

Fumo e disturbi respiratori del sonno: russamento e apnee notturne

Smoke and sleep disorders breathing: snoring and obstructive sleep apnea

Donato Lacedonia, Lucia Forte, Maria Pia Foschino Barbaro

Riassunto

Il russamento e la sindrome delle apnee ostruttive (OSAS) costituiscono i più frequenti disturbi respiratori (DRS) del sonno ed interessano una percentuale rilevante della popolazione. Una non trascurabile percentuale di pazienti affetti da questi DRS è composta da fumatori o ex fumatori per cui diversi studi hanno analizzato la relazione tra fumo e DRS. Al momento sembra abbastanza evidente che il fumo favorisce il russamento notturno sia per un'azione diretta pro-flogogena a livello della mucosa delle alte vie respiratoria, sia attraverso un meccanismo indiretto legato al rapporto esistente tra nicotina, tono muscolare e soglia di arousal. Meno evidenze sono invece disponibili a favore dell'associazione tra fumo e OSAS. Tuttavia, al di là del nesso di casualità, va comunque sottolineato che sia il fumo che l'OSAS rappresentano due importanti fattori di rischio cardiovascolare, per cui quando entrambi questi fattori sono presenti vi è un notevole effetto moltiplicativo per lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Pertanto nell'ambito del trattamento dei DRS, oltre alla specifica terapia (CPAP, approcci ortodontici o interventi chirurgici) è sempre opportuno ricordare l'importanza della disassuefazione dal fumo di tabacco.

■ **Parole chiave:** fumo di tabacco, russamento, apnea ostruttiva, OSAS, smettere di fumare.

Abstract

Snoring and Obstructive Sleep apnea are the main sleep respiratory disorder (SDB) and high percentage of population is affected by one or both these disorder. Many patients affected by OSAS or snoring are smoker or former smoker, and different studies have investigated if there is a link between smoke and SDB. Up today seem to be clear that the smoke is one of the risk factors of snoring. Main mechanism is linked with a direct inflammatory effect on upper airways mucosa which favors edema and reduce the airway space. On the other hand seems that nicotine has an effect on collapsibility of upper airway muscles and on arousal threshold. However some doubts remain about the link between OSAS and smoke, because the studies available are sometimes in contrast. Nevertheless, even if it is not clear the relationship between OSAS and smoke, they are both important risk factors of cardiovascular diseases and the presence of both in the same patients increase the incidence of cardiovascular events. For this reason it is important to underline that during the approach to a patient with SDB, it is necessary to treat the disorder by CPAP, oral appliance or surgery, but it is also important smoking cessation.

■ **Keywords:** tobacco smoking, snoring, sleep apnoea, OSAS, smoking cessation.

Introduzione

La sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (OSAS) è un disturbo respiratorio del sonno caratterizzato da episodi ripetuti di completa o parziale ostruzione delle vie aeree superiori associate a fasi cadute dell'ossiemia e conseguenti desaturazioni dell'emoglobina arteriosa. Tra i vari sintomi associati all'OSAS indubbiamente il più frequentemente riferito è il russamento, anche se esso rappresenta di per sé un disturbo respiratorio notturno che può presentarsi indipendentemente dall'OSAS. Studi epidemiologici perlopiù condotti negli Stati Uniti indicano che l'OSAS ha una prevalenza

molto elevata nella popolazione adulta, con percentuali che variano tra il 9% delle donne e fino al 24% negli uomini [1].

L'OSAS è oggi considerata un importante problema di salute pubblica per la sua elevata prevalenza, le ripercussioni sociali e professionali, lo sviluppo di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, la sua associazione con gli incidenti stradali e per il suo impatto negativo sia sulla qualità di vita che sulla sopravvivenza. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di russamento ed OSAS sono il sesso maschile, l'età, l'obesità e le malformazioni cranio-facciali; tuttavia è stato suggerito che anche il fumo può essere annoverato come un possibile fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi respiratori nel sonno.

Donato Lacedonia, Lucia Forte, Maria Pia Foschino Barbaro

✉ donatolacedonia@gmail.com

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Foggia.

Fumo e russamento

Il russamento è un disturbo comune che colpisce tra il 16% e il 33% degli uomini e tra l'8% e il 9% delle donne [2-5] ed è stato associato ad eccessiva sonnolenza diurna anche quando l'OSAS non è presente [6-8], e anche ad aumentato rischio cardiovascolare [9] e diabete mellito [10].

I principali fattori di rischio sono il sesso maschile, età, consumo di alcol e farmaci miorilassanti o ipnotici [11, 12], obesità [13], malformazioni delle vie aeree superiori, come ad esempio retro-micrognazia o velum ridondante ed edematoso. Nel 1988, Bloom e coll. [14] hanno pubblicato uno studio in cui hanno valutato i potenziali fattori di rischio associati con il russamento in 2187 soggetti bianchi dal Tucson Epidemiologic Study of Obstructive Airway Disease. I dati sono stati raccolti tramite questionari auto-somministrati, che comprendevano domande sulla presenza e la frequenza del russamento e sul consumo di alcol e altre droghe. A seconda delle abitudini al fumo, i partecipanti sono stati classificati come non-fumatori, ex-fumatori e fumatori attivi, raccogliendo una accurata anamnesi sul fumo in questi ultimi 2 gruppi. La maggiore prevalenza del russamento è stata osservata negli uomini rispetto alle donne in soggetti sotto i 54 anni di età, con una tendenza a uguali risultati in soggetti di oltre 64 anni di età. La prevalenza del fumo è stata maggiore nei soggetti obesi, anche dopo la correzione per età e sesso. L'effetto dell'obesità era maggiore nel gruppo delle donne più giovani, con una prevalenza 3 volte più elevata del russamento in donne obese.

La prevalenza del russamento è stata superiore nei fumatori rispetto ai non fumatori; gli ex-fumatori, rispetto ai non fumatori hanno presentato una tendenza ad un' aumentata prevalenza del russamento, sebbene non significativa (Figura 1). Una correlazione è stata trovata anche tra russamento e l'entità del fumo, con una prevalenza del 43,9 % nei fumatori > 30 sigarette al giorno rispetto al 24,3 % nei fumatori di 30 sigarette al giorno o meno.

È interessante notare che la prevalenza del russamento nei fumatori sembra uguale a quello dei non fumatori 4 anni dopo la cessazione del fumo.

Diverse ipotesi potrebbero spiegare l'associazione tra russamento e fumo. In primo luogo, il fumo aumenta la risposta infiammatoria delle vie aeree superiori [14, 15]. Cambiamenti istologici sono stati osservati nella mucosa sinusale, come ipercheratosi o leucoplachia della mucosa nasale di fumatori [16]. Inoltre, il fumo aumenta la resistenza al flusso aereo nelle narici, in particolare nei giovani adulti con asma o rinite [17].

Così come il cancro e altre lesioni precancerose legate al fumo, la laringe può mostrare la presenza del cosiddetto edema di Reinke, una malattia che è direttamente legata al fumo di tabacco e che provoca irritazione cronica delle corde vocali ed edema.

Un altro meccanismo patogenetico riportato è il rapporto tra l'insorgenza di russamento e la progressiva riduzione delle concentrazioni ematiche di nicotina durante la notte e

la conseguente riduzione del tono muscolare che favorirebbe la collassabilità delle vie aeree superiori e, potenzialmente, il russamento [18].

Quindi al pari degli altri classici fattori associati con il russamento, il fumo sembra costituire un fattore di rischio indipendente, sebbene la grandezza di questa associazione differisca notevolmente tra gli studi, probabilmente a causa delle diverse metodologie utilizzate e al fatto che le popolazioni studiate erano differenti.

Fumo e OSAS

Come accennato in precedenza, l'associazione tra russamento e fumo sembra essere accertata, ed è noto che il russamento è uno dei sintomi che più frequentemente portano a visita i pazienti con OSAS. Il riscontro di un'elevata prevalenza di fumatori tra i pazienti con OSAS ha fatto ipotizzare che il fumo possa essere anch'esso un fattore favorente l'insorgenza di OSAS. Sappiamo che il fumo provoca l'infiammazione cronica della mucosa del rinofaringe [15-18] che porta ad una riduzione del suo calibro e ne facilita il collasso durante il sonno. Inoltre, il fumo può essere associato con una ridotta risposta di arousal all'apnea, che favorirebbe una maggiore frequenza e durata di queste apnee, tuttavia, a tutt'oggi, questo è stato chiaramente dimostrato solo in neonati [19].

Infatti gli studi già menzionati di Bloom e Kauffmann sono studi epidemiologici condotti sulla popolazione generale ed i dati sono stati raccolti attraverso questionari, senza essere stati verificati oggettivamente con indagini strumentali come polissonnografia o monitoraggio notturno che dimostrassero l'associazione con eventi respiratori.

Wetter e coll. [18] hanno effettuato il primo studio epidemiologico per verificare se il fumo costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi respiratori nel sonno.

Lo studio ha incluso 811 persone provenienti dagli Stati Uniti. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a studio polissonnografico intraospedaliero e, in base ai risultati, sono state stabilite 5 categorie di disturbi respiratori nel sonno: normali (senza russamento e con un indice apnea ipopnea [AHI] < 5/h); russatori (russamento e AHI < 5/h); disturbo lieve (AHI tra 5 e 15/h); disturbo da moderato a grave (AHI > 15/h); qualsiasi tipo di disturbo (AHI > 5/h).

Lo studio ha evidenziato che i fumatori russavano di più rispetto ai non fumatori (OR 1,31) anche dopo aggiustamento per età, sesso, BMI e consumo di caffeina o di alcol (OR 1,26), ed avevano una maggiore tendenza a presentare un disturbo respiratorio di grado moderato-grave. Questa tendenza è stata osservata anche quando si confrontano ex fumatori con non fumatori, ma non si evidenziava dopo aggiustamento per altri fattori.

Un'associazione dose-risposta è stata anche stabilita tra fumo e disturbi respiratori nel sonno, in particolare tra i fumatori di più di 40 p/y (OR 40,47), mentre i fumatori di meno di 20 sigarette al giorno presentavano un aumentato rischio di qualsiasi tipo di disturbo sonno correlato (OR 4,11). Il princi-

pale limite dello studio era dovuto all'assenza di misurazioni oggettive del fumo ed alla raccolta di informazioni secondo le risposte ai questionari auto-somministrati ai pazienti.

Nel 2001, Kashyap e coll. [20] hanno pubblicato uno studio su pazienti e controlli per determinare la prevalenza di fumatori tra i pazienti con OSAS e per determinare se il fumo fosse un fattore di rischio indipendente. Hanno incluso 214 partecipanti (106 nel gruppo di controllo con AHI < 5 e 108 pazienti con AHI > 10), tutti sottoposti a studio polisomnografico in ospedale.

Il fumo era associato con un maggiore rischio di OSAS anche dopo aggiustamento per indice di massa corporea, sesso, età e consumo di alcol. Inoltre, differenze significative sono state osservate tra i fumatori, i non fumatori e gli ex-fumatori: il rischio di OSAS era 2,7 volte superiore nei fumatori rispetto ai non fumatori ed ex-fumatori.

Hoffstein [21] nel 2002 ha pubblicato un grande studio di popolazione allo scopo di determinare se il fumo costituisce effettivamente un fattore di rischio per OSAS e i risultati contraddicevano i dati precedenti. Lo studio ha incluso 3509 pazienti. La prevalenza del fumo era simile nei pazienti senza apnea e nei pazienti con OSAS. Una percentuale più alta di fumatori attivi (27%) è stata rilevata solo nel gruppo di pazienti più gravi (AHI > 50).

Il rischio di russare per i fumatori era il doppio di quello dei non fumatori, tuttavia, dopo aver aggiustato per età, sesso e indice di massa corporea, il possibile rischio aggiuntivo legato al fumo non è stato significativo. La probabile spiegazione del disaccordo con i risultati di studi precedenti è che le popolazioni studiate erano diverse.

Vi è poi una possibile curiosa associazione inversa tra OSAS e Fumo, ovvero la presenza di OSAS potrebbe favorire l'abitudine tabagica. Infatti si è osservato che gli adolescenti fumatori hanno una maggiore tendenza ad avere depressione e disturbi del sonno. D'altro canto il fumo e la nicotina hanno effetti diretti sull'obesità e sulla sonnolenza diurna, per cui pazienti con OSAS potrebbero essere spinti, più o meno consciamente, a fumare per contrastare cause e conseguenze dell'OSAS [22].

Fumo, OSAS e rischio cardiovascolare

È ormai ben noto che l'OSAS rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di arteriosclerosi e morbilità cardiovascolare. I meccanismi patogenetici che favoriscono questa associazione sono diversi ed includono lo stress ossidativo, l'attivazione di cellule infiammatorie e rilascio di citochine ed altri mediatori dell'infiammazione e l'iperattivazione simpatica [23].

Anche il fumo è considerato un fattore di rischio cardiovascolare associato con una maggiore prevalenza di arteriosclerosi e ha percorsi patogenetici simili a quella dell'OSAS.

I fumatori con OSAS hanno dimostrato di avere maggiori livelli di trigliceridi e marcatori infiammatori (proteina C-reattiva, ceruloplasmina e aptoglobina) e bassi livelli di colesterolo HDL rispetto ai non fumatori della stessa età, peso, e con la stesso AHI. Le più alte concentrazioni di molecole infiammatorie sono state rilevate in pazienti con OSAS più severa che fumavano, dimostrando che vi è un effetto sinergico tra fumo e OSAS nel determinare un incremento di alcuni dei marcatori biochimici di rischio cardiovascolare [24].

Sebbene i dati siano preliminari, tutto sembra indicare che i pazienti con OSAS grave, fumatori di almeno 1 pacchetto al giorno hanno un maggiore rischio cardiovascolare

rispetto ai fumatori con OSAS lieve o pazienti con OSAS non fumatori [24, 25]. Quindi al di là del fatto che il fumo sia o meno un fattore di rischio per l'OSAS va tenuto conto di quanto esso possa peggiorare gli outcome dei pazienti con OSAS in quanto indubbiamente rischia di aumentare notevolmente l'incidenza di complicanze cardiovascolari.

Fumo, OSAS ed effetti endocrini

Studi effettuati su piccoli gruppi di popolazione [26, 27] hanno evidenziato livelli più bassi di testosterone nel siero di pazienti con OSAS, che correlavano negativamente con

l'AHI ed il BMI. Sebbene i fumatori correnti avessero un AHI significativamente più elevato rispetto ai non fumatori ed i livelli di testosterone fossero tendenzialmente più bassi tra i fumatori, non è stata osservata alcuna correlazione tra livelli di testosterone e pack/years. Bisogna comunque considerare che bassi livelli sierici di testosterone sono stati osservati anche in pazienti con obesità [28], iperlipidemia [29], insulino-resistenza [30], sindrome metabolica [31, 32] e diabete mellito [33] tutte condizioni comuni che spesso si associano all'OSAS [34]. Pertanto se la presenza di OSAS diminuisca i livelli di testosterone da solo o se le diverse comorbidity presenti nell'OSAS inducano allo sviluppo di bassi livelli di testosterone, rimane poco chiaro.

D'altro canto, la stessa interazione tra fumo e testosterone è controversa. Al momento infatti non è stata dimostrata una correlazione statistica significativa tra livelli sierici di testosterone e pack/year [35] anche se i primi studi sembrano supportare questa idea. La maggior parte degli studi ha suggerito che i livelli di testosterone totale aumentino nei fumatori [36, 37], mentre la cessazione dell'abitudine tabagica induce la sua riduzione [38].



Due diversi studi effettuati nei pazienti con OSAS hanno portato a risultati contrastanti. In uno studio condotto su 43 soggetti OSAS da Stewart [39] i livelli di testosterone totali erano aumentati dopo 3 mesi di trattamento con CPAP, mentre in un altro studio che ha coinvolto 101 soggetti OSA dopo 1 mese di CPAP, Meston et al. [40] non hanno dimostrato alcun cambiamento nei livelli di testosterone totale sierico.

Probabilmente le differenze nella gravità dell' OSAS al basale e/o nella durata del trattamento con CPAP potrebbero essere alla base delle differenze riscontrate. Gli stessi autori hanno anche riportato ridotti livelli di LH e FSH al basale che correlavano con la gravità dell'OSA, senza cambiamenti significativi dopo applicazione di CPAP [40].

Trattamento della dipendenza dal fumo nei pazienti con OSAS

Alcune evidenze suggeriscono che smettere di fumare si accompagna a: sonnolenza diurna, ripetuti risvegli notturni e frammentazione del sonno, mentre l'aumento di peso, che spesso si verifica in conseguenza alla cessazione del fumo, potrebbe favorire l'insorgenza di apnee notturne. Questi disturbi si verificano perlopiù nella fasi iniziali, soprattutto in assenza di uno specifico trattamento antifumo, e vanno quindi inquadrati nell'ambito della sindrome da astinenza. Inoltre, seppure non è stato chiaramente dimostrato, alcuni farmaci usati per trattare la disassuefazione dal fumo, come bupropione e nicotina, possono contribuire all'insorgenza di disturbi del sonno [41], pertanto potrebbe essere opportuno verificarne gli effetti nei pazienti con OSAS. A nostra conoscenza, comunque non ci sono studi che hanno esaminato qual è il miglior approccio per il trattamento della disassuefazione dal fumo nei pazienti con OSAS.

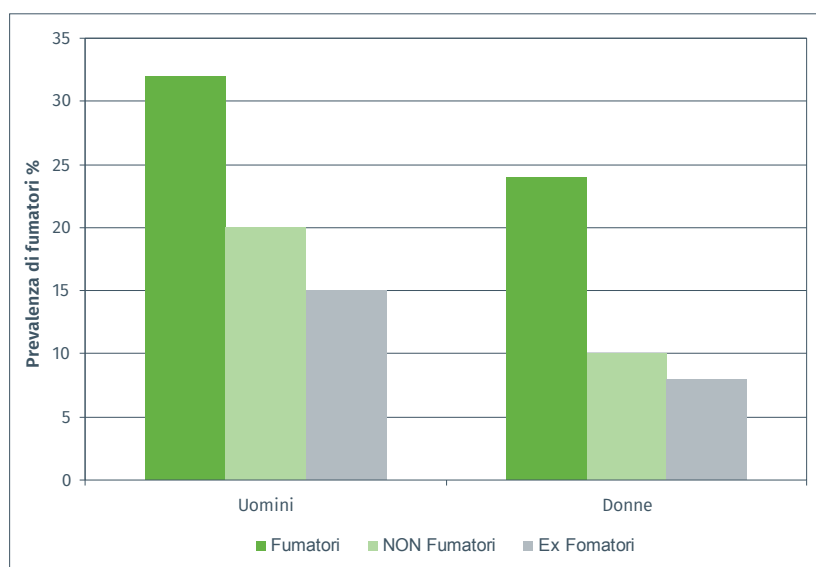


Figura 1 Prevalenza del rissamento tra fumatori, ex fumatori e non fumatori (modificata da Bloom [14]).

D'altro canto, poiché la somministrazione di nicotina, per via endovenosa o per via topica aumenta l'attività dei muscoli delle vie aeree superiori, come il genioglosso e le cartilagini posteriori cricoaritenoidi, con conseguente riduzione delle resistenze delle vie aeree superiori in modelli animali [42-44] è stato ipotizzato di usare la nicotina come sostanza utile per il trattamento nell'OSAS.

Gothe e coll. [42] hanno studiato l'effetto della nicotina (somministrato in forma di gomma da masticare) in 5 pazienti con OSAS grave. Essi hanno trovato una riduzione del numero totale di episodi di apnea e della lunghezza del tempo di sonno associato ad apnea, in particolare una riduzione del numero di episodi di apnee ostruttive e miste. Tuttavia l'esiguità del campione non consentiva di generalizzare questi risultati, per cui è stato disegnato uno studio più appropriato. Il trial, randomizzato controllato versus placebo, è stato condotto su 20 pazienti con OSAS lieve, non fumatori, a cui veniva somministrata nicotina mediante cerotti transdermici. La nicotina non ha prodotto miglioramenti dell'AHI o dell'indice di snoring dei pazienti, ma ha avuto una notevole effetto negativo sull'architettura del sonno, aumentando la latenza del sonno, riduzione della sleep efficiency, del tempo di sonno totale e della percentuale di sonno REM [45]. Pertanto l'uso di nicotina non è considerata una opzione terapeutica per migliorare l'OSAS.

Conclusioni

Esistono solide evidenze circa l'associazione indipendente tra russamento e fumo, ma non è ancora chiaro se il fumo costituisca anche un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di OSAS, nonostante i numerosi studi effettuati per valutare questo link.

Ad oggi, nonostante vi siano le basi fisiopatologiche che potrebbero giustificare una potenziale associazione tra fumo e OSAS, non è ancora possibile stabilire con certezza un nesso causale tra di essi in quanto la differenza tra le popolazioni studiate ed i metodi utilizzati hanno finora fornito risultati contraddittori. È comunque possibile che l'associazione tra fumo ed OSAS sia un'associazione debole, nel senso che rispetto ad altri fattori, il fumo avrebbe minore importanza, nella fisiopatologia delle apnee notturne. Va comunque sottolineato che essendo entrambi fattori di rischio cardiovascolari la concomitanza tra essi espone i pazienti fumatori ed affetti da OSAS ad un elevato rischio per la propria salute. ■

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

BIBLIOGRAFIA

1. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071-8
2. Enright PL, Newman AB, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Boyle PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults. *Sleep* 1996;19:5318
3. Gislason T, Almqvist M, Eriksson G, Taube A, Boman G. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men – an epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 1988;41:571-6
4. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundback B. Gender differences in symptoms related to sleep apnea in a general population and in relation to referral to sleep clinic. *Chest* 2003;124:204-11.
5. Lindberg E, Taube A, Janson C, Gislason T, Svardsudd K, Boman G. A 10-year follow-up of snoring in men. *Chest* 1998;114:1048-55
6. Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S, Ali T, Mahowald MW. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1512-7
7. Guilleminault C, Stoohs R, Duncan S. Snoring (I). Daytime sleepiness in regular heavy snorers. *Chest* 1991;99:40-8
8. Janson C, Hillerdal G, Larsson L, Hulcrantz E, Lindholm CE, Bengtsson H, et al. Excessive daytime sleepiness and fatigue in nonapnoeic snorers: improvement after UPPP. *Eur Respir J* 1994;7:845-9
9. Hu FB, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Rimm EB, Speizer FE, et al. Snoring and risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:308-13
10. Elmasry A, Janson C, Lindberg E, Gislason T, Tageldin MA, Boman G. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year followup study in a male population. *J Intern Med* 2000;248:13-20
11. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-21
12. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291:2013-6
13. Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson PR, et al. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest* 2002;122:840-51
14. Bloom JW, Kaltenborn WT, Quan SF. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest* 1988;93:678-83
15. 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
16. Torjussen W. Rhinoscopic findings in nickel workers, with special emphasis on the influence of nickel exposure and smoking habits. *Acta Otolaryngol* 1979;88:279-88
17. Benninger MS. The impact of cigarette smoking and environmental tobacco smoke on nasal and sinus disease: a review of the literature. *Am J Rhinol* 1999;13:435-8
18. 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
19. 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
20. Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2001;5:167-72
21. Hoffstein V. Relationship between smoking and sleep apnea in clinic population. *Sleep* 2002;25:519-24
22. Schrand JR. Is Sleep Apnea a Predisposing Factor for Tobacco Use? *Medical Hypotheses* (1996) 47, 443-448
23. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities *Eur Respir J* 2007 Jan;29(1):156-78
24. Lavie L, Lavie P. Smoking interacts with sleep apnea to increase cardiovascular risk. *Sleep Med* 2008;9:247-53
25. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53
26. Kirbas G, Abakay A, Topcu F, Kaplan A, Unlu M, Peker Y. Obstructive sleep apnea, cigarette smoking and serum testosterone levels in a male sleep clinic cohort. *Int Med Res* 2007; 35: 38-45
27. Gambineri A, Pelusi C, Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 493-498
28. Haffner SM: Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl 2): S56 – S58
29. Freedman DS, O'Brien TR, Flanders WD, DeStefano F, Barboriak JJ: Relation of serum testosterone levels to high density lipoprotein cholesterol and other characteristics in men. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 307 – 315
30. Haffner SM, Karhapa P, Mykkanen L, Laakso M: Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. *Diabetes* 1994; 43: 212 – 219
31. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 712 – 719
32. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1036 – 1041
33. Barrett-Connor E: Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 807 – 811
34. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE: 'Syndrome Z': the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 3): S25-S2
35. Svaatetberg J, Midtby M, Bona KH, Sundsfjord J, Joakimsen RM, Jorde R. The association of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Trombo Study. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 145-152
36. Field AE, Colditz GA, Willett WC, Longcope C, McKinlay JB: The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1310 – 1316
37. Svartberg J, Midtby M, Bona KH, Sundsfjord J, Joakimsen RM, Jorde R: The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromso Study. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 145 – 152
38. Trummer H, Haberman H, Haas J, Pummer K: The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Hum Reprod* 2002; 17:1554-1559
39. Stewart DA, Grunstein RR, Sullivan CE, Handelsman DJ: Neuroendocrine changes in sleep apnea are not related to a pituitary defect. *Sleep Res* 1989; 18: 308.
40. Meston N, Davies RJ, Mullins R, Jenkinson C, Wass JA, Stradling JR: Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnoea. *J Intern Med* 2003; 254: 447 – 454
41. Colrain IM, Trinder J, Swan GE. The impact of smoking cessation on objective and subjective markers of sleep: review, synthesis, and recommendations. *Nicotine Tob Res* 2004;6:913-25
42. Gothe B, Strohl KP, Levin S, Cherniack NS. Nicotine: a different approach to treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 1985;87:11-7
43. Haxhiu MA, Van Lunteren E, Van de Graaff WB, Strohl KP, Bruce EN, Mitra J, et al. Action of nicotine on the respiratory activity of the diaphragm and genioglossus muscles and the nerves that innervate them. *Respir Physiol* 1984;57:153-69
44. Haxhiu MA, Van Lunteren E, Mitra J, Cherniack NS. Responses to chemical stimulation of upper airway muscles diaphragm in awake cats. *J Appl Physiol* 1984;56:397-403
45. Davila DG, Hurt RD, Offord KP, Harris CD, Shepard JW Jr. Acute effects of transdermal nicotine on sleep architecture, snoring, and sleep-disordered breathing in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:469-74