

# Autoimune bolesti u žena

## Autoimmune Diseases in Women

### DIJANA PERKOVIĆ

KBC Split, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju; Medicinski fakultet Split, Sveučilište u Splitu

**SAŽETAK** Autoimune bolesti su heterogena skupina bolesti multifaktorijalne etiologije. Većina autoimunih bolesti daleko je češća u žena nego u muškaraca. Vodeći su uzrok pobola i smrtnosti u mladim i žena srednje životne dobi. Važnu ulogu u imunološkom odgovoru i pokretanju autoimunog odgovora ima biološki spol, odnosno X kromosom. Drugi važan čimbenik su spolni hormoni kao što su estrogeni i testosteron. Različite profesionalne i rekreacijske aktivnosti povezane sa spolom također mogu doprinosti razvoju autoimune bolesti. Osim povećane učestalosti, autoimune bolesti u žena često imaju specifična fenotipska obilježja te mogu imati slabiji terapijski odgovor.

**KLJUČNE RIJEČI:** autoimune bolesti, žene, X kromosom, spolni hormoni

**SUMMARY** Autoimmune diseases are a heterogeneous group of disorders with multifactorial causes. Most autoimmune diseases are more common in women than in men. They are the leading cause of morbidity and mortality in young and middle-aged women. An important role in the immune response and initiation of the autoimmune process is played by the biological sex, i.e. the X chromosome. Another important factor is sex hormones such as estrogen and testosterone. Various sex-related occupational and recreational activities may also contribute to the development of autoimmune disease. In addition to the increased frequency, autoimmune diseases in women often have specific phenotypic characteristics and may have a poorer therapeutic response.

**KEY WORDS:** autoimmune diseases, women, X chromosome, sex hormones

### Uvod

Autoimune bolesti su heterogena skupina bolesti multifaktorijalne etiologije. Zajedničko obilježje ovih bolesti je imunološka reakcija koja dovodi do sloma tolerancije za vlastito tkivo, bilo da se radi o sustavnoj ili reakciji specifičnoj za organ. Dakle, imunološki sustav izmiče kontroli i počinje „napadati“ vlastito tijelo uzrokujući oštećenja i upale (1). Većina autoimunih bolesti daleko je češća u žena nego u muškaraca. Žene čine 80 – 95 % bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom (pSS), sistemskim eritemskim lupusom (SLE), primarnom bilijarnom cirozom (PBC), auto-

imunom bolešću štitnjače i sistemskom sklerozom (SSc), a oko 60 % bolesnika s artritisom i multiplom sklerozom (MS) su žene (tablica 1., slika 1.) (2, 3). Nažalost, autoimune bolesti su vodeći uzrok pobola i smrtnosti u mladim i žena srednje dobi (4, 5).

### Kromosom X kao glavni čimbenik rizika za autoimune bolesti

Među čimbenicima koji igraju važnu ulogu u imunološkom odgovoru je biološki spol, odnosno X kromosom koji je glavni čimbenik rizika za autoimune bolesti (6). Žene imaju dva, a muškarci jedan X kromosom. Pretpostavlja se da poremećena inaktivacija X kromosoma, gubitak X kromosoma ili X monosomija imaju važnu ulogu u nastanku autoimunosti. Kromosom X sadrži više genetskog materijala od kromosoma Y i nosi više gena povezanih s imunološkim sustavom, stoga uzrokuje različitu ekspresiju genetskog materijala u žena i muškaraca. Ove genetske razlike dovode do drugačijeg formiranja sastavnica imunološkog sustava. Jedna od razlika je broj i aktivnost pojedinih imunoloških stanica koji se značajno razlikuju između žena i muškaraca (2, 3, 7).

### Spolno determinirane razlike u imunološkom odgovoru

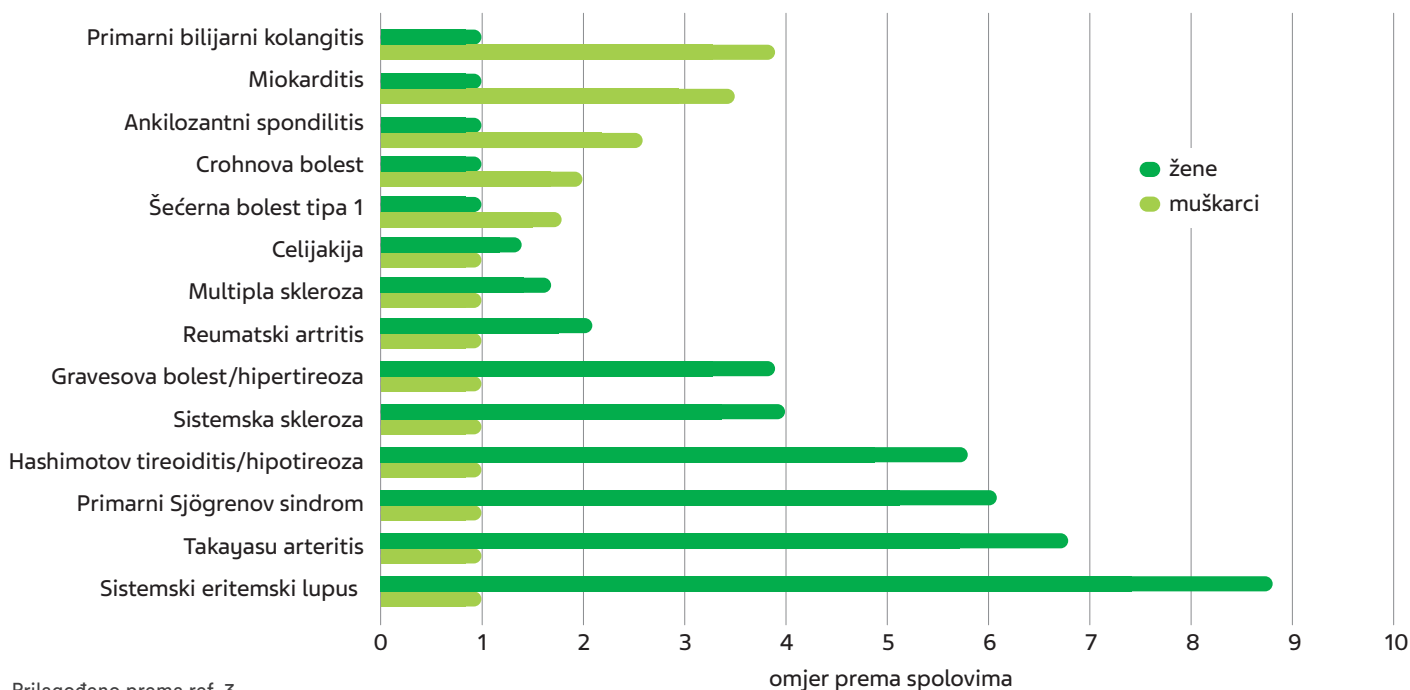
Drugi važan faktor je različita ekspresija spolnih hormona u žena i muškaraca (7). Spolni hormoni kao što su estrogen,

**TABLICA 1.** Zastupljenost žena u pojedinim autoimunim bolestima

AUTOIMUNE BOLESTI	POSTOTAK ŽENA (%) <sup>1</sup>
Primarni Sjögrenov sindrom	95
Sistemska eritemski lupus	90
Primarna bilijarna ciroza	90
Autoimune bolesti štitnjače	85
Sistemska skleroza	80
Reumatski artritis	65
Multipla skleroza	60

<sup>1</sup>Postotak varira ovisno o dobnoj skupini (prilagođeno prema ref. 2.)

SLIKA 1. Usporedba učestalosti autoimunih bolesti u žena i muškaraca



Prilagođeno prema ref. 3.

testosteron i progesteron mogu posredovati u većini spolno determiniranih razlika u imunološkom odgovoru. Estrogeni i androgeni u interakciji s receptorima na imunološkim stanicama izravno utječu na to hoće li se razviti imunološki odgovor Th1 ili Th2 (5, 8).

Estrogeni, koji su dominantno prisutni u žena, povezani su s povećanom proizvodnjom protutijela. Naime, jasno je utvrđena povezanost između visokih razina estrogena i povećanog broja autoreaktivnih B stanica u SLE-u. Androgeni (poput testosterona) smanjuju proliferaciju specifičnih stanica imunološkog sustava, stvaranje autoprotutijela te pokazuju imunosupresivni učinak (slika 2.) (9, 10). To rezultira manjom učestalošću autoimunih bolesti u muškaraca.

Izuzetak su muškarci koji imaju Klinefelterov sindrom. Muškarci rođeni s ovim poremećajem imaju dodatnu kopiju X kromosoma te pokazuju više razine protutijela. Prevalencija autoimunih poremećaja u ovih osoba je ista kao i u žena. S druge strane, muški bolesnici sa SLE-om imaju veći omjer estrogena i androgena te niže razine testosterona u serumu (11). Žene s nedostatkom normalnoga drugog X kromosoma (Turnerov sindrom) imaju manju prevalenciju SLE-a u odnosu na žene s dva X kromosoma. Nadalje, prisutnost drugog X kromosoma u žena utječe na ekspresiju mikroRNA (ribonukleinska kiselina) što može biti presudno za razvoj autoimunosti u žena (12, 13).

Učinci progesterona u imunološkim reakcijama prvenstveno su protuupalni. Međutim, u kombinaciji s estrogenima kao dio hormonske nadomjesne terapije može uzrokovati pogoršanje lupusa u žena u postmenopauzi (10, 14).

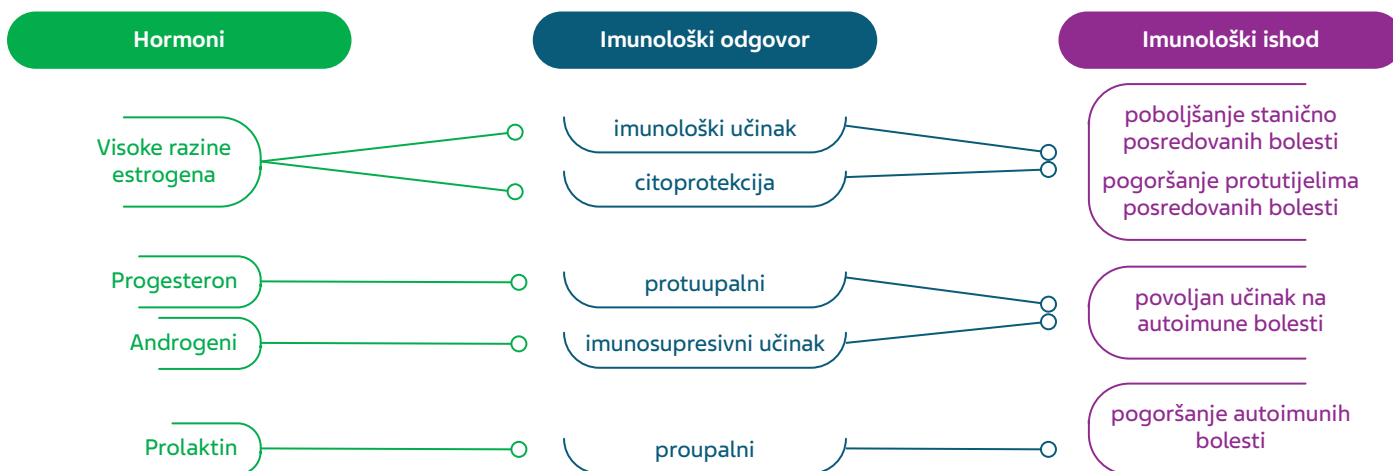
Osim estrogena, androgena i progesterona, prolaktin tako-

đer može utjecati na kliničke manifestacije pojedinih autoimunih bolesti. Visoke razine prolaktina mogu povećati aktivnost autoimune bolesti. S druge strane, serumske razine prolaktina mogu se povećati kao posljedica autoimune bolesti. Više studija pokazalo je da su povišene razine prolaktina pozitivno povezane s aktivnošću bolesti u SLE-u. Hiperprolaktinemija često se nalazi u autoimunim reumatskim bolestima kao što su SLE, reumatski artritis (RA), SSc, SS, tip 1 šećerna bolest (T1D), Gravesova bolest (GD), Hashimotov tireoiditis (HT), celijakija i MS (15).

### Tri velike endokrinološke tranzicije u žena

Žene prolaze kroz tri velike endokrinološke tranzicije povezane s fluktuacijom hormona, a to su pubertet, trudnoća i menopauza. Dinamički hormonski milje tijekom ovih prijelaza je značajan iz perspektive spolnog i reproduktivnog zdravlja, ali utječe i na druge aspekte ženskog zdravlja kao što je pojava autoimunih bolesti (tablica 2.). Ove endokrinološke tranzicije ne utječu samo na pojavnost autoimunih bolesti već i na njihov klinički tijek (9). Učinci trudnoće na autoimune bolesti razlikuju se u inflamatornim autoimunim bolestima koje imaju tendenciju poboljšanja i autoimunim bolestima posredovanim antitijelima u kojih su učinci nepredvidljivi (16). Poznato je da trudnoća često pogoršava tijek SLE-a koji je tipična autoimuna bolest posredovana protutijelima (17). S druge strane, pokazuje protektivne učinke u ankilozantnom spondilitisu, Crohnovoj bolesti, MS-u i RA-u (16, 18). Abnormalno visoke razine prolaktina tijekom trudnoće u bolesnica sa SLE-om pozitivno koreliraju s aktivnošću bolesti (15, 17). Međutim, može se postaviti pitanje

SLIKA 2. Uloga hormona u spolnom dimorfizmu u autoimunosti



Prilagođeno prema ref. 9.

dugoročnog učinka trudnoće na autoimune bolesti pa je uočeno da višerotkinje s MS-om imaju bolji ishod bolesti od žena koje nisu rađale, odnosno bile trudne. Mogući biološki mehanizmi dugoročnih korisnih učinaka trudnoće uključuju fetalni mikrokimerizam kao rezervoar matičnih stanica koje bi mogle pomoći u procesima oporavka od oštećenja te epigenetske promjene (18, 19). Osim toga, recentno objavljeni podatci ukazuju da komplikacije u trudnoći povećavaju

rizik kasnijeg obolijevanja od autoimunih bolesti (16). Menopauza je također povezana s pojavom pojedinih autoimunih bolesti (10). Primjerice, autoimuni hepatitis najčešće se javlja u žena u kasnim tinejdžerskim godinama i nakon menopauze (20). Nasuprot tome, menopauza nije povezana s većom pojavnosti SLE-a, dok je klinička slika SLE-a nakon menopauze općenito manje ozbiljna. Međutim, pokazalo se da je rana menopauza povezana s povećanim

TABLICA 2. Autoimune bolesti i endokrinološke promjene u žena

BOLEST	PUBERTET	TRUDNOĆA	MENOPAUAZA
T1DM	Vrhunac incidencije je između 5. i 7. godine i u pubertetu. Veći je rizik od komplikacija u djevojčica.	Pogoršava ishod trudnoće.	Žene s T1DM-om imaju veću smrtnost od muškaraca. Mikrovaskularne komplikacije u T1DM-u rezultiraju preuranjenom menopauzom. Žene nose nejednak teret posljedica T1DM-a naspram muškaraca.
SLE	Povećana je incidencija u djevojčica nakon puberteta. ANA titar viši u ženske djece. Učinak na visinu veći u muškaraca. Menarha pomaknuta na stariju dob.	Niže razine E2 u trudnica s lupusom u odnosu na kontrolne trudnice. Razine prolaktina pozitivno su povezane s težinom bolesti. Pogoršanja su češća s porastom estrogena.	Smanjena učestalost pogoršanja nakon menopauze, ali su veća kronična oštećenja. Spolno različit imunološki odgovor u sluznici crijeva muškaraca i žena.
RA	Ranija pojava menstruacije povećava rizik.	Trudnoća i dojenje djeluju protektivno.	Neredoviti menstrualni ciklus povećava rizik. Rani nastup menopauze značajno povezan s RA-om. Više razaranja zglobova u postmenopauzi. HNL ima protektivni učinak.
PsO	Porast učestalosti perimenarhalno.	Smanjena težina tijekom trudnoće. Viša razina estrogena i veći omjer E2 i progesterona rezultiraju poboljšanjem.	Postmenopauzalno pogoršanje psorijaze. Psorijaza s kasnim početkom češća je u žena nego muškaraca.

Prilagođeno iz ref. 6.

T1DM – tip 1 šećerne bolesti, SLE – sistemski eritemski lupus, RA – reumatski artritis, PsO – psorijaza

nim rizikom od razvoja SLE-a i RA-a (21, 22).

Spomenuto je da hormonske promjene mogu mijenjati klinički tijek autoimunih bolesti u žena. Stoga, neke se bolesti različito klinički prezentiraju u muškaraca i žena. U spondiloartritisima periferne i aksijalne manifestacije imaju različita fenotipska obilježja i prevalenciju u muškaraca i žena. Iako se smatralo da su češće u muškaraca, neradiografski oblik javlja se s otprilike jednakom učestalošću u žena i muškaraca. Osim toga, u žena pokazuju slabiji odgovor na liječenje (23, 24).

## Profesionalne i rekreacijske aktivnosti povezane sa spolom

Konačno, profesionalne i rekreacijske aktivnosti povezane sa spolom mogu utjecati na izloženost određenim rizičnim čimbenicima kao što su kozmetički pripravci ili Sunčeva svjetlost koji doprinose razvoju bolesti (6, 9). Osim endogenih estrogena, imunološki sustav može biti pogođen i prirodnim (fitoestrogeni i mikoestrogeni) ili sintetskim (ksenoestrogeni) spojevima s estrogenim djelovanjem koji se rabe u različite svrhe (25). Različit je i odgovor na druge čimbenike okoline, kao što su izloženost mikrobima i prehrana (26). Spolni hormoni mogu utjecati na crijevnu mikrobiotu jer su spolno specifične razlike u sastavu mikrobiote nađene nakon puberteta. Ženska mikrobiota mogla bi biti manje učinkovita u sprječavanju alergija. Međutim, uloga crijevne mikrobiote i interakcije s hormonima u spolno orijentiranoj autoimunosti još je nedovoljno istražena (27, 28). Ostali agensi iz okoliša koji su uključeni u autoimune procese i kojima su muškarci i žene različito izloženi su živa, pesticidi i otapala (24).

## Koji je patogenetski proces razvoja autoimunih bolesti u žena?

Autoimune bolesti koje su učestalije u žena mlađe životne dobi imaju jasni patogenetski proces posredovan protutijelima. U žena kasnije životne dobi učestalije se javljaju kronični poremećaji s dominantnom fibrozom, a mogu imati povećani broj autoprotutijela. Autoimune bolesti koje se pretežno javljaju u muškaraca obično se klinički manifestiraju prije 50. godine života, a obilježene su akutnom upalom i Th1 tipom staničnog odgovora. Ove razlike između akutne i kronične patogeneze u autoimunim bolestima pružaju okvir za razumijevanje razlika u prevalenciji autoimunih bolesti između muškaraca i žena (1, 2, 4). Dakle, protutijelima se može objasniti veća učestalost autoimunih bolesti u žena. Pretpostavlja se da žene imaju evolucijski očuvanu tendenciju pojačane aktivacije B-stanica i proizvodnje viših razina protutijela, što rezultira povećanom učestalošću autoimunih bolesti izazvanih protutijelima. Ova hipoteza proizlazi iz opažanja da žene imaju više serumskih imunoglobulina (tj. protutijela) od muškaraca tijekom cijelog života

(3, 29, 30). Naime, protutijela štite i majke i njihovo potomstvo (preko majčina mlijeka) od infekcije tijekom osjetljivoga dojenačkog razdoblja. Štoviše, nedavna studija pokazala je da spolni hormoni snažno utječu na biologiju epitelnih stanica timusa pružajući uvjerljivo objašnjenje za smanjenu osjetljivost na infekcije i povećanu osjetljivost za autoimune bolesti uočenu u žena (29, 31). Također je pokazano da žene imaju ne samo više protutijela općenito već i više autoprotutijela. Ovo je otkriće značajno jer su autoprotutijela odgovorna za mnoge autoimune bolesti, posebno one koje su dominantne kod žena kao što su SLE, Sjögrenova bolest i mijastenija gravis (4, 31, 32).

## Autoimune bolesti koje su češće zastupljene u žena

Autoimune bolesti koje su češće zastupljene u žena uključuju: psorijazu, celijakiju, Gravesovu bolest, Hashimotovu bolest, RA, MS, alopeciju areatu, vitiligo, SLE, antifosfolipidni sindrom, primarnu bilijarnu cirozu, autoimuni hepatitis, autoimunu hemolitičku anemiju, sistemsku sklerozu, mijasteniju gravis, upalne miopatije i idiopatsku trombocitopeničnu purpuru. Za neke bolesti kao što su šećerna bolest tip 1 te Guillain-Barreov sindrom, zastupljenosti prema spolu razlikuju se ovisno o sredinama iz kojih su prikupljeni podaci (9, 32).

Ove su bolesti obilježene širokim spektrom kliničkih manifestacija. Simptomi su često nespecifični te se razlikuju ovisno o bolesti, unutar iste bolesti, pa čak i tijekom vremena u iste osobe. Ipak, mnoge od njih dijele slične simptome koji uključuju umor, bol i naticanje zglobova, probleme s kožom, probavne tegobe, ponavljajuće febrilitete, otekline žlijezda. Simptomi mogu varirati od blagih do ozbiljnih i iscrpljujućih kao što su bolovi i slabost mišića, neurološki poremećaji, poremećaji probavnog sustava. Neki pak mogu u konačnici biti fatalni poput zatajenja bubrega te bolesti srca.

Osim brojnih fizičkih simptoma, mnoge žene s autoimunim bolestima poput MS-a, RA-a ili SLE-a vjerojatno će doživjeti simptome anksioznosti i depresije u nekom trenutku bolesti. Ovi simptomi mogu biti rezultat promjena na njihovu tijelu koje su uzrokovane bolešću, nuspojava lijekova koje uzimaju i/ili izazova života s kroničnom bolešću kao što je nepredvidljivost simptomatologije i tijeka bolesti (4, 27, 32).

## Reumatski artritis

Reumatski artritis je sustavna kronična upalna bolest zglobova obilježena perzistentnim sinovitisom i razaranjem sinovijalnih zglobova što može dovesti do teške invalidnosti i prerane smrti. RA se češće razvija u žena u postmenopauzi nego u premenopauzi, dijelom zbog hormonalnih promjena tijekom menopauze. Patogeneza RA-a uključuje kombinaciju staničnih i protutijelima posredovanih oštećenja. Podaci o ozbiljnosti bolesti koja je veća u žena nakon 50. godine

ukazuju na Th2 antitijelima posredovani poremećaj. Smatra se da estrogeni imaju značajnu ulogu u patogenezi RA. Utvrđeno je da su razine slobodnog estrogena u sinovijalnoj tekućini muškaraca s RA-om dvostruko veće u usporedbi s kontrolnom skupinom i slične su razinama estrogena u žena s RA-om. Osim toga, incidencija RA-a u muškaraca raste s dobi kako se razine androgena smanjuju, a odgovori Th2 povećavaju. Uglavnom, ove činjenice podupiru značaj estrogena u patogenezi RA-a (27, 33). Naime, u menopauzi se smanjuju razine estrogena i progesterona za koje se smatra da djeluju zaštitno na kosti i zglobove. Trudnoća također ima utjecaj na klinički tijek RA-a. U većine žena RA ima tendenciju spontanog poboljšanja u trudnoći, dok nakon porođaja često dolazi do pogoršanja bolesti. Klinički tijek bolesti obično je teži u žena, a u njih se češće razvijaju poremećaji funkcije štitnjače, fibromialgija, osteoporoza i depresija. Osim toga, žene imaju lošiji odgovor na sintetske i biološke lijekove koji modificiraju tijek bolesti u odnosu na muškarce (27, 34–36).

## Sjögrenov sindrom

Sjögrenov sindrom je kronični upalni poremećaj obilježen limfocitnim infiltratima u žlijezdama s vanjskim izlučivanjem. Većina bolesnika ima simptome suhoće, kao što su kseroftalmija (suhe oči), kserostomija (suha usta) i povećanje parotidnih žlijezda. Međutim, bolešću mogu biti zahvaćeni i unutarnji organi (pluća, bubrezi, štitnjača, mišići). Slično reumatskom artritisu, SS je također povezan s padom razine estrogena koji igra ključnu ulogu u ženskom imunitetu, dakle, češće se javlja u menopauzi. Uspoređujući kliničke značajke bolesti u žena i muškaraca, prema rezultatima nekih studija upalni proces egzokrinih žlijezda intenzivniji je u žena, a učestalija je i pojava drugih autoimunih bolesti (poput RA-a, tireoiditisa i Raynaudovog sindroma). Ujedno je veća učestalost limfopenije i leukopenije (27, 37).

## Sistemska skleroza

Sistemska skleroza je rijetka autoimuna bolest koja može zahvatiti više organskih sustava, a posebno kožu, zglobove, pluća, srce i bubrege. Obilježena je povećanom sintezom kolagena s posljedičnom fibrozom, poremećenom aktivacijom imunološkog sustava i vaskularnim abnormalnostima. Razvoj sistemske skleroze može se pripisati defektu u in-

ktivaciji X kromosoma što onda rezultira prekomjernom ekspresijom brojnih imunoloških regulatornih gena. U žena se najčešće javlja u ranoj reproduktivnoj dobi. Žene češće imaju ograničeni oblik sistemske skleroze i preklapanje sa SLE-om te pozitivna anti-centromerna (ACA) protutijela (27, 28).

## Sistemski eritemski lupus

SLE je sistemska autoimuna bolest koja zahvaća više organa, uključujući bubrege i srce, kožu, mišiće i zglobove. Kao i u SSC-u, izostanak inaktivacije kromosoma X, što uzrokuje njegovu povećanu aktivnost, jedna je od vodećih teorija o uzroku nastanka SLE-a u žena. Naime, prekomjerna ekspresija imunoloških regulacijskih gena zbog izostanka inaktivacije X kromosoma rezultat će stvaranjem auto-protutijela protiv stanica i njihovih sastavnica te dovesti do pojave bolesti. Zanimljivo je da je pojava SLE-a češća u Afroamerikanki u kojih je vrhunac pojave bolesti između 20. i 50. godine života. Međutim, nisu nađene značajne razlike u učestalosti bolesti između Afroamerikanki i žena bijele rase nakon menopauze. Pokazalo se da su razine estrogena više u azijskih i afričkih žena u odnosu na žene bijele rase, što objašnjava veću učestalost SLE-a u navedenim etničkim skupinama. Dakle, klinički i eksperimentalni podatci jasno ukazuju na ulogu estrogena u razvoju SLE-a. Uočeno je da primjena oralne kontracepcije i hormonske nadomjesne terapije povećava rizik od pojave SLE-a. Žene općenito imaju češće recidive bolesti te mukokutane i mišićno-koštane manifestacije (7, 10, 13, 39–41).

## Zaključak

Autoimune bolesti obilježene su spolnim razlikama u pojavnosti, kliničkim prezentacijama i terapijskom odgovoru. Razlike između ženskoga i muškoga imunološkog sustava rezultiraju povećanom imunološkom reaktivnošću u žena što dovodi do predispozicije za razvoj autoimunih bolesti. Ovo se djelomično može objasniti učincima biološkog spola (X kromosoma), spolnih hormona, kao i razlikama u reproduktivnoj funkciji i trudnoći u žena. Osim toga, na pojavnost autoimunih bolesti važan je i utjecaj mikrokimerizma tijekom trudnoće, nasljeđe, razine izloženosti vanjskim čimbenicima i odgovora na takve čimbenike.

## LITERATURA

1. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol*. 2008 Sep;173(3):600-9. doi: 10.2353/ajpath.2008.071008. .
2. Ørstavik KH. Why are autoimmune diseases more prevalent in women? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2017 Jun 26;137(12-13):866-868. Norwegian, English. doi: 10.4045/tidsskr.16.0935.
3. Fairweather D, Beetler DJ, McCabe EJ, Lieberman SM. Mechanisms underlying sex differences in autoimmunity. *J Clin Invest*. 2024 Sep 17;134(18):e180076. doi: 10.1172/JCI180076.
4. Walsh SJ, Rau LM. Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *Am J Public Health*. 2000 Sep;90(9):1463-6. doi: 10.2105/ajph.90.9.1463.
5. Kronzer VL, Bridges SL Jr, Davis JM 3rd. Why women have more autoimmune diseases than men: An evolutionary perspective. *Evol Appl*. 2020 Dec 1;14(3):629-633. doi: 10.1111/eva.13167.
6. Desai MK, Brinton RD. Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 29;10:265. doi: 10.3389/fendo.2019.00265.
7. Dou DR, Zhao Y, Belk JA, Zhao Y, Casey KM, Chen DC i sur. Xist ribonucleoproteins promote female sex-biased autoimmunity. *Cell*. 2024 Feb 1;187(3):733-749.e16. doi: 10.1016/j.cell.2023.12.037.
8. Da Silva JA. Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses. *Ann Rheum Dis*. 1995 Jan;54(1):6-16. doi: 10.1136/ard.54.1.6.
9. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Aug;35(3):347-69. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004. Epub 2014 May 2. PMID: 24793874.
10. Lit LC, Wong CK, Li EK, Tam LS, Lam CW, Lo YM. Elevated gene expression of Th1/Th2 associated transcription factors is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2007 Jan;34(1):89-96.
11. Seminog OO, Seminog AB, Yeates D, Goldacre MJ. Associations between Klinefelter's syndrome and autoimmune diseases: English national record linkage studies. *Autoimmunity*. 2015 Mar;48(2):125-8. doi: 10.3109/08916934.2014.968918.
12. Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N i sur. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010 Mar;62(3):658-66. doi: 10.1002/art.27270.
13. Klinge CM. Estrogen Regulation of MicroRNA Expression. *Curr Genomics*. 2009 May; 10(3):169-83. doi: 10.2174/138920209788185289.
14. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH i sur. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):953-62. doi: 10.7326/0003-4819-142-12\_part\_1-200506210-00004.
15. Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2007 Sep;6(8):537-42. doi: 10.1016/j.autrev.2006.10.005.
16. Singh M, Fayaz FFA, Wang J, Wambua S, Subramanian A, Reynolds JA i sur; MuM-PreDiCT. Pregnancy complications and autoimmune diseases in women: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2024 Aug 26;22(1):339. doi: 10.1186/s12916-024-03550-5.
17. Jara LJ, Medina G, Cruz-Dominguez P, Navarro C, Vera-Lastra O, Saavedra MA. Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Immunol Res*. 2014 Dec;60(2-3):184-92. doi: 10.1007/s12026-014-8577-1.
18. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain*. 1995 Feb;118 ( Pt 1):253-61. doi: 10.1093/brain/118.1.253.
19. Johnson KL, Bianchi DW. Fetal cells in maternal tissue following pregnancy: what are the consequences? *Hum Reprod Update*. 2004 Nov-Dec;10(6):497-502. doi: 10.1093/humupd/dmh040.
20. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Björnsson E, Bergquist A i sur. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(10):1232-40. doi: 10.1080/00365520802130183.
21. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1251-62. doi: 10.1002/art.22510.
22. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JÅ, Jacobsson L, Turesson C. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):378-81. doi: 10.1136/ard.2011.200059.
23. Jawaheer D, Olsen J, Hetland ML. Sex differences in response to anti-tumor necrosis factor therapy in early and established rheumatoid arthritis -- results from the DANBIO registry. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):46-53. doi: 10.3899/jrheum.110548.
24. Chimenti MS. Editorial: Women in autoimmune and autoinflammatory disorders. *Front Immunol*. 2023 May 31;14:1222776. doi: 10.3389/fimmu.2023.1222776.
25. Chighizola C, Meroni PL. The role of environmental estrogens and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2012 May;11(6-7):A493-501. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.027.
26. Pollard KM. Gender differences in autoimmunity associated with exposure to environmental factors. *J Autoimmun*. 2012 May;38(2-3):J177-86. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.007.
27. Dupuis ML, Maselli A, Pagano MT, Pierdominici M, Ortona E. Immune response and autoimmune diseases: a matter of sex. *Ital J Gender-Specific Med* 2019;5(1):11-20. doi 10.1723/3148.31294
28. Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, Graham L, Volchkov P, Becker L i sur. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity*. 2013 Aug 22;39(2):400-12. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.013.
29. Dillon CF, Weisman MH, Miller FW. Population-based estimates of humoral autoimmunity from the U.S. National Health and

- Nutrition Examination Surveys, 1960-2014. PLoS One. 2020 Jan 13;15(1):e0226516. doi: 10.1371/journal.pone.0226516.
30. Crisp HC, Quinn JM. Quantitative immunoglobulins in adulthood. *Allergy Asthma Proc.* 2009 Nov-Dec;30(6):649-54. doi: 10.2500/aap.2009.30.3292.
  31. Dumont-Lagacé M, St-Pierre C, Perreault C. Sex hormones have pervasive effects on thymic epithelial cells. *Sci Rep.* 2015 Aug 7;5:12895. doi: 10.1038/srep12895.
  32. Angum F, Khan T, Kaler J, Siddiqui L, Hussain A. The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: A Narrative Review. *Cureus.* 2020 May 13;12(5):e8094. doi: 10.7759/cureus.8094.
  33. Castagnetta LA, Carruba G, Granata OM, Stefano R, Miele M, Schmidt M i sur. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Dec;30(12):2597-605.
  34. Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, Hara M i sur. The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol.* 2009 Mar;36(3):508-11. doi: 10.3899/jrheum.080724.
  35. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15;59(9):1241-8. doi: 10.1002/art.24003.
  36. Jawaheer D, Olsen J, Hetland ML. Sex differences in response to anti-tumor necrosis factor therapy in early and established rheumatoid arthritis -- results from the DANBIO registry. *J Rheumatol.* 2012 Jan;39(1):46-53. doi: 10.3899/jrheum.110548.
  37. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ.* 2015 Nov 3;6:19. doi: 10.1186/s13293-015-0037-7.
  38. Peoples C, Medsger TA Jr, Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord.* 2016 May-Aug;1(2):177-240. doi: 10.5301/jsrd.5000209.
  39. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD i sur. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol.* 2001 May 1;153(9):865-74. doi: 10.1093/aje/153.9.865.
  40. Hill P, Wynder EL, Helman P, Hickman R, Rona G, Kuno K. Plasma hormone levels in different ethnic populations of women. *Cancer Res.* 1976 Jul;36(7 PT 1):2297-301.
  41. Pierdominici M, Ortona E. Estrogen impact on autoimmunity onset and progression: the paradigm of systemic lupus erythematosus. *Int Trends Immun.* 2013;1:24-34. Dostupno na: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:30738539>. Datum pristupa: 20. 12. 2024.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

izv. prof. prim. dr. sc. Dijana Perković  
KBC Split, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za  
reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju  
Šoltanska 1, 21 000 Split  
e-mail: dijana.perkovic@hotmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

2. prosinca 2024./December 2, 2024

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

20. prosinca 2024./December 20, 2024

