



NEMI KÜLÖNBSEGEK A GYÓGYÍTÁSBAN ÉS GYÓGYULÁSBAN

Nem vagyunk egyformák

Ha valaki kinyit egy gyógyszeres dobozt, abban a gyógyszer mellett rendszerint talál egy hosszú leírást, amelyben tájékoztatják a pácienseket a gyógyszer tulajdonságairól, a szedés módjáról és esetleges mellékhatásairól. Szerepel a leírásban a gyógyszer adagolása az átlagos ember számára; valamint az adagolás vagy a gyógyszer szedésének tiltása fiatalok, várandósok vagy idősek számára, és mindez valóban fontos. Ami azonban nem szerepel ebben a tájékoztatóban, az az, hogy milyen eltérésekkel adagolandó férfiak vagy nők számára; és ezt sajnos rendszerint a gyógyszert elrendelő orvos sem veszi figyelembe.

Fiatal (még orvostanhallgató) koromban kezdtem állatkísérletekkel foglalkozni és ekkor figyelmeztettek idősebb – tapasztalt – munkatársaim, hogy kísérleteimet mindig hím állatokon végezzem. Ezt azzal indokolták, hogy a hímeken kapott eredmények kiegyensúlyozottabbak, kevésbé szórnak, így sokkal megbízhatóbbak, mint ha nőstényeken végzem azokat, és ez valóban így is volt. A nőstény állatokon végzett kísérletek eredményébe mindig belezavart az ösztrosciklus, és ennek kizárása igencsak fáradságos lett volna. Éppen ezért a gyógyszerek, vagy eljárások tesztelése is rendszerint hím állatokon történik, kivéve azokat a speciális eseteket, amikor a női szerveket, tulajdonságokat vizsgálják, vagy hormonok, illetve a reprodukció megfigyelése zajlik. Az az átlagember, akire a gyógyszeres dobozban lévő beteg tájékoztató hivatkozik tehát férfi, mintegy 70 kg tömegű. A gyógyszer adagolását és alkalmazását éppúgy eltérően kellene megállapítani egy 70 kilogrammos nő esetében, mint egy 120 kilogrammos férfi számára.

Átlagember természetesen nincs, hiszen számos indexben egyénileg különbözünk, ez azonban nem ment fel attól, hogy legalább a nemi különbségek fő jellemzőit figyelembe vegyük. Ez nálunk még nem történt meg, bár egyes országokban, mint például Németországban vagy az Amerikai Egyesült Államokban a múlt század kilencvenes éve óta erre már egyre inkább súlyt helyeznek [1,2].

A nők és férfiak alapvető szervezeti felépítése azonos; azonban bizonyos szerveik szempontjából vannak eltérések. A nők rendelkeznek petefészekkel valamint az utód testen belüli felneveléséhez szükséges szervekkel, mint az anyaméh; ezek férfiaknál hiányoznak, míg utóbbiaknak heréik vannak az ivarsejtek létrehozásához és péniszük van, az ivarsejteknek a női testbe juttatásához. Ezek a fizikai különbségek mutatkoznak meg egyes orvosi „szakmák” elkülönülésében is: a női ivarszerveknek és ezek funkcióinak doktora a nőgyógyász, míg a férfi ivarszerveké az urológus (ezen belül szakosodva az andrológus). Az említett különbségekkel

természetesen mindenki tisztában van, azonban olyan különbségek is vannak, melyek nem nyilvánvalóak, éppúgy jellemzőek, mint az említett szervi különbségek, és a szervi eltéréseknél jelentősebben határozhatják meg mind a gyógyítás, mind a gyógyulás folyamatát.

Rejtett eltérések

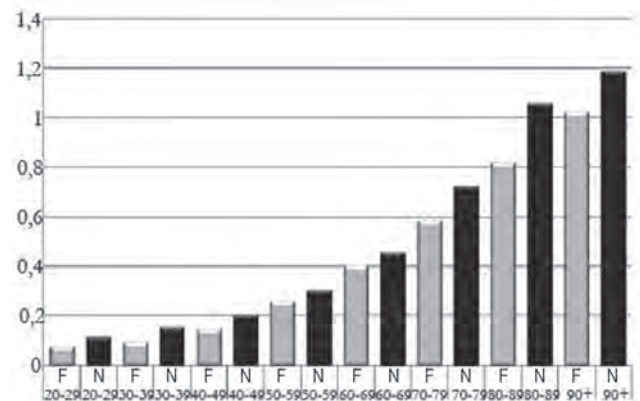
A nők és férfiak endokrin rendszere alapvető azonosságok mellett jelentősen eltérő. Az alapnem a női, melyet az egyedfejlődés alatt a hím nemi hormon, a tesztoszteron gének által szabályozott megjelenése és hatása változtat férfivé. Ez azt jelenti, hogy a tesztoszteron hatása nélkül (spontán) a magzat fejlődése női irányban halad és csak a tesztoszteron (erőszakos) fellépése hívja elő a férfinenet [3]. A nem meghatározódása után, a többi endokrin szerv a nemre jellemző módon alakul ki, azaz ennek megfelelően termelik hormonjaikat és alakítják ki kapcsolataikat. Nemcsak a hormonális rendszer eltérő a két nemből, hanem ettől függően az anyagcsere, az enzimek és más lényeges komponensek mennyisége és aránya is, amelyek mindegyike elsődlegesen az eltérő nemi hormonok által szabályozott. Éppen ezért másképp (eltérő intenzitással) bontják, szállítják, tárolják a szervezetbe kerülő idegen anyagokat (gyógyszereket, vegyszereket) és eltérően reagálnak rájuk [4]. Ez világosan megmutatkozik például egyes rák-ellenes kemoterápiás kezeléseket esetében, amikor a gyógyszer sokkal tovább tartózkodik a női szervezetben, ezáltal hatékonyabb, ugyanakkor toxikusabb is.

A nők szervezete általában több zsírt tartalmaz, a férfiaké több izmot. A zsír és az izom eltérően tárolja a zsírszövetben oldódó gyógyszereket, tehát eltérően határozza meg azok szervezetben tartózkodásának idejét. A tranzit átlagos időtartama férfiak esetében mintegy 45, nők esetében mintegy 92 óra. A női és férfi szervezet víztartalma is jelentősen eltér, az átlagférfiban 42 liter, az átlagnőben 29 liter. Ezen belül a sejtes víztartalom mintegy 24 liter, a sejten kívüli 18. Ugyanez nők esetében 12:17. Ez viszont a vízben oldódó gyógyszerek hatásának különbségeit indokolja. Az epesavak koncentrációja is eltérő, ez alapvetően befolyásolja egyes gyógyszerek oldékonyságát. A szájon át bevett gyógyszerek esetében igen fontos a gyomor- és bélrendszer enzimjeinek működése, amiben jelentősek a különbségek a két nem között, éppúgy, mint a transzportfehérjék mennyiségében, az eltérő hormonális milió által szabályozottan.

A gyomornedv savasabb férfiakban, mint nőkben és ez csökkenti a gyengén lúgos gyógyszerek felszívódását. Ilyen gyógyszerek például az antidepresszánsok. A vese által biztosított víz/elektrolit egyensúly beleszól

a hormonok szintézisébe, anyagcseréjébe, szekréciójába és kiválasztásába éppúgy, mint az anyagcsere-végtermékek (beleértve a gyógyszerek végtermékeit) kiürítésébe. Ebben is jelentősek a nemi különbségek. Végezetül, de nem utolsó sorban, a gyógyszerek lebontását végző, elsősorban a májban termelődő enzimek (citokrómok) nemi hormonok által szabályozottan eltérő minőségben és mennyiségben vannak jelen, ami a gyógyszerek hatásának nemtől függő – eltérő – erősségében és tartósságában nyilvánul meg [5].

Mindezek a különbségek arra figyelmeztetnek, hogy a nemi különbségeket okozó tényezők száma igen nagy, és az összefüggések bonyolultak és ez hatással van a gyógyszeres kezelés hatékonyságára. A gyógyszerek által kiváltott kedvezőtlen reakciók száma statisztikailag nagy mértékben függ azok megítélésétől,



1. ábra. A gyógyszerekre adott kedvezőtlen reakciók. Minden korcsoportban magasabb a női érték.

de elég magas: az Egyesült Államokban mintegy 5-10% ami a kórházak kapacitásának is mintegy 5%-os gyógyszerártalmi kihasználtságát vonja maga után [6], míg a velünk szomszédos Ausztriában mindössze 1,3%. Tudni kell azonban, hogy ezek az arányok jelentős mértékben függenek attól, hogy mit tekintünk kedvezőtlen reakciónak; ennél lényegesen nagyobb számúra becsülik azokat a kedvezőtlen reakciókat (például szédülés, koncentrációzavar, fáradtság, hányinger), amelyek nem igényelnek kórházi ellátást, sőt nem is jelentik, hogy megtörténtek, így a gyógyszerfigyelő rendszer (farmakovigilancia) figyelmét is elkerülhetik. Ezek esetében a pontos nemi különbségek még inkább ismeretlenek, azonban becslések szerint a női nemből legalább kétszer gyakrabban fordulnak elő. A gyógyszerekre adott regisztrált kedvezőtlen reakciók gyakoribbak nők esetében, mintegy háromnegyed részük nőkben fordul elő [7]. Ez különösen vonatkozik egyes, esetleg halálos reakciókra, mint például a hirtelen eszméletvesztéssel

járó kamrai tachikardia (gyors szívverés). Valószínűleg mindennek is tulajdonítható, hogy a gyógyszeres kezelés rizikófaktorai közé a női mivoltot is besorolták. Ugyanakkor vannak olyan kedvezőtlen reakciók is, mint például a májrák, mely férfiakban fordul elő gyakrabban, annak ellenére, hogy a női máj általában fogékonyabb a gyógyszerek által kiváltott ártalmakra. A májrák „egyoldalúságát” sokáig a férfiak alkoholizmusának tulajdonították, míg állatkísérletekben be nem bizonyosodott, hogy hímekben ott is gyakoribb, rákkeltő kezelések alkalmával. Nők esetében viszont gyakoribb az egyidejűleg többféle gyógyszeres kezelés kiváltotta kedvezőtlen reakció, mint férfiakban (50:33%). Ez valószínűleg annak is tulajdonítható, hogy a tartósabban adott gyógyszerek, antibakteriális szerek (pl. antibiotikumok) szedése közben nők esetében gyakrabban szükséges közbejövő fájdalomcsillapítás, görcsoldó, nyugtató stb. kezelés, így kedvezőtlen gyógyszerkölcsonhatások jönnek létre.

Hormonális rombolók nemtől függő hatása

Az emberi tudás növekedésével és különösen a vegyipar fejlődésével párhuzamosan tömegével jelentek meg környezetünkben olyan molekulák, melyek az endogén (szervezetben belüli) szabályozó molekulához hasonlatosak, vagy eltérőek, de valamilyen módon kapcsolatban állnak velük. Számos úton-módon bekerülnek az emberi (állati) szervezetbe és ott képesek zavarokat okozni. Ezek az úgy nevezett endokrin diszruptorok (EDC-k, hormonális rombolók) melyeket a sejtek hormonreceptorai (jelfogói) hormonnként ismernek fel, és ennek megfelelően reagálnak rájuk. Ez azt jelenti, hogy „veszik” a hormonális üzenetet és továbbítják a sejt válaszadó mechanizmusához, vagy éppen ellenkezőleg, meggátolják a természetes hormon bekötődését, megakadályozva az ez által szállított üzenet közvetítését. Ami a lényeg, valami idegen akadályozza, illetve módosítja a szervezetben végbemenő normális szabályozási folyamatot. Ez felnőttben is problémákat okoz, még inkább azonban a fejlődő szervezetben (embrióban vagy magzatban), amely még nem rendelkezik a felnőttre jellemző (például enzimikus) elhárító rendszerrel: a kóros fejlődés funkcionális formáját hívja elő. Sokszor a következmény, a betegség csak az érett (felnőtt) szervezetben jelenik meg, miközben visszavezethető a fejlődés közbeni ártalomra [8]. Az egyedfejlődés igen pontosan beállított mechanizmusa rendkívül érzékeny ezekre az ártalmakra, milliomod gramnyi eltérések az élettani hormon (tesztoszteron, vagy

ösztradiol) szintjében alapvetően és életre szólóan változtatják meg az agyi szerkezetet, a magatartást, a felnőttkori receptorok mennyiségét, enzimszinteket, hormonszinteket. Ugyanezt a hormonális rombolók is megteszik, irányítatlanul, véletlenszerűen [9]. Mivel az anyaméhben fejlődő magzat neme meghatározza a hormonreceptorok mennyiségét és minőségét, a hormonális rombolók késői hatása jelentős mértékben nemtől függő. Nőkben előhívják az emlőrákot, növelik az elhízás, a diabétesz, a pajzsmirigy túltengés és a policisztás petefészek előfordulásának kockázatát, valamint előrehozzák a serdülés időpontját. A nemihormonreceptorok eléggé általánosak, de leginkább a reprodukció szolgálatában álló szervek sejtjein található, jelentős különbségekkel a férfi és női szervezetben. A receptorok beállítódása a születés körüli időpontokban életre szóló, ezért a felnőttkori, gyógyszerre adott reakciók kialakulásában is szerepet játszik.

A jelenleg ismert hormonális rombolók a szteroid receptorok családjához kapcsolódnak magzati és érett korban egyaránt, ezért hatásuk is az ilyen receptorokat tartalmazó szerveken, sejteken mutatkozik meg, magzati és felnőtt korban egyaránt. A gyógyszerek és a táplálékkiegészítők között is sok a hormonális romboló. Ilyenek például a tablettás fogamzásgátlók, de egyes vitaminok, mint például az A és D vitamin is.

Nincsenek adatok arra vonatkozólag, hogy a nők megtermékenyíthetőségét is befolyásolnák az EDC-k. Ugyanakkor már ismert, hogy a nemi arányt befolyásolják. Mostanáig az egyedfejlődés alatt a férfi túlsúly volt jellemző és még születéskor is 102:100 volt az arány a férfiak javára. A legújabb megfigyelések szerint azonban olyan területeken, amelyek EDC-kkel szennyezettek, ez az arány a női nem javára tolódik el. Ennél nagyobb probléma, hogy az EDC-k hatására jelentősen csökken a hím ivarsejtek termelődése és ezzel párhuzamosan a férfiak fertilitása (megtermékenyítő képessége), ami a személyes problémákon kívül demográfiai katasztrófához is vezethet.

Mivel a hormonális rombolók modern korunkban jelen vannak az ivóvízben, ételeinkben (például a szójában fitoösztrogének) a levegőben, amit (főleg városainkban) beszívunk (például a benzpirén, vagy a dioxin), eszközeinkben, gyógyszereinkben és vegyszereinkben, elkerülésük nagyon nehéz, vagy lehetetlen. Ezért együtt



2. ábra. Idős korban a problémák

kell velük élnünk és várni, hogy az emberi szervezet, mely már sok támadást megért és kivédett, ezzel az újabb ártalommal mit tud kezdeni, illetve hogy a szervezet (most még csak várható) változásai elfogadhatók-e számunkra. Igen lényegesnek látszik, hogy tartósan, vagy maradandóan bele fognak-e szólni a nemi különbségek alakulásába, illetve a nemtől függő akciókba és reakciókba, de a már észlelhető jelek alapján ez várható.

A nem és a szenvedélybetegségek

Egészen a múlt század nyolcvanas éveig alig volt vizsgálat a szenvedélybetegségek nemi különbségeire vonatkozólag. Ettől kezdve azonban számos megbízható vizsgálat történt, ami azt mutatta, hogy a férfiak között sokkal gyakoribb a szenvedélybetegtek száma és a kutatásokon



gyógyszerek által okozott is sokasodnak

megjelentek az alkohol mellett a kábítószeres is. Amerikában a 12 éven felüli populációban 12% felett volt a férfiak (fiúk) illegális drogfogyasztása, míg a nőké csak 7,3%. Főiskolákban és egyetemeken vizsgálódva hasonló eredményekre jutottak. A mindennapos drogfogyasztás mintegy 9%-ot tett ki a férfiaknál és 4%-ot a nőknél. Elgondolkasztató azonban, hogy a fiatalabb korcsoportban a lányok igyekeztek felzárkózni a fiúkhoz. Ez annál is inkább problémás, mert a szerek kipróbálása után a lányok sokkal hamarabb válnak függővé,

mint a fiúk és sokkal többször és hamarabb esnek vissza a függőségbe kezelés után, mert a kábítószer utáni sóvárgás sokkal intenzívebb náluk, mint a fiúknál. Illegális kábítószeres túladagolása jellemzőbb férfiakra, mint nőkre, éppúgy, mint a túladagolás miatti elhalálozás is. Érdekes módon nőkben gyengébbek az elvonási tünetek is, mint férfiakban. Feltételezhető, hogy ez az eltérő hormonális rendszernek köszönhető, mint ezt éppen az alkohol esetében kimutatták. Ez esetben ugyanis a nők már feleannyi alkoholtól intoxikálódnak, mint a férfiak, mert eltérően bontják le az alkoholt; ennek következtében hajlamosabbak alkoholos májzsugorra (cirrhózisra) és nagyobb a kockázatuk alkohol kiváltotta balesetekre [11].

Ami a dohányzást illeti, úgy tűnik, hogy míg férfiakban kifejezettebb a nikotinigény, ami fenntartja a dohányzást, mint nőkben [12], viszont a non-nikotin tényezők erősebbek a szenvedély fenntartásában

(bár a különbségek állatkísérletekben is hasonlóak, és ez ennek ellene szól), ezért is kevésbé alkalmas a nikotin helyettesítése a leszoktatásra. Ugyanakkor nőkben nagyobb az esély dohányzás-okozta betegségekre, mint férfiakban. Ez genetikai meghatározottságra is utal és ezek a gének éppen a szex-kromoszómákban találhatóak. A menstruációs ciklicitás sem közömbös a nő-férfi dohányzási különbségben: leszokás alatt a menstruációs ciklus végén, a luteális fázisban a legkifejezettebb a dohányzás utáni sóvárgás.

A gyógyulás különbségei

A gyógyulás eltéréseinek kimutatása egyrészt sokkal bonyolultabb, mint a gyógyításé, másrészt kevésbé fontosnak is látszik. Leginkább a sebgyógyulást tanulmányozták eddig, ami legkönnyebben hozzáférhető, így kiderült, hogy férfiakban (hímeekben) lassabban történik a bőrsebek gyógyulása, míg nőkben annak minden fázisa (fehérvérsejtek gyülekezése, mátrixképződés, beereződés, hámosodás) sokkal gyorsabb [13]. Ez a különbség a nemi hormonoknak köszönhető és megmutatkozik a külsőleg (kenőcsben) alkalmazott hormonok esetében is, azaz az ösztrogének a sebgyógyulást serkentik. Ugyanakkor férfiakban erőteljesebb a gyulladáshajlam, ami zavarja a normális sebgyógyulást. Mivel nőkben életkorfüggő az ösztrogének termelődése, menopauza után a sebgyógyulás lassabbá válik. Ugyanakkor kasztrált férfiakban a tesztoszteron kiesése miatt a sebgyógyulás felgyorsul és a nőkéhez hasonlóvá válik. Hasonló különbségeket figyeltek meg a nyelv és gyomor fekélyei esetében. Kétségtelen tehát, hogy a nem, a nemi hormonok által jelentősen befolyásolja a sebgyógyulást. Nem tudjuk azonban – csak feltételezzük – hogy egyéb kóros folyamatok elhárításában is szerepet játszik a nem, bár tudjuk, hogy az immunrendszer működését az ösztrogén hormonok serkentik, míg az androgének (tesztoszteron) gátolják. Mivel az immunrendszer működése alapvető jelentőségű a bakteriális és vírusfertőzések gyógyulása esetében, a nemi különbségek szerepét itt is feltételezhetjük. Amit legjobban ismerünk, az az influenza hevesebb tünetei a férfiakban. A légzőrendszer betegségei esetében nemcsak azok előfordulása, de súlyossága és következményei (elhalálozás) is a férfifinom dominanciáját mutatják, ám a női előny itt is elvész a menopauzával, mivel csökken az ösztrogénhormonok szintje. A szívinfarktus ugyan 3-4-szer gyakoribb férfiakban, mint nőkben, de a női mortalitás magasabb. Szívkoszorúér-műtétek után a női betegek gyógyulása lassabb és kevésbé komplikációmentes, mint a férfiaké.

A stroke után lassabb a nők gyógyulása, mint a férfiaké. Májgyulladás (hepatitis B) után férfiakban sokkal gyakoribb a májszugor és májrák (tehát a gyógyulási folyamat félrecsúszása), mint nőkben, amit jelentős mértékben a hormonális különbségeknek tulajdonítanak. Lehetne tovább folytatni, de nem érdemes, mert úgy tűnik, hogy míg a gyógyítás (gyógyszerek) esetében egyértelműen a női nem a vesztes, függetlenül a gyógyszer minőségétől, addig a gyógyulás inkább függ a betegség (gyógyszer, kórokozó) jellegétől és lehet a női vagy férfi nem a „kedvezményezett”.

Zárszó

Kezdetben, akár már az ókorban is, volt az orvos, aki mindenféle beteg mindenféle betegségével foglalkozott (de egyidejűleg volt természettudós, filozófus, stb), majd elkezdődött a specializálódás. Egymás után alakultak ki a különböző orvosi szakmák, az egyes korcsoportoknak, betegcsoportoknak, és nemeknek megfelelően. Ehhez hasonlóan alakult a gyógyszeres gyógyítás is: kezdetben mindenki számára ugyanaz a gyógyszer, ugyanolyan dózisban látszott alkalmazhatónak. Időközben a kutatási módszerek és eszközök fejlődésével eljött az ideje annak, hogy kiderüljön, nemcsak a betegségek nem egyformák, de a betegek sem, már nemük alapján is elkülönülnek és eltérő kezelést igényelnek. Megteremtődött annak lehetősége, hogy meg is magyarázzuk mik az eltérések élettani, kóreltani alapjai és hogyan tudunk ehhez alkalmazkodni. Ez utóbbi nem könnyű feladat, de meg kell történnie a beteg eredményesebb gyógyításának és életének védelme érdekében. Bölcsebb (?) és gazdagabb országokban már folyamatban van, de nekünk is rá kell lépniük erre az útra. Addig is, foglalkoznunk kell a jelenséggel, rögzíteni kell tudatunkban és alkalmazni, ahol tudjuk. Tudnunk kell, hogy nem vagyunk egyformák (természetesen nem csupán a gyógyszerekre adott reakciókban) és ezek a különbségek nemcsak érdekesebbé teszik a világot, de veszélyeket is rejtenek magukban. Hogy ez mennyire nincs tudatosulva még a szakemberekben sem, azt világosan mutatja, hogy az Egyesült Államokban végzett 46 széleskörű gyógyszervizsgálatból mindössze annak negyede történt nőknél, és bár több nő hal meg évente szívbetegségek miatt, mint férfi, a teszteleseknek csak 10%-a volt nőknél végezve.

A gyógyszerek állatkísérleti és még inkább embereken történő tesztelése már jelenleg is tekintélyes részt foglal

el a gyógyszer árában. Ha a gyógyszereket mindkét nemben tesztelni kell, akkor az még többé fog kerülni, a kész gyógyszer még drágább lesz. Az amúgy sem könnyű helyzetet súlyosbítja, hogy a dobozban (használati utasításban) szereplő 70 kg-os férfi a 18-60 éves korcsoportba tartozik és az ennél idősebbekben is vannak nemtől függő különbségek, mások mint a fiatalabb korcsoportban. Ehhez járul,

hogy ebben az idősebb korcsoportban (nemtől függetlenül) nő a gyógyszerfogyasztás mértéke, különösen azoké a (pszichoterápiás) gyógyszereké, melyek nemi szempontból különösen figyelemre méltóak. Mivel azonban a gyógyszer feladata az adott betegség, illetve az azt hordozó beteg gyógyítása, a nemre történő (korral kombinált) tesztelés nem kerülhető el. Amíg ez rendeletek által kikényszerítve nem történik meg, addig is ajánlatos tudni (orvosnak és laikusnak egyaránt), hogy az egyik vagy másik nem, de elsősorban a nők, a gyógyszerekre általában érzékenyebbek és a kedvezőtlen reakciókra hajlamosabbak,

tekintet nélkül arra, hogy ez a gyógyszeres dobozban felvan-e tüntetve, vagy nincs.

CSABA GYÖRGY



3. ábra. A férfiakon (hímeken) tesztelnek és a nők szenvednek.

IRODALOM.

1. Franconi, F, Campesi, L: Sex and gender influences on pharmacological response: an overview. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014, 7, 469.
2. Zopf, Y. et al. Gender-based differences in drug prescription: relation to adverse drug reactions. *Pharmacology* 2009, 84, 333.
3. Gorski RA: Hypothalamic imprinting by gonadal steroid hormones. *Adv Exp Med Biol* 2002, 511, 57.
4. Mauva s-Jarvis, F: Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity. *Biol Sex Differ* 2015, doi:10.1186/s13293
5. Anderson, GD.: Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol* 2008, 83, 1.
6. Cornelius, VR, et al. : Variation in adverse drug reactions listed in product information for antidepressants and anticonvulsants, between the USA and Europe: a comparison review of paired regulatory documents. *BMJ Open* 2016, 20, doi. 10.1136
7. Baggio G. et al. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med* 2013, 51, 713-727.
8. Csaba, G.: The faulty perinatal hormonal imprinting as functional teratogen. *Curr Pediatr Rev* 2016, 12, 222.
9. Csaba, G.: The role of endocrine disruptors (EDs) in the present and future human endocrine evolution The ED- exohormone system. *Curr Trends Endocrinol In Translation Medicine* .
10. Buckley JP et al. Statistical approaches for estimating sex-specific effects in endocrine disruptor research. *Environ Health Perspect* 2017, 125, doi.: 10.289/EHP334
11. Greenfield SE: Women and alcohol use disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2002, 10, 76.
12. Pogun S et al. Sex differences in nicotine preference. *J Neurosci*