

Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce

Silvia Cola, Rosanna Cogliandro, Vincenzo Stanghellini

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli studi di Bologna
Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna*

Introduzione

La menopausa è il periodo parafisiologico caratterizzato dalla perdita della capacità riproduttiva e da un caratteristico pattern ormonale che insorge circa 12 mesi dopo l'ultima mestruazione, rappresentato da:

- elevata concentrazione di FSH ed LH (Shifren e Schiff 2000);
- ridotta concentrazione di progesterone, estrone ed estradiolo (Shifren e Schiff 2000), prodotti per l'80% dalla conversione intracellulare di DHEA (Labrie 2015);
- aumentata concentrazione di testosterone totale, ma con una concentrazione di testosterone libero non significativamente aumentata per un corrispettivo aumento della concentrazione di SHBG (Skałba et al 2003);
- ridotta concentrazione di androstenedione (ASD), DHEA e DHEAS (Skałba et al 2003).

Si parla di **menopausa precoce** quando tali modifiche avvengono **prima dei 40 anni**.

Da tempo si conosce il ruolo che gli ormoni steroidei svolgono nella patogenesi di diverse malattie epatiche, come nel caso di colestasi favorita dagli estrogeni, e di adenomi ed epatocarcinoma dagli androgeni. Inoltre, essendo il loro catabolismo competenza del fegato, una sua disfunzione può determinare femminilizzazione nell'uomo e virilizzazione, infertilità e amenorrea nella donna (Burra 2013).

Meno chiari, ma da tempo ipotizzati i loro effetti sulle **patologie intestinali**. Scopo di questa breve revisione della Letteratura sarà fornire uno stato dell'arte sull'argomento, concentrandosi sul rapporto tra **ormoni steroidei** e le principali patologie infiammatorie intestinali, e in particolare la **sindrome dell'intestino irritabile (IBS)** e le **malattie infiammatorie intestinali (IBD)**.

Ormoni sessuali e infiammazione

Sebbene alcuni studi presentino dati contrastanti e molti meccanismi siano ancora poco conosciuti, numerosi effetti esercitati dagli ormoni sessuali sulla modulazione del sistema immunitario sono stati dimostrati, come riassunto in tabella 1 (Sankaran-Walters et al 2013; Nussinovitch e Shoenfeld 2012; Cremon et al 2009; Quintero et al 2012).

Tabella 1: Ruolo degli ormoni steroidei nell'inflammatione

Estrogeni	Androgeni
<ul style="list-style-type: none"> - Stimolo di una risposta Th2-mediata, mediante: <ul style="list-style-type: none"> • Attivazione di linfociti B, formazione di plasmacellule e produzione di anticorpi (IgE ed IgG4 incluse) • Maturazione, differenziazione e attivazione di mastociti e granulociti eosinofili • Inibizione dei macrofagi attivati da TH1 e della produzione di IL-12 - Presentazione dell'antigene nei macrofagi e sulle cellule dendritiche mediante TGF- - Produzione di: <ul style="list-style-type: none"> • INF • TNF • TGF • IL-1 • IL-5 • IL-4 (shift di classe IgE e IgA, fattore di crescita di mastociti, induttore e attivatore della risposta Th2-mediata) • IL-10 - Proliferazione di macrofagi e fibroblasti - Aumento dell'infiltrazione dei mastociti e della loro secrezione, tra cui triptasi e istamina - Riparazione e rigenerazione della mucosa intestinale attraverso la via Wnt/ catenina - Conversione di linfociti CD25- in CD25+ - Aumento in vitro della secrezione di IgG e IgA - Proliferazione delle MDSCs (myeloid-derived suppressor cells) - Stimolazione delle cellule B autoreattive in associazione con la prolattina - Aumento della fibrosi - Aumento di glucocorticoidi 	<ul style="list-style-type: none"> - Stimolo di una risposta Th1-mediata, mediante: <ul style="list-style-type: none"> • Produzione di anticorpi opsonizzanti e fissanti il complemento (IgE escluse) • Aumento del rapporto CD8+/CD4+: maggior effetto citotossico • Attivazione macrofagica - Inibizione della produzione di: <ul style="list-style-type: none"> • IL-1 • IL-4 • IL-5 • IL-6 • TN - Modulazione della proliferazione delle cellule T - Diminuzione di IL-4 e IL-10 (citochine che inibiscono macrofagi infiammatori) - Aumento della produzione di TGF- - Aumento dell'apoptosi delle cellule T

Sindrome dell'intestino irritabile ed ormoni sessuali

La **sindrome dell'intestino irritabile (IBS)** è una patologia cronica intestinale caratterizzata da **dolore o fastidio addominale**, in almeno tre giorni al mese negli ultimi tre mesi, che **migliora con l'evacuazione e peggiora in associazione a un cambiamento della forma delle feci o della fre-**

quenza evacuativa (Stanghellini 2013).

Si distinguono diverse forme a seconda delle caratteristiche dell'alvo: **IBS con diarrea (IBS-D), con stipsi (IBS-C), mista (IBS-M), e una forma non altrimenti classificabile (IBS-U).**

La sua **prevalenza** nei Paesi Occidentali è di **6-22%** (2-17% nei Paesi Orientali), con una **predominanza del genere femminile** su quello maschile (rapporto di 2-2.5:1) (Adeyemo et al 2010) e dei **giovani adulti** tra i 18-34 anni (12.2%) rispetto ad adulti di 35-54 anni (9.9%) e over 55 (7%) (Stanghellini 2013). In particolare, il **genere femminile** ha una **maggiore prevalenza della forma IBS-C**, rispetto al genere maschile in cui predomina la forma IBS-D (Stanghellini 2013).

Sebbene i motivi per cui l'IBS rimanga prevalentemente una patologia femminile restino in gran parte da chiarire, è indubbio come gli **ormoni sessuali** detengano un ruolo importante: come dimostrato dalla **maggiore prevalenza di IBS nelle donne in età fertile e dall'incremento dell'intensità dei sintomi durante ciclo mestruale e gravidanza** (Adeyemo et al 2010).

La patogenesi dell'IBS è certamente multifattoriale, ma studi recenti indicano come l'**abnorme reazione del sistema immunitario di mucosa** (Mucose-Associated Lymphoid Tissue, MALT) svolga un ruolo rilevante (Barbara et al 2004). Un possibile nesso tra ormoni sessuali e IBS può essere ricondotto anche al ruolo che hanno sulla regolazione della risposta immunitaria. Si è osservato, infatti, un importante **incremento dei mastociti** nella **lamina propria** e nella **mucosa intestinale delle pazienti con IBS**, mentre in quelli di sesso maschile vi è una maggior espressione di linfociti (Cremon et al 2009).

Inoltre gli **estrogeni**, favorendo la presentazione dell'antigene da parte di macrofagi e cellule dendritiche mediante TGF- β (Quintero et al 2012) e la risposta Th2-mediata, potrebbero predisporre l'organismo a **reazioni allergiche IgE-istamina-mediate** nei confronti di **alimenti e altre sostanze presenti nel lume intestinale**: ciò concorderebbe con la maggior prevalenza delle reazioni allergiche del genere maschile durante l'infanzia e del genere femminile nell'età adulta (Chen et al. 2008).

Questo meccanismo, associandosi alla sensibilizzazione di precedenti enteriti infettive, predisporrebbe il MALT a mantenere uno **stato infiammatorio attivo** (Barbara et al 2004) e stimolerebbe l'**asse encefalo-intestino-microbiota** (Mulak et al 2014). Inoltre l'effetto dell'estradiolo di **promuovere la proliferazione dell'epitelio intestinale**, alterando così l'integrità di parete (Sankaran-Walters et al 2013), potrebbe sottoporre il MALT a una maggior sollecitazione da parte di agenti infettivi e del microbiota, aumentando di conseguenza lo stato infiammatorio.

Dati recenti suggeriscono che il **diverso assetto ormonale tra i due generi** eserciterebbe effetti significativi non solo sulla reazione immunitaria, ma anche sulla composizione del microbiota attraverso l'attivazione di ER- β (Mulak et al 2014). Rispetto a controlli wild type, animali knock out per ER- β mostrano una **ridotta biodiversità della flora intestinale** in dieta a base di isoflavone (composto chimico naturale con proprietà estrogeniche) e flavonoidi, e un **significativo aumento della biodiversità in dieta varia** (Mulak et al 2014).

Il **microbiota** non risulta però essere solo un prodotto passivo dell'ef-

fetto ormonale, in quanto il circolo entero-epatico e la **capacità dei batteri di metabolizzare gli ormoni steroidei** giunti con la bile permettono al microbiota stesso di essere **uno dei fattori che condizionano la concentrazione sierica di estrogeni e testosterone** (Mulak et al 2014).

Infine il microbiota, attraverso la **mediazione degli ormoni steroidei**, potrebbe influenzare il **sistema serotonergico dell'ippocampo**, come studi murini hanno evidenziato (Mulak et al 2014), e quindi predisporre all'**ipersensibilità viscerale**.

L'ipersensibilità viscerale, che caratterizza oltre un terzo dei pazienti con IBS e che risulta maggiore nelle donne con IBS rispetto a uomini con e senza IBS (Chang et al 2006), può essere **modulata da fattori ormonali** attraverso vari meccanismi.

In periferia, la **reazione Th2-mediata estrogenica** promuoverebbe la **proliferazione e attivazione di mastociti**, la cui concentrazione è risultata maggiore in prossimità delle terminazioni enteriche dei pazienti con dolore addominale (Barbara et al 2004). Gli estrogeni contribuiscono alla nocicezione mediante due tipi di recettori estrogenici sui neuroni del ganglio spinale della radice posteriore del midollo: ER α e ER β , che a loro volta modulano l'espressione di recettori e canali ionici (Meleine e Matricon 2014) e del recettore GPR30, di recente scoperta, che partecipa all'ipersensibilità viscerale attraverso la mediazione di serotonina (5-HT) (Meleine e Matricon 2014).

All'**iperalgia** partecipa anche il **progesterone**, aumentando il rilascio di **calcitonin gene related peptide (CGRP)** e l'attività del rispettivo recettore che si trova nel ganglio spinale della radice posteriore e nel plesso mioenterico murino (Palomba et al 2011). Una maggior attività della via CGRP-mediata contribuirebbe ad **abbassare la soglia di sensibilità viscerale** anche nell'uomo. Inoltre, studi in vitro su mucosa colica umana e in vivo sui topi dimostrano che elevati livelli di progesterone determinano un **aumento della concentrazione di 5-HT** senza modificare i livelli di enzima per la sua sintesi (TPH1) (Guarino et al 2011), bensì inibendone il trasportatore deputato al re-uptake (SERT),

Sapendo che nella mucosa colica delle pazienti con stipsi da rallentato transito c'è una maggiore concentrazione di recettori di progesterone e quindi un'ipersensibilità ai suoi livelli fisiologici (Guarino et al 2011), e che la **serotonina, ammina vasoattiva**, aumenta la **produzione di prostaglandine e induce vasodilatazione in modo simile all'istamina**, un aumento della concentrazione serotonergica locale, indotta dal progesterone, potrebbe cooperare all'**ipersensibilizzazione delle terminazioni nervose**.

Il **ruolo del sistema nervoso centrale (SNC)** nella modulazione della sensibilità viscerale è lungi dall'essere chiarito, anche se alcune informazioni sulle funzioni che gli ormoni sessuali svolgono a questo livello sono già note. Ad esempio l'**amigdala**, che esprime recettori degli ormoni sessuali ed è componente del sistema limbico correlata a stress, dolore ed emozioni, presenta un'**attività aumentata nelle donne con IBS, rispetto a pazienti di sesso maschile** (Guarino et al 2011). Altri potenziali meccanismi attraverso i quali gli estrogeni potrebbero modulare la sensibilità viscerale sono rappresentati dalla capacità di **modulazione della via colinergica, GABAergica, serotonergica e della plasticità sinaptica** (Meleine e Matricon 2014).

Anche l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sarebbe influenzato dagli estrogeni mediante la presenza simultanea sull'ipotalamo di ER- α e recettori di CRH (Mulak et al 2014). In aggiunta, l'attivazione simultanea di ER- α e ER- β da parte degli estrogeni aumenterebbe la produzione del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo di CRH e di conseguenza la concentrazione di **glucocorticoidi**, i quali iperecciterebbero l'amigdala, già sensibilizzata dall'aumentata espressione dei recettori di glucocorticoidi mediata dagli estrogeni stessi (Mulak et al 2014).

L'**alterata motilità intestinale** che caratterizza molti pazienti con IBS può invece essere ricondotta all'iperespressione dei **recettori di progesterone sulla muscolatura liscia enterica e sull'epitelio intestinale**, che andrebbero a modificarne l'attività, sensibilizzando l'intestino alle normali concentrazioni sieriche dell'ormone (Guarino et al 2011). Il progesterone porterebbe a lento transito intestinale e costipazione regolando due proteine G attivate dal rispettivo recettore, con riduzione della forza di contrazione e aumento del tempo di rilassamento muscolare (Mulak et al 2014; Guarino et al 2011).

L'**effetto progestinico** sembra essere così potente da **rendere inefficace l'effetto peristaltico indotto dalla serotonina**, la cui concentrazione nelle pazienti con stipsi da rallentato transito aumenterebbe per compensazione (Guarino et al 2011), predisponendole, oltretutto, all'ipersensibilità. Anche l'estradiolo collabora al rallentamento del transito intestinale e dello svuotamento gastrico inibendo la contrazione della muscolatura liscia attraverso due vie: una diretta, che attiverrebbe i canali K⁺ e bloccherebbe quelli Ca²⁺ voltaggio-dipendenti, e una indiretta, che promuoverebbe la sintesi di colecistochinina (CCK) e del rispettivo recettore CCKA (Palomba et al 2011).

Le molteplici implicazioni che estrogeni e progesterone possono esercitare nella patogenesi dell'IBS sembrerebbero coerenti con la prevalenza relativamente più elevata delle giovani donne rispetto ai soggetti più anziani. Rimangono comunque dei **dati contrastanti** di una minoranza di studi, dove si riporta che: a) l'intensità dei sintomi di IBS può aumentare in menopausa (Mulak et al 2014); b) un'eccessiva flatulenza si segnala nelle donne sane in menopausa rispetto a quelle in età fertile (Adeyemo et al 2010); c) i sintomi gastrointestinali riportati dalle donne in menopausa sono maggiori rispetto agli uomini della stessa età (pur essendo la differenza poco significativa) (Adeyemo et al 2010).

Infine, occorre segnalare il ruolo che la **sex hormone binding globulin (SHBG)** potrebbe avere nella **patogenesi dell'IBS**. Sebbene il suo effetto, recentemente emerso, come possibile meccanismo patogenetico nell'IBS nei giovani adulti sia ancora in fase di studio, il trasportatore potrebbe assumere importanza anche nello sviluppo di malattia nelle donne, essendo in concentrazione elevata in menopausa (Kim et al 2008).

Malattie infiammatorie intestinali croniche e ormoni sessuali

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (Inflammatory Bowel Disease, IBD) comprendono tre sottogruppi principali:

- **malattia di Crohn (MC);**
- **retto-colite ulcerosa (RCU);**
- **una forma non altrimenti classificabile (IBDU).**

Si presentano con un andamento intermittente composto da fasi di quiescenza e di riacutizzazione nelle quali si manifestano **rettorragia, tenesmo, urgenza evacuativa o stipsi nella RCU interessante il retto, diarrea cronica anche notturna con dolore addominale nella RCU totale o interessante il colon sinistro e feci frammiste a sangue o muco, diarrea cronica, perdita di peso e dolore addominale nella MC.**

A ciò si associano **complicanze intestinali perianali, rettali** (stenosi, perforazione, fistolizzazione) e **sintomi extra-intestinali** (arterite enteropatica ed eritema nodoso), principalmente nella MC e colangite sclerosante primitiva, artrite, e uveite principalmente nella RCU.

Infine sono caratterizzate da una specifica sierologia di **autoanticorpi**, quali pANCA e ASCA, e un **distinto pattern endoscopico**, sinteticamente descritto come di interesse mucosale e continuo per la RCU e trasparietale e segmentario per la MC (Tontini et al 2015).

Manifestandosi principalmente nei Paesi industrializzati e nelle regioni urbanizzate rispetto a quelle rurali, con una prevalenza nordamericana di 1.5-294 su 100.000 abitanti (10-20% inferiore rispetto a quella dell'IBS di USA e Europa) (Barbara et al 2014), la patologia compare in maggior misura tra **la seconda e la quarta decade di vita** (Gawron et al 2014) e nella **menopausa precoce per la MC.**

Inoltre, sebbene la differenza tra i generi sia poco significativa, sotto i 10 anni prevale il genere maschile (Herzog et al 2014) mentre in **età adulta quello femminile**, con un rapporto **M:F di 1:1.8** (Moleski e Choudhary 2011). Questi dati, associati al fatto che i sintomi variano di intensità in corrispondenza di ciclo mestruale, gravidanza e terapie estrogeniche, suggeriscono che gli **ormoni sessuali** possano svolgere un significativo ruolo di **modulazione** sui meccanismi **patogenetici di malattia**, analogamente a quanto accade nell'IBS (Gawron et al 2014)

L'infiammazione intestinale dell'IBD, più intensa rispetto all'IBS (Barbara et al 2014), è rappresentata prevalentemente da una risposta Th1-mediata nella MC e Th2-mediata nella RCU, con un aumento della concentrazione di IL-1, IL-6 e TNF- α . Quest'ultima determinerebbe poi un circolo vizioso producendo radicali liberi dell'ossigeno (ROS) che, stimolando il nuclear factor-kappa B (NF- κ B), aumenterebbero la produzione del TNF- α stesso (Head e Jurenka 2003).

Nell'IBD la modulazione tra ormoni steroidei e infiammazione può essere ricondotta da una parte all'**azione estrogenica mediata da ER- α sull'espressione di citochine pro-infiammatorie** (Looijer-van Langen et al 2011) e, dall'altra, alla **riduzione della concentrazione sierica e intestinale di androgeni e della rispettiva funzione anti-infiammatoria**. Più precisamente, la produzione cronica di TNF indurrebbe la diminuzione dei livelli, in ordine decrescente, di ASD, DHEAS e DHEA, riducendo così l'azione del DHEA di favorire una risposta Th1-mediata e inibire quella Th2-mediata (Straub et al 2002).

Un altro meccanismo patogenetico è stato identificato nell'**alterata permeabilità della parete intestinale** che esporrebbe l'organismo all'azio-

ne lesiva di antigeni e microbiota, similmente a quanto succede nell'IBS. La permeabilità risulterebbe diminuita da una modificata composizione di glicosaminoglicani nella matrice interstiziale e nelle lamine, che andrebbe ad alterare la distribuzione dei macrofagi reattivi al TNF- α (Head e Jurenka 2003), e da un deterioramento delle giunzioni strette delle cellule mucosali (Barbara et al 2014).

Studi murini hanno permesso di ricondurre l'azione degli estrogeni a questo meccanismo, dimostrando come TNF- α e INF- γ diminuiscano l'espressione di recettori ER- β sulle cellule epiteliali della mucosa intestinale: questi agirebbero sull'integrità e permeabilità di parete, aumentando la proliferazione cellulare e diminuendo l'apoptosi e l'adesione intercellulare mediata da giunzioni strette, come mostrato nei topi ER- β knock out (Looijer-van Langen et al 2011). Oltre all'azione pro-infiammatoria, recentemente si è attribuito alla diminuita attività di ER- β anche una predisposizione alla cancerogenesi della mucosa colica (Principi et al 2014).

La predisposizione genetica all'IBD è attribuita a più di un centinaio di loci, molti dei quali coinvolti nell'interazione ospite-microbiota e, in particolare, al riconoscimento e presentazione antigenica. I pazienti con IBD presentano, infatti, una **riduzione della biodiversità del microbiota** e una minore concentrazione di *Faecalibacterium Prausnitzii*, avente funzione anti-infiammatoria (Barbara et al 2014). La **flora intestinale**, modulata da e **modulante alimentazione e ormoni sessuali**, agirebbe quindi sul **processo infiammatorio** e sulla **permeabilità di parete**.

Constatato il ruolo degli ormoni steroidei sui vari meccanismi di patogenesi dell'IBD, la loro azione risulterebbe coerente con la maggior prevalenza di patologia del genere femminile tra i 10 e i 40 anni, essendovi allora la massima concentrazione di estrogeni e progesterone, mentre il picco di MC in menopausa potrebbe essere ricondotto alla riduzione di DHEAS e DHEA.

Conclusioni

Le **malattie infiammatorie intestinali** presentano una complessa e finora poco esplorata sensibilità alla **modulazione da parte degli steroidi sessuali**. Ulteriori studi sono necessari per approfondire l'eziopatogenesi, migliorare l'approccio terapeutico ed eventualmente ottenere un'efficace prevenzione, soprattutto nelle donne con POF. Un esempio può essere rappresentato dallo zinco, la cui ridotta concentrazione nei pazienti con IBD potrebbe influenzare direttamente e indirettamente l'espressione dei recettori di estrogeni e il sistema immunitario, aumentando la produzione di citochine pro-infiammatorie e ROS (Looijer-van Langen et al 2011).

Bibliografia

- Adeyemo MA, Spiegel BM, Chang L. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Sep;32(6):738-55. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04409.x. Epub 2010 Jul 22.
- Barbara G, Cremon C, Stanghellini V. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: similarities and differences. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014 Jul;30(4):352-8
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004 Mar;126(3):693-702.
- Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013 Aug;27(4):553-63. doi: 10.1016/j.bpg.2013.06.014. Review.
- Chang L, Mayer EA, Labus JS, Schmulson M, Lee OY, Olivas TI, Stains J, Naliboff BD. Effect of sex on perception of rectosigmoid stimuli in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006 Aug;291(2):R277-84. Epub 2006 Mar 30
- Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2008 Nov;63(11):1418-27. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01880.x. Review.
- Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2009 Feb;104(2):392-400. doi: 10.1038/ajg.2008.94. Epub 2009 Jan 13
- 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 Oct;20(10):1729-33. doi: 10.1097/MIB.000000000000134.
- Guarino M, Cheng L, Cicala M, Ripetti V, Biancani P, Behar J. Progesterone receptors and serotonin levels in colon epithelial cells from females with slow transit constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Jun;23(6):575-e210. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01705.x. Epub 2011 Apr 11.
- Head KA, Jurenka JS. Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis--pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Altern Med Rev.* 2003 Aug;8(3):247-83
- Herzog D, Buehr P, Koller R, Rueger V, Heyland K, Nydegger A, Spalinger J, Schibli S, Braegger CP, Swiss IBD Cohort Study Group. Gender differences in paediatric patients of the swiss inflammatory bowel disease cohort study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014 Sep;17(3):147-54. doi: 10.5223/pghn.2014.17.3.147. Epub 2014 Sep 30.
- Kim BJ, Rhee PL, Park JH, Chang DK, Kim YH, Son HJ, Kim JJ, Rhee JC, Lee H. Male sex hormones may influence the symptoms of irritable bowel syndrome in young men. *Digestion.* 2008;78(2-3):88-92. doi: 10.1159/000166600. Epub 2008 Oct 31.
- Labrie F. All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanisms of intracrinology after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Jan;145:133-8. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.06.001. Epub 2014 Jun 9.
- Looijer-van Langen M, Hotte N, Dieleman LA, Albert E, Mulder C, Madsen KL. Estrogen receptor- signaling modulates epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 Apr;300(4):G621-6. doi: 10.1152/ajpgi.00274.2010. Epub 2011 Jan 20.
- Meleine M, Matricon J. Gender-related differences in irritable bowel syndrome: potential mechanisms of sex hormones. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 14;20(22):6725-43. doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6725.
- Moleski SM, Choudhary C. Special considerations for women with IBD. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011 Jun;40(2):387-98, viii-ix. doi: 10.1016/j.gtc.2011.03.003. Review.
- Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 14;20(10):2433-48. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2433. Review.
- Nussinovitch U, Shoenfeld Y. The role of gender and organ specific autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012 May;11(6-7):A377-85. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.001. Epub 2011 Nov 7. Review.
- Palomba S, Di Cello A, Riccio E, Manguso F, La Sala GB. Ovarian function and gastrointestinal motor activity. *Minerva Endocrinol.* 2011 Dec;36(4):295-310. Review.
- Principi M, Barone M, Pricci M, De Tullio N, Losurdo G, Ierardi E, Di Leo A. Ulcerative colitis: from inflammation to cancer. Do estrogen receptors have a role? *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 7;20(33):11496-504. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11496.
- Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J Autoimmun.* 2012 May;38(2-3):J109-19. doi: 10.1016/j.jaut.2011.10.003. Epub 2011 Nov 12

- Sankaran-Walters S, Macal M, Grishina I, Nagy L, Goulart L, Coolidge K, Li J, Fenton A, Williams T, Miller MK, Flamm J, Prindiville T, George M, Dandekar S. Sex differences matter in the gut: effect on mucosal immune activation and inflammation. *Biol Sex Differ*. 2013 May 7;4(1):10. doi: 10.1186/2042-6410-4-10.
- Shifren JL, Schiff I. The aging ovary. *J Womens Health Gend Based Med*. 2000;9 Suppl 1:53-7. Review.
- Skalba P, Wójtowicz M, Sikora J. Androgen and SHBG serum concentrations in late post-menopause women. *Med Sci Monit*. 2003 Mar;9(3):CR152-6
- Stanghellini V. Perspectives on irritable bowel syndrome: where have we been? Where are we now? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;7(5 Suppl 1):3-7
- Straub RH, Lehle K, Herfarth H, Weber M, Falk W, Preuner J, Scholmerich J. Dehydroepiandrosterone in relation to other adrenal hormones during an acute inflammatory stressful disease state compared with chronic inflammatory disease: role of interleukin-6 and tumour necrosis factor. *Eur J Endocrinol*. 2002 Mar;146(3):365-74.
- Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 7;21(1):21-46.