

Articolo originale / Original article

# OSA e infiammazione: studio osservazionale nella Repubblica di San Marino

## OSA and inflammation: observational study in the Republic of San Marino

Valentina Conti<sup>1</sup>, Silvia Ruli<sup>2</sup>, Mei Vanessa Ruli<sup>2</sup>, Gianfranco Fantini<sup>3</sup>, Samanta Manoni<sup>3</sup>, Emanuel Dominique Cappella<sup>3</sup>, Enrico Rossi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Modulo Funzionale di Pneumologia; <sup>2</sup> Unità Operativa di Geriatria con Indirizzo Pneumologico; <sup>3</sup> Unità Operativa di Medicina Trasfusionale, Patologia Clinica e Microbiologia, Ospedale di Stato, Repubblica di San Marino

### Riassunto

**Introduzione.** L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) è la più frequente forma di apnea; si caratterizza per episodi ripetuti di ostruzione completa (apnea) o parziale (ipopnea) delle vie aeree superiori, riduzioni fasiche della saturazione ossiemoglobinica e possibile aumento dell'anidride carbonica. Ripetute apnee e ipopnee determinano aumento dello sforzo respiratorio, frammentazione del sonno e ipossia intermittente che portano ad attivazione simpatica, stress ossidativo e infiammazione sistemica favorendo il manifestarsi delle comorbilità correlate all'OSA quali ipertensione arteriosa sistemica, diabete mellito tipo II, sindrome metabolica e disordini cardiovascolari. Diversi studi confermano un incremento dei livelli sierici di mediatori dei processi flogistici direttamente proporzionale alla gravità del quadro OSA come se l'infiammazione fosse un fattore determinante nello sviluppo della morbosità.

**Scopo dello studio.** Valutare differenze tra gravità dell'OSA e indicatori sistemici di flogosi (in particolare PCR, IL-6, VES, fibrinogeno) in una popolazione di pazienti sottoposti a poligrafia per clinica compatibile con il disturbo.

**Materiali e metodi.** Studio descrittivo osservazionale-trasversale su 149 pazienti distinti in tre gruppi in base all'*Apnea Hypopnea Index* (AHI) (lieve, moderato, grave) e poi sottoposti a esami ematochimici per studio degli indici di flogosi. Per ogni gruppo è stata valutata la presenza di correlazione tra gravità dell'OSA, indici di flogosi e presenza di differenze di genere.

**Risultati.** Si evidenzia solo una tendenza statisticamente non significativa a un incremento degli indici di flogosi correlato alla gravità del quadro OSA. Per i dati di genere, solo nel sesso maschile si evidenzia una correlazione significativa tra livelli di PCR e severità dell'AHI.

**Conclusioni.** I soggetti afferenti al nostro centro non presentano una evidente relazione tra incremento degli indici di flogosi e gravità dell'OSA. Si evidenzia solo una correlazione statisticamente significativa delle variabili analizzate nel sesso maschile che potrebbe essere indice di una differenza di genere.

**Parole chiave:** OSA, sonno, infiammazione

### Summary

**Introduction.** Obstructive Sleep Apnea (OSA) is the most frequent apnea; it is characterized by repeated episodes of complete (apnea) or partial (hypopnea) obstruction of the upper airways, phasic reductions of oxygen saturation and possible increase in carbon dioxide. Repeated apneas and hypopneas cause increased respiratory effort, sleep fragmentation and intermittent hypoxia leading to an sympathetic activation, oxidative stress and systemic inflammation causing emergence of systemic diseases OSA related such as arterial hypertension, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome and cardiovascular disorders. Several studies show an increase in serum levels of inflammatory processes mediators directly proportional to the severity of the OSA as if inflammation was a determining factor in the morbidity development.

Ricevuto il 27-4-2019  
Accettato il 1-8-2019

#### Corrispondenza

Valentina Conti  
Modulo Funzionale di Pneumologia, Ospedale di Stato  
via Scialoja 20, 47893 Repubblica di San Marino  
vconti1982@yahoo.com

#### Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Conti V, Ruli S, Ruli MV, et al. OSA e infiammazione: studio osservazionale nella Repubblica di San Marino. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2020;35:38-45. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A007>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

**Aim of the study.** To evaluate correlations between OSA severity and systemic inflammation's indicators (in particular PCR, IL-6, ESR, fibrinogen) in a group of patients subjected to polygraphy for a clinical history compatible with the disorder.

**Materials and methods.** Descriptive observational-transversal study on 149 patients divided into three groups based on the Apnea Hypopnea Index (AHI) (mild, moderate, severe) and then submitted to blood chemistry tests to studying inflammation profile. For each group was evaluated the correlation between OSA severity, inflammation profile and gender differences.

**Results.** There is no statistically significant tendency to an increase in inflammation indexes related to OSA severity. For gender data, only the male gender shows a significant correlation between PCR levels and AHI severity.

**Conclusions.** The subjects belonging to our center do not have a clear relationship between the increase in inflammatory indexes and the severity of the OSA. There is only a statistically significant correlation of the variables analyzed in the male sex that could indicate a gender difference.

**Key words:** OSA, sleep, inflammation

## Introduzione

Il più comune disturbo respiratorio del sonno è rappresentato dalle apnee ostruttive (OSA). L'OSA è una patologia ad elevata prevalenza nella popolazione generale, spesso sottovalutata, con un forte impatto sulla salute e sulla qualità di vita, con rilevanti risvolti socio-sanitari. L'OSA si caratterizza per episodi ripetuti di completa (apnea) o parziale (ipopnea) ostruzione delle vie aeree superiori che portano a incremento della pressione negativa intratoracica, frammentazione del sonno e ipossia intermittente<sup>1</sup>. Questi meccanismi favoriscono il manifestarsi di malattie metaboliche e cardiovascolari che sono tipiche comorbidità dei pazienti con OSA grave<sup>2</sup>. La prevalenza dell'OSA, infatti, incrementa in modo direttamente proporzionale con quella di numerose patologie come l'ipertensione arteriosa sistemica (IA), obesità, Diabete Mellito tipo II (DM2) e Malattie Cardiovascolari (MCV)<sup>3,4</sup>.

L'IA è tra le più frequenti comorbidità del paziente OSA; secondo i dati della letteratura, i pazienti con IA presentano OSA nel 33% dei casi e nell'IA farmaco-resistente l'OSA raggiunge l'80%<sup>5</sup>. In questi pazienti la terapia mediante CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) non solo migliora la clinica relativa all'OSA, ma determina anche un miglioramento dei valori pressori. La CPAP comunque da sola non può essere considerata un trattamento per l'IA<sup>6</sup>.

Altra comorbidità spesso associata all'OSA è l'obesità che determina una profonda modificazione della normale omeostasi attraverso una combinazione di fattori meccanici, ormonali, metabolici e neurologici<sup>7</sup>.

L'OSA frequentemente si associa anche a DM2 e la relazione tra le due patologie sembra essere bidirezionale. Esistono specifiche correlazioni fisiopatologiche tra OSA e disregolazione del metabolismo glucidico; nell'OSA si ha un'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario e una modificazione delle adipochine circolanti con secondaria disfunzione delle betacellule e insulino-resistenza<sup>8</sup>.

Numerosi studi clinici ed epidemiologici, sebbene includessero principalmente una popolazione maschile come lo studio longitudinale di coorte del *Wisconsin*<sup>9</sup>, lo *Sleep Heart Health Study*<sup>10</sup> e uno studio osservazionale spagnolo<sup>11</sup> dimostrano che le MCV sono le conseguenze più comuni e gravi in questi pazienti. L'OSA rappresenta, infatti, un importante fattore di rischio modificabile di morbilità e mortalità cardiovascolare in quanto determina, oltre alla già citata IA, anche Insufficienza Cardiaca (IC), Fibrillazione Atriale (FA), Malattia Coronarica (MC) e quando è presente in forma grave si associa a un aumento di mortalità per cause cardiovascolari<sup>12,13</sup>.

Le suddette comorbidità del paziente OSA sottendono a un comune meccanismo patogenetico. Ricorrenti episodi di collasso delle vie aeree superiori durante il sonno si associano a desaturazione ossiemoglobinica intermittente e a comparsa di *arousal* o microrisvegli che frammentano il sonno determinando sbilanciamento autonomico.

In conseguenza a questi meccanismi si hanno una maggiore espressione dei marker d'infiammazione sistemica, un ipertono simpatico e una disfunzione endoteliale che sono punti chiave nella patogenesi delle comorbidità associate alla malattia<sup>2</sup>.

In relazione a quanto detto è stato visto che nei pazienti con OSA vi è un aumento dei livelli dei mediatori di risposta infiammatoria tra cui i fondamentali risultano la Proteina C-Reattiva (PCR) e diverse citochine infiammatorie come la Interleuchina-6 (IL-6)<sup>14</sup>. Studi epidemiologici hanno dimostrato che il livello di PCR è un indice predittivo indipendente di rischio futuro di danno cardiovascolare<sup>15</sup>. Inoltre la stessa PCR promuovendo l'adesione molecolare favorisce il processo citotossico, pertanto può essere considerata sia un fattore di rischio sia una molecola attiva nella patogenesi dell'aterosclerosi<sup>16</sup>. IL-6 è uno dei principali regolatori della sintesi della PCR a livello epatico e nel paziente con OSA si ha una continua modulazione dell'espressione dei diversi geni endoteliali che ne mediano la produzione<sup>14</sup>.

Alcuni studi hanno inoltre evidenziato un incremento

dei valori della Velocità di Eritrosedimentazione (VES) e del fibrinogeno correlato alla presenza di OSA<sup>17,18</sup>. Da quanto detto ne consegue che alla base delle associazioni tra OSA e presenza di comorbidità vi sia un comune stato pro-infiammatorio e da questo concetto parte lo scopo del nostro studio, ovvero valutare la presenza di correlazioni tra gravità del quadro OSA sia in generale che nei due generi e indici ematici di flogosi quali PCR, IL-6, VES e fibrinogeno.

## Materiali e metodi

Sono stati reclutati consecutivamente per 13 mesi da gennaio 2016 a febbraio 2017 pazienti con presenza di uno o più sintomi tra roncopatia, pause respiratorie notturne riferite dal partner con o senza *choking* e riferito sonno non ristoratore. Tali soggetti hanno eseguito poligrafia e a seguire esami ematochimici per lo studio degli indici di flogosi in particolare PCR, IL-6, VES e fibrinogeno. Sono stati inclusi nello studio pazienti di entrambi i sessi con età compresa tra 18 e 80 anni e indice AHI (*Apnea Hypopnea Index*) alla poligrafia basale  $\geq 5$ ; sono stati esclusi pazienti di età inferiore ai 18 anni, con valore di AHI  $< 5$  o chi avesse rifiutato di partecipare allo studio.

Per ogni paziente sono stati considerati età, sesso, abitudine tabagica, circonferenza collo, indice di massa corporea (BMI), presenza di comorbidità (in particolare IA, DM e dislipidemia) ed è stata autosomministrata la scala della sonnolenza di *Epworth* (ESS) seguendo le istruzioni fornite da parte del medico (un punteggio  $\geq 11$  a ESS è stato considerato indicativo di eccessiva sonnolenza diurna)<sup>19</sup>.

La poligrafia notturna è stata eseguita con dispositivo NOXT3 e la presenza di OSA è stata diagnosticata e classificata in base alle raccomandazioni della *American Academy of Sleep Medicine* in forme lieve (AHI  $\geq 5$  e  $< 15$ ), moderata (AHI  $\geq 15$  e  $< 30$ ) e grave (AHI  $\geq 30$ )<sup>20</sup>. Il dosaggio ematico di PCR, IL-6, VES e fibrinogeno è stato effettuato dopo la consegna del referto poligrafico prima di intraprendere terapia specifica. La PCR è stata dosata con il metodo turbidometrico SYNCHRON®, l'IL-6 mediante IMMUNOLITE 2000®, la VES è stata valutata con metodica derivata dal metodo di *Westergren* e il fibrinogeno con metodo di *Clauss* modificato. I dati sono stati riportati come media  $\pm$  deviazione standard (ds). Differenze tra i livelli di gravità dell'OSA e i parametri ematochimici sono state effettuate applicando il test di *Wilcoxon* per confronti multipli non parametrici. L'analisi statistica è stata effettuata con il software commerciale (JPM 80 SAS *Institute Inc.*). È stato considerato statisticamente significativo un valore di  $p < 0,05$ .

## Risultati

Sono stati inclusi nello studio 149 pazienti: 105 uomini (70%) e 44 donne (30%). L'età media è di 59 anni, ds pari a 11. Il 22% dei pazienti è risultato essere fumatore con netta prevalenza del sesso femminile (85%) rispetto a quello maschile (15%), il 38% ex fumatori (donne 14% e uomini 86%) e il 40% non fumatori (donne 57%, uomini 43%). La media della circonferenza collo era 42,4 cm (ds 3,5) con valori maggiori nel sesso maschile pari a 43,5 cm (ds 2,8) rispetto a quello femminile di 39,5 cm (ds 3,3). L'ESS risultava essere positiva in 31 pazienti pari al 21% dei casi. In questo 21% il numero di questionari positivi è stato registrato principalmente nel sesso maschile (68%) rispetto al femminile (32%). Il 56% dei pazienti ha BMI  $\geq 30$  (per genere: 56 uomini/28 donne), il 44% tra  $18,5 \geq \text{BMI} \leq 29$  (per genere: 49 uomini/16 donne) e nessun paziente ha BMI  $\leq 18,5$ .

Le comorbidità sono associate principalmente al sesso maschile, infatti rispettivamente del 44% dei pazienti con storia clinica di ipertensione arteriosa abbiamo 66% di uomini e 34% di donne, dell'11% con DM2 registriamo un 75% di uomini e un 25% di donne, del 28% con dislipidemia abbiamo un 64% di uomini e un 36% di donne. Agli esami ematochimici il valore medio del fibrinogeno risultava di 349 mg/dL (ds 88), dell'IL-6 3,9 (ds 2,8), della PCR 0,65 (ds 1,1) e della VES 13 (ds 16) con valori lievemente più elevati nel sesso femminile (Tab. I).

Analizzando la severità del quadro OSA registrato alla poligrafia in relazione al BMI della popolazione studiata abbiamo dimostrato la presenza di correlazioni statisticamente significative tra tali indici. Queste correlazioni si sono dimostrate significative sia considerando la popolazione in generale ( $p < 0,0001$ ) sia suddividendola per genere (maschile  $p < 0,0001$ , femminile  $p < 0,0007$ ) (Fig. 1).

Suddividendo la popolazione dello studio in base al risultato ottenuto dalla poligrafia in forme lieve, moderata e grave e confrontando i tre gruppi con i valori sierematici di fibrinogeno, IL-6, PCR e VES non si sono evidenziate differenze statisticamente significative. Analizzando i dati si è evidenziato comunque un trend di correlazione positiva tra la gravità dell'OSA e livelli di IL-6, PCR e VES che comunque non raggiunge significatività statistica; per quanto riguarda il fibrinogeno tale trend è meno evidente (Fig. 2).

Analizzando i dati per genere, in quello femminile non si evidenziano correlazioni tra la gravità dell'OSA e l'incremento degli indici di flogosi (Fig. 3).

Per quanto riguarda invece il genere maschile si riscontra una correlazione statisticamente significativa tra i livelli di PCR e la gravità dell'OSA ( $p = 0,02$ ). Per

Tabella I. Caratteristiche della popolazione dello studio.

	Totale	Uomini	Donne
• Numero pazienti	149	105	44
• Età media (ds)	59 (± 11)	59 (± 12)	59 (± 10)
• Fumo, n (%):			
– fumatori	33 (22)	5 (15)	28 (85)
– ex fumatori	56 (38)	48 (86)	8 (14)
– no fumo	60 (40)	34 (57)	26 (43)
• Collo (cm) media (ds)	42,4 (± 3,5)	43,5 (± 2,8)	39,5 (± 3,3)
• ESS (≥ 11): n (%)	31 (21)	21 (68)	10 (32)
• BMI (kg/m <sup>2</sup> ):			
– ≥ 30	84	56	28
– 18,5-29	65	49	16
– < 18,5	0	0	0
• Ipertensione arteriosa sistemica, n (%)	65 (44)	43 (66)	22 (34)
• Diabete mellito tipo 2, n (%)	16 (11)	12 (75)	4 (25)
• Dislipidemia, n (%)	42 (28)	27 (64)	15 (36)
• Assenza di comorbidità, n (%)	70 (47)	52 (74)	18 (26)
• Fibrinogeno (mg/dL), media (ds)	349 (± 88)	338 (± 89)	375 (± 79)
• IL-6 (pg/ml), media (ds)	3,9 (± 2,8)	3,8 (± 2,9)	4,3 (± 2,8)
• PCR (mg/dl), media (ds)	0,65 (± 1,1)	0,46 (± 0,78)	1,1 (± 1,52)
• VES (mm/h), media (ds)	13 (± 16)	11 (± 15)	17 (± 17)

ds: deviazione standard; n: numero; %: percentuale; cm: centimetri; ESS: scala di *Epworth*; BMI: *Body Mass Index*; kg: chilogrammi.

quanto riguarda i livelli di IL-6, VES e fibrinogeno si evidenzia solo un trend di correlazione senza significatività statistica (Fig. 4).

## Discussione

La popolazione studiata è principalmente di sesso maschile e nel 60% dei casi ha in anamnesi una storia di tabagismo con una netta prevalenza per la forma attiva nel sesso femminile, dato epidemiologico presente anche in letteratura <sup>21</sup>.

Nel 56% dei casi il gruppo analizzato ha un BMI ≥ 30. Analizzando il valore del BMI correlato alla severità del quadro OSA abbiamo individuato una correlazione statisticamente significativa sia nella popolazione generale che divisa per genere. La correlazione lineare tra OSA e obesità è stata dimostrata più volte in letteratura. Nei soggetti obesi si può determinare un accumulo di adipe a livello del tratto respiratorio superiore con consensuale riduzione dell'attività muscolare che può favorire il manifestarsi degli eventi ostruttivi e di conseguenza il generarsi di un'ipossia intermittente che risulta uno dei fattori determinanti per lo sviluppo delle comorbidità della patologia <sup>22</sup>.

Nei nostri dati l'OSA si associa a presenza di altre patologie nel 53% dei casi; considerando il gruppo di pazienti con OSA e comorbidità studiate ovvero IA,

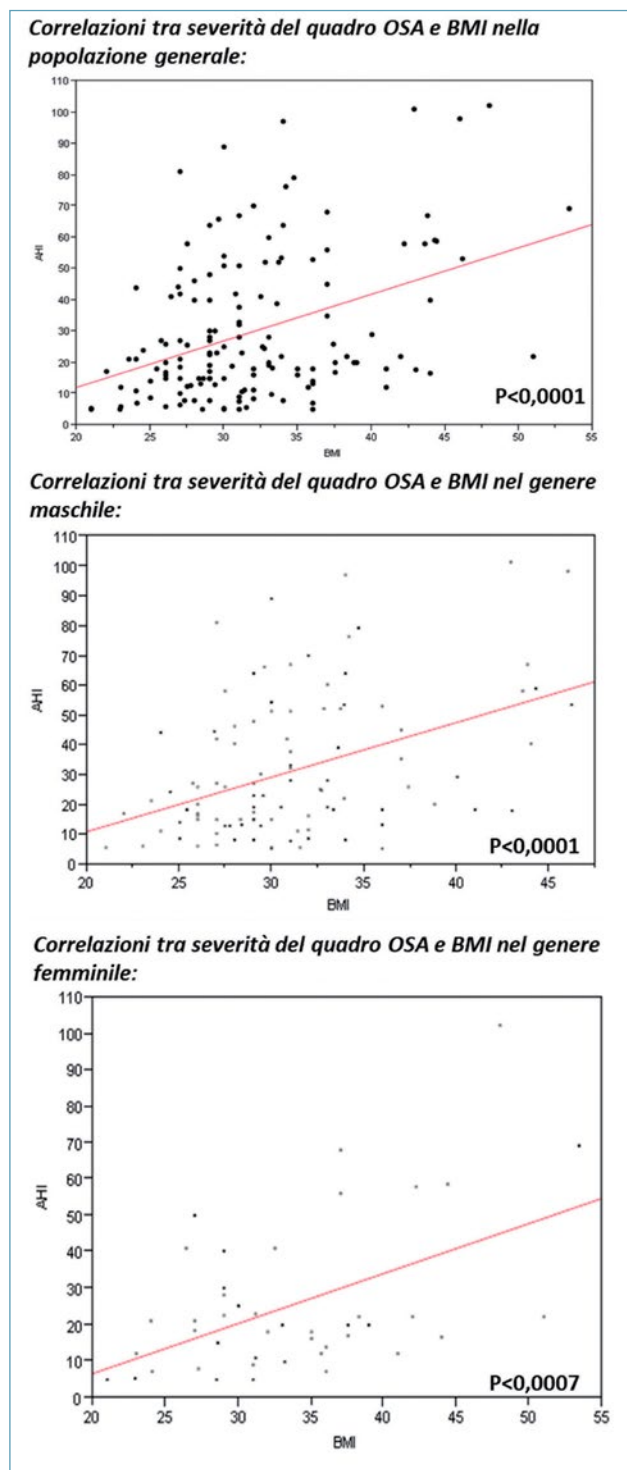
DM tipo II e dislipidemia si dimostra che queste sono maggiormente rappresentate nel sesso maschile rispetto a quello femminile denotando differenza di genere. Un interessante studio pubblicato nel 2016 suggerisce che il rischio di comorbidità è aumentato nell'OSA ma anche che queste variano in base a sesso ed età del paziente. Il lavoro inoltre evidenzia, prendendo come campione una popolazione eterogenea, che il genere ha effetti diversi sulle interazioni tra OSA e comorbidità. In particolare la cardiopatia ischemica sembrerebbe essere tipica dei pazienti OSA maschi, mentre l'ipertensione e la depressione prevalgono nel sesso femminile <sup>23</sup>.

Alla base dei rapporti tra OSA e presenza di comorbidità sembra vi sia un comune stato proinfiammatorio; infatti vi sono correlazioni dirette tra gravità dell'OSA espressa in termini di AHI e infiammazione sistemica <sup>14</sup>.

Nella popolazione analizzata nel nostro studio non abbiamo dimostrato la presenza di correlazioni statisticamente significative tra la severità del quadro OSA e la presenza di elevati indici di flogosi. Analizzando i dati possiamo solo identificare una tendenza ad un progressivo incremento degli indici di infiammazione correlata alla gravità del quadro OSA specie per quanto riguarda i valori di PCR e IL-6 che comunque non raggiungono livelli di significatività statistica.

Questa tendenza sembrerebbe indicare la presenza





**Figura 1.** Correlazione tra severità del quadro OSA e BMI.

nei pazienti con OSA di uno stato infiammatorio cronico di bassa entità che non correla con la severità dell'AHI. Alcuni lavori presenti in letteratura suggeriscono la presenza di una condizione di eterogeneità del quadro infiammatorio riscontrabile nel paziente OSA e che questa variabilità potrebbe anche essere espressione di una modulazione genetica influenzata dallo stile di vita e da fattori ambientali<sup>20</sup>. Il non ri-

scontro di correlazioni significative nel nostro studio potrebbe essere quindi secondario alla presenza di questa eterogeneità di espressione dei *marker* infiammatori analizzati che non sono specifici di un'unica condizione patologica. Tuttavia in letteratura è stata più volte dimostrata una correlazione lineare statisticamente significativa tra incremento degli indici di flogosi e severità dell'OSA<sup>14</sup>; inoltre la presenza nei pazienti OSA di elevati livelli di PCR e di IL-6 è spesso considerato come un indicatore di rischio futuro per eventi avversi cardiovascolari<sup>24</sup>.

Per quanto riguarda i dati di genere, nel sesso femminile non abbiamo riscontrato variazioni degli indici di flogosi correlati alla severità del quadro OSA, mentre in quello maschile la tendenza è ben evidente sia per VES, IL-6 e fibrinogeno e inoltre raggiunge valori statisticamente significativi per la PCR.

Anche questi risultati sono in opposizione a quelli presenti in letteratura dove nei pazienti OSA di genere femminile si riscontrano livelli più elevati degli indici di flogosi rispetto al corrispettivo maschile<sup>21</sup>. In parte tale discordanza potrebbe essere secondaria al fatto che la popolazione da noi analizzata è rappresentata principalmente da pazienti di genere maschile. Inoltre tali risultati potrebbero essere anche stati influenzati da bias di selezione o da fattori di confondimento come ad esempio il non aver considerato a priori le condizioni ormonali delle pazienti di genere femminile. Altro limite potrebbe essere quello di non avere un gruppo di controllo.

La non evidenza di una correlazione lineare tra indici di flogosi e severità dell'AHI sia in generale che genere-relata e l'eterogeneità con cui si esprime l'infiammazione nei pazienti con OSA potrebbero essere suggestive della presenza di altri meccanismi coinvolti nella patogenesi di tale condizione ancora sconosciuti<sup>14</sup>. Studi futuri mirati all'analisi di tali meccanismi potrebbero chiarire meglio l'eventuale presenza di *marker* infiammatori specifici nella patogenesi dell'OSA.

## Conclusioni

Alla luce dei dati raccolti si dimostra che i soggetti afferenti al nostro centro non presentano una evidente relazione con le variabili analizzate.

La presenza solo nel sesso maschile di una correlazione molto debole tra gli indici di flogosi e la gravità dell'OSA potrebbe essere indice di una differenza di genere. In conclusione possiamo affermare che vi è eterogeneità nelle modalità con cui si esprime l'infiammazione nei pazienti con OSA e che il genere risulta un determinante importante da prendere in considerazione per la fenotipizzazione del paziente.

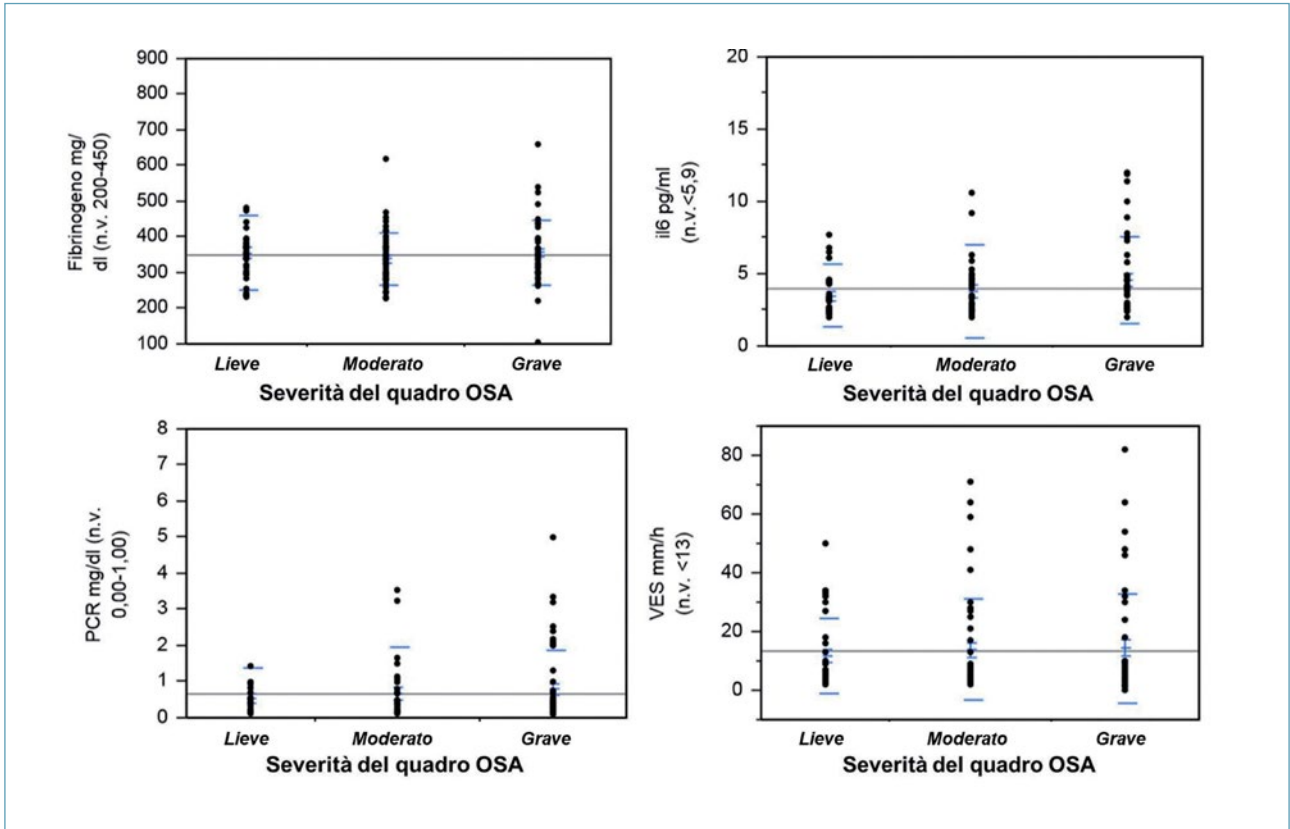


Figura 2. Correlazione tra severità del quadro OSA e indici di flogosi in generale.

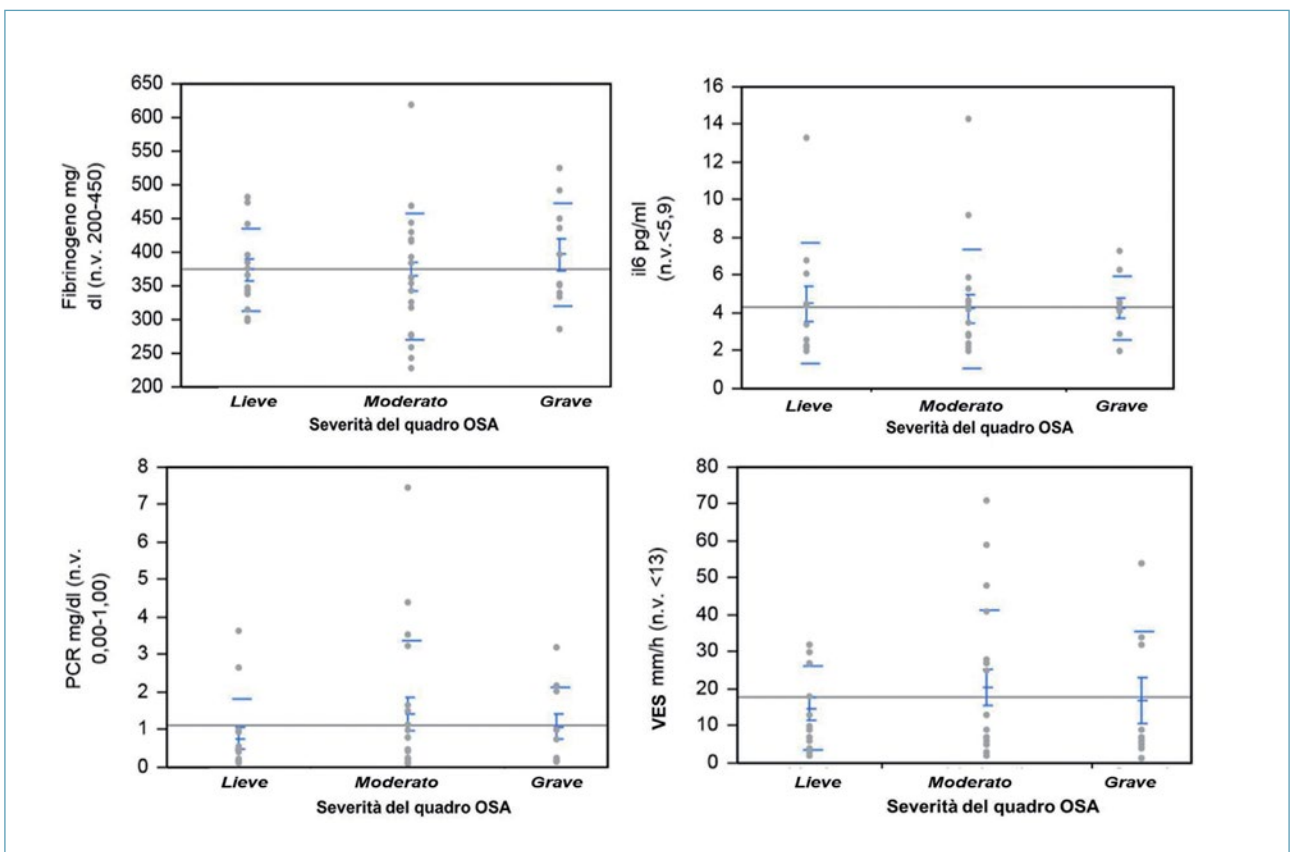


Figura 3. Correlazione tra severità del quadro OSA e indici di flogosi nel sesso femminile.

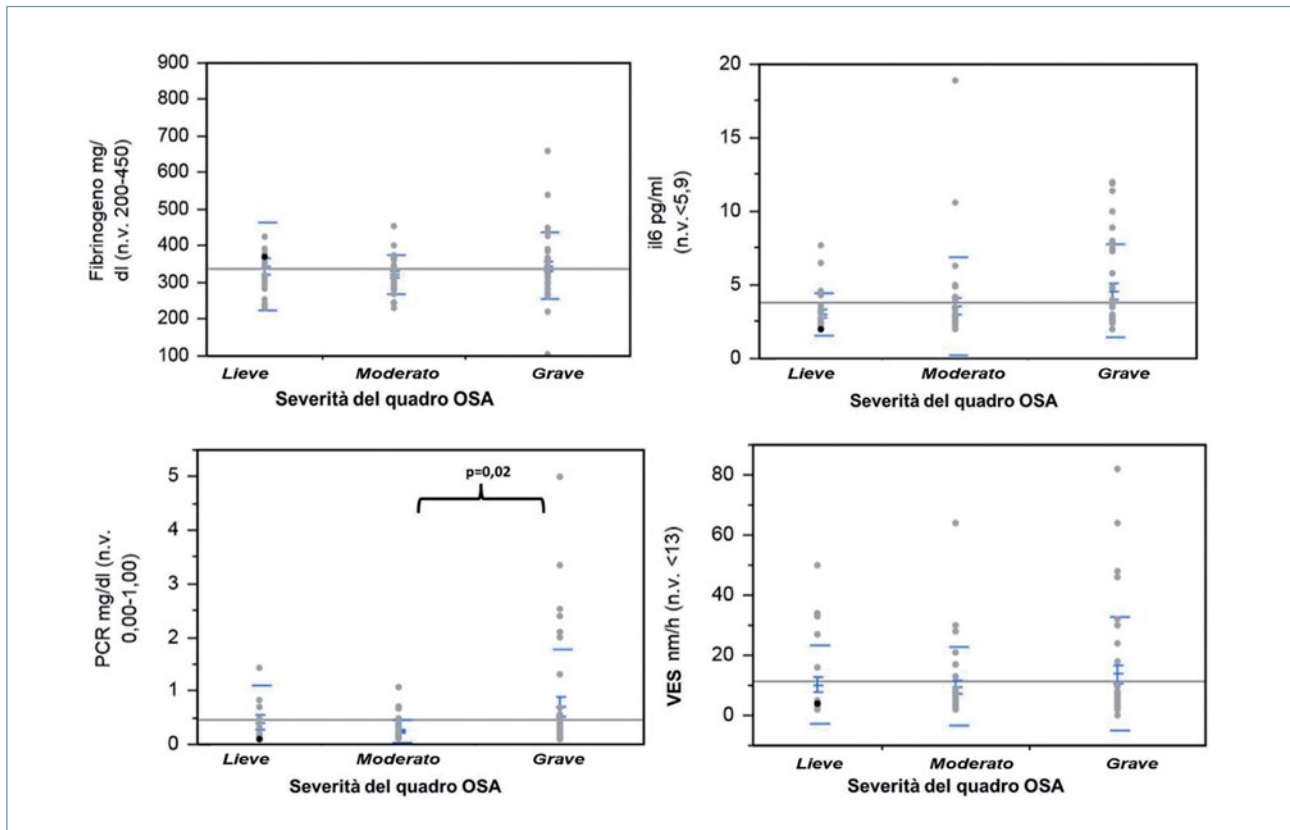


Figura 4. Correlazione tra severità del quadro OSA e indici di flogosi nel sesso maschile.

## Bibliografia

- Insalaco G, Fanfulla F, Benassi F, et al. Raccomandazioni per la diagnosi e la cura dei disturbi respiratori nel sonno. Milano: AIPO Ricerche Edizioni 2011.
- Basner RC. Cardiovascular morbidity and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2015;370:2339-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1404501>
- Bravo ML, Serpero LD, Barceló A, et al. Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepiness. *Sleep Breath* 2007;11:177-85. <https://doi.org/10.1007/s11325-007-0100-7>
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310-8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
- Thunstrom E, Manhem K, Rosengren A, et al. Blood pressure response to losartan and continuous positive airway pressure in hypertension and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:310-20. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0998OC>
- Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:111-5. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.1.9609063>
- Peters U, Suratt BT, Bates J, et al. Beyond BMI: obesity and lung disease. *Chest* 2018;153:702-9. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.010>
- Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review. *Chest* 2017;152:1070-86. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.009>
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>
- 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. <https://doi.org/10.1001/jama.283.14.1829>
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long term cardiovascular outcomes in man with obstructive sleep apnoea/hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71141-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71141-7)
- Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:841-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.069>
- Wang CC, Chang HY, Yin WH, et al. TSOC-HFrEF registry: a registry of hospitalized patients with decompensated systolic heart failure: description of population and management. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:400-11. <https://doi.org/10.6515/ACS20160704A>
- Alberti A, Sarchielli P, Gallinella E, et al. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome:

- a preliminary study. *J Sleep Res* 2003;12:305-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2003.00361.x>
- <sup>15</sup> Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-8. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.9.2094>
- <sup>16</sup> Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.1.96>
- <sup>17</sup> Lee WH, Wee JH, Rhee CS, et al. Erythrocyte sedimentation rate may help predict severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2016;20:419-24. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1245-4>
- <sup>18</sup> Bouloukaki I, Mermigkis C, Tzanakis N, et al. Evaluation of inflammatory markers in a large sample of obstructive sleep apnea patients without comorbidities. *Mediators Inflamm* 2017;2017:4573756. <https://doi.org/10.1183/1393003>
- <sup>19</sup> Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- <sup>20</sup> Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:479-504. <https://jcs.m.aasm.org/doi/10.5664/jcs.m.6506>
- <sup>21</sup> Greaves L. The meanings of smoking to women and their implications for cessation. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:1449-65. <https://doi.org/10.3390/ijerph120201449>
- <sup>22</sup> Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, et al. Obstructive sleep apnea and obesity: implications for public health. *Sleep Med Disord* 2017;1:00019. <https://doi.org/10.15406/sm-dij.2017.01.00019>
- <sup>23</sup> Mokhlesi B, Ham S, Gozal D. The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: an observational analysis from a large nationwide US health claims database. *Eur Respir J* 2016;47:1162-9. <https://doi.org/10.1183/13993003.01618-2015>
- <sup>24</sup> Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-4. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000018948.95175.03>