

# Le donne e i disturbi respiratori del sonno

## Women and sleep-disordered breathing

### Riassunto

Negli ultimi due decenni, studi epidemiologici, fisiopatologici e clinici hanno ridisegnato la relazione tra sesso e apnea ostruttiva del sonno (OSA). Il classico modello fisiologico centrato sui "tre" fattori di rischio per lo sviluppo di OSA (sesso maschile, obesità, età avanzata) è ormai superato e l'OSA non è più da considerarsi una patologia rara nelle donne. La relazione epidemiologica tra sesso ed OSA diminuisce con l'età e la prevalenza nelle donne anziane tende a raggiungere quella osservata nei maschi. Scopo di questo articolo è quello di riassumere l'attuale stato delle conoscenze sulla complessa relazione esistente tra sesso femminile ed OSA focalizzando l'attenzione sui dati epidemiologici, sui meccanismi fisiopatologici ed i peculiari aspetti clinici. Gli studi futuri chiariranno meglio le differenze fisiopatologiche e il differente profilo di rischio tra i due sessi, ma sin da oggi è necessario attuare un approccio clinico più mirato, tempestivo ed efficace anche nel sesso femminile.

### Summary

*In the two last decades, epidemiological, pathophysiological and clinical studies have redesigned the relation between sex and Obstructive Sleep Apnea (OSA). The classic physiological model focused on the three risk factors for OSA development (male sex, obesity, old age) is now overcome and OSA should no longer be considered a rare disease in women.*

*The epidemiological connection between sex and OSA decreases with age and the prevalence in old women tends to reach that observed in men. The aim of this article is to summarize the current state of knowledge on the complex association between female sex and OSA focusing attention on epidemiological data, pathophysiological mechanisms and specific clinical aspects. Future studies will clarify better pathophysiological differences and the different risk profile between male and female, but since today it's important to activate a more targeted, timely and effective clinical approach, even in women.*

## Introduzione

Gli studi epidemiologici, fisiopatologici e clinici degli ultimi due decenni hanno ridisegnato la relazione tra sesso e apnea ostruttiva del sonno (OSA). Il classico modello fisiologico centrato sui "tre" fattori di rischio per lo sviluppo di OSA (sesso maschile, obesità, età avanzata) è ormai largamente superato.

**L'apnea ostruttiva del sonno non è più da considerarsi una patologia rara nelle donne.**

Semplificando, si può riassumere affermando che l'apnea ostruttiva del sonno non è più una patologia rara nelle donne, che la relazione epidemiologica tra sesso

e OSA diminuisce con l'età e che la prevalenza nelle donne anziane tende a raggiungere quella osservata nei maschi<sup>1</sup>.

Lo scopo di questo articolo è quello di riassumere l'attuale stato delle conoscenze sulla complessa relazione esistente tra sesso femminile ed OSA focalizzando l'attenzione sui dati epidemiologici, sui meccanismi fisiopatologici ed i peculiari aspetti clinici.

## Epidemiologia

I dati di prevalenza dell'OSA registrati nelle indagini epidemiologiche più importanti sono riassunti in Tabella I<sup>1-6</sup>. Emerge in modo uniforme un sensibile incremento della prevalenza di OSA nel sesso femminile ed una sostanziale sovrapposizione



Francesco Fanfulla

U.O. di Medicina del Sonno, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia

### Parole chiave

Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) • Differenze di genere • Fattori di rischio

### Key words

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) • Gender differences • Risk factors

Ricevuto il 22-11-2018.

Accettato il 26-11-2018.



Francesco Fanfulla  
U.O. di Medicina del Sonno  
Istituti Clinici Scientifici Maugeri  
via Maugeri, 10  
27100 Pavia  
francesco.fanfulla@icsmaugeri.it

**Tabella I.** Prevalenza dell'apnea ostruttiva del sonno osservata in alcune recenti indagini epidemiologiche.

	Studio	AHI	Età (range)	M	F	
•	Heinzer (2015)	HypnoLaus	≥ 15	40-80	49,7	23,4
•	Franklin (2013)	Sleep and Health in Females	≥ 5	20-70		50
•	Tufik (2010)	Sao Paulo	≥ 5	20-29	16,2	1,4
				30-39	38,3	19,8
				40-49	64,6	27,8
				50-59	60,6	48,5
				60-69	71,6	72,1
				70-80	95,8	94,1
•	Duran (2001)	Vitoria	≥ 5	30-39	9	3,4
				40-49	25,6	14,5
				50-59	27,9	35
				60-70	52,1	46,9
•	Bixler (2001)		≥ 15	20-44		0,6
				45-64		2
				65-100		7

AHI: *Apnoea-Hypopnoea Index*

con il sesso maschile nella fascia di età > 55 anni, pur considerando le significative differenze tra gli studi per metodologia e criteri diagnostici dell'OSA.

**La prevalenza è strettamente associata al peso corporeo, soprattutto nelle donne più giovani, mentre l'interazione tra età e peso corporeo si attenua in modo significativo dopo i 45 anni.**

La prevalenza è strettamente associata al peso corporeo, soprattutto nelle donne più giovani (< 45 anni), mentre l'interazione tra età e peso corporeo si attenua in modo significativo dopo i 45 anni. Gli studi longitudinali mostrano un aumento dell'incidenza anche nel sesso femminile. Newman et al. hanno calcolato (*follow-up* 5 anni) una incidenza di OSA di grado moderato-severo (*Apnoea-Hypopnoea Index* o AHI > 15 eventi/ora) pari a 11,1% nei maschi e 4,9% nelle donne <sup>7</sup>. Le differenze tra i sessi nell'incidenza e/o progressione della patologia persistono anche dopo aggiustamento per le variabili di confondimento. I maschi che nel *follow-up* avevano aumentato il proprio peso corporeo di almeno 10 kg mostravano netto incremento del rischio di avere un AHI > 15 (5,2 volte rispetto ai maschi che avevano mantenuto un peso stabile), mentre tale rischio nelle femmine era pari a 2. Inoltre, in assenza di cambiamenti significativi del peso corporeo, circa il 20% dei maschi ed il 10% delle femmine sviluppavano nei 5 anni di osservazione un OSA di grado moderato-severo. Redline et al. nel *Cleveland Family Study* <sup>8</sup> hanno osservato un incremento della prevalenza di disturbi respiratori durante il sonno (*cut-off* 15 eventi/ora) da 13,7% a 23,4% nei maschi e da 8,3% a 11,4% nelle donne.

## Fisiopatologia

Le differenze anatomo-funzionali ed ormonali sono state spesso considerate come i fattori determinanti alla base della differente prevalenza e incidenza dell'O-

SA tra i due sessi: morfologia delle vie aeree superiori, morfologia cranio-facciale, *pattern* di deposito del grasso corporeo, *compliance* delle vie aeree superiori, attività di muscoli dilatatori o loro risposta al carico resistivo, soglia di *arousal*, controllo del respiro, attività ormonale <sup>9</sup>. I dati attualmente disponibili sono spesso contrastanti, impedendo l'identificazione di una ipotesi fisiopatologica unificante.

**I dati attualmente disponibili sono spesso contrastanti, impedendo l'identificazione di una ipotesi fisiopatologica unificante.**

Un numero limitato di studi, sempre con piccoli campioni, ha indagato la presenza di differenze tra i sessi nelle dimensioni delle vie aeree superiori o nel *pattern* di distribuzione dei depositi di grasso a livello delle vie aeree superiori senza portare evidenze conclusive <sup>10</sup>. Whittle et al. in uno studio di risonanza magnetica condotto su pazienti non obesi, comparati per età, sesso, BMI (*Body Mass Index*) e livello di sonnolenza, hanno osservato un volume di grasso depositato a livello del collo simile nei due sessi; l'unica differenza significativa è stata osservata a livello palatale nel segmento anteriore, internamente alla mandibola <sup>11</sup>. Mohsenin ha analizzato l'impatto dell'obesità sulle dimensioni della faringe ed il ruolo della dimensione delle vie aeree superiori sullo sviluppo dell'OSA in un gruppo di soggetti (78 maschi e 53 femmine) che si era rivolto al Centro di Medicina del Sonno per sospetta apnea del sonno <sup>12</sup>. Utilizzando la tecnica della riflessione acustica, l'Autore ha evidenziato nelle donne una riduzione dell'area a livello della giunzione oro-faringea e della faringe. Una correlazione significativa tra dimensioni delle vie aeree superiori e severità dell'OSA è stata osservata solo nei maschi suggerendo possibili differenze funzionali tra i sessi.

Risultati simili sono stati riportati da Dancey et al. in uno studio che ha coinvolto un'ampia popolazione cli-

nica (2.753 maschi, 1.189 femmine) <sup>13</sup>: l'età, la circonferenza del collo e il BMI non erano fattori determinanti per spiegare la differente severità dell'OSA.

**In uno studio che ha coinvolto un'ampia popolazione clinica è stato riportato che l'età, la circonferenza del collo e il BMI non erano fattori determinanti per spiegare la differente severità dell'OSA.**

Rowley et al., ipotizzando che nei maschi vi sia un aumento delle resistenze e della pressione critica di chiusura delle vie aeree, hanno condotto un sofisticato studio fisiologico su soggetti sani dimostrando una sostanziale equivalenza del livello di resistenza o di pressione critica nei due sessi <sup>14</sup>. Essi hanno concluso che la diversa prevalenza dell'OSA nei due sessi non è apparentemente spiegata da una differenza nella struttura o collassabilità delle vie aeree superiori.

Lo stesso gruppo di Autori ha successivamente analizzato, sempre in soggetti sani, le modificazioni durante il sonno delle dimensioni della regione retropalatale osservando che l'area all'inizio dell'inspirazione era maggiore nei maschi, sia in veglia che in sonno NREM; tuttavia, queste differenze scomparivano dopo correzione per il livello di superficie corporea <sup>15</sup>. Dati simili sono stati riportati per le variazioni di *compliance*: in questo caso le differenze tra i sessi si annullavano dopo aggiustamento per la circonferenza del collo. Thurner et al. hanno confermato equivalenti valori di resistenza al flusso tra i due sessi in una popolazione di soggetti sani <sup>16</sup>.

Jordan et al. in uno studio condotto su una piccola coorte di pazienti OSA hanno riportato risultati in parte differenti <sup>17</sup>. Inizialmente, non hanno riscontrato differenze significative tra i sessi per il livello di pressione critica delle vie aeree superiori tra i due sessi ( $+0,35 \pm 0,62$  cmH<sub>2</sub>O nei maschi vs  $-0,18 \pm 0,87$  cmH<sub>2</sub>O nelle donne, p n.s.) confrontando gruppi omogenei per livello di severità dell'OSA. Successivamente, hanno osservato pressione critica inferiore nelle donne rispetto ai maschi ( $-2,01 \pm 0,62$  cmH<sub>2</sub>O vs  $+1,16 \pm 0,83$  cmH<sub>2</sub>O rispettivamente, p = 0,005) quando hanno confrontato gruppi omogenei per BMI. Questa differenza nei valori di pressione critica era sostanzialmente stabile ai vari livelli di BMI e non era riconducibile ad una differente attività compensatoria dei muscoli delle alte vie aeree, sostanzialmente simile nei due sessi.

**I meccanismi fisiologici alla base della dipendenza della pressione critica dal livello di obesità non sono ancora stati chiariti.**

I meccanismi fisiologici alla base della dipendenza della pressione critica dal livello di obesità non sono ancora stati chiariti. La differente distribuzione del grasso corporeo ed il successivo impatto sui volumi

polmonari può rappresentarne, almeno ipoteticamente, uno dei fattori <sup>18</sup>.

Altri studi hanno valutato l'esistenza di differenze nei meccanismi di compenso neuronale, neuro-muscolare o ventilatorio alla presenza di ostruzione delle vie aeree superiori. Jordan et al. hanno analizzato le variazioni di alcuni parametri fisiologici (ventilazione, resistenza delle vie aeree superiori, capnia, frequenza cardiaca, ampiezza onda di polso) in veglia, durante il sonno NREM e dopo episodi di risveglio, sia spontanei che indotti, in 13 maschi e 13 femmine <sup>19</sup>. Gli Autori hanno osservato medesime oscillazioni in entrambi i sessi nel passaggio dalla veglia al sonno NREM.

**In entrambi i sessi sono state osservate medesime variazioni di alcuni parametri fisiologici nel passaggio dalla veglia al sonno NREM.**

Gli *arousal* spontanei erano caratterizzati da una risposta ventilatoria bi-fasica, iniziale transitoria (5 secondi) iperventilazione seguita da una prolungata ipoventilazione (30-40 secondi) alla ripresa del sonno. L'ampiezza di questa risposta ventilatoria era maggiore nei maschi rispetto alle femmine e non era spiegata dal livello di capnia o dal livello di resistenza delle vie aeree superiori. Inoltre, l'entità della risposta ventilatoria e delle differenze tra i sessi era maggiore negli *arousal* provocati specie quando il soggetto manteneva il decubito supino.

Lo stesso gruppo di ricerca ha approfondito il livello di risposta dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori dopo un breve stimolo ipossico osservando una sostanziale identità nel livello di attività muscolare in condizioni basali e durante stimolo ipossico tra i due sessi <sup>20</sup>. Gli Autori hanno quindi concluso che l'ipotesi di un differente controllo neuronale dei muscoli dilatatori delle alte vie aeree nei due sessi doveva essere rigettata.

I dati relativi alla capacità di risposta al carico resistivo inspiratorio (*Inspiratory Resistive Loading*, IRL) nei due sessi sono controversi. Durante la veglia, in presenza di IRL si assiste ad un immediato incremento del *drive* respiratorio per mantenere costante il volume corrente e la ventilazione minuto. Durante il sonno NREM la presenza di IRL determina un aumento delle resistenze delle vie aeree e una riduzione del loro calibro che viene solo parzialmente e lentamente compensato. Pillar et al. hanno sottoposto durante il sonno un piccolo campione di uomini e donne sane, parificato per età e BMI, a cicli di IRL di entità variabili <sup>21</sup>. I maschi rispetto alle femmine presentavano una maggiore riduzione della ventilazione minuto (44% vs 26%, rispettivamente; p < 0,005), la comparsa di episodi di ipopnea di maggiore severità (a parità di carico resistivo), ed ancora un aumento maggiore delle resistenze delle vie aeree superiori. Tuttavia, non è stata osservata una differenza significativa tra i due sessi per il livello di attivazione dei muscoli genioglossa e

tensor palatini suggerendo che la maggiore vulnerabilità delle alte vie aeree all'aumento del carico resistivo debba essere ricondotta a differenze anatomiche o tissutali.

Risultati differenti sono stati riportati più recentemente da Chin et al. in un gruppo di pazienti obesi<sup>22</sup>. Previa parificazione per il livello di pressione critica, la severità dell'OSA durante il sonno REM era simile nei due sessi mentre era nettamente inferiore nelle donne durante il sonno NREM. Successivamente, parificando i pazienti per indice di massa corporea ed età, gli Autori hanno osservato che la minore severità dell'OSA durante il sonno NREM nelle donne era associata ad un maggiore livello di picco di flusso inspiratorio, ad una maggiore durata dell'inspirazione in risposta al carico resistivo e ad una minore ventilazione minuto durante le fasi di eupnea.

## Ormoni

Il differente assetto ormonale tra i due sessi è stato considerato come l'ipotesi più suggestiva per la differente prevalenza dell'OSA; ipotesi ulteriormente rafforzata dall'incremento della prevalenza della malattia nelle donne nella fase peri- o post-menopausale e dai dati epidemiologici relativi al ruolo della terapia sostitutiva nel ritardare la comparsa dell'OSA<sup>2</sup>.

**I dati dello Sleep Heart Health Study mostrano una associazione inversa tra la terapia sostitutiva ormonale e l'OSA particolarmente evidente nelle donne di età compresa tra 50 e 59 anni.**

I dati dello *Sleep Heart Health Study* mostrano una associazione inversa tra la terapia sostitutiva e l'OSA particolarmente evidente nelle donne di età compresa tra 50 e 59 anni<sup>23</sup>. Bixler et al. hanno riportato una prevalenza di OSA minore nelle donne in menopausa sottoposte a regolare terapia sostitutiva<sup>2</sup>. Popovic e White in un elegante studio fisiologico condotto su due piccoli gruppi di donne sane, rispettivamente in età fertile ed in menopausa, hanno analizzato il livello di attività del muscolo genioglosso ed il livello di resistenza delle vie aeree durante l'applicazione in veglia di un carico resistivo inspiratorio<sup>24</sup>. L'attività tonica e fasica del genioglosso era più alta nella fase luteinica del ciclo mestruale, intermedia nella fase follicolare mentre era più bassa nelle donne in menopausa; nessuna differenza è stata riscontrata per il livello di resistenza delle vie aeree. Una parte delle donne in menopausa è stata sottoposta a terapia sostitutiva ormonale per 2 settimane riscontrando così un significativo incremento dell'attività del muscolo genioglosso. Tuttavia, i tentativi di terapia ormonale nei pazienti con OSA (maschi o donne in menopausa) non hanno mai portato risultati convincenti.

## Differenze nei quadri polisomnografici

Uno degli aspetti più interessanti dell'OSA nel sesso femminile è il riscontro di un *pattern* polisomnografico peculiare rispetto al modello tradizionale osservato nel sesso maschile. O'Connor et al. hanno rianalizzato retrospettivamente le indagini polisomnografiche di 830 pazienti sottoposti ad una valutazione diagnostica presso il loro Centro di Medicina del Sonno<sup>25</sup>. L'indice di apnea-ipopnea (AHI) era maggiore nei maschi rispetto alle donne ( $31 \pm 1$  vs  $20,2 \pm 1,5$ , rispettivamente;  $p < 0,01$ ). Il rapporto M:F era 3,2:1 per tutta la popolazione, ma aumentava da 2,2:1 nei pazienti con OSA lieve sino a 7,9:1 nei pazienti con OSA di grado severo.

**Le donne mostravano un valore di AHI durante il sonno NREM nettamente inferiore a quello dei maschi, mentre non si apprezzavano differenze significative tra i due sessi per il valore di AHI durante il sonno REM.**

Caratteristicamente, le donne mostravano un valore di AHI durante il sonno NREM ( $AHI_{NREM}$ ) nettamente inferiore a quello dei maschi, mentre non si apprezzavano differenze significative tra i due sessi per il valore di AHI durante il sonno REM ( $AHI_{REM}$ ). Un quadro di OSA prevalentemente associato al sonno REM (REMOSA) era presente nel 62% delle donne e solo nel 24% dei maschi mentre un'OSA prevalentemente associata al decubito supino era osservata pressoché esclusivamente nei maschi.

L'associazione tra fase REM ed OSA, specie nel sesso femminile, è stata analizzata in diversi studi<sup>26</sup>. Aurora et al. hanno valutato l'impatto della REMOSA ( $AHI_{NREM} < 5$ ) sulle malattie cardiovascolari in uno studio di *follow-up* che ha coinvolto un totale di 3.265 soggetti (63,1% sesso femminile)<sup>27</sup>. Essi hanno dimostrato che la REMOSA di grado severo era associata ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari ricorrenti, particolarmente nei pazienti con pre-esistente patologia cardiovascolare.

L'associazione tra decubito supino ed OSA (POSA) è stata oggetto di numerosi studi, generalmente concordi nel riportare una maggiore prevalenza nel sesso femminile, pur in presenza di una discreta variabilità nella definizione di POSA. Quelle maggiormente utilizzate sono: POSA, in presenza di un indice AHI durante il decubito supino almeno doppio rispetto a quanto osservato in decubito laterale; ePOSA in presenza di un AHI in decubito laterale  $< 5$ . Heinzer et al. nello studio *HypnoLaus*, utilizzando entrambe le definizioni, hanno riportato una prevalenza di POSA del 75% ed un prevalenza di ePOSA del 36% nei pazienti con apnea del sonno<sup>28</sup>. Inoltre, è emerso un diverso *pattern* nei due sessi:

- la presenza di POSA o ePOSA nei maschi era associata ad un AHI e un BMI inferiore rispetto ai pazienti non-POSA;
- la presenza di POSA o ePOSA nelle donne in età fertile non era associata ad alcun fattore considerato; al contrario, nelle donne in menopausa la presenza di POSA era associata ad un AHI più basso mentre la ePOSA si associava ad uno score più alto della scala di sonnolenza di Epworth.

## Presentazione clinica

Gli studi condotti su popolazioni “cliniche” sono caratterizzati generalmente da una predominanza di soggetti di sesso maschile. Diverse spiegazioni sono state proposte per spiegare questa differenza.

**Le donne riportano più frequentemente sintomi di fatica, perdita di energia o sonno disturbato mentre i maschi abitualmente riferiscono russamento, pause respiratorie riferite dal partner, risveglio con sensazione di soffocamento.**

In primo luogo, esiste un diverso profilo sintomatologico nei due sessi: le donne riportano più frequentemente sintomi di fatica, perdita di energia o sonno disturbato mentre i maschi abitualmente riferiscono la classica triade (russamento, pause respiratorie riferite dal partner, risveglio con sensazione di soffocamento). Similarmente, è possibile sospettare una differente sensibilità da parte del partner di letto (maggiore nelle donne) nei confronti dei segni/sintomi presentati dal paziente. Infine, l'attenzione da parte del sistema sanitario nei confronti dell'apnea del sonno nel sesso femminile è generalmente molto inferiore rispetto a quella maschile. Globalmente, emerge un ritardo nella diagnosi e trattamento dell'OSA nella donna aumentando così il rischio di sviluppare comorbidità o un aumento dei costi sanitari<sup>29,30</sup>.

I primi *big-data* disponibili sull'OSA, riportati da Mokhlesi et al. analizzando il *Truven Health MarketScan Research Databases 2003-2012*, dimostrano una sostanziale differenza o equivalenza tra maschi e femmine nella presenza di alcune comorbidità<sup>31</sup>.

**L'OSA si associa ad una elevata prevalenza di depressione nella donna, già in età giovanile (30-34 anni), mentre nei maschi si assiste ad una prevalenza nettamente superiore di cardiopatia ischemica.**

In particolare, l'OSA si associa ad una elevata prevalenza di depressione nella donna, già in età giovanile (30-34 anni), mentre nei maschi si assiste ad una prevalenza nettamente superiore di cardiopatia ischemica.

Minime differenze sono osservabili nella prevalenza di ipertensione, scompenso cardiaco congestivo o *stroke*, laddove nei maschi queste comorbidità sembrano comparire più precocemente.

I nuovi studi di analisi *cluster* hanno contribuito a chiarire alcune differenze nella presentazione clinica dell'OSA tra i due sessi<sup>32-36</sup>. Tuttavia, è necessario sottolineare che le popolazioni studiate provengono da differenti *database* con differenti metodologie di diagnosi e di raccolta dei dati: registri nazionali, registri regionali, singoli/multipli centri di medicina del sonno. Alcuni gruppi hanno identificato un “fenotipo clinico” esclusivamente o prevalentemente femminile caratterizzato da insonnia (difficoltà di addormentamento, mantenimento del sonno, risveglio precoce), sonno disturbato, stanchezza diurna, frequentemente eccessiva sonnolenza diurna o ipertensione arteriosa. Studi iniziali sembrano indicare che questo fenotipo si accompagna ad una minore aderenza alla terapia ventilatoria<sup>34,37</sup>.

## Conclusioni

Lo sviluppo delle conoscenze sull'apnea ostruttiva del sonno ha profondamente modificato l'approccio culturale a questa patologia, passando da un quadro clinico monotono (russamento, sonnolenza diurna) ad un quadro clinico molto variabile con diversa presentazione nei due sessi.

**Ciascun medico nella propria giornaliera attività clinica è chiamato ad un approccio clinico più tempestivo ed efficace.**

Gli studi futuri chiariranno le differenze fisiopatologiche e il differente profilo di rischio tra i due sessi, ma sin da oggi ciascun medico nella propria attività clinica giornaliera è chiamato ad un approccio clinico più tempestivo ed efficace. Il mancato riconoscimento e trattamento dell'OSA democraticamente espone le donne agli stessi rischi dei maschi<sup>38</sup>.

## Bibliografia

- 1 Peppard PE, Hagen EW. *The last 25 years of obstructive sleep apnea epidemiology – and the next 25?* Am J Respir Crit Care Med 2018;197:310-2.
- 2 Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. *Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender.* Am J Respir Crit Care Med 2001;163:608-13.
- 3 Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. *Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr.* Am J Respir Crit Care Med 2001;163:685-9.
- 4 Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. *Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study.* Sleep Med 2010;11:441-6.
- 5 Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H, Lindberg E. *Sleep apnea is a common occurrence in females.* Eur Respir J 2013;41:610-5.

- 6 Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. *Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study*. *Lancet Respir Med* 2015;3:310-8.
- 7 Newman AB, Foster G, Givelber R, et al. *Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study*. *Arch Intern Med* 2005;165:2408-13.
- 8 Redline S, Schluchter MD, Larkin EK, Tishler PV. *Predictors of longitudinal change in sleep-disordered breathing in a nonclinic population*. *Sleep* 2003;26:703-9.
- 9 Schwab RJ. *Sex differences and sleep apnoea*. *Thorax* 1999;54:284-5.
- 10 Wellman A, Malhotra A, Fogel RB, et al. *Respiratory system loop gain in normal men and women measured with proportional-assist ventilation*. *J Appl Physiol* 2003;94:205-12.
- 11 Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, et al. *Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging*. *Thorax* 1999;54:323-8.
- 12 Mohsenin V. *Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing*. *Chest* 2001;120:1442-7.
- 13 Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, et al. *Gender differences in sleep apnea. The role of neck circumference*. *Chest* 2003;123:1544-50.
- 14 Rowley JA, Zhou X, Vergine I, et al. *Influence of gender on upper airway mechanics: upper airway resistance and Pcrit*. *J Appl Physiol* 2001;91:2248-54.
- 15 Rowley JA, Sanders CS, Zahn BR, Badr MS. *Gender difference in upper airway compliance during NREM sleep: role of neck circumference*. *J Appl Physiol* 2002;92:2535-41.
- 16 Thurnheer R, Wraith PK, Douglas NJ. *Influence of age and gender on upper resistance in NREM and REM sleep*. *J Appl Physiol* 2001;90:981-8.
- 17 Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, et al. *Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea*. *J Appl Physiol* 2005;99:2020-7.
- 18 Mazza E, Battaglia S, Marrone O, et al. *Gender-specific anthropometric markers of adiposity, metabolic syndrome and visceral adiposity index (VAI) in patients with obstructive sleep apnea*. *J Sleep Res* 2014;23:13-21.
- 19 Jordan AS, Eckert DJ, Catcheside PG, McEvoi RD. *Ventilatory response to brief arousal from non-rapid eye movement sleep is greater in men than in women*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1512-9.
- 20 Jordan AS, Catcheside PG, O'Donoghue FJ, et al. *Genioglossus muscle activity at rest and in response to brief hypoxia in healthy men and women*. *J Appl Physiol* 2002;92:410-7.
- 21 Pillar G, Malhotra A, Fogel R, et al. *Airway mechanics and ventilation in response to resistive loading during sleep*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1627-32.
- 22 Chin CH, Kirkness JP, Patil SP, et al. *Compensatory responses to upper airway obstruction in obese apneic men and women*. *J Appl Physiol* 2012;112:403-10.
- 23 Shahar E, Redline S, Young T, et al. *Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1186-92.
- 24 Popovic RM, White DP. *Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status*. *J Appl Physiol* 1998;84:1055-62.
- 25 O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. *Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1464-72.
- 26 Varga AW, Mokhlesi B. *REM obstructive sleep apnea: risk for adverse health outcomes and novel treatments*. *Sleep Breath* 2018. doi:10.1007/s11325-018-1727-2.
- 27 Aurora NR, Crainiceanu C, Gottlieb DJ, et al. *Obstructive sleep apnea during REM sleep and cardiovascular disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:653-60.
- 28 Heinzer R, Petitpierre NJ, Marti-Soler H, Haba-Rubio J. *Prevalence and characteristics of positional sleep apnea in the HypnoLaus population-based cohort*. *Sleep Medicine* 2018;48:157-62.
- 29 Palm A, Mindgren B, Janson C, Lindberg E. *Gender differences in patients starting long-term home mechanical ventilation due to obesity hypoventilation syndrome*. *Respir Med* 2016;110:73-8.
- 30 Bahammam AS, Pandi-Perumal SR, Piper A, et al. *Gender differences in patients with obesity hypoventilation syndrome*. *J Sleep Res* 2016;25:445-53.
- 31 Mokhlesi B, Ham SA, Gozal D. *The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: an observational analysis from a large nationwide US health claims database*. *Eur Respir J* 2016;47:1162-9.
- 32 Vavougiou GD, Natsios G, Pastaka C, et al. *Phenotypes of comorbidity in OSAS patients: combining categorical principal component analysis with cluster analysis*. *J Sleep Res* 2016;25:31-8.
- 33 Saaresranta T, Hednet J, Bonsignore MR, et al. *Clinical phenotypes and comorbidity in European sleep apnoea patients*. *PLoS One* 2016;11:e0163439.
- 34 Gagnadoux F, Le Vaillant M, Paris A, et al. *Relationship between OSA clinical phenotypes and CPAP treatment outcomes*. *Chest* 2016;149:288-90.
- 35 Keenan BT, Kim J, Singh B, et al. *Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: a cluster analysis*. *Sleep* 2018;1-14.
- 36 Bailly S, Destors M, Grillet Y, et al. *Obstructive sleep apnea: a cluster analysis at time of diagnosis*. *PLoS One* 2016;11:e0157318.
- 37 Palm A, Midgren B, Theorell-Haglow J, et al. *Factors influencing adherence to continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea and mortality associated with treatment failure – a national registry-based cohort study*. *Sleep Med* 2018;51:85-91.
- 38 Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, De la Cruz-Moron I, et al. *Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. A cohort study*. *Ann Intern Med* 2012;156:115-22.

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.