

# Gendermedizin – eine Ode an die Vielfalt

Männer sollten früher mit der Vorsorgekoloskopie beginnen, für Frauen sollte das Intervall ins höhere Lebensalter verlängert werden.

Dr.<sup>in</sup> med. univ. Eva Ornella

Protektiv wirkt hier das Sexualhormon Östrogen, weshalb Frauen häufiger erst nach der Menopause erkranken. In Österreich gibt es seit Februar 2023 geänderte Empfehlungen von der österreichischen Krebshilfe zur Vorsorgekoloskopie die nun bereits ab dem 45. Lebensjahr für beide Geschlechter empfohlen wird. Diese und weitere spannende Fakten gehören zum Themenkreis der Gendermedizin.

Weitere wichtige geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Frauen und Männern im Themengebiet Gastroenterologie & Hepatologie, welche leider im klinischen Alltag noch kaum Beachtung finden, möchte ich hier für Sie erläutern.

## 1. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE BEI CHRONISCH ENTZÜNDLICHEN DARMERKRANKUNGEN

Obwohl wir im Allgemeinen sagen können, dass Autoimmunerkrankungen in 8 von 10 Fällen Frauen betreffen, sieht man bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) diese ausgeprägte Prädominanz nicht. Jedoch gibt es auch hier Unterschiede.

Daten aus westlichen Ländern (Europa, Nordamerika, Australien, Neuseeland) zeigen, dass Mädchen bis zu einem Alter von ca. 14 Jahren ein bis zu 30 % geringeres Risiko haben, an Morbus Crohn (MC) zu erkranken. Ab einem Alter von ca. 15 Jahren



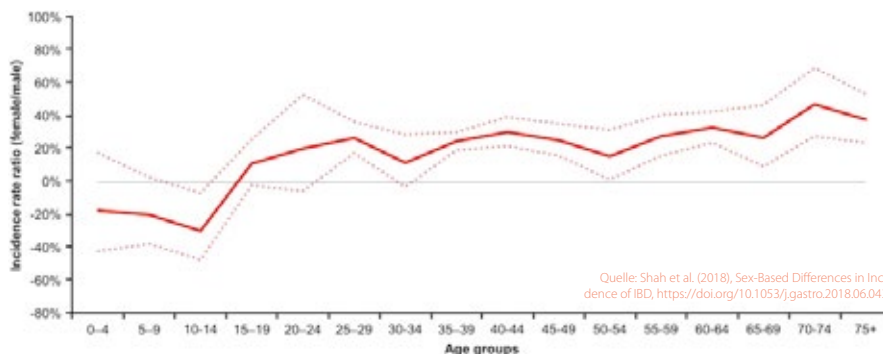
Dr.<sup>in</sup> med. univ. Eva Ornella

steigt das Risiko für Frauen signifikant an und schwankt, je nach Altersgruppe, zwischen einer 16-47 % höheren Wahrscheinlichkeit, an MC zu erkranken (siehe Grafik 1).<sup>1</sup> Jedoch gibt es nicht nur geschlechtsspezifische, sondern auch geographische Unterschiede. Während in westlichen Ländern mehr Frauen von MC betroffen sind, erkranken in Asien Männer häufiger an MC.<sup>2</sup>

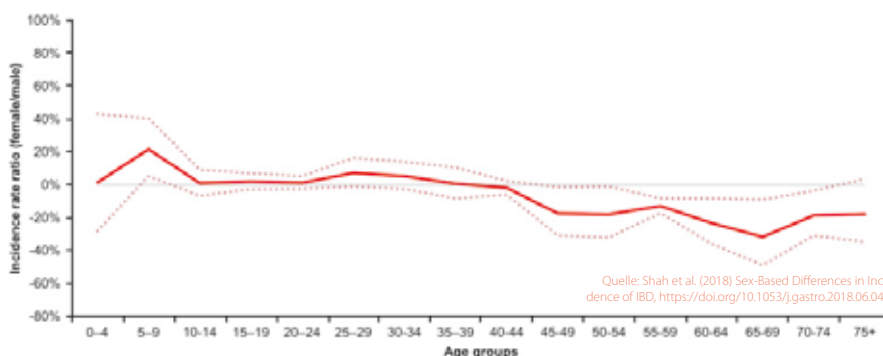
Bei Colitis Ulcerosa (CU) hingegen haben Mädchen bis zu einem Alter von ca. 10 Jahren ein bis zu 22 % höheres Risiko, an CU zu erkranken. Für die Altersgruppen 10-45 Jahren scheinen Männer und Frauen ein ähnliches Risiko aufzuweisen, an CU zu erkranken. Ab einem Alter von 45 Jahren scheint die Inzidenz für Frauen um bis zu 32 % zu sinken (siehe das Risiko für Frauen im statistisch signifikanten Bereich um bis zu 32 % zu sinken, mit CU diagnostiziert zu werden).

## CED und Risikofaktor Frau

Mehr als die Hälfte aller CED Patientinnen (53 % mit MC und 51 % mit CU) berichten von vermehrten Durchfällen und Bauch-

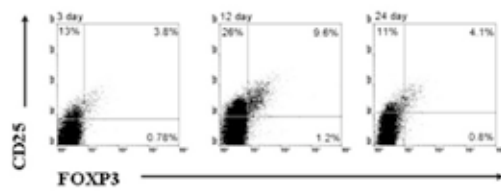


**Grafik 1: Trend der Morbus Crohn Inzidenzrate Verhältnis weiblich:männlich für das gesamte Altersspektrum.**



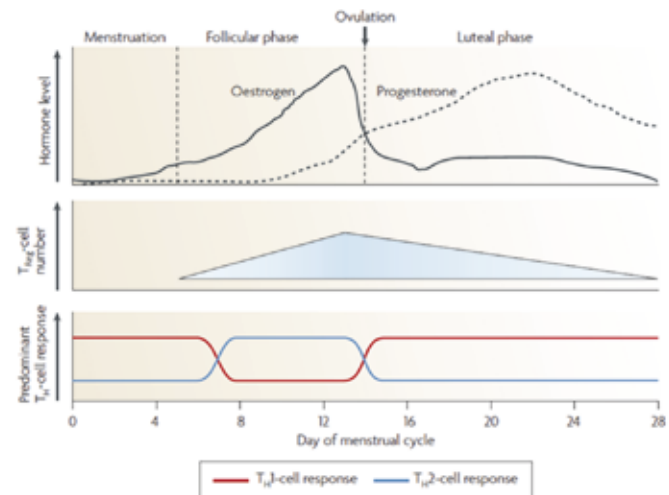
**Grafik 2: Trend der Colitis Ulcerosa Inzidenzrate Verhältnis weiblich:männlich für das gesamte Altersspektrum.**

### Expansion von regulatorischen T-Zellen während des Menstruationszyklus



Arruvito et al. J Immunology 2007

#### Östrogen-abhängige Expansion von regulatorischen T-Zellen



Klein & Fanagan Nature Review Immunology 2016

krämpfen während der Menstruation. Eine mögliche Erklärung dafür dürfte die Östrogen-abhängige Expansion der regulatorischen T-Zellen sein. Die regulatorischen T-Zellen sind die sogenannte mobile Friedenstruppe im Immunsystem und ihre Aufgabe ist es, die im Organismus zirkulierenden Killerzellen in Schach zu halten (Th1 Antwort). Zum Zeitpunkt der Menstruation ist die Expansion der regulatorischen T-Zellen am niedrigsten und die Anzahl der Killerzellen am größten, was eine mögliche Erklärung für die Zunahme der Beschwerden während der Regelblutung sein könnte. Im Gegensatz dazu berichtet ein Drittel (33 %) aller Frauen mit CU über eine Verschlechterung der Erkrankung in der Schwangerschaft während dieses Phänomen nur bei knapp jeder fünften Frau (17 %) mit MC auftritt. Bei Frauen mit MC verbessern sich die Symptome während der Schwangerschaft häufiger mit 60 % im Vergleich zu Patientinnen mit CU mit 48 %. Bezugnehmend auf die Menopause berichten nur 16 % der Frauen über eine Besserung der CED, 2 von 3 Frauen merken keine Veränderung. Insgesamt scheint die Einnahme der Pille keinen Einfluss auf die Ausprägung der CED zu haben, erhöht aber insgesamt das Risiko für das Auftreten einer CED um 1,3 %.

#### Umweltfaktoren und chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Umweltfaktoren und erfolge medizinische Eingriffe scheinen bei Frauen ebenfalls zu einem erhöhten MC Risiko zu führen. Rauchen kann bei Frauen zu einem erhöhten Risiko an MC zu erkranken, führen. Bei Männern ist der Zusammenhang zwischen Neuerkrankung an MC und

Rauchen nicht statistisch signifikant nachgewiesen worden.<sup>3</sup> Rauchen führt jedoch sowohl bei Frauen wie auch Männern zu einem komplikationsreicheren Krankheitsverlauf weshalb die Entwöhnung ein sehr wichtiges Therapieziel für beide Geschlechter darstellt. Da in den letzten Jahrzehnten immer mehr Frauen zu rauchen begonnen haben, wäre hier eine Aufklärung über diesen Zusammenhang eine wichtige Präventionsstrategie. Bei rauchenden Männern scheint das Risiko, an CU zu erkranken, um 42 % zu sinken, allerdings ist der genaue Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem protektiven Effekt bislang noch ungeklärt. Auch medizinische Eingriffe können einen Einfluss auf das Risiko, an CED zu erkranken, haben: Eine schwedische retrospektive Studie zeigte, dass Frauen, bei denen vor dem 50. Lebensjahr eine Appendektomie durchgeführt wurde, ebenfalls ein erhöhtes MC Risiko aufweisen. Bei CU hingegen verringerte sich das Erkrankungsrisiko um 61 %, unabhängig von Alter der Patientinnen und dem Zeitpunkt der Appendektomie.

Ein geschlechtsspezifischer Zusammenhang konnte auch bei Antibiotika Einnahmen von Kindern festgestellt werden, hier zeigte eine Studie aus den UK, dass Buben generell häufiger Antibiotika erhielten und auch ein höheres Risiko hatten in den darauffolgenden 15 Jahren an einer CED zu erkranken.<sup>4</sup>

#### CED und Genetik

Es zeigte sich, dass Frauen CED häufiger an Frauen weitervererben, dieses „female imprinting“ zeigte sich vor allem für Patientinnen mit MC.<sup>5</sup>

Auch gibt es bestimmte Gen Varianten, die nur Frauen vor der Entstehung einer CU schützen (IL-23R L310P). Bei Männern ist die Gen Variante R30Q DLG5 hingegen mit einem erhöhten Risiko an MC zu erkranken assoziiert.

#### Weitere geschlechtsspezifische genetische Unterschiede zeigen Abnormalitäten des

X -Chromosoms, welche generell mit einem erhöhten Risiko für Autoimmunerkrankungen, wie der primären biliären Cholangitis, der Hashimoto Thyreoiditis, dem Reynolds Syndrom und der systemischen Sklerose in Zusammenhang gebracht werden. Ob der Verlust des X -Chromosoms an den peripheren T- und B - Lymphozyten und damit die Ausbildung von Autoantikörper für die Immunreaktion bei CED verantwortlich gemacht werden kann, bedarf aber noch weiterer Forschung.

#### CED und extraintestinale Manifestationen

Eine klare Geschlechteraufteilung findet sich auch bei extraintestinalen Manifestationen. Periphere Gelenksbeteiligung, Hautbeteiligungen wie Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum sowie Augenbeteiligungen treten häufiger bei Frauen auf, wohingegen man bei Männern häufiger ein Auftreten der primär sklerosierenden Cholangitis und der ankylosierenden Spondylarthritis finden kann. Beim MC zeigt sich auch ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Lokalisation der Erkrankung. Bei jungen Männern ist eine Mitbeteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts häufiger anzutreffen. In ei-

ner weiteren Studie konnte darüber hinaus bei Männern eine signifikant häufigere Beteiligung des terminalen Ileums nachgewiesen werden.

### **CED und Komplikationen**

Das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms als Langzeitkomplikation einer CED ist bei Männern häufiger als bei Frauen. Auch erscheint die Sterblichkeit in diesem Zusammenhang bei Männern höher zu sein als bei Frauen.

Selten können Patientinnen und Patienten mit CED auch eine Mitbeteiligung der Lunge im Sinne einer chronischen Bronchitis oder Bronchiektasien aufweisen. Gelegentlich können auch sekundäre Lungenschäden als Folge einer Therapie auftreten. Hier scheinen Frauen häufiger als Männer betroffen zu sein.

Osteopenie und Osteoporose scheinen häufiger bei Männern aufzutreten, daher sollte bei Bestehen einer CED generell, und nicht nur bei Frauen, auf ein regelmäßiges Osteopenie/Osteoporosescreeing geachtet werden<sup>6</sup>.

### **CED und Therapie**

Eine Studie aus Deutschland von 2005 bis 2007 an knapp 1.000 PatientInnen zeigt, dass Frauen im Vergleich zu Männern viel seltener eine immunsuppressive Therapie erhalten und Männer eine signifikant höhere Remissionsrate aufweisen<sup>7</sup>. Größere Bauchoperationen scheinen Studien zufolge häufiger bei Männern gemacht zu werden. Frauen haben, wie auch bei anderen Medikamenten häufiger Nebenwirkungen unter einer TNF alpha Blocker Therapie als Männer, weshalb auch die Adhärenzrate niedriger ist. Das weibliche Geschlecht per se gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine Non Adhärenz für eine Biologikatherapie.

### **Psychosoziale Faktoren und CED**

Insgesamt weisen Frauen mit CED ein höheres Risiko auf an einer Depression zu erkranken. Frauen mit MC waren häufiger von Depressionen (21,2 % versus 15,4 %) und Angststörungen (33,8 % versus 22,8 %) betroffen als Patientinnen mit einer Colitis ulcerosa<sup>8</sup>. Auch beanspruchen Frauen mit CED mehr Krankenstandstage als Männer. Eine weitere Komorbidität ist Fatigue, welche vor allem bei Frauen vorkommt unabhängig vom gleichzeitigen Auftreten oder Ausbleiben einer Anämie. Auch kommen Körperwahrnehmungsstö-

rungen und ein negatives Selbstbildnis häufiger bei Frauen vor, was negative Folgen auf das Sexualleben mit sich bringt. Diese Probleme sollten in der Betreuung der Patientin unbedingt berücksichtigt werden.

Darüber hinaus konnte eine an unserer Abteilung der Inneren Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St. Veit/Glan, durchgeführte multizentrische Studie an über 1.000 CED PatientInnen zeigen, dass komplementärmedizinische Zusatztherapien bei CED häufiger bei Frauen Anwendung finden<sup>9</sup>.

## **2. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE IN DER HEPATOLOGIE**

### **Alkohol und medikamentös-toxische Leberschäden**

Frauen erleiden häufiger medikamentös-toxische Leberschäden als Männer und häufiger ein akutes Leberversagen.

Eine dänische prospektive Studie untersuchte über 12 Jahre 13.000 TeilnehmerInnen und zeigte, dass das Risiko für die Entwicklung einer alkoholbedingten Lebererkrankung bei Frauen, die 7 bis 13 alkoholische Getränke pro Woche (84–156 g) konsumierten, vergleichbar war mit Männern, die 14 bis 27 alkoholische Getränke pro Woche (168–324 g) konsumierten. Männer können also um die 50 % mehr Alkohol trinken im Vergleich zu Frauen, bevor die Leber Schaden nimmt<sup>10</sup>. Frauen haben im Allgemeinen einen niedrigeren Körperwasseranteil als Männer. Dadurch steigt der proportionale Blutalkoholspiegel schneller an und bleibt länger auf erhöhtem Niveau als bei Männern.<sup>11</sup> Zudem produzieren Frauen weniger Alkoholdehydrogenase, was zu einem langsameren Alkoholabbau beiträgt. Alkohol hat somit mehr Zeit, Organe und Hirnfunktionen zu beeinträchtigen. Ein weiterer Erklärungsmechanismus könnten hormonelle Einflüsse sein. Östrogen scheint die Empfindlichkeit der Kupffer-Zellen in der Leber gegenüber Lipopolysacchariden (LPS), einer Zellwandkomponente intestinaler Bakterien zu steigern. Alkohol führt zu einer erhöhten Darmwandpermeabilität. Dadurch kommt es zum verstärkten Übertritt von bakteriellen Lipopolysacchariden über die Darmwand ins Blut, von wo es über die Pfortader in die Leber gelangt und zu einer Aktivierung von Immunzellen in der Leber, wie z.B. der durch Östrogen empfindlicheren Kupffer-Zellen, und einem starken Stimulus für eine

proinflammatorische Immunantwort führt. Trotz all dieser Faktoren wird die alkoholtoxische Leberzirrhose in unseren Breiten noch immer häufiger bei Männern als bei Frauen diagnostiziert. Dies scheint dem noch immer deutlich höheren Alkoholkonsum bei Männern gegenüber Frauen geschuldet. Wenn Frauen allerdings an einer alkoholtoxischen Leberzirrhose erkranken, haben sie einen rascher fortschreitenden Verlauf der auch nach Abstinenz bestehen bleibt. In einer Studie aus dem United Kingdom an 107.000 Frauen konnte ein höherer Body Mass Index (BMI) als zusätzlichen Risikofaktor identifiziert werden<sup>12</sup>.

### **Leber und Autoimmunerkrankungen**

Mehr als drei Viertel der von Autoimmunerkrankungen Betroffenen sind Frauen. Auch bei Autoimmunerkrankungen der Leber sind eindeutig Frauen in der Überzahl. Frauen erkranken 10-mal häufiger an einer primären biliären Cholangitis (PBC) als Männer und 4-mal häufiger an einer Autoimmunhepatitis. Als Ursache werden unsere Sexualhormone vermutet, da diese die Genexpression und die Immunantwort beeinflussen.

Als Risikofaktoren für die Entstehung einer primär biliäre Cholangitis zeigten epidemiologische Studien beispielsweise Haarfärbemittel, rezidivierende Harnwegsinfektionen, Östrogenmangel und Rauchen: Letzteres ist bei Frauen ohnehin ein ungleich größerer Risikofaktor als bei Männern, was sich auch beispielsweise beim MC zeigt (s.u.). Das Gesamtüberleben für beide Geschlechter ist allerdings ähnlich. Frauen erkranken dagegen seltener an einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Über 60 % der PSC-Patienten sind männlich. Eine Studie zeigte auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines cholangiozellulären Karzinoms bei Männern<sup>13</sup>.

### **Lebertumore**

Generell gilt, dass gutartige Lebertumore wie kavernöse Hämangiome, die fokale noduläre Hyperplasie (FNH), Leberadenome, das biliäre Zystadenom und solitäre Leberzysten häufiger bei Frauen vorkommen und bösartige Lebertumore häufiger bei Männern zu finden sind. Das hepatozelluläre Adenom – ein seltener gutartiger Tumor – tritt hauptsächlich bei Frauen im gebärfähigen Alter auf und wird mit der Anwendung oraler Kontrazeptiva in Verbindung gebracht, was erneut darauf hinweist, dass Sexualhormone eine entscheidende Rolle

bei der Entwicklung dieser Tumore spielen. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste primäre bösartige Tumor der Leber und betrifft Männer 3- bis 4-mal häufiger als Frauen.

### Fettleber / MASLD

Unterschiedliche Daten gibt es auch für Fettlebererkrankungen die kürzlich unter dem Begriff MASLD (Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease) zusammengefasst werden. Östrogene scheinen einen schützenden Effekt auf die Entstehung einer MASLD zu haben. Einige Studien zeigen, dass Männer wie auch postmenopausale Frauen, die keine Hormonersatztherapie erhalten haben, ein höheres Krankheitsrisiko aufweisen.<sup>14</sup> Eine amerikanische Studie von 1988-1994 mit 4.338 Frauen zeigte, dass Frauen welche die Pille einnahmen, ein um 50 % niedrigeres Risiko hatten, an einer MASLD zu erkranken<sup>15</sup>. Bei Berücksichtigung von BMI und Bauchumfang in der Datenanalyse verringerte sich allerdings der schützende Effekt der Pille.

### Virushepatitiden

Bei Männern wird die Erstdiagnose einer Hepatitis C fast doppelt so häufig gestellt als bei Frauen. Die Inzidenz bei Männern beträgt 22/100.000, bei Frauen 7/100.000. Männer sind häufiger drogenabhängig als Frauen und risikobehaftete Praktiken, wie z.B. die Wiederverwendung von kontaminierten Nadeln, tragen zu einem erhöhten Infektionsrisiko bei. Bestimmte Sexualpraktiken, z.B. ungeschützter Analverkehr unter Männern oder Praktiken, die leicht zu Verletzungen führen, können ebenfalls zu einer erhöhten Infektionsrate führen.<sup>16</sup> Hepatitis B betrifft Männer und Frauen gleichermaßen, wobei das männliche Geschlecht ein Risikofaktor für die Entstehung einer Leberzirrhose und eines HCC ist.

### 3. DARMKREBSVORSORGE – MÄNNER FRÜHER, FRAUEN LÄNGER ZUR VORSORGEKOLOSKPIE

In Österreich ist Dickdarmkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung. Männer erkranken doppelt so häufig an Dickdarmkrebs als Frauen.

In Österreich wird die Vorsorgekoloskopie von den Krankenkassen nach wie vor ab dem 50. bis zum 75. Lebensjahr empfohlen. Dabei wird weder zwischen dem Geschlecht unterschieden, noch auf die neuen Empfehlungen der Fachgesellschaften eingegangen. Wir wissen mittlerweile, dass Östrogen einen protektiven Effekt für die Entstehung von Dickdarmkrebs hat, weshalb Männer im Median früher an Dickdarmkrebs erkranken. Männer sollten also im Allgemeinen früher zur Vorsorgekoloskopie: die Österreichische Krebshilfe empfiehlt ein Alter von 45 Jahren. Für Frauen sollte das Intervall über das 75. Lebensjahr hinaus verlängert werden, da sie häufig erst nach der Menopause erkranken, wenn sich der Östrogenspiegel den der Männer anpasst. Auch auf die Tumorinität hat Östrogen einen Einfluss. Frauen haben häufiger sessil serratierte Adenome im rechtsseitigen Darm, welche im Stuhl Screening Test nur schwer zu diagnostizieren sind. Deshalb wurde von der österreichischen Krebshilfe das empfohlene Alter für den Beginn der Vorsorgekoloskopie auf das 45. Lebensjahr herabgesetzt.

### Endnoten

- Shat et al. (2018) Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases, *Gastroenterology*, [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(18\)34685-7/fulltext?referrer=https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(18)34685-7/fulltext?referrer=https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
- Greuter et al. (2020) Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease, *Digestion* 101, 98-104, <https://doi.org/10.1159/000504701>
- Cosnes et al. (2004) Gender differences in the response of colitis to smoking, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2(1). [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(03\)00290-8](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(03)00290-8). Greuter et al. (2018) Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease, *Digestion* 101(1). <https://doi.org/10.1159/000504701>.
- Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e794-803. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3886>.
- Zelinkova Z, Stokkers PC, van der Linde K, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, van der Woude CP. Maternal imprinting and female predominance in familial Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2012 Aug;6(7):771-6. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.01.002>.
- Schüle S, Rossel JB, Frey D, Biedermann L, Scharl M, Zeitz J, et al.; Swiss IBD cohort study. Widely differing screening and treatment practice for osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases in the Swiss IBD cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(22):e6788. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006788>.
- Blumenstein and others, 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, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 5, Issue 3, June 2011, Pages 203-210, <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.12.012>
- Brigida Barberio et al.: Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis, *The Lancet*, 12. März 2021, DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00014-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00014-5)
- Gröchenig HP, Waldhör T, Haas T, Wenzl H, Steiner P, Koch R, Feichtenschlager T, Eckhardt G, Mayer A, Kirchgatterer A, Ludwiczek O, Platzer R, Papay P, Gartner J, Fuchssteiner H, Miehsler W, Peters PG, Reich G, Kutschera M, Dejaco C, Vogelsang H, Novacek G; Austrian IBD Study Group (ATISG). Prevalence and indicators of use of complementary and alternative medicine in Austrian patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;31(10):1211-1219. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001533>. PMID: 31498280.
- Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2012 Jun 19;156(12):841-7. W295. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00004>. PMID: 22711076.
- McCaul et al. (2019). <https://doi.org/10.1111/acer.13985>
- Trembling PM, Apostolidou S, Parkes J, et al. In-

fluence of BMI and alcohol on liver-related morbidity and mortality in a cohort of 108,000 women from the general population from UKC-TOCS. *Gut*. 2013;62:A3. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304907.006>.

- Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(1):107-114.
- Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk and outcome of primary sclerosing cholangitis [published online June 14][2013] *Hepatology*. <https://doi.org/10.1002/hep.26565>.
- Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology*. 1989;10(4):430-436
- Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):339-350. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1091978>.
- Liu SH, Lazo M, Koteish A, et al. Oral contraceptive pill use is associated with reduced odds of nonalcoholic fatty liver disease in menstruating women: results from NHANES III [published online Nov 28][2012] *J Gastroenterol*. doi: 10.1007/s00535-012-0715-8.
- Jordan AE, Perlman DC, Neurer J, Smith DJ, Des Jarlais DC, Hagan H. Prevalence of hepatitis C virus infection among HIV+ men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *International journal of STD & AIDS*. 2017;28(2):145-59. <https://doi.org/10.1177/0956462416630910>.