



## ARTICLE ORIGINAL

# Étude du NO exhalé chez les sujets non-apnéiques au cours du sommeil

## *Study of exhaled NO in subjects without apneas during sleep*

K. Dang Thi Mai<sup>1</sup>, Y. Nguyen Hoang<sup>2</sup>, B. Nguyen Quoc<sup>3</sup>, K. Le Quang<sup>3</sup>, D. Tran Thanh<sup>3</sup>,  
N. Doan Thi Quynh<sup>3</sup>, S. Duong-Quy<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>: Service de Pneumologie. Hôpital Cho Ray. Ho Chi Minh Ville. <sup>2</sup>: Hôpital Général de Phu Tho. Phu Tho Province

<sup>3</sup>: Collège de Médecine de Lam Dong. <sup>4</sup>: Université Paris Descartes - Sorbonnes Cité. Paris

### SUMMARY

**Introduction.** In patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), the alveolar concentration of nitric oxide (CANO) might be increased on waking up. However, the concentration of exhaled NO in subjects without OSAS should be studied to provide reference values for Vietnamese people.

**Aims of study.** This study was designed to study exhaled NO in healthy subjects and its correlations with anthropometric characteristics and sleep parameters.

**Subjects and Method.** Subjects without OSAS were included in this study. All anthropometric characteristics, exhaled NO (FENO-50/100/150/350, CANO, JawNO) and polysomnography parameters were measured to analysis. Exhaled NO was measured by Hypair NO<sup>+</sup> (Medisoft, USA) and polysomnography was measured by Alice 6 (Philippines, USA).

**Results.** 26 healthy subjects (14 men/12 women) with a mean age of  $48 \pm 9$  years were enrolled in this study. Mean BMI was  $21 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>. Neck and abdomen circumferences were  $32 \pm 3$  cm and  $77 \pm 8$  cm, respectively. Mean Epworth score was  $9 \pm 4$ . Apnea-hypopnea index was  $3 \pm 1$ /hour. FENO-50/100/150/350, CANO, and JawNO were significantly increased on waking up ( $P < 0,001$ ). Mean SpO<sub>2</sub> was  $92 \pm 2\%$ ; Nadir SpO<sub>2</sub> was  $90 \pm 2\%$ . There were not any correlations between CANO and anthropometric characteristics and polysomnography parameters.

**Conclusion.** Exhaled NO has a circadian rhythm during sleep in subjects without OSAS. The concentration of exhaled NO in the airways is non-pathologically increased on waking up. It is also independent of clinical and functional parameters.

**KEYWORDS:** Sleep apnea, NO, Epworth, FENO, CANO, J'awNO

### RÉSUMÉ

**Introduction.** Chez les patients atteints du syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS), la concentration du NO exhalé pourrait être augmentée au réveil. Cependant, la concentration du NO exhalé chez les sujets vietnamiens qui n'ont pas de SAOS doit être étudiée pour avoir les valeurs de référence.

**Objectif.** Cette étude a été planifiée pour étudier le NO exhalé chez les sujets sains et la corrélation entre le NO exhalé avec les paramètres anthropométriques.

**Sujets et méthode.** Les sujets sains qui n'ont pas eu de SAOS ont été inclus dans cette étude. Tous les paramètres anthropométriques, la mesure du NO exhalé (FENO-50/100/150/350, CANO, JawNO) et les paramètres polysomnographiques ont été enregistrés pour analyser. Le NO exhalé a été mesuré par l'appareil Hypair NO<sup>+</sup> (Medisoft, USA) et la polysomnographie a été mesurée par l'appareil Alice 6 (Philippines, USA).

**Résultat.** 26 sujets sains (14 hommes/12 femmes) avec l'âge moyen de  $48 \pm 9$  ans ont été inclus dans cette étude. L'IMC moyen était de  $21 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>. Les circonférences du cou et de l'abdomen étaient de  $32 \pm 3$  cm et de  $77 \pm 8$  cm, respectivement. Le score d'Epworth moyen était de  $9 \pm 4$ . L'index d'apnées-hyponées était de  $3 \pm 1$ /heure. Les FENO-50/100/150/350, la CANO, et le J'awNO ont été significativement augmentés au réveil ( $P < 0,001$ ). La SpO<sub>2</sub> moyenne était de  $92 \pm 2\%$ ; la SpO<sub>2</sub> minimale moyenne était de  $90 \pm 2\%$ . Il n'y a pas eu de corrélation entre la concentration du NO exhalé et les paramètres anthropométriques et polysomnographiques.

**Conclusions.** Le NO exhalé a le rythme circadien chez les sujets n'ayant pas de SAOS. Chez les sujets sains, la concentration du NO exhalé s'augmente au réveil et est indépendamment aux paramètres cliniques et fonctionnels.

**MOTS CLÉS:** Apnées du sommeil, NO, Epworth, FENO, CANO, J'awNO

**Auteur correspondant:** Pr. Sy DUONG-QUY. Collège de Médecine de Lam Dong. Hôpital Cochin  
Université Paris Descartes. E-mail: sduongquy.jfvp@gmail.com

## INTRODUCTION

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est caractérisé par des courts épisodes apnéiques de répétition pendant le sommeil. Chaque épisode apnéique se termine habituellement par un réveil s'associant à une désaturation. Selon le résultat des études précédentes, la prévalence du SAOS était environ 4% chez l'homme et 2% chez la femme [1-5]. Il est démontré que le SAOS est un facteur de risque des maladies cardiovasculaires [6, 7].

La désaturation nocturne pendant le sommeil dû à l'obstruction de la voie aérienne supérieure est à l'origine de la production du stress oxydatif et des cytokines préinflammatoires [8]. Ce phénomène provoque aussi le dysfonctionnement endothélial qui s'aggrave des problèmes cardiovasculaires [9, 10]. Donc, la mesure des bio-marqueurs inflammatoires serait utile dans le dépistage et dans le diagnostic de la sévérité du SAOS [11-13].

Dans le système cardiovasculaire, le monoxyde d'azote (NO) a un rôle important dans la modulation du tonus vasculaire. Cependant, dans les pathologies respiratoires, le NO exhalé est un bon marqueur inflammatoire, lié à éosinophiles, des voies aériennes retrouvé dans certaines maladies allergiques telles que la rhinite, l'asthme et la pneumopathie interstitielle diffuse [12]. Grâce au progrès technique, le NO exhalé peut être mesuré facilement dans l'air expiré des patients atteints de pathologie respiratoire [11].

La concentration totale du NO exhalé (FENO) est définie comme la production du NO dans la surface des voies aériennes. Elle pourrait être variée chez les patients atteints de SAOS [13]. Chez ces patients, la concentration alvéolaire du NO (CANO) reflète indirectement la production du NO dans les cellules épithéliales alvéolaires et dans les cellules inflammatoires existant dans l'espace interstitielle pulmonaire [14-16].

Le résultat des études récentes a montré que chez les patients atteints de SAOS, la CANO a été significativement augmentée au réveil par rapport aux sujets sains [13, 17]. Les auteurs ont clués que la mesure de la CANO au réveil permet donc de dépister les sujets atteints de SAOS. Le seuil pathologique du NO exhalé est actuellement défini par les recommandations internationales [18]. Cependant, le seuil du NO exhalé chez les vietnamiens sains et son rythme circadien n'ont pas encore été démontrés.

Le but de cette étude est de déterminer la concentration du NO exhalé diurne et au réveil chez les sujets sains et sa corrélation avec les facteurs anthropologiques et polysomnographiques.

## MATÉRIELS ET MÉTHODE

### Sujets

Les adultes sains sans l'antécédent des maladies respiratoires ont été inclus dans cette étude. Ils ont été recrutés en consultation à l'Unité de Recherche Clinique du Collège de Médecine de Lam Dong (Dalat - Vietnam). Ils devaient être capables de réaliser correctement des examens demandés selon le protocole de l'étude. Ceux qui avaient l'antécédent des maladies chroniques, des infections aigues ou sous le traitement par corticostéroïdes inhalés ou systémiques ont été exclus de cette étude. Les sujets qui avaient le SAOS confirmé par l'index d'apnées-hyponées (IAH)  $\geq 5$ /heure ont été aussi éliminés.

### Méthode

Il s'agit d'une étude prospective et descriptive qui a été réalisée pendant 6 mois: du 01 juin au 01 décembre 2014. Tous les paramètres concernant les données anthropologiques, les questionnaires du sommeil, le score d'Epworth (0 -24), la polysomnographie ont été enregistrés pour analyser. La polysomnographie a été réalisée pendant la nuit à l'Unité de Recherche Clinique (URC). La mesure du NO exhalé a été réalisée avant et après chaque polysomnographie.

#### *La mesure du NO exhalé*

L'appareil d'Hypair FENO<sup>+</sup> (MS Medisoft, USA) a été utilisé pour mesurer le NO exhalé en respectant strictement le protocole du fournisseur. Il s'agit d'un système de débit multiple permettant de mesurer le NO exhalé à 50/100/150/350 ml/s. Les paramètres mesurés ont été traités par le logiciel EXPAIR. La concentration du NO bronchique (FENO), la concentration du NO alvéolaire (CANO) et le débit du NO dans les voies aériennes (J'awNO) ont été enregistrés pour analyser statistique.

#### *La mesure de la polysomnographie*

Tous les participants ont bénéficié la polysomnographie (PSG) pendant la nuit au URC du Collège de Médecine de Lam Dong. L'appareil Alice 6 (Philippes, USA) a été utilisé pour cette étude. Les paramètres obtenus des PSG ont été analysés par le logiciel Alice Sleepware (Philippes, USA).

La durée d'enregistrement minimale était de 6 heures avec la durée du sommeil minimale était de 3 heures. Les paramètres enregistrés étaient l'électroencéphalogramme (EEG) avec les électrodes au niveau de C4-A1, C3-A2, O2-A1 v à O1-A2; l'électromyogramme (EMG), l'électrocardiogramme (ECG), le débit nasal et buccal, les mouvements thoraco-abdominaux, la position corporelle au cours du sommeil, l'index d'apnées-hyponées (IAH), la saturation d'oxygène, le micro éveil, et le ronflement.

**Analyse statistique**

Le logiciel SPSS - version 22.0 (Chicago - Illinois, USA) a été utilisé pour analyser le résultat. Tous les paramètres sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  SD. Le test Student a été utilisé pour comparer les données paramétriques. La corrélation entre le NO exhalé et les paramètres anthropométriques et polysomnographiques a été évaluée par le coefficient  $R^2$ . La valeur de  $P < 0,5$  a été utilisée pour constater des différences significatives.

**RÉSULTATS****Caractéristiques anthropométriques des participants**

Entre juin et décembre 2014, il y avait 58 sujets vivant à Dalat ont participé à cette étude. 32 sujets ayant l'IAH  $\geq 5$ /heure ont été exclus de cette étude. Toutes les caractéristiques anthropométriques des sujets inclus sont présentées dans le *Tableau 1*. L'âge moyen des participants était de  $54 \pm 14$  ans. Il y avait 14 hommes et 12 femmes (*Tableau 1*).

**Le score d'Epworth et les paramètres de la PSG**

Le résultat du score d'Epworth et des paramètres des PSG sont présentés dans le *Tableau 2*. Le score d'Epworth moyen était de  $9 \pm 4$ . L'index d'apnées-hyponées (IAH) était de  $3 \pm 1$ /heure. La saturation moyenne était de  $93 \pm 2\%$ . L'index de micro éveil était de  $23 \pm 16$  /heure (*Tableau 2*).

**La concentration du NO exhalé (FENO, CANO, J'awNO)**

Le résultat de la mesure du NO exhalé (FENO, CANO, J'awNO) avant et après le sommeil est figuré au *Tableau 3* et dans la *Figure 1*. La FENO-50, FENO-100, FENO-150, FENO350, le JawNO, et la CANO mesurées au réveil étaient significativement plus élevées que la veille ( $P < 0,0001$ ).

**La corrélation entre le NO exhalé, les paramètres anthropométriques, et la PSG**

La corrélation entre le NO exhalé à différents débits (FENO-50/100/150/350 ml/s, CANO, J'awNO), les paramètres anthropométriques, et les PSG est figurée au *Tableau 4*.

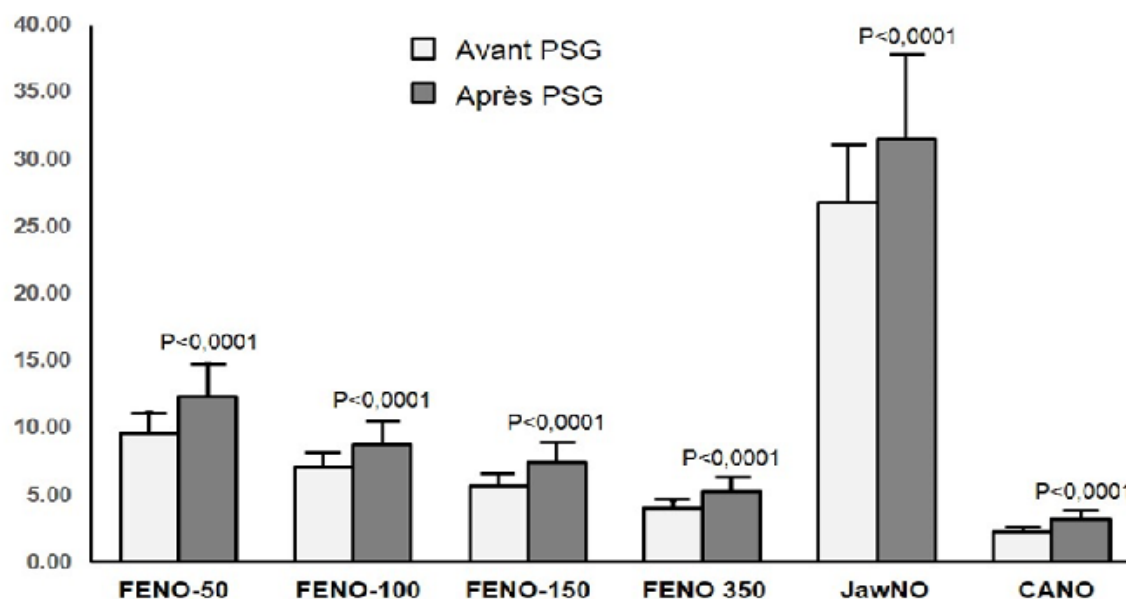


FIGURE 1. Valeurs du NO exhalé mesurées avant et après le sommeil.

TABLEAU 1 Caractéristiques anthropométriques des participants							
Paramètres	Âge (ans)	Homme/Femme (N)	Taille (cm)	Poids (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tour du cou (cm)	Circonférence abdominale (cm)
N = 26	48 $\pm$ 9	14/12	159 $\pm$ 7	54 $\pm$ 8	21 $\pm$ 3	32 $\pm$ 3	77 $\pm$ 8

IMB : index de masse corporelle

**TABLEAU 2** Le score d'Epworth et les paramètres des PSG

Paramètres	Epworth (0- 24)	IAH (fois/heure)	SpO <sub>2</sub> moyenne (%)	SpO <sub>2</sub> minimale (%)	Micro éveil (fois/heure)
N = 26	9 ± 4	3 ± 1	92 ± 2	90 ± 2	23 ± 16

IAH: index d'apnées-hyponées

**TABLEAU 3** Valeurs du NO exhalé mesurées avant et après le sommeil

Paramètres N = 26	Avant le sommeil	Au réveil	P
FENO-50 ml/s	9,5 ± 7,3	12,3 ± 6,3	< 0,0001
FENO-100 ml/s	7,1 ± 4,3	8,7 ± 3,4	< 0,0001
FENO-150 ml/s	5,7 ± 2,9	7,4 ± 2,5	< 0,0001
FENO-350 ml/s	3,9 ± 1,7	5,2 ± 1,9	< 0,0001
JawNO (pl/s)	26,8 ± 20,1	31,5 ± 19,7	< 0,0001
CANO (ppb)	2,2 ± 0,8	3,2 ± 1,3	< 0,0001

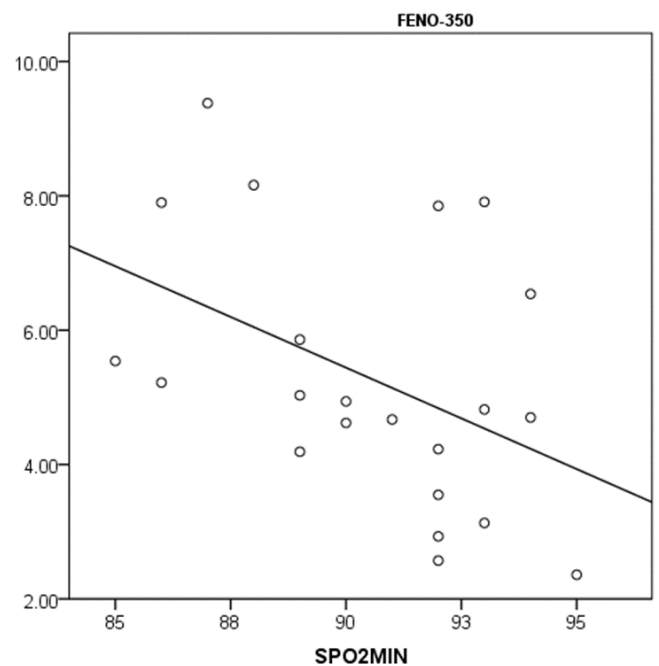
FENO: fraction du NO dans l'air expiré ; CANO: concentration alvéolaire du NO ; JawNO: débit moyen du NO dans les voies aériennes ; ppb: partie par billion

Il n'y a pas de corrélation significative entre le NO exhalé avec l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'IMC, le tour du cou, et la circonférence abdominale ( $P > 0,05$  ; Tableau 4). Il y a une très faible et corrélation inverse entre la FENO-350 et la SpO<sub>2</sub> minimale ( $R^2 = 0,195$ ;  $P = 0,040$ ; Tableau 4, Figure 2).

## DISCUSSION

La mesure du NO exhalé a été considérée comme la méthode d'exploration non invasive et utile de l'inflammation du système respiratoire [11]. L'augmentation du NO exhalé pourrait être liée directement au stress oxydatif ou par l'intermédiaire des médiateurs inflammatoires. La mesure du NO exhalé dans les voies aériennes distales (CANO) a été aussi étudiée récemment dans le SAOS [17].

Le résultat de notre étude a montré que: 1) Chez les sujets sains, la concentration et le débit du NO exhalé augment significativement au réveil; 2) L'augmentation de la concentration du NO exhalé dans les voies aériennes (FENO, CANO) au réveil



**FIGURE 2.** Corrélation entre la FENO-350 et la SpO<sub>2</sub> Minimale (nadir SpO<sub>2</sub>)

TABLEAU 4		La corrélation entre le NO exhalé, les paramètres anthropométriques et les paramètres des PSG					
Paramètres	R <sup>2</sup> -P	FENO-50	FENO-100	FENO-150	FENO-350	JawNO	CANO
Âge	R <sup>2</sup>	0,077	0,039	0,161	0,072	0,030	0,05
	P	0,210	0,376	0,088	0,226	0,441	0,328
Sexe	R <sup>2</sup>	0,000	0,017	0,003	0,069	0,026	0,087
	P	0,962	0,563	0,833	0,236	0,447	0,194
Taille	R <sup>2</sup>	0,029	0,000	0,002	0,003	0,063	0,088
	P	0,451	0,935	0,866	0,800	0,259	0,192
Poids	R <sup>2</sup>	0,009	0,038	0,046	0,043	0,017	0,179
	P	0,678	0,384	0,376	0,354	0,567	0,056
IMC	R <sup>2</sup>	0,001	0,050	0,058	0,035	0,000	0,089
	P	0,896	0,319	0,319	0,414	0,953	0,188
Tour du cou	R <sup>2</sup>	0,001	0,105	0,04	0,155	0,024	0,170
	P	0,902	0,141	0,409	0,069	0,490	0,063
Circonférence abdominale	R <sup>2</sup>	0,028	0,140	0,173	0,121	0,026	0,089
	P	0,456	0,087	0,077	0,112	0,477	0,190
Ronflement	R <sup>2</sup>	0,017	0,055	0,002	0,061	0,073	0,000
	P	0,568	0,295	0,857	0,267	0,224	0,937
Epworth	R <sup>2</sup>	0,003	0,001	0,188	0,012	0,006	0,106
	P	0,821	0,890	0,064	0,626	0,729	0,149
SpO <sub>2</sub> moyenne	R <sup>2</sup>	0,079	0,028	0,063	0,069	0,011	0,040
	P	0,276	0,455	0,298	0,238	0,642	0,385
SpO <sub>2</sub> minimale	R <sup>2</sup>	0,104	0,093	0,110	<b>-0,195</b>	0,095	0,040
	P	0,143	0,168	0,165	<b>0,040</b>	0,162	0,384
Micro éveil	R <sup>2</sup>	0,073	0,134	0,093	0,143	0,001	0,048
	P	0,233	0,093	0,203	0,083	0,909	0,340
IAH	R <sup>2</sup>	0,040	0,029	0,015	0,084	0,010	0,158
	P	0,374	0,448	0,620	0,191	0,659	0,074

*IMC: index de masse corporelle; IAH: index d'apnées-hyponées*

reste dans le seuil des limites de la normale; 3) Il n'y a pas de corrélation significative entre le NO exhalé et les paramètres anthropométriques et polysomnographiques chez les sujets étudiés.

Dans cette étude, les participants n'avaient pas de facteurs de risque anthropométrique en faveur du

SAOS (Tableau 1) par rapport aux sujets atteints de SAOS démontrés par des études précédentes [1, 3, 4]. Il s'agit des sujets sains qui avaient l'IMC, le tour du cou et la circonférence abdominale dans les normes de la normale (Tableau 1). Ils n'avaient pas d'autres pathologies associées favorisant le SAOS telles que l'hypertension artérielle, le diabète et la BPCO.

Chez ces sujets, le score d'Epworth moyen était inférieur à 10, suggérant l'absence de somnolence diurne liée au SAOS (*Tableau 2*). Le résultat concernant la PSG montre que l'IAH était inférieur à 5/heure ( $3 \pm 1$ /heure) reconfirmant l'absence de SAOS chez les sujets étudiés (*Tableau 2*). L'IAH est utilisé comme le seul critère diagnostique du SAOS [19].

Le résultat de notre étude montrait aussi que la saturation moyenne et la saturation minimale au cours du sommeil étaient dans les limites de la normale (*Tableau 2*). La désaturation nocturne a été utilisée aussi comme le signe indirect du SAOS [20]. Les études récentes ont montré que la mesure du NO exhalé, en particulier celui au niveau alvéolaire (CANO) aiderait à dépister les sujets à risque du SAOS [13, 17, 21]. La CANO est un paramètre le plus pertinent car elle est indépendante aux paramètres anthropométriques par rapport à la FENO qui est variée selon l'âge et la taille [17]. Actuellement, le seuil normal de la FENO chez les enfants est inférieure à 20 ppb et à 25 ppb chez les adultes [18, 22]. Le seuil de la CANO a été proposé à inférieur à 5 ppb. La CANO est calculée grâce à la mesure de la FENO à débit multiple (50 - 350 ml/s). Le JawNO n'est pas souvent utilisé comme le critère diagnostique des pathologies respiratoires parce qu'il reflète la concentration totale du NO des voies aériennes.

Le résultat de notre étude a montré que la concentrations du NO exhalé bronchique et alvéolaire (FENO et CANO) et le débit moyen du NO (JawNO) avant et après le sommeil étaient dans les limites de la normale (FENO <25 ppb, CANO <5 ppb et JawNO <100 nl/min; *Tableau 3*). Malgré l'augmentation significative de la concentration du NO exhalé au réveil, le seuil du NO exhalé était inférieur à la limite pathologique (*Figure 2 et Tableau 3*). Cette augmentation pourrait être liée au rythme circadien du NO dans les voies aériennes [12, 23]. L'augmentation pathologique du NO exhalé, en particulier la CANO, au réveil chez les sujets atteints de SAOS a été rapportée par notre équipe [17].

### CONFLIT D'INTÉRÊTS

Aucun.

### RÉFÉRENCES

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ* 2009; 108(5):246-9.
2. 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.
3. Duran 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
4. Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40-64 years: a population-based survey. *Sleep* 1997;20:65-76

Selon certains auteurs, l'augmentation de la CANO au réveil chez les sujets atteints de SAOS pourrait être liée au stress oxydatif produit par l'hypoxie intermittente [14, 17, 21, 24]. Le stress oxydatif augmente l'activité de la NOS inductible (iNOS) dans la production du NO des cellules épithéliales.

La CANO a été utilisée actuellement dans les études cliniques pour le dépistage des sujets à risque du SAOS. La mesure du NO exhalé est un examen non invasif et peu cher. En particulier, la CANO n'est pas influencée par des facteurs anthropométriques (âge, sexe, taille, poids, IMC, tour du cou, et circonférence abdominale). Le résultat de notre étude a montré que le NO exhalé mesuré à débits multiples n'a pas eu de corrélation avec les paramètres anthropométriques (*Tableau 4*).

De plus, chez les sujets sains, il n'y a pas de corrélation significative entre le NO exhalé et les paramètres polysomnographiques (ronflement, SpO2 minimale, IHA, micro éveils). Le résultat de notre étude a montré qu'il y a une très faible corrélation entre la FENO-350 et la SpO2 minimale (*Figure 2 et Tableau 4*). Cependant, il y a seulement le FENO et la CANO ont été utilisées dans la prise en charge des patients atteints de maladies respiratoires. Alors, l'utilisation du NO exhalé (FENO, CANO) serait un examen utile dans le dépistage des patients atteints de SAOS.

### CONCLUSION

Le SAOS est une comorbi-mortalité des maladies cardiovasculaires. Le diagnostic précoce du SAOS chez les patients atteints des maladies cardiovasculaires sont nécessaires. Chez les sujets sains, en dehors de son rythme circadien, la concentration du NO exhalé est un paramètre indépendant. La mesure du NO exhalé pourrait être utilisable dans le dépistage du SAOS car il s'agit d'un examen non invasif et peu coûteux.

5. Ong KC, Clerk AA. Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center. *Respir Med.* 1998; 92:843-8.
6. Shepard JW., Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med.* 1992;13:437-58.
7. W.T. McNicholas, M.R. Bonsignore, Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J.* 2007; 29:156-178.
8. P. Lévy, J.L. Pépin, C. Arnaud, R. Tamisier, J.C. Borel, M. Dematteis, et al., Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur. Respir. J* 2008; 32: 1082-1095.
9. L. Lavie, P. Lavie, Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur. Respir. J* 2009; 33:1467-1484.
10. S Duong-Quy. Endothelial Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Journal of Vascular Medicine & Surgery* 2015; 3 (1): 1-2.
11. Carpagnano GE, Lacedonia D, Foschino-Barbaro MP. Non-invasive study of airways inflammation in sleep apnea patients. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 317-26.
12. Barnes PJ, Dweik RA, et al., Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review, *Chest* 2010; 138: 682-92.
13. Depalo A, Carpagnano GE, Spanevello A, et al. Exhaled NO and iNOS expression in sputum cells of healthy, obese and OSA subjects. *J Intern Med* 2008; 263: 70-8.
14. Fortuna AM, Miralda R, Calaf N, et al. Airway and alveolar nitric oxide measurements in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2011; 105: 630-6.
15. K.P. Tiev, N.N. Le-Dong, S. Duong-Quy, T. Hua-Huy, J. Cabane, A.T. Dinh-Xuan. Exhaled nitric oxide, but not serum nitrite and nitrate, is a marker of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Nitric Oxide* 2009; (20): 200-206.
16. K.P. Tiev, T. Hua-Huy, A. Kettaneh, Y. Allanore, N.N. Le-Dong, S. Duong-Quy, et al., Alveolar concentration of nitric oxide predicts pulmonary function deterioration in scleroderma. *Thorax* 2012; 67: 157-163.
17. T Hua-Huy, NN Le-Dong, S Duong-Quy, L Luchon, S Rouhani, AT Dinh-Xuan. Increased alveolar nitric oxide concentration is related to nocturnal oxygen desaturation in obstructive sleep apnoea. *Nitric Oxide* 2015; 45, 27-34S.
18. American Thoracic Society, European Respiratory Society, ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 912-930.
19. Amir Qaseem, Jon-Erik C. Holty, Douglas K. Owens, Paul Dallas, Melissa Starkey, Paul Shekelle, and Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013; 159(7):471-483.
20. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-7
21. Petrosyan M, Perraki E, Simoes D, et al. Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2008; 12: 207-15.
22. Raed A. Dweik, Peter B. Boggs, Serpil C. Erzurum, Charles G. Irvin, Margaret W. Leigh, Jon O. Lundberg, Anna-Carin Olin, Alan L. Plummer, D. Robin Taylor, on behalf of the American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 602-615.
23. F.L. Ricciardolo, P.J. Sterk, B. Gaston, G. Folkerts, Nitric oxide in health and disease of the respiratory system, *Physiol. Rev.* 2004; 84: 731-765.
24. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, et al. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2003; 124: 1386-92.