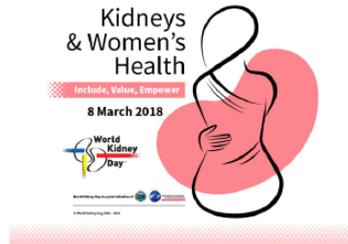


Donne e Malattie Renali: Riflessioni sul World Kidney Day 2018

Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche
2018, Vol. 30(1) 7–11
© The Author(s) 2018
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0394936218760820
journals.sagepub.com/home/gtn



Giorgina B Piccoli^{1,2}, Mona Alrukhaimi³, Zhi-Hong Liu⁴,
Elena Zakharova^{5,6,7} e Adeera Levin⁸, in nome del World Kidney
Day Steering Committee*



Abstract

Chronic Kidney Disease affects approximately 10% of the world's adult population: it is within the top 20 causes of death worldwide, and its impact on patients and their families can be devastating. In 2018 World Kidney Day and International Women's Day coincide, thus offering an opportunity to reflect on the importance of women's health and specifically their kidney health, on the community, and the next generations, as well as to strive to be more curious about the unique aspects of kidney disease in women so that we may apply what we learn more broadly.

Girls and women, who make up approximately 50% of the world's population, are important contributors to society and their families. Gender differences continue to exist around the world in access to education, medical care, and participation in clinical studies. Pregnancy is a unique state for women, offering an opportunity for diagnosis of kidney disease, but also a state where acute and chronic kidney diseases may manifest, and which may impact future generations with respect to kidney health. There are various autoimmune and other conditions that are more likely to impact women with profound consequences for child bearing, and for the fetus. Women have different complications on dialysis than men, and are more likely to be donors than recipients of kidney transplants.

In this editorial, we focus on what we do and do not know about women, kidney health, kidney disease, and what we might learn in the future to improve outcomes worldwide.

Keywords

Women, access to care, kidney health, acute and chronic kidney disease, inequities

Note: This article was previously published in *Kidney International* (2018) 93, 278 -283; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.008>. This article has been abridged and translated from the original into Italian.

¹Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino, Italy

²Nephrology, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France

³Department of Medicine, Dubai Medical College, Dubai, UAE

⁴National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing, China

⁵Nephrology, Moscow City Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russian Federation

⁶Nephrology, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁷Nephrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁸Department of Medicine, Division of Nephrology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

*I membri del "World Kidney Day Steering Committee" sono: Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Mohammed Benganem-Gharbi, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Latha Kumaraswami, Giorgina Barbara Piccoli, Gamal Saadi, Louise Fox, Elena Zakharova, e Sharon Andreoli.

Corrispondenza:

Adeera Levin, Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada.

E-mail: a Levin@providencehealth.bc.ca

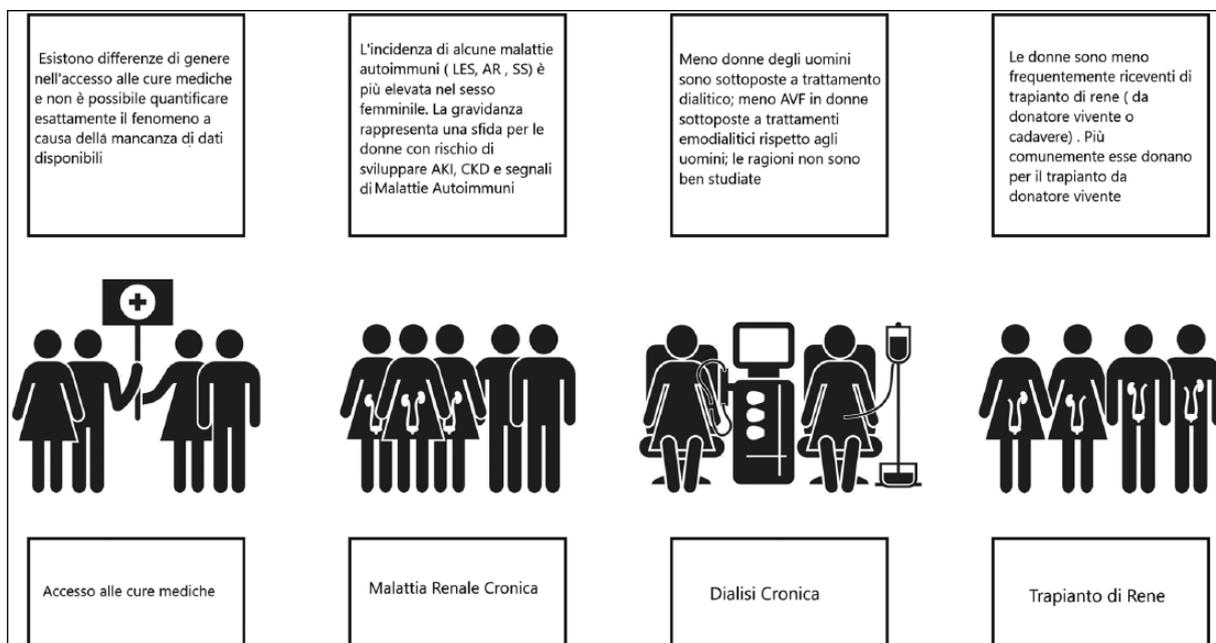


Figura 1. Differenze tra i sessi attraverso la continuità alle cure per CKD.

LES: Lupus Eritematoso Sistemico; AR: Artrite Reumatoide; SS: Scleroderma Sistemico; AKI: Danno Renale Acuto; CKD: Malattia Renale Cronica; AVF: fistola atero-venosa.

Introduzione

La malattia renale cronica colpisce approssimativamente il 10% della popolazione mondiale adulta e fa parte delle 20 cause di morte più frequenti.¹ Il suo impatto su pazienti e familiari può essere devastante. Il World Kidney Day e la Giornata Internazionale Della Donna nel 2018 coincidono, offrendo quindi un'opportunità per riflettere sull'importanza della salute delle donne e, nello specifico, sulla salute dei loro reni, con un riflesso sulla salute della collettività e delle prossime generazioni. La concomitanza delle due date è una buona occasione per essere più curiosi in merito agli aspetti specifici delle malattie renali nelle donne, in modo da poter applicare gli insegnamenti che ne derivano in modo più ampio, a favore di tutta la popolazione.

Ragazze e donne, che costituiscono approssimativamente il 50% della popolazione mondiale, sono fondamentali per le loro famiglie e tutta la società. Oltre alla gravidanza, le donne sono essenziali per l'educazione dei figli e contribuiscono a sostenere la salute della famiglia e della comunità (figura 1).

Gravidanza, insufficienza renale acuta (o AKI, con l'acronimo anglosassone, per acute kidney injury), malattie autoimmuni, la malattia renale cronica (o CKD, con l'acronimo anglosassone, per chronic kidney disease), dialisi e trapianto rappresentano sfide specifiche per le donne, e, a questo riguardo, molte domande rimangono ancora oggi senza risposta.

La gravidanza è una sfida unica e rappresenta la maggiore causa di insufficienza renale acuta in donne in età fertile.² AKI e preeclampsia (PE) sono fattori di rischio per

il futuro sviluppo di malattia renale cronica nella madre e la principale causa di AKI e morte materna nei Paesi in via di sviluppo.^{3,4} Inoltre, la salute materna in gravidanza, ed in particolare il parto pre-termine, hanno ripercussioni sulla salute dei bambini e sul rischio di sviluppare diabete, sindromi metaboliche, malattie cardiovascolari e CKD nell'età adulta (tabella 1, figura 2).⁵

Le **malattie autoimmuni** come il lupus, l'artrite reumatoide e la sclerodermia interessano preferenzialmente individui di sesso femminile e sono caratterizzate da un'inflammatione sistemica che conduce ad una disfunzione degli organi target, e tra questi anche dei reni. Le differenze di genere nell'incidenza e la diversa gravità di queste malattie derivano da complesse interazioni tra fattori ormonali, genetici ed epigenetici (tabella 2). Il fardello costituito dalle malattie autoimmuni sulla salute pubblica è considerevole, come causa di morbilità e mortalità nelle donne in età adulta.⁶⁻⁸

Terapia sostitutiva della funzione renale (dialisi e trapianto)

Nelle coorti di soggetti affetti da malattia renale cronica, la prevalenza nelle donne è sempre inferiore rispetto a quella degli uomini, ed il rischio di progressione verso dialisi o trapianto è inferiore.⁹ Tuttavia, le donne con malattia renale cronica hanno un rischio cardiovascolare più elevato rispetto alla popolazione generale.¹⁰

L'accesso alla terapia sostitutiva non è né uguale né equo in tutto il mondo.¹¹ Le donne non hanno un accesso pari agli uomini alla terapia sostitutiva nei Paesi dove

Tabella 1. Eventi avversi in gravidanza in donne affette da malattia renale cronica e nella loro progenie.

Termine	Definizione	Problemi principali
Morte materna	Morte della madre in gravidanza o 1 settimana – 1 mese post partum	Troppo rara per essere quantificata, almeno in Paesi ad elevato reddito, dove i casi registrati sono legati a riacutizzazioni di malattie immunologiche (LES in particolare). Rappresenta un problema in corso di AKI, specie nei paesi a basso reddito.
Progressione dell'IRC	Riduzione del GFR, incremento nella creatinina, incremento dello stadio di CKD	Si tratta di un evento riportato tra il 20% e l'80% nella CKD avanzata; può essere collegato a una "politica" ostetrica (anticipando il parto in caso di peggioramento della funzione renale). Probabilmente non vi è un aumento nelle fasi iniziali della CKD.
Riacutizzazioni immunologiche e SLE neonatale	Segnali di malattie immunologiche in gravidanza	Il rischio di riacutizzazioni immunologiche in gravidanza è ridimensionato, ma è ancora reale nelle donne con malattia attiva a inizio o prima della gravidanza. La definizione di un intervallo "sicuro" non è univoca; nelle malattie quiescenti e ben controllate le riacutizzazioni non sembrano aumentare.
Rigetto del trapianto	Rigetto acuto in gravidanza	Analogamente al LES, gli episodi di rigetto non risultano aumentati in gravidanza; il rigetto può rappresentare un problema in gravidanze non pianificate o in pazienti instabili.
Aborto	Perdita del feto, prima della 21–24° settimana gestazionale	I dati disponibili sono pochi. Rappresenta un problema nelle malattie immunologiche (eventualmente, ma non esclusivamente legate alla presenza di LLAC) e nella nefropatia diabetica.
Morte intrauterina	Morte intrauterina, dopo 21–24 settimane di gestazione	Evento avverso non frequente nelle prime fasi della CKD ma un problema nelle pazienti in dialisi; quando non è legato alla prematurità estrema, può essere correlate al LES, alle malattie immunologiche e alla nefropatia diabetica.
Morte perinatale	Morte entro 1 settimana - 1 mese dal parto	Spesso un risultato di un parto prematuro che comporta un rischio di distress respiratorio, sepsi neonatale, emorragia cerebrale.
Bambino piccolo, molto piccolo	Peso alla nascita pari o inferiore a 2,5 kg, pari o inferiore a 1,5 kg	Peso alla nascita, basso o molto basso, che può risultare sia dalla prematurità (anche con bambino adeguato per età gestazionale), o da un ritardo di crescita intrauterina
Parto pretermine, pretermine precoce, estremamente pretermine	Parto espletato prima delle 37 settimane gestazionali o delle 34–28 settimane rispettivamente	Il rischio di parto pretermine è correlato allo stadio di CKD; il parto "molto" pretermine può rappresentare un problema importante in quei casi in cui la CKD e l'AKI preeclamptica non vengono diagnosticati o oppure vengono diagnosticati in ritardo.
SGA (piccolo per età gestazionale) (IUGR)	< 5° or < 10° centile per età gestazionale	Crescita in rapporto all'età gestazionale, o appiattimento della curva di crescita. SGA e IUGR sono probabilmente gli elementi più strettamente correlati al rischio di sviluppare ipertensione, sindrome metabolica e CKD nell'età adulta.
Malformazioni	Ogni tipo di malformazione	Le malformazioni non sono aumentate nel CKD, salvo che nei pazienti trattati con farmaci teratogeni (MMF, inibitori dell'mTor, ACEi, ARBS); eccezioni: nefropatia diabetica (attribuite al diabete); malattie ereditarie, come la PKD, nefropatia da reflusso, CAKUT possono essere evidenti sin dalla nascita.
Malattie ereditarie del rene	Ogni forma di CKD	Numerose forme di CKD riconoscono una causa ereditaria o una predisposizione; PKD, reflusso and CAKUT, Malattia di Alport's, IgA, disordini tubulari renali e malattie mitocondriali hanno un background genetico, usualmente evidente nell'età adulta e non sempre chiaramente identificate.
CKD - Ipertensione	Aumentato rischio di ipertensione e CKD nell'età adulta	La maturazione ritardata ad un numero più basso di nefroni nei bambini nati pretermine o di peso molto basso; i rischi sono probabilmente più elevati nei bambini SGA-IUGR rispetto ai bambini con sviluppo adeguato per età gestazionale.
Altri problemi a lungo termine	Disordini dello sviluppo	Prematurità, emorragie cerebrali o la sepsi neonatale, non sono patologie specifiche della CKD, ma rappresentano un pericolo per tutti i bambini nati pretermine.

LES: Lupus Eritematoso Sistemico; AKI: danno renale acuto; GFR: tasso di filtrazione glomerulare; sCR: creatinina sierica; CKD: malattia renale cronica; LLAC: Lupus-like anticoagulant; PE-AKI: insufficienza renale acuta preeclamptica; SGA: piccolo per età gestazionale; IUGR: restrizione della crescita intrauterina; MMF: micofenolato mofetile; mTor: meccanismo target della rapamicina; ACEi: inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina; ARBS: bloccanti del recettore per l'angiotensina II; PKD: malattia del rene policistico; CAKUT: anomalie congenite del rene e del tratto urinario; IgA: immunoglobuline A.

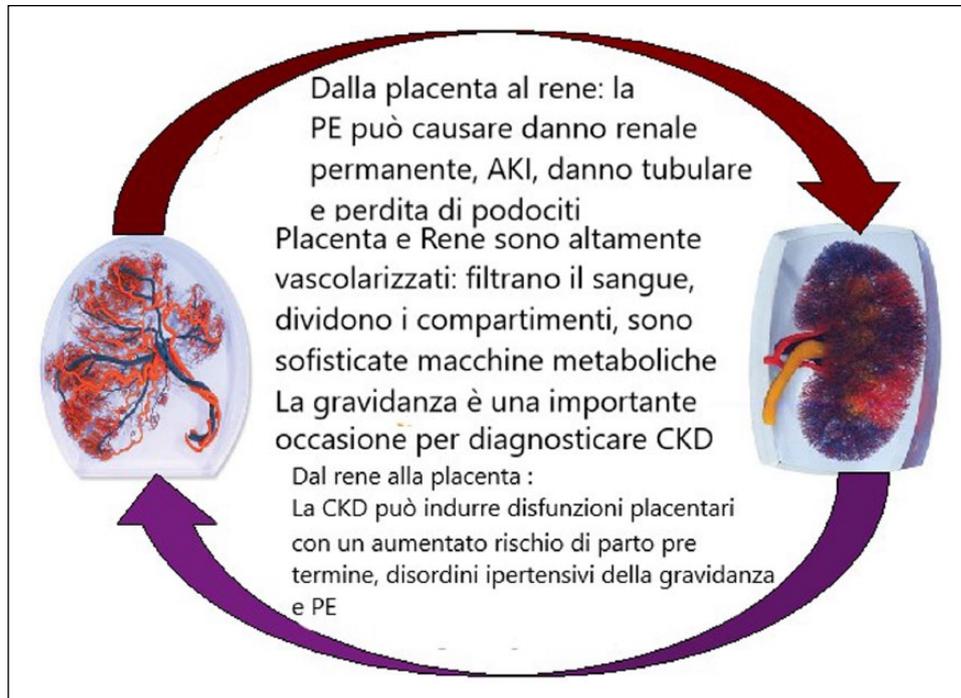


Figura 2. Gravidanza e funzione renale. Complesse interazioni tra i due organi: il rene e la placenta. PE: preeclampsia; AKI: danno renale acuto; CKD: malattia renale cronica.

Tabella 2. Differenze tra i sessi nell'incidenza e nella gravità delle malattie autoimmuni.

		LES	AR	SS
Picco d'incidenza		Età riproduttiva	Peri menopausa	Dopo i 50-60 anni
Rapporto maschi/femmine		Picco 15:1 Totale 9:1	Picco 4:1 Dopo 60 anni 1:1	Picco 14:1 Totale 3:1
Influenza degli estrogeni	Alti livelli Bassi Livelli	Negativa ?	Positiva Negativa	? Negativa

LES: Lupus Eritematoso Sistemico; AR: Artrite Reumatoide; SS: Scleroderma Sistemico.

questa è limitata poiché, in molte società, ci sono svantaggi radicati in fattori socioculturali. Per quello che riguarda la donazione, donne, madri e mogli donano più facilmente un rene di quanto poi non lo ricevano; l'accesso alle liste d'attesa pre-trapianto è inferiore e l'attesa è spesso più lunga.¹¹⁻¹⁴

Domande importanti, ancora senza risposta

Nei paesi ad alto reddito, l'aumento dell'età materna e dell'impiego della fecondazione assistita possono comportare un aumento della preeclampsia, che può avere, a sua volta, un importante impatto sulle generazioni future, specie se associato a prematurità o deficit di crescita. L'aumento delle tecniche di fecondazione in vitro, ad una età materna avanzata, può portare a gravidanze multiple, che possono predisporre a preeclampsia, ritardo di crescita

intrauterina o entrambe. Questo potrebbe determinare un aumento della CKD e della malattia vascolare nelle donne e nella loro progenie.

Le indicazioni su quando iniziare la dialisi in gravidanza non sono ben chiare, ed altrettanto l'importanza della frequenza e della durata dei trattamenti. Nelle donne trapiantate di rene, l'età più elevata al trapianto e la ridotta fertilità possono portare a modificare l'atteggiamento verso la gravidanza in soggetti con una funzione renale non ottimale.¹⁵ Rimane da chiarire in che modo ciò possa incidere sui risultati a breve e a lungo termine delle madri e dei loro bambini.

Le gravidanze in età adolescenziale, con rischio elevato di preeclampsia, sono molto comuni in alcune parti del mondo e sono associate a bassi livelli culturali ed a condizioni familiari disagiate.

Resta anche da chiarire quale sia l'impatto delle norme giuridiche per la fecondazione assistita e la mancanza di una valutazione sistematica della funzione renale in questo contesto.

Nonostante le efficaci dimostrazioni degli effetti degli ormoni sessuali sulla salute vascolare e nell'immunoregolazione, la predominanza di donne con lupus eritematoso sistemico (LES), artrite reumatoide (AR) e sclerodermia (SS) rimane ancora oggi non completamente spiegata, anche rispetto ad altre malattie sistemiche, come le vasculiti ANCA associate e la sindrome emolitico-uremica.

L'entità del coinvolgimento renale nel LES in gravidanza e le somiglianze / differenze nelle pazienti con PE sono ancora oggetto di studio: tra le domande aperte è se il ruolo dei vari farmaci o le risposte ai trattamenti delle malattie autoimmuni siano modulati dal sesso.

L'attenzione alle analogie tra le differenti malattie, all'importanza degli ormoni sessuali nell'infiammazione, alla modulazione immunitaria e della salute vascolare, possono portare a scoperte cliniche di rilevanza generale. Mancano informazioni sul rischio di CKD e sulla perdita della funzione renale residua nelle donne.

Altre domande sono senza risposta; ad esempio: esistono rischi aggiuntivi per le donne dopo la donazione renale? Sono aggravati dai cambiamenti ormonali sulla componente vascolare con l'invecchiamento? Quali sono i rischi di CKD e PE nelle donne giovani donatrici di rene? Nel contesto di terapie specifiche per trattare o rallentare la progressione di CKD, sappiamo se ci sono differenze relative al sesso nelle risposte terapeutiche agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi, con l'acronimo anglosassone, per angiotensin converting enzyme inhibitors) e ai bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB, con l'acronimo anglosassone, per angiotensin receptor blockers)? Dovremmo aggiustare sistematicamente i dosaggi dei farmaci per sesso? Se la salute vascolare e l'equilibrio immunologico sono influenzati dagli ormoni sessuali, conosciamo pienamente l'impatto del livello degli ormoni sessuali sulle varie terapie? Nei paesi a reddito medio-basso, in che modo i cambiamenti culturali, economici e sociali influiscono sulla salute delle donne? Qual è l'impatto della nutrizione sull'incidenza in aumento di CKD, obesità, diabete e ipertensione?

Contributi degli autori

Tutti gli autori hanno fornito un contributo equivalente al manoscritto.

Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Finanziamenti

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro.

Bibliografia

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545–1602.
2. Liu Y, Ma X, Zheng J, et al. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 235.
3. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2016; 387: 999–1011.
4. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2011–222.
5. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet* 2013; 382: 273–83.
6. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, et al. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2016; 52: 205–212.
7. Pierdominici M e Ortona E. Estrogen Impact on Autoimmunity Onset and Progression: the Paradigm of Systemic Lupus Erythematosus. *Int Trends in Immun* 2013; 1: 24–34.
8. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol* 1990; 17: 1620–1622.
9. Nitsch D, Grams M, Sang Y, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f324.
10. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 217–224.
11. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(3 Suppl 1): A7–A8.
12. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015; 385: 1975–1982.
13. Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I, et al. Kidney transplantation and gender disparity. *Am J Nephrol* 2005; 25: 474–483.
14. Salter ML, McAdams-Demarco MA, Law A, et al. Age and sex disparities in discussions about kidney transplantation in adults undergoing dialysis. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 843–849.
15. Webster P, Lightstone L, McKay DB, et al. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int* 2017; 91: 1047–1056.