

ABSTRACT

INTRODUKTION OG FORMÅL - Unormal vejrtrækning under søvn (engelsk: sleep disordered breathing, SDB) inddeles i hypoventilation og uregelmæssig vejrtrækning pga. gentagne respirationspauser (apnøer). SDB kan medføre kronisk udtalt dagtræthed og har øget risiko for hjerte-kar-sygdom og diabetes. Formålet med denne artikel er at præsentere en oversigt over de forskellige typer SDB.

MATERIALE OG METODE - Baseret på litteratursøgning via MEDLINE gennemgås SDB med hovedvægt på obstruktiv søvnapnø (OSA) og fedmerelateret hypoventilation (engelsk: obesity hypoventilation syndrome, OHS). Betegnelsen obstruktiv søvnapnø syndrom (OSAS) bruges om OSA med udtalt dagtræthed.

RESULTATER - OSA er den hyppigste SDB. Prævalensen af OSAS blandt 30-60-årige er 2-4 %, svarende til ca. 70.000 i Danmark. OHS har store ligheder med OSAS, men prævalensen er formentlig langt mindre. OSA skyldes repeterende obstruktioner i svælget. Vigtigste risikofaktorer er fedme og forhold, som reducerer pladsforholdene i pharynx. Mindst en tredjedel af OSA-patienterne har øget forekomst af hypertension, hjerte-kar-sygdom og type 2-diabetes. OSA er ikke en selvstændig risikofaktor for disse sygdomme, men alle interagerer med hinanden. En fællesnævner kunne være abdominal fedme som led i metabolisk syndrom. OSA har øget mortalitet pga. komorbiditeten, udgør en relativt lille risikofaktor for trafikulykker, men kan have store socioøkonomiske følger, især ved OHS.

KONKLUSION - OSA er en hyppig søvnlidelse, som kan have alvorlig komorbiditet, men uden den er konsekvenserne primært træthedsrelaterede.

EMNEORD Sleep disordered breathing | obstructive sleep apnea | obstructive sleep apnea syndrome | obesity hypoventilation syndrome



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:

NIELS PETRI

niels.petri@outlook.dk

Søvnrelaterede respirationsforstyrrelser

NIELS PETRI, overlæge emeritus, speciallæge i oto-rhino-laryngologi, certificeret søvnmedicinsk specialist, Søvnklinikken ScanSleep, København

SØREN BERG, associeret professor, overlæge, speciallæge i oto-rhino-laryngologi, dr.med., Søvnklinikken, Lovisenberg Diakonale sykehus, Oslo og Lunds Universitet

► Accepteret til publikation den 19. marts 2021

Tandlægebladet 2021;125:xxx-xxx

UFORSTYRET VEJRTRÆKNING UNDER SØVN forudsætter, at øvre luftveje er frie og har normal muskeltonus, samt at der er normal funktion af lunger og hjernens respirationscenter. SDB omfatter derfor mange væsensforskellige forstyrrelser. De kan overordnet inddeles i respirationspauser (apnøer) eller insufficient respiration (hypoventilation). Apnøer kan skyldes gentagne aflukninger af svælget: obstruktiv søvnapnø (OSA), eller unormalt fungerende respirationscenter: central søvnapnø (CSA). Ved hypoventilation er der ikke pauser i respirationen, men lungefunktionen er nedsat så meget, at normal iltoptagelse i blodet og udluftning af kuldioxid ikke kan opretholdes. Den vigtigste type hypoventilation er fedmerelateret (engelsk: obesity hypoventilation syndrome, OHS).

Alle former for SDB medfører dårlig søvnkvalitet og dermed unormal dagtræthed. OSA og OHS er de hyppigste former for SDB, og OSA er den eneste søvnsygdom, hvor ortodontisk behandling kan være aktuelt. Da OHS har mange lighedspunkter med OSA, vil hovedvægten blive lagt på disse to søvnsygdomme.

De øvrige former for SDB er for flertallets vedkommende en følge af andre sygdomme, og de vil blive omtalt summarisk. Der er hentet data fra populations- og interventionsstudier samt randomiserede undersøgelser og enkelte systematiske oversigtsartikler. Litteratursøgning er foretaget i den amerikanske database MEDLINE.

KLASSIFIKATION AF SYGDOMME RELATERET TIL SDB

I henhold til international klassifikation (1) skelnes der mellem: **Central søvnapnø (CSA)**: defineres ved et antal centrale apnøer og hypopnøer pr. time (apnø-hypopnø-indeks, AHI) på

FAKTABOKS

Forkortelsesliste

- SDB:** søvnrelaterede respirationsforstyrrelser (engelsk: sleep-disordered breathing)
- OSA:** obstruktiv søvnapnø (engelsk: Obstructive Sleep Apnea)
- OSAS:** obstruktiv søvnapnø syndrom
- OHS:** fedmerelateret hypoventilationssyndrom (engelsk: obesity hypoventilation syndrome)
- CSA:** central søvnapnø
- CSR:** Cheyne-Stokes respiration
- POSA:** positionel obstruktiv søvnapnø
- PSG:** polysomnografi
- CRM:** cardiorespiratorisk monitorering
- AHI:** apnø-hypopnø-indeks (antal apnøer + hypopnøer pr. times søvn)
- REM:** Rapid Eye Movement (drømmesøvn)
- EDS:** udtalt dagtræthed (engelsk: Excessive Daytime Sleepiness)
- ESS:** Epworth Sleepiness Scale
- SSS:** Stanford Sleepiness Scale
- CPAP:** Continuous Positive Airway Pressure
- UPPP:** uvulo-palato-pharyngoplastik
- MAD:** mandibular advancing device
- BMI:** Body Mass Index
- EEG:** elektroencefalografi
- EOG:** elektrookulografi
- EKG:** elektrokardiografi

mindst 5; desuden skal antallet udgøre mindst halvdelen af det totale antal apnøer/hypopnøer.

Primær central søvnapnø: selvstændig, sjælden søvnsyndrom; forekommer hos spædbørn og midaldrende voksne.

Cheyne-Stokes respiration (CSR): speciel type centrale apnøer og hypopnøer, som ikke er bratte forstyrrelser, men kommer i et regelmæssigt crescendo/decrecendo-mønster (Fig. 1).

Obstruktiv søvnapnø (OSA): defineres ved et AHI på mindst 5; sværhedsgraden af OSA defineres traditionelt ved størrelsen af AHI (Tabel 1).

Obstruktiv søvnapnø syndrom (OSAS): anvendes om OSA-tilfælde, hvor der foreligger udtalt dagtræthed (engelsk: excessive daytime sleepiness, EDS); i daglig tale bruges ofte betegnelsen OSA om alle, uanset EDS eller ej.

Søvnrelateret hypoventilation: defineres ved nedsat ilttension (hypoxi) og øget kuldioxidtension (hyperkapni) i blodet under søvn.

Cheyne-Stokes respiration

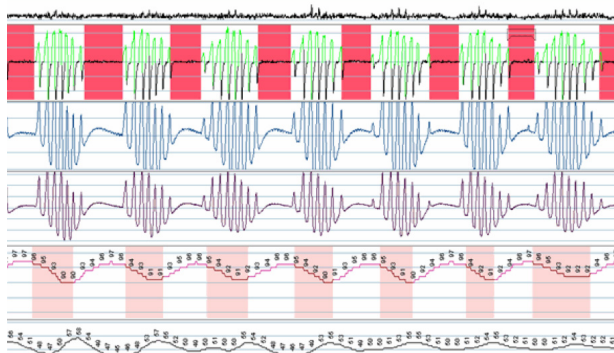


Fig. 1. Søvnundersøgelse med 5 minutters optagelse. Målingen viser øverst lyd, herefter nasalt luftflow, respirationsbevægelser af thorax og abdomen, iltmætning og nederst puls. Synkront ses jævnt stigende og faldende udsving af nasalt flow og respirationsbevægelser.

Fig. 1. Sleep examination with 5 minutes recording. The measurement shows sound at the top, then nasal airflow, respiratory movements of the thorax and abdomen, oxygen saturation and bottom pulse. Synchronously, steadily increasing and decreasing fluctuations of nasal flow and respiratory movements are seen.

Sværhedsgrad - OSA

	AHI
Let grad	5-14
Middelsvær grad	15-30
Svær grad	>30

Tabel 1. Sværhedsgraden af obstruktiv søvnapnø defineres ved størrelsen af AHI (apnø-hypopnø-indeks).

Table 1. Severity of obstructive sleep apnea defined by the size of AHI (apnea-hypopnea-index).

Fedmerelateret hypoventilationssyndrom (OHS): defineres ved fedme (BMI over 30 kg/m²) og hyperkapni i vågen tilstand (PaCO₂ ≥ 45 mm Hg).

Central hypoventilationssyndrom: kaldes også "Ondines forbandelse", kongenit, genetisk betinget dysfunktion af respirationscentret, sjælden søvnsyndrom.

Somatiske sygdomme associeret med SDB, nævnes kun i oversigtsform (Tabel 2).

Specificerede sygdomskriterier

Til sygdomsklassifikationen hører nogle mere specificerede kriterier (1-2):

Respirationspause > 10 sek. under søvn er patologisk, hvad enten vejtrækningen stopper helt (apnø) eller delvist (hypopnø); man skelner mellem:

central apnø: stop af oro-nasalt luftflow og ingen forsøg på vejtrækning ▶

obstruktiv apnø: forsøg på vejtrækning, men intet oro-nasalt flow

obstruktiv hypopnø: forsøg på vejtrækning og klart nedsat flow fulgt af mindst 3 % fald i blodets iltmætning (desaturation) eller en miniopvågning (arousal); alternativt alene en desaturation på mindst 4 % (2); antallet af desaturationer pr. time angives som oxygen desaturation indeks (ODI) og er sædvanligvis af samme størrelsesorden som AHI.

mixed apnø/hypopnø: starter med en central fase og slutter med en obstruktiv fase (Fig. 2)

Da der ikke er væsentlig forskel på en apnø, en hypopnø og en mixed apnø/hypopnø, hvad angår påvirkning på iltoptagelse, puls (Fig. 3), blodtryk og hjernens elektriske aktivitet, skelnes i praksis ikke mellem disse tre typer. Antallet af apnøer + hypopnøer inkl. mixed apnøer/hypopnøer pr. times søvn angives derfor samlet som AHI. Sværhedsgraden af OSA, defineret ved størrelsen af AHI, er arbitrær og bl.a. baseret på ældre opgørelser med anvendelse af mere restriktive kriterier for scoring af hypopnøer.

EPIDEMIOLOGI OG RISIKOFAKTORER AF SDB

OSA er langt den hyppigste af alle SDB. Prævalensen af OSA er blevet estimeret ved en lang række populationsbaserede tværsnitsundersøgelser. Den mest citerede er fra USA (1993). En stor gruppe 30-60-årige kvinder og mænd blev undersøgt bl.a. med fuld søvnundersøgelse (polysomnografi, PSG). OSAS fandtes hos 2 % af kvinder og 4 % af mænd. I samme studie fandtes middelsvær til svær OSA hos henholdsvis 4 % og 9 % (3).

Andre sygdomme og SDB

	OSA	CSA/CSR	HS
Neurologiske sygdomme			
• neuromuskulære, fx amyotrofisk lateral sklerose	+		+
• neurodegenerative, fx Parkinsons, multipel sklerose	+	+	+
Hjerte-kar-sygdomme			
• hjertesvigt		+	
• apopleksi	+	+	+
Lungesygdomme			
• KOL			+
• thoraxdeformitet, fx skoliose			+

Table 2. Eksempler på specielle somatiske sygdomme, som er associeret med søvnrelaterede respirationsforstyrrelser (SDB). OSA, obstruktiv søvnapnø; CSA, central søvnapnø; HS, hypoventilation syndrom; CSR, Cheyne-Stokes respiration, en variant af CSA, karakteristisk for hjertesvigt.

Table 2. Examples of special somatic diseases associated with sleep disordered breathing. OSA, obstructive sleep apnea; CSA, central sleep apnea; HS, hypoventilation syndrome; CSR, Cheyne-Stokes respiration, a variant of CSA, characteristic for heart failure.

Overført til danske forhold (baseret på folketallet for 2020) så er prævalensen af OSAS i aldersgruppen 30-60 år ca. 70.000 og prævalensen af middelsvær til svær OSA ca. 150.000.

De nævnte skøn over prævalensen er på linje med resultaterne fra andre lignende populationsstudier (4-6).

Prævalensen af OHS er meget usikker, da der ikke er foretaget populationsstudier på normalbefolkningen. Blandt SDB-patienter i kliniske materialer er der fundet prævalenser af OHS fra 10 % til 38 % (7-9). Ifølge et konservativt estimat, baseret på et amerikansk materiale og hyppigheden af svær fedme og OSA, har ca. 0,4 % af voksne OHS (9). I Europa er hyppigheden af svær fedme og dermed af OHS lavere, men som i USA er andelen overvægtige mennesker støt stigende. I en dansk registerbaseret population udgjorde OHS 2,3 % af alle med SDB (10).

Mandligt køn, alder og fedme er alle risikofaktorer for udvikling af OSA, men de er komplekse og interagerer med hinanden. Generelt er OSA dobbelt så hyppig hos mænd som hos kvinder, men den forskel mindskes med stigende alder, og omkring 50-årsalderen er incidensen den samme. Kønsforskellen kan være delvis anatomisk betinget. Bl.a. er øvre luftveje længere hos mænd end hos kvinder og derfor lettere sammenklæpelige (11). Incidens og sværhedsgrad af OSA øges med alderen, mest for 40-60-årige. Høj alder synes at spille en mindre rolle, idet prævalensen af OSA flader ud omkring 65-årsalderen. Med stigende alder mindskes også betydningen af fedme for sværhedsgraden af OSA (11-12).

Alle forhold, som medfører snævre øvre luftveje, inklusive fedme, er vigtige risikofaktorer for udvikling af OSA (Tabel 3). Fedme er den vigtigste risikofaktor. Fedtet reducerer både svælg- og lungevolumen (13). Imidlertid er godt en tredjedel

Obstruktiv søvnapnø, apnøer og mixed apnøer

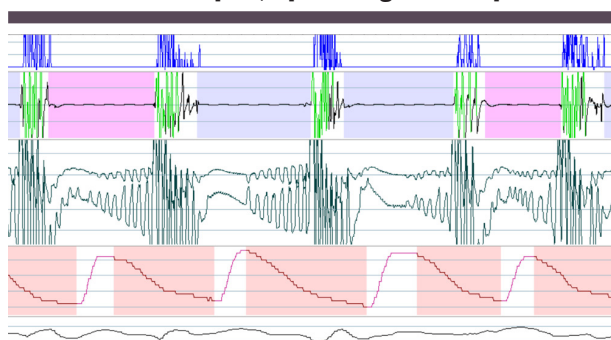


Fig. 2. Søvnundersøgelse med 4 minutters optagelse. Målingen viser øverst snoring, herefter nasalt luftflow, respirationsbevægelser af thorax og abdomen, iltmætning og nederst puls. Der er ingen respirationsbevægelser i begyndelsen af begge mixed apnøer. Desuden ses paradoksrespiration, dvs. thorax og abdomen bevæger sig i modfase, hvilket ses ved obstruktiv respiration. Største fald i iltmætning (desaturation) er 18 %, og laveste iltmætning er 80 %. Pulsen varierer mellem 50 og 74.

Fig. 2. Sleep examination with 4 minutes recording. The measurement shows snoring at the onset of both mixed apneas. In addition, paradox respiration is seen, i.e. thorax and abdomen move in opposite phase, which is shown by obstructive respiration. The largest decrease in oxygen saturation (desaturation) is 18% and the lowest oxygen saturation is 80%. The heart rate varies between 50 and 74.

af OSA-patienterne normalvægtige og har normale pladsforhold i pharynx (12).

Køn, alder og fedme samt rækken af anatomisk betingede risikofaktorer indikerer, at der kan være bagvedliggende genetiske faktorer (14-15). Dette understøttes af, at der er familier ophobning af SDB (16). Internationale genetiske studier har imidlertid endnu ikke kunnet identificere en genetisk basis for SDB (17).

DEN KLINISKE BETYDNING AF OSA

Konsekvenserne af ubehandlet OSA er primært relateret til EDS og deraf afledte problemer med livskvalitet, arbejdsevne og socialt liv. Det er velkendt, at træthed kan give problemer med kognitive færdigheder og trafikikkerhed. Flere undersøgelser har også vist association både mellem OSA og kognitiv dysfunktion og mellem OSA og øget risiko for trafikulykker. Den videnskabelige evidens er dog diskutabel:

A. En kontrolleret undersøgelse af selvrapportering vedr. kognitive funktioner hos OSA-patienter viste signifikant forskel mellem egenvurdering og objektiv testning (18). Meta-analyse af 25 kontrollerede undersøgelser med kognitiv testbatteri viste, at OSA havde betydelig negativ indvirkning på fx opmærksomhed, reaktionsevne, dømmekraft og beslutningsevne, men ikke på fx indlæring og hukommelse (19). En anden undersøgelse fandt ingen forskel mellem kognitive funktioner hos OSA-patienter og en kontrolgruppe (20).

B. Nedsat opmærksomhed og reaktionstid samt forringet dømmekraft har stor betydning for trafikikkerheden. Der har derfor været fokus på OSA og kørekortsregler. I store populationsstudier har man fundet, at selvrapporteret træthed var stærkt associeret til øget risiko for trafikulykker (21-22). Flere kontrollerede og PSG-baserede undersøgelser har ligeledes vist, at OSA, men ikke sværhedsgraden af OSA, var associeret med øget risiko for trafikulykker (23-25).

Vurdering af kronisk træthed har i de fleste undersøgelser været baseret på selvrapportering med et standardiseret spørgeskema, Epworth Sleepiness Scale (ESS), som måler kronisk træthed (26). Patienten bedes angive sandsynligheden for at døse hen i otte daglige situationer bedømt ud fra sidste tre måneder. Maksimal træthedsscore er 24, og EDS anses at foreligge ved en score over 10.

Akut træthed er ligeledes som oftest blevet vurderet med selvrapportering, fx med spørgeskemaet Stanford Sleepiness Scale (SSS), som måler akut søvnighed (27).

EU-forskningsprogrammet Immortal (2005) undersøgte faktorer relateret til risiko for trafikulykker. Man fandt bl.a., at den relative risiko for trafikulykker var 3,7 hos OSA-patienter, svarende til en næsten firedoblet risiko. OSA var den største risikofaktor af alle sygdomme. Vurderingen var baseret på en meta-analyse af seks studier af variabel kvalitet. Det bedste studie (fra New Zealand) viste imidlertid, at det var akut træthed (ved SSS) samt kørsel midt om natten og ≤ 5 timers søvn sidste døgn, som medførte øget risiko for trafikulykker, ikke kronisk træthed (ved ESS) og symptomatisk OSA. Studiet var baseret på en undersøgelse af 571 konsekutive trafikulykker med personskaade, og kontrolgruppen bestod af trafikanter, som også matchede ulykkestidspunkt og vejtype (28).

Klinisk relevans

Habituel snorken er så hyppigt forekommende, at den privatpraktiserende tandlæge ikke kan undgå at møde mange snorkepatienter i sin praksis. Nogle af disse vil givetvis efterspørge behandling med en "snorkeskinne". Da snorken kan være symptom på en alvorlig respirationsforstyrrelse under søvn (engelsk: sleep-disordered breathing, SDB), er kendskab til de forskellige former for SDB nyttigt, eftersom de fleste af dem ikke kan behandles ortodontisk.

I parentes bemærket anvender denne artikel navnet tand-skinne, da det er den mest brugte betegnelse. Tandbøjle er formentlig mere korrekt.

Obstruktiv søvnapnø, apnøer og hypopnøer

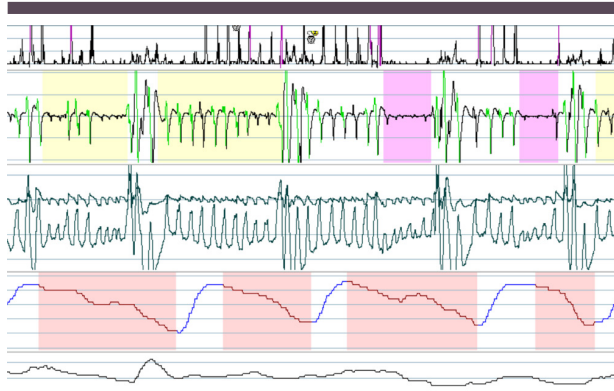


Fig. 3. Søvnundersøgelse med 4 minutters optagelse. Målingen viser øverst snorken, herefter nasalt luftflow, respirationsbevægelser af thorax og abdomen, iltmætning og nederst puls. Største fald i iltmætning (desaturation) er 15 %, og laveste iltmætning er 80 %. Pulsen varierer mellem 48 og 58. Både apnøer og hypopnøer påvirker iltmætning og puls.

Fig. 3. Sleep examination with 4 minutes recording. The measurement shows snoring at the top, then nasal airflow, respiratory movements of the thorax and abdomen, oxygen saturation and bottom pulse. Largest decrease in oxygen saturation (desaturation) is 15% and lowest oxygen saturation is 80%. The heart rate varies between 48 and 58. Both apneas and hypopneas affect oxygen saturation and heart rate.

Anatomiske risikofaktorer

Ydre forhold	Indre forhold
<ul style="list-style-type: none">AdipositasKraniofaciale anomalier:<ul style="list-style-type: none">Downs syndromMarfans og Crouzons syndrom m.m.mikrognatimaksillær retrognatimandibulær retrognati	<ul style="list-style-type: none">Pharynx-sidevægge fortykkede pga. fedtindlejringTonsiller forstørredePalatum molle langt/fortykketVelopharynx snævertUvula forstørretMakroglossi pga. fedtindlejring

Table 3. Strukturelle forhold, som kan medføre reduceret plads i pharynx.

Table 3. Structural conditions that may result in reduced space in the pharynx.

Slutkonklusionen af Immortal blev, at spirituskørsel var hyppigste årsag til alvorlige trafikulykker efterfulgt af træthedsrelaterede ulykker. "Livsstilsrelateret" træthed var langt hyppigere årsag end OSA, som i øvrigt stod for en minimal andel af det totale ulykkestal. Nogenlunde samme resultat nåede man frem til ved meta-analyse af data i den Europæiske Sleep Apnea Database. OSA var associeret med øget risiko for trafikulykker, men sværhedsgraden var ikke en selvstændig risikofaktor. Det var derimod subjektiv EDS (ved ESS) og "livsstilsrelateret" træthed (29).

Det er i øvrigt kun 10-20 % af alle OSA-patienter, som klager over EDS (3). Ydermere er der andre og langt hyppigere årsager til EDS. I en stor populationsbaseret og PSG-kontrolleret tværsnitsundersøgelse i USA (2005) fandt man, at depression var den hyppigste selvstændige årsag til EDS, efterfulgt af fedme, alder og diabetes. OSA kom langt nede i rækken af årsager (30). **C.** OSA har endvidere helbredsmæssige konsekvenser, men de er mere komplekse og stadig uafklarede. OSA-patienter har en unormal stor hyppighed af hypertension, hjerte-kar-sygdom (iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt, apopleksi) og type 2-diabetes. Godt en tredjedel til halvdelen har en eller flere af disse sygdomme (31-33). Den øgede hyppighed går begge veje. Ved alle ovennævnte sygdomme er der fundet en markant øget hyppighed af OSA (34-37), helt op til 60 % ved hjerte-kar-sygdom (34).

En registerbaseret undersøgelse (38) og en lang række populationsbaserede studier har vist en stærk association mellem OSA og hver af nævnte sygdomme, uafhængigt af andre kendte risikofaktorer (33,38-42). Dette beviser dog ikke, at OSA er en selvstændig risikofaktor. Problemet er, at disse sygdomme har en række risikofaktorer tilfælles (fx fedme og mandligt køn) og udgør risikofaktorer for hinanden (43). Hypertension er den kofaktor, som er stærkest associeret med OSA, men den er også den vigtigste risikofaktor for udvikling af hjerte-kar-sygdom.

Prospektive kohortestudier med mange års followup, randomiserede undersøgelser og interventionsstudier har heller ikke kunnet bevise, at OSA er en selvstændig risikofaktor. Nogle har fundet kausalitet (33,41,45-48), andre ikke (35,49-50). Hvad angår type 2-diabetes, så gør de samme forhold sig gældende (51-53 vs. 54-56).

De modstridende resultater kunne delvis forklares med ovennævnte eksempler på interaktion. Der kunne også være en fællesnævner relateret til metabolisk syndrom (Tabel 4). Nogle studier har fundet stærk association mellem OSA og metabolisk syndrom (43,57), og central (abdominal) fedme kunne være fællesnævneren for OSA og hver af sygdommene hypertension, hjerte-kar-sygdomme og type 2-diabetes.

Det er ikke videnskabeligt bevist, at OSA uden komorbiditet har øget mortalitet, og det gentagne fund af overdødelighed ved OSA (10,58) kan rimeligvis tilskrives komorbiditeten. Hvert år dør i Danmark ca. 12.000 af en hjerte-kar-sygdom, som er den næsthyppigste dødsårsag (if. Hjerteforeningen).

D. Det skønnes, at ca. 90 % af OHS-patienterne har OSA, sædvanligvis i svær grad. Det er uklart, om OHS-patienter har højere morbiditet end OSA-patienter med tilsvarende grad af fedme, men OHS resulterer oftere i udvikling af hjertesvigt, pulmonal hypertension og cor pulmonale (sygelig højresidig hjerteforstørrelse). Alene af den grund har OHS en markant

Det metaboliske syndrom

- Insulinresistens/nedsat glukosetolerance
- Central fedme ("æbleform")
- Hypertension (essentiell)
- Forhøjet kolesterol
forhøjede triglycerider
forhøjet LDL-kolesterol ("skadelige")
lavt HDL-kolesterol ("gavnlig")

Tabel 4. Tabellen viser gruppen af faktorer, som øger risikoen for hjerte-kar-sygdom. **Table 4.** The table shows the group of factors, which increase the risk of cardiovascular disease.

øget mortalitet både i forhold til et normalmateriale og i forhold til OSA (9-10).

E. Ubehandlet SDB påvirker også livskvaliteten. Den er selvfølgelig vanskelig at måle. Ved brug af et standardiseret spørgeskema om en række indikatorer for livskvalitet har man i et populationsbaseret og PSG-kontrolleret multicenterstudie fundet, at SDB og udtalt dagtræthed (ved ESS) er associeret med nedsat livskvalitet. Endvidere at helbedsbegrebet "energi" (vitalitet) var negativt korreleret med sværhedsgraden af OSA. Ved svær OSA var en bred vifte af kvalitetsmål nedsat, ved let til middelsvær OSA kun "energi" (59).

F. SDB har store socioøkonomiske konsekvenser. En stor dansk, registerbaseret og kontrolleret undersøgelse har vist, at disse patienter oftere har kontakt med sundhedsvæsenet, bruger mere medicin og oftere er arbejdsløse i forhold til normalbefolkningen. Merudgifterne (tabt arbejdsfortjeneste og sundhedsudgifter) pr. SDB-patient er beregnet til i alt ca. 118.000 kr. pr. år. Heraf udgjorde OHS-patienten 71 %. Disse konsekvenser var desuden til stede allerede op til otte år før, diagnosen blev stillet (10).

PATOFYSIOLOGI

Sygdomsmekanismen ved SDB er multifaktoriel. OSA skyldes først og fremmest anatomiske forhold, som reducerer lumen i pharynx, heriblandt fedme, som forårsager fedtindlejring i tunge og svælgvægge (Tabel 3). Med stigende alder er der tab af elastisk væv i luftvejene og hermed nedsat effektivitet af de dilatatoriske pharynxmuskler. Fedtindlejring i disse, især m. genioglossus, som er den vigtigste, menes også at nedsætte effektiviteten.

Snorken skyldes vibrationer i svælgets bløddele, og det er et tidligt symptom på snæverhed i øvre luftveje. Denne snæverhed kombineret med søvninduceret afslapning af svælgmuskulaturen bevirker, at der under inspirationen kommer en indsugningseffekt på de eftergivelige bløddele i svælget. Dette medfører en partiel sammenklapning (hypopnø) eller en komplet (apnø). De længere øvre luftveje hos mænd øger tendensen til sammenklapning af svælget under søvn (11,60).

Både apnøer og hypopnøer fører til gentagne fald i blodets iltmætning (desaturation) samt svingende puls og blodtryk og slutter med en vækning af få sekunders varighed (arousal) med overgang til let søvn. Det autonome nervesystem aktive-

res, svælgmuskulaturen spændes, vejtrækning og iltmætning bedres kortvarigt, indtil der igen kommer en apnø/hypopnø. Dette cykliske mønster kommer i kortere eller længere serier, og de gentagne arousals medfører fragmenteret søvn med nedsat mængde dyb søvn og drømmesøvn.

Under normal søvn mindskes vejtrækningens rytme og volumen i takt med søvndybden. Under drømmesøvnen (REM-søvn, Rapid Eye Movement) bliver vejtrækning, puls og blodtryk uregelmæssig, og muskeltonus ophæves. Dette forstærker tendensen til sammenklapning af svælg. Enkelte har helt overvejende OSA under REM-søvn. Samme forhold gør sig gældende med rygleje, hvor tilbagefald af tungen reducerer svælgets lumen yderligere.

Fedme hæmmer endvidere lungefunktionen, da thoraxvægens elasticitet og lungevolumen nedsættes, især pga. abdominal fedme, som trykker diafragma opad. Dette bevirker, at ventilationen perifert i lungevævet nedsættes.

Det er dagtids hyperkapni, som definerer OHS og adskiller OHS fra OSA. Alle med OHS er svært overvægtige, og de fleste har OSA. Derimod er det de færreste svært overvægtige, som har OHS. Ligesom OHS-patienterne har svært overvægtige, med eller uden OSA, hypoventilation under søvn. I vågen tilstand sørger den respiratoriske regulering for, at der ikke udvikles hyperkapni.

Der foregår et kompliceret samspil mellem det respiratoriske drive (kuldioxid og ilt), styring af muskelrespons i svælg (fx genioglossus), arousal tærskel m.m. Endvidere stimuleres respirationen af et normal luftflow gennem næsen samt af hormonet leptin, som dannes i fedtvæv og i øvrigt er med til at regulere kropsvægten (61-62).

Hos OHS-patienten fortsætter hypoventilationen under søvn over i vågen tilstand, og den respiratoriske regulering er ikke tilstrækkelig effektiv til at forhindre persisterende hyperkapni.

KLINISK BILLEDE, DIAGNOSTIK OG BEHANDLING

A. De fleste OSA-patienter henvender sig på grund af socialt belastende snorken. Den generer især, hvis den er uregelmæssig

sig og har gentagne pauser med afsluttende højlydt snorkende indånding ("trækken torsk i land").

For mange er EDS hovedproblemet. De klager over konstant udtalt søvnighed i dagtimerne og/eller pludselige uimodståelige søvnanfald i situationer, som kræver deres fulde opmærksomhed. "Kan sove når som helst og hvor som helst". Der er dog adskillige OSA-patienter, som ikke klager over EDS (3). Det skyldes måske, at de har vænnet sig til nogen grad af søvnighed, eller også at det kun er en mindre gruppe OSA-patienter, som lider af udtalt søvnighed. Ydermere er der ikke god korrelation mellem sværhedsgraden af OSA og graden af dagtræthed (63). Udover kardinalsymptomet snorken har OSA en række karakteristiske symptomer (Tabel 5).

Rygleje forværrer som regel OSA. Har man helt overvejende OSA i rygleje, betegnes det positionel OSA (POSA). Denne undergruppe vil som oftest have OSA af let til moderat grad. En anden undergruppe er patienter med overvejende REM-relateret OSA.

Som tidligere anført er sværhedsgraden ved AHI ikke tidsvarende. De respiratoriske forstyrrelser udgør et kontinuum, og behandlingsindikation afgøres frem for alt af patientens symptomer og komorbiditet.

B. Patienter med OHS er ofte blevet fejldiagnosticeret som svær OSA. Det kliniske billede er på flere områder også det samme. Definitivt kræves der "kun" fedme, men typisk er patienterne svært fede, og de fremstår i klinikken mere syge end OSA-patienten. De har funktionsdyspnø og er udtalt søvnige hele tiden. Udover hyperkapni foreligger der kronisk hypoxi og sekundært til denne forhøjet blodprocent. Ofte end hos OSA-patienten er OHS kompliceret med hjerte-kar-sygdomme af svær grad (7). OHS har som tidligere anført en markant højere mortalitet end OSA, hvorfor tidlig opsporing er vigtigt. Ligheden med svær OSA har medført en formentlig betydelig underdiagnosticering.

Det kliniske billede ved svær OHS ligner billedet ved såkaldt Pickwicks syndrom, opkaldt efter karakteren Joe i Charles Dickens roman "Pickwick Klubben" fra 1837. Der er ingen grund til at opretholde denne betegnelse som en selvstændig diagnose. **C.** Diagnosen på alle typer af SDB kan stilles med en relativt simpel søvnundersøgelse, en respiratorisk polygrafi, også benævnt cardiorespiratorisk monitorering (CRM). Det er en heltnatsundersøgelse, som let udføres ambulant. CRM registrerer nasalt flow, respirationsbevægelser af thorax og abdomen, iltmætning og puls samt sovestilling. Findes perioder med kontinuerlig hypoxi, og er der klinisk mistanke om OHS pga. svær overvægt og udtalt træthed, skal der undersøges for hyperkapni i vågen tilstand. Dette gøres med arteriepunktur (ofte fra a. radialis ved håndledet) til måling af blodgasser.

Hvis CRM ikke viser søvnapnø, og hovedproblemet er EDS uden kendt årsag, går man videre med polysomnografi (PSG), hvor der udover de respiratoriske målinger foretages registrering af EEG (søvnstadier og arousals), EOG (øjnebevægelser mhp. REM-søvn), EMG fra mundbund og underben (unormale benbevægelser) samt EKG. PSG foretages som regel under indlæggelse.

EDS er svær at dokumentere. Der findes objektive tests (måling af reaktionstid, køresimulator m.m.), men i dagligt klinisk arbejde bruges mest et spørgeskema med kvantitative skala-spørgsmål. Mest populært er spørgeskemaet ESS, formentlig ▶

Typiske symptomer ved OSA

Natlige	Om dagen
<ul style="list-style-type: none"> • Højlydt uregelmæssig snorken hver nat • Vejtrækningspauser af "kvælningstype" • Opvågninger med hiven efter vejret • Sover uroligt, vender og drejer sig • Sveder om natten • Nattetisseri 	<ul style="list-style-type: none"> • Morgenhovedpine • Ikke udhvilet om morgenen • Udtalt dagtræthed/søvnighed • Døser hen/falder i søvn ved inaktivitet • Hukommelses- og koncentrationsbesvær • Øget irriterabilitet • Impotens og manglende sexlyst

Tabel 5. Snorken og gentagne stop af vejtrækningen er de mest karakteristiske symptomer på obstruktiv søvnapnø, som angivet i tabellen.

Table 5. Snoring and repeated stops of breathing are the most characteristic symptoms of obstructive sleep apnea as shown in the table.

fordi det er let at bruge (27). Måling af træthed med spørgeskema beror på en subjektiv selvurdering og har diskutabel diagnostisk og prognostisk værdi. Selv i vanskelige sager vedrørende ulykkesrisiko, fx kørekortssager, kan en omhyggelig læge-patient-samtale være mere informativ. De objektive målemetoder er ressourcetrævede og anvendes mest til videnskabelige undersøgelser.

Ved mistanke om lungesygdom og OHS indgår røntgenundersøgelse af lunger og lungefunktionsmåling i standardudredningen. Ved hyperkapni skal andre årsager til hypoventilation udelukkes (lungesygdom, thoraxdeformitet fx skoliose, neuromuskulær sygdom fx amyotrofisk lateralsklerose). Ved mistanke om hjertesvigt er EKG og ekkokardiografi (ultralydsundersøgelse) indiceret.

Mekanisk behandling

1. Behandling af OSA med Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), introduceret i 1981, har længe været førstevalg og haft status af "gold standard" (64). Behandlingsprincippet er, at en maskine via slange og næse-/helmaske vedvarende indblæser luft, så der ved udånding mod dette overtryk skabes et altid positivt tryk i svelget. Herved holdes passagen i svelget åben og sammenklapning modvirkes. Moderne CPAP-maskiner er selvjusterende, dvs. de indstiller selv indblæsningsstrykket alt efter modstanden i øvre luftveje.

2. Ortodontisk behandling af OSA med mandibelfremførende tandskinner (mandibular advancing device, MAD) er de senere år kommet mere i fokus. Det er et evidensbaseret alternativ til CPAP (65-66) og kan være effektivt ved selv svær OSA. Problemet er selektion af egnede patienter udover krav til kæbe-tandstatus. Foreslås almindeligvis anvendt som førstevalg ved let OSA samt i visse tilfælde ved kompliance-problemer med CPAP. MAD kan dog i enkelte tilfælde være effektiv ved svær OSA, specielt ved POSA, hvor størst chance for succes opnås ved et relativt lavt AHI i sideleje (67).

3. Behandlingsprincippet med positivt luftvejstryk benyttes også i to andre maskintyper:

Bilevel PAP som ventilationsstøtte til behandling af OHS, veksler mellem et højere fasttryk ved indånding og et lavere ved udånding.

Adaptiv servo-ventilation ved CSA og CSR, en variant af bilevel PAP, indåndingstrykket justeres løbende og modvirker centrale respirationsforstyrrelser.

4. Positionstræning ved POSA, fx ved hjælp af et specialdesignet bælte med alarm ved rygleje.

5. Neurostimulation af n. hypoglossus kan være et alternativ til CPAP og MAD, men denne behandlingsform er dyr og endnu ikke indført i klinikken i Danmark (68).

Kirurgisk behandling

1. Den såkaldte snorkeoperation, uvulo-palato-pharyngoplastik, UPPP (69), også introduceret i 1981, og senere modificerede former med laser eller radiobølgekirurgi var længe populære, fordi det var engangsindgreb, men pga. potentielt alvorlige bivirkninger og dårlig evidens for god langtidseffekt er sådan bløddelskirurgi frarådet, bortset fra tonsillektomi ved

Forstørrede tonsiller

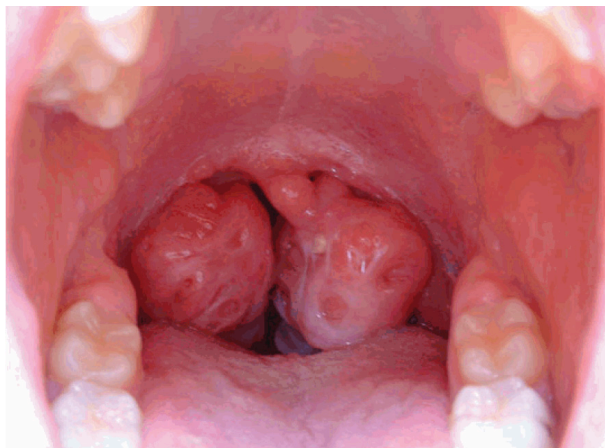


Fig. 4. Eksempel på kraftigt forstørrede mandler. De møder hinanden i midtlinjen ("kissing tonsils").

Fig. 4. Example of greatly enlarged tonsils. They meet in the center line ("kissing tonsils").

forstørrede tonsiller (Fig. 4). Dette indgreb er veldokumenteret på børn med OSA, men har også god effekt på voksne (70).

2. Ved kraniofaciale anomalier kan kirurgisk maxillomandibulær fremføring være effektiv i udvalgte tilfælde, men der er uklarhed om recidivtendensen.

3. Fedmekirurgi kan være effektiv ved OSA og OHS, men anvendes her kun ved svær fedme (BMI > 35-40 kg/m²).

4. Ved trakeostomi bypasser man effektivt svelget, men operationen har mange ulemper og anvendes kun på vital indikation.

Farmakologisk behandling

En lang række forskellige medikamenter har været afprøvet, men der er ikke fundet evidens for effekt på OSA. Residual træthed efter i øvrigt vellykket behandling kan evt. behandles medikamentelt, og et nyt præparat, solriamfetol, som er godkendt til behandling af EDS, er ved at blive markedsført (71). Foreligger der imidlertid samtidig næsetilstopning, fx pga. infektion eller allergi, så er medikamentel behandling velindiceret. Forbedret næseånding kan mindske OSA og letter i hvert tilfælde CPAP-behandling.

Livsstilsændringer

Vægttab kan være effektivt, men det store problem er at opnå et tilstrækkeligt stort vægttab og fastholde det. I den daglige klinik lykkes det sjældent. Endvidere er godt en tredjedel af alle OSA-patienter normalvægtige. Andre typer af livsstilsændring har ikke nogen relevans.

KONKLUSIONER

OSA er langt den hyppigste af alle SDB. I ukomplicerede tilfælde er der god behandlingseffekt med CPAP, alternativt tandskinne ved let til middel sværhedsgrad. OSA kan være kompliceret, da den har stor komorbiditet (hypertension, hjerte-kar-sygdomme, diabetes), og ved svær OSA hos ekstremt overvægtige med funk-

tionsdyspnø og EDS kan OHS foreligge. Det kræver specialiseret diagnostik og behandling, men ved alle former for SDB skal der laves en diagnostisk søvnundersøgelse. Det er som regel tilstrækkeligt med en CRM hjemme hos patienten. Søvnudredning og behandlingskontrol skal foregå i samarbejde med en søvnklinik.

Konsekvensen af ubehandlet OSA er primært nedsat livskvalitet med dagtræthed og psykosociale problemer. Uopmærk-

somhed i trafikken skyldes ofte træthed, men "livsstilsrelateret" træthed kan være en lige så vigtig årsag til trafikulykker som træthed pga. OSA. Der er øget mortalitet ved ubehandlet OSA, men det skyldes komorbiditeten. Disse sygdomme interagerer med hinanden og OSA, men der er ingen simpel kausalitet. Fællesnævneren er muligvis central (abdominal) fedme som led i metabolisk syndrom. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

SLEEP-DISORDERED BREATHING

INTRODUCTION AND PURPOSE - Sleep-disordered breathing (SDB) is subdivided into hypoventilation and irregular breathing because of respiratory breaks repeatedly (apneas). SDB can lead to excessive daytime sleepiness (EDS) and have increased risk of cardiovascular disease and diabetes. The purpose with this article is to present an overview of the different SDB types.

MATERIAL AND METHOD - Based on literature using MEDLINE a review of SDB has been made with emphasis on obstructive (OSA) and obesity hypoventilation syndrome (OHS). The term obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is used about OSA with EDS.

RESULTS - OSA is the most common SDB. The prevalence of OSAS among 30-60 years old is 2-4%, corresponding to

around 70,000 people in Denmark. OHS has many similarities with OSAS, but the prevalence is probably far less. OSA is caused by repeated closures of the upper airway. Most important risk factors are obesity and conditions, reducing the space in pharynx. At least one third of the OSA-patients have increased cases of hypertension, cardiovascular disease and diabetes. OSA is not an independent risk factor, but is interdependent with all. A common factor could be abdominal obesity, which is a central risk factor in metabolic syndrome. OSA has increased mortality due to the comorbidity, constitutes a relatively minor risk factor for traffic accidents, but can have high socioeconomical consequences, especially in case of OHS.

CONCLUSION - OSA is very common, with comorbidity, it can have serious consequences, but without, the consequences are primarily related to EDS.

LITTERATUR

1. AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Berry RB, Quan SF, Abreu AR et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2020.
3. 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.
4. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T et al. Effects of age on sleep apnea in men. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.
5. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
6. Durán J, Esnaola S, Rubio R et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-9.
7. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 2010;55:1347-62.
8. Balachandran JS, Masa JF, Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome epidemiology and diagnosis. *Sleep Med Clin* 2014;9:341-7.
9. Masa JF, Pépin J-L, Borel J-C et al. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev* 2019;28:180097.
10. Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. *Thorax* 2011;66:560-6.
11. 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.
12. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD et al. 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.
13. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:522-30.
14. Riha RL, Gislason T, Diefenbach K. The phenotype, genotype of adult obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2009;33:646-55.
15. Sonnesen L, Petri N, Kjær I et al. Cervical column morphology in adult patients with obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod* 2008;30:521-6.
16. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:174-8.
17. Mukherjee S, Saxena R, Palmer LJ. The genetics of obstructive sleep apnoea. *Respirology* 2018;23:18-27.
18. Gagnon K, Baril A-A, Montplaisir J et al. Disconnection between self-reported and objective cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2019;15:409-15.
19. Beebe DW, Groesz L, Wells C et al. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep* 2003;26:298-307.
20. Quan SF, Wright R, Baldwin CM et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Health Study. *Sleep Med* 2006;7:498-507. ▶

21. Powell NB, Schechtman KB, Riley RW et al. Sleepy driving: accidents and injury. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:217-27.
22. Ward KL, Hillman DR, James A et al. Excessive daytime sleepiness increases the risk of motor vehicle crash in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2013;9:1013-21.
23. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999;340:847-51.
24. Pack AI, Maislin G, Staley B et al. Impaired performance in commercial drivers. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:446-54.
25. Mulgrew AT, Nasvadi G, Butt A et al. Risk and severity of motor vehicle crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea. *Thorax* 2008;63:536-41.
26. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
27. Hoddes E, Dement W, Zarcone V. The development and use of the Stanford sleepiness scale (SSS). *Psychophysiol* 1972;9:150.
28. Connor J, Norton R, Ameratunga S et al. Driver sleepiness and risk of serious injury to car occupants: population based case control study. *BMJ* 2002;324:1125.
29. Karimi M, Hedner J, Lombardi C et al. Driving habits and risk factors for traffic accidents among sleep apnea patients – a European multi-center cohort study. *J Sleep Res* 2014;23:689-99.
30. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M et al. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes and depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4510-5.
31. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990;97:27-32.
32. Peker Y, Hedner J, Norum J et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:159-65.
33. Shahar E, Whitney CW, Redline S 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.
34. Haarmann H, Koch J, Bonsch N et al. Morbidity and mortality in patients with cardiovascular risk factors and obstructive sleep apnoea: results from the DIAST-CHF cohort. *Respir Med* 2019;154:127-32.
35. Oldenburg O, Lamp B, Faber L et al. 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;3:251-7.
36. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006;11:945-50.
37. Lecomte P, Crinière L, Fagot-Campagna A et al. Underdiagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome in patients with type 2 diabetes in France: ENTRED 2007. *Diabetes Metab* 2013;2:139-47.
38. Gilat H, Vinker S, Buda I et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities. *Medicine* 2014;93:e45.
39. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82.
40. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000;283:1829-36.
41. Marin JM, Agustí A, Villar I et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169-76.
42. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-82.
43. Ip MSM, Lam B, Ng MMT et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.
44. Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future: report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2004;109:951-7.
45. Peppard PE, Young T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
46. Grote L, Wutkewicz K, Knaack I et al. Association between blood pressure reduction with antihypertensive treatment and sleep apnea activity. *Am J Hypertens* 2000;13:1280-7.
47. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. 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.
48. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370:2276-85.
49. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension. *The Sleep Heart Health Study*. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1159-64.
50. Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1299-304.
51. Appleton SL, Vakulin A, McEvoy RD. Nocturnal hypoxemia and severe obstructive sleep apnea are associated with incident type 2 diabetes in a population cohort of men. *J Clin Sleep Med* 2015;11:609-14.
52. Nagayoshi M, Punjabi NM, Selvin E. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. *Sleep Med* 2016;25:156-61.
53. Martínez-Cerón, E, Barquil B, Bezos A-M et al. Effect of continuous positive airway pressure on glycemic control in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:476-85.
54. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM et al. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007;62:969-74.
55. Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT et al. The effect of treatment of obstructive sleep apnea on glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:486-92.
56. Lam JCM, Lai AYK, Tam TCC et al. CPAP therapy for patients with sleep apnea and type 2 diabetes mellitus improves control of blood pressure. *Sleep Breath* 2017;21:377-86.
57. Foster GD, Sanders MH, Millman R. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1017-9.
58. Marshall NS, Wong KKH, Cullen SRJ et al. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study Cohort. *J Clin Sleep Med* 2014;10:355-62.
59. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ et al. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2001;24:96-105.
60. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383:736-47.
61. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995;8:1161-78.
62. Bradley AE, Eckert DJ, Jordan AS. Obstructive sleep apnoea pathogenesis from mild to severe: Is it all the same? *Respirology* 2017;22:33-42.
63. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:502-7.
64. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-5.
65. Gotsopoulos H, Chen C, Qian J, Cistulli PA. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:743-8.
66. Petri N, Svanholt P, Solow B et al. Mandibular advancement appliance for obstructive sleep apnoea: results of a randomised placebo controlled trial using parallel group design. *J Sleep Res* 2008;17:221-9.
67. Petri N, Christensen IJ, Svanholt P et al. Mandibular advancement device therapy for obstructive sleep apnoea: a prospective study on predictors of treatment success. *Sleep Med* 2019;54:187-94.
68. Strollo Jr PJ, Soose RJ, Maurer JT et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370:139-49.
69. Fujita S, Conway W, Zorick F et al. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;89:923-34.
70. Holmlund T, Franklin KA, Jäghagen EL et al. Tonsillectomy in adults with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2016;126:2859-62.
71. Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol* 2019;85:359-70.