



Revista de la Facultad de Medicina

ISSN: 2357-3848

ISSN: 0120-0011

Universidad Nacional de Colombia

Páez-Moya, Sylvia; Vega-Osorio, Pablo Alejandro
Factores de riesgo y asociados al síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)
Revista de la Facultad de Medicina, vol. 65, núm. 1, Suppl., 2017, pp. 21-24
Universidad Nacional de Colombia

DOI: 10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59646

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=576364366005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UNEN
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59646>

Factores de riesgo y asociados al síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)

Risk factors associated with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)

Recibido: 18/08/2016. Aceptado: 24/04/2017.

Sylvia Pérez-Moya¹ • Pablo Alejandro Vega-Osorio^{2,3}¹ Clínica de Marly - Laboratorio de Sueño - Bogotá D.C. - Colombia.² Clínica Foscal Internacional - Bucaramanga - Colombia.³ Insueño - Floridablanca - Colombia.

Correspondencia: Sylvia Pérez-Moya. Laboratorio de Sueño, Clínica de Marly. Carrera 13 No. 49-40, consultorio 615, Teléfono: +57 1 3436600, ext.: 1219. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: spaezmoya@yahoo.com.

| Resumen |

Los avances alcanzados en la medicina del sueño y en los trastornos respiratorios del sueño han permitido conocer y entender los mecanismos fisiopatológicos que favorecen la aparición de estos últimos, a la par que han ayudado a determinar cuáles son los factores de riesgo anatómicos, morfológicos, poblacionales, demográficos, raciales y sindrómicos relacionados.

Conocer los factores de riesgo de los trastornos del sueño permite desarrollar medidas terapéuticas enfocadas a su origen. Tienen especial importancia aquellos factores modificables como el sobrepeso/obesidad, el tabaquismo y el consumo de depresores del sistema nervioso central, ya que prevenirlos puede tener un impacto en la prevención de la aparición del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

Palabras clave: Factores de riesgo; Datos demográficos; Anatomía; Cráneo; Síndrome (DeCS).

.....
Pérez-Moya S, Vega-Osorio PA. Factores de riesgo y asociados del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). Rev. Fac. Med. 2017;65:S21-4. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59646>.

| Abstract |

The progress achieved by sleep medicine regarding respiratory sleep disorders have made knowing and understanding the pathophysiological mechanisms that favor their appearance possible, and have also helped to determine the anatomical, morphological, population, demographic, racial and syndromic risk factors.

Knowing the risk factors associated to sleep disorders allows to develop therapeutic measures focused on their origin. Modifiable factors such as overweight/obesity, smoking and consumption of central nervous system depressants are especially important since prevention of these conditions may have an impact on the prevention of the onset of the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.

Keywords: Risk Factors; Anatomy; Skull; Syndrome (MeSH).

.....
Pérez-Moya S, Vega-Osorio PA. [Risk factors associated with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)]. Rev. Fac. Med. 2017;65:S21-4. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59646>.

Introducción

A medida que avanza el conocimiento de los trastornos respiratorios del sueño (TRS) mejora el entendimiento en cuanto a los factores que favorecen su aparición y las patologías asociadas. Ahora se conocen mejor las características anatómicas y morfológicas, las etapas de la vida o los síndromes que hacen más probable que los pacientes cursen con TRS, específicamente síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS).

Desarrollo

Factores demográficos

Edad: en comparación con el adulto joven o en edad media, la prevalencia del SAHOS es más alta en adultos mayores: 51% en hombres y 39% en mujeres tomando índice de apnea-hipopnea (IAH) >20 por hora (1,2), o incluso >80% tomando IAH >5/h en sujetos de 71 a 100 años (3,4). Esto ocurre en contraste con el adulto medio, en quienes diferentes estudios han estimado una prevalencia <10% (1-5). El mayor incremento de la prevalencia de SAHOS con la edad ocurre antes de los 65 años, apareciendo luego un aplanamiento en el incremento (5). A pesar de la mayor prevalencia en el adulto mayor, no es claro su impacto fisiopatológico.

Género: estudios epidemiológicos —incluyendo estudios de cohortes con metodologías similares (2,3,5-7)— muestran que el SAHOS tiene mayor prevalencia en hombres (4-6%) que en mujeres (2-4%), con una frecuencia que puede ser de 2 a 3 veces mayor. La razón por la cual se da esta diferencia no es del todo clara; se han sugerido factores hormonales, diferencias fenotípicas, patrón de depósito graso, hábitos y exposiciones medioambientales.

Menopausia: durante esta etapa existen cambios como pérdida de función endocrina del ovario, descenso de estrógenos y progesterona, cambios en la distribución de grasa —más parecida a la de la distribución

en hombres de predominio central: tronco superior y cuello— y disminución de la acción muscular dilatadora en la vía aérea (VA) que favorecen la aparición de SAHOS. Al controlar poredad, el riesgo relativo es tan solo ligeramente mayor; a pesar de esto, la suplencia hormonal con estrógenos o progesterona muestra resultados contradictorios (8).

Raza: pocos estudios han comparado las diferencias raciales, pero este puede ser un factor importante en la prevalencia de SAHOS. La importancia mayor es en relación a los afroamericanos, especialmente niños (9): para un niño afroamericano es 88% más probable sufrir de SAHOS que para un niño caucásico (10), tendencia que se mantiene hasta la tercera década de la vida; luego las cifras tienden a igualarse (11).

En un estudio del Hispanic Community Health Study (12), realizado en una población de 14 000 adultos hispanos residentes en EE. UU., se encontraron prevalencias de hasta 25.8% con diferencias de acuerdo a la comunidad de donde proviene el individuo, siendo la mayor la de los cubanos. Dada la variabilidad en los estudios, la mezcla racial y la heterogeneidad dentro de las poblaciones, las comparaciones se dificultan.

En población oriental, específicamente chinos, se ha descrito mayor prevalencia en >60 años (36.5%: 52.6% en hombres y 26.3% en mujeres), seguido de la de los adultos de mediana edad (15%) (13,14). Una revisión sistemática de la literatura reporta prevalencias muy variadas: desde 3.7% hasta 97.3%, variabilidad dada por diferencias en poblaciones, definiciones y tamaño de muestra (15).

Las diferencias interraciales pueden ser explicadas por la variabilidad de la morfología y la forma craneofacial específicas en determinadas razas.

Factores de riesgo modificables

Sobrepeso/obesidad

Numerosos estudios de corte transversal han encontrado una asociación significativa entre SAHOS y sobrepeso. El sobrepeso afecta la respiración de muchas formas: cambios en la estructura de la vía aérea superior (VAS)—alteración de la morfología— o en su función—aumento de la colapsabilidad y depósitos grasos en las fibras musculares que disminuye su contractilidad—, cambios en el control central del tono muscular y de la estabilidad del control ventilatorio y disminución en la capacidad residual funcional, lo cual, a su vez, afecta y reduce el tamaño de la VA.

La circunferencia del cuello, la obesidad central y la obesidad general también se asocian con SAHOS (2); esta última puede aumentar el riesgo de padecer el síndrome hasta diez veces desde un rango de 2-4% en la población general hasta 20-40% en sujetos con índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 (16).

El sobrepeso se constituye en uno de los factores de riesgo modificables más importante. Tanto en estudios aleatorizados controlados como en estudios descriptivos y con menor número de pacientes se ha mostrado que la reducción del IMC se asocia con la disminución del IAH (17,18); por el contrario, el incremento de peso se asocia con el aumento del IAH. Aunque la prevalencia del SAHOS aumenta con el incremento del IMC (5), esta asociación va disminuyendo con la edad.

Según datos tomados de la cohorte de Wisconsin (19), un incremento de 3kg puede cambiar el IAH de 4.1 a 5.5: en un análisis con un modelo de regresión logística en sujetos con IAH leve (<15), el incremento de 10% de peso aumentó seis veces el riesgo de desarrollar SAHOS moderado o severo (IAH >15) en comparación con personas que mantuvieron el peso.

En sujetos con cualquier grado de severidad de SAHOS, un modelo de regresión lineal ajustado para género, edad y tabaquismo mostró un incremento—o disminución— cercano al 3% en el IAH por cada 1%

de incremento—o disminución— del peso. Así, el aumento de peso aumenta la probabilidad de desarrollar SAHOS en sujetos sin SAHOS previo y acelera la progresión en personas ya enfermas (19,20).

Ingesta de alcohol y depresores del sistema nervioso central (SNC)

La ingesta aguda de alcohol disminuye la actividad de los músculos dilatadores de faringe y, en consecuencia, aumenta su resistencia, tanto en la vigilia como durante el sueño. Se puede observar aumento en el número y duración de las apneas e hipopneas con dosis bajas de alcohol, a dosis mayores puede haber también empeoramiento de la desaturación asociada (21,22). Efectos similares se pueden observar con el uso de otros depresores del SNC como benzodiazepinas, barbitúricos y narcóticos (23). Con el uso de depresores respiratorios también se pueden disminuir los despertares asociados a hipoxemia e hipercapnia.

Tabaquismo

Fumar es un factor de riesgo para ronquido y para SAHOS (24). El estudio de la cohorte de Wisconsin, en un análisis de regresión logística que controlaba otras variables, muestra que los fumadores activos tienen un riesgo significativamente mayor para SAHOS versus quienes nunca han fumado (OR=4.44), siendo los fumadores pesados que consumen más de 40 cigarrillos al día los de mayor riesgo (OR=40.4). Los exfumadores no tienen un aumento del riesgo (25).

La relación entre fumar, ronquido y SAHOS no es clara, pero puede estar relacionada con un aumento de la resistencia inspiratoria en las VAS, como consecuencia de inflamación crónica de la mucosa nasofaríngea. A pesar de esto, hay otros estudios poblacionales (26,27) que no muestran tan claramente la asociación; los resultados contradictorios se pueden deber a diferencias en las poblaciones estudiadas. Por lo tanto, la fuerza de la asociación aún no es del todo clara (28).

Morfología craneofacial y de la vía aérea superior

Los cambios anatómicos de la estructura craneofacial son cada vez más acentuados en los seres humanos modernos y se dan por cuestiones como la adquisición de un lenguaje articulado, la cocción de los alimentos, una dieta más variada, el tamaño de masa cerebral, etc. Estos cambios hacen posible que la VA tenga muchas más posibilidades de colapsar y, por lo tanto, la prevalencia de SAHOS aumente, siendo una enfermedad de presentación casi exclusivamente humana (29).

Los sujetos con SAHOS tienen algunas características morfológicas específicas en las estructuras óseas y de tejidos blandos y en las dimensiones de la VA que no tienen los sujetos sanos. Dentro de las diferencias más consistentes se incluyen: base del cráneo pequeña, base del cráneo en posición más vertical, retroposición maxilomandibular, hipoplasia del tercio medio facial, malformación oclusal clase II, micrognatia, macroglosia relativa, posición baja del hioides, posición inferior de estructura laríngea, disminución del espacio anteroposterior de naso, oro e hipofaringe, redundancia del velo del paladar, grosor y longitud lingual (30).

Anomalías craneofaciales

Malformaciones craneofaciales

Incluyen hendiduras palatinas o post-operatorias sobrecoregidas de palatorrafia, que son factores de riesgo para SAHOS por efectos

funcionales y obstructivos, así como disostosis y craneosinostosis, que incluyen microsomía hemifacial, los síndromes de Goldenhar, Nager, Treacher-Collins, Binder, Pierre Robin, neurofibromatosis, displasias fibro-ósseas, fisuras faciales o craneosinostosis aisladas o sindrómicas (31).

Síndromes asociados a macroglasia

Los síndromes asociados a macroglasia son: a) el síndrome de Beckwith-Wiedemann (32), caracterizado por severa macroglasia e hipotonía muscular, y b) el síndrome de Down (33), que se asocia con un aumento de la prevalencia de SAHOS (30-50% en niños y 90% en adultos), el cual se ve favorecido por factores como hipoplasia hemifacial o maxilar, macroglasia relativa —tamaño de lengua normal en una estructura ósea maxilomandibular menor—, hipotonía maxilar laringea, faringomalacia e hipertrofia de amígdala lingual, que es 10 veces mas frecuente en estos pacientes. En esta población, una mayor prevalencia de obesidad, hipotiroidismo y reflujo gastroesofágico (RGE) también contribuye a la presencia de SAHOS.

Patologías congénitas de la laringe

Incluyen laringomalacia, estenosis subglótica, hemangiomas o tumores laringeos, y cualquier patología laringea congénita que disminuya su calibre, también favorecen la aparición de SAHOS (34).

Enfermedades médicas asociadas al SAHOS

Reflujo laringofaríngeo y gastroesofágico: a pesar de múltiples publicaciones de asociación de SAHOS con estas entidades y de compartir síntomas, los estudios publicados son de bajo nivel de evidencia, no controlados o solo reportes de caso aislados, por lo que no se puede establecer causalidad (35).

Hipotiroidismo: la prevalencia de SAHOS en pacientes hipotiroideos es algo mayor que en la población general, en especial en los casos de mixedema (36). Los factores causales sugeridos son la extravasación de albúmina y mucopolisacáridos en los tejidos de la VAS, la miopatía hipotiroidea y la disminución en la respuesta ventilatoria. Es clara la eficacia del manejo de la terapia de remplazo hormonal en mejorar el trastorno de sueño (8).

Acromegalia: la prevalencia de SAHOS en estos pacientes es alta: 35% en casos controlados y 75% en casos con actividad de la enfermedad (37). El manejo de la alteración endocrínica mejora de forma significativa la severidad del síndrome (8).

Acondroplasia: datos derivados de series de casos y estudios observacionales han descrito una incidencia de SAHOS con una varianza entre el 10% y el 75% (38) para pacientes con este trastorno. Los cambios anatómicos de la VA derivados de la baja estatura y el agrandamiento del cráneo con relación al tronco son la posible explicación.

Enfermedades del tejido conectivo: en este grupo se incluyen los síndromes de Marfán, Ehlers-Danlos y Loeys Dietz, que comparten hiperelasticidad, crecimiento, inestabilidad e hipotonía de tejidos. En el síndrome de Marfán, de manera específica, se describe una fuerte asociación con SAHOS debido a las malformaciones craneofaciales y la laxitud del tejido de la VAS. El SAHOS no tratado acelera la aparición del aneurisma aórtico o de su ruptura y su manejo puede posponer la dilatación aórtica (39).

Enfermedades neuromusculares: en este grupo se incluyen distrofias musculares, enfermedades de motoneurona, miopatías, lesiones medulares y de la unión neuromuscular. Las apneas obstructivas son más frecuentes cuando hay compromiso bulbar,

afectando los músculos faríngeos; su hipotonía determina un aumento de la resistencia de la VAS, desencadenando apneas obstructivas. Esta situación se puede asociar a debilidad del diafragma, el cual no podrá generar una presión negativa que venza el incremento de la resistencia de la VAS (40). La prevalencia de SAHOS en pacientes con diferentes enfermedades neuromusculares se describe más frecuente que en la población general, oscilado entre 36% y 83% (41).

Hipotonías musculares: hacen referencia al síndrome de Prader Willi que se asocia a obesidad por alteración en el patrón alimenticio debido a una sensación crónica de hambre y describe una prevalencia de SAHOS >80% (42).

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI® - Médicos para adultos), la Asociación Colombiana de Neurología (ACN) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC) por permitir a los autores usar sus instalaciones como lugar de reunión de trabajo.

Referencias

1. Ancoli-Israel S, Kripke DE, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14(6):486-95. <http://doi.org/bnjr>.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5. <http://doi.org/d3tqz2>.
3. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):685-9. <http://doi.org/bnjs>.
4. Durán J, Esnaola S, Rubio R, De la Torre G. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea in the elderly. A population-based study in the general population aged 71-100. Annual Meeting of ERS. Madrid. *Eur Respir J*. 2000;16(Suppl 31):S167.
5. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(8):893-900. <http://doi.org/fdp7fv>.
6. Bixler E, Vgontzas A, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):144-8. <http://doi.org/bnjt>.
7. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):608-13. <http://doi.org/bnjv>.
8. Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP, Sanders M, Ballard R, Magalang U. Medical therapy for obstructive sleep apnea: A Review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 2006;29(8):1036-44.
9. Ruiter ME, DeCoster J, Jacobs L, Lichstein KL. Sleep disorders in African Americans and Caucasian Americans: a meta-analysis. *Behav Sleep Med*. 2010;8(4):246-59. <http://doi.org/bfrfwfh>.

10. **Stepanski E, Zayyad A, Nigro C, Lopata M, Basner R.** Sleep-disordered breathing in a predominantly African-American pediatric population. *J Sleep Res.* 1999;8(1):65-70. <http://doi.org/dc778v>.
11. **Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K.** Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):186-92. <http://doi.org/bnjw>.
12. **Redline S, Sotres-Alvarez D, Loredó J, Hall M, Patel SR, Ramos A, et al.** Sleep-disordered breathing in Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds. The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(3):335-44. <http://doi.org/bnjx>.
13. **Puvamendram K, Goh KL.** From snoring to sleep apnea in a Singapore population. *Sleep Res Online.* 1999;2(1):11-4.
14. **Lee SD, Kang SH, Ju G, Han JW, Kim TH, Lee CS, et al.** The prevalence and risk factors for sleep disordered breathing in an elderly Korean population. *Respiration.* 2014;87(5):372-8. <http://doi.org/bnjz>.
15. **Mirrakhimov AE, Sooronbaev T, Mirrakhimov EM.** Prevalence of sleep disordered breathing in Asian adults: a systematic review of literature. *BMC Pulm Med.* 2013;13:10. <http://doi.org/bnj2>.
16. **Kyzer S, Charuzi I.** Obstructive sleep apnea in the obese. *World J Surg.* 1998;22(9):998-1001. <http://doi.org/b59jch>.
17. **Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER.** Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 1985;103(6):850-5. <http://doi.org/bnj3>.
18. **Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, et al.** Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(3 Pt 1):494-8. <http://doi.org/djfdt4>.
19. **Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J.** Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000;284(23):3015-21. <http://doi.org/cq6gz9>.
20. **Young T, Skatrud J, Peppard PE.** Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004;291(16):2013-6. <http://doi.org/b2sgr8>.
21. **Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT.** Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2000;16(5):909-13. <http://doi.org/dfbm5p>.
22. **Serima L, Broudy M, Nay KN, Cohn MA.** Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action. *Sleep.* 1982;5(4):318-28.
23. **Dolly FR, Block AJ.** Effect of flurazepam on sleep-disordered breathing and nocturnal desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med.* 1982;73(2):239-43. <http://doi.org/fdzpcb>.
24. **Balaguer C, Palou A, Alonso-Fernández A.** Tabaco y Trastornos de Sueño. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(9):449-58. <http://doi.org/c44n5x>.
25. **Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M.** Smoking as a risk factor for sleep disordered breathing. *Arch Intern Med.* 1994;154(19):2219-24. <http://doi.org/frwzn5>.
26. **Hoffstein V.** Relationship between smoking and sleep apnea in clinic population. *Sleep.* 2002;25(5):519-24.
27. **Noal RB, Menezes AM, Canani SF, Siqueira FV.** Habitual snoring and obstructive sleep apnea in adults: population-based study in Southern Brazil. *Rev Saude Publica.* 2008;42(2):224-33.
28. **Krishnan V, Dixon-Williams S, Thornton JD.** Where there is smoke there is sleep apnea. *Chest.* 2014;146(6):1673-80. <http://doi.org/bnj4>.
29. **Davidson TM.** The Great Leap Forward: The anatomics basis for acquisition of speech and obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2003;4(3):185-94. <http://doi.org/cd5fmq>.
30. **Johal A, Patel SI, Battagel JM.** The relationship between craniofacial anatomy and obstructive sleep apnea: a case-controlled study. *J Sleep Res.* 2007;16(3):319-26. <http://doi.org/ckxpn7>.
31. **Cielo CM, Marcus CL.** Obstructive Sleep apnea in children with craniofacial syndromes. *Pediatr Resp Review.* 2015;16(3):189-96. <http://doi.org/bnj5>.
32. **Follmar A, Dentino K, Abramowicz S, Padwa BL.** Prevalence of sleep disordered breathing in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Craniofac Surgery.* 2014;25(5):1814-7. <http://doi.org/bnj6>.
33. **Lal C, White DR, Joseph JE, Van Bakergem K, LaRosa A.** Sleep disordered breathing in Down Syndrome. *Chest.* 2015;147(2):570-9. <http://doi.org/bnj7>.
34. **Katts ES, Mitchell RB, D'Ambrosio CM.** Obstructive sleep apnea in infants. *Am J R Crit Care Med.* 2012;185(8):805-16.
35. **Karkos PD, Leong SC, Benton J, Sastry A, Assimakopoulos DA, Issing WJ.** Reflux and sleeping disorders. A systematic review. *J Laryngol Otol.* 2009;123(4):372-4. <http://doi.org/cmwp22>.
36. **Lin CC, Tsan KW, Chen PJ.** The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest.* 1992;102(6):1663-7. <http://doi.org/b7zr7t>.
37. **Akkoyunlu ME, İlhan MM, Bayram M, Taşan E, Yakar F, Özçelik HK, et al.** Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? *Respir Med.* 2013;107(11):1803-9. <http://doi.org/f2pdx>.
38. **Afsharpaiman S, Saburi A, Waters KA.** Respiratory difficulties and breathing disorders in achondroplasia. *Pediatr Resp Review.* 2013;14:250-5. <http://doi.org/bnj8>.
39. **Mo L, He Q, Wang Y, Dong B, He J.** High prevalence of obstructive sleep apnea in Marfan's Syndrome. *Chin Med J.* 2014;127(17):3150-5.
40. **Aboussouan LS.** Sleep disordered breathing in neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(9):979-89. <http://doi.org/bnj9>.
41. **Deak MC, Kirsch DB.** Sleep disordered breathing in neuromuscular conditions. *Clin Chest Med.* 2014;35(3):547-56. <http://doi.org/f2tpg4>.
42. **Bruni O, Verrillo E, Novelli L, Ferri R.** Prader Willi Syndrome: sorting out the relationship between obesity, hyoersomnia, and sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(6):568-73. <http://doi.org/cjdh73>.