



Η σημασία του φύλου στη Διαβητική Νεφροπάθεια

Όλγα Μπαλάφα

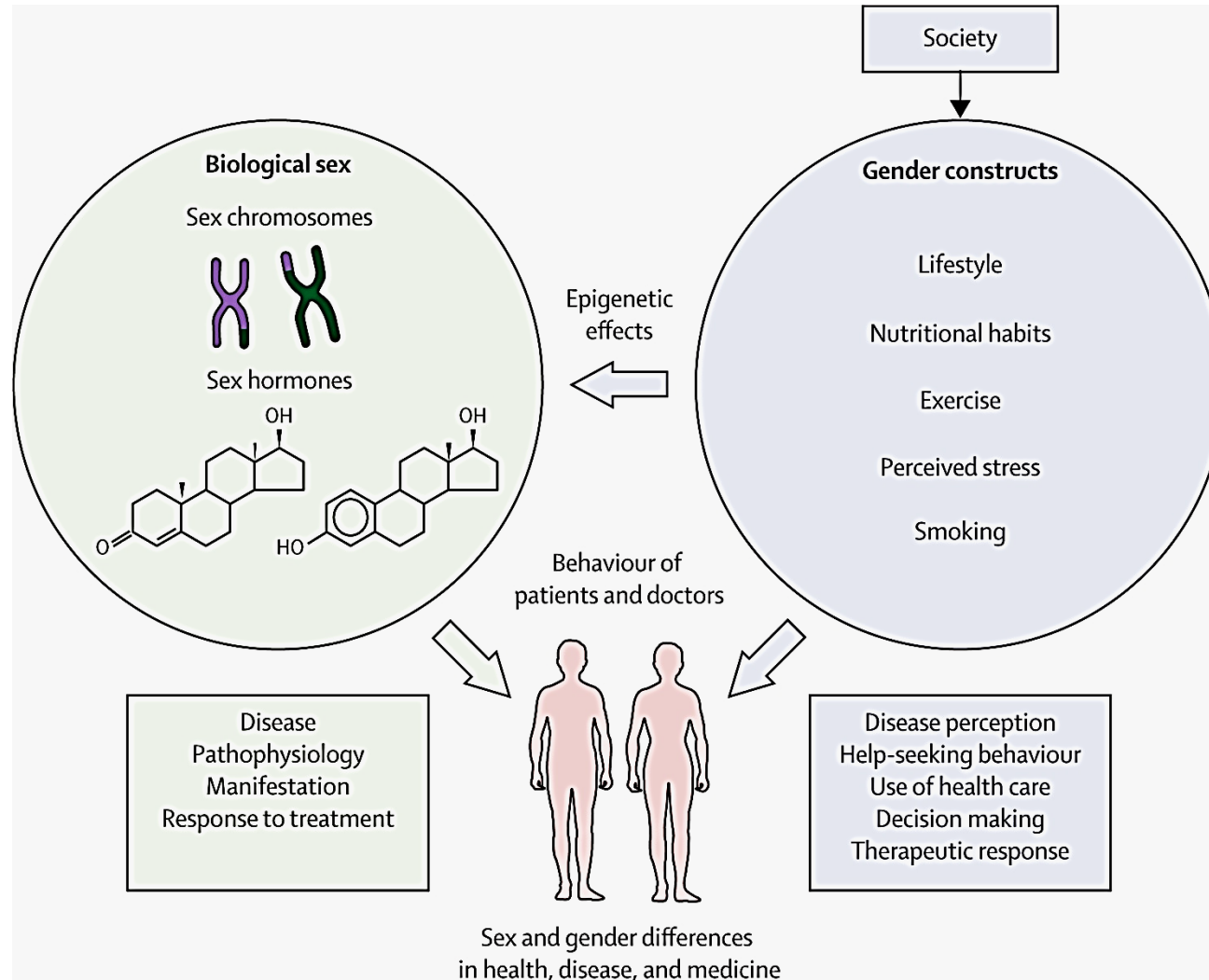
Νεφρολόγος-Διευθύντρια ΕΣΥ

Νεφρολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο

Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα»

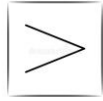
Sex (φύλο) vs gender (γένος)

**Βιολογία
(χρωμόσωμα
και ορμόνες)**

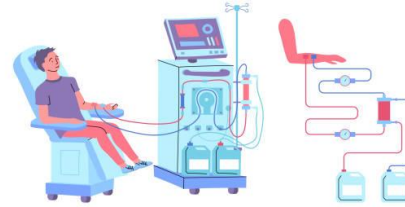


**Κοινωνικοί ρόλοι,
συμπεριφορές,
σχέσεις και ταυτότητα**

Φύλο και ΧΝΝ



ΧΝΝ



- ✓ πλεονέκτημα γυναικών χάνεται με την ηλικία και τα προχωρημένα στάδια ΧΝΝ
- ✓ Σε αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση ίδια ολική θνησιμότητα , αλλά υψηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα στους άνδρες

ΣΔ και ΧΝΝ

#1

Αιτία ΧΝΝ τελικού
σταδίου παγκοσμίως

537M

Ασθενείς με ΣΔ (2021)

30-40%

Ασθενών νε ΣΔ
εμφανίζουν ΔΝ

10x

Υψηλότερος κίνδυνος
τελικού σταδίου ΧΝΝ σε
ΣΔ

Προσέγγιση

- Επιδημιολογικά
- Παθοφυσιολογικά
- Κοινωνικά

Μεγαλύτερος κίνδυνος στους άνδρες με ΔΝ

19% ↓

Χαμηλότερος κίνδυνος
ΤΣΝΝ στις γυναίκες

122.842 ασθενείς με ΣΔΙ
(RR 0.81; 95% CI 0.69–
0.94)

Dong et al. 2021

×2

Διπλάσιος κίνδυνος
ΤΣΝΝ σε άνδρες

Κίνδυνος ΤΣΝΝ διπλάσιος
σε άνδρες όταν
έναρξη ΣΔΙ ≥15 ετών
(n=4.416, 21 έτη)

Harjutsalo et al. 2011

OR 2.6

Άνδρες: ανεξάρτητος
παράγοντας ΔΝ

Άνδρας = ανεξάρτητος
παράγοντας ΔΝ σε
ΣΔΙΙ (OR 2.6; 95% CI 1.2–
5.4, P<0.02)

Gall et al. 1991

OR 1,33

Άνδρες: ταχύτερη
απώλεια GFR

σε ΣΔΙΙ (OR 1,33; 95% CI
1.01–1.76, P<0.04)

De Haecloque et al. 2011

Επιπλέον ευρήματα

- Άνδρες: ταχύτερη εξέλιξη σε ΣΔΙ/ηλικία 20-34
- Άνδρες: ↑ μικροαλβουμινουρία σε ΣΔΙ (relative risk 1.16; CI 1.01–1.32, n=3.636)
- Άνδρες: ↑ μακροαλβουμινουρία σε ΣΔΙΙΙ (UAC>2.5 mg/mmol, n=27.805)

Μελέτες που
υποστηρίζουν
αυτό το
συμπέρασμα

17

Μεγαλύτερος κίνδυνος στις γυναίκες με ΔΝ

OR 1.67

Γυναίκες: ↑ προχωρημένη ΔΝ σε ΣΔΙ+ΙΙ

Γυναίκες: μεγαλύτερη επίπτωση προχωρημένης DKD (OR 1.67; CI 1.05–2.64)

Yu et al. 2012

×3

Κορίτσια: τριπλάσιος κίνδυνος υπερδιήθησης

Κορίτσια με ΣΔΙ: 3× μεγαλύτερος κίνδυνος υπερδιήθησης 5-ετίας vs αγόρια (n=532)

Bjornstad et al. 2018

HR 1.37

Γυναίκες: ↑ κίνδυνος ΧΝΝ σε ΣΔΙ+ΙΙ

Γυναίκες: ↑ κίνδυνος εμφάνισης ΧΝΝ vs άνδρες σε όλες τις ηλικίες (n=1.464)

Yu et al. 2015

50.5%

ΔΝ: κύρια αιτία ΤΣΝΝ σε Αφρ.-Αμερ. γυναίκες

ΔΝ αιτία για 50.5% ΤΣΝΝ στις Αφρο-Αμερικανές, <20% στους άνδρες

Crook et al. 2003

Επιπλέον

- Γυναίκες: ↑ αλβουμινουρία σε ΣΔΙ — ανεξάρτητος παράγοντας νεφρικής βλάβης (n=5.032, 15 έτη)
- Γυναίκες: ταχύτερη εξέλιξη όταν εμφανισθεί στην εφηβεία ΣΔΙ

Μελέτες που υποστηρίζουν αυτό το συμπέρασμα

10

Μετα-ανάλυση

- 10 μελέτες
- 5 εκατομμύρια ασθενείς ΣΔΙΙ
- Καμία διαφορά ανδρών γυναικών στην εμφάνιση νεφρικής νόσου (pooled adjusted women-to-men RR 1.14 [95% CI 0.97,1.34])
- Αλλά τελικό στάδιο ΧΝΝ –γυναίκες vs άνδρες 1.38 (95% CI 1.22, 1.55) ειδικά μετα-εμμηνοπαυσιακές

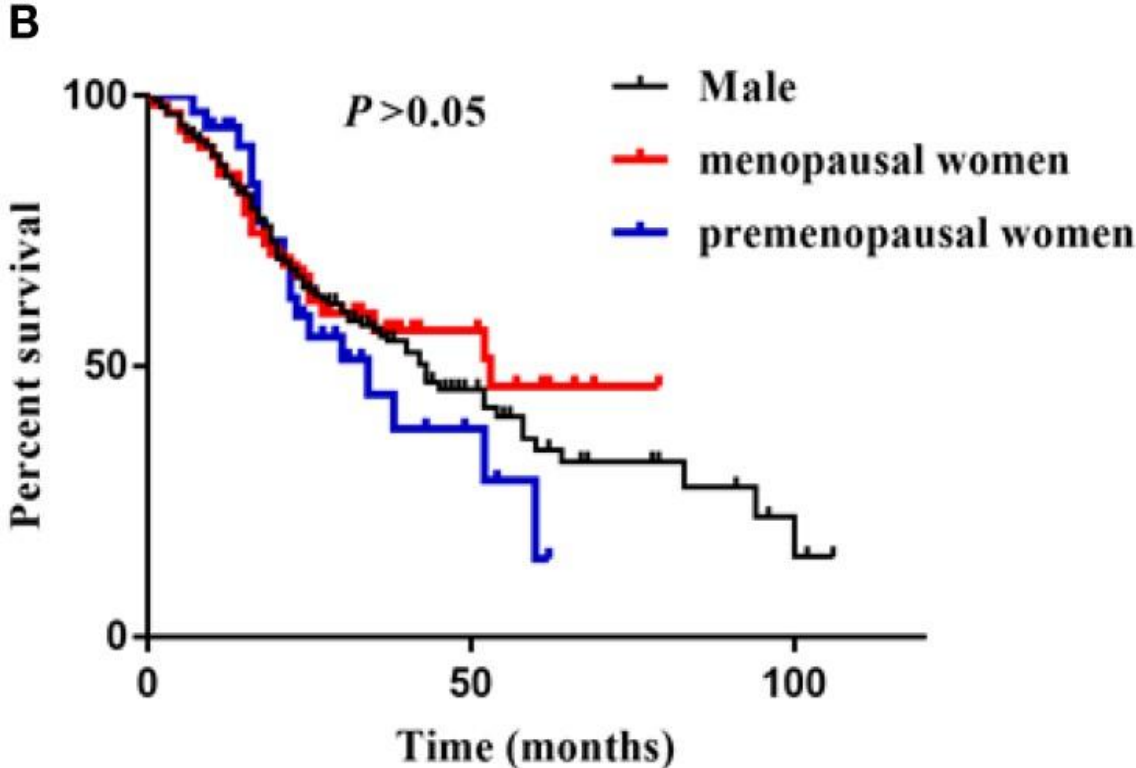
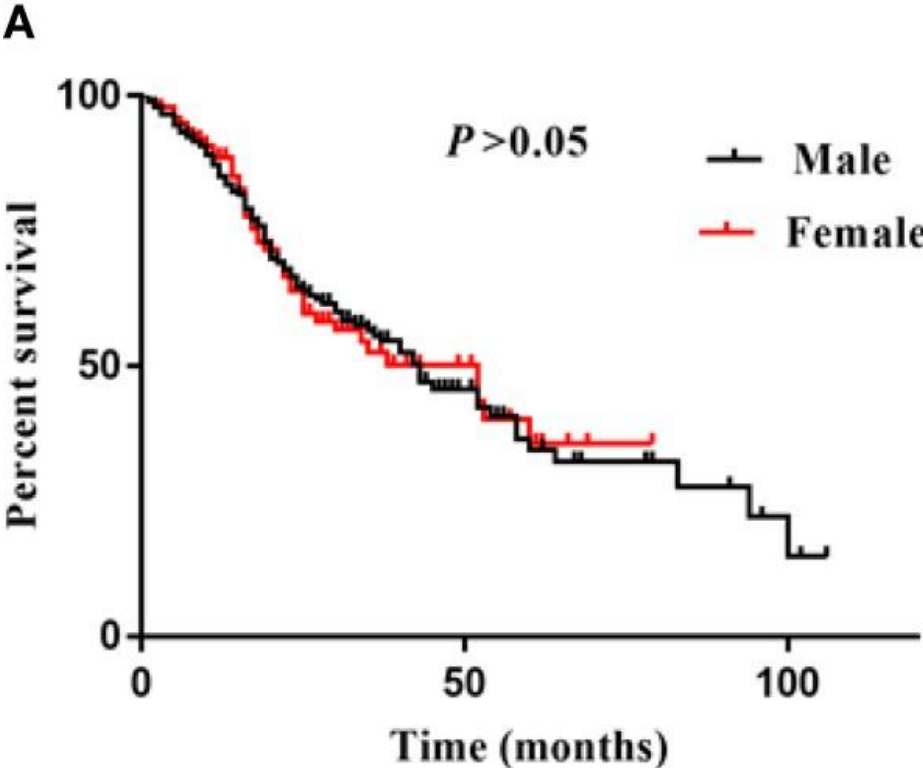
Προβλήματα των μελετών

- Ορισμός ΧΝΝ (κρεατινίνη, εξισώσεις εκτίμησης, αλβουμινουρία)
- ΣΔΙ και ΙΙ
- Ηλικία έναρξης διαβήτη/διάρκεια διαβήτη
- Εμμηνόπαυση (δεν καταγράφεται)
- Στατιστική ανάλυση
- Συν-νοσηρότητες

Διαβητική νεφροπάθεια # διαβητική νεφρική νόσος

Sex Differences in Biopsy-Confirmed Diabetic Kidney Disease

Yiting Wang¹, Jue Zhang¹, Junlin Zhang¹, Yucheng Wu¹, Rui Zhang¹, Honghong Ren¹, Mark E. Cooper² and Fang Liu^{1*}



Παράγοντες κινδύνου σε ΣΔΙΙ



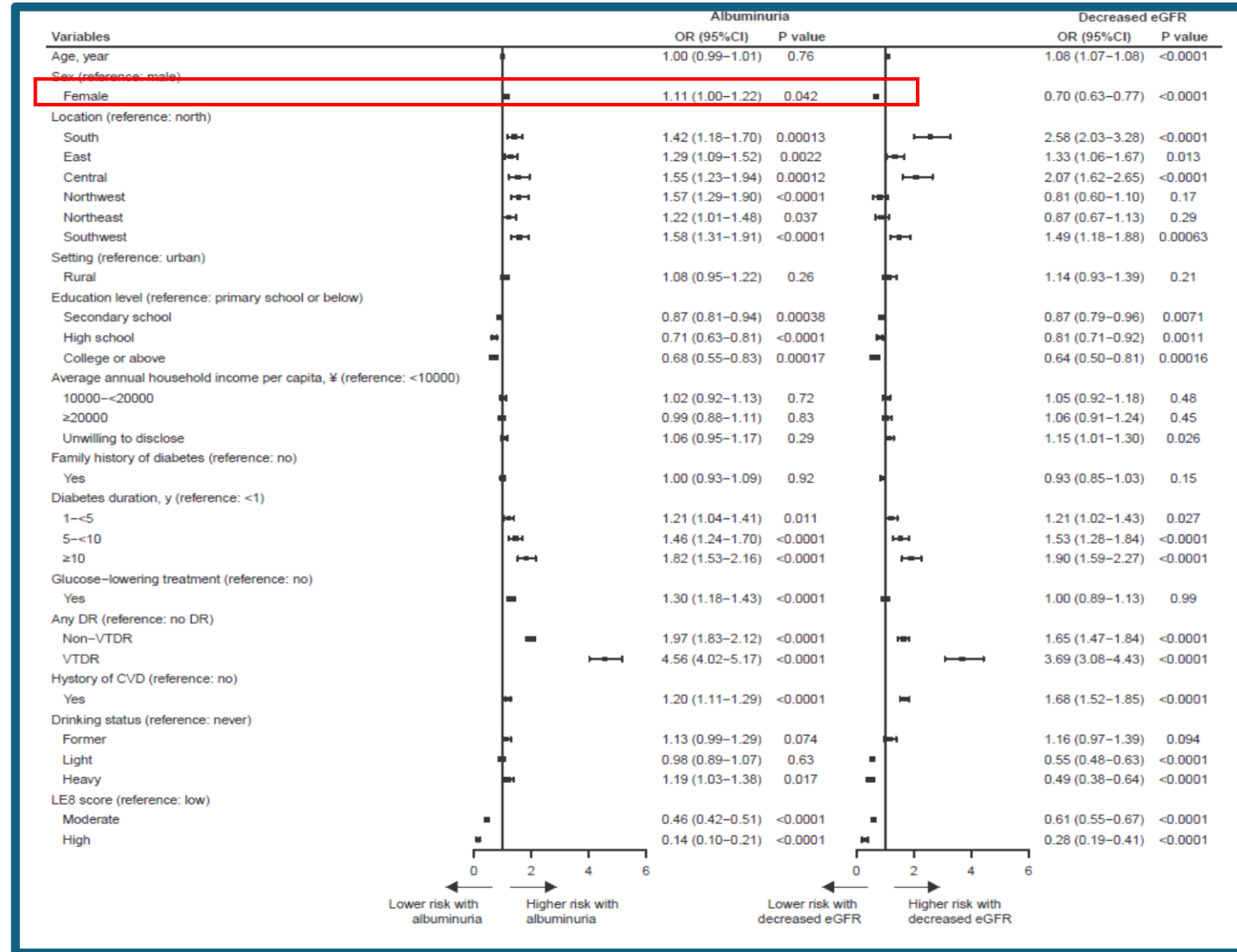
- 5,102 U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)
- 15 έτη παρακολούθηση
- 1,544 (38%) εμφάνισαν αλβουμιουρία και 1,449 (29%) νεφρική ανεπάρκεια
- ✓ ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για **αλβουμιουρία ήταν το ανδρικό φύλο** (αυξημένη περίμετρος μέσης , τριγλυκερίδια , LDL χοληστερόλη, HbA1c (A1C , κάπνισμα , αμφιβληστροειδοπάθεια)
- ✓ Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για **μειωμένη νεφρική λειτουργία ήταν το γυναικείο φύλο**, μειωμένη περίμετρος μέσης, ηλικία, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, νευροπάθεια .



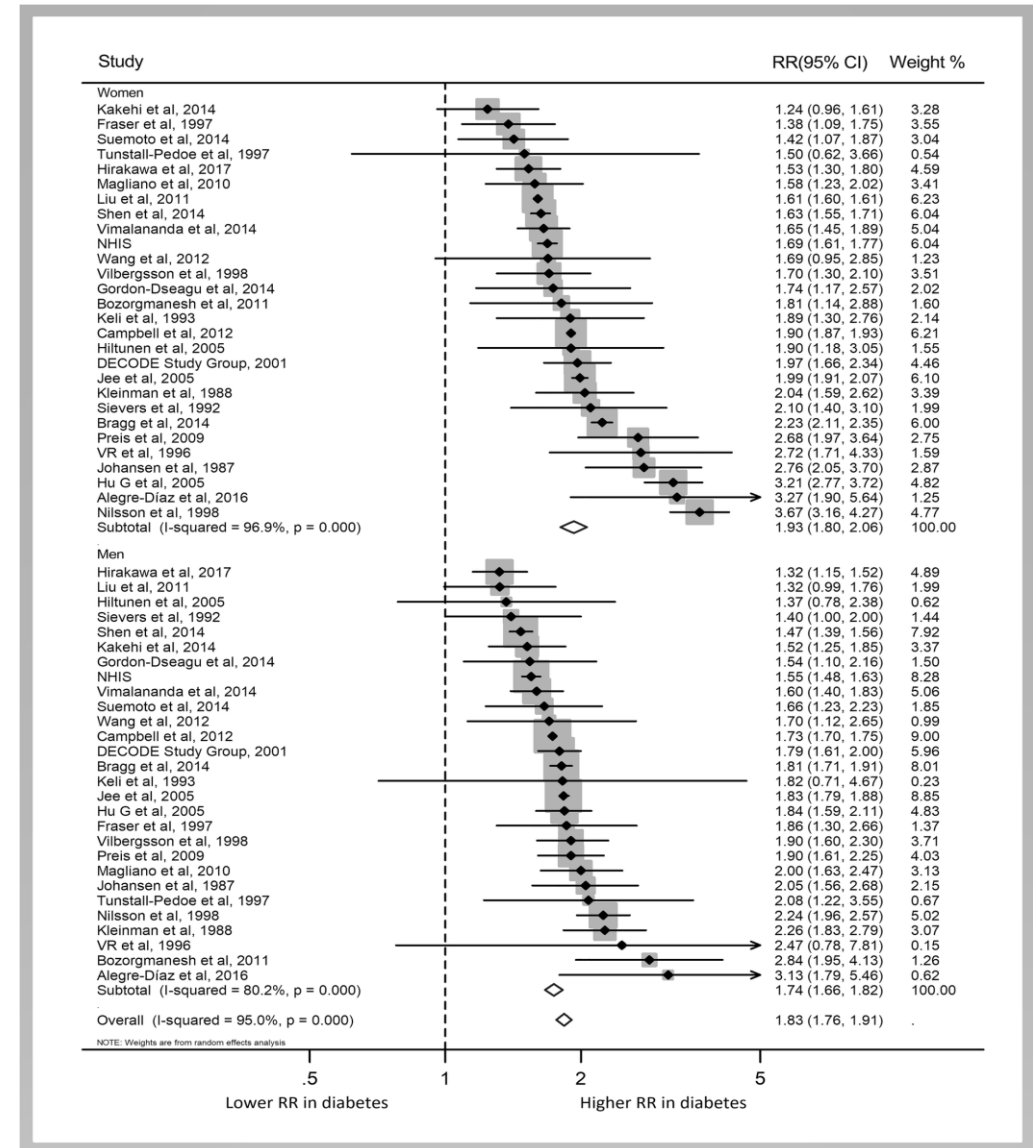
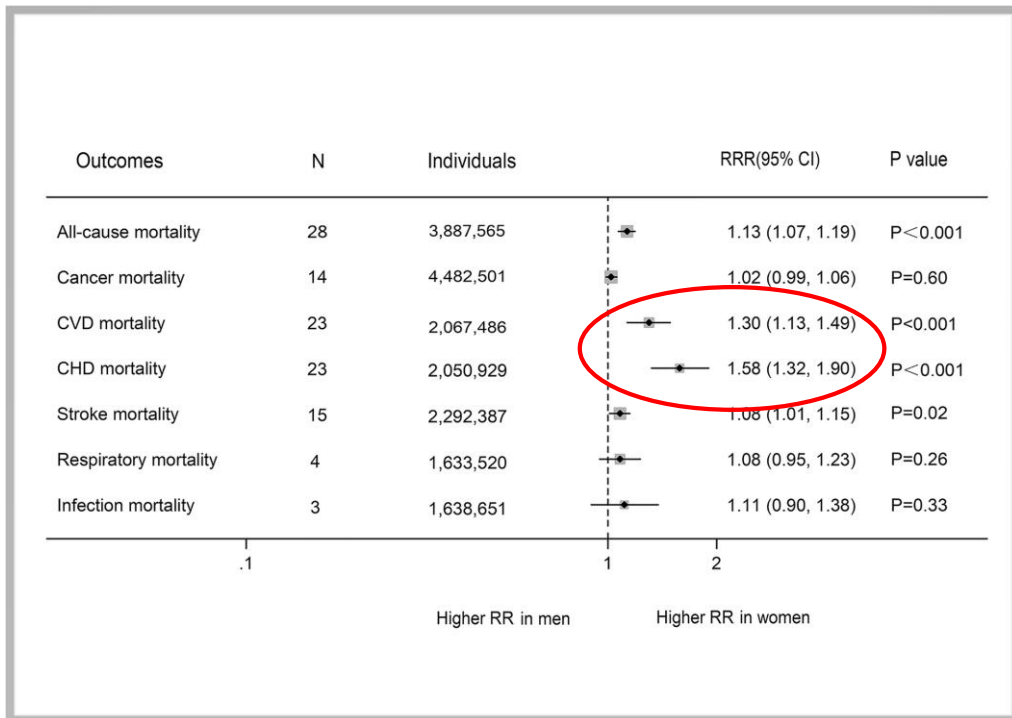
2018–2020 Κίνα

52.000 ΣΔΙΙ, ηλικίας 18-74

Γυναίκες μεγαλύτερη
πιθανότητα αλβουμινουρίας,
μικρότερη ελαττωμένου GFR



ΣΔ, Θνησιμότητα και φύλο

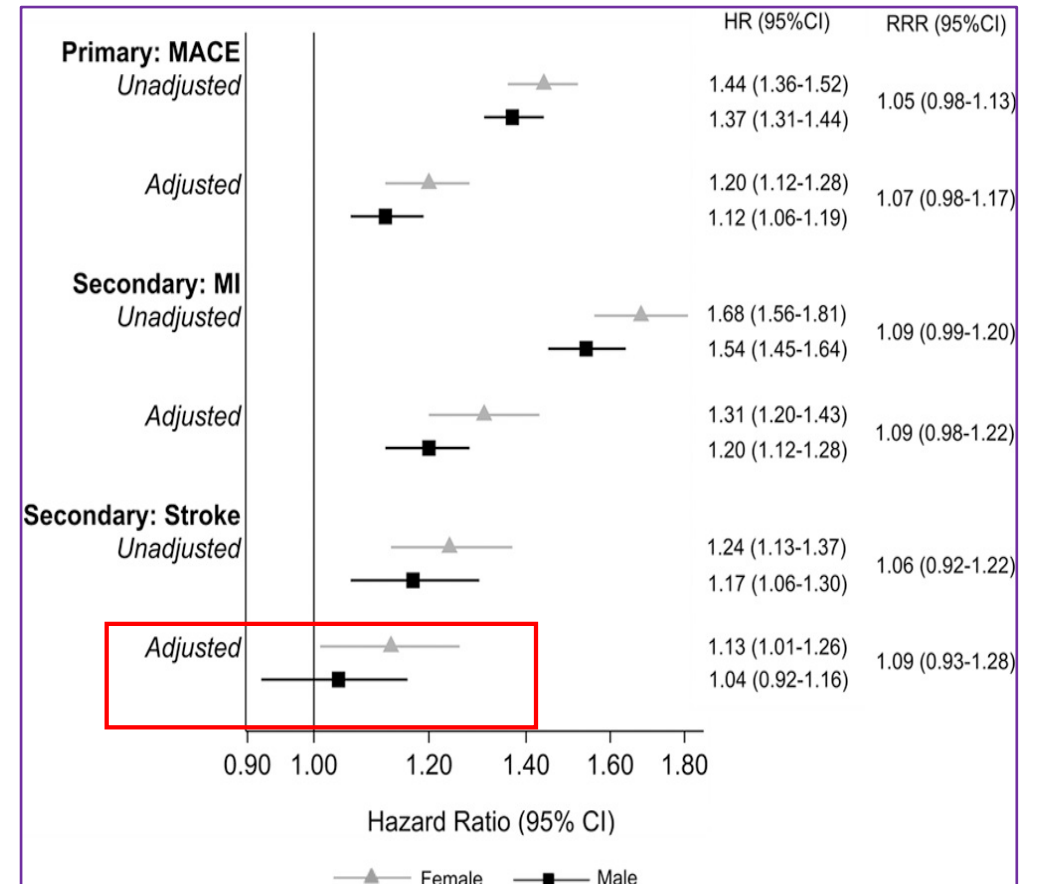
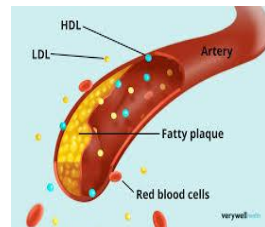
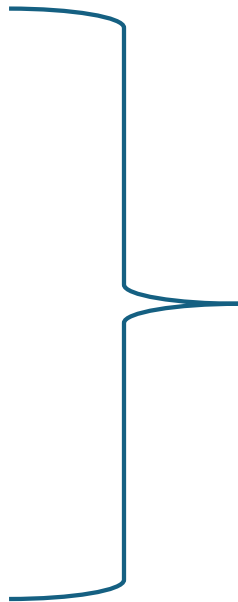
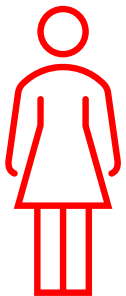


ΣΔ, καρδιαγγειακή θνησιμότητα και φύλο

Όχι διαφορές φύλου

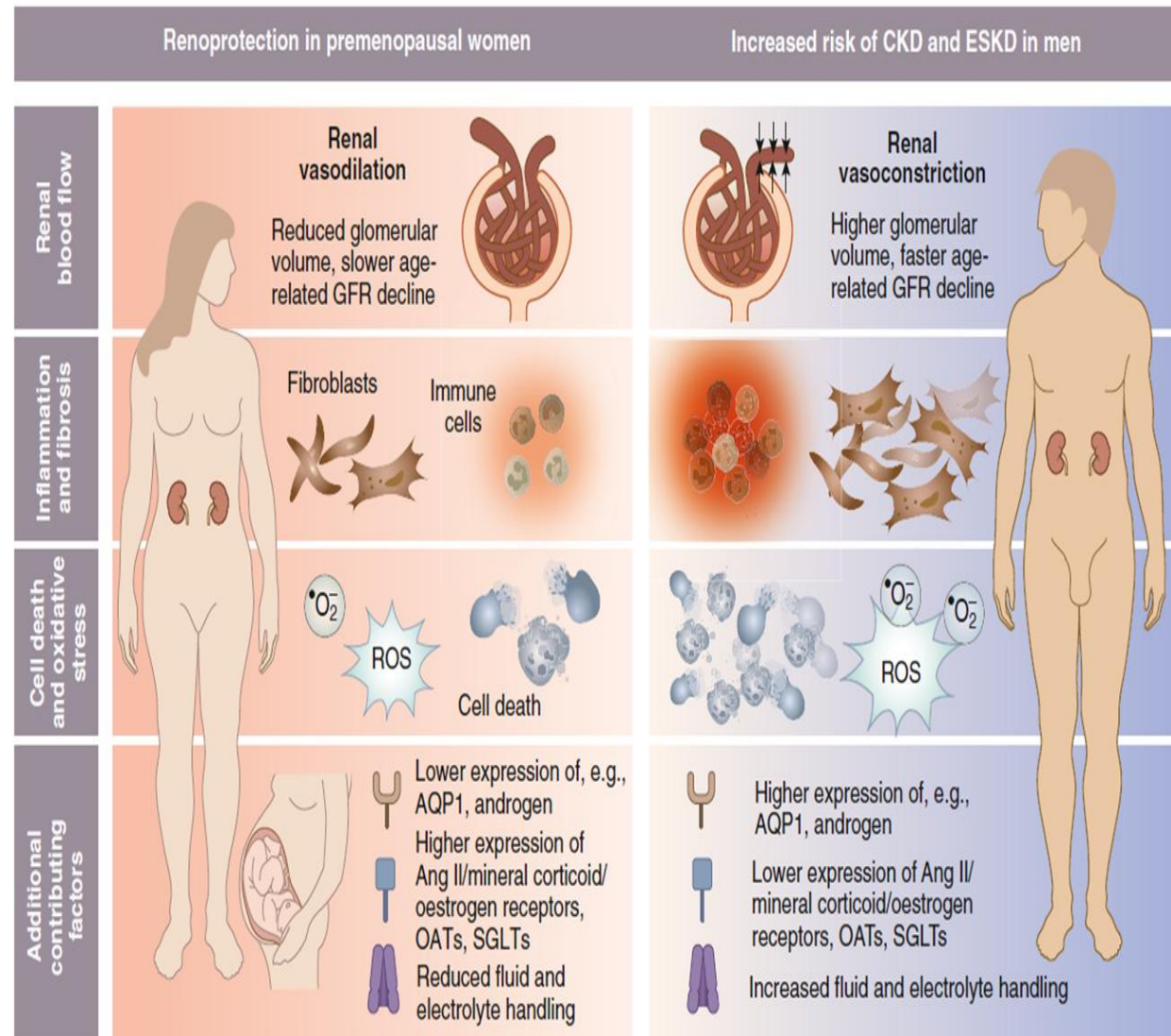
Αγγλία/2006 - 2013

79 985 ΣΔII vs 386 547 χωρίς ΣΔ

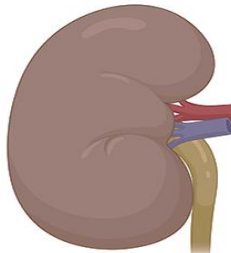
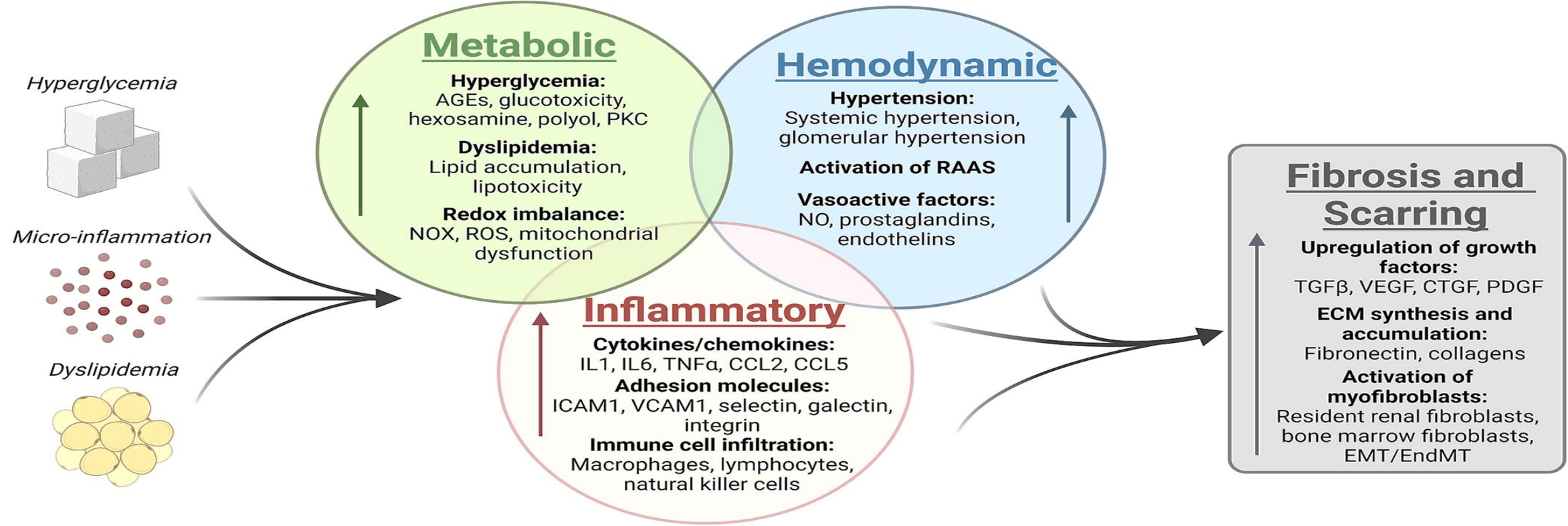


Βιολογικοί παράγοντες και έμφυλες διαφορές στη ΧΝΝ

1. Χ και Υ χρωμοσώματα
2. Διαφορετική έκφραση γονιδίων
3. Διαφορετικές ορμόνες
4. Φερρόπτωση και αντίσταση γυναικών στην ισχαιμία
5. Διαφορετικός ενεργειακός μεταβολισμός
6. Διαφορετικό μικροβίωμα εντέρου

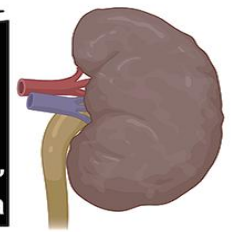


Μηχανισμοί διαβητικής νεφροπάθειας

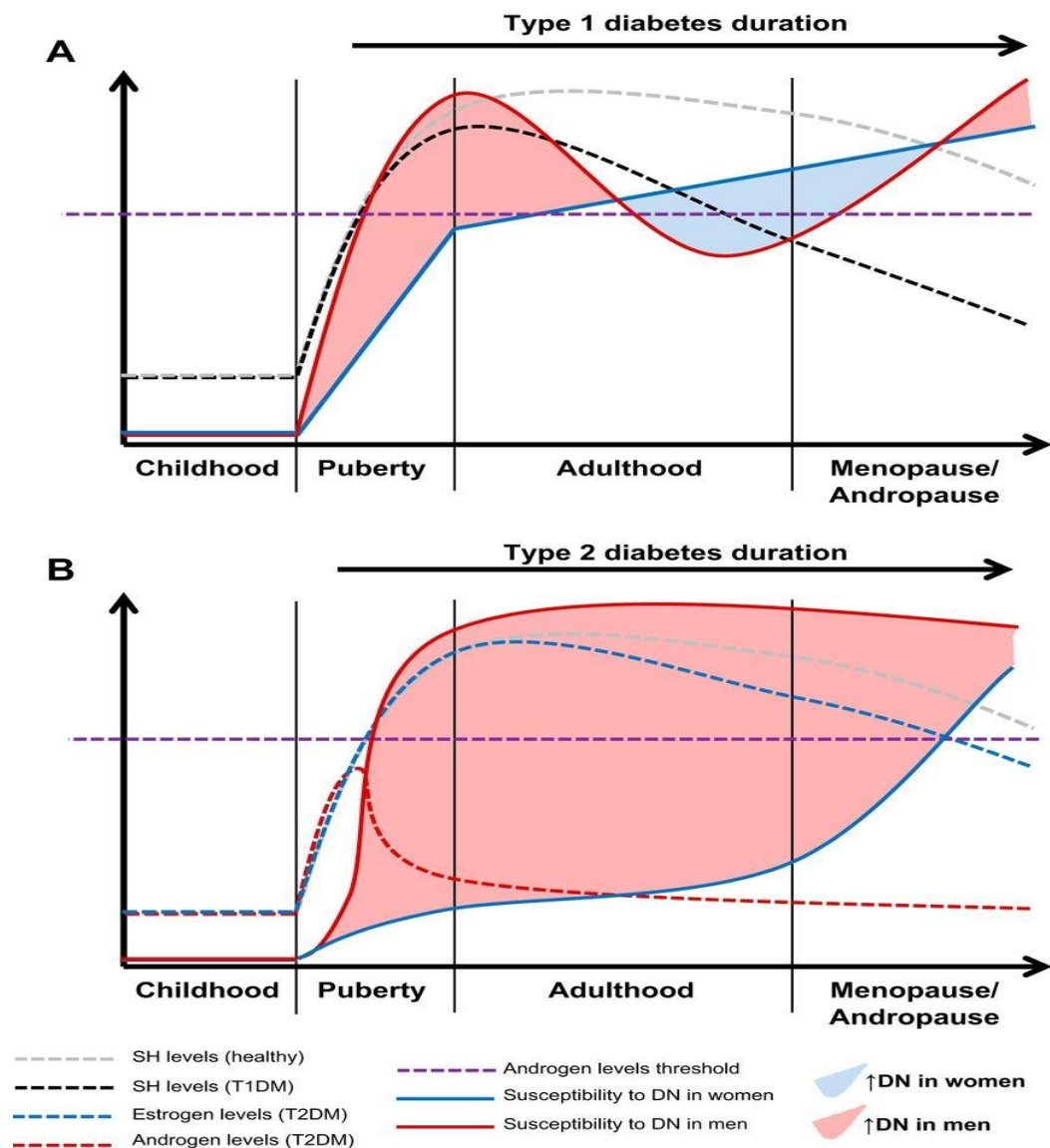


Insulin sensitivity, Tubuloglomerular feedback, Glomerular integrity
 Resolution of inflammation
 GFR

Podocyte loss, Mesangial expansion, Endothelial dysfunction,
 Basement membrane thickening, Interstitial fibrosis and tubular atrophy, Proteinuria



Διαταραχή ισορροπίας ορμονών στο ΣΔ



ΑΝΔΡΕΣ

- ↓ τεστοστερόνης και λόγου τεστοστερόνης/οιστρογόνων
- ↓ SHBG
- χαμηλή τεστοστερόνη σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη
- Μετατροπή τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη στο λιπώδη ιστό

ΓΥΝΑΙΚΕΣ

- ↓ οιστραδιόλης E2
- ↑ τεστοστερόνης (↓ SHBG)
- Αύξηση λόγου τεστοστερόνης/οιστρογόνων
- πιο έντονα στην εμμηνόπαυση

Χορήγηση ορμονών σε ΣΔ

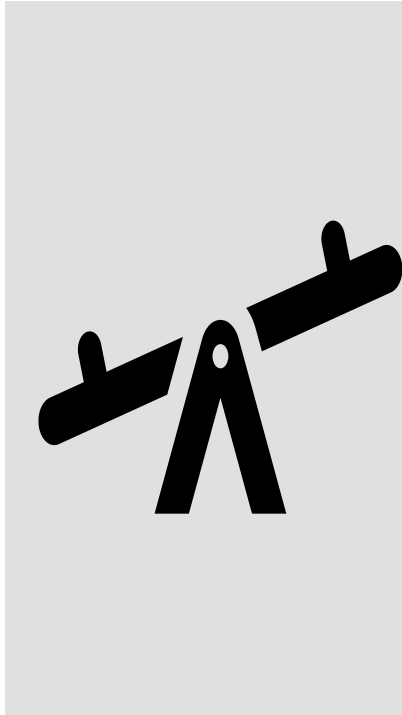
	άνδρες	γυναίκες
Χορήγηση τεστοστερόνης	λιπιδαιμικό προφίλ, ΣΒ, ΑΥ	
Χορήγηση οιστραδιόλης		Μείωση αλβουμινουρίας
Χορήγηση ραλοξιφαίνης		Μείωση αλβουμινουρίας (εμμηνόπαυση)
Χορήγηση οιστραδιόλης και προγεστερόνης (χαμηλή δόση)		Μειωμένη επίπτωση ΣΔ, βελτίωση λιπιδαιμικού προφίλ (εμμηνόπαυση)

Μικρός
αριθμός
ασθενών

Διαταραχή ισορροπίας ορμονών στο ΣΔ

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ↑

- ✓ αντί-φλεγμονώδες
- ✓ αντί-ίνωτικό
- ✓ αντι-οξειδωτικό
- ✓ ευαίσθησία στην ινσουλίνη



ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ↑

- ✗ προ-φλεγμονή (TGF-β ↑)
- ✗ προ-ίνωση
- ✗ οξειδωτικό στρες ↑
- ✗ RAAS ενεργοποίηση
- ✗ αντίσταση στην ινσουλίνη ↑

Υποδοχείς ορμονών φύλου και νεφρός

Υποδοχείς Οιστρογόνων (ER α , ER β) GEPK

Μεσαγγειακά κύτταρα & ενδοθήλιο: ρύθμιση εξωκυττάριας μήτρας και παραγωγή NO. Σωληνάρια.

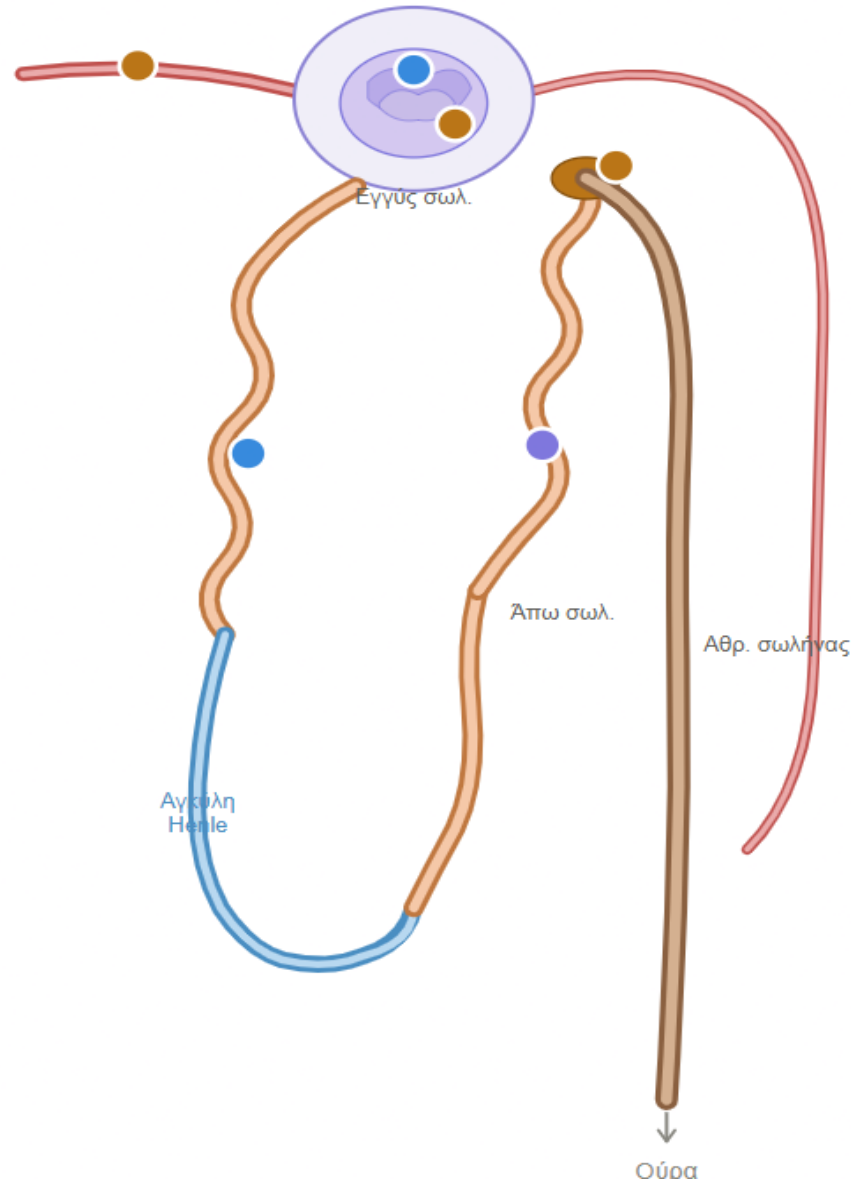
Υποδοχείς Προγεστερόνης (PR)

Άπω σωληνάριο: αποκλειστική εντόπιση στα επιθηλιακά κύτταρα για ανοσορύθμιση.

● ER α/β — Οιστρογόνα

● PR — Προγεστερόνη

● AR — Ανδρογόνα



Υποδοχείς Ανδρογόνων (AR)

Άπω σωληνάριο

Προσαγωγό αρτηρίδιο: ρύθμιση αιμάτωσης.

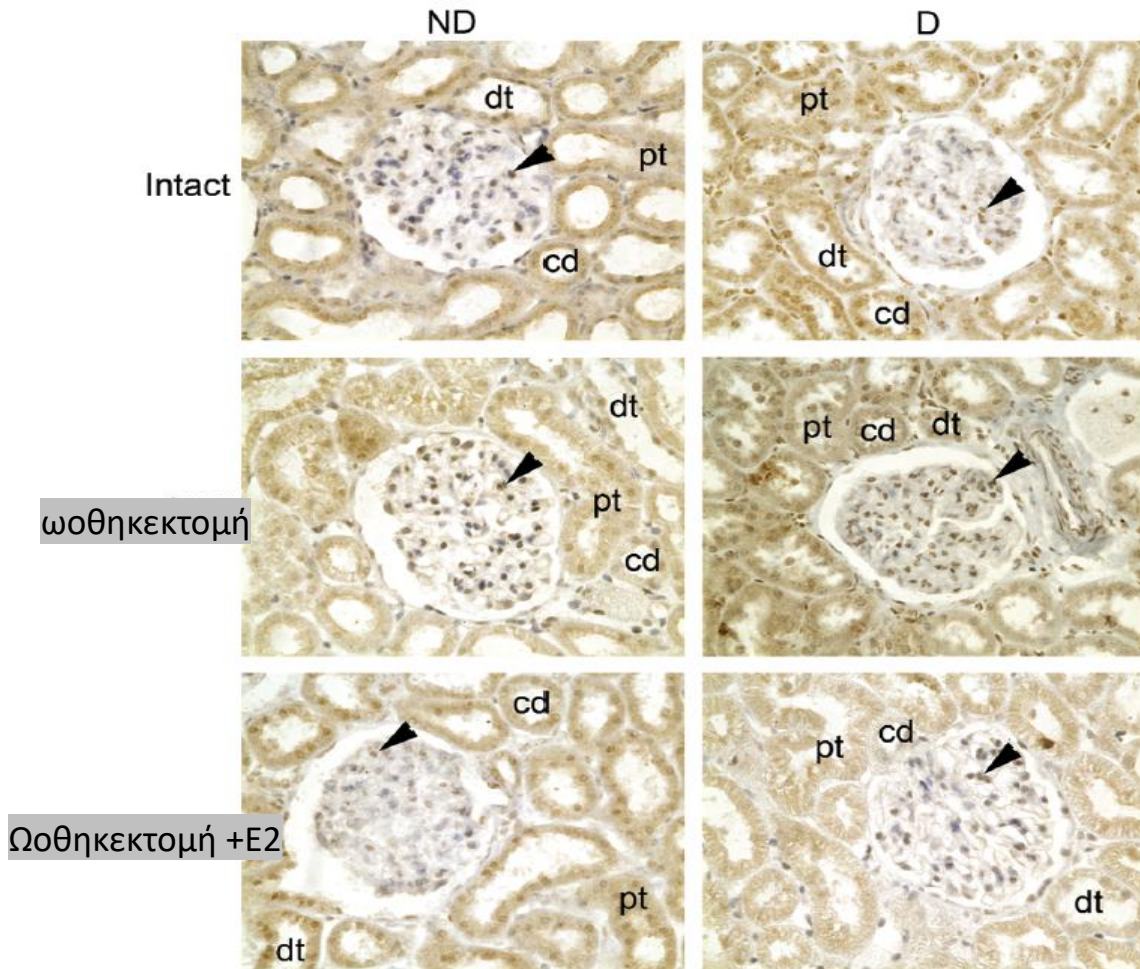
Ποδοκύτταρα: επίδραση στη δομική ακεραιότητα.

Υποδοχείς Ανδρογόνων (AR)

Πυκνή κηλίδα: έλεγχος σωληναριοσπειραματικής ανατροφοδότησης.

Υποδοχείς οιστρογόνων και διαβητική νεφροπάθεια

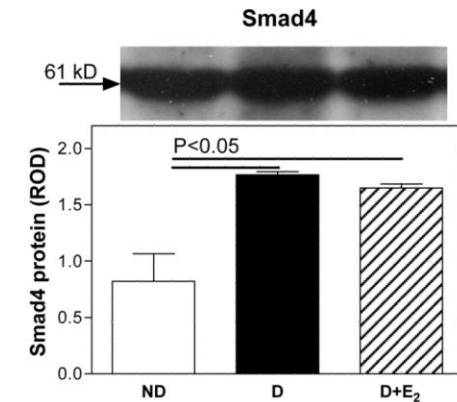
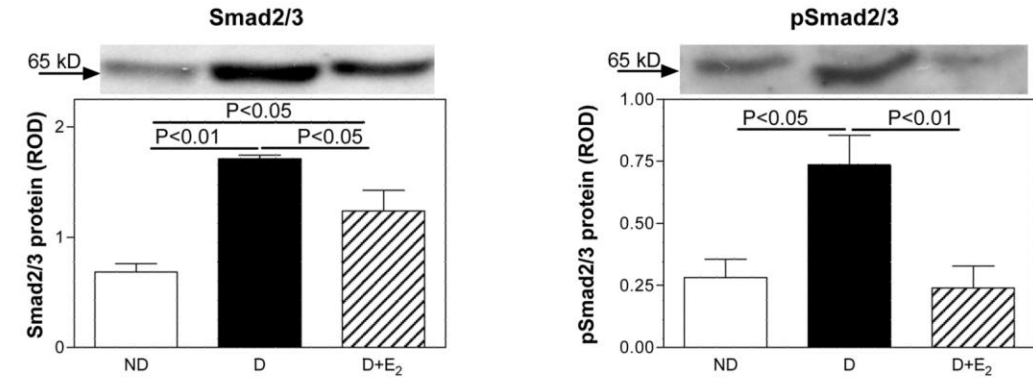
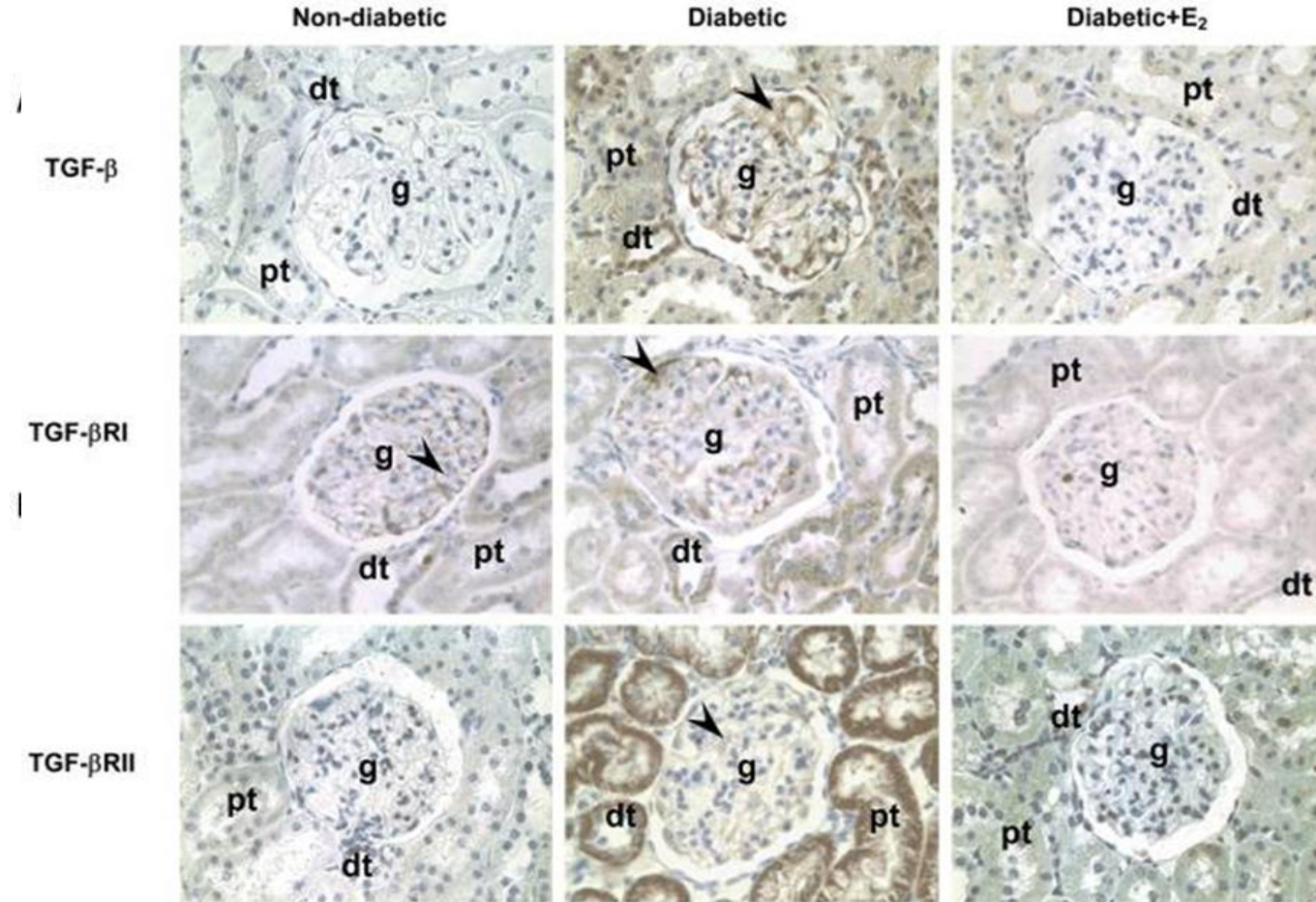
estrogen receptor ER α



- Στρεπτοζοτοκίνη Sprague-Dawley rats (ΣΔΙ)
- Διαβητικά ποντίκια χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης στο αίμα
- **Αυξημένη έκφραση ER α υποδοχέων στο νεφρικό ιστό διαβητικών, ίδια έκφραση ER β**
- αυξημένος λόγος ER α ~ / ER β

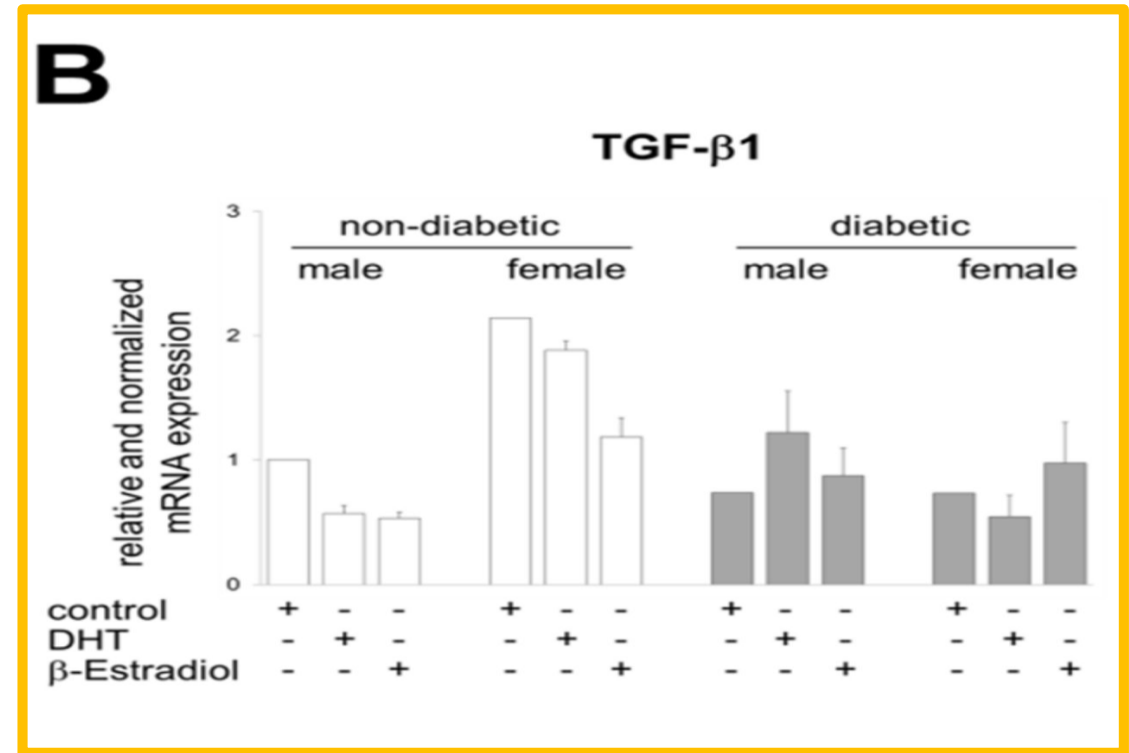
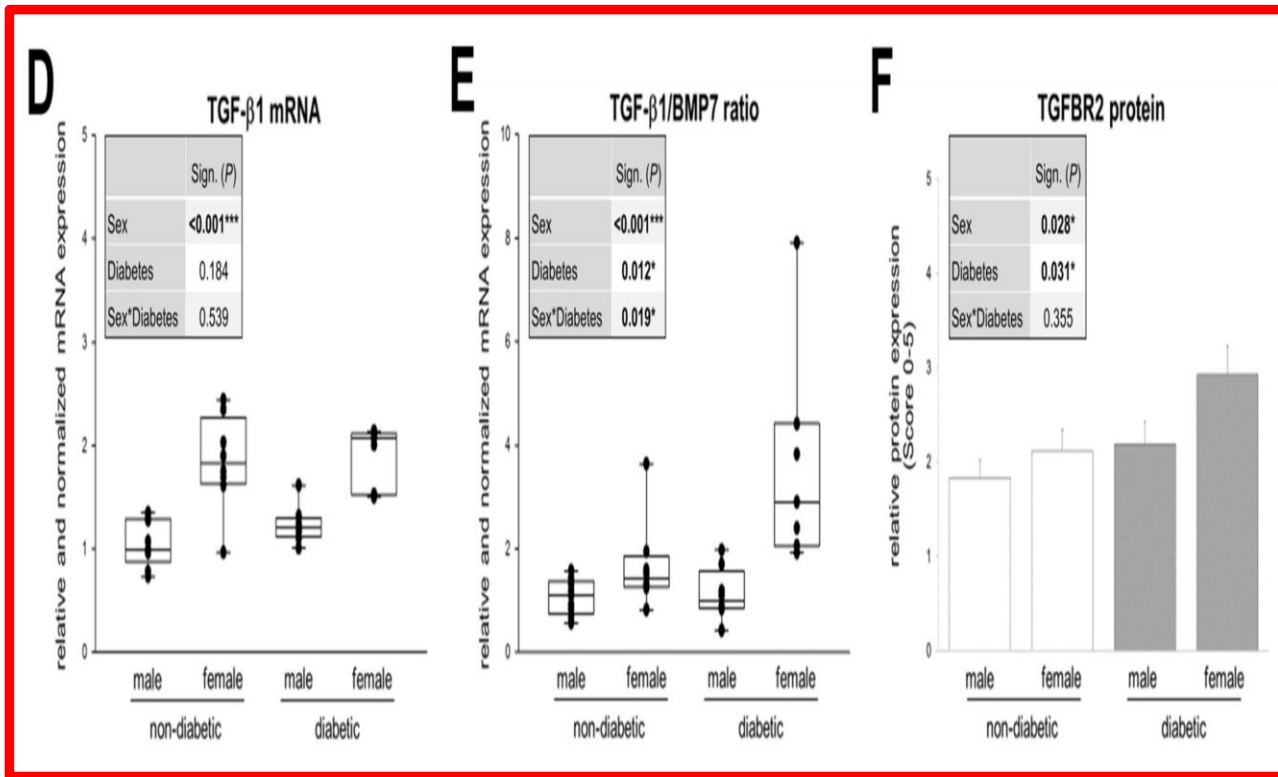
Ίνωση και χορήγηση οιστραδιόλης σε διαβητικά ποντίκια

streptozotocin (STZ)-diabetic (D) Sprague-Dawley rats.

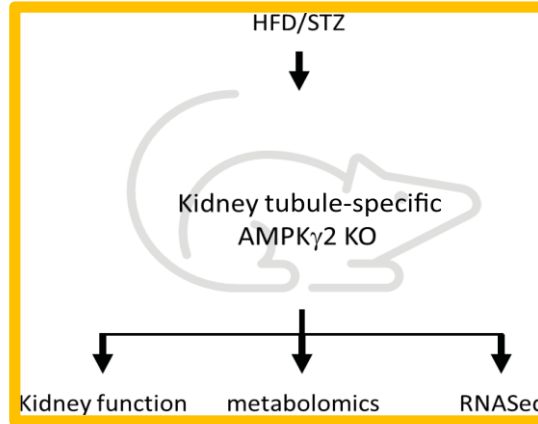


Η πολυπλοκότητα των σχέσεων των ορμονών με TGF- β

db/db ποντίκια γενετικό μοντέλο ΣΔ2 (μετάλλαξη υποδοχέα λεπτίνης-παχυσαρκία)



Ο ρόλος του AMPK στη ΔΝ

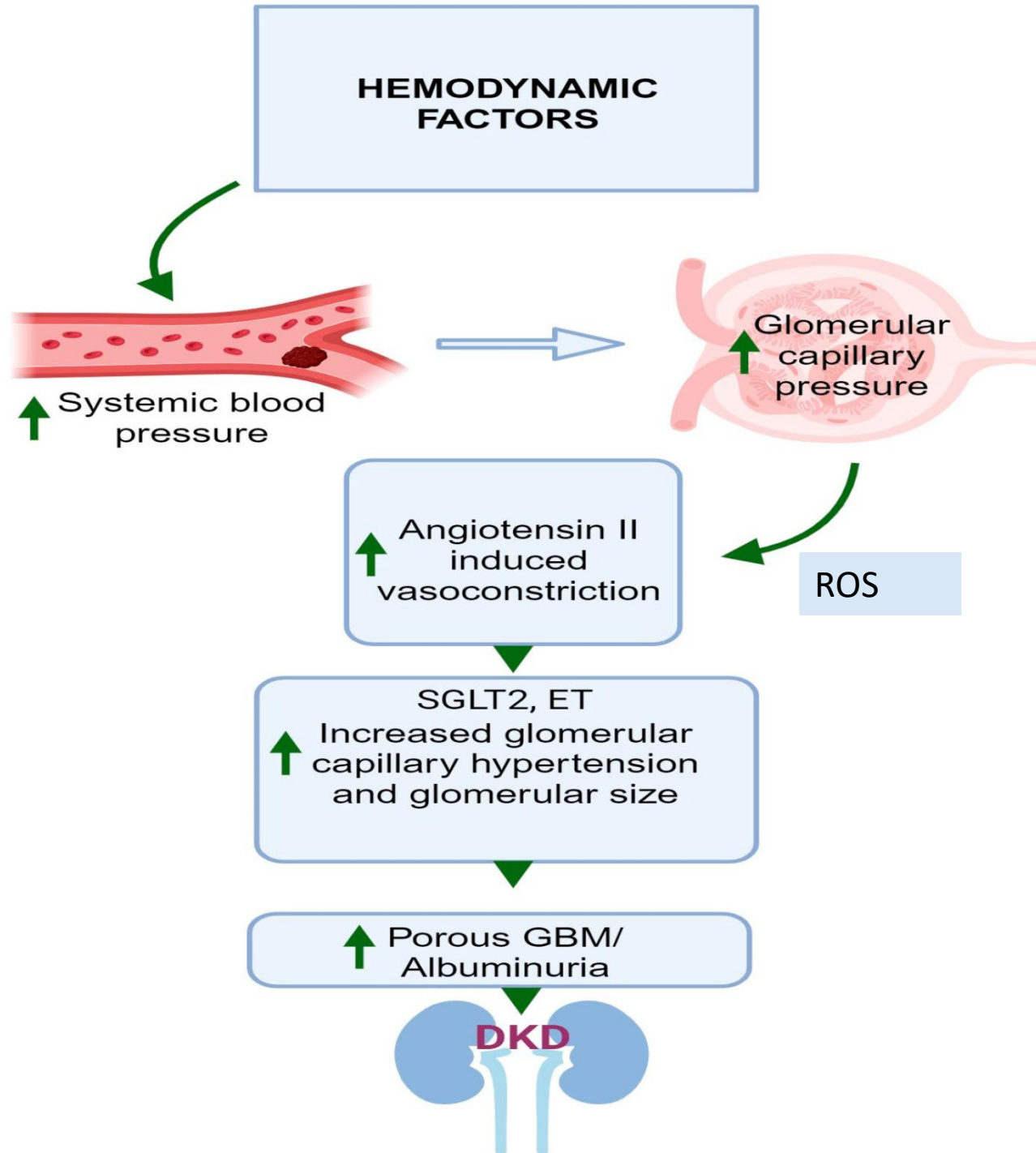


Άγριος τύπος (WT)-ΣΔ

- ♂ Άρρενα: λευκωματουρία, υπέρταση, φωσφορυλίωση p70S6K και αύξηση μεσαγγείου
- ♀ Θήλεα: προστατεύονται από τη νεφρική βλάβη του ΣΔ

ΚΤΑΜΡΚ γ 2ΚΟ (knock out για AMPK)-ΣΔ

- ♂ Άρρενα: ίδια εικόνα με τα WT
- ♀ Θήλεα: χάνουν την προστασία & εμφανίζουν νεφρική βλάβη
- Η οιστραδιόλη αναστρέφει την απενεργοποίηση AMPK μέσω της οδού οιστρογόνων-AMPK



Τεστοστερόνη
 Αγγειοσύσπαση
 Ενεργοποίηση υποδοχέων ATR1
 Αύξηση ATR1/ANGII

Οιστρογόνα
 Μείωση αντιστάσεων απαγωγού
 (Αύξηση NO, NOS)
 Μείωση AngII, ACE, ATR1, ρενίνης

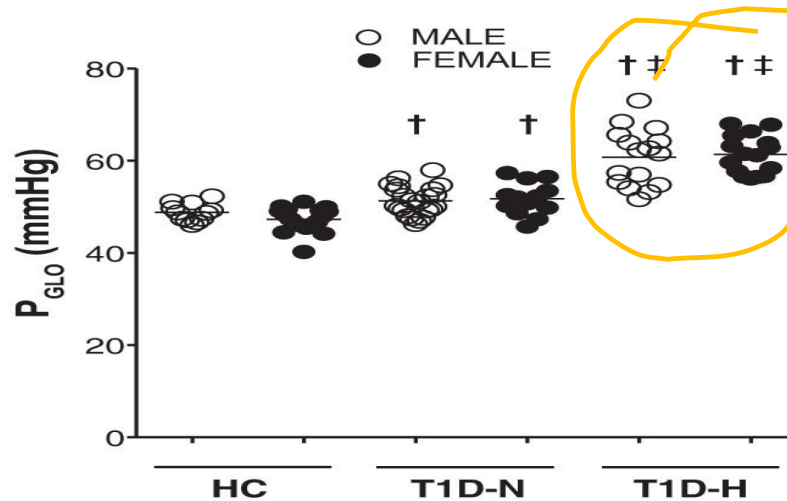
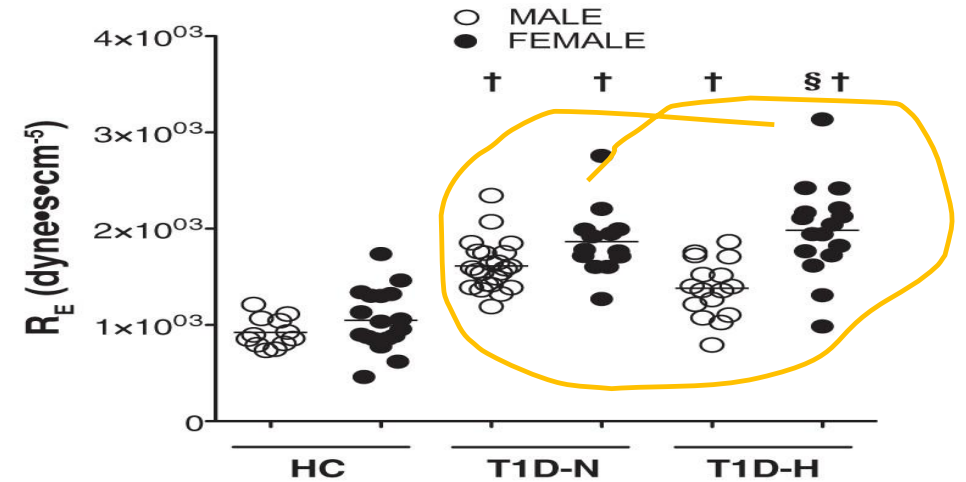
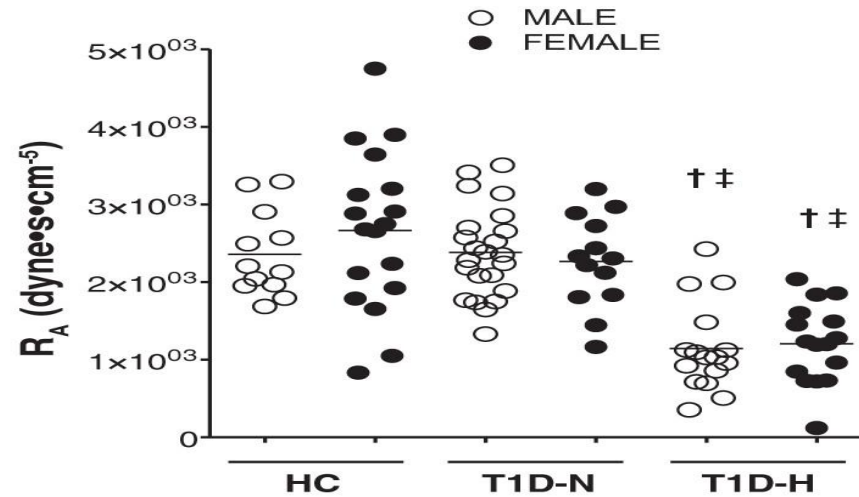
Υπερδιήθηση σε ΣΔΙΙ

- 532 ασθενείς με ΣΔΙΙ - TODAY (*Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth*)
- 12–17 ετών με <2 έτη διάγνωση
- Συσχέτιση της υπερδιήθησης με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το **γυναικείο φύλο**

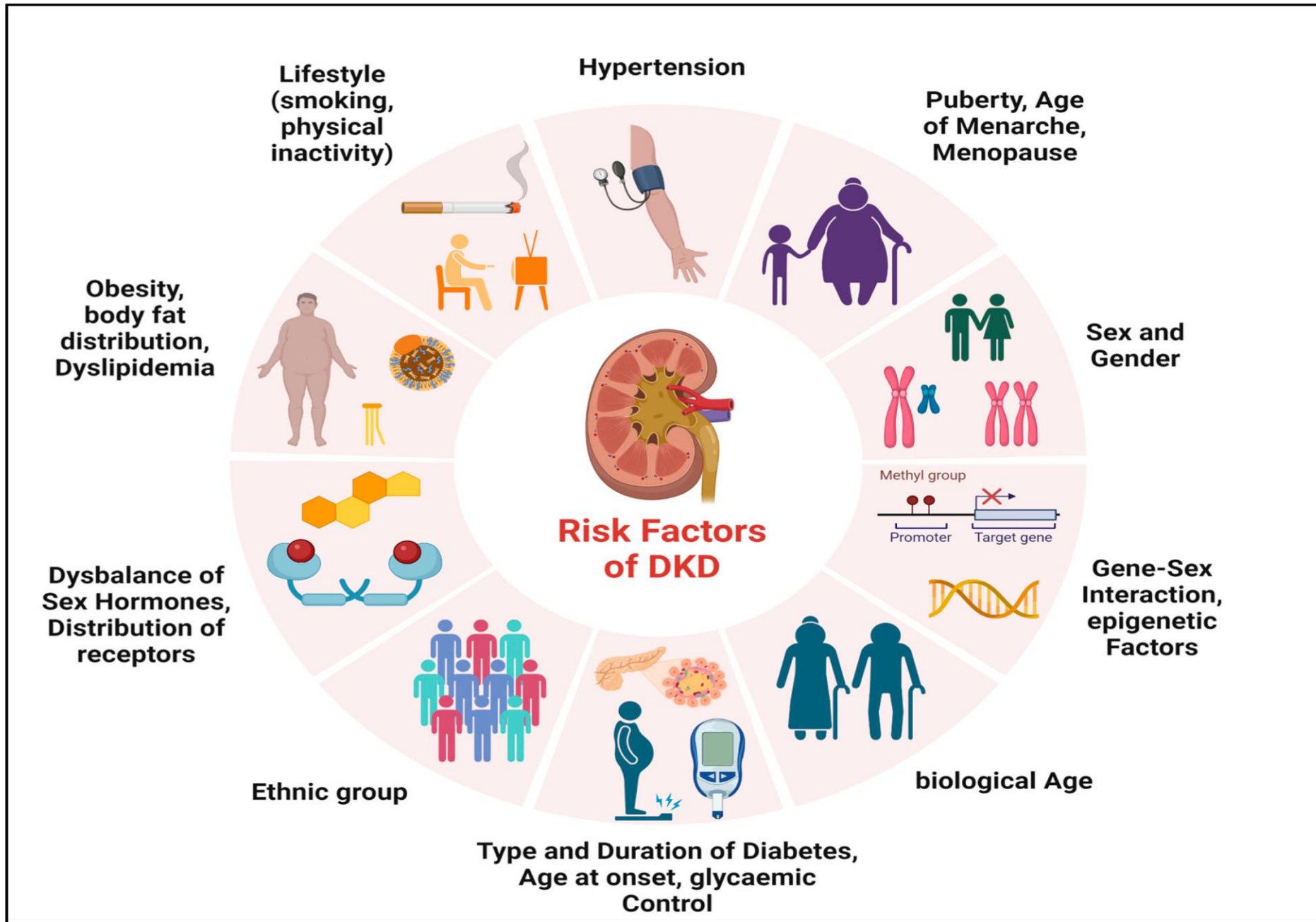
Variable	Hyperfiltration			Increased albumin excretion		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Δ in ln(estimated insulin sensitivity), per 1-U decrease	1.59	1.04–2.44	0.03	0.83	0.58–1.18	0.3
Male	0.30	0.11–0.87	0.03	0.87	0.49–1.54	0.6
Baseline age, per 1-y higher	0.88	0.72–1.09	0.2	1.03	0.90–1.18	0.7
Hispanic race-ethnicity*	1.34	0.42–4.26	0.6	1.01	0.48–2.11	0.9
Non-Hispanic black race-ethnicity*	0.54	0.14–2.10	0.4	0.56	0.25–1.28	0.2
Other race-ethnicity	2.23	0.37–13.5	0.4	0.66	0.08–5.33	0.7
Metformin+rosiglitazone**	1.34	0.49–3.67	0.6	1.14	0.62–2.12	0.7
Metformin+intensive lifestyle**	0.96	0.34–2.71	0.9	0.64	0.32–1.27	0.2
Δ in BMI, per 1 kg/m ² increase	0.94	0.80–1.10	0.4	1.08	0.99–1.18	0.1
Δ in HbA _{1c} , per 1% decrease	1.12	0.88–1.41	0.3	1.39	1.20–1.60	<0.001
Loss of glycemic control	2.42	0.75–7.82	0.1	1.95	0.90–4.24	0.09
Hypertension diagnosis	1.95	0.83–4.57	0.1	1.89	1.08–3.31	0.03

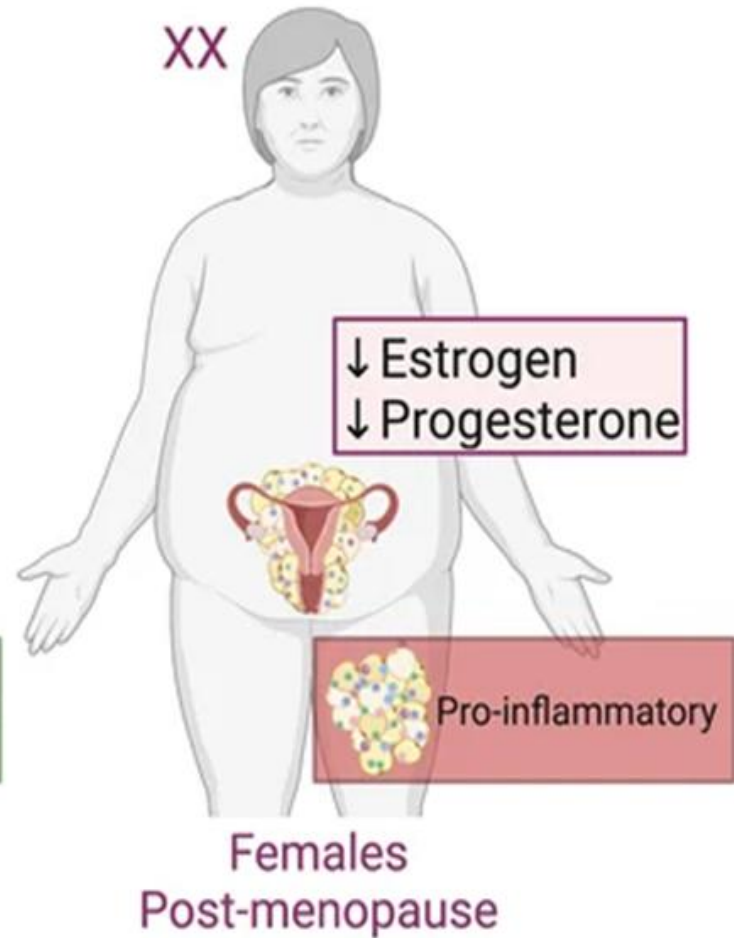
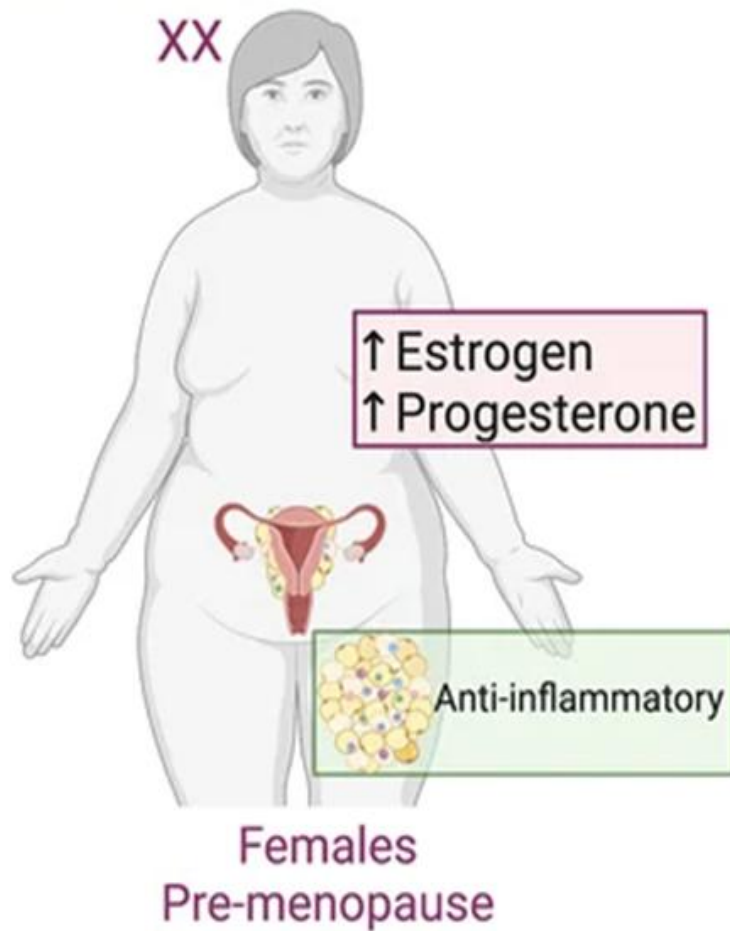
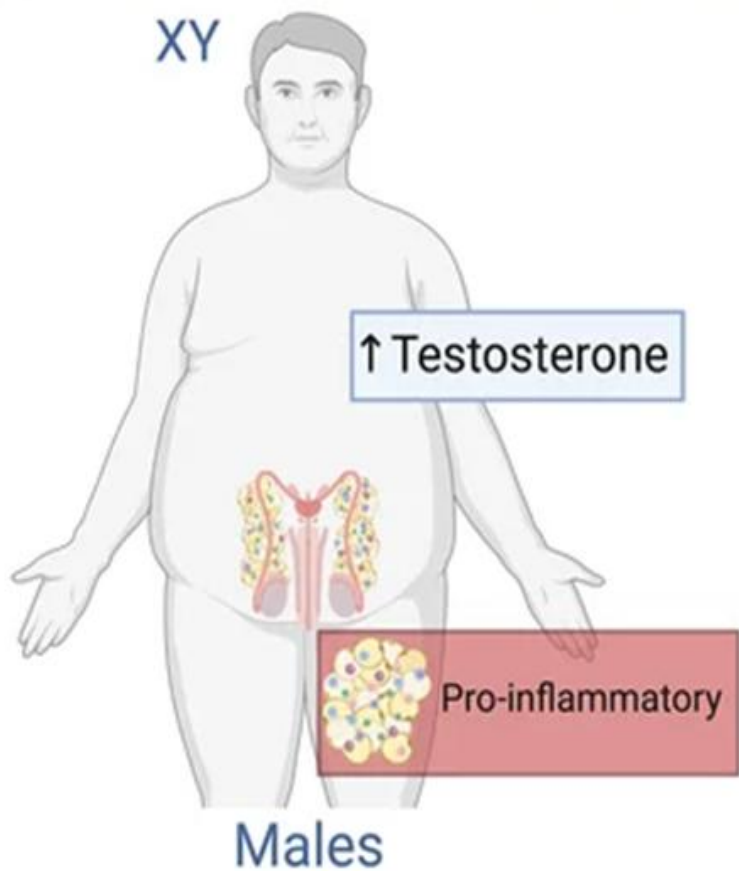
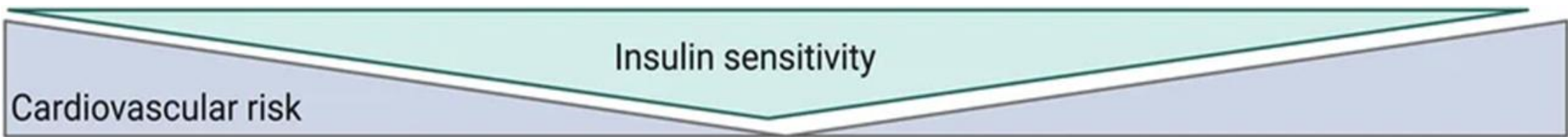
Αιμοδυναμική σε ασθενείς με ΣΔΙ

υγιείς
ΣΔΙ
ΣΔΙ με υπερδιήθηση



Higher filtration fraction
Lower renal blood flow



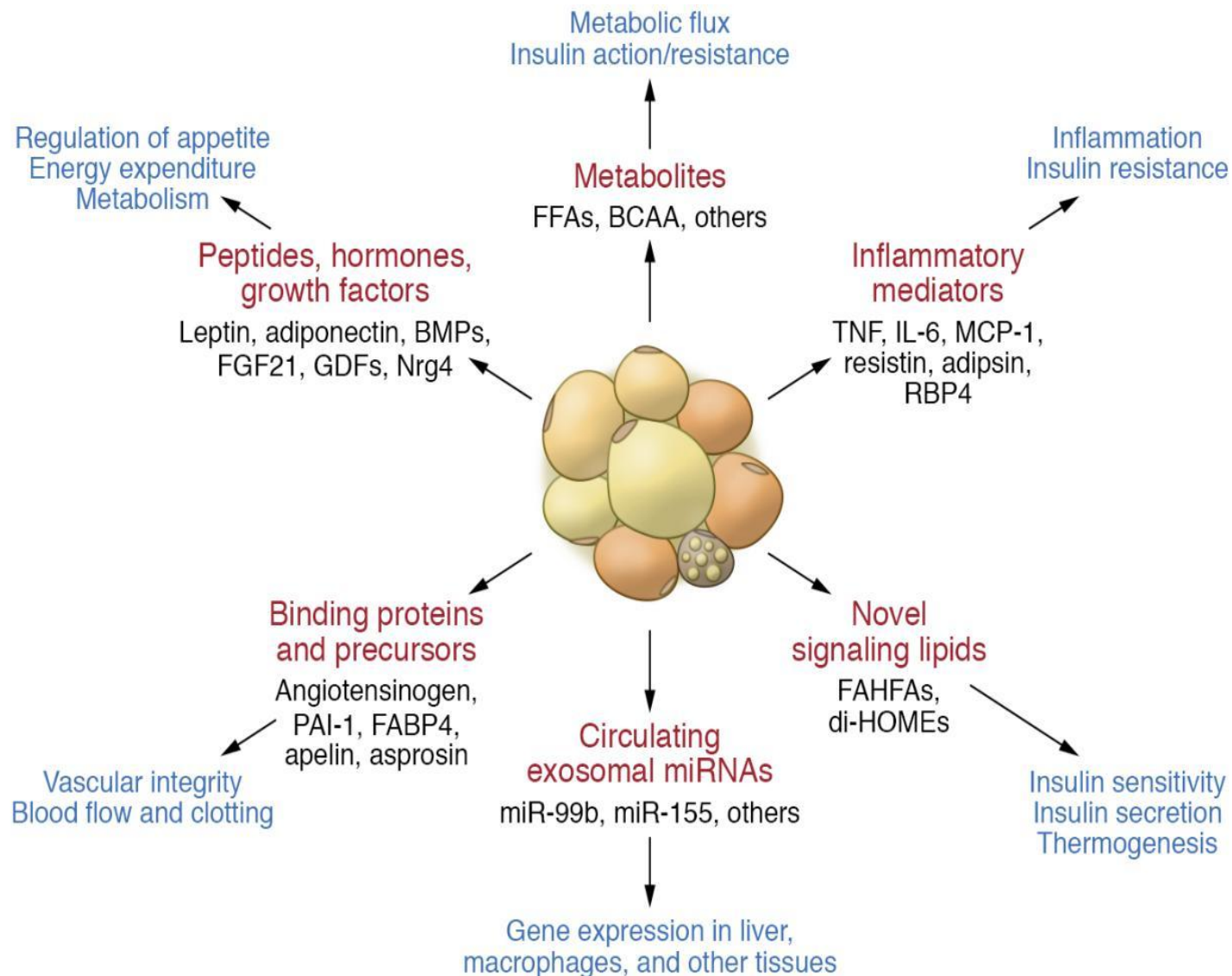


Κεντρικό σπλαχνικό λίπος

Περιφερικό υποδόριο λίπος

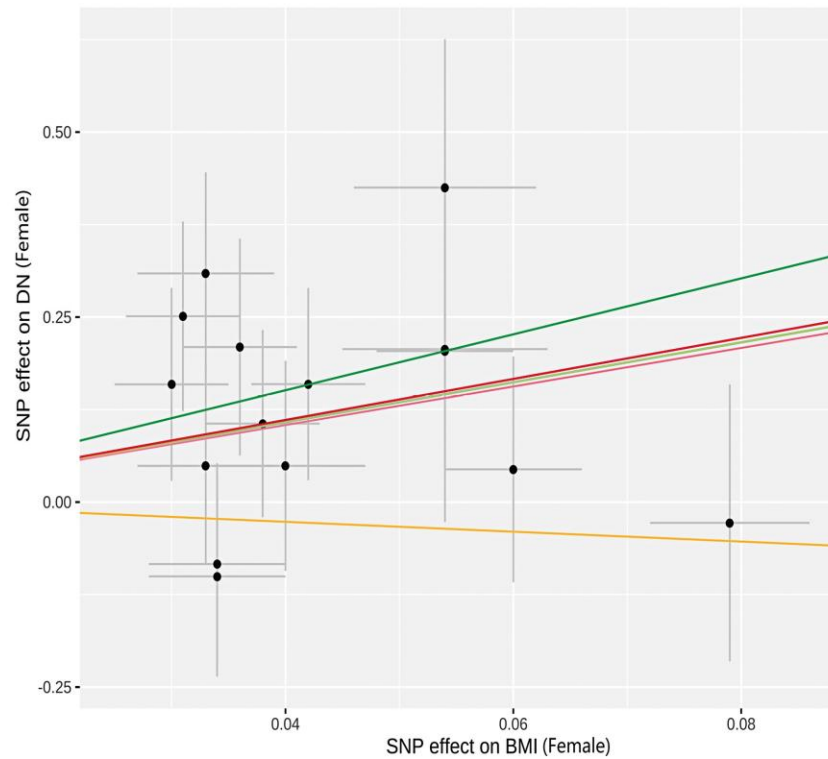
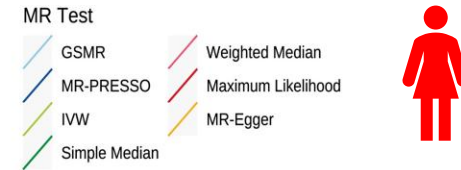
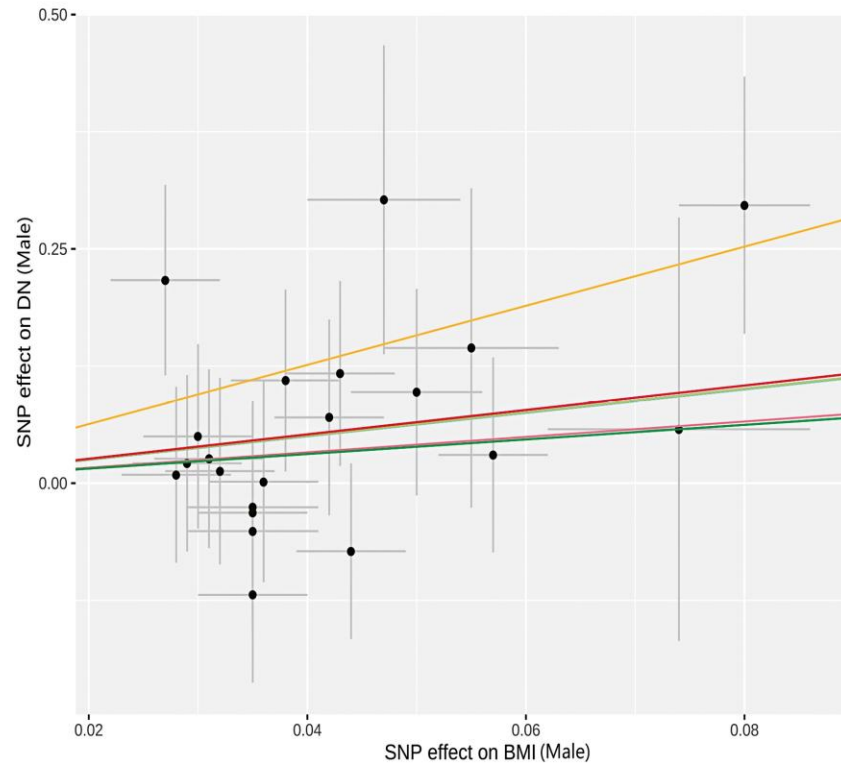
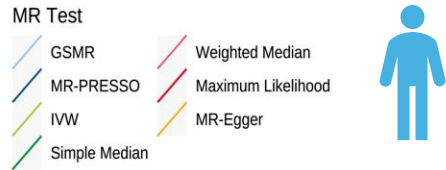
Κεντρικό σπλαχνικό λίπος

Ορμόνες και λιπώδης ιστός



	Testosterone	Estrogen
Visceral adiposity	↑↑	-
Subcutaneous adiposity	-	↑↑
Lipolysis	↑	↑↑
Inflammatory lipids	↑↑	-
Adipogenesis	↑	↑
Leptin	↓	↑
Adiponectin	↑	↓
WAT browning	↓↓	↑
ECM remodeling, collagen turnover	↓	↑
Cellular senescence	↑	-
Immune cell infiltration	↑↑	↑

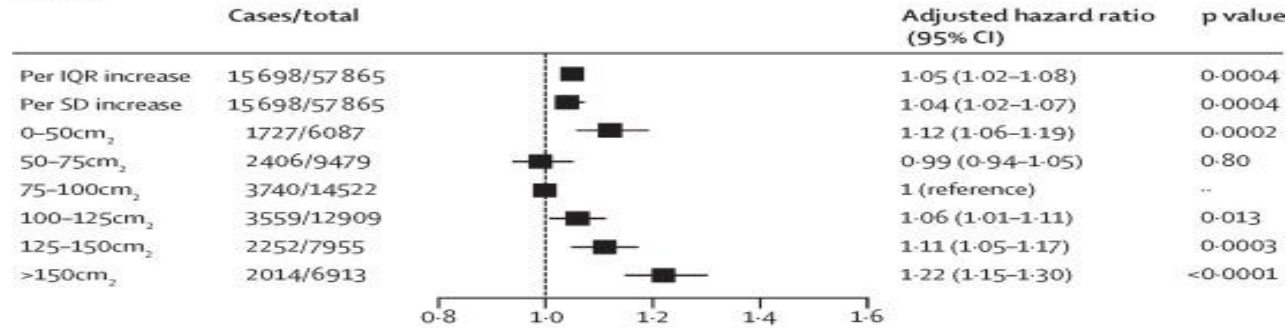
Δείκτης μάζας σώματος και ΔΝ στα φύλα



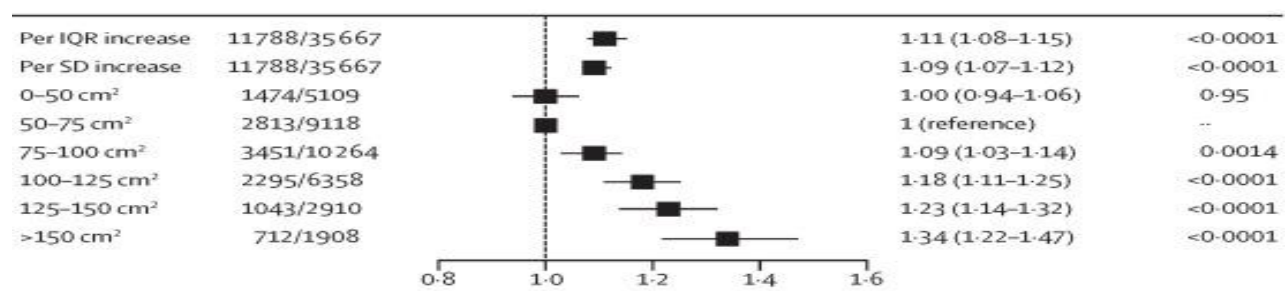
causal effect of BMI on DN was stronger in women (OR 14.81, 95% CI 2.67-82.05, $P = 0.002$) than in men (OR 3.48, 95% CI 1.18-10.27, $P = 0.02$)

Σπλαγχνικό λίπος και ΔΝ στα φύλα

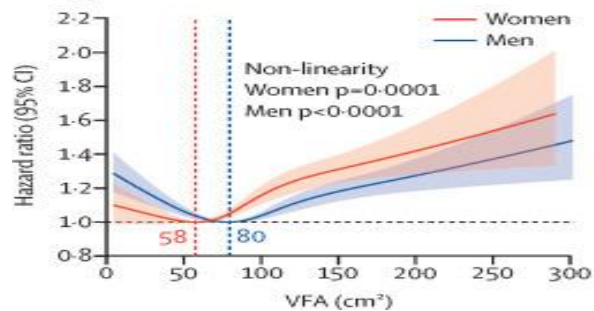
A Men



B Women

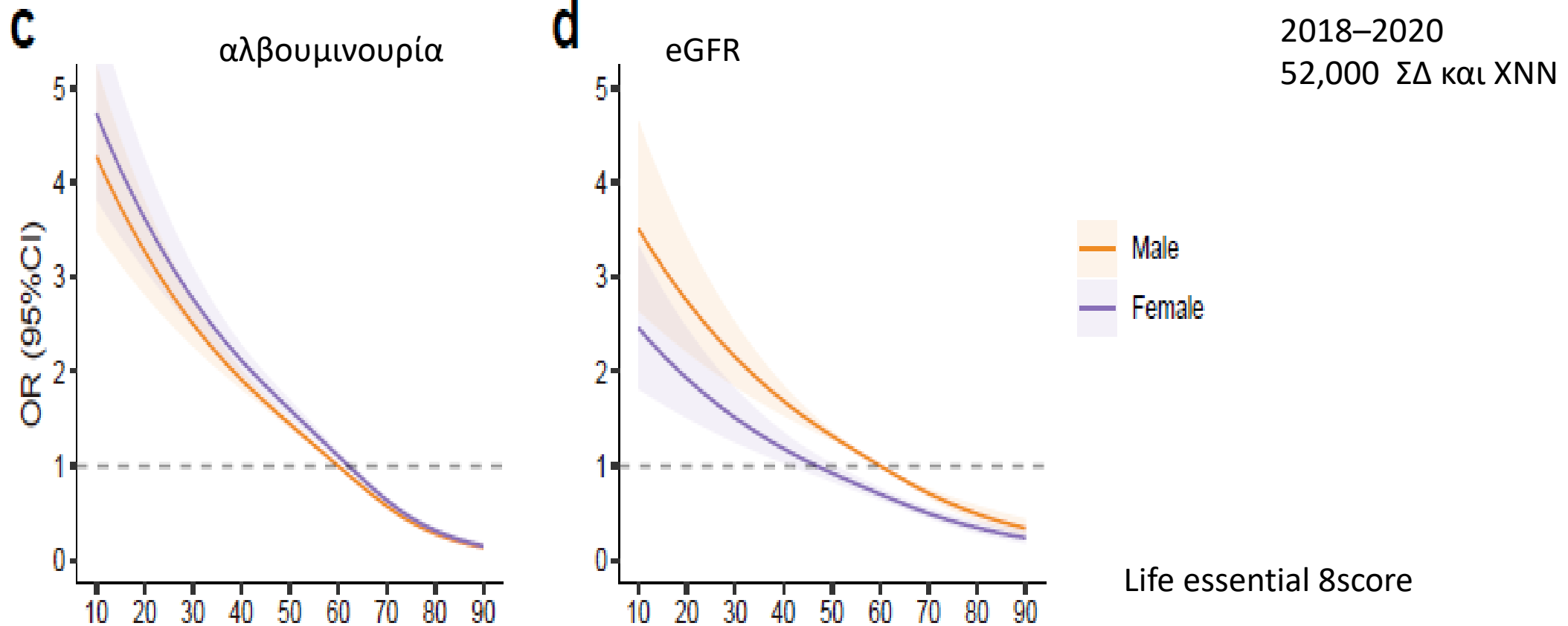


C



a large-scale multicentre prospective cohort study

Φύλο , διαβητική νεφρική νόσος και «δείκτες καλής υγείας»



Μη-βιολογικοί παράγοντες ανισοτήτων



Γυναίκες

Κοινωνικοοικονομικές & ανισότητες πρόσβασης

- Περισσότερες ζουν σε **φτώχεια**, επισιτιστική ανασφάλεια, υποαμειβόμενη εργασία, περιορισμένη πρόσβαση σε δευτεροβάθμια εκπαίδευση ή υγειονομική περίθαλψη
- **Λιγότερο πιθανό** να λαμβάνουν θεραπείες αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας (στατίνες, ΜΕΑ), ακόμα και σε χώρες υψηλού εισοδήματος
- **Διαφορετική συμπτωματολογία** — π.χ. οξύ στεφανιαίο σύνδρομο
- **Στην αιμοκάθαρση** Συχνότερα συντηρητική αγωγή · υψηλότερο βάρος συμπτωμάτων · περισσότερο στρες · λιγότερη πρόσβαση σε ΑΦΦ · λιγότερος χρόνος κάθαρσης
- **Συχνότερες δότριες νεφρού** · λιγότερο πιθανό να εγγραφούν σε λίστα μεταμόσχευσης · **χαμηλότερη πιθανότητα λήψης νεφρικού μοσχεύματος**



Άνδρες

Συμπεριφορικοί & παράγοντες τρόπου ζωής

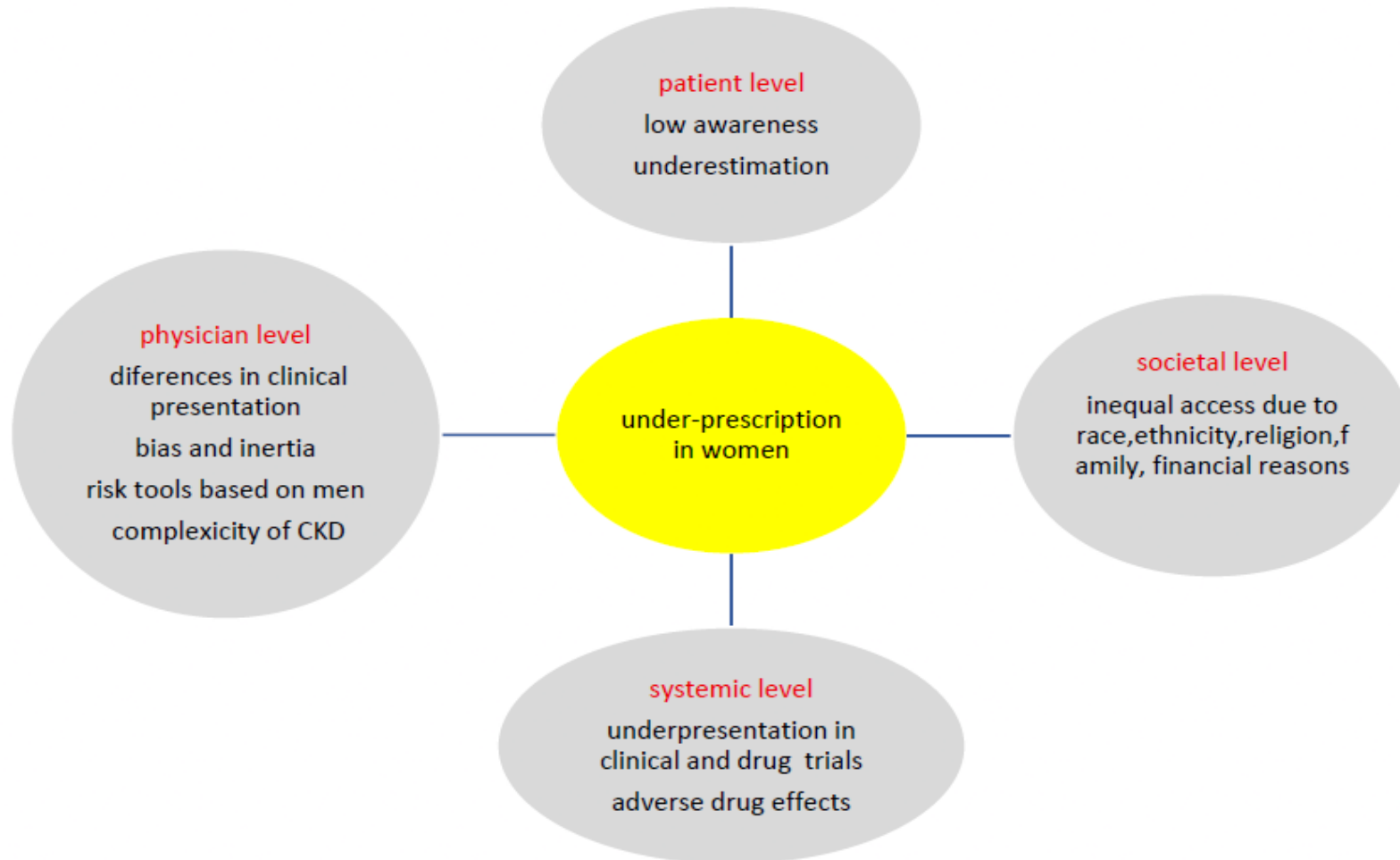
- Υψηλότερος κίνδυνος **τραυματισμού, ανθρωποκτονίας, επαγγελματικών εκθέσεων, δηλητηρίασης και κατάθλιψης**
- **Λιγότερο πιθανό** να χρησιμοποιούν προγράμματα ελέγχου και πρόληψης (π.χ. έλεγχος λευκωματινουρίας)
- **Χαμηλότερη συμμόρφωση** με μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή
- **Προ-αιμοκάθαρση ΧΝΝ** Χειρότερη συμμόρφωση με φαρμακευτική αγωγή, διατροφή και συμπεριφορά αναζήτησης υγειονομικής φροντίδας
- **Στην αιμοκάθαρση** Πιο πιθανό να συνεχίζουν **κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ**

Γυναίκες ΣΔ λιγότερη άσκηση, περισσότερη συμμόρφωση στην αγωγή, περισσότερες οικογενειακές υποχρεώσεις, λιγότερες επισκέψεις σε γιατρό

Υπο-εκπροσώπηση γυναικών στις μελέτες

Study Acronym	Medication	Women in Intervention Group, %	Women in Placebo/ Comparison Group, %
REIN ⁸⁷	ACE inhibitor (ramipril)	15	27
REIN follow-up ¹⁰⁰	ACE inhibitor (ramipril)	21	N/A
AASK ^{101,102}	ACE inhibitor (ramipril)	39	40
IDNT ¹⁰³	ARB (irbesartan)	35	37, 29
CREDENCE ¹⁰⁴	SGLT2 inhibitor (canagliflozin)	35	33
DECLARE-TIMI 58 ¹⁰⁵	SGLT2 inhibitor (dapagliflozin)	37	38
DAPA-CKD ⁸⁸	SGLT2 inhibitor (dapagliflozin)	33	33
DIAMOND ¹⁰⁶	SGLT2 inhibitor (dapagliflozin)	32	N/A
EMPA-KIDNEY ¹⁰⁷	SGLT2 inhibitor (empagliflozin)	33	33
REWIND ¹⁰⁸	GLP-1 receptor agonist (dulaglutide)	47	46
FLOW ¹⁰⁹	GLP-1 receptor agonist (semaglutide)	29	31
FIDELITY ¹¹⁰	Selective, nonsteroidal MRA (finerenone)	31	29
SONAR ¹¹¹	Endothelin A receptor antagonist (atrasentan)	25	27

Υπο-συνταγογράφηση φαρμάκων στις γυναίκες



Ιατρική ακριβεία ς

Γιατροί, ερευνητές, κριτές και εκδότες προσοχή στους ορισμούς, και στην ανάλυση δεδομένων βάσει φύλου

Ομότιμη εκπροσώπηση γυναικών σε μελέτες

Φαρμακευτικές μελέτες δόσεων στις γυναίκες