Ekaia, 2023, 44, 41-61
https://doi.org/10.1387/ekaia.23974

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

ISSN 0214-9001 – eISSN 2444-3255

Sexu-desberdintasunak Parkinson gaixotasunean

(Sex differences in Parkinson's disease)

Maider Zubelzu[1,2], *Andrea Leivar*[1], *Teresa Morera-Herreras*[1,2]*, *Ane Murueta-Goyena*[2,3]

[1] Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia
[2] Gaixotasun Neurodegeneratiboen taldea, Biocruces Bizkaia Osasun Ikerketa Institutua, Barakaldo, Bizkaia
[3] Neurozientziak Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia

LABURPENA: Gero eta ebidentzia gehiagok adierazten du sexu biologikoa faktore garrantzitsua dela Parkinson gaixotasunaren garapenean eta adierazpen fenotipikoan. Jakina da Parkinson gaixotasunaren prebalentzia ia bi aldiz altuagoa dela gizonezkoetan emakumezkoetan baino. Hala ere, emakumezkoek gaixotasunaren progresio azkarragoa izaten dute. Gainera, azken urteotan egindako ikerketek agerian utzi dute Parkinson gaixotasunaren ondorioz agertzen diren sintoma motorrak eta ez-motorrak maiztasun edota larritasun desberdina dutela sexuaren arabera. Halaber, emakumeek eta gizonezkoek tratamendu farmakologikoen eta kirurgikoen aurrean duten erantzuna ere desberdina dela uste da. Sexu-desberdintasun hauen oinarriak zehatz-mehatz ezagutzen ez badira ere, mekanismo fisiopatologikoak desberdinak direla iradoki da. Berrikuspen honetan Parkinsona duten emakumezkoen eta gizonezkoen artean dauden desberdintasunak laburbiltzen dira, besteak beste, ezaugarri klinikoetan, arrisku-faktoreetan, gaixotasunaren fisiopatologian eta tratamenduen erantzunean. Patologiak sexu bakoitzari nola eragiten dion argitzeak pazienteen arreta hobetzea ahalbidetu dezake gizonen eta emakumeen maneiu terapeutikoa neurrira diseinatuz eta bakoitzaren beharrei erantzuteko programa berritzaileak garatuz.

HITZ GAKOAK: Parkinson gaixotasuna, sexua, asaldura motorrak, asaldura ez-motorrak, L-dopa, agonista dopaminergikoak.

ABSTRACT: *Increasing evidence indicates that biological sex is an important factor in the development and phenotypic expression of Parkinson's disease. The prevalence of Parkinson's disease affects men twice more often than women. However, women experience a more rapid progression of the disease. In addition, it is increasingly acknowledged that the frequency and/or severity of motor and non-motor symptoms are different in female and male patients with Parkinson's disease. It is also considered that their response to pharmacological and surgical treatments differs significantly. Although the precise underlying mechanisms supporting sex differences are still to be elucidated, the pathophysiological underpinnings are presumably different in women and men with Parkinson's disease. This review aims to gather the current evidence regarding sex differences in clinical features, risk factors, pathophysiological mechanisms and response to treatments (pharmacological and surgical). Clarifying how the disease affects each sex can improve patient care by tailoring the therapeutic management of men and women and by developing innovative programmes to respond to unmet needs.*

KEYWORDS: Parkinson's disease, sex, motor symptoms, non-motor symptoms, L-dopa, dopaminergic agonists.

**** Harremanetan jartzeko / Corresponding author:*** Teresa Morera-Herreras. Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU) (Leioa, Bizkaia). – teresa.morera@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0002-7601-4914

Nola aipatu / How to cite: Zubelzu, Maider; Leivar, Andrea; Morera-Herreras, Teresa; Murueta-Goyena, Ane (2023). «Sexu-desberdintasunak Parkinson gaixotasunean». *Ekaia*, 44, 2023, 41-61. (https://doi.org/10.1387/ekaia.23974).

Jasotze-data: 2022, urriak 21; Onartze-data: 2023, martxoak 1.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2023 UPV/EHU

Lan hau *Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa* lizentzia baten mende dago

1. **SARRERA**

Azken urteotan gero eta handiagoa izan da, Medikuntzako arlo askotan, sexuak gaixotasunen intzidentzian, bilakaeran eta gaixoei eskainitako zainketan duen eraginaren inguruko interesa. Izan ere, sexuak eragin handia du osasunean eta gaixotasunean, eta bereziki garrantzitsua da gaixotasun kroniko progresiboetan —Parkinson gaixotasuna, kasu—, pazienteek diziplina anitzeko arreta behar baitute denbora luzez. Ebidentzia askok iradokitzen du sexua faktore garrantzitsua dela Parkinson gaixotasunaren garapenean eta adierazpen fenotipikoan. Hala eta guztiz ere, ikerketa gehienetan gizonezko pazienteak edo animalia arrak erabili dira saiakuntza klinikoak egiteko eta potentzial terapeutikoa duten molekula berriekin probak egiteko. Beraz, funtsezkoa da Medikuntzan eta ikerketan sexu-ikuspegia kontuan hartzea, gizarte osoarentzat onuragarriak diren diagnostiko eta tratamendu pertsonalizatuak ezarri ahal izateko.

2. **SEXU-IKUSPEGIA PARKINSON GAIXOTASUNEAN**

2.1. **Epidemiologia**

Parkinson gaixotasuna nahasmendu motor neurodegeneratibo ohikoena da eta *substantia nigra pars compacta*-ko (SNc) neurona dopaminergikoen galerarekin lotuta dago. Gaur egun, mundu mailan populazioaren % 0,3ri eragiten dion arren [1], gaixotasunaren intzidentzia nabarmen handitzen da adinarekin batera. Hain zuzen, 65 urte baino gehiagoko populazioaren % 3ri eragiten dio eta 85 urte baino gehiagoko populazioaren % 5i [2, 3]. 1990. urtean diagnostikatutako 2,5 milioi kasu egotetik, 10 milioi kasura igo zen kopurua 2020. urtean [4]. Are gehiago, gizartearen zahartzearen ondorioz, 2030. urterako Parkinson gaixotasuna duten pertsonen kopurua bikoiztea espero da [5]. Espainia eta Europako intzidentzia- eta prebalentzia datuak antzekoak dira eta 300.000 pertsona ingururi eragiten die gaixotasunak [6].

Aipatutako datu horiek populazio osoan oinarritutakoak badira ere, sexuak eragin nabarmena du Parkinson gaixotasunaren epidemiologian. Gizonek 1,5 aldiz maizago izaten dute gaixotasuna [7-10], baina emakumeetan altuagoa da hilkortasun-tasa eta azkarragoa gaixotasunaren progresioa [2, 4]. Gainera, emakumeetan gaixotasunaren diagnostikoa 2,1 urte geroago egiten da gizonen kasuan baino [4, 11]. Azkenik, nabarmentzekoa da emakumeetan estrogenoen mailak duen eragina gaixotasunaren intzidentzian. Izan ere, gizonetan intzidentzia-datuak altuagoak diren arren, emakumeen artean Parkinson gaixotasunaren intzidentzia altuagoa da menopausia-osteko aldian menopausia-aurreko aldian baino [3, 12-16]. Era berean, kasuen eta kontrolen azterketa berri batek iradokitzen du ooforektomiak areagotu egiten duela Parkinson arriskua [17].

2.2. **Parkinson gaixotasunaren fisiopatologia: sexuaren eragina**

Parkinson gaixotasunaren ezaugarri fisiopatologiko nagusiak dira alfa-sinukleina izeneko proteinaz osatutako Lewy-ren gorputzen presentzia eta SNc-ko neurona dopaminergikoen galera progresiboa. SNc-ko neuronek gune ildaskatura proiektatzen dutenez, neurona horien galeraren eraginez asaldurak gertatzen dira bide nigroestriatalean [4]. Sistema dopaminergikoan gertatzeaz gain, beste neurotransmisio-sistema batzuetan ere gertatzen dira asaldurak, hala nola sistema noradrenergikoan, serotoninergikoan eta kolinergikoan [18]. Gainera, Parkinson gaixotasunean gertatzen den neuronen heriotzan nabarmen eragiten dute neuroinflamazioak, oxidazio-estresak eta *eszitotoxikotasuna*k [3].

Parkinsonaren fisiopatologian desberdintasunak identifikatu dira gizon eta emakumeen artean (1. irudia). Dirudienez, emakumeetan estrogenoek eragin neurobabeslea dute eta hori izan daiteke desberdintasunen eragileetako bat [11, 19, 20]. Ikusi denez, Parkinson gaixotasuna duten emakumeek ugalkortasun-aldi laburragoa dute emakume osasuntsuekin alderatuta. Menopausia goiztiarra eta kirurgia ginekologikoen tasa handiagoak dira, batik bat, ugalkortasunaren iraupen laburragoaren eragile. Horrez gain, gaixotasuna duten emakumeen artean, funtzio motorrak hobeak dira ugalkortasun-aldi luzeagoa izan duten pazienteetan. Ebidentzia bi hauek estrogenoen funtsezko rol babeslea berresten dute [21]. Alde batetik, estrogenoek bidezidor desberdinak aktiba ditzakete: mitogenoek aktibatutako proteina kinasa / zelulaz kanpoko seinaleek araututako kinasa (MAPK/ERK) eta fosfatidinositol-3-kinasa / B proteina kinasa (P13K/Akt) bidezidorrak, eta haiek babesa esakintzen dute *eszitotoxikotasuna*ren aurrean [20, 22]. Gainera, faktore neurotrofikoen adierazpena areagotzea ere eragin dezakete; besteak beste, glia-zeluletatik eratorritako faktore neurotrofikoarena (GDNF) [23] eta garunetik eratorritako faktore neurotrofikoarena (BDNF) [24]. Horrez gain, estrogenoek alfa-sinukleinaren agregazioa oztopatzeko gaitasuna ere badute [25], mikrogliaren aktibazioaren arintzea eraginez [26,27] edo mitokondrien disfuntzioa eta oxidazio-estresak eragindako neuronen-heriotza gutxituz [28]. Bestalde, testosteronak, gizonezkoen hormona sexualak, Parkinson gaixotasunean izan dezakeen eragina ez dago guztiz argi oraindik. Ikerketa baten arabera, neuroendekapen prozesua oker dezake [29] eta beste ikerketa batzuek, aldiz, lotura aurkitu dute testosterona-mailaren eta sintoma motorren hobekuntzaren artean [30, 31].

Gizonetan endekapen handiagoa gertatzen da bide nigroestriataleko sistema dopaminergikoan emakumeetan baino. Neurona dopaminergikoak bereziki zaurgarriak dira estres-egoeren aurrean beste neurona-mota batzuekin alderatuta, eta hainbat faktorek eragin dezakete zaurgarritasun hori: oxidazio-karga handiak dopaminaren metabolismoan, *eszitotoxikotasunak*, burdin-eduki altuak eta masa mitokondrial baxuak [2]. Faktore horiek desberdinak dira sexuaren arabera, eta gainera, faktore horien aurreko zaurgarritasuna txikiagoa

da emakumeen neurona dopaminergikoetan gizonezkoenetan baino [32]. Gainera, emakumeek, fisiologikoki, gune ildaskatuan gizonek baino dopamina maila altuagoak dituzte [33], eta, ikerketa baten arabera, emakumeen garuneko gune horretan dopaminaren eta dopamina-hartzaileen arteko lotura gizonetan gertatzen dena baino % 16 handiagoa da, batez beste [8].

Neuroinflamazioari dagokionez, Parkinson gaixotasunean inflamazioa eragiten duten proteina batzuen gain-adierazpena ikusi da, bai eta eta mikroglia eta astrozitoen morfologia-aldaketak gertatzen direla [34]. Sexu bakoitzean gertatzen den inflamazio-erantzuna desberdina izan daitekeela iradoki da [26] desberdintasunak aurkitu baitira gizon eta emakumeetan hainbat garun-eremutan kokatzen den mikrogliaren kantitate eta morfologian [35]. Aurretik aipatu bezala, estrogenoek eragin antiinflamatorioak dituzte eta emakumeetan mikrogliaren aktibazioaren arintzea eragiten dute [26, 27]. Bestalde, astrozitoetan ere sexuen arteko desberdintasunak daude baldintza fisiologiko eta patologikoetan [2]. Esaterako, *in vitro* egindako ikerketek erakutsi dute saguen garun-kortexeko astrozitoek inflamazioaren aurrean duten erantzuna desberdina dela sagu ar eta emeetan. Sagu arren astrozitoetan IL6, TNF-α eta IL1β-ren gain-adierazpena gertatzen da, eta aldiz, sagu emeetatik eratorritako astrozitoetan, IP-10 proteinarena [36].

Azkenik, Parkinson gaixotasunaren patogenesian parte hartzen duen beste faktore bat oxidazio-estresa da. Egoera hau hainbat faktoreren ondorioz gerta daiteke, hala nola mitokondrien disfuntzioa, burdinaren gainkarga, neuroinflamazioa, kaltzioaren erregulazio falta, adina edota dopaminaren metabolismoak sortzen duen oxidazio-karga altua [2]. Hala ere, oxidazio-estresari buruz aritzean azpimarratzekoa da mitokondrien funtzioa. Mitokondriak dira zelularen arnasketa gauzatzen duten organuluak eta arnasketa-prozesu horretan elektroien garraio-kateak burutzen ditu azken pausuak. Organulu honen eragina eta jokaera desberdina dela ikusi da sexuaren arabera. Adibidez, emakumeen neuronetako elektroien garraio-kateko aktibitatea gizonen neuronetakoa baino altuagoa da bai animalia-ereduetan bai gizakien heriotza-osteko garunetan [37-39]. Gainera, lehen aipatu bezala, estrogenoek mitokondrien disfuntzioa gutxitzea eragiten dutenez, emakumeetan gertatzen den oxidazio-estresa baxuagoa da oro har.

2.3. **Gaixotasunaren iragarleak eta arrisku-faktoreak**

Parkinson gaixotasunaren etiologia oraindik ez da guztiz ezaguna. Kasu ohikoenak esporadikoak dira eta uste da haietan gaixotasuna faktore genetikoen eta ingurumen-faktoreen arteko elkarrekintzak eragiten edo azaleratzen dutela [2]. SNc-ko neurona dopaminergikoen gene-adierazpena desberdina da gizon eta emakumeen artean, eta baliteke horren eraginez gizonek probabilitate handiagoa izatea Parkinson gaixotasuna garatzeko. Emakumeetan, aldarazten diren geneek seinaleen transdukzioan eta neuro-

nen heltzean parte hartzen dute gehienbat, eta gizonetan, aldiz, Parkinson gaixotasunaren patogenesian parte hartzen duten proteinek kodetzen dituzten geneetan gertatzen dira aldaketa nagusiak (alfa-sinukleina eta *PINK1*, besteak beste) [40-42]. Halaber, sexuaren arabera mekanismo desberdinak erabiltzen dituzte egokitzapen prozesurako garuneko gune horretan bizirauten duten neurona dopaminergikoek.

Arrisku-faktore genetikoen artean daude, besteak beste, *UCH-L1, DJ-1, PINK1, LRRK2, PARK* eta *ATP131A* geneetan gertatzen diren mutazioak. Parkinson gaixotasuna eragin dezaketen mutazio ohikoenak *LRRK2* genean gertatzen direnak dira [43, 44] eta haietan G2019S mutazioa da ohikoena. Mutazio hori aurkitzen da Parkinson gaixotasunaren kasu esporadikoen % 1en eta familia-kasuen % 4n [45]. Ikerketa batzuen arabera, emakumeek arrisku gehiago dute *LRRK2* genean mutazioak izateko [43, 46, 47], baina beste ikerketa batzuetan ez da sexuen arteko desberdintasunik aurkitu [48, 49]. *GBA1* genean gertatzen diren mutazioak ere Parkinson gaixotasunaren arrisku-faktoreak dira. Gene horrek glukozerebrosidasa izeneko entzima lisosomikoa kodetzen du, eta lisosomek proteinen degradazioan parte hartzen dutenez, genearen mutazioek proteinen agregazioari eragingo liokete. Parkinsonaren kasuan, *GBA1* geneko mutazioek alfa-sinukleinaren agregazioa eragin dezakete, zeina Parkinson gaixotasunaren bereizgarri diren Lewy gorputzen osagai nagusia den [50]. Azkenik, *GAPDH* genea ere Parkinsonaren patogenesiarekin lotu da. Gene horrek kodetzen duen proteinak prozesu zelular askotan hartzen du parte; adibidez, glukolisian edo autofagian, eta haren rs1136666 polimorfismoak lotura izan dezake gizon helduetan Parkinson gaixotasunaren kasu esporadiko batzuekin [51, 52].

Beste alde batetik, Parkinson gaixotasuna eragin dezaketen faktoreen artean ingurumen-faktoreak daude. Haien artean, eragin neurotoxikoa duten pestizida, disolbatzaile eta metalak nabarmentzen dira. Hori dela eta, besteak beste, nekazaritzan, metalurgian edota ehungintzan aritzen diren pertsonek arrisku handiagoa dute gaixotasuna izateko. Hala ere, ez da erraza arrisku-faktore horien eta sexuaren arteko lotura ezartzea, batez ere lanbideen banaketan eta kutsatzaileen aurreko esposizioan dauden sexu-desberdintasunak direla eta [2].

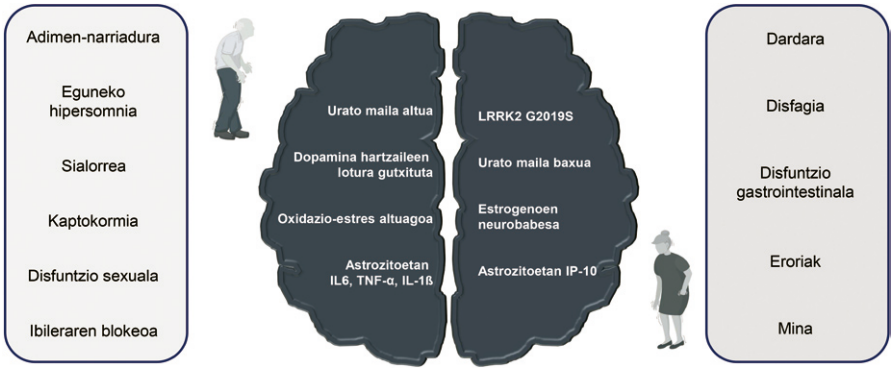
Beste arrisku-faktoreetako bat kolesterol maila da. Kolesterol maila totala eta dentsitate baxuko lipoproteina maila, hurrenez hurren, 180 mg/dL eta 110 mg/dL baino altuagoa izateak gaixotasuna izateko arriskua murriztu dezakeela ikusi da. Hala ere, maila horiek gizonezkoetan ez dute adinaren mendekotasunik, baina emakumeetan 70 urtetik gora ikusten da kolesterol mailaren babes-efektua [53].

Azkenik, uratoa gaixotasunaren biomarkatzaile modura aztertu da, baina oraindik ez dago argi zein den uratoaren esangura sexu biologikoa kontuan hartzen denean [54]. Izan ere, gizonetan urato maila altuak Parkin-

sonaren prebalentzia gutxiagorekin eta gaixotasunaren progresio motelagoarekin lotuta badaude ere, aurkako joera ikusi da emakumeetan [55, 56].

3. GIZON ETA EMAKUMEEN ARTEKO DESBERDINTASUN KLINIKOAK

Hainbat ikerlanek deskribatu dituzte Parkinson gaixotasunaren fenotipo klinikoan agertzen diren sexu-desberdintasunak (1. irudia). Gaur egun, sintoma motorrak dira gaixotasunaren diagnostikoaren oinarria. Haien artean daude atsedenaldiko dardara, muskuluen zurruntasuna, gorputz-jarreraren ezegonkortasuna eta bradikinesia edo mugimenduen moteltasuna. Hala ere, sintoma ez-motorrak ohikoak dira Parkinson gaixotasunean eta gogorrago eragiten diote eguneroko bizi-kalitateari. Sintoma ez-motorren artean aipatzekoak dira narriadura kognitiboa, depresioa, antsietatea, mina, hipotentsio ortostatikoa, loaren nahasmenduak, ikusmen arazoak edota idorreria bezalako sintomak [57, 58]. Sintoma hauen maiztasuna eta larritasuna desberdinak dira gizon eta emakumeetan, eta beraz, kontuan hartu behar dira Parkinson gaixotasunaren diagnostiko zehatza eta maneiu kliniko egokia egin ahal izateko [2].



1. irudia. Sexu-desberdintasunak Parkinson gaixotasunaren sintomatologian eta fisiopatologian. Sexu-desberdintasunak Parkinson gaixotasunaren fenotipo klinikoan eta patogenian parte hartzen duten funtsezko mekanismoetan.

3.1. Asaldura motorrak

Sintoma motorrei dagokienez, sexuarekin lotutako desberdintasunak egoki karakterizatzea erabakigarria izan liteke diagnostikoaren zehaztasunean eta estrategia terapeutikoaren hautaketan. Emakumeen kasuan, berantiarragoa da sintoma motorren agerpena [59, 60], eta gehienek dardara aipatzen dute gaixotasunaren hasierako sintoma nagusi gisa [8, 60-62]. Fenotipo hau gaixotasunaren progresio motelagoarekin [59, 63] eta sintoma motorren

larritasun txikiagoarekin [57, 64] erlazionatzen da. Hala ere, hainbat ikerketak emaitza kontrajarriak erakutsi dituzte, emakumeetan gorputz-jarreraren ezegonkortasun eta zurruntasun handiagoa deskribatu baitituzte [61, 62, 65].

Gizonen kasuan, maizago gertatzen dira baldarkeria eta idazteko zailtasuna [10]. Hipomimiaren larritasuna ere, hau da, aurpegiaren adierazpenaren murrizketa, handiagoa da [62], ibileraren blokeoa beranduago garatzen dute [66] eta gaixotasunaren aurrerabidean kanptokormia garatzeko ere arrisku handiagoa dute gizonezkoek [67].

Parkinson gaixotasuna duten pazienteetan, asaldura motorren ondorioetako bat erortzeko arriskua izaten da, zeinak gaixoen erikortasuna eta hilkortasuna areagotzen dituen [68]. Sexuari dagokionez, Parkinson gaixotasuna duten emakumeek gizonek baino arrisku handiagoa dute erortzeko [69, 70]. Hala ere, adinak gora egin ahala, 70 urte bete ondoren antzekoa da, bi sexuetan, erortzeko probabilitatea [71]. Beste alde batetik, menopausia osteko hormona-aldaketek eraginda, osteoporosia ohikoagoa den osasun-arazoa da emakumeetan [72]. Osteoporosiaren agerpenean desberdintasunak aurkitu dira Parkinson gaixotasuna duten eta ez duten emakumeen artean: hezur-kalitate okerragoa dute Parkinsondunek, baina desberdintasun hori ez da ikusi gizonezkoen artean [73]. Ildo beretik, Parkinson gaixotasuna duten emakumeek arrisku handiagoa dute osteoporosia izateko Parkinsona duten gizonek baino [72] eta, beharbada, hau liteke emakumeetan erorketen prebalentzia handiagoa eragiten duen faktorea. Nolanahi ere, oraindik ez da identifikatu erortzeak iragartzen duen faktore zehatzik.

3.2. **Asaldura ez-motorrak**

Sintoma motorren arintzeak beti izan du lehentasuna Parkinson gaixotasunaren tratamenduan. Hala ere, osasunarekin lotutako bizi-kalitatearen balorazioak agerian utzi du eragin handiagoa dutela pazienteen bizi-kalitatean sintoma ez-motorrek [74]. Asaldura ez-motorrak ohikoak dira gaixotasunean zehar, eta irmoki lotuta daude desgaitasun orokorrarekin eta egoitza geriatrikoetan sartzearekin [75]. Sintoma horietako batzuk sintoma motorrak baino urte edo hamarkada batzuk lehenago ager daitezke. Hala ere, horietako asko gutxietsita eta gutxi onartuta daude.

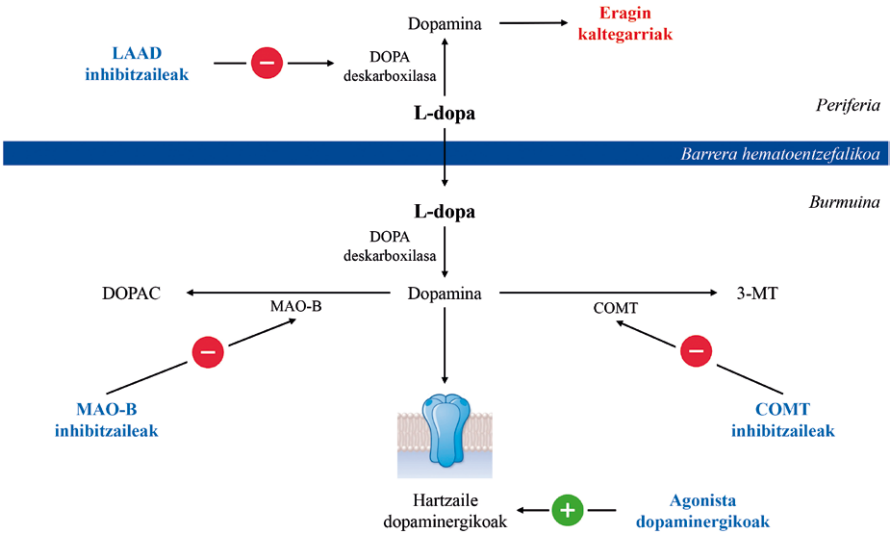
Asaldura ez-motor nagusiak hauek dira: usaimen-urritzea edo hiposmia, depresioa, antsietatea, apatia, loaren nahasmenduak, nerbio-sistema autonomoaren disfuntzioa, pertzepzioaren asaldurak eta disfuntzio kognitiboa [76, 77]. Sintoma ez-motorren sexu-desberdintasunei dagokienez, emakumeek maizago izaten dituzte depresioa [78-80], antsietatea, gernu-asaldurak [78], asaldura kardiobaskularrak [65], mina [79], nekea, idorreria, pisu-aldaketak, gehiegizko izerditzea [80] eta disfagia [81]. Hala ere, emakumeetan gaitasun kognitibo orokorra eta hitzezko gaitasuna hobeak izaten dira gizonezkoetan baino [79].

Aitzitik, gizonek narriadura kognitiborako arrisku handiagoa dute eta honako asaldurak izaten dituzte gehienbat: funtzio exekutiboen kaltetzea [82], usaimen- eta dastamen-alterazioak [78], sialorrea larria [83], disfuntzio sexuala [84] edota REM loaren jokabidearen nahasmendua [85].

4. SEXU-DESBERDINTASUNAK TRATAMENDUAN

4.1. Tratamendu farmakologikoak

Parkinson gaixotasunean erabiltzen diren tratamendu farmakologiko gehienek sintoma motorrak arintzea dute helburu, dopaminaren maila egokia berreskuratzen lagunduta [86]. Farmako horien artean, azpimarratzekoak dira levodopa (L-dopa) eta L-aminoazido-aromatikoen deskarboxilasaren inhibitzaileak (L-aminoazido-aromatikoak), agonista dopaminergikoak, B motako monoaminooxidasaren (MAO-B) inhibitzaileak, katecol-O-metiltransferasaren inhibitzaileak (COMT), eta farmako antikolinergikoak [87] (2. irudia).



2. irudia. Parkinson gaixotasuna tratatzeko estrategia farmakologikoak. Tratamendu farmakologikoek dopamina endogenoaren gabezia zuzentzea izan ohi dute helburu. Dopaminaren aitzindari metabolikoa, levodopa (L-dopa), barrera hematoentzefalikoa zeharkatzeko gai da, eta behin burmuinera iritsita, dopaminara eraldatzen da eta hartzaile dopaminergikoak kitzikatzen ditu. Haren eraginkortasuna hobetzeko eta eragin kaltegarri periferikoak saihesteko, dopamina/L-dopa metabolizatzen duten entzimen farmako inhibitzaileak erabiltzen dira. Agonista dopaminergikoek zuzenean kitzikatzen dituzte hartzaileak. LAAD: L-aminoazido-aromatiko-deskarboxilasa; DOPAC: azido 3,4-dihidroxi-fenilazetikoa; MAO-B: B motako monoaminooxidasa; COMT: katecol-O-metiltransferasa; 3-MT: 3-metoxitiramina.

Parkinson gaixotasunean, gizon eta emakumeetan aurkitzen diren ezaugarri kliniko desberdinak erabakigarriak izan daitezke zein farmako mota eta dosi eman hautatzeko orduan. Gero eta nabariagoa bada ere desberdinak direla Parkinsona duten gizon eta emakumeek erakusten dituzten sintomak, ebidentzia zientifiko gutxi dago preskripzio farmakologikoan dauden sexu-desberdintasunei dagokienez. Umeh-ek eta lankideek [88] egiaztatu zuten ez dagoela sexuaren araberako desberdintasunik farmako dopaminergiko moten preskripzioan edota L-doparen eguneroko dosi baliokidean (LEDD). Hala ere, beste lan batzuek erakutsi dute gizonek emakumeek baino LEDD altuagoa behar dutela, ahoz edo zain bidez administratutako tratamenduetan [89-91]. Bestalde, LEDD gorputz-pisuaren arabera doitzean, murriztu egiten dira sexuen arteko aldeak [88, 92, 93].

L-doparen parametro farmakozinetikoei dagokienez, emakumeetan txikiagoa da farmako horren aklaramendua ahoz administratu ondoren, eta ondorioz, L-doparen bioerabilgarritasuna handiagoa da emakumeetan [94]. Halaber, haren batez besteko kontzentrazio plasmatiko maximoa handiagoa da emakumeetan gizonetan baino [95, 96]. Parametro farmakozinetikoak aldatu egiten dira gorputz-pisuaren arabera, eta emakumeen gorputz-pisua oro har txikiagoa izaten denez, badirudi emakumeek L-dopa eman ondoren gain-dosifikatzeko arriskua dutela, eta horrek areagotu egiten die diszinesiak (nahigabeko mugimendu hiperzinetikoak) eta fluktuazio motorrak (on-off gertaerak) garatzeko arriskua [97].

Ikerkuntza hasita badago ere L-doparen preskripzioan eta eraginkortasunean dauden sexu-desberdintasunak aztertzen, ebidentzia gutxi dago Parkinsonaren sintomak maneiatzeko erabiltzen diren beste farmako batzuen preskripzioari eta eraginkortasunari buruz. Aztertu diren farmakoetako bat safinamida izan da. Safinamida MAO-B inhibitzailea da eta fluktuazio motorrak arintzeko erabiltzen da, batik bat. Pellecchia eta lankideen [98] ikerketaren arabera, safinamidaren preskripzioa egin eta urtebeteko jarraipen batekin antzeko erantzuna erakutsi zuten gizon eta emakumeek fluktuazio motoren murrizketan. Bestalde, safinamida ere erabili ohi da diszinesiek sortutako mina arintzeko. Jakina den arren Parkinsona duten emakumeek mina maizago adierazten dutela eta bizi-kalitate txarraren faktore erabakigarria dela, safinamidaren efektua ez da alde horretatik aztertu. Halaber, emakumeek minaren aurkako tratamendua maizago jaso beharko luketela pentsa arren, literaturan ez da adierazten minaren maiztasunari edo tratamendu motari buruzko alderik sexuaren arabera. Ildo beretik, ez dira ikertu emakumeen eta gizonezkoen artean dauden desberdintasunak sintoma ezmotorrak arintzeko erabiltzen diren farmakoei dagokienez. Izan ere, gaur egun ez dago farmako eraginkorrik sintoma hauetariko batzuk arintzeko, narriadura kognitiboa kasu. Hala ere, antsietatea eta depresioa bezalako sintomek badute tratamendu farmakologikoa eta, emakumeetan maizago agertzen diren arren, ez da aztertu farmako horien preskripzioa (maiztasuna edo dosia) desberdina ote den sexuen artean.

Azkenik, farmakoen eragin kaltegarriak ere desberdinak direla ikusi da Parkinsona duten gizon eta emakumeen artean. L-dopa da Parkinsonaren sintoma motorrak arintzeko farmako nagusia eta haren efektu kaltegarri nabarmenena diszinesien agerpena da. Ikusi denez, emakumeek probabilitate handiagoa dute L-dopak sortutako diszinesiak garatzeko [99]. Bestalde, tolcapona COMT inhibitzailea da eta L-doparen laguntzaile modura erabiltzen da. Oro har farmako honen tolerantzia ona den arren, emakumeek eragin kaltegarri gehiago erakusten dute; zehazki, sintoma gastrointestinal eta ortostatikoak [100]. Aldiz, safinamidaren eragin kaltegarrietan ez da desberdintasunik deskribatu [98]. Azkenik, farmako dopaminergikoen eragin kaltegarriekin lotutako hainbat sintoma maizago agertzen dira gizonetan emakumeetan baino, hala nola ludopatia, hipersexualitatea [101] eta eguneko hipersomnia [65].

4.2. **Nukleo subtalamikoaren garun-estimulazio sakona**

Tratamendu farmakologikoak eraginkorrak dira gaixotasunaren lehen urteetan sintoma motorrak arintzeko, baina neuroendekapena geldiarazten ez dutenez, denborarekin murriztu egiten da haien eraginkortasuna. Gaixotasunak aurrera egin ahala, sintomak okertu egiten dira eta pazienteentzat oso mugatzaileak bihurtzen dira hartu beharreko farmakoen dosien eragin kaltegarriak. Egoera horren aurrean, terapia aurreratuak erabiltzen dira sintoma motorrak tratatzeko; besteak beste, nukleo subtalamikoaren garun-estimulazio sakona (GES) [102]. GES da gaixotasun aurreratua duten pazienteentzako prozedura kirurgiko nagusia [103], eta farmako dopaminergikoen dosia murriztea ahalbidetzen du. Terapia hau eraginkorra da, era berean, farmakoekin kontrolatzen ez diren fluktuazio motorrak, diskinesiak eta dardara maneiatzeko [104], baina ez da oso eraginkorra bradizinesia eta zurruntasuna bezalako sintomak arintzeko [105].

Terapia hau emakumeetan halako bi erabiltzen da gizonen kasuan [106]. Zenbait ikerlanek iradoki dute GESaren ondoren hobetu egiten direla bi sexuetan, epe laburrean, sintoma motorrak eta ez-motorrak [107], baina oraindik ez dago argi sexuak epe luzeko ondorioetan duen eragina [108]. Chandran-ek eta lankideek [109] ikusi zuten GES egin eta urtebete geroago nabarmen egin zutela hobera gizon eta emakumeen sintoma ez-motorrek (portaera eta gogo-aldartea) eta tratamenduaren konplikazioek, baina ez sintoma motorrek. Gainera, ikusi zen LEDD murriztu egin zela, beherakada hori txikiagoa izan bazen ere emakumeen kasuan. Accolla-k eta lankideek [110] egindako ikerketan frogatu zuten berdin hobetu zirela gizon eta emakumeetan osasunarekin lotutako bizi-kalitatea, asaldura motorrak eta ez-motorrak kirurgia egin eta 12 hilabetera. Aldiz, Hariz-ek eta lankideek [106] antzeman zuten emakumeen bizi-kalitatean soilik gertatzen zirela hobekuntzak.

5. **ONDORIOAK**

Parkinson gaixotasuna endekapenezko nahaste progresiboa da, pazienteen bizi-kalitateari nabarmen eragiten diona. Azken kalkuluen arabera, 2030erako 9 milioi pertsona baino gehiagori eragin diezaioke mundu osoan, eta osasun eta gizarte arloko gastu garrantzitsua izan daiteke.

Gero eta ikerketa gehiagok uzten ditu agerian gizonen eta emakumeen artean dauden desberdintasunak Parkinson gaixotasunean, hala nola adierazpen fenotipikoan, arrisku-faktoreetan, mekanismo fisiopatologikoetan eta neurri terapeutiko farmakologiko eta kirurgikoen aurrean duten erantzunean. Ingurumen- eta portaera-faktoreek ere funtsezko eginkizuna dute gaixotasunaren garapenean eta osasunaren sustapenean. Hala ere, gutxi dira gaur egun sexua aldagai erabakigarri modura erabiltzen duten ikerketak, eta, tratamenduei dagokienez, are gutxiago. Gaur egun Parkinsonaren tratamendu farmakologikoan dauden sexu desberdintasunak L-doparen tratamenduan oinarritzen dira batez ere. Literaturan adierazten denez, antzeko tratamendu dopaminergikoak esleitzen zaizkie Parkinsona duten gizon eta emakumeei, genero-lehentasunik gabe, nahiz eta gaur egun ezagunak ditugun gizon eta emakumeen artean dauden desberdintasunak sintometan eta farmakozinetikan. Gainera, ez dira aztertu sexu-desberdintasunak sintoma ez-motorrak arintzeko erabiltzen diren farmakoen dosian edota preskripzio-maiztasunean. Ondorioz, Parkinson gaixotasuna duten gizon eta emakumeen premia espezifikoak alde batera uzten dira oraindik.

Emakumeetan zein gizonetan gaixotasunak dituen ezaugarri eta desberdintasun zehatzak ulertzea funtsezkoa da gero eta handiagoa den biztanleriari osasun-arreta integral hobea eskaini ahal izateko. Helburu estrategikoa da medikuntza pertsonalizatua, eta hura lortzeko lehen urratsak lirateke sexuaren arabera tratamendu terapeutikoak egokitzea eta gizon-emakumeen behar indibidualak asetzea.

BIBLIOGRAFIA

[1] Beitz, J. M. 2014. «Parkinson's disease: a review». *Frontiers in Bioscience*, **6**, 65-74.

[2] Cerri, S., Mus, L., Blandini, F. 2019. «Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference?». *Journal of Parkinson's Disease*, **9**, 501-515.

[3] Jurado-Coronel, J. C., Cabezas, R., Ávila Rodríguez, M. F., Echeverria, V., García-Segura, L. M., Barreto, G. E. 2018. «Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics». *Frontiers in Neuroendocrinology*, **50**, 18-30.

[4] Vaidya, B., Dhamija, K., Guru, P., Sharma, S. S. 2021. «Parkinson's disease in women: Mechanisms underlying sex differences». *European Journal of Pharmacology*, **895**, 173862.

[5] Santos García, D., Blázquez-Estrada, M., Calopa, M., Escamilla-Sevilla, F., Freire, E., García Ruiz, P. J., Grandas, F., Kulisevsky, J., López-Manzanares, L., Martínez Castrillo, J. C., Mir, P., Pagonabarraga, J., Pérez-Errazquin, F., Salom, J., Tijero, B., Valldeoriola, F., Yáñez, R., Avilés, A., Luquín, M. R. 2021. «Present and future of parkinson's disease in Spain: Parkinson-2030 delphi project». *Brain Sciences*, **11**, DOI: 10.3390/brainsci11081027.

[6] García-Ramos, R., López Valdés, E., Ballesteros, L., Jesús, S., Mir, P. 2016. «Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España». *Neurología*, **31**, 401-413.

[7] Moisan, F., Kab, S., Mohamed, F., Canonico, M., Le Guern, M., Quintin, C., Carcaillon, L., Nicolau, J., Duport, N., Singh-Manoux, A., Boussac-Zarebska, M., Elbaz, A. 2016. «Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **87**, 952-957.

[8] Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., Oyen, W. J. G., Leenders, K. L., Eshuis, S., Booij, J., Dluzen, D. E., Horstink, M. W. I. M. 2007. «Gender differences in Parkinson's disease». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **78**, 819-824.

[9] Weber, C. M., Clyne, A. M. 2021. «Sex differences in the blood-brain barrier and neurodegenerative diseases». *APL Bioengineering*, **5**, 1-12.

[10] Augustine, E. F., Pérez, A., Dhall, R., Umeh, C. C., Videnovic, A., Cambi, F., Wills, A. M. A., Elm, J. J., Zweig, R. M., Shulman, L. M., Nance, M. A., Bainbridge, J., Suchowersky, O. 2015. «Sex differences in clinical features of early, treated Parkinson's disease». *PLoS ONE*, **10**, 1-11.

[11] Miller, IN; Cronin-Golomb, A. 2010. «Gender differences in Parkinson's disease: clinical characteristics and cognition». *Movement Disorders*, **25**, 2695-2703.

[12] Ragonese, P., D'Amelio, M., Salemi, G., Aridon, P., Gammino, M., Epifanio, A., Morgante, L., Savettieri, G. 2004. «Risk of Parkinson disease in women: Effect of reproductive characteristics». *Neurology*, **62**, 2010-2014.

[13] Ragonese, P., D'Amelio, M., Callari, G., Salemi, G., Morgante, L., Savettieri, G. 2006. «Age at menopause predicts age at onset of Parkinson's disease». *Movement Disorders*, **21**, 2211-2214.

[14] Labandeira-Garcia, J. L., Rodriguez-Perez, A. I., Valenzuela, R., Costa-Besada, M. A., Guerra, M. J. 2016. «Menopause and Parkinson's disease. Interaction between estrogens and brain renin-angiotensin system in dopaminergic degeneration». *Frontiers in Neuroendocrinology*, **43**, 44-59.

[15] Lv, M., Zhang, Y., Chen, G. chong, Li, G., Rui, Y., Qin, L., Wan, Z. 2017. «Reproductive factors and risk of Parkinson's disease in women: A meta-analysis of observational studies». *Behavioural Brain Research*, **335**, 103-110.

[16] Picillo, M., Nicoletti, A., Fetoni, V., Garavaglia, B., Barone, P., Pellecchia, M. T. 2017. «The relevance of gender in Parkinson's disease: a review». *Journal of Neurology*, **264**, 1583-1607.

[17] Canonico, M., Pesce, G., Bonaventure, A., Le Noan-Lainé, M., Benatru, I., Ranoux, D., Moisan, F., Elbaz, A. 2021. «Increased Risk of Parkinson's Disease in Women after Bilateral Oophorectomy». *Movement Disorders*, **36**, 1696-1700.

[18] Gómez-Benito, M., Granado, N., García-Sanz, P., Michel, A., Dumoulin, M., Moratalla, R. 2020. «Modeling Parkinson's Disease With the Alpha-Synuclein Protein». *Frontiers in Pharmacology*, **11**, 1-15.

[19] Shulman, L. M. 2007. «Gender differences in Parkinson's disease». *Gender Medicine*, **4**, 8-18.

[20] Mateos, L., Persson, T., Kathozi, S., Gil-Bea, F. J., Cedazo-Minguez, A. 2012. «Estrogen protects against amyloid-β toxicity by estrogen receptor α-mediated inhibition of Daxx translocation». *Neuroscience Letters*, **506**, 245-250.

[21] Nitkowska, M., Czyżyk, M., Friedman, A. 2014. «Reproductive life characteristics in females affected with parkinson's disease and in healthy control subjects – a comparative study on polish population». *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, **48**, 322-327.

[22] Singer, C. A., Figueroa-Masot, X. A., Batchelor, R. H., Dorsa, D. M. 1999. «The mitogen-activated protein kinase pathway mediates estrogen neuroprotection after glutamate toxicity in primary cortical neurons». *Journal of Neuroscience*, **19**, 2455-2463.

[23] Campos, F. L., Cristovão, A. C., Rocha, S. M., Fonseca, C. P., Baltazar, G. 2012. «GDNF Contributes to Oestrogen-Mediated Protection of Midbrain Dopaminergic Neurones». *Journal of Neuroendocrinology*, **24**, 1386-1397.

[24] Sohrabji, F., Miranda, R. C. G., Toran-Allerand, C. D. 1995. «Identification of a putative estrogen response element in the gene encoding brain-derived neurotrophic factor». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **92**, 11110-11114.

[25] Hirohata, M., Ono, K., Morinaga, A., Ikeda, T., Yamada, M. 2009. «Anti-aggregation and fibril-destabilizing effects of sex hormones on α-synuclein fibrils in vitro». *Experimental Neurology*, **217**, 434-439.

[26] Siani, F., Greco, R., Levandis, G., Ghezzi, C., Daviddi, F., Demartini, C., Vegeto, E., Fuzzati-Armentero, M. T., Blandini, F. 2017. «Influence of estrogen modulation on glia activation in a murine model of parkinson's disease». *Frontiers in Neuroscience*, **11**, 1-11.

[27] Vegeto, E., Belcredito, S., Etteri, S., Ghisletti, S., Brusadelli, A., Meda, C., Krust, A., Dupont, S., Ciana, P., Chambon, P., Maggi, A. 2003. «Estrogen receptor-α mediates the brain antiinflammatory activity of estradiol». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 9614-9619.

[28] Razmara, A., Duckles, S. P., Krause, D. N., Procaccio, V. 2007. «Estrogen suppresses brain mitochondrial oxidative stress in female and male rats». *Brain Research*, **1176**, 71-81.

[29] Gillies, G. E., McArthur, S. 2010. «Independent influences of sex steroids of systemic and central origin in a rat model of Parkinson's disease: A contribution to sex-specific neuroprotection by estrogens». *Hormones and Behavior*, **57**, 23-34.

[30] Avsar, O. 2018. «Is testosterone perspective available for neurodegenerative diseases?». *Neuropsychiatry*, **08**, 1482-1489.

[31] E. Mitchell, D. Thomas, R. B. 2006. «Testosterone improves motor function in ParkinsonÕs disease». *Journal of Clinical Neuroscience*, **13**, 133-136.

[32] Bispo, J. M. M., Melo, J. E. C., Gois, A. M., Leal, P. C., Lins, L. C. R. F., Souza, M. F., Medeiros, K. A. A. L., Ribeiro, A. M., Silva, R. H., Marchioro, M., Santos, J. R. 2019. «Sex differences in the progressive model of parkinsonism induced by reserpine in rats». *Behavioural Brain Research*, **363**, 23-29.

[33] Investigators, T. N. N.-P. 2012. «Design innovations and baseline findings in a long-term Parkinson's trial: NET-PD LS-1». *Movement Disorders*, **27**, 1513-1521.

[34] Sausan M. Jaber, Evan A. Bordt, Niraj M. Bhatt, Daniel M. Lewis, Sharon Gerecht, Gary Fiskum, and B. M. P. 2018. «Sex differences in the mitochondrial bioenergetics of astrocytes but not microglia at a physiologically relevant brain oxygen tension». *Neurochemistry International*, **117**, 82-90.

[35] Jaclyn M. Schwarz, Paige W. Sholar, and S. D. B. 2012. «Sex differences in microglial colonization of the developing rat brain». *Journal of Neurochemistry*, **120**, 948-963.

[36] Santos-Galindo, M., Acaz-Fonseca, E., Bellini, M. J., Garcia-Segura, L. M. 2011. «Sex differences in the inflammatory response of primary astrocytes to lipopolysaccharide». *Biology of Sex Differences*, **2**, 7.

[37] Gaignard, P., Savouroux, S., Liere, P., Pianos, A., Thérond, P., Schumacher, M., Slama, A., Guennoun, R. 2015. «Effect of sex differences on brain mitochondrial function and its suppression by ovariectomy and in aged mice». *Endocrinology (United States)*, **156**, 2893-2904.

[38] Escames, G., Díaz-Casado, M. E., Doerrier, C., Luna-Sánchez, M., López, L. C., Acuña-Castroviejo, D. 2013. «Early gender differences in the redox status of the brain mitochondria with age: Effects of melatonin therapy». *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, **16**, 91-100.

[39] Harish, G., Venkateshappa, C., Mahadevan, A., Pruthi, N., Bharath, M. M. S., Shankar, S. K. 2013. «Mitochondrial function in human brains is affected by pre- and post mortem factors». *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **39**, 298-315.

[40] Cantuti-Castelvetri, I; Keller-McGandy, C; Bouzou, B; Asteris, G; Clark, TW; Frosch, MP; Standaert, D. 2007. «Effects of Gender on Ni-

gral Gene Expression and Parkinson Disease». *Neurobiology of Disease*, **26**, 606-614.

[41] Simunovic, F., Yi, M., Wang, Y., Stephens, R., Sonntag, K. C. 2010. «Evidence for gender-specific transcriptional profiles of nigral dopamine neurons in Parkinson Disease». *PLoS ONE*, **5**, DOI: 10.1371/journal.pone.0008856.

[42] Gillies, G. E., Pienaar, I. S., Vohra, S., Qamhawi, Z. 2014. «Sex differences in Parkinson's disease». *Frontiers in Neuroendocrinology*, **35**, 370-384.

[43] Cilia, R., Siri, C., Rusconi, D., Allegra, R., Ghiglietti, A., Sacilotto, G., Zini, M., Zecchinelli, A. L., Asselta, R., Duga, S., Paganoni, A. M., Pezzoli, G., Seia, M., Goldwurm, S. 2014. «LRRK2 mutations in Parkinson's disease: Confirmation of a gender effect in the Italian population». *Parkinsonism and Related Disorders*, **20**, 911-914.

[44] Martin, I., Kim, J. W., Dawson, V. L., Dawson, T. M. 2014. «LRRK2 pathobiology in Parkinson's disease». *Journal of Neurochemistry*, **131**, 554-565.

[45] De Wit, T., Baekelandt, V., Lobbestael, E. 2018. «LRRK2 Phosphorylation: Behind the Scenes». *Neuroscientist*, **24**, 486-500.

[46] San Luciano, M., Wang, C., Ortega, R. A., Giladi, N., Marder, K., Bressman, S., Saunders-Pullman, R. 2017. «Sex differences in LRRK2 G2019S and idiopathic Parkinson's Disease». *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **4**, 801-810.

[47] Shu, L., Zhang, Y., Pan, H., Xu, Q., Guo, J., Tang, B., Sun, Q. 2018. «Clinical heterogeneity among lrrk2variants in Parkinson's disease: A Meta-analysis». *Frontiers in Aging Neuroscience*, **10**, 1-10.

[48] Gan-Or, Z., Leblond, C. S., Mallett, V., Orr-Urtreger, A., Dion, P. A., Rouleau, G. A. 2015. «LRRK2 mutations in Parkinson disease; a sex effect or lack thereof? A meta-analysis». *Parkinsonism and Related Disorders*, **21**, 778-782.

[49] Alcalay, R. N., Mirelman, A., Saunders-pullman, R., Tang, M., Santana, H. M., Raymond, D., Roos, E., Orbe-reilly, M., Gurevich, T., Shira, A. B., Yasinovsky, K., Zalis, M., Thaler, A., Deik, A., Barrett, M. J., Cabassa, J., Groves, M., Hunt, A. L., Lubarr, N., Luciano, M. S., Miravite, J., Sachdev, R., Sarva, H., Severt, L., Shanker, V., Swan, M. C., Soto-valencia, J., Ortega, R., Fahn, S., Cote, L., Waters, C., Mazzoni, P., Ford, B., Louis, E., Levy, O. 2013. «Parkinson Disease Phenotype in Ashkenazi Jews with and without LRRK2 G2019S mutations». *Movement Disorders*, **28**, 1-12.

[50] Migdalska-Richards, A., Schapira, A. H. V. 2016. «The relationship between glucocerebrosidase mutations and Parkinson disease». *Journal of Neurochemistry*, **139**, 77-90.

[51] Liu, L., Xiong, N., Zhang, P., Chen, C., Huang, J., Zhang, G., Xu, X., Shen, Y., Lin, Z., Wang, T. 2015. «Genetic variants in GAPDH confer susceptibility to sporadic Parkinson's disease in a Chinese Han population». *PLoS ONE*, **10**, 1-7.

[52] Ping, Z., Xiaomu, W., Xufang, X., Wenfeng, C., Liang, S., Tao, W. 2018. «GAPDH rs1136666 SNP indicates a high risk of Parkinson's disease». *Neuroscience Letters*, **685**, 55-62.

[53] Rozani, V., Gurevich, T., Giladi, N., El-Ad, B., Tsamir, J., Hemo, B., Peretz, C. 2018. «Higher serum cholesterol and decreased Parkinson's disease risk: A statin-free cohort study». *Movement Disorders*, **33**, 1298-1305.

[54] Savica, R., Rocca, W. A., Ahlskog, J. E. 2010. «When does Parkinson disease start?». *Archives of Neurology*, **67**, 798-801.

[55] Alberto Ascherio, M.D., Dr.P.H., Peter A. LeWitt, M.D., Kui Xu, M.D., Ph.D, Shirley Eberly, M.S., Arthur Watts, B.S., Wayne R. Matson, Ph.D., Connie Marras, M.D., Karl Kieburtz, M.D., Alice Rudolph, Ph.D., Mikhail B. Bogdanov, Ph, D., Steven R. Schwid, M., P. D. 2009. «Urate predicts rate of clinical decline in Parkinsons disease». *Archives of Neurology*, **66**, 1460-1468.

[56] O'Reilly, É. J., Gao, X., Weisskopf, M. G., Chen, H., Schwarzschild, M. A., Spiegelman, D., Ascherio, A. 2010. «Plasma urate and Parkinson's disease in women». *American Journal of Epidemiology*, **172**, 666-670.

[57] Picillo, M., Erro, R., Amboni, M., Longo, K., Vitale, C., Moccia, M., Pierro, A., Scannapieco, S., Santangelo, G., Spina, E., Orefice, G., Barone, P., Pellecchia, M. T. 2014. «Gender differences in non-motor symptoms in early Parkinson's disease: A 2-years follow-up study on previously untreated patients». *Parkinsonism and Related Disorders*, **20**, 850-854.

[58] Jankovic, J. 2008. «Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **79**, 368-376.

[59] Rugbjerg, K., Christensen, J., Tjønneland, A., Olsen, J. H. 2013. «Exposure to estrogen and women's risk for Parkinson's disease: A prospective cohort study in Denmark». *Parkinsonism and Related Disorders*, **19**, 457-460.

[60] Solla, P., Cannas, A., Ibba, F. C., Loi, F., Corona, M., Orofino, G., Marrosu, M. G., Marrosu, F. 2012. «Gender differences in motor and non-motor symptoms among Sardinian patients with Parkinson's disease». *Journal of the Neurological Sciences*, **323**, 33-39.

[61] Kovács, M., Makkos, A., Aschermann, Z., Janszky, J., Komoly, S., Weintraut, R., Karádi, K., Kovács, N. 2016. «Impact of Sex on the Non-motor Symptoms and the Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease». *Parkinson's Disease*, **2016**, DOI: 10.1155/2016/7951840.

[62] Szewczyk-Krolikowski, K., Tomlinson, P., Nithi, K., Wade-Martins, R., Talbot, K., Ben-Shlomo, Y., Hu, M. T. M. 2014. «The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: Initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort». *Parkinsonism and Related Disorders*, **20**, 99-105.

[63] Kelly, M. J., Lawton, M. A., Baig, F., Ruffmann, C., Barber, T. R., Lo, C., Klein, J. C., Ben-Shlomo, Y., Hu, M. T. 2019. «Predictors of motor complications in early Parkinson's disease: A prospective cohort study». *Movement Disorders*, **34**, 1174-1183.

[64] Baba, Y., Putzke, J. D., Whaley, N. R., Wszolek, Z. K., Uitti, R. J. 2005. «Gender and the Parkinson's disease phenotype». *Journal of Neurology*, **252**, 1201-1205.

[65] Zachry, J. E., Nolan, S. O., Brady, L. J., Kelly, S. J., Siciliano, C. A., Calipari, E. S. 2021. «Sex differences in dopamine release regulation in the striatum». *Neuropsychopharmacology*, **46**, 491-499.

[66] Kim, R., Lee, J., Kim, Y., Kim, A., Jang, M., Kim, H. J., Jeon, B., Kang, U. J., Fahn, S. 2018. «Presynaptic striatal dopaminergic depletion predicts the later development of freezing of gait in de novo Parkinson's disease: An analysis of the PPMI cohort». *Parkinsonism and Related Disorders*, **51**, 49-54.

[67] Ou, R., Liu, H., Hou, Y., Song, W., Cao, B., Wei, Q., Yuan, X., Chen, Y., Zhao, B., Shang, H. 2018. «Predictors of camptocormia in patients with Parkinson's disease: A prospective study from southwest China». *Parkinsonism and Related Disorders*, **52**, 69-75.

[68] Palmisano, C., Brandt, G., Pozzi, N. G., Leporini, A., Maltese, V., Canessa, A., Volkmann, J., Pezzoli, G., Frigo, C. A., Isaias, I. U. 2019. «Sit-to-walk performance in Parkinson's disease: A comparison between faller and non-faller patients». *Clinical Biomechanics*, **63**, 140-146.

[69] Parashos, S. A., Wielinski, C. L., Giladi, N., Gurevich, T. 2013. «Falls in parkinson disease: Analysis of a large cross-sectional cohort». *Journal of Parkinson's Disease*, **3**, 515-522.

[70] Tassorelli, C., Berlangieri, M., Buscone, S., Bolla, M., De Icco, R., Baricich, A., Pacchetti, C., Cisari, C., Sandrini, G. 2017. «Falls, fractures and bone density in Parkinson's disease–a cross-sectional study». *International Journal of Neuroscience*, **127**, 299-304.

[71] Chou, K. L., Elm, J. J., Wielinski, C. L., Simon, D. K., Aminoff, M. J., Christine, C. W., Liang, G. S., Hauser, R. A., Sudarsky, L., Umeh, C. C., Voss, T., Juncos, J., Fang, J. Y., Boyd, J. T., Bodis-Wollner, I., Mari, Z., Morgan, J. C., Wills, A. M., Lee, S. L., Parashos, S. A. 2017. «Factors associated with falling in early, treated Parkinson's disease: The NET-PD LS1 cohort». *Journal of the Neurological Sciences*, **377**, 137-143.

[72] Daniel, S. K., Lansang, M. C., Okun, M. S. 2012. «Bone mineral density (BMD) in male patients with Parkinson's disease». *International Journal of Neuroscience*, **122**, 523-527.

[73] Caplliure-Llopis, J., Escrivá, D., Navarro-Illana, E., Benlloch, M., de la Rubia Ortí, J. E., Barrios, C. 2022. «Bone Quality in Patients with Parkinson's Disease Determined by Quantitative Ultrasound (QUS) of the Calcaneus: Influence of Sex Differences». *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, 1-9.

[74] Hinnell, C., Hurt, C. S., Landau, S., Brown, R. G., Samuel, M., Burn, D. J., Wilson, K. C., Hindle, J. V. 2012. «Nonmotor versus motor symptoms: How much do they matter to health status in Parkinson's disease?». *Movement Disorders*, **27**, 236-241.

[75] Santos García, D., de Deus Fonticoba, T., Cores, C., Muñoz, G., Paz González, J. M., Martínez Miró, C., Suárez, E., Jesús, S., Aguilar, M., Pastor, P., Planellas, L., Cosgaya, M., García Caldentey, J., Caballol, N., Legarda, I., Hernández Vara, J., Cabo, I., López Manzanares, L., González Aramburu, I., Ávila Rivera, M. A., Catalán, M. J., Nogueira, V., Puente, V., Ruíz de Arcos, M., Borrué, C., Solano Vila, B., Álvarez Sauco, M., Vela, L., Escalante, S., Cubo, E., Carrillo Padilla, F., Martínez Castrillo, J. C., Sánchez Alonso, P., Alonso Losada, M. G., López Ariztegui, N., Gastón, I., Clavero, P., Kulisevsky, J., Blázquez Estrada, M., Seijo, M., Rúiz Martínez, J., Valero, C., Kurtis, M., de Fábregues, O., González Ardura, J., Ordás, C., López Díaz, L. M., McAfee, D., Martinez-Martin, P., Mir, P., Adarmes, D. A., Almeria, M., Alonso Cánovas, A., Alonso Frech, F., Alonso Redondo, R., Álvarez, I., Aneiros Díaz, Á., Arnáiz, S., Arribas, S., Ascunce Vidondo, A., Bernardo Lambrich, N., Bejr-Kasem, H., Botí, M. A., Buongiorno, M. T., Cabello González, C., Cámara Lorenzo, A., Canfield Medina, H., Carrillo, F., Casas, E., Cortina Fernández, A., Cots Foraster, A., Crespo Cuevas, A., Díez-Fairen, M., Dotor García-Soto, J., Erro, E., Estelrich Peyret, E., Fernández Guillán, N., Gámez, P., Gallego, M., García Campos, C., García Moreno, J. M., Gómez Garre, M. P., Gómez Mayordomo, V., González Aloy, J., González García, B., González Palmás, M. J., Toledo, G., Gabriel, R., Golpe Díaz, A., Grau Solá, M., Guardia, G., Horta-Barba, A., Idoate Calderón, D., Infante, J., Labandeira, C., Labrador, M. A., Lacruz, F., Lage Castro, M., Lastres Gómez, S., López Seoane, B., Lucas del Pozo, S., Macías, Y., Mata, M., Martí Andres, G., Martí, M. J., Meitín, M. T., Menéndez González, M., Méndez del Barrio, C., Miranda Santiago, J., Casado, M., María, I., Moreno Diéguez, A., Novo Amado, A., Novo Ponte, S., Pagonabarraga, J., Pareés, I., Pascual-Sedano, B., Pérez Fuertes, A., Pérez Noguera, R., Planas-Ballvé, A., Prats, M. A., Prieto Jurczynska, C., Pueyo Morlans, M., Puig Daví, A., Redondo Rafales, N., Rodríguez Méndez, L., Rodríguez Pérez, A. B., Roldán, F., Sánchez-Carpintero, M., Sánchez Díez, G., Sánchez Rodríguez, A., Santacruz, P., Segundo Rodríguez, J. C., Sierra Peña, M., Tartari, J. P., Vargas, L., Villanueva, C., Vives, B., Villar, M. D. 2021. «Predictors of clinically significant quality of life impairment in Parkinson's disease». *npj Parkinson's Disease*, **7**, DOI: 10.1038/s41531-021-00256-w.

[76] Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Breen, D. P., Khoo, T. K., Williams-Gray, C. H., Barker, R. A., Collerton, D., Taylor, J. P., Burn, D. J. 2016. «Cognitive decline and quality of life in incident Parkinson's disease: The role of attention». *Parkinsonism and Related Disorders*, **27**, 47-53.

[77] Oltra, J., Uribe, C., Campabadal, A., Inguanzo, A., Monté-Rubio, G. C., Martí, M. J., Compta, Y., Valldeoriola, F., Junque, C., Segura, B. 2022.

«Sex Differences in Brain and Cognition in de novo Parkinson's Disease». *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, 1-9.

[78] Nicoletti, A., Vasta, R., Mostile, G., Nicoletti, G., Arabia, G., Iliceto, G., Lamberti, P., Marconi, R., Morgante, L., Barone, P., Quattrone, A., Zappia, M. 2017. «Gender effect on non-motor symptoms in Parkinson's disease: are men more at risk?». *Parkinsonism and Related Disorders*, **35**, 69-74.

[79] Lin, S. J., Baumeister, T. R., Garg, S., McKeown, M. J. 2018. «Cognitive profiles and hub vulnerability in Parkinson's disease». *Frontiers in Neurology*, **9**, 1-13.

[80] Martinez-Martin, P., Pecurariu, C. F., Odin, P., Van Hilten, J. J., Antonini, A., Rojo-Abuin, J. M., Borges, V., Trenkwalder, C., Aarsland, D., Brooks, D. J., Chaudhuri, K. R. 2012. «Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease». *Journal of Neurology*, **259**, 1639-1647.

[81] Nienstedt, J. C., Bihler, M., Niessen, A., Plaetke, R., Pötter-Nerger, M., Gerloff, C., Buhmann, C., Pflug, C. 2019. «Predictive clinical factors for penetration and aspiration in Parkinson's disease». *Neurogastroenterology and Motility*, **31**, 1-9.

[82] Fullard, M. E., Thibault, D. P., Hill, A., Fox, J., Bhatti, D. E., Burack, M. A., Dahodwala, N., Haberfeld, E., Kern, D. S., Klepitskava, O. S., Urrea-Mendoza, E., Myers, P., Nutt, J., Rafferty, M. R., Schwalb, J. M., Shulman, L. M., Willis, A. W. 2017. «Utilization of rehabilitation therapy services in Parkinson disease in the United States». *Neurology*, **89**, 1162-1169.

[83] Mao, C. J., Xiong, Y. T., Wang, F., Yang, Y. P., Yuan, W., Zhu, C., Chen, J., Liu, C. F. 2018. «Motor subtypes and other risk factors associated with drooling in Parkinson's disease patients». *Acta Neurologica Scandinavica*, **137**, 509-514.

[84] Buhmann, C., Dogac, S., Vettorazzi, E., Hidding, U., Gerloff, C., Jürgens, T. P. 2017. «The impact of Parkinson disease on patients' sexuality and relationship». *Journal of Neural Transmission*, **124**, 983-996.

[85] Liu, M., Luo, Y. J., Gu, H. Y., Wang, Y. M., Liu, M. H., Li, K., Li, J., Zhuang, S., Shen, Y., Jin, H., Chen, J., Mao, C. J., Liu, C. F. 2021. «Sex and onset-age-related features of excessive daytime sleepiness and nighttime sleep in patients with Parkinson's disease». *BMC Neurology*, **21**, 1-8.

[86] Ferreira, J. J., Katzenschlager, R., Bloem, B. R., Bonuccelli, U., Burn, D., Deuschl, G., Dietrichs, E., Fabbrini, G., Friedman, A., Kanovsky, P., Kostic, V., Nieuwboer, A., Odin, P., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Schüpbach, M., Tolosa, E., Trenkwalder, C., Schapira, A., Berardelli, A., Oertel, W. H. 2013. «Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease». *European Journal of Neurology*, **20**, 5-15.

[87] Bloem, B. R., Okun, M. S., Klein, C. 2021. «Parkinson's disease». *The Lancet*, **397**, 2284-2303.

[88] Umeh, C. C., Pérez, A., Augustine, E. F., Dhall, R., Dewey, R. B., Mari, Z., Simon, D. K., Wills, A. M. A., Christine, C. W., Schneider, J. S., Suchowersky, O. 2014. «No sex differences in use of dopaminergic medication in early Parkinson disease in the US and Canada - Baseline findings of a multicenter trial». *PLoS ONE*, **9**, 1-11.

[89] Nyholm, D., Karlsson, E., Lundberg, M., Askmark, H. 2010. «Large differences in levodopa dose requirement in Parkinson's disease: Men use higher doses than women». *European Journal of Neurology*, **17**, 260-266.

[90] Lubomski, M., Louise Rushworth, R., Lee, W., Bertram, K. L., Williams, D. R. 2014. «Sex differences in Parkinson's disease». *Journal of Clinical Neuroscience*, **21**, 1503-1506.

[91] Nyholm, D., Constantinescu, R., Holmberg, B., Dizdar, N., Askmark, H. 2009. «Comparison of apomorphine and levodopa infusions in four patients with Parkinson's disease with symptom fluctuations». *Acta Neurologica Scandinavica*, **119**, 345-348.

[92] Eusebi, P., Romoli, M., Paoletti, F. P., Tambasco, N., Calabresi, P., Parnetti, L. 2018. «Risk factors of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: results from the PPMI cohort». *npj Parkinson's Disease*, **4**, DOI: 10.1038/s41531-018-0069-x.

[93] Sharma, J. C., Ross, I. N., Rascol, O., Brooks, D. 2008. «Relationship between weight, levodopa and dyskinesia: The significance of levodopa dose per kilogram body weight». *European Journal of Neurology*, **15**, 493-496.

[94] Nishikawa, N., Iwaki, H., Shiraishi, T., Mukai, Y., Takahashi, Y., Murata, M. 2020. «Female, aging, difference formulations of DCI, or lower body weight increases AUC4hr of levodopa in patients with Parkinson's disease». *Parkinsonism and Related Disorders*, **76**, 16-20.

[95] Shiraishi, T., Nishikawa, N., Mukai, Y., Takahashi, Y. 2020. «High levodopa plasma concentration after oral administration predicts levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease». *Parkinsonism and Related Disorders*, **75**, 80-84.

[96] Kumagai, T., Nagayama, H., Ota, T., Nishiyama, Y., Mishina, M., Ueda, M. 2014. «Sex differences in the pharmacokinetics of levodopa in elderly patients with parkinson disease». *Clinical Neuropharmacology*, **37**, 173-176.

[97] Bjornestad, A., Forsaa, E. B., Pedersen, K. F., Tysnes, O. B., Larsen, J. P., Alves, G. 2016. «Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort». *Parkinsonism and Related Disorders*, **22**, 48-53.

[98] Pellecchia, M. T., Picillo, M., Russillo, M. C., De Pandis, M. F., Bonizzoni, E., Marjanovic, I., Cattaneo, C. 2021. «Efficacy of Safinamide and Gender Differences During Routine Clinical Practice». *Frontiers in Neurology*, **12**, 1-10.

[99] Hong, J. Y., Sunwoo, M. K., Yoon, J. H., Kang, S. Y., Sohn, Y. H., Lee, P. H., Kim, S. H. 2020. «Rapid drug increase and early onset of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease». *PLoS ONE*, **15**, 1-9.

[100] Jorga, K. M. 1998. «Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of tolcapone: a review of early studies in volunteers». *Neurology*, **50**, S31-S38.

[101] Kon, T., Ueno, T., Haga, R., Tomiyama, M. 2018. «The factors associated with impulse control behaviors in Parkinson's disease: A 2-year longitudinal retrospective cohort study». *Brain and Behavior*, **8**, 1-11.

[102] Cabello González, C., Trandafir, P. C. 2018. «The study of health-related quality of life using PDQ39 in patients with Parkinson's disease treated with advanced therapies». *Revista Cientifica de la Sociedad Espanola de Enfermeria Neurologica*, **48**, 9-14.

[103] Shpiner, D. S., Di Luca, D. G., Cajigas, I., Diaz, J. S., Margolesky, J., Moore, H., Levin, B. E., Singer, C., Jagid, J., Luca, C. C. 2019. «Gender Disparities in Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease». *Neuromodulation*, **22**, 484-488.

[104] Tsuboi, T., Lopes, J. L. M. L. J., Moore, K., Patel, B., Legacy, J., Ratajska, A. M., Bowers, D., Eisinger, R. S., Almeida, L., Foote, K. D., Okun, M. S., Ramirez-Zamora, A. 2021. «Long-term clinical outcomes of bilateral GPi deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: 5 years and beyond». *Journal of Neurosurgery*, **135**, 601-610.

[105] Sperling, S. A., Shah, B. B., Barrett, M. J., Bond, A. E., Huss, D. S., Mejia, J. A. G., Elias, W. J. 2018. «Focused ultrasound thalamotomy in Parkinson disease nonmotor outcomes and quality of life». *Neurology*, **91**, E1275-E1284.

[106] Hariz, G. M., Limousin, P., Zrinzo, L., Tripoliti, E., Aviles-Olmos, I., Jahanshahi, M., Hamberg, K., Foltynie, T. 2013. «Gender differences in quality of life following subthalamic stimulation for Parkinson's disease». *Acta Neurologica Scandinavica*, **128**, 281-285.

[107] Romito, L. M., Contarino, F. M., Albanese, A. 2010. «Transient gender-related effects in Parkinson's disease patients with subthalamic stimulation». *Journal of Neurology*, **257**, 603-608.

[108] Lee, J. Y., Han, J. H., Kim, H. J., Jeon, B. S., Kim, D. G., Paek, S. H. 2008. «STN DBS of advanced Parkinson's disease experienced in a specialized monitoring unit with a prospective protocol». *Journal of Korean Neurosurgical Society*, **44**, 26-35.

[109] Chandran, S., Krishnan, S., Rao, R. M., Sarma, S. G., Sarma, P. S., Kishore, A. 2014. «Gender influence on selection and outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease». *Annals of Indian Academy of Neurology*, **17**, 66-70.

[110] Accolla, E., Caputo, E., Cogiamanian, F., Tamma, F., Mrakic-Sposta, S., Marceglia, S., Egidi, M., Rampini, P., Locatelli, M., Priori, A. 2007. «Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation». *Movement Disorders*, **22**, 1150-1156.