

La Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSAS) e i disturbi dell'umore in una popolazione di autotrasportatori

MARIA RUBERTO, F. LIOTTI

Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione di Medicina del Lavoro, Igiene e Tossicologia Industriale- Seconda Università degli Studi di Napoli

KEY WORDS

Apnoea; depression; truck drivers

SUMMARY

«Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (OSAS) and mood disorders in a population of public transport drivers».
Background: A growing number of reports pinpoint the high prevalence of mood disorders in OSAS patients. The aim of the study was to verify the presence of depressive mood disorders and their relationship with OSAS in a population of public transport drivers. **Methods:** 164 city bus drivers underwent an anthropometric and biochemical assessment, administration of ESS and Zung Scale questionnaires and cardio-respiratory polysomnography (PSG). The data were compared with a matched control group of 171 subjects. **Results:** The two groups of subjects differed as regards BMI ($p<0.001$), neck circumference ($p<0.001$), fasting plasma glucose ($p<0.001$), basal insulin ($p<0.001$) and HOMA index ($p<0.001$), degree of daytime sleepiness ($p<0.001$) and Zung scale score ($p<0.001$). PSG revealed significant differences in AHI ($p<0.0001$), ODI ($p<0.0001$), in the absolute and mean values of the nadir of the ODI (for both $p<0.0001$), in total sleep time with O_2 saturation level values $<90\%$ ($p<0.001$) and $<80\%$ ($p<0.001$). Pearson's correlation analysis showed a linear relationship between AHI and Zung scale ($r=0.75$, $p=0.000$) and between ODI and ESS ($r=0.59$, $p=0.000$). **Conclusions:** The role of sleep-related breathing disorders in mood modulation is well known from the literature. Our results highlight the relationship between OSAS and mood lowering in urban bus drivers, suggesting the need for a multidisciplinary approach to assess the health of this occupational group, including assessment of any sleep disorders, with particular reference to those of a respiratory nature.

RIASSUNTO

La rilevanza clinica dell'OSAS risulta notevole per l'elevata incidentalità sul lavoro e per la comorbidità con disturbi dell'umore di tipo depressivo. Scopo dello studio è verificare la presenza di disturbi dell'umore di tipo depressivo e la loro relazione con OSAS in una popolazione di autotrasportatori. 164 autotrasportatori delle linee urbane sono stati sottoposti a valutazione antropometrica, biochimica, del grado di sonnolenza diurna soggettiva e del tono dell'umore e a polisomnografia cardio-respiratoria (PSG), dati che sono stati confrontati con un gruppo di controllo di 171 soggetti. I due gruppi di soggetti differiscono per: BMI ($p<0,001$), circonferenza del collo ($p<0,001$), glicemia basale ($p<0,001$), insulinemia basale ($p<0,001$) e HOMA index ($p<0,001$), grado di sonnolenza diurna ($p<0,001$) e nei risultati della scala di Zung ($p<0,001$). La PSG evidenzia differenze significative per AHI

Pervenuto il 27.8.2010 - Accettato il 27.10.2010

Corrispondenza: Dr.ssa Maria Ruberto, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Medicina del Lavoro, Igiene e Tossicologia Industriale, Seconda Università degli Studi di Napoli, Via Luigi De Crecchio 7, Napoli - Tel. 081-5665903- 5665145

E-mail: maria_ruberto@virgilio.it

($p < 0,001$), ODI ($p < 0,001$), per i valori del nadir dell'ODI ($p < 0,001$) e medi ($p < 0,001$), per il tempo totale di sonno con valori di saturazione di $O_2 < 90\%$ ($p < 0,001$) e $< 80\%$ ($p < 0,001$). L'analisi di correlazione di Spearman evidenzia una relazione lineare tra AHI e scala di Zung ($r = 0,75$; $p = 0,000$) e ODI con l'ESS ($r = 0,59$; $p = 0,000$). È noto in letteratura il ruolo svolto dai disordini respiratori nel sonno sulla modulazione dell'umore. I nostri risultati evidenziano la relazione tra OSAS e riduzione del tono dell'umore negli autotrasportatori, suggerendo la necessità di un approccio multidisciplinare alla valutazione della salute di tale categoria professionale, che includa la definizione di eventuali disturbi del sonno, con particolare riferimento a quelli di tipo respiratorio.

INTRODUZIONE

I disturbi respiratori nel sonno (DRS) sono un gruppo di disturbi caratterizzati dalla presenza di alterazioni del ritmo respiratorio durante il sonno. Secondo l'attuale Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno (ICSD-2) (4) sono annoverabili tra i DRS: le sindromi da apnea centrale, le sindromi ostruttive, le sindromi legate a ipoventilazione/ipossiemia, le sindromi da ipoventilazione/ipossiemia dovute a condizione medica e gli altri disturbi respiratori del sonno. I DRS con maggiore prevalenza sono quelli di tipo ostruttivo, la cui prevalenza si attesta intorno al 9% per le donne e 24% per gli uomini nella popolazione generale (41), pur risultando ancora poco noti e troppo spesso sottostimati.

Nella pratica clinica, tra i DRS di tipo ostruttivo, il grado di compromissione più lieve è costituito dal russamento abituale (definito tale in quanto presente per almeno 3 notti a settimana oppure ogni notte per almeno metà della notte), il grado intermedio è rappresentato dalla sindrome da resistenza delle alte vie respiratorie (UARS) fino ad arrivare alla vera e propria Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSAS), che interessa il 2-10% della popolazione mondiale (25).

L'OSAS è una sindrome caratterizzata da ricorrenti episodi di ostruzione delle vie aeree superiori associati a ipossiemia ed ipercapnia con conseguente alterazione della fisiologica architettura del sonno (39).

La rilevanza clinica dell'OSAS risulta notevole, sia in quanto parte integrante della sindrome metabolica (40), ma soprattutto per l'elevata incidentalità sul lavoro e stradale ad essa correlata (1, 11, 16, 29).

Caratteristica peculiare dell'OSAS è, inoltre, la presenza di un variegato quadro di comorbidità che determinano una significativa compromissione della qualità di vita, modificazioni a carico delle funzioni cognitive e (14) del tono dell'umore (7, 18, 26), efficienza lavorativa (13, 36, 30), nonché una riduzione delle aspettative di vita (23, 28, 34, 38).

L'OSAS, quindi, presenta un variegato corredo sintomatologico diurno, il cui elemento più caratteristico ed invalidante risulta essere l'eccessiva sonnolenza (EDS), la cui prevalenza nella popolazione generale è stimata tra il 5 e il 20% (8-10, 31).

D'altro canto, l'OSAS, per effetto di meccanismi non ancora ben noti, si associa spesso a disordini della sfera comportamentale e ad alterazioni del tono dell'umore. Infatti, la recente letteratura ha rilevato la presenza anche di disturbi dell'umore di tipo francamente depressivo tra i soggetti affetti da OSAS (19, 24, 37).

Scopo dello studio è verificare la presenza di disturbi dell'umore di tipo depressivo e studiare la relazione tra questi stessi e l'OSAS in una popolazione di lavoratori.

METODI

Il campione è costituito da 164 autotrasportatori delle linee urbane (89 M, 75 F) di età media 47,9 (SD 2,98), afferiti al Servizio di Medicina del Lavoro della Seconda Università degli Studi di Napoli.

Criteri di esclusione sono stati: la presenza di BPCO, patologie cardiovascolari, patologie neurologiche, abuso di alcool e/o di droghe.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione antropometrica (peso, altezza, circonferenza col-

lo, BMI), biochimica (glicemia e insulinemia basale) e HOMA index (modello matematico atto a quantificare l'entità della presenza di resistenza insulinica e la stima dell'insulino-resistenza basale) (6).

La Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Cronbach's alfa=0,88) (20, 22) è stata utilizzata per identificare il grado di sonnolenza soggettivamente percepita, mentre per valutare la presenza di disturbi dell'umore di tipo depressivo è stata utilizzata la Zung Depression Rating Scale (Cronbach's alfa=0,78), test composto da 20 items che indagano sintomi suggestivi della sintomatologia depressiva, misurando la presenza e l'intensità di sintomi d'ansia e depressione e classificando la situazione clinica del soggetto in una condizione di pieno benessere (0-30), disturbi situazionali transitori (31-40), disturbi d'ansia (41-50), disturbi depressivi (51-60), disturbi depressivi gravi (61-80) (42).

I soggetti sono stati, quindi, sottoposti a polisonnografia cardio-respiratoria (PSG) con sistema portatile Embletta X10 (Flaga Medical Devices; Reykjavik, Islanda) e gli eventi respiratori (apnee centrali, ostruttive e ipopnee) sono stati identificati manualmente con il software Somnologica, secondo le linee guida internazionali (3).

L'AHI è stato calcolato come numero di eventi respiratori per ora di sonno per una durata media di $7,05 \pm 1,35$ e in accordo ai criteri di scoring internazionale un AHI ≥ 15 eventi/ora e un ODI (Oxygen Desaturation Index) ≥ 5 eventi/ora sono stati considerati clinicamente significativi (35).

I dati ottenuti sono stati, quindi, confrontati con quelli ottenuti da un gruppo di controllo di 171 soggetti sovrapponibile per distribuzione tra i sessi (90 M, 81 F; chi-quadro=0,036; $p=0,849$) e per età (media $48,2 \pm 2,65$; $p=0,330$).

Analisi statistica

Per verificare le differenze tra le due popolazioni, è stato effettuato il t-Test o il chi-quadro ove appropriato, mentre per valutare la correlazione tra i parametri polisunnografici e i risultati dei tests psicodiagnostici, è stata effettuata l'analisi di correlazione di Pearson. È stato scelto come livello di significatività $p < 0,05$. I dati ottenuti sono stati elab-

borati con software Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK).

RISULTATI

I due gruppi di soggetti risultano sovrapponibili per età ($p=0,330$) e per scolarità ($p=0,195$), ma differiscono in maniera significativa per i parametri antropometrici come BMI ($p < 0,001$), circonferenza del collo ($p < 0,001$), glicemia basale ($p < 0,001$), insulinemia basale ($p < 0,001$) e HOMA index ($p < 0,001$). La valutazione testistica evidenzia differenze significative, inoltre, nel grado di sonnolenza diurna (ESS $13,6 \pm 6,86$ vs $5,92 \pm 2,63$; $p < 0,001$) e nei risultati della scala di Zung per i sintomi depressivi ($46,2 \pm 18,67$ vs $23,89 \pm 17,18$; $p < 0,001$) (tabella 1).

L'analisi polisunnografica evidenzia che le due popolazioni risultano differenti per tutti i parametri respiratori e in particolare per AHI ($p < 0,001$), ODI ($p < 0,001$), per i valori del nadir dell'ODI assoluti ($p < 0,001$) e medi ($p < 0,001$), quindi per il tempo totale di sonno con valori di saturazione di $O_2 < 90\%$ ($p < 0,001$) e $< 80\%$ ($p < 0,001$) (tabella 2).

L'analisi di correlazione di Spearman evidenzia la presenza di una significativa relazione diretta tra AHI e scala di Zung ($r=0,75$; $p=0,000$) (figura 1), mentre l'ODI correla direttamente ed in maniera statisticamente rilevante con l'ESS ($r=0,59$; $p=0,000$) (figura 2).

DISCUSSIONE

È nota in letteratura la stretta relazione tra disordini del sonno ed incidenti stradali (IS) (15, 33); in particolare, l'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) alla guida viene ritenuta essere causa e/o concausa del 22% circa degli IS in Italia. L'EDS alla guida viene riferita da circa un autista su 30 (27) e aumenta di otto volte il rischio di IS gravi (17).

La maggior parte degli IS che coinvolgono autisti professionali sono legati all'OSAS; questa alta prevalenza può essere dovuta oltre che all'alta frequenza di questa sindrome fra la popolazione generale (9-24%) (41), anche al fatto che in determinate

Tabella 1 - Distribuzione delle medie e delle DS nei due gruppi di soggetti per età, scolarità (espressa in anni), BMI (kg/m²), circonferenza del collo misurata in ortostatismo ed espressa in cm, valori di glicemia (mg/dl), insulinemia basale (mU/L) e indice HOMA, scala di Epworth (ESS), dalla scala di Zung per la depressione.

Table 1 - Mean differences and SD in group of truck-drivers and normal subjects among age, years of school, BMI, neck circumference, glycemia (mg/dl), insulin (mU/L), HOMA index, Epworth Sleepiness Scale (ESS), Zung Depression Rating Scale

	Campione (N=164)		Controlli (N=171)		p
	Media	D.S.	Media	D.S.	
Età	47,9	2,98	48,2	2,65	0,330
Scolarità	10,4	2,4	10,1	1,8	0,195
Circonferenza collo (cm)	43,0	3,7	40,5	2,34	0,000
BMI (kg/m ²)	33,7	6,46	26,9	3,15	0,000
Glu (mg/dl)	113,5	39,66	109,6	12,3	0,000
Insulin (mU/L)	29,0	6,32	11,5	4,12	0,000
HOMA index	10,6	4,73	2,14	1,97	0,000
ESS	13,6	6,86	5,92	2,63	0,000
Zung Scale	46,2	18,67	23,89	17,18	0,000

Tabella 2 - Differenze nei due gruppi di soggetti in base ai parametri polisomnografici: indice apnea/ipopnea (AHI), indice di desaturazioni di ossigeno (ODI), nadir della SaO₂, media del nadir SaO₂, percentuale del tempo totale di sonno (TST) con livelli di saturazione <90% e all'80%

Table 2 - Mean differences and SD in groups of truck-drivers and normal subjects between PSG parameters: AHI, ODI, SaO₂ nadir, mean SaO₂ nadir, Total Sleep Time percentage

	Campione (N=164)		Controlli (N=171)		p
	Media	D.S.	Media	D.S.	
AHI	40,1	26,42	14,95	9,73	0,000
ODI	50,1	46,88	9,47	5,31	0,000
Nadir SaO ₂ %	78,92	13,7	94,5	5,96	0,000
Media nadir SaO ₂ %	89,5	4,2	97,4	2,0	0,000
% TST con SaO ₂ <90%	5,3	1,2	0,9	0,7	0,000
% TST con SaO ₂ <80%	0,4	0,3	0,1	0,2	0,000

categorie di soggetti l'incidenza del disturbo aumenta vertiginosamente raggiungendo negli autotrasportatori percentuali anche del 26-50% (11). Tale dato concorda con l'alta percentuale di OSAS e gli elevati livelli di EDS riscontrati negli autotrasportatori esaminati nel presente studio.

Ancora, è noto in letteratura il ruolo svolto dai disordini respiratori nel sonno sul comportamento e sulla modulazione dell'umore (14, 18, 26), evidenziato dal fatto che il trattamento dell'OSAS sembra avere un'azione terapeutica anche sui sinto-

mi diurni con particolare riferimento ai disordini dell'umore (2, 5, 32).

I nostri risultati tendono a concordare con tali evidenze, dimostrando la maggiore prevalenza di disordini di tipo depressivo nel gruppo di autotrasportatori rispetto al controllo. Infatti, laddove il gruppo di controllo risulta attestarsi sostanzialmente nell'ambito dell'"assenza di disturbi dell'umore", quasi la totalità del campione in esame riferisce alla Zung uno spettro sintomatologico compreso tra il "disturbo situazionale" e la "franca depressione".

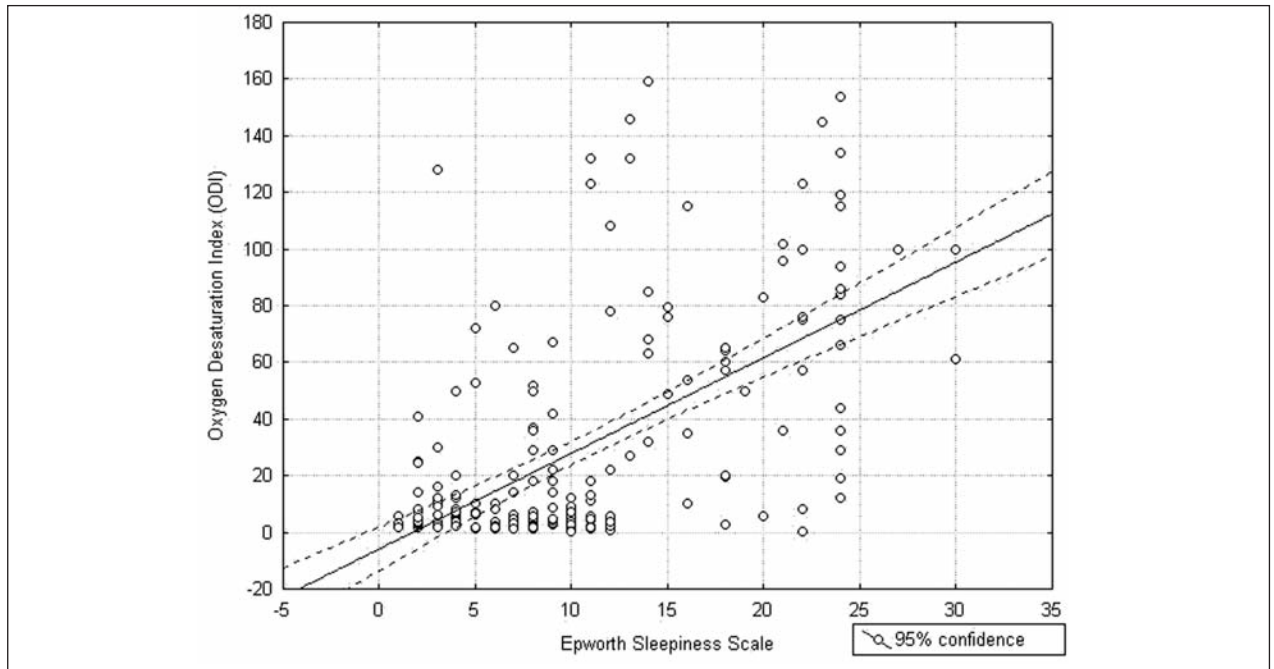


Figura 1 - Correlazione lineare tra l'indice di desaturazione di ossigeno (ODI) e il grado di sonnolenza soggettivamente percepito

Figure 1 - Correlation between the ODI and Epworth Sleepiness Scale (ESS) score

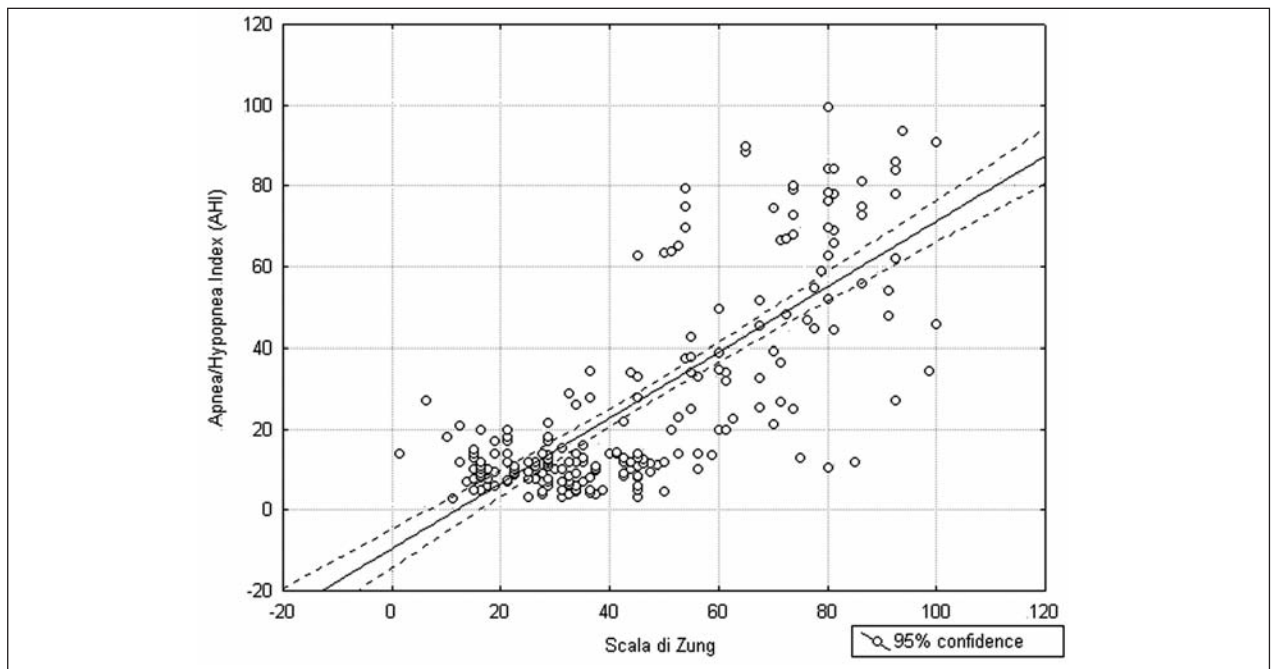


Figura 2 - Correlazione lineare tra l'indice di apnea/ipopnea (AHI) e il risultato della Scala di Zung

Figure 2 - Correlation between the AHI and Zung Scale

D'altro canto, la letteratura internazionale ha recentemente evidenziato il ruolo della professione di autotrasportatore come fattore di rischio per lo sviluppo del disturbo depressivo (12) e la stretta relazione intercorrente tra la presenza di sintomi depressivi di grave intensità e la ricorrenza di incidenti stradali (21). In tale contesto il nostro studio si propone di suggerire una nuova interpretazione del fenomeno, dimostrando la correlazione diretta tra OSAS e disturbi di tipo depressivo negli autotrasportatori campani.

I limiti dello studio sono rappresentati principalmente dal ridotto numero di soggetti arruolati in entrambi i gruppi, nonché dall'assenza di un follow-up terapeutico.

Nonostante tali limitazioni, dai nostri risultati emerge chiaramente la relazione esistente tra sindrome OSAS e riduzione del tono dell'umore, della qualità di vita e per esteso della stessa resa lavorativa negli autotrasportatori. Tali dati impongono la necessità di un approccio multidisciplinare alla valutazione della salute di tale categoria professionale, che includa la definizione di eventuali disturbi del sonno, con particolare riferimento a quelli di tipo respiratorio. Inoltre, il nostro studio suggerisce al Medico Competente l'importanza di una maggiore attenzione a tale problematica, soprattutto di fronte a mansioni che comportano rischi per se stessi e per gli altri come la guida di mezzi pubblici.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. ACCATTOLI MP, MUZI G, DELL'OMO M, et al: Occupational accidents, work performance and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *G Ital Med Lav Ergon* 2008; 30: 297-303
2. ALOIA MS, ARNETT JT, SMITH L, et al: Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2005; 6: 115-121
3. AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE: Task Force Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689
4. AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE: International classification of sleep disorders, 2nd ed: *Diagnostic and coding manual*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005
5. ANDREWS JG, OEI TP: The roles of depression and anxiety in the understanding and treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Clin Psychol Rev* 2004; 24: 1031-1049
6. ASCASO JF, PARDO S, REAL JT, et al: Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26: 3320-3325
7. BILYUKOV RG, GEORGIEV OB, PETROVA DS, et al: Obstructive sleep apnea syndrome and depressive symptoms. *Folia Med (Plovdiv)* 2009; 51: 18-24
8. BIXLER EO, KALES A, SOLDATOS CR, et al: Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1257-1262
9. BIXLER EO, VGONTZAS AN, LIN HM, 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: 4510-4515
10. BRESLAU N, ROTH T, ROSENTHAL L, ANDRESKI P: Daytime sleepiness: an epidemiological study of young adults. *Amer J Public Health* 1997; 87: 1649-1653
11. 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
12. DA SILVA-JÚNIOR FP, DE PINHO RS, DE MELLO MT, et al: Risk factors for depression in truck drivers. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009; 44: 125-129
13. DEAN B, AGUILAR D, SHAPIRO C, et al: Impaired health status, daily functioning, and work productivity in adults with excessive sleepiness. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 144-149
14. ENGLEMAN HM, DOUGLAS NJ: Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 618-622
15. GARBARINO S, DE CARLI F, NOBILI L, et al: Sleepiness and Sleep Disorders in Shift Workers: A Study on a Group of Italian Police Officers. *Sleep* 2002; 25: 648-653
16. GARBARINO S: Sleep disorders and road accidents in truck drivers. *G Ital Med Lav Ergon* 2008; 30: 291-296
17. GEORGE CF, SMILEY A: Sleep apnea & automobile crashes. *Sleep* 1999; 22: 790-795
18. HABUKAWA M, UCHIMURA N, KAKUMA T, et al: Effect of CPAP treatment on residual depressive symptoms in patients with major depression and coexisting sleep apnea: Contribution of daytime sleepiness to residual depressive symptoms. *Sleep Med* 2010; 11: 552-557

19. HATTORI M, KITAJIMA T, MEKATA T, et al: Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome screening in mood disorder patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; *63*: 385-391
20. HEATON K, ANDERSON D: A psychometric analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *J Nurs Meas* 2007; *15*: 177-188
21. HILTON MF, STADDON Z, SHERIDAN J, WHITEFORD HA: The impact of mental health symptoms on heavy goods vehicle drivers' performance. *Accid Anal Prev* 2009; *41*: 453-461
22. JOHNS MW: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; *14*: 540-545
23. KHAN F, HAZIN R, HAN Y: Apneic disorders associated with heart failure: pathophysiology and clinical management. *South Med J* 2010; *103*: 44-50
24. KOUTSOURELAKIS I, PERRAKI E, ECONOMOU NT, et al: Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2009; *34*: 687-693
25. LAM JC, SHARMA SK, LAM B: Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history. *Indian J Med Res* 2010; *131*: 165-170
26. MACEY PM, WOO MA, KUMAR R, et al: Relationship between obstructive sleep apnea severity and sleep, depression and anxiety symptoms in newly-diagnosed patients. *PLoS One* 2010; *16*: e10211
27. MCMAHON JP, FORESMAN BH, CHISHOLM RC: The influence of CPAP on the neurobehavioral performance of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a systematic review. *WMJ* 2003; *102*: 36-43
28. MEEK D, CHAKRAVORTY I: Obstructive sleep apnoea increases risk of CVD. *Practitioner* 2009; *253*: 17-20
29. MINEMURA H, AKASHIBA T, YAMAMOTO H, et al: Traffic accidents in obstructive sleep apnea patients and effect of nasal CPAP treatment. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; *31*: 1103-1108
30. MULGREW AT, RYAN CF, FLEETHAM JA, et al: The impact of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness on work limitation. *Sleep Med* 2007; *9*: 42-53
31. OHAYON MM, CAULET M, PHILIP P, et al: How sleep and mental disorders are related to complaints of daytime sleepiness. *Arch Intern Med* 1997; *157*: 2645-2652
32. PENG B, LI SW, KANG H, HUANG XZ: Cognitive and emotional impairment in obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med Sci J* 2004; *19*: 262-265
33. Philip P: Sleepiness of occupational drivers. *Ind Health* 2005; *43*: 30-33
34. PUNJABI NM, CAFFO BS, GOODWIN JL, et al: Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med* 2009; *6*: e1000132
35. REDLINE S, BUDHIRAJA R, KAPUR V, et al: Reliability and validity of respiratory event measurement and scoring. *J Clin Sleep Med* 2007; *3*: 169-200
36. RUBERTO M, CAPUTI M, FIORENTINO G, et al: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and work. *G Ital Med Lav Ergon* 2007; *29* (Suppl 3): 836-838
37. SAUNAMÄKI T, JEHKONEN M: Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand* 2007; *116*: 277-288
38. SELIM B, WON C, YAGGI HK: Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin Chest Med* 2010; *31*: 203-220
39. SMURRA MV, DURY M, AUBERT G, et al: Sleep fragmentation: comparison of two definitions of short arousals during sleep in OSAS patients. *Eur Respir J* 2001; *17*: 723-727
40. VGONTZAS AN, BIXLER EO, CHROUSOS GP: Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; *9*: 211-224
41. YOUNG T, PEPPARD PE, GOTTLIEB DJ: Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; *165*: 1217-1239
42. ZUNG WWK: The depression status inventory: an adjunct to the Self-Rating Depression Scale. *J Clin Psychol* 1972; *28*: 539-543