

Sueño y obesidad: una relación íntima en dos direcciones



G. Pin Arboledas¹, A. Lluch Roselló^{2,3}

¹Unidad Valenciana del Sueño. Hospital Quirón. Valencia.

²Centro de Salud Ingeniero Joaquín Benlloch. Valencia.

INTRODUCCIÓN

La combinación de estudios poblacionales y de laboratorio está sacando a la luz las interacciones fisiológicas entre el sueño y el metabolismo como parte integrante de la conjunción de factores genéticos y ambientales que contribuyen a la actual prevalencia de obesidad. No tener en cuenta estas interacciones a la hora de plantear las intervenciones dirigidas a controlar la obesidad, tanto desde el punto de vista de salud pública como individual, podría contribuir a que, en ocasiones, estas intervenciones no obtengan los resultados buscados a medio-largo plazo en cuanto a la adecuación de la relación peso/talla y su mantenimiento.

El objetivo de este artículo es evaluar la evidencia científica existente en la actualidad sobre esta interacción y sus influencias mutuas.

Para ello, se realizaron dos búsquedas en PubMed con los términos: "sleep" AND ("duration" OR "hour" OR "hours") AND ("obesity" OR "weight") AND ("pediatrics" OR "children") y "sleep" AND ("sleep apnea" OR "sleep breathing disorders") AND ("obesity" OR "weight") AND ("pediatrics" OR "children"), acotando la búsqueda a revisiones sistemáticas, estudios de cohorte, estudios casos-control y ensayos clínicos fase IV de los últimos 5 años. Búsquedas semejantes se realizaron en la base de datos Cochrane. Encontramos, en cuanto a la duración del sueño, 17 estudios que cumplían estos requisitos y, en cuanto a los trastornos respiratorios durante el sueño (TRS), 154 estudios (tras revisión manual se seleccionaron 21 estudios) que cumplían los requisitos propuestos. Dichos estudios, así como sus citas bibliográficas revisadas manualmente, son la base de este artículo. En los casos necesarios, se requirió información directa, mediante correo electrónico, al autor de referencia en el artículo, con una tasa de respuesta del 86,7%.

Los TRS se eligieron como representativos de la alteración de la calidad de sueño por su prevalencia y consecuencias en la calidad de vida.

EVIDENCIAS DE LA RELACIÓN SUEÑO-SOBREPESO/OBESIDAD

Estudios poblacionales

Duración del tiempo de sueño y obesidad

Datos obtenidos en estudios epidemiológicos sugieren que la duración del sueño puede contribuir al desarrollo de la obesidad.

El sueño corto favorece hábitos alimenticios no saludables. Se ha encontrado asociación entre un sueño de corta duración y una mayor propensión a hábitos alimenticios irregulares, picoteo entre comidas, reducción de la ingesta de vegetales...^{1,2}, de manera que se establece una relación bidireccional entre el sueño y las alteraciones peso-talla: un sueño de corta duración favorece la ganancia de peso y la ganancia de peso favorece el sueño más corto; se crea de este modo un círculo vicioso de la misma manera que ocurre en otras condiciones asociadas a la obesidad como son la inactividad física o la sobrealimentación³.

Destacamos tres estudios de cohortes bien diseñados, si bien son estudios limitados pues no repiten las medidas de sueño:

- En estudio de cohorte de 8.234 niños se encontró una relación directa entre un sueño de corta duración (<10,5 horas) a los 3 años y la prevalencia de obesidad a los 7 años⁴.
- Los niños (N = 2.281) de 3-12 años que duermen menos, se acuestan más tarde o se levantan más pronto presentan un mayor IMC cinco años más tarde⁵.

- Los niños menores de 3 años que duermen menos de 12 horas presentan un mayor IMC (β : 0,16; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,02-0,29), un mayor índice sumatorio de los pliegues subescapular y tricaptal (β : 0,79 mm; IC 95%: 0,18-1,40), y una mayor odds ratio (OR) de sobrepeso (OR: 2,04; IC 95%: 1,07-3,91)⁶.
- El seguimiento de 14.257 adolescentes hasta los 26 años encuentra que en las mujeres cada hora adicional de sueño se asocia con una disminución significativa de la OR de ser diagnosticada de hipercolesterolemia a los 26 años (OR: 0,85; IC 95%: 0,75-0,96) después de controlar las covariables. En los varones este sueño adicional se asocia a descensos no significativos estadísticamente en la OR de ser diagnosticados de hipercolesterolemia (OR: 0,91, IC 95%: 0,79-1,05) de manera que, en mujeres jóvenes, un sueño de corta duración aumenta el riesgo futuro de hipercolesterolemia. Mantener una duración adecuada de sueño en la infancia es una línea primaria de prevención de la hipercolesterolemia en mujeres⁷ (nivel de evidencia 1).

En la **tabla 1** se resumen las características y principales hallazgos de la selección de estudios poblacionales valorados, y en la **tabla 2** la OR encontrada entre sueño corto y obesidad en diferentes estudios poblacionales.

Dos datos importantes que tener en cuenta en Atención Primaria:

- **La compensación del déficit de sueño los fines de semana parece disminuir el efecto del déficit de sueño sobre el desarrollo de la obesidad.** En niños de edad media de 9,2 años, entre aquellos que no compensaban el sueño los fines de semana según cuestionario, la OR para obesidad era de 2,59 (IC 95%: 1,22-5,48), y en los que compensan en parte el déficit de sueño según cuestionario los fines de semana, la OR para obesidad es de 2,32 (IC 95%: 1,00-5,53). Se trata de un estudio poblacional con una N de 5.129 (49,6% varones)⁸.
- Entre los 3 y los 10 años, la prolongación de la duración del sueño ocasiona una disminución media del IMC y del porcentaje de grasa corporal (IMC: -0,235, IC 95%: -0,321--0,149; Porcentaje de grasa corporal:

Tabla 1. Resumen de estudios epidemiológicos

	Autor	País	Año	N	Edad	Lugar	Somatometría	Valoración sueño	Conclusión
N ALTA	Locard	Francia	1992	1.031	5	Escuela	IMC	Cuestionario	Sueño corto = riesgo obesidad
	Von Kries	Alemania	2002	6.862	5-6	Escuela	IMC, GC	Horarios	Sueño corto = riesgo obesidad
	Sekine	Japón	2002	8.272	6-7	Cohorte	IMC	Cuestionario	Sueño corto = riesgo obesidad Sueño <8-10 h: OR obesidad: 2,1 ♀ / 5,5 ♂
	Padez	Portugal	2005	4.511	7-9	Escuela	IMC	Cuestionario	Sueño corto = riesgo obesidad
N BAJA	Ben Slama	Túnez	2002	167	6-10	Escuela	IMC	Cuestionario	Sueño corto = riesgo obesidad
	Giuliano	Brasil	2004	165	6-10	Escuela	IMC, GC	Cuestionario	Obesos: duermen 31 min menos que normopeso Sobrepeso: no diferencias con normopeso
	Chaput	Canadá	2006	422	5-10	Escuela	IMC	Cuestionario	Sueño corto = riesgo obesidad
ADOLESCENTE (método instrumental)	Benefice	Senegal	2004	40	13-14	Distrito	IMC, PT	Actigrafía	Sueño corto = riesgo obesidad Reducción 6,85 min de sueño por cada 1 kg/m ² de IMC Sólo en niñas
	Grupa	EE.UU.	2002	383	11-16	Distrito	IMC, GC	Actigrafía	Sueño corto = riesgo obesidad OR obesidad x 5 por cada 1 h menos de sueño
ADOLESCENTE (método subjetivo)	Chen	Taiwán	2006	656	13-18	Escuela	IMC	Cuestionario	Baja frecuencia de sueño adecuado = mayor riesgo
	Kruston	EE.UU.	2005	4.486	17	NLSAH	IMC	Cuestionario	Sueño corto = riesgo obesidad en varones
E. PROSPECTIVOS	Agras	EE.UU.	2004	150	3	S. Francisco	IMC	Cuestionario	Sueño corto a los 3-5 años: predictor obesidad a los 9 años
	(6,5 años de seguimiento)								
	Reilly	Inglatera	2005	8.234	3	ALSPAC	IMC	Cuestionario	Relación pérdida 38 min sueño/obesidad: 10,5-10,9 h totales de media: OR 1,35 11,0-11,9 h totales media: OR 1,04
	Snell K	EE.UU.	2005	¿?	2	¿?	IMC	Cuestionario	1 h adicional de sueño disminuye un 5,3% la probabilidad de sobrepeso 1 h adicional de sueño disminuye un 11,5% el IMC a los 5 años
	(5 años de seguimiento)								
Lumeng	EE.UU.	¿?	1.364	9-11		IMC	Cuestionario	1 h adicional de sueño a los 3 años disminuye la OR de sobrepeso 0,60	
(3 años de seguimiento)									

GC: grasa corporal; IMC: índice de masa corporal; PT: pliegue tricaptal; OR: odds ratio.

-0,182, IC 95%: -0,271--0,092) sin mostrar dependencia significativa con la edad: **la asociación entre la duración del sueño y el peso tiene la misma potencia de los 3 a los 10 años de edad.** Se trata de un estudio poblacional con una N = 7.767⁹.

Trastornos Respiratorios durante el Sueño (TRS) y sobrepeso/obesidad

a) Relación TRS-obesidad. Tres datos con nivel de evidencia 1:

- Valorando el sueño de manera objetiva (actigrafía, polisomnografía ambulatoria), el 47% de los niños obesos tienen TRS de moderados a severos y el 39% TRS ligeros. La edad, el IMC y los niveles de TG son responsables del 47% de la varianza; la valoración del índice de apnea-hipopnea (IAH) y el nadir de SpO₂ es responsable del 51% de la varianza¹⁰⁻¹².
- La revisión sistemática de 27 estudios que incluían 5.588 niños indicó que 1/3 de los mismos encontró asociación significativa entre obesidad y TRS en menores de 10 años. Entre los estudios que incluían niños más mayores, 2/3 encontraron que la obesidad se relacionaba con una mayor gravedad del TRS¹³.
- Los TRS en niños de 13,6 ±0,7 años tienen una OR de presencia de síndrome metabólico de 6,49 (IC 95%: 2,52-16,70) de manera que los TRS contribuyen a la disfunción metabólica infantil¹⁴⁻¹⁶.

b) Influencia de la presencia de obesidad en la evolución del TRS tras la intervención de adenoamigdalectomía (AA). Los datos son aparentemente contradictorios:

- Según un estudio de cohorte con N baja (69 niños de edad media 7,1 ±4,2 años), la obesidad en niños tie-

ne una OR para la persistencia del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) tras la adenoamigdalectomía de 3,7 (IC 95%: 1,3-10,8, p = 0,016) de manera que la obesidad en el momento del diagnóstico del TRS es un riesgo importante de persistencia del SAHS después del tratamiento, independientemente de la severidad de la enfermedad inicial¹⁷.

- Por otro lado, mediante ensayo clínico aleatorizado (ECA) se compararon 22 niños obesos de edad media 5,8 ±1,8 años con 48 niños no obesos de edad media 6,9 ±2,6 años. Después de la AA no se encontraron diferencias significativas en la eficacia de la intervención (presencia de un IAH menor de 1 en el 22,7% frente al 25% de los sujetos respectivamente; p >0,05), de manera que la obesidad, la hipertrofia adenoamigdal, el tipo de sexo y el cambio de IMC posterior a la intervención no son predictivos de la curación del TRS y la obesidad no es factor determinante de una evolución desfavorable de la intervención como tratamiento de los TRS¹⁸ (nivel de evidencia 2).

No existe suficiente evidencia científica para determinar la influencia de la obesidad en la evolución de los TRS tras la AA.

Estudios de laboratorio

Duración del tiempo de sueño y obesidad

Las implicaciones metabólico-endocrinas de un déficit de sueño agudo son distintas a las de un déficit de sueño crónico. En el déficit agudo se produce un rebote nocturno de la hormona de crecimiento (HGH) y un incremento de

Tabla 2. Duración de sueño-obesidad

AUTOR	AÑO	EDAD	OR	IC 95%
Locard	1992	5	2,25	1,27-3,98
BenSlama	2002	6-10	11,00	4,74-25,49
Sekine	2002	2-4	1,19	1,00-1,42
Von Knes	2002	5-6	2,17	1,57-3,00
Agras	2004	9.5	2,00	0,80-5,02
Gioglano	2004	6-10	5,63	0,72-44,06
Padez	2005	7-9	1,15	0,93-1,43
Reilly	2005	7	1,45	1,20-1,76
Chacut	2006	5-10	2,63	1,24-5,58
Chen	2006	13-18	1,75	1,28-2,39
Seicean	2007	14-18	2,23	0,87-5,73
COMBINADO			1,89	1,46-2,43

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Fuente: Sleep. 2008;31(5):619-26.

hormona tiroestimulante (TSH), mientras que en el déficit crónico (durante más de 6 días) la HGH es menor que la basal y la TSH se encuentra disminuida¹⁹⁻²³.

La actividad de las orexinas (leptina, grelina) está influenciada por señales centrales y periféricas, con la glucosa y la leptina ejerciendo de efectos inhibitorios y la grelina promoviendo la activación. Datos derivados de ratones de laboratorio indican que las orexinas juegan un importante papel en la motivación y los refuerzos²⁴, dando la posibilidad de que un sueño insuficiente pueda afectar a la ingesta alimenticia no promovida por la homeostasis.

Los datos de los que disponemos de evidencia científica son:

- La restricción parcial de sueño aumenta las concentraciones plasmáticas de grelina y disminuye las de leptina²⁵, de manera que la reducción del sueño a 4 horas durante dos noches ocasiona un incremento de la grelina y una disminución de la leptina²⁶.
- Niños de 3 a 6 años que duermen menos de 8 horas tienen una OR de tener hiperglucemia de 1,64 (IC 95%: 1,09-2,46)²⁷.
- Tras un desayuno rico en hidratos de carbono, los sujetos sometidos a restricción de sueño presentan niveles más elevados de glucosa que los mismos sujetos tras la recuperación del sueño; esta variación es independiente de los niveles de insulina, que están discretamente elevados durante la restricción²⁸, de manera que el área bajo la curva del Homeostatic Model Assessment (HOMA) después del desayuno es

más del 50% mayor después de 6 días de déficit de sueño que cuando el sujeto duerme sin déficit^{29,30}; esto sugiere una menor sensibilidad a la insulina, de manera que la resistencia a la insulina podría desarrollarse progresivamente con la mayor exposición a déficit de sueño.

- El déficit de sueño durante 6 días se asocia a una prolongación de la duración de las tasas altas de HGH nocturnas y a un aumento del cortisol vespertino^{31,32}. La prolongación de la exposición de los tejidos periféricos a mayores tasas de HGH podría inducir a una disminución de la recuperación muscular de glucosa, lo cual afectaría negativamente a la regulación de glucosa.
- Las concentraciones elevadas de cortisol favorecen una reducción de la sensibilidad a la insulina a la mañana siguiente³³.
- La restricción de dos horas de sueño durante una semana se ha asociado a niveles elevados de citocinas proinflamatorias y a un discreto grado de inflamación, condiciones que predisponen a la resistencia a la insulina y la diabetes^{34,35}.

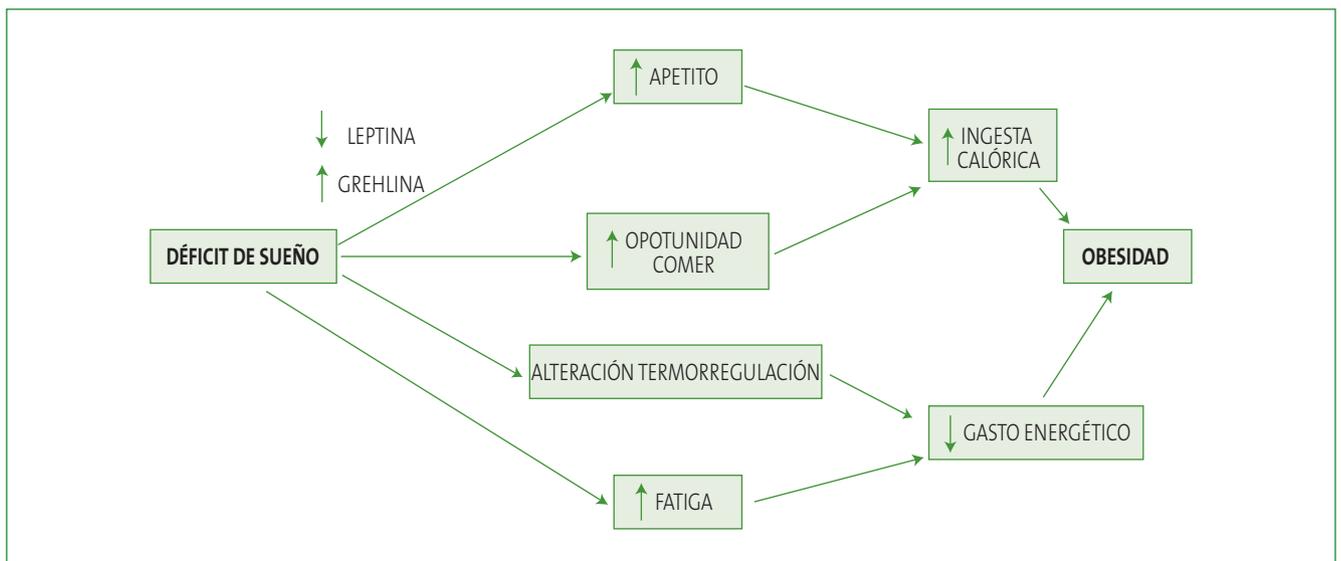
El déficit de sueño favorece el desarrollo de la resistencia a la insulina (nivel de evidencia 1).

Trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) y obesidad

Disponemos de suficiente evidencia científica en:

- Los niveles de IL-8 están significativamente elevados en niños con SAHS; estos niveles elevados de IL-8 se

Figura 1. Relación sueño-obesidad. Círculo vicioso



correlacionan con un riesgo futuro incrementado de alteraciones cardiovasculares³⁶.

- Los TRS provocan alteraciones significativas de la homeostasis lipídica y de la inflamación sistémica, siendo la presencia de obesidad concomitante la causa de una alteración de la regulación glucémica secundaria a cambios en la sensibilidad a la insulina, independientemente del índice de masa corporal³⁷ (nivel de evidencia 1).

CONCLUSIÓN

La duración del sueño puede alterar el balance entre la ingesta y el gasto energético, influyendo en uno u otro lado de la ecuación.

La fatiga resultante del déficit de sueño contribuye a una reducción de la actividad física; de manera inversa, una adecuada actividad física tiene efectos beneficiosos para el sueño. La pérdida de sueño ocasiona cambios en los niveles de determinadas hormonas, entre las que cabe destacar los cambios en los niveles de leptina, grelina, insulina, cortisol, interleucina 8 y hormona de crecimiento. Estos cambios, junto con otros cambios potenciales (adiponectina, resistencia, visfatina...) contribuyen a la selección de alimentos ricos en calorías y a una ingesta excesiva, así como a cambios en el gasto energético y a la resistencia a la insulina. Los mecanismos implicados en la respuesta cerebral a estos cambios hormonales son desconocidos pero, probablemente, uno de los implicados sea el aumento de la actividad del sistema simpático (figura 1).

Entre el 5% y el 15% de los niños tiene un déficit de sueño, el cual supone una implicación importante en el 5% al 13% de las obesidades infantiles. Combatir el déficit de sueño podría significar reducir, al menos en un 5% de la población, el riesgo de obesidad lo que, claramente, tendría una importante repercusión en la salud pública y sus costes.

A la hora de evaluar en Atención Primaria a un niño o adolescente con sobrepeso/obesidad, es necesario valorar, mediante agenda de sueño, las horas dedicadas al sueño y la posible compensación los fines de semana en aras de no ignorar un factor determinante del gasto calórico que podría condicionar la eficacia de nuestras intervenciones: el tiempo dedicado al sueño y la calidad del mismo.

Evidentemente, mejorar el sueño no puede ser la respuesta básica a la pandemia de obesidad, pero sus efectos deben

considerarse seriamente pues, incluso pequeños cambios en el balance energético, son beneficiosos. Una buena higiene de sueño y una mayor dedicación del profesional sanitario a esta área de la salud deberían ser parte integrante de las medidas preventivas de la obesidad (S. Taheri).

CUADERNO DEL PEDIATRA

La agenda de sueño es una herramienta básica en el diagnóstico y control de la obesidad infantil.

- En la anamnesis nutricional DEBEMOS introducir preguntas relacionadas con los TRS.
- El tratamiento de la obesidad exige mejorar la higiene del sueño y tratar los problemas del sueño subyacentes.
- La influencia de la prolongación del sueño en la prevención de la obesidad es constante en toda la infancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Imaki M, Hatanaka Y, Ogawa Y, Yoshida Y, Tanada S. An epidemiological study on relationship between the hours of sleep and life style factors in Japanese factory workers. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2002; 21:115-20.
2. Ohida T, Kamal AM, Uchiyama M. The influence of lifestyle and health status factors on sleep loss among the Japanese general population. *Sleep.* 2001;24:333-8.
3. Sørensen TIA. Challenges in the study of causation of obesity. *Proc Nutr Soc.* 2009;68:43-54.
4. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ.* 2005;330:1357.
5. Snell EK, Adam EK, Duncan GJ. Sleep and the body mass index and overweight status of children and adolescents. *Child Dev.* 2007;78:309-23.
6. Taveras E, Rifas-Shiman S, Oken E, Gunderson E, Gillman M. Short Sleep Duration in Infancy and Risk of Childhood Overweight. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162:305-11.
7. Gangwisch JE, Malaspina D, Babiss LA, Opler MG, Posner K, Shen S et al. Short sleep duration as a risk factor for hypercholesterolemia: analyses of the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *SLEEP.* 2010;33: 956-61.
8. Wing YK, Li SX, Li AM, Zhang J, Kong AP. The effect of weekend and holiday sleep compensation on childhood overweight and obesity. *Pediatrics.* 2009;124:e994-1000.
9. Bayer O, Rosario AS, Wabitsch M, von Kries R. Sleep duration and obesity in children: is the association dependent on age and choice of the outcome parameter? *Sleep.* 2009;32:1183-9.

- 10.** Mallory GB, Fiser DH, Jackson R. Sleep-associated breathing disorders in morbidity obese children and adolescents. *J Pediatr.* 1989;115:892-7.
- 11.** Rhodes SK, Shimoda KC, Waid LR. Neurocognitive deficits in morbidly obese children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr.* 1995;127:741-4.
- 12.** Tauman R, O'Brien L, Ivanenko A, Gozal D. Obesity rather severity of sleep-disordered breathing as the mayor determinant of insulin resistance and altered lipidemia in snoring children. *Pediatrics.* 2005;116:e66-73.
- 13.** Van den Heuvel C. Is there a clear link between overweight/obesity and sleep disrodered breathing in children? *Sleep Medicine Rev.* 2008;12:347-61.
- 14.** Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Johnson NL, Kirchner HL, Emancipator J et al. Association between Metabolic Syndrome and Sleep-disordered Breathing in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:401-8.
- 15.** Mallory GB, Fiser DH, Jackson R. Sleep-associated breathing disorders in morbidity obese children and adolescents. *J Pediatr.* 1989;115:892-7.
- 16.** Rhodes SK, Shimoda KC, Waid LR. Neurocognitive deficits in morbidly obese children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr.* 1995;127:741-4.
- 17.** O'Brien LM, Sitha S, Baur LA, Waters KA. Obesity increases the risk for persisting obstructive sleep apnea after treatment in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:1555-60.
- 18.** Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Chaidas K, Ntamagka G, Karathanasi A, Apostolidis TI et al. Obesity and persisting sleep apnea after adenotonsillectomy in Greek children. *Chest.* 2008;134:1149-55.
- 19.** Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Metabolic and Endocrine Changes. En: Kushida C (ed.). *Sleep Deprivation: Basic Science, Physiology, and Behavior.* New York: Marcel Dekker; 2005. p. 293-318.
- 20.** Spiegel K, Leproult R, Colecchia EF. Adaptation of the 24-h growth hormone profile to a state of sleep debt. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279:R874-83.
- 21.** Allan JS, Czeisler CA. Persistence of the circadian thyrotropin rhythm under constant conditions and after light-induced shifts of circadian phase. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:508-12.
- 22.** Van Cauter E, Sturis J, Byrne MM. Demonstration of rapid light-induced advances and delays of the human circadian clock using hormonal phase markers. *Am J Physiol.* 1994;266:E953-63.
- 23.** Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354:1435-9.
- 24.** Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature.* 2005;437:556-9.
- 25.** Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P, Davenne D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1550-9.
- 26.** Spiegel K, Tasali E, Penev P. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *An Intern Med.* 2004;141:846-50.
- 27.** Tian Z, Ye T, Zhang X, Liu E, Wang W, Wang P et al. Sleep Duration and Hyperglycemia Among Obese and Nonobese Children aged 3 to 6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164:46-52.
- 28.** Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354:1435-9.
- 29.** Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Cauter EV. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 2005;99:2008-19.
- 30.** Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Copinschi G, Penev P, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: Relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5762-71.
- 31.** Spiegel K, Leproult R, Colecchia EF. Adaptation of the 24-h growth hormone profile to a state of sleep debt. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279: R874-83.
- 32.** Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354:1435-9.
- 33.** Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev.* 1997;18:716-38.
- 34.** Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2603-7.
- 35.** Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2119-26.
- 36.** Tam CS, Wong M, McBain R, Bailey S, Waters K. Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnea. *J Paediatr Child Health.* 2006;42:277-82.
- 37.** Gozal D, Sans Capdevila O, 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;177:1142-9.