

REVIEW ARTICLE

성별에 따라 염증성 장질환의 치료적 접근은 어떻게 달라져야 하는가?

김성은

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

How Should We Do Different Approach to Treat Inflammatory Bowel Disease by Gender Difference?

Seong-Eun Kim

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Although not as prominent, there are gender/sex differences in incidence/prevalence, clinical manifestation and disease course, comorbidities, therapeutic response, and patients coping strategy to the disease of inflammatory bowel disease (IBD). In this review, current knowledge about gender-specific differences in IBD would be provided and how to apply this in clinical practice be discussed. (Korean J Gastroenterol 2021;77:241-247)

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Sex; Gender difference

서 론

염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD) 환자의 상당수는 매우 젊은 연령에 진단된 후 생애 전반에 걸쳐 만성 질병의 경과를 겪기 때문에 질병 자체뿐만 아니라 생활 양식과 식이 등의 다양한 환경적인 변수들이 매 시기마다 환자의 예후에 영향을 끼치게 된다. IBD의 발생 및 유행률뿐 아니라 임상 특징 및 경과에서도 남녀 간 차이가 있음이 보고되었는데, 이는 남녀로 나뉘는 생물학적 차이뿐 아니라 성별에 따른 사회에서의 행동 및 생활양식의 차이가 질병에 유의한 영향을 끼칠 가능성을 제시한다. 따라서 IBD에서의 남녀 차이를 파악하고, 생애주기별 여러 임상적 결정 사항에 성별을 추가로 고려하는 것이 개인 맞춤 치료를 추구하는 최근 의료 경향에도 부합한다고 하겠다. 본고에서는 IBD 환자에서의 성별에 따른

역학과 여러 임상적 특징들, 질병 경과, 동반 질환, 치료에의 반응 차이에 대한 최근까지의 연구 결과들을 살펴보고, 임상 진료에 어떻게 적용할 수 있을지 논하고자 하였다. 다만, 임신, 출산의 내용은 매우 방대하여 본 내용에서는 배제하였다.

본 론

1. 성별에 따른 IBD의 역학

대부분의 면역 연관 질환 혹은 자가면역 질환들은 여성에서 뚜렷하게 높은 유행률을 보인다.¹ 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 원발 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis)과 셀리악 질병(ceeliac disease)이 이에 해당된다. 한편, 면역 연관 질환 중에서도 사르코이드증(sarcoidosis), 제1

Received April 19, 2021. Revised May 20, 2021. Accepted May 21, 2021.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김성은, 07985, 서울시 양천구 안양천로 1071, 이화여자대학교 의과대학 부속 목동병원 소화기내과

Correspondence to: Seong-Eun Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University Mokdong Hospital, 1071 Anyangchun-ro, Yangchun-gu, Seoul 07985, Korea. Tel: +82-2-2650-5205, Fax: +82-2-2655-5279, E-mail: kimse@ewha.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6310-5366>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

형 당뇨병은 성별 차이가 뚜렷하지 않다.

IBD의 남녀 유병률에 대해서도 많은 연구 결과들이 보고되었는데, 최근 20년 간의 문헌들을 종합하였을 때 다른 면역연관 질환들처럼 남녀 간의 뚜렷한 차이를 보이지는 않았고 지역별 상이한 결과가 보고되었다. 서구에서는 성인 크론병의 경우 여성 환자의 비율이 1.04-1.65배 많은 반면, 소아 크론병의 유병률은 남자 환자에서 뚜렷하게 우세하였다. 성인 궤양성 대장염의 경우에는 남성에서 유병률이 경미하게 높다는 보고가 많았으나 상반되거나 차이가 없다는 보고들도 있어 일정하지는 않았다. 한편, 아시아에서는 서구와는 다른 역학을 보였다. 최근 발표된 아시아 11개국 코호트 연구에 의하면 성인 크론병에서는 36-64%, 궤양성 대장염에서는 20-42% 차이로 모두 남자에서 유병률이 의미있게 높았다.^{2,3} 국내 국민건강보험공단 건강검진자료 분석 연구에서는 40-64세에서의 크론병 발생 위험도가 남성에서 1.46배 높았으나, 그 이상의 연령에서는 성별 차이가 없었다.⁴ 국내 송파-강동 지역에서 30년간 추적조사한 연구에서 크론병(3.3배)과 궤양성 대장염(1.2배) 모두 남자에서 발생률이 높았다.⁵

이러한 동서에서의 역학 차이는 아마도 유전적 소인과 환경 인자의 노출이 남녀 간에 끼치는 영향이 다르기 때문일 것으로 여겨지지만, 이를 규명할 수 있는 연구들은 아직까지 부족하다. 또한, 서구와 아시아 연구에서의 IBD의 정의 및 질병 심각도 범주가 상이할 가능성도 고려해야 한다. 역학병인들에 대한 연구는 대부분 서구의 자료들이므로 한계가 있지만, 경구 피임약과 흡연이 IBD의 성별 차이에 상당한 영향을 끼치는 것으로 보인다.

서구의 성인에서의 크론병 유병률이 여성에서 높은 이유를 에스트로겐(혹은 17 β -oestradiol) 성분의 경구 피임약과 연관 짓는 주장들이 있다. 즉, 크론병은 유년기와 청소년기에는 남성에서 유병률이 높으나, 외인성 에스트로겐을 복용하는 사춘기 이후 여성에서의 유병률이 더 높아지게 되었고, 궤양성 대장염도 중년기까지는 남녀 간의 유병률 차이가 거의 없으나 중년 이후 남성에서 더 증가하였다는 것이다.^{6,7} 이는 동물 실험 연구 및 몇 가지 역학 연구에 의해서도 일부 뒷받침되었다.^{8,9} 한 메타분석에서는 경구 피임약에 노출 경험이 있는 여성의 크론병 발생 상대위험도는 1.46, 궤양성 대장염 발생의 상대위험도는 1.28로 모두 유의한 결과였고,⁸ 대규모 전향 코호트 연구에서도 노출군에서 2.82의 크론병 발생 위험도가 보고되었다.¹⁰ 따라서, 경구 피임약 복용 혹은 체내 에스트로겐 증가 상황이 지속되면 유전적 소인이 있는 여성에서 IBD 발생의 위험이 증가한다는 우려가 지속적으로 제시되어 왔다. 그러나, 아시아에서의 질병 유병률이 서구와 차이가 나는 이유를 여성 호르몬 영향만으로 설명하기에는 근거가 매우 부족하므로 유전적 환경적 차이를 고려한 추가의 연구가 더 필요

하다.

흡연의 영향에 대해서 기억해야 하는 것은 특히 여성에서의 크론병 발생률을 증가시킨다는 것이다.¹¹ 스위스 연구에 의하면, 여성 흡연 인구는 특히 젊은 연령에서 꾸준히 증가하였는데, 여성 크론병 환자의 흡연율은 42.8%로 남성 환자의 35.8%보다 높았다. 특히 크론병에 이환된 중년기 여성의 흡연율은 51.7%로 일반 인구의 26.6%보다 거의 2배에 가까운 높은 비율이었다.¹² 흡연은 여성 크론병 환자의 질병 발생 연령을 앞당기거나 질병 경과도 나쁘게 하여 면역조절제의 필요성을 증가시켰으나 이에 비해 남성에서는 흡연이 의미있는 영향을 끼치지 못하였다.¹³ 궤양성 대장염에 대해서는 흡연이 방어적인 인자로 보고되어 왔지만, 남녀에서 각각 다르게 작용하는 것으로 보인다. 남성에서는 궤양성 대장염의 발생 및 진행에 방어 인자로 작용하나, 여성에서는 그렇지 않았다.¹³ IBD 환자를 대상으로 한 국내 연구에 의하면, 여성 환자에서 흡연력을 숨기는 경우가 남성 환자에 비해 두드러지게 높았다(29.7% vs. 11.3%).¹⁴ 따라서 이러한 점을 참고하여 상세하고 반복적인 문진이 필요할 수 있겠다.

그 외에 충수절제술을 시행 받은 여성에서 크론병의 발생률이 더 높고,¹¹ 항생제 복용력은 남자 IBD 환자에서 더 흔하다는 보고가 있었다.¹⁵ 그 외의 약물 노출력, 생활 양식, 수면 등 여러 환경 인자들이 남녀 간에 차이가 있을 수 있지만 IBD의 발생과 경과에 유의한 영향을 끼친다는 보고는 아직까지 없다.¹⁵

2. 성별에 따른 임상 양상의 차이

1) 질병 임상 경과

성별의 차이가 질병 활성도 및 임상 경과에 영향을 주는지에 대해서는 상반된 데이터들이 보고되었다. 성별이 IBD의 심각한 임상 경과 즉, 수술, 활동성 질병의 재발, 심각도 등에 의미 있는 영향을 끼치지 않았다는 보고도 있고,¹⁶ 남성이 질병 심각도 및 합병증 발생의 독립적 위험인자라는 연구도 있었다.¹⁷ 반대로 남성에서 관해율이 높고 여성에서 질병 활성도가 증가한다는 보고도 있다.¹⁸

2) 장외 증상(extraintestinal manifestation)

이에 비해 장외 증상(extraintestinal manifestation)에 대해서는 비교적 일관되게 남녀 간의 차이를 보였고 여성 IBD에서 장외 증상이 전반적으로 더 자주 발생하였다.¹¹ 일반적으로 IBD의 장외 증상은 환자의 6-47%가 이환되고, 이 중 관절 문제를 포함하는 근골격 증상이 가장 흔한 것으로 알려져 있다.¹⁹ 말초 관절 증상, 홍채염/포도막염(iritis/uveitis)을 포함하는 안질환, 결절 홍반(erythema nodosum) 및 괴사성 농피

증(pyoderma gangrenosum)과 같은 피부 증상은 여성에서 더 자주 발생하는 반면, 원발성 경화성 담관염 및 강직성 척추염(ankylosing spondylitis)은 남성에서 더 흔하다.^{15,20}

3) 질병 표현형(disease phenotype)

질병의 표현형과 위치에 대해서도 성별 차이를 보였는데, 크론병 환자 중 남성에서 상부위장관의 침범이 유의하게 높았고, 회장 침범이 흔하였으며, 소장과 회맹부 절제술도 더 많이 받았다.¹¹ 크론병 환자에서 항문을 제외한 주요 복부 수술(major abdominal surgery)을 받은 경우도 남성에서 유의하게 많았다.²¹ 그러나 회맹부 절제 후의 질병 재발은 남성보다 여성에서 흔하게 발생하였다는 보고도 있다.²² 국내 건강보험 데이터베이스 자료 분석에서 항문 주위 질환(perianal disease)을 동반한 크론병의 발생률은 남성에서 더 높았다(교차비 1.98).²³

4) 증상 악화

IBD 여성에서의 임상 증상 악화에는 에스트로겐의 변동(fluctuation)이 연관 있을 것으로 보고되었다. 동물 실험에서도 일부 이를 뒷받침하는 결과가 보고되었는데, 여성 호르몬인 에스트로겐(17 β -oestradiol), 프로게스테론(progesterone), 황체 호르몬(luteinizing hormone)이 위장관에도 영향을 주어 위 수축, 장 투과율(permeability) 증가, 위장관 통과 단축, 통증을 증가시켰다.²⁴ 1,203명의 여성 IBD 환자들을 대상으로 설문 조사를 시행하였는데, 반 이상의 환자가 생리 기간 동안 증상이 악화된다고 응답하였고, 궤양성 대장염이 더 유의하게 영향을 받았다.²⁵ 생리 기간 동안의 프로스타글란딘(prostaglandin)의 증가가 대장 평활근의 수축과 연관이 있을 것이라고 제시되었다. 폐경기의 여성 환자 중 65%는 IBD의 증상 악화를 보이지 않았지만, 세부 분석에 의하면 폐경기 환자의 34%가 호르몬 변동에 따라 증상의 변화를 보이는 '호르몬적으로 민감한(hormonally sensitive)' 환자였다. 이들은 호르몬적으로 민감하지 않은 사람들보다 더 어린 나이에 질병 진단을 받았고 삶의 질이 낮았으며, 더 높은 질병 활성도 점수를 보였다. 또 다른 연구에서는 폐경기 호르몬 대체 요법이 폐경기 환자에서의 질병 활성도를 호전시키는 결과를 보고하였다.²⁶ 주기적인 증상 악화를 호소하는 IBD 여자 환자 중 20%가 경구 피임약에 의해 증상이 호전되었다는 보고도 있었다.²⁷ 이러한 연구 결과들로부터, 에스트로겐의 체내 농도 자체보다는 에스트로겐의 변동(fluctuation) 혹은 반복적인 surge가 증상 악화에 연관될 가능성이 제시되었다. 따라서, IBD 여성 환자가 주기적인 증상 악화를 호소할 때 여성 호르몬의 변동과 연관이 있는 것은 아닌지 고려하여 환자를 문진할 필요가 있다. 다만, 호르몬 변동과 연관된 증상만의 악화인지, 질병 자체의 악화인지 구별

해야 한다.^{25,27}

5) 합병 질환(cormobidities)

만성 질병 경과로 발생하는 합병 질환도 남녀 간의 차이를 보인다. IBD의 질병 경과 중 가장 심각한 합병 질환은 악성 종양의 발생이다. 대장의 만성 염증이 지속됨에 따라 대장 점막에 악성 종양이 발생할 수 있는데, 특히 궤양성 대장염의 경우 질병의 범위가 광범위하고, 질병 이환 기간이 길고, 활동성 염증이 상당 기간 지속되며 원발성 담관염 및 대장직장암 가족력이 있는 경우 그 위험성이 증가한다.²⁸ 남자 환자에게서 이러한 장염 연관성 대장직장암의 위험성이 여자 환자에 비해 유의하게 높았다.^{29,30} 20년간의 IBD 코호트 연구에서 악성 종양 유병률을 조사하였는데, 궤양성 대장염 남성 환자에서서만 결장직장암 뿐 아니라 모든 종류 암의 발생 위험도가 유의하게 높았다(hazard ratio 1.51).³¹ 이탈리아 코호트 연구에서는 궤양성 대장염 환자에서 호지킨병, 직장암, 알츠하이머 질병으로 인한 사망률이 일반 인구보다 높았는데, 이 중 임파선 및 혈액암에 의한 사망은 모두 남성에서 발생하였다.³² 남성 IBD 환자에서 원발성 강직성 척추염 및 요로결석이 발생할 가능성이 높고, thiopurine을 사용하는 환자에서 요관암 발생률은 0.48/1,000 patient-years, 발생 위험도는 2.82이었으며 유의한 위험인자는 고령의 남자 환자였다.³³ 궤양성 대장염으로 수술을 한 경우 만성 난치성 회맹염의 임상 경과를 보이는 경우도 남성에서 유의하게 높았으나, 그 원인은 밝혀지지 않았다.³⁴

한편, IBD 특히, 크론병 환자에서 뇌경색의 발생 위험이 증가하였는데, 그 중 여성 환자의 발생 위험(hazard ratio 1.49)이 남성 환자보다 높았다. 혈전색전증과 부정맥을 포함하는 심혈관 질환도 여성 환자에서 더 흔하게 발생하는 것으로 보고되었다. 활동성 IBD에서 정맥 혈색전증의 위험도가 증가하고, 에스트로겐 자체도 그 위험도를 증가시키므로 여성 IBD 환자에서의 이러한 피임약 사용은 매우 주의를 요한다.^{35,36}

골감소증/골다공증은 활동성의 IBD 환자(성인과 소아 모두), 특히 스테로이드 치료력이 있는 환자에서 발생이 증가하므로, 이들 환자에서의 혈중 25(OH) 비타민 D와 칼슘의 모니터링 골밀도 선별 검사가 권고된다. 독일의 단일기관 후향 연구 및 네델란드의 전향적 코호트 연구에 의하면, 일반적인 골감소증/골다공증의 경우와는 달리 IBD에서는 여성보다는 남성에서 골감소증의 유병률이 의미 있게 높았다(각각 29.6% vs. 55.9%, 21% vs. 28%).^{15,37} 궤양성 대장염보다는 크론병 환자에서 남성 골다공증/골감소증 발생이 더 두드러진 것으로 보고되었다.¹¹ 따라서 남성 IBD 환자에서의 골감소증 위험성이 간과되지 않도록 주의가 필요하다.

그 외 치근단 치주염(apical periodontitis), 구강암, 영양결

핍(vitamin D, zinc and selenium), 빈혈의 발생이 여성에서 더 흔하였다.^{2,38} 이러한 IBD 합병 질환에 대한 남녀 간의 차이를 Table 1에 정리하였다.

3. 성별에 따른 삶의 질 차이

IBD 환자들의 정신심리 문제와 사회적 기능에 대한 연구 결과들은 매우 일관되게 성별 차이를 보고하였다. IBD 환자에서의 우울증의 비율은 일반 인구에서와 마찬가지로 여성에서 더 뚜렷하였다.³⁹ 여성 크론병 환자에서 남성 환자에 비해 삶의 질이 매우 낮은 결과를 보였고, 궤양성 대장염 환자 중에서는 남성 환자에서의 삶의 질이 유의하게 낮았다. 삶의 질 연구는 대부분의 서구의 연구들이기 때문에 서구에서의 남녀 간 역학 차이와 연관성을 보인다는 견해가 있다.^{2,40} 1,185명의 IBD 환자를 대상으로 설문조사한 프랑스 연구에서는 남녀 모두에서 반 수 이상에서 낮은 삶의 질과 작업능력 저하가 보고되었는데, 남성에 비해 여성 환자에서 낮은 삶의 질, 심각한 장애, 업무 생산성 저하, 심한 우울증이 더 흔하게 보고되었다.⁴¹ 피로의 호소도 모든 연령에서 빈혈 유무 및 질병 활성도와 상관없이 여성 환자가 유의하게 많았다.¹⁵ 부정적인 신체 이미지도 여성에서 더 흔하였고, 이와 연관된 성 활동의 감소도 여성에서 흔하였다.⁴² 삶의 질에 영향을 끼치는 질병 부담에 대한 대응도 남녀 간의 차이를 보였다. 활동성 크론병에서는 남녀 간에 질병 대응에 차이를 보이지 않았지만, 관해기에 여성 환자는 더 감정적이고 문제에 집중하여 적절한 대응 방식을 보이지 못하였다.⁴³ 여성 환자에서 응급 진료를 받는 비율이 높았고 의료 지식이나 자원에 대한 접근도가 낮았다.⁴⁴

4. 성별에 따른 치료 반응의 차이

IBD의 치료 전략을 세울 때 남녀 차이에 대한 고려가 필요하다. 이전에 기술되었듯이 남성 환자에서 스테로이드 사용 빈도가 높고, 주요 복부 수술을 받는 경우도 더 흔하였다.^{11,21} 여성에서 비교적 면역억제 치료가 시행되지 못하는 반면,¹⁸ 남

성 환자에서는 생물학적 치료에 대한 접근도가 좋고 항TNF 치료에 대한 반응이 좋아 임상 호전이 빠르게 이루어지며, 장기적인 임상 효과가 더 우월하다는 보고들이 있다.^{45,46} 그러나 항TNF제제의 반응 및 효과에 대한 성별 차이는 아직 분명하지 않다. 한 연구에서는 항TNF의 효과에 유전적 요소가 일부 작용할 가능성을 제시하였는데 즉, 인플릭시맵(infliximab)과 아달리무맵(adalimumab)을 첫 치료로 시작한 환자에서 투여 후 낮은 혈중 농도의 위험 인자로 남성 환자가 포함되었고, FCGRT의 유전자다형성(polymorphism)이 보고되었다.⁴⁷ 남성에서 아달리무맵에 대한 반응 소실이 더 빠르게 나타나고 용량 증가의 필요성이 증가한다는 보고도 있었다.⁴⁸ 한편 아달리무맵 혹은 베돌리주맵(vedolizumab)을 사용하는 여성 환자에서 내약성 문제로 약제를 중단하는 비율이 더 높다는 보고가 있었다.^{49,50}

5. 성 감수성(gender/sex-specific) 임상 진료, 어떻게 적용할까?

이상에서 살펴본 연구 결과들을 토대로, 임상 진료에서 적용해야 할 점들을 정리해보면 다음과 같다.

1) 경구 에스트로겐 피임약과 흡연은 여성에서의 크론병 발생 및 질병 악화의 유의한 인자이다. 따라서 젊은 여성 크론병 환자들에게서 질병 악화 시 이에 대한 문진이 필요하며 정상시의 호르몬 제제 사용 및 금연 교육이 중요하겠다. 특히, 질병 악화 시의 경구 피임약의 사용은 정맥혈전증의 위험을 더욱 증가시킬 수 있다는 점을 숙지해야 한다. 궤양성 대장염에서의 흡연의 방어 작용도 남성에서만 보고된 내용이므로 여성에서의 흡연 중단은 이점이 크다. 여성 환자에서 흡연력을 숨길 가능성이 남성 환자보다 높기 때문에 상세하고 반복적인 흡연 관련 문진이 필요할 수 있겠다.

2) 한편, IBD 여성 환자에서의 임상 증상의 악화(flare)는 여성 호르몬의 변동(fluctuation)과 연관이 있을 수 있다. 따라서, IBD 여성 환자가 주기적인 증상 악화를 호소할 때 여성 호르몬의 변동과 연관이 있는 것은 아닌지 고려하여 환자를

Table 1. The Common Combined Diseases with IBD which are More Prevalent in Each Sex/Gender^{2,34,51}

	Male	Female
Extraintestinal manifestation	Primary ankylosing spondylitis Primary sclerosing cholangitis	Iritis/uveitis Erythema nodosum
Comorbidities	Osteopenia Malignant lymphoma Urinary tract cancer Colitis-associated colorectal cancer Urolithiasis Severe chronic antibiotic-refractory Pouchitis	Cardiovascular disease Thromboembolism Oral cancer Nutrient deficiencies Anemia Apical periodontitis

IBD, inflammatory bowel disease.

문진할 필요가 있다. 다만, 호르몬 변동과 연관된 증상만의 악화인지, 질병 자체의 악화인지 구별해야 한다.

3) 장외 증상 및 합병 질환에 따른 일관된 남녀 유병률의 차이가 보고되었으므로 환자의 추적 진료에 참고하도록 한다. 특히, 남성 크론병 환자에서 스테로이드 사용이 더 흔하고 골다공증에 더 흔하게 이환되므로, 남성 IBD 환자에서 혈중 비타민 D와 칼슘 수치의 모니터 및 골밀도에 대한 선별 검사를 간과해서는 안된다. 남성 환자에서의 암 발생률을 고려하여 장기간 thiopurine을 사용하는 경우 이득과 위해를 고려해서 판단해야 한다.

4) 여성 환자에서 질병 활동성과 무관하게 삶의 질이 매우 낮고, 피로도가 높으며, 부정적인 신체 이미지 및 감정적이고 문제에 과집중하는 양상을 보이므로 여성 환자들에 대한 감정적 지지도 중요하다.

5) 생물학적 제제의 부작용이 여성에서 더 흔하고 순응도에 영향을 줄 수 있다는 연구 결과들도 있으므로 이와 관련하여 여성에서 조금 더 세심한 주의가 필요하다.

결 론

IBD는 발생률/유병률과 임상 양상, 질병 경과, 삶의 질과 환자의 질병 대응 태도 등 면에서 남녀 간의 상당한 차이가 있다. 이러한 차이는 에스트로겐과 같은 성 호르몬의 영향이나 성별에 따른 유전 요소의 차이로 인한 생물학적 관점으로 설명할 수도 있지만, 성인지적인 관점도 고려해야 한다. 여성 환자의 진료 중 흡연 여부와 경구 피임약, 생리 주기 등에 대해 상세히 문진하고 치료 순응도를 높이기 위한 정서적 지지를 잊지 않으며 남성 환자에서의 치료 중 골감소증이나 암 발생 가능성에 대한 주의를 기울이는 등 성별을 고려한 세심한 관리가 환자의 장기 예후에 중대한 영향을 끼칠 수 있다는 점을 잊지 말아야 하겠다.

REFERENCES

- Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001;2:777-780.
- Goodman WA, Erkkila IP, Pizarro TT. Sex matters: impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:740-754.
- Shah SC, Khalili H, Chen CY, et al. Sex-based differences in the incidence of inflammatory bowel diseases-pooled analysis of population-based studies from the Asia-Pacific region. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:904-911.
- Moon JM, Kang EA, Han K, et al. Trends and risk factors of elderly-onset Crohn's disease: a nationwide cohort study. *World J Gastroenterol* 2020;26:404-415.
- Park SH, Kim YJ, Rhee KH, et al. A 30-year trend analysis in the epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district of Seoul, Korea in 1986-2015. *J Crohns Colitis* 2019;13:1410-1417.
- Chan SSM. Editorial: differences in sex-based incidence of inflammatory bowel diseases between Asia-Pacific and Western countries - are these due to differences in environment, access to healthcare, or pathophysiology?. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1098-1099.
- Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, et al. Sex-based differences in incidence of inflammatory bowel diseases-pooled analysis of population-based studies from western countries. *Gastroenterology* 2018;155:1079-1089.e3.
- Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2394-2400.
- Ortiz R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:1064-1070.
- Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62:1153-1159.
- Severs M, Speckhorst LM, Mangan MJ, et al. Sex-related differences in patients with inflammatory bowel disease: results of 2 prospective cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:1298-1306.
- Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, et al. High rates of smoking especially in female Crohn's disease patients and low use of supportive measures to achieve smoking cessation—data from the Swiss IBD cohort study. *J Crohns Colitis* 2015;9:819-829.
- Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:41-48.
- Hwang SW, Seo H, Kim GU, et al. Underestimation of smoking rates in an east Asian population with Crohn's disease. *Gut Liver* 2017;11:73-78.
- Greuter T, Manser C, Pittet V, Vavricka SR, Biedermann L; on behalf of Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Gender differences in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2020;101 Suppl 1:98-104.
- Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:371-383.
- Mazor Y, Maza I, Kaufman E, et al. Prediction of disease complication occurrence in Crohn's disease using phenotype and genotype parameters at diagnosis. *J Crohns Colitis* 2011;5:592-597.
- Blumenstein I, Herrmann E, Filmann N, et al. Female patients suffering from inflammatory bowel diseases are treated less frequently with immunosuppressive medication and have a higher disease activity: a subgroup analysis of a large multi-centre, prospective, internet-based study. *J Crohns Colitis* 2011;5:203-210.
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A,

- Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982-1992.
20. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116-1122.
 21. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1693-1701.
 22. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezaand RA. Gender-related differences in the clinical course of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1541-1546.
 23. Song EM, Lee HS, Kim YJ, et al. Incidence and outcomes of perianal disease in an Asian population with Crohn's disease: a nationwide population-based study. *Dig Dis Sci* 2020;65:1189-1196.
 24. Matos JF, Americo MF, Sinzato YK, et al. Role of sex hormones in gastrointestinal motility in pregnant and non-pregnant rats. *World J Gastroenterol* 2016;22:5761-5768.
 25. Rolston VS, Boroujerdi L, Long MD, et al. The influence of hormonal fluctuation on inflammatory bowel disease symptom severity-a cross-sectional cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:387-393.
 26. Kane SV, Reddy D. Hormonal replacement therapy after menopause is protective of disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1193-1196.
 27. Gawron LM, Goldberger A, Gawron AJ, Hammond C, Keefer L. The impact of hormonal contraception on disease-related cyclical symptoms in women with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1729-1733.
 28. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015;373:195.
 29. Yoshino T, Nakase H, Takagi T, et al. Risk factors for developing colorectal cancer in Japanese patients with ulcerative colitis: a retrospective observational study-CAPITAL (cohort and practice for IBD total management in Kyoto-Shiga Links) study I. *BMJ Open Gastroenterol* 2016;3:e000122.
 30. Söderlund S, Granath F, Broström O, et al. Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males. *Gastroenterology* 2010;138:1697-1703.
 31. Hovde Ø, Høivik ML, Henriksen M, Solberg IC, Småstuen MC, Moum BA. Corrigendum: malignancies in patients with inflammatory bowel disease (IBD): results from 20 years of follow-up in the IBSEN (inflammatory bowel south-eastern Norway) Study. *J Crohns Colitis* 2017;11:1511.
 32. Caini S, Bagnoli S, Palli D, et al. Total and cancer mortality in a cohort of ulcerative colitis and Crohn's disease patients: the Florence inflammatory bowel disease study, 1978-2010. *Dig Liver Dis* 2016;48:1162-1167.
 33. Bourrier A, Carrat F, Colombel JF, et al. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:252-261.
 34. Wu XR, Ashburn J, Remzi FH, Li Y, Fass H, Shen B. Male gender is associated with a high risk for chronic antibiotic-refractory pouchitis and ileal pouch anastomotic sinus. *J Gastrointest Surg* 2016;20:631-639.
 35. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2014;8:469-479.
 36. Cotton CC, Baird D, Sandler RS, Long MD. Hormonal contraception use is common among patients with inflammatory bowel diseases and an elevated risk of deep vein thrombosis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1631-1638.
 37. Walldorf J, Krummenerl A, Engler K, et al. Health care for osteoporosis in inflammatory bowel disease: unmet needs in care of male patients?. *J Crohns Colitis* 2013;7:901-907.
 38. Han YM, Yoon H, Lim S, et al. Risk factors for vitamin D, zinc, and selenium deficiencies in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2017;11:363-369.
 39. Häuser W, Janke KH, Klump B, Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:621-632.
 40. van der Have M, van der Aalst KS, Kaptein AA, et al. Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:93-106.
 41. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, et al. Patient-reported outcomes in a French nationwide survey of inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2017;11:165-174.
 42. Jedel S, Hood MM, Keshavarzian A. Getting personal: a review of sexual functioning, body image, and their impact on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:923-938.
 43. Sarid O, Slonim-Nevo V, Pereg A, et al. Coping strategies, satisfaction with life, and quality of life in Crohn's disease: a gender perspective using structural equation modeling analysis. *PLoS One* 2017;12:e0172779.
 44. Rubin DT, Feld LD, Goepfing SR, et al. The Crohn's and colitis foundation of America survey of inflammatory bowel disease patient health care access. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:224-232.
 45. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis* 2012;6:143-153.
 46. Campos S, Portela F, Sousa P, Sofia C. Inflammatory bowel disease: adherence to immunomodulators in a biological therapy era. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1313-1319.
 47. Billiet T, Dreesen E, Cleynen I, et al. A genetic variation in the neonatal fc-receptor affects anti-TNF drug concentrations in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1438-1445.
 48. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:674-684.
 49. Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol* 2017;52:722-729.

50. Lie MR, Kreijne JE, van der Woude CJ. Sex is associated with adalimumab side effects and drug survival in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:75-81.
51. Lemaitre M, Kirchgerner J, Rudnichi A, et al. Association be-

tween use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017;318:1679-1686.