

REVIEW ARTICLE

기능성 소화기 질환에서 젠더 차이

이주엽, 박경식

계명대학교 의과대학 내과학교실

Gender Difference in Functional Gastrointestinal Disorders

Ju Yup Lee and Kyung Sik Park

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Functional gastrointestinal diseases (FGIDs) are known to be influenced more by a lowering of the quality of life, such as mental health and sleep quality, compared to organic diseases. Genetic, microbiological, molecular biological, and social environmental factors are involved in the pathophysiology of FGIDs. In particular, mental factors, such as depression and anxiety, play a major role in the development of FGIDs. The prevalence of most FGIDs is higher in women. Gender needs to be analyzed in patients with FGIDs because it can have a great influence on the onset of FGIDs. Because there are differences in the treatment response according to gender, further research in the development of therapeutic drugs considering this gender difference will be needed, and ultimately it will be possible to lower the prevalence of FGIDs and improve the quality of life of patients. (**Korean J Gastroenterol 2018;72:163-169**)

Key Words: Sex; Gender; Irritable bowel syndrome; Functional gastrointestinal disorders

서론

기능성 소화기 질환(functional gastrointestinal disorders)은 소화성 궤양과 같은 기질적 질환에 비하여 정신 건강 기능 및 수면의 질 등 삶의 질의 저하에 더 큰 영향을 받는 것으로 알려져 있으며,¹ 유전적, 사회환경적, 분자생물학적, 미생물학적 요인 등 다수의 복합적인 인자들이 관련되어 있다.² 특히 우울, 불안과 같은 정신적인 요소가 기능성 소화기 질환의 발병에 큰 역할을 한다.³ 대부분의 기능성 소화기 질환의 유병률은 여성에서 더 높는데, 여성은 유전적, 생리적, 생화학적 반응에 있어 남성과 차이가 있다. 이에 여성에서 높은 유병률에 기여하는 인자 및 원인 등에 대한 연구가 현재까지 많이 진행되어 왔으며, 주로 과민성 장증후군 환자를 대상으로 호르몬,^{4,5} 내장과민성,⁶⁻⁸ 사이토카인,⁹ 우울불안^{10,11} 그리고 뇌 기

능^{12,13} 등에서 남녀 성 차이가 있다는 연구가 많이 이루어졌다.¹⁴ 본고에서는 기능성 소화기 질환 역학 및 병태생리에 있어서 성/젠더 차이를 알아보고 이러한 성/젠더 차이의 임상적 적용방법과 향후 전망에 대하여 알아보하고자 한다.

본론

1. 성(sex)과 젠더(gender)의 정의

성(sex)과 젠더(gender)의 차이를 논하기 이전에 우선 성과 젠더의 정의에 대하여 알아보아야 한다. 성은 생물학적 특성에 의하여 결정되는 것으로 일반적으로 여성(female) 혹은 남성(male)으로 구분된다. 성은 표현형 특징의 발현에 영향을 끼치는 염색체 조성, 생식기, 특정 호르몬의 분비 여부, 환경적 요소로 인하여 생기는 생물학적 기능에 따라 나누어진다.¹⁵⁻¹⁷

Received September 13, 2018. Revised October 17, 2018. Accepted October 17, 2018.

© 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 © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박경식, 41931, 대구시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Kyung Sik Park, Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea. Tel: +82-53-250-7088, Fax: +82-53-250-7442, E-mail: seenae99@dsmc.or.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9936>

Financial support: None. Conflict of Interest: None.

젠더는 사회적, 문화적으로 형성된 태도와 행동에 의하여 결정되는 것으로 일반적으로 여성적, 여성스러움(femininity) 혹은 남성적, 남성스러움(masculinity)으로 구분된다.¹⁵⁻¹⁷ 개인의 성과 젠더는 같지 않을 수 있다. 인간의 일생에 걸쳐 성과 젠더 사이에는 복잡한 상호관계가 형성되면서 인간의 생활과 건강에 많은 영향을 미친다.^{18,19} 성은 행동을 변화시켜 건강에 영향을 준다. 그 예로 남성호르몬은 위험성이 있는 공격적인 행동을 유발하고 개인의 건강을 무시하게 만든다. 반대로 젠더에 따른 행동은 생물학적 요인을 변화시켜 건강에 영향을 줄 수 있는데, 예를 들어 스트레스에 대한 노출이나 환경 독소, 영양 부족, 생활습관 등은 유전체 혹은 후성 유전적 변화를 일으킬 수 있다.¹⁸

여자(women)를 여성(female)으로 남자(men)를 남성(male)으로 표현하는 것은 사회문화적 특징을 고려하지 않은 채 생물학적인 특징만 표현하는 것이다. 따라서, 여성 혹은 남성의사라는 표현 대신 여자 혹은 남자 의사라고 지칭하는 것이 바람직하다고 할 수 있다.²⁰ 하지만 현재까지의 연구논문이나 교과서 등에서는 성과 젠더에 대한 명확한 용어구분이 이루어지지 않았기 때문에 혼동의 소지는 여전히 남아 있다.

성은 모든 의학을 비롯한 모든 생명과학 연구의 근본 변수이며 연구의 우선순위 선정, 가설 정립, 연구 설계에 있어 중요한 역할을 한다.¹⁵ 반면 젠더 분석은 연구에서 사회문화적 측면이 중요한 역할을 할 때 사용되는데 특히, 기능성 소화기 질환과 같이 사회문화적 측면이 많이 작용하는 질환에서는 젠더 분석 또한 중요한 이슈라고 할 수 있겠다.

2. 젠더와 사회적 요인

건강 문제나 질병은 성과 젠더의 영향이 복합적으로 작용하여 결정된다. 생물학적 특성인 성은 태내에서 결정되어 일생동안 변함이 없지만 사회경제적, 관습적 요인에 의하여 결

정되는 젠더는 살아가면서 점점 영향이 증대된다. 예를 들어 비전염성 질환(non-communicable disease) 발병 위험을 살펴보면 성 및 젠더와 관련된 생물학적, 사회적 요소가 서로 상호작용하며 영향을 미치지만 성인기, 노인으로 갈수록 생물학적 요소인 성보다 사회적 요소와 관련한 젠더의 영향이 더욱 크게 작용하는 것으로 나타났다(Fig. 1).^{21,22}

기능성 소화기 질환에서 젠더와 사회적 요소^{16,17}는 다음과 같이 정리해 볼 수 있다. 첫째, 정신적 스트레스는 과민성 장증후군의 증상 발생 및 증상 정도와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 둘째, 여자 과민성 장증후군 환자에서 성적, 신체적, 정서적 학대의 과거력이 더 빈번한 것으로 알려져 있다.²³⁻²⁷ 셋째, 여자는 신체 기능의 통제력 상실과 관련된 부끄러운 느낌, 수치심을 남자에 비하여 더 많이 느낀다.¹⁷ 이는 여자가 남자에 비하여 몸의 기능을 사적이고 비밀로 유지해야 하는 것으로 생각하고 또 그렇게 교육을 받아왔기 때문이다.²⁸ 한 가지 예를 들면 복부팽만감이 발현한 경우 남자는 신체적 불편감에 그치지만 여자는 예뻐야 하고 날씬해야 한다는 사회적 통념때문에 팽만감으로 인한 신체적 불편감과 함께 배가 나와 살이 찐 것처럼 보이는 것에 대한 정신적 스트레스를 같이 받게 된다.²⁹ 외모에 대한 선입견 외에도 사회적 관계에 있어 여자는 주로 돌보는 역할을 맡아야 하고 자신을 희생해서라도 타인을 기쁘게 해야 한다는 표준적인 역할로 길러지게 된다.¹⁷ 또한, 남자와는 달리 여자가 분노를 표현하거나 요구를 주장하거나 권위에 의문을 나타내는 경우 히스테리를 부린다고 평가받거나 의견을 묵살당하기도 하고, 여성성을 의심받게 되는 경우가 많다. 이러한 여자의 사회적 기대는 관계를 위태롭게 하기보다는 특정 생각, 감정 및 행동에 대한 침묵으로 이어질 수 있다. 과민성 장증후군 여자를 염증성 장질환이 있는 여자와 비교한 연구에 따르면 과민성 장증후군 여자에서 염증성 장질환보다 자기 침묵 점수가 더 높았다.³⁰ 이러한 사회적 표준적 역할과 성 정체성의 차이로 인하여 남녀는 같은 과민성 장증후군의 증상이라도 다른 영역에서 삶의 질의 악화를 경험하게 된다. 즉, 남자는 여자와 달리 상대적으로 과민성 장증후군 증상이 직업이나 통제력에 영향을 주는 것에 더 힘들어하는 경향이다.²⁹ 넷째, 기능성 소화기 질환 환자 건강과 관련된 삶의 질에 남녀 차이가 있다는 몇몇 연구들이 있다. 유럽의 한 연구에서는 여자 과민성 장증후군 환자가 남자 과민성 장증후군 환자에 비하여 삶의 질이 낮다는 결과를 보고하였으며,³¹ 중국의 한 연구에서도 이와 비슷한 결과가 도출되었다.³² 또한, 정상 남녀와 기능성 소화불량증이 있는 남녀의 삶의 질을 비교한 연구에서 기능성 소화불량증 환자의 삶의 질이 정상인보다 낮았으며, 특히 여자 기능성 소화불량증 환자의 삶의 질이 남자에 비하여 유의하게 낮았다.³³

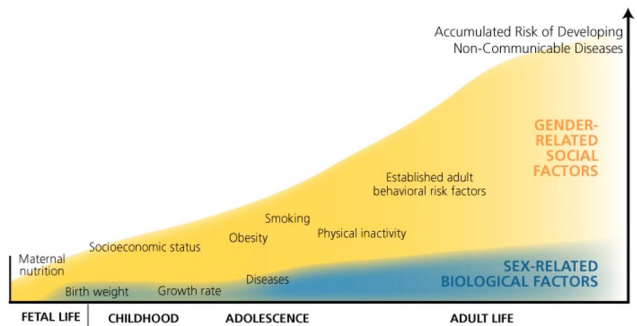


Fig. 1. Cumulative life course risk factors for non-communicable disease. As adults become older and older, the influence of gender related to social factors is greater than that of their biological gender. Adapted from Darnton-Hill et al.²², with permission from Public Health Nutr.

3. 기능성 소화기 질환의 병태생리와 성/젠더

여성 기능성 소화기 질환에서 동반 증상이 더 많은 원인으로서는 뇌활성화 패턴, 시상하부-뇌하수체-부신 축의 이상, 면역 기능 이상, 내장 및 체성 통증 민감도의 변화 자율신경계 이상, 유전적인 감수성 차이 등이 추정되지만 증상 발생의 기전이 복잡하여 특정 원인이 얼마나 영향을 미치는지는 아직 알아내기 힘들며 그 기전은 또한 불분명하다.³⁴

1) 성호르몬의 영향

성에 따른 차이는 성호르몬의 영향이 중요할 것으로 추정된다. 에스트로겐은 기분에 영향을 미치며, 상피세포의 견고함 유지에 관여하며, 내장 통각 수용체를 조절한다.³⁵ 동물을 이용한 여러 내장통 실험에서는 대부분 성에 따른 차이가 없거나 암컷에서 더 통증에 예민한 결과를 보여주고 있으며, 어린 시절의 스트레스나 반복된 스트레스에도 암컷이 더 민감하다는 결과를 나타낸다.^{36,37} 에스트로겐과 프로게스테론은 위장관 운동과 대장 투과도에 영향을 준다.³⁸ 스트레스에 의한 상부위장관 운동의 감소와 하부위장관 운동의 증가는 corticotropin releasing factor (CRF) 수용체를 통하여 일어나는데 이 반응도 암컷에서 더 크게 나타났다.³⁹ 그러나 이런 성호르몬에 따른 실험의 결과는 논란이 있는데 쥐의 경우 짧은 에스트로겐 주기를 보이고 혈중 에스트로겐과 프로게스테론의 변화가 인간보다 작기 때문이다. 성에 따른 내장통과 체성 통증에 대한 반응은 인간 연구에서는 실험 설계의 제한이나 작은 대상수로 인하여 일관된 결과를 보여주지 못하고 있다.¹⁷ 또한, 과민성 장증후군의 증상과 생리주기와의 관계를 분석한 보고에서도 생리주기가 과민성 장증후군의 증상과 유의하게 상관이 있다는 연구들이 있는 반면 생리주기와 상관이 없다는 보고도 있어 이질적인 결과를 보이고 있는 실정이다.⁴

2) 내장 과민성 및 내장 운동성의 차이

내장 과민성은 과민성 장증후군과 기능성 소화불량증의 주요한 병태생리 중 하나인데, 바로스넷 실험을 통하여 이들 두 질환에서의 내장 과민성이 여성에서 훨씬 더 높음을 확인할 수 있었다.^{7,40} 정상 남녀의 위 근위부의 운동 및 감각 기능을 비교한 연구에서는 여성이 위 팽만감 및 복부 압력 인지를 남성보다 훨씬 더 빨리하는 결과를 보였다.⁴⁰ 또 다른 연구에서는 정상 남녀의 위배출시간을 비교하였는데 여성에서 위배출시간이 더 지연되었으나 기능성 소화불량증 환자에서는 이러한 남녀 차이가 관찰되지 않아서 검사시 남녀 차이 보정의 필요성을 제시하기도 하였다.⁴¹ 또한, 변비형 과민성 장증후군은 여성에서 더 많이 발생한다.⁴²

3) 스트레스에 대한 반응

스트레스에 대한 인체의 반응으로는 시상하부-뇌하수체-부신의 축이 중요한 역할을 하는데, 먼저 스트레스에 대한 반응으로 뇌의 시상하부에서 CRF를 분비하게 되고 이에 반응하여 뇌하수체에서는 adrenocorticotrophic hormone을, 그리고 부신수질에서는 스트레스 호르몬인 cortisol을 분비하게 된다. 이 축에서 중요한 것은 cortisol의 negative feedback인데, 이를 통하여 뇌의 호르몬 방출을 억제함으로써 인체는 스트레스를 조절해 나간다. 이러한 스트레스 호르몬에 대한 반응에 있어서 남녀의 차이가 존재한다.⁴³ 신경말단에서 분비된 CRF는 CRF 수용체를 통하여 반응을 하게 되는데, 남성의 경우 CRF가 과분비되었을 때 CRF 수용체의 내부화(internalization)가 일어나게 되어 CRF에 대한 반응이 약해진다. 반면, 여성의 경우에는 CRF 수용체의 내부화가 일어나지 않아 CRF 과분비에 대한 반응이 그대로 전달되게 된다.⁴³ 또한, 여성에서 분비되는 estrogen은 시상하부에 존재하는 estrogen 알파-수용체에 부착하여 cortisol의 negative feedback을 방해하게 되는데, 이 또한 여성에 있어서 스트레스 조절에 영향을 미치게 된다.⁴⁴ 즉, 같은 스트레스를 받게 되더라도 여성은 내부적 스트레스 호르몬 조절 능력이 남성과는 다르므로 스트레스에 더 취약할 수 있는 것이다. 또한, estrogen은 신경전달물질들과 상호작용을 하여 통증 인식 경로에서 통각 반응을 조절한다.⁴⁵ 이 밖에도 estrogen은 여성의 감정과 기분에 많은 영향을 끼치는 것으로 알려져 있는데, 예를 들면 폐경이 되거나 혹은 난소절제를 받은 경우, 생리 중인 경우, 출산 후의 경우처럼 에스트로겐이 중단되거나 변동이 심한 경우, 여성은 심한 기분의 변동을 경험하게 되는데, 생리 전 기분의 변화, 산후 우울증 그리고 폐경 전후 우울증이 그 대표적인 예이다.

4) 염증 사이토카인 발현의 차이

대장점막의 경한 염증 및 면역 활성화가 과민성 장증후군의 병태생리에 중요한 역할을 한다는 것은 잘 알려진 사실이다.^{46,47} Chang 등⁹은 여성 과민성 장증후군 환자의 장점막에서 interleukin-10의 발현이 여성 대조군에 비하여 현저히 감소하였으나 남성의 경우 과민성 장증후군 환자와 대조군 사이에 차이가 없었다는 결과를 발표하였으며 interleukin-10이 여성 과민성 장증후군의 바이오마커가 될 수 있음을 제시하였다. 같은 연구에서 neurokinin-1 수용체의 발현은 여성 과민성 장증후군 환자에서만 유의하게 감소하여 과민성 장증후군의 발생기전에 남녀 차이가 있음을 유추할 수 있다. 향후 이러한 염증 바이오마커에 대한 연구 결과를 더 주목해 봐야 하겠다.

4. 기능성 소화기 질환의 역학과 성/젠더

성별에 따른 기능성 소화기질환의 유병률은 Table 1과 같다. 대부분의 기능성 소화기질환에서 여성의 유병률이 더 높음을 알 수 있다. 하지만 실제로 예상하는 것만큼의 아주 큰 차이를 보이지는 않는다. 기능성 소화불량증의 유병률 및 그 위험인자를 분석한 23개의 연구들을 고찰해 보면 유병률에

Table 1. The Effect of Gender on the Prevalence of FGID¹⁷

FGID	Effect of sex
Esophageal	
Globus	F>M
Rumination	F=M or F>M
Function chest pain	F=M or F>M (at tertiary care)
Function heartburn	F=M
Dysphagia	F>M
Gastroduodenal	
Dyspepsia	F=M
Aerophagia	M>F or F>M
Functional vomiting	F=M
Biliary tract	F>M
Lower GI tract	
IBS	F>M
Functional constipation	F>M
Functional diarrhea	M>F
Functional bloating	Discordant or F>M
Functional abdominal pain syndrome	F>M
Fecal incontinence	F>M (at home) or M>F (nursing homes)
Functional anorectal pain	F>M
Outlet delay	F>M

FGID, functional gastrointestinal disorder; F, female; M, male; GI, gastrointestinal; IBS, irritable bowel syndrome.

있어서 남녀의 차이를 제시하였거나 여성을 위험요소로서 제시하고 있는 연구는 5개에 불과하였다.⁴⁸ 또한, 과민성 장증후군 역시 임상 경험에서는 남녀 차이가 매우 클 것으로 예상되었지만 메타분석 결과 유병률의 오즈비는 1.67 (95% 신뢰구간: 1.53-1.82)로 여성에서 조금 더 우세한 것으로 보고되었다. 그러나 지역에 따라서 이질성을 보이고 있고 또한 환자의 중증도에 따라 남녀비가 달라지는데 증상이 심한 경우 여성의 비율이 매우 높아진다.⁴² 이러한 현상은 기능성 소화기 질환이 여러 가지 요인에 의하여 발생하는 질환이기도 하지만 성별에 초점을 맞추어 분석한 연구는 드문 점을 미루어 볼 때 연구 분석에 있어서 남성, 여성을 중요한 요인으로 생각하지 않고 따로 분석하지 않은 것이 하나의 요인으로 작용할 가능성도 있다.

5. 기능성 소화기 질환의 증상과 성/젠더

기능성 소화기 질환 증상의 성/젠더 차이는 많은 논문에서 보고하고 있다. 보통⁴⁹⁻⁵³ 및 변비와 연관된 증상⁵⁰⁻⁵³은 대부분의 일반인구를 대상으로 한 연구에서 여자에서 더 빈번하였으며 과민성 장증후군의 주요 증상인 복부팽만,⁵⁴⁻⁵⁸ 팽만감,^{54,57,59-62} 드문 배변,^{54,59,60,62-64} 딱딱한 대변^{54,59,63-65} 역시 여자 과민성 장증후군 환자에서 더 빈번하였다. 반면, 설사와 연관된 증상은 남자 과민성 장증후군 환자에서 더 빈번하게 보고되었다.^{31,42,52,53} 일반인구와 과민성 장증후군 환자에서 젠더에 따른 기능성 소화기 질환의 증상의 차이는 Table 2에 정리하였다.⁴

6. 임상적 적용

젠더 분석을 위해서는 성 역할, 성 역할 정체성, 성 역할 갈등, 성 역할의 사회적 인식 등 여러 가지를 고려해야 한다. 최근 급성 관상동맥 증후군의 재발을 성과 젠더로 분석한 연

Table 2. Gender Difference in FGID Symptoms⁴

Symptoms	General population	IBS only
	RR favouring women (95% CI)	RR favouring women (95% CI)
Abdominal pain	1.12 (1.02-1.22) ^a	N/A
Abdominal pain associated with a change in stool form	1.12 (1.02-1.23) ^a	0.96 (0.82-1.12)
Distension	N/A	1.29 (1.06-1.56) ^a
Bloating	1.12 (1.01-1.25) ^a	1.37 (1.16-1.61) ^a
Straining	1.12 (1.03-1.23) ^a	1.01 (0.93-1.09)
Infrequent stools	1.06 (0.99-1.14)	1.13 (1.08-1.18) ^a
Hard/lumpy stools	0.98 (0.88-1.10)	1.21 (1.08-1.36) ^a
Loose/watery stools	0.97 (0.92-1.01)	0.84 (0.75-0.94) ^a

FGID, functional gastrointestinal disorder; IBS, irritable bowel syndrome; RR, relative risk; CI, confidence interval; N/A, not applicable due to insufficient data.

^aMeans statistical significance.

구에 따르면 급성 관상동맥 증후군의 재발률에 성(sex) 차이는 없었으나 설문지를 통한 젠더 분석에서 여성스러움(femininity)군에서 급성 관상동맥 증후군의 재발률이 남성스러움(masculinity)군보다 더 높다는 결과를 제시하였다.⁶⁶ 비록 '불안' 요소를 고려하면 젠더 차이가 없어져 젠더의 효과인지 불안의 효과인지는 해석의 여지가 있는 연구이지만 젠더 분석의 측면에서는 의미 있는 연구라 할 수 있겠다. 아직 기능성 소화기 질환 분야에서는 성과 젠더 모두를 분석한 연구는 없다. 향후 기능성 소화기 질환에서도 이러한 형태의 분석이 이루어져야 하겠으며, 이러한 젠더 분석의 궁극적인 목표는 각 젠더에 보다 적합한 치료의 선택을 통하여 기능성 소화기 질환의 유병률을 낮추고 궁극적으로 삶의 질을 높이는 것이다. 비록 드물지만 현재까지 연구된 기능성 소화기 질환의 성/젠더에 따른 치료 결과는 다음과 같다.

1) 최면 치료

영국에서 시행된 250명의 과민성 장증후군 환자의 최면 치료의 효과 연구 결과, 과민성 장증후군에서 최면 치료의 효과는 여성에서 더 좋았으며(치료 반응률: 여성 52%, 남성 33%, $p < 0.001$),⁶⁷ 유사 연구에서도 과민성 장증후군 환자의 최면 치료 효과는 여성에서 더 좋았다(치료 반응률: 42% vs. 25%).⁶⁸

2) 약물 치료

20년 동안의 소화불량 치료 처방패턴에도 남녀 차이가 있었는데 남성에서는 양성자펌프억제제가 주로 처방되었고 여성에서는 정신 치료제가 주로 처방되는 경향을 보였다.⁶⁹ 연구마다 차이는 있지만, 여성 우울증 환자는 삼환계 항우울제보다 선택적 세르토닌 흡수 차단제에 더 잘 반응한다는 보고도 있다.^{70,71} 5-HT₃ 길항제인 alosetron과 5-HT₄ 효현제인 tegaserod는 여성 기능성 소화기 질환 환자에서 효과가 좋으나 남성 기능성 소화기 질환 환자에서는 효과가 덜하였다.⁷²⁻⁷⁵

결 론

성/젠더는 기능성 소화기 질환의 발생기전에 많은 영향을 미칠 수 있으므로 기능성 소화기 질환 환자에서 성/젠더 분석은 반드시 필요하다. 성/젠더에 따른 치료반응의 차이도 있으므로 이를 고려한 치료약제의 개발에 더 많은 연구가 필요하겠으며, 이를 통하여 궁극적으로 기능성 소화기 질환의 유병률을 낮추고 환자의 삶의 질을 높일 수 있겠다.

REFERENCES

1. El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:387-393.
2. Miwa H, Watari J, Fukui H, et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3:53-60.
3. Aro P, Talley NJ, Ronkainen J, et al. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study. *Gastroenterology* 2009;137: 94-100.
4. Adeyemo MA, Spiegel BM, Chang L. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:738-755.
5. Heitkemper MM, Chang L. Do fluctuations in ovarian hormones affect gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome? *Gend Med* 2009;6 Suppl 2:152-167.
6. Chang L, Lee OY, Naliboff B, Schmulson M, Mayer EA. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3341-3347.
7. Chang L, Mayer EA, Labus JS, et al. Effect of sex on perception of rectosigmoid stimuli in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291:R277-R284.
8. Arendt-Nielsen L, Bajaj P, Drewes AM. Visceral pain: gender differences in response to experimental and clinical pain. *Eur J Pain* 2004;8:465-472.
9. Chang L, Adeyemo M, Karagiannides I, et al. Serum and colonic mucosal immune markers in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2012;107:262-272.
10. Cain KC, Jarrett ME, Burr RL, Rosen S, Hertig VL, Heitkemper MM. Gender differences in gastrointestinal, psychological, and somatic symptoms in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2009; 54:1542-1549.
11. Filkowski MM, Olsen RM, Duda B, Wanger TJ, Sabatinelli D. Sex differences in emotional perception: meta analysis of divergent activation. *Neuroimage* 2017;147:925-933.
12. Kano M, Farmer AD, Aziz Q, et al. Sex differences in brain response to anticipated and experienced visceral pain in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;304: G687-G699.
13. Berman SM, Naliboff BD, Suyenobu B, et al. Sex differences in regional brain response to aversive pelvic visceral stimuli. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291:R268-R276.
14. YS Kim, N Kim. Sex-gender differences in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:544-558.
15. Pardue ML, Wizemann TM. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter? Washington: National Academies Press, 2001.
16. Chang L, Toner BB, Fukudo S, et al. Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1435-1446.
17. Houghton LA, Heitkemper M, Crowell M, et al. Age, gender and women's health and the patient. *Gastroenterology* 2016;150: 1332-1343.e4.
18. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *Science & Society Series on Sex and Science. EMBO Rep* 2012;13: 596-603.
19. Hankivsky O. Women's health, men's health, and gender and health: implications of intersectionality. *Soc Sci Med* 2012;74: 1712-1720.

20. Gendered Innovations in Science, Health & Medicine, Engineering, and Environment. [Internet]. Stanford: Schiebinger L, Klinge I, Paik HY, Sánchez de Madariaga I, Schraudner M, Stefanick, M, eds; [cited 2018 Oct 15]. Available from: <http://genderedinnovations.stanford.edu>
21. Walker A. Why the UK needs a social policy on ageing. *Jnl Soc Pol* 2018;47:253-273.
22. Darnton-Hill I, Nishida C, James WP. A life course approach to diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *Public Health Nutr* 2004;7:101-121.
23. Bradford K, Shih W, Videlock EJ, et al. Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:385-390.e1-e3.
24. Longstreth GF, Wolde-Tsodik G. Irritable bowel-type symptoms in HMO examinees. Prevalence, demographics, and clinical correlates. *Dig Dis Sci* 1993;38:1581-1589.
25. Walker EA, Katon WJ, Roy-Byrne PP, Jemelka RP, Russo J. Histories of sexual victimization in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease. *Am J Psychiatry* 1993;150:1502-1506.
26. Goodwin L, White PD, Hotopf M, Stansfeld SA, Clark C. Life course study of the etiology of self-reported irritable bowel syndrome in the 1958 British birth cohort. *Psychosom Med* 2013;75:202-210.
27. Jones MP, Oudenhove LV, Koloski N, Tack J, Talley NJ. Early life factors initiate a 'vicious circle' of affective and gastrointestinal symptoms: a longitudinal study. *United European Gastroenterol J* 2013;1:394-402.
28. Cheney AM. "Most girls want to be skinny": body (dis)satisfaction among ethnically diverse women. *Qual Health Res* 2011;21:1347-1359.
29. Björkman I, Dellenborg L, Ringström G, Simrén M, Jakobsson Ung E. The gendered impact of Irritable Bowel syndrome: a qualitative study of patients' experiences. *J Adv Nurs* 2014;70:1334-1343.
30. Ali A, Toner BB, Stuckless N, et al. Emotional abuse, self-blame, and self-silencing in women with irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 2000;62:76-82.
31. Simrén M, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome seen in referral centers versus primary care: the impact of gender and predominant bowel pattern. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:545-552.
32. Tang YR, Yang WW, Wang YL, Lin L. Sex differences in the symptoms and psychological factors that influence quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:702-707.
33. Welén K, Faresjö A, Faresjö T. Functional dyspepsia affects women more than men in daily life: a case-control study in primary care. *Gen Med* 2008;5:62-73.
34. Chang L, Heitkemper MM. Gender differences in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:1686-1701.
35. Kim YS, Kim N, Kim GH. Sex and gender differences in gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:575-588.
36. Knuesel C, Oulevey-Meier M, Flogerzi B, et al. Effect of estrogen on visceral sensory function in a non-inflammatory colonic hypersensitivity rat model. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:1570-1579.
37. Prusator DK, Greenwood-Van Meerveld B. Sex-related differences in pain behaviors following three early life stress paradigms. *Biol Sex Differ* 2016;7:29.
38. Ryan JP, Bhowani A. Colonic transit in rats: effect of ovariectomy, sex steroid hormones, and pregnancy. *Am J Physiol* 1986;251(1 Pt 1):G46-G50.
39. Taché Y, Million M, Nelson AG, Lamy C, Wang L. Role of corticotropin-releasing factor pathways in stress-related alterations of colonic motor function and viscerosensitivity in female rodents. *Gen Med* 2005;2:146-154.
40. Mearadji B, Penning C, Vu MK, et al. Influence of gender on proximal gastric motor and sensory function. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2066-2073.
41. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Gender difference of gastric emptying in healthy volunteers and patients with functional dyspepsia. *Digestion* 2017;95:72-78.
42. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:991-1000.
43. Bangasser DA, Valentino RJ. Sex differences in molecular and cellular substrates of stress. *Cell Mol Neurobiol* 2012;32:709-723.
44. Weiser MJ, Handa RJ. Estrogen impairs glucocorticoid dependent negative feedback on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via estrogen receptor alpha within the hypothalamus. *Neuroscience* 2009;159:883-895.
45. Chaban V. Estrogen modulation of visceral nociceptors. *Curr Trends Neurol* 2013;7:51-55.
46. Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:1778-1783.
47. Goral V, Kucukoner M, Buyukbayram H. Mast cells count and serum cytokine levels in patients with irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 2010;57:751-754.
48. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol* 2006;12:2661-2666.
49. Sandler RS, Stewart WF, Liberman JN, Ricci JA, Zorich NL. Abdominal pain, bloating, and diarrhea in the United States: prevalence and impact. *Dig Dis Sci* 2000;45:1166-1171.
50. Taub E, Cuevas JL, Cook EW 3rd, Crowell M, Whitehead WE. Irritable bowel syndrome defined by factor analysis. Gender and race comparisons. *Dig Dis Sci* 1995;40:2647-2655.
51. Zuckerman MJ, Nguyen G, Ho H, Nguyen L, Gregory GG. A survey of irritable bowel syndrome in Vietnam using the Rome criteria. *Dig Dis Sci* 2006;51:946-951.
52. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;101:927-934.
53. Talley NJ, Boyce P, Jones M. Identification of distinct upper and lower gastrointestinal symptom groupings in an urban population. *Gut* 1998;42:690-695.
54. Lee OY, Mayer EA, Schmulson M, Chang L, Naliboff B. Gender-related differences in IBS symptoms. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2184-2193.
55. Masud MA, Hasan M, Khan AK. Irritable bowel syndrome in a

- ral community in Bangladesh: prevalence, symptoms pattern, and health care seeking behavior. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1547-1552.
56. Si JM, Wang LJ, Chen SJ, Sun LM, Dai N. Irritable bowel syndrome consulters in Zhejiang province: the symptoms pattern, predominant bowel habit subgroups and quality of life. *World J Gastroenterol* 2004;10:1059-1064.
 57. Smith RC, Greenbaum DS, Vancouver JB, et al. Gender differences in Manning criteria in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;100:591-595.
 58. Thompson WG. Gender differences in irritable bowel symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:299-302.
 59. Lu CL, Chang FY, Lang HC, Chen CY, Luo JC, Lee SD. Gender difference on the symptoms, health-seeking behaviour, social impact and sleep quality in irritable bowel syndrome: a Rome II-based survey in an apparent healthy adult Chinese population in Taiwan. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1497-1505.
 60. Perveen I, Hasan M, Masud MA, Bhuiyan MM, Rahman MM. Irritable bowel syndrome in a Bangladeshi urban community: prevalence and health care seeking pattern. *Saudi J Gastroenterol* 2009;15:239-243.
 61. Ringel Y, Williams RE, Kalilani L, Cook SF. Prevalence, characteristics, and impact of bloating symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:68-72; quiz 3.
 62. Schmulson M, Adeyemo M, Gutiérrez-Reyes G, et al. Differences in gastrointestinal symptoms according to gender in Rome II positive IBS and dyspepsia in a Latin American population. *Am J Gastroenterol* 2010;105:925-932.
 63. Celebi S, Acik Y, Deveci SE, et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:738-743.
 64. Han SH, Lee OY, Bae SC, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome in Korea: population-based survey using the Rome II criteria. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1687-1692.
 65. Thompson WG, Irvine EJ, Pare P, Ferrazzi S, Rance L. Functional gastrointestinal disorders in Canada: first population-based survey using Rome II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Dig Dis Sci* 2002;47:225-235.
 66. Pelletier R, Khan NA, Cox J, et al. Sex versus gender-related characteristics: which predicts outcome after acute coronary syndrome in the young? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:127-135.
 67. Gonsalkorale WM, Houghton LA, Whorwell PJ. Hypnotherapy in irritable bowel syndrome: a large-scale audit of a clinical service with examination of factors influencing responsiveness. *Am J Gastroenterol* 2002;97:954-961.
 68. Gonsalkorale WM, Miller V, Afzal A, Whorwell PJ. Long term benefits of hypnotherapy for irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:1623-1629.
 69. Ahlawat SK, Richard Locke G, Weaver AL, Farmer SA, Yawn BP, Talley NJ. Dyspepsia consulters and patterns of management: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:251-259.
 70. Keers R, Aitchison KJ. Gender differences in antidepressant drug response. *Int Rev Psychiatry* 2010;22:485-500.
 71. Parker G, Parker K, Austin MP, Mitchell P, Brotchie H. Gender differences in response to differing antidepressant drug classes: two negative studies. *Psychol Med* 2003;33:1473-1477.
 72. Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA, et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1149-1159.
 73. Muller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, et al. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1655-1666.
 74. Kellow J, Lee OY, Chang FY, et al. An Asia-Pacific, double blind, placebo controlled, randomised study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:671-676.
 75. Nyhlin H, Bang C, Elsborg L, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:119-126.