

Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno e genere

Caterina Antonaglia

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è considerata a oggi una patologia del sesso maschile con un rapporto di prevalenza maschi/femmine variabile da 3:1 a 5:1 secondo le diverse casistiche considerate¹. Il meccanismo fisiopatologico e le implicazioni clinico-terapeutiche della apnea ostruttiva nel sonno (OSA) nella donna sono oggetto di recente interesse scientifico.

Sintomi

Nella popolazione femminile dei soggetti affetti da OSA, è descritta in letteratura una sottostima del disturbo, sia per la difficoltà nel riconoscere la presentazione clinica sia per il riserbo a riferire sintomi “poco femminili” come il russamento, e perché l’uomo sembra essere meno attento ai sintomi della *bed partner*. Gli studi sui questionari predittivi per OSA riportano una minor sensibilità dello STOP-BANG per il sesso femminile, mentre il questionario di Berlino sembra avere una sensibilità sovrapponibile. All’aumentare della gravità della sindrome, la sensibilità di tutti

i questionari di *screening* aumenta per entrambi i sessi. Il sintomo russamento, nella sua persistenza, rumorosità e intermittenza sembrerebbe essere l’unico altamente predittivo per OSA in entrambi i sessi, sebbene fino al 40% delle donne con un indice di apnee maggiore di 15 non riporti nessuno dei classici sintomi dell’OSA quali il russamento, le apnee riferite e la sonnolenza diurna². La presentazione clinica nella donna è invece caratterizzata maggiormente da insonnia, ansia e depressione, alterata *performance* comportamentale, ridotto *performance status*, sonnolenza diurna, peggiore qualità della vita. La scala di Epworth, usata nella pratica clinica per quantificare la sonnolenza soggettiva nel paziente apnoico, è stata validata in letteratura su un campione a prevalenza maschile, questo spiegherebbe perché, a parità di sonnolenza, le donne riportino in media dei punteggi più bassi nella compilazione del questionario². Nel paziente OSA di sesso femminile una aumentata resistenza delle vie aeree determina un aumento del lavoro respiratorio e una maggiore *flow limitation arousal*, con sonno frammentato a cui seguono le alterazioni del

performance status diurno sopra descritte. Nella classificazione dei *cluster* fenotipici dell'OSA le donne rientrano per la maggior parte nel *cluster* di tipo 1, dove i sintomi prevalenti sono la difficoltà ad addormentarsi (80,7%), a mantenere il sonno (91,9%), risveglio precoce (75,8%), sonno non riposante (78,0%) e livelli moderati di sonnolenza diurna. Secondo la classificazione dell'Icelandic Sleep Apnea Cohort (ISAC), questo *cluster* con sonno disturbato avrebbe anche la più alta frequenza di ipertensione, diabete e rischio cardiovascolare³.

Fattori anatomici e funzionali

Nella fisiopatologia della OSAS entrano in gioco dei fattori anatomici predisponenti, associati a fattori funzionali, che pesano in maniera diversa nel singolo paziente. Questi fattori sono: l'instabilità del controllo ventilatorio, nota come *loop gain*, l'alterata responsività neuromuscolare delle alte vie aeree e la facile propensione ai risvegli in risposta agli stimoli respiratori o *low arousal threshold*. Questi quattro fattori anatomico-funzionali presentano delle differenze nei due sessi. Per quanto concerne il fattore anatomico, le vie aeree delle donne sono in genere più piccole rispetto agli uomini. Nell'uomo una lunga e soffi-

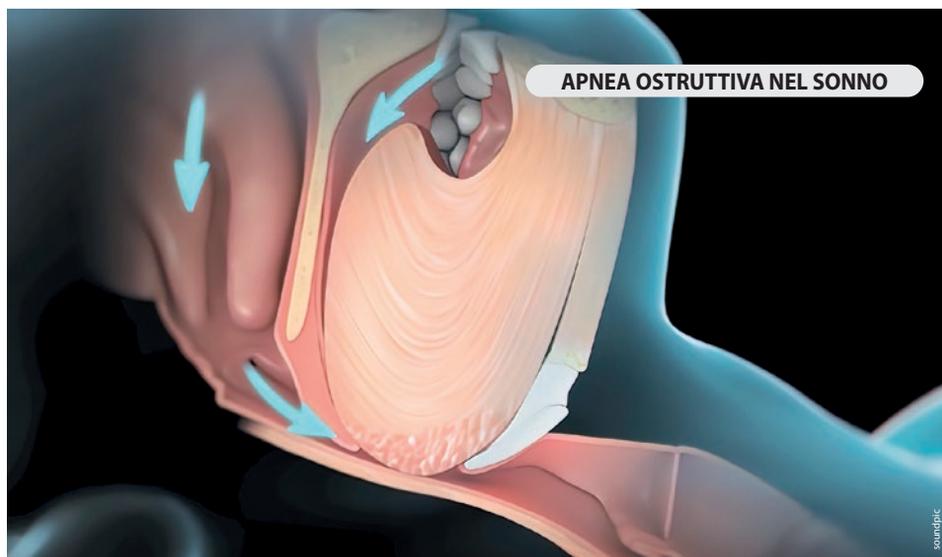
ce faringe, associata a una lingua più larga e posteriore, determina una maggiore predisposizione all'OSA. Anche gli alveoli, i volumi polmonari sono più piccoli nel sesso femminile e questo potrebbe giustificare il perché le donne siano più predisposte a eventi respiratori notturni nella fase di sonno REM². Il fattore obesità differisce per la presenza di una obesità viscerale tipica del sesso maschile, per lo meno in età premenopausale, che di norma correla con il grasso del collo e della porzione posteriore della lingua, e che può determinare riduzione dei volumi polmonari e della forza di trazione tracheale, con maggiore predisposizione al collasso. La collassabilità delle vie aeree, che si definisce con la *critical closing pressure* (Pcrit), indipendentemente dal fattore anatomico responsabile, è generalmente maggiore nell'uomo che nella donna. La risposta ventilatoria all'ipercapnia è diversa nell'uomo rispetto alla donna, con una diversa chemoresponsività, e quindi una minore suscettibilità all'OSA nel sesso femminile. Il progesterone aumenta la risposta chemocettoriale alla ipercapnia e alla ipossiemia anche se non tutti gli studi sono concordi che tale risposta si modifichi nella donna con le diverse fasi ormonali. In letteratura, non è stata dimostrata una differen-



VIE AEREE NORMALI



APNEA OSTRUTTIVA NEL SONNO



za significativa nei due sessi del ruolo *loop gain*, indicando che la instabilità del controllo respiratorio sia un fattore di predisposizione meno discriminante rispetto alla collassabilità anatomica. Per quanto concerne la soglia di *arousal* non ci sono studi che considerino il *low arousal threshold* un fattore prevalente nel sesso femminile; tuttavia, i disturbi dell'architettura del sonno, con riferiti risvegli, la sindrome di solito più lieve e con eventi più brevi, l'aumentata resistenza delle alte vie aeree e la presenza marcata di *flow limitation arousal* potrebbero far pensare a un ruolo prevalente di questo fattore nel sesso femminile. In realtà sembrerebbe che, sebbene l'uomo presenti una maggiore risposta ventilatoria *post-arousal*, soprattutto nel sonno NREM, sviluppi una sorta di ipoventilazione quando ritorna a dormire, definita in letteratura come una "*undershoot ventilation post arousal*", che potrebbe spiegare la maggiore severità delle apnee nel sonno NREM nell'uomo⁴. Anche il fattore neuromuscolare ha un ruolo pa-

togenetico maggiore nell'uomo. Nella donna l'alterata risposta neuromuscolare si evidenzia invece in età post-menopausale, quando viene meno il fattore di protezione ormonale. Recenti evidenze dimostrano che l'attività del muscolo genioglosso è maggiormente compromessa in età post-menopausale e la terapia sostitutiva ripristina la reattività del muscolo. In sintesi, il fattore ormonale è quello che influenza maggiormente la differente patogenesi dell'OSA nei due sessi in quanto in età post-menopausale il calo del progesterone determina ridotta responsività neuromuscolare, riduzione della chemosensibilità e aumento della distribuzione androide del grasso. A supporto dell'ipotesi ormonale resta anche la maggiore prevalenza dell'OSA nelle donne affette dalla sindrome dell'ovaio policistico, spiegata da ridotti livelli di progesterone o iperandrogenismo che favoriscono la collassabilità delle vie aeree e modificano la risposta ventilatoria chemorecettoriale con conseguente influenza bidirezionale tra le due malattie⁵.

Caratteristiche polisomnografiche

Le donne hanno di solito una OSA meno grave rispetto all'uomo con prevalenza di eventi nel sonno REM. Nell'uomo le apnee sono maggiormente dipendenti dalla posizione corporea rispetto allo stadio di sonno per l'influenza del fattore anatomico. Mediamente le apnee nel sesso femminile sono più brevi, e le desaturazioni meno gravi. Tuttavia, le donne sono sintomatiche per un AHI inferiore e, per quanto concerne l'architettura del sonno, presentano una maggiore latenza di sonno, nonché più risvegli durante la notte anche se alcuni studi riportano prevalenza di sonno a onde lente.

Trattamento

La CPAP (*continuous positive airway pressure*), trattamento di scelta per l'OSA, migliora la qualità del sonno, la saturazione di ossigeno e la sonnolenza diurna, nonché la qualità della vita e la *performance* neurocomportamentale in maniera sovrapponibile nei due sessi. Nei pochi studi con efficacia maggiore nella donna la significatività statistica non è stata raggiunta. L'aderenza alla terapia rimane tuttavia non ottimale in maniera sovrapponibile tra i due sessi. Nonostante la severità di malattia sia meno grave nella donna la maggiore disfunzione endoteliale riportata fa ipotizzare una maggiore vulnerabilità cardiovascolare che sottolinea l'importanza del trattamento⁴. Il MAD (*mandibular advancement device*), trattamento opzionale per le forme di OSA lievi-moderate o per i pazienti non complianti alla CPAP presenta una maggiore efficacia nelle donne, in particolare se con OSA lieve. Il calo ponderale è invece più efficace nell'uomo per la severità della apnea maggiormente peso-relata rispetto alla donna.

Conclusioni

La sindrome delle apnee ostruttive nella donna presenta delle peculiarità fisiopatologiche, sintomatologiche e strumentali. La loro conoscenza, oggetto di studio negli ultimi anni, permetterà di identificare la reale prevalenza di malattia e aumentare la sensibilità diagnostica nella popolazione femminile, in quanto la Medicina di genere fa parte dell'approccio medico personalizzato supportato dalle recenti evidenze scientifiche.

Bibliografia

- 1) YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, ET AL. *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. N Engl J Med 1993;328:1230-5.
- 2) BUBLITZ M, ADRA N, HIJAZI L, ET AL. *A narrative review of sex and gender differences in sleep disordered breathing: gaps and opportunities*. Life 2022;12:2003.
- 3) KEENAN BT, KIM J, SINGH B, ET AL. *Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: a cluster analysis*. Sleep 2018;41:zsz214.
- 4) LIN CM, DAVIDSON TM, ANCOLI-ISRAEL S. *Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications*. Sleep Med Rev 2008;12:481-96.
- 5) KAHAL H, KYROU I, UTHMAN OA, ET AL. *The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Sleep Breath 2020;24:339-50.