

# RELACIÓN ENTRE MARCADORES INFLAMATORIOS Y SEVERIDAD DEL SÍNDROME DE APNEA E HIPOPNIA DEL SUEÑO.

RELATION BETWEEN INFLAMMATORY MARKERS AND SEVERITY OF THE APNEA AND HYPOPNIA SLEEP SYNDROME.

RELAÇÃO ENTRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E GRAVIDADE DA DA SÍNDROME DE APNEIA DO SONO E HIPOPNÉIA.

Fernando Astur Camporro<sup>1</sup>, Gregorio Varujan Kevorko<sup>2</sup>, Ana Gallmann<sup>3</sup>, Florencia Gazzoni<sup>3</sup>,  
Exequiel Bulacio<sup>4</sup>, Ignacio Gutierrez Magaldi<sup>4</sup>, Eduardo Borsini<sup>5</sup>

El síndrome de apneas obstructivas del sueño es una enfermedad caracterizada por la presencia de episodios recurrentes de colapso de vía aérea superior, asociados a hipoxemia y fragmentación del sueño. Estos episodios gatillan una serie de mecanismos que conducen al organismo a un estado de inflamación sistémica. Es clara la relación entre este estado inflamatorio y el aumento del riesgo cardiovascular. Al día de hoy, no disponemos de un marcador que sea sencillo, accesible y certero y que nos permita medir el grado de inflamación sistémica generado por esta patología.

## Resumen:

### Conceptos claves:

#### ¿Qué sabemos sobre el tema?

- Las apneas obstructivas del sueño se relacionan de manera directa con la aterosclerosis, disfunción endotelial, hipertensión arterial (HTA) y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
- Durante el sueño, se generan ciclos de hipoxia y reoxigenación, lo cual produce isquemia transitoria sobre los tejidos, generando una elevada producción de radicales libre de oxígeno que actúan como mediadores de citoquinas pro-inflamatorias, con un consecuente estado de inflamación sistémica.

#### ¿Qué aporta este trabajo?

- En la actualidad, no se dispone de un biomarcador que nos permita discriminar de manera sencilla y accesible el grado de inflamación entre los distintos niveles de gravedad de las apneas obstructivas del sueño.

- 1- Médico especialista en medicina interna y neumonología. Staff de los servicios de clínica médica y neumonología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba, Argentina. Mail de contacto: [fercam02@hotmail.com](mailto:fercam02@hotmail.com)
- 2- Médico especialista en medicina interna y neumonología. Docente universitario, jefe de cátedra de clínica médica UNC. Jefe del servicio de neumonología Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba, Argentina.
- 3- Médica especialista en medicina interna. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba, Argentina.
- 4- Médico especialista en medicina interna. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba, Argentina.
- 5- Médico especialista en Terapia intensiva y Neumonología. Staff del servicio de neumonología del Hospital Británico de Buenos Aires. Coordinador de la unidad de sueño del Hospital Británico de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

**INTRODUCCION:** La hipoxia crónica intermitente producida durante las apneas obstructivas del sueño (AOS) conduce a estrés oxidativo, y consecuentemente a un estado de inflamación sistémica. No se dispone de biomarcadores que evalúen el grado de inflamación y se relacionen con la severidad de esta enfermedad. La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) y la Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus), son sensibles a la inflamación sistémica generada por el estrés oxidativo. Pretendemos correlacionar los valores de PCR y ADE con el grado de severidad de AOS.

**MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, prospectivo, analítico. Participaron pacientes con AOS. Para estimar la correlación entre el ADE y PCR con la gravedad del SAOS según IAH se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

**RESULTADOS:** Participaron 95 pacientes, de los cuales 79 fueron hombres. Solo 10 (10.5%) pacientes presentaron IMC normal. Las correlaciones entre IAH con PCR y ADE fueron débiles ( $r=0,17$ ;  $p=0,1066$  y  $r=0,16$ ;  $p=0,1331$  y  $r=0,24$ ;  $p=0,0202$ , respectivamente). También fueron débiles las correlaciones entre T90 con PCR y ADE ( $r=0,16$ ;  $p=0,1331$  y  $r=0,24$ ;  $p=0,0202$ , respectivamente). Se encontró una asociación entre ADE mayor a 14 y AOS severo ( $p=0,0369$ ) y entre ADE mayor a 14 y T90 mayor al 10% ( $p=0,0168$ ).

**CONCLUSIONES:** Si bien las correlaciones entre IAH y T90 con PCR y ADE fueron débiles, se halló que los pacientes severos, presentaron mayores valores de ADE y mayor T<90. Esta asociación no pudo ser probada con la PCR.

**Palabras clave:** Síndromes de la Apnea del Sueño; Biomarcadores; Inflamación

## Abstract:

**INTRODUCTION:** Intermittent chronic hypoxia produced during obstructive sleep apneas (OSA) leads to oxidative stress, and consequently to a state of systemic inflammation. There are no biomarkers that assess the degree of inflammation and are related to the severity of this disease. The red cell distribution amplitude and the ultrasensitive reactive C protein are sensitive to the systemic inflammation generated by oxidative stress. We intend to correlate the reactive C protein and red cell distribution amplitude values with the degree of severity of OSA.

**METHODS:** An observational, prospective, analytical study was performed. OSA patients participated. Spearman's correlation coefficient was used to estimate the correlation between red cell distribution amplitude and reactive C protein with OSA severity according to apnea hypopnea index (AHI).

**RESULTS:** 95 patients participated, of which 79 were men. Only 10 (10.5%) patients presented normal BMI. The correlations between AHI with reactive C protein and red cell distribution amplitude were weak ( $r = 0.17$ ;  $p = 0.1066$  and  $r = 0.06$ ;  $p = 0.5867$ , respectively). The correlations between T90 with reactive C protein and red cell distribution amplitude were also weak ( $r = 0.16$ ;  $p = 0.1331$  and  $r = 0.24$ ;  $p = 0.0202$ , respectively). An association was found between red cell distribution amplitude greater than 14 and severe OSA ( $p = 0.0369$ ) and with T90 greater than 10% ( $p = 0.0168$ ).

**CONCLUSIONS:** Although the correlations between AHI and T90 with reactive C protein and red cell distribution amplitude were weak, it was found that severe patients, presented higher values of red cell distribution amplitude and higher T <90. This association could not be tested with reactive C protein.

**Key words:** Sleep Apnea Syndromes; Biomarkers; Inflammation

## Resumo

**INTRODUÇÃO:** A hipóxia crônica intermitente produzida durante as apneias obstrutivas do sono (AOS) leva ao estresse oxidativo e, consequentemente, a um estado de inflamação sistêmica. Não existem biomarcadores que avaliem o grau de inflamação e estejam relacionados com a gravidade da doença. A largura de distribuição eritrocitária (LDE) e a proteína C reativa ultrasensível (PCRus) são sensíveis à inflamação sistêmica gerada pelo estresse oxidativo. Pretendemos correlacionar os valores de PCR e LDE com o grau de gravidade da SAOS.

**MÉTODOS:** Foi realizado um estudo observacional, prospectivo e analítico. Pacientes com AOS participaram. Para estimar a correlação entre LDE e PCR com a gravidade da AOS de acordo com o IAH, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman.

**RESULTADOS:** Participaram 95 pacientes, dos quais 79 eram homens. Apenas 10 (10,5%) pacientes apresentavam IMC normal. As correlações entre IAH com PCR e LDE foram fracas ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,1066$  e  $r = 0,06$ ;  $p = 0,5867$ , respectivamente). As correlações entre T90 com PCR e LDE também foram fracas ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,1331$  e  $r = 0,24$ ;  $p = 0,0202$ , respectivamente). Foi encontrada associação entre LDE maior que 14 e AOS grave ( $p = 0,0369$ ) e entre LDE maior que 14 e T90 maior que 10% ( $p = 0,0168$ ).

**CONCLUSÕES:** Embora as correlações entre IAH e T90 com PCR e RDW sejam fracas, verificou-se que pacientes graves apresentaram maiores valores de RDW e maior T <90. Esta associação não pode ser comprovada com PCR.

**Palavras-chave:** Síndromes da Apneia do Sono; Biomarcadores; Inflamação

Recibido: 2020-09-25 Aceptado: 2020-12-17

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n2.30397>



©Universidad Nacional de Córdoba

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una enfermedad caracteriza por la presencia de episodios recurrentes de colapso de vía aérea superior, asociados a desaturación de oxígeno y fragmentación del sueño y se puede acompañar de asfixias durante el sueño, despertares recurrentes, torpeza al despertar, excesiva somnolencia diurna y alteraciones en la concentración<sup>1</sup>.

Estos episodios traen como consecuencia la generación de ciclos de hipoxia y reoxigenación, lo cual produce isquemia transitoria sobre los tejidos, concepto conocido como hipoxia crónica intermitente<sup>2</sup>. Esto genera una elevada producción de radicales libre de oxígeno que actúan como mediadores de citoquinas pro-inflamatorias, con un consecuente estado de inflamación sistémica<sup>3</sup>, disfunción autonómica con mayor activación del sistema simpático y disminución del tono vagal<sup>4</sup>, alteraciones metabólicas y un estado de hipercoagulabilidad<sup>5,6</sup>.

En la actualidad, es clara la relación existente entre SAOS y aumento de riesgo cardiovascular. Distintos estudios lo relacionan de manera directa con la aterosclerosis<sup>7</sup>, disfunción endotelial<sup>8</sup>, hipertensión arterial (HTA)<sup>9,10</sup> y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>11</sup>.

La polisomnografía convencional (PSG) y la poligrafía cardiorespiratoria (PG) son los métodos recomendados para realizar el diagnóstico certero en los pacientes con sospecha SAOS<sup>12</sup>. Uno de los indicadores es el índice de apneas e hipopneas, definido por la suma de apneas e hipopneas dividido por horas de sueño (TTS) en la PSG, y por horas de registro (TTR) en la PG. Este índice permite estratificar la severidad de la enfermedad en leve (IAH  $\geq 5$  y  $< 15$ /h), moderado (IAH  $\geq 15$  y  $< 30$ /h) y severo (IAH  $\geq 30$ /h). Sin embargo, aún no se dispone de parámetros bioquímicos que nos permitan evaluar el grado de inflamación y relacionarlo con la severidad de esta enfermedad.

La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) se ha considerado tradicionalmente útil en el diagnóstico diferencial de la anemia, ya que describe la variación porcentual del tamaño de los GR. Mide la variación existente en el volumen eritrocitario. Distintos estudios, demuestran que el ADE podría actuar como un biomarcador de riesgo cardiovascular ya que es sensible a los cambios inflamatorios sistémicos que se producen durante el estrés oxidativo<sup>13-15</sup>. Se han descrito asociaciones entre el valor de ADE y mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria<sup>16</sup>, insuficiencia cardíaca<sup>17</sup>, enfermedad arterial periférica<sup>18</sup> y accidente cerebrovascular<sup>19</sup>. Se ha visto una relación del ADE con la gravedad de SAOS<sup>20,21</sup>, con algunas controversias en cuanto a su reducción tras tratamiento con presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP)<sup>22,23</sup>.

La proteína C reactiva (PCRus) es una proteína de fase aguda, altamente sensible como marcador de inflamación general, producido principalmente por el hígado, en respuesta a IL-6. El nivel elevado de esta proteína, es un reconocido predictor de riesgo cardiovascular<sup>24,25</sup>. La concentración de PCRus se asocia a estrés oxidativo<sup>26</sup>, y puede desempeñar un efecto directo en el desarrollo de la aterosclerosis<sup>27</sup>. Resultados contradictorios encontrados en la literatura, hace que sea difícil asociar de manera contundente la elevación de esta proteína con SAOS, ya que mientras que varios estudios demostraron una elevación de PCRus en estos pacientes<sup>28,29</sup>, otros no lo han logrado<sup>30</sup>. Se diseñó el presente estudio con el objetivo de evaluar la relación entre valores de PCRus y ADE con el grado de severidad del SAOS según el índice de apneas e hipopneas y el tiempo de desaturación por debajo de 90% mediante la PSG.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, analítico, en el cual se incluyeron pacientes mayores de 18 años, a quienes, por sospecha clínica de AOS, se les realizó una polisomnografía en la Clínica Universitaria Reina Fabiola.

Se excluyó a aquellos pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, con diagnóstico previo de AOS en tratamiento con C-PAP, aquellos que cursaron con infecciones agudas y a los que presentaban alguna enfermedad neoplásica.

### Determinaciones:

Se realizó una polisomnografía mediante un dispositivo Philips Alice 6 LDe, de 31 canales. Se valoró el tiempo de desaturación por debajo de 90% (T90). Se midió el Índice de Apnea e Hipopnea (IAH) que consiste en la suma de apneas e hipopneas por hora de sueño. Un IAH  $\geq 5$  permitió diagnosticar a un paciente con SAOS. La gravedad del síndrome se clasificó de la siguiente manera:

Leve: Entre 5 y 14,9.

Moderado: Entre 15 y 29,9.

Severo:  $\geq 30$ .

Mediante el análisis de sangre venosa en ayunas donde se determinaron las siguientes variables:

- PCR ultrasensible mediante técnica de espectrofotometría: Se estratificó los valores en 3 grupos<sup>25</sup>:
  - Bajo: PCR menor a 1 mg/l.
  - Elevación moderada: Valores de 1 a 3 mg/l.
  - Elevación severa: Cifras superiores a 3 mg/l.
- Hemograma, con amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) (Normal menor a 14%).

**Análisis estadístico:** Las características de la muestra de pacientes se describió con estadística descriptiva. Para estimar la correlación entre el ADE y PCR con la gravedad del SAOS (según IAH) y con T90, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman y test chi-cuadrado para la evaluar la asociación entre las variables categorizadas. Los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico SPSS, versión 20.

**Consideraciones éticas:** Se garantizó la confidencialidad respecto de la identidad de los pacientes y sus datos filiatorios los cuáles fueron registrados de manera codificada. Previa aprobación por el Comité de Ética Institucional, los pacientes que participaron de este proyecto fueron adecuadamente informados por los investigadores y firmaron una hoja de consentimiento informado. Se respetó la declaración de Helsinki, ley 25326 de protección de datos personales y la ley 9496 de la Provincia de Córdoba.

## RESULTADOS

Se reclutaron 95 pacientes, 79 (78%) fueron hombres. La edad media (desviación estándar, DE) fue de 44.0 (12.0) años. En la tabla 1 se observan las características demográficas y clínicas de los pacientes.

Tabla 1. Características demográficas

Variable	
<b>Sexo N (%)</b>	
Hombres	79 (78)
Mujeres	22 (22)
<b>Edad (años) Media (DE)</b>	44.3 (12.2)
<b>IMC Media (DE)</b>	32.5(6.1)
<b>Tabaquistas N (%)</b>	22 (21,7)
Hombres	18
Mujeres	4
<b>AOS N (%)</b>	
Leve	13 (12,8)
Moderado	28 (27,7)
Severo	60 (59,4)
<b>PCRus (mg/dl) Media (DE)</b>	3,37 (3,2)
<b>ADE (%) Media (DE)</b>	13,16 (0,96)

**IMC:** Índice de masa corporal. **AOS:** Apneas obstructivas del sueño. **ADE:** Amplitud de distribución eritrocitaria. Los valores son expresados como medias  $\pm$  desvío estándar, n (porcentaje). **PCRus:** Proteína C reactiva ultrasensible.

Según el IMC, solo el 10,5% presentaron normopeso, un 34,7% con sobrepeso, y 54,7% con obesidad de algún tipo.

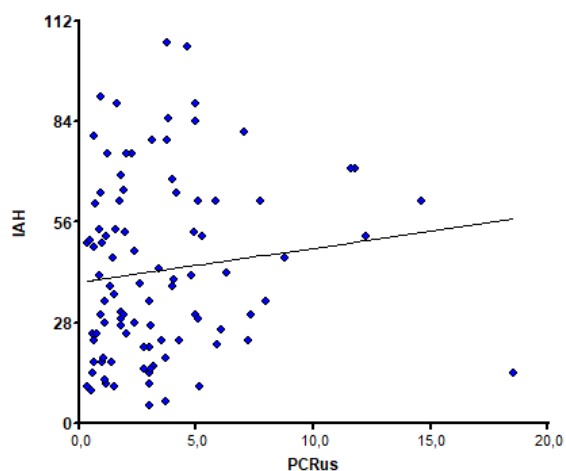
#### Análisis de los parámetros de la inflamación sistémica

Los valores de PCR en su mayoría (47.4%) fueron  $\geq 3$  mg/l, solamente el 18,9% tubo valores  $<1$  mg/L. En cuanto al ADE, la mayoría de los pacientes (78.9%) presentaron valores normales.

De la muestra, 51 (53.6%)pacientes presentaron un T<90 menor al 10% de la noche; 13 (13.6%) pacientes entre 10-20% de la noche; 16 (16.8%)pacientes entre 20-30% de la noche y en 15 (15.7) pacientes el T<90 fue mayor al 30%.

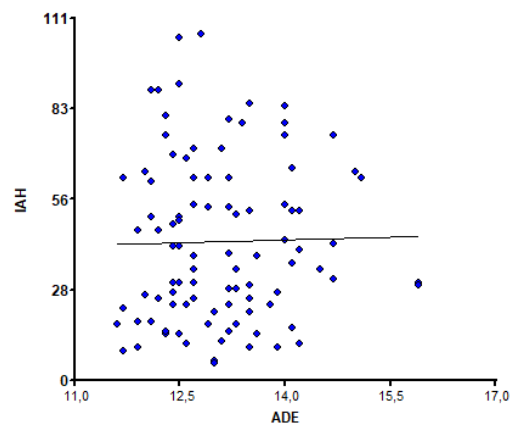
#### Correlaciones:

La correlación entre IAH y PCR ( $r=0,17$ ;  $p=0,1066$ ) fue débil (figura 1). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de severidad de AOS con respecto a la PCR. Los porcentajes de severos se mantuvieron entre el 56% al 62% en los 3 grupos, con una tendencia de ser mayor en los PCR mayores o iguales a 3 ( $p=0.9800$ ).



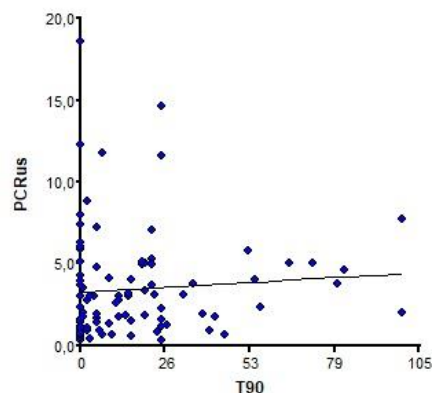
**Figura 1:** Correlación entre el índice de apneas e hipopneas y proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) ( $r=0,17$ ;  $p=0,1066$ ).

La correlación IAH y ADE ( $r=0.06$ ;  $p=0.5867$ ) fue débil (figura 2). Al analizar los niveles de severidad del AOS con respecto al ADE, el porcentaje de severos entre los ADE mayores o iguales a 14, alcanzaron el 85% mientras que en los menores de 14 fue del 53%. Al aplicar el test entre el grupo de pacientes con ADE mayor a 14 y los pacientes con AOS severo, se encontró una asociación entre ambas variables ( $p=0.0369$ ).

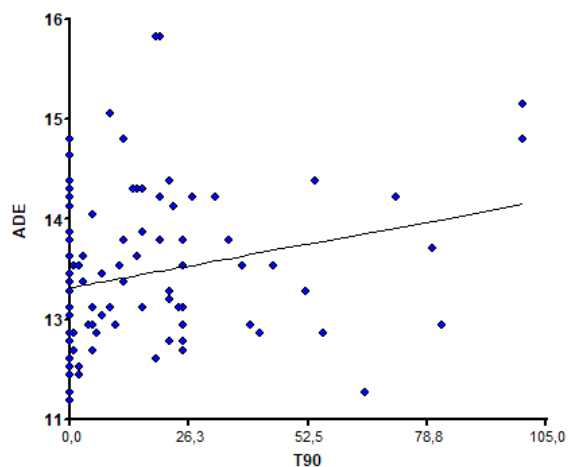


**Figura 2:** Correlación entre el índice de apneas e hipopneas y el ancho de distribución eritrocitaria ( $r=0.06$ ;  $p=0.5867$ ).

Finalmente, las correlaciones entre PCR y T90 ( $R=0,16$ ;  $p=0,1331$ ) y ADE con T90 ( $R=0,24$ ;  $p=0,0202$ ) fueron débiles (figuras 3 y 4). Sin embargo, se pudo observar una asociación significativa entre los valores de ADE de 14 o más con un T90 mayor al 10% (Tabla 2).



**Figura 3:** Correlación entre proteína C reactiva y T90 ( $r=0,16$ ;  $p=0,1331$ ).



**Figura 4:** Correlación entre amplitud de distribución eritrocitaria y T90 ( $r=0,24$ ;  $p=0,0202$ ).

Tabla 2: Porcentajes de T90 según PCRus y amplitud de distribución eritrocitaria

VARIABLES	CATEGORIAS	T90 mayor a 10%	p
PCR	Menor a 1 (n=18)	33%	0.3335
	Entre 1 y 2,99 (n=32)	44%	
	3 o más (n=45)	53%	
ADE	Menor a 14 (n=75)	40%	0.0168
	14 o más (n=20)	70%	

## DISCUSIÓN

En nuestra población, el síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño fue más frecuente en hombres. Esto concuerda con un gran número de estudios que han demostrado esta asociación, lo cual podría relacionarse con el efecto de diferente distribución de la grasa, mayor perímetro cervical y colapsabilidad de la vía aérea y el control central de la ventilación<sup>31-32</sup>.

El sobrepeso y la obesidad son dos de los principales factores de riesgo para presentar SAOS. Esto se comprueba también en nuestra población, en la cual solo el 10.5% presentó un peso normal. Esta condición aumenta la morbilidad de quienes la padecen ya que se relaciona con un mayor riesgo de hipertensión arterial, diabetes, eventos cardiovasculares y alteraciones respiratorias<sup>33</sup>.

Más de la mitad de nuestra población presentó una enfermedad severa, lo cual podría deberse a lo mencionado anteriormente, en cuanto a que la mayoría de estos pacientes presentan distintos grados de obesidad.

Los valores elevados de ADE podrían reflejar un proceso inflamatorio crónico subyacente y así estar asociado con riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad<sup>34</sup>. Distintos trabajos destacan que los pacientes con AOS presentan valores de ADE mayores que los pacientes sanos y que este valor se asocia de manera independiente con el nivel de gravedad del AOS, valorado por el IAH y el T<90<sup>35-37</sup>. En este estudio, fue débil la correlación entre IAH y ADE, pero fue significativa la asociación entre ADE elevado y AOS severo. Sin embargo, aquellos con ADE bajo también fueron en su mayoría pacientes con AOS severo. Esto podría explicarse porque más de la mitad de la población presentaba apneas obstructivas del sueño severas. Además, al igual que en estudios referenciados anteriormente, el ADE elevado se asoció con T<90 mayores, a pesar de existir una correlación débil entre ambas variables.

Algunos trabajos han publicado que los valores de PCR se encuentran aumentados en pacientes con AOS<sup>38</sup>, y que se correlacionan de forma positiva con la gravedad de éste<sup>39</sup>. Sin embargo, Sanchez A. et al. contradicen este concepto ya que no han encontrado asociación entre los valores de PCR y la gravedad del AOS<sup>40</sup>. En nuestro estudio, tampoco encontramos una correlación fuerte entre estas variables. Tampoco entre la PCR y el T<90. Esto podría deberse a que, como se mencionó anteriormente, la mayoría de los pacientes presentó AOS severo, y estos predominaron en los distintos grupos de PCR, tanto en aquellos con PCR baja como aquellos con PCR elevada.

Una limitación importante de este estudio, es la poca heterogeneidad de la muestra, ya que en su mayoría fueron pacientes obesos y con AOS severo, hecho hace más difícil encontrar diferencias significativas entre los grupos.

## CONCLUSIÓN

Si bien las correlaciones entre IAH y T90 con PCR y ADE fueron débiles, se halló que los pacientes ADE elevado, presentaron AOS severo y mayor T<90. Esta asociación no pudo ser probada con la PCR. Se necesita una muestra más heterogénea para poder evaluar la potencial utilidad de ADE y PCRus como biomarcadores que nos permitan discriminar entre los distintos niveles de gravedad del AOS.

### Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de los autores.

### Conflictos de interés

Ninguno

### Fuentes de apoyo

No posee.

### Originalidad del trabajo

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

### Cesión de derechos

Los participantes de este trabajo ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

### Participación de los autores

Todos los autores han participado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

## Bibliografía

- 1- 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.
- 2- Lam JC, Mak JC, Ip MS. *Obesity, obstructive sleep apnea and metabolic syndrome.* *Respirology* 2012; 17:223-236.
- 3- Gozal D, Kheirandish-Gozal L. *Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more.* *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:369-375.
- 4- Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Pillar G, Gozal D. *Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome: evidence from children.* *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51:416-433.
- 5- Kaditis A, Alexopoulos E, Kalampouka E, et al. *Morning levels of fibrinogen in children with sleep disordered breathing.* *Eur Res J* 2004; 24:790-797.
- 6- O'Brien L, Serpero L, Tauman R, Gozal D. *Plasma adhesion molecules in children with sleep-disordered breathing.* *Chest* 2006; 129:947-953.
- 7- L.F. Drager, L.A. Bortolotto, M.C. Lorenzi, A.C. Figueiredo, E.M. Krieger, G. Lorenzi-Filho. *Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172:613-618.
- 8- Patt BT, Jarjoura D, Haddad DN, Sen CK, Roy S, Flavahan NA, et al. *Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea.* *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:1540-1545.
- 9- Peppard PE, Young T, Palta M, et al. *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension.* *N Engl J Med* 2000; 342:1378-1384.
- 10- Marin JM, Agustí A, Villar I, et al. *Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension.* *JAMA* 2012; 307:2169-2176.

- 11- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6:e1000132.
- 12- An American Sleep Disorders Association Review. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20:423-487.
- 13- L.A. Allen, G.M. Felker, M.R. Mehra, J.R. Chiong, S.H. Dunlap, J.K. Ghali. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail*. 2010;230-238.
- 14- Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 628-32.
- 15- Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65:258 – 65.
- 16- Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol* 2010; 141:141 – 6.
- 17- Jung C, Fujita B, Lauten A, Kiehn topf M, Kü the F, Ferrari M, et al. Red blood cell distribution width as useful tool to predict long-term mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2011; 152:417–8.
- 18- Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *Am J Cardiol* 2011; 107:1241 – 5.
- 19- Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci* 2009; 277:103 – 8.
- 20- S. Ozsu, Y. Abul, A. Gulsoy, Y. Bulbul, S. Yaman, T. Ozlu. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 2012; 190:319-326.
- 21- S.N. Sökücü, L. Karasulu, L. Dalar, E.C. Seyhan, S. Altın. Can red blood cell distribution width predict severity of obstructive sleep apnea syndrome? *J Clin Sleep Med*. 2012; 8:521-525.
- 22- S.N. Sökücü, C. Ozdemir, L. Dalar, L. Karasulu, S. Aydın, S. Altın. Complete blood count alterations after six months of continuous positive airway pressure treatment in patients with severe obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2014; 10:873-878.
- 23- E. León Subías et al. Ancho de distribución eritrocitaria en apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53:114–119.
- 24- P. M. Ridker, J. E. Buring, J. Shih, M. Matias, and C. H., Hennekens. "Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women," *Circulation* 1998; 98:731–733.
- 25- P.M. Ridker. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363-366.
- 26- I. Jialal, S. Devaraj, S.K. Venugopal. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis?. *Hypertension* 2004; 44:6-11.
- 27- S. Fichlscherer, S. Breuer, V. Schachinger, S. Dimmeler, A.M. Zeiher. C-reactive protein levels determine systemic nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25:1412-1418.
- 28- O. Kokturk, T.U. Ciftci, E. Mollarecep, B. Ciftci. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J* 2005; 46:801-809.
- 29- Lui MM, Lam JC, Mak HK, et al. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest* 2009; 135:950-956.
- 30- C. Guilleminault, C. Kirisoglu, M.M. Ohayon. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004; 27:1507-1511.
- 31- Jordan AS, Wellman A, Edwards JK et al. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99:2020-2027.
- 32- O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1465-1472.
- 33- Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:899-17.
- 34- Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al., CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: Data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:40–7.
- 35- Karakas MS, Er A, Gülcan AR, Altekin RE, Yalc, inkaya S, C, illi A. Assessment of red cell distribution width (RDW) in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Turgut Ozal Med Cent*. 2013; 20:208–14.
- 36- Ozsu S, Abul Y, Gulsoy A, Bulbul Y, Yaman S, Ozlu T. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 2012; 190:319–26.
- 37- León Subías E, Gómara de la Cal S, Marin Trigo JM. Red cell distribution width in obstructive sleep apnea. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(3):114–119.
- 38- Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002; 105:2462-4.
- 39- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003; 107:1129-34.
- 40- Sanchez A, et al. Marcadores hemodinámicos e inflamatorios del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño e hipoxemia nocturna. Efectos del tratamiento nasal con presión positiva continua de la vía aérea nasal. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(10):531-9.