

# OSA e fumo: studio osservazionale nella Repubblica di San Marino

## *OSA and smoking: An observational study in San Marino Republic*

Valentina Conti, Enrico Rossi, Elena Sacchini

---

### Riassunto

**Introduzione:** Il fumo di sigaretta, sia per un'azione diretta pro-infiammatoria a livello delle prime vie aeree sia indirettamente mediante l'azione della nicotina, può favorire la comparsa di apnee ostruttive del sonno (OSA) [1]. L'OSA è la più frequente forma di apnea e si caratterizza per episodi ripetuti di ostruzione completa (apnea) o parziale (ipopnea) delle vie aeree superiori, riduzioni fasi- che della saturazione ossiemoglobinica e possibile aumento dell'anidride carbonica [2].

Fumo e OSA sono condizioni molto frequenti e si associato a una significativa morbidità e mortalità. Il fumo di sigaretta sembrerebbe favorire la comparsa e l'aggravamento dell'OSA ma i meccanismi risultano poco chiari e non tutti i dati presenti in letteratura confermano l'ipotesi. Lo scopo di questo studio è valutare se vi siano differenze di severità dell'OSA tra fumatori, ex e non fumatori e se esista una correlazione tra entità dell'abitudine tabagica e gravità dell'OSA.

**Materiali e metodi:** Studio descrittivo-osservazionale-trasversale su 140 pazienti con diagnosi di OSA distinti in tre gruppi a seconda dell'abitudine tabagica. L'abitudine tabagica è stata quantificata in termini di *pack-years* (P-Y).

**Risultati:** Non vi sono differenze significative nella severità dell'OSA nei tre gruppi. Si evidenzia una correlazione statisticamente significativa tra severità dell'OSA e numero di P-Y nei fumatori ed ex fumatori.

**Conclusioni:** I soggetti analizzati presentano una correlazione significativa tra entità dell'abitudine tabagica e severità dell'OSA. Sebbene il ruolo del fumo nello sviluppo dell'OSA non sia chiaro, sembrerebbe che esso rappresenti un fattore determinante per lo sviluppo e l'aggravamento della malattia. Pertanto potrebbe essere opportuno considerare, in aggiunta alla terapia convenzionale per l'OSA, anche un percorso per la dismissione tabagica.

**Parole chiave:** OSA, sonno, fumo.

### Abstract

**Introduction:** Cigarette smoking may lead to the emergence of obstructive sleep apnoeas (OSA) through a pro-inflammatory mechanism at the upper airways level and through nicotine mediated effects [1]. OSA is the most frequent form of apnoea and is characterised by repeated episodes of complete (apnoea) or partial (hypopnoea) obstruction of the upper airways, phasic reductions in oxyhaemoglobin saturation and possible increase in carbon dioxide [2]. Smoking and OSA are frequent conditions and are associated with significant morbidity and mortality. Cigarette smoking may increase OSA severity but the mechanisms are unclear and in literature not all the data confirm this hypothesis. The purpose of this study is to evaluate if there are differences in OSA severity between smokers, ex and non-smokers and if there is a correlation between the daily cigarette's number and severity of OSA.

**Materials and methods:** Descriptive-observational study on 140 patients with a diagnosis of OSA divided into three groups in according to smoking habits. The habit of smoking is quantified in *pack-years* (P-Y).

**Results:** There are no significant differences in severity of OSA in the three groups. There is a statistically significant correlation between OSA severity and number of P-Y in smokers and ex-smokers.

**Conclusions:** The subjects analyzed show a significant correlation between P-Y's number and severity of the OSA. Although the role of smoking in the development of OSA is not clear, it seems that it may represent a determining factor for the development and aggravation of the disease. Therefore, it may be appropriate to consider in addition to conventional therapy for OSA also a path for smoking cessation.

**Keywords:** OSA, sleep, smoke.

## Introduzione

Il più comune disturbo respiratorio del sonno (DRS) è rappresentato dalle apnee ostruttive (OSA). L'OSA è una patologia a elevata prevalenza nella popolazione generale, spesso sottovalutata, con un forte impatto sulla salute e sulla qualità di vita, con rilevanti risvolti socio-sanitari. L'OSA si caratterizza per episodi ripetuti di completa (apnea) o parziale (ipopnea) ostruzione delle vie aeree superiori che portano a incremento della pressione negativa intratoracica, frammentazione del sonno e ipossia intermittente [2]. Questi meccanismi favoriscono il manifestarsi di malattie metaboliche e cardiovascolari che sono tipiche comorbidità dei pazienti con OSA grave [3]. La prevalenza dell'OSA nella popolazione generale è in continuo incremento analogamente alle più note malattie croniche quali ipertensione arteriosa sistemica (IA), obesità, diabete mellito tipo II (DM2) e malattie cardiovascolari (MCV) [4,5].

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di OSA sono il sesso maschile, l'età, l'obesità e le malformazioni cranio-facciali; tuttavia, è stato suggerito che anche il fumo possa essere annoverato come un possibile fattore di rischio per lo sviluppo del disturbo [6]. Il fumo provoca una infiammazione cronica della mucosa del rinofaringe che porta a una riduzione del suo calibro e ne facilita il collasso durante il sonno [7]. Inoltre, il fumo può sia determinare una distorsione dell'architettura del sonno sia associarsi a una ridotta risposta di *arousal* all'apnea, che favorirebbe una maggiore frequenza e durata delle stesse [8].

Numerosi studi nel corso degli anni sono stati effettuati per validare l'ipotesi del fumo come fattore di rischio per la comparsa di OSA ma i risultati ottenuti si sono dimostrati non univoci. Il lavoro di Wetter e coll., che includeva 811 soggetti provenienti dagli Stati Uniti, mostra

una correlazione tra fumo e roncopia ma non tra fumo e OSA [9]. Al contrario, il lavoro di Kashyap e coll. dimostra che il fumo si associa con un maggiore rischio di sviluppare OSA [10]. Un ultimo studio condotto su una popolazione di oltre tremila soggetti ha nuovamente dimostrato una prevalenza del fumo simile nei pazienti con e senza OSA [11].

Indipendentemente dal fatto che il fumo possa essere considerato o meno un fattore di rischio per l'OSA, entrambe le condizioni si associano a patologie sistemiche che hanno spesso meccanismi patogenetici in comune caratterizzati da una maggiore espressione di *marker* infiammatori [3-6].

Da quanto detto sembra quindi possa esistere una relazione tra le due condizioni ma i meccanismi specifici alla base risultano ancora poco chiari perché non in tutti gli studi presenti in letteratura è stata trovata una relazione diretta tra fumo (attuale o pregresso) e OSA, nonché tra l'entità dell'abitudine tabagica e la severità del quadro OSA. Lo scopo di questo studio è quindi quello di cercare la presenza di tale relazione valutando sia se la severità dell'OSA è maggiore nei non fumatori, fumatori o negli ex fumatori sia la presenza di correlazioni tra l'entità del fumo in termini di *pack-years* (P-Y) e il grado di AHI nel gruppo dei fumatori e degli ex fumatori.

## Materiali e metodi

Sono stati reclutati consecutivamente per 13 mesi da gennaio 2016 a febbraio 2017 pazienti con presenza di uno o più sintomi tra roncopia, pause respiratorie notturne riferite dal partner con o senza *choking* e riferito sonno non ristoratore. Tali soggetti hanno eseguito una valutazione pneumologica in cui è stato registrata, ove presente, la storia di tabagismo quantificandola in termini di P-Y e una poligrafia.

Sono stati inclusi nello studio pazienti di entrambi i sessi con età compresa tra 18 e 80 anni e indice di apnea/ipopnoea (AHI) alla poligrafia basale  $\geq 5$ ; sono stati esclusi pazienti di età inferiore ai 18 anni, con valore di AHI  $< 5$  o chi avesse rifiutato di partecipare allo studio. Per ogni paziente sono stati considerati età, sesso, indice di massa corporea (BMI), presenza di comorbidità (in particolare IA, DM e dislipidemia) ed è stata autosomministrata la scala della sonnolenza di Epworth (ESS) seguendo le istruzioni fornite da parte del medico (un punteggio  $\geq 11$  a ESS è stato considerato indicativo di eccessiva sonnolenza diurna) [12].

La poligrafia notturna è stata eseguita con dispositivo NOXT3 che ha permesso di registrare flusso respiratorio (mediante nasocannula/termistore), sforzo respiratorio (movimenti toraco/addominali), saturazione arteriosa, posizione corporea ed ECG; la presenza di OSA è stata diagnosticata e classificata in base alle raccomandazioni della American Academy of Sleep Medicine [13].

La differenza tra gravità dell'OSA nel gruppo dei non fumatori, fumatori ed ex fumatori è stata effettuata applicando il test di Mann Whitney. Differenze tra i livelli di gravità dell'OSA e l'entità dell'abitudine tabagica nei fumatori e negli ex fumatori sono state eseguite applicando il test di Wilcoxon. L'analisi statistica è stata effettuata con il software commerciale (JPM 80 SAS Institute Inc). È stato considerato statisticamente significativo un  $p < 0,05$ .

## Risultati

Sono stati inclusi 140 pazienti e le caratteristiche della popolazione dello studio sono riassunte in **Tabella 1**. Suddividendo la popolazione dello studio in base all'abitudine tabagica non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra severità dell'OSA nel gruppo non fumatori, fumatori e ex fumatori (**Figura 1**).

**Tabella 1** Caratteristiche della popolazione dello studio. ds: deviazione standard; BMI: body mass index; kg: chilogrammi; cm: centimetri; n: numero; %: percentuale; ESS: scala di Epworth; AHI: indice di apnea/ipopnoea.

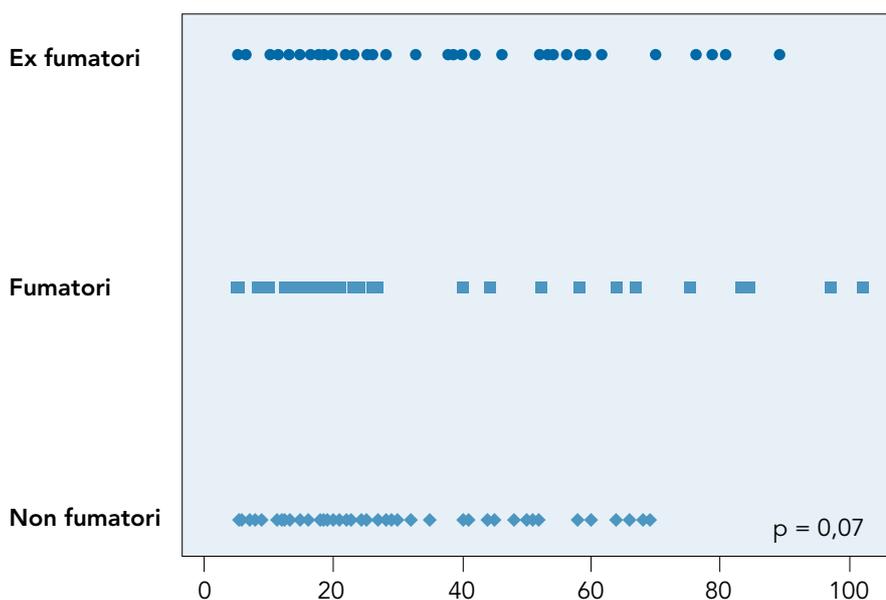
	Totale	Non fumatori	Fumatori	Ex fumatori
Numero pazienti: n (%)	140	57	30	53
Età: media (ds)	59 (± 11)	59 (± 10)	53 (± 12)	63 (± 10)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ):				
• ≥ 30	78 (56)	25 (45)	19 (63)	34 (64)
• 18,5-29	62 (44)	32 (55)	11 (37)	19 (36)
• < 18,5	0	0	0	0
• Ipertensione arteriosa sistemica: n (%)	65 (44)	28 (47)	11 (33)	26 (46)
• Diabete mellito tipo 2: n (%)	24 (16)	7 (12)	11 (33)	7 (12)
• Dislipidemia: n (%)	42 (28)	7 (10)	15 (45)	20 (36)
• Assenza di comorbilità: n (%)	70 (47)	29 (48)	21 (26)	20 (36)
ESS (≥ 11): n (%)	31 (21)	13 (22)	6 (18)	12 (21)
AHI: media (ds)	32 (± 6)	31 (± 6)	32 (± 6)	32 (± 7)

Analizzando la severità dell'OSA nel gruppo dei fumatori e negli ex fumatori si evidenziano correlazioni statisticamente significative tra gravità dell'OSA ed entità dell'abitudine tabagica misurata in termini di P-Y ( $p = 0,00016$ ) (**Figura 2**). Tale relazione statisticamente significativa è presente anche considerando singolarmente il gruppo dei fumatori ( $p = 0,001$ ) (**Figura 3**) e degli ex fumatori ( $p = 0,047$ ) (**Figura 4**).

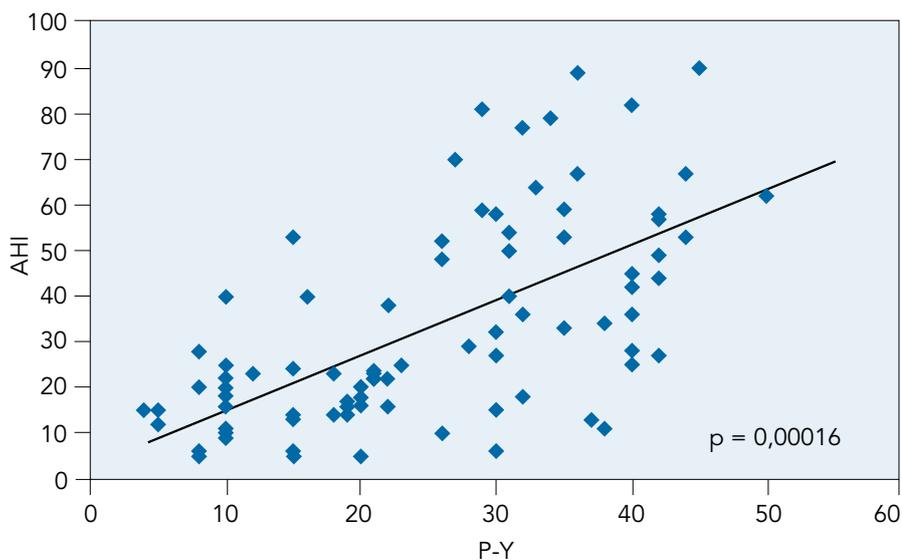
## Discussione

L'analisi della popolazione del nostro studio non ha evidenziato sostanziali differenze di BMI tra i tre gruppi analizzati (non fumatori, fumatori, ex fumatori) come se l'effetto anoressizzante della nicotina fosse ridotto dalla presenza di OSA [14,15]. Per quanto riguarda le comorbilità, dai nostri dati si evidenzia una maggior incidenza di DM

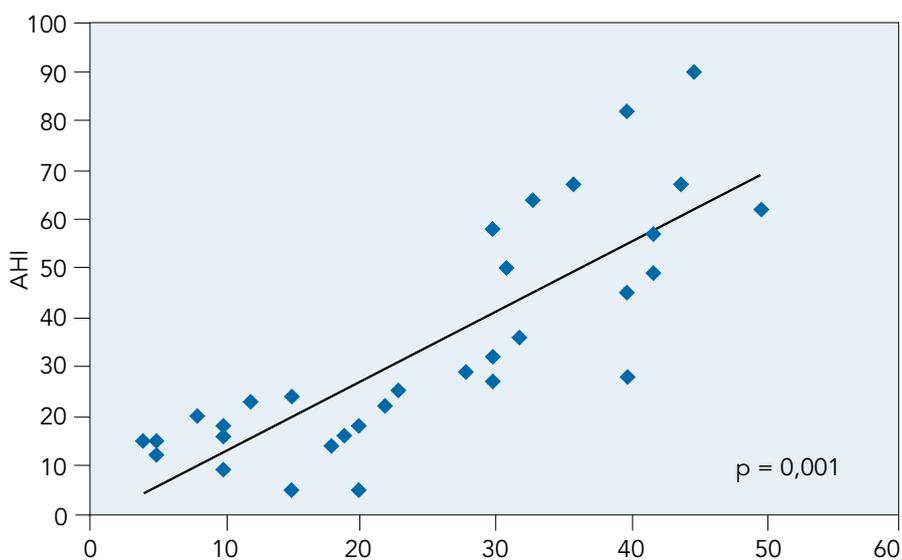
nei fumatori rispetto ai non fumatori e agli ex fumatori. Questo esito risulta essere in accordo con la letteratura dove si evidenzia una relazione diretta tra fumo e comparsa di DM per effetto della insulino-resistenza indotta dalla nicotina [16]. L'insulino-resistenza è uno dei principali determinanti della sindrome metabolica in quanto determina elevate concentrazioni di glucosio e di acidi grassi nel sangue. Dai dati presenti in letteratura, inoltre, pare che il fumo sia associato all'insulino-resistenza in modo dose-dipendente [16]. Sempre in accordo con quanto già dimostrato i nostri dati evidenziano una maggior presenza di dislipidemia nei fumatori e negli ex fumatori rispetto al gruppo dei non fumatori. Il fumo di sigaretta, infatti, crea una disregolazione sia a livello del peso corporeo sia della funzione del tessuto adiposo determinando di conseguenza un maggior rischio di mortalità per eventi cardiovascolari [17]. Un altro dato che emerge dall'analisi della popolazione studiata è il punteggio più basso ottenuto nella ESS dei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori e agli ex fumatori. Con i limiti noti legati all'utilizzo delle ESS che presenta bassa specificità e sensibilità [18], la presenza di un quadro sintomatologico OSA relato più lieve nei fumatori può essere giustificato dall'effetto eccitante della nicotina. La nicotina è il principale componente neuroattivo del tabacco ed esercita i suoi effetti a livello del sistema nervoso centrale attraverso un'azione diretta sui recettori nicotinici dell'acetilcolina che mediano a loro volta il rilascio di molti trasmettitori tra cui dopamina, glutammato e GABA [19]. In numerosi studi è stato visto che queste modulazioni secondarie all'azione della nicotina favoriscono un miglioramento cognitivo e in particolare l'effetto è evidente nelle funzioni motorie, nell'attenzione, nella memoria di lavoro e nella memoria episodica. Questi effetti cognitivi secondari all'azione della nicotina rappresentano il principale fattore per cui la



**Figura 1** Correlazione AHI ex fumatori, AHI fumatori e AHI non fumatori.



**Figura 2** Fumatori + Ex fumatori; correlazione tra AHI e numero di P-Y.



**Figura 3** Fumatori; correlazione tra AHI e numero di P-Y.

dismissione tabagica risulta spesso estremamente complicata specialmente negli individui che presentano deficit cognitivi [20].

Come già detto in precedenza, alla base dei rapporti tra OSA e fumo sembra vi sia un comune stato pro-infiammatorio; infatti, entrambe le condizioni si caratterizzano per una maggior espressione di *marker* infiammatori [3-6, 21]. L'effetto infiammatorio sinergico di OSA e fumo è stato più volte dimostrato in letteratura e determina un maggior rischio cardiovascolare per i pa-

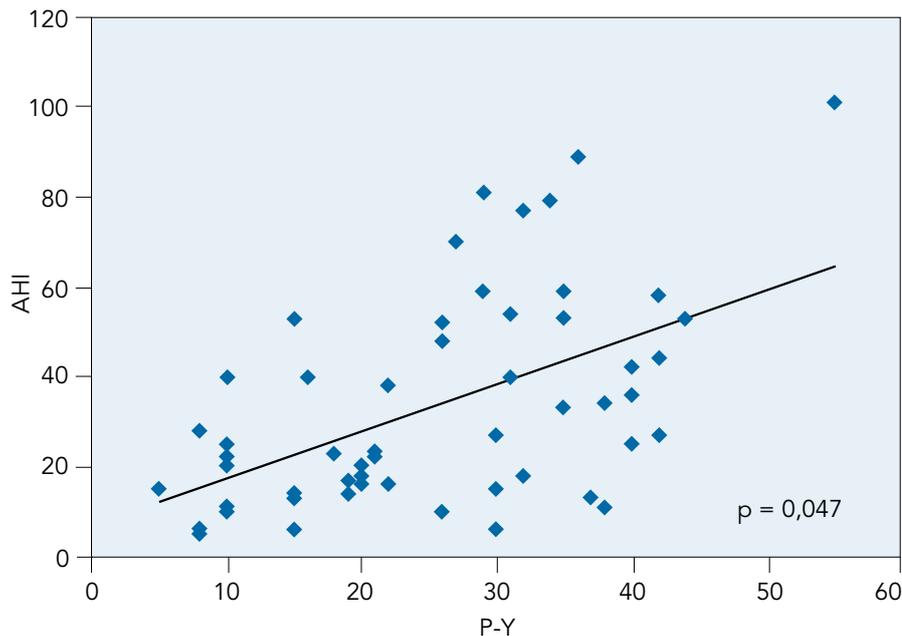
zienti fumatori con OSA grave rispetto ai pazienti fumatori con OSA moderata e ai pazienti OSA che non fumano [22].

Alla luce di quanto detto l'interazione tra fumo e OSA risulta estremamente complessa e multifattoriale. Il fumo sembrerebbe favorire la comparsa e l'aggravamento dell'OSA mediante un'alterazione dell'architettura del sonno, un aumento dell'infiammazione delle vie aeree superiori per inalazione della sostanza e un'azione mediata dalla nicotina sia sui muscoli delle vie

aeree superiori che sui riflessi neurali [1]. Per confermare questo dato abbiamo cercato di valutare se nei pazienti con storia di tabagismo attivo o pregresso vi sia una maggiore gravità del quadro OSA rispetto ai pazienti non fumatori ma le differenze tra i tre gruppi analizzati non si sono dimostrate significative. Questi risultati sono in opposizione con quelli presenti in letteratura e in parte tale discordanza potrebbe essere secondaria al fatto che la popolazione da noi analizzata non ha subito un aggiustamento per bias di selezione quali età, sesso, BMI e consumo di caffeina o di alcool [6].

Dal nostro lavoro è invece emersa una correlazione statisticamente significativa tra la severità dell'OSA e l'entità dell'abitudine tabagica misurata in termini di P-Y sia nel gruppo dei fumatori che degli ex fumatori. Tale dato di associazione dose-risposta tra OSA e fumo era già stato dimostrato in letteratura in particolare tra i fumatori di più di 40 P-Y [23]. Secondo il lavoro di Wetter i pazienti con OSA severo hanno un maggior consumo di tabacco per compensare i sintomi OSA correlati. Un maggior consumo di sigarette determina, per effetto della nicotina, un incremento dei livelli di dopamina a livello del nucleo accumbens con conseguente incremento della sensazione di appagamento dovuto all'utilizzo della stessa e miglioramento delle funzioni cognitive [24].

Inoltre, è stato dimostrato che anche l'ipossia può influenzare il rilascio di dopamina a livello del corpo carotideo. Secondo l'ipotesi di Collins l'ipossia, tipica dei pazienti con OSA, può determinare nei fumatori un incremento del numero dei recettori per la nicotina con conseguente incremento del numero di sigarette fumate al giorno e aggravamento della dipendenza [25]. In presenza di un'ipossia cronica secondaria a ipoventilazione o alla presenza di OSA il fumo aumenta temporaneamente la ventilazione e contemporaneamente mediante il rilascio di dopamina stimola il



**Figura 4** Ex fumatori; correlazione tra AHI e numero di P-Y.

centro del piacere incoraggiando ancora una volta il processo di dipendenza. Inoltre, la pressione sociale, come la necessità di prontezza mentale, possono influire sull'uso del tabacco nell'individuo con OSA [24].

I nostri dati sembrerebbero quindi confermare la presenza di un effetto sinergico tra fumo e OSA. Di conseguenza la presenza di un tabagismo attivo nell'OSA va tenuta in considerazione in quanto può peggiorare gli outcome dei pazienti.

## Conclusioni

Alla luce dei dati raccolti si dimostra che i soggetti afferenti al nostro centro non presentano una evidente relazione tra severità dell'OSA e presenza di un'abitudine tabagica. Abbiamo invece dimostrato una correlazione statisticamente significativa tra severità dell'OSA ed entità dell'abitudine tabagica misurata in termini di P-Y.

Considerato che una non trascurabile percentuale di pazienti affetti da OSA è composta da fumatori e

da ex fumatori, che questi presentano un più elevato rischio cardiovascolare rispetto ai pazienti OSA non fumatori e che beneficiano da un punto di vista sintomatologico dell'azione mediata dalla nicotina, potrebbe essere opportuno associare alla specifica terapia per il trattamento dell'OSA (CPAP, approcci ortodontici o interventi chirurgici) un percorso per la disassuefazione dal fumo di tabacco.

[Tabaccologia 2020; 3:16-21]

### Valentina Conti

Modulo Funzionale di Pneumologia, Ospedale di Stato, Repubblica di San Marino

### Enrico Rossi

Unità Operativa di Geriatria con Indirizzo Pneumologico, Ospedale di Stato, Repubblica di San Marino

### Elena Sacchini

Authority Sanitaria, Ospedale di Stato, Repubblica di San Marino

### Corresponding author:

#### Valentina Conti

Modulo Funzionale di Pneumologia, Ospedale di Stato  
via Scialoja, 20 - 47893 Cailungo, Repubblica di San Marino  
✉ valentina.conti@iss.sm

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

## Bibliografia

- Jayes L, Haslam PL, Gratziou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaz: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest* 2016;150:164-79.
- Insalaco G, Fanfulla F, Benassi F, Dal Farra F, De Michelis C, Patruno V, et al. Raccomandazioni per la diagnosi e la cura dei disturbi respiratori nel sonno. Milano: AIPO Ricerche Edizioni, 2011.
- Basner RC. Cardiovascular morbidity and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370:2339-41.
- Bravo Mde L, Serpero LD, Barceló A, Barbé F, Agustí A, Gozal D. Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepiness. *Sleep* 2007;11:177-85.
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310-18.
- Lacedonia D, Forte L, Foschino Barbato MP. Fumo e disturbi respiratori del sonno: russamento e apnee notturne. *Tabaccologia* 2014;1-2:35-9.
- Virkkula P, Hytonen M, Bachour A, Malmberg H, Hurmerinta K, Salmi T, et al. Smoking and improvement after nasal surgery in snoring men. *Am J Rhinol* 2007;21:169-73.
- Tirosh E, Libon D, Bader D. The effect of maternal smoking during pregnancy on sleep respiratory and arousal patterns in neonates. *J Perinatol* 1996;16:435-8.
- Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219-24.
- Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep* 2001;5:167-72.

11. Hoffstein V. Relationship between smoking and sleep apnea in clinic population. *Sleep* 2002;25:519-24.
12. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
13. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:479-504.
14. Picciotto MR, Mineur YS. Nicotine, food intake, and activation of POMC neurons. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38:245.
15. Akbartabartoori M, Lean ME, Hankey CR. Relationships between cigarette smoking, body size and body shape. *Int J Obes* 2005;29:236-43.
16. Artese A, Stamford BA, Moffatt RJ. Cigarette smoking: an accessory to the development of insulin resistance. *Am J Lifestyle Med* 2017;13:602-5.
17. Wang Z, Wang D, Wang Y. Cigarette smoking and adipose tissue: the emerging role in progression of atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2017;2017:3102737.
18. Hesselbacher S, Subramanian S, Allen J, Surani S, Surani S. Body mass index, gender, and ethnic variations alter the clinical implications of the Epworth Sleepiness Scale in patients with suspected obstructive sleep apnea. *Open Respir Med J* 2012;6:20-7.
19. Khedr EM, Tony AA, Abdelwarith A, Safwat M. Effect of chronic nicotine consumption on motor cortical excitability: a transcranial magnetic stimulation study. *Neurophysiol Clin* 2020;50:33-9.
20. Valentine G, Sofuoglu M. Cognitive effects of nicotine: recent progress. *Curr Neuropharmacol* 2018;16:403-14.
21. Bouloukaki I, Mermigkis C, Tzanakis N, Kallergis E, Morniaki V, Mauroudi E, et al. Evaluation of inflammatory markers in a large sample of obstructive sleep apnea patients without comorbidities. *Mediators Inflamm* 2017;2017:4573756.
22. Lavie L, Lavie P. Smoking interacts with sleep apnea to increase cardiovascular risk. *Sleep Med* 2008;9:247-53.
23. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219-24.
24. Krishnan V, Dixon-Williams S, Thornton JD. Where there is smoke... there is sleep apnea: exploring the relationship between smoking and sleep apnea. *Chest* 2014;146:1673-80.
25. Collins AC. Genetic influences on tobacco use: a review of human and animal studies. *Int J Addict* 1991;25:35-55.

## UNA MANO PER UNA GRANDE CAUSA



Dona alla SITAB il tuo



Un piccolo aiuto per una grande causa

Codice Fiscale SITAB: 96403700584

Come Società Italiana di Tabaccologia, con il nostro organo ufficiale, *Tabaccologia/Tobaccology*, lavoriamo da 20 anni con un obiettivo preciso: fornire aggiornamento scientifico in un campo dove l'aggiornamento non c'era prima.

Abbiamo arricchito il panorama scientifico italiano con studi originali, documentazione, informazioni e discussioni sulla patologia dominante del nostro tempo, la dipendenza da tabacco.

Lavorando per il bene comune, senza nulla pretendere. Questa è la nostra mission.

Ora tocca anche a te dare una mano.

L'attribuzione del 5 per mille attraverso una firma non ti costerà nulla, e darà più ossigeno ai polmoni degli italiani.