

Bölüm 13

KADIN VE KOAH İLİŞKİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIM

Abdurrahman KOÇ¹

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) artık ağırlıklı olarak erkekleri etkileyen bir solunum yolu hastalığı olmaktan çıkmış, kısmen tütün ve biyomass yakıtlarına daha fazla maruz kalmaları nedeniyle 2008 yılından bu yana kadınlar arasındaki yaygınlık erkeklerle eşitlenmiştir. KOAH, ABD’de kadınlarda önde gelen ölüm nedeni haline gelmiştir. Kadınların sigara ve kirleticilere karşı daha duyarlı olması buna sebep olabilir. Ayrıca, daha sık nefes darlığı, anksiyete veya depresyon, akciğer kanseri (özellikle adenokarsinom), yetersiz beslenme ve osteoporoz görülen kadınlarda klinik tablo farklı görünmektedir. Yaşam kalitesi kadınlarda daha belirgin olarak bozulmaktadır. Bu farklılıkları açıklamak için ileri sürülen teoriler östrojenlerin rolü, daha küçük bronşlar, akciğerlerdeki bozulmuş gaz değişimi ve sigara içme alışkanlıklarını içerir. Olağan ilaçlar (bronkodilatörler, İKS) erkeklerde ve kadınlarda alevlenmeyi önleme ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirme açısından benzer eğilimler göstermiştir. Kadınlarda KOAH’ın artan yükünün farkına varılması ve bu nedenle nüfusun yarısında hastalık yönetiminde (sigarayı bırakma, pulmoner rehabilitasyon...) küresel iyileştirmelerin kolaylaştırılmasına acil ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, KOAH’lı kadınların tedavisindeki önemli kısıtlamalar arasında erkeklere kıyasla daha az tanı konulması, daha az spirometri testi ve konsültasyon yer almaktadır.

Sonuç olarak, kadınlarda KOAH’ın artan yükünün farkına varılması ve bu nedenle bu özel popülasyonda hastalık yönetiminde küresel iyileştirmelerin kolaylaştırılmasına acil ihtiyaç vardır.

KOAH EPİDEMİYOLOJİSİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) artık sadece erkekleri etkileyen bir hastalık değildir, çünkü prevalansı tüm nüfusun erkeklerde %9,23’ünü [8,16-10,36], kadınlarda ise %6,16’sını [5,41-6,95] temsil etmektedir (1). Bazı ülkelerde KOAH prevalansı kadınlarda erkeklerden bile daha yüksektir (2) ve prevalansı kadınlarda, özellikle de genç kadınlarda daha hızlı artmaktadır (3).

¹ Uzm. Dr., Kulu Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, e-mail: koc.abdurrahman@gmail.com

Ayrıca, kadınların astım tanısı alma ve astımlı olarak değerlendirilme olasılığı daha yüksektir (4). Cinsiyetin KOAH gelişimine belirli bir yatkınlık sağlayıp sağlamadığı tartışmalıdır (5, 6), ancak belirli bir risk maruziyeti düzeyi için kadınların KOAH gelişimine daha yatkın olduğunu veya hastalığın ilerlemesinin erkeklerden daha hızlı olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır (7, 8). Örneğin, sigara içen kadınlarda hava akımı obstrüksiyonu riski erkeklere göre daha yüksektir (9, 10). Kadınlar arasında KOAH prevalansındaki artış da tütüne ve biyokütle yakıtlarına maruziyetin artmasından kaynaklanmaktadır (11, 12). Buna ek olarak, spesifik mesleki maruziyet iyi bilinmemektedir (13). Örneğin, kimyasal dezenfektanların düzenli kullanımı KOAH gelişimine yol açabilir (14) ve aromatik çözücülere kümülatif maruziyet yılı erkeklere göre daha düşük olan kadınların akciğer fonksiyonlarında erkeklere göre daha fazla azalma görülmektedir (15).

KLİNİK DURUM

Stabil Durumda

KOAH'ın klinik belirtileri cinsiyete göre farklılık gösterebilir; kadınlar erkeklere göre daha kötü akciğer fonksiyonu ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi yaşarlar. Kadınların sigara içmeye daha yatkın olduğuna dair kanıtlar vardır. Prescott ve arkadaşları, 13.000'den fazla denek arasında, sigara içen kadınlarda paketyıl başına aşırı FEV1 kaybının 7,4 ila 10,5 ml arasında olduğunu, buna karşılık sigara içen erkeklerde 6,0 ila 8,4 ml arasında olduğunu tahmin etmiştir (16). Akciğer yoğunluğundaki yıllık azalma kadınlarda daha hızlıdır (17). Ayrıca, erken KOAH başlangıcı olanlar arasında kadın oranı daha yüksektir (6). Kadınlar aynı hastalık şiddetinde daha fazla semptom bildirme eğilimindedir. Belirli bir hava akımı obstrüksiyonu ve yaş için, KOAH'lı kadınlarda anksiyete daha sık görülmektedir (anksiyete skoru 9,8'e karşı 7,1 daha yüksektir) (18-20). Yaşam kalitesi de kadınlarda daha fazla bozulmaktadır (SGRQ skorları 50,6'ya karşı 45,4; $p < 0,02$) (19). Yaş ve FEV1'e göre eşleştirme yapıldıktan sonra bile daha yüksek dispne ile daha yüksek hastalık yükü doğrulanmıştır (18, 21, 22). Bununla birlikte, kadınların öksürük ve balgam bildirme olasılığı daha düşüktür (22), ancak belirli bir hava akımı tıkanıklığı seviyesi için egzersiz kapasitesi, nefes darlığı ve daha kötü yaşam kalitesi üzerinde daha büyük bir etki yaşarlar (Şekil 1). Komorbiditeler de çeşitli çalışmalarda kadın ve erkekler arasında farklılık göstermektedir (23, 24); kadınlarda anksiyete, depresyon ve osteoporoz sıklığı daha yüksekken, kardiyovasküler hastalık prevalansı erkeklere kıyasla daha düşüktür (25).

	Women	Men
Lung function decline	++	+
Exacerbations	++	+
Breathlessness	++	+
Cough/sputum	+	++
Quality of life	↓↓	↓
Comorbidities	Anxiety, depression, osteoporosis	Cardiovascular diseases
Underdiagnosis of COPD	+++	++

COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease. +: a little increased; ++: increased; +++: very increased; ↓: decreased.

Şekil 1. Erkekler ve kadınlar arasında KOAH ekspresyonunu farklılaştıran klinik durumlar

Alevlenmeler

Kadınlar arasında erkeklere kıyasla daha yüksek alevlenme riski bildirilmiştir (18, 21, 22). Ayrıca, ilk orta veya şiddetli alevlenme riskinin kadınlarda erkeklere göre %17 daha fazla olduğu (tehlike oranı, 1,17; %95 GA, 1,12-1,23) ve ilk alevlenmeye kadar geçen medyan sürenin kadınlarda 504 gün, erkeklerde ise 637 gün olduğu tahmin edilmiştir. Daha önce de belirtildiği gibi, KOAH'ın kadınlarda daha erken başlaması, bu farklılıkların neden 40 yaşından 65 yaşına kadar olan genç yaş grubunda daha belirgin olduğunu açıklamaktadır (Şekil 1) (26). Ayrıca, COPDGenedeki boylamsal veriler, kadın cinsiyetinin diğer ilgili ortak değişkenlerden bağımsız olarak akut solunum hastalığı atakları riskiyle bağımsız olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (27). Bu nedenle, kadınlar erkeklere kıyasla KOAH gelişimi açısından daha büyük risk altında görünmekte ve daha şiddetli hastalıkla başvurabilmektedir. Ayrıca, kadınlarda KOAH nedeniyle hastaneye yatış riski erkeklere kıyasla daha yüksektir (RR = 1,5 [1,2; 2,1] ila 3,6 [1,4; 9] (16, 28). Ayrıca, hastaneye yatırılan KOAH alevlenmeleri arasında kadınların oranı zaman içinde artmaktadır (29). Bununla birlikte, kadınlara kıyasla erkek cinsiyet, daha yüksek 30 ve 90 günlük mortalite ile daha kötü bir prognozla ilişkili görünmektedir (30).

Tedaviler

Cinsiyete göre tedavi yanıtına ilişkin çeşitli kısıtlamalar mevcuttur. Birincisi, doktorların KOAH farkındalığındaki önyargıdır; bu da KOAH'lı kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek oranda yanlış veya geç tanı konmasına ve potansiyel olarak suboptimal tedaviye yol açmasına neden olmaktadır (31, 32). Spirometri

kullanımı ile tanıdaki cinsiyet yanlılığı azaltılsa da, bu araç özellikle kadınlarda yeterince kullanılmamaktadır (33, 34). İkinci olarak, farmakolojik çalışmalarda cinsiyete dayalı analizler önemli ölçüde eksiktir ve çalışmalar, özellikle kadınların yetersiz temsil edildiği durumlarda, cinsiyete dayalı analizler için yetersiz güce sahiptir. KOAH'lı kadınların sağlık hizmeti sağlayıcılarıyla etkileşime girme olasılığı erkeklere kıyasla daha yüksek olsa da (32, 35), KOAH için erkeklere kıyasla daha az ilaç sınıfı ve farmakolojik olmayan müdahale almaktadırlar (22, 33, 36). Paradoksal olarak, erkeklerin KOAH için birden fazla idame ilacı, özellikle de uzun etkili anti-muskarinik veya çift uzun etkili bronkodilatör alma olasılığı daha yüksektir (37, 38). Sigaranın bırakılması KOAH tedavisinde en önemli başlangıç adımı olmakla birlikte, erkeklerin 12 ve 36. aylarda sigarayı bırakma oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Eğitim düzeyi gibi karıştırıcı önyargılar ayarlandıktan sonra, cinsiyetin etkisi 12. ayda kaybolmuş, ancak 36. ayda anlamlı kalmıştır. Ayrıca, sigarayı bırakmaya yardımcı olacak spesifik ilaçların kadınlarda daha sık reçete edildiği görülmektedir (37). ve sigara bırakma stratejilerinin kadınlara daha sık önerildiği görülmektedir (39). Bu durum, kadınların tütünden uzun süreli uzak durmayı sürdürmede erkeklere kıyasla daha fazla zorluk yaşadığı anlamına gelebilir (40). Bununla birlikte, cinsiyete bağlı farklılıkları incelemek için özel olarak tasarlanmış çok az çalışma vardır. Bazı nikotin yerine koyma tedavileri, kadınlarda istek duymayı erkeklere göre daha az etkili bir şekilde azaltarak kadınlarda daha fazla kilo alımına neden olarak kadınlarda o kadar etkili olmayabilir. Bununla birlikte, bir çalışma bupropionun KOAH'lı kadın ve erkeklerde eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (41). Pulmoner rehabilitasyon da KOAH'lı hastalar için önemli bir farmakolojik olmayan müdahaledir, ancak çoğu çalışmaya kadınlardan daha fazla erkek katılmıştır ve kadınlarla erkekler arasında bir fark gösterilmemiştir. Bununla birlikte, kadınlar dispne alanında (+0,85'e karşı 0,4 birim) ve yorgunluk alanında (0,55'e karşı 0,3) erkeklerden daha fazla fayda bildiriyor gibi görünmektedir (42). Bu faydalar ve erkekler ve kadınlar için faydayı en üst düzeye çıkarabilecek spesifik müdahaleler daha fazla araştırma gerektirmektedir.

Son olarak, farmakolojik çalışmalarda kadınlar yeterince temsil edilmemektedir ve tedaviye yanıt açısından cinsiyet farklılıkları hakkında çok az şey bilinmektedir. Uzun etkili bronkodilatörleri değerlendiren klinik çalışmaların post-hoc analizleri, erkeklerde ve kadınlarda alevlenmenin önlenmesi ve akciğer fonksiyonlarının iyileştirilmesi için benzer eğilimler göstermiştir (43, 44).

Tartışma

Cinsiyetin KOAH patogenezi, ilerlemesi, sunumu ve tedavilere verilen yanıtlar üzerindeki etkilerinin birçok alanı hala çok az anlaşılmıştır. Ülkeler ve maruziyetler arasındaki önemli farklılıklar hava yolu hastalıklarının gelişimini, fenotiplerini ve teşhisini, özellikle de KOAH'ı etkilemektedir. İlginç bir şekilde, Medicare Advantage planı dahilindeki 68.532 kişiden oluşan büyük bir kohortun %22,8'i astımla ilişkili KOAH tanısı almıştır. Astımı olmayan KOAH hastaları ile karşılaştırıldığında, daha yüksek oranda kadın olduğu görülmüştür (45). Bu faktörler çok daha ayrıntılı analizler gerektirmektedir ve tedavinin gerçek dünya ortamlarındaki etkilerini tam olarak değerlendirmek için dikkatle yürütülen prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Aslında, tedavilerin cinsiyete göre yanıtıyla ilgili çeşitli sınırlamalar mevcuttur ve küresel olarak, cinsiyete dayalı analizler için çalışmalar, özellikle kadınlar yeterince temsil edilmediğinde, cinsiyete dayalı analizler için yetersiz olduğundan, farmakolojik çalışmalarda cinsiyete dayalı analizler önemli ölçüde eksiktir. Bu gözlemlerin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır ancak KOAH'ta cinsiyet farklılıklarının değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. KOAH sonuçlarında cinsiyetin etkisini daha iyi anlamak için büyük bir zorluk var.

SONUÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) artık ağırlıklı olarak erkekleri etkileyen bir solunum yolu hastalığı değildir. Kadınların sigaranın zararlı etkilerine karşı daha duyarlı oldukları ve yaşam kalitelerinin daha fazla bozulduğu, daha sık alevlenmeler yaşadıkları ancak kardiyovasküler komorbiditelerinin daha az olduğu görülmektedir. KOAH'lı kadınların en iyi şekilde nasıl desteklenebileceğini belirlemek için bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Daha ileri araştırmalar, KOAH'lı kadınlarda optimal tedaviye ulaşmak için kişiselleştirilmiş yaklaşımlara odaklanabilir.

KAYNAKÇA

1. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* (2018) 13:1507–14. doi: 10.2147/COPD.S146390
2. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* (2007) 370:765–73. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61380-4
3. Jenkins CR, Chapman KR, Donohue JF, Roche N, Tsiligianni I, Han MK. Improving the management of COPD in women. *Chest.* (2017) 151:686– 96. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.031
4. Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest.* (2001) 119:1691–5. doi: 10.1378/chest.119.6.1691

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları V

5. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. (2007) 370:741–50. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4
6. Silverman M, Pedersen S, Grigg J. Measurement of airway inflammation in children. *Introd Am J Respir Crit Care Med*. (2000) 162:S1. doi: 10.1164/ajrccm.162.supplement_1.maic-0
7. Amaral AFS, Strachan DP, Burney PGJ, Jarvis DL. Female smokers are at greater risk of airflow obstruction than male smokers. *UK Biobank Am J Respir Crit Care Med*. (2017) 195:1226–35. doi: 10.1164/rccm.201608-1545OC
8. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *Am J Respir Crit Care Med*. (2007) 176:1179–84. doi: 10.1164/rccm.200704-553CC
9. Jordan RE, Miller MR, Lam KB, Cheng KK, Marsh J, Adab P. Sex, susceptibility to smoking and chronic obstructive pulmonary disease: the effect of different diagnostic criteria. *Anal Health Surv Engl Thorax*. (2012) 67:600–5. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201384
10. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. (2010) 65:480–5. doi: 10.1136/thx.2009.122002
11. Siddharthan T, Grigsby MR, Goodman D, Chowdhury M, Rubinstein A, Irazola V, et al. Association between household air pollution exposure and chronic obstructive pulmonary disease outcomes in 13 low- and middle-income country settings. *Am J Respir Crit Care Med*. (2018) 197:611–20. doi: 10.1164/rccm.201709-1861OC
12. Ramírez-Venegas A, Velázquez-Uncal M, Pérez-Hernández R, Guzmán- Bouilloud NE, Falfán-Valencia R, Mayar-Maya ME, et al. Prevalence of COPD and respiratory symptoms associated with biomass smoke exposure in a suburban area. *Int J Copd*. (2018) 13:1727–34. doi: 10.2147/COPD.S156409
13. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Balmes J, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax*. (2009) 64:6–12. doi: 10.1136/thx.2008.099390
14. Dumas O, Varraso R, Boggs KM, Quinot C, Zock JP, Henneberger PK, et al. Association of occupational exposure to disinfectants with incidence of chronic obstructive pulmonary disease among US female nurses. *JAMA Netw Open*. (2019) 2:e1913563. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.13563
15. Alif SM, Dharmage S, Benke G, Dennekamp M, Burgess J, Perret JL, et al. Occupational exposure to solvents and lung function decline: a population based study. *Thorax*. (2019) 74:650–8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212267
16. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. 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) 10:822–7.
17. Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. *Lancet Respir Med*. (2013) 1:129–36. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70006-7
18. Roche N, Deslee G, Caillaud D, Brinchault G, Court-Fortune I, Nesme-Meyer P, et al. Impact of gender on COPD expression in a real-life cohort. *Respir Res*. (2014) 15:20. doi: 10.1186/1465-9921-15-20
19. Raherison C, Tillie-Leblond I, Prudhomme A, Taille C, Biron E, Nocent-Ejnaini C, et al. Clinical characteristics and quality of life in women with COPD: an observational study. *BMC Womens Health*. (2014) 14:31. doi: 10.1186/1472-6874-14-31
20. Zysman M, Burgel PR, Court-Fortune I, Brinchault-Rabin G, Nesme-Meyer P, Surpas P, et al. Relationship between gender and survival in a real-life cohort of patients with COPD. *Respir Res*. (2019) 20:191. doi: 10.1186/s12931-019-1154-3

21. DeMeo DL, Ramagopalan S, Kavati A, Vegesna A, Han MK, Yadao A, et al. Women manifest more severe COPD symptoms across the life course. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* (2018) 13:3021–9. doi: 10.2147/COPD.S160270
22. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int J Copd.* (2014) 9:1145–54. doi: 10.2147/COPD.S54476
23. Hensch I, Strang S, Lofdahl CG, Ekberg-Jansson A. Management of COPD, equal treatment across age, gender, and social situation? A register study. *Int J Copd.* (2016) 11:2681–90. doi: 10.2147/COPD.S115238
24. EkstromMP, Jogreus C, StromKE. Comorbidity and sex-related differences in mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE.* (2012) 7:e35806. doi: 10.1371/journal.pone.0035806
25. Bellocchia M, Masoero M, Ciuffreda A, Croce S, Vaudano A, Torchio R, et al. Predictors of cardiovascular disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip.* (2013) 8:58. doi: 10.1186/2049-6958-8-58
26. Stolz D, Kostikas K, Loeffroth E, Fogel R, Gutzwiller FS, Conti V, et al. Differences in COPD exacerbation risk between women and men: analysis from the UK clinical practice research datalink data. *Chest.* (2019) 156:674–84. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.107
27. Bowler RP, Kim V, Regan E. Prediction of acute respiratory disease in current and former smokers with and without COPD. *Chest.* (2014) 146:941–50. doi: 10.1378/chest.13-2946
28. Goto T, Yoshida K, Faridi MK, Camargo CA, Hasegawa K. Contribution of social factors to readmissions within 30 days after hospitalization for COPD exacerbation. *BMC PulmMed.* (2020) 20:107. doi: 10.1186/s12890-020-1136-8
29. Molinari N, Chanez P, Roche N, Ahmed E, Vachier I, Bourdin A. Rising total costs and mortality rates associated with admissions due to COPD exacerbations. *Respir Res.* (2016) 17:149. doi: 10.1186/s12931-016-0469-6
30. Johansson G, Mushnikov V, Bäckström T, Engström A, Khalid JM, Wall J, et al. Exacerbations and healthcare resource utilization among COPD patients in a Swedish registry-based nationwide study. *BMC Pulm Med.* (2018) 18:17. doi: 10.1186/s12890-018-0573-0
31. Lisspers K, Larsson K, Janson C, Ställberg B, Tsiligianni I, Gutzwiller FS, et al. Gender differences among Swedish COPD patients: results from the ARCTIC, a real-world retrospective cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med.* (2019) 29:45. doi: 10.1038/s41533-019-0157-3
32. Martinez CH, Raparla S, Plauschinat CA, Giardino ND, Rogers B, Beresford J, et al. Gender differences in symptoms and care delivery for COPD. *J Womens Health.* (2012) 21:1267–74. doi: 10.1089/jwh.2012.3650
33. Jia G, Lu M, Wu R, Chen Y, Yao W. Gender difference on the knowledge, attitude, and practice of COPD diagnosis and treatment: a national, multicenter, cross-sectional survey in China. *Int J Copd.* (2018) 13:3269–80. doi: 10.2147/COPD.S176173
34. Mamary AJ, Stewart JI, Kinney GL, Hokanson JE, Shenoy K, Dransfield MT, et al. Race and gender disparities are evident in COPD underdiagnoses across all severities of measured airflow obstruction. *Chron Obstruc Pulmon Dis.* (2018) 5:177–84. doi: 10.15326/jcopdf.5.3.2017.0145
35. Sundh J, Johansson G, Larsson K, Lindén A, Löfdahl CG, Janson C, et al. Comorbidity and health-related quality of life in patients with severe COPD attending Swedish secondary care units. *Int J of COPD.* (2015) 10:173–83. doi: 10.2147/COPD.S74645
36. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest.* (2015) 148:971–85. doi: 10.1378/chest.14-2535
37. Bade BC, DeRycke EC, Ramsey C, Skanderson M, Crothers K, Haskell S, et al. Sex differences in veterans admitted to the hospital for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Ann Am Thorac Soc.* (2019) 16:707–14. doi: 10.1513/AnnalsATS.201809-615OC

38. Roche N, Antoniadis A, Hess D, Li PZ, Kelkel E, Leroy S, et al. Are there specific clinical characteristics associated with physician's treatment choices in COPD? *Respir Res.* (2019) 20:189. doi: 10.1186/s12931-019-1156-1
39. Åberg J, Hasselgren M, Montgomery S, Lisspers K, Ställberg B, Janson C, et al. Sex-related differences in management of Swedish patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Copd.* (2019) 14:961–9. doi: 10.2147/COPD.S193311
40. Tsiligianni I, RodriguezMR, Lisspers K, LeeTan T, Infantino A. Call to action: improving primary care for women with COPD. *NPJ Primary Care Respir Med.* (2017) 27:11. doi: 10.1038/s41533-017-0013-2
41. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* (2001) 357:1571– 5. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04724-3
42. Moore SM, Kramer FM. Women's and men's preferences for cardiac rehabilitation program features. *J Cardiopulm Rehabil.* (1996) 16:163–8. doi: 10.1097/00008483-199605000-00003
43. Wedzicha JA, Singh D, Tsiligianni I, Jenkins C, Fucile S, Fogel R, et al. Treatment response to indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in exacerbating COPD patients by gender: a post-hoc analysis in the FLAME study. *Respir Res.* (2019) 20:4. doi: 10.1186/s12931-019-0972-7
44. Tsiligianni I, Mezzi K, Fucile S, Kostikas K, Shen S, Banerji D, et al. Response to Indacaterol/ Glycopyrronium (IND/GLY) by Sex in Patients with COPD: A Pooled Analysis from the IGNITE Program. *COPD.* (2017) 14:375– 81. doi: 10.1080/15412555.2017.1324837
45. Blanchette CM, Gutierrez B, Ory C, Chang E, Akazawa M. Economic burden in direct costs of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and asthma in a Medicare Advantage population. *J Manag Care Pharm.* (2008) 14:176–85. doi: 10.18553/jmcp.2008.14.2.176