

Obstruktiv søvnapné som multifaktoriell lidelse

-Komorbiditeter, vekstavvikelser og kjønnsforskjeller



Kjersti Gjerde

Ph.d fra Universitetet i Bergen

Tannlege ved Kokstad Tannlegepraksis og Senter for søvnmedisin, Haukeland universitetssykehus

Hva er obstruktiv søvnapné?

Obstruktiv søvnapné (OSA) er en lidelse med helt eller delvis opphør av luftstrøm under søvn. Dette forårsakes av repeterende kollaps av øvre luftveier som medfører oksygenfall i blodet [1]. OSA omtales ofte som en multifaktoriell lidelse eller helsetilstand som skyldes et komplisert samspill mellom ulike risikofaktorer, miljøfaktorer og genetiske faktorer. Dette kan for eksempel være kjønn, alder, arv, livsstil og kosthold [2].

Forekomst

Forekomsten av OSA varierer med ulike aldersgrupper, ulike alvorlighetsgrader, ulike målemetoder og ut fra hvilke diagnosekriterier som benyttes. Antall pustestopp pr. time omtales som AH-Indeks det vil si A= apné, en total obstruksjon >10 sekunder, H= hypopné, en delvis obstruksjon >10 sekunder og med ≥ 30 % reduksjon i luftstrøm. Mild OSA defineres som AHI = 5 til 14,9, moderat OSA som AHI =15 til 30, og alvorlig OSA som AHI >30.

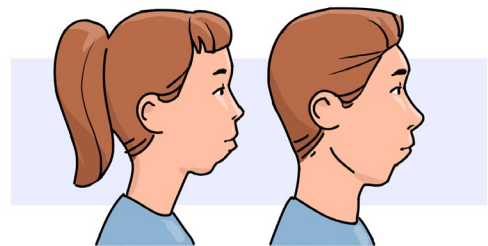
En amerikansk studie fra 1993 viste at ca. 2 % kvinner og 4 % menn hadde søvnapné i ulike grader, altså en lav forekomst. Noen år senere kom det nye epidemiologiske studier som viste en betydelig økt forekomst. I en norsk studie fra 2010 var prevalensen av søvnapné hos nordmenn (30-65 år) rapportert til å være 16 % for mild grad og 8 % for moderat og alvorlig grad av OSA. I 2019 estimerte en litteraturbasert analyse at over 1 milliard mennesker lider av sykdommen, og bidrar til den høye globale sykdomsbyrden som obstruktiv søvnapné gir [3,4,5,6].

Komorbiditeter

OSA er forbundet med ulike komorbiditeter som betyr «samtidige» sykdommer eller lidelser hos en og samme person [7]. De hyppigst forekommende

samtidige lidelsene assosiert med OSA er hjerte-kar sykdommer, fedme, diabetes type 2, gastroøsofageal reflukssykdom, hyperkolesterolemi, astma og depresjon. OSA er og forbundet med vesentlig flere samtidige sykdommer enn andre søvnsykdommer er [8]. En stor undersøkelse av OSA-pasienter gjort med data fra et forsikringsregister i USA hvor pasienter med OSA ble registrert og matchet på alder og kjønn med en kontrollgruppe uten OSA, viste at OSA pasientene hadde ca. 3,5 (OR) ganger høyere risiko for hjerneslag og 3,26 (OR) ganger høyere risiko for arytmier. For depresjon var risikoen nesten 5 (OR) ganger høyere enn i normalbefolkningen [9].

Årsakssammenhenger for utvikling av OSA er komplekse og sammensatte, og det er fortsatt mye vi ikke vet om dette. Men noen sannsynlige forklaringer og sammenhenger er fremsatt. OSA forårsaker en periodisk hypoksi i blodet under søvn. Pustestoppene kan føre til en lav-gradig betennelsestilstand i kroppen. Vi får økt sympatisk aktivitet som igjen kan medføre en økning i både systolisk og diastolisk blodtrykk. Trykkforandringer i brystkassen under et pustestopp kan føre til mekanisk stress både på hjertet og de store pulsårene. Hypoksi resulterer i frigivning av inflammatoriske cytokiner som bidrar til fettavleiringer i karveggen og igjen til arteriosklerose [10,11,12].



«Fugleansikt»



Hvorfor øker obstruktiv søvnapné i befolkningen?

Fedme er den vanligste modifierbare risikofaktoren for utvikling av OSA. Alvorlig fedme gir økt risiko for moderat/alvorlig OSA. Stor mage/buk på grunn av fedme vil kunne presse på diafragma, men også en økt halsdiameter medfører at de øvre luftveiene lettere kollapser og kroppen må jobbe mer og hardere for å klare å puste. Vi vet at OSA øker med økende alder og at vi vet at vi har en aldrende befolkning i Norge. Med alderen reduseres muskeltonus og vi får økt tendens til kollaps av de øvre luftveiene. For disse pasientene kan det ofte bli en «vond sirkel», fordi de hyppig opplever dagtrøtthet, og i tillegg kan de være overvektige og inaktive. Gode diagnostiske metoder og mer oppmerksomhet rundt sykdommen er også med på å forklare hvorfor OSA øker i befolkningen [13,14].

Obstruktiv søvnapné og vekstavvik

Vekstavvikler kan defineres som avvik fra normal anatomisk vekst, og her i denne sammenhengen primært hode-halsregionen [15]. Vi kan oppleve vekstavvikler i fosterstadiet og de tidlige barneårene som kan gi seg utslag i unormal ansiktsform, munnpusting, og stor tunge. Med craniofacial vekst forstår vi vekst av hode og hals. Mye av munnhulens utvikling foregår i tredje trimester i svangerskapet. Premature barn har ofte svake

orofaciale muskler som medfører liten vekst og trange øvre luftveier. Fra fødselen og frem til 6 års alder er den orofaciale veksten sterkest, og svekkelse i orofacial funksjon kan influere negativt inn på veksten i denne perioden. Derfor må de orofaciale musklene trenes ved tale, spising og mimikk. Med mikrognati menes at underkjeven er unormalt mindre enn overkjeven, tungen blir for stor for underkjeven og dette øker risikoen for OSA og også et stort overbitt. Genetikk er avgjørende for utvikling av benstruktur, men også meget viktig for størrelsen på de øvre luftveier. Den sterkeste genetiske disposisjon for OSA er knyttet til anatomisk ansiktsform [16].

Munnpusting og vekstavvik

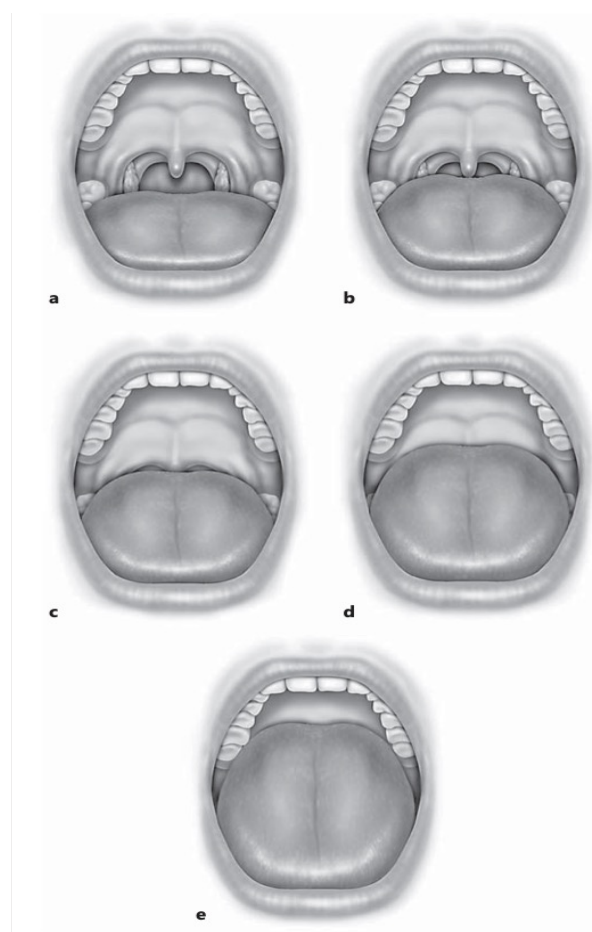
Munnpusting kommer av økt pustemotstand, for eksempel ved økt vekst av adenoid vev og store nesemuslinger. Resultatet av munnpusting virker inn på den craniofaciale veksten ved endret tungeposisjon og luftveisvolum. Overkjevebuen blir høy og smal, og vi ser en retrudert underkjeve som gir seg utslag i et langt ansikt som ofte omtales som «adenoid face». «Adenoid face» er en karakteristikk av et munnpuuster-barn med et anteriort ansikt, en retrudert underkjeve, innsunkne øyne, smale nesebor og åpen munn med liten plass til tenner [17, 18,19].

Unormal hormonutskillelse og vekstsvik

Barn med OSA kan ha unormal utskillelse av veksthormoner og redusert muskelspenning som medfører mangelfull vekst av Ramus (bakre del av underkjeve benet), som igjen medfører vekstendringer av under- og overkjeven. Resultatet er redusert plass mellom ryggstølen og underkjeven som gir en posterior plassert tunge og gane. Dette øker risikoen for en hemmet respiratorisk funksjon [20].

Syndromer som kan medføre obstruktiv søvnapné

I fosterstadiet kan genetiske mutasjoner ha en innflytelse på utviklingen av den øvre luftveien og være ansvarlig for viktige misdannelser som disponerer for OSA. Barn med Down syndrom har OSA sekundært til deres craniofaciale anatomi. Typiske trekk er underutviklet midt-ansikt, tilbaketrukket tunge og små luftveier og fedme. En studie fra 2016 fant at blant barn med Down syndrom hadde 14 % moderat til alvorlig OSA og 59 % mild grad av OSA, og dette var bekreftet med polysomnografi [21].



Figur 1. Hentet fra Kulkas, A et al., publisert i *Physiological Measurements*, 2017.

Obstruktiv søvnapné og leppe/gane spalte

Barn med leppe/gane spalte har en økt risiko for OSA i tillegg til sin vekst anomali. Disse barna viser også maxillo-mandibulær retrusjon og vertikalt orientert okklusjonsplan som påvirker luftveiene. Barn med isolert ganespalte har oftest betydelig grad av OSA [22,23].

Vekstsvik i bløtvev

Tungens størrelse og form har betydning for de øvre luftveiene. En stor tunge vil oppta stor plass og derved minske volumet og derved disponere for OSA.

På Figur 1 ser vi en inndeling av tungens størrelse som kalles Friedman tungeposisjon klassifikasjon. Vi ser tydelig forskjell på figur a og figur e med hensyn på hvor stor plass tunge opptar i munnhulen [24].

BMI, tungefett og vekttap

Tungefett korrelerer med BMI ifølge en studie av Nashi og kolleger fra 2007 [25]. 10 % vektreduksjon kan medføre opp til 47 % reduksjon i AHI [26], og en 10 % vektøkning kan medføre ca. 32 % økning i AHI [27].

Vekstsvik i bløtvev

Ulike størrelser av tonsiller/mandler kan også forverre OSA. Tonsillektomi, kirurgisk fjerning av vevet gjøres vanligvis hos barn, men kan i noen få tilfeller også gjøres hos voksne [28]. På figur 2 med farge på side 25 vises nettopp dette, at mandlene er store.

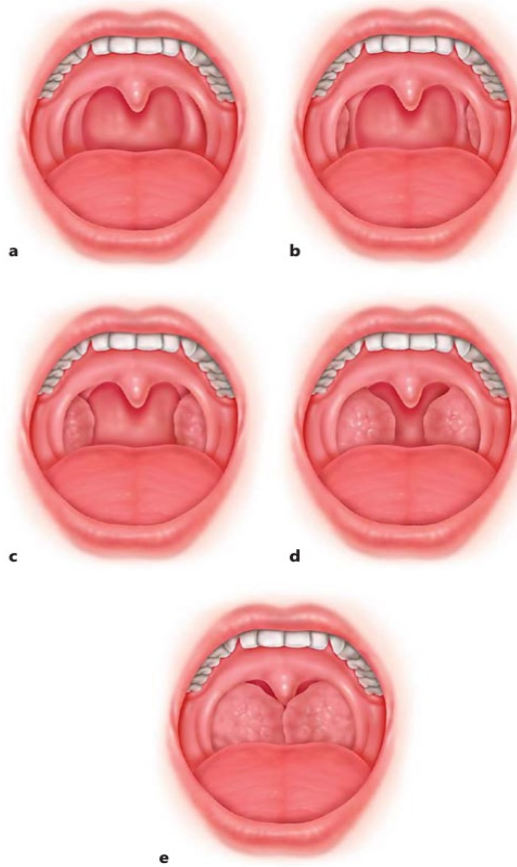
Kjønnsforskjeller i forekomst av obstruktiv søvnapné

Det er vanskelig, om ikke umulig, å bestemme eksakte tall for forekomst av OSA og følgelig også når det gjelder kjønnsforskjeller. Men tallene gir oss likevel en pekepinn på at OSA forekommer hyppigere hos menn enn kvinner. OSA er noen ganger omtalt som en «mannesykdom» med et forhold på 3:1, og med dette menes at tre ganger så mange menn som kvinner lider av OSA. Disse prevalenstillene kan tyde på at dette stemmer sånn noenlunde. Det at OSA forekommer mest hos menn ser ut til å være likt i flere land som for eksempel i Chile, Sverige, Sveits og Spania [29,30,31,32].

Kliniske kjønnsforskjeller og obstruktiv søvnapné

Det rapporteres høyere og mer intens snoring hos menn enn hos kvinner. Mens det hos kvinner rapporteres mer dagtrøtthet, mer manglende energi, mer insomni, mer morgenhodepine og mer humørsvingninger sammenlignet med menn. Generelt opplever kvinner mer redusert livskvalitet og mer svekket helse enn menn med samme alvorlighetsgrad av OSA. Kvinner med søvnapné rapporterer også mer svekket arbeidsevne og økt sykefravær enn kvinner uten OSA.

Sammenlignet med menn så har kvinner færre pustestopp og kortere apné perioder, mindre søvntid i ryggleie og mindre posisjonsutløst OSA. Pustestoppene er sjeldnere assosiert med



Figur 2. Hentet fra Martins og Conde, publisert i *Frontiers in Psychology*, 2021.

kollaps av øvre luftveier enn hos menn. Kvinner har mindre alvorlig OSA uttrykt via AHI, men har ikke mindre subjektive symptomer enn menn. Dette kan fortelle oss at pustestopp alene ikke er tilstrekkelig for vurdering av klinisk alvorlighetsgrad av obstruktiv søvnapné. Og de lengste apnéene er hos kvinner assosiert med alvorligere O₂-fall enn hos menn [33,34,35,36].

Ulikt symptombilde mellom kvinner og menn

Kvinner har ofte flere mikro-oppvåkninger («arousals») enn menn. Disse viser seg som små respiratoriske hendelser, snorking, redusert luftstrøm og forlenget delvis pustestopp. Mikro-oppvåkninger er mer vanlig hos kvinner enn de mer konvensjonelle pustestoppene som vi kaller apnéer og hypopnéer. Derfor blir ikke «arousals» alltid registrert ved en søvnregistrering, fordi de ikke tilfredstiller kravene for en apné eller en hypopné. En apné vil si et totalt pustetopp og en hypopné et delvis pustestopp. Mange mikro-oppvåkninger i dyp søvn er assosiert med økt CO₂ nivå i blodet. Det ulike symptombildet hos menn og kvinner kan medføre at kvinner, i noen tilfeller, kan bli underdiagnostisert [37,38,39].

Kjønnsforskjeller og menopause

Forekomst av OSA hos kvinner dobles etter overgangsalder, uavhengig av BMI og alder, og vi ser en topp ved 65 årsalder som er 10 år senere enn hos menn. Økt mengde småoppvåkninger og økt tendens til bløtvevs-kollaps fører til forverring i luftveisobstruksjoner og økt mengde små oppvåkninger. Hormonterapi etter overgangsalder kan redusere alvorlighetsgraden av OSA [40,41,42].

Graviditet og obstruktiv søvnapné

Risiko for OSA i svangerskapet relateres til redusert plass i de øvre luftveiene, slimhinnehevelse og vektøkning. Dette disponerer for obstruktiv søvnapné. Studier viser at prevalensen av snorking øker i svangerskapet med mellom 10 %-46 %. Preventive faktorer for OSA i svangerskapet kan være økt progesteron nivå og mindre søvntid i ryggliggende [43,44].

Anatomiske ulikheter mellom menn og kvinner

Den øvre luftveisdimensjon hos menn er større enn hos kvinner uten at det påvirker tendensen til kollaps. Kvinners øvre luftvei viser mindre tendens til kollaps og er mer stabil. Den øvre luftveislengde er større hos menn enn kvinner, og dette viser mer tendens til kollaps. Det vil si at lengden av den øvre luftveien korrelerer med alvorlighetsgraden av OSA. En større tunge og en posterior plassering hos menn gir tendens til flere pustestopp. Menn har ofte større nakkeomkrets enn kvinner som også gir større tendens til kollaps [45,46,47,48].

Hormonelle ulikheter mellom menn og kvinner

Menn og kvinner har ulik fordeling av fett i kroppen. Fettfordelingen hos menn synes å være mer sentralt fordelt, med en andel av visceralt fett på 10-20 %. Mens kvinner har mer perifert fordelt fett med en andel av visceralt fett på 5-8 %. Magefettet ser også ut til å fungere som et depot for inflammatoriske cytokiner, og spiller en rolle i reguleringen av den systemiske inflammasjonen.

Menn har også høyere fettansamling i de øvre luftveiene enn kvinner med en større og mer fettfylt tunge, som igjen har betydning for patogenesen av OSA. Fedme i de øvre luftveiene medfører redusert lungekapasitet og lungevolum. Mens progesteron synes å stabilisere kvinners øvre luftvei [49,50].

Oppsummering

OSA er en multifaktoriell lidelse som kan medføre økt dødelighet og risiko for komorbiditeter. Forekomsten av OSA har økt globalt de siste to ti-år, og menn rammes hyppigere enn kvinner. OSA viser ulike alvorlighetsgrader i tillegg til et ulikt symptombilde mellom menn og kvinner. En aldrende befolkning med økende grad av fedme antas å være blant de viktigste årsakene til utvikling av OSA.



REFERANSER:

- Dempsey, J. A., Veasey, S. C., Morgan, B. J., & O'Donnell, C. P. (2010). Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*, 90(1), 47-112.
- Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., & Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 328(17), 1230-1235.
- Hrubos-Strom, H., Randby, A., Namtvedt, S. K., Kristiansen, H. A., Einvik, G., Benth, J., Somers, V. K., Nordhus, I. H., Russell, M. B., Dammen, T., Omland, T., & Kvaerner, K. J. (2011). A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP). *J Sleep Res*, 20(1 Pt 2), 162-170.
- Benjafeld, A. V., Ayas, N. T., Eastwood, P. R., Heinzer, R., Ip, M. S. M., Morrell, M. J., Nunez, C. M., Patel, S. R., Penzel, T., Pépin, J. L., Peppard, P. E., Sinha, S., Tufik, S., Valentine, K., & Mathotra, A. (2019). Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*, 7(8), 687-698.
- Cunningham, J. E. A., Qureshi, A. R., Green, S. M., Frey, B. N., & Slyepchenko, A. (2021). Sleep, biological rhythms and anxiety in the perinatal period: a systematic review protocol. *BMJ Open*, 11(8), e046767.
- Chiang, C. L., Chen, Y. T., Wang, K. L., Su, V. Y., Wu, L. A., Perng, D. W., Chang, S. C., Chen, Y. M., Chen, T. J., & Chou, K. T. (2017). Comorbidities and risk of mortality in patients with sleep apnea. *Ann Med*, 49(5), 377-383.
- Bisogni, V., Pengo, M. F., Maiolino, G., & Rossi, G. P. (2016). The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*, 8(2), 243-254.
- Brodovskaya, T. O., Grishina, I. F., Peretolchina, T. F., Solenskaia, O. G., Kovtun, O. P., Teplyakova, O. V., Chernjadjev, S. A., Popov, A. A., & Kurmin, V. V. (2018). Clues to the Pathophysiology of Sudden Cardiac Death in Obstructive Sleep Apnea. *Cardiology*, 140(4), 247-253.
- Zhou, Y., Tan, X., Lu, J., & Liu, C. (2022). Mediation effect of hypoxia in the relationship between obstructive sleep apnea and cardiovascular death risk. *Sleep Breath*.
- Ahlin, S., Manco, M., Panunzi, S., Verrastro, O., Giannetti, G., Prete, A., Guidone, C., Berardino, A. D. M., Viglietta, L., Ferravante, A., Mingrone, G., Mormile, F., & Capristo, E. (2019). A new sensitive and accurate model to predict moderate to severe obstructive sleep apnea in patients with obesity. *Medicine (Baltimore)*, 98(32), e16687.
- Saint-Fleur, A. L., Christophides, A., Gummalla, P., & Kier, C. (2021). Much Ado about Sleep: Current Concepts on Mechanisms and Predisposition to Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Children (Basel)*, 8(11), 1032.
- Luzzi, V., Ierardo, G., Di Carlo, G., Saccucci, M., & Polimeni, A. (2019). Obstructive sleep apnea syndrome in the pediatric age: the role of the dentist. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 23(1 Suppl), 9-14.
- Yap, B., Kontos, A., Pamula, Y., Martin, J., Kennedy, D., Sampson, W., & Dreyer, C. (2019). Differences in dentofacial morphology in children with sleep disordered breathing are detected with routine orthodontic records. *Sleep Med*, 55, 109-114.
- Garg, R. K., O'Connor, M. K., Sterling, D. A., Jacob, L., Hammoudeh, J. A., & Andrews, B. T. (2022). Pediatric Odontogenic and Maxillofacial Bone Pathology: A Global Analysis. *J Craniofac Surg*, 33(3), 870-874.

15. Lee, Y. H., Chang, Y. C., Chiang, T., Liu, C. T., & Shelley, M. (2020). Living Arrangements and Sleep-Related Outcomes Among Older Adults in China: A Panel Analytic Approach. *Int J Aging Hum Dev*, 91(2), 111-126.
16. Hill, C. M., Evans, H. J., Elphick, H., Farquhar, M., Pickering, R. M., Kingshott, R., Martin, J., Reynolds, J., Joyce, A., Rush, C., Gavlak, J. C., & Gringras, P. (2016). Prevalence and predictors of obstructive sleep apnoea in young children with Down syndrome. *Sleep Med*, 27-28, 99-106.
17. ElMallah, M., Bailey, E., Trivedi, M., Kremer, T., & Rhein, L. M. (2017). Pediatric Obstructive Sleep Apnea in High-Risk Populations: Clinical Implications. *Pediatr Ann*, 46(9), e336-e339.
18. Peppard, P. E., Young, T., Palta, M., Dempsey, J., & Skatrud, J. (2000). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, 284(23), 3015-3021.
19. Saldías Peñafiel, F., Brockmann Veloso, P., Santín Martínez, J., Fuentes-López, E., Leiva Rodríguez, I., & Valdivia Cabrera, G. (2020). [Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in Chilean adults. A sub-study of the national health survey, 2016/17]. *Rev Med Chil*, 148(7), 895-905.
20. Bonsignore, M. R., Saaresranta, T., & Riha, R. L. (2019). Sex differences in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*, 28(154), 190030.
21. Levartovsky, A., Dafna, E., Zigel, Y., & Tarasiuk, A. (2016). Breathing and Snoring Sound Characteristics during Sleep in Adults. *J Clin Sleep Med*, 12(3), 375-384.
22. Kapsimalis, F., & Kryger, M. H. (2002). Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: mechanisms. *Sleep*, 25(5), 499-506.
23. Grunstein, R. R., Stenlöf, K., Hedner, J., & Sjöström, L. (1995). Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 19(6), 410-418.
24. Kulkas, A., Duce, B., Leppänen, T., Hukins, C., & Töyräs, J. (2017). Gender differences in severity of desaturation events following hypopnea and obstructive apnea events in adults during sleep. *Physiol Meas*, 38(8), 1490-1502.
25. Nashi, N., Kang, S., Barkdull, G. C., Lucas, J., & Davidson, T. M. (2007). Lingual fat at autopsy. *Laryngoscope*, 117(8), 1467-1473.
26. Iguchi, A., Yamakage, H., Tochiya, M., Muranaka, K., Sasaki, Y., Kono, S., Shimatsu, A., & Satoh-Asahara, N. (2013). Effects of weight reduction therapy on obstructive sleep apnea syndrome and arterial stiffness in patients with obesity and metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb*, 20(11), 807-820.
27. Peppard, P. E., Young, T., Palta, M., Dempsey, J., & Skatrud, J. (2000). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, 284(23), 3015-3021.
28. Martins, F. O., & Conde, S. V. (2021). Gender Differences in the Context of Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Diseases. *Front Physiol*, 12, 792633.
29. Tan, E. K., & Tan, E. L. (2013). Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 27(6), 791-802.
30. Segal, Y., Malhotra, A., & Pillar, G. (2008). Upper airway length may be associated with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, 12(4), 311-316.
31. Wimms, A., Woehrle, H., Ketheeswaran, S., Ramanan, D., & Armitstead, J. (2016). Obstructive Sleep Apnea in Women: Specific Issues and Interventions. *Biomed Res Int*, 2016, 1764837.
32. Jordan, A. S., Wellman, A., Edwards, J. K., Schory, K., Dover, L., MacDonald, M., Patel, S. R., Fogel, R. B., Malhotra, A., & White, D. P. (2005). Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985), 99(5), 2020-2027.
33. Ronen, O., Malhotra, A., & Pillar, G. (2007). Influence of gender and age on upper-airway length during development. *Pediatrics*, 120(4), e1028-34.
34. Martins, F. O., & Conde, S. V. (2021). Gender Differences in the Context of Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Diseases. *Front Physiol*, 12, 792633.
35. White, U. A., & Tchoukalova, Y. D. (2014). Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta*, 1842(3), 377-392.
36. Lin, C. M., Davidson, T. M., & Ancoli-Israel, S. (2008). Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev*, 12(6), 481-496.
37. Kulkas, A., Duce, B., Leppänen, T., Hukins, C., & Töyräs, J. (2017). Gender differences in severity of desaturation events following hypopnea and obstructive apnea events in adults during sleep. *Physiol Meas*, 38(8), 1490-1502.
38. Young, T., Finn, L., Austin, D., & Peterson, A. (2003). Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 167(9), 1181-1185.
39. Anttalainen, U., Saaresranta, T., Kalleinen, N., Aittokallio, J., Vahlberg, T., & Polo, O. (2007). Gender differences in age and BMI distributions in partial upper airway obstruction during sleep. *Respir Physiol Neurobiol*, 159(2), 219-226.
40. McNicholas, W. T. (2016). Screening for sleep-disordered breathing: the continuing search for a reliable predictive questionnaire. *Lancet Respir Med*, 4(9), 683-685.
41. Himanen, S. L., Martikkala, L., Sulkamo, S., Rutanen, A., Huupponen, E., Tenhunen, M., & Saunamäki, T. (2018). Prolonged partial obstruction during sleep is a NREM phenomenon. *Respir Physiol Neurobiol*, 255, 43-49.
42. Dunietz, G. L., Shedden, K., Lisabeth, L. D., Treadwell, M. C., & O'Brien, L. M. (2018). Maternal Weight, Snoring, and Hypertension: Potential Pathways of Associations. *Am J Hypertens*, 31(10), 1133-1138.
43. Tan, E. K., & Tan, E. L. (2013). Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 27(6), 791-802.
44. Malhotra, A., Huang, Y., Fogel, R. B., Pillar, G., Edwards, J. K., Kikinis, R., Loring, S. H., & White, D. P. (2002). The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(10), 1388-1395.
45. Segal, Y., Malhotra, A., & Pillar, G. (2008). Upper airway length may be associated with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, 12(4), 311-316.
46. Ronen, O., Malhotra, A., & Pillar, G. (2007). Influence of gender and age on upper-airway length during development. *Pediatrics*, 120(4), e1028-34. 47. Wimms, A., Woehrle, H., Ketheeswaran, S., Ramanan, D., & Armitstead, J. (2016). Obstructive Sleep Apnea in Women: Specific Issues and Interventions. *Biomed Res Int*, 2016, 1764837.
48. Jordan, A. S., Wellman, A., Edwards, J. K., Schory, K., Dover, L., MacDonald, M., Patel, S. R., Fogel, R. B., Malhotra, A., & White, D. P. (2005). Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985), 99(5), 2020-2027.
49. White, U. A., & Tchoukalova, Y. D. (2014). Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta*, 1842(3), 377-392.
50. Lin, C. M., Davidson, T. M., & Ancoli-Israel, S. (2008). Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev*, 12(6), 481-496.