

Sindromul de apnee obstructivă de somn: este diferit la femei?

Obstructive sleep apnea syndrome: is it different in women?

Șef de lucrări Dr. Camelia C. DIACONU^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, Clinica de Medicină Internă, București

REZUMAT

În mod tradițional, sindromul de apnee obstructivă de somn (SASO) a fost privit de către comunitatea medicală ca o boală a bărbaților. Datele actuale arată într-adevăr că prevalența SASO este mai mare în rândul bărbaților decât al femeilor. Cu toate acestea, la femeile în postmenopauză prevalența SASO este crescută. Diferențele dintre bărbați și femei în prevalența SASO scad pe măsură ce vârsta crește, în principal ca rezultat al unei creșteri marcate a prevalenței și severității tulburărilor respiratorii de somn la femei după menopauză. Există o serie de diferențe în ceea ce privește manifestările clinice ale SASO la femei și bărbați. De asemenea, se pare că femeile cu SASO moderat sunt mai susceptibile la consecințele cardiovasculare ale SASO comparativ cu bărbații, având un grad mai mare de disfuncție endotelială. Diferențele legate de sex în răspunsul la diferite strategii terapeutice pentru SASO încă nu se cunosc cu certitudine.

Cuvinte cheie: sindrom de apnee obstructivă de somn, sex

ABSTRACT

Traditionally, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) was regarded by the medical community as a men's disease. Current data shows indeed that the prevalence of OSAS is higher among men than women. However, in postmenopausal women the prevalence of OSAS is high. Differences between men and women in the prevalence of OSAS drop as age increases, mainly as a result of a marked increase in the prevalence and severity of respiratory sleep disorders in women after menopause. There are some differences regarding the clinical manifestations of OSAS in women and men. Also, it seems that women with moderate OSAS are more susceptible to cardiovascular consequences of OSAS compared with men, having a higher degree of endothelial dysfunction. Gender differences in the response to different therapeutic strategies for OSAS are still not known with certainty.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, gender

INTRODUCERE

Sindromul de apnee obstructivă de somn (SASO) este cea mai frecventă tulburare respiratorie în timpul somnului, caracterizată prin episoade repetitive de apnee sau hipopnee, determinate de colapsul căilor aeriene superioare în timpul somnului. La ora actuală studiile epidemiologice arată o creștere a prevalenței acestui

sindrom (3-20% din populația generală), în principal din cauza creșterii prevalenței unuia dintre factorii importanți de risc (obezitatea) (1-3). În mod tradițional, SASO a fost privit de către comunitatea medicală ca o boală a bărbaților (4). Datele actuale arată într-adevăr că prevalența SASO este mai mare în rândul bărbaților decât al femeilor (24% versus 9%) (5). Un studiu recent indică însă că până la 50% dintre femeile cu

Adresă de corespondență:

Camelia Diaconu, UMF Carol Davila, Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență, Calea Floreasca nr. 8, sector 1, București
E-mail: drcameliadiaconu@gmail.com

vârsta între 20-70 de ani au SASO, cu un indice de apnei-hipopnei (IAH) ≥ 5 (4). Același studiu arată că din grupul de vârstă 55-70 de ani 14% dintre femei au SASO sever, cu un IAH $\geq 30/h$ (4). Aceste date modifică întrucâtva percepția generală asupra SASO la femei.

DIFERENȚE ANATOMICE ȘI ETIOPATOGENICE

Există mai multe posibile explicații asupra acestei prevalențe crescute a SASO în rândul femeilor. Studiile imagistice au arătat că dimensiunile căilor aeriene, limba, palatul moale și cantitatea totală de țesut moale sunt mai mici la femei decât la bărbați (6). Dimensiunile mai mici ale faringelui la femei le poate face pe acestea mai susceptibile la dezvoltarea SASO, însă se pare că faringele bărbaților este mai vulnerabil, din cauza variațiilor mai mari în dimensiuni. Bărbații au un orofaringe mai lung, limba de dimensiuni mai mari, situată mai posterior, crescând susceptibilitatea unui colaps mai facil al căilor aeriene (7). Femeile au căile aeriene mai rigide, unele studii sugerând că aceste căi aeriene superioare mai înguste și mai rigide sunt mai puțin predispuse colapsului (13). Obezitatea este un factor important de risc pentru SASO, severitatea acestuia crescând proporțional cu indicii de masă corporală (IMC), la ambele sexe (8). Pentru același IAH, femeile sunt însă mai obeze decât bărbații (9,10). O explicație posibilă constă în distribuția diferită a țesutului adipos la bărbați și femei (11). La aceeași valoare a IMC, bărbații au o greutate corporală medie mai mare decât femeile, ca și o masă de țesut adipos și circumferința gâtului mai mari (12). Distribuția țesutului adipos din jurul căilor aeriene superioare joacă un rol important în etiopatogenia SASO și este diferită la cele două sexe (7). Distribuția țesutului adipos are efecte atât mecanice cât și fiziopatologice la pacienții cu SASO. Distribuția țesutului adipos în jumătatea superioară a corpului și obezitatea abdominală se asociază cu reducerea volumelor pulmonare, inclusiv a capacității pulmonare totale, capacității vitale forțate și volumului expirator forțat, acestea fiind mai pronunțate la bărbați (13). Femeile obeze cu SASO au un răspuns hipoxic și hipercapnic semnificativ crescut, comparativ cu bărbații (14). Reducerea funcției pulmonare și chemoresponsivitatea mai scăzută sunt alte explicații posibile pentru susceptibilitatea mai mare a bărbaților la SASO.

Foarte puține studii au cercetat diferențele legate de sex referitoare la rezistența căilor

aeriene superioare, iar cele care au făcut acest lucru l-au realizat la pacienți sănătoși și nu la pacienți cu SASO. Un studiu a evaluat rezistența căilor aeriene superioare în timpul somnului la indivizi sănătoși, în încercarea de a explica susceptibilitatea mai mare a bărbaților la SASO (15). Autorii au comparat modificările ventilatorii și ale rezistenței căilor aeriene pentru a stabili dacă o creștere progresivă a rezistenței căilor aeriene, observată la bărbați, este mai mare la aceștia decât la femei. Nu s-a găsit o diferență notabilă în perioada de debut a somnului, însă în stadiul 2 rezistența căilor aeriene a crescut mai mult la bărbați decât la femei, iar bărbații au avut o tendință mai mare de limitare a fluxului aeris (15).

Între bărbați și femei există și diferențe referitoare la anatomia cranio-facială, care pot fi importante pentru severitatea SASO. Atât bărbații cât și femeile cu SASO prezintă diferențe cefalometrice comparativ cu subiecții normali (de exemplu retrognație). S-a afirmat că femeile au mai puține anomalii anatomice ale căilor aeriene superioare și că necesită o încărcare adiposă mai mare a organismului pentru a prezenta reducerea spațiului aerian faringian (16).

Rezumând, deși există diferențe cranio-faciale atât la bărbați cât și la femei, se pare că acestea nu sunt importante pentru influențarea diferențelor de prevalență legate de sex la pacienții cu SASO. Deși femeile (cu sau fără SASO) au un faringel mai mic decât bărbații, ele sunt mai protejate de a face SASO sau dezvoltă forme mai puțin severe.

Diferențele dintre bărbați și femei în prevalența SASO scad pe măsură ce vârsta crește, în principal ca rezultat al unei creșteri marcate a prevalenței și severității tulburărilor respiratorii de somn la femei după menopauză (17-19). S-a sugerat că hormonii feminini au un rol protector asupra patenței căilor aeriene superioare (20).

ROLUL MENOPAUIZEI ȘI GRAVIDITĂȚII

Progesteronul are un efect stimulant respirator care crește răspunsul chemoreceptorilor la hipercapnie și hipoxie și totodată crește tonusul musculaturii căilor aeriene superioare (15). Nivelul progesteronului scade după menopauză. Hormonii joacă un rol important și în distribuția țesutului adipos. Femeile după menopauză au o masă adiposă mai mare decât înainte de menopauză, iar distribuția acesteia se face predominant la nivelul jumătății superioare a corpului (21). Într-un studiu, activitatea muschiului

genioglos în timpul perioadei de veghe a fost mai redusă la femeile în postmenopauză în comparație cu cele în postmenopauză și a crescut semnificativ după 2 săptămâni de terapie de substituție hormonală (22). SASO este mai frecvent la femeile în postmenopauză decât la cele în premenopauză (23,24). Un studiu pe aproape 2000 de femei a confirmat faptul că prevalența și severitatea apneei de somn cresc la femei după menopauză (18). Prevalența la femeile în postmenopauză a fost de cel puțin două ori mai mare decât la cele în premenopauză, ceea ce sugerează că hormonii gonadici, în special progesteronul, pot avea un efect protector împotriva SASO la femeile în premenopauză (18).

În timpul sarcinii, la gravide există un risc crescut de SASO din cauza unui număr de factori: uterul gravid de dimensiuni mari ridică diafragma, afectând mecanica și dinamica respiratorie (25). În plus, gravida are dimensiuni crescute ale gâtului, ca și un grad de edem faringian, cu apariția posibilă a sforăitului și apneilor (26). Sforăitul în timpul sarcinii pare să fie un factor de risc atât pentru hipertensiunea de sarcină cât și pentru întârzierea de creștere intrauterină (27).

MANIFESTĂRI CLINICE

Există o serie de diferențe în ceea ce privește manifestările clinice ale SASO la femei și bărbați. Un studiu efectuat pe pacienți cu SASO a arătat că femeile au un IAH semnificativ mai mic decât bărbații, deci severitatea SASO este mai mică (28). Același studiu a arătat că în poziția supină SASO apare aproape numai la bărbați și mult mai puțin la femei (28). Episoadele de apnee la femei sunt mai scurte, iar desaturările mai puțin severe decât la bărbați (29).

Un studiu a găsit că femeile sunt simptomatice la valori mai mici ale IAH în comparație cu bărbații (30). Femeile care au un IAH de 2-5/h au simptome de aceeași intensitate cu cele care au un IAH \geq 15/h. Spre deosebire de acestea, bărbații cu un IAH de 2-5/h au aceleași simptome cu cei cu IAH de 0-2/h (30). O posibilă explicație este că femeile sunt mai simptomatice deoarece prezintă mai multe episoade de rezistență a căilor aeriene superioare în timpul somnului, care cresc efortul respirator, determină microtreziri și fragmentarea somnului și afectează funcția cognitivă și nivelul de performanță al activităților zilnice. Chiar și numai creșterea rezistenței căilor aeriene superioare, fără apariția episoadelor obstructive, induce apariția

simptomatologiei ca depresie și fatigabilitate la femeile cu SASO (24).

Arhitectura somnului este diferită la bărbați și femei. Un studiu pe 307 pacienți fără diferențe de vârstă între sexe a găsit că femeile au nevoie de mai mult timp pentru a adormi și că, odată ce adorm, prezintă mai puține episoade de trezire din somn, în ciuda existenței aceleiași index al tulburărilor respiratorii și aceleiași saturații în oxigen (28). Apariția mai multor episoade de creștere a rezistenței căilor aeriene superioare fără apnee înseamnă de fapt că valoarea IAH nu este utilă în aceste cazuri și că nu poate oferi informații precise asupra gradului obstrucției aeriene. În consecință, aceste episoade din timpul somnului în care fluxul aerian este redus, efortul respirator crește și episodul se termină printr-o trezire au primit numele de „treziri legate de efortul respirator” (29). Femeile cu obstrucție parțială a căilor aeriene superioare au simptome similare cu femeile cu SASO, inclusiv somnolență diurnă, de aceea ele ar trebui diagnosticate și tratate similar cu SASO.

CONSECINȚELE SASO PE TERMEN LUNG

Se pare că femeile cu SASO moderat sunt mai susceptibile la consecințele cardiovasculare ale SASO comparativ cu bărbații, având un grad mai mare de disfuncție endotelială (30). SASO sever netratat se asociază în mod independent și semnificativ cu mortalitatea cardiovasculară la femei (31). Referitor la hipertensiunea arterială însă, efectul SASO asupra hipertensiunii arteriale este mai redus la femei comparativ cu bărbații (32). Femeile cu SASO au un risc mai mare decât bărbații de a dezvolta o serie de comorbidități ca tulburare anxios-depresivă, hipotiroidism, deteriorare cognitivă, demență (33). Aceste comorbidități pot explica riscul crescut de mortalitate la femei în comparație cu bărbații (34). Femeile cu SASO utilizează mai multe medicamente psihotrope, ceea ce impune costuri mai mari asupra sistemului de sănătate (33). În concluzie, datele existente până în acest moment sugerează faptul că, deși prevalența și severitatea SASO sunt mai mici la femei decât la bărbați, consecințele bolii sunt aceleași, dacă nu chiar mai importante.

TRATAMENTUL SASO LA FEMEI

Diferențele legate de sex în răspunsul la diferite strategii terapeutice pentru SASO încă

nu se cunosc cu certitudine. Tratamentul cu CPAP la femeile cu SASO se asociază cu rate ale mortalității cardiovasculare similare cu cele ale subiecților de control fără SASO, în timp ce pacientele cu SASO netratat au o rată de deces cardiovascular semnificativ mai mare (31). Datele din studiile clinice arată că bărbații au nevoie de presiuni mai mari în timpul CPAP (continuous positive airway pressure) comparativ cu femeile, la același grad de severitate a SASO și același IMC (35). Având în vedere diferențele fiziopatologice și clinice care există între bărbații și femeile cu SASO, este posibil ca o abordare mai per-

sonalizată a tratamentului la femei să conducă la rezultate pe termen lung mai bune.

În concluzie, există o serie de diferențe între bărbați și femei referitoare la fiziopatologia, manifestările clinice și consecințele SASO. Majoritatea datelor provin din studii clinice efectuate predominant pe bărbați. Înțelegerea mai exactă a diferențelor legate de sex referitoare la etiopatogenia, clinica și tratamentul SASO ar putea contribui la o abordare terapeutică personalizată, cu un impact benefic asupra morbidității și mortalității pe termen lung.

BIBLIOGRAFIE

1. **Pelone F. et al.** Economic impact of childhood obesity on health systems: a systematic review. *Obes Rev*, 2012;13(5):431-40.
2. **Reilly J.J., Kelly J.** Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond)*, 2011;35(7):891-8.
3. **Young T., Peppard P.E., Gottlieb D.J.** Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;165(9):1217-39.
4. **Franklin K.A., Sahlin C., Stenlund H. et al.** Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J*, 2013; 41(3):610-5.
5. **Young T., Palta M., Dempsey J. et al.** The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 1993; 328(17):1230-5.
6. **Anttalainen U., Polo O., Vahlberg T. et al.** Women with partial upper airway obstruction are not less sleepy than those with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2013; 17(2):873-6.
7. **Lin C.M., Davidson T.M., Ancoli-Israel S.** Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev*, 2008;12(6):481-96.
8. **Thurnheer R., Wraith P.K., Douglas N.J.** Influence of age and gender on upper airway resistance in NREM and REM sleep. *J Appl Physiol*, 2001;90(3):981-8.
9. **Jordan A.S., Wellman A., Edwards J.K. et al.** Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*, 2005;99(5):2020-7.
10. **Leech J.A., Dulberg C., Onal E. et al.** A comparison of men and women with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 1988;94(5):983-8.
11. **Tishler P.V., Larkin E.K., Schluchter M.D. et al.** Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA*, 2003; 289(17): 2230-7.
12. **Whittle A.T., Marshall L., Mortimore I.L. et al.** Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax*, 1999; 54(4):323-8.
13. **Harik-Khan R.I., Wise R.A., Fleg J.L.** The effect of gender on the relationship between body fat distribution and lung function. *J Clin Epidemiol*, 2001; 54(4):399-406.
14. **Buyse B., Markous N., Caubergs M. et al.** Effect of obesity and/or sleep apnea on chemosensitivity: differences between men and women. *Respir Physiol Neurobiol*, 2003;134(1):13-22.
15. **Krishnan V., Collop N.** Chapter 14 Gender differences in obstructive sleep apnea, in *Obstructive sleep apnea: diagnosis and treatment*, C. Kushida, Editor. 2007, Informa Healthcare: New York. p. 247- 260.
16. **Trinder J., Kay A., Kleiman J. et al.** Gender differences in airway resistance during sleep. *J Appl Physiol* (1985), 1997; 83(6):1986-97.
17. **Young T., Finn L., Austin D. et al.** Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167(9):1181-5.
18. **Dancey D.R., Hanly P.J., Soong C. et al.** Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest*, 2001;120(1):151-5.
19. **Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin H.M. et al.** Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;163(3 Pt 1):608-13.
20. **Valipour A.** Gender-related differences in the obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumologie*, 2012;66(10):584-8.
21. **Ley C.J., Lees B., Stevenson J.C.** Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992;55(5):950-4.
22. **Popovic R.M., White D.P.** Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol* (1985), 1998; 84(3):1055-62.
23. **Millman R., Carlisle C., McGarvey S. et al.** Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995;107:362- 66.
24. **Guilleminault C., Quera-Salva M.A., Partinen M. et al.** Women and obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988;93(1):104- 9.
25. **Weinberger S.E., Weiss S.T., Cohen W.R. et al.** Pregnancy and the lung. *Am Rev Respir Dis*, 1980;121(3):559-81.
26. **Pien G.W., Fife D., Pack A.I. et al.** Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep*, 2005;28(10):1299-305.
27. **Franklin K.A., Holmgren P.A., Johnsson F. et al.** Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest*, 2000; 117(1):137-41.
28. **Valencia-Flores M., Bliwis D., Guilleminault C. et al.** Gender differences in sleep architecture in sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res*, 1992;1(1):51-53.
29. **Hoffstein V.** Chapter 83 Snoring and Upper Airway Resistance, in *Principles and Practice of Sleep Medicine*, M. Kryger, D. Roth, and W. Dement, Editors. 2005, Elsevier Saunders: Philadelphia. p. 1001-1012.
30. **Faulx M.D., Larkin E.K., Hoit B.D. et al.** Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing. *Sleep*, 2004;27(6):1113-20.
31. **Campos-Rodriguez F., Martinez-Garcia M.A., 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(2):115- 22.
32. **Hedner J., Bengtsson-Bostrom K., Peker Y. et al.** Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J*, 2006;27(3):564-70.
33. **Greenberg-Dotan S., Reuveni H., Simon-Tuval T. et al.** Gender differences in morbidity and health care utilization among adult obstructive sleep apnea patients. *Sleep*, 2007;30(9):1173-80.
34. **Morrish E., Shneerson J.M., Smith I.E.** Why does gender influence survival in obstructive sleep apnoea? *Respir Med*, 2008;102(9):1231-6.
35. **Jayaraman G., Majid H., Surani S. et al.** Influence of gender on continuous positive airway pressure requirements in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, 2011;15(4):781-4.