

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

I DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA: UN UPDATE

Sonno e patologie respiratorie nel bambino

Disturbi respiratori del sonno: caccia agli indizi

Obesità e OSAS: quale relazione?

Il reflusso gastroesofageo e i disturbi del sonno

Terapia medica dei disturbi respiratori nel sonno

Disturbi respiratori nel sonno: indicazioni alla CPAP

Indicazioni alla terapia chirurgica
nei disturbi respiratori del sonno

Lettera all'Editore



INDICE

Editoriale

View Point

Luana Nosetti

3

Sonno e patologie respiratorie nel bambino

Sleep disordered breathing in children

Luana Nosetti, Luigi Masini, Marco Zaffanello,
Giacomo Broggi, Valentina Bonaita,
Alessandra C. Niespolo

4

Disturbi respiratori del sonno: caccia agli indizi

Sleep disordered breathing: hunt for clues

Maria Pia Villa, Melania Evangelisti

12

Obesità e OSAS: quale relazione?

Obesity and OSAS: any correlation?

Luigia Maria Brunetti, Valentina Tranchino,
Maria Pia Natale, Giuseppina Annichiarico,
Luigia Morciano, Gaetano Scianatico, Luana Nosetti

20

Il reflusso gastroesofageo e i disturbi del sonno

Gastroesophageal reflux and sleep disorders

Alex Moretti, Chiara Armano, Matteo Pogliaghi,
Luana Nosetti, Silvia Salvatore

28

Terapia medica dei disturbi respiratori nel sonno

Medical therapy for sleep respiratory disorders

Maria Giovanna Paglietti, Francesca Petreschi,
Alessandra Schiavino, Antonio Di Marco,
Federica Porcaro, Claudio Cherchi,
Valentina Negro, Renato Cutrera

36

Disturbi respiratori nel sonno: indicazioni alla CPAP

Sleep disordered breathing: indications for CPAP

Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano,
Alessandro Onofri, Virginia Mirra, Nicola Ullmann,
Maria Beatrice Chiarini Testa, Renato Cutrera

42

Indicazioni alla terapia chirurgica nei disturbi respiratori del sonno

Indications for surgical therapy in sleep respiratory disorders

Francesca De Bernardi, Paolo Castelnuovo, Jacopo Zocchi,
Enrico Fazio, Massimo Agosti, Luana Nosetti

57

Lettera all'Editore

Letter to the Editor

Renato Cutrera, Francesca Santamaria,
Giovanni A. Rosi

59

Conferenze e meeting

58

Pneumologia Pediatria

Volume 17, n. 66 - giugno 2017

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell' Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninisp.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi
Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2017 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di giugno 2017

Sonno e patologie respiratorie nel bambino

Sleep disordered breathing in children

Luana Nosetti¹, Luigi Masini², Marco Zaffanello³, Giacomo Broggi⁴, Valentina Bonaita¹, Alessandra C. Niespolo¹.

¹*Clinica Pediatrica Università degli Studi dell'Insubria, Ospedale F Del Ponte ASST Sette Laghi – Varese*

²*AORN Santobono-Pausilipon – Napoli*

³*Clinica Pediatrica Università degli Studi di Verona*

⁴*Università Bocconi – Milano*

Corrispondenza: Luana Nosetti **email:** luana.nosetti@uninsubria.it

Riassunto: I disturbi respiratori nel sonno (DRS) sono definiti come uno spettro di patologie caratterizzate da un'alterazione delle alte vie aeree con russamento e/o sforzo respiratorio dovuto ad aumentata resistenza delle alte vie aeree e collassabilità faringea. Essi comprendono: russamento abituale, ipo-ventilazione ostruttiva, sindrome da aumentate resistenze a livello delle alte vie aeree (UARS) e sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) nei suoi diversi gradi di severità. Negli ultimi anni sono cresciuti l'interesse e l'attenzione della comunità medica nei confronti di questi disturbi, soprattutto in età pediatrica, per via dell'impatto che questi possono avere sulla qualità di vita del bambino e sul suo sviluppo psico-fisico e per le gravi complicanze che possono insorgere se sottovalutati o trascurati.

Parole chiave: Sonno, disturbi respiratori nel sonno, OSAS, russamento, bambini

Summary: Sleep disordered breathing (SDB) definition includes a wide range of conditions characterised by upper airways alterations leading to snoring and/or increased breathing activity due to increased upper airways resistance and pharyngeal collapse. SDB includes habitual snoring, obstructive hypoventilation, upper airway resistance syndrome (UARS), and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) with its different degree of severity. During the last years the attention of the medical community towards SDB has considerably been increasing, especially in childhood, because of its negative impact on children's quality of life, growth and psico-physical development and its medical complications if underestimated or neglected.

Key words: Sleep, sleep disordered breathing, OSAS, snoring, children

INTRODUZIONE

I disturbi respiratori nel sonno (DRS) in età infantile costituiscono motivo frequente di consultazione pediatrica. Il problema dei DRS veniva affrontato già nel 1892, quando William Osler affermava che “un aumento cronico del tessuto tonsillare può influenzare in modo importante lo sviluppo psico-fisico di un bambino. Durante la notte ha un sonno molto disturbato, con respirazione rumorosa, con russamento. Vi sono talvolta delle pause prolungate seguite da profonde e numerose inspirazioni. Negli ultimi anni sono cresciuti l'interesse e l'attenzione della comunità medica nei confronti di questi disturbi in età pediatrica, a causa dell'impatto che questi possono avere sulla qualità di vita del bambino e sul suo sviluppo psico-fisico e per via delle gravi complicanze cui possono portare se sottovalutati.

Per DRS attualmente si intende uno spettro di patologie caratterizzate da un'alterazione delle alte vie aeree con russamento e/o sforzo respiratorio dovuti ad aumentata resistenza a livello delle alte vie aeree e collassabilità faringea. Sono state individuate quattro diverse espressioni cliniche di queste patologie (1):

- russamento abituale;
- ipo-ventilazione ostruttiva;
- sindrome da aumentate resistenze a livello delle alte vie aeree (UARS);
- sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) nei suoi diversi gradi di severità.

RUSSAMENTO PRIMARIO

Il russamento primario è una condizione caratterizzata da respiro rumoroso nel sonno prodotto dalla vibrazione del palato molle contro la parete posteriore della faringe quando, a seguito di un'ostruzione parziale delle vie aeree superiori, il flusso d'aria inspiratorio incontra una resistenza maggiore al suo passaggio. Va distinto dallo stridore che, pur essendo anch'esso inspiratorio, ha differenti caratteristiche acustiche (timbro alto e "stridulo"), può essere presente anche nello stato di veglia ed è prodotto a livello della laringe (2). Qualora si presenti per più di tre notti a settimana, è definito abituale (3).

Nel russamento sono assenti apnee, ipopnee, frequenti *arousals* legati allo sforzo respiratorio (RERA= *Respiratory Effort Related Arousals*) o anomalie dei gas respiratori. È presente invece uno sforzo neuromuscolare compensatorio in grado di mantenere stabile il respiro nel sonno. Ogni sforzo respiratorio rimane al di sotto della soglia necessaria per produrre degli *arousals*. Questi bambini possono avere limitazioni al flusso respiratorio, aumento dello sforzo respiratorio e tachipnea. Sono presenti inoltre sottili alterazioni dell'omeostasi del sonno ed alterazioni neuro-cognitive. Il russamento rappresenta un fenomeno comune nel bambino; la prevalenza in paesi tra cui Italia, Brasile, Germania, Portogallo, Australia e USA oscilla tra il 4.9 ed il 17.1% (4). Tale variabilità dipende dalla tipologia di studio condotto e dalla popolazione usata ai fini diagnostici. In contrasto con la tradizionale visione secondo cui il russamento primario sia una condizione benigna, esso sembra invece essere correlato ad un aumentato rischio di deficit neuro-comportamentali, sebbene meno severi di quelli trovati nei bambini con OSAS. Sonnolenza diurna, iperattività, deficit di apprendimento e sonno irrequieto sono segni significativamente più comuni nei russatori abituali; il russamento è inoltre associato a un aumentato rischio di ipertensione sistolica ed enuresi notturna (5). Si devono al russamento anche alcuni sintomi diurni quali respiro orale, secchezza delle fauci, difficoltà alla deglutizione, alitosi e difetti della fonasi. Se particolarmente rumoroso, esso può diventare un vero e proprio handicap (2). Con una corretta diagnosi è possibile impostare un approccio terapeutico adeguato ed evitare provvedimenti chirurgici o comunque invasivi dove non necessari.

IPO-VENTILAZIONE OSTRUTTIVA

È caratterizzata da russamento ed incremento dello sforzo respiratorio e presenza di frequenti *arousals* in assenza di eventi ostruttivi, che portano ad incremento della CO_2 per la maggior parte del sonno in assenza di patologia polmonare (ipercapnia), in quanto lo sforzo respiratorio, sebbene aumentato, non è sufficiente a mantenere adeguata ventilazione/min. In questa condizione vi è una moderata predisposizione anatomica all'OSAS, con necessità di incrementare lo sforzo neuromuscolare compensatorio per mantenere stabile il sonno. L'aumentata stimolazione dei mecano-chemorecettori rimane al di sotto della soglia di *arousals*, per cui i parametri poli-sonnografici risultano simili a quelli dei russatori abituali.

SINDROME DELLE AUMENTATE RESISTENZE DELLE VIE AEREE SUPERIORI (UARS)

L'UARS (*Upper Airway Resistance Syndrome*) viene definita come un "disturbo respiratorio nel sonno caratterizzato da un aumentato sforzo respiratorio, prolungato nel tempo, causato da un'elevata resistenza a livello delle vie aeree" (6). Essa non è associata ad apnee ostruttive, ipo-ventilazione o desaturazione.

I principali sintomi sono frammentazione del sonno, affaticamento e sonnolenza diurna, a causa di microrisvegli notturni, o *arousals*, che sono in correlazione con gli sforzi respiratori. Nei bambini con UARS sono spesso presenti anche scarso rendimento scolastico e posizioni anomale durante il sonno per vincere le resistenze e quindi migliorare la *performance* respiratoria.

La diagnosi può essere effettuata mediante misurazione della pressione endo-esofagea durante la poli-sonnografia. Si tratta di un canale aggiuntivo che, tramite un catetere posizionato

in esofago, permette di registrare i picchi di pressione di fine inspirazione e quindi lo sforzo respiratorio. In questo modo si ottiene una misura indiretta dell'ostruzione al flusso aereo. I pattern poli-sonnografici caratteristici sono l'aumentato sforzo respiratorio per più di quattro atti respiratori, il repentino aumento dello sforzo respiratorio subito seguito da immobilità diaframmatica per due o più atti respiratori ed il repentino aumento della frequenza respiratoria senza aumento dello sforzo respiratorio (6).

SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO (OSAS)

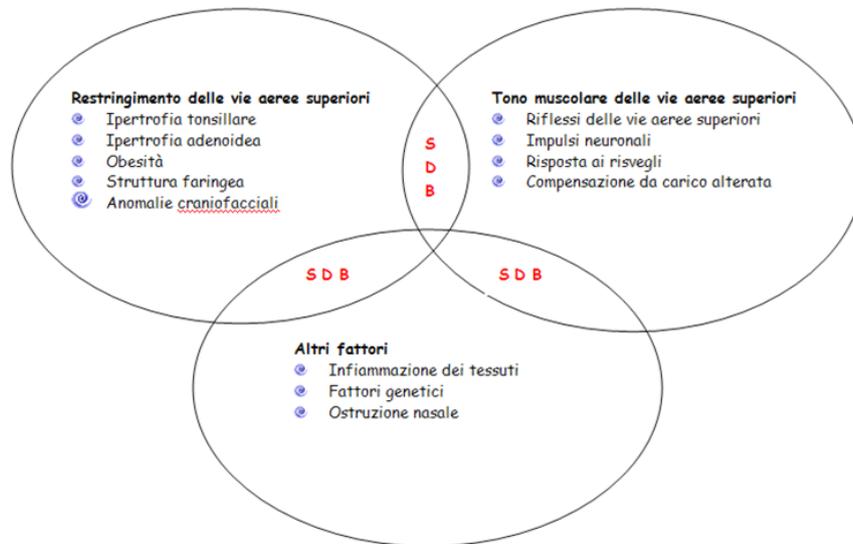
Con questo termine s'intende il verificarsi di episodi ricorrenti di ostruzione parziale o totale delle vie aeree superiori nel sonno, che comportano assenza di flusso aereo nonostante i continui sforzi respiratori associata a riduzione della saturazione periferica di ossigeno e/o ipercapnia (2). La storia di tale sindrome inizia nel 1956, quando Burwell e collaboratori descrissero il cocchiere del signor Wardle, Joe, un ragazzo goloso, in sovrappeso, con problemi cardiologici ed acidosi respiratoria, che si addormentava di continuo. In rimando al pittoresco personaggio descritto da Charles Dickens nel suo "Circolo di Pickwick" (1836), essi chiamarono questo quadro clinico Sindrome di Pickwick. Fu poi Guilleminault a coniare l'espressione "*Obstructive sleep apnea syndrome*" (OSAS) (7). Egli nel 1976 per primo condusse uno studio scientifico su otto bambini con diagnosi poli-sonnografica di OSAS, effettuandone inoltre una dettagliata descrizione del quadro clinico (7,8). I bambini con OSAS riescono a superare l'ostruzione senza produrre *arousals* ed hanno ampie fasi di respiro stabile nella notte, mantenendo sostanzialmente integra la struttura del sonno. Essi presentano uno sforzo respiratorio che tende a superare la resistenza respiratoria a livello delle vie aeree superiori, che è un trigger per produrre gli *arousals*. Poiché gli eventi ostruttivi sono tipici principalmente del sonno REM, caratterizzato da ipotonia muscolare, vi è una minor produzione di *arousals*.

L'OSAS è egualmente rappresentata nei due sessi. Diversi studi epidemiologici riportano una prevalenza alquanto variabile. Secondo Ogden CL et al, ha una prevalenza di 0.7%-10.3% nei bambini senza altre patologie associate (9), mentre secondo uno studio di Marcus CL e collaboratori, si stima una prevalenza tra l'1% e il 5.7%, rendendo l'OSAS una patologia piuttosto comune (10). Tale variabilità è attribuibile all'eterogeneità delle popolazioni studiate, alla mancanza di dati poli-sonnografici standardizzati, nonché alle diverse definizioni utilizzate per la diagnosi.

L'OSAS interessa bambini di tutte le età, più frequentemente di etnia afro-americana rispetto a quella caucasica, distribuendosi equamente tra maschi e femmine, eccetto che negli adolescenti, nei quali i maschi presentano una maggior incidenza rispetto alle femmine. Nei bambini con una normale architettura cranio-facciale, il picco d'incidenza si manifesta in età prescolare, tra i 3 e i 6 anni, periodo in cui è maggiore la crescita del tessuto linfatico nelle alte vie aeree, in relazione alla struttura cranio-facciale stessa. Quest'aumento sarebbe uno dei fattori maggiormente responsabili dell'incrementato rischio di ostruzione delle alte vie aeree (11).

La sindrome nel bambino, nonostante presenti alcune analogie con quell'adulta, può definirsi un'entità a sé, tanto che la definizione e i criteri utilizzati per la diagnosi di OSAS nell'adulto non sono applicabili in età pediatrica (12). Essa presenta due picchi d'incidenza, il primo nell'età del gioco ed il secondo in quella adolescenziale. Sebbene non esista un'unica e precisa causa di OSAS nel bambino, l'elemento più frequentemente implicato nella sua origine è l'ipertrofia adeno-tonsillare. Tuttavia, altri fattori contribuiscono all'aumentata resistenza delle vie aeree superiori, al collabimento dei tessuti molli durante la respirazione e, quindi, ad ostruzioni clinicamente significative durante il sonno (figura 1). È nota inoltre una lunga lista di sindromi associate ad una più elevata incidenza di questo disturbo del sonno, caratterizzate da malformazioni del massiccio facciale o anomalie del controllo neurale, tra cui la sindrome di Down, la sindrome di Prader Willi, l'acondroplasia e la sindrome di Arnold-Chiari.

Fig. 1. Meccanismi fisiopatologici che comportano aumento delle resistenze delle vie aeree superiori e contribuiscono alla genesi dell'OSAS (12).



Recentemente alcuni studi hanno evidenziato come altri fattori, ambientali e genetici, possano intervenire nella patogenesi e nell'evoluzione della gravità di tali disturbi. Infatti, dall'analisi della letteratura, sembra che l'inquinamento atmosferico, outdoor e indoor, rappresenti una delle principali cause di problemi respiratori nei bambini nelle aree urbane. Partendo da queste basi, negli ultimi anni sono stati eseguiti alcuni studi, che hanno evidenziato una correlazione positiva tra inquinamento atmosferico e incidenza di DRS in età pediatrica (13, 14, 15).

Dal punto di vista clinico, l'OSAS è caratterizzata da sintomi e segni diurni e notturni (tabella 1).

Tab 1. Sintomi e segni notturni e diurni del paziente con OSAS	
Sintomi e segni notturni	Sintomi e segni diurni
<ul style="list-style-type: none"> • Russamento • Apnee • Sonno agitato • Pavor • Tosse • Sensazione di soffocamento • Wheezing • Insonnia • Enuresi • Cianosi 	<ul style="list-style-type: none"> • Voce nasale • Irritabilità • Sonnolenza • Cefalea mattutina • Problemi scolastici

Negli ultimi anni Gozal e colleghi hanno proposto una nuova classificazione dei bambini con OSAS (16). Essa prevede la differenziazione in diversi fenotipi. Il **fenotipo classico** corrisponde alla vecchia definizione di *facies* adenoidea ed è caratterizzato da volto allungato (spesso asimmetrico), espressione apatica e sofferente, occhi alonati e respirazione prevalentemente orale. Le labbra sono spesso ipotoniche con perdita della competenza labiale. Le cartilagini alari sono collassate e le narici ridotte di volume. Sono spesso presenti dismorfismi del volto, come naso insellato o deviazioni del setto, in presenza di turbinati normali o ipertrofici. Caratteristica di questo fenotipo è la malocclusione scheletrica (alterazione dei rapporti di combaciamento dei denti determinata da difetti di crescita del mascellare superiore e della posizione della mandibola); il palato duro è ogivale e stretto, con verticalizzazione della struttura somato-gnomica, il palato molle può essere allungato e le tonsille sono ipertrofiche e spesso occludenti. Non di rado il bambino ha un ritardo di accrescimento staturico-ponderale e può

presentare *pectus excavatum* a causa dello sforzo eccessivo dei muscoli respiratori.

Nel **fenotipo adulto** l'obesità riveste un ruolo di primaria importanza nella patogenesi della malattia. L'infiltrazione adiposa delle strutture anatomiche delle prime vie aeree determina il restringimento di diametro delle stesse. A livello cervicale, il tessuto adiposo esercita una un'azione pressoria che contribuisce al collasso delle prime vie aeree e in generale l'elevato indice di massa corporea (BMI) può alterare la ventilazione, riducendo l'escursione diaframmatica e dunque il volume corrente, soprattutto in posizione supina. Le adenoidi e le tonsille in genere sono solo moderatamente aumentate. Si è calcolato che, per ogni incremento di 1 kg/m² di massa corporea al di sopra della media per genere di età, vi sia un aumento del rischio di OSAS del 12%. L'esistenza di questa nuova entità è sostenuta anche dai possibili fallimenti dell'adeno-tonsillectomia in alcuni pazienti obesi. Si è evidenziato dunque come nei bambini con BMI al di sopra della norma vi sia un aumentato rischio di sviluppo di OSAS e un rapporto di diretta proporzionalità tra gravità dell'OSAS e grado di obesità.

Il **fenotipo congenito** è prevalentemente caratterizzato da micrognazia, ipoplasia mandibolare, retrognazia, contrazione del mascellare o complesse anomalie cranio-facciali. Vi è completa manifestazione di tale fenotipo ad esempio nella sindrome di Pierre-Robin, così come nei dismorfismi cranio-facciali tipici delle sindromi congenite.

La diagnosi è effettuata tramite un'anamnesi accurata, associata ad un attento esame obiettivo mirato all'esecuzione di test strumentali specifici. Secondo l'*American Academy of Pediatrics*, la poli-sonnografia rappresenta il *gold standard* per la valutazione della patologia e della sua gravità (11). Vi sono due modalità di esecuzione dell'esame poli-sonnografico: domiciliare ed ospedaliera. Nel primo caso, la metodica si avvale di un minor numero di canali: attività cardiaca (elettrocardiogramma), russamento (microfono), fasce toraciche e addominali, misurazione del flusso nasale e saturazione periferica di ossigeno. Questo esame è meno sensibile nella diagnosi delle forme lievi di OSAS. Tuttavia, è meno costoso ed ha una migliore *compliance* familiare, in quanto evita il ricovero ospedaliero. La poli-sonnografia ospedaliera consente di effettuare una valutazione più completa, in quanto include misure encefalografiche per la valutazione del sonno, l'elettro-oculogramma, l'elettromiografia sotto-mentoniera e agli arti, l'elettrocardiogramma, la valutazione dello sforzo respiratorio mediante pletismografia e pressione endo-esofagea, il flusso nasale, la saturazione arteriosa, il russamento, l'*end tidal CO₂* o CO₂ transcutanea, la posizione corporea e l'audio e video registrazione.

L'OSAS può comportare nel bambino l'insorgenza di alcune complicanze di diverso tipo e gravità. Quelle più frequenti sono:

- complicanze cardiovascolari (17);
- alterazioni endocrine e metaboliche (18);
- ritardo di crescita staturale-ponderale (19);
- alterazioni neuro-cognitive e neuro-comportamentali quali deficit dell'attenzione, iperattività e difficoltà dell'apprendimento ad esempio lessicale (20).

Tra le complicanze cardiovascolari, l'ipertensione polmonare ed il cuore polmonare sono considerate le sequele più severe. La genesi delle complicanze cardiache è multifattoriale ed è schematizzata in figura 2.

L'ipossia e l'ipercapnia aumentano lo sforzo respiratorio, con aumento della pressione negativa intratoracica e della pressione transmurale ventricolare sinistra. Aumentano anche il ritorno venoso al ventricolo destro e la pressione arteriosa polmonare, con incremento del post-carico ventricolare destro. L'ipossia intermittente induce la produzione di radicali liberi e di molecole pro-infiammatorie e la riduzione dell'ossido nitrico, con predisposizione all'aterosclerosi e all'ipertensione arteriosa. Nei bambini con OSAS vi è una maggior predisposizione ad eventi cardiovascolari legati all'aumentato tono simpatico, con ipertensione arteriosa, ridotta variabilità della frequenza cardiaca, disfunzione endoteliale, disfunzione sisto-diastolica ventricolare destra e sinistra ed alterazioni pro-infiammatorie e metaboliche. Il persistere dell'OSAS può portare non solo all'ipertensione polmonare e al cuore polmonare cronico, ma anche allo sviluppo d'ipertensione arteriosa sistemica e di sindrome metabolica (22).

Per quanto riguarda le conseguenze metaboliche, sottolineiamo il ruolo di un circolo vizioso tra obesità e OSAS, che potrebbe condurre un bambino con disturbi del sonno a diventare più facilmente un adulto con problemi di obesità e di OSAS. Si rimanda per la trattazione della patologia menzionata al capitolo dedicato.

Considerando gli aspetti inerenti le problematiche neuro-cognitive e neuro-comportamentali, vi sono numerosi studi che hanno evidenziato una correlazione positiva tra OSAS e disturbi del comportamento e dell'apprendimento. Il preciso meccanismo neuroanatomico di questa associazione non è chiaro; tuttavia, giova usufruire della schematizzazione proposta da Hodges et al, che fornisce per tali disturbi un'ipotesi eziopatogenetica (figura 3) (23).

Fig. 2. Riassunto schematico delle componenti fisiopatologiche dell'OSAS, dei meccanismi di attivazione della malattia cardiovascolare e della successiva evoluzione della malattia (21).

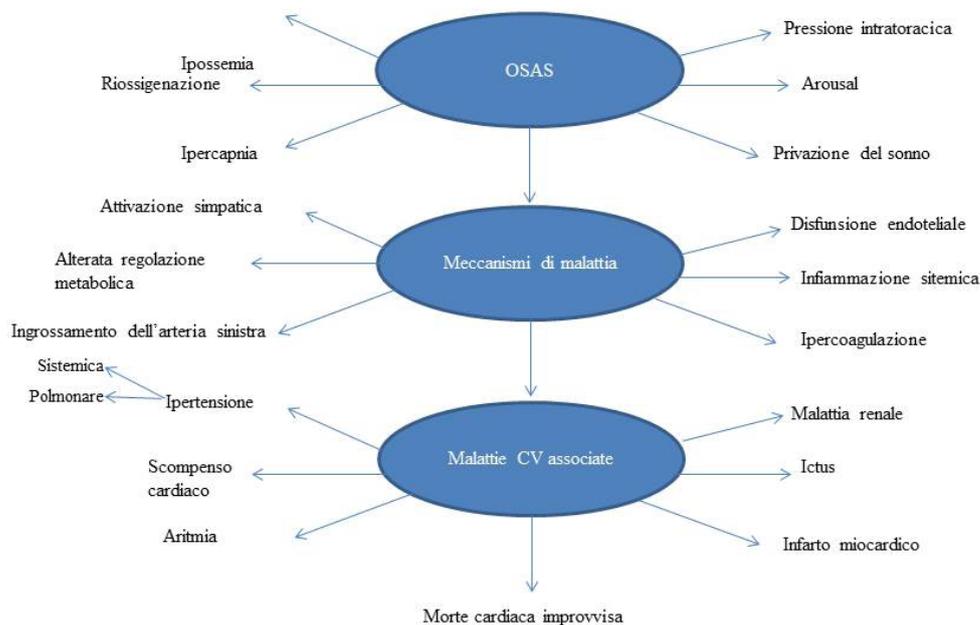
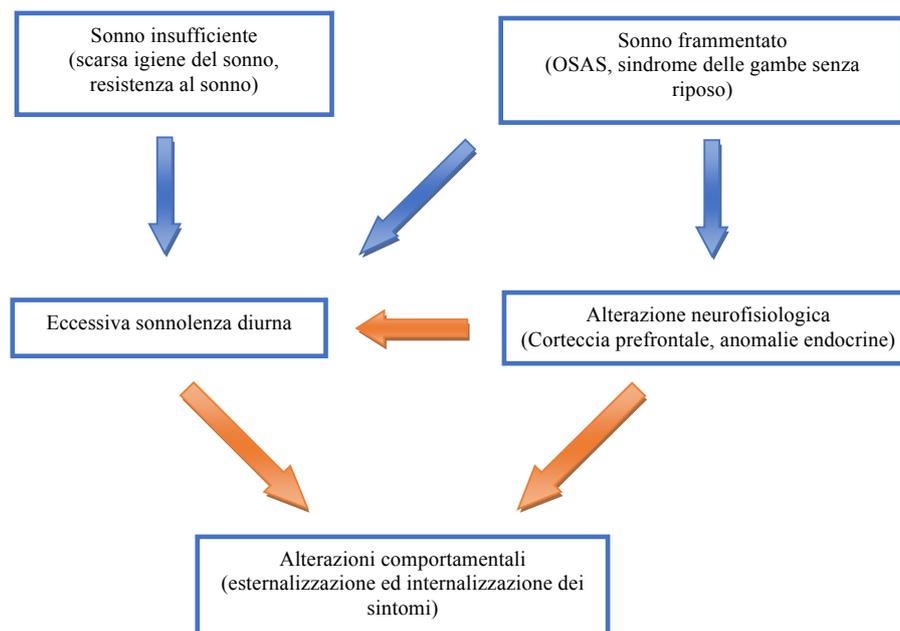


Fig. 3. Meccanismo neuroanatomico correlazione positiva tra OSA e disturbi del comportamento e dell'apprendimento (23).



Le difficoltà cognitive, in particolare verbali e lessicali, sembrano seguire il pattern respiratorio nei bambini con DRS, anche se sono necessari ulteriori studi per caratterizzare tale relazione.

BIBLIOGRAFIA

- (1) 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.
- (2) Nespoli L, Nosetti L. *Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno*. In: Colli A, Nespoli L. Malattie del cuore e del respiro. Pediatria Politematica. Collana diretta da Burgio G.R., Ed UTET 1998; 181-188.
- (3) Shengui L., Xinming J., Chonghuai Y., et al., *Habitual snoring in school-aged children: environmental and biological predictors*. Respir Res 2010; 11:144.
- (4) Sahin U., Ozturk O., Ozturk M., et al., *Habitual snoring in primary school children: prevalence and association with sleep-related disorders and school performance*. Med Princ Pract 2009; 18:458-465.
- (5) Li A.M., Au C.T., Ho C., et al., *Blood pressure is elevated in children with primary snoring*. J Pediatr. 2009;155(3):362-368.
- (6) Guilleminault C, Khramtsov A. *Upper airway resistance syndrome in children: a clinical review*. Semin Pediatr Neurol 2001; 8: 207-215.
- (7) Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, et al. *Sleep apnea in eight children*. Pediatrics 1976; 58: 23-30.
- (8) Huang YS, Guilleminault C. *Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Where Do We Stand?* Adv Otorhinolaryngol 2017; 80: 136-144.
- (9) Ogden C, Flegal KM, Carroll MD, et al. *Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000*. JAMA 2002; 288: 1728-1732.
- (10) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2012; 130:714-755.
- (11) American Academy of Pediatrics. *Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2012; 130: 576-584.
- (12) Carroll JL, Loughlin GM. *Diagnostic criteria for obstructive sleep apnea syndrome in children*. Pediatr Pulmonol 1992; 14:71-74.
- (13) Kheirandish-Gozal L, Ghalebani M, Salehi M, et al. *Neighbourhood air quality and snoring in school-aged children*. Eur Respir J 2014; 43 : 824-832.
- (14) Abou-Khadra M.K., Association between PM₁₀ exposure and sleep of Egyptian school children. Sleep Breath. 2013;17(2): 653-657.
- (15) Zanobetti A, Redline S, Schwartz J, et al., *Associations of PM₁₀ with sleep and sleep-disordered breathing in adults from seven U.S. urban areas*. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(6): 819-25.
- (16) 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; 177: 1142-1149.
- (17) Bonuck K, Freeman K, Chervin RD, Xu L. *Sleep-Disordered Breathing in a Population-Based Cohort: Behavioral Outcomes at 4 and 7 Years*. Pediatrics 2012; 129(4): 857-865.
- (18) Bhattachajee R, Kheirandish-Gozal L, Pillar G, et al. *Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome: evidence from children*. Progress in Cardiovascular Disease 2009; 51: 416-433.
- (19) Li AM, Yin J, Chan D, et al., *Sleeping energy expenditure in paediatric patients with obstructive sleep apnoea syndrome*. Hong Kong Med J 2003; 9(5): 353-356
- (20) Flint J., Kothare SV, Zihlif M, et al. *Association between Inadequate Sleep And Insuline Resistance in Obese children*. The journal of Pediatrics 2007; 150: 364-369.

- (21) Somers VK, White DP, Amin R, et al. *Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health)*. *Circulation* 2008;118: 1080-1111.
- (22) Nespoli LF, Nosetti L, Nespoli L. *Sistema cardiovascolare e disturbi respiratori nel sonno*. *Pneumologia Pediatrica* 2009; 34: 7-13.
- (23) Hodges EK, True Selt B, Giordani BJ, et al., *Behavioral morbidity in pediatric sleep-disordered breathing*. In: Kheirandish-Gozal L, Gozal D, *Sleep disordered breathing in children*. Humana Press Springer science + Business Media New York 2012: 434.