



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Épidémiologie du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte et de ses complications

Epidemiology of the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) in adults

P. Escourrou, G.L. Roisman

Centre de médecine du sommeil, hôpital Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart, France

Reçu le 19 juillet 2010 ; accepté le 3 septembre 2010

MOTS CLÉS

Sommeil ;
Apnées obstructives ;
Épidémiologie ;
Complications
cardiovasculaires ;
Adulte ;
Mortalité ;
PPC

Résumé Cette revue résume la littérature sur l'épidémiologie du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives (Sahos) de l'adulte principalement à partir d'études de population et de cohortes. Malgré des méthodologies différentes, les comparaisons ont mis en évidence des prévalences similaires du Sahos dans plusieurs régions géographiques différentes et parmi des groupes ethniques variés. Les facteurs de risque incluent l'obésité, l'âge, le sexe, la ménopause et la race. De nombreuses pathologies sont associées au Sahos dont l'hypertension artérielle, l'accident vasculaire cérébral, la maladie coronaire, l'insuffisance cardiaque, la mortalité cardiovasculaire, la résistance à l'insuline et les dysfonctions neurocognitives dont la somnolence qui est responsable du risque accidentel. Les relations de causalité avec le Sahos ne sont pas encore précisées pour toutes ces maladies, mais les études épidémiologiques en cours sur de larges cohortes devraient permettre de les éclaircir dans le futur. En raison de la progression de l'épidémie d'obésité et de l'insuffisance du diagnostic du Sahos, son retentissement économique est important pour les systèmes de santé. Des stratégies doivent donc être mises en place pour améliorer l'accès à son diagnostic.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : pierre.escourrou@abc.aphp.fr (P. Escourrou).

KEYWORDS

Sleep;
Obstructive apneas;
Epidemiology;
Cardiovascular;
Mortality;
PPC

Summary This review summarizes the literature concerning the epidemiology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) in adults mainly from population and cohort studies. Despite different methodologies, comparisons have shown similar prevalences in several countries and among various ethnic groups. Risk factors include obesity, age, gender, menopause, ethnic origins and craniofacial abnormalities. Numerous diseases are associated with OSAHS, such as systemic hypertension, stroke, coronary disease, heart failure, cardiovascular mortality, insulin resistance and neurocognitive dysfunctions among which hypersomnolence is responsible for accidental risk. Causal relationships between OSAHS and most of these diseases are not yet certain but ongoing epidemiological studies will allow to clear the relationship in the near future. Due to the epidemics of obesity and the low-rate of screening for OSAHS, its economical burden is large for the health systems. Strategies should be set up to improve access to the diagnosis of this disease.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Prévalence et incidence du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives

À partir des années 1990, nous disposons de données fiables concernant la prévalence et l'incidence du syndrome d'apnées hypopnées du sommeil (Sahos). En effet, plusieurs études épidémiologiques menées sur de grands échantillons représentatifs de la population générale, ont été réalisées dans des régions très diverses du globe telles que les États-Unis, l'Australie, l'Espagne, la Chine, et la Corée. La prévalence du Sahos semble assez homogène à l'échelle planétaire et sans différences évidentes entre les pays développés et ceux en voie de développement. La prévalence du Sahos est de 3 à 7 % de la population adulte masculine et de 2 à 5 % de la population adulte féminine. Il est tout à fait licite de supposer qu'au moins une partie de la discrète variabilité de prévalence observée entre les études, soit la conséquence d'hétérogénéités méthodologiques concernant l'échantillonnage, la définition de Sahos et/ou la technique d'enregistrement polygraphique [1].

Dans la cohorte du *Cleveland Family Study* ($n=286$, hommes 28 %, 37 ± 12 ans), l'incidence du Sahos a été de 16 % et de 7,5 % pour un index d'apnées-hypopnées (IAH) supérieur ou égal à 10/h et supérieur ou égal à 15/h, respectivement, sur une période de suivi de cinq ans [2].

L'étude de Newman et al. a montré sur 2968 sujets de la Sleep Heart Health Study (SHHS), pour une période de suivi de 8,2 ans, une incidence de Sahos modéré à sévère (IAH $\geq 15/h$) de 11,1 % chez les hommes et de 4,9 % chez les femmes [3].

Facteurs de risque du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives

Obésité

De nombreuses études épidémiologiques ont clairement mis en évidence que l'obésité est un facteur de risque majeur du Sahos affectant à la fois sa prévalence et son évolution dans le temps.

On estime qu'environ 60 % des porteurs d'un Sahos ont une surcharge pondérale ou une obésité [4]. Les résultats de plusieurs études longitudinales montrent que environ 58 % de la prévalence du Sahos (IAH $\geq 15/h$) est attribuable au surpoids [5].

Des données issues de la cohorte de Wisconsin (Wisconsin Sleep Cohort Study) montrent que la variation du poids est un déterminant important de progression (ou de régression) du Sahos. Ainsi, une augmentation d'une déviation standard de l'index de masse corporelle (IMC) a été associée à une augmentation du risque de Sahos de quatre fois [6]. D'autres données publiées plus récemment à partir de la même cohorte ($n=690$ [H 56 %], 46 ± 7 ans, suivie sur quatre ans) montrent qu'une augmentation de l'ordre de 10 % de l'IMC multiplie le risque d'avoir un Sahos modéré ou sévère par un facteur 6 et augmente de 32 % l'IAH. En revanche, une diminution de 10 % de l'IMC diminue de 26 % l'IAH [7].

L'influence du poids sur la progression du Sahos a été également vérifiée dans la cohorte du Cleveland Family Study. L'IAH a été associé de façon indépendante à l'IMC [2].

La valeur prédictive des mesures anthropométriques reflétant l'obésité centrale en tant que facteur de risque de Sahos indépendamment de l'IMC, reste un sujet de controverse. Dans la cohorte de Wisconsin, les variations des périmètres cervical et abdominal n'ont pas été associées à la progression (ou à la régression) de l'IAH après ajustement pour l'IMC [6].

En revanche, une analyse transversale des données de la cohorte de la SHHS montre que chez des sujets adultes, le risque de Sahos modéré à sévère défini par un IAH supérieur ou égal à 15/h est associé de manière indépendante à l'IMC, mais également aux périmètres cervical et abdominal [3]. L'IAH a été associé au rapport taille-hanche dans la cohorte du Cleveland Family Study après ajustement pour l'IMC [2].

Enfin, le lien entre obésité et Sahos ne semble pas équivalent dans toutes les tranches d'âge. Ainsi, une analyse transversale de la SHHS ($n=5615$ dont 2648 hommes, 40–98 ans) montre que l'influence de l'IMC sur le risque d'avoir un IAH supérieur ou égal à 15/h diminue progressivement le long de la vie. En effet, pour une augmentation $5,3 \text{ kg/m}^2$ de l'IMC (soit +1 SD), le risque d'avoir un IAH supérieur ou égal à 15/h est de 2,0 (risque relatif, soit +100 %) à 40 ans et de 1,3 (soit +30 %) à 80 ans [8].

Âge

La prévalence de troubles respiratoires apnéiques du sommeil et celle du Sahos est très élevée chez les sujets âgés.

La première grande étude s'intéressant à la prévalence du troubles respiratoires apnéiques chez des sujets âgés ($n = 427$, 65–99 ans) a été publiée par Anconi-Israel et al. en 1991. Ces auteurs ont rapporté une prévalence de troubles respiratoires apnéiques du sommeil (IAH ≥ 10 /h) de 70 % chez les hommes et de 56 % chez les femmes [9].

Plus récemment, deux études de cohorte ont été menées en Pennsylvanie par Bixler et al. Dans la première étude ($n = 741$ hommes), la prévalence d'un IAH obstructives supérieur ou égal à 10/h était de 3,2 %, 11,3 % et 18,1 % pour les tranches d'âge de 20–44, 45–64 et 65–100 ans, respectivement. En prenant la tranche d'âge plus jeune comme catégorie de référence, le risque d'avoir un IAH obstructives supérieur ou égal à 10/h était augmenté de 6,6 fois chez les sujets de plus de 65 ans [10]. Dans une analyse séparée chez les femmes ($n = 1000$), la prévalence d'un IAH obstructives supérieur ou égal à 15/h¹ était de 0,7 %, 1,1 % et 3,1 % pour les tranches d'âge de 20–44, 45–64 et 65–100 ans, respectivement [11].

Bixler et al. ont montré une augmentation progressive de la prévalence de Sahos avec un pic entre 50 et 59 ans et une diminution à partir de la soixantaine. Cela pourrait paraître contradictoire si l'on rappelle que la même étude montre que la prévalence des troubles apnéiques du sommeil ne fait que progresser le long de la vie (le paragraphe précédent). Les auteurs discutent cet aspect et suggèrent que probablement les troubles respiratoires apnéiques du sommeil se répercutent différemment sur le plan des symptômes au-delà de la soixantaine et insistent sur la nécessité d'adapter les critères diagnostiques du Sahos en fonction de l'âge [10].

Plus récemment, Young et al. ont montré une augmentation progressive de la prévalence de Sahos jusqu'à l'âge de 60 ans environ dans la cohorte de la SHHS ($n = 5615$). Cependant, à la différence des données de Bixler et al., cette progression stagne en plateau à partir de la soixantaine. Cette étude a montré également qu'une augmentation d'âge de dix ans est associée à une augmentation de 24 % du risque d'avoir un IAH supérieur ou égal à 15/h [8].

Genre

L'étude de Young et al. a également montré que comparés aux femmes, les hommes ont un risque augmenté d'avoir un IAH supérieur ou égal à 15/h, avec des risques relatifs de 2,70 et 1,71 avant et après ajustement pour l'IMC, le périmètre cervical et le rapport taille/hanche, respectivement [8].

En 2005, Newman et al. ont montré une incidence du Sahos plus importante chez les hommes ($n = 2968$ [H 45 %], 62 ± 10 ans). L'incidence de Sahos modéré-sévère (IAH > 15 /h) sur cinq ans de suivi a été de 11,1 et 4,9 % chez les hommes et les femmes, respectivement. Ces

données d'incidence sont probablement sous-estimées car les auteurs ont appliqué des critères assez stricts pour la définition des apnées et des hypopnées, qui devaient s'accompagner d'une désaturation d'au moins 4 % [3]. La différence d'incidence (et de progression) du Sahos entre les hommes et les femmes persistait après ajustement pour l'âge, le périmètre abdominal, l'ethnie et le poids lors de l'inclusion. En comparaison avec les sujets ayant eu un poids stable le long de la période de suivi, les sujets masculins ayant pris plus de 10 kg ont multiplié par 5,2 le risque de majorer leur IAH à plus de 15/h. En revanche, cet effet du poids sur l'IAH a été moins important chez les femmes car une variation pondérale de la même magnitude n'a entraîné qu'une augmentation de 2,55 fois du même risque [3].

Les données des études de la cohorte de Pennsylvanie montrent une prévalence du Sahos de 3,9 % chez les hommes ($n = 741$) et de 1,2 % chez les femmes ($n = 1000$), soit un rapport H:F à 3,3:1 [10,11].

Une analyse longitudinale de la cohorte du Cleveland Family Study ($n = 486$; $31,6 \pm 17,9$ ans; 60 % de femmes) a montré, sur un suivi de cinq ans, une augmentation de prévalence d'un IAH supérieur ou égal à 15/h chez les hommes et chez les femmes, de 13,7 à 23,4 % et de 5,3 à 11,4 %, respectivement [12].

Enfin, les données de la Cleveland Family Study montrent que l'influence du genre sur le risque de Sahos diminue progressivement en fonction de l'âge pour devenir nulle à partir de la cinquantaine [2].

Morphologie crâniofaciale et facteurs ethniques

Les anomalies et/ou le type de conformation crâniofaciales constituent également un facteur de risque et de sévérité du Sahos, notamment chez les sujets non-obèses et dans certains groupes ethniques. Elles pourraient, par exemple, expliquer pourquoi la prévalence de Sahos dans les pays asiatiques (Chine, Inde, Corée) n'est pas inférieure à celle observée dans des pays occidentaux (États-Unis, Europe, Australie) malgré le poids relatif plus important du facteur obésité dans ces derniers [1]. En effet, il a été démontré que les caractéristiques anatomiques crâniofaciales sont un facteur déterminant de la sévérité du Sahos chez des sujets asiatiques par rapport aux caucasiens et cela indépendamment de l'âge et de l'IMC [13]. Redline et al. ont trouvé une augmentation de la prévalence de Sahos chez les jeunes afro-américains âgés de moins de 25 ans. Ils ont montré une association entre l'IAH et l'hypertrophie du voile du palais et/ou linguale [14]. Enfin, Anconi-Israel et al. ont montré que les afro-américains de plus de 65 ans ont plus de deux fois le risque de Sahos sévère comparé à des caucasiens dans la même tranche d'âge, après ajustement des facteurs confondants [15].

Autres facteurs de risque

Ronflement et pauses respiratoires

L'étude de Young et al. portant sur un échantillon de 5615 sujets (SHHS) a montré que le ronflement quotidien, le ronflement très bruyant et les apnées observées fréquemment par l'entourage du patient sont associés

¹ Noter que le seuil d'IAH n'est pas le même dans les deux études menées dans la même cohorte [10,11].

à une augmentation du risque d'avoir un IAH supérieur ou égal à 15/h, avec des risques relatifs de 2,9, 4,0 et 4,0 respectivement [8].

Facteurs hormonaux

Certaines conditions dont la grossesse, l'acromégalie, l'hypothyroïdie et la polykystose ovarienne ont été associées au Sahos dans des nombreuses études cliniques, mais il manque des données épidémiologiques à ce sujet [1].

Les données du volet féminin de la cohorte de Pennsylvanie montrent que des facteurs hormonaux influencent la prévalence du Sahos. Ainsi, celle-ci a été assez modeste chez les femmes préménopausiques (0,6%) et post-ménopausiques sous traitement hormonal substitutif (1,1%). En revanche, la prévalence du Sahos est relativement élevée chez les femmes post-ménopausiques sans traitement hormonal substitutif (5,5%). Il faut noter que ces chiffres correspondent à des Sahos modérés ou sévères (IAH \geq 15/h) [11].

Hérédité

Des analyses de ségrégation génétique de la Cleveland Family Study montrent que 35% de la variance de l'IAH peut être expliqué par des facteurs génétiques [16]. Redline et al. ont étudié 561 membres appartenant à 91 familles et trouvé que les sujets ayant un proche parent atteint de Sahos ont un risque augmenté d'être porteurs de la maladie. En outre, ce risque augmente de manière proportionnelle au nombre des proches parents malades [17]. Il a été évoqué que les facteurs génétiques pourraient intervenir à plusieurs niveaux dont la morphologie crâniofaciale, le volume des tissus mous oropharyngés, le contrôle de la ventilation et même les caractéristiques de la distribution régionale du tissu adipeux [18–22].

Tabagisme et prise d'alcool

Le tabagisme actif est un facteur de risque de Sahos reconnu dans plusieurs études [23–26]. Les effets pro-inflammatoire et cytotoxique de la fumée de cigarette semblent avoir un rôle physiopathologique par le biais d'une altération des propriétés mécaniques et fonctionnelles des fibres nerveuses de la muqueuse des voies aériennes supérieures entraînant ainsi une augmentation de leur collapsibilité pendant le sommeil [1].

Plusieurs études cliniques montrent que la prise d'alcool avant le sommeil favorise la survenue d'événements apnéiques et augmente leur durée, elle augmente la collapsibilité des voies aériennes supérieures et aggrave la sévérité des désaturations. Cependant, les données épidémiologiques concernant les effets chroniques de la consommation d'alcool sur le risque de Sahos sont contradictoires [1].

Conséquences du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives et maladies associées

Dans plusieurs pathologies, la prévalence du Sahos dépasse celle qui est observée dans la population adulte géné-

rale. Il s'agit, en particulier, de l'hypertension artérielle réfractaire [27], de la maladie coronarienne [28–30], de l'insuffisance cardiaque [31–33] et de l'accident vasculaire cérébral [34–36], du diabète de type II [37,38], du syndrome d'ovaires polykystiques [39], de l'acromégalie [40] et de pathologies ophtalmiques [41].

De nombreuses études ont été réalisées ou sont en cours pour rechercher une relation causale et indépendante entre le syndrome d'apnées et un grand nombre de maladies. Mais les études épidémiologiques impliquant le Sahos dans la genèse de certaines maladies sont compliquées par l'existence de facteurs de risque communs tels l'obésité ou l'âge, pouvant influencer sur la relation. De plus, toute association causale entre le Sahos et une autre maladie est susceptible d'être modifiée par l'apparition ou l'aggravation d'un syndrome d'apnées provoquées par cette même maladie (par exemple, l'accident vasculaire cérébral ou l'insuffisance cardiaque qui peuvent modifier le contrôle respiratoire). Des différences méthodologiques limitent les comparaisons entre les études. Néanmoins, des données longitudinales évaluant l'incidence de la maladie, de même que les études d'intervention thérapeutique par la pression positive continue (PPC) donnent des indications fortes en faveur d'une relation causale entre le syndrome d'apnées et plusieurs pathologies.

Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives et mortalité

Plusieurs études récentes ont confirmé des données anciennes sur l'implication du syndrome d'apnées dans une surmortalité.

L'étude de Punjabi a montré sur une cohorte de 6441 hommes et femmes de la SHHS pour une période de suivi de 8,2 ans, une mortalité, toutes causes confondues, plus importante chez les sujets ayant un IAH sévère chez les hommes de 40 à 70 ans. La maladie coronaire était associée au syndrome d'apnées de même que les autres causes de mortalité [42].

Dans l'étude du Wisconsin sur une cohorte de 1396 hommes et femmes et une période de suivi de 18 ans, le risque relatif de mortalité dans un modèle complètement ajusté est de 2,7 lorsque l'IAH est supérieur à 30/h avec un risque cardiovasculaire plus élevé dans ce cas [43].

L'étude de Busselton concernant une cohorte de 397 hommes et femmes, a montré sur 14 ans de suivi un facteur de risque multiplié par 6,2 pour toutes les causes de mortalité dans un modèle ajusté [44].

Conséquences cardiovasculaires

Hypertension artérielle

De loin, l'association entre le syndrome d'apnées et l'hypertension artérielle est la plus robuste avec une prévalence de Sahos (en utilisant un IAH \geq 10/h) parmi les patients hypertensifs de l'ordre de 30 à 40% en fonction de la population étudiée [45].

Des études d'observation récentes ont montré de manière constante l'augmentation de la prévalence et de l'incidence d'hypertension artérielle parmi les patients

ayant un syndrome d'apnées [45–48]. L'association la plus robuste vient de l'étude de la cohorte du Wisconsin [49]. Le risque relatif pour la présence d'hypertension après quatre ans de suivi allait de 1,42 (IAH = 0,1–4,9/h) à 2,89 (IAH \geq 15/h) en comparaison aux sujets ayant un IAH de 0/h après ajustement pour plusieurs covariables incluant l'IMC.

Actuellement, le Sahos est reconnu comme une cause d'hypertension artérielle par les sociétés savantes européennes et américaines d'hypertension [50,51].

Le Sahos est particulièrement fréquent chez des patients avec une hypertension artérielle réfractaire qui reste mal contrôlée malgré l'utilisation d'un traitement hypertensif bien conduit. Dans ce groupe, sa prévalence est de 56 à 85 % des patients [2,27,52]. Le Sahos défini par un IAH > 10/h a été associé de manière très forte avec la difficulté de contrôler l'hypertension artérielle avec un risque relatif de 4,8 dans une étude contrôlée pour l'âge, le sexe, l'IMC et la durée de l'hypertension artérielle [7].

L'effet du traitement par la PPC sur la pression artérielle est modeste et variable. Les études à court terme chez des sujets sévères mais sans somnolence diurne ont montré peu d'effet sur la pression artérielle ou un effet plus modeste que les antihypertenseurs oraux [53]. Néanmoins, des études à long terme montrent un effet significatif sur ce type de patients lorsque l'utilisation de la PPC est suffisante [54,55].

Dans certaines études mais pas toutes [9,56], l'hypertension artérielle pulmonaire avec ou sans conséquence ventriculaire droite (hypertrophie ou cœur-pulmonaire chronique) a été reliée au Sahos même après contrôle pour plusieurs variables coexistantes comme l'hypoxémie diurne.

Maladie coronaire

La maladie coronaire a été associée de manière indépendante au Sahos, à la fois dans des études de population générale [57] et dans les études de populations de clinique de sommeil [58]. La SHHS a documenté une association modeste entre le Sahos et la maladie coronaire rapportée à l'interrogatoire. Chez des sujets avec un IAH supérieur ou égal à 11/h, un facteur de risque de 1,27 a été observé [57]. Dans une population clinique, le Sahos a été associé de manière indépendante à l'incidence de la maladie coronaire avec un risque relatif de 4,6 [58].

Chez des patients ayant une maladie coronaire documentée, la prévalence relevée du Sahos a été de 30 à 57 % [28–30,59–61]. De plus, dans une étude observationnelle prospective avec un suivi de sept années, les patients avec un Sahos ont eu une incidence plus élevée de maladies coronaires (16,2 %) comparés aux ronfleurs sans syndrome d'apnées (5,4 %) [58].

Plusieurs études prospectives ont rapporté une augmentation des événements cardiovasculaires chez des patients avec une maladie coronaire et un Sahos associé [60–63]. Une étude cas-témoin utilisant des patients ayant un angor ou un infarctus du myocarde et des sujets « témoins » appariés pour l'âge, le sexe et l'IMC a démontré un risque relatif de 3,1 de Sahos après ajustement [64].

Il y a donc des données suggérant que le traitement efficace du Sahos pourrait être susceptible d'agir à la fois en prévention primaire [58] et en prévention secondaire [65] pour les risques cardiovasculaires.

L'insuffisance cardiaque congestive et l'arythmie

Des études de populations ont démontré une association indépendante entre syndrome d'apnées du sommeil et insuffisance cardiaque congestive.

Dans la SHHS, les sujets ayant un IAH supérieur ou égal à 11/h avaient un risque relatif ajusté d'insuffisance cardiaque (diagnostic d'interrogatoire) de 2,38 comparé aux sujets ayant des index inférieurs [57].

Plusieurs cohortes de centres de sommeil ont trouvé une prévalence élevée de syndromes d'apnées du sommeil (central ou obstructif) chez des patients ayant une insuffisance cardiaque et une fonction systolique diminuée [31–33].

Bien que les études épidémiologiques aient établi une association entre Sahos et insuffisance cardiaque; le sens de la causalité n'a pas été déterminé de manière certaine. Néanmoins, quelques études à court terme randomisées contrôlées ont pu démontrer que le traitement efficace du Sahos par la PPC chez des patients avec une insuffisance cardiaque peut améliorer significativement la fraction d'éjection, la somnolence diurne et la qualité de vie [66,67]. Une autre étude n'a pas démontré d'effet favorable de la PPC [68], sauf dans un sous-groupe où la PPC était réellement efficace [69].

Les arythmies cardiaques ont également été associées au syndrome d'apnées, à la fois dans les populations de centres de sommeil et les études de populations générales. Le Sahos a été très fréquent dans une population de patients avec fibrillation auriculaire en comparaison à autres patients de cardiologie générale sans arythmie complète, même après ajustement pour les variables classiques. De plus, le traitement par PPC a diminué le risque de récurrence après cardioversion [70].

La SHHS a rapporté que les sujets avec un Sahos sévère ont de deux à quatre fois plus de risque d'arythmie complexe que ceux sans apnées, même après ajustement pour les variables confondantes, en particulier, le risque ajusté pour la fibrillation auriculaire qui était de 4,02 [71]. Dans une étude rétrospective de populations, l'hypoxémie nocturne due au Sahos était un facteur indépendant de prédiction de fibrillation auriculaire chez les patients de moins de 65 ans [70].

Accident vasculaire cérébral

De nombreuses études épidémiologiques de populations ont trouvé une association indépendante entre l'AVC et le ronflement [72] ou le syndrome d'apnées du sommeil [57,73]. Après ajustement pour les variables confondantes, les données de la SHHS démontrent un risque relatif pour l'AVC rapporté à l'interrogatoire de 1,58 pour un IAH supérieur à 11 comparé aux sujets sans apnée [57].

De la même façon, la cohorte de Wisconsin a révélé un risque relatif ajusté de 4,33 pour un IAH supérieur ou égal à 20/h versus IAH inférieur à 5/h. De plus, une analyse longitudinale de quatre ans de cette cohorte montre une tendance à l'augmentation du risque d'AVC [73].

Une autre évidence de l'impact du Sahos sur le risque d'AVC est venue d'une étude observationnelle sur une large cohorte de centres de sommeil dans laquelle le risque relatif ajusté pour un AVC ou un décès de toutes causes était de 1,97 chez les patients avec un IAH supérieur ou égal à 5/h comparés à des patients sans Sahos [74].

Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact du traitement du Sahos sur la prévention primaire et secondaire de l'AVC étant donné son risque élevé de morbidité et de mortalité.

Mortalité cardiovasculaire attribuable au syndrome d'apnées-hypopnées obstructives

À ce jour, il n'y a pas d'étude randomisée contrôlée à long terme permettant d'évaluer l'impact du traitement par PPC versus un placebo sur la mortalité cardiovasculaire, néanmoins, il y a un grand nombre de résultats en faveur de l'impact négatif du Sahos non-traité sur le risque cardiovasculaire.

Plusieurs études rétrospectives ont examiné l'association entre Sahos et mortalité. Dans une de ces études, les patients avec un Sahos sévère non-traité avaient une mortalité supérieure aux patients avec le même degré de sévérité du Sahos traités soit par trachéotomie, soit par PPC [75].

Dans une autre étude rétrospective, les patients avec un Sahos avaient un pic de mort subite de cause cardiaque pendant les heures de sommeil à l'inverse de la population générale pour lesquels ce pic se produit dans la journée [76]. De plus, trois études observationnelles récentes ont confirmé les conséquences négatives du Sahos non-traité [64,77,78]. Dans ces trois études, 2396 patients avec des degrés variés de sévérité du Sahos ont été évalués et suivis. Les résultats de ces études suggèrent que les patients avec un Sahos non-traité ont une augmentation des risques cardiovasculaires fatals et non-fatals comparés à ceux qui sont traités par PPC. Une limitation importante de ces études observationnelles est que les patients non-compliants au traitement par PPC peuvent aussi être moins compliants aux autres thérapeutiques recommandées tels que les médicaments pour l'hypertension, la dyslipidémie et le diabète de type 2. Néanmoins, il est intéressant de noter que les patients qui ont accepté le traitement par PPC avaient plus de comorbidités, un IAH et un IMC supérieur à ceux qui n'ont pas été compliants avec la PPC.

Il y a donc une évidence croissante à partir des études épidémiologiques de populations ou de populations de malades qui établissent une association forte et indépendante entre le Sahos et les maladies cardiovasculaires. De plus, des études observationnelles non-contrôlées ont montré que non-traité, le patient avec un Sahos sévère a une augmentation de sa morbidité et de sa mortalité cardiovasculaire. Les données les plus solides pour les risques cardiovasculaires associés au Sahos semblent être liées au Sahos sévère alors que les données en faveur de ce lien chez les sujets ayant des Sahos légers à modérés sont moins claires [77].

Le diabète de type II et l'intolérance au glucose

Le Sahos est très fréquent parmi les patients ayant un diabète de type II avec une prévalence allant jusqu'à 77% [37,38,79–81]. Plusieurs études de populations d'origines et d'ethnies différentes ont rapporté une association indépendante entre le ronflement [82,83] ou la sévérité du Sahos [79,84–90] et l'altération du métabolisme du glucose, la présence d'une insulino-résistance, le syndrome métabolique

et le diabète de type II. Ces associations ont été établies indépendamment du degré d'obésité et d'adiposité, qui sont les déterminants majeurs de la dysrégulation du métabolisme du glucose. La plupart de ces données épidémiologiques ont été obtenues par des études transversales plutôt que longitudinales. Une évidence définitive pour déterminer la direction de la causalité entre Sahos et troubles métaboliques est encore attendue à la fois dans des études de populations longitudinales et dans des études de patients Sahos après contrôle adéquat pour les facteurs confondants potentiels, en particulier l'adiposité viscérale [91,92]. Ces associations remarquables indiquent la possibilité que le Sahos puisse être un nouveau facteur de risque pour le diabète de type II ou qu'alternativement l'hyperglycémie chronique puisse provoquer les apnées.

Fonctions neurocognitives, dépression et accident

Le Sahos peut causer une somnolence diurne et avoir un impact négatif sur le fonctionnement diurne comme la performance au travail, les fonctions motrices et neurocognitives [93,94].

Bien que la sévérité du Sahos défini par l'IAH soit habituellement prédictive des anomalies cognitives [95], un autre facteur important est la durée et la sévérité de l'hypoxémie qui impacte négativement sur les tâches cognitives [96].

Plusieurs études de populations cliniques ont établi une association entre Sahos et dépression [97]. Dans l'étude longitudinale de la SHHS, les investigateurs ont démontré un lien causal entre la sévérité du Sahos et de la dépression. Dans cette étude, les sujets ayant un IAH supérieur ou égal à 15/h avaient un risque multiplié par 2,6 de développer une dépression après ajustement pour les variables confondantes.

Les études ayant évalué la relation entre l'adhésion à la PPC et le pourcentage de patients ayant soit une fonction cognitive normale, soit une amélioration de leur dépression sont un élément supplémentaire en faveur de cette causalité [98–100].

La dysfonction motrice et neurocognitive induite par le Sahos a été impliquée comme facteur de risque pour les accidents de véhicule [45,95,101,102]. Non seulement le Sahos non-traité augmente le risque d'accidents de véhicule comparé à des sujets appariés pour l'âge et le sexe, mais la sévérité des accidents entraînent aussi plus de blessures corporelles [103].

Le traitement efficace du Sahos améliore les fonctions motrices et neurocognitives et entraîne une amélioration des performances de conduite et une réduction des accidents de la route jusqu'à la valeur observée dans la population générale [101].

Impact du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives non-diagnostiqué et non-traité

Une large proportion d'individus avec un Sahos reste non-diagnostiquée.

Deux études de populations (Wisconsin Sleep Cohort et SHHS) estiment que jusqu'à 80% des sujets avec un Sahos

modéré ou sévère, enrôlés il y a une dizaine d'années étaient restés sans diagnostic de leur médecin malgré un accès possible à des ressources médicales [104,105].

Avec l'épidémie d'obésité actuelle, il n'y a pas de raison de penser que la proportion de Sahos non-diagnostiqué dans la population a diminué malgré une augmentation de la connaissance de la maladie dans la population générale et la communauté médicale.

Il y a donc une nécessité d'améliorer l'accès au diagnostic et aux stratégies de traitement efficace pour les patients avec un Sahos.

Impact du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives sur l'utilisation des soins

Plusieurs études ont montré que les patients avec un Sahos utilisent plus de ressources de soins (environ deux fois plus) avec une demande plus importante chez les femmes comparés aux sujets témoins appariés pour l'âge, le sexe et le lieu de résidence [106–109].

La plupart de ces coûts ont été attribués à l'hospitalisation, aux honoraires incluant plus de consultations de spécialistes et à l'augmentation des médicaments prescrits. Il a été montré de plus que le traitement efficace du syndrome d'apnées par la pression positive diminue les coûts de santé associés. Les patients traités efficacement par PPC voient leur coût de santé diminuer alors que les témoins appariés continuent d'avoir une augmentation de l'utilisation des ressources [110,111]. Néanmoins, la majorité de ces études ont pour cible les patients avec un syndrome d'apnées sévère. De ce fait, la généralisation de la diminution des soins aux patients avec une forme plus modérée n'est pas nécessairement applicable [112]. Malgré ces limitations méthodologiques, les études ci-dessus ont collectivement attiré l'attention sur l'impact économique profond du Sahos, en particulier s'il est laissé non-traité et sur les effets bénéfiques de la thérapeutique adéquate, justifiant certainement un dépistage plus actif de la maladie.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer.

Références

- [1] Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136–43.
- [2] Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003;289:2230–7.
- [3] Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2408–13.
- [4] Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279–89.
- [5] Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005;99:1592–9.
- [6] Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230–5.
- [7] Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015–21.
- [8] Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893–900.
- [9] Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486–95.
- [10] Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144–8.
- [11] Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608–13.
- [12] Redline S, Schluchter MD, Larkin EK, Tishler PV. Predictors of longitudinal change in sleep-disordered breathing in a non-clinic population. *Sleep* 2003;26:703–9.
- [13] Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* 2000;110:1689–93.
- [14] Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:186–92.
- [15] Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1946–9.
- [16] Buxbaum SG, Elston RC, Tishler PV, Redline S. Genetics of the apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans: I. Segregation analysis. *Genet Epidemiol* 2002;22:243–53.
- [17] Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:682–7.
- [18] Guilleminault C, Partinen M, Holman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1545–51.
- [19] Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:174–8.
- [20] Pillar G, Schnall RP, Peled N, Oliven A, Lavie P. Impaired respiratory response to resistive loading during sleep in healthy offspring of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1602–8.
- [21] Redline S, Leitner J, Arnold J, Tishler PV, Altose MD. Ventilatory-control abnormalities in familial sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:155–60.
- [22] Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, et al. Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:453–63.
- [23] Jennum P, Sjol A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in a Danish population, age 30–60. *J Sleep Res* 1992;1:240–4.
- [24] Khoo SM, Tan WC, Ng TP, Ho CH. Risk factors associated with habitual snoring and sleep-disordered breathing in a multi-ethnic Asian population: a population-based study. *Respir Med* 2004;98:557–66.
- [25] Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991;46:85–90.
- [26] Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219–24.

- [27] Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271–7.
- [28] Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996;101:251–6.
- [29] Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659–63.
- [30] Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999;14:179–84.
- [31] Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006;106:21–8.
- [32] Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Topfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9:251–7.
- [33] Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101–6.
- [34] Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006;37:967–72.
- [35] Hui DS, Choy DK, Wong LK, Ko FW, Li TS, Woo J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance: results in Chinese patients with first-ever ischemic stroke. *Chest* 2002;122:852–60.
- [36] Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375–80.
- [37] Foster G, Kuna ST, Sanders M. Sleep apnea in obese adults with type 2 diabetes: baseline results from the Sleep AHEAD study. *Sleep* 2005;28:A606.
- [38] West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006;61:945–50.
- [39] Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:517–20.
- [40] Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991;115:527–32.
- [41] Waller EA, Bendel RE, Kaplan J. Sleep disorders and the eye. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1251–61.
- [42] Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009;6:e1000132.
- [43] Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: 18-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31:1071–8.
- [44] Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008;31:1079–85.
- [45] George CF. Sleep apnea, alertness, and motor vehicle crashes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:954–6.
- [46] Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22:667–89.
- [47] Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005;142:187–97.
- [48] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. In: Westchester, editor. Chicago, Illinois; 2007.
- [49] Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378–84.
- [50] Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005;28:113–21.
- [51] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217–39.
- [52] Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, Goel A. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest* 2006;130:149–56.
- [53] Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:954–60.
- [54] Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, de la Pena M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:718–26.
- [55] Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdts S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:757–64.
- [56] Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007;11:117–24.
- [57] Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19–25.
- [58] Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28:596–602.
- [59] Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261–4.
- [60] Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999;92:79–84.
- [61] Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:26–30.
- [62] Mooe T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910–3.
- [63] Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:81–6.
- [64] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–53.
- [65] Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treat-

- ment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728–34.
- [66] Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233–41.
- [67] Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:361–6.
- [68] Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025–33.
- [69] Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post-hoc analysis of the Canadian continuous positive airway pressure for patients with central sleep apnea and heart failure trial (CANPAP). *Circulation* 2007;115:3173–80.
- [70] Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565–71.
- [71] Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910–6.
- [72] Hu FB, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Rimm EB, Speizer FE, et al. Snoring and risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:308–13.
- [73] Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447–51.
- [74] Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034–41.
- [75] He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94:9–14.
- [76] Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206–14.
- [77] Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1274–80.
- [78] Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005;128:624–33.
- [79] Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:507–13.
- [80] Laaban JP, Daenen S, Leger D, Pascal S, Bayon V, Slama G, et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2009;35:372–7.
- [81] Mestier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukel H, Urban T, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156–60.
- [82] Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002;155:387–93.
- [83] Joo S, Lee S, Choi HA, Kim J, Kim E, Kimm K, et al. Habitual snoring is associated with elevated hemoglobin A1c levels in non-obese middle-aged adults. *J Sleep Res* 2006;15:437–44.
- [84] Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001;249:153–61.
- [85] Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670–6.
- [86] Okada M, Takamizawa A, Tsushima K, Urushihata K, Fujimoto K, Kubo K. Relationship between sleep-disordered breathing and lifestyle-related illnesses in subjects who have undergone health-screening. *Intern Med* 2006;45:891–6.
- [87] Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521–30.
- [88] Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677–82.
- [89] Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590–5.
- [90] Sulit L, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Redline S. Differences in polysomnography predictors for hypertension and impaired glucose tolerance. *Sleep* 2006;29:777–83.
- [91] Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:207–17.
- [92] Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 2008;133:496–506.
- [93] Engleman HM, Douglas NJ. Sleep 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:618–22.
- [94] Sateia MJ. Neuropsychological impairment and quality of life in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 2003;24:249–59.
- [95] Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997;20:608–13.
- [96] Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, Kuo TF, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med* 2006;7:498–507.
- [97] Saunamaki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand* 2007;116:277–88.
- [98] Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:565–71.
- [99] Schwartz DJ, Karatinos G. For individuals with obstructive sleep apnea, institution of CPAP therapy is associated with an amelioration of symptoms of depression which is sustained long term. *J Clin Sleep Med* 2007;3:631–5.
- [100] Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007;30:711–9.
- [101] Ellen RL, Marshall SC, Palayew M, Molnar FJ, Wilson KG, Manson-Hing M. Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006;2:193–200.
- [102] Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999;340:847–51.
- [103] Mulgrew AT, Nasvadi G, Butt A, Cheema R, Fox N, Fleetham JA, et al. Risk and severity of motor vehicle crashes

- in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea. *Thorax* 2008;63:536–41.
- [104] Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in US communities. *Sleep Breath* 2002;6:49–54.
- [105] Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997;20:705–6.
- [106] Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Tarasiuk A. Gender differences in morbidity and health care utilization among adult obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 2007;30:1173–80.
- [107] Smith R, Ronald J, Delaive K, Walld R, Manfreda J, Kryger MH. What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis? *Chest* 2002;121:164–72.
- [108] Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Brin YS, Simon T, Tal A, Reuveni H. Determinants affecting health-care utilization in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* 2005;128:1310–4.
- [109] Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Reuveni H. The effect of obstructive sleep apnea on morbidity and health care utilization of middle-aged and older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:247–54.
- [110] Albarrak M, Banno K, Sabbagh AA, Delaive K, Walld R, Manfreda J, et al. Utilization of healthcare resources in obstructive sleep apnea syndrome: a 5-year follow-up study in men using CPAP. *Sleep* 2005;28:1306–11.
- [111] Banno K, Manfreda J, Walld R, Delaive K, Kryger MH. Healthcare utilization in women with obstructive sleep apnea syndrome 2 years after diagnosis and treatment. *Sleep* 2006;29:1307–11.
- [112] Ayas NT, Marra C. Continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea syndrome: do the dollars make sense? *Sleep* 2005;28:1211–3.