

Annex 1



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2018

**ALTERACIONES DEL PERFIL GLICÉMICO EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SINDROME DE
APNEAS OBSTRUCTIVAS DEL SUEÑO**

Jose Antonio Peña Zarza

Annex 2



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2018

**Programa de Doctorado en Investigación
Translacional en Salud Pública y Enfermedades
de Alta Prevalencia**

**ALTERACIONES DEL PERFIL GLICÉMICO EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SINDROME DE
APNEAS OBSTRUCTIVAS DEL SUEÑO**

Jose Antonio Peña Zarza

Director: Dr. Joan Figuerola Mulet
Tutor: Dr. Rafael Prieto Almirall

Doctor por la Universitat de les Illes Balears

AGRADECIMIENTOS

La elaboración de esta tesis ha sido un camino largo pero fructífero principalmente por dos motivos. Por un lado el interés personal por el sueño pediátrico y sus peculiaridades, ha generado a diario una ilusión sin la cual es imposible sacar tiempo y energías para compaginar el duro trabajo asistencial, la vida familiar y la investigación. Y por otro el grupo de compañeros con los que he tenido la suerte de compartir el camino. Sin ellos y su aportación en los diferentes aspectos seguramente no estaría escribiendo estas líneas. En primer lugar mi agradecimiento a mi director y jefe de servicio el Dr. Joan Figuerola que es a día de hoy la figura imprescindible que ha liderado el proyecto de tesis así como el Servicio de Pediatría al que pertenezco. Mis compañeros de unidad los doctores Borja Osona y Jose A. Gil, quienes aparte de compartir pacientes han realizado las tareas asistenciales a las que no he llegado mientras me dedicaba a la investigación. Ellos son los responsables de un detalle que considero imprescindible para que cualquier tarea llegue a buen puerto, el buen ambiente de trabajo. El grupo de Investigación de Sueño del Hospital Universitario Son Espases, la matriz de todo el proyecto y parte fundamental del mismo, un grupo de grandes investigadores y mejores personas que han hecho que cada uno de los pasos sean mucho más sencillos de lo que hubiera imaginado. Mención especial merece su líder la Dra. Antonia Barceló que a sus múltiples virtudes como investigadora y profesional suma su calidad humana, a los que hemos tenido la suerte de trabajar con ella nos ha enseñado como con humildad y esfuerzo cualquier reto es posible. Al equipo de enfermería del Hospital de día pediátrico del Son Espases en especial a Queca y Angels , su profesionalidad y sus mimos a nuestros pequeños pacientes han sido fundamentales para la recogida de muestras. Y por último a mis compañeros diarios de batallas, mi mujer Ana y mis tres hijos Jose, Pablo y Mar. La primera ha sufrido los ratos de stress y me ha suplido en los momentos de ausencia, los segundos aunque no han ofrecido una ayuda activa sino más bien lo contrario son al fin a y al cabo mis mejores pacientes por los que merece la pena seguir avanzando y mi principal hobby. No existe profesión más bonita que la que cuida de lo más importante “la salud” y en especial de la de aquellos que más queremos “nuestros hijos”. Y para que un niño crezca saludable y feliz es imprescindible que tenga dulces sueños.

INDICE

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.....	5
RESUMENES (castellano, català, english).....	6-9
INTRODUCCIÓN.....	10
1 Síndrome de apneas obstructivas del sueño.....	11
1.1 Definiciones y concepto.....	11
1.2 Epidemiología y relevancia clínica.....	12
1.3 Fisiopatología.....	13
1.4 Clínica y fenotipos.....	14
1.5 Métodos diagnósticos.....	17
1.6 Tratamiento del SAHOS.....	22
1.7 Pronóstico del SAHOS.....	23
2 Impacto sistémicos del SAHOS.....	23
2.1 Disfunción autonómica.....	23
2.2 Afectación cardiovascular.....	23
2.3 Impacto metabólico.....	24
2.4 Biomarcadores.....	24
3 Metabolismo de la glucosa y SAHOS.....	25
3.1 Resistencia insulínica.....	26
3.2 Hemoglobina Glicosilada.....	27
3.3 Aminoácidos de cadena ramificada circulantes.....	27
4 Población a estudio.....	28
5 Objetivos.....	29
6 Hipótesis de trabajo.....	29
7 Justificación del estudio.....	29
METODOLOGÍA.....	30
1 Tipo de estudio y pacientes.....	31
1.1 Diseño del estudio.....	31
1.2 Criterios de inclusión.....	31
1.3 Criterios de exclusión.....	31
1.4 Aspectos éticos.....	31
2 Entrevista clínica y datos antropométricos.....	31
3 Estudios de sueño.....	32
4 Estudio Bioquímico.....	32

5	Análisis estadístico.....	33
	ARTICULOS PUBLICADOS.....	34
	RESUMEN DE RESULTADOS.....	50
	DISCUSIÓN.....	53
1	Hemoglobina Glicosilada y SAHOS pediátrico.....	54
2	Aminoácidos de cadena ramificada circulantes y SAHOS pediátrico.....	55
3	Evaluación global de resultados: SAHOS pediátrico y metabolismo de la glucosa.....	56
4	Peculiaridades pediátricas.....	59
5	Marcadores Bioquímicos.....	60
6	Fortalezas y Debilidades.....	61
	6.1 Fortalezas.....	61
	6.2 Debilidades.....	61
7	Líneas futuras de investigación.....	62
	7.1 Estacionalidad.....	62
	7.2 Efectos del tratamiento.....	62
	7.3 Carga genética y agregación familiar.....	63
	CONCLUSIONES.....	64
	BIBLIOGRAFÍA.....	66
	ANEXOS.....	75

ACRONIMOS Y ABREVIATURAS

AA: Aminoácidos

BCAAs: branched –chain aminoácidos, aminoácidos de cadena ramificada circulantes

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

DISE, índice: Drug-induced sleep endoscopy

DM: Diabetes Mellitus

EEG: Electroencefalograma

HbA1C: Hemoglobina Glicosilada

HPLC: High Resolution liquid chromatography

IAH: Índice de apneas- hipopneas

IMC: Índice de masa corporal

IPCC International Federation of Clinical Chemistry

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

PCR: Proteína C Reactiva

PSG: Polisomnografía

REM, fase de sueño: Rapid eye movement

SAHOS: Síndrome de apneas obstructivas del sueño.

SatO₂: Saturación de Oxígeno

TRS: Trastornos respiratorios del sueño.

RESUMEN / RESUM / SUMMARY

RESUMEN

El ronquido simple y el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHOS) son entidades muy prevalentes en la edad pediátrica. Las pausas respiratorias características del SAHOS producen alteraciones en la Saturación de Oxígeno (SatO₂) y fragmentan el sueño. Estos eventos tienen un impacto sobre el metabolismo del paciente que a día de hoy todavía no se conoce en su totalidad. La Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) es un marcador clásico de homeostasis del metabolismo glucémico. Por otro lado recientemente se ha observado como los aminoácidos ramificados circulantes (BCAA) modulan la acción de la insulina. Ambos biomarcadores podrían reflejar la repercusión del SAHOS en el metabolismo glucémico aportando nuevos datos para entender el impacto global del síndrome.

El objetivo principal de esta tesis doctoral es comparar los valores de la HbA_{1c} y los BCAA en pacientes pediátricos roncadores afectados y no afectados de SAHOS. La hipótesis de trabajo es que sus niveles están más elevados en pacientes afectados del SAHOS, que se relacionan con la gravedad del síndrome y que esta relación es independiente de la edad y el peso de los pacientes. La metodología utilizada es un estudio observacional prospectivo descriptivo en pacientes roncadores. A todos los pacientes se les realizó un estudio de sueño para clasificarlos en roncadores simples (índice de apnea-hipopnea IAH < 1 h⁻¹) o SAHOS (IAH > 1 h⁻¹). A la mañana siguiente del estudio de sueño se realizó un análisis sanguíneo con perfil glucémico (glucosa, insulina, HbA_{1c} e índice de HOMA) y el análisis de los BCAA.

En el análisis de la HbA_{1c} se incluyeron 48 pacientes y 90 en el de BCAA. Se observó cómo los pacientes con SAHOS moderado o grave tienen niveles más elevados Hb Glicosilada y de BCAA que los pacientes afectados de ronquido simple. Existe una correlación entre la gravedad del SAHOS y los niveles de Hb glicosilada. La presencia de SAHOS predice los valores de leucina, isoleucina y BCAA totales. Existe correlación entre los índices de desaturación y los niveles de Hb glicosilada y una asociación positiva entre los niveles de BCAA, el índice de Arousals y la latencia de sueño. Estas correlaciones se mantienen tras ajustar la muestra por edad y peso.

Como conclusión podemos decir que tanto la HbA_{1c} como los BCAA son biomarcadores que diferencian entre pacientes pediátricos afectados de SAHOS y aquellos con ronquido simple. Reflejan la gravedad del síndrome y lo hacen independientemente de la edad y el peso del paciente. Por este motivo son de interés tanto para el diagnóstico como el adecuado enfoque terapéutico. Además son nuevas vías para entender el impacto sobre el metabolismo glucémico del SAHOS.

RESUM

El ronc simple i la síndrome d'apnees hipopnees del son (SAHOS) són entitats molt prevalents en l'edat pediàtrica. Les pauses respiratòries característiques del SAHOS produeixen alteracions en la Saturació de oxigen (SatO₂) i fragmenten el son. Aquests esdeveniments tenen un impacte sobre el metabolisme del pacient que a dia d'avui encara no es coneix en la seva totalitat. La Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) és un marcador clàssic de homeòstasi del metabolisme glucèmic. D'altra banda recentment s'ha observat com els aminoàcids ramificats circulants (BCAA) modulen l'acció de la insulina. Tots dos biomarcadors podrien reflectir la repercussió del SAHOS en el metabolisme glucèmic aportant noves dades per entendre l'impacte global de la síndrome.

L'objectiu principal d'aquesta tesi doctoral és comparar els valors de la HbA_{1c} i els BCAA en pacients pediàtrics roncadors afectes i no afectes de SAHOS. La hipòtesi de treball és que els seus nivells estan més elevats en pacients afectes de l'SAHOS, que es relacionen amb la gravetat de la síndrome i que aquesta relació és independent de l'edat i el pes dels pacients. La metodologia utilitzada és un estudi observacional prospectiu descriptiu en pacients roncadors. A tots els pacients se'ls hi va realitzar un estudi de son per classificar-los en roncadors simples (índex d'apnea-hipopnea IAH <1 h⁻¹) o SAHOS (IAH > 1 h⁻¹). Al matí següent de l'estudi de son es va realitzar un anàlisi sanguínia amb perfil glucèmic (glucosa, insulina, HbA_{1c} i índex de HOMA) i l'anàlisi dels BCAA.

En l'anàlisi de l'HbA_{1c} es van incloure 48 pacients i 90 en el de BCAA. Es va observar com els pacients amb SAHOS moderat o greu tenen nivells més elevats Hb Glicosilada i de BCAA que els pacients afectats de ronc simple. Hi ha una correlació entre la gravetat del SAHOS i els nivells d'Hb glicosilada. La presència de SAHOS prediu els valors de leucina, isoleucina i BCAA totals. Hi ha correlació entre els índexs de desaturació i els nivells d'Hb glicosilada i una associació positiva entre els nivells de BCAA, l'índex de Arousals i la latència de son. Aquestes correlacions es mantenen després d'ajustar la mostra per edat i pes.

Com a conclusió podem dir que tant l'HbA_{1c} com els BCAA són biomarcadors que diferencien entre pacients pediàtrics afectes de SAHOS i aquells amb ronc simple. Reflecteixen la gravetat de la síndrome i ho fan independentment de l'edat i el pes del pacient. Per aquest motiu són d'interès tant per al diagnòstic com l'adequat maneig terapèutic. A més són noves vies per entendre l'impacte sobre el metabolisme glucèmic del SAHOS.

SUMMARY

Simple snoring and sleep apnea-hypopnea syndrome (OSA) are very prevalent entities in the pediatric age. The characteristic respiratory pauses of OSA affect oxyhemoglobin saturation and fragmented sleep, and the effects on the metabolic system are not well understood, especially in children. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) is a classic marker of homeostasis of glycemetic metabolism. Besides, it has recently been observed how circulating branched-chain amino acids (BCAA) modulate the action of insulin. Both biomarkers could reflect the impact of OSA on glycemetic metabolism, providing new data to understand the global impact of the syndrome.

The main objective of this doctoral thesis is to compare the values of HbA1C and BCAA in pediatric snorers affected and not affected with OSA. The working hypothesis is that levels are higher in patients affected with OSA and related to the severity of the syndrome independent of the age and weight of patients. It is a descriptive prospective observational study in snorers. All patients underwent a sleep study to classify them into simple snorers (apnea-hypopnea index AHI $<1 \text{ h}^{-1}$) or OSA (AHI $> 1 \text{ h}^{-1}$). The morning after sleep study, blood tests with a glycemetic profile (glucose, insulin, HbA1c and HOMA index) and BCAA analysis were performed.

A total of 48 patients were included in the HbA1c analysis and 90 in the BCAA. Moderate - severe OSA patients showed higher levels of HbA1c and BCAA than simple snoring patients. Correlation exists between the severity of OSA and HbA1c. The presence of OSA predicted total leucine, isoleucine and BCCAA values. A correlation was detected between the desaturation index and the levels of HbA1c, likewise there is a positive association between BCAA levels, the Arousal index and sleep latency. This relationship observed was age and obesity independent.

In conclusion, HbA1c and BCAA are biomarkers which may differentiate between pediatric patients affected with OSA and simple snoring. They reflect the severity of the syndrome regardless of patient's age and weight. Therefore these measurements could play a major role in the diagnosis and the management of the syndrome. Finally they show new ways to understand the impact on glycemetic metabolism of OSA.

INTRODUCCIÓN

1-Síndrome de apneas obstructivas del sueño

1.1 Definiciones y conceptos

Un **trastorno respiratorio del sueño (TRS)** es una patología originada por una disfunción de la vía aérea superior durante el sueño. Se caracteriza clínicamente por presentar un ronquido originado por la entrada y salida del aire coincidiendo con los movimientos respiratorios y un aumento del esfuerzo respiratorio secundario a un incremento en la resistencia de la vía aérea superior y de la colapsabilidad faríngea(1).

Los TRS incluyen un espectro de entidades clínicas de diferente gravedad dependiendo del grado de obstrucción. El grado más leve de afectación es el **ronquido simple** entendiendo como tal un ruido respiratorio producido por el paso de aire a través de una vía aérea estrecha pero que no se acompaña ni de un aumento del trabajo respiratorio ni repercute en la adecuada calidad y estructura del sueño. En el grado intermedio de gravedad se encuentra el **síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea** que se define como ronquido con aumento del trabajo respiratorio acompañado de arousals o microdespertares sin apneas o hipopneas o alteraciones en el intercambio gaseoso y la **hipoventilación obstructiva** que consiste en ronquido y una presión parcial arterial de CO₂ aumentada sin apneas o hipopneas. Por último, el **síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS)** que se define como una obstrucción parcial prolongada de la vía aérea superior y /u obstrucción intermitente completa que interrumpe la ventilación normal durante el sueño y altera los patrones normales del mismo(2,3). El SAHOS es el TRS más grave ya que engloba toda la sintomatología y alteraciones acompañantes y será por lo tanto sobre el que pondremos nuestro foco de atención.

Se define una **apnea** como un descenso en el flujo respiratorio superior al 80% durante al menos dos ciclos respiratorios. Estas se catalogan como centrales si se presentan en ausencia de esfuerzo respiratorio u obstructivas si van acompañadas de esfuerzo respiratorio. La **hipopnea** es un descenso del flujo superior al 50% durante al menos dos ciclos respiratorios que se acompaña de un arousal o caída en la Saturación de oxígeno (SatO₂). Tanto la apnea como la hipopnea aparecen en el SAHOS como consecuencia de la obstrucción de la vía aérea y se utilizan en los registros de sueño para definir la gravedad del síndrome como veremos más adelante.

La afectación de la ventilación durante el sueño derivada del SAHOS produce alteraciones tanto en los niveles de oxígeno (O₂) como de dióxido de carbono (CO₂). Las pausas de apnea producen caídas de SatO₂, considerándose estas significativas a partir de una disminución del 3% respecto al valor basal.

Característicamente se observan agrupadas en clusters. Asimismo la hipoventilación secundaria a la apneas – hipopneas y a la obstrucción de la vía aérea se ve reflejada en los niveles de presión parcial de CO₂ que estarán aumentados. Estas alteraciones gasométricas descritas tendrán repercusión a nivel del metabolismo como veremos más adelante.

El sueño normal presenta 4 diferentes fases: fase 1, 2, sueño profundo y fase REM, siglas en inglés de movimientos rápidos de ojos que son característicos de esa fase. En la edad pediátrica dichas fases se agrupan en los llamados ciclos de sueño que tienen diferente duración según la edad del niño. A partir del año de vida, la estructura normal del sueño de una noche engloba entre 3-4 ciclos con alrededor de un 20% de sueño REM, que es la fase de sueño en la que se presenta menor tono muscular(4). Este dato es importante cuando se habla de trastornos respiratorios del sueño ya que es precisamente en esta fase en la que, debido al mínimo tono de la musculatura de la vía aérea, se presentan más eventos obstructivos (apneas e hipopneas).

En el momento de la pausa respiratoria se produce un aumento de esfuerzo para reabrir la vía aérea que se traduce en un **arousal o microdespertar** que es uno de los eventos característicos del SAHOS. Además de los múltiples microdespertares, el aumento del trabajo respiratorio, los eventos obstructivos y las alteraciones gasométricas producen un sueño más superficial con menos porcentaje de fase REM alterando la estructura normal del sueño. Este dato es fundamental ya que esa menor calidad de sueño y las alteraciones descritas tendrán como veremos más adelante una repercusión metabólica considerable además del impacto en el desarrollo neurológico y psicomotor del niño afecto de SAHOS.

1.2 Epidemiología y relevancia clínica

El ronquido es un síntoma muy prevalente en la edad pediátrica, en las diferentes series publicadas oscila entre el 10 y el 12%. Es necesario diferenciar entre el ronquido intermitente que aparece en procesos agudos y se auto limita, con prevalencias cercanas al 40% en edad preescolar, del ronquido habitual que es el ronquido que ocurre durante más de tres días a la semana más de tres semanas y que será el síntoma principal para sospechar la presencia de un TRS. Dada la elevada prevalencia de este síntoma en la edad pediátrica el cribaje de estos pacientes para diferenciar entre el ronquido simple y el SAHOS supone un

reto para el pediatra. La prevalencia del SAHOS infantil se estima entre el 2 y el 4% según las series. Presenta un pico de incidencia entre los 2 y los 4 años, coincidiendo con el momento en que el tejido linfoide del anillo de Waldeyer es mayor en relación al tamaño de la vía aérea, aunque puede aparecer desde la época de lactante hasta la adolescencia(5).

En la población general el SAHOS afecta entre 4-6% de los varones y entre 2-4% a las mujeres con una importante repercusión para la salud, considerándose un problema de salud pública de primer nivel.

A día de hoy se desconoce la historia natural del síndrome y cuál es su transición entre la edad pediátrica y la edad adulta pero como hemos descrito nos encontramos ante un síndrome de elevada prevalencia y que dada su repercusión exige un adecuado diagnóstico y tratamiento.

1.3 Fisiopatología

La fisiopatología del SAHOS es compleja y multifactorial influyendo factores anatómicos y funcionales. Durante la inspiración se produce una presión negativa en la vía aérea superior que favorece la entrada de aire pero que tiende al colapso de la misma, en ese punto actúan los músculos dilatadores y abductores de la orofaringe manteniendo un calibre adecuado. Un desequilibrio entre las fuerzas descritas conlleva al colapso de la vía aérea y la consecuente pausa respiratoria o apnea.

Existen una serie de factores predisponentes, en primer lugar los anatómicos que engloban todos aquellos que contribuyen a disminuir el calibre de la vía aérea (Tabla 1). Entre ellos el más destacado en niños es la hipertrofia adenoamigdal, aunque esta por sí misma no supone la presencia de SAHOS. La obesidad se asocia a un depósito de grasa en la vía aérea superior por lo que disminuye el calibre de la misma favoreciendo también la aparición de un TRS. El aumento de incidencia de obesidad infantil en las últimas décadas y el impacto metabólico del binomio obesidad-SAHOS son claves en el manejo de estos pacientes y en el desarrollo de patología en la edad adulta como describiremos más adelante.

En segundo lugar, existen una serie de síndromes y patologías con elevada incidencia de SAHOS (Tabla 2), son enfermedades de naturaleza muy diferente que presentan principalmente o malformaciones craneofaciales, que asocian un calibre disminuido de la vía aérea, o alteraciones neuromusculares, que alteran el normal funcionamiento de los músculos encargados de mantener la apertura de la misma(6).

Por lo descrito anteriormente, se entiende que el SAHOS tiene factores genéticos que son los que predisponen a una morfología determinada de la vía aérea y otros ambientales como p.e las infecciones

respiratorias que se relacionan con la hipertrofia adenoamigdalares o los hábitos dietéticos que determinan la obesidad.

Algunos de estos factores descritos son limitados en el tiempo y otorgan al SAHOS pediátrico una peculiaridad que es la estacionalidad. Este concepto es importante por varios motivos, primero porque es muy característico de la edad pediátrica, el SAHOS de los pacientes adultos es más estable en el tiempo, y segundo porque a la hora del enfoque terapéutico, el pronóstico y las repercusiones metabólicas será fundamental entender los factores predisponentes y su evolución en el tiempo como veremos más adelante.

Factores predisponentes SAHOS	Patologías con elevada prevalencia de SAHOS
Rinitis Poliposis nasal Hipertrofia adenoidea Estenosis atresia de coanas Hipertrofia amigdalares Macroglosia Micrognatismo maxilar Retrogantia Hipoplasia mandibular Laringomalacia Obesidad Fármacos sedantes	Síndrome de Down Síndromes neuromusculares - Síndrome Duchenne - Atrofia muscular espinal Malformaciones craneofaciales - Síndrome Tricher Collins - Piere Robin - Síndrome Crouzon - Síndrome Apert Mucopolisacaridosis Síndrome Prader Willi

Tabla 1

Tabla 2

1.4 Clínica y fenotipos

El SAHOS tiene una sintomatología variada y amplia debido a que altera como hemos comentado previamente la calidad y cantidad del sueño, por lo que su repercusión no se limita a la noche sino que también se asocia a síntomas diurnos.

El ronquido es el síntoma principal, este se produce por el paso de aire por una vía aérea estrecha produciendo una vibración que se traduce en el ruido característico. La ausencia del mismo prácticamente descarta la presencia de SAHOS. Al ronquido normalmente se asocia un aumento del trabajo respiratorio

durante el sueño con utilización de la musculatura accesoria. Este esfuerzo es necesario para vencer la reducción del paso de aire por la vía respiratoria, varía en relación a la postura y se produce principalmente en las fases de máxima relajación muscular. Todo ello ocasiona la pausa respiratoria o apnea obstructiva que completa la triada característica. Estos 3 síntomas, ronquido, pausas de apnea y el aumento del trabajo respiratorio son los más comúnmente referidos por los padres.

El aumento del trabajo respiratorio durante la noche altera la arquitectura normal del sueño. Así el niño con SAHOS presentará un sueño intranquilo, con cambios frecuentes de postura, buscando aquella con mayor apertura de la vía aérea, por lo que se observan también posturas anómalas como la hiperextensión de la cabeza o la posición mahometana. Al presentar un sueño más superficial también tienen mayor frecuencia de despertares nocturnos y parasomnias (terrores nocturnos, pesadillas, somnolencias, bruxismo etc), incluso aumenta de incidencia de enuresis, por lo que es SAHOS se debe tener en cuenta cuando se manejan dichas patologías. El intercambio gaseoso alterado (hipercapnia) y el aumento del consumo metabólico se asocian a hipersudoración nocturna y a cefaleas matutinas. Por último, estos pacientes tienen síntomas característicos al despertar: sensación de falta de descanso, hipersomnolencia, boca seca matutina y la ya referida cefalea(3,6).

Durante el día la sintomatología varía según la edad del paciente por lo que cuando hablamos de SAHOS infantil se han descrito dos fenotipos característicos(7).

Fenotipo Preescolar

En este grupo la edad típica de presentación es entre los 2-4 años de edad. El aumento del consumo metabólico provoca un retraso ponderoestatural. La hipertrofia adenoamigdalar y la rinitis se traducen en una respiración bucal que además si perdura en el tiempo se acompaña de una morfología de cara característica denominada fascies adenoidea. El paciente preescolar con SAHOS presenta alteraciones de la conducta relacionadas con el sueño poco reparador como son la irritabilidad, la hiperactividad y el déficit de atención. Característicamente la hipersomnia clásica suele no estar presente en estos pacientes aunque sí que tienden a dormirse en circunstancias especiales independientemente del horario como p.e. en los trayectos de coche. También son frecuentes los cuadros infecciosos de repetición tanto por la mala ventilación nasal como por la inmunosupresión parcial secundaria a la mala calidad del sueño.

Fenotipo adolescente obeso

Con el aumento de la incidencia de la obesidad infantil se ha observado la aparición en la edad pediátrica de un fenotipo más parecido al del SAHOS del adulto. Este grupo de pacientes presentan los síntomas típicos de la hipersomnía junto con la astenia y dificultad de concentración características.

Estos fenotipos son importantes no solo para la descripción clínica del síndrome sino también para el enfoque terapéutico y el pronóstico como veremos más adelante.

Los síntomas descritos pueden sufrir variaciones en el tiempo, suelen reagudizarse en los meses fríos y durante los periodos catarrales y presentar mejoría en los meses de verano. Esta estacionalidad es característica del SAHOS pediátrico(8) y es muy importante a la hora de realizar la valoración clínica y la interpretación de los estudios complementarios. Dichos estudios suelen corresponder al registro de una noche y por lo tanto un momento concreto, estando sujeto a la estacionalidad descrita. A día de hoy, no se han incorporado a la clínica habitual parámetros que valoren el SAHOS más allá de una noche y aquí cobrará importancia la valoración del impacto metabólico del síndrome como veremos más adelante. El efecto sumatorio y continuo de las noches con sueño alterado por el TRS se verá reflejado en el metabolismo del pacientes.

Por otro lado, también hay que destacar el impacto a largo plazo que el SAHOS provoca en el desarrollo psicomotor y neurológico del paciente. En esta línea los trabajos demuestran como el rendimiento escolar y los test de inteligencia están directamente relacionados con la gravedad del síndrome y como un adecuado tratamiento corrige estas afectaciones(9).

En la tabla 3 se enumeran los diferentes síntomas nocturnos y diurnos del SAHOS

Tabla 3

Síntomas nocturnos	Síntomas diurnos
Ronquido	Hiperactividad
Respiración ruidosa/dificultosa	Déficit de atención
Pausas respiratorias	Somnolencia
Sueño intranquilo	Cansancio
Despertares	Cefaleas matutinas
Respiración bucal	Bajo rendimiento escolar
Posturas anormales con hiperextensión de la cabeza	Retraso del desarrollo ponderoestatural
Sudoración profusa	
Enuresis	
Parasomnias	

1.5 Métodos diagnósticos

Para el diagnóstico de SAHOS existen diferentes herramientas que describiremos a continuación.

Exploración física

Los rasgos físicos relevantes que se deben tener en cuenta en la exploración de un paciente con SAHOS se centran sobre todo en la exploración otorrinolaringológica y bucal. A nivel nasal se puede observar una obstrucción nasal y una mucosa congestiva secundaria a la rinitis, si se realiza una exploración endoscópica podemos ver la hipertrofia adenoidea característica. A nivel bucal destaca la hipertrofia amigdalar pero también son importantes el tamaño de la lengua (macroglosia) y la relación de la base de esta con el paladar superior conocida como índice de Friedman si se mira con la lengua dentro de la boca o Mallampatti si se mira con la lengua fuera. El paladar estrecho y la mordida cruzada (dientes superiores por dentro de los inferiores) también son característicos y se traducen en una hipofaringe estrecha típica del síndrome así como la posición retrasada de la mandíbula o retrognatía. Por último, ya también a nivel endoscópico se puede valorar la laringe pues, aunque es mucho menos frecuente y casi exclusivo de

época neonatal, la obstrucción de la vía aérea superior a este nivel también pueden producir sintomatología de SAHOS.

Cuestionarios clínicos.

Como hemos comentado previamente la prevalencia del ronquido nocturno es muy elevada (10-12% incluso superior en algunas series), por lo que el cribado de estos pacientes supone un reto importante para el pediatra. Con el fin de facilitar la tarea, estandarizar la entrevista clínica y homogeneizar el cribado se han desarrollado algunos cuestionarios. El fin de estos es seleccionar entre el grueso de pacientes roncadores aquellos que no son sugestivos de padecer un SAHOS y los que son tributarios de ampliar estudios complementarios para descartar o confirmar el síndrome. De entre los diferentes cuestionarios disponibles hay uno de ellos que es el más utilizado por su fácil uso y porque tiene una versión validada en castellano que es el Pediatric Sleep Questionnaire(10), por este motivo es el recomendado en las diferentes guías nacionales(3). En su versión reducida, por otro lado la más utilizada, consta de 22 ítems y más de un 33% de respuestas positivas se asocia a una alta probabilidad de tener un SAHOS por lo que se aconsejan más estudios complementarios.

Radiología

La radiografía lateral de cuello se ha utilizado clásicamente para la valoración de la vía aérea superior a fin de determinar el tamaño de esta y su relación con la adenoides. La escasa fiabilidad en edad pediátrica y el uso cada vez más extendido de la endoscopia han relegado su utilización a casos esporádicos.

Endoscopia

Los avances tecnológicos han proporcionado en la última década unos endoscopios de calibre reducido y gran calidad de imagen, ideales para la exploración de vía aérea pediátrica, por lo que cada vez más en las consultas se utiliza esta exploración para valorar con visión real el tamaño adenoamigdal y realizar un mejor enfoque terapéutico. Existen incluso índices como el de DISE (Drug-induced sleep endoscopy) que exploran el calibre de la vía aérea en vivo durante un sueño inducido farmacológicamente(11).

Videos nocturnos

Las grabaciones durante el sueño son también frecuentes en las consultas, ya que la irrupción de los smartphones ofrece una herramienta rápida y accesible para grabar las características del sueño. Sin

embargo, no cualquier grabación es adecuada para una correcta valoración. Las recomendaciones actuales sitúan esta herramienta como útil en el cribado desde atención primaria y recomiendan valorar como mínimo 30 min de sueño de la tercera parte de la noche, ya que es en la que hay mayor porcentaje de sueño REM y por lo tanto mayor probabilidad de registrar apneas. Existen diferentes scores para una valoración estandarizada de la grabación como el de SIVAN. (sensibilidad 89% y una especificidad 77%)(12).

Pulsioximetría nocturna

Dentro de los registros de variables fisiológicas durante el sueño, la oximetría es la más sencilla. Consiste en monitorizar mediante un pulsioxímetro portátil la SatO₂ y la frecuencia cardíaca. El dispositivo realiza un registro de los valores durante toda la noche que posteriormente se analizan con el software correspondiente. Al tratarse de un dispositivo portátil es un registro que habitualmente se realiza en el domicilio del paciente. Los registros de sueño tanto domiciliarios como hospitalarios van acompañados normalmente de una hoja de incidencias donde el cuidador, ya sea la familia o el sanitario, se encarga de anotar los eventos de la noche desde la hora del inicio del sueño hasta su fin, nos referimos principalmente a interrupciones del sueño o eventos de la alimentación, llanto, micción, desconexiones etc.

En los pacientes afectados de SAHOS se ha descrito un patrón de SatO₂ nocturna característico donde se observan caídas puntuales en la SatO₂ superiores al 3% o al 4% respecto a la basal. Normalmente estas desaturaciones se agrupan en un periodo de tiempo no superior a 30 min confeccionando los denominados clusters. Estos eventos se corresponden a periodos de sueño donde el paciente está realizando apneas que provocan estas caídas puntuales o desaturaciones. Dichas apneas no se reparten homogéneamente durante toda la noche, ya que dependen de la postura y de la fase de sueño, por lo que normalmente se agrupan en periodos cortos que se reflejan en estos clusters. Otros parámetros a tener en cuenta en la oximetría son el la “profundidad” de las caídas que reflejan la duración de la apnea y el índice de desaturaciones a la hora (ID), que se define como el número de caídas en la SatO₂ por hora de sueño. Este índice es un buen reflejo de la gravedad de SAHOS y tendrá como veremos más adelante relación con la repercusión metabólica de los eventos respiratorios.

La pulsioximetría nocturna al registrar únicamente dos variables fisiológicas tiene muchas limitaciones. Es útil como herramienta de cribado dado que es una prueba fácil de realizar y de interpretar. En los casos

de alta sospecha es útil para corroborar el diagnóstico clínico ya que tiene un alto valor predictivo positivo(13), pero una prueba negativa no permite descartar el síndrome. Con los diferentes valores expuestos se ha desarrollado un índice denominado de McGill que permite estadificar la gravedad(14).

Poligrafía nocturna

La poligrafía nocturna es un registro de las variables cardiorrespiratorias. Se miden:

- Flujo oronasal mediante cánula y termistor.
- Esfuerzo toraco- abdominal mediante bandas de pletismografía
- SatO₂ y frecuencia cardíaca mediante pulsioxímetro.
- Ronquido mediante micrófono
- Movimientos corporales mediante sensor de posición.

Al igual que la pulsioximetría, dado que los dispositivos son en su mayoría portátiles, se pueden realizar mediciones tanto en domicilio como durante una hospitalización. Las herramientas de medida como las cánulas o las bandas de pletismografía son relativamente sencillas de colocar por lo que tras unas instrucciones precisas lo pueden hacer los cuidadores.

La poligrafía nocturna domiciliaria es ampliamente utilizada en nuestro país sobretodo para el diagnóstico y seguimiento del SAHOS del adulto. A nivel pediátrico existe todavía mucha variabilidad y depende de las características técnicas y la dotación de personal de cada unidad. En general es un estudio suficientemente completo para el diagnóstico de SAHOS y está aceptado para tal tanto a nivel nacional(3) como europeo(2) sin embargo la ausencia de variables electrofisiológicas tiene la limitación de que no se conoce la fase de sueño en la que se encuentra el paciente ni se pueden marcar los microdespertares o arousals que son importantes en el estadiaje de SAHOS.

Polisomnografía (PSG)

Es la prueba oro para el diagnóstico de SAHOS. Incluye además de los parámetros registrados en la poligrafía las variables electrofisiológicas como son el electroencefalograma (EEG) con un mínimo de 6 canales que permite estadiar las diferentes fases de sueño y los arousals, el electromiograma que registra el tono muscular, y el electroculograma para registrar los movimientos oculares que ayudan a diferenciar entre otras cosas la fase REM.

En este caso, la cantidad de variables estudiadas y la complejidad de la colocación, sobretodo de los electrodos para el registro de EEG hace que la determinación del PSG sea casi obligatorio realizarla en una unidad de sueño con un técnico controlando las señales en tiempo real a fin de corregir los defectos en las diferentes mediciones. Eso consume un elevado número de recursos lo que la hace una prueba cara e imposible de aplicar a todo paciente roncador. Por este motivo en nuestro país la mayoría de unidades pediátricas la utilizan en los casos de más difícil diagnóstico y en los trabajos de investigación por su rol de prueba oro. Para el grueso de los pacientes las herramientas de cribado o diagnóstico domiciliario cobran un papel importante.

Los requisitos mínimos de las pruebas, los detalles técnicos así como su interpretación están reglados internacionalmente mediante un consenso de la academia americana de sueño(4). En la tabla 4 se exponen los diferentes parámetros que se miden en la lectura de la polisomnografía con sus abreviaturas a fin de facilitar la interpretación de los resultados expuestos más adelante.

Tabla 4

Parámetros Polisomnografía
<p>Apnea*: descenso en el flujo respiratorio superior al 80% durante el menos dos ciclos respiratorios.</p> <p>Hipopnea* descenso del flujo superior al 50% durante al menos dos ciclos respiratorios y que se acompaña de un arousal o caída en en la SatO2</p> <p>* Se catalogan como centrales si se presentan en ausencia de esfuerzo respiratorio u obstructivas si van acompañadas de esfuerzo respiratorio</p> <p>Arousal: cambio brusco en el electroencefalograma incluyendo ritmos alfa, theta y/o ondas 16Hz diferentes a las previas con duración al menos de 3 segundos precedido de al menos 10 seg de sueño estable.</p> <p>Caída de SatO2. Descenso de SatO2 $\geq 3\%$ o $\geq 4\%$ respecto al registro basal.</p> <p>Índice de apnea –hipopnea (IAH): número de apneas/hipopneas por hora de registro</p> <p>Índice de desaturaciones a la hora (ID) 3% o 4%: número de caídas de SatO2 mayores o iguales al 3% o el 4% por hora de registro.</p>

De los índices descritos el más utilizado para estadiar la gravedad del SAHOS es el IAH, las diferentes escalas de gravedad consensuadas a nivel europeo² son :

IAH < 1 h⁻¹: Normalidad

IAH ≥ 1 – 5 h⁻¹: SAHOS leve

IAH > 5 -10 h⁻¹: SAHOS moderado - grave

1.6 Tratamiento del SAHOS

El tratamiento de SAHOS consiste básicamente en corregir la obstrucción de la vía aérea durante el sueño para permitir una adecuada respiración durante el mismo. Obviamente el enfoque terapéutico dependerá de la causa de la obstrucción de cada paciente. En la edad pediátrica la principal causa de obstrucción como hemos comentado es la hipertrofia adenoamigdalar por lo que en la mayoría de los casos el tratamiento será la adenoamigdalectomía. En el paciente preescolar este tratamiento suele ser curativo con una gran respuesta a nivel de sintomatología. Se recomienda tratamiento quirúrgico en el SAHOS moderado- grave. En el SAHOS leve se puede ofrecer tratamiento médico mediante antiinflamatorios nasales tópicos y antileukotrienos que en ocasiones mejoran parcialmente el calibre de la vía aérea aunque se desconoce su seguridad y eficacia a largo plazo(15), por lo que se plantean como una solución parcial en casos de sintomatología estacional a la espera que el crecimiento del paciente corrija el problema. En los pacientes con mordida cruzada y paladar estrecho se utilizan dispositivos de apertura maxilar con buenos resultados(16) . La cirugía maxilofacial con avances mandibulares u otras cirugías más complejas se reservan para casos asociados a malformaciones sindrómicas.

En aquellos casos no candidatos a cirugía reparadora la única alternativa terapéutica disponible es la utilización de ventilación nocturna con presión positiva continua (CPAP). En este caso se administra mediante una mascarilla o interfase adaptada a la cara del paciente, una presión positiva continua que asegura la apertura de vía aérea durante el sueño corrigiendo la obstrucción intermitente y las apneas. En los pacientes pediátricos sin patología asociada es raro el uso de este tratamiento ya que la mayoría se corrigen mediante la adenoamigdalectomía pero en el fenotipo adolescente obeso si la pérdida ponderal no se consigue es la terapia de elección.

Los pacientes afectados de patología neurológica y neuromuscular tienen una elevada incidencia de TRS y un enfoque terapéutico complejo y mucho más amplio que excede los objetivos de este apartado.

1.7 Pronóstico de SAHOS

El SAHOS infantil tiene en general buen pronóstico por dos motivos, en primer lugar porque en la edad más prevalente (2-4 años) presenta una mejoría espontánea con tendencia a desaparición de la sintomatología a partir de los 5, 6 años y en segundo lugar porque el principal tratamiento la adenoamigdalectomía, como hemos expuesto, es curativo en la mayoría de los casos. En los pacientes obesos la pérdida de peso también es efectiva e incluso puede acompañarse de la resolución de los síntomas aunque en muchos casos es difícil alcanzar el peso objetivo. En aquellos casos que es necesaria la utilización de CPAP, ésta corrige el problema durante el tiempo que se utiliza pero si no se acompaña de otras medidas como pérdida ponderal o cirugía maxilofacial la clínica reaparece al suspender el tratamiento.

2- Impacto sistémico del SAHOS

Como hemos descrito el SAHOS es un síndrome que se asocia no solamente a una alteración de la respiración durante el sueño sino que además provoca un desorden en la estructura del mismo acompañándose de un sueño más superficial, múltiples arousals y alteraciones en la oxigenación durante el mismo. No es de extrañar por lo tanto que una patología que afecta al sueño de manera tan global se traduzca en un conjunto de trastornos sistémicos y metabólicos asociados.

El impacto de SAHOS a nivel sistémico se puede dividir en diferentes dianas

2.1 Disfunción autonómica

La hipoxia intermitente se asocia a un aumento de la respuesta adrenérgica y del tono simpático basal a la vez que produce una disminución del tono vagal. Los pacientes afectados de SAHOS tienen una elevación de la concentración basal de norepinefrina y catecolaminas urinarias. Estas alteraciones al final se traducen en un aumento de tono arterial y por lo tanto de la presión arterial(17).

2.2 Afectación cardiovascular

El aumento de la tensión arterial tiene como bien es conocido efectos cardiovasculares. En primer lugar afecta a la contractilidad cardíaca y al grosor de las paredes ventriculares, la disfunción ventricular se

corrige al menos parcialmente al instaurar el tratamiento adecuado(18). Por otro lado el aumento de la presión en las arterias pulmonares produce una hipertensión pulmonar y en casos extremos no tratados incluso puede provocar un fallo en el ventrículo derecho y el denominado cor pulmonale, este es un efecto secundario clásico de SAHOS de pacientes adultos y que en raras ocasiones se observa en la edad pediátrica.

La hipoxia intermitente y los arousals de repetición provocan un aumento de los fenómenos inflamatorios sistémicos. En esa línea se ha observado como los pacientes SAHOS presentan un aumento de marcadores de inflamación sistémica como las interleuquina 6 , el factor de necrosis tumoral alfa o la proteína C reactiva. Además existe un daño endotelial directo provocado por el aumento de tensión arterial. Ambos factores, el daño endotelial y el patrón inflamatorio descrito se han relacionado con la aterosclerosis y los efectos cardiovasculares asociados(19,20).

2.3 Impacto metabólico

En adultos el SAHOS se ha identificado como un factor de riesgo independiente de la obesidad de padecer síndrome metabólico que engloba resistencia insulínica, dislipemia e hipertensión(21).

Sin embargo la relación entre el síndrome metabólico y el SAHOS infantil todavía no está bien definida existiendo controversia en la literatura(22).

En relación al metabolismo lipídico los cambios observados varían entre los diferentes estudios con aumentos en los triglicéridos, colesterol total y descensos en HDL que se observan sobretodo en pacientes obesos y edades más cercanas a la adolescencia(23,24).

Los cambios en el metabolismo de la glucosa estudiados hasta la fecha se centran en la resistencia insulínica con también resultados diferentes. Este punto se revisará con detalle más adelante.

2.4 Biomarcadores

Por último, cuando se habla de impacto metabólico de SAHOS surge la idea de los biomarcadores. Estos se definen como moléculas biológicas que se encuentran en fluidos corporales o tejidos y que son un signo de un proceso normal o anormal o de una enfermedad o condición.

En el caso del SAHOS podrían ser de utilidad tanto en el diagnóstico como en la evaluación del impacto del síndrome. Las mediciones realizadas mediante el patrón oro diagnóstico, la PSG, no se correlacionan siempre con la gravedad de las comorbilidades asociadas y descritas en el SAHOS, así pacientes con

mismos valores en la PSG pueden presentar diferentes grados de afectación. Este dato puede explicarse por varios motivos. En primer lugar la PSG es una prueba que recoge las variables de una noche mientras que el impacto metabólico del síndrome es el resultado de muchas noches de sueño alterado. En segundo lugar la estacionalidad del síndrome que se ha descrito previamente demuestra que los síntomas no son constantes y homogéneos durante todos los días del año por lo que los resultados pueden variar dependiendo del momento en el que se realice la prueba. Por último el metabolismo evolutivo y cambiante pediátrico y los diferentes fenotipos descritos hacen que una misma alteración afecte de diferente manera a un individuo que a otro. Así es fácil entender porqué una “foto” de un momento puntual no describa la “película” completa. Por este motivo durante los últimos años y con el fin de ayudar a medir el impacto metabólico del SAHOS desde un punto de vista más objetivo se ha definido algunos biomarcadores relacionados con dicha afectación(25).

Se ha descrito múltiples biomarcadores relacionándose con las diferentes comorbilidades, entre ellos uno de los más estudiados ha sido la PCR de alta sensibilidad cuyos niveles se relacionan con la gravedad del SAHOS y además disminuyen con el tratamiento(26).

A modo de resumen se exponen en la Tabla 5. En cualquier caso todavía no han dado el salto a la práctica clínica habitual por lo que son necesarios nuevos trabajos antes de incorporar estas determinaciones al día a día del paciente roncador.

Biomarcador	Relevancia
PCR alta sensibilidad	Diagnóstico y respuesta al tratamiento.
Adropina, Peptido natriuretico B , Pentraxina	Asociación daño endotelial
Epinefrina , Norepinefrina, Taurina, GABA (orina)	Predictiva déficits neurocognitivos
Vitamina D , LPB	Asociación impacto metabólico

PCR: Proteína C Reactiva. GABA:ácido gamma-aminobutírico LPB: Proteína. unida a lipopolisacáridos

3. Metabolismo de la glucosa y SAHOS.

Los estudios realizados en adultos con SAHOS han observado una clara relación entre el síndrome y alteraciones en el metabolismo de la glucosa(27,28). Esta asociación se ha descrito en pacientes con y sin diabetes mellitus objetivando además como el tratamiento del SAHOS mejora en control glucémico(29,30).

Modelos animales y estudios realizados en niños indican que la respuesta fisiológica a las alteraciones metabólicas es diferente en edades tempranas por lo que los determinantes principales de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa en niños no se conocen todavía(31).

Los niños han representado clásicamente un buen modelo clínico para estudiar la relación entre los trastornos respiratorios durante el sueño y el metabolismo glucémico, con una limitada comorbilidad coexistente. Se postula que la duración de la enfermedad y la exposición a otros factores de riesgo es limitada en la edad pediátrica por lo que el impacto en el metabolismo tarda años en manifestarse, de ahí la importancia del diagnóstico precoz y la identificación de nuevos biomarcadores que puedan identificar aquellos niños con riesgo de complicaciones metabólicas secundarias al SAHOS.

3.1 Resistencia Insulinica

A la hora de valorar el impacto en el metabolismo de la glucosa hasta la fecha la mayoría de los trabajos estudian el desarrollo de la resistencia a la insulina. Los trabajos son heterogéneos con diferentes poblaciones y en la mayoría se demuestra que en niños el rol predominante lo tiene la obesidad y no el SAHOS(32), incluso trabajos con similares poblaciones alcanzan resultados diferentes. Lo cual nos lleva a concluir que el desarrollo de la resistencia a la insulina es multifactorial y el SAHOS parece representar un papel minoritario en edad pediátrica(33).

En cambio, sí que parece evidente que el metabolismo de la glucosa se ve influenciado por las alteraciones del sueño asociadas al síndrome (despertares, tiempo de sueño profundo y tiempo total de sueño)(34,35). El descenso de la actividad parasimpática y el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático producen una inhibición de la secreción de insulina en la célula B y estimulan la gluconeogénesis hepática. Por otro lado también juegan un papel hormonas relacionadas con el stress como las catecolaminas o el cortisol así como hormonas implicadas en el control de la ingesta y gasto energético como la leptina o ghrelina(36–39).

Demostrada ya la repercusión que el síndrome tiene sobre el metabolismo de la glucosa e independientemente del papel que el SAHOS pueda tener en el desarrollo a largo plazo de diabetes mellitus por la inducción de resistencia insulínica, los diferentes marcadores de dicho metabolismo pueden servir de ayuda en el manejo del síndrome ya que son un reflejo del impacto de mismo.

3.2 Hemoglobina Glicosilada

La hemoglobina glicosilada es un marcador de la homeostasis de la glucemia. Es el dato analítico más utilizado para el control de la glucemia en pacientes afectados de Diabetes Mellitus. Los valores glucemia sufren importantes modificaciones a lo largo del día ya que están influenciados por múltiples factores como la ingesta, actividad física, ritmo circadiano etc. Sin embargo, los valores de la HbA1C ofrecen un valor estable que refleja los valores de glucemia durante un periodo prolongado y sus cifras no varían con cambios puntuales. Hasta la fecha hay solo 1 trabajo que ha valorado los niveles de HbA1C en pacientes pediátricos con sospecha de SAHOS incluyendo pacientes no obesos ni diabéticos encontrando diferencias en la medias de HbA1c en los pacientes con mayor índice de caídas de SatO₂(40), sus resultados se basan en una muestra de tan solo 17 pacientes y compara grupos con diferente gravedad de SAHOS y no demuestran correlación entre ambas variables.

3.3 Los aminoácidos de cadena ramificada circulantes

Los aminoácidos de cadena ramificada circulantes en plasma conocidos por sus siglas en inglés (BCAA: branched –chain aminoacids) se han relacionado con múltiples presentaciones de alteraciones metabólicas incluida la obesidad y la resistencia a la insulina(41,42).

Los BCAAs se degradan en el musculo esquelético y sus niveles circulantes están elevados después de las comidas. La elevación de los BCAAs puede influir en la homeostasis de la glucosa ya que su oxidación disminuye la utilización de esta en el músculo. Por otro lado también se ha observado como el aumento de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos altera la señal de insulina a nivel molecular inhibiendo el transporte de glucosa y su fosforilación con la consecuente disminución en la síntesis de glicógeno. Estos mecanismo son los que se han postulado como causantes de la que los BCAAs disminuyan la sensibilidad a la insulina.

Las concentraciones de BCAAs se han asociado con aumento del riesgo cardiometabólico y podrían predecir el desarrollo de DM tipo II. Los estudios experimentales son consistentes con estas observaciones y ofrecen evidencias sobre la modulación de la acción de la insulina por los BCAAs sugiriendo un nuevo mecanismo de relación entre el metabolismo de la glucosa y los aminoácidos(43).

Tanto la HbA1C como los BCAAs por lo descrito anteriormente podrían utilizarse como biomarcadores de alteración del metabolismo de la glucosa. Cumpliendo este rol sería interesante observar su

comportamiento en pacientes afectados de SAHOS a fin de arrojar más luz al impacto de este síndrome sobre el metabolismo glucémico.

4. Población a estudio

La edad pediátrica engloba desde el nacimiento hasta los 14 años de edad, en algunos países hasta los 18. Durante esa época los cambios a nivel de metabolismo son constantes. Como se ha descrito el SAHOS puede afectar a cualquier edad pero su pico de incidencia se sitúa alrededor de los 3-4 años en el fenotipo preescolar que es el más predominante. Los pacientes más jóvenes, sobre todo los afectados en edades inferiores a los 2 años, son una minoría y en muchas ocasiones presentan otras patologías asociadas. Sin embargo, es importante tener en cuenta el margen superior de edad cercano a la adolescencia, porque en ese subgrupo, gracias en gran medida al impacto de la obesidad, ha aumentado la incidencia.

Muchos de los trabajos que estudian el impacto metabólico del SAHOS en niños comparan pacientes afectados con pacientes control, este segundo grupo suelen ser niños sanos sin sintomatología nocturna. La comparativa de estos grupos arroja en muchas ocasiones diferencias entre los diferentes biomarcadores estudiados y ha ayudado a entender como hemos descrito previamente el impacto metabólico del síndrome. Sin embargo, los resultados obtenidos son difíciles de trasladar posteriormente a la práctica clínica ya que el paciente problema que acude a las consultas de sueño es normalmente un paciente roncador. El paciente con ronquido simple que como hemos explicado es aquel que tiene un estudio de sueño normal, puede presentar también alteraciones tanto a nivel neurocognitivo como metabólico(44). Por este motivo, cuando uno de los objetivos de estudio de un potencial biomarcador sea poder trasladarlo a la práctica clínica, es importante realizar el trabajo sobre la población diana que en nuestro caso es el paciente roncador que consulta por una sospecha de trastorno respiratorio del sueño. Las diferencias observadas en este grupo de pacientes tienen especial valor por su potencial a la hora de trasladar las mediciones a la práctica clínica habitual.

5. Objetivos

Objetivo primario

- 1) Comparar los valores de la HbA1C y los BCAAs en pacientes roncadores afectos y no afectos de SAHOS.

Objetivos secundarios

- 1) Analizar la relación entre la gravedad del SAHOS y los niveles de HbA1C y BCAAs.
- 2) Analizar la relación de las diferentes variables de sueño con los valores de HbA1C y BCAAs.
- 3) Analizar la influencia de los parámetros antropométricos en la relación entre el SAHOS y la HbA1c y los BCAAs.

6. Hipótesis de trabajo

La HbA1c está elevada en pacientes afectos de SAHOS con respecto a aquellos con ronquido simple. Sus valores están relacionados con la gravedad del síndrome. Esta relación es independiente de la obesidad y la edad del paciente.

Los BCAAs están aumentados en pacientes afectos de SAHOS respecto a aquellos con ronquido simple. Esta relación es independiente de la obesidad y la edad del paciente. Los valores de BCAAs pueden servir como un marcador de resistencia a la insulina.

7. Justificación del estudio

La relación de las alteraciones del metabolismo de la glucosa y el SAHOS en pacientes pediátricos tiene todavía muchas cuestiones sin resolver. El estudio de nuevos biomarcadores como la HbA1C y los BCAAs puede ofrecer nuevos conocimientos sobre esta relación y ayudar a entender mejor el impacto metabólico del síndrome así como sus consecuencias a largo plazo. Además, el realizar las comparativas en pacientes afectos de ronquido tiene, en caso de hallar diferencias significativas, un potencial uso posterior en la práctica clínica habitual que puede ser de gran ayuda debido a la elevada prevalencia de este síntoma en edad pediátrica.

2- METODOLOGÍA

1. Tipo de estudio y pacientes

1.1 Diseño estudio

Se realiza un **estudio prospectivo observacional descriptivo** que evalúa parámetros metabólicos en pacientes roncadores con sospecha de SAHOS.

1.2 Criterios de inclusión

Se reclutaron pacientes entre 3 y 14 años remitidos a la consulta especializada de “Trastornos respiratorios del sueño” de la Unidad de Neumología pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Son Espases (tercer nivel) por sospecha de SAHOS entre enero 2014 y junio 2016.

1.3 Criterios de exclusión.

Se excluyeron pacientes con patología crónica (excepto el asma o rinitis bien controlada), síndromes genéticos y aquellos con medicación habitual que pudiera afectar al sueño o a los niveles de glucemia en sangre.

1.4 Aspectos éticos

En todos los pacientes se solicitó consentimiento informado a los tutores y asentimiento a los mayores de 12 años. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética local con número de registro IB 2136/13 PI.

2. Entrevista clínica y datos antropométricos

En todos los pacientes se recogieron variables antropométricas, se calculó el IMC y se ajustaron sus valores mediante z –score(45).

Durante la visita se utilizó un cuaderno de recogida de datos diseñado específicamente (Documento adjunto 1) donde se recogieron datos clínicos y de la exploración física relacionados con el SAHOS. Como datos clínicos se recogieron los síntomas nocturnos, la repercusión durante el día del síndrome y se preguntó por la estacionalidad de los síntomas. En el apartado de exploración física se recogió el grado de hipertrofia amigdalina, la fascias adenoidea, el paladar ojival, la retrognatia y la correlación entre base de lengua y paladar blando. Además de las variables clínicas se realizó una breve encuesta alimentaria y

de hábitos de ejercicio. También se recogieron datos familiares de SAHOS. Por último se rellenó la versión validada al castellano del Paediatric Sleep Questionnaire en su versión abreviada(10).

3. Estudios de sueño

A todos los pacientes se les realizó Polisomnografía completa (Graef, Compumedics, Abbotsford, Australia) en la Unidad de sueño multidisciplinar del Hospital Universitario Son Espases siguiendo las recomendaciones de la Academia americana de sueño (1). Se registraron seis canales de electroencefalograma, electromiografía en mentón y pretibial, electro-oculograma bilateral, electrocardiograma, flujo nasal mediante cánulas de presión y oral mediante termistor, bandas de pletismografía tóraca y abdominal y medición transcutánea de la SatO₂ arterial mediante pulsioximetría. Todos los estudios de sueño fueron analizados por el mismo investigador (JPZ) según los criterios validados en edad pediátrica(4).

Se consideró apnea a un descenso del flujo nasal $\geq 90\%$ en al menos dos ciclos respiratorios e hipopnea un descenso $\leq 50\%$ acompañado de arousal en el EEG o caída de satO₂ $> 3\%$. El índice de apneas – hipopneas se definió como la suma de las apneas e hipopneas dividido por las horas de sueño. Se consideró ronquido simple aquellos pacientes con IAH $\leq 1 \text{ h}^{-1}$ y SAHOS en aquellos pacientes con IAH $> 1 \text{ h}^{-1}$

4. Estudio bioquímico

La mañana siguiente al estudio de sueño con el paciente en ayunas se realizó analítica sanguínea con perfil glucémico (glucemia, insulina, HbA_{1c} e índice HOMA). Se realizaron las determinaciones de glucosa en muestras de suero mediante la plataforma Architect c16000 (Abbott Diagnostics, US) considerando valores de referencia de 70 a 110 mg/dL. Las muestras séricas para determinar insulina fueron procesadas por la plataforma Cobas e-411 (Roche Diagnostics GmbH, Germany) con un rango de referencia de 3 a 25 $\mu\text{UI/mL}$. Se determinó HbA_{1c} en muestras de sangre EDTA por HPLC mediante el sistema Adams A1c HA-8180V (Arkray, Japan) informando resultados según NGSP e IFCC en % y mmol/mol respectivamente, considerando como valor de referencia el inferior a 7%. El índice HOMA se calculó mediante la siguiente fórmula: $[(\text{Glucosa mg/dL} * \text{Insulina } \mu\text{UI/mL}) / 415]$, considerando normal el inferior a 3,8.

Los niveles de aminoácidos se analizaron usando un analizador de cromatografía Biochrom 30+ (Biochrom , UK). Las muestras fueron desproteinizadas y se cuantificaron 24 AA mediante espectrofotometría y cromatografía líquida de alto rendimiento. El coeficiente analítico de variación de cada aminoácido fue: leucina 9%, isoleucina 7%, valina 6,5%, tirosina 6,3% fenilalanina 6,4%, triptófano 6,9%, alanina 6,2% glutamato 7,2%, glutamina 4,5%, α -aminobiutirato 5,2%, histidina 7%, taurina 8,9%, cistina 6,4% , metionina 7,3%, serina 6% , glicina 6,1%, treonina 5,8%, citrulina 7,1% ,a rginina 8,5%, ornitina 6% , awsparagina 4,6% , lisina 5,8%, prolina 8,4%, hidroprolina 7,6%. Los niveles totales de BCAA se definieron como la suma de los niveles individuales de cada a BCAA (valina, leucina e isoleucina).

5. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo. Para las variables continuas (HbA1c, BCAA, Índice apneas-hipopneas, Índice de Arousals e Índice de caídas de SatO₂) se utilizaron medias \pm desviación estandar o medianas y rangos intercuartiles. Para las variables cualitativas (gravedad del SAHOS, género), porcentajes, distribución de frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación de medias se utilizó la t de Student, previa comprobación de las condiciones de aplicación y, en caso de no cumplirse dichas condiciones, se utilizaron las pruebas no paramétricas correspondientes. En las variables categóricas (Diagnostico de SAHOS) se utilizó el test de Chi-cuadrado.

En las variables sesgadas se utilizó el logaritmo natural para aproximarlas a la distribución normal.

Para evaluar el efecto de la presencia de SAHOS sobre la HbA1C ajustado por posibles confusores se utilizó un modelo lineal general.

Las asociaciones bivariantes entre los niveles de BCAAs y datos demográficos, de PSG y las variables metabólicas se analizaron utilizando los coeficientes de correlación de Pearson. Se realizó regresión multivariante para valorar las relaciones entre los parámetros antropométricos, de PSG y los niveles de BCAA.

El nivel de significación estadística se estableció en el 5% bilateral ($p > 0,05$).

Los datos se procesaron y analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 19.0 (Armonk, NY: IBM corp).

3-ARTÍCULOS PUBLICADOS

Glycated hemoglobin and sleep apnea syndrome in children: beyond the apnea-hypopnea index

**J. A. Peña-Zarza, M. De la Peña,
A. Yañez, J. M. Bauça, D. Morell-Garcia,
M. Caimari, A. Barceló & J. Figuerola**

Sleep and Breathing

International Journal of the Science and Practice of Sleep Medicine

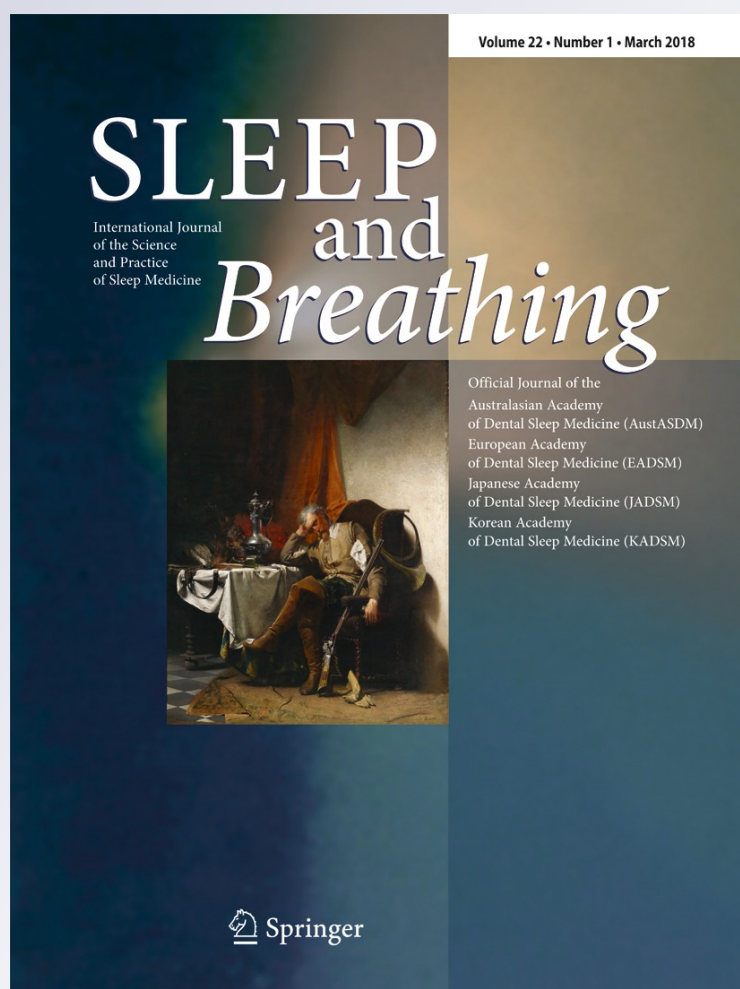
ISSN 1520-9512

Volume 22

Number 1

Sleep Breath (2018) 22:205-210

DOI 10.1007/s11325-017-1509-2



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Berlin Heidelberg. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Glycated hemoglobin and sleep apnea syndrome in children: beyond the apnea–hypopnea index

J. A. Peña-Zarza¹ · M. De la Peña² · A. Yañez³ · J. M. Bauça^{3,4} · D. Morell-Garcia^{3,4} · M. Caimari⁵ · A. Barceló^{3,4} · J. Figuerola¹

Received: 29 December 2016 / Revised: 28 April 2017 / Accepted: 4 May 2017 / Published online: 29 May 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract

Purpose Snoring and obstructive sleep apnea syndrome (OSA) are frequent conditions in pediatrics. Glycated hemoglobin (Hb_{A1C}) is a useful homeostatic biomarker of glycemia and may reflect alterations deriving from sleep breathing disorders. The aim of this study was to relate the severity of OSA with blood Hb_{A1C} levels in children.

Methods A descriptive observational study in snoring patients was performed. All patients underwent a sleep study and classified either as simple snorers (apnea–hypopnea index; AHI ≤ 1 episodes/h) or as OSA patients (AHI > 1 episodes/h). In the following morning, a blood glycemic profile (fasting glucose, insulin, Hb_{A1C}, and the HOMA index) was performed to every individual.

Results A total of 48 patients were included. Hb_{A1C} levels were shown to be increased in the moderate OSA (AHI > 5 episodes/h) group (5.05 ± 0.25 vs. 5.24 ± 0.29%; $p = 0.019$). Significant correlations were found between Hb_{A1C} values and AHI ($r = 0.345$; $p = 0.016$) and also with

oxygen desaturation index ($r = 0.40$; $p = 0.005$). Correlations remained significant after adjusting by age and body mass index. The AHI-associated change in Hb_{A1C} was 13.4% ($p = 0.011$).

Conclusions In the pediatric population, Hb_{A1C} is a biomarker associated with OSA severity, and this relationship is age- and obesity-independent. The fact that this association was observed in snoring patients could help the physician in the distinction between those patients affected with OSA and those with simple snoring. Therefore, Hb_{A1C} measurement could play a major role in the diagnosis and the management of the syndrome.

Keywords Snoring · Sleep apnea · Sleep disorder breathing · Glycated hemoglobin · Pediatric sleep disorder

Introduction

Obstructive sleep apnea syndrome (OSA) is a breathing disorder during sleep characterized by prolonged partial or intermittent complete upper airway obstruction (hypopnea or obstructive apnea) which impairs normal ventilation and sleep pattern [1]. It is assumed to have a prevalence of 1–5% in children and can occur at any age [2]. Overnight polysomnography (PSG) is currently considered the gold standard diagnostic technique [3].

The association between OSA and the alterations in glucose metabolism has already been described in adult population either with or without diabetes mellitus [4, 5], and an effective treatment for OSA has been shown to improve glycemic control [6, 7]. However, in pediatric literature, data are still controversial.

The development of insulin resistance and the onset of diabetes mellitus is multifactorial, and OSA seems to play a minor role in pediatric age [8–11]. In contrast, it seems evident

✉ D. Morell-Garcia
dr.morell.uab@gmail.com

¹ Pulmonology and Sleep Disorders Section, Department of Pediatrics, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Spain

² Respiratory Department, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Spain

³ Institut d'Investigació Sanitària de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, Spain

⁴ Department of Laboratory Medicine, Hospital Universitari Son Espases, Ctra. de Valldemossa, 79, 07120 Palma de Mallorca, Balearic Islands, Spain

⁵ Endocrinology Section, Department of Pediatrics, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Spain

that glucose metabolism could be influenced by OSA-related sleep alterations, such as arousals, deep sleep length, and total sleep length [12–15]. In this sense, several mechanisms have been suggested to influence the alterations in glucose metabolism induced by a fragmented sleep and by breathing disorder-related arousals, regardless of insulin resistance. Among them, of importance are the stress-related hormones (as catecholamines and cortisol), as well as hormones implicated in intake control and energetic expenditure (as leptin or ghrelin) [16, 17]. For this reason, independent of the role of OSA in the long-term development of diabetes mellitus, glucose metabolism alterations could reflect the metabolic consequences of sleep breathing disorders, especially in children, in which this syndrome shows a less stable symptomatology than in adults and is sometimes of a seasonal nature [18].

Glycated hemoglobin (Hb_{A1C}) is a homeostatic biomarker of glycemia and may reflect alterations deriving from sleep breathing disorders, as has previously been demonstrated in diabetic patients [19] along with the broad spectrum of snoring pediatric patients. To our knowledge, there is only one previous study that assessed Hb_{A1C} levels in children with a suspicion of OSA. By including non-obese, non-diabetic individuals, higher mean Hb_{A1C} concentrations were found in patients with a longer oxygen desaturation time [20].

Our hypothesis was that Hb_{A1C} would present a significant clinical value in the screening of pediatric patients with a suspicion of OSA. The aim of our study was to relate the severity of OSA with blood Hb_{A1C} levels and hence evaluate whether Hb_{A1C} levels could provide additional diagnostic value to the results of a whole-night PSG.

Methods

Convenience study period

This is a descriptive observational study in snoring patients. Subjects aged from 3 to 14 years were recruited at the Pediatric Pulmonology Unit of a tertiary care hospital between January 2015 and December 2015.

Subjects

Patients referred due to a suspicion of a sleep breathing disorder were included. Individuals with a chronic disease (except for asthma or well-controlled rhinitis) and genetic syndromes as well as those under medications potentially affecting sleep or glycemia were excluded. For every included individual, parents or legal guardians signed the informed consent and self-approval if older than 12 years. The study was evaluated and approved by the Ethics Committee of our institution and registered as IB 2136/13.

Clinical interview and anthropometric data

Anthropometric variables were obtained for every patient. Height and weight of each child were determined by standard techniques; body mass index (BMI) was then calculated: body mass (in kg) divided by squared height (in meters); and their values were adjusted by means of z score [21].

During the medical visit, clinical OSA-related variables were collected, along with a physical exploration. Among the first, nocturnal symptoms, day-repercussion and seasonal-related symptoms were interviewed. In the physical exploration, the degree of tonsil hypertrophy, adenoidal face, narrow palate, retrognathia, and the correlation between tongue base and soft palate were registered. The short version of the validated Pediatric Sleep Questionnaire was filled out [22].

Sleep study

A complete polysomnography was performed to all patients (Grael, Compumedics, Abbotsford, Australia) at the multidisciplinary sleep unit of our hospital, following the American Academy of Sleep Medicine guidelines [1]. Up to six encephalogram channels were studied, as well as chin and anterior tibial electromyogram, bilateral electro-oculogram, heart rate by ECG, airflow monitoring by nasal pressure transducer and oronasal thermistor, and chest and abdominal wall movement by respiratory inductance plethysmography. Transcutaneous measurement of arterial oxygen saturation ($SatO_2$) was done by pulse oximetry. All sleep studies were analyzed by the same two experts, according to pediatric age-validated criteria [23]. Kappa statistic was 0.940.

Apnea was defined as a decrease in nasal flow $\geq 90\%$ in at least two respiratory cycles. Hypopnea was defined as a decrease $\geq 30\%$ followed by an arousal in electroencephalogram or an oxygen desaturation greater than 3%. The apnea-hypopnea index (AHI) was calculated as the number of mixed, obstructive, and central apneas and hypopneas per hour of total sleep time. An AHI < 1 episodes/h was classified as primary snoring. Since all patients in our study showed sleep-disordered breathing symptoms, OSA was defined as AHI ≥ 1 episodes/h. Moderate to severe OSA was defined as AHI > 5 episodes/h [3]. Oxygen desaturation index (ODI) was defined as the number of times per hour of sleep that $SatO_2$ level falls 3 or 4% from baseline.

Biochemical study

In the morning following the sleep study, a blood glycemic profile was performed to every individual (fasting glucose, insulin, Hb_{A1C} , and the HOMA index). Serum glucose was measured using the Architect c16000 platform (Abbott Diagnostics, USA), with a reference interval of 70–110 mg/

dL (3.9–6.1 mmol/L). Serum insulin levels were measured using the Cobas e411 platform (Roche Diagnostics, Germany), with a reference interval of 3–25 $\mu\text{UI/mL}$. Hb_{A1C} was quantified by HPLC in K_2EDTA whole blood using the Adams A1C HA-8180 system (Arkray, Japan), and expressing the results in percentage, according to NGSP guidelines, and taking 7% as cut-off value. The HOMA index was calculated using the formula [(glucose mg/dL insulin $\mu\text{UI/mL}$)/415].

Statistical analysis

A descriptive analysis was performed, calculating absolute and relative frequencies for qualitative variables. Mean and standard deviation were used for the quantitative parameters. Variable normality was assessed using the Kolmogorov–Smirnov's test. If normally distributed, a Student's *t* test was used for mean comparison. Otherwise, Mann–Whitney–Wilcoxon's test was applied. To assess the effect of the presence of OSA on Hb_{A1C} (adjusted by potential confounding factors), a Pearson's correlation and a general linear model were used with Hb_{A1C} like a dependent variable and BMI (*z* score), and age and AHI were independent variables. Statistical significance was set at 5% bilateral. All data were processed and analyzed using SPSS v. 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

Results

A total of 105 subjects were referred due to a suspicion of a sleep breathing disorder and 48 were included. Up to 51 patients were excluded due to chronic disease, genetic syndromes, and previous or current medications potentially affecting sleep or glycemia. Six patients did not have a valid register of PSG. No differences were found in Hb_{A1C} levels between the primary snoring group (AHI < 1 episodes/h) vs. the OSA group (AHI \geq 1 episodes/h), although it shows tendency ($p = 0.058$). In contrast, statistical significance was detected between individuals with a primary snoring (AHI < 1 episodes/h) and individuals with moderate to severe OSA (AHI \geq 5 h), which showed Hb_{A1C} levels of $5.04\% \pm 0.27$ and $5.26\% \pm 0.25$, respectively ($p = 0.026$). For individuals with an AHI between 1 and 5 episodes/h, the European consensus recommends an individualized treatment depending on other risk factors. If the cutoff value is set at obstructive AHI \geq 2 episodes/h (alternative suggested in the consensus) [3], differences between both groups are found ($5.05\% \pm 0.25$ vs. $5.24\% \pm 0.29$; $p = 0.020$).

Anthropometric and biochemical data are shown on Table 1 (the two groups were classified according to the AHI criteria). No differences were seen either in blood fasting glucose concentration or in insulin resistance.

Table 1 Comparison of anthropometric and metabolic parameters across apnea–hypopnea index (AHI) groups

	Total	AHI <1	AHI \geq 1	<i>p</i> value
Patients (<i>n</i>)	48	19	29	0.041*
Male, <i>n</i> (%)	30 (62.5%)	12 (63.2%)	18 (62.1%)	0.936
Age (years)	8.90 \pm 3.26	10.14 \pm 3.09	8.91 \pm 3.37	0.167
BMI (kg/m)	23.90 \pm 8.90	23.42 \pm 8.77	24.25 \pm 9.10	0.587
BMI (<i>z</i> score)	1.63 \pm 2.27	1.35 \pm 2.26	1.80 \pm 2.31	0.510
Hb_{A1C} (%)	5.14 \pm 0.28	5.04 \pm 0.27	5.20 \pm 0.28	0.058
Glucose (mg/dL)	87.58 \pm 7.89	89.47 \pm 5.45	86.34 \pm 8.82	0.182
HOMA-IR	3.07 \pm 2.89	2.97 \pm 2.40	3.22 \pm 3.20	0.745

Values are expressed as mean and standard deviation

HOMA-IR homeostasis model assessment of insulin resistance, *BMI* body mass index, *AHI* apnea and hypopnea index (in episodes/h)

*Significant at $p < 0.05$; chi square for categorical variables, Student's *t* test for normally distributed variables and Mann–Whitney–Wilcoxon test for non-normally distributed numerical variables

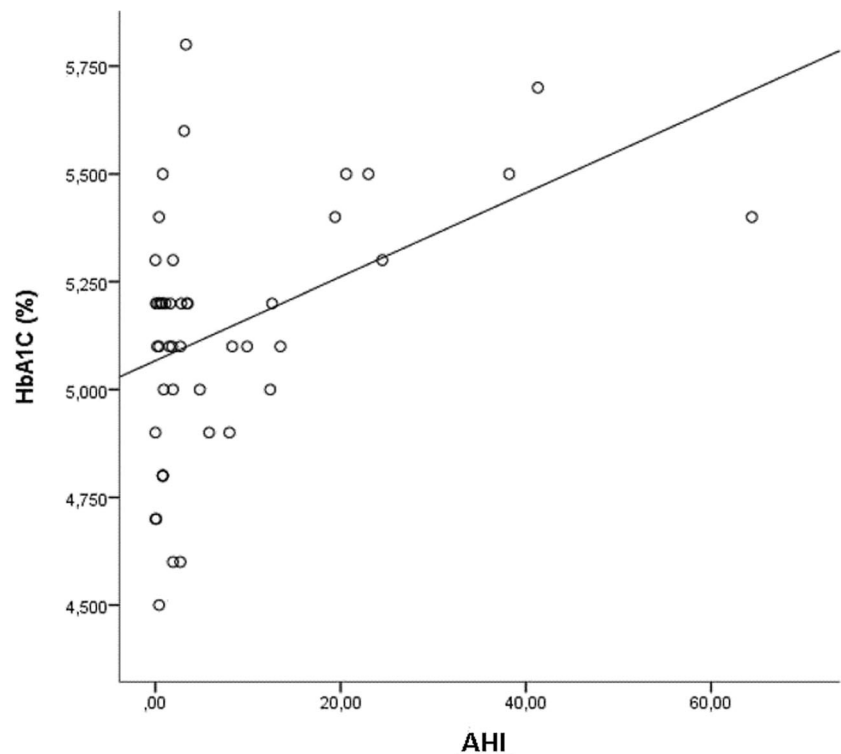
A moderate correlation was found between Hb_{A1C} values and AHI (Spearman's $r = 0.345$; $p = 0.016$) (Fig. 1). We further assessed the correlation between Hb_{A1C} and other PSG parameters. Oxygen desaturation index (ODI) showed a positive but soft correlation: Pearson's coefficient 0.360 at 3% ODI ($p = 0.013$) and Pearson's coefficient 0.357 at 4% ODI ($p = 0.014$). Neither the total arousal index nor the arousal per hour index showed any correlation with Hb_{A1C} in our sample. Regarding other metabolic parameters, no correlation was found between AHI and glycemia or the HOMA index.

Obese children were defined as *z* score \geq 1.64 (BMI \geq 95th percentile) [24] and represented 20/48 (41.6%) of the sample. Given the potential influence of BMI and age in our observations, a multivariate analysis with a general linear model (GLM) was carried out. In such analysis, Hb_{A1C} and AHI still correlated after adjusting for both abovementioned variables, and the AHI-associated change in Hb_{A1C} was 12.6% ($p = 0.016$) (Table 2).

Discussion

OSA is related with metabolic alterations, such as glucose metabolism. Although obesity is the main contributor to insulin resistance in adult population, previous multicenter studies highlight that the severity of OSA may predict serum glucose alterations and insulin resistance, independently of common confounding factors such as gender or body mass index [25]. However, in pediatric snoring individuals, the main factor related to insulin resistance seems to be obesity, as claimed elsewhere [8, 9]. This observation has been recently demonstrated in a large cohort approach, in which OSA severity was shown to be associated with higher insulin resistance, although such association was not detected in non-obese

Fig. 1 Correlation between Hb_{A1C} values and the apnea–hypopnea index (AHI), ($r = 0.345$; $p = 0.016$)



patients. In our study, no correlation was observed between AHI values and insulin resistance (HOMA index), hence supporting previous literature [10].

These differences in glucose metabolism between children and adults could be explained by the fact that the syndrome itself shows specific features depending on the age. Respiratory event-associated drops in oxygen saturation are seen more frequently in adults than in children, and the intermittent hypoxia has also been related with alterations in glucose metabolism [26, 27]. In this sense, in our population, oxygen desaturation indices greater than 4% correlate with Hb_{A1C}, which brings consistency to our study. Besides, pediatric OSA has a characteristic seasonality [18] and a relatively short time of symptomatology until diagnosis. Moreover, the treatment in children (tonsillectomy) is usually definitive.

OSA was defined as AHI > 1 episodes/h and no differences were found in Hb_{A1C} between groups. However, when another diagnostic cutoff was used (AHI ≥ 2 episodes/h), differences came to light. Therefore, we could conclude that the presence

of a more severe OSA was necessary to make the metabolic effects evident. These facts emphasize the need for a consensus in the cutoff diagnostic point for therapeutic decisions in children, especially in the mild OSA group (AHI > 1 to AHI < 5). Current guidelines recommend individualized decisions in these groups of patients depending on the risk factors [3].

In our study, the sampled population represents all patients with a suspicion of sleep breathing disorders and thus it includes both phenotypes described in pediatric OSA [28]. The fact that the correlation between Hb_{A1C} and AHI remains significant even after adjusting by age and z score makes it possible to assign these changes to the severity of OSA. Based on these results, it seems evident that OSA induces an alteration in glucose metabolism in all pediatric patients, although its role in the pathophysiology and the development of a chronic illness—as diabetes mellitus—is yet to unravel, since such alterations are usually fixed with the appropriate treatment [29]. Towards this end, long-term approaches including other risk factors, as obesity and the genetic charge will still be needed.

Beyond diabetes and its pathophysiology, Hb_{A1C} stands out as a biochemical marker associated with OSA severity not only in obese patients but also in all pediatric individuals. The positive correlation between Hb_{A1C} concentrations and AHI might enable the use of glycated hemoglobin as an additional biomarker in the diagnosis of OSA. Hb_{A1C} is a stable parameter of glucose metabolism that reflects the mean blood glucose concentration in a period of 3–4 months. Its changes respond to long-term situations, therefore any modification in Hb_{A1C} concentration is justified by persistent alterations in

Table 2 Multivariate general linear model. BMI (z score) and age were independent variables. Dependent variable: Hb_{A1C}

Parameter	β	Partial eta squared	p value
BMI (z score)	0.021	0.012	0.466
Age	0.000	0.000	0.989
AHI	0.011	0.126	0.016*

*Significant at $p < 0.05$

time. Its measurement represents data beyond those collected in one night, which is an added value especially in children, as the seasonality in symptoms is greater than in adulthood. Hb_{A1C} could be useful in those cases where a quality register could not be obtained, or when the one-night data do not correlate with the medical examination.

Pathophysiologically, in the diagnosis of OSA, it would be essential to further include the biochemical measurements of hormones and other metabolites related with glucose metabolism disorders [30]. Regardless of technical difficulties and clinical seasonality, the diagnosis of OSA is still based on an index derived from a one-night study. For instance, many children below 5 years old, in whom the leading problem is adenotonsillar hypertrophy, often show a spontaneous improvement without treatment [31], which may hamper the clinical decision-making, especially when surgery is being considered.

The results of this study reveal that, in the pediatric population, Hb_{A1C} is a biochemical marker associated with OSA severity and this association is age- and obesity-independent. Further, parameters reflecting secondary alterations are needed, towards an adequate therapeutic approach. In this sense, Hb_{A1C} as blood biomarker could offer additional information and aid in the clinical decision-making.

The main limitations of our study are, on the one hand, the small sample size. A population greater than 48 subjects may even allow the performance of a ROC curve and the establishment of cutoff values for AHI-related Hb_{A1C}. Nevertheless, in spite of using a small sample size, it allows to point out consistent results.

On the other hand, the individuals included in our study are only snoring children referred to the Pediatric Pulmonology Unit. This fact may pose a selection bias but in turn it provides added value in terms of diagnostic use, since it aids in the selection of patients with a clinical suspicion of the disease. The addition of non-snoring control group could strengthen the observed differences.

It would also be of considerable interest to assess whether Hb_{A1C} levels in OSA patients decrease after establishing the appropriate treatment, towards levels of non-OSA subjects. Other studies have shown that adenotonsillectomy improves insulin sensitivity without modifications in glycemia [10], although the effects on Hb_{A1C} have not been assessed.

Conclusions

Hb_{A1C} is highlighted as a biochemical marker associated with the severity of OSA, independent of age and BMI.

The fact that this association was observed in snoring patients could help the physician in the distinction between those patients affected with OSA and those with primary snoring.

Therefore, Hb_{A1C} measurement could play a major role in the diagnosis and the management of the syndrome.

Author contributions JAPZ, AB, JMB, DMG, and MP conceived and designed the study. JAPZ, AB, DMG, and AY supervised the data collection and managed the data, including quality control. JAPZ, AB, DMG, and AY provided statistical advice on study design and analyzed the data; AB and MP chaired the data oversight committee. JAPZ, MP, AB, DMG, and JMB drafted the manuscript, and all authors contributed substantially to its revision. JAPZ, AB, MC, and JF take responsibility for the paper as a whole.

Compliance with ethical standards

A funding statement This work was supported by Fondo de Investigación Sanitaria [Grant: FIS PI1302120]. The sponsor had no role in the design or conduct of this research.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.


Previous presentation in a meeting The manuscript content has not been presented elsewhere.

References

1. AASM (2014) International classification of sleep disorders, 3rd edn. American academy of sleep medicine, Darien
2. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA et al (2012) Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 130(3):e714–e755
3. Kadiotis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A et al (2016) Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J* 47(1):69–94
4. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS (2002) Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 165(5):670–676
5. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E (2008) Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 133(2):496–506
6. Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ (2015) Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 25:15005
7. Martinez-Ceron E, Barquiel B, Bezos AM et al (2016) Effect of continuous positive airway pressure on glycemic control in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 194(4):476–485
8. Tauman R, O'Brien LM, Ivanenko A, Gozal D (2005) Obesity rather than severity of sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipidemia in snoring children. *Pediatrics* 116(1):e66–e73

9. Kadiotis AG, Alexopoulos EI, Damani E et al (2005) Obstructive sleep-disordered breathing and fasting insulin levels in nonobese children. *Pediatr Pulmonol* 40(6):515–523
10. Koren D, Gozal D, Philby MF, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L (2016) Impact of obstructive sleep apnoea on insulin resistance in nonobese and obese children. *Eur Respir J* 47(4):1152–1161
11. Tsaoussoglou M, Bixler EO, Calhoun S, Chrousos GP, Sauder K, Vgontzas AN (2010) Sleep-disordered breathing in obese children is associated with prevalent excessive daytime sleepiness, inflammation, and metabolic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 95(1):143–150
12. Javaheri S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Redline S (2011) Association of short and long sleep durations with insulin sensitivity in adolescents. *J Pediatr* 158(4):617–623
13. Matthews KA, Dahl RE, Owens JF, Lee L, Hall M (2012) Sleep duration and insulin resistance in healthy black and white adolescents. *Sleep* 35(10):1353–1358
14. Tian Z, Ye T, Zhang X et al (2010) Sleep duration and hyperglycemia among obese and nonobese children aged 3 to 6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 164(1):46–52
15. Zhu Y, Li AM, Au CT et al (2015) Association between sleep architecture and glucose tolerance in children and adolescents. *J Diabetes* 7(1):10–15
16. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK (2010) Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 59(9):2126–2133
17. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E (1999) Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354(9188):1435–1439
18. Gozal D, Shata A, Nakayama M, Spruyt K (2011) Seasonal variability of sleep-disordered breathing in children. *Pediatr Pulmonol* 46(6):581–586
19. Villa MP, Multari G, Montesano M et al (2000) Sleep apnoea in children with diabetes mellitus: effect of glycaemic control. *Diabetologia* 43(6):696–702
20. Kohyama J, Hasegawa T, Ohinata JS (2003) Glucose metabolism in sleep disordered breathing. *Arch Dis Child* 88(1):89
21. Lopez de Lara D, Santiago Paniagua P, Tapia Ruiz M, Rodriguez Mesa MD, Gracia Bouthelie R, Carrascosa Lezcano A (2010) Evaluation of weight, height and BMI in children, adolescents and young adults from the community of Madrid. *An Pediatr (Barc)* 73(6):305–319
22. Tomas Vila M, Miralles Torres A, Beseler SB (2007) Spanish version of the pediatric sleep questionnaire (PSQ). A useful instrument in investigation of sleep disturbances in childhood. Reliability analysis. *An Pediatr (Barc)* 66(2):121–128
23. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ et al (2012) Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 8(5):597–619
24. Barlow SE, Committee E (2007) Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 120(Suppl 4):S164–S192
25. Kent BD, Grote L, Bonsignore MR et al (2014) Sleep apnoea severity independently predicts glycaemic health in nondiabetic subjects: the ESADA study. *Eur Respir J* 44(1):130–139
26. Drager LF, Jun JC, Polotsky VY (2010) Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24(5):843–851
27. Louis M, Punjabi NM (2009) Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol* (1985) 106(5):1538–1544
28. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D (2007) Childhood obstructive sleep apnea: one or two distinct disease entities? *Sleep Med Clin* 2(3):433–444
29. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L (2008) Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med* 177(10):1142–1149
30. Kheirandish-Gozal L, Gozal D (2017) Pediatric OSA syndrome morbidity biomarkers: the hunt is finally on! *Chest* 151(2):500–506
31. Chervin RD, Ellenberg SS, Hou X et al (2015) Prognosis for spontaneous resolution of OSA in children. *Chest* 148(5):1204–1213

Circulating branched-chain amino acids in children with obstructive sleep apnea

Antonia Barceló^{1,2,3} | Josep Miquel Bauça^{1,2} | José Antonio Peña-Zarza⁴ |
Daniel Morell-García^{1,2}  | Aina Yáñez² | Gerardo Pérez¹ | Javier Piérola² |
Nuria Toledo⁵ | Mónica de la Peña⁵

¹ Servei Anàlisis Clíniques, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Spain

² Institut d'Investigació Sanitària de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, Spain

³ CIBER Enfermedades Respiratorias (CibeRes) (CB06/06), Spain

⁴ Sleep Unit, Department of Pediatrics, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Spain

⁵ Sleep Unit, Department of Respiratory Medicine, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Spain

Correspondence

Dr. Daniel Morell-García, Department of Laboratory Medicine, Hospital Universitari Son Espases Ctra. de Valldemossa, 79, 07120 Palma de Mallorca, Balearic Islands, Spain.
Email: dr.morell.uab@gmail.com

Funding information

Fondo de Investigación Sanitaria, Grant number: FIS PI1302120

Abstract

Introduction: The effects of obstructive sleep apnea (OSA) on the metabolic system are not well understood, especially in children. Recent studies have provided evidence of the modulation of insulin action by branched-chain amino acids (BCAAs) and suggested novel mechanistic relationships between glucose and amino acid metabolic pathways. We hypothesized that plasma BCAA levels may serve as biomarkers of insulin resistance and metabolic dysfunction in children with OSA.

Methods: A polysomnography was conducted for the diagnosis of OSA in 90 snoring children, in a tertiary hospital. Anthropometric and clinical data were measured and venous blood samples were collected for the measurement of plasma glucose, insulin, HbA1c, and amino acids.

Results: Children with OSA had significantly higher levels of BCAAs (leucine, isoleucine, and total BCAAs) compared with those without OSA ($P = 0.024$). A positive significant correlation was observed between insulin levels and both leucine and isoleucine ($r = 0.232$; $P < 0.05$). On multivariate regression analyses, the presence of OSA was significantly associated with leucine, isoleucine, and total BCAA concentrations ($P = 0.028$), whereas the arousal index was associated with leucine, valine, and total BCAA levels ($P = 0.037$).

Conclusions: The presence of OSA and sleep fragmentation may induce changes in branched-chain amino acid metabolism in snoring children, independently of obesity. These data may suggest a new mechanism linking OSA and glucose homeostasis.

KEYWORDS

amino acids, branched-chain, glucose tolerance, obstructive sleep apnea, pediatric sleep disorder

INTRODUCTION

The prevalence and clinical relevance of obstructive sleep apnea (OSA) among children has increased over the past decade,^{1,2} and children diagnosed with OSA show a greater incidence of metabolic, cardiovascular,

and neurocognitive disorders.^{3,4} Despite increasing evidence regarding the impact of OSA on the metabolic syndrome or some of its components independent of obesity, the link between OSA and the metabolic system in children is not well understood. In fact, studies addressing this relationship have reported conflicting results.⁵⁻⁸

Recent metabolic profiling of plasma amino acids has revealed a consistent pattern. Especially, branched-chain amino acid (BCAA) profiles have been related with multiple presentations of metabolic diseases including obesity and insulin resistance.^{9–11}

Moreover, the plasma concentrations of BCAAs (leucine, isoleucine, valine) are associated with cardiometabolic risk profiles in children and adolescents and could predict the onset of type 2 diabetes.^{12–14} Experimental studies are also consistent with these observations and have provided evidence of the modulation of insulin action by BCAAs and suggested novel mechanistic relationships between glucose and amino acid metabolic pathways.^{15–17}

We hypothesized that BCAA metabolism may be altered in OSA and that plasma BCAA levels may serve as biomarkers of insulin resistance and metabolic dysfunction in children with OSA. In this context, we tested the association between BCAA levels and OSA in a representative pediatric population with a clinical suspicion of obstructive sleep apnea. We also evaluated whether BCAA levels are related to obesity and biomarkers of glucose homeostasis.

MATERIALS AND METHODS

Subjects and ethics

This is a prospective, observational study, which investigates metabolic parameters in snoring children who were evaluated for suspected OSA. Between January 2014 and June 2016, a total of 90 snoring children were referred for overnight polysomnography (PSG) due to suspected OSA and selected for the study. We included children aged from 3 to 14 years. Exclusion criteria included a history of chronic medical disease or genetic condition as well as the use of medications potentially affecting sleep or glucose metabolism. This study was approved by the Ethics Committee of our institution (IB2136/13) and written parental consent was obtained from all of the participants.

Clinical interview and anthropometric data

Demographic, dietary habits, and medical history data were obtained. A physical examination was performed before the sleep study. Body-mass index (BMI) z-scores were determined based on age and gender. A complete polysomnography was performed (Graef, Compumedics, Abbotsford, Australia) at the multidisciplinary Sleep Unit of our hospital, following the American Academy of Sleep Medicine guidelines. Up to six encephalogram channels were studied; a chin and anterior tibial electromyogram was performed as well as a bilateral electro-oculogram; heart rate was measured by ECG, the airflow was monitored by a nasal pressure transducer and an oronasal thermistor and chest and abdominal wall movements were assessed by respiratory inductance plethysmography. Transcutaneous measurement of arterial oxygen saturation (SatO₂) was done by pulse-oximetry.

Apnea was defined as a decrease in nasal flow $\geq 90\%$ in at least two respiratory cycles. Hypopnea was defined as a decrease $\geq 30\%$ followed by an arousal in electroencephalogram or an oxygen desaturation greater than 3%. The apnea-hypopnea index (AHI) was

calculated by adding the number of apneas and hypopneas, divided by the hours of sleep. An AHI $> 1 \text{ h}^{-1}$ was used for the classification of OSA.

Metabolic measurements

In the morning following the sleep study, fasting blood samples were collected for biochemical measurements. Serum glucose was measured using the Architect c16000 platform (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL). Serum insulin levels were measured using the Cobas e411 platform (Roche Diagnostics, Germany). Hb_{A1C} was quantified by HPLC in K₂EDTA-whole blood using the Adams A1C HA-8180 system (Arkray, Japan), and the results were expressed in percentage, according to NGSP guidelines. Glucose and insulin levels were used to estimate insulin resistance using the homeostasis model assessment (HOMA-IR index).^{18,19}

Amino acid levels were analyzed using a Biochrom 30+ chromatographic analyzer (Biochrom, UK). In brief, samples were deproteinized and 24 amino acids were quantified by high performance liquid chromatography and spectrophotometric detection. The analytical coefficient of variation for each amino acid was: leucine 9%, isoleucine 7%, valine 6.5%, tyrosine 6.3%, phenylalanine 6.4%, tryptophan 6.9%, alanine 6.2%, glutamate 7.2%, glutamine 4.5%, α -aminobutyrate 5.2%, histidine 7%, taurine 8.9%, cystine 6.4%, methionine 7.3%, serine 6%, glycine 6.1%, threonine 5.8%, citrulline 7.1%, arginine 8.5%, ornithine 6%, asparagine 4.6%, lysine 5.8%, proline 8.4%, hydroxyproline 7.6%. Total BCAA levels were defined as a sum of each individual branched amino acid (valine, leucine, and isoleucine) levels.

Statistical analysis

Descriptive statistics were presented as mean \pm standard deviation or median and interquartile range for continuous variables and as number and percentage for categorical variables.

Skewed variables were natural-log transformed to approximate a normal distribution.

Continuous variables were analyzed using the Student's *t*-test, and the Chi-square test was used for the analysis of categorical variables. Bivariate associations between BCAA levels and demographic, polysomnographic and metabolic variables were analyzed using Pearson's coefficients of correlation. Multivariate regression analyses were used to assess the relationships between polysomnographic or anthropometric parameters and BCAA levels. A *P*-value lower than 0.05 was considered to show statistical significance. Statistical analysis were performed using the statistical software package SPSS v-19 (Armonk, NY:IBM corp).

RESULTS

Anthropometric, sleep and metabolic characteristics of the participants are summarized on Table 1. There were no significant

TABLE 1 Subject characteristics

	No OSA (n = 39)	OSA (n = 51)	P value
Age, years	7.8 ± 3.2	8.2 ± 3.2	0.582
Gender, male n (%)	26 (60%)	34 (59%)	0.832
BMI*, kg/m ²	23.3 ± 8.5	24.7 ± 9.1	0.580
BMI z-score	1.7 ± 0.81	1.62 ± 0.28	0.873
AHI, h ⁻¹	0.28 ± 0.45	8.26 ± 11.5	<0.0001**
Mean SaO ₂ (%)	97.2 ± 1.7	96.6 ± 2.3	0.167
% time at SaO ₂ <90%	0.9 ± 0.5	1.4 ± 0.6	0.536
TST (min)	481 ± 68	471 ± 49	0.392
WASO	29.5 ± 22.8	37 ± 27.9	0.272
N1, %TST	2.4 ± 1.2	2.1 ± 1.2	0.293
N2, %TST	29.5 ± 9.3	30.6 ± 8.1	0.589
N3, %TST	48.9 ± 11.7	47.1 ± 9.8	0.508
REM, %TST	19.5 ± 4.2	21.5 ± 5.2	0.107
Sleep efficiency, %	89.5 ± 6.4	89.2 ± 6.3	0.853
Sleep latency (min)	17.1 ± 14.9	16.1 ± 14.3	0.818
Arousal index, h ⁻¹	8.1 ± 6	14 ± 7.4	0.002**
Glucose (mg/dL)	89 ± 8	86 ± 7	0.029*
Insulin (μUI/mL)	11 ± 8	15 ± 14	0.094
HOMA-IR	2.4 ± 2	3.2 ± 3	0.263
HbA1c, %	5.1 ± 0.3	5.2 ± 0.3	0.229

BMI: body-mass index, AHI: apnea-hypopnea index, TST: total sleep time; WASO: wake after sleep onset; N1: stage 1 sleep; N2: stage 2 sleep; N3: stage 3 sleep; REM: rapid eye movement; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance. Data are presented as n (percentage) for categorical data or as mean ± standard deviation for continuous data.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.005$.

differences in age, gender, BMI, and BMI z-score between the OSA and non-OSA groups. Mean glucose concentration was statistically different between groups. Dietary and lifestyle habits (including vegetable consumption, industrial biscuit consumption, sugary drinks and physical activity) were similar between groups. None of the subjects claimed to be vegetarian or vegan.

The median values of amino acids in the OSA and non-OSA groups are shown in Table 2. Children with OSA had significantly higher levels of BCAAs (leucine, isoleucine, and total BCAAs) compared with those without OSA (Figure 1).

Relationships between levels of BCAAs and anthropometric, sleep, and metabolic parameters

There was a positive association between leucine levels and BMI z-score. Leucine, isoleucine, valine, and total BCAA levels were significantly and positively associated with the arousal index and sleep latency. A positive significant relationship was also observed between insulin levels and either leucine and isoleucine concentrations (Table 3).

On multivariate regression analyses, the presence of OSA significantly predicted leucine, isoleucine, and total BCAA levels. No significant effect modification was observed in the association

between BCAA and OSA when including BMI z-score or age. The arousal index significantly predicted leucine, valine, and total BCAA levels. No other amino acid or glycemic parameter was predicted by the presence of OSA or any sleep measure after adding BMI z-score and age in the analysis (Table 4).

DISCUSSION

In the current study, we found significantly higher circulating levels of total BCAAs, leucine, and isoleucine in children with OSA compared with children without OSA. We also found that individual amino acids (leucine, isoleucine, valine) and total BCAAs were predominantly determined by the presence of OSA and the arousal index. These data suggest that the presence of OSA and the sleep fragmentation may induce changes in branched-chain amino acid metabolism in snoring children independently of obesity.

OSA has adverse metabolic consequences in the pediatric population and several mechanistic pathways have been suggested for the interaction between obesity, metabolic dysfunction and OSA.^{3,5} The risk of OSA is higher in obese children, and OSA may in turn worsen obesity.^{1,20,21} However, despite substantial evidence from studies in adults suggesting an independent link between OSA

TABLE 2 Comparison of amino acid levels in children with and without OSA

	Non-OSA (n = 39)	OSA (n = 51)	P value
Leucine (μmol/L)	123 (111-141)	142 (125-168)	0.012*
Isoleucine (μmol/L)	65 (57-73)	77 (65-91)	0.019*
Valine (μmol/L)	255 (233-287)	288 (256-342)	0.078
BCAA (μmol/L)	453 (400-496)	514 (442-604)	0.024*
Tyrosine (μmol/L)	64 (58-76)	79 (72-88)	0.081
Phenylalanine (μmol/L)	58 (54-67)	66 (61-75)	0.076
Tryptophan (μmol/L)	26 (22-33)	31 (29-38)	0.373
Alanine (μmol/L)	304 (267-366)	411 (344-460)	0.158
Glutamate (μmol/L)	49 (35-61)	62 (45-90)	0.210
Glutamine (μmol/L)	595 (531-653)	595 (521-657)	0.878
α-aminobutyrate (μmol/L)	29 (24-32)	30 (22-37)	0.658
Histidine (μmol/L)	81 (74-94)	89 (80-94)	0.682
Taurine (μmol/L)	151 (118-174)	164 (129-191)	0.701
Cystine (μmol/L)	41 (36-47)	48 (42-55)	0.181
Methionine (μmol/L)	23 (20-27)	26 (23-28)	0.517
Serine (μmol/L)	156 (144-182)	162 (137-176)	0.738
Glycine (μmol/L)	252 (207-278)	230 (203-254)	0.324
Threonine (μmol/L)	134 (116-161)	145 (134-170)	0.709
Citrulline (μmol/L)	27 (25-34)	26 (22-31)	0.928
Arginine (μmol/L)	99 (87-114)	104 (92-118)	0.501
Ornithine (μmol/L)	65 (49-81)	78 (67-94)	0.067
Asparagine (μmol/L)	64 (44-84)	57 (36-78)	0.152
Lysine (μmol/L)	180 (151-202)	202 (175-222)	0.664
Proline (μmol/L)	164 (136-202)	205 (164-238)	0.844
Hydroxyproline (μmol/L)	41 (24-60)	28 (21-46)	0.082

BCAA: total branched-chain aminoacids. Data are presented as median and interquartile range.

* $P < 0.05$.

and metabolic disturbances, the main determinants of alterations in glucose metabolism in children with OSA remains to be elucidated.²² Animal models and pediatric studies indicate that physiological responses to metabolic disturbances might be fundamentally different in early life.^{8,23} It is postulated that the duration of disease and the exposure to additional risk factors is limited in children and the degree of impact on metabolism by OSA may take years to come to light in pediatric populations, hence highlighting the importance of early diagnosis and the identification of novel biomarkers that could identify those children at risk for metabolic complications as a result of OSA.^{24,25}

BCAAs are essential for normal growth and function at cell and organism levels and represent potent signaling molecules involved in energy metabolism.²⁶ Observational studies have shown that increased levels of BCAAs anticipate the future likelihood of developing insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, but the knowledge of the physiologic mechanisms which regulate circulating BCAA concentrations remains incomplete.^{17,27-29} Several insulin-dependent and independent mechanisms by which BCAA levels are

affected have been proposed.¹¹ Thus, recent evidence suggests that altered systemic BCAA levels likely originate from an impaired protein homeostasis and reduced mitochondrial oxidation in peripheral tissues.¹⁵ Incomplete oxidation of BCAAs could result in the accumulation of toxic intermediates, which could interfere with insulin signaling. Impaired insulin signaling is described to cause an increased proteolysis, leading to a further release of BCAAs in the circulation.^{30,31}

Our study shows that BCAAs (leucine, isoleucine, and total BCAAs) and glucose levels were higher in children with OSA compared with those without OSA. In addition, although no differences were found in insulin, HbA1c levels, or HOMA-IR index between both groups, serum leucine and isoleucine were associated with insulin levels. Overall, these data suggest that the presence of OSA could affect BCAA metabolism and that these metabolic changes could mediate the effects of OSA on glucose homeostasis. This is a plausible hypothesis, considering that elevations in BCAAs are linked to an impairment in insulin sensitivity and may appear long before other indices of insulin resistance or metabolic risk become abnormal.^{16,32}

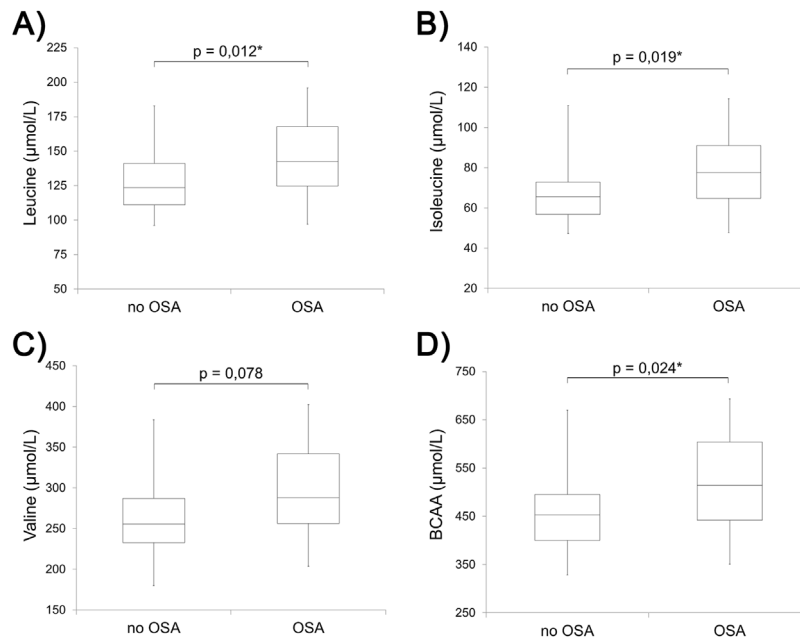


FIGURE 1 Circulating BCAA levels (A: leucine, B: isoleucine, C: valine, D: total BCAAs) in children with and without OSA. Boxplots represent medians and interquartile ranges

Several mechanisms and molecular pathways have been suggested for the interaction between OSA and metabolic disturbances.^{3,5} In this context, we hypothesized that intermittent hypoxia and sleep fragmentation are possible key factors by which OSA may affect

BCAA metabolism. Intermittent hypoxia is known to increase the expression of the hypoxia-inducible transcription factor α (HIF1 α) as well as mitochondrial dysfunction. Hence, the initiation of dysregulated metabolic signaling in early OSA may affect BCAA catabolism and

TABLE 3 Relationship between anthropometric, sleep, and glycemic parameters and BCAA levels in the entire study population

	Leucine	Isoleucine	Valine	Total BCAAs
Age	-0.015	-0.053	-0.028	-0.035
BMI z-score	0.221*	0.183	0.187	0.202
AHI	0.114	0.105	0.070	0.087
Mean SaO ₂ (%)	-0.087	-0.058	-0.072	-0.074
% time at SaO ₂ <90%	0.105	0.106	0.093	0.134
TST (min)	0.129	0.061	0.086	0.085
WASO	-0.138	-0.169	-0.149	-0.156
N1, %TST	0.087	0.058	-0.100	-0.084
N2, %TST	-0.003	-0.006	-0.032	-0.014
N3, %TST	0.087	0.074	0.073	0.080
REM, %TST	-0.113	-0.101	-0.039	-0.086
Sleep efficiency, %	0.122	0.157	0.132	0.141
Sleep latency (min)	0.303*	0.320*	0.282*	0.310*
Arousal index	0.290*	0.257*	0.288*	0.286*
Glucose	-0.109	-0.105	-0.040	-0.087
Insulin	0.232*	0.229*	0.166	0.215
HOMA-IR index	0.141	0.159	0.094	0.135
HbA1c	0.070	0.040	0.071	0.074

BMI: body-mass index, AHI: apnea-hypopnea index, TST: total sleep time; WASO: wake after sleep onset; N1: stage 1 sleep; N2: stage 2 sleep; N3: stage 3 sleep; REM: rapid eye movement; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance.

* $P < 0.05$.

TABLE 4 Multivariate regression analyses of BCAA predictors

	β -coefficient	95%CI	P value
Leucine			
Age	0.050	-0.031 to 0.132	0.221
BMI z-score	0.029	-0.030 to 0.088	0.327
OSA	0.058	0.004 to 0.085	0.013
Arousal index	0.034	0.003 to 0.065	0.034
Isoleucine			
Age	0.054	-0.027 to 0.136	0.188
BMI z-score	0.021	-0.039 to 0.080	0.487
OSA	0.045	0.001 to 0.055	0.027
Arousal index	0.029	-0.002 to 0.061	0.064
Valine			
Age	0.043	-0.041 to 0.126	0.306
BMI z-score	0.026	-0.034 to 0.087	0.392
OSA	0.029	-0.05 to 0.040	0.065
Arousal index	0.034	0.002 to 0.066	0.037
Total BCAAs			
Age	0.148	-0.091 to 0.386	0.221
BMI z-score	0.076	-0.097 to 0.249	0.384
OSA	0.056	0.005 to 0.074	0.028
Arousal index	0.097	0.006 to 0.189	0.037

BCAA concentrations may be a reflection of intracellular alterations in the oxidative metabolic pathways of these amino acids.

In this study, we have shown that BCAAs (leucine, isoleucine, and total BCAAs) were elevated in children with OSA and that elevations in the concentrations of BCAAs (leucine, isoleucine, valine, and total BCAAs) were also associated with the arousal index. Furthermore, in a multivariate analysis, the presence of OSA and the arousal index proved to be independent predictors of increased BCAA concentrations. We found no association between nocturnal hypoxemic indices and elevated BCAAs. Taken together, these data suggest the potential effects of disrupted sleep, even in the absence of hypoxemia as a mechanism of metabolic disturbances in the context of OSA. Our findings are in line with previous paediatric studies that have highlighted the role of sleep fragmentation, which was a more important contributor than hypoxemia in the pathogenesis of metabolic dysregulation.⁶

The ultimate link between OSA and cardio-metabolic outcomes in pediatrics has not been established to date. We have found that both OSA and sleep fragmentation are associated with increased BCAA levels in snoring children. Overall, our results indicate that OSA might exacerbate BCAAs dysfunction, which in turn might affect insulin sensitivity, suggesting a new mechanism linking OSA and glucose homeostasis.

Our study has some limitations: first, the cross-sectional nature of the study does not address the direction of causality. Second, all children were referred for habitual snoring, introducing a possible referral bias. Third, the specific prevalence of OSA varies according to

the polysomnographic criteria used. In our approach, an apnea index $>1 \text{ h}^{-1}$ was considered as abnormal, and an OSA prevalence of 56.6% was found. Nevertheless, our values are similar to those of studies using a similar cutoff to establish the diagnosis.^{33,34} Fourth, additional variables may promote high blood levels of BCAAs, such as differential dietary content of BCAAs.^{27,35} However, recent evidence suggests that other factors could have a greater influence on BCAA levels than dietary intake³⁶ and the gut microbiota composition includes bacteria capable of de novo BCAA synthesis, and may also contribute to the circulating BCAA concentrations.³⁷ Genetic variation in the expression of BCAA catabolic enzymes might be another contributor.¹⁵

In summary, our findings suggest that a disordered BCAA catabolism may be an early manifestation of the metabolic consequences of OSA, such as insulin resistance and diabetes. This observation must be further explored to validate a potential role for BCAAs as early biomarkers for the identification of snoring children at high risk to develop metabolic diseases and to determine the long-term significance of these findings.

CONCLUSIONS

In the current study, significantly higher circulating levels of total BCAAs, leucine, and isoleucine were detected in children with OSA compared with children without OSA. We also found that individual amino acid (leucine, isoleucine, valine) and total BCAA concentrations were predominantly determined by OSA and the arousal index, suggesting that both OSA and sleep fragmentation are important contributors to the pathogenesis of energy metabolic dysfunction in pediatric OSA. Further studies are needed to clarify the long-term significance of these findings.

ACKNOWLEDGMENTS

The manuscript content has not been presented elsewhere. All authors contributed substantially to the conception and design of the study, the acquisition of data, or the analysis and interpretation of the data. Drafted or provided critical revision of the article. Provided final approval of the version submitted for publication. This work was supported by: Fondo de Investigación Sanitaria [Grant: FIS PI1302120].

CONFLICTS OF INTEREST

All authors declare no conflicts of interest.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

AB, DMG, JMB, and JAPZ conceived and designed the study. AB, DMG, JMB, JAPZ, and GP supervised the data collection and managed the data, including quality control. AB, DMG, JMB, AY, and GP provided statistical advice on study design and analyzed the data, AB and MP chaired the data oversight committee. AB, DMG, and JMB

drafted the manuscript, and all authors contributed substantially to its revision. AB and MP take responsibility for the paper as a whole.

REFERENCES

- Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47:69–94.
- Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130:e714–e755.
- Blechner M, Williamson AA. Consequences of obstructive sleep apnea in children. *Curr Probl Pediatr Adol Health Care*. 2016;46:19–26.
- Brockmann PE. Cardiovascular consequences in children with obstructive sleep apnea: is it possible to predict them? *Sleep*. 2015;38:1343–1344.
- Tan HL, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:109–123.
- Koren D, Gozal D, Philby MF, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L. Impact of obstructive sleep apnea on insulin resistance in nonobese and obese children. *Eur Respir J*. 2016;47:1152–1161.
- Van HK, Verhulst SL. Metabolic complications and obstructive sleep apnea in obese children: time to wake up! *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:13–15.
- Marrone O, Bonsignore MR. The puzzle of metabolic effects of obstructive sleep apnea in children. *Eur Respir J*. 2016;47:1050–1053.
- Palmer ND, Stevens RD, Antinozzi PA, et al. Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:E463–E468.
- Cheng S, Rhee EP, Larson MG, et al. Metabolite profiling identifies pathways associated with metabolic risk in humans. *Circulation*. 2012;125:2222–2231.
- Giesbertz P, Daniel H. Branched-chain amino acids as biomarkers in diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19:48–54.
- Magnusson M, Lewis GD, Ericson U, et al. A diabetes-predictive amino acid score and future cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2013;34:1982–1989.
- McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatr Obes*. 2013;8:52–61.
- Mihalik SJ, Michaliszyn SF, de las HJ, Bacha F, et al. Metabolomic profiling of fatty acid and amino acid metabolism in youth with obesity and type 2 diabetes: evidence for enhanced mitochondrial oxidation. *Diabetes Care*. 2012;35:605–611.
- Herman MA, She P, Peroni OD, Lynch CJ, Kahn BB. Adipose tissue branched chain amino acid (BCAA) metabolism modulates circulating BCAA levels. *J Biol Chem*. 2010;285:11348–11356.
- Michaliszyn SF, Sjaarda LA, Mihalik SJ, et al. Metabolomic profiling of amino acids and beta-cell function relative to insulin sensitivity in youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E2119–E2124.
- Lee CC, Watkins SM, Lorenzo C, et al. Branched-chain amino acids and insulin metabolism: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Diabetes Care*. 2016;39:582–588.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostatic model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–419.
- Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, de Matos HJ, Borges MA, Bordallo MA. Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:1466–1473.
- Bazzano LA, Hu T, Bertisch SM, et al. Childhood obesity patterns and relation to middle -age sleep apnoea risk: the Bogalusa Heart Study. *Pediatr Obes*. 2016;11:535–542.
- Singh P, Somers VK. Obstructive sleep apnea, diabetes, and obesity: partners in crime? *Sleep Med*. 2016;25:162–163.
- Kent BD, McNicholas WT, Ryan S. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2015;7:1343–1357.
- Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood obstructive sleep apnea: one or two distinct disease entities? *Sleep Med Clin*. 2007;2:433–444.
- Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr*. 2003;142:383–389.
- Gozal D. Serum, urine, and breath-related biomarkers in the diagnosis of obstructive sleep apnea in children: is it for real? *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:561–567.
- Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J Nutr*. 2006;136:2075–2115.
- Zheng Y, Li Y, Qi Q, et al. Cumulative consumption of branched-chain amino acids and incidence of type 2 diabetes. *Int J Epidemiol*. 2016;45:1482–1492.
- Newbern D, Gumus BP, Balikcioglu M, et al. Sex differences in biomarkers associated with insulin resistance in obese adolescents: metabolomic profiling and principal components analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4730–4739.
- Wurtz P, Soininen P, Kangas AJ, et al. Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults. *Diabetes Care*. 2013;36:648–655.
- Patti ME, Brambilla E, Luzi L, Landaker EJ, Kahn CR. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. *J Clin Invest*. 1998;101:1519–1529.
- Mangge H, Zelzer S, Pruller F, et al. Branched-chain amino acids are associated with cardiometabolic risk profiles found already in lean, overweight and obese young. *J Nutr Biochem*. 2016;32:123–127.
- Wurtz P, Tiainen M, Makinen VP, et al. Circulating metabolite predictors of glycemia in middle-aged men and women. *Diabetes Care*. 2012;35:1749–1756.
- Carno MA, Modrak J, Short R, Ellis ER, Connolly HV. Sleep associated gas exchange abnormalities in children and adolescents with habitual snoring. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:364–372.
- Tamanyan K, Walter LM, Davey MJ, Nixon GM, Horne RSC, Biggs SN. Risk factors for obstructive sleep apnoea in Australian children. *J Paediatr Child Health*. 2016;52:512–517.
- Zheng Y, Ceglarek U, Huang T, et al. Weight-loss diets and 2-y changes in circulating amino acids in 2 randomized intervention trials. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:505–511.
- Ruiz-Canela M, Toledo E, Clish CB, et al. Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial. *Clin Chem*. 2016;62:582–592.
- Utzschneider KM, Kratz M, Damman CJ, Hullarg M. Mechanisms linking the gut microbiome and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1445–1454.

How to cite this article: Barceló A, Bauça JM, Peña-Zarza JA, et al. Circulating branched-chain amino acids in children with obstructive sleep apnea. *Pediatric Pulmonology*. 2017;1–7. <https://doi.org/10.1002/ppul.23753>

4- RESUMEN RESULTADOS

Los principales resultados obtenidos en ambos trabajos se resumen en las siguientes tablas:

SAHOS y Hb Glicosilada
<p>Resultados positivos</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Los pacientes con SAHOS moderado o grave tienen niveles más elevados Hb Glicosilada ($5.26\% \pm 0.25$) que los pacientes afectados de ronquido simple ($5,04\% \pm 0.27$).✓ Existe una correlación entre la gravedad del SAHOS (IAH) y los niveles de Hb glicosilada. (0.345). El porcentaje de cambio de Hb Glicosilada asociado a IAH es 12,6% ($p=0,016$).✓ Existe correlación entre los índices de desaturación y los niveles de Hb glicosilada (0.360).✓ Estas correlaciones se mantienen tras ajustar la muestra por edad y peso. <p>Resultados negativos</p> <ul style="list-style-type: none">✓ No se ha encontrado correlación entre la gravedad del SAHOS y la glucemia ni con la resistencia insulínica.

SAHOS: Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño.

IAH: Índice de apneas-hipopneas

Hb: Hemoglobina

SAHOS y Aminoácidos de cadena ramificada circulates (BCAA)

Resultados positivos

- ✓ Los pacientes afectados de SAHOS tienen niveles más elevados de BCAA (514) que los pacientes con ronquido simple (453).
- ✓ La presencia de SAHOS predice los valores de leucina, isoleucina y BCAA totales y dicha asociación no se modifica cuando se incluyen los valores de peso y edad en el análisis.
- ✓ Existe una asociación positiva entre los niveles de BCAA y el índice de Arousals y la latencia de sueño (0,286).
- ✓ Existe una correlación positiva entre los niveles de leucina (0.232) e isoleucina (0.229) y los de insulina.

Resultados negativos

- ✓ No se han encontrado diferencias entre los valores de insulina, resistencia insulina y Hb Glicosilada entre pacientes con IAH $<1 \text{ h}^{-1}$ y IAH $>1 \text{ h}^{-1}$

SAHOS: Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño.

BCAA: Aminoácidos de cadena ramificada

IAH: Índice de apneas hipopneas

5- DISCUSIÓN

1. Hemoglobina Glicosilada v SAHOS pediátricos

Los resultados del primer estudio demuestran que la HbA1c está elevada en pacientes afectados de SAHOS moderado o grave con respecto a aquellos con ronquido simple, los valores de HbA1c están relacionados con la gravedad del síndrome y esta relación es independiente de la obesidad y la edad del paciente.

En un primer momento se comparan los valores de HbA1c entre los pacientes afectados de SAHOS según la definición del consenso europeo (2) y los pacientes afecto de ronquido simple ($IAH < 1 \text{ h}^{-1}$) sin encontrar diferencias significativas. En este sentido es importante señalar que los puntos de cortes que definen el SAHOS han sido motivo de controversia en la literatura en los últimos años, tanto es así que en el consenso europeo tras realizar una revisión de la misma se ofrecen dos posibles puntos de corte $IAH < 1 \text{ h}^{-1}$ o $\geq 1 \text{ h}^{-1}$ y $IAH < 2 \text{ h}^{-1}$ $\geq 2 \text{ h}^{-1}$. Si nos ajustamos al primero (el más utilizado en la literatura) no encontramos diferencias significativas entre las medias de HbA1C. No obstante, si se hacen evidentes tomando de referencia el segundo punto de corte que exige una mayor número de apneas y por lo tanto mayor gravedad del trastorno respiratorio del sueño para catalogarlo de SAHOS.

Por otro lado dado, teniendo en cuenta que tanto el principal índice de gravedad del SAHOS (IAH) es una variable continua al igual que la HbA1C, observamos entre ambas una moderada correlación positiva ($r 0,360$) lo que nos permite afirmar que a mayor gravedad del síndrome mayor aumento de HbA1C. Con estos datos podemos concluir que es necesario un SAHOS moderado o grave para observar su repercusión en los niveles de HbA1C. Esta condición de gravedad no será necesaria en el caso de los aminoácidos ramificados (BCAAs) como veremos más adelante.

El SAHOS impacta en el metabolismo de la glucosa principalmente de dos maneras. En primer lugar mediante la fragmentación del sueño que causan las apneas y en segundo mediante la hipoxia intermitente. Por este motivo, aunque el principal dato para el diagnóstico y gravedad del síndrome es el IAH se ha evaluado la posible relación de otros parámetros polisomnográficos con la HbA1c.

En nuestra muestra los índices de caídas de $SatO_2 > 4\%$ también presentan una buena correlación con la HbA1C lo que ofrece consistencia a los datos resultados obtenidos. Sin embargo el índice de Arousals que es un reflejo de la fragmentación de sueño no muestra dicha correlación. Más adelante veremos como ambos índices sí que afectan a los BCAAs y desarrollaremos las hipótesis al respecto.

Hasta la fecha únicamente un estudio ha valorado los niveles de HbA1c en pacientes pediátricos con sospecha de SAHOS. En este estudio, en el que no se incluyeron pacientes obesos ni diabéticos, se encontraron diferencias en la medias de HbA1c en los pacientes con mayor índice de caídas de SatO₂(46). Sus resultados se basan en una muestra de tan solo 17 pacientes y únicamente comparan grupos con diferente gravedad de SAHOS según las caídas de saturación. Los datos que correlacionan el IAH con la HbA1c no consiguen significación estadística mostrando sin embargo una tendencia positiva. En nuestro estudio, que dispone de una muestra más amplia, se observa como se ha descrito una correlación entre la HbA1C, la gravedad del síndrome (IAH) y los eventos hipóxicos nocturnos. De esta manera se confirma la tendencia observada previamente en la literatura y se aporta un dato más para entender la relación entre el SAHOS y el metabolismo glucosa.

2. Aminoácidos ramificados circulantes (BCAA) y SAHOS pediátrico

El perfil de los aminoácidos en plasma se ha revelado en los últimos años como un marcador consistente de disfunción metabólica. Los BCAAs son esenciales en el crecimiento y función celular y representan señales moleculares del metabolismo energético. Los niveles plasmáticos de BCAAs, en general se han relacionado con la obesidad, la resistencia a insulina, el riesgo cardiometabólico y desarrollo de diabetes tipo II(41,42,47,48).

La sensibilidad a la insulina, la secreción de ésta y su aclaramiento son procesos fisiológicos integrados. El aclaramiento disminuye con la aparición de la resistencia a fin de mantener las concentraciones y preservar las viabilidad de la celula B en los estados prediabéticos(49). La evidencia reciente sugiere una relación inversa entre los niveles de BCAAs y el aclaramiento de insulina (50). Sin embargo a día de hoy los mecanismo fisiológicos que regulan las concentraciones de BCAAs no se conocen con exactitud(51–53). Se ha descrito que los niveles alterados de BCAAs probablemente se producen por una homeostasis proteica disminuida y una reducción en la oxidación mitocondrial en los tejidos periféricos(54). Esta oxidación incompleta produciría una acumulación de mediadores tóxicos que podrían interferir en la señal de la insulina. A su vez, la señal de insulina disminuida se ha descrito como causa de proteólisis lo que produciría un aumento de los BCAAs en circulación(55). Por otro lado la expresión genética de los enzimas catabólicos de BCAAs está reducida en pacientes con síndrome metabólico. Por este motivo aquellos factores asociados al mismo como es el caso del SAHOS también actuarían desde ese nivel(56).

Los resultados de nuestro estudio expuestos en la tabla previa nos muestran como los niños con SAHOS tienen niveles más elevados de leucina, isoleucina y BCAAs. En el análisis multivariante la presencia de SAHOS tiene un valor predictivo de los niveles de leucina, isoleucina y niveles totales de BCAAs. Además esta asociación no se ve influenciada por variables como IMC y edad.

Dentro de los parámetros de la PSG, el número de desaturaciones, marcador de hipoxia intermitente como hemos visto, también se ha asociado de manera significativa con los niveles de leucina ($p=0,036$) y los niveles totales de BCAA ($p=0,048$). Además el índice de Arousals que nos indica el grado de fragmentación de sueño también predice la leucina, valina y los niveles totales de BCAA a diferencia de los que ocurría con la HbA1C. Con estos resultados podemos concluir que la presencia de SAHOS, la fragmentación de sueño y la hipoxia intermitente inducen cambios en el metabolismo de los BCAA en niños roncadores independientemente de la obesidad.

En pacientes adultos con obesidad y presencia de un SAHOS se ha observado como los valores de BCAA disminuyen tras instaurar un tratamiento dietético (57). Sin embargo no existe hasta la fecha en la literatura ningún trabajo que relacione los niveles circulantes de BCAA y el SAHOS en la edad pediátrica. Teniendo en cuenta la relación ya expuesta con el metabolismo glucémico y el desarrollo de diabetes, estos datos abren otra ventana para definir el papel que juega el SAHOS en la etiopatogenia de la enfermedad diabética.

3. Evaluación global de resultados: SAHOS pediátrico y Metabolismo de la glucosa.

El principal factor de las alteraciones del metabolismo de la glucosa en la edad pediátrica todavía no está definido. Los modelos animales y otros estudios pediátricos indican que la respuesta fisiológica a las alteraciones metabólicas puede ser diferente en edades tempranas. Se postula que la duración de la enfermedad y la exposición a otros factores de riesgo es limitada en niños y disminuyen el impacto metabólico del SAHOS por lo que sus efectos pueden tardar años en dar la cara. Por este motivo, es importante el diagnóstico precoz y la identificación de nuevos marcadores que puedan señalar aquellos niños con mayor riesgo de complicaciones metabólicas secundarias al SAHOS(58,59).

Como hemos comentado previamente el SAHOS impacta en el metabolismo de la glucosa principalmente de dos maneras. En primer lugar mediante la hipoxia intermitente y en segundo mediante la fragmentación del sueño que causan las apneas.

La hipoxia intermitente impacta en el metabolismo glucémico(60) mediante la activación del sistema nervioso simpático. Eleva las catecolaminas, citoquinas proinflamatorias como PCR, TNF alpha, IL-6, el cortisol y otras adipoquinas como la leptina. Produce además un aumento de la expresión de factor α de transcripción inducible por la hipoxia (HIF 1 α) y produce una disfunción mitocondrial(61–63).

La fragmentación de sueño aparece incluso en los cuadros de resistencia aumentada de la vía aérea(64), siendo este un paso previo al SAHOS leve dentro de los trastornos respiratorios del sueño, como se ha descrito en la introducción. Esta fragmentación disminuye la actividad del sistema parasimpático y aumenta el simpático lo que inhibe la secreción de insulina de la célula B. Además, estimula la gluconeogénesis, la lipólisis e inhibe el consumo de glucosa mediado por insulina(65). Por otro lado, los pacientes con SAHOS tienen un sueño más superficial con menos porcentaje de sueño profundo debido al aumento del trabajo respiratorio. Así, la fase N2 (más superficial) se ha asociado a hiperglucemia y la fase N3 está inversamente relacionada con HbA1C(66).

Lo expuesto anteriormente explica por qué la gravedad del SAHOS se ha asociado a resistencia insulínica sobretodo en pacientes adultos. En estos, la obesidad juega un factor muy importante aunque existen trabajos multicéntricos que demuestran que la gravedad del SAHOS predice las alteraciones en la glucemia y la resistencia a la insulina, independientemente de otros factores de confusión como la obesidad o el sexo(31). Sin embargo, en los pacientes pediátricos no está tan claro el efecto independiente del SAHOS. Parece que la resistencia a la insulina en niños está más ligada a la obesidad que al efecto del síndrome(34), aunque potencia el efecto de ésta. En esa línea se ha observado como la gravedad del SAHOS se ha correlacionado con los niveles de insulina en roncadores obesos independientemente del IMC(67).

En un trabajo reciente de amplia cohorte tras analizar los datos recogidos en grupos de roncadores con y sin obesidad concluyen que el principal determinante de resistencia a la insulina es la obesidad y no el SAHOS aunque como hemos comentado sí que puede jugar un papel añadido en los niños obesos. Sin embargo, del mismo trabajo se extrae otra conclusión interesante y es que la fragmentación de sueño sí que por sí misma puede contribuir a la resistencia insulínica independientemente de la obesidad. Además observaron como el sueño insuficiente y el menor porcentaje de sueño profundo (N3) predispone a mayores niveles de glucemia en sangre(32). Como concluyen los autores del estudio referenciado no se puede descartar el papel del SAHOS en los pacientes no obesos por lo que son necesarios otros trabajos que ofrezcan más datos en el impacto sobre el metabolismo de la glucosa. En este punto es donde

nuestros resultados ofrecen nuevas aportaciones. Nuestra muestra incluye ambas poblaciones, niños obesos y no obesos. Por un lado no se observa correlación entre los valores de IAH y la resistencia a insulina lo cual corrobora lo expuesto anteriormente en la literatura. En el análisis del impacto sobre la HbA1C vemos una correlación moderada con la gravedad del SAHOS pero no hallamos correlación con los índices de Arousals (fragmentación de sueño). Y sin embargo en el análisis de BCAAs sí que se demuestra correlación tanto con la gravedad del síndrome, como con la fragmentación y la latencia de sueño. Este impacto sobre los BCAAs no se observa por lo tanto en parámetros que pueden ser de aparición más tardía como la resistencia insulínica o la HbA1c. Este es un primer dato original que nos permite deducir que en la hipotética relación entre el SAHOS y la etiopatogenia de diabetes mellitus la elevación de los BCAAs es un parámetro más precoz y sensible.

Estudios epidemiológicos recientes con enfoque metabólico sugieren que los niveles elevados de BCAAs preceden a la hiperglucemia(68) y predicen la aparición de DM tipo II en población europea, china y sur asiático a través de posibles mecanismos como el descenso de la expresión de enzimas catabólicas de los BCAAs y el aumento de la degradación proteica(69–71). Además de su efecto sobre la sensibilidad insulínica el aumento de BCAAs junto con el hiperinsulinismo aumenta la presión secretora sobre la célula B contribuyendo a su disfunción(72). En estos datos incide un trabajo reciente en el que tras un seguimiento de 5 años se asocia de nuevo los niveles elevados de BCAA en plasma con baja sensibilidad a la insulina aumento de los niveles de la misma y DM incipiente.(42)

Si nos centramos en la gravedad del SAHOS, observamos como en nuestra muestra los niveles de BCAAs y glucosa están elevados en pacientes con SAHOS, pero no se encuentran diferencias en los niveles de insulina, HbA1c o el índice de resistencia insulínica (HOMA-IR) entre los grupos cuando el SAHOS se define por IAH $>1 \text{ h}^{-1}$, es decir en los escalones definidos como SAHOS leve dentro de los TRS. Por otro lado, observamos como los niveles de leucina e isoleucina se asocian a los niveles de insulina Esos datos sugieren que la presencia de SAHOS afecta al metabolismo de los BCAAs y a su vez este cambio metabólico puede mediar en el efecto de SAHOS en el metabolismo de la glucosa. Esta teoría se basa en la relación descrita entre los BCAAs y la sensibilidad a la insulina, esta disfunción podría aparecer precozmente a la elevación de los índices de resistencia insulínica o riesgo metabólico ofreciendo una ventana de tratamiento precoz antes del desarrollo de una disfunción establecida. Esta idea está reforzada por el artículo de Wurtz(53) donde también sugieren que los valores de BCAAs pueden servir como un marcador precoz de resistencia a la insulina.

En pacientes adultos los niveles de BCAAs (isoleucina, leucina) se correlacionan positivamente con los niveles de HbA1C tras el tratamiento del SAHOS y negativamente con el cambio de HbA1C sugiriendo que los niveles más elevados de estos disminuyen el efecto de tratamiento en el metabolismo glucémico(57). En nuestra muestra como hemos visto los BCAAs se alteran cuando IAH es $>1 \text{ h}^{-1}$ y sin embargo otros parámetros de metabolismo de glucosa no. Por otro lado cuando aumentamos el punto de corte $>2 \text{ h}^{-1}$ o incluso $>5 \text{ h}^{-1}$ sí que aparecen diferencias y además existe una correlación entre el IAH y la HbA1c. Este dato también sugiere que la alteración en los BCAAs es precoz, aparece incluso en SAHOS leve y que este cambio metabólico puede afectar e incluso mediar en los efectos de síndrome sobre el metabolismo de la glucosa. Estos datos concuerdan con lo expuesto en la literatura en pacientes adultos pero no había sido descrito hasta la fecha en edad pediátrica.

4. Peculiaridades pediátricas

En este apartado explicaremos algunas peculiaridades de la edad pediátrica que ayudaran a entender algunos de los resultados expuestos.

Una de las peculiaridades del SAHOS pediátrico es la temporalidad. De los factores descritos que impactan en el metabolismo glucémico tanto la obesidad como el propio SAHOS tienen un tiempo menor de actuación como es obvio. Sobre todo el SAHOS tiene estacionalidad característica(8) y un tiempo de sintomatología relativamente corto hasta el diagnóstico, lo cual probablemente justifique que el impacto metabólico medido en el momento del diagnóstico sea de menor envergadura cuando se compara con los pacientes adultos. Por otro lado, el tratamiento en niños (adenoamigdalectomía) es en ocasiones definitivo.

Además el SAHOS pediátrico tiene una epidemiología característica definiéndose dos fenotipos. En nuestro trabajo la muestra representa el global de pacientes estudiados por sospecha de trastornos respiratorios del sueño y por lo tanto incluye ambos fenotipos descritos. El hecho de que las correlaciones descritas entre HbA1c/ BCAA y la gravedad del SAHOS se mantengan tras corregir los valores de peso (Z-score BMI) y edad permiten atribuir los cambios observados en el metabolismo glucémico directamente a la gravedad del SAHOS. Sin embargo la predisposición a las secuelas metabólicas es diferente en cada uno de ellos(7), en primer lugar por el diferente estado de desarrollo y en segundo

porque el fenotipo preescolar tiene un pronóstico excelente ya que el principal tratamiento (adenoamigdalectomía) es en ocasiones definitivo. Por este motivo aunque el SAHOS produce una alteración en el metabolismo de la glucosa en todos los pacientes pediátricos serán necesarios trabajos que estudien la asociación entre el SAHOS y la resistencia insulina en adolescentes y preescolares para entender mejor su papel en la fisiopatología y desarrollo de una enfermedad crónica como la Diabetes mellitus. Este punto lo revisaremos más adelante en las futuras líneas de investigación.

5. Marcadores Bioquímicos

Más allá de la diabetes mellitus y su fisiopatología, la HbA1c se muestra como un marcador bioquímico asociado a la gravedad del SAHOS no solo en pacientes obesos sino en todos los pacientes pediátricos. La diferencia de medias observada y la correlación positiva entre los valores de HbA1c y el índice de IAH permitirían utilizar la HbA1c como una variable adicional en el diagnóstico del síndrome. La HbA1c es un parámetro estable de metabolismo de la glucosa, es reflejo de la glucemia sanguínea media en un periodo de 3-4 meses y sus cambios responden a modificaciones a largo plazo por lo que una variación en sus resultados se justifica por alteraciones persistentes en el tiempo. Refleja así datos más allá de los recogidos en una noche como sucede en la polisomnografía, un valor añadido sobretudo en pacientes pediátricos en los que la estacionalidad de la sintomatología es más frecuente que en la edad adulta como ya se ha comentado. Por tanto podría ser de utilidad en aquellos casos en los que no sea posible obtener un registro de calidad adecuada o los datos de una noche no se correlacionen con la clínica referida.

Los BCAAs han mostrado mayor variabilidad principalmente por su relación con los hábitos dietéticos. En cualquier caso, también como se ha señalado podrían utilizarse como biomarcador, no solamente por su relación con la presencia de SAHOS sino incluso como un marcador precoz de resistencia insulínica. Para ello serían necesarios trabajos con una mayor cohorte a fin de definir unos puntos de corte y la posible influencia dietética.

6. Fortalezas y debilidades

6.1 Fortalezas

La muestra seleccionada incluye pacientes desde los 2 hasta los 15 años de edad, así como pacientes obesos y otros con IMC normal. Esto nos asegura incluir los dos fenotipos descritos, el del paciente preescolar y el del obeso. Se ha realizado una corrección de la correlación observada controlando las variables edad e IMC observando que esta se mantiene en ambos grupos. Estos datos son los que nos permiten afirmar que la correlación observada y por lo tanto el impacto metabólico del síndrome se mantiene a todas las edades y en todos los fenotipos clínicos.

6.2 Debilidades

Las principales limitaciones de nuestro trabajo son por un lado el pequeño tamaño muestral, en el trabajo de HbA1c, ya que se han estudiado solo 48 pacientes. Sin embargo, éste ha permitido evidenciar diferencias estadísticamente significativas y presenta datos suficientemente consistentes, aunque la naturaleza transversal de los estudios no es la ideal para establecer causalidad. Una muestra más amplia que corrobore los resultados permitiría incluso realizar una curva ROC y establecer unos valores de corte de la HbA1C y BCAA relacionados con el IAH.

Por otro lado, la cohorte de pacientes son roncadores remitidos a la consulta de neumología pediátrica lo que supone un sesgo de selección pero a la vez aporta un valor añadido de cara al uso diagnóstico como biomarcador porque ayuda a seleccionar entre pacientes en los que ya se sospecha patología. Faltaría un grupo control que podría potenciar las diferencias observadas.

Como hemos comentado en la sección de biomarcadores otras variables pueden provocar aumento de los niveles de BCAA, como factores dietéticos(51), la composición de la microbiota (73) y la variabilidad genética(54) que no han sido controlados en nuestra cohorte.

Por último no se ha medido el impacto del tratamiento en los niveles tanto de HbA1c y los BCAA. Este dato que se obtendrá en el seguimiento de la cohorte de pacientes ayudaría a demostrar la causalidad y ofrecería más luz en el estudio de la relación entre el SAHOS y el metabolismo de la glucosa. Por este motivo se ha incluido en las futuras líneas de investigación.

7. Líneas futuras de investigación.

7.1 Estacionalidad

En los estudios descritos los valores de HbA1c, valor estable durante semanas, se han relacionado con la gravedad del SAHOS estableciendo como referencia un estudio de sueño realizado durante una noche y asumiendo que la gravedad del síndrome es constante en el tiempo. Sin embargo, como hemos comentado previamente en la edad pediátrica esto no es siempre así ya que la sintomatología y la gravedad tienen un carácter estacional sobretodo en el fenotipo preescolar(8). Por este motivo sería muy interesante valorar el efecto de dicha estacionalidad y la repercusión en el impacto metabólico. Este dato podría ser una de las claves que explicara la diferencia de los resultados obtenidos entre pacientes pediátricos y adultos.

En el grupo de pacientes preescolares, aunque la etiología predominante del SAHOS es la hipertrofia adenoamigdalar, las infecciones respiratorias y las secreciones juegan un papel en la obstrucción de la vía aérea. Por ello muchos niños presentan una mejoría espontánea sin tratamiento, lo que complica la toma de decisiones terapéuticas cuando estas suponen una cirugía. Por este motivo el estudio del factor estacional en el impacto metabólico y la introducción de parámetros analíticos (como la HbA1C y los BCAAs) en los algoritmos terapéuticos ofrecerá información adicional al estudio de sueño y permitirá en un futuro optimizar tanto la precisión diagnóstica como el tratamiento.

7.2 Efectos del tratamiento

Además del impacto directo del SAHOS sobre el metabolismo glucémico, de cara a evaluar su papel en la etiopatogenia de la diabetes y a establecer una mayor relación de casualidad es interesante valorar el impacto del tratamiento del síndrome en las alteraciones descritas.

En los pacientes adultos se ha demostrado que el uso de CPAP mejora los niveles de resistencia insulina aunque su impacto sobre la glucemia es más impredecible (74)

Los pocos estudios con intervención que hay en pacientes pediátricos sobre los resultados metabólicos del principal tratamiento en niños (adenoamigdalectomía) son igualmente contradictorios(75-77).

En el trabajo con una mayor cohorte en el que se evalúa el efecto de la adenoamigdalectomía en niños, el Childhood Sleep Apnea (CHAT), no se encuentra mejoría en las lipoproteínas ni otros marcadores

cardiometabólicos en niños entre 5-9 años(78). Por otro lado, en el trabajo del grupo de Koren et al se observó una mejoría en la sensibilidad de la insulina y los niveles de HDL pero no así en los niveles de glucosa u otras lipoproteínas. En este grupo se concluyó que no existían diferencias significativas en los parámetros mencionados entre el grupo de obesos y no obesos, reforzando la idea del impacto metabólico del síndrome independientemente de la obesidad como también se ha observado en nuestro trabajo(79). Una de las diferencias principales entre los trabajos mencionados que podrían justificar los resultados contradictorios es que así como el CHAT incluye pacientes hasta 9 años, el grupo de Koren incluye pacientes adolescentes donde las alteraciones metabólicas son más frecuentes tanto por su estado puberal como por el tiempo mayor de actuación de SAHOS. Para confirmar estas teorías sería necesario incluir en el análisis determinaciones de hormonas y otros mediadores que han sido implicados en las alteraciones de la glucosa asociadas al síndrome(80).

7.3 Carga genética y agregación familiar

Como se ha descrito el SAHOS tiene un impacto sobre el metabolismo de la glucosa tanto en pacientes pediátricos, donde su papel en algunos aspectos sigue obteniendo resultados contradictorios, como en adultos. Sin embargo, hasta la fecha no se ha evaluado el papel de la carga genética sobre el mismo. Variaciones genéticas en la expresión de enzimas catabólicas de aminoácidos circulantes podrían influir, por ejemplo, en los valores y en el impacto del síndrome. Por este motivo se ha recogido en nuestra cohorte datos y muestras analíticas de grupos familiares (padres e hijos) a fin de estudiar el papel que tiene la agregación familiar en los trastornos descritos y evaluar como la carga genética puede modular el impacto metabólico del síndrome.

6- CONCLUSIONES

El SAHOS es un síndrome que no solo afecta a la calidad del sueño sino que tiene una clara repercusión en el metabolismo del paciente que lo sufre. Esta tesis doctoral se ha planteado con el objetivo de conocer mejor el impacto del síndrome en el metabolismo de la glucosa en pacientes pediátricos. Por ello hemos partido de la hipótesis que tanto la HbA1c como los niveles de BCAAs están elevada en niños afectados de SAHOS con respecto a aquellos con ronquido simple reflejando la gravedad del mismo.

Las principales conclusiones obtenidas son:

- 1- La HbA1c es un parámetro asociado a la gravedad del SAHOS en pacientes pediátricos. Esta asociación es independiente de la edad y el peso.
- 2- Los niveles circulantes de BCAA, leucina e isoleucina son mayores en pacientes pediátricos con SAHOS respecto a aquellos con ronquido simple. Estos valores se ven afectados tanto por la gravedad del síndrome como por el índice de despertares por lo que ambos el SAHOS y la fragmentación de sueño contribuyen a la disfunción metabólica.
- 3- Tanto la HbA1c como los niveles circulantes de BCAA reflejan el impacto del síndrome sobre el metabolismo glucémico en pacientes pediátricos.

7- BIBLIOGRAFÍA

1. Darien IL, editor. AASM. International Classification of Sleep Disorders, 3rd edn. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 3rd ed. 2014.
2. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47(1):69–94.
3. Luz Alonso-Alvarez M, Canet T, Cubell-Alarco M, Estivill E, Fernandez-Julian E, Gozal D, et al. Consensus document on sleep apnea-hypopnea syndrome in children (full version). Sociedad Espanola de Sueno. El Area de Sueno de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica(SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2011 May;47 Suppl 5:0,2-18.
4. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597–619.
5. Pin Arboledas G, Rosello AL, Alarco MC, Safort MM. Epidemiology. Risk factors and genetic influence. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61 Suppl 1:7–13.
6. Primaria G de trabajo de la G de PC sobre T del S en la I y A en A. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. In Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N.º 2009/8.; 2011.
7. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two Distinct Disease Entities? *Sleep Med Clin*. 2007;2(3):433–44.
8. Gozal D, Shata A, Nakayama M, Spruyt K. Seasonal variability of sleep-disordered breathing in children. *Pediatr Pulmonol*. 2011 Jun;46(6):581–6.
9. Taylor HG, Bowen SR, Beebe DW, Hodges E, Amin R, Arens R, et al. Cognitive Effects of Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea. *Pediatrics*. 2016;138(2):10.1542/peds.2015-4458.
10. Tomas Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B. Spanish version of the Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ). A useful instrument in investigation of sleep disturbances in childhood. Reliability analysis. *An Pediatr (Barc)*. 2007 Feb;66(2):121–8.

11. Friedman NR, Parikh SR, Ishman SL, Ruiz AG, El-Hakim H, Ulualp SO, et al. The current state of pediatric drug-induced sleep endoscopy. *Laryngoscope*. 2017;127(1):266–72.
12. Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children. *Eur Respir J*. 1996 Oct;9(10):2127–31.
13. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R, Ducharme FM. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2000 Feb;105(2):405–12.
14. Nixon GM, Kermack AS, Davis GM, Manoukian JJ, Brown KA, Brouillette RT. Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1):e19-25.
15. - Kuhle S, - Urschitz MS. - Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnea in children. - *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - John Wiley & Sons, Ltd; 2011.
16. - Carvalho FR, - Lentini-Oliveira DA, - Prado LBF, - Prado GF, - Carvalho LBC. - Oral appliances and functional orthopaedic appliances for obstructive sleep apnoea in children. - *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
17. Zintzaras E, Kaditis AG. Sleep-disordered breathing and blood pressure in children: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007 Feb;161(2):172–8.
18. Amin RS, Kimball TR, Kalra M, Jeffries JL, Carroll JL, Bean JA, et al. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol*. 2005 Mar 15;95(6):801–4.
19. Bhattacharjee R, Kim J, Alotaibi WH, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gozal D. Endothelial dysfunction in children without hypertension: potential contributions of obesity and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012 Mar;141(3):682–91.
20. Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa AA, Philby MF, Alonso-Alvarez ML, Mohammadi M, et al. Circulating Plasma Extracellular Microvesicle MicroRNA Cargo and Endothelial Dysfunction in Children with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Nov 1;194(9):1116–26.
21. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012 Mar;39(3):746–67.
22. Marrone O, Bonsignore MR. The puzzle of metabolic effects of obstructive sleep apnoea in children. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1050–3.

23. Canapari CA, Hoppin AG, Kinane TB, Thomas BJ, Torriani M, Katz ES. Relationship between sleep apnea, fat distribution, and insulin resistance in obese children. *J Clin Sleep Med*. 2011 Jun 15;7(3):268–73.
24. Alexopoulos EI, Gletsou E, Kostadima E, Kaditis D, Zakynthinos E, Gourgoulialis K, et al. Effects of obstructive sleep apnea severity on serum lipid levels in Greek children with snoring. *Sleep Breath*. 2011;15(4):625–31.
25. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSA Syndrome Morbidity Biomarkers: The Hunt Is Finally On! *Chest*. 2017 Feb;151(2):500–6.
26. Ingram DG, Matthews CK. Effect of adenotonsillectomy on c-reactive protein levels in children with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2013 Feb;14(2):172–6.
27. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 1;165(5):670–6.
28. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest*. 2008 Feb;133(2):496–506.
29. Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim care Respir Med*. 2015 Feb 26;25:15005.
30. Martinez-Ceron E, Barquiel B, Bezos AM, Casitas R, Galera R, Garcia-Benito C, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Glycemic Control in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(4):476–85.
31. Kent BD, McNicholas WT, Ryan S. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1343–57.
32. Koren D, Gozal D, Philby MF, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L. Impact of obstructive sleep apnoea on insulin resistance in nonobese and obese children. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1152–61.
33. Van Hoorenbeeck K, Verhulst SL. Metabolic complications and obstructive sleep apnea in obese children: time to wake up! *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(1):13–5.

34. Tauman R, O'Brien LM, Ivanenko A, Gozal D. Obesity rather than severity of sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipidemia in snoring children. *Pediatrics*. 2005 Jul;116(1):e66-73.
35. Tsaoussoglou M, Bixler EO, Calhoun S, Chrousos GP, Sauder K, Vgontzas AN. Sleep-disordered breathing in obese children is associated with prevalent excessive daytime sleepiness, inflammation, and metabolic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):143–50.
36. Javaheri S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Redline S. Association of short and long sleep durations with insulin sensitivity in adolescents. *J Pediatr*. 2011;158(4):617–23.
37. Matthews KA, Dahl RE, Owens JF, Lee L, Hall M. Sleep duration and insulin resistance in healthy black and white adolescents. *Sleep*. 2012 Oct 1;35(10):1353–8.
38. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia*. 2000 May;43(5):533–49.
39. Mulder AH, Tack CJ, Olthaar AJ, Smits P, Sweep FC, Bosch RR. Adrenergic receptor stimulation attenuates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by inhibiting GLUT4 translocation. *Am J Physiol Metab*. 2005 Oct;289(4):E627-33.
40. Kohyama J, Hasegawa T, Ohinata JS. Glucose metabolism in sleep disordered breathing. *Arch Dis Child*. 2003;88(1):89.
41. McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, Deik AA, Wang TJ, Gerszten RE, et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatr Obes*. 2013 Feb;8(1):52–61.
42. Lee CC, Watkins SM, Lorenzo C, Wagenknecht LE, Il'yasova D, Chen YD, et al. Branched-Chain Amino Acids and Insulin Metabolism: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care*. 2016;39(4):582–8.
43. Krebs M, Krssak M, Bernroider E, Anderwald C, Brehm A, Meyerspeer M, et al. Mechanism of amino acid-induced skeletal muscle insulin resistance in humans. *Diabetes*. 2002 Mar;51(3):599–605.
44. O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Rutherford J, et al. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics*. 2004 Jul;114(1):44–9.
45. Lopez de Lara D, Santiago Paniagua P, Tapia Ruiz M, Rodriguez Mesa MD, Gracia Bouthelier R, Carrascosa Lezcano A. Evaluation of weight, height and BMI in children, adolescents and young

- adults from the Community of Madrid. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73(6):305–19.
46. KOHYAMA J, HASEGAWA T, OHINATA JS, FURUSHIMA W. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) in children with sleep-disordered breathing. *Sleep Biol Rhythms* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2018 Feb 8];2(1):49–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1479-8425.2003.00063.x>
 47. Palmer ND, Stevens RD, Antinozzi PA, Anderson A, Bergman RN, Wagenknecht LE, et al. Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;100(3):E463–8.
 48. Giesbertz P, Daniel H. Branched-chain amino acids as biomarkers in diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016 Jan;19(1):48–54.
 49. Mittelman SD, Van Citters GW, Kim SP, Davis DA, Dea MK, Hamilton-Wessler M, et al. Longitudinal compensation for fat-induced insulin resistance includes reduced insulin clearance and enhanced beta-cell response. *Diabetes*. 2000 Dec;49(12):2116–25.
 50. Chiu S, Williams PT, Dawson T, Bergman RN, Stefanovski D, Watkins SM, et al. Diets high in protein or saturated fat do not affect insulin sensitivity or plasma concentrations of lipids and lipoproteins in overweight and obese adults. *J Nutr*. 2014 Nov;144(11):1753–9.
 51. Zheng Y, Li Y, Qi Q, Hruby A, Manson JE, Willett WC, et al. Cumulative consumption of branched-chain amino acids and incidence of type 2 diabetes. *Int J Epidemiol*. 2016 Oct;45(5):1482–92.
 52. Newbern D, Gumus Balikcioglu P, Balikcioglu M, Bain J, Muehlbauer M, Stevens R, et al. Sex differences in biomarkers associated with insulin resistance in obese adolescents: metabolomic profiling and principal components analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4730–9.
 53. Wurtz P, Soinenen P, Kangas AJ, Ronnema T, Lehtimaki T, Kahonen M, et al. Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults. *Diabetes Care*. 2013 Mar;36(3):648–55.
 54. Herman MA, She P, Peroni OD, Lynch CJ, Kahn BB. Adipose tissue branched chain amino acid (BCAA) metabolism modulates circulating BCAA levels. *J Biol Chem*. 2010 Apr;285(15):11348–56.
 55. Patti ME, Brambilla E, Luzi L, Landaker EJ, Kahn CR. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. *J Clin Invest*. 1998 Apr;101(7):1519–29.

56. Lackey DE, Lynch CJ, Olson KC, Mostaedi R, Ali M, Smith WH, et al. Regulation of adipose branched-chain amino acid catabolism enzyme expression and cross-adipose amino acid flux in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013 Jun;304(11):E1175-87.
57. Barcelo A, Morell-Garcia D, Salord N, Esquinas C, Perez G, Perez A, et al. A randomized controlled trial: branched-chain amino acid levels and glucose metabolism in patients with obesity and sleep apnea. *J Sleep Res.* 2017 Dec;26(6):773–81.
58. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, Emancipator JL, Bivins SF, Surovec SA, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr.* 2003 Apr;142(4):383–9.
59. Gozal D. Serum, urine, and breath-related biomarkers in the diagnosis of obstructive sleep apnea in children: is it for real? *Curr Opin Pulm Med.* 2012 Nov;18(6):561–7.
60. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Feb;179(3):235–40.
61. O'Brien LM, Gozal D. Autonomic dysfunction in children with sleep-disordered breathing. *Sleep.* 2005 Jun;28(6):747–52.
62. Tauman R, O'Brien LM, Gozal D. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 2007 Jun;11(2):77–84.
63. Tauman R, Serpero LD, Capdevila OS, O'Brien LM, Goldbart AD, Kheirandish-Gozal L, et al. Adipokines in children with sleep disordered breathing. *Sleep.* 2007 Apr;30(4):443–9.
64. Pepin JL, Guillot M, Tamisier R, Levy P. The upper airway resistance syndrome. *Respiration.* 2012;83(6):559–66.
65. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest.* 2010 Jan;137(1):95–101.
66. Perfect MM, Patel PG, Scott RE, Wheeler MD, Patel C, Griffin K, et al. Sleep, glucose, and daytime functioning in youth with type 1 diabetes. *Sleep.* 2012 Jan;35(1):81–8.
67. de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, Waters KA. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr.* 2002 Jun;140(6):654–9.
68. Wurtz P, Tiainen M, Mäkinen V-P, Kangas AJ, Soininen P, Saltevo J, et al. Circulating metabolite predictors of glycemia in middle-aged men and women. *Diabetes Care.* 2012 Aug;35(8):1749–56.

69. Floegel A, Stefan N, Yu Z, Muhlenbruch K, Drohan D, Joost H-G, et al. Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach. *Diabetes*. 2013 Feb;62(2):639–48.
70. Tillin T, Hughes AD, Wang Q, Wurtz P, Ala-Korpela M, Sattar N, et al. Diabetes risk and amino acid profiles: cross-sectional and prospective analyses of ethnicity, amino acids and diabetes in a South Asian and European cohort from the SABRE (Southall And Brent REvisited) Study. *Diabetologia*. 2015 May;58(5):968–79.
71. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Dec;10(12):723–36.
72. Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008 Mar;9(3):193–205.
73. Utzschneider KM, Kratz M, Damman CJ, Hullarg M. Mechanisms Linking the Gut Microbiome and Glucose Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1445–54.
74. Guest JF, Panca M, Sladkevicius E, Taheri S, Stradling J. Clinical outcomes and cost-effectiveness of continuous positive airway pressure to manage obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes in the U.K. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1263–71.
75. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 May 15;177(10):1142–9.
76. Waters KA, Sitha S, O'brien LM, Bibby S, de Torres C, Vella S, et al. Follow-up on metabolic markers in children treated for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Aug;174(4):455–60.
77. Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Damani E, Liakos N, Chaidas K, Boultadakis E, et al. Absence of blood pressure, metabolic, and inflammatory marker changes after adenotonsillectomy for sleep apnea in Greek children. *Pediatr Pulmonol*. 2008 Jun;43(6):550–60.
78. Quante M, Wang R, Weng J, Rosen CL, Amin R, Garetz SL, et al. The Effect of Adenotonsillectomy for Childhood Sleep Apnea on Cardiometabolic Measures. *Sleep*. 2015 Sep;38(9):1395–403.
79. Koren D, Gozal D, Bhattacharjee R, Philby MF, Kheirandish-Gozal L. Impact of

Adenotonsillectomy on Insulin Resistance and Lipoprotein Profile in Nonobese and Obese Children. *Chest*. 2016 Apr;149(4):999–1010.

80. Hannon TS, Lee S, Chakravorty S, Lin Y, Arslanian SA. Sleep-disordered breathing in obese adolescents is associated with visceral adiposity and markers of insulin resistance. *Int J Pediatr Obes*. 2011 Apr;6(2):157–60.

ANEXO 1 Cuaderno de Recogida de Datos

CRD - NIÑOS

ASOCIACIÓN FAMILIAR-SAHS

1. DATOS DE IDENTIFICACION			ID MISPED
NHC <input type="text"/>	ID PACIENTE <input type="text"/>	ID FAM <input type="text"/>	<input type="text"/>
NOMBRE Y APELLIDOS		NHC HUSE (ETIQUETA)	
<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>		<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	
FECHA DE NACIMIENTO <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		GÉNERO <input type="checkbox"/> NIÑO <input type="checkbox"/> NIÑA	
RAZA <input type="checkbox"/> CAUCASICA <input type="checkbox"/> AFRO CARIBEÑA <input type="checkbox"/> AFROAMERICANA <input type="checkbox"/> LATINO AMERICANA <input type="checkbox"/> AFRICA SUBSAHARIANA <input type="checkbox"/> ESTE ASIÁTICO		TELÉFONO <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
¿Participa también? <input type="checkbox"/> PADRE <input type="checkbox"/> MADRE <input type="checkbox"/> HERMANO <input type="checkbox"/> HERMANA		TELÉFONO (2) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
EMAIL <input style="width: 100%;" type="text"/>			
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN		3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
<input type="checkbox"/> Niño/niña 3-14 años <input type="checkbox"/> Firma el Consentimiento Informado del Estudio <input type="checkbox"/> Firma el Consetimiento Informado del Biobanco		<input type="checkbox"/> Diagnóstico previo de SAHS <input type="checkbox"/> Retraso mental <input type="checkbox"/> Enfermedades neuromusculares <input type="checkbox"/> Metabolopatías <input type="checkbox"/> Síndromes malformativos <input type="checkbox"/> Epilepsia <input type="checkbox"/> Uso de fármacos <input type="checkbox"/> Participación en otro ensayo clínico <input type="checkbox"/> No firma el Consentimiento Informado del Estudio <input type="checkbox"/> Otros: _____	
FECHA DE INCLUSIÓN <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>			
4. CAUSAS DE ABANDONO		5. COMENTARIOS	
<input type="checkbox"/> Causas médicas <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Cambio domicilio <input type="checkbox"/> Pérdida de seguimiento <input type="checkbox"/> Otras: _____		<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	
FECHA DE ABANDONO <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>			
REGISTRO DE VISITAS	FECHA DE VISITA BASAL (V0) <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		
	FECHA POST-TRATAMIENTO (V1) <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		



Draft

<p>NHC <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>ID PACIENTE <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>ID FAM <input style="width: 100%;" type="text"/></p>	<p>NHC HUSE (ETIQUETA)</p> <div style="border: 1px solid black; height: 80px;"></div>	<p>VO NIÑOS</p>
<p>COMENTARIOS DE LA FAMILIA</p> <div style="border: 1px solid black; height: 40px;"></div>		
<p>6. PARTICIPACIÓN FAMILIARES DIRECTOS BIOLÓGICOS</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/>		
<p>6. 1. PADRE BIOLÓGICO</p>		
P	<p>NHC PADRE <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>CÓDIGO PADRE <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>EDAD PADRE <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>NOTAS <input style="width: 100%;" type="text"/></p>	<p>CLÍNICA - SÍNTOMAS</p> <p><input type="checkbox"/> OBESIDAD</p> <p><input type="checkbox"/> RONQUIDOS</p> <p><input type="checkbox"/> HIPERSOMNIA DIURNA (ESCALA ASDA)</p> <p>Si cumple alguno de los 3 criterios seleccionar</p> <p>¿SAHS Diagnosticado en PADRE? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>¿QUIERE PARTICIPAR PADRE? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>6. 2. MADRE BIOLÓGICA</p>		
M	<p>NHC MADRE <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>CÓDIGO MADRE <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>EDAD MADRE <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>NOTAS <input style="width: 100%;" type="text"/></p>	<p>CLÍNICA - SÍNTOMAS</p> <p><input type="checkbox"/> OBESIDAD</p> <p><input type="checkbox"/> RONQUIDOS</p> <p><input type="checkbox"/> HIPERSOMNIA DIURNA (ESCALA ASDA)</p> <p>Si cumple alguno de los 3 criterios seleccionar</p> <p>¿SAHS Diagnosticado en MADRE? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>¿QUIERE PARTICIPAR MADRE? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>6. 3. HERMANO (1)</p>		
H1	<p>NHC HERMANO (1) <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>CÓDIGO HERMANO (1) <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>EDAD (1) <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>GÉNERO HERMANO (1)</p> <p><input type="checkbox"/> NIÑO</p> <p><input type="checkbox"/> NIÑA</p>	<p>CLÍNICA - SÍNTOMAS HERMANO (1)</p> <p><input type="checkbox"/> OBESIDAD</p> <p><input type="checkbox"/> RONQUIDOS</p> <p><input type="checkbox"/> HIPERSOMNIA DIURNA (ESCALA ASDA)</p> <p>Si cumple alguno de los 3 criterios seleccionar</p> <p>¿SAHS Diagnosticado en Hermano (1)? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>¿QUIERE PARTICIPAR HERMANO (1)? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>6. 4. HERMANO (2)</p>		
H2	<p>NHC HERMANO (2) <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>CÓDIGO HERMANO (2) <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>EDAD (2) <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>GÉNERO HERMANO (2)</p> <p><input type="checkbox"/> NIÑO</p> <p><input type="checkbox"/> NIÑA</p>	<p>CLÍNICA - SÍNTOMAS HERMANO (2)</p> <p><input type="checkbox"/> OBESIDAD</p> <p><input type="checkbox"/> RONQUIDOS</p> <p><input type="checkbox"/> HIPERSOMNIA DIURNA (ESCALA ASDA)</p> <p>Si cumple alguno de los 3 criterios seleccionar</p> <p>¿SAHS Diagnosticado en Hermano (2)? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>¿QUIERE PARTICIPAR HERMANO (2)? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>6. 5. HERMANO (3)</p>		
H3	<p>NHC HERMANO (3) <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>CÓDIGO HERMANO (3) <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>EDAD (3) <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>GÉNERO HERMANO (3)</p> <p><input type="checkbox"/> NIÑO</p> <p><input type="checkbox"/> NIÑA</p>	<p>CLÍNICA-SÍNTOMAS HERMANO (3)</p> <p><input type="checkbox"/> OBESIDAD</p> <p><input type="checkbox"/> RONQUIDOS</p> <p><input type="checkbox"/> HIPERSOMNIA DIURNA (ESCALA ASDA)</p> <p>Si cumple alguno de los 3 criterios seleccionar</p> <p>¿SAHS Diagnosticado en Hermano (3)? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>¿QUIERE PARTICIPAR HERMANO (3)? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>

A. Si participan PADRE y/o MADRE, citar para NEUMOLOGÍA (USO-NML)
 B. Citar NIÑO/NIÑA tras tratamiento, y seguir con la 2ª visita.



Draft

7. FECHA DE VISITA BASAL (V0) / /

8. HÁBITO ALIMENTARIO / ACTIVIDAD FÍSICA

<p>Nº Piezas de fruta/Sem. <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Toma verdura a diario <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>Nº Bollería industrial/Semana <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Nº Refrescos azucaradas/Semana <input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>Lugar dónde come</p> <p><input type="checkbox"/> Casa</p> <p><input type="checkbox"/> Escuela</p> <p><input type="checkbox"/> Restaurante/Cafetería</p>	<p>Actividad física/ Sem. (Juega/Corre o Deporte aire libre)</p> <p><input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> 1-4h <input type="checkbox"/> 5-8h <input type="checkbox"/> 8-14h <input type="checkbox"/> >14h</p> <p>Deporte federado <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE</p>
--	--	---

Nº Comidas/Día 1 2 3 4 5 >5

9. ANTECEDENTES PERSONALES

<input type="checkbox"/> ADENECTOMÍA <input type="checkbox"/> MIRINGOTOMÍA <input type="checkbox"/> AMIGDALECTOMÍA <input type="checkbox"/> TDAH <input type="checkbox"/> OBSTRUCCION NASAL MARCADA <input type="checkbox"/> ASMA INFANTIL <input type="checkbox"/> LARINGOMALACIA <input type="checkbox"/> SIBILANTES EN ÉPOCA ESCOLAR <input type="checkbox"/> MALF. CONGÉNITAS CRANEOFACIALES	<input type="checkbox"/> ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO <input type="checkbox"/> REFLUJO GASTRO-ESOFÁGICO <input type="checkbox"/> PREMATURIDAD <input type="checkbox"/> PROBLEMAS APRENDIZAJE <input type="checkbox"/> HTA SISTÉMICA <input type="checkbox"/> RINITIS <input type="checkbox"/> DLP <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> OTROS
--	--

10. TRATAMIENTO HABITUAL

 BRONCODILATADORES
 CORTICOIDES INHALADOS
 CORTICOIDES TÓPICOS
 INSULINA
 OTROS

11. ANTECEDENTES FAMILIARES

11.1. SAHS Padre Madre Hma Hmo

11.2. ¿Tiene algún familiar con SAHS? SI NO NO LO SABE

¿Quién?

11.3. ¿Tiene algún familiar con Ronquido? SI NO NO LO SABE

¿Quién?

11.4. ¿Roncaba la madre durante el embarazo? SI NO NO LO SABE



Draft

VO
NIÑOS

12. SÍNTOMAS: ESTACIONALIDAD EN EL SUEÑO			
RONQUIDO <input type="checkbox"/> OTOÑO <input type="checkbox"/> INVIERNO <input type="checkbox"/> PRIMAVERA <input type="checkbox"/> VERANO	SÍNTOMAS DIURNOS <input type="checkbox"/> OTOÑO <input type="checkbox"/> INVIERNO <input type="checkbox"/> PRIMAVERA <input type="checkbox"/> VERANO	SÍNTOMAS NOCTURNOS <input type="checkbox"/> OTOÑO <input type="checkbox"/> INVIERNO <input type="checkbox"/> PRIMAVERA <input type="checkbox"/> VERANO	
12.1. RONQUIDO Y FRECUENCIA <input type="checkbox"/> DIARIO <input type="checkbox"/> INTERMITENTE > 2 DÍAS/SEMANA <input type="checkbox"/> INTERMITENTE < 2 DÍAS/SEMANA <input type="checkbox"/> INTERMITENTE EN CUADROS CATARRALES		12.3. SÍNTOMAS NOCTURNOS <input type="checkbox"/> RONQUIDOS <input type="checkbox"/> RESPIRACIÓN RUIDOSA/DIFICULTOSA <input type="checkbox"/> PAUSAS RESPIRATORIAS <input type="checkbox"/> SUEÑO INTRANQUILO <input type="checkbox"/> RESPIRACIÓN BUCAL <input type="checkbox"/> POSTURAS ANORMALES CN HIPEREXTENSIÓN DE CABEZA <input type="checkbox"/> SUDORACIÓN PROFUSA <input type="checkbox"/> ENURESIS <input type="checkbox"/> PARASOMNIAS	
12.2. SÍNTOMAS DIURNOS <input type="checkbox"/> CEFALÉAS MATUTINAS <input type="checkbox"/> HIPERSOMNIA A VECES <input type="checkbox"/> HIPERACTIVIDAD Y DÉFICIT DE ATENCIÓN <input type="checkbox"/> BAJO RENDIMIENTO ESCOLAR <input type="checkbox"/> CANSANCIO <input type="checkbox"/> DESPERTAR DIFÍCIL <input type="checkbox"/> RESTRASO EN EL DESARROLLO PONDOESTRURAL		12.4. SÍNTOMAS RELACIONADOS CON HIPERTROFIA ADENOAMIGDALAR <input type="checkbox"/> RESPIRACIÓN BUCAL <input type="checkbox"/> SEQUEDAD DE BOCA/HALITOSIS <input type="checkbox"/> CONGESTIÓN NASAL <input type="checkbox"/> INFECCIONES VÍAS RESP. ALTAS FRECUENT <input type="checkbox"/> ALTERACIONES DEL HABLA	
13. EXPLORACIÓN FÍSICA PESO (Kg) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> TALLA (cm) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> CUELLO (cm) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> CINTURA (cm) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> CADERA (cm) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	MALLAMPATI <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV TAS (mmHg) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> TAD (mmHg) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	HIPERTROFIA AMIGDALAR <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV FC <input type="text"/> <input type="text"/>	14. EXPLORACIÓN DE SUEÑO <input type="checkbox"/> MICRO-RETROGNATIA <input type="checkbox"/> VELO DEL PALADAR LARGO <input type="checkbox"/> MORDIDA CRUZADA <input type="checkbox"/> PALADAR OJIVAL <input type="checkbox"/> FACIES ADENOIDEA <input type="checkbox"/> OBSTRUCCIÓN NASAL <input type="checkbox"/> AMÍGDALAS HIPERTRÓFICAS <input type="checkbox"/> EDEMA DE ÚVULA
15. HORARIO DE SUEÑO ¿Cuántas horas duerme por la noche? En días escolares <input type="text"/> <input type="text"/> En días festivos <input type="text"/> <input type="text"/> ¿Cuántos minutos duerme de siesta? En días escolares <input type="text"/> <input type="text"/> En días festivos <input type="text"/> <input type="text"/>			
16. CUESTIONARIO ABREVIADO DE SUEÑO PEDIÁTRICO (CHERVIN)			
RESPONDE <input type="checkbox"/> PADRE <input type="checkbox"/> MADRE <input type="checkbox"/> AMBOS	1. Ronca más de la mitad del tiempo? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 2. Siempre ronca? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 3. Ronca con fuerza? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 4. Tiene una respiración agitada o movida? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 5. Tiene problemas para respirar o lucha para respirar? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 6. Alguna vez ha visto a su hijo parar de respirar durante la noche? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 7. Durante el día su hijo suele respirar con la boca abierta? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 8. Se levanta con la boca seca? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 9. Se orina de manera ocasiona en la cama? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 10. Su hijo se levanta como si no hubiese descansado? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 11. Tiene problemas de excesivo sueño (somnia) durante el día? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 12. Algún profe. le dijo que su hijo parece adormilado durante el día? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 13. Le cuesta despertarle por las mañanas? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 14. Se levanta a la mañana con dolor de cabeza? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 15. Su hijo no ha tenido crecimiento normal desde que nació? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 16. Tiene sobrepeso? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 17. Su hijo a menudo parece que no escucha cuando le habla directamente? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 18. Tiene dificultades en tareas organizadas? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 19. Se distrae fácilmente con estímulos ajenos? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 20. Mueve continuamente sus manos o pies, o no para en la silla? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 21. A menudo actúa como si tuviera un motor? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE 22. Interrumpe o se entromete con otros (por ej. en conversaciones o juegos)? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE		