



A Parkinson-kór női vonatkozásai

BOKOR MAGDOLNA

FEMALE ASPECTS OF PARKINSON'S DISEASE

A Parkinson-kór tünetei a férfiaknál körülbelül másfélszer gyakrabban jelennek meg és ez a nemi különbség az ösztrogén neuroprotektív szerepét veti fel. Preklinikai vizsgálatokban az ösztrogén fokozza a dopaminszintézist, antiapoptotikus, antioxidáns hatású, az α -synuclein fibrillumok aggregációját és stabilizációját gátolja. Az élet során magasabb ösztrogénszint csökkenti a betegség kialakulásának esélyét, míg a diabetes fennállása nőknél a rizikót a férfiakénál jobban fokozza. Kimutatták, hogy a nők kevésbé fogékonyak a környezeti ártalmakra. A nők között több a tremordomináns típus, enyhébbek a nem motoros tünetek, ritkábban van súlyosabb kognitív zavar, de nagyobb az esélyük a levodopa indukálta dyskinesia kialakulására és a nem motoros tünetek fluktuációjára. Nőknél a levodopa biohasznosulása nagyobb, ezért akár 25%-kal kisebb dózis elegendő lehet a férfiakéhoz hasonló terápiás hatáshoz. A nők rosszabb életminőséget panaszkodnak, amelyben pszichoszociális tényezőknek is nagy szerepe van. A nőknek sokkal több kötelezettségük van, a betegség következtében jobban csökken az önértékelésük, kevesebb szociális támogatást kapnak, gyakrabban szorulnak hivatásos segítségre. A nemi különbségek részletesebb vizsgálata hozzájárulhat nemfüggő kezelési stratégiák kidolgozásához, melyekkel a betegek, így a nők életminőségét is javíthatjuk.

Symptoms of Parkinson's appear in men approx. one and half times higher. This gender difference suggests a neuroprotective role of oestrogen. According to preclinical studies oestrogen increases dopamine synthesis, has an antiapoptotic, antioxidant effect, and inhibits the aggregation and stabilization of α -synuclein fibrils. The higher total lifetime oestrogen exposure is associated with a decreased risk of disease, while diabetes in women increase the risk more than in men. It has been shown that women are less susceptible to environmental damage. Among women patients the tremor-dominant type is more common, they have milder non-motor symptoms, and less common severe cognitive impairment, but they have a higher risk of developing levodopa induced dyskinesia and fluctuation in symptoms. The bioavailability of levodopa is higher in women; therefore, they might require a 25% reduced levodopa dose compared with men to achieve the same therapeutic effect. Women complain about reduced quality of life, in which psychosocial factors also play a big role. Women have much more responsibilities and due to the disease, their self-assessment decreases more, they receive less social support and they need a professional caregiver more often. Further detailed studies of gender differences can contribute to the development of gender-tailored treatment strategies, which can be used to improve the quality of life of patients, including women.

**Parkinson-kór, ösztrogén,
nemi különbség, életminőség,
nők egészsége**

**Parkinson's disease, oestrogen,
gender difference, quality of life,
women's health**

dr. BOKOR Magdolna (levelezési cím/correspondence): Nyíró Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Neurológiai Osztály/National Institute of Psychiatry and Addictions Nyíró Gyula, Department of Neurology; H-1135 Budapest, Lehel u. 59. E-mail: bokor.magdolna@nyiro-opai.hu

Érkezett: 2024. október 3. Elfogadva: 2024. október 29.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0525>

A Parkinson-kór (az Alzheimer-kór után) a második leggyakoribb neurodegeneratív betegség. A betegség a motoros funkciók progresszív romlása mellett úgynevezett nem motoros tüneteket okoz, melyek egyénileg változó mértékű autonóm, gastrointestinalis, szenzoros és pszichés zavarokban nyilvánulnak meg, és a motoros tünetekkel együtt rontják a betegek életminőségét. Ennek megfelelően a betegek tünetei nagy individuális különbségeket mutathatnak. A tüneteket részletesen az 1. táblázat mutatja. Az utóbbi években a Parkinson-kór (PK) prevalenciája és incidenciája rohamosan nőtt (1). A betegszám nemcsak a napjainkban magasabb átlagéletkor miatt emelkedik, hanem azért is, mert a betegség egyre fiatalabb korosztályokat érint. A „Global Burden of Disease” felmérés 2019-es adatai szerint az előző 30 évben a PK prevalenciája 155,5%-kal nőtt, míg ugyanabban az időszakban az incidencia 159,7%-kal.

1. táblázat. A Parkinson-kór tünetei

<i>Motoros tünetek</i>
Fő tünetek bradykinesia rigiditas nyugalmi tremor görnyedt tartás
Melléktünetek: csökkent pillacsapás, hypomimia, hypophonia, micrographia
Főleg előrehaladott stádiumban jelentkező tünetek: testtartási instabilitás, lefagyás, elindulási hezitáció, esések, motoros fluktuációk
<i>Nem motoros tünetek</i>
Autonóm zavarok vizeletürítési zavarok: urgentia, incontinentia, gyakori éjszakai vizezés szexuális zavarok: erectilis diszfunkció, libidónövekedés vérnyomás-szabályozási zavar, orthostaticus hipotenzió, tachycardia termoregulációs zavarok: paroxysmalis hyperhidrosis, arc hyperaemia/sápadtság seborrhoea, xerostomia, mydriasis
Gastrointestinalis zavarok nyálfolyás, dysphagia, elhúzódó gyomorürülés, csökkent bélmotilitás, meteorizmus, székrekedés
Szenzoros zavarok szaglászavar látászavar (szürkületi vakság, kettős látás, homályos látás, vizuális diszkriminációs zavarok) fájdalom, dysaesthesiák, paraesthesiák
Alvászavarok elalvási nehézség, töredezettség, insomnia, nappali aluszékonyság, alvási apnoe, parasomniák, REM-magatartászavar, restless legs szindróma, periodikus lábmozgászavar
Pszichés zavarok depresszió, anhedonia, szorongás, pánikrohamok kognitív zavar, demencia fáradékonyság, anergia, apátia hallucináció*, pszichózis* impulzuskontroll zavar (játékszenvedély, evési, vásárlási kényszer, hiperszexualitás)* dopamin-diszregulációs szindróma*, dopaminagonista megvonási szindróma*

*Ezek a tünetek a gyógyszeres kezelés szövődményeként alakulhatnak ki.

A betegség prevalenciája férfiak körében közel másfélszeres, az incidenciában pedig még kifejezettebb a férfiak dominanciája. A részletes adatok a 2. táblázatban láthatók. Az epidemiológiai eltérések arra utalnak, hogy nemhez kötött tényezők befolyásolják a betegség folyamatát. A nemek közt a PK rizikójában, tüneteiben, lefo-lyásában, a terápiára adott válaszban és a pszicho-szociális tényezőkben is vannak különbségek. Emiatt egyre több közlemény foglalkozik a nemek közti eltérésekkel, a női betegek különle-ges szükségleteivel. Ezen összefoglaló célja, hogy a nőknél előforduló különbségekre felhívja a figyelmet.

Nemi különbségek a Parkinson-kór rizikótényezőiben

Életkor

Az eddigi kutatások alapján a PK feltételezhetően az öregedés talaján poligénes hajlamosító tényezők és komplex környezeti hatások, toxinok együttes hatására alakul ki (2). A PK kialakulásában az életkor a legnagyobb rizikótényező, az életkor előrehaladtával évről évre nő a PK pre-valenciája és az incidenciája (3). Az agy öregedése során romlik a mitochondriális funkció, nő az oxidatív stressz, felborul a fehérjehomeosztázis és neuroinflammációs folyamatok indulnak be. Emellett az élet során a környezeti hatások gyakran fokozhatják a PK-hoz kapcsolódó neurode-generációt. Nőknél a betegség megjelenése körülbelül két évvel későbbi a férfiakhoz viszonyítva, de ezt nem minden vizsgálat igazolta (4).

Genetikai faktorok

1997 óta több mint 100 gént vagy génlocust azonosítottak, mely a PK-ra való fogékonyságot növeli. Egyes gének expressziójának változása gyakoribb férfiaknál, más géneké pedig nőknél, de ezek részvétele a patomechanizmusban még nem kellően tisztázott. Például a validált genetikai rizikófaktor, a glükocerebrozidáz (GBA) kódoló gént érintő mutáció nőknél gyakoribb (5). Több vizsgálat utal arra is, hogy leucin-rich repeat kimase 2-t (LRRK2) kódoló génben lévő mutáció, valamint a társult mutációk, variánsok szintén a PK rizikótényezői, és nőkben gyakrabban mutathatók ki (6). A különböző génpoli-morfizmusok specifikus, nemtől függő interakciókat okozhatnak. A genetikai tényezők a gyul-ladós folyamatokat is befolyásolják, melyek hatással vannak a PK rizikójára. Számos eviden-

2. táblázat. A Parkinson-kór nemek szerinti prevalenciája és incidenciája (a „Global Burden of Disease” 2019-es adatai) (1)

	Összes	Férfiak	Nők
Prevalencia (beteg/100 ezer fő)	106,28	129,33	87,59
Incidencia (beteg/év/100 ezer fő)	13,43	17,79	9,95

cia bizonyítja azt is, hogy nemi alapú különbségek mutathatók ki a dopaminerg neuronok gén-expressziójában, amely befolyásolhatja a nők kisebb fogékonyságát a betegségre.

Hormonális tényezők

Az epidemiológiában észlelhető nemi különbség az ösztrogén védőszerepét sugallja. A preklinikai vizsgálatokban az ösztrogén fokozza a dopaminszintézist, antiapoptotikus és antioxidáns hatású, emellett gátolja az α -synuclein fibrillumok aggregációját és stabilizációját (7). Számos vizsgálat kimutatta, hogy az élet folyamán magasabb ösztrogénszint alacsonyabb PK-rizikóval jár. A kritikus tényező az ösztrogénhatás ideje és ennek összefüggése a nemi hormonokkal, például a normál menopauzában adott kombinált (ösztrogén + progeszteron) hormonpótlás a PK-rizikót csökkenti, míg bilaterális oophorectomia fiatalabb életkorban (43 év alatt) a PK-rizikót lineárisan növeli (8). Mendeli randomizáció módszerével az európai populációban azt igazolták, hogy a később kezdődő menopauza évente átlagosan 7%-kal csökkenti a PK kialakulásának esélyét (9).

Környezeti faktorokra való fogékonyság

Peszticidek, munkahelyi toxinok

A férfiak munkahelyén a környezeti ártalmak gyakoribbak (például hegesztő, ipari gépkezelő, farmer stb.), nagyobb a lehetőség a mangán-, más nehézfém-, oldószer- és peszticidártalomra. Ugyanarra az ártalomra a férfiak súlyosabb tünetekkel reagálnak. 2-3 évig tartó munkaköri ártalmat követően a férfiak közt kétszer gyakrabban alakult ki PK, mint nőknél, amely azt jelzi, hogy a nők fogékonysága ezekre a toxinokra kisebb (10).

Élvezeti szerek

A koreai nemzeti egészségügyi biztosítási regiszter alapján kimutatták, hogy a dohányzás és az

alkoholfogyasztás mindkét nemnél csökkenti a PK rizikóját. Az időtartamban és mennyiségben ugyanannyit dohányzók közt a férfiaknál alacsonyabb rizikót mutattak ki a nőkhez képest, míg az azonos mértékű alkoholfogyasztás a PK-rizikót a nőknél csökkentette jobban (11). Egy de novo betegeknel végzett vizsgálat a nyugalmi tremor súlyossága és a kávéfogyasztás között dózis-függően inverz összefüggést mutatott ki, de ennek mértéke csak a férfiaknál volt szignifikáns (12).

Biomarkerek

Kimutatták, hogy a magas urátvérszint alacsonyabb PK-rizikóval és jobb prognózisú betegséggel jár, de ez az összefüggés csak férfiaknál áll fenn (13). Később ezt a védőhatást a 70 éven felüli nőknél is észlelték és az ösztrogénstátusszal hozták összefüggésbe (14). A háttérben a húgysav a nigrostriatalis dopamin neuronokra gyakorolt, nemhez kötött specifikus protektív hatása állhat (15).

A szérumhomocisztein a PK progressziója során szintén biomarker lehet, emelkedett szintje nőknél súlyosabb motoros tünetekhez és gyengébb kognitív teljesítményhez kapcsolódik (16).

A szérumlipid-frakció is potenciális biomarker, de a hypertrigliceridaemia és az executiv diszfunkció közt csak nőknél mutatható ki összefüggés (17).

Diabetes mellitus

A diabeteses betegeknek nagyobb a rizikójuk PK-ra, különösen a nőknek, akiknek a rizikója diabetes fennállásakor több mint másfélszerese a férfiakénak (18).

Nemi különbségek a tünetekben

A Parkinson-betegségben szenvedő nőknél gyakrabban előforduló motoros és nem motoros tüneteket, valamint a pszichoszociális jellemzőket a 3. táblázat mutatja.

Motoros tünetek

A betegség kezdetén a nőknél magasabb a striatalis dopamintranszporter-kötődés, mint férfiaknál (19). Nőknél gyakoribb tünet a tremor, míg férfiaknál gyakoribb a rigiditás. Nőknél gyakrabban alakul ki levodopa (LD) indukálta dyskinesia, gyakoribb a wearing off (az LD hatástartamának rövidülése), mely a nem motoros tüneteknél is megfigyelhető (20). Nőknél lassabb lefolyású a betegség, alacsonyabb a progressziós ráta (21).

3. táblázat. Parkinson-betegségben szenvedő nőknél gyakrabban előforduló tünetek és a pszichoszociális jellemzők

<i>Gyakoribb motoros tünetek</i>
tremordomináns típus
mimikaszegénység
levodopa indukálta dyskinesia
restless legs szindróma
jóindulatúbb betegségfolyás
<i>Gyakoribb nem motoros tünetek</i>
szorongás, hangulatzavar
alvászavar
fáradékonyság
fájdalom
urogenitalis panasz
restless legs szindróma
<i>Pszichoszociális jellemzők</i>
önértékelés csökkenése
fogyatékoság megélése
életminőség csökkenése a diagnózistól kezdve
szexuális intimitás károsodása (csökkent nőiesség érzése)
mellőzöttség érzése
szociális támogatás csökkenése
hajlam a disszimulációra

A betegség progressziója során a nőknél gyakrabban jelentkezik tartási instabilitás. Ezek a nemek közti különbségek a motoros tünetekben az előrehaladott stádiumban már nem fedezhetők fel.

Nem motoros tünetek

A férfiak körében a nem motoros tünetek általában súlyosabb tünetekkel járnak. A nem motoros tünetek közül gyakrabban fordul elő náluk a kognitív zavar, a nappali aluszékonyság, a REM-magatartászavar, a nyáladás és a szexuális diszfunkció. A férfiaknál nagyobb az esély a Parkinson-dementia kialakulására, mint nőknél (22). A kognitív zavar ritkább előfordulását nők körében saját adataink is bizonyítják. Centrumunkban random 191 beteg körében (113 férfi, 78 nő) végzett felmérésünk során a kognitív zavart mutató betegek között a nők aránya 41,42% volt.

A nőknél a nem motoros tünetek közül a hangulatzavar, szorongás, fáradékonyság, alvászavar, fájdalom, vizeleti panasz és a restless legs szindróma gyakoribb (23). A nőknél előforduló nem motoros tünetek általában enyhébbek, mint a férfiaknál megjelenők, kivétel a fájdalom, mely-

nek gyakorisága mellett a panasz intenzitása is nagyobb nők esetében (24, 25). Prodromális székrekedést panaszoló nőknél a betegség korai szakaszában gyakoribb az alacsonyabb kognitív teljesítmény és a súlyosabb fokú apátia (26). Nőknél nagyobb az esély a nem motoros tünetek fluktuációjára, leggyakrabban a hangulatzavar és a szorongásos tünetek mutatnak ingadozást (27).

Nemi különbségek a betegség lefolyásában

A PPMI (Parkinson Progression Marker Initiative – www.ppmi-info.org/data) adatbázis alapján „de novo” diagnosztizált, a kiinduláskor nem kezelt Parkinson-betegek (423 fő, 65,4%-uk férfi) állapotát követték 5 éven keresztül. Az MDS-UPDRS (Nemzetközi Mozgászavar Társaság Egységesített Parkinson Pontozó Skála) pontszámai évről évre emelkedtek. Ez a skála a betegség tüneteit méri, a magasabb pontszámok súlyosabb állapotot jeleznek. A napi aktivitást mérő II. rész pontszámai szignifikánsan nagyobb mérvű romlást mutattak a férfiak esetén, és a motoros tüneteket mérő III. rész ON pontszámai (vagyis a jó állapotban mért pontszámok) is jobban emelkedtek, mint a nőknél. A nem motoros tüneteket mérő I. rész pontszámai nőknél alacsonyabbak voltak, vagyis kimutatták, hogy a nők betegsége jóindulatúbb. Ennek megfelelően a férfiak szignifikánsan magasabb napi levodopa-dózist kaptak (28).

Nemi különbségek a betegség kezelésében

Farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatják, hogy nőknél jobb a levodopa biohasznosulása, mely a klinikai gyakorlatban azt eredményezi, hogy azonos testsúlyú betegeknek a nők 25%-kal kisebb dózist igényelhetnek az azonos hatás eléréséhez (29).

A PK-ban szenvedő nők kezelése során figyelemmel kell lenni a hormonális változások követésére is. A még reprodukív életkorban lévő betegek gyakran beszámolnak tüneteik rosszabbodásáról a premenstruális időszakban. A jövőben a szülőkör emelkedésével egyre több olyan beteg lesz, akinek a terhesség is szóba kerül. A PK tüneteinek rosszabbodását a terhesség alatt és a post partumban is leírták. Az eddigi terhességek során a levodopa-monoterápia nem növelte a szülési defektusok számát. Terhességben az amantadin ismert teratogén hatása miatt

nem adható. Egyelőre nincs evidencián alapuló iránymutató a terhesség alatti kezelésre és a szülés körüli teendőkre (30). A PK-ban szenvedő nők posztmenopauzáisan is észleltek tüneti rosszabbodást, de az emiatti hormonpótlás indikációja nem egyértelmű az irodalomban.

Különbség a betegek életminőségében

A vizsgálatok szerint a nők életminősége rosszabb. Bár a nők betegsége jóindulatúbb, mégis sokkal több, a betegséggel összefüggő panaszuk van, tüneteiket a mindennapokban zavaróbbnak élik meg.

Életminőségük romlását nemcsak a motoros és nem motoros tünetek okozzák, hanem nagy szerepe van benne a pszichoszociális tényezőknek is. A nőknek, különösen a középkorúaknak gyakran több szerepkör kihívásaival kell szembenézniük, így egyszerre kell helytállniuk a gyermeknevelés, a szülőkről való gondoskodás, a munka, a házastársi és egyéb kötelezettségek terén. Sokkal jobban befolyásolja tevékenységüket a betegség, mint a férfiakét. A nők betegséjük mellett hajlamosabbak fenntartani szokásos tevékenységeiket, mint a férfiak, de ez fokozott szorongást okoz. A nőknek a családi teendők miatt kevesebb idejük jut a megfelelő testmozgásra, a stresszcsökkentő aktivitásokra. A nők sokkal kevésbé számíthatnak szociális segítségre, emiatt a diagnózis után jelentősen romlik az életminőségük. A diagnózis következtében sérül nőiességük, önértékelésük csökken. Egy felmérés eredményei szerint a motoros tünetek közül leginkább a lassúság és a tremor rontotta az

önértékelést (31). A csökkent önértékelés könnyen vezet depresszióhoz, mely az életminőség romlásában döntő tényező (32). A nőknél gyakrabban jelentkező fájdalom is rontja az életminőséget, a krónikus fájdalom a depresszió esélyét növeli. A házastársi kapcsolatot is sok negatív tényező nehezíti (például a mozgás romlása miatti fokozott függés, a szexuális életre ható gyógyszeres mellékhatások stb.), ami a kapcsolat felbomlását is okozhatja. A nők kevesebb törődést kapnak a betegségükben, gyakrabban szorulnak hivatásos segítőkre. A nők általában gyakrabban gondo-zók, mint a férfiak, akik a napi teendőkben kevésbé jártasak. Kimutatták, hogy a betegeket az első vizitre gyakrabban kísérik el a feleségek, mint a férjek. A nők nagyobb valószínűséggel élnek túl házastársukat, és emiatt gyakrabban fejezik be életüket gondozóotthonban (33).

Jövőkép

A személyre szabott orvoslásra egyre nagyobb az igény, mely különösen olyan betegségek esetén merül fel, amelyekben jelentős egyedi különbségek észlelhetők. A Parkinson-betegségben számos területen mutathatók ki nemtől függő eltérések is. A kezelést a tünetek, az életkor, a gyógyszerek hatékonysága, mellékhatásai alapján választhatjuk, de a beteg neme ma még nem befolyásolja a terápiát. A nemek közti különbségek mélyebb vizsgálata elősegítheti a nemtől függő stratégiák kidolgozását és alkalmazásukat a betegség ellátása során (34). Ettől remélhetjük azt, hogy Parkinson-kórban a nőknél észlelt rosszabb életminőséget majd jelentősen javítani tudjuk.

Irodalom

1. Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, et al. Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of Parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019. *Front Public Health* 2021;9:776847. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.776847>
2. Marras C, Canning CG, Goldman SM. Environment, lifestyle and Parkinson's disease: implications for prevention in the next decade. *Mov Disord* 2019;34(6):801-11. <https://doi.org/10.1002/mds.27720>
3. Coleman C, Martin I. Unravelling Parkinson's disease neurodegeneration does aging hold the clues? *J Parkinsons Dis* 2022;12(8):2321-38. <https://doi.org/10.3233/JPD-223363>
4. Bourque M, Morissette M, Soulet D, Di Paolo T. Impact of sex on neuroimmune contributions to Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2023;199:110668. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110668>
5. Li Q, Jing Y, Lun P, Liu X, Sun P. Association of gender and age at onset with glucocerebrosidase associated Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2021;42:2261-71. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05230-1>
6. Cilia R, Siri C, Rusconi D, Allegra R, Ghiglieri A, Sacilotto G, et al. LRRK2 mutations in Parkinson's disease: Confirmation of a gender effect in the Italian population. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:911-4. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.04.016>
7. Canonico M, Pesce G, Bonaventure A, Le Noan-Lainé M, Benatru I, Ranoux D, et al. Increased risk of Parkinson's disease in women after bilateral oophorectomy. *Mov Disord* 2021;36(7):1696-700. <https://doi.org/10.1002/mds.28563>
8. Rocca WA, Smith CY, Rocca LG, Savica R, Mielke MM. Association of premenopausal bilateral oophorectomy

- with Parkinsonism and Parkinson's disease. *JAMA Netw Open* 2022;5(10):e2238663. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.38663>
9. Kusters CDJ, Paul KC, Folle AD, Keener AM, Bronstein JM, Bertram L, et al. Increased menopausal age reduces the risk of Parkinson's disease: a Mendelian randomization approach. *Mov Disord* 2021;36(10):2264-72. <https://doi.org/10.1002/mds.28760>
 10. Adamson A, Buck SA, Freyberg Z, De Miranda BR. Sex differences in dopaminergic vulnerability to environmental toxicants – implications for Parkinson's disease. *Curr Environ Health Rep* 2022;9(4):563-73. <https://doi.org/10.1007/s40572-022-00380-6>
 11. Kim R, Yoo D, Jung YJ, Han K, Lee JY. Sex differences in smoking, alcohol consumption, and risk of Parkinson's disease: A nationwide cohort study. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;71:60-5. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.12.006>
 12. Cho BH, Choi SM, Kim BC. Gender-dependent effect of coffee consumption on tremor severity in de novo Parkinson's disease. *BMC Neurol* 2019;19:194. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1427-y>
 13. Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, Garavaglia B, Barone P, Pellecchia MT. The relevance of gender in Parkinson's disease: A review. *J Neurol* 2017;264:1583-607. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010198>
 14. Cortese M, Riise T, Engeland A, Ascherio A, Bjørnevik K. Urate and risk of Parkinson's disease in men and women. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;52:76-82. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.03.026>
 15. Baik K, Chung SJ, Yoo HS, Lee YH, Jung JH, Sohn YH, et al. Sex-dependent association of urate on the patterns of striatal dopamine depletion in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2020;27:773-8. <https://doi.org/10.1111/ene.14152>
 16. Yang K, Shen B, Li DK, Wang Y, Zhao J, Yu WB, et al. Cognitive characteristics in Chinese non-demented PD patients based on gender difference. *Transl Neurodegener* 2018;7:16. <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0120-1>
 17. Luca A, Monastero R, Cicero CE, Baschi R, Donzuso G, Mostile G, et al. Executive functioning and serum lipid fractions in Parkinson's disease – A possible sex-effect: The PACOS study. *J Neural Transm* 2022;129:287-93. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02460-1>
 18. Deischinger C, Dervic E, Kaleta M, Klimek P, Kautzky-Willer A. Diabetes mellitus is associated with a higher relative risk for Parkinson's disease in women than in men. *J Parkinsons Dis* 2021;11(2):793-800. <https://doi.org/10.3233/JPD-202486>
 19. Jeong SH, Lee HS, Lee PH, Sohn YH, Chung SJ. Does dopamine deficiency affect sex-dependent prognosis in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2022;102:57-63. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.07.012>
 20. Marano M, Altavista MC, Cassetta E, Brusa L, Viselli F, Denaro A, et al. The influence of sex on non-motor wearing of fin Parkinson's disease: A WORK-PD post-hoc study. *Neurosci Lett* 2024;836:137850. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2024.137850>
 21. Iwaki H, Blauwendraat C, Hampton LL, Makarious MB, Jongeol JK, Ganqiang L, et al. Differences in the presentation and progression of Parkinson's disease by sex. *Mov Disord* 2021;36(1):106-17. <https://doi.org/10.1002/mds.28312>
 22. Fink A, Dodel R, Georges D, Doblhammer G. The impact of sex-specific survival on the incidence of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2023;38(11):2041-52. <https://doi.org/10.1002/mds.29596>
 23. Crispino P, Gino M, Barbagelata E, Ciarambino T, Politi C, Ambrosino I, et al. Gender differences and quality of life in Parkinson's disease. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:198. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010198>
 24. Abraham A, Bay AA, Ni L, Schindler N, Singh E, Leeth E, et al. Gender differences in motor and non-motor symptoms in individuals with mild-moderate Parkinson's disease. *PLoS ONE* 2018(1):e0272952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272952>
 25. Gao L, Yang Y, Cai L, Xiong Y. Gender differences in pain subtypes among patients with Parkinson's disease. *J Integr Neurosci* 2022;21(4):120. <https://doi.org/10.31083/j.jin2104120>
 26. Picillo M, Palladino R, Erro R, Alfano R, Colosimo C, Marconi R, et al. The PRIAMO study: age and sex-related relationship between prodromal constipation and disease phenotype in early Parkinson's disease. *J Neurol* 2021;268:448-54. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10156-3>
 27. Donzuso G, Cicero CE, Vinciguerra E, Sergi R, Luca A, Mostile G, et al. Gender differences in non-motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2023;130(10):1249-57. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02679-6>
 28. Picillo M, LaFontant D-E, Bressman S, Caspell-Garcia C, Coffrey C, Cho HR, et al. Sex-related longitudinal change of motor, non-motor and biological features in early Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2022;12:412-36. <https://doi.org/10.3233/JPD-212892>
 29. Contin M, Lopane G, Belotti LMB, Galetti M, Cortelli P, Calandra-Buonaura G. Sex is the main determinant of levodopa clinical pharmacokinetics: Evidence from a large series of levodopa therapeutic monitoring. *J Parkinsons Dis* 2022;12:2519-30. <https://doi.org/10.3233/JPD-223374>
 30. Young C, Phillips R, Ebenezer L, Zutt R, Peall KJ. Management of Parkinson's disease during pregnancy: literature review and multidisciplinary input. *Mov Disord Clin Practice* 2020;7(4):419-30. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12925>
 31. Mathur S, LaMonica K, Matthews H, Hill K. Self-image in women with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2023;13(3):329-32. <https://doi.org/10.3233/JPD-230017>
 32. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(3):399-406. <https://doi.org/10.1002/mds.23462>
 33. Subramanian I, Mathur S, Oosterbaan A, Flanagan R, Keener AM, Moro E. Unmet needs of women living with Parkinson's disease: gaps and controversies. *Mov Disord* 2022;37(3):444-55. <https://doi.org/10.1002/mds.28921>
 34. Russillo MC, Andreati V, Erro R, Picillo M, Amboni M, Cuoco S, et al. Sex differences in Parkinson's disease: from Bench to Bedside. *Brain Sci* 2022;12:917. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070917>