

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA  
SPOLNE RAZLIKE PRI MULTIPLI SKLEROZI IN  
VPLIV ENDOKRINIH HORMONOV PRI ŽENSKAH

ANTONELA TODOSOVA

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Spolne razlike pri multipli sklerozi in vpliv endokrinih  
hormonov pri ženskah**

(Sex differences in multiple sclerosis and the influence of endocrine hormones  
in women)

Ime in priimek: Antonela Todosova  
Študijski program: Biopsihologija  
Mentor: prof.dr. Gorazd Drevenšek

Koper, avgust 2021

## Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Antonela TODOSOVA

Naslov zaključne naloge: Spolne razlike pri multipli sklerozi in vpliv endokrinih hormonov pri ženskah

Kraj: Koper

Leto: 2021

Število listov: 48

Število slik: 2

Število tabel: 1

Število referenc: 61

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: multipla skleroza, spolne razlike, endokrini hormoni, ženske

Izvleček:

Opazje: Multipla skleroza (MS) je kronična vnetno-demielinizirajoča bolezen osrednega živčevja (CŽS) avtoimunske narave, ki prizadene večinoma ženske. Obstajajo razlike med spoloma pri pojavu, poteku in trajanju bolezni; o teh razlikah se ve malo. Ta sistematični pregled proučuje spolne razlike pri MS in endokrine vplive na potek bolezni pri ženskah.

Metode: Opravili smo sistematični pregled literature na podlagi PRISMA smernic z uporabo PubMed, Scopus in Google Scholar z naslednjimi iskalnimi izrazi: »multiple sclerosis«, »sex differences«, »endocrine hormone«, »gender differences«, »woman«, »man«. Merila za vključitev so bila 1) študije, ki vključujejo ženske udeležence, 2) študije, ki raziskujejo razlike med spoloma v kateremkoli segmentu MS, 3) študije, ki proučujejo hormonalne razlike pri MS in 4) študije, ki proučujejo zdravljenje pri MS. Rezultati: Iskanje je prineslo 104 študij, od katerih je bilo 53 vključenih, pregledanih in ocenjenih s pomočjo Newcastle-Ottawa lestvice. Uspešno so bile raziskane spolne razlike in ugotovljeni določeni dejavniki, ki so povezani z večjo dovzetnostjo žensk za razvoj bolezni. Sklepi: Iskanje spolnih razlik pri avtoimunskih boleznih, je lahko v pomoč pri povečanju in razširjenju nabora zdravil, s katerimi razpolaga trenutna svetovna farmacevtska industrija. Potrebne so nadaljnje raziskave za vsako področje problematike posebej, da bi ugotovili, kako prispevati k zmanjšanju incidence MS.

### Key document information

Name and SURNAME: Antonela TODOSOVA

Title of the final project paper: Sex differences in multiple sclerosis and the influence of endocrine hormones in women

Place: Koper

Year: 2021

Number of pages: 48

Number of figures: 2

Number of tables: 1

Number of references: 61

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek, PhD

Keywords: multiple sclerosis, sex differences, endocrine hormones, women

Abstract:

Background: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune illness of chronic inflammatory demyelination of the central nervous system (CNS), which affects women in the majority of cases. There are differences in the occurrence, course, and duration of the illness regarding sex, of which little is known. This systematic review studies sex differences in MS and the effect of endocrine hormones on the course of the illness with female patients.

Methods: A systematic literature review on the basis of PRISMA guidelines was performed utilising PubMed, Scopus, and Google Scholar by using the following search phrases: »multiple sclerosis«, »sex difference«, »endocrine hormone«, »gender differences«, »woman«, »man«. Inclusion criteria for studies in the review were 1) studies featuring female participants, 2) studies researching sex differences in any segment of MS, 3) studies researching hormonal differences in MS, and 4) studies examining MS treatment. Results: Research found 104 studies, 53 of which were included in the study and then reviewed and evaluated using the Newcastle-Ottawa scale. However, the review successfully studies sex differences and identifies certain differences that cause women to be more prone to the illness. Conclusion: Exploring and identifying sex differences in autoimmune illnesses can aid in enlarging and expanding the arsenal of treatments the pharmaceutical industry can utilise. Further research is needed in each research sub-field to identify how to help lower MS incidence.

## ZAHVALA

Rada bi se zahvalila svojemu mentorju prof. dr. Gorazdu Drevenšku za strokovno svetovanje, potprežljivost in spodbujanje k pisanju diplomske naloge.

Hvala Jakobu Sajovicu za nasvete, ki jih je nesebično delil z menoj v zvezi s pisanjem preglednega članka.

Hvala tudi tebi Matej, ker me sprejemaš takšno, kot sem, da si bil moj učitelj, prijatelj, fant. V vseh mojih vzponih in padcev si verjel vame, spodbujal in nesebično pomagal.

Iskreno hvala tudi družini za vso podporo pri študiju.

Hvala tudi vsem ostalim, ki ste mi vsa leta stali ob strani.

## KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
1.1	Multipla skleroza .....	1
1.2	Različni hormoni in njihova vloga pri MS.....	3
1.3	Namen zaključne naloge .....	4
2	METODE.....	5
2.1	Način iskanja .....	5
2.2	Postopek .....	5
2.3	Način ocenjevanja študij .....	7
3	REZULTATI .....	8
4	DISKUSIJA .....	26
4.1	Omejitve .....	31
4.2	Implikacije.....	31
5	ZAKLJUČEK .....	32
6	VIRI.....	33

## **KAZALO PREGLEDNIC**

Tabela 1 Značilnosti posameznih pregledanih raziskav .....	8
--	---

---

## **KAZALO SLIK IN GRAFIKONOV**

Slika 1 Oblike bolezni.....	1
Slika 2 PRISMA "flow" diagram, ki prikazuje potek selekcije študije skozi posamezne faze sistematičnega pregleda.....	6



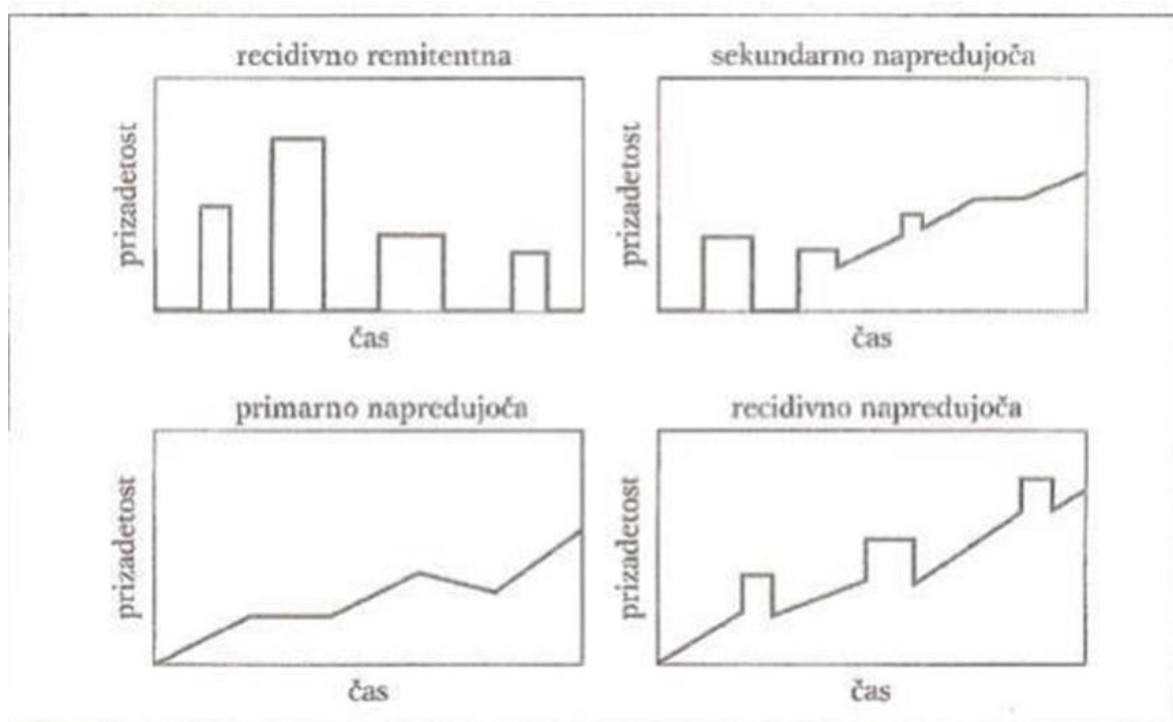
## 1 UVOD

### 1.1 Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je kronična vnetno-demielinizirajoča bolezen osrednjega živčevja (CŽS) avtoimunske narave. MS je vnetni proces, ki vodi do poškodbe mielina in aksonov; ta poškodba se pojavi v lokaliziranih plakih. V zgodnji fazi bolezni demielinizaciji mieliniziranih aksonov sledi remielinizacija, ki vodi v prehodno okrevanje, kasneje pa pride do obsežne in kronične nevrodegeneracije, vključno z aksonsko izgubo, ki vodi do nepopravljive invalidnosti. MS je najpogostejši vzrok nevrološke invalidnosti pri mladih odraslih; starost nastopa je običajno med 20. in 40. letom. Čeprav večina bolnikov z MS doživlja progresivno invalidnost, ima manjšina benigno MS, pri kateri se je napredovanje bolezni ustavilo (Atkins idr., 2012).

#### Slika 1

*Oblike bolezni (Denislič, 2006)*



Podatki kažejo, da se je število ljudi z MS na svetu povečalo z 2,1 milijona v letu 2008 na 2,3 milijona v letu 2013 in na 2,8 v letu 2020. Razmerje med ženskami in moškimi je približno 3:1 (WHO, 2008). V Sloveniji je po podatkih Združenja multiple skleroze več kot 3.500 oseb obolenih, od katerih je v združenju včlanjenih preko 2.200 oseb s klinično potrjeno diagnozo. Trenutno je od bolnih v Afriki 67% žensk, v Ameriki 71%, v

Sredozemlju 66%, v Evropi 69%, v Aziji 76%, na Pacifiku pa 78% žensk (WHO, 2020). Goldenberg (2012) razdeli MS na 4 tipe: recidivno remitentna (RRMS), sekundarno progresivna (SPMS), primarno progresivna (PPSM) in progresivno recidivna (PRMS). RRMS je najbolj pogosta oblika MS. Pri obravnavi različnih oblik MS, je recidiv oz. recidivno-remitentna MS (RRMS) pogostejša pri ženskah, medtem ko primarno progresivna (PPMS) enako prizadene oba spola (Shannon idr., 2015). Veliko število študij proučuje dejavnike tveganja izpostavljenosti, kot so kajenje, debelost (Lerray idr., 2016), zmanjšan vitamin D, višji indeks telesne mase (Shannonidr., 2015) ipd. Vpleteni so tudi številni virusi, vključno z virusom ošpic, virusom rdečk, virusom Epstein-Barr, virusom noric, človeškim herpesvirusom tipa 6 in človeškim retrovirusom (Atkins in dr., 2012).

Na pojavnost pomembno vpliva tudi zemljepisna širina. Ločimo področja z veliko pacientov (>30 bolnikov/100.000 prebivalcev) in področja s srednjo razširjenostjo (5–29 bolnikov/100.000 prebivalcev) ter področja, kjer je bolezen zelo redka (<5 bolnikov/100.000 prebivalcev). Najpogosteje zbolevalo prebivalci severne Evrope, severnega dela Združenih držav Amerike, Kanade, južnega dela Avstralije in Nove Zelandije. Redkeje zbolijo prebivalci južnega dela Evrope in Združenih držav Amerike ter severnega dela Avstralije, zelo redko pa prebivalci Azije, Južne Amerike, Bližnjega vzhoda in Afrike. Pojavnost je pri belcih večja kot pri temnopoltih, razlikuje se tudi med temnopoltimi v ZDA in temnopoltimi v Afriki (Denislič, 2006).

Družinsko tveganje je večje v prvi ali drugi stopnji sorodstva kot pri nesorodnih posameznikih, enojajčni dvojčki pa imajo višjo stopnjo skladnosti kot dvojajčni dvojčki. Ta dejstva skupaj kažejo na genetsko nagnjenost k MS. Dodatni dokazi o genetski podlagi za dovzetnost za MS so bili pridobljeni z raziskovanjem povezave med MS in aleli kompleksa multiple histokompatibilnosti. Sprva je bilo razmerje ugotovljeno med MS in genotipi HLA-DRB1, HLA-DRB5, HLADQA1 in HLA-DQB2. Ta odnos velja za večino Evropejcev, razen za nekatere Sredozemske skupine. V zadnjem času se je pokazalo, da zapletena epistatična interakcija med HLA-DRB1, HLA-DQA1 in HLA-DQB1 določa dovzetnost za MS (Atkins idr., 2012).

Pri zdravljenju bolnikov z MS skušamo vplivati na sam bolezenski proces in nastale simptome. Zdravljenje bolnikov z MS delimo na zdravljenje akutnih bolezenskih zagonov, preprečevanje novih zagonov in zdravljenje napredujočih oblik bolezni. Za zdravljenje akutnih zagonov se uporablja adrenokortikotropin – ACTH, novejša zdravila pa so interferon beta-1a in interferon beta-1b, glatiramer acetat, imunoglobulini in učinkovitejši citostatiki (Denislič, 2006).

## 1.2 Različni hormoni in njihova vloga pri MS

- Adrenokortikotropin (ACTH) je glavni nosilec zdravljenja kliničnih napadov MS. Veliko zanimanja se osredotoča na nadzor nad proizvodnjo kortizola in odzivom imunskih celic, ki vplivajo na dovzetnost za pojav bolezni in uravnavanje glukokortikoidnih receptorjev (GR). Različne oblike encima 11-b-hidroksisteroid-dehidroza določajo, koliko bo aktivnega kortizola v določenem času. Pri imunologiji MS igrajo vlogo tudi tumor faktor alfa (TNF- $\alpha$ ), interlevkin 1 (IL1) in interlevkin 6, ki aktivirajo os hipotalamus-hipofiza. Il-1b je ključni citokin v nevro-imuno-endokrinem odzivu (Shuster, 2008).
- Prolaktin je hormon iz hipofize (Shannon idr., 2015), ki je imunsko sredstvo ter stimulator Th2 limfocitov, hkrati pa povečuje proizvodnjo Th1 citokinov, kot je IFN-g (Shuster, 2008). Proizvodnja prolaktina je negativno uravnavana s strani dopaminergičnih vložkov iz hipotalamusa, medtem ko je okrepljena s strani ščitničnih stimilirajočih hormonov, nekaterih vnetnih citokinov (IL-1, IL-2), stresa in dojilnega refleksa. Čeprav se je ugibalo, da prolaktin naraste med dojenjem, je še vedno odgovoren za povečano aktivnost ponovitve MS pri obolelih žensk po porodu (Shannon idr., 2015).
- Estriol, kot glavni estrogen, ki se proizvaja med nosečnostjo, vpliva na imunološke spremembe. Estrogen vpliva na imunski in živčni sistem. Ena od mnogih lastnosti, ki jo ima estrogen, je spodbujanje premika Th1 do Th2 (Shuster, 2008). Endogeni estrogeni, proizvedeni pri ženskah, vključujejo estron (E1), 17 $\beta$ -estradiol (E2) in estriol (E3; proizveden samo v nosečnosti). E2 je prevladujoča oblika pri ženskah v predmenopavzi. Estrogenski receptorji (ER) obstajajo v dveh oblikah: ER $\alpha$  (NR3A1) in ER $\beta$  (NR3A2). Ti receptorji delujejo kot ligand-aktivirani-transkripcijski-faktorji in zato neposredno uravnavajo široko paleto genov, ki se odzivajo na estrogen in so prisotni v vseh celicah prirojenega in prilagodljivega imunskega sistema. E2 izvaja predvsem protivnetne učinke z zaviranjem tvorbe in signalizacije protivnetnih citokinov, kot so TNF- $\alpha$ , IL-1 in IL-6, zavira aktivacijo NK celic in spodbuja izražanje protivnetnih citokinov, kot sta IL-4 in IL-10, favorizira Th2 fenotip in transformira ekspresijo rastnega faktorja  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ter aktivira Tregove celice. Nizke ravni estrogenov lahko izboljšajo Th odzive (Ysrraelit idr., 2019).
- Progesteron spada v družino progestogenskih steroidnih hormonov in je imenovan po svojem progestacijskem učinku, ki ga posreduje progesteronski receptor (PR). Na imunomodularno vlogo progesterona nakazuje izrazito zmanjšanje MS v pozni nosečnosti, ko je nivo progesterona najvišji (Shuster, 2008). Zavira nastajanje IFN-g in spodbuja izločanje IL-4 in IL-10 v aktiviranih T celicah, ima pa tudi ključno vlogo pri preživetju nevronov in tvorbi mielina (Shuster, 2008).
- Androgeni so steroidni hormoni, ki so pogosto povezani z razvojem moških lastnosti, tvorbo testisov, spermatogenezo, rastjo mišične mase in zorenjem kosti. Raven androgena je pri moških višja, pogostost avtoimunskih bolezni pa je na splošno nižja. Iz tega razloga

naj bi androgeni imeli pozitivno vlogo pri razvoju in delovanju prirojenega imunskega odziva, saj zavirajo prilagodljivi imunski sistem in tako do neke mere varujejo pred avtoimunostjo. Učinki androgenov na imunsko funkcijo vključujejo prehod s fenotipa Th1 na Th2, ki temelji na povečani proizvodnji IL-5 in IL-10 ter zmanjšanju protivnetnih citokinov, vključno z IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  in IL-17. Testosteron tudi zmanjša proliferacijo in diferenciacijo limfocitov in lahko zavira tvorbo imunoglobulina. Nadfiziološki odmerki testosterona lahko zavirajo citotoksično aktivnost NK celic. Nizke ravni testosterona so v korelaciji s stopnjo invalidnosti in zmanjšanjem kognitivnih funkcij (Ysraelit idr., 2019).

### **1.3 Namen zaključne naloge**

Namen je bil izvesti sistematični pregled literature in preko tega odgovoriti na zastavljeno raziskovalno vprašanje, ki se je glasilo: »Kakšne so spolne razlike pri simptomatiki, dejavnikih tveganja, posledicah in zdravljenju multiple skleroze ter kakšno vlogo imajo pri tem endokrini hormoni oz. kako vplivajo na potek, napredovanje in upočasnitev bolezni?« Cilj zaključne naloge je bil strniti glavne ugotovitve nedavnih študij na temo spolnih razlik pri MS in tako pridobiti vpogled v sodobno razumevanje spolnih razlik pri tej bolezni ter podati usmeritve za nadaljnje raziskovanje tematike.

## 2 METODE

### 2.1 Način iskanja

Zaključna naloga predstavlja teoretsko delo. Z namenom optimizacije izvedbe sistematičnega pregleda literature temelji na PRISMA (ang. Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-Analyses) smernicah.

### 2.2 Postopek

Študije so bile pridobljene med 17. in 20. junijem 2021. Iskali smo jih z uporabo treh podatkovnih baz: PubMed, SCOPUS in Google Scholar. Za pridobitev so bili uporabljeni različni termini in besedne zveze, ki so bili združene v en iskalni niz (glede na podatkovno bazo) s pomočjo Booleanovima operaterjema »OR« in »AND«. Iskalni niz za podatkovno bazo Google Scholar se je v celoti glasil: »sex differences« »multiple sclerosis« »endocrine hormone«. Da bi dobili relevantne članke, smo ob iskanju izbrali »napredno iskanje« (oz. da se besede iz iskalnega niza pojavljajo v naslovu članka in da so objavljeni med letoma 2010 in 2020). Iskalni niz za podatkovno bazo znanstvenih študij PubMed se je v celoti glasil »((multiple sclerosis) [Majr] and («sex differences« OR »hormones« OR »gender differences«))«. Za relevantnost študije smo izbrali še dodatne filtre (omejitev na »full text«, 3 tipe objav - »book and documents«, »clinical trial«, »controlled trial« - in smo jih omejili na raziskave v zadnjih 10ih letih). Podoben postopek je bil uporabljen pri Scopusu. Študije so bile omejene na študije objavljene v angleškem jeziku med letoma 2015 in 2021. Uporabljen iskalni niz je bil malo drugačen in sicer: ((»multiple sclerosis« OR »sex differences in multiple sclerosis«) AND («gender differences« OR »endocrine hormone«)). Od vseh podatkovnih baz skupaj smo pridobili 135 zadetkov.

Pregled študij je potekal v dveh fazah.

Prva faza je bil pregled naslovov in povzetkov. Zaradi tematske neustreznosti je bilo izključenih 7 študij. Izločili smo tiste študije, ki nikjer niso obravnavale multiple skleroze, ampak so vključevale spolne razlike pri drugih boleznih. Poleg tega smo pri pregledovanju izločili 1 podvojeni članek.

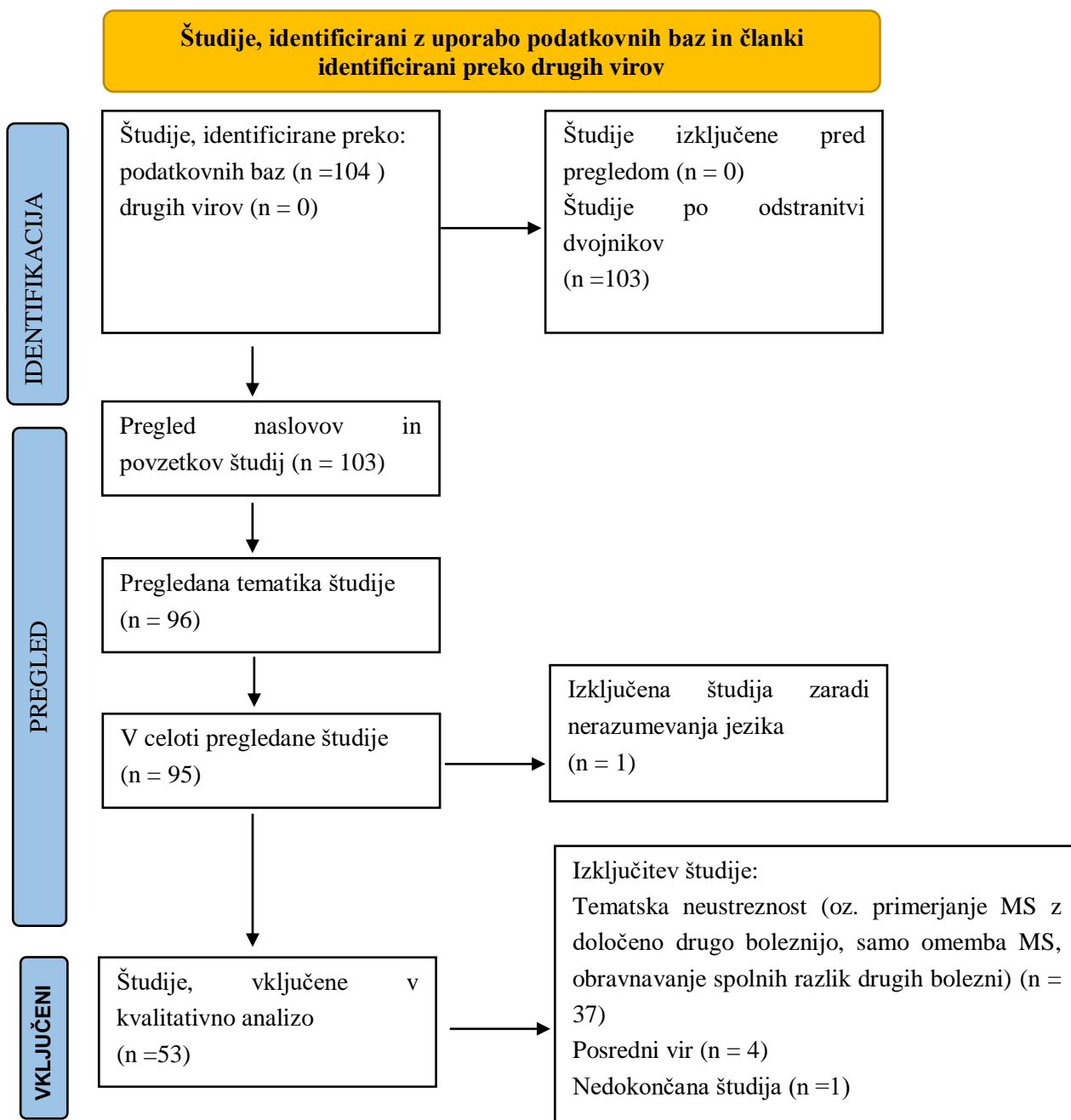
V drugi fazi smo razdelali tematiko in informacije, ki so bile vključene v besedilu članka. Izključeni so bili 4 članki, ki so bili posredni viri. 1 članek je bil izločen iz razloga, ker je bila raziskava nedokončana. 37 člankov je bilo izključenih zaradi tematske neustreznosti

oz. razlogov, kot so 1) primerjanje MS z določeno drugo boleznijo, 2) druga tematika ter le omemba MS kot avtoimunske bolezni ali 3) obravnavanje spolnih razlik drugih bolezni.

Na koncu smo vključili 53 virov, ki so ustrezali našim kriterijem. 8 študij obravnava prevalenco in incidenco MS glede na spol v določeni populaciji, 4 študij razlaga delovanje določenih dejavnikov tveganja glede na spol, 12 študij opisuje simptome in posledice MS pri določenemu spolu, 5 študij razlaga o različnih polimorfizmih, ki vplivajo različno na MS, 8 študij obravnava zdravljenje MS, ostalih 16 pa preiskuje vpliv hormonov pri poteku ali zdravljenju MS.

## Slika 2

PRISMA "flow" diagram, ki prikazuje potek selekcije študije skozi posamezne faze sistematičnega pregleda



### **2.3 Način ocenjevanja študij**

Večina pregledanih študij je kohortnih študij in študij primerov s kontrolami. Ker tovrstne študije predstavljajo izziv za sistematični pregled, smo ocenili njihovo kakovost s pomočjo lestvice Newcawstle-Ottawa Scale (NOS). Lestvica temelji na »zvezdnem« principu in je namenjena za ocenjevanje študij primerov s kontrolami in kohortnih študij. S pomočjo lestvice smo pri študijah ocenili: način izbiranja raziskovanih skupin, primerljivost skupin in ugotavljanje izpostavljenosti ali izida zanimanja pri študijah primerov s kontrolami oz. kohortnih študijah. Študije je ocenjevala ena ocenjevalka, zaradi česar je tudi objektivnost ocen manjša, kot v primeru več ocenjevalcev. Ocene so prikazane v tabeli 3.

### 3 REZULTATI

**Tabela 1**

*Značilnosti posameznih pregledanih raziskav*

#	Avtorji in leto	Vrsta publikacije	Vzorec	Glavne ugotovitve	NOS ocena
1	Akhtar 2016	idr., Kohortna študija	$N = 1035$ oseb z MS $(M = 798, \check{Z} = 75)$	Z vsakim letom se razmerje med spoloma za izpostavljenost tveganju razvoja MS statistično značilno poveča (za 8%).	7/9
2	Anens 2014	idr., Presečna kohortna študija	$N = 287$ oseb z MS $(M = 84, \check{Z} = 203)$	Moški z MS so manj fizično aktivni, imajo nižjo samoučinkovitost in prejemajo manjšo socialno podporo za telesno aktivnost v primerjavi z ženskam, ki pa doživljajo višjo raven utrujenosti. Psihološke posledice so podobne pri obeh spolih.	4/7
3	Baronica 2014	idr., Študija primerov s kontrolami	$N = 126$ <i>Raziskovalna skupina</i> = 58 oseb z RRMS ( $M = 17, \check{Z} = 41$ ) <i>Kontrolna skupina</i> = 68 zdravih oseb ( $M = 26, \check{Z} = 42$ )	Pri bolnikih z MS in pri kontrolni skupini so ugotovili spolno odvisno porazdelitev polimorfizma C341T, pri ženskah pa je bila pogostejša prehodnost C-T. Opažena je bila razlika med spoloma pri porazdelitvi polimorfizma C341T pri bolnikih z MS, pa tudi pri napredovanju bolezni, kaže, da se pot razstrupljanja GSTP1	9/9



				odvija odvisno od spola in bi zato lahko povečala klinično resnost pri moških z MS.	
4	Benešová idr., 2013	Študija primerov s kontrolami	$N = 443$ <i>Raziskovalna skupina</i> = 306 oseb z MS ( $M = 86$ , $\check{Z} = 220$ ) <i>Kontrolna skupina</i> = 137 zdravih posameznikov ( $M = 50$ , $\check{Z} = 87$ )	Homozigoti AA in heterozigoti GA so bili pogostejši pri bolnikih z MS. Porazdelitev gena rs3135388 predstavlja dejavnik tveganja za MS pri ženski populaciji.	8/9
5	Bove idr., 2015	Spletna kohortna študija	$N = 513$ žensk z MS	Starost v menopavzi je bila povezana s slabšo resnostjo bolezni.	3/9
6	Bove idr., 2016	Presečna študija	$N = 724$ žensk (368 od njih je postmenstrualnih)	Invalidnost zaradi MS je bila slabša pri ženskah po menopavzi.	N/D
7	Bove idr., 2019	Kohortna študija	$N = 163$ posameznikov z MS ( $M = 72$ , $\check{Z} = 91$ )	Beljakovine-4, ki vežejo maščobne kisline, so povezane s stopnjo invalidnosti pri MS neodvisno od spola.	7/9
8	Bykova idr., 2016	Študija primerov s kontrolami	$N = 126$ mladostnikov <i>Raziskovalna skupina</i> = 54 mladostnikov z MS ( $M = 15$ , $\check{Z} = 39$ ) <i>Primerjalna skupina</i> = 27 mladostnikov z	Ravni prolaktina v krvi mladostnikov z MS je bila značilno višja pri primerih s prisotnostjo lezij (obarvanih z gadolinijem pri MRI slikanju). Ravni prolaktina niso bile povezane s stopnjo invalidnosti glede na EDSS lestvico, s trajanjem bolezni, letno	7/9

			juvenilnim revmatoidnim artritisom v klinični remisiji ( $M = 16, \check{Z} = 11$ )	pogostostjo poslabšanj in starostjo pri pojavu MS. Vloga prolaktina pri MS bi lahko bila povezana z mehanizme imunomodulacije in obnove tkiv, zlasti v puberteti.	
			<i>Kontrolna skupina</i> = 45 zdravih mladostnikov ( $M = 15, \check{Z} = 30$ )		
9	Çelik 2012	idr., Kohortna študija	$N = 89$ oseb z MS ( $M = 44, \check{Z} = 45$ )	Seksualna disfunkcija je bila povezana s spolom; o njej so ženske poročale več kot moški. Sekundarni simptomi seksualne disfunkcije so bili pri obeh spolih najpogostejši, vendar so prav tako prevladovali pri ženskah. Čustvena razsežnost seksualne disfunkcije je bila povezana s stopnjo invalidnostjo pri MS.	5/9
10	Chen 2020	idr., Kohortna študija	$N = 46$ žensk z MS <i>Skupina s kontinuirano obliko oralne kontracepcije</i> = 19 <i>Skupina s ciklično obliko oralne kontracepcije</i> = 27	Pri posameznicah, ki so uporabljale kontinuirano oralno kontracepcijo je do tvorbe lezij T2 prišlo kasneje v primerjavi s posameznicam, ki so uporabljale ciklično obliko oralne kontracepcije.	7/9

11	De Andrés idr., 2017	Študija primerov s kontrolami	$N = 178$ <i>Raziskovalna skupina</i> = 124 oseb (od tega 70 z MS, 30 nosečnic, 30 ne-nosečih žensk in 10 moških)	Opažena je bila znatno povišana aktivacija krvnih celic CD3+CD56+CD8+ pri nosečnicah z MS v primerjavi z ne-nosečimi ženskami z MS ter z zdravimi ne-nosečimi ženskami.  <i>Kontrolna skupina</i> = 54 zdravih oseb (od tega 13 nosečnic, 32 ne-nosečih žensk in 9 moških)	9/9
12	De Giglio idr., 2015	Presečna študija	$N = 106$ žensk z RRMS	Ravni prolaktina v plazmi so bile povezane z volumnom bele snovi (WMV), kar podpira vlogo prolaktina pri spodbujanju obnavljanja mielina.	N/D
13	Dolezal idr., 2013	Kohortna študija	$N = 181$ oseb z RRMS ( $M = 39$ , $\check{Z} = 142$ )	V petih letih ni bilo značilnih razlik med spoloma v aktivnosti lezij oz. globalnih, tkivno specifičnih ali regionalnih sprememb v velikosti možganov.	9/9
14	Francamano idr., 2016	Pilotna kohortna študija	$N = 30$ moških z MS <i>Raziskovalna skupina</i> = 20 moških, ki so prejeli tadalafil	Študija prvič dokazuje, da dnevna administracija tadalafila pri moških z MS izboljša določene simptome, kot so simptomi shranjevanja	8/9

			<i>Kontrolna skupina</i> = 10, ki niso prejeli tadalafila	urina, zastali volumen urina po mikciji, vzorec steroidnih hormonov in impotenca brez urodinamskih sprememb.	
15	Galloway idr., 2017	Študija primera	$N = 56$ -letna ženska z MS	Opažena je bila multifokalna sprememba bele snovi na obeh poloblah in spontana regresija malignoma na podlagi interferon beta-1a hormonske terapije.	N/D
16	García-Montojo idr., 2013	Študija primerov s kontrolami	$N = 302$ <i>Raziskovalna skupina</i> = 178 oseb z MS ( $M = 66$ , $\check{Z} = 112$ ) <i>Kontrolna skupina</i> = 124 zdravih posameznikov ( $M = 54$ , $\check{Z} = 70$ )	MSRV poveča število kopij pri PBMC oseb z MS, zlasti pri ženskah z visokimi kliničnimi rezultati. To lahko pojasni vzroke, na katerih temelji večja razširjenost MS pri ženskah.	8/9
17	García-Montojo idr., 2014	Študija primerov s kontrolami	$N = 3,125$ <i>Raziskovalna skupina</i> = 1,669 oseb z MS <i>Kontrolna skupina</i> = 1,456 zdravih oseb	Delo podpira hipotezo o neposredni vpletenosti HERV-W/MSRV v patogenezi MS in identificira genetski marker na kromosomu X, ki bi lahko bil eden od vzrokov za razlike med spoloma v MS.	8/9
18	Garvin, 2018	Presečna študija	$N = 16$ <i>Raziskovalna skupina</i> = 12 oseb z MS	Pri posameznikih iz nobene skupine niso našli prisotnosti relaksina 2, pri osebah z MS pa je bila ugotovljena	N/D

			<i>Kontrolna skupina</i> = 4	prisotnost relaksina 3, še bolj pa relaksina 1, ki naj bi lahko igral vlogo pri patogenezi MS.	
			zdravih posameznikov		
19	Glazer idr., 2017	Kohortna študija	$N = 51,063$ moških	Moški diagnosticirani z moškim faktorjem neplodnosti so imeli večje tveganje za prevalenco in incidenco MS v primerjavi z referenčno skupino.	5/9
			<i>Raziskovalna skupina</i> = 24,011		
			diagnosticiranih z moškim faktorjem neplodnosti		
			<i>Kontrolna skupina</i> = 27,052		
20	Graves idr., 2018	Kohortna študija	$N = 592$ žensk	Nižje ravni anti-Müllerjevega hormona (AMH; tudi znak materničnega staranja) so bile povezane z večjo invalidnostjo in povečanim upadom sivih celic pri ženskah z MS, neodvisno od kronološke starosti in trajanja bolezni.	7/9
			<i>Raziskovalna skupina</i> = 412 žensk z MS		
			<i>Kontrolna skupina</i> = 180 zdravih žensk		
21	Hedström idr., 2013	Kohortna študija	$N = 1338$ oseb z MS zdravljenih z natalizumabom ( $M = 373$ , $\check{Z} = 965$ )	Pri kadilcih je bila tekom časa testiranja večja verjetnost za razvoj anti-natalizumab protiteles v primerjavi z nekadilci. Ugotovljena je bila tudi značilna povezanost večjega tveganja za razvoj protiteles z intenziteto kajenja ter kajenjem znotraj dveh let	5/9

				pred meritvami.	
22	Kamisli idr., 2018	Študija primerov s kontrolami	$N = 213$ <i>Raziskovalna skupina</i> = 67 oseb z MS ( $M = 46$ , $\bar{Z} = 121$ ) <i>Kontrolna skupina</i> = 146 zdravih oseb ( $M = 58$ , $\bar{Z} = 88$ )	Ugotovljena je bila značilna povezanost med MS in polimorfizmom Fokl v Turčiji.	8/9
23	Kempe idr., 2018	Kohortna študija	$N = 47$ žensk <i>Raziskovalna skupina</i> = 25 žensk z MS (od tega 12, ki so uporabljale oralno kombinirano hormonsko kontracepcijo in 13, ki niso) <i>Kontrolna skupina</i> = 22 zdravih žensk (od tega 13, ki so uporabljale oralno kombinirano hormonsko kontracepcijo in 9, ki niso)	Serumske koncentracije $17\beta$ estradiola (E2) in progesterona pri ženskah, ki niso uporabljale hormonske kontracepcije, so pokazale pričakovane vrednosti glede na fazo menstrualnega ciklusa. Pri ženskah z MS, ki so uporabljale oralno kombinirano hormonsko kontracepcijo, je bila koncentracija IL-13 nižja, medtem ko je bila pri bolnikih z MS brez hormonske kontracepcije koncentracija IL-10 v visoki fazi estrogena.	6/9
24	Lanzilo idr., 2017	Kohortna študija	$N = 24$ žensk s klinično izoliranim sindromom	Funkcija rastnega hormona/IGF-1 osi je bila pogosto spremenjena pri ženskah s klinično izoliranim sindromom, kar pa ni bilo povezano s pretvorbo v MS. Primanjkljaj rastnega hormona pri pacientih se	6/9

				je tekom IFN terapije izboljšal.	
25	Lew-Starowicz in Rola, 2016	Presečna študija	$N = 204$ oseb z MS ( $M = 67$ , $\bar{Z} = 137$ )	Ugotovljene so bile negativne korelacije simptomov depresije z željo po spolnosti, erektilno funkcijo in splošnim zadovoljstvom s spolnim življenjem pri moških ter negativne korelacije depresije s funkcijo orgazma in spolnim uživanjem pri ženskah. Negativna ocena odnosa s partnerjem je pomembno vplivala na vsa področja spolnega delovanja in kakovosti spolnega življenja pri ženskah z MS ter na željo po spolnosti pri moških z MS.	N/D
26	Lex 2018	idr., Presečna študija	$N = 128$ oseb z MS (64 avstrijcev in 64 američanov) ( $M = 50$ , $\bar{Z} = 78$ )	Avstrijski udeleženci z MS so poročali o višji socialno-čustveni kakovosti življenja v primerjavi z ameriškimi udeleženci. Ameriški udeleženci so izrazili višjo samozavest v primerjavi z avstrijskimi udeleženci. Moški so poročali o nižji sposobnosti izražanja ljubezni kot ženske. Ne glede na spol in narodnost so udeleženci poročali o koristih zaradi	N/D

				bolezni, zlasti glede boljšega sočutja, pozornosti, boljših družinskih odnosov in življenjskega sloga.	
27	Lioudyno idr., 2017	Študija primerov s kontrolami	$N = 226$ <i>Raziskovalna</i> <i>skupina</i> = 111 oseb z MS ( $M =$ 42, $\check{Z} = 69$ ) <i>Kontrolna</i> <i>skupina</i> = 115 zdravih oseb ( $M =$ 65, $\check{Z} = 50$ )	Heterozigotni genotip (AG) je bil značilno povezan s pojavnostjo MS glede na spol, s povečanim tveganjem pri moških ter zmanjšano pa pri ženskah. Analize so pokazale, da je prisotnost manjšega alela (G) bila povezana s povečano dovzetnostjo za MS pri moških ter z zakasnelim pojavom MS. Poleg tega je polimorfizem rs948854 vplival na stopnjo napredovanja MS, odvisno od spola.	8/9
28	Luchetti idr., 2014	Postmortem študija primerov s kontrolami	$N = 35$ <i>Raziskovalna</i> <i>skupina</i> = 21 oseb z MS ( $M = 11$ , $\check{Z}$ = 10; 25 MS lezij in 21 MS bele snovi normalnega izgleda) <i>Kontrolna</i> <i>skupina</i> = 14 oseb brez MS ( $M = 7$ , $\check{Z} = 7$ ; 14 bele snovi normalnega izgleda)	Pri MS lezijah pri moških je prišlo do lokalne regulacije aromataze estrogenskega receptorja $-\beta$ (ER $\beta$ ) in mRNA faktorja tumorske nekroze (TNF), medtem ko je pri ženskah prišlo do lokalne regulacije 3 $\beta$ - hidroksisteroid- dehidrogenaze, sintetskega encima progesterona in receptorja za progesteron. Astroцитi na robu in v središču lezij MS so predstavljali	8/9



				glavni vir izražanja steroidogenih encimov in receptorjev. TNF je povzročil povečanje ER $\alpha$ , kar kaže na to, da vnetni signali spodbujajo estrogensko signalizacijo v tej vrsti celic.	
29	Magyari idr., 2014	Kohortna študija	$N = 2034$ oseb z RRMS ( $M = 639$ , $\check{Z} = 1395$ )	Na odziv zdravljenja na interferon- $\beta$ , izraženega v stopnji relapsa, sta neodvisno vplivala spol (skupno razmerje relapsov pri ženskah proti moškim je bilo 1,47) in prisotnost NAbs, vendar prisotnost NAbs na učinek zdravljenja oz. število relapsov ni vplivala različno pri ženskah oz. moških.	8/9
30	Manni idr., 2017	Kohortna študija	$N = 225$ oseb z MS ( $M = 154$ , $\check{Z} = 71$ )	V 2 letih spremljanja je 24 pacientov (10%) prekinilo s fingolimodom. Prekinitev terapije je bila najpogosteje zaradi neželenih dogodkov/učinkov oz. prebojnih okužb. Najpogostejši neželeni učinki so bile okužbe. Okužbe niso bile povezane z zmanjšanjem števila belih krvnih celic ali števila limfocitov. Spremembe AST in ALT so opazili večinoma pri moških, medtem ko je	7/9

				povišanje gama-glutamyl transferaze bilo opaženo pri subjektih, ki so bili starejši (tako na začetku terapije in pri pojavu bolezni).	
31	Marschalling er idr., 2018	Kohortna študija	$N = 89$ oseb z MS ( $M = 36$ , $\check{Z} = 53$ )	Po 3 letih opazovanja žensk in moških z MS, ki so prejeli zdravila, ki spreminjajo bolezen, so analize nakazale povezanost med morfološkim vzorci lezij bele snovi in stopnjo invalidnosti. V primerjavi z moško podskupino je ženska podskupina pokazala neprekinjeno, povečano gladkost vzorca lezij bele snovi in skupnega volumna lezij.	7/9
32	Miclea idr., 2019	Presečna študija	$N = 945$ oseb z MS ( $M = 352$ , $\check{Z} = 593$ )	Skupno razmerje med spoloma ( $\check{Z}/M$ ) je bilo 1,9:1,0, prevladovanje žensk pa je bilo prisotno pri vseh fenotipih, razen pri primarno progresivni MS (PPMS), pri kateri so bili pretežno prizadeti moški (razmerje $\check{Z}/M$ : 0,5:1,0). Prevladovanje žensk se je zmanjševalo z naraščajočo starostjo pri diagnozi MS in ni bila več prisotna pri RRMS pacientih nad 58 let.	N/D
33	Moyano idr., 2013	Študija primerov s	$N = 28$	Ugotovili so, da sta koncentracija sulfatida	6/9

		kontrolami	<i>Raziskovalna skupina</i> = 14 oseb z RRMS ( $M = 7$ , $\check{Z} = 7$ )  <i>Kontrolna skupina</i> = 14 zdravih oseb ( $M = 7$ , $\check{Z} = 7$ )	C18:0 in C24:1 v pozitivni korelaciji s stopnjo invalidnosti. Razmerja C16/C18:0 in C16/C24:0 sta bila tudi v korelaciji s starostjo in časom od zadnjega recidiva. Pri zdravih ženskah so bile višje vrednosti C16:0 sulfatida kot pri zdravih moških, vendar te razlike med spoloma pri osebah z MS ni bilo.	
34	Najafi idr., 2017	Eksperimentalna študija	$N = 24$ žensk z MS <i>Raziskovalna skupina</i> = 14 žensk z MS, ki so 8 tednov vadile jogo <i>Kontrolna skupina</i> = 10 žensk z MS brez vadbe joge	Vadba joge spreminja raven acetilholina z znižanjem ravni kortizola pri ženskah z MS.	N/D
35	Mumusoglu idr., 2017	Eksperimentalna študija	$N = 30$ samic podgane Sprague Dawley (Swiss albino)	Dolgotrajni peroralni analog sfingozin1-fosfata je zmanjšal spontano folikularno apoptozo na podlagi neapoptotičnega razmerja primarnih foliklov in ravni AMH v primerjavi s placebom.	N/D
36	Nakken idr., 2018	Kohortna študija	$N = 6060$ oseb, katerih smrt je bila povezana z MS	V celotnem obdobju študije se je umrljivost žensk z MS povečala za povprečno 1,25% na leto, umrljivost moških z MS pa za 0,3%. Kohortna	5/9

				<p>analiza starostnega obdobja je pokazala omejene dokaze o kohortnih učinkih na razlike med spoloma. Razmerje umrljivosti žensk v primerjavi z moškimi pri smrtnosti, povezani z MS, je bila posledica predvsem povečane umrljivosti med ženskami v zadnjih treh desetletjih, zlasti v starejših starostnih skupinah.</p>	
37	O'Connell idr., 2017	Kohortna študija	<p><math>N = 292</math> oseb z MS  <math>(M = 79, \check{Z} = 213)</math></p>	<p>Razmerje med ženskami in moškimi je bilo 2,7:1.</p>	7/9
38	Patel idr., 2017	Kohortna študija	<p><math>N = 140</math> oseb z MS  <math>(M = 43, \check{Z} = 97)</math>  <i>Skupina oseb, ki redno uživa kanabis = 33</i> (<math>M = 14, \check{Z} = 19</math>)  <i>Skupina oseb, ki ne uživa kanabisa = 107</i> (<math>M = 29, \check{Z} = 78</math>)</p>	<p>Moški z MS so bili bolj občutljivi na kognitivne stranske učinke uporabe prekajene konoplje v primerjavi z ženskami.</p>	7/9
39	Paz-Ballesteros idr., 2017	Kohortna študija	<p><math>N = 181</math> oseb z MS  <math>(M = 66, \check{Z} = 115)</math></p>	<p>Bolezen je napredovala hitreje pri dnevnikih kadilcih kot pri nekadilcih. Pri osebah s prekomerno telesno težo je invalidnost napredovala hitreje kot pri bolnikih z normalno telesno težo. Pri</p>	6/9

				razslojevanju po spolu so bili učinki kajenja in prekomerne telesne teže ugotovljeni le pri moških.	
40	Sakurai idr., 2020	Študija primera	$N = 39$ -letna ženska z MS	Zdravljenje z agonistom GnRh poveča aktivnost bolezni pri MS. Visoke koncentracije estrogena transformirajo celice Th1 v celice Th2, zmanjšajo število celic Th17 in aktivirajo celice Treg.	N/D
41	Sena idr., 2019	Kohortna študija	$N = 133$ žensk z RRMS	Ravni lipoproteinov z nizko gostoto (LDL) so bile povezane z višjo stopnjo invalidnosti in intenzivnosti MS. Serumski lipidni profil je bil povezan z zaščitnimi učinki uporabe oralne kontracepcije na invalidnost oseb z RRMS.	6/9
42	Spanier idr., 2015	Ekspertimentalna študija	Samice miši s ciljno usmerjenim genom Vdr na T celice (T-Vdr0)	CD4+T celice so imele kooperativno ojačevalno zanko estrogena in kalcitriola, ki spodbuja razvoj CD4+Helios+-FoxP3+Treg celic in je prekinjena, ko je pot vitamina D3 oslABLjena. Svetovni upad količine D3 vitamina na populaciji bi lahko spodkopaval podobno kooperativno estrogen-	N/D

				D3 interakcijo, ki nadzoruje diferenciacijo Treg celic pri ženskah, kar povzroča okvaro samo-tolerance T celic in posledično povečanje incidence MS.	
43	Sepúlveda idr., 2016	Pilotna študija primerov s kontrolami	$N = 50$ <i>Raziskovalna skupina = 25 žensk z RRMS</i> <i>Kontrolna skupina = 25 zdravih žensk</i>	Ženske z večjo aktivnostjo bolezn (pogostejši relapsi) so imeli značilno nižje ravni AMH, skupnega števila antralnih foliklov in volumna jajčnikov kot ženske z nižjo aktivnostjo bolezn.	7/9
44	Streckis idr., 2014	Kohortna študija	$N = 18$ oseb z MS ( $M = 9, \mathring{Z} = 9$ )	Centralna utrujenost se je zvečer povečala, medtem ko se je periferna utrujenost zvečer značilno zmanjšala samo pri ženskah.	6/9
45	Taheri idr., 2017	Kohortna študija	$N = 100$ oseb <i>Raziskovalna skupina = 50 oseb z RRMS (<math>M = 19, \mathring{Z} = 31</math>)</i> <i>Kontrolna skupina = 50 zdravih oseb (<math>M = 21, \mathring{Z} = 29</math>)</i>	Pri osebah z MS, zdravljenih z IFN- $\beta$ , je bilo zmanjšanje ravni izražanja ekspresije gena MxA nižja kot pri zdravih posameznikih brez terapije. To zmanjšanje je bilo še posebno značilno pri ženskah v primerjavi z moškimi, kar nakazuje na spolne razlike pri odzivu na IFN- $\beta$ terapijo.	8/9
46	Thöne idr., 2015	Študija primerov s kontrolami	$N = 134$ žensk <i>Raziskovalna skupina = 76</i>	Povprečna raven AMH je bila značilno manjša pri ženskah z RRMS.	7/9

			žensk z RRMS <i>Kontrolna skupina</i> = 58 zdravih žensk	Značilen napovednik verjetnosti za nizke vrednosti AMH je bila le diagnoza MS in odsotnost zdravljenja.	
47	Thöne idr., 2016	Presečna študija	$N = 148$ žensk <i>Raziskovalna skupina</i> = 85 žensk z RRMS <i>Kontrolna skupina</i> = 63 zdravih žensk	Pri ženskah z MS so bile opažene značilno povečane vrednosti endoglina v primerjavi z zdravimi ženskami. Najvišje vrednosti endoglina so bile ugotovljene pri ženskah z nizko vrednostjo AMH. Anti-ovarijska protitelesa niso bila prisotna tako pri ženskah z MS, kot tudi pri zdravih ženskah. Ravni IL-1 $\alpha$ in IL-1 $\beta$ se med skupinama niso razlikovale.	N/D
48	Triantafyllou idr., 2016	Presečna študija	$N = 133$ oseb z RRMS  ( $M = 52$ , $\check{Z} = 81$ , od tega 66 pred menopavzo in 15 po menopavzi)	Folikel-stimulativni hormon je bil povezan s stopnjo invalidnosti pri pred-menopavzalni skupini žensk. Prosti androgen je pokazal mejni negativni učinek na stopnjo invalidnosti pri moških, vendar se je ta učinek izgubil po prilagoditvi glede na starost in trajanje bolezni. Ravni estradiola so vplivale na invalidnost žensk po menopavzi. Ravni spolnih hormonov in indeksov metabolizma glukoze se niso	N/D

				razlikovale med osebami, ki so imele nadpovprečno oz. podpovprečno stopnjo invalidnosti.	
49	Vitkova idr., 2016	Presečna študija	$N = 135$ oseb z MS ( $M = 37$ , $\check{Z} = 116$ )	Dejavniki, ki prispevajo k slabi kakovosti spanja pri osebah z MS, se razlikujejo glede na spol. S slabo kakovostjo spanja sta bili povezani depresija in tesnoba pri ženskah, pri moških pa bolečina.	N/D
50	Voskuhl idr., 2016	Eksperimentalna študija	$N = 164$ žensk z MS <i>Raziskovalna skupina = 82</i> žensk z MS, ki so prejemale dnevno dozo estriola <i>Kontrolna skupina = 67</i> žensk z MS, ki so prejemale placebo	Neredne menstruacije so bile pogostejše v skupini z estriolom kot v skupini s placebom, vendar so bile vaginalne okužbe manj pogoste. Pri fibrocistični bolezni dojke, materničnih fibroidih in debelini endometrične sluznice ni bilo razlik.	N/D
51	Voskuhl idr., 2018	Eksperimentalna študija	Transgene miši	T-limfocit DNA metilacijske preiskave X kromosoma gena Foxp3 so nakazale, da vtiskovanje genov X kromosoma temelji na spolnih razlikah v avtoimunosti. Poleg tega so analize pokazale, da diferencialna ekspresija gena X kromosoma gena »Toll-like receptor 7« v nevronih lahko prispeva k spolnim razlikam pri	N/D



				nevrodegeneraciji.	
52	Winkelmann idr., 2019	Kohortna študija	$N = 70$ žensk z MS <i>Skupina 1</i> = 38 žensk, ki so bile zdravljene z intravenozno imunoglobulinsko terapijo (ang. IVIg) v prvem trimesečju nosečnosti in 1 leto postnatalno <i>Skupina 2</i> = 23 žensk, ki so bile zdravljene z IVIg po rojstvu otroka 1 leto <i>Skupina 3</i> = 9 žensk, ki niso bile zdravljene z IVIg	V pozni nosečnosti so opazili najnižjo stopnjo recidiva, čemur je sledila povišana stopnja recidiva po porodu v primerjavi z letom pred nosečnostjo in v prvem trimesečju. Zdravljenje z IVIg ni vplivalo na napredovanje bolezni po porodu.	8/9
53	Zhu 2016	idr., Eksperimen- talna študija	Miši, človeško tkivo neonatalnega timusa	Uporaba androgena ščiti moške pred MS.	N/D

*Opombe.* NOS = Newcastle-Ottawa scale; N/D = ni določeno;  $N$  = število udeležencev;  $M$  = število udeležencev;  $\check{Z}$  = število udeleženk

## 4 DISKUSIJA

Na splošno obstajajo dokazi o spolnih razlikah pri MS, vendar veliko študij, ki obravnavajo epidemiologijo, patologijo, biologijo, imunologijo oz. endokrinologijo MS, ni enotnih. Čeprav je bilo iz določenih segmentov proučevanja MS (npr. psihofarmakologija, nevropatologija, endokrinologija) naša baza podatkov relativno majhna, so bile med pregledanimi študijami ugotovitve, ki upravičujejo prihodnje premisleke in odpirajo nove globlje teme, ki bi jih bilo treba obravnavati. Kljub temu, da so bile v izbranih študijah uporabljene različne vrste merilnih tehnik oz. orodij in analiz ter so vključevale vzorce različnih populacij, jih je velika večina (70%) poročala o spolnih razlikah pri MS oz. ženskem spolu kot dejavniku tveganja.

Razmerje žensk proti moškim z MS se v zadnjih desetletjih povečuje (Akhtar idr., 2016; Makken idr., 2018; Miclea idr., 2019; O'Connel idr., 2017). Najbolj prizadeta skupina so mlade ženske med 20 in 40 let (Miclera idr., 2019 ; O,Conel idr., 2017), razlike med spoloma pa se zmanjšujejo po 50 letu starosti (Bove idr., 2016), ker se pri ženskah po menopavzi spontano zmanjšajo simptomi (Bove idr., 2015; Garvin, 2018). Ženske imajo več recidivov kot moški (Miclea idr., 2019; Maguari, 2014; De Andrés idr., 2017), medtem ko moški razvijejo hujši fenotip bolezni (Manni idr., 2017) in moški faktor neplodnosti predstavlja dejavnik tveganje za MS (Glazer idr., 2017). Iz rezultatov raziskav zgoraj navedenih avtorjev je razvidno, da so razlike med spoloma v pojavnosti MS opazne predvsem pred 50. letom starosti, preden ženske vstopijo v menopavzo, medtem ko se razlike v izraženosti simptomov kažejo predvsem v hujšem poteku bolezni pri moških.

Ker je MS demielinizirajoča bolezen osrednjega živčevja, so določene študije, ki proučujejo lezije možganov (Dolezal idr., 2013; Luchetti idr., 2014 ; Marschallinger idr., 2018; De Giglio idr., 2015;). Dolezal idr., (2013) trdijo, da spol ne vpliva na recidiv in na obremenitev možganskih regij. V 5-letni študiji niso uspeli dokazati značilnih razlik med spoloma v globalnih tkivno specifičnih ali regionalnih sprememb v velikosti možganov. Medtem pa Marshallinger idr. (2018) poročajo o bolj intenzivnem nenehnem krčenju ter razpadu bele snovi in večjem celotnem volumnu lezij zaradi MS pri ženskah. Da MS prizadene belo snov možganov potrjujejo tudi De Giglio idr. (2015), ki so pokazali, da so ravni prolaktina povezane z volumnom bele snovi možganov in da prolaktin igra vlogo pri spodbujanju mielina. V študiji avtorjev Bykova idr. (2016) so v krvi najstnikov z MS lezijami našli visoke ravni prolaktina, kar kaže na obnavljanje tkiv, zlasti v pubertetni dobi. Med ravno prolaktina in stopnjo invalidnosti, trajanjem bolezni, letno pogostostjo recidivov in starostjo nastopa MS v njihovi študiji ni bilo korelacije (Bykova idr., 2016). Rezultati pregledanih študij niso povsem enotni glede razlik med spoloma po velikosti lezij in hitrosti propadanja bele snovi (Dolezal idr., 2013; Marshallinger idr., 2018). Ti izsledki

kažejo na težavnost zaznavanja razlik med spoloma z uporabo MRI. To kaže na pomembno vrzel znanja, ki jo je potrebno zapolniti s prihodnjimi študijami, da bi lažje oblikovali strategije zdravljanja in soočanja z MS. Glede na to, da s pomočjo difuzijskega tenzorskega slikanja (DT) lahko tridimenzionalno določimo poleg poteka tudi količino in kakovost vlaken, kar omogoča prepoznavanje določenih patoloških ali razvojnih procesov znotraj možganov (Bregant idr., 2011), bi lahko nadaljnje raziskave preiskovale kronične lezije MS pri obeh spolih z uporabo te tehnike in tako določili razlike patoloških procesov.

Lucheetti idr. (2014) so s postmortem študijo raziskovali gensko ekspresijo hormonskih receptorjev v beli snovi možganov, gensko ekspresijo encimov in hormonov, ki so vključeni v nevrosteroidno biosintezo pri obeh spolih in gensko ekspresijo IL-1A, IL-6 in TNF v MS. Pri ženskah se je povečalo izražanje mRNA androgenih receptorjev, estrogenskih alfa in progesteronskih receptorjev, pri moških pa se je povečalo izražanje androgenskih alfa in beta estrogenskih receptorjev. Pri obolelih moških je bila ekspresija gena IL-1A bistveno nižja kot pri zdravih moških. Izražanje gena faktorja tumorske nekroze se je povečalo v lezijah pri obeh spolih. Ekspresija aromataze je bila višja pri moških, medtem ko je bila ekspresija  $3\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze višja pri ženskah z MS v aktivnih in neaktivnih lezijah. Študija podpira hipotezo, da se ravnovesje med sintezo estrogena in progesterona pri lezijah žensk oz. moških razlikuje.

V zadnjih 10 letih so potrdili isto kot v študijah pred tem, da so dejavniki tveganja lahko posledice stila življenja, kot so kajenje (Paz-Ballesteros idr., 2017; Hedström, 2014), povečana debelost (Bove idr., 2019), alkohol (Hedström, 2014) in genetika (Benešová idr., 2013; Baraonica idr., 2014; García-Montojo idr., 2014; Kamisli idr., 2018). Različni geni oz. njihovi polimorfizmi so dejavniki tveganja pri MS. Benešová idr. (2013) so raziskovali polimorfizem rs3135388 gena HLA-DRB1\*1501 in ugotovili, da je dejavnik tveganja za dovzetnost za MS v češki populaciji žensk, ker so heterozigoti (G/A) pogostejši pri ženskah. Baraonica idr. (2014) pa so v svoji študiji ugotovili spolno odvisno porazdelitev polimorfizma C341T in GSTP1 (pri ženskah je bila pogostejša prehodnost C/T) in da polimorfizem C341T tudi vpliva na napredovanje bolezni. Ugotovili so tudi, da se pot razstrupljanja GSTP1 odvija odvisno od spola in da se posledično tudi poveča klinična resnost bolezni pri moških. Kljub temu, da je bila študija narejena na majhnemu vzorcu, podpira idejo o vlogi mutacij na patogenezo MS.

MSRV je po predhodnjih izsledkih Garcia-Montojo idr., (2013) vpleten v patogenezo MS. MSRV je član endogenih virusov tipa W (HERV-W). Pri osebah z MS, MSRV poveča število kopije DNK s kromozomsko retrotranspozicijo. Da bi potrdili svojo raziskavo, so Garcia-Montojo idr. (2014) preslikali regije gena Xq22.3, vključno z lokusom HERV-W, in so identificirali 3 polimorfizme in sicer rs6622139 (T/C), rs6622140 (G/A) ter

rs1290413 (G/A). Ugotovili so, da je pri ženskah polimorfizem (T/C) povezan z dovzetnostjo za MS, saj predstavlja genetski marker na X kromosomu, kar tudi nakazuje na razlike med spoloma. Na ta način so potrdili hipotezo o vpletenosti MSR<sub>V</sub> v patogenezo MS. Ugotovljeno spolno razliko se lahko izkoristi za razvoj novih terapevtskih pristopov za MS. Kamisli idr. (2018) pa so proučevali polimorfizme receptorjev D vitamina in ugotovili, da je polimorfizem gena VDR FokI dejavnik tveganja za MS na Turški populaciji, razlik med spoloma pa niso obravnavali. Pregledana je bila tudi študija o porazdelitvah genotipov in alelnih frekvenc polimorfizma rs948854 (G/A) v promotorju gena galanin pri osebah z MS, v kateri so analize pokazale, da je prisotnost manjšega alela (G) pri moških povečala dovzetnost za MS in da je bila značilno povezana s poznim nastopom bolezni (Lioudyno idr., 2017). Študiji tako podpirata vlogo gena Gal in gena VDR pri patogenezi MS.

Spontano odpuščanje simptomov pri ženskah z MS je pogosto povezano z nosečnostjo (Garvin, 2018; Winkelmann idr., 2019). Vlogo naravnih ubijalcev (NK) in naravnih celic ubijalk T (NKT) pri začetku in poteku bolezni MS je treba še pojasniti. Matične NK (uNK) celice maternice so najbolj prevladujoča imunska populacija v zgodnji nosečnosti, število in delovanje celic uNK, ki se infiltrirajo v endometriju, pa so odvisne od spolnih hormonov. Dinamika izražanja zgodnjega aktivacijskega markerja CD69 na celicah CD3+CD56+CD8+ je v študiji de Andres idr. (2017) pokazala progresivno statistično značilno povečanje v obdobju trimesečja nosečnosti in po porodu pri nosečih ženskah z MS, razlike pri moških pa ni bilo. Zdravljenje z IVIg ne vpliva na napredovanje bolezni po porodu (Winkelmann idr., 2019). Potrebne so nadaljne študije o delovanju NKT celic in njihovi vlogi v nosečnosti pri ženskah z MS, da bi zagotovili učinkovitejša zdravljenja. Zaenkrat zdravljenje z IVIg predstavlja varno možnost zdravljenja med gestacijskim obdobjem in dojenjem, prolaktin pa igra vlogo tudi pri odpravljanju simptomov MS med nosečnostjo in na ta način predstavlja možno terapevtsko sredstvo.

Sulfatidi so glukolipidi, ki so bogati z mielinom in sodelujejo pri bioloških procesih nevronskega tkiva, kot je imunski sistem. Moyano idr. (2013) so raziskovali 4 vrste sulfatidov in so dokazali, da sta C18:0 in C24:1 prispevala k aktivaciji NKT med recidivi. Pri zdravih ženskah so bile višje vrednosti C16:0, kar pa povezujejo z večjo dovzetnostjo žensk za avtoimunske bolezni. Zhu idr. (2016) trdijo, da je moški spol zaščiten pred multiplo sklerozo in drugimi avtoimunskimi boleznimi, ki jih posredujejo T-celice. Ta zaščita je deloma posledica višjih ravni androgenov pri moških. Omenjeni avtorji so izvedli ELISA eksperimente za odkrivanje protiteles proti jajčnikom, endoglina in interleukina (IL) -1 $\alpha$ /-1 $\beta$  v serumih žensk z MS in so pri njih zaznali značilno povečane vrednosti endoglina v primerjavi z zdravimi kontrolami. Večji delež žensk z RRMS ima nizke vrednosti AMH, katere spremljajo visoke vrednosti endoglina (Thone idr., 2015; 2016).

Nizke ravni AMH pripomorejo tudi k višji aktivnosti bolezni in stopnji recidivov v postmenopavzalnem obdobju (Sepúlveda idr., 2016), večji stopnji invalidnosti in povečanem upadu sive snovi pri ženskah, neodvisno od kronološke starosti in trajanja bolezni (Graves idr., 2018). Analog sfingozin-1-fosfat zmanjša folikulno apoptozo in poveča raven AMH (Mummusoglu idr., 2017), kar nakazuje na možno biomarkersko vlogo sfingozina-1-fosfata pri ženskah. Pomembnost sulfatidov v avtoimnskemu odzivu in njihova pozitivna korelacija s stopnjo invalidnosti nakazuje, da izoforma sulfidov C18:0 IN C24:1 predstavljata kandidata za biomarkerje MS. Čeprav vse naše študije, ki so preučevale AMH, govorijo o znižani vrednosti AMH v plazmi žensk z MS, ne moremo tega enačiti z zmanjšano verjetnostjo zanositve, zaradi česar le-te študije ne dopuščajo sklepanja o uporabi AMH kot diagnostičnega markerja pri ženskah.

Presnova lipoproteinov je lahko vključena v modulatorske učinke spolnih steroidov na resnost bolezni (Sena idr., 2019). Kljub temu pa uporaba različnih vrst kontracepcije različno vpliva na tvorbo lezij T2. Pri posameznicah, ki so uporabljale kontinuirano oralno kontracepcijo, je v študiji avtorjev Chen idr. (2020) kasneje prišlo do večje tvorbe lezij v primerjavi s posameznicam, ki so uporabljale ciklično obliko oralne kontracepcije. Pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane hormonske kontracepcije, so bile koncentracije IL-13 nižje, medtem ko je bila pri ženskah brez kontracepcije koncentracija IL-10 (ki favorizira Th2 fenotip in transformira ekspresijo rastnega faktorja  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ter aktivira Tregove celice) v visoki fazi estrogena (Kempe idr., 2018). Zdravljenje z agonistom GnRh poveča aktivnost bolezni in Th1 celice spremeni v Th2 (Sakurai idr., 2020).

V študiji avtorjev Taheri idr. (2017) pa so proučevali protein odpornosti proti miksovirusu A (MxA), ki se uporablja kot napovedovalni marker terapije z interferonom beta (IFN- $\beta$ ). Raven izražanja MxA so merili s kvantitativno PCR in so ugotovili znatno zmanjšane ravni izražanja MxA pri ženskah, ki so bile zdravljene z IFN- $\beta$  terapijo, kar je bilo še posebej značilno za ženske v primerjavi z moškimi, kar nakazuje na spolne razlike pri odzivu na IFN- $\beta$  terapijo (Taheri idr., 2017). V nasprotju s temi trditvami pa Magyary idr. (2014) v svoji študiji poročajo, da med spoloma ni razlik pri zdravljenju z IFN- $\beta$  terapijo in da nevtralizirajoča protitelesa (Nab) ne vplivajo na stopnjo recidivov pri obeh spolih. Ta neskladnost nakazuje na nepopolno razumevanje delovanja omenjene terapije na posameznike z MS oz. na spolne razlike pri odzivanju na le-to terapijo, zaradi česar je potrebnih več raziskav v prihodnosti. Galloway idr. (2017) so v svoji študiji primera pokazali, da se je na podlagi terapije IFN- $\beta$  pojavila multifokalna sprememba belih snovi na obeh poloblah. Pomanjkanje rastnega hormona prispeva k dovzetnosti za demielinizacijsko epizodo, ne vpliva pa na potek bolezni, z uporabo IFN terapije pa se primanjkljaj rastnega hormona izboljša (Lanzilo idr., 2017).

Poleg IFN so bili raziskana še naslednja terapevtska sredstva: testosteron, ker preprečuje degeneracijo bele snovi (Lioudyno idr., 2017) in tadalafil pri moških, ker izboljša razmerje med testosteronom in estriolom v plazmi (Francamano, idr., 2017).

Vadba joge je lahko učinkovita za izboljšanje simptomov, ker stimulira HPA-os, na ta način pa se poveča raven ACTH in s tem zmanjša nivo kortizola, kar vodi do manj možganih demieliniziranih plakov (Najafi idr., 2017).

Zelo malo podatkov je o vplivu spola na psihične in subjektivne posledice pri bolnikih z MS. Mi smo zasledili študijo, v kateri avtorji Théaudin idr. (2016) trdijo, da pri MS spol vpliva na pogostost anksioznosti. Dejavniki, ki prispevajo k slabi kakovosti spanja pri bolnikih z MS, pa se na podlagi študije raziskovalcev Vitkova idr. (2016) tudi razlikujejo glede na spol. Depresija in anksioznost sta povezani s slabo kakovostjo spanja pri ženskah, bolečine pa pri moških (Vitkova idr., 2016). Centralna in periferna utrujenost se tudi razlikujeta glede na spol; Streckis idr. (2014) v svoji raziskavi poročajo, da se je centralna utrujenost povečala pri obeh spolih, periferna pa se je zmanjšala le pri ženskah. Anens idr. (2014) pa poročajo, da so moški z MS manj telesno aktivni, imajo nižjo samoučinkovitost pri telesni dejavnosti in nižjo samopodobo, povezano s padci in da prejemajo manj socialne podpore za telesno dejavnost od družinskih članov kot ženske, medtem ko so ženske z zmerno MS in RRMS bolj utrujene kot moški in ženske brez MS. Kajenje konoplje tudi različno vpliva na posameznike glede na spol; moški so bolj občutljivi na stranske kognitivne učinke prekajene konoplje oz. doživljajo bolj oslABLJENO hitrost obdelave verbalnega in vizualnega spomina (Patel in Feinstein, 2017). Razumevanje spolnih razlik v doživljanju negativnih posledic, povezanih z MS, bi lahko omogočilo boljšo diagnozo, zdravljenje in preventivo nekaterih omenjenih posledic.

Kvalitativni intervjuji so odkrili dodatne razlike med spoloma pri spopadanju z boleznijo ter v izkušnjah, pričakovanjih in izzivih, povezanih z MS. Avstrijski udeleženci z MS so zaznali višjo družbeno-čustveno kakovost življenja v primerjavi z ameriškimi udeleženci, ki pa so poročali o višji samopodobi. Moški so poročali o nižji sposobnosti izražanja ljubezni kot ženske (Lex idr., 2018). Študija poudarja nacionalne in spolne razlike za izboljšanje socialne in čustvene kakovosti življenja pri bolnikih z MS.

Nabor raziskav o dejavnikih, ki vplivajo na spolno delovanje in kakovost spolnega življenja, ostaja skromen. V bazi podatkov smo dobili raziskavo avtorjev Celik idr. (2012), ki poročajo, da o seksualni disfunkciji poroča več žensk kot moških z MS. Sekundarni simptomi seksualne disfunkcije so bili prisotni pri obeh spolih, vendar so prevladovali pri ženskah, ki so poročale tudi, da imajo težave s spolnim vzburjenjem bistveno bolj kot moški. Bolniki so se sicer poročali tudi o bolečinah, težavah s spominom in črevesnih

simptomih (Čelik idr., 2012). Obstaja tudi negativna korelacija med simptomi depresije in željo po spolnosti. Slab odnos s partnerjem pomembno vpliva na vsa področja spolnega delovanja in kakovosti spolnega življenja pri ženskah z MS ter na željo po spolnosti pri moških (Lew-Starowicz in Rola, 2016). Moški z MS pogosto doživljajo tudi nevrogeni prekomerno aktivni mehur, simptome spodnjih sečil in erektilno disfunkcijo (Francomano idr., 2017). Ker so študije raziskovale vzorce iz različnih specifičnih populacij, je posplošljivost ugotovitev vseh teh študij na splošno populacijo z MS razmeroma omejena. Potrebne bi bile prihodnje raziskave za vse omenjene razlike posledic med spoloma s številčnimi vzorci iz različnih svetovnih populacij. S tem se bo izboljšalo naše znanje o MS in posledično tudi naša sposobnost diagnoze, preventive, zdravljenja in soočanja s posledicami, povezanih z boleznijo.

## 4.1 Omejitve

Kljub zelo poglobljenemu pregledu pomembnih izsledkov pridobljenih študij naš pregledni članek ni brez omejitev, ki jih je treba upoštevati pri ustvarjanju zaključkov. Za pridobitev študij so bile uporabljene le 3 podatkovne baze. Obstaja možnost, da z izbranim načinom pridobivanja člankov nismo vključili določenega števila pomembnih študij. Poleg tega smo vključevali samo študije, ki so bili narejene v zadnjih desetletjih, kar je različno od preglednih študij, ki so jih izvedli Shannon idr. (2015). Ti raziskovalci so naredili dva ločena članka; enega za pregled biologije spolnih razlik incidence MS in drugega za pregled naraščajoče incidence MS pri ženskah in ranljivosti moških za napredovanje te bolezni, kar smo mi hoteli narediti v enem. Vendar smo ugotovili, da je tema preširoka in da bi za pregled morali vključiti večji nabor literature. Omejitev predstavlja tudi visoko število različnih tematik spolnih razlik pri MS, ki so jih obravnavale študije, vključene v naš sistematični pregled, zaradi česar smo nekatere informacije prikazali relativno skopo. Kljub temu smo vključili novejša študija iz izbranega področja, strnili njihove glavne ugotovitve in pridobili širok vpogled v spolne razlike pri MS.

## 4.2 Implikacije

Iskanje spolnih razlik pri avtoimunski bolezni, kot je MS, je lahko v pomoč pri razumevanju epidemiologije, patologije, biologije, imunologije in endokrinologije le-te bolezni. Lahko pripomore k povečanju in razširjanju nabora zdravil, s katero razpolaga trenutna svetovna farmacevtska industrija. Potrebne so nadaljnje kvalitativne in stroge kvantitativne raziskave za vsako področje problematike posebej, da bi ugotovili, kako prispevati k zmanjšanju incidence MS.

## 5 ZAKLJUČEK

Sistematični pregledni članek o spolnih razlikah pri multipli sklerozi in vplivu endokrinih hormonov na potek bolezni pri ženskah je raziskal in integriral poznane razlike med spoloma v pojavnosti, incidenci, dejavnikih tveganja, genetiki, možganskih spremembah, posledicah in zdravljenju multiple skleroze. Razlike med spoloma, ki so dokumentirane v članku, so pomembne ne samo za strokovno osebje v medicini oz. farmakologiji, ampak tudi za posameznike, ki trpijo za to boleznijo in njihove družine. Kljub raznolikim študijam še vedno primanjkuje razumevanje načina delovanja endokrinih hormonov pri ženskah. Prihodnje raziskave bi ravno zato morale pozornost nameniti razumevanju vpliva endokrinih hormonov pri obeh spolih na nevrološki in imunološki ravni, s čimer bi lahko prispevali k bolj učinkovitemu zdravljenju oz. preventivi pojava multiple skleroze.



## 6 VIRI

Akhtar, S., Alroughani, R., Ahmed, S. F. in Al-Hashel, J. Y. (2016). Retrospective Cohort Study of Gender Differential in Risk of Multiple Sclerosis in Kuwait. *Neuroepidemiology*, 46(3), 203–208. <https://doi.org/10.1159/000444185>

Anens, E., Emtner, M., Zetterberg, L. in Hellström, K. (2014). Physical activity in subjects with multiple sclerosis with focus on gender differences: a survey. *BMC neurology*, 14, 47. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-47>

Atkins, G., Amor, S., Fletcher, J. in Mills, K. (2012). *The Biology of Multiple Sclerosis*. Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511979088>

Bačić Baronica, K., Mlinac, K., Petlevski, R., Ozretić, D., Vladić, A., Kalanj-Bognar, S. in Zuntar, I. (2014). Progression of multiple sclerosis is associated with gender differences in glutathione S-transferase P1 detoxification pathway. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 74(3), 257–265.

Benešová, Y., Vašků, A., Stourač, P., Hladíková, M., Fiala, A. in Bednařík, J. (2013). Association of HLA-DRB1\*1501 tagging rs3135388 gene polymorphism with multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 255(1-2), 92–96. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.10.014>

Bove, R., Healy, B. C., Secor, E., Vaughan, T., Katic, B., Chitnis, T., Wicks, P. in De Jager, P. L. (2015). Patients report worse MS symptoms after menopause: findings from an online cohort. *Multiple sclerosis and related disorders*, 4(1), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.11.009>

Bove, R., Healy, B. C., Musallam, A., Glanz, B. I., De Jager, P. L. in Chitnis, T. (2016). Exploration of changes in disability after menopause in a longitudinal multiple sclerosis cohort. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(7), 935–943. <https://doi.org/10.1177/1352458515606211>

Bove, R., Healy, B. C., Musallam, A., Soltany, P., Diaz-Cruz, C., Sattarnezhad, N., Glanz, B. I., Kivisäkk, P., Miller, K. K. in Chitnis, T. (2019). Fatty acid binding protein-4 is associated with disability in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(3), 344–351. <https://doi.org/10.1177/1352458517750768>

Bregant, T., Derganc, M. in Neubauer, D. (2012). Uporaba magnetnoresonančnega slikanja z difuzijskimi tenzorji v pediatriji. *Zdravniški Vestnik* 81(7/8), 533-542. URN:NBN:SI:doc-YWCRCZSU

Bykova, O. V., Boyko, A. N., Goltsova, N. G., Nankina, I. A., Batysheva, T. T., Khachatryan, L. G. in Kuzenkova, L. M. (2016). Serum prolactin level in patients with pediatric multiple sclerosis. *The New Armenian Medical Journal* 10(3), 58-64. <https://ysmu.am/website/documentation/files/edce5744.pdf>

Celik, D. B., Poyraz, E. Ç., Bingöl, A., Idiman, E., Ozakbaş, S. in Kaya, D. (2013). Sexual dysfunction in multiple sclerosis: gender differences. *Journal of the neurological sciences*, 324(1-2), 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.08.019>

Chen, C. S., Krishnakumar, T., Rowles, W., Anderson, A., Zhao, C., Do, L. in Bove, R. (2020). Comparison of MS inflammatory activity in women using continuous versus cyclic combined oral contraceptives. *Multiple sclerosis and related disorders*, 41, 101970. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.101970>

Correale, J., Marrodan, M. in Ysrraelit, M. (2019). Mechanisms of Neurodegeneration and Axonal Dysfunction in Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010014>

de Andrés, C., Fernández-Paredes, L., Tejera-Alhambra, M., Alonso, B., Ramos-Medina, R. in Sánchez-Ramón, S. (2017). Activation of Blood CD3+CD56+CD8+ T Cells during Pregnancy and Multiple Sclerosis. *Frontiers in immunology*, 8, 196. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00196>

De Giglio, L., Marinelli, F., Prosperini, L., Contessa, G. M., Gurreri, F., Piattella, M. C., De Angelis, F., Barletta, V. T., Tomassini, V., Pantano, P. in Pozzilli, C. (2015). Relationship between Prolactin Plasma Levels and White Matter Volume in Women with Multiple Sclerosis. *Mediators of inflammation*, 2015, 732539. <https://doi.org/10.1155/2015/732539>

Denišlič, M. (2006). Multipla skleroza. Ljubljana: Medicinski razgledi.

Dolezal, O., Gabelic, T., Horakova, D., Bergsland, N., Dwyer, M. G., Seidl, Z., Krasensky, J., Ramasamy, D. P., Vaneckova, M., Havrdova, E. in Zivadinov, R. (2013). Development of gray matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis is not gender dependent:

results of a 5-year follow-up study. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115 Suppl 1, S42–S48. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.09.020>

Dunn, S. E., Gunde, E. in Lee, H. (2015). Sex-Based Differences in Multiple Sclerosis (MS): Part II: Rising Incidence of Multiple Sclerosis in Women and the Vulnerability of Men to Progression of this Disease. *Current topics in behavioral neurosciences*, 26, 57–86. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2015\\_370](https://doi.org/10.1007/7854_2015_370)

Dunn, S. E., Lee, H., Pavri, F. R. in Zhang, M. A. (2015). Sex-Based Differences in Multiple Sclerosis (Part I): Biology of Disease Incidence. *Current topics in behavioral neurosciences*, 26, 29–56. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2015\\_371](https://doi.org/10.1007/7854_2015_371)

Francomano, D., Ilacqua, A., Cortese, A., Tartaglia, G., Lenzi, A., Inghilleri, M. in Aversa, A. (2017). Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *Journal of endocrinological investigation*, 40(3), 275–279. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0557-y>

Galloway, L., Vakili, N. in Spears, J. (2017). Spontaneous regression of a parafalcine meningioma in a multiple sclerosis patient being treated with interferon beta-1a. *Acta neurochirurgica*, 159(3), 469–471. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-3019-6>

García-Montojo, M., Dominguez-Mozo, M., Arias-Leal, A., García-Martínez, Á., De las Heras, V., Casanova, I., Faucard, R., Gehin, N., Madeira, A., Arroyo, R., Curtin, F., Alvarez-Lafuente, R. in Perron, H. (2013). The DNA copy number of human endogenous retrovirus-W (MSRV-type) is increased in multiple sclerosis patients and is influenced by gender and disease severity. *PloS one*, 8(1), e53623. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053623>

García-Montojo, M., de la Hera, B., Varadé, J., de la Encarnación, A., Camacho, I., Domínguez-Mozo, M., Árias-Leal, A., García-Martínez, A., Casanova, I., Izquierdo, G., Lucas, M., Fedetz, M., Alcina, A., Arroyo, R., Matesanz, F., Urcelay, E. in Alvarez-Lafuente, R. (2014). HERV-W polymorphism in chromosome X is associated with multiple sclerosis risk and with differential expression of MSRV. *Retrovirology*, 11, 2. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-11-2>

Garvin, R. A. (2018). Relaxin levels in matched sera and CSF from subjects with multiple sclerosis. *Italian Journal of Anatomy and Embryology*, 123(2), 130-135. <https://doi.org/10.13128/IJAE-24162>

Glazer, C. H., Tøttenborg, S. S., Giwercman, A., Bräuner, E. V., Eisenberg, M. L., Vassard, D., Magyari, M., Pinborg, A., Schmidt, L. in Bonde, J. P. (2018). Male factor infertility and risk of multiple sclerosis: A register-based cohort study. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 24(14), 1835–1842. <https://doi.org/10.1177/1352458517734069>

Goldenberg, M.M. (2012). Review of multiple sclerosis. *Pharmaceutical and Therapeutic*, 37, 175–184.

Graves, J. S., Henry, R. G., Cree, B., Lambert-Messerlian, G., Greenblatt, R. M., Waubant, E., Cedars, M. I., Zhu, A., University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Bacchetti, P., Hauser, S. L. in Oksenberg, J. R. (2018). Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurology*, 90(3), e254–e260. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004843>

Hedström, A., Alfredsson, L., Lundkvist Ryner, M., Fogdell-Hahn, A., Hillert, J. in Olsson, T. (2014). Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(8), 1081–1085. <https://doi.org/10.1177/1352458513515086>

Kamisli, O., Acar, C., Sozen, M., Tecellioglu, M., Yücel, F. E., Vaizoglu, D. in Özcan, C. (2018). The association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis in a Turkish population. *Multiple sclerosis and related disorders*, 20, 78–81. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.01.002>

Kempe, P., Eklund, D., Hallin, A., Hammar, M., Olsson, T., Brynhildsen, J. in Ernerudh, J. (2018). Immune profile in relation to sex steroid cyclicity in healthy women and women with multiple sclerosis. *Journal of reproductive immunology*, 126, 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.02.006>

Lanzillo, R., Di Somma, C., Quarantelli, M., Carotenuto, A., Pivonello, C., Moccia, M., Cianflone, A., Marsili, A., Puorro, G., Saccà, F., Russo, C. V., De Luca Picione, C., Ausiello, F., Colao, A. in Brescia Morra, V. (2017). Growth hormone/IGF-1 axis longitudinal evaluation in clinically isolated syndrome patients on interferon  $\beta$ -1b therapy: stimulation tests and correlations with clinical and radiological conversion to multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 24(2), 446–449. <https://doi.org/10.1111/ene.13207>

Lew-Starowicz, M. in Rola, R. (2014). Correlates of sexual function in male and female patients with multiple sclerosis. *The journal of sexual medicine*, 11(9), 2172–2180. <https://doi.org/10.1111/jsm.12622>

Lex, H., Weisenbach, S., Sloane, J., Syed, S., Rasky, E. in Freidl, W. (2018). Social-emotional aspects of quality of life in multiple sclerosis. *Psychology, health & medicine*, 23(4), 411–423. <https://doi.org/10.1080/13548506.2017.1385818>

Lioudyno, V., Abdurasulova, I., Bisaga, G., Skulyabin, D. in Klimenko, V. (2017). Single-nucleotide polymorphism rs948854 in human galanin gene and multiple sclerosis: a gender-specific risk factor. *Journal of neuroscience research*, 95(1-2), 644–651. <https://doi.org/10.1002/jnr.23887>

Luchetti, S., van Eden, C. G., Schuurman, K., van Strien, M. E., Swaab, D. F. in Huitinga, I. (2014). Gender differences in multiple sclerosis: induction of estrogen signaling in male and progesterone signaling in female lesions. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 73(2), 123–135. <https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000037>

Magyari, M., Koch-Henriksen, N., Laursen, B. in Sørensen, P. S. (2014). Gender effects on treatment response to interferon-beta in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*, 130(6), 374–379. <https://doi.org/10.1111/ane.12277>

Manni, A., Drenzo, V., Iaffaldano, A., Di Lecce, V., Tortorella, C., Zoccollella, S., Iaffaldano, P., Trojano, M. in Paolicelli, D. (2017). Gender differences in safety issues during Fingolimod therapy: Evidence from a real-life Relapsing Multiple Sclerosis cohort. *Brain and behavior*, 7(10), e00804. <https://doi.org/10.1002/brb3.804>

Marschallinger, R., Mühlau, M., Pongratz, V., Kirschke, J. S., Marschallinger, S., Schmidt, P. in Sellner, J. (2018). Geostatistical Analysis of White Matter Lesions in Multiple Sclerosis Identifies Gender Differences in Lesion Evolution. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 460. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00460>

Miclea, A., Salmen, A., Zoehner, G., Diem, L., Kamm, C. P., Chaloulos-Iakovidis, P., Miclea, M., Briner, M., Kilidireas, K., Stefanis, L., Chan, A., Evangelopoulos, M. E. in Hoepner, R. (2019). Age-dependent variation of female preponderance across different phenotypes of multiple sclerosis: A retrospective cross-sectional study. *CNS neuroscience & therapeutics*, 25(4), 527–531. <https://doi.org/10.1111/cns.13083>

Moyano, A. L., Pituch, K., Li, G., van Breemen, R., Mansson, J. E. in Givogri, M. I. (2013). Levels of plasma sulfatides C18 : 0 and C24 : 1 correlate with disease status in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neurochemistry*, 127(5), 600–604. <https://doi.org/10.1111/jnc.12341>

Mumusoglu, S., Turan, V., Uckan, H., Suzer, A., Sokmensuer, L. K. in Bozdog, G. (2018). The Impact of a Long-Acting Oral Sphingosine-1-Phosphate Analogue on Ovarian Aging in a Rat Model. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 25(9), 1330–1335. <https://doi.org/10.1177/1933719117741376>

Najafi, P. in Moghadasi, M. (2017). The effect of yoga training on enhancement of Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol levels in female patients with multiple sclerosis. *Complementary therapies in clinical practice*, 26, 21–25. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.11.006>

Nakken, O., Lindstrøm, J. C. in Holmøy, T. (2018). Sex ratio in multiple sclerosis mortality over 65 years; an age-period-cohort analysis in Norway. *Journal of neurology*, 265(6), 1295–1302. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8832-9>

O'Connell, K., Tubridy, N., Hutchinson, M. in McGuigan, C. (2017). Incidence of multiple sclerosis in the Republic of Ireland: A prospective population-based study. *Multiple sclerosis and related disorders*, 13, 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.02.010>

Patel, V. P. in Feinstein, A. (2017). Cannabis and cognitive functioning in multiple sclerosis: The role of gender. *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical*, 3(2), 2055217317713027. <https://doi.org/10.1177/2055217317713027>

Paz-Ballesteros, W. C., Monterrubio-Flores, E. A., de Jesús Flores-Rivera, J., Corona-Vázquez, T. in Hernández-Girón, C. (2017). Cigarette Smoking, Alcohol Consumption and Overweight in Multiple Sclerosis: Disability Progression. *Archives of medical research*, 48(1), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.03.002>

Sakurai, K., Shinohara, K., Imai, T., Yamano, Y. in Hasegawa, Y. (2020). Severe Multiple Sclerosis Manifesting upon GnRH Agonist Therapy for Uterine Fibroids. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 59(23), 3093–3096. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4839-20>

Shuster E. A. (2008). Hormonal influences in multiple sclerosis. *Current topics in microbiology and immunology*, 318, 267–311. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-73677-6\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-540-73677-6_11)

Sena, A., Macedo, A., Ferret-Sena, V., Capela, C. in Pedrosa, R. (2019). Serum Lipoprotein Profile Is Associated With Protective Effects of Oral Contraceptive Use on Multiple Sclerosis Severity: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in neurology*, 10, 60. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00060>

Spanier, J. A., Nashold, F. E., Mayne, C. G., Nelson, C. D. in Hayes, C. E. (2015). Vitamin D and estrogen synergy in Vdr-expressing CD4(+) T cells is essential to induce Helios(+)FoxP3(+) T cells and prevent autoimmune demyelinating disease. *Journal of neuroimmunology*, 286, 48–58. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.06.015>

Sepúlveda, M., Ros, C., Martínez-Lapiscina, E. H., Solà-Valls, N., Hervàs, M., Llufríu, S., La Puma, D., Casals, E., Blanco, Y., Villoslada, P., Graus, F., Castelo-Branco, C. in Saiz, A. (2016). Pituitary-ovary axis and ovarian reserve in fertile women with multiple sclerosis: A pilot study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(4), 564–568. <https://doi.org/10.1177/1352458515602339>

Streckis, V., Skurvydas, A. in Mamkus, G. (2014). Effect of the time of day on central and peripheral fatigue during 2-min maximal voluntary contractions in persons with multiple sclerosis: gender differences. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 24(5), 601–606. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2014.06.001>

Taheri, M., Mirinezhad, M., Omrani, M. D., Sajjadi, E., Inoko, H. in Sayad, A. (2017). Inverse Relation between MxA Gene Expression and Age in Multiple Sclerosis Patients Reveals a Gender Difference in Response to Interferon Therapy. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*, 16(1), 21–27.

Thöne, J., Kollar, S., Noursome, D., Ellrichmann, G., Kleiter, I., Gold, R. in Hellwig, K. (2015). Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(1), 41–47. <https://doi.org/10.1177/1352458514540843>

Thöne, J., Kleiter, I., Stahl, A., Ellrichmann, G., Gold, R. in Hellwig, K. (2016). Relevance of endoglin, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and anti-ovarian antibodies in females with multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 362, 240–243. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.01.057>

Triantafyllou, N., Thoda, P., Armeni, E., Rizos, D., Kaparos, G., Augoulea, A., Alexandrou, A., Creatsa, M., Tsivgoulis, G., Artemiades, A., Panoulis, C. in

Lambrinoudaki, I. (2016). Association of sex hormones and glucose metabolism with the severity of multiple sclerosis. *The International journal of neuroscience*, 126(9), 797–804. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1069825>

Vitkova, M., Rosenberger, J., Gdovinova, Z., Szilasiova, J., Mikula, P., Groothoff, J. W., Reijneveld, S. A. in van Dijk, J. P. (2016). Poor sleep quality in patients with multiple sclerosis: gender differences. *Brain and behavior*, 6(11), e00553. <https://doi.org/10.1002/brb3.553>

Voskuhl, R. R., Sawalha, A. H. in Itoh, Y. (2018). Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(1), 22–31. <https://doi.org/10.1177/1352458517737394>

World Health Organisation. (2008). *Multiple Sclerosis Resources in the World*. Geneva: World Health Organisation. [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/Atlas\\_MS\\_WEB.pdf](https://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf)

Winkelmann, A., Rommer, P. S., Hecker, M. in Zettl, U. K. (2019). Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: A prospective, rater-blinded analysis of relapse rates during pregnancy and the postnatal period. *CNS neuroscience & therapeutics*, 25(1), 78–85. <https://doi.org/10.1111/cns.12985>

Zhu, M. L., Bakhru, P., Conley, B., Nelson, J. S., Free, M., Martin, A., Starmer, J., Wilson, E. M. in Su, M. A. (2016). Sex bias in CNS autoimmune disease mediated by androgen control of autoimmune regulator. *Nature communications*, 7, 11350. <https://doi.org/10.1038/ncomms11350>