHIVAPPA, N.; STECK, S.E.; HURLEY, T.G.; HUSSEY, J.R.; HÉBERT, J.R. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public Health Nutrition**. v.17, n.8, p. 1689–1696, 2014b. <https://doi.org/10.1017/S1368980013002115>

SHIVAPPA, N. et al. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. **British Journal of Nutrition**. v. 113, p. 665–671, 2015. <https://doi.org/10.1017/S000711451400395X>

SHIVAPPA, N. et al. Inflammatory potential of diet and risk for hepatocellular cancer in a case–control study from Italy. **British Journal of Nutrition**. v.115, p.324–331, 2016a. <https://doi.org/10.1017/S0007114515004419>

SHIVAPPA, N. et al. Dietary inflammatory index and endometrial cancer risk in an Italian case–control study. **British Journal of Nutrition**. v.115, p.138–146, 2016b. <https://doi.org/10.1017/S0007114515004171>

SINGH, T.D.; PATIAL, K.; VIJAYAN, V.K.; RAVI, K. Oxidative stress and obstructive sleep apnoea syndrome. **Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences**. v. 51, p. 217-224, 2009.

SMITH, S.M.; FRIEDLE, S.A.; WATTERS, J.J. Chronic intermittent hypoxia exerts CNS regionspecific effects on rat microglial inflammatory and TLR4 gene expression. **PLoS One**. v. 8, p.e81584, 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081584>

ST-ONGE, M.P.; ROBERTS, A.; SHECHTER, A.; CHOUDHURY, A.R. Fiber and saturated fat are associated with sleep arousals and slow wave sleep. **Journal of Clinical Sleep Medicine**. v. 12, p. 19–24, 2016. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5384>

STIEFEL, P.; SANCHEZ-ARMENGOL, M.A.; VILLAR, J.; VALLEJO-VAZ, A.; MORENO-LUNA, R.; CAPOTE, F. Obstructive sleep apnea syndrome. vascular



pathology. endothelial function and endothelial cells and circulating microparticles. **Archives of Medical Research**. v. 44, n. 6, p. 409–414, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.08.005>

STRADLING, J.R. et al. Markers of inflammation: data from the MOSAIC randomised trial of CPAP for minimally symptomatic OSA. **Thorax**. v. 70, n. 2, p.181-182, 2015. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205958>

TANAKA, E. et al. Associations of protein, fat, and carbohydrate intakes with insomnia symptoms among middle-aged Japanese workers. **Journal of Epidemiology**. v. 23, p. 132–138, 2013. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20120101>

TARANTINO, G.; CITRO, V.; FINELLI, C. What Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Has Got to Do with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and viceversa? **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**. v. 23, n. 3, p.291-299, 2014.

TRAKADA, G. et al. A fatty meal aggravates apnea and increases sleep in patients with obstructive sleep apnea. **Sleep Breath**. v. 18, p. 53–58, 2014. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0847-y>

TUFIK, S.; SANTOS-SILVA, R.; TADDEI, J.A.; BITTENCOURT, L.R.A. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. **Sleep Medicine**. v. 11, n. 5, p. 441–446, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>

VAHID, F. Validation of a Dietary Inflammatory Index (DII) and Association with Risk of Gastric Cancer: a Case-Control Study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**. v.19, n.6, p.1471-1477, 2018.

VAN LEEUWEN, W.M.A. et al. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. **PLoS One**. v. 4, p. 1–7, 2009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004589>

VERONESE, N. et al. Pro-inflammatory dietary pattern is associated with fractures in women: an eight-year longitudinal cohort study. **Osteoporosis International**. n.1, p.143-151, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4251-5>

VGONTZAS, A.N.; PAPANICOLAOU, D.A.; BIXLER, E.O.; KALES, A.; TYSON, K.; CHROUSOS, G.P. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 82, p.1313–1316, 1997. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.5.3950>

VGONTZAS, A.N. et al. Sleep apnea and day time sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 85, p. 1151–1158, 2000. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6484>

VGONTZAS, A.N.; BIXLER, E.O.; CHROUSOS, G.P. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. **Sleep Medicine Reviews**. v. 9, n. 3, p. 211-224, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.01.006>

VIEGAS, C.A.A. Epidemiologia dos distúrbios respiratórios do sono. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 36, supl.2, p. 1-3, 2010. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010001400002>

- VIJAYAN, V.K. Morbidities associated with obstructive sleep apnea. **Expert Review of Respiratory Medicine**. v.6, p. 557–566, 2012. <https://doi.org/10.1586/ers.12.44>
- WANNAMETHEE, S.G. et al. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. **American Journal of Clinical Nutrition**. v. 83, p. 567–574, 2006. <https://doi.org/10.1093/ajcn.83.3.567>
- WITTERT, G. The relationship between sleep disorders and testosterone in men. **Asian Journal of Andrology**. v. 16, p. 262-265, 2014. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122586>
- WIRTH, M.D. et al. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers. **Journal of Occupational Environmental Medicine**. v. 56, p. 986–989, 2014. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000213>
- WIRTH, M.D.; SHIVAPPA, N.; STECK, S.E.; HURLEY, T.G.; HÉBERT, J.R. The dietary inflammatory index is associated with colorectal cancer in the National Institutes of Health–American Association of Retired Persons Diet and Health Study. **British Journal of Nutrition**. v. 113, p. 1819–1827, 2015. <https://doi.org/10.1017/S000711451500104X>
- WOOD, L.G. et al. Dietary inflammatory index is related to asthma risk. lung function and systemic inflammation in asthma. **Clinical & Experimental Allergy**. v. 45, p. 177–183, 2015. <https://doi.org/10.1111/cea.12323>
- YAMAGUCHI M. et al. Relationship of dietary factors and habits with sleep-wake regularity. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**. v. 22, p. 457–465, 2013.
- YAMAUCHI, M.; KIMURA, H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea: putative pathways to the cardiovascular complications. **Antioxidants & Redox Signaling**. v. 10, n. 4, p. 755–768, 2008. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1946>
- YAYAN, J.; RASCHE, K.; VLACHOU, A. Obstructive Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 1022, p.11-18, 2017. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2017\\_35](https://doi.org/10.1007/5584_2017_35)
- YOKOE, T. et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. **Circulation**. v. 107, p.1129–1134, 2003. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000052627.99976.18>
- YOUNG, T.; PEPPARD, P.E.; GOTTLIEB, D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 165, p. 1217–1239, 2002. <https://doi.org/10.1164/rccm.2109080>
- ZHU, Y. et al. Selective loss of catecholaminergic wake active neurons in a murine sleep apnea model. **Journal of Neuroscience**. v. 27, n. 37, p.10060-10071, 2007. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0857-07.2007>
- ZIELINSKI, M.R.; DAVIS, J.M.; FADEL, J.R.; YOUNGSTEDT, S.D. Influence of chronic moderate sleep restriction and exercise training on anxiety, spatial memory, and associated neurobiological measures in mice. **Behavioral Brain Research**. v. 250, p. 74–80, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.038>



## APÊNDICE A

### Resultados gerais

As características gerais dos participantes do estudo em relação ao diagnóstico de SAOS estão descritas na Tabela 1. Dos 388 participantes analisados no estudo, 296 possuem algum grau de apneia; a maioria da amostra é do sexo masculino, variável essa que foi associada ao diagnóstico de SAOS ( $p < 0,001$ ), com renda familiar mensal superior à R\$ 2100,00 e grau de escolaridade menor ou igual ao ensino médio. Os indivíduos apneicos são mais velhos ( $p < 0,001$ ), possuem maior circunferência do pescoço ( $p < 0,001$ ) e pressão arterial sistêmica ( $p < 0,001$ ) em comparação aos não apneicos.

**Tabela 1.** Características gerais dos participantes de acordo com o diagnóstico de SAOS.

	Apneicos (n=296)	Não apneicos (n=92)	p-valor
<i>Idade (anos)</i>	41.2 (34.0-49.0)	32.5 (26.0-41.8)	<b>&lt;0.001</b>
<i>Sexo (%)</i>			<b>&lt;0.001</b>
Homens	64.2	38.0	
<i>Situação conjugal (%)</i>			0.318
Com parceiro	71.3	72.8	
<i>Renda familiar mensal (R\$) (%)</i>			0.442
> 2100	86.1	83.7	
<i>Grau de escolaridade (%)</i>			0.106
≤ Ensino médio	60.8	52.2	
Ensino superior	24.0	32.6	
Pós-graduação	15.2	15.2	
<i>Hábito de fumar (%)</i>			0.649
Sim	11.5	9.8	
<i>Consumo de bebida alcoólica (%)</i>			0.121
Sim	58.1	48.9	
<i>Nível de atividade física (%)</i>			0.710
Inativo	67.2	68.5	
Moderadamente ativo	28.0	25.0	
Ativo	4.7	6.5	
<i>Avaliação física</i>			
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30.2 (27.1-34.8)	30.7 (25.3-35.6)	0.542
Circunferência da cintura (cm)	102.0 (95.0-110.0)	99.5 (89.3-110.0)	0.035
Circunferência do pescoço (cm)	39.0 (36.0-42.0)	36.0 (34.0-40.0)	<b>&lt;0.001</b>
PAS (mmHg)	124.0 (114.0-134.0)	116.5 (108.0-124.0)	<b>&lt;0.001</b>
PAD (mmHg)	76.0 (69.0-85.0)	75.0 (69.0-83.0)	0.373
<i>Consumo de nutrientes</i>			
DII	-1.3 (-2.2 -0.4)	-1.1 (-2.0 -0.2)	0.243
Energia (kcal)	2209.8 (1756.3-2684.7)	2152.7 (1815.4-2716.2)	0.742
Proteína (g)	102.3 (92.8-114.6)	103.9 (94.3-114.1)	0.598
Carboidratos (g)	296.1 (269.8-322.1)	292.7 (265.2-317.7)	0.693
Gordura (g)	82.7 (75.1-89.8)	82.6 (75.9-90.3)	0.656
<i>Parâmetros do sono</i>			
Tempo de sono*(h)	7.8 (7.0-8.5)	8.0 (7.0-9.0)	0.133
Tempo total de sono PSG (min)	446.5 (416.1-477.9)	444.8 (411.1-474.0)	0.578
Eficiência (%)	93.4 (89.4-96.0)	92.3 (88.5-95.0)	0.071
Latência (min)	0.5 (0.0-3.5)	0.5 (0.0-7.6)	0.484
Latência REM (min)	158.0 (110.0-233.1)	167.8 (114.8-232.0)	0.959
Vigília (min)	28.0 (17.6-48.5)	28.8 (18.0-46.4)	0.692
E1 (%TTS)	8.6 (4.6-15.2)	8.6(4.7-17.7)	0.522
E2 (%TTS)	47.9 (39.1-56.2)	45.1 (36.5-52.5)	0.067
E3 (%TTS)	26.9 (17.7-34.7)	28.8 (20.7-37.2)	0.124
REM (%TTS)	13.8 (9.4-17.6)	14.4 (10.1-19.1)	0.226

Notas. As variáveis relacionadas à idade, avaliação física, consumo de nutrientes e parâmetros do sono estão apresentadas como mediana (intervalo interquartil), teste de Mann-Whitney; as outras variáveis estão apresentadas em %, teste de Chi-quadrado. Os valores de proteína, carboidratos e lipídeos foram ajustados pelo consumo de energia (kcal). Valores em negrito indicam diferenças significativas ( $p < 0.05$ ). Abreviações: IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; DII, *dietary inflammatory index*; PSG, polissonografia; TTS, tempo total de sono. \*Tempo de sono obtido por índice de qualidade de sono de Pittsburgh.

As características dos participantes com apneia do sono segundo o grau de severidade estão descritas na tabela 2. Dos 296 apneicos, 126 possuem o grau leve de severidade, 72 o grau moderado e 98 o severo. O grau leve é o grupo com participantes

mais jovens ( $p=0.002$ ). As medianas do IMC e da circunferência da cintura demonstraram excesso de peso em todas as categorias de SAOS (WHO, 2000). Os indivíduos com SAOS severa são os que possuem maior circunferência da cintura ( $p=0.006$ ) e do pescoço ( $p=0.000$ ) em comparação aos outros graus de SAOS. O grupo severo também apresentou maior pressão arterial sistêmica em comparação ao grupo leve ( $p=0.046$ ), sendo que aproximadamente 27% dos participantes referiram o consumo de medicamentos anti-hipertensivos (dado não mostrado).

**Tabela 2.** Caracterização dos participantes do estudo segundo idade e variáveis da avaliação física de acordo com os diferentes graus de severidade de SAOS.

Variáveis	Leve (n=126)	Moderada (n=72)	Severa (n=98)	p-valor
Idade (anos)	38.0(33.0-43.0) <sup>a</sup>	44.0(40.1-48.0) <sup>b</sup>	42.0(37.0-47.0) <sup>b</sup>	<b>0.002</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.9(27.3-33.2)	29.7(27.7-31.5)	31.3(28.6-33.6)	0.097
Circunferência da cintura (cm)	100.0(95.9-107.8) <sup>a</sup>	102.0(96.1-105.0) <sup>a</sup>	106.0(100.0-110.0) <sup>b</sup>	<b>0.006</b>
Circunferência do pescoço (cm)	38.0(36.0-39.0) <sup>a</sup>	39.0(37.0-40.0) <sup>a</sup>	42.0(40.0-43.0) <sup>b</sup>	<b>0.000</b>
PAS (mmHg)	121.8(13.1) <sup>a</sup>	124.4(16.2) <sup>a,b</sup>	126.4(13.2) <sup>b</sup>	<b>0.045</b>
PAD (mmHg)	74.0(70.0-80.0)	76.0(70.8-80.0)	78.0(73.7-85.0)	0.093

Notas. A variável relacionada à PAS está apresentada como média (desvio-padrão); o restantes das variáveis estão apresentadas em mediana (intervalo interquartil). teste deKruskal-Wallis. Valores em negrito indicam diferenças significativas ( $p<0.05$ ). Letras diferentes na linha indicam as diferenças entre os grupos. Abreviações: IMC. índice de massa corporal; PAS. pressão arterial sistólica; PAD. pressão arterial diastólica.

O consumo dos nutrientes e os horários das principais refeições dos participantes com apneia do sono, segundo o grau de severidade de SAOS, estão descritas na tabela 3. Os indivíduos com SAOS leve apresentaram maior consumo de carboidratos do que os indivíduos com apneia severa ( $p=0.035$ ). Em adição, também apresentaram menor consumo de álcool em comparação aos outros grupos ( $p=0.002$ ) e um horário de café-da-manhã mais tardio do que o grupo moderado ( $p=0.035$ ). Já para a vitamina A, o grupo SAOS severa apresentou menor consumo de vitamina A ( $p=0.047$ ) comparação ao grupo SAOS moderada.

**Tabela 3.** Distribuição do consumo de nutrientes e horário das refeições de acordo com os diferentes graus de severidade de SAOS.

	Leve (n=126)	Moderada (n=72)	Severa (n=98)	p-valor
DII	-1.1(-2.1 -0.6)	-1.3 (-1.9 -0.8)	-1.3(-1.9 -0.8)	0.904
Energia (kcal)	2186.4(1950.4-2503.5)	2064.4(1731.8-2479.1)	2321.8(2061.8-2563.6)	0.137
Gordura (g)	82.9(76.6-87.9)	82.3 (79.2-86.4)	83.1(77.5-87.7)	0.725
Carboidrato (g)	301.6(286.0-321.1) <sup>a</sup>	295.7(281.3-307.2) <sup>a,b</sup>	293.4(270.7-304.3) <sup>b</sup>	<b>0.035</b>
Proteína (g)	102.0(96.7-1104.4)	101.4(94.9-107.6)	103.5(95.2-109.6)	0.724
Álcool (g)	1.4(0.7-5.4) <sup>a</sup>	4.8(1.7-8.7) <sup>b</sup>	7.0(1.5-13.5) <sup>b</sup>	<b>0.002</b>
Colesterol (mg)	290.7(259.7-326.0)	320.9(286.4-365.7)	306.4(270.5-346.2)	0.071
Gordura saturada (g)	24.8(22.9-26.5)	25.5(23.8-26.9)	25.1(23.0-26.1)	0.502
Ácido graxo monoinsaturado (g)	28.0(25.8-29.7)	27.8(25.8-29.7)	28.3(26.5-30.5)	0.363
Ácido graxo poli-insaturado (g)	16(15.1-17.0)	16.2(15.6-17.0)	15.8(15.0-17.1)	0.785
Gordura trans (g)	3.1(2.5-3.8)	3.1(2.5-3.8)	3(2.4-3.3)	0.546
Ômega 3(g)	2.3(2.1-2.5)	2.3(2.0-2.4)	2.3(2.1-2.5)	0.412
Fibra (g)	24.9(22.4-27.5)	23.2(19.9-25.9)	23.4(21.0-26.4)	0.074
Vitamina A (RE)	861.3(554.6-1201.0) <sup>a</sup>	953.3(742.5-1304.0) <sup>a</sup>	856.9(644.1-1296.8) <sup>b</sup>	<b>0.047</b>
Beta caroteno (mcg)	3043.9(1625.1-4519.2)	3526.4(2494.1-4842.9)	3367.2(2119.8-4666.3)	0.074
Vitamina D (mcg)	3.1(2.6-4.7)	3.7(2.6-4.9)	3.2(2.6-4.6)	0.265
Vitamina E (mg)	7.2(6.6-8.0)	7.0(6.5-8.0)	7.4(6.5-8.1)	0.641
Vitamina C (mg)	141.4(81.0-238.6)	142.8(100.1-219.6)	136.7(80.1-249.5)	0.870
Tiamina (mg)	1.9(1.7-2.0)	1.8(1.7-2.0)	1.9(1.7-2.0)	0.905
Riboflavina (mg)	1.7(1.5-2.0)	1.8(1.6-2.0)	1.7(1.5-2.0)	0.344
Niacina (mg)	25.0(22.4-28.6)	24.9(22.3-27.8)	25.8(22.9-28.5)	0.254
Vitamina B6 (mg)	2.1(1.9-2.5)	2.2(1.9-2.5)	2.2(1.9-2.5)	0.702
Folato (mcg)	462.6(409.0-529.9)	455.6(420.4-507.6)	462.7(424.8-509.8)	0.995
Vitamina B12 (mcg)	3.8(3.1-4.3)	3.8(3.1-4.5)	3.8(3.1-4.5)	0.757
Magnésio (mg)	306.8(272.6-330.3)	295.5(270.5-324.7)	300.9(269.7-329.0)	0.687
Ferro (mg)	12.7(11.7-13.6)	12.7(11.6-13.3)	14.5(11.5-13.6)	0.557
Zinco (mg)	15.0(12.8-17.1)	14.0(12.8-16.2)	14.5(12.8-17.2)	0.336
Selênio (mcg)	134.5(120.7-147.9)	133.7(122.0-145.1)	134.5(123.0-148.5)	0.929
Caféina (mg)	75.0(54.4-102.9)	69.9(45.8-92.2)	69.3(42.4-95.8)	0.477
Café-da-manhã(horas)	7.5(7.0-8.5) <sup>a</sup>	7.0(6.7-7.5) <sup>b</sup>	7.3(6.6-8.0) <sup>a,b</sup>	<b>0.035</b>
Almoço (horas)	12.0(11.8-12.5)	12.0(11.5-12.5)	12.0(11.5-13.0)	0.691
Jantar (horas)	19.5(19.0-20.5)	20.0(19.0-20.5)	19.8(19.0-20.5)	0.724

Notas. As variáveis estão apresentadas como mediana (intervalo interquartil). teste de Kruskal-Wallis. Valores em negrito indicam diferenças significativas ( $p < 0.05$ ). Letras diferentes na linha indicam as diferenças entre os grupos. Abreviações: DII, *dietary inflammatory index*; RE, *retinol equivalents*.

Os parâmetros do sono dos participantes com apneia do sono, segundo o grau de severidade, estão descritos na tabela 4. Os indivíduos com SAOS severa apresentaram maior tempo de sono no estágio N2 de sono em comparação aos outros grupos ( $p=0.003$ ), além de menor tempo nos estágios N3 e REM em comparação ao grupo com SAOS leve ( $p=0.006$  e  $p=0.036$ , respectivamente).

**Tabela 4.** Distribuição dos parâmetros do sono de acordo com os diferentes graus de severidade de SAOS.

Variáveis	Leve (n=126)	Moderada (n=72)	Severa (n=98)	p-valor
Hora que acorda (horas)	7.0(6.0-7.5)	6.4(6.0-7.5)	6.5(5.9-7.5)	0.182
Hora que dorme (horas)	22.5(21.5-23.5)	22.7(21.5-23.0)	22.5(21.5-23.5)	0.978
Tempo total de sono (min)	444.5(417.5-482.3)	444.0(412.3-474.6)	447.0(412.0-477.6)	0.694
Eficiência (%)	93.0(89.5-95.8)	94.8(90.5-96.4)	93.6(88.8-95.9)	0.395
Latência (min)	0.5(0.0-5.5)	0.5(0.0-2.9)	0.5(0.0-2.5)	0.092
Latência REM (min)	156.5(109.8-212.5)	154.3(104.4-205.5)	174.5(116.5-270.5)	0.156
Vigília (min)	32.5(16.0-46.8)	25.0(16.4-43.1)	32.0(19.0-51.8)	0.377
N1 (min)	35.0(18.8-67.0)	36.0(23.9-71.6)	35.0(21.0-65.6)	0.901
N2 (min)	199.3(168.5-245.8) <sup>a</sup>	203.8(167.4-241.9) <sup>a</sup>	236.5(180.4-277.6) <sup>b</sup>	<b>0.003</b>
N3(min)	137.6(84.8-163.5) <sup>a</sup>	127.5(91.5-158.4) <sup>a,b</sup>	111.0(65.9-144.4) <sup>b</sup>	<b>0.006</b>
REM(min)	64.3(44.3-81.8) <sup>a</sup>	60.5(40.0-80.8) <sup>a,b</sup>	54.5(36.9-71.3) <sup>b</sup>	<b>0.036</b>

Notas. A variável relacionada ao estágio N3 do sono está apresentada como média (desvio-padrão); o restantes das variáveis estão apresentadas em mediana (intervalo interquartil). teste de Kruskal-Wallis. Valores em negrito indicam diferenças significativas ( $p < 0.05$ ). Letras diferentes na linha indicam as diferenças entre os grupos.

## APÊNDICE B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “**Associação entre o Índice Inflamatório da Dieta e a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono**”, sob a responsabilidade dos pesquisadores: Tássia do Vale Cardoso Lopes, Erick Prado de Oliveira e Cibele Aparecida Crispim. Nesta pesquisa buscaremos estabelecer, principalmente, a associação dos alimentos ingeridos com a apneia. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Tássia do Vale Cardoso Lopes no momento da coleta dos dados do estudo que será realizada na Clínica do Sono-Uberlândia. Na participação você será questionado sobre dados socioeconômicos, de saúde e dos hábitos de vida (perguntas sobre o horário que você trabalha, dorme e acorda, a qualidade do seu sono, se você fuma, se possui algumas doenças, como diabetes, hipertensão, problemas cardíacos, pulmonares e alteração no colesterol e triglicérides, e quantas vezes vai ao médico por ano). Você também será pesado e medido (altura, circunferência da cintura e pescoço), sendo necessário a retirada do seu calçado e que você esteja trajando roupas leves. Se você não estiver trajando roupas leves, nós descontaremos o peso da sua roupa (nós sabemos quanto pesam diferentes vestimentas) do seu peso total obtido. Após a aplicação das questões e das medições, ocorrerá o preenchimento de 3 questionários - um sobre os seus hábitos alimentares e dois sobre o seu sono-, aferição da pressão arterial e coleta de saliva para análise de um componente que pode indicar um aumento da inflamação no seu corpo, que pode ser devido à alguma doença, excesso de peso ou alimentação. Das avaliações descritas, nenhuma lhe causará dor. Todos os exames serão realizados na própria Clínica do Sono. Ao analisar seu exame de polissonografia realizado na Clínica do Sono e estudá-lo conjuntamente aos parâmetros relacionados à sua alimentação, você em nenhum momento será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum ganho financeiro por participar na pesquisa e nem gastos, pois todas as avaliações e análises, serão por conta dos pesquisadores, bem como o deslocamento do participante para o local da coleta. Os riscos consistem em: constrangimento (“vergonha”) para medição de peso e circunferência da cintura, além de uma possível identificação do participante; entretanto, todos os cuidados serão tomados para se evitar qualquer ocorrência deste tipo. O benefício desse estudo ocorrerá por meio das informações coletadas e analisadas, pois serão gerados resultados compilados retratando a realidade da rotina desses indivíduos em relação aos seus hábitos de vida, no que tange o estado nutricional e hábitos de sono. Espera-se que estes dados possam servir de subsídios para o desenvolvimento de ações e projetos visando à prevenção de agravos e a promoção da qualidade de vida para estes indivíduos.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com:

- Tássia do Vale Cardoso Lopes. Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia. Endereço: Avenida Pará, 1720- Bloco 2U, Campus Umuarama. Fone: 3218-2389
- Cibele Aparecida Crispim e Erick Prado de Oliveira. Professores Adjunto I, Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia. Endereço: Avenida Pará, 1720- Bloco 2U, Campus Umuarama. Fone: 3218-2084.

Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco J, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131.

Uberlândia, ..... de .....de 201.....

\_\_\_\_\_  
 Prof. Dr<sup>a</sup> Cibele Aparecida Crispim    Prof. Dr Vinicius Vasconcelos Teodoro    Tássia do Vale Cardoso Lopes

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

\_\_\_\_\_  
 Participante da pesquisa

## APÊNDICE C

## QUESTIONÁRIO SÓCIO DEMOGRÁFICO

**1. DADOS PESSOAIS**

Código (PREENCHIMENTO DO PESQUISADOR): \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Entrevistador: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Anos Sexo \_\_\_\_\_ Contato: \_\_\_\_\_

**2. COMPOSIÇÃO FAMILIAR E ESCOLARIDADE:***Seu estado conjugal atual é:* solteiro(a) casado(a)/vive com companheira(o) separado(a)/Divorciado(a) viúvo(a)*Número de pessoas na casa: \_\_\_\_\_ Quantas pessoas contribuem para a renda familiar (incluindo você)? \_\_\_\_\_**Renda familiar total:*  R\$ 700,00  R\$ 701,00 a 1400,00  R\$1401 a 2100,00  acima de 2100,00*Você estudou até:* Ensino Fundamental completo (terminou a 8<sup>a</sup> série) Ensino Médio incompleto (não terminou o 3<sup>o</sup> colegial) Ensino Médio completo (terminou o 3<sup>o</sup> colegial) Faculdade incompleta Faculdade completa Pós-graduação**3. HÁBITOS DE VIDA:***Trabalha?:* não  sim .*Se sim, em qual horário:* entrada: \_\_\_\_\_ saída: \_\_\_\_\_.*Há quanto tempo trabalha neste horário?* \_\_\_\_\_ anos*Já trabalhou em turno noturno?* não  sim . *Por quanto tempo?* \_\_\_\_\_*Fuma?*  não  sim.*Se sim, quantos cigarros /dia?* \_\_\_\_\_*Pensa em parar de fumar a curto prazo?*  não  sim*Ingere bebida alcoólica?*  não  sim.

*Se sim, qual bebida? \_\_\_\_\_ Frequência semanal? \_\_\_\_\_*

*Participou ou participa de programas para perda de peso? ( ) não ( ) sim.*

*Se sim, por quanto tempo? \_\_\_\_\_*

*Toma algum medicamento para perda de peso? ( ) não ( ) sim.*

*Se sim, qual? \_\_\_\_\_*

#### **4. SAÚDE**

*Com que frequência você consulta seu médico? ( ) 3 meses ( ) 6 meses ( ) anualmente ( ) raramente*

*Necessitou de internação hospitalar no último ano? ( ) não ( ) sim.*

*Se sim, qual motivo? \_\_\_\_\_*

*Como classificaria seu estado de saúde:*

( ) excelente ( ) bom ( ) regular ( ) ruim ( ) não sabe

*Assinale um X se tem algum dos problemas de saúde listados abaixo:*

( ) **Diabetes**

Se sim, usa medicamento ( ) Sim ( ) Não. O diabetes está controlado? ( ) Sim ( ) Não ( ) mais ou menos

( ) **Pressão Alta**

Se sim, faz ou já fez tratamento: ( ) Sim ( ) Não. A pressão está controlada? ( ) Sim ( ) Não ( ) mais ou menos

( ) **Problemas Cardíacos** (incluindo derrame)

Se sim, faz ou já fez tratamento: ( ) Sim ( ) Não. A doença está controlada? ( ) Sim ( ) Não ( ) mais ou menos

( ) **Apneia**

Se sim, faz ou já fez tratamento: ( ) Sim ( ) Não. Faz ou já fez uso de CPAP? \_\_\_\_\_ Se sim, por quanto tempo? \_\_\_\_\_

( ) **Doenças Pulmonares ou respiratórias** (Asma, Bronquite, etc), com exceção da apneia

Se sim, faz ou já fez tratamento: ( ) Sim ( ) Não. A doença está controlada? ( ) Sim ( ) Não ( ) mais ou menos

( ) **Desordens do sono**

Se sim, faz ou já fez tratamento: ( ) Sim ( ) Não. A desordem está controlada? ( ) Sim ( ) Não ( ) mais ou menos

( ) **Colesterol Alto**

Se sim, faz ou já fez tratamento: ( ) Sim ( ) Não. O colesterol está controlado? ( ) Sim ( ) Não ( ) mais ou menos



**( ) Triglicerídeos alto**

Se sim, faz ou já fez tratamento: ( ) Sim ( ) Não. O triglicerídeos está controlado? ( ) Sim ( ) Não ( ) mais ou menos

**( ) Câncer**

Se sim, faz ou já fez tratamento: ( ) Sim ( ) Não.

**( ) Doença renal**

Se sim, faz ou já fez tratamento: ( ) Sim ( ) Não. A doença está controlada? ( ) Sim ( ) Não ( ) mais ou menos

**( ) Doenças psiquiátricas**

Se sim, faz ou já fez tratamento: ( ) Sim ( ) Não. A doença está controlada? ( ) Sim ( ) Não ( ) mais ou menos

**( ) Doenças hepáticas**

Se sim, faz ou já fez tratamento: ( ) Sim ( ) Não. A doença está controlada? ( ) Sim ( ) Não ( ) mais ou menos

Faz ou fez uso de algum medicamento, não listado acima, nos últimos 3 meses? ( ) não ( ) sim

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

Utiliza algum medicamento sem receita médica? ( ) não ( ) sim

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

Utiliza algum chá, remédio caseiro ou planta medicinal? ( ) não ( ) sim

Se sim, qual? \_\_\_\_\_ Toma para que? \_\_\_\_\_

**Somente para indivíduos do sexo feminino:**

É gestante? ( ) não ( ) sim.

Está amamentando? ( ) não ( ) sim

É menopausada? ( ) não ( ) sim.

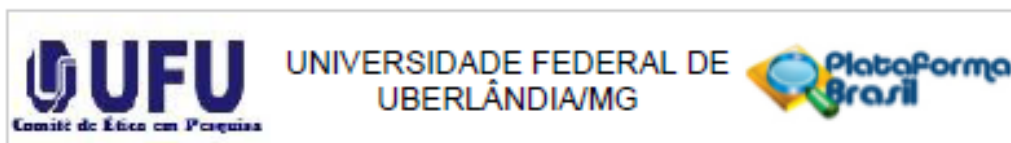
Caso tenha respondido não, está no período menstrual? \_\_\_\_\_

Caso tenha respondido sim, faz reposição hormonal? \_\_\_\_\_

**5. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA:**

Peso: \_\_\_ Altura: \_\_\_ IMC: \_\_\_ Circunf. cintura: \_\_\_\_\_ Circunf. pescoço: \_\_\_\_\_

## ANEXO A



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ASSOCIAÇÃO ENTRE O ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA E A SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

**Pesquisador:** Cibele Aparecida Crispim

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 57610416.7.0000.5152

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.688.262

**Apresentação do Projeto:**

Respostas as pendências do parecer 1.635.196 referente ao seguinte protocolo:

Estudo analítico observacional transversal prospectivo objetivando avaliar a associação entre o Índice Inflamatório da dieta e a apneia obstrutiva do sono.

Serão recrutados 440 participantes que comparecerem na Clínica do Sono entre agosto de 2016 e março de 2017, os quais serão submetidos a questionário e avaliados em relação as medidas antropométricas, de pressão arterial, alimentar, do sono e suas patologias, do nível de atividade física e marcador inflamatório.

**Objetivo da Pesquisa:**

Cita-se do projeto:

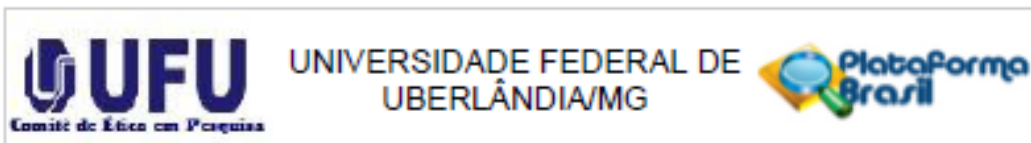
**3.1 Objetivo Geral**

Avaliar a associação entre o Índice Inflamatório da dieta e apneia obstrutiva do sono.

**3.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar os indivíduos apneicos e não apneicos em relação as variáveis sócio-demográficas, clínicas, de sono e atividade física.
- Descrever os hábitos alimentares (macro e micronutrientes) dos indivíduos apneicos e não

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



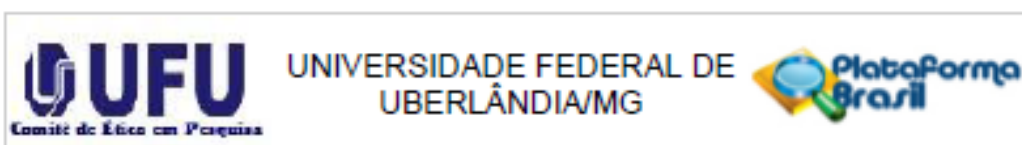
Continuação do Parecer: 1.698.262

- O Participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12 ) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delimitada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante da pesquisa ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_744327.pdf	15/07/2016 10:55:25		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	APENDICE_A.pdf	15/07/2016 10:54:48	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito
Outros	Resposta_revisor_CEP.pdf	14/07/2016 11:26:43	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_Tassia_Lopes.pdf	14/07/2016 11:25:55	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	INSTITUICAO_COPARTICIPANTE.pdf	04/07/2016 22:46:27	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144  
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA  
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.688.252

Outros	APENDICE_B.pdf	29/06/2016 11:49:27	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	24/06/2016 15:16:26	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	EQUIPE_EXECUTORA.pdf	22/06/2016 15:25:03	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito
Outros	ANEXO_A.pdf	21/06/2016 14:36:27	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito
Outros	ANEXO_F.pdf	21/06/2016 14:08:03	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito
Outros	ANEXO_E.pdf	21/06/2016 14:07:46	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito
Outros	ANEXO_D.pdf	21/06/2016 14:07:32	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito
Outros	ANEXO_C.pdf	21/06/2016 14:07:16	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito
Outros	ANEXO_B.pdf	21/06/2016 14:07:01	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito
Outros	CURRICULOS.pdf	21/06/2016 14:06:41	Tássia do Vale Cardoso Lopes	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

UBERLÂNDIA, 12 de Agosto de 2016

---

Assinado por:  
Sandra Terezinha de Farias Furtado  
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144  
UF: MG Município: UBERLÂNDIA  
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br

## ANEXO B

**QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA –  
VERSÃO CURTA -**

**Código:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Idade :** \_\_\_\_\_

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim.

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

**1a** Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**1b** Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**2a.** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**2b.** Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**3a** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**3b** Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia?**

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui

o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

**4a.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

**4b.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

## ANEXO C

## INDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH (PSQI)

Para preenchimento da equipe executora: Código do voluntário: \_\_\_\_\_

Data da avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## Instruções

As questões a seguir são referentes aos seus hábitos de sono apenas durante o **mês passado**. Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado. Por favor, responda a todas as questões.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?

HORA USUAL DE DEITAR: \_\_\_\_\_

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?

NÚMERO DE MINUTOS \_\_\_\_\_

3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?

HORÁRIO USUAL DE LEVANTAR: \_\_\_\_\_

4. Durante o mês passado, quantas horas de sono você teve por noite? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)

HORAS DE SONO POR NOITE: \_\_\_\_\_

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor (uma) resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldades de dormir porque você...

a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

Nenhuma no último mês

1 ou 2 vezes / semana

Menos de 1 vez/semana

3 ou mais vezes/semana

b) Acordou no meio da noite ou de manhã muito cedo

Nenhuma no último mês

1 ou 2 vezes / semana

Menos de 1 vez/semana

3 ou mais vezes/semana

c) Precisou levantar para ir ao banheiro

Nenhuma no último mês

1 ou 2 vezes / semana

Menos de 1 vez/semana

3 ou mais vezes/semana

d) Não conseguiu respirar confortavelmente

- ( ) Nenhuma no último mês                      ( ) 1 ou 2 vezes / semana  
 ( ) Menos de 1 vez/semama                      ( ) 3 ou mais vezes/semama
- e) Tossiu ou roncou forte
- ( ) Nenhuma no último mês                      ( ) 1 ou 2 vezes / semana  
 ( ) Menos de 1 vez/semama                      ( ) 3 ou mais vezes/semama
- f) Sentiu muito frio
- ( ) Nenhuma no último mês                      ( ) 1 ou 2 vezes / semana  
 ( ) Menos de 1 vez/semama                      ( ) 3 ou mais vezes/semama
- g) Sentir muito calor
- ( ) Nenhuma no último mês                      ( ) 1 ou 2 vezes / semana  
 ( ) Menos de 1 vez/semama                      ( ) 3 ou mais vezes/semama
- h) Teve sonhos ruins
- ( ) Nenhuma no último mês                      ( ) 1 ou 2 vezes / semana  
 ( ) Menos de 1 vez/semama                      ( ) 3 ou mais vezes/semama
- i) Teve dor
- ( ) Nenhuma no último mês                      ( ) 1 ou 2 vezes / semana  
 ( ) Menos de 1 vez/semama                      ( ) 3 ou mais vezes/semama
- j) Outra (s) razões (s), por favor, descreva: \_\_\_\_\_
- Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a esta razão?
- ( ) Nenhuma no último mês                      ( ) 1 ou 2 vezes / semana  
 ( ) Menos de 1 vez/semama                      ( ) 3 ou mais vezes/semama
6. Durante o último mês, como você classificaria a sua qualidade do seu sono de uma maneira geral?
- ( ) Muito boa  
 ( ) Boa  
 ( ) Ruim  
 ( ) Muito ruim
7. Durante o último mês, com que frequência você tomou algum remédio para dormir (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?
- ( ) Nenhuma no último mês                      ( ) 1 ou 2 vezes / semana  
 ( ) Menos de 1 vez/semama                      ( ) 3 ou mais vezes/semama
8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festas, reunião de amigos, trabalho, estudo)?
- ( ) Nenhuma no último mês                      ( ) 1 ou 2 vezes / semana  
 ( ) Menos de 1 vez/semama                      ( ) 3 ou mais vezes/semama



9. Durante último mês, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades habituais?

- Nenhuma dificuldade
- Um problema leve
- Um problema razoável
- Um grande problema

10. Você tem um (a) parceiro [esposo (a)] ou colega de quarto?

- Não
- Parceiro ou colega, mas em outro quarto
- Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama
- Parceiro na mesma cama

Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência, no último mês, você teve...

a) Ronco forte

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes / semana
- 3 ou mais vezes / semana

b) Longas paradas na respiração enquanto dormia

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes / semana
- 3 ou mais vezes / semana

c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes / semana
- 3 ou mais vezes / semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes / semana
- 3 ou mais vezes / semana

## ANEXO D

**Escala de Fadiga de Chalder**

Em relação às duas últimas semanas, por favor, marque com um x as condições seguintes, de acordo com as opções ao lado.

<b>FADIGA FÍSICA</b>	<b>Nunca 0</b>	<b>Raramente 1</b>	<b>Às vezes 2</b>	<b>Sempre 3</b>
Eu me cansei facilmente				
Precisei descansar mais				
Estive sonolento				
Não consegui iniciar nada				
Estive com falta de ânimo				
Senti menos força nos músculos				
Me senti fraco				
<b>FADIGA MENTAL</b>				
Tive problemas de concentração				
Tive dificuldade para pensar claramente				
Tive dificuldade para encontrar a palavra certa				
Tive problemas de memória				

## ANEXO E

## Questionário de Berlin

1. **Você ronca?**
  - ( ) Sim
  - ( ) Não
  - ( ) Não sabe
2. **Qual é a intensidade do ronco? (SÓ PARA QUEM RONCA)**
  - ( ) Tão alto quanto a respiração
  - ( ) Tão alto quanto falar
  - ( ) Mais alto que falar
  - ( ) Muito alto
3. **Qual é a frequência do ronco? (SÓ PARA QUEM RONCA)**
  - ( ) Nunca ou quase nunca
  - ( ) 1-2 vezes por mês
  - ( ) 1-2 vezes por semana
  - ( ) 3-4 vezes por semana
  - ( ) Quase todo dia
4. **O seu ronco incomoda outras pessoas? (SÓ PARA QUEM RONCA)**
  - ( ) Não
  - ( ) Sim
  - ( ) Não sabe
5. **Você para de respirar por alguns momentos durante o sono?**
  - ( ) Não
  - ( ) Sim
  - ( ) Não sabe
6. **Com que frequência suas paradas respiratórias foram percebidas? (SÓ PARA QUEM TEM PARADA RESPIRATÓRIA)**
  - ( ) Nunca ou quase nunca
  - ( ) 1-2 vezes por mês
  - ( ) 1-2 vezes por semana
  - ( ) 3-4 vezes por semana
  - ( ) Quase todo dia
7. **Você se sente cansado ao acordar?**
  - ( ) Nunca ou quase nunca
  - ( ) 1-2 vezes por mês
  - ( ) 1-2 vezes por semana
  - ( ) 3-4 vezes por semana
  - ( ) Quase todo dia
8. **Você se sente cansado durante o dia?**
  - ( ) Nunca ou quase nunca

- 1-2 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- Quase todo dia

**9. Você alguma vez cochilou ou pestanejou (“pescou”) enquanto dirigia?**

- Não
- Sim
- Não sabe

**10. Se sim, quantas vezes isto ocorreu? (SÓ PARA QUEM COCHILOU ENQUANTO DIRIGIA)**

- Nunca ou quase nunca
- 1-2 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- Quase todo dia

## ANEXO F

## Escala de sonolência de Epworth

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão:

0 = nunca cochilaria

1 = pequena probabilidade de cochilar

2 = média probabilidade de cochilar

3 = grande probabilidade de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
	0	1	2	3
Sentado e claro	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar como passageiro	0	1	2	3
Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível	0	1	2	3
Sentado conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

## ANEXO G

## Questionário de Frequência Alimentar

Código (PREENCHIMENTO DO PESQUISADOR): \_\_\_\_\_

Você mudou seus hábitos alimentares recentemente ou está fazendo dieta para emagrecer ou por qualquer outro motivo?

1 - não

2 - sim, para perda de peso

3 - sim, por orientação médica

4 - sim, para dieta vegetariana ou redução de consumo de carnes

5 - sim, para redução de sal

6 - sim, para redução do colesterol

7 - sim, para ganho de peso

Outro motivo: \_\_\_\_\_

Vocês está tomando algo para suplementar sua dieta (Vitaminas, minerais ou outros produtos?)

1 - não

2 - sim, regularmente

3 - sim, mas não regularmente

Se a resposta da pergunta anterior for sim, favor preencher o quadro abaixo:

Suplemento	Composição	Dose	Frequência	Há qto tempo

As questões seguintes relacionam-se ao seu hábito alimentar usual no período de um ano. Para cada questão responda, por favor, a frequência que melhor descreva quantas vezes o senhor(a) costuma comer cada alimento.

SOPAS E MASSAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Sopas (de legumes, canja, creme, etc)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 ½ conchas médias (195g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Salgados fritos (pastel, coxinha, risssólis, bolinho)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 unidade grande (80g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Salgados assados (esfiha, bauruzinho, torta)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	2 unidades ou 2 pedaços médios (140g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Macarrão com molho sem carne	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	5 colheres de servir cheias (250g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Macarrão com molho com carne, lasanha, nhoque	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 escumadeira rasa ou 1 pedaço pequeno (90g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Pizza, panqueca	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	2 fatias médias ou 2 ½ unidades (200g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Polenta cozida ou frita	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 colher de servir ou 1 ½ fatias pequenas (60g)	P M G E ○ ○ ○ ○

CARNES E PEIXES	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Carne de boi (bife, cozida, assada), miúdos, vísceras	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 bife médio ou 2 pedaços (100g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Carne de porco (lombo, bisteca)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 fatia média (100g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Carne seca, carne de sol, bacon	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	2 pedaços pequenos (40g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Linguiça	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 gomo médio (60g)	P M G E ○ ○ ○ ○

CARNES E PEIXES	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Embutidos (presunto, mortadela, salsicha)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	2 fatias médias (30g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Frango (cozido, frito, grelhado, assado)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 pedaço ou 1 filé pequeno (80g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Hambúrguer, nuggets, almondega	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 unidade média (60g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Peixe (cozido, frito, assado) e frutos do mar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1/2 filé pequeno ou 1/2 posta pequena (50g)	P M G E ○ ○ ○ ○

LEITE E DERIVADOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA	SUA PORÇÃO
<b>VERDURAS E LEGUMES</b>	<b>QUANTAS VEZES VOCÊ COME</b>	<b>UNIDADE</b>	<b>PORÇÃO MÉDIA (M)</b>	<b>SUA PORÇÃO</b>
Outros legumes (abobrinha, berinjela, chuchu, pepino)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 colher de sopa rasa (20g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Outras verduras cruas (acelga, rúcula, agrião)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	½ prato raso (30g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Outras verduras cozidas (acelga, espinafre, escarola, couve)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 colher de servir (30g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Brócolis, couve-flor, repolho	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 ramo ou 1 ½ colheres de sopa (30g)	P M G E ○ ○ ○ ○
<b>MOLHOS E TEMPEROS</b>	<b>QUANTAS VEZES VOCÊ COME</b>	<b>UNIDADE</b>	<b>PORÇÃO MÉDIA (M)</b>	<b>SUA PORÇÃO</b>
Óleo, azeite ou vinagre para tempero de salada	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 fio (5ml)	P M G E ○ ○ ○ ○
Maionese, molho para salada, patê, chantilly	M 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	U S M A ○ ○ ○ ○	1 colher de chá (4g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Sal para tempero de salada	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 pitada (0,35g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Condimentos	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 pitada (0,35g)	P M G E ○ ○ ○ ○
<b>FRUTAS</b>	<b>QUANTAS VEZES VOCÊ COME</b>	<b>UNIDADE</b>	<b>PORÇÃO MÉDIA (M)</b>	<b>SUA PORÇÃO</b>
Laranja, mexerica, abacaxi	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 unidade grande ou 3 fatias médias (267g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Banana	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 unidade média (86g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Maçã, pêra	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 unidade média (131g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Melão, melancia	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 fatia média (150g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Mamão	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 fatia média ou ½ unidade média (161g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Uva	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 cacho médio (356g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Golabe	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 unidade grande (225g)	P M G E ○ ○ ○ ○
	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○	(33g)	○ ○ ○ ○ ○
cenoura	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	½ colher de servir (20g)	P M G E ○ ○ ○ ○



BEBIDAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Suco natural	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 copo americano (200 ml)	P M G E O O O O
Suco industrializado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 copo de requeijão (240ml)	P M G E O O O O
Café ou chá sem açúcar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	½ copo de requeijão (120ml)	P M G E O O O O
Café ou chá com açúcar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	½ copo de requeijão (120ml)	P M G E O (120ml) O O
Refrigerante ( ) comum ( ) diet/light	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 copo de requeijão (240ml)	P M G E O O O O
Cerveja	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	7 copos americanos (1000ml)	P M G E O O O O
Caipirinha, destilados, outras	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	½ copo de requeijão (120ml)	P M G E O O O O

PÃES E BISCOITOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Pão francês, pão de forma, integral, pão doce, torrada	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade ou 2 fatias (50g)	P M G E O O O O
Biscoito sem recheio (doce, salgado)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	7 unidades (42g)	P M G E O O O O
Biscoito recheado, waffer, amanteigado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	4 unidades (54g)	P M G E O O O O
Bolo (simples, recheado)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 fatia média (60g)	P M G E O O O O
Manteiga ou margarina passada no pão ( ) comum ( ) light	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	3 pontas de faca (15g)	P M G E O O O O
Sanduíche (cachorro-quente, hambúrguer)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 ½ unidades simples (166g)	P M G E O O O O

DOCES E SOBREMESAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Chocolate, bombom, brigadeiro	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 barra pequena (25g)	P M G E O O O O
Achocolatado em pó (SICÓLADO DO MÊS)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 U U U U U U U U U U	D S M A U U U U	2 colheres de sopa (25g)	P M G E U U U U
Sobremesas, doces, tortas e pudins	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 pedaço ou 1 fatia grande (85g)	P M G E O O O O
Sorvete	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 bola média (85g) Ou 1 picolé (70g)	P M G E O O O O

DOCES E SOBREMESAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Gelatina	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	4 colheres de sopa ou 1 unidade (100g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Balas, pirulitos	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	2 balas ou 1 pirulito (10g)	P M G E ○ ○ ○ ○
Açúcar, mel, geleia	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	D S M A ○ ○ ○ ○	1 colher de sopa (12g)	P M G E ○ ○ ○ ○

5. Por favor, liste qualquer outro alimento ou preparação importante que você costuma comer ou beber pelo menos UMA VEZ POR SEMANA que não foram citados aqui (por exemplo: leite-de-coco, outros tipos de carnes, receitas caseiras, creme de leite, leite condensado e outros doces etc.).

ALIMENTO	FREQUÊNCIA POR SEMANA	QUANTIDADE CONSUMIDA

6. Quando você come carne bovina ou suína, você costuma comer a gordura visível?

( 1 ) nunca ou raramente    ( 2 ) algumas vezes    ( 3 ) sempre    ( 9 ) não sabe

7. Quando você come frango ou peru, você costuma comer a pele?

( 1 ) nunca ou raramente    ( 2 ) algumas vezes    ( 3 ) sempre    ( 9 ) não sabe

8. Relate os locais e horários que costuma fazer suas refeições

	Café da manhã		Lanche da manhã		Almoço	
	Horário	Local	Horário	Local	Horário	Local
Segunda a sexta						
Sábado						
Domingo						
	Lanche da tarde		Jantar		Ceia	
	Horário	Local	Horário	Local	Horário	Local
Segunda a sexta						
Sábado						
Domingo						