

Romana Ucińska¹, Iwona Damps-Konstańska², Alicja Siemińska², Ewa Jassem²

¹Oddział Gruźlicy i Chorób Płuc Pomorskiego Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy

Kierownik: lek. med. A. Gawinkowska

²Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. E. Jassem

Przewlekła obturacyjna choroba płuc u kobiet

Chronic obstructive pulmonary disease in women

Praca została wykonana w ramach własnych badań statutowych GUMed — ST-553

Abstract

For the past several years the number of women suffering from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has been steadily increasing. This fact prompts the debate which factors, in addition to considerably increasing prevalence of cigarette smoking among young women, are responsible for these epidemiologic changes. Differences in the natural history and prognosis of COPD in females and males are presented in the paper, as well as the number of potential ethiopathogenetic and pathophysiologic factors influencing these variations. Among them, differences in the COPD risk factors spectrum in both genders and in airways anatomy are pointed out, and the mechanisms responsible for greater women's susceptibility to components of cigarette smoke, which reflect genetic (enzyme polymorphisms), epigenetic (diminished DNA methylation) and hormonal (estrogens) influences on xenobiotics metabolism. Further, sex-related differences regarding COPD phenotypes (chronic bronchitis vs. emphysema), immunological markers and clinical manifestation of disease are underlined in the paper. More frequent coexistence of anxiety and depression, COPD exacerbations and worse quality of life in women are also emphasized. Other differences, pointed out by authors include autoimmunological conception of pathogenesis of COPD (greater female susceptibility to produce autoantibodies), risk factors of disease exacerbation and, at last, response to certain forms of COPD treatment (nicotine replacement therapy, long-term oxygen therapy).

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, women, phenotype, risk of disease

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 2: 140–145

Streszczenie

W ostatnich latach niepokojąco wzrasta liczba kobiet chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP). Skłania to do zastanowienia, jakie dodatkowe czynniki, obok znacznego obecnie rozpowszechnienia palenia tytoniu wśród młodych kobiet, są odpowiedzialne za epidemiologiczne zmiany. W artykule przedstawiono różnice w przebiegu choroby oraz jej rokowaniu u kobiet i mężczyzn, a także omówiono wiele potencjalnych etiopatogenetycznych i patofizjologicznych czynników, wpływających na te różnice. Zwrócono między innymi uwagę na odmienności w zakresie narażenia na czynniki ryzyka rozwoju POChP oraz w budowie dróg oddechowych u kobiet i mężczyzn. Omówiono mechanizmy odpowiedzialne za większą wrażliwość kobiet na składniki dymu tytoniowego, wynikającą z wpływu czynników genetycznych (polimorfizm enzymów), epigenetycznych (zmniejszona metylacja DNA) i hormonalnych (wpływ estrogenów) na metabolizm ksenobiotyków. Podkreślono zależne od płci różnice fenotypowe dotyczące procesu patologicznego w POChP (przewlekłe zapalenie oskrzeli v. rozedma), markerów immunologicznych oraz klinicznego obrazu choroby, zwracając uwagę na częstsze występowanie u kobiet lęku i depresji oraz zaostrzeń, a także gorszą jakość życia. Wspomniano o autoimmunologicznej koncepcji patogenezы POChP (większa skłonność do wytwarzania autoprzeciwciał u kobiet) oraz o czynnikach ryzyka zaostrzeń i odpowiedzi na niektóre formy leczenia (nikotynowa terapia zastępcza, domowe leczenie tlenem).

Słowa kluczowe: przewlekła obturacyjna choroba płuc, kobiety, fenotyp, ryzyko zachorowania

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 2: 140–145

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk, tel./faks: (58) 349 16 25, e-mail: ejassem@gumed.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.08.2011 r.

Copyright © 2012 Via Medica

ISSN 0867–7077

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest jedną z głównych przyczyn zachorowalności i umieralności na całym świecie. Najlepiej poznany czynnikiem ryzyka POChP jest palenie tytoniu. Spośród innych czynników wymienia się narażenie na produkty spalania węgla lub biomasy w niewentylowanych pomieszczeniach, wdychanie toksycznych gazów (SO_2 , NO_2 , CO) i pyłów oraz częste zakażenia układu oddechowego, zwłaszcza w dzieciństwie. Niektóre dane wskazują, że przebieg i rokowanie przewlekłych chorób różnią się w zależności od płci [1]. Najpewniej dotyczy to także POChP. Zwraca się uwagę na rosnącą liczbę kobiet wśród chorych na tę chorobę. Metaanaliza obejmująca 62 populacyjne badania opublikowane w latach 1990–2004 wykazała, że wśród mężczyzn na POChP choruje około 9,8%, podczas gdy w grupie kobiet — 5,6% [2]. W późniejszym badaniu *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD) przeprowadzonym w Salzburgu w Austrii potwierdzono wzrastającą liczbę zachorowań wśród kobiet — POChP stwierdzono u 26,1% mężczyzn i 25,7% kobiet, przy czym w najmłodszej grupie wiekowej (40–49 lat) odsetek chorych kobiet był większy niż mężczyzn [3]. W tym samym badaniu wykonanym na terenie Polski POChP stwierdzono u 27,7% mężczyzn i 16,6% kobiet [4], zaś ostatnio opublikowana w ramach badania BOLD analiza dotycząca występowania POChP u osób niepalących wskazała, podobnie jak wcześniejsze badanie o akronimie SPALDIA, że kobiety stanowiły ponad dwie trzecie chorych na POChP [5]. Jakie czynniki są odpowiedzialne za te epidemiologiczne zmiany? Wydaje się, że prosta odpowiedź uwzględniająca wyłącznie wzrastającą liczbę młodych palących kobiet na świecie nie jest wystarczająca.

Czynniki ryzyka

Kobiety są narażone w nieco innym zakresie na czynniki ryzyka wystąpienia POChP niż mężczyźni. Dotyczy to zarówno środowiska domowego, jak i pracy zawodowej. Wewnątrzdomowe skażenie środowiska poprzez używanie do gotowania, pieczenia i ogrzewania nieprzetworzonych paliw stałych zawierających biomasę może prowadzić do zaburzeń przepływu typu obturacyjnego u dorosłych [6, 7]. W krajach rozwijających się, na terenach wiejskich wiele gospodarstw nadal korzysta głównie lub wyłącznie z paliw sporządzonych z biomasy, takich jak drewno, resztki poźniwne, wysuszone odchody zwierzęce i węgiel drzewny. Sza-

cuje się, że w takich warunkach żyje na świecie około 3 miliardów ludzi. Wiele kobiet pracuje w rolnictwie: narażenie na pył zbożowy, drzewny, bawełny jest także związane z przewlekłym zapaleniem oskrzeli, świstami, pogarszaniem czynności płuc i ograniczeniem przepływu [8]. Ponadto stosowanie niektórych insektycydów (dichlorfos, dichlorodifenylotrichloroetan, karbofuran), herbicydów (cyanazina, parakwat), fumigantu (bromek metylu) może być związane z przewlekłym zapaleniem oskrzeli [9].

Najważniejszy czynnik ryzyka POChP, jakim jest palenie tytoniu, w coraz większym stopniu dotyczy kobiet, przy czym odnosi się to szczególnie do młodszych grup wiekowych [10].

Różnice etiopatogenetyczne

Budowa anatomiczna dróg oddechowych

Potencjalną przyczyną zwiększonej zapadalności palących kobiet na POChP mogą być różnice w anatomicznej budowie układu oddechowego między kobietą a mężczyzną. Kobiety mają mniejszy przekrój dróg oddechowych, co może czynić je bardziej podatnymi na szkodliwe działanie dymu tytoniowego [11]. Wyniki badań histopatologicznych wykazały, że w ciężkiej postaci POChP oskrzeliki kobiet mają znacznie grubsze ściany i mniejsze światło niż u mężczyzn. Oznacza to, że nawet najmniejsze pogrubienie ścian dróg oddechowych może wzmacniać efekt skurczu mięśni, zmniejszając światło i zwiększając przez to opór dróg oddechowych [12].

W badaniach doświadczalnych wskazuje się ponadto, że żeńska płeć jest związana z gorszą zdolnością do naprawy uszkodzonych komórek dróg oddechowych [13].

Wrażliwość na składniki dymu tytoniowego

Uważa się, że kobiety są bardziej wrażliwe na toksyczne składniki dymu tytoniowego, łatwiej uzależniają się od palenia tytoniu i trudniej wychodzą z nałogu [14, 15]. Większa wrażliwość kobiet na dym tytoniowy w porównaniu z mężczyznami może wynikać albo ze zwiększonej odpowiedzi na toksyczne składniki dymu tytoniowego, czyli z przekształcania niektórych ksenobiotyków w bardziej toksyczne metabolity, albo z mniej sprawnych procesów detoksykacji i wydalania metabolitów toksyn. Dodatkowo, depozycja ksenobiotyków w drogach oddechowych jest u kobiet większa, przy jednoczesnym mniej sprawnym niż u mężczyzn ich usuwaniu [16]. Składniki dymu tytoniowego ulegają w płucach biotransformacji dzięki enzymom zawartym w niektórych typach

komórek. Wyróżnia się dwie fazy: oksydacji, w której znaczną rolę odgrywają monoooksygenazy (np. oksydaza cytochromu P450), i koniugacji, zachodzącej przy udziale S-transferaz (np. glutationowej) i innych enzymów. Większa aktywność fazy oksydacyjnej, uwarunkowana polimorfizmem genów kodujących enzymy dla tej fazy, bez jednoczesnego wzrostu aktywności koniugacji, może prowadzić do zaburzenia równowagi redukcyjno-oksydacyjnej, czyli tak zwanego stresu oksydacyjnego — jednego z kluczowych procesów patogenetycznych POChP. Kobiety mają większą niż mężczyźni ekspresję enzymów CYP. Na przykład Mollerup i wsp. [17] wykazali 2,4-krotnie większe ilości mRNA dla enzymów CYP w płucach kobiet niż mężczyzn.

Na ekspresję enzymów CYP w płucach wpływają żeńskie hormony, zwłaszcza estrogeny. Obecne są tu dwa typy receptorów dla estrogenów, ER α i ER β . U mężczyzn stwierdza się ekspresję obu typów receptora estrogenowego w równym stopniu, natomiast u kobiet dominuje ekspresja receptora ER α [18]. Jego stymulacja powoduje „up-regulację” *CYP1A1* i *CYP1B1* i w efekcie zwiększenie stężenia tych enzymów. Zatem żeńskie hormony zwiększają oksydację składników dymu tytoniowego, ale nie modyfikują aktywności enzymów koniugujących, zwiększając w ten sposób ryzyko stresu oksydacyjnego u kobiet [19].

W ostatnim czasie ukazała się ciekawa analiza wskazująca na częstsze występowanie zaburzeń metylacji DNA u kobiet [20]. Zmniejszona metylacja związana jest z niestabilnością genomu i zwiększonym ryzykiem uszkodzeń molekularnych.

W wielu badaniach wykazano, że palące dziewczęta lub kobiety mają szybsze tempo obniżania się FEV₁ (*forced expiratory volume in one second*) w porównaniu z palącymi osobnikami płci męskiej. Na przykład Gold i wsp. [21] stwierdzili, że u dziewczynek palących 5 papierosów dziennie lub więcej w porównaniu z nigdy niepalącymi spadek FEV₁ wynosił 1,09%/rok, podczas gdy u chłopców palenie papierosów zmniejszało FEV₁ tylko o 0,2% na rok. Patel i wsp. [22] udowodnili, że ekspozycja na dym tytoniowy w dzieciństwie była niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby obturacyjnej u kobiet, ale nie u mężczyzn. Wydaje się, że zwiększona wrażliwość na dym tytoniowy dotyczy kobiet w każdym wieku. Także u kobiet pomiędzy 45. a 50. rokiem życia następuje szybsze niż u mężczyzn zmniejszenie parametrów funkcji płuc, nawet w przypadku palenia mniej niż 15 papierosów na dobę [23]. W badaniu *Copenhagen City Heart Study* (CCHS) utrata FEV₁ wynosiła 7,4 ml na paczkorok u palących kobiet i 6,3 ml — u palących mężczyzn [23]. Podobnie w badaniu

Glostrup Population Studies (GPS) oszacowana utrata FEV₁ wynosiła 10,5 ml/rok u aktualnie palących kobiet oraz 8,4 ml/rok u palących mężczyzn. Po uwzględnieniu liczby wypalanych papierosów kobiety miały także wyższe ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP w porównaniu z mężczyznami [23]. Ponadto kobiety z FEV₁ < 40% wartości należnej miały wyższe ryzyko zgonu niż mężczyźni z powodu wszystkich ocenianych przyczyn, w tym z powodu POChP [23]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach populacji azjatyckich. Xu i wsp. [24] ocenili 1618 mężczyzn i 1669 kobiet w wieku 40–69 lat w ramach *Beijing Respiratory Health Study*. Niepalące kobiety miały lepsze parametry funkcji płuc niż niepalący mężczyźni, przeciwnie do palących kobiet, które miały znacząco niższe parametry niż palący mężczyźni. Analiza krewnych pierwszego stopnia badanych kobiet pokazała, że kobiety-krewne miały znacząco większą odpowiedź na leki rozkurczowe i większe ryzyko obniżania FEV₁ niż mężczyźni-krewni. Warto natomiast podkreślić, że kobiety uzyskują ponad 2-krotnie większą poprawę funkcji płuc niż mężczyźni po roku od zaprzestania nałogu palenia papierosów [25].

Proces autoimmunologiczny

Przypuszcza się, że pewną rolę w etiopatogenezie POChP mogą odgrywać procesy autoimmunologiczne. W surowicy chorych na bardzo ciężką postać tego schorzenia wykazano obecność przeciwciał przeciwnabłonkowych [26]. Wykazano także obecność przeciwciał przeciw elastynie w surowicy nałogowych palaczy tytoniu [27]. Uważa się przy tym, że wzmożona odpowiedź układu immunologicznego z wytwarzaniem autoprzeciwciał jest częstsza u kobiet [28, 29]. Należy jednak podkreślić, że koncepcja autoimmunologiczna POChP wymaga dalszych badań [30].

Różnice fenotypowe

Na różnice fenotypowe pomiędzy poszczególnymi osobnikami składają się czynniki związane z dziedziczeniem (przede wszystkim genowych wariantów polimorficznych) oraz z wpływami środowiska zewnętrznego. W 2009 roku zespół badaczy zaproponował szeroko zakrojone badanie *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surogate End-points* (ECLIPSE), którego celem jest określenie fenotypów POChP, identyfikacja biomarkerów i innych czynników pozwalających przewidzieć progresję choroby i odpowiedź na leczenie oraz wyodrębnienie genotypów powiązanych z cechami fenotypowymi i biomarkerami [31].

Przewlekłe zapalenie oskrzeli w przebiegu POChP (fenotyp zapalny) częściej występuje u kobiet, podczas gdy u mężczyzn częstsza jest rozedma (fenotyp rozedmowy). Wyniki badania *The National Emphysema Treatment Trial* (NETT) wykazały, że u kobiet rozedma jest z reguły mniej nasiloną, szczególnie na obwodzie płuc [32]. Za pomocą spiralnej tomografii komputerowej klatki piersiowej stwierdzono, że we wszystkich stopniach ciężkości POChP obecni lub byli palacze płci męskiej mieli bardziej zaawansowaną rozedmę niż kobiety [33]. Podobne zależności stwierdzili badacze japońscy — wśród 1438 chorych na POChP, u mężczyzn dominował fenotyp „rozedmowy”, u kobiet zaś „oskrzelowy” [34]. W innym badaniu, obejmującym 4288 mężczyzn i 3559 kobiet, rozedmę (również przy użyciu tomokomputerowego badania klatki piersiowej) stwierdzono u 5% mężczyzn i 0,5% kobiet, przy czym w modelu wieloczynnikowym płeć męska, obok nasilenia nałogu palenia tytoniu i wieku, była niezależnym czynnikiem wystąpienia rozedmy [35].

Wiadomo, że kobiety mają wyższe stężenie CRP (*c-reactive protein*) — markera stanu zapalnego [36]. Ponadto wykazano różnice w stężeniu innych czynników odpowiedzi immunologicznej pomiędzy mężczyznami i kobietami chorymi na POChP o podobnym nasileniu obturacji. Stężenia zapalnych cytokin, takich jak IL-6 (*interleukin 6*), IL-16, VEGF (*vascular epithelial growth factor*) i PARC (*pulmonary activation regulated protein*) były znacząco różne w zależności od płci. Autorzy badania wykazali nieobecność wspomnianych różnic w przypadku osób, które nie chorowały na POChP [37]. W kilku badaniach wykazano występowanie wyższych stężeń białek prozapalnych u kobiet związane z postępującym groma-

dzeniem się komórek zapalnych w błonie śluzowej oskrzeli, nawet po zaprzestaniu palenia tytoniu [38]. Wykazano, że hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w okresie pomenopauzalnym powoduje poprawę funkcji płuc, zmniejsza ryzyko obturacji dróg oddechowych o około 25% i zmniejsza także nadreaktywność oskrzeli u kobiet po menopauzie [39].

Nadreaktywność oskrzeli może być innym istotnym czynnikiem patofizjologicznym rozwoju POChP u kobiet [40]. Paoletti i wsp. [41] potwierdzili zwiększoną nadreaktywność niezależną od funkcji płuc u kobiet w porównaniu z mężczyznami.

Kliniczny obraz POChP u kobiet

Kobiety wcześniej zapadają na POChP oraz mają większą podatność na zachorowanie na ciężką postać POChP [42]. Wykazano, że przy porównywalnych klinicznych cechach miały znacząco mniejszą liczbę wypalonych papierosów w wywiadzie [37]. Wydaje się także, że niektóre objawy, takie jak duszność, lęk lub depresja występują częściej u kobiet, nawet jeśli zaawansowanie POChP jest podobne do zaawansowania w grupie mężczyzn (tab. 1).

Przy takim samym wskaźniku FEV₁ i lepszym wskaźniku saturacji niż u mężczyzn, kobiety odczuwały silniejszą duszność i miały znacząco gorszą jakość życia mierzoną za pomocą Kwestionariusza Szpitala Świętego Jerzego [42]; częściej także odczuwały lęk i depresję. Objawy te występowały u niemal 40% kobiet i u 13% mężczyzn. Nasilenie i częstość występowania lęku i depresji zwiększały się wraz ze stopniem zaawansowania choroby [43].

W badaniach neurobiologicznych wskazuje się, że kobiety charakteryzują się zwiększoną wrażliwością na bodźce oraz większą odpowiedzią emo-

Tabela 1. Różnice w występowaniu objawów POChP u kobiet i mężczyzn

Table 1. Differences in symptoms occurrence in men and women

Objaw	Kobiety	Mężczyźni	Uwagi	Piśmiennictwo
Duszność	Znacząco większa	Mniejsza, przy tym samym FEV ₁	W skali MRC	[37, 42, 43, 45, 46]
Tolerancja wysiłku	Znacząco większa	Mniejsza, przy tym samym FEV ₁	6MWT	[37, 42]
Kaszel	Bez istotnych różnic		Mniejsze wykrztuszanie u kobiet	[44]
Lęk/depresja	Częściej i bardziej nasiloną	Rzadziej i mniej nasiloną	SDS	[43]
BMI (beztłuszczowa masa ciała)	Mniejsza	Większa		[45]
Liczba zaostrzeń	Znacząco większa	Mniejsza	W czasie 1 roku	[42, 46]
Liczba współistniejących chorób	Mniejsza	Większa		[42, 45]
Jakość życia	Gorsza	Lepsza	SGHQ	[42, 43, 46]

cjonalną na czynniki takie jak ból lub duszność niż mężczyźni. Może to prowadzić do wcześniejszego ujawniania się lęku i depresji oraz niechęci do podejmowania wysiłku fizycznego z obawy przed nasilaniem się duszności [47]. Badania obrazowe potwierdzają odmienność w lateralizacji kory czołowej odpowiedzialnej za odbiór negatywnych bodźców [48]. Kobiety na ogół są mniej zadowolone ze swojego stanu zdrowia, określając go raczej jako niezbyt dobry niż dobry.

Zaostrzenia

Zaostrzenia POChP są czynnikiem pogarszającym przebieg choroby, niekorzystnie wpływają na czynność układu oddechowego i jakość życia oraz znacząco pogarszają rokowanie.

W badaniu ECLIPSE u kobiet częściej występowały zaostrzenia choroby. Na przykład w IV stopniu zaawansowania choroby według *Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD) u kobiet stwierdzono średnio 1,5, zaś u mężczyzn 1,1 zaostrzeń w roku [49]. Ryzyko zaostrzenia było u kobiet niemal 1,5-krotnie większe niż u mężczyzn [50]. Czynniki ryzyka zaostrzenia różnią się nieco w zależności od płci. W obu przypadkach istotnym wyznacznikiem częstości zaostrzeń jest liczba zaostrzeń w poprzednim roku, ponadto, w przypadku kobiet — zmiany stężenia fibrynogenu i astma w wywiadzie, natomiast w przypadku mężczyzn — spadek FEV₁ i utrzymujące się rzęzenia [50].

Odpowiedź na leczenie

Niewiele wiadomo, jaka jest różnica w odpowiedzi na standardowe leczenie farmakologiczne między kobietami i mężczyznami. W badaniach oceniających odpowiedź chorych na POChP zazwyczaj większość badanej populacji stanowią mężczyźni [51, 52].

Kobiety mają większe trudności w porzucaniu nałogu. Nikotynowa terapia zastępcza przynosi u nich gorsze efekty niż u mężczyzn, jakkolwiek wydaje się, że bupropion i wardeniklina są jednakowo skuteczne u obu płci [53, 54].

Natomiast u chorych wymagających domowego leczenia tlenem — po roku większą poprawę stwierdzono u kobiet. Polegała ona na zmniejszeniu objawów i poprawie jakości życia mierzonej za pomocą Kwestionariusza Szpitala Świętego Jerzego [55].

Warto wspomnieć, że analiza w ramach badania o akronimie TORCH wykazała, że odsetek zgonów wśród kobiet był nieco niższy niż wśród mężczyzn. Jednak ryzyko zgonu po uwzględnieniu istotnych czynników było w obu grupach takie samo [56].

Podsumowanie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc dotyczy nie tylko układu oddechowego, ale i innych narządów — w ostatnich latach w istotnym stopniu poszerzyła się wiedza dotycząca patofizjologii POChP, jej fenotypów oraz skutecznych leków. Wydaje się, że w dobie indywidualizacji leczenia szczególnie istotne jest określenie różnic w przebiegu schorzenia oraz najskuteczniejszego postępowania w zależności od płci.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Valente S., Lazzeri C., Chiostrì M. i wsp. Gender-related difference in ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a single-centre 6-year registry. *Eur. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011, DOI: 10.1177/1741826711400511.
2. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. i wsp. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 523–532.
3. Schirnhöfer L., Lamprecht B., Vollmer W.M. i wsp. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study. *Chest* 2007; 131: 29–36.
4. Niżankowska-Mogilnicka E., Mejza F., Buist S. i wsp. Częstość występowania POChP i rozpowszechnienie palenia tytoniu w Małopolsce — wyniki badania BOLD w Polsce. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117: 402–410.
5. Lamprecht B., McBurnie M. A., Vollmer W. M. i wsp. COPD in never-smokers: results from the population-based BOLD study. *Chest* 2011; 139: 752–769.
6. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Hallal P.C. i wsp. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Burden of chronic obstructive pulmonary disease in Latin America: the PLATINO study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12: 709–712.
7. Fullerton D.G., Suseno A., Semple S. i wsp. Wood smoke exposure, poverty and impaired lung function in Malawian adults. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2011; 15: 391–398.
8. Dosman J.A., Cotton D.J., Graham B. L. i wsp. Chronic bronchitis and decreased forced expiratory flow rates in lifetime non-smoking grain workers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121: 11–16.
9. Valcin M., Henneberger P.K., Kullman G.J. i wsp. Chronic bronchitis among nonsmoking farm women in the agricultural health study J. *Occup. Environ. Med.* 2007; 49: 574–583.
10. Farmer M.M., Rose D.E., Riopelle D. i wsp. Gender differences in smoking and smoking cessation treatment: an examination of the organizational features related to care. *Womens Health Issues* 2011; 21 (4 suppl.): 182–189.
11. McClaren S.R., Harms C.A., Pegelow D.F., Dempsey J.A. Smaller lungs in women affect exercise hyperpnea. *J. Appl. Physiol.* 1998; 84: 1872–1881.
12. Martinez F. J., Curtis J. L., Sciurba F. i wsp. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 243–252.
13. Oliver J.R., Kushwah R., Wu J. i wsp. Gender differences in pulmonary regenerative response to naphthalene-induced bronchiolar epithelial cell injury. *Cell Prolif.* 2009; 42: 672–687.
14. Gan W.Q., Man S.F., Postma D.S. i wsp. Female smokers beyond the perimenopausal period are at risk of chronic obstructive respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2006; 7: 52–61.
15. Leqleye S., Khat M., Beck F., Peretti-Watel P. Widening inequalities in smoking initiation and cessation pattern: a cohort and gender analysis in France. *Drug Alcohol. Depend.* 2011, DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2011.02.004.
16. Sin D.D., Cohen S.B., Day A. i wsp. Understanding the biological differences in susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease between men and women. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4: 671–674.

17. Mollerup S., Ryberg D., Hewer A. i wsp. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res.* 1999; 59: 3317–3320.
18. Han W., Pentecost B.T., Pietropaolo R.L. i wsp. Estrogen receptor alpha increases basal and cigarette smoke extract-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1, but not GSTP1, in normal human bronchial epithelial cells. *Mol. Carcinog.* 2005; 44: 202–211.
19. Spivack S.D., Hurteau G.J., Fasco M.J., Kaminsky L.S. Phase I and II carcinogen metabolism gene expression in human lung tissue and tumors. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 6002–6011.
20. Zhang F.F., Cardarelli R., Carroll J. i wsp. Significant differences in global genomic DNA methylation by gender and race/ethnicity in peripheral blood. *Epigenetics* 2011; 6: 623–629.
21. Gold D.R., Wang X., Wypij D. i wsp. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 931–937.
22. Patel B.D., Luben R.N., Welch A.A. i wsp. Childhood smoking is an independent risk factor for obstructive airways disease in women. *Thorax* 2004; 59: 682–686.
23. Prescott E., Bjerg A.M., Andersen P.K. i wsp. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 822–827.
24. Xu X., Li B., Wang L. Gender difference in smoking effects on adult pulmonary function. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 477–483.
25. Scanlon P.D., Connett J.E., Waller L.A. i wsp. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 381–390.
26. Feghali-Botswick C.A., Gadgil A.S., Otterbern L.E. i wsp. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 156–163.
27. Lee S.H., Goswami S., Grudo A. i wsp. Anti-elastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat. Med.* 2007; 13: 567–569.
28. Krzyszczyk M.E., Li Y., Ross S.J. i wsp. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related autoantibodies. *Clin. Rheumatol.* 2011; DOI: 10.1007/s10067-011-1751-0.
29. Matarrese P., Colasanti T., Ascione B. i wsp. Gender disparity in susceptibility to oxidative stress and apoptosis induced by autoantibodies specific to RLIP76 in vascular cells. *Antioxid. Redox. Signal.* 2011; Jun 14.
30. Greene C.M., Low T.B., O'Neill S.J. i wsp. Anti-proline-glycine-proline or anti-elastin autoantibodies are not evident in chronic inflammatory lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 31–35.
31. Vestbo J., Anderson W., Casson H.D. i wsp. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 869–873.
32. Kim W.J., Silverman E.K., Hoffman E. i wsp. CT metrics of airway disease and emphysema in severe COPD. *Chest* 2009; 136: 396–404.
33. Dransfield M.T., Washko G.R., Foreman M.G. i wsp. Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD. *Chest* 2007; 132: 464–470.
34. Tatsumi K., Kasahara Y., Kurosu K. i wsp. Respiratory Failure Research Group in Japan: clinical phenotypes of COPD: results of a Japanese epidemiological survey. *Respirology* 2004; 9: 331–336.
35. Wang Q., Takashima S., Wang J.C. i wsp. Prevalence of emphysema in individuals who underwent screening CT for lung cancer in Nagano prefecture of Japan. *Respiration* 2001; 68: 352–356.
36. Lakoski S.G., Cushman M., Criqui M. i wsp. Gender and C-reactive protein: data from the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort. *Am. Heart J.* 2006; 152: 593–598.
37. de Torres J.P., Casanova C., Pinto-Plata V. i wsp. Gender differences in plasma biomarker levels in a cohort of COPD patients: a pilot study. *PlosOne* 2011; 6: e16021.
38. Rutgers S.R., Postma D.S., Ten Hacken N.H.T. i wsp. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000; 55: 12–18.
39. Mueller J.E., Frye C., Brasche S., Heinrich J. Association of hormone replacement therapy with bronchial hyper-responsiveness. *Respir. Med.* 2003; 97: 990–992.
40. Dratva J., Schindler Ch., Curjuric I. i wsp. Perimenstrual increase in bronchial hyperreactivity in premenopausal women. Results from the population-based SPALDIA 2 cohort. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 823–829.
41. Paoletti P., Carrozzi L., Viegi G. i wsp. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1770–1777.
42. de Torres J.P., Casanova C., Hernandez C. i wsp. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest* 2005; 128: 2012–2016.
43. Di Marco F., Verga M., Reqqente M. i wsp. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir. Med.* 2006; 100: 1767–1774.
44. Watson L., Vestbo J., Postma D. i wsp. Gender differences in the management and experiences of chronic obstructive respiratory disease. *Respir. Med.* 2004; 98: 1207–1213.
45. Ferrari R., Tanni S.E., Lucheta P.A. i wsp. Gender differences in predictors of health status in patients with COPD. *J. Bras. Pneumol.* 2010; 26: 37–43.
46. Celli B., Vestbo J., Jenkins C.R. i wsp. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the TORCH experience. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 317–322.
47. Martinez F., Curtis J., Sciurba F. i wsp. NETT Research Group. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 243–252.
48. Paulson P.E., Minoshima S., Morrow T.J. i wsp. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain* 1998; 76: 223–229.
49. Agustí A., Calverley P.M., Celli B. i wsp. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. *Respir. Res.* 2010; 10: 111–122.
50. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. i wsp. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2010; 363: 1128–1139.
51. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. i wsp. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 332–338.
52. Tashkin D. P., Celli B., Senn S. i wsp. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2008; 359: 1543–1554.
53. Scharf D., Shiffman S. Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled and meta-analyses of clinical trials of bupropion SR. *Addiction* 2004; 99: 1462–1469.
54. Cahill K., Stead L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 3: CD006103.
55. Coleta K.D., Lima D.F., Tanni S.E. i wsp. Gender and health status response to long-term oxygen therapy in COPD patients. *Arch. Bronconeumol.* 2011; DOI:10.1016/j.arbres.2011.03.009.
56. Celli B., Vestbo J., Jenkins C.R. i wsp. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the TORCH experience. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* ed. 2011; 183: 317–322.